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

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

J-PreP・ガイドライン・メンバー

名前	地区	所属施設	職種
青柳裕之	千葉	東京女子医科大学八千代医療センター	医師
赤澤陽平	長野	長野赤十字病院	医師
阿部信一	東京	東京慈恵会医科大学学術情報センター	図書館員
諫山哲哉	京都	京都府立医科大学	医師
今井香織	神奈川	神奈川県立こども医療センター	医師
臼田東平	新潟	新潟大学	医師
巨田尚子	福井	福井大学	医師
大橋　敦	大阪	関西医科大学	医師
岡野恵里香	東京	東京慈恵会医科大学	医師
甲斐明彦	大阪	愛染橋病院	医師
加藤丈典	イギリス	ロンドン大学	医師
金井祐二	福島	福島県立医科大学	医師
川北理恵	静岡	静岡市立静岡病院	医師
川瀬昭彦	熊本	熊本市民病院	医師
熊谷　健	和歌山	和歌山医科大学	医師
郷　勇人	福島	福島県立医科大学	医師
小谷　牧	神奈川	神奈川県立こども医療センター	医師
古畑律代	福井	福井大学	医師
小林正樹	北海道	北海道立子ども総合医療・療育センター	医師
小林正久	東京	東京慈恵会医科大学	医師
小林　玲	新潟	新潟市木戸病院	医師
佐久間理奈	埼玉	川口市立医療センター	医師
佐藤義朗	愛知	名古屋大学	医師
白石　淳	大阪	大阪府立母子保健総合医療センター	医師
杉浦崇浩	アメリカ	マサチュ-セッツ総合病院	医師

名前	地区	所属施設	職種
杉浦　弘	静岡	聖隷浜松病院	医師
春原大介	東京	東京医科大学	医師
諏訪敏幸	大阪	大阪大学生命科学図書館	図書館員
高野　勉	大阪	愛仁会千船病院	医師
高橋大二郎	福岡	産業医大小児科	医師
高見　剛	東京	東京医科大学	医師
滝　敦子	東京	東京医科歯科大学	医師
田仲健一	熊本	熊本大学	医師
田村明子	鳥取	鳥取県立中央病院	医師
千葉洋夫	宮城	仙台赤十字病院	医師
徳増裕宣	京都	京都大学大学院　臨床研究者養成コース	医師
徳力周子	福井	福井大学	医師
豊島勝昭	神奈川	神奈川県立こども医療センター	医師
長島達郎	東京	東京慈恵会医科大学	医師
長屋　建	北海道	旭川医科大学	医師
新津健裕	カナダ	トロント小児病院	医師
西澤和子	大阪	大阪府立母子保健総合医療センター	医師
西田俊彦	京都	京都大学	医師
西原正泰	大阪	大阪府立母子保健総合医療センター	医師
野崎昌俊	大阪	大阪府立母子保健総合医療センター	医師
坂野公彦	大阪	淀川キリスト教病院	医師
平野慎也	大阪	大阪府立母子保健総合医療センター	医師
福岡敏雄	岡山	倉敷中央病院	医師
増谷　聡	埼玉	埼玉医科大学	医師
増本健一	静岡	静岡県立こども病院	医師
三ツ橋偉子	長野	長野県立こども病院	医師
南　宏尚	大阪	高槻病院	医師

名前	地区	所属施設	職種
森　臨太郎	イギリス	英国国立母子保健共同研究所	医師
森丘千夏子	埼玉	川口市立医療センター	医師
山川　勝	兵庫	神戸市立中央市民病院	医師
山口直人	埼玉	川口市立医療センター	医師
山村玲理	京都	京都府立大学	医師
山本　裕	岐阜	岐阜県総合医療センター	医師
横山晃子	長野	長野県立こども病院	医師
横山岳彦	愛知	名古屋第二赤十字病院	医師
芳本誠司	兵庫	兵庫県立こども病院	医師
与田仁志	東京	日本赤十字社医療センター	医師

(50 音順、敬称略、所属先はガイドライン作成当時)

総意形成委員会メンバー

氏名	職種	地方	都道府県	所属
作地雪子	患者・家族	関東		神奈川県立こども医療センター患者家族
池田智文	新生児科	北海道東北	青森	青森県立中央病院新生児集中治療部門
本田義信	新生児科	北海道東北	福島	いわき共立病院小児科
斎藤朋子	新生児科	北海道東北	新潟	長岡赤十字病院小児科
國方徹也	新生児科	関東	埼玉	埼玉医科大学総合医療センター小児科
中野玲二	新生児科	関東	東京	愛育病院新生児科
吉田丈俊	新生児科	中部	富山	富山大学医学部付属病院小児科
横塚太郎	新生児科	中部	愛知	名古屋第一赤十字病院新生児科
明貝路子	新生児科	中部	静岡	静岡市立清水病院小児科
三﨑泰志	新生児科	近畿	奈良	近畿大学医学部奈良病院小児科
池上　等	新生児科	近畿	大阪	淀川キリスト教病院小児科
丹羽房子	新生児科	近畿	京都	京都大学医学部付属病院小児科
大野智子	新生児科	中国四国	岡山	倉敷中央病院小児科
瀧聞浄宏	小児循環器科	甲信越	長野	長野県立こども病院循環器科
金子幸裕	心臓血管外科	関東	東京	日本赤十字社医療センター心臓血管外科
奥村　静	看護師	関東	東京	慈恵医科大学附属病院NICU
菅谷　毅	薬剤師	関東	神奈川	神奈川県立こども医療センター薬剤科
豊島勝昭	J-PreP	関東	神奈川	神奈川県立こども医療センター
森臨太郎	J-PreP	近畿	大阪	大阪府立母子保健総合医療センター

（50 音順、敬称略、所属先はガイドライン作成当時）

このガイドラインの版権は日本未熟児新生児学会が所持しています。許可なく印刷や、転載することは禁じられています。ガイドラインは下記ホームページからダウンロードできますが、新生児医療の向上のために、個人的なあるいは少数グループ内での使用ではなく、大量に印刷(たとえば15 部以上)などを考えている方は、お手数ですが、下記の事務局までご連絡ください。

このガイドラインを引用される際には、下記の記述を参考にしてください。

(バンクーバー・スタイルによる記述例)
J-PreP ガイドライン作成チーム. 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 2010. 東京: 日本未熟児新生児学会・標準化検討委員会; 2010. 508 p.

(英文の場合)
Japanese Preterm PDA Guideline Group (J-PreP Guideline Group). Clinical practice guideline for the management of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants, 2010. Osaka: Japan Society for Premature and Newborn Medicine; 2010. 508 p. (Japanese)

また、略称としては下記の名称をご使用ください。
(日本語)
J-PreP ガイドライン
(英語)
J-PreP guideline または Japanese Preterm PDA guideline

事務局:
日本未熟児新生児学会事務局
〒564-8580 大阪府吹田市広芝町 18-24
(株)メディカ出版社内 担当:山﨑

作成メンバーの利益相反の有無に関する宣言は巻末の付属資料 1 に示してあります。

緒 言

未熟児新生児学会＜医療の標準化検討委員会＞の発案で未熟児PDAの<根拠に基づく診療ガイドライン＞の作成に取り組んできました。その過程の中で、＜実践的なガイドライン＞を作成するためには様々な医療現場の意見に耳を傾けつつ、一緒に考えていくことが大切と気づきました。

全国各地で開催した<PDAとEvidenced based Medicine (EBM)に関する勉強会>や新生児医療関連のメーリングリストで一緒に考え行動して下さる協力者を随時募集させて頂きました。ガイドライン作成にはPDAに詳しい医師だけでなく、EBMやガイドライン作成に精通したリーダーが不可欠と感じ、英国国立母子保健共同研究所に所属していた森臨太郎先生にプロジェクトリーダーを御願いしました。使いたい人が作成に関わることでガイドラインはより実践的になるはずであり、作成段階から多くの若手医師に関わって頂きました。限られた予算と本来の業務のための時間的制約の中で多施設の共同作業を実現するためにはインターネットの活用が不可欠と考え、メーリングリストを活用し、Web上に共同作業場(SENJU)を構築しました。年代、地域、経験など様々なNICUの医師に加え、小児循環器医、EBMや臨床疫学に精通する医療者、基礎医学者、医学図書館員が趣旨に共感してくださり、最終的には41施設66名のJ-PreP (Japanese Preterm PDA)ガイドラインチームでこのガイドラインを完成するに至りました。

全国アンケート結果を基に設定した未熟児PDAに関する18の＜Clinical Question(CQ)>に対して、延べ2322研究を批判的吟味して科学的根拠を確認しました。各CQについてJ-PreP内で根拠を踏まえて討論を重ね、コンセンサスを得て仮推奨を作成したうえで、デルフィ変法による総意形成会議、学会ワークショップ発表、パブリックコメント募集と＜透明性と公平性＞を大切に推敲を重ねた33の推奨からなるガイドラインです。

ガイドラインはマニュアルのように＜細かな指示＞はなく、＜考え方＞を情報提示するものです。研修医や診療経験の少ない医師が未熟児PDAに直面したときに、専門家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＞を伝えるものです。ガイドラインを診療の傍らで<根拠の情報源>としてご活用していただき、それぞれの目の前の患者さんの状態・状況にあった診療方針の決定に役立てて頂けることを願っております。

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＞です。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ません。根拠が明らかでない問題に対して、施設内の医療スタ

ッフや多施設の医療者と協力し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＞はあります。このJ-PrePガイドラインの作成の過程・内容を<話し合いの叩き台>にして未来の未熟児PDA診療を含めた新生児医療を多くの皆様と一緒に考え、共に行動していけることを願っております。

2009 年 11 月 7 日　J-PreP (Japanese Preterm PDA)ガイドライン　豊島勝昭

推奨の一覧

全推奨文一覧

	クリニカル・クエスチョンと推奨文	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。	B
No.2	未熟児動脈管開存症の発症予防の観点からも、新生児呼吸窮迫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。	A
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。	C
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、出生前母体ステロイド投与が奨められる。	C
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、合併症のリスクを充分考慮し、使用に関しては慎重な検討が奨められる。	B
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	C
	・予防的サーファクタント投与	C
	・高頻度振動換気法	C
	・同期的間欠的強制換気法	C
	・従量式換気法	C
	・一酸化窒素吸入療法	C
	・持続的陽圧換気(DPAP、N-CPAP)	C
	・permissive hypercapnia	C
	・吸入ステロイド療法	C
	・甲状腺ホルモン製剤	C

	クリニカル・クエスチョンと推奨文	推奨グレード
	・ドパミン ・脂肪製剤 ・アルブミン製剤 ・光線療法 ・モルヒネ	C C C C C
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。	B
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。	C
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。	B
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。	B
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？**	

	クリニカル・クエスチョンと推奨文	推奨グレード
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、0.1-0.2mg/kg/回を 12-24 時間毎に連続 3 回までの静脈内投与が奨められる。	B
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。	C
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。	C
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。	B
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。	C
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。	C
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？**	

	クリニカル・クエスチョンと推奨文	推奨グレード
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。	B
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。	B
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。	C
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。	C
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的か？**	
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。	B
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。	C
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 を投与に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。	B
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。	B
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。	B

	クリニカル・クエスチョンと推奨文	推奨グレード
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。	C
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。	C
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。	C
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外科的結紮術を決定することを奨める。	C

目 次

緒言・・・

付 6.　パブリックコメント・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・471
付 7.　アンケート調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・475
付 8.　インドメタシン予防投与に関するメタ分析・・・・・・・・・・・・・・・・・・492
付 9.　手術経験数と成績に関するデータ解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・497
付 10.　ガイドラインの導入効果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・500
付 11.　発表資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・503

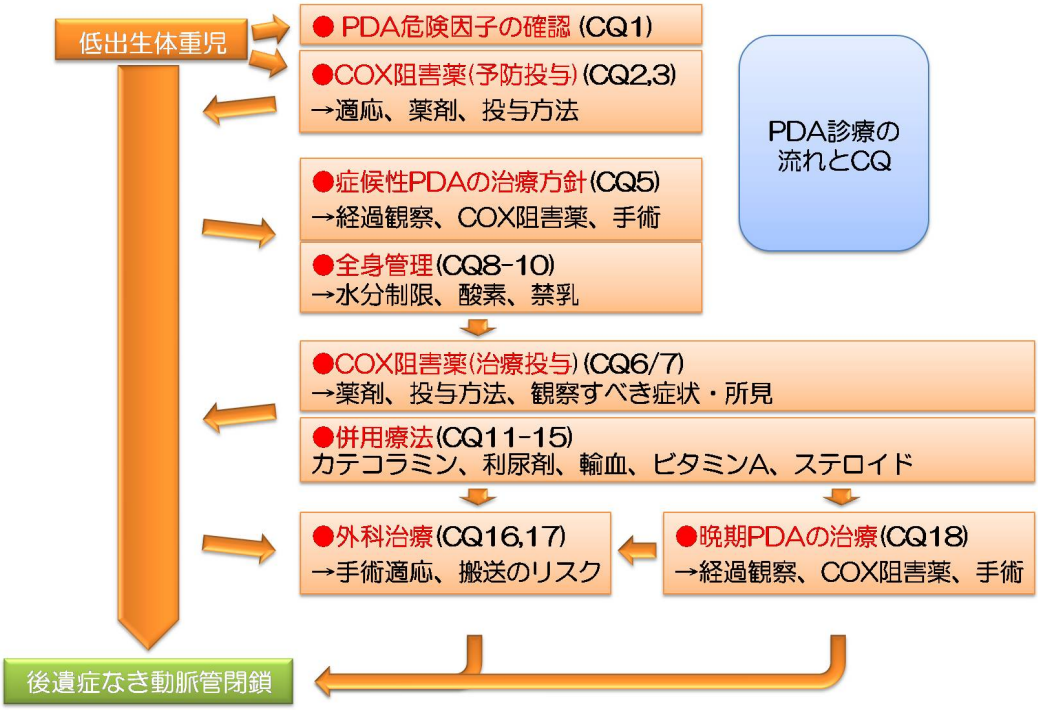
略語：

COX:シクロオキシゲナーゼ

CQ:クリニカル・クエスチョン

PDA:動脈管開存症

1．未熟児動脈管開存症に関する診療の流れ、およびクリニカル・クエスチョン



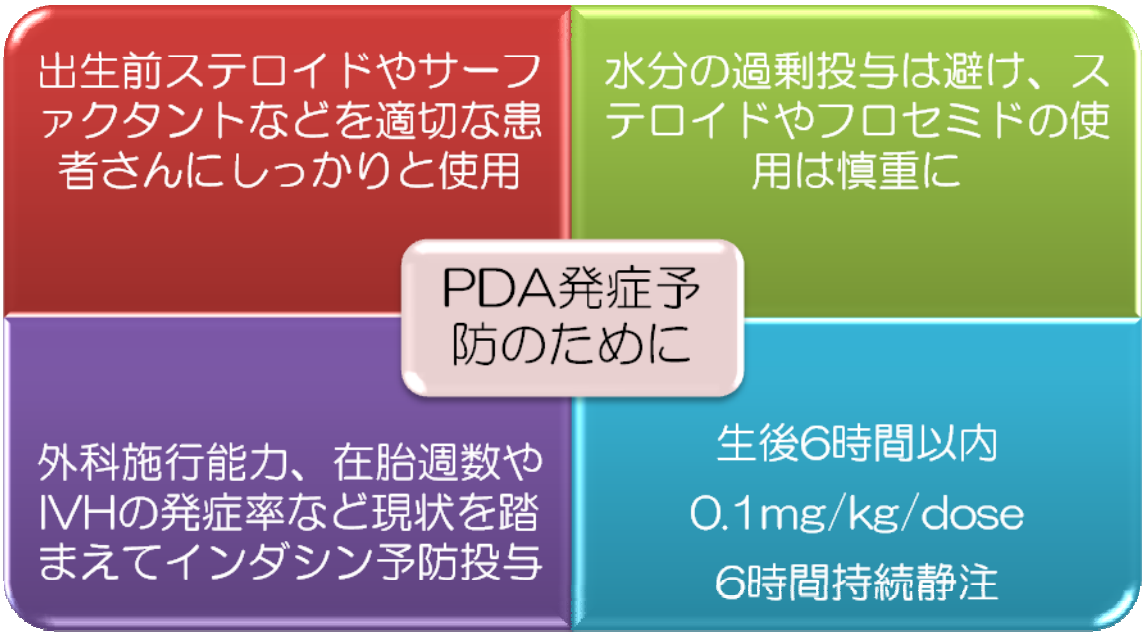
未熟児 PDA の診療の流れに沿って、危険因子・未熟児 PDA に対する予防的薬物投与・診断・治療・全身管理・併用療法・手術・再開存の治療方針に関する 18 のクリニカル・クエスチョンを策定した。

- 危険因子：介入可能な因子を検討した(CQ1)。
- 未熟児 PDA に対する予防的薬物投与：COX 阻害薬の適応、種類、投与方法について検討した(CQ2,3)。
- 診断：ランダム化比較試験およびシステマティック・レビューに限定し検討した結果、診断は治療法によって異なるため、それぞれの治療法のところに記載していることを踏まえ、今回は「診断」として示さない判断とした。
- 治療：経過観察、COX 阻害薬投与、手術について検討(CQ5)。COX 阻害薬に関し、治療の適応や投与方法、観察項目について検討した(CQ6,7)。
- 全身管理：経腸栄養、酸素投与、水分投与量について検討した(CQ8-10)。
- 併用療法：カテコラミン・利尿薬・輸血・ビタミン A・ステロイドについて検討した(CQ11-15)。

- 手術：治療基準、手術施設選択について検討した(CQ16,17)。
- 晩期未熟児 PDA の治療：経過観察、内科治療、手術について検討した(CQ18)。

2. ガイドライン

2-1. 発症予防のまとめ



推奨リスト

CQ1
未熟児動脈管開存症の危険因子は何か？

N0.1	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。【推奨グレード B】
No.2	未熟児動脈管開存症の発症予防の観点からも、新生児呼吸窮迫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。【推奨グレード A】
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。【推奨グレード C】
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、出生前母体ステロイド投与が奨められる。【推奨グレード C】
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、合併症のリスクを充分考慮し、使用に関しては慎重な検討が奨められる。【推奨グレード B】

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	【推奨グレード C】
	・予防的サーファクタント投与	【推奨グレード C】
	・高頻度振動換気法	【推奨グレード C】
	・同期的間欠的強制換気法	【推奨グレード C】
	・従量式換気法	【推奨グレード C】
	・一酸化窒素吸入療法	【推奨グレード C】
	・持続的陽圧換気（DPAP,N-CPAP)	【推奨グレード C】
	・permissive hypercapnia	【推奨グレード C】
	・吸入ステロイド療法	【推奨グレード C】
	・甲状腺ホルモン製剤	【推奨グレード C】
	・ドパミン	【推奨グレード C】
	・脂肪製剤	【推奨グレード C】
	・アルブミン製剤	【推奨グレード C】
	・光線療法	【推奨グレード C】
	・モルヒネ	【推奨グレード C】

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？

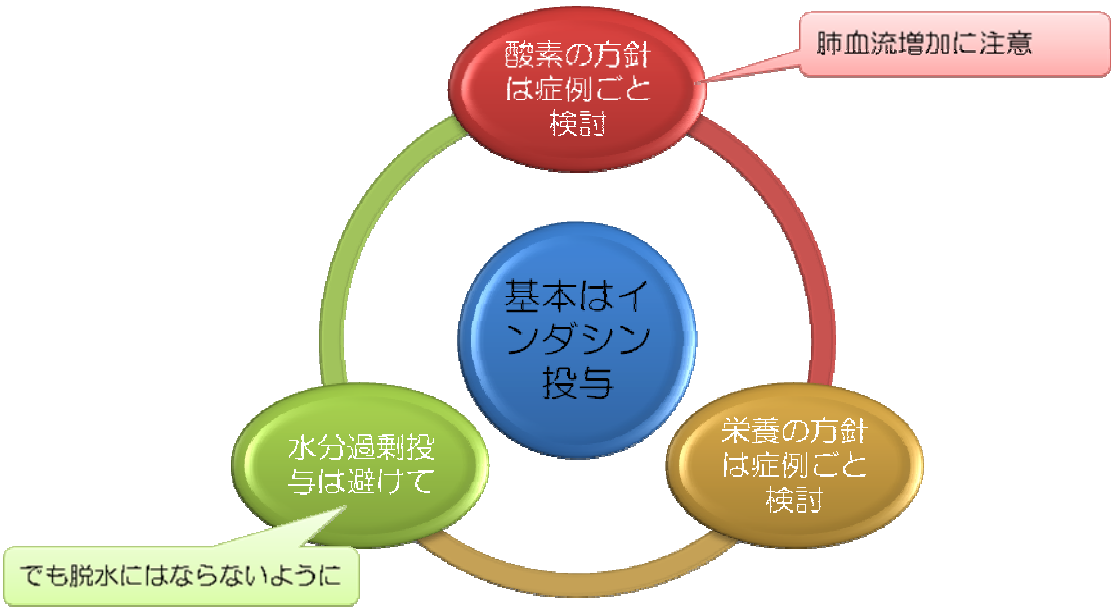
No.7	未熟児動脈管開存症を予防するために、生後早期にインドメタシンを投与することは奨められる。ただし、動脈管閉鎖術の施行能力、在胎週数・出生体重毎の症候性未熟児動脈管開存症や脳室内出血の発症率などを、各施設で評価した上で、投与適応を検討することが大切である。	【推奨グレード A】
No.8	未熟児動脈管開存症予防のためのイブプロフェン投与は奨められない。	【推奨グレード A】

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。 【推奨グレード B】
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 0.1 mg/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。 【推奨グレード C】

2-2. 初期治療のまとめ



推奨リスト

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。【推奨グレード B】
	症候性未熟児動脈管開存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。【推奨グレード B】

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。【推奨グレード C】

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。【推奨グレード C】

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。　【推奨グレード B】

2-3.　併用療法のまとめ

推奨リスト

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。	【推奨グレード 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、0.1-0.2 mg/kg/回を 12-24 時間毎に連続 3 回までの静脈内投与が奨められる。	【推奨グレード B】
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。	【推奨グレード C】

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) 【推奨グレード A】
	・ 尿量、血糖値、血清ナトリウム値(治療的投与時) 【推奨グレード 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。 【推奨グレード C】
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。 【推奨グレード B】

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。 【推奨グレード B】
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。 【推奨グレード C】
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。 【推奨グレード C】

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的か？？

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。 【推奨グレード B】

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。 【推奨グレード C】

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 を投与にしないことに比べてより効果的か？

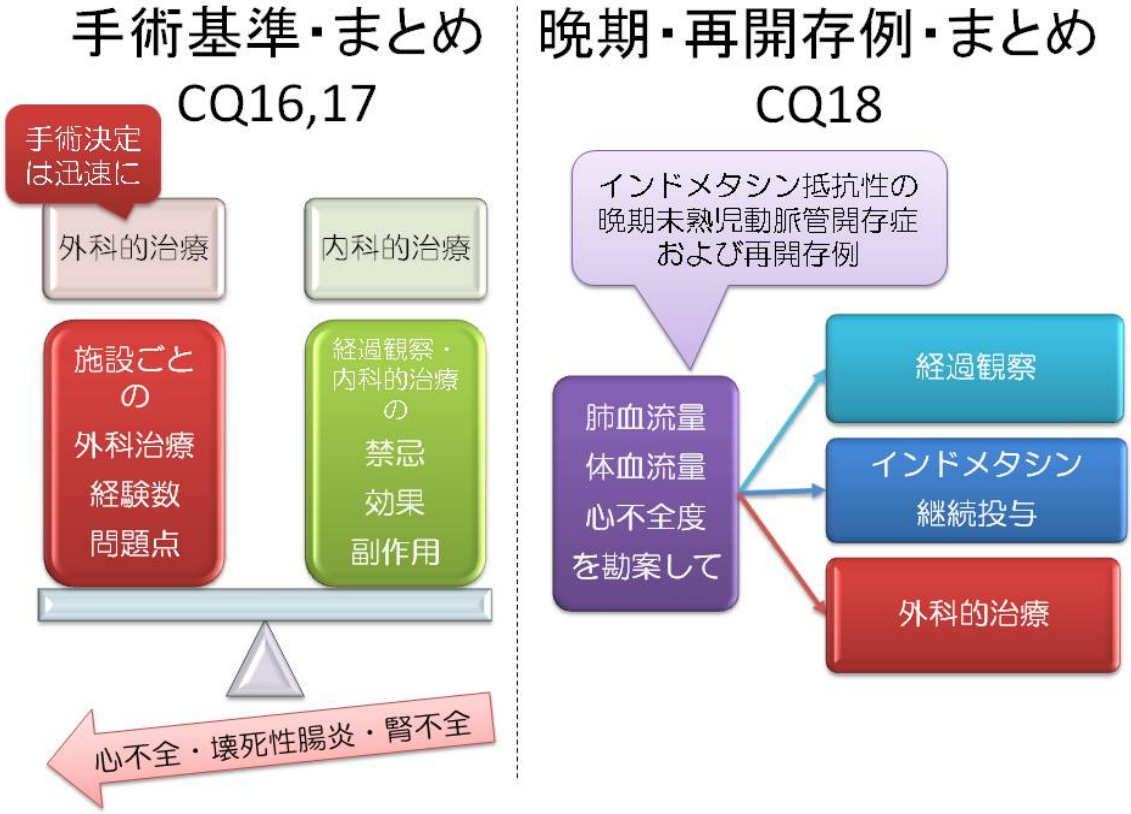
No.27	未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、一律のビタミン A の併用は奨められない。【推奨グレード B】

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(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？

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。【推奨グレード B】
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 20 mg/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。【推奨グレード B】

2-4. 晩期の治療のまとめ



推奨リスト

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内科的治療(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。【推奨グレード C】
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。【推奨グレード C】

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。【推奨グレード C】

CQ18
インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の未熟児動脈管開存症について、経過観察・インドメタシン継続・外科治療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。【推奨グレード C】
	・　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シクロオキシゲナーゼ 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、シクロオキシゲナーゼ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。

3. 推奨の根拠

3-1. 発症予防

CQ1
未熟児動脈管開存症の危険因子は何か？

N0.1	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。	【推奨グレード B】
No.2	未熟児動脈管開存症の発症予防の観点からも、新生児呼吸窮迫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。	【推奨グレード A】
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。	【推奨グレード C】
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、出生前母体ステロイド投与が奨められる。	【推奨グレード C】
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、合併症のリスクを充分考慮し、使用に関しては慎重な検討が奨められる。	【推奨グレード B】
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	【推奨グレード C】
	・予防的サーファクタント投与	【推奨グレード C】
	・高頻度振動換気法	【推奨グレード C】
	・同期的間欠的強制換気法	【推奨グレード C】
	・従量式換気法	【推奨グレード C】
	・一酸化窒素吸入療法	【推奨グレード C】
	・持続的陽圧換気（DPAP,N-CPAP)	【推奨グレード C】
	・permissive hypercapnia	【推奨グレード C】
	・吸入ステロイド療法	【推奨グレード C】

・甲状腺ホルモン製剤	【推奨グレード C】
・ドパミン	【推奨グレード C】
・脂肪製剤	【推奨グレード C】
・アルブミン製剤	【推奨グレード C】
・光線療法	【推奨グレード C】
・モルヒネ	【推奨グレード C】

背景

未熟児 PDA の発症には母体および児の様々な周産期因子、生後早期の管理方法など多くの因子が関与すると考えられている。その発症予防には可能な限り危険因子を減らすことが重要であり、これまでも発症に関する出生前後の危険因子については臨床研究で検討されている。

今回は、下記の介入可能な 18 の暴露因子に限定して、網羅的検索を行い、系統的に批判的吟味を行い、科学的根拠をまとめた。

『出生前因子』 出生前母体ステロイド投与、臍帯の後期結紮

『出生後因子』 サーファクタント、高頻度振動換気法、同期的間欠的強制換気、従量式換気、一酸化窒素吸入、持続的陽圧換気(DPAP,N-CPAP)、permissive hypercapnia、出生後ステロイド、甲状腺ホルモン製剤、ドパミン、利尿薬、水分過剰投与、脂肪製剤、アルブミン製剤、光線療法、モルヒネ

危険因子の科学的根拠のまとめ

[1] 出生前母体ステロイド投与

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、3 編のランダム化比較試験について検討した。

Amorim らの研究 [1)]では、重症子癇前症に対するコルチコステロイド投与による呼吸窮迫症候群の回避を検討したものである。在胎 26-34 週で出生した児を対象としており、各群 100 名ずつで検討した。プラセボ投与群に比べるとコルチコステロイド投与による未熟児 PDA の発症はリスク比 0.27, 95%信頼区間[0.08, 0.95], NNT 13 であった。

在胎24週以上32週未満の切迫徴候があり、子宮収縮と子宮頚部変化(軟化、開大、頚管口2-5cm)あるいは子癇前症が認められるものを対象にしたEronenらの研究[2)]では、デキサメサゾン投与群(28名)とプラセボ群(29名)で比較した。投与群はプラセボ群に比べ、有意に出生在胎週数が若く、出生体重も小さく、2群間の背景に有意差があった。在胎30週以下では、投与群(17名)とプラセボ群(11名)で未熟児PDAの発症はリスク比 0.64, 95%信頼区間[0.46, 0.92], NNT 3であった。そのうち、無治療の症例は0 vs 9%(死亡症例)、インドメタシン投与症例は100% vs 82%、リスク比 0.79, 95%信頼区間[0.51, 1.24]、インドメタシン投与および動脈管閉鎖術を行った症例は0 vs 9%で、インドメタシン投与または動脈管閉鎖術を行ったPDAのリスク比は0.71, 95%信頼区間[0.48, 1.06]であった。在胎30週以上35週未満では、投与群(11名)とプラセボ群(18名)で未熟児PDA発症はリスク比 0.82, 95%信頼区間[0.26, 2.62]で有意差なく、そのうち、インドメタシン投与症例はリスク比 0.82, 95%信頼区間[0.26, 2.62]、閉鎖術症例は両群とも認められなかった。

Moralesらの研究[3)]は、妊娠26-34週の単胎で、前期破水を合併した妊婦を対象に無投与群(group I)、コルチコステロイドの投与群(group II)、抗生剤投与群(group III)、抗生剤およびコルチコステロイド投与群(group IV)に分けて比較検討した。対象症例は165名で、コルチコステロイドの投与の有無で比較すると、未熟児PDAの発症は投与群(group II+IV)と非投与群(group I+III)ではリスク比 0.32, 95%信頼区間[0.12, 0.85], NNT 9であり、group別での比較では、group I、II、III、IVでは17 vs 3 vs 19 vs 9 %で有意差はなかった。

科学的根拠のまとめ

母体合併症(重症子癇症や前期破水)の症例の検討のみで、切迫早産だけの母体での検討はなされていない。いずれの研究においても、在胎31-34週以前の早産が予測される場合、出生前母体ステロイド投与は未熟児PDAの発症率を有意に減少させる結果であった。

科学的根拠から推奨へ

基礎研究ではグルココルチコイドはプロスタグランジン合成を阻害し、動脈管の筋層のプロスタグランジンE2の感受性を低下させ、動脈管を閉鎖させる作用があるといわれている。
今回の検討では、在胎34週未満の早産が予測される状況では、出生前母体ステロイド投与によって未熟児PDAの発症は有意に減少することが示唆された。

参考文献

1. Amorim MM, Santos LC, Faúndes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(5):1283-8.
2. 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.
3. 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):721-6.

[2] 臍帯の後期結紮

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、ランダム化比較試験[1)] 1 編で検討した。

対象は出生体重 501-1250g、在胎期間 24 週以上 29 週未満の早産児 32 例で、臍帯を後期結紮した群とそうでない群で未熟児 PDA 発症の比較をすると、リスク比 0.67, 95%信頼区間[0.23, 1.92]であった。

科学的根拠のまとめ

臍帯の後期結紮が未熟児 PDA の発症に影響するという科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

臍帯の後期結紮は循環血液量を増し、生後の循環動態の安定が得られ、生後早期の貧血も回避できるという報告が散見されるが、臍帯の後期結紮による未熟児 PDA への影響についての質の高い科学的根拠は得られなかった。

参考文献

1. Ibrahim HM, Krouskop RW, Lewis DF, Dhanireddy R. Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. J Perinatol. 2000;20(6):351-4.

[3] サーファクタント投与

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、8 編のシステマティック・レビューと、5 編のランダム化比較試験で検討を行った。

『呼吸窮迫症候群の発症の有無に関わらないサーファクタント投与』

呼吸窮迫症候群(RDS)の発症の有無にかかわらずサーファクタント(STA)を投与した研究はシステマティック・レビューで 2 編、ランダム化比較試験が 2 編であった。

在胎 30 週未満の早産児、988 名を対象にした Soll らのシステマティック・レビュー[1)]は、1985-1991 年に出版された 8 編のランダム化比較試験でメタ分析を行った。STA の投与による未熟児 PDA の発症を無投与群と比較検討したところ、未熟児 PDA の発症率に差を認めるという質の高い科学的根拠は見出せなかった (リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.94, 1.24]、リスク差 0.03, 95%信頼区間[-0.03, 0.09])。

在胎 30 週未満の早産児、1560 名を対象にした Soll らのシステマティック・レビュー[2)]では、1984-1991 年の 7 編のランダム化比較試験でメタ分析を行った。STA の投与による未熟児 PDA の発症を無投与群に対し検討したところ、未熟児 PDA の発症率に差を認めるという質の高い科学的根拠は見出せなかった。(リスク比 1.11, 95%信頼区間[1.00, 1.22]、リスク差 0.05, 95%信頼区間[0.00, 0.10])。

Gortner らのランダム化比較試験[3)]は、ドイツの 7 施設、25-30 週の児 110 名を対象と、STA 投与の有無で比較を行っている。STA 投与によって、未熟児 PDA の発症に有意差を認めなかった (9/34 vs 14/35 名、リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.33, 1.32])。

Corbet らの研究[4)]は、米国の単施設において、700-1350g の児、218 名に対して、STA の投与の有無で比較検討した。STA 投与の有無で、未熟児 PDA の発症に有意差を認めなかった (97/109 vs 93/109 名、リスク比 1.04, 95%信頼区間[0.94, 1.16])。

『呼吸窮迫症候群の児のみを対象にサーファクタントを投与』

RDS の児のみを対象に STA を投与した研究はシステマティック・レビューで 6 編、ランダム化比較試験が 3 編であった。そのうち STA の投与の有無による未熟児 PDA 発症の差を検討できる研究はシステマティック・レビューで 2 編、ランダム化比較試験が 3 編であり、STA の投与法による未熟児 PDA 発症の差について検討できる研究はシステマティック・レビューで 4 編であった。

RDS の児、2328 名を対象とした Soll らのシステマティック・レビュー[5)]は、1991-1995 年の 5 編のランダム化比較試験でメタ分析を行った。合成 STA の投与の有無による未熟児 PDA の発症を比較検討したところ、リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.84, 0.97]、リスク差 -0.06, 95%信頼区間[-0.10, -0.02]、NNT 17 であり、合成 STA 投与によって未熟児 PDA が減少したという結果が得られた。同研究内で脳室内出血の危険性・新生児死亡率の減少など他の症状の改善も認めたとも記載されており、RDS に対する合成 STA 投与は有用と考えられる。

7 編のランダム化比較試験をメタ分析した Hennnes らの研究[6)]では、RDS の児、540 名を抽出し、STA の投与による未熟児 PDA の発症を無投与群に対し検討したところ、未熟児 PDA の発症率はリスク差 0.07, 95%信頼区間[-0.06, 0.2]であり、未熟児 PDA の発症率に差を認めるという質の高い根拠は見出せなかった。なお、この研究は Cochran's Q テストで Q=13.6 (p=0.03)と異質性が高かった。

Fujiwara らの日本での多施設研究[7)]は、100 名で検討しており、未熟児 PDA の発症率は出生体重 750-1749g では、46 vs 37%, リスク比 1.25, 95%信頼区間[0.78, 2.01]、出生体重 750-1249g では 50 vs 36%, リスク比 1.38, 95%信頼区間[0.70, 2.72]であった。

Reller らによる米国の 36 名を対象としたランダム化比較試験[8)]では、未熟児 PDA による心雑音 13/22 (59%) vs 4/14 (29%), リスク比 2.07, 95%信頼区間[0.84, 5.08]、インドメタシン治療 10/22 (45%) vs 6/14 (43%), リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.50, 2.27]、早期閉鎖 9/17 (53%) vs 6/12 (50%), リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.51, 2.18]であった。

Heldt らのランダム化比較試験[9)]では、米国の単施設において、在胎 24-29 週、出生体重 450-1580g の児 61 名を対象としたものである。STA 投与の有無による未熟児 PDA の発症率は 41/49 (84%) vs 6/12 (50%), リスク比 1.67, 95%信頼区間[0.94, 2.99]という結果で、未熟児 PDA の発症に差を認めるという質の高い根拠は見出せなかった。

Stevens らのシステマティック・レビュー[10)]では、37 週未満の RDS の発症した児または 32 週未満の RDS 発症リスクの高い児に対し、早期 STA 投与を行い短期間の人工呼吸管理を行った場合と、選択的に STA 投与を行った後も人工呼吸管理を継続した場合を STA の自然抽出、合成に関係なく比較検討したもので、2002-2005 年の 4 編の研究でメタ分析を行った。症例は 250 名で早期投与・早期抜管群(生後 15 分以内に STA 投与を行い、1 時間以内に抜管、nasal CPAP に移行した場合)と、選択的投与・挿管継続群(STA が必要と判断・投与された症例で、投与後も 1 時間以上人工呼吸管理を行った場合)で全体では未熟児

PDA の発症率に差を認めるという質の高い科学的根拠は見出せなかった(人工呼吸管理継続群に対する早期 STA 投与・早期抜管群の未熟児 PDA の発症：リスク比 1.52, 95%信頼区間[0.90, 2.57]、リスク差 0.08, 95%信頼区間[-0.02, 0.17])。但し、必要とした FiO_2 で層別化すると、FiO_2 が 0.45 以下の場合リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.3, 1.78]、リスク差 -0.10, 95%信頼区間[-0.35, 0.15]、FiO_2 が 0.45 より高い時のリスク比 2.15, 95%信頼区間[1.09, 4.23]、リスク差 0.12, 95%信頼区間[0.02, 0.22]と FiO_2 高値が必要な症例では、早期 STA 投与・早期抜管とするよりも、継続した人工呼吸管理が未熟児 PDA 発症のリスクを減少させた(NNT 9)。

Yost らのシステマティック・レビュー[11)]では、RDS の発症リスクの高い児に対し、STA の予防投与と RDS を発症した場合の選択的投与を比較した 4 編のランダム化比較試験(1992-1998 年出版)をメタ分析したものである。RDS の早産児 3469 名に対して、合成および自然抽出 STA 各々、また両者を併せた場合、STA を生後 2 時間以内に予防投与しても未熟児 PDA の発症率に差を認めるという質の高い根拠は見出せなかった(合成 STA：3120 名、2 編のランダム化比較試験　リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.84, 1.40] 、自然抽出 STA：349 名、2 編のランダム化比較試験　リスク比 1.17, 95%信頼区間[0.78, 1.76]。両 STA：3469 名、4 編のランダム化比較試験　リスク比 1.03, 95%信頼区間[0.92, 1.15]、リスク差 0.01, 95%信頼区間[-0.02, 0.02])。

Soll らのシステマティック・レビュー[12)]は、RDS を発症した児に対する STA の複数回投与と単数回投与との効果の比較を検討したものである。1991 年と 1992 年、2 編のランダム化比較試験でメタ分析を行っており、RDS の早産児、394 名において、未熟児 PDA の発症率は、リスク比 1.12, 95%信頼区間[0.93, 1.36]と、STA の投与回数で PDA の発症に差を認めるという質の高い根拠は見出せなかった。

RDS の有無にかかわらず STA を予防投与した児と、RDS を発症した児に対して選択的に投与した群とで未熟児 PDA の発症を比較検討した Soll らのシステマティック・レビュー[13)]では、6 編のランダム化比較試験(1991-1996 年出版)がメタ分析された。対象は在胎 24-30 週、2515 名で、STA の予防投与と選択的投与で未熟児 PDA の発症率は、リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.85, 1.09]、リスク差 -0.01、95%信頼区間[-0.04, 0.02]と、未熟児 PDA の発症率に差を認めるという質の高い根拠は見出せなかった。

科学的根拠のまとめ

症例を RDS に限った場合の STA 投与は未熟児 PDA を減少させるが、RDS の発症の有無に関わらない STA の予防投与は無投与群と比べ未熟児 PDA の発症率に差を認めるという質

の高い科学的根拠は見出せなかった。また STA 投与後の早期抜管は特に高濃度酸素(FiO_2＞0.45)を要する症例では未熟児 PDA を増悪させた。

科学的根拠から推奨へ

STA 投与により未熟児 PDA を増悪させる根拠はなく、むしろ RDS の児の STA 投与は未熟児 PDA を減少させ、STA 投与後の早期抜管は特に高濃度酸素(FiO_2＞0.45)を要する症例では未熟児 PDA を増悪させることから STA 投与による適切な治療が必要と考えられる。

参考文献

1. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000511.
2. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001079.
3. 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.
4. 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):245-9.
5. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001149.
6. 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):102-4. Erratum in: Am J Dis Child 1992;146(5):534.
7. 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):753-64.

8. 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):1017-20.
9. 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):305-10.
10. 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.
11. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001456.
12. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000141.
13. 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.

[4] 高頻度振動換気法

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、持続的強制換気と比較した 3 編のランダム化比較試験で検討した。いずれの研究も盲検化されていなかった。

RDS を呈する在胎 32 週未満の児(300 名)を対象にした研究 [1)]では、高頻度振動換気法管理下での未熟児 PDA の発症率はオッズ比 1.1, 95%信頼区間[0.97, 1.26]であった。

RDS を呈する在胎 35 週未満の児(91 名)を対象にした研究 [2)]では、高頻度振動換気法管理下での未熟児 PDA の発症率は、リスク比 1.12, 95%信頼区間[0.70, 1.81]であった。

出生体重 750g 以上の間質性肺気腫の早産児(144 名)を対象にした研究 [3)]では、高頻度振動換気法管理下での未熟児 PDA の発症率はリスク比 1.14, 95%信頼区間[0.52, 2.46]であった。

科学的根拠のまとめ

盲検化されていない比較研究のみで、早産児に対する生後早期からの高頻度振動換気法による未熟児 PDA への影響についての質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

換気条件によっては循環に影響を与えるとされるが，動脈管に対する直接の影響は明らかでない。高頻度振動換気法による未熟児 PDA への影響に関する質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. 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):219-26.
2. 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):1044-57.
3. 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.

[5] 同期的間欠的強制換気法

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1 編のランダム化比較試験 [1)]で検討した。

人工呼吸管理を受けた出生体重 500g 以上の新生児 327 例(1000ｇ未満: 90 例、1000-1499g: 92 例、 1500-2000g: 52 例、 2001g 以上: 93 例)を対象に、間欠的強制換気法(CMV)で管理した群と同期的間欠的強制換気法(SIMV)で管理した群に分け、CMV 群をコントロールとして SIMV による呼吸管理が未熟児 PDA の発症率に与える影響について検討した。

その結果、インドメタシン治療を要した未熟児 PDA の発症率は、

・1000g 未満で CMV 群 69%、SIMV 群 62% (リスク比: 0.90, 95%信頼区間[0.67, 1.22])
・1000-1499g で CMV 群 55%、SIMV 群 52% (リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.65, 1.40])
・1500-2000g で CMV 群 5%、SIMV 群 9% (リスク比 1.67, 95%信頼区間[0.65, 4.30])
・2001g 以上で CMV 群 2%、SIMV 群 4% (リスク比 1.96, 95%信頼区間[0.18, 20.9])
・全体で CMV 群 38%、 SIMV 群 38% (リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.76, 1.32])

全ての体重層で両群間において未熟児 PDA の発症率に有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

間欠的強制換気法の違いが症候性未熟児 PDA の発症率に影響を与えるかを検討したランダム化比較試験が 1 編見つかった。しかし、同期型が従来型と比較して未熟児 PDA に影響を与えるという科学的根拠は得られなかった。

科学的根拠から推奨へ

間欠的強制換気法として同期型、従来型の違いによる未熟児 PDA への影響は明らかではない。

参考文献

1. 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):453-63.

[6] 従量式換気法

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1 編のシステマティック・レビュー[1)]で検討した。

人工呼吸管理を要した新生児 160 例を抽出し、従圧式換気法で管理した群と従量式換気法で管理した群に分け、従圧式換気法をコントロールとした。3 編のランダム化比較試験でメタ分析を行ったところ、従量式換気法での未熟児 PDA の発症率はリスク比 0.83, 95%信頼区間[0.61, 1.14]で，統計学的有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

従量式換気法による呼吸管理による動脈管への直接の影響は明らかではない。今回の検討でも、従圧式換気法と従量式換気法を比較し、未熟児 PDA の発症率に有意差は認められなかった。従量式換気法が未熟児 PDA の発症率に影響するという質の高い科学的根拠は得られなかった。

科学的根拠から推奨へ

従量式換気法が従来の従圧式換気法と比較して未熟児 PDA の発症に影響を及ぼすか否かに関する質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD003666.

[7] 一酸化窒素吸入療法

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1 編のランダム化比較試験 [1)]で検討した。

対象は、在胎 32 週未満の児 860 名で、一酸化窒素群ではサーファクタント投与、人工換気を受けたにも関わらず、生後 6-48 時間に低酸素性呼吸不全が認められた場合、一酸化窒素吸入を開始し、コントロール群と比較した。一酸化窒素吸入量は 5-10ppm とし、一酸化窒素吸入群での未熟児 PDA の発症はリスク比 0.92, 95%信頼区間[0.77, 1.10]と有意差は認められなかった。

科学的根拠のまとめ

一酸化窒素吸入療法が未熟児 PDA の発症に影響に関する科学的根拠は得られなかった。

科学的根拠から推奨へ

基礎研究では在胎中期の動脈管開存にはプロスタグランジン E よりも一酸化窒素が強く作用している可能性が示唆されている。このため、一酸化窒素吸入療法が早産児の未熟児 PDA の発症に影響するかどうかは興味深いところである。しかしながら、一酸化窒素吸入療法が早産児の未熟児 PDA の発症に影響を与えるという科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. 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):318-23.

[8] 持続的陽圧換気(DPAP、N-CPAP)

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1 編のランダム化比較試験 [1)]について検討した。

対象は在胎 24-32 週で呼吸窮迫症候群(RDS)あるいは未熟肺で人工換気を要した児、58 例で、抜管後に呼吸状態が悪化した群と抜管直後から N-CPAP を装着する群とで比較検討した場合、前者での未熟児 PDA の発症率はリスク比 0.90, 95%信頼区間[0.66, 1.25]であった。

科学的根拠のまとめ

RDS のため人工換気を要した児において、抜管後に持続陽圧換気を開始するタイミングが未熟児 PDA に対する影響するかに関しての科学的根拠は見いだせなかった。

今回は、N-CPAP の有無による比較検討や気管内挿管を要さない児を対象とした検討ができておらず、また、対象患者の背景で RDS の罹患の有無や気管内挿管の有無についての比較検討がなされておらず、持続陽圧換気による呼吸管理そのものが未熟児 PDA の発症に影響するかどうかの科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

持続陽圧換気の有無や、RDS の罹患の有無による比較、気管内挿管の有無での比較などの検討がなされていない。持続陽圧換気そのものの未熟児 PDA への影響についても明らかではない。

参考文献

1. 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):F58-60.

[9] Permissive Hypercapnia(高二酸化炭素血症を許容する呼吸管理)

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1 編のランダム化比較試験 [1)]で検討した。

呼吸窮迫症候群の治療のため人工呼吸管理、サーファクタント療法が施行された出生体重 601-1250g の極低出生体重児 49 例を対象とし、動脈血ガス分析にて $PaCO_2$ 45-55mmHg かつ pH≧7.20 となるように人工呼吸管理した permissive hypercapnia 群と、同じく $PaCO_2$ 35-45mmHg かつ pH≧7.25 で管理したコントロール群に分け、permissive hypercapnia に準じた呼吸管理が未熟児 PDA の発症率に与える影響について検討した。その結果、未熟児 PDA の発症率は permissive hypercapnia 群 0%、コントロール群 12.0%で、両群間に有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

permissive hypercapnia に準じた呼吸管理が未熟児 PDA の発症に影響するという質の高い科学的根拠は得られなかった。

科学的根拠から推奨へ

Permissive hypercapnia に準じた呼吸管理の未熟児 PDA への生理学的影響は明らかではなく、未熟児 PDA への影響に関する質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. Pediatrics. 1999;104(5 Pt 1):1082-8.

[10] 出生後ステロイド投与

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、2 編のシステマティック・レビューと 1 編のメタ分析、6 編のランダム化比較試験で検討した。

『ステロイドの吸入と全身投与』

ステロイド吸入とステロイド全身投与を比較検討した研究は 2 編あった。

Shah らのシステマティック・レビュー[1)]では、ヨーロッパの国々で施行されたランダム化比較試験 1 編のみで検討されている。慢性肺疾患(CLD)の予防を目的とする吸入ステロイド投与と全身ステロイド投与を比較した研究で、対象は出生体重 1500g 以下あるいは在胎 32 週以下の人工換気を要している児(278 名)である。吸入ステロイド群ではブデソニド出生体重 500-1000g の児にはブデソニド 400μg/回を 1 日 2 回、出生体重 1000-1500g の児にはブデソニド 600μg/回を 1 日 2 回、12 日間、全身ステロイド投与群ではデキサメサゾン 0.5 mg/kg/日を 1 日 2 回、静脈注射あるいは内服投与で開始し、3 日間ずつ漸減し、12 日間投与施行。いずれも生後 72 時間以内に開始とした。全身投与群と比べると吸入ステロイド群では、未熟児 PDA の発症率はリスク比 1.64, 95%信頼区間[1.23, 2.17]、リスク差 0.21, 95%信頼区間[0.10, 0.33], NNT 5 と吸入ステロイド群で未熟児 PDA が有意に増加する結果であった。

Fok らの研究 [2)]は、呼吸窮迫症候群(RDS)を呈する早産児に対するコルチコステロイドの早期吸入のランダム化比較試験で、対象は在胎 32 週以下、出生体重 1.5kg 以下の人工換気を要する児で、全症例サーファクタント(STA)投与を施行している。投与群ではフルチカゾンを 2puff(250mcg/puff)の吸入を 12 時間毎に 2 週間施行。初回投与は生後 24 時間とした。コントロール群ではプラセボで行った。投与群(27 名)、コントロール群(26 名)の 2 群間で背景に有意差は認められなかった。未熟児 PDA の治療率は 17/27 vs 20/26 名で、オッズ比 0.51, 95%信頼区間[0.13, 1.97]であった。インドメタシン投与は 13/27 vs 19/26 名で、オッズ比 0.34, 95%信頼区間[0.09, 1.24]であった。動脈管閉鎖術施行例は 4/27 vs 1/26 名で、オッズ比 4.35, 95%信頼区間[0.38, 222.5]であった。

いずれの結果もフルチカゾン早期吸入が未熟児 PDA の発症に影響を与えるという結果は得られなかった。

『全身投与とプラセボあるいは無投与での比較』

ステロイド全身投与とプラセボあるいは無投与での比較検討した研究は、システマティック・レビューとメタ分析の研究が 1 編ずつと 5 編のランダム化比較試験の 7 編の研究であった。

気管支肺異形成症(BPD)予防に対するハイドロコルチゾンの効果をプラセボ投与と比較検討した Peltoniemi らのランダム化比較試験 [3)]では、出生体重 501-1250g、在胎 23±0 週から 31±0 週未満で、生後 24 時間以内に人工換気を要した児 51 名を対象とした。治療を要した未熟児 PDA の発症率はオッズ比 0.21, 95%信頼区間[0.06, 0.68], NNT 3 とハイドロコルチゾン群で有意に少なく、インドメタシン治療に至った症例もオッズ比 0.30, 95%信頼区間[0.09, 0.94], NNT 4 と有意に少なかった。しかし、本研究は、消化管穿孔という重篤な合併症をきたす症例が多かったため、試験期間中に中止している。

Watterberg らの研究 [4)]は、低用量のハイドロコルチゾン投与によって、生後早期の副腎不全を予防することで、BPD の発症率が改善するかを検討したランダム化比較試験である。対象は、出生体重 500-999g で、生後 12-48 時間の登録時に人工換気を行っている児 360 名で、プラセボ投与と比較検討した。ハイドロコルチゾン群で未熟児 PDA の発症はオッズ比 1.12, 95%信頼区間[0.74, 1.69]であり、出生体重や施設などの交絡因子を調整すると、オッズ比 1.02, 95%信頼区間[0.63, 1.66]であった。

人工換気を要した在胎 34 週未満、出生体重 2000g 未満の新生児を対象とした Halliday らのシステマティック・レビュー[5)]では、1024 名からなる 17 編の研究でメタ分析が行われた。コルチコステロイド(デキサメサゾンあるいはハイドロコルチゾン)の早期投与とプラセボ投与あるいは無投与での比較では、早期投与群での未熟児 PDA の発症は、リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.68, 0.83], NNT 10 であったが、神経学的長期予後は悪化するという報告も多く、このため未熟児 PDA の予防として、コルチコステロイドを一律に使用することは奨められないと考察されていた。

BPD 予防を目的とした生後早期のデキサメサゾン投与の効果を検討した Anttila らのランダム化比較試験 [6)]では出生体重 500-999g，在胎期間≦31.0 週，出生 4 時間後までに人工換気や酸素投与を要する児 109 名で検討した。未熟児 PDA の発症はプラセボ群と比較してデキサメサゾン群でリスク比 0.80, 95%信頼区間[0.54, 1.20]であった。なお、本研究は他研究の神経発達予後への悪影響の報告により試験期間中に中止となっている。

Arias らのシステマティック・レビュー[7)]では、CLD 予防目的で生後 15 日以内からデキサメサゾン投与の効果を検討した研究で、在胎 32 週未満、出生体重 2000g 未満の児 532 名を対象にした 5 編のランダム化比較試験でメタ分析をしており、未熟児 PDA の発症はデキサメサゾン投与群でリスク比 0.73, 95%信頼区間[0.40, 1.10]であった。デキサメサゾンの投与開始が生後 36 時間以内の研究(4 編)で検討すると、リスク比 0.61, 95%信頼区間[0.42, 0.88]となった。

The Vermont Oxford Network Steroid Study Group のランダム化比較試験[8)]では、人工呼吸管理中の出生体重 501-1000g、在胎 31 週未満の児 542 名を対象にデキサメサゾン投与とプラセボ投与を比較検討しており、未熟児 PDA の発症はリスク比 0.78, 95%信頼区間[0.63, 0.96], NNT 11 であった。また、インドメタシン投与症例は、リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.64, 0.86], NNT 6 と、デキサメサゾン投与は未熟児 PDA の発症を有意に減少させたが、消化管合併症が多い結果であった。

RDS に対して STA 投与を行った人工換気中の生後 12 時間以内の児 30 名を対象とした Morales らのランダム化比較試験[9)]では、プラセボ群に比し、デキサメサゾン群で未熟児 PDA の発症はオッズ比 0.21, 95%信頼区間[0.04, 1.05], NNT 3 であり、デキサメサゾン群に有利な結果であった。しかし、本研究では、児の副腎機能に関係なく試験し、母体ステロイド投与についての検討がなされていないことを考慮に入れて結果を解釈すべきと考えられた。

科学的根拠のまとめ

出生後のステロイドの全身投与による未熟児 PDA への影響については一定の結果は得られず、長期神経学的予後を考慮すると推奨できる治療法ではない。

一方、吸入ステロイド投与によって未熟児 PDA 発症率が有意に増加する研究もあるが、一定の結果は得られず、質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

基礎研究ではグルココルチコイドは、プロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジンE2の感受性を低下させ、動脈管の閉鎖を促進させる作用があると考えられている。今回の検討では、いずれも BPD や副腎不全予防のためのステロイド投与であり、8 編の研究中 5 編でグルココルチコイド投与によって未熟児 PDA の発症が有意に減少した。しかし、全身ステロイド投与については消化管の副作用や神経学的予後への悪影響によって試験を中止されていたものがあること、吸入ステロイドについては未熟児 PDA に対する影響が一定ではないことからも、十分な科学的根拠は得られなかった。

参考文献

1. 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.
2. 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):F203-8.
3. 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 high-risk infants. J Pediatr. 2005;146(5):632-7.
4. 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):1649-57.
5. 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.
6. 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):472-81.
7. Arias-Camison JM, Lau J, Cole CH, Frantz ID 3rd. Meta-analysis 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):167-74.
8. Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. Pediatrics. 2001;108(3):741-8.
9. 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):225-9.

[11] 甲状腺ホルモン製剤

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、3 編のシステマティック・レビューで検討した。

『一過性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン製剤の投与』

一過性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン製剤の投与に関する研究は、システマティック・レビュー1 編 [1)]のみであった。

本研究では、ランダム化比較試験 1 編のみで検討しており、対象は一過性甲状腺機能低下症を呈する出生体重 1250g 以下かつ在胎 25-28 週の早産児(23 名)で、甲状腺ホルモン製剤を投与した群とプラセボ群で比較した。投与群では日齢 15 よりサイロキシン 10mcg/kg/日の筋肉注射を約 7 週間施行し、1 週間後に血清 T4 の上昇が認められない場合は 15mcg/kg/日に増量した。投与群における未熟児 PDA の発症はリスク比 0.62、95%信頼区間[0.25, 1.56]と差を認めない結果であった。

『呼吸窮迫症候群に対する甲状腺ホルモン製剤の投与』

呼吸窮迫症候群(RDS)に対する甲状腺ホルモン製剤の投与に関する研究は、システマティック・レビュー1 編 [2)]のみであった。

ランダム化比較試験 1 編のみでの検討で、対象は在胎 32 週未満の RDS の児(50 名)で、甲状腺ホルモン製剤投与の有無での比較検討を行い、投与群では日齢 1 から L-triiodothyronine 50mcg/kg/日を 1 日 2 回、2 日間静脈注射し、コントロール群は無投与であった。投与群における未熟児 PDA の発症はリスク比 1.14, 95%信頼区間[0.50, 2.61]であった。なお、本研究では甲状腺機能の評価がなされていないところに注意が必要である。

『予防的甲状腺ホルモン製剤の投与』

予防的甲状腺ホルモン製剤の投与に関しては、システマティック・レビュー1 編 [3)]のみであった。

本研究では、3 編のランダム化比較試験をメタ分析しており、対象は在胎 32 週未満の早産児(287 名)であった。甲状腺ホルモン製剤の予防的投与は、生後 12-48 時間以内より thyroxine 8-20mcg/kg/日の静脈内投与で、無投与あるいはプラセボ投与と比較検討した。予防投与群における未熟児 PDA の発症はリスク比 0.71, 95%信頼区間[0.50, 1.02]で明らかな有意差はなく、神経学的予後などの改善は得られないという結果であった。

科学的根拠のまとめ

早産児において、予防投与を含めた一過性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン製剤の投与や RDS に対する甲状腺ホルモン製剤の投与が未熟児 PDA の発症に影響するという質の高い科学的根拠は得られなかった。

科学的根拠から推奨へ

現在のところ、動脈管への甲状腺ホルモンの作用は明らかではない。

予防投与を含めた一過性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン製剤投与や RDS に対する甲状腺ホルモン製剤の投与が未熟児 PDA の発症に影響するという質の高い科学的根拠は得られなかった。

参考文献

1. Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD005945.
2. Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD005946.
3. Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD005948.

[12] ドパミン

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、出生体重 1500g 未満あるいは在胎 32 週未満の低血圧を呈した児(38 名)を対象とした、ドパミン群とエピネフリン群で比較検討した 1 編のランダム化比較試験 [1)]で検討をした。

ドパミンは 2.5-10γ まで、エピネフリンは 0.125-0.5γ まで必要に応じて漸増した。未熟児 PDA の発症率はリスク比 2.22, 95%信頼区間[0.65, 7.61]と有意差はなかった。

科学的根拠のまとめ

低血圧を呈している早産児に対するドパミン投与群とエピネフリン投与群の比較では、未熟児 PDA の発症に差を認めるという科学的根拠は見いだせなかった。今回は、ドパミン投与とプラセボの比較検討をした研究は見出せなせなかった。

科学的根拠から推奨へ

低血圧を呈している早産児に対するドパミン投与が未熟児 PDA の発症に影響するという科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. 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):e1213-22.

[13] 利尿薬

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1 編のシステマティック・レビュー[1)]について検討をした。このシステマティック・レビューでは日齢 5 以前の呼吸窮迫症候群(RDS)の早産児に対する利尿薬投与の影響を調査した 5 編の単一施設で行われたランダム化比較試験のメタ分析を行なった。5 編は異質性が高いので、各々の研究について述べると、

① 生後 24 時間以内にフロセミド 1 mg/kg 静注を開始し、12 時間毎に 4 回静注した群とプラセボ群で比較検討した。

② 生後 24 時間以内にテオフィリン 1 mg/kg/日を 3 日間静注した群とプラセボ群で比較検討した。

③ フロセミドの予防投与群と頓用群で比較検討で、予防投与群では生後 24 時間以内に 1 mg/kg 投与を開始し、12 時間毎に 4 回投与した。頓用群では、浮腫・乏尿やうっ血性心不全が認められた場合に同量のフロセミドを投与した。総投与量は予防投与群と頓用群では、4.8±1.4 mg/kg、1.5±1.7 mg/kg で $p<0.01$ であった。

④　生後24時間以内にフロセミド1 mg/kg静注を開始し、24時間毎に3回投与した群と、無投与群で比較検討した。

⑤　フロセミドとクロロサイアザイドの頓用の比較検討で、利尿薬投与の適応は、利尿期に入らず、呼吸状態の改善が不十分なときに新生児科医により判断され、フロセミド(プロスタグランジンE2産生刺激)を1 mg/kg頓用する群と、クロロサイアザイド(プロスタグランジンE2産生刺激しない)を20 mg/kg頓用する群で比較検討した。利尿薬は日齢2-4に開始された。

『フロセミド頓用群とクロロサイアザイド頓用群での比較』

症例数66名の単一研究で、対象はRDSのため人工換気中の児で、出生体重が2500ｇ未満の児とした。総投与量はフロセミド群では3.8±4.3 mg/kg、クロロサイアザイド群では96±70 mg/kgであった。フロセミド群における未熟児PDAの発症率はリスク比 2.25, 95%信頼区間[1.14, 4.44], NNH 4、研究期間を含めた酸素投与終了後のフォローアップまでの期間(平均11.5ヵ月後)で未熟児PDAの発症率を比較すると、フロセミド投与群における未熟児PDAの発症率はリスク比 3.0, 95%信頼区間[1.58, 5.68], NNH 3であった。なお、未熟児PDAの発症は出生体重とフロセミド投与量に関連があった。

『一律に利尿薬を投与　vs プラセボ投与/非投与/利尿薬の頓用』

(i) 生後24時間以内では、ランダム化比較試験3編、症例数139名でメタ分析すると、リスク比 0.86, 95%信頼区間[0.50, 1.48]であった。

(ii) 生後24時間以降ではランダム化比較試験1編、症例数69名で検討すると、リスク比 1.70, 95%信頼区間[0.82, 3.53]であった。

(iii) ループ利尿薬については、ランダム化比較試験3編、症例数161名でメタ分析すると、リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.67, 1.73]であった。

(iv) テオフィリンについては、ランダム化比較試験1編、症例数47名で検討すると、リスク比 1.25, 95%信頼区間[0.44, 3.54]であった。

(v) 全体ではランダム化比較試験4編、症例数208名でメタ分析すると、リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.72, 1.71]であった。

『一律に利尿薬を投与　VS プラセボ投与/非投与』

(i) 生後24時間以内では3編のランダム化比較試験、症例数139名でメタ分析すると、リスク比 0.86, 95%信頼区間[0.50, 1.5]であった。

(ii) ループ利尿薬については、2編のランダム化比較試験、症例数82名でメタ分析すると、リスク比 0.72, 95%信頼区間[0.38, 1.38]であった。

(iii) テオフィリンについては、1 編のランダム化比較試験、症例数 47 名で検討すると、リスク比 1.25, 95%信頼区間[0.44, 3.54]であった。

(iv) 全体ではランダム化比較試験 3 編、症例数 139 名でメタ分析すると、リスク比 0.86, 95%信頼区間[0.50, 1.48]であった。

科学的根拠のまとめ

RDS の早産児に対して、フロセミドとクロロサイアザイド頓用の比較では、フロセミド投与が有意に未熟児 PDA の発症率を増加させる結果であった。

プラセボ投与あるいは無投与あるいは利尿薬内服と比較して、利尿薬の一律投与による未熟児 PDA への影響について質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

同様に、プラセボ投与あるいは無投与と比較して、利尿薬の一律投与によって未熟児 PDA の発症率に差が出るという質の高い科学的根拠も認められなかった。

科学的根拠から推奨へ

基礎研究において、フロセミドは、腎臓においてプロスタグランジン E の産生を促進し、動脈管の閉鎖を阻害する可能性があると考えられている。

今回検討を行ったフロセミド投与の研究は、出生前母体ステロイド投与やサーファクタント投与、水分制限といった管理をする以前の古い年代の研究であり、また、メタ分析で採用されたすべての研究はサンプルサイズが小さく、単一施設による研究である。

したがって、現在の日本の新生児医療のセッティングにおいて、フロセミドによる未熟児 PDA への影響についての科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD001454.

[14] 水分過剰投与

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1 編のシステマティック・レビュー[1)]について検討をした。

1980-2000 年に出版された 4 編のランダム化比較試験でメタ分析を行った。対象は早産児 526 名で、水分制限群とコントロール群に分け未熟児 PDA の発症率を検討した。個々のランダム化比較試験の背景を下記に示す。

日齢 3 より low-volume 群(尿量、便中水分量、不感蒸泄量、その他の発育に必要な水分量の和から投与水分量を算出した群)と high-volume 群(low-volume 群 +20ml/kg/day の水分量を投与した群)に分けて行ったランダム化比較試験は、出生体重 751-2000g の児、170 名を対象とした。両群の日齢 3 以降の平均水分投与量は、low-volume 群 122±14ml/kg/day，high-volume 群　168±20ml/kg/day であった。心雑音を認める未熟児 PDA の発症率は、high-volume 群において有意に高く、未熟児 PDA が原因と考えられるうっ血性心不全の発症率についても high-volume 群において有意に高かった。

水分制限群(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 の水分投与量をそれぞれ 40, 40-60, 70, 90, 110, 130, 150ml/kg/day とした群)とコントロール群(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 の水分投与量をそれぞれ 70, 90, 110, 120, 140, 150, 150ml/kg/day とした群)で行ったランダム化比較試験では、対象は生後 6 時間以内に人工呼吸管理を要した出生体重 1500g 以下の児で 168 名であった。インドメタシン投与、あるいは手術の適応となった未熟児 PDA は、統計学的に有意差を認めなかった。

水分制限群(水分投与量を 65-70ml/kg/day から開始し日齢 5 までの水分投与量を 80ml/kg/day までに留め、最低体重が出生体重の 13-15%減となるように水分量を調節した群)とコントロール群(水分投与量を 80ml/kg/day から開始し日齢 5 の水分量を 140ml/kg/day まで許容し、最低体重が同様に 8-10%減となるように水分制限を行った群)に分けて行ったランダム化比較試験では、対象は出生体重 750-1500g の極低出生体重児 88 例であり、両群間で未熟児 PDA の発症率に有意差は認められなかった。

水分制限群(日齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7，それ以降の水分投与量をそれぞれ 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150ml/kg/day)とコントロール群(日齢 1, 2, 3, 4-7，それ以降の水分投与量をそれぞれ 80, 100, 120, 150, 200ml/kg/day)に分けて行ったランダム化比較試験では、出生体重 1751g 未満の児 100 例を対象としており、両群間で未熟児 PDA の発症率に有意な差は認めらなかった。

以上の４編の研究でメタ分析をした結果、水分制限群とコントロール群で、未熟児 PDA の発症率は、リスク比 0.52, 95%信頼区間[0.37, 0.73], リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.21, -0.07]、NNT 7 で、統計学的有意差を認めた。

科学的根拠のまとめ

水分制限により、統計学的有意差をもって未熟児 PDA の発症率は低下した。しかし、上記のシステマティック・レビューにおける水分制限群の水分投与量は日本の標準的水分投与量に比べ同等あるいはわずかに少ない程度であり(開始水分投与量 40-65ml/kg/day)であり、コントロール群の投与水分量は日本の標準的投与水分量に比べ過量投与の傾向がある。 そのため、日本の新生児医療の現状と単純に比較することはできない。

科学的根拠から推奨へ

日本の新生児医療の現状を考慮した上で上記のシステマティック・レビューを考察すると、水分の過量投与により未熟児 PDA の発症率が高くなる可能性が示唆される。

参考文献

1. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000503.

[15] 脂肪製剤

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1 編のシステマティック・レビュー[1)]について検討した。

本研究は、3 編の研究をメタ分析したもので、対象は日齢 5 以内の在胎 37 週未満で出生した日齢 5 以内の児、204 例であった。

生後早期からの脂肪製剤の経静脈投与した群では日齢 5 以内から脂肪製剤を 0.5-3.0 g/kg/日まで漸増した。早期投与群では非早期投与群に比べると、未熟児 PDA の発症はリスク比 0.84, 95%信頼区間[0.66, 1.06]、リスク差 -0.10, 95%信頼区間[-0.23, 0.03]であった。

科学的根拠のまとめ

早産児に対する日齢 5 以内の脂肪製剤投与が未熟児 PDA の発症に影響するという質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

脂肪投与の動脈管に対する薬理学的作用は明らかでない。

採用研究は 1988-1993 年の研究をメタ分析した 1 編のみであり、近年大きく変化している我が国の栄養管理の実状に適合しているとは言い難い。

結果として、脂肪投与と未熟児 PDA の発症の関係についての質の高い科学的根拠は見出せなかった。

参考文献

1. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD005256.

[16] アルブミン製剤

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1 編のシステマティック・レビュー[1)]について検討を行った。

本研究は、米国における単一施設におけるランダム化比較試験研究 1 編で検討しており、対象は呼吸窮迫症候群(RDS) で人工換気を要した児で、著明な低血圧、低アルブミン血症を呈した 12 症例で解析した。アルブミン補充量は血清アルブミン値 3.0 g/dL 以上に上昇するように計算された量を投与(最大量 1 g/kg/日)し、コントロール群は無投与とした。アルブミン補充による未熟児 PDA の発症はリスク比 0.71, 95%信頼区間[0.31, 1.63]であった。

科学的根拠のまとめ

低血圧・低アルブミン血症の RDS の早産児に対するアルブミン補充療法が未熟児 PDA 発症に影響するという質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

アルブミン製剤の動脈管に対する薬理学的作用は明らかではない。また、低血圧や低アルブミン血症が未熟児 PDA の発症に影響するかも明らかではない。システマティック・レビューで採用された研究はランダム化比較試験 1 編のみであり、このランダム化比較試験はサンプルサイズも小さく、1992 年の研究であり、今日の科学的根拠としては不十分だと考えられる。

結果として、早産児の低血圧・低アルブミン血症に対するアルブミン補充が未熟児 PDA の発症に影響するという質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

参考文献

1. Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004208.

[17] 光線療法

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、2 編のランダム化比較試験[1)]で検討を行った。

対象が出生体重 539-1500g、在胎 26-32 週であり、呼吸窮迫症候群に対して人工換気中の児 74 名で、光線療法中に前胸部を遮光する群としない群で比較した研究[1)]では、遮光した群での未熟児 PDA の発症率はリスク比 0.51, 95%信頼区間[0.29, 0.88](p=0.009)であった。インドメタシン投与はリスク比 0.12, 95%信頼区間[0.02, 0.88] (p<0.08) 、手術は 0 vs 2.6%であった。

在胎 29 週未満の児 54 名で、光線療法中に前胸部を遮光する群としない群で比較した研究[2)]では、未熟児 PDA の発症率は両群ともに光線療法後に低下し，低下の程度も同等であった(治療後アウトカムの群間比較をすると､胸部遮蔽群では 19 例から 12 例に減少，対照群では 21 例から 13 例に減少)。光線療法開始後の未熟児 PDA の発症率は、遮蔽群でリスク比 0.92, 95%信頼区間[0.51, 1.36]で、インドメタシン投与はリスク比 1.00, 95%信頼区間[0.53, 1.90]で同等であった。本研究は、1 年後に予定された中間解析にて、未熟児 PDA の発症率

および重症度の群間差を検出できる可能性は低いことが明らかとなったため、試験中止が推奨された。

科学的根拠のまとめ

未熟児 PDA に対する光線療法の影響に関する研究は 2 編採用したが、各々の研究で結果が異なり、今回の検討からは光線療法が未熟児 PDA の発症の危険因子になるか否かの言及は困難である。

科学的根拠から推奨へ

今回の検討では、一定の結果が得られず、光線療法の動脈管への影響についての質の高い科学的根拠は得られなかった。

参考文献

1. 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):10-4.
2. 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):1418-23.

[18] モルヒネ

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、2 編のランダム化比較試験について検討を加えた。

在胎 23 週から 32 週に出生し、生後 72 時間までに人工呼吸管理を受けた早産児 898 例を対象にした研究 [1)]では、モルヒネ 100μg/kg を急速静注し、その後持続投与を行った群とプラセボ群に分け、モルヒネ投与による未熟児 PDA の発症への影響について検討した。その結果、未熟児 PDA の発症率はモルヒネ群 24.1%、プラセボ群 23.0%で有意差はなかった(リスク比 1.05, 95%信頼区間[0.82, 1.34])。またインドメタシン治療率についてもモルヒネ

群 29.4%、プラセボ群 26.4%で有意差を認めなかった(リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.90, 1.38])。

一方、在胎 34 週未満で出生し呼吸窮迫症候群の診断で人工呼吸管理を受けた早産児 41 例を対象とした研究[2)]では、モルヒネ 100 μg/kg でボーラス投与し、その後持続投与を行った群とプラセボ群に分け、持続投与量は在胎週数 23-26 週の児では 10 μg/kg/hr、27-29 週の児では 20 μg/kg/hr、30-32 週の児では 30 μg/kg/hr で持続投与とした。未熟児 PDA の発症率はモルヒネ群 19%、プラセボ群 25%で、両群間に有意差を認めなかった(リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.24, 2.44])。

科学的根拠のまとめ

モルヒネの投与の有無で未熟児 PDA の発症率に差を認めるという科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

呼吸管理を要する児のストレス軽減を目的としたモルヒネの投与による未熟児 PDA への薬理学的影響は明らかではなく、モルヒネ投与が未熟児 PDA の発症率に影響するという質の高い科学的根拠は得られなかった。

参考文献

1. 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):352-9.
2. 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):324-7.

CQ1　アブストラクトテーブル－1

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
[1] 出生前母体ステロイド投与			
Amorim (1999)	RCT	在胎 26-34 週の重症子癇前症の母体(計 200 例)	コルチコステロイド vs プラセボ
	PDA: RR 0.27, 95% CI [0.08, 0.95]; NNT 13		
Eronen (1993)	RCT	在胎 24-31.9 週で切迫徴候があり、子宮収縮と子宮頚部変化あるいは子癇前症を認める(計 57 例)	デキサメサゾン vs プラセボ
	【在胎 24－30 週】　PDA: RR 0.64, 95% CI [0.46, 0.92]、インドメタシン投与または手術：　RR 0.71, 95% CI [0.48, 1.06] 【在胎 30.1－34.9 週】　PDA: RR 0.82, 95% CI [0.26, 2.62]、インドメタシン投与：　RR 0.82, 95% CI [0.26, 2.62]		
Morales (1989)	RCT	妊娠 26-34 週の単胎で前期破水を合併した妊婦(計 165 例)	コルチコステロイド vs 非投与
	PDA: RR 0.32, 95% CI [0.12, 0.85]; NNT 9		
[2] 臍帯の後期結紮			
Ibrahim (2000)	RCT	出生体重 501-1250g、在胎 24 週以上 29 週未満の早産児(計 32 例)	臍帯結紮の後期結紮 vs 後期結紮せず
	PDA: RR 0.67, 95% CI [0.23, 1.92]		
[3] サーファクタント(STA)投与			
Soll (2000)	SR	在胎 30 週未満の早産児(計 988 例)	STA 予防投与 vs 生食
	PDA: RR 1.08, 95% CI [0.94, 1.24]; RD 0.03, 95% CI [-0.03, 0.09]		
Soll (2000)	SR	在胎 30 週未満の早産児(計 1560 例)	STA 予防投与 vs　生食または空気
	PDA: RR 1.11, 95% CI [1.00, 1.22]; RD 0.05, 95% CI [0.00, 0.10]		
Gortner (1992)	RCT	在胎 25-30 週の児(計 110 例)	STA 予防投与 vs 生食
	PDA: RR 0.66, 95% CI [0.33, 1.32]		

CQ1　アブストラクトテーブルー2

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Corbet (1991)	RCT	700-1350g の児(計 218 例)	STA 予防投与 vs 空気
	PDA: RR 1.04, 95% CI [0.94, 1.16]		
Soll (2000)	SR	RDS の早産児(計 2328 例)	STA vs 非投与
	PDA: RR 0.90, 95% CI[0.84, 0.97]; RD -0.06, 95% CI [-0.10, -0.02]; NNT 17		
Hennes (1991)	SR	RDS の児(計 540 例)	STA vs 非投与
	PDA: RD 0.07, 95% CI [-0.06, 0.2]		
Fujiwara (1990)	RCT	出生体重 750-1749g の RDS の児(計 100 例)	STA vs 空気
	【750-1749g】 PDA: RR 1.25, 95% CI [0.78, 2.01]　【750-1249g】 PDA: RR 1.38, 95% CI [0.70, 2.72]		
Reller (1991)	RCT	在胎 26 週以上、1750g 未満の RDS の児(計 36 例)	STA vs 空気
	心雑音: RR 2.07, 95% CI [0.84, 5.08]、インドメタシン投与: RR 1.06, 95% CI [0.50, 2.27]、早期閉鎖: RR 1.06, 95% CI [0.51, 2.18]		
Heldt (1989)	RCT	在胎 24-29 週、出生体重 450-1580g の RDS の児(計 61 例)	人羊水抽出 STA vs 空気
	PDA: RR 1.67, 95% CI [0.94, 2.99]		
Stevens (2004)	SR	在胎 37 週未満の RDS の児、32 週未満のハイリスク児(計 250 例)	予防的投与・早期抜管 vs 選択的投与・挿管継続
	【FiO2 > 0.45】 PDA: RR 2.15, 95% CI [1.09, 4.23]; RD 0.12, 95% CI [0.02, 0.22]; NNH 9		
Yost (2000)	SR	生後 2 時間以内の RDS の早産児(計 3469 例)	予防的投与 vs 選択的投与
	PDA: RR 1.03, 95% CI [0.92, 1.15]; RD 0.01, 95% CI [-0.02, 0.02]		
Soll (2000)	SR	RDS の児(計 394 例)	単数回投与 vs 複数回投与
	PDA: RR 1.12, 95% CI [0.93, 1.36]		
Soll (2001)	SR	在胎 24-30 週の児(計 2515 名)	予防的投与 vs 選択的投与
	PDA： RR 0.96, 95% CI [0.85, 1.09]; RD -0.01, 95% CI [-0.04, 0.02]		
[4] 高頻度振動換気法			

CQ1　アブストラクトテーブル－3

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Van Reempts (2003)	RCT	在胎 32 週未満の児(計 300 例)	生後早期からの HFO 管理 vs 間欠的陽圧換気
	PDA: OR 1.1, 95% CI [0.97, 1.26]		
Gerstmann (1996)	RCT	在胎 35 週未満の RDS の児(計 91 例)	生後早期からの HFO 管理 vs 間欠的陽圧換気
	PDA: RR 1.12, 95%CI [0.70, 1.81]		
Keszler (1991)	RCT	出生体重 750g 以上の早産の間質性肺気腫の児(計 144 例)	生後早期からの HFO 管理 vs 間欠的陽圧換気
	PDA: RR 1.14, 95% CI [0.52, 2.46]		
[5] 同期的間欠的強制換気法			
Bernstein (1996)	RCT	人工呼吸管理を受けた出生体重 500g 以上の新生児(計 327 例)	SIMV vs CMV
	PDA: RR 1.005, 95% CI [0.76, 1.32]; RD 0.002, 95% CI [-0.10, 0.11]		
[6] 従量式換気法			
MacCallion (2005)	SR	人工呼吸管理を受けた新生児(計 160 例)	従量式換気法 vs 従圧式換気法
	PDA: RR 0.83, 95% CI[0.61, 1.14]		
[7] 一酸化窒素吸入療法			
Hascoet (2005)	RCT	在胎 32 週未満(計 860 例)	NO 吸入 vs コントロール
	PDA: RR 0.92, 95% CI [0.77, 1.10]		
[8] 持続的陽圧換気(DPAP、N-CPAP)			
Robertson (1998)	RCT	在胎 24-32 週で RDS、 または、未熟肺で人工換気を要した児(計 58 例)	抜管後に呼吸状態が悪化した群 vs 抜管直後から N-CPAP を装着する群
	PDA: RR 0.090, 95% CI [0.66, 1.25]; p=0.8		
[9] Permissive Hypercapnia			

CQ1　アブストラクトテーブル－4

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Mariani (1999)	RCT	STA を投与された出生体重 601-1250g の児(計 49 例)	permissive hypercapnia vs コントロール
	PDA: 0% vs 12.0%; p = 0.23		
[10] 出生後ステロイド投与			
Shah (2003)	SR	出生体重 1500g 以下、在胎 32 週以下で人工換気中の児(計 278 例)	吸入ステロイド vs ステロイド全身投与
	PDA: RR 1.64, 95% CI [1.23, 2.17]; RD 0.21, 95% CI [0.10, 0.33]; NNH 5		
Fok (1999)	RCT	在胎 32 週以下、出生体重 1.5kg 以下、人工換気を要し STA を投与された生後 24 時間の児(計 53 名)	フルチカゾン吸入 vs プラセボ
	PDA: OR 0.51, 95% CI [0.13, 1.97]、インドメタシン投与: OR 0.34, 95% CI [0.09, 1.24]、動脈管閉鎖術: OR 4.35, 95% CI [0.38, 222.5]		
Peltoniemi (2005)	RCT	出生体重 501-1250g の児で、在胎 23±0 から 31±0 週未満で、 生後 24 時間以内に人工換気を要した児(計 51 例)	ハイドロコルチゾン vs 非投与
	PDA: OR 0.21, 95% CI [0.06, 0.68]; NNT 3　インドメタシン投与: OR 0.30, 95% CI [0.09, 0.94]		
Watterberg (2004)	RCT	出生体重 500-999g で生後 12-48 時間に人工換気中の児(計 360 例)	低用量ハイドロコルチゾン vs　非投与
	PDA: OR 1.02, 95% CI [0.63, 1.66]		
Halliday (2003)	SR	在胎 34 週未満、出生体重 2000g 未満で人工換気中(計 1024 例)	コルチコステロイド早期投与 vs プラセボ、非投与
	PDA: RR 0.75, 95% CI [0.68, 0.83]; NNT 10		
Anttila (2005)	RCT	出生体重 500～999g、在胎 31.0 週以下、 出生 4 時間後までに人工換気や酸素投与を要した児(計 109 例)	生後早期デキサメサゾン vs 非投与
	PDA: RR 0.80, 95% CI [0.54, 1.20]		
Arias (1999)	SR	在胎 32 週未満、出生体重 2000g 未満の児(計 532 例)	生後 15 日以内からのデキサメサゾン投与 vs 非投与
	【全研究】PDA: RR 0.73, 95% CI [0.40, 1.10]　【投与開始が生後 36 時間以内の研究(4 編)】　PDA: RR 0.61, 95% CI [0.42, 0.88]		

CQ1　アブストラクトテーブル－5

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
The Vermont Oxford Network Steroid Study Group (2001)	RCT	人工呼吸管理中の出生体重 501-1000g、在胎 31 週未満の児(計 542 例)	デキサメサゾン vs プラセボ
	PDA: RR 0.78, 95% CI [0.63, 0.96]; NNT 11、インドメタシン投与: RR 0.74, 95% CI [0.64, 0.86]; NNT 6		
Morales (1998)	RCT	STA 投与を行った人工換気中の生後 12 時間以内の児(計 30 例)	デキサメサゾン vs プラセボ
	PDA: OR 0.21, 95% CI [0.04, 1.05]; NNT 3		
[11] 甲状腺ホルモン製剤			
Osborn (2007)	SR	体重 1250g 以下、在胎 25-28 週の一過性甲状腺機能低下(計 23 例)	甲状腺ホルモン投与 vs 非投与
	PDA: RR 0.62, 95% CI [0.25, 1.56]		
Osborn (2007)	SR	在胎 32 週未満の RDS の児(計 50 例)	甲状腺ホルモン投与 vs 非投与
	PDA: RR 1.14, 95% CI [0.50, 2.61]		
Osborn (2007)	SR	在胎 32 週未満の早産児(計 287 例)	予防的甲状腺ホルモン投与 vs 非投与
	PDA: RR 0.71, 95% CI [0.50, 1.02]		
[12] ドパミン			
Valverde (2006)	RCT	出生体重 1500g 未満あるいは在胎 32 週未満で低血圧の児(計 38 例)	ドパミン vs エピネフリン
	PDA: RR 2.22, 95% CI [0.65, 7.61]		
[13] 利尿薬			

CQ1　アブストラクトテーブル－6

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Brion (2008)	SR	日齢 5 以前の呼吸窮迫症候群の早産児	(a) 利尿薬一律投与 vs プラセボ、非投与、頓用(208 例) (b) 利尿薬一律投与 vs プラセボ、非投与(139 例) (c) フロセミド頓 vs クロロサイアザイド頓用(66 例)
	(a) PDA: RR 1.11, 95% CI [0.72, 1.71] (b) PDA: RR 0.86, 95% CI [0.50, 1.48] (c) PDA: RR 2.25, 95%CI [1.14, 4.44]; NNH 4		
[14] 水分過剰投与			
Bell (2008)	SR	在胎 37 週未満の早産児(計 526 例)	水分制限 vs 非制限群
	PDA: RR 0.52, 95% CI [0.37, 0.73]; RD -0.14, 95% CI [-0.21, -0.07]; NNT 7		
[15] 脂肪製剤			
Simmer (2005)	SR	日齢 5 以内の在胎 37 週未満の児(計 204 例)	脂肪製剤早期投与 vs 非早期投与
	PDA: RR 0.84, 95% CI [0.66, 1.06]; RD -0.10, 95% CI [-0.23, 0.03]		
[16] アルブミン製剤			
Jardine (2004)	SR	RDS で人工換気を要する児で、著明な低血圧、低アルブミン血症を呈する児(計 12 例)	アルブミン補充 vs 非補充
	PDA: RR 0.71, 95% CI [0.31, 1.63]		
[17] 光線療法			
Rosenfeld (1986)	RCT	体重 539-1500g、在胎週数 26-32 週の RDS で人工換気中の児(計 74 例)	前胸部遮光 vs 遮光なし
	PDA: RR 0.51, 95% CI [0.29, 0.88]、インドメタシン投与: RR 0.12, 95% CI [0.02, 0.88]、手術: 0 vs 2.6%; p = 0.08		

CQ1　アブストラクトテーブル−7

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Travadi (2006)	RCT	在胎 29 週未満の児(計 54 例)	前胸部遮光 vs 遮光なし
	PDA: RR 0.92, 95% CI [0.51, 1.36]、インドメタシン投与: RR 1.00, 95% CI [0.53, 1.90]		
[18] モルヒネ			
Bhandari (2005)	RCT	在胎 23 週から 32 週で人工呼吸管理を受けた早産児(計 898 例)	モルヒネ vs プラセボ
	PDA: RR 1.05, 95% CI [0.82, 1.34]; RD 0.01, 95% CI [-0.05, 0.07]		
Quinn (1993)	RCT	在胎 34 週未満で出生し人工呼吸管理を受けた早産児(計 41 例)	モルヒネ vs プラセボ
	PDA: RR 0.76, 95% CI [0.24, 2.44]; RD -0.06, 95% CI [-0.31, 0.19]		

95%CI:95%信頼区間, CMV:間欠的強制的換気法, HFO:高頻度振動換気法, NNH: number needed to harm, NNT:number needed to treat, NO:一酸化窒素, RCT:ランダム化比較試験, RD:リスク差, RDS:呼吸窮迫症候群, RR:リスク比, SIMV:同期的間欠的強制換気法, SR:システマティック･レビュー, STA:サーファクタント

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。【推奨グレード 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。【推奨グレード A】

背景

未熟児 PDA は、症候化すると様々な合併症を引き起こし、死亡の原因ともなりうる。COX 阻害薬であるインドメタシンとイブプロフェンは、プロスタグランジンの合成を抑制し、動脈管の閉鎖を促すと考えられており、インドメタシンは未熟児 PDA の標準的な治療薬となっている。一方で、COX 阻害薬には、腎機能障害、壊死性腸炎(NEC)、消化管出血などの副作用の報告があり、脳虚血障害の可能性も危惧されている。

インドメタシンの予防投与については多くの臨床試験が報告されており、本邦でも Neonatal Research Network (NRN Japan)により、神経発達予後まで追跡した研究が行われている。未熟児 PDA の症候化や、重症脳室内出血(IVH)に対する予防効果が示されているが、神経発達予後については不明な点も多い。

また、より副作用が少ない薬剤として期待されるイブプロフェンについて、本邦での臨床試験は報告されていない。

科学的根拠の詳細

Fowlie らのシステマティック・レビュー[1)]では早産児に対する予防的インドメタシン静脈内投与について 19 編の研究で、また、Shah のシステマティック・レビュー[2)]では未熟児 PDA に対する予防的イブプロフェン療法について 4 編の研究でメタ分析している。これら 2 編の研究以降に、極低出生体重児の IVH に対するインドメタシン予防投与について検討した Kumar らのランダム化比較試験[3)]と未熟児 IVH の予防を目的としたイブプロフェン療法について検討し

たDaniらのランダム化比較試験[4)]が新たに報告されていることを確認した。本ガイドラインでは、超低出生体重児におけるインドメタシンのIVH予防効果を評価したNRN Japanの研究[5-6)]を加え、インドメタシン21編、イブプロフェン5編を対象として、新たにメタ分析を行った。

『インドメタシン 対 プラセボ』

インドメタシンの短期的効果として、症候性未熟児PDA(リスク比0.44, 95%信頼区間[0.39, 0.50])、動脈管閉鎖術(リスク比0.56, 95%信頼区間[0.42, 0.75]) 、肺出血(リスク比0.76, 95%信頼区間[0.61, 0.95])、IVH (All Grade)(リスク比0.90, 95%信頼区間[0.82, 0.98])、重症IVH (GradeIII、IV)(リスク比0.64, 95%信頼区間[0.52, 0.78])などで有意な減少を認めた。合併症や副作用としては、尿量減少(リスク比1.51, 95%信頼区間[1.2, 1.8])を認めたのみで、慢性肺疾患(CLD)(リスク比1.11, 95%信頼区間[0.95, 1.29])、NEC (リスク比1.08, 95%信頼区間[0.83, 1.42])、出血傾向(リスク比0.74, 95%信頼区間[0.40, 1.38])などの発症率に差はなかった。

インドメタシンの長期的効果として、死亡(リスク比0.96, 95%信頼区間[0.81, 1.12])や、死亡あるいは脳性麻痺(リスク比0.99, 95%信頼区間[0.86, 1.44])の減少は認めなかった。ただし、NRN Japanの研究[6)]では、出生体重400-599 gのサブグループにおいて、3-5歳時の "脳性麻痺あるいは死亡" がインドメタシン投与群で減少しており、在胎22-23週のサブグループでも同様の傾向がみられた。精神発達予後に関しては、3歳未満の児ではBayley Scales of Infant Developmentを用いた2編があり、メタ分析の結果、予後の改善を認めていない。3歳以降の精神発達遅滞を扱った研究は、Vohrらの1編[7)]のみであった。対象児は 431 人で、フォローアップ率も 85%以上の、質の高い大規模ランダム化比較試験である。3歳でのBinet-Inteligent Scale(インドメタシン群 89.6 ± 18.92、プラセボ群 85.0 ± 20.79、P = 0.074)、4歳半でのWPPSI-R(Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised) (fullscale<70) (リスク比0.55, 95%信頼区間[0.28, 1.11])、PPVT-R(Peabody Picture Vocabulary Test-Revised) (fullscale<70) (リスク比0.48, 95%信頼区間[0.27, 0.86])、8歳でのWISCⅢ(Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd edition) (fullscale<70) (リスク比1.16, 95%信頼区間[0.63, 2.14])など詳細な検討がなされており、一部の指標で改善傾向を認めている。

その他のアウトカムとして、視力障害(リスク比1.26, 95%信頼区間[0.50, 3.18])や、難聴(リスク比1.02, 95%信頼区間[0.45, 2.33])に関しては、インドメタシン群とプラセボ群の間で差を認めなかった。

『イブプロフェン 対 プラセボ』

イブプロフェン予防投与により、日齢 3 での動脈管開存(リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.29, 0.47])や、動脈管閉鎖術(リスク比 0.34, 95%[0.15, 0.79])が減少した。しかし、重症 IVH (リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.54, 1.26])の減少を示すほどの科学的根拠の集積には至っていない。また、脳室周囲白質軟化症、CLD、NEC、死亡では有意差を認めなかった。神経発達予後を評価した研究はなかった。副作用として、乏尿(<1 mL/kg/hr)(リスク比 1.42, 95%信頼区間[1.02, 1.98])、血清クレアチニン値上昇(加重平均差 0.11mg/dl, 95%信頼区間[0.07, 0.16])を認めた。

科学的根拠のまとめ

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 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、CLD、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 [6)]が、より出生体重が軽いサブク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 [7)]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。

イブプロフェン予防投与は、症候性 PDA 予防、動脈管閉鎖術の減少に効果的ではあるが、重症 IVH の予防効果を示すには至っていない。また、長期予後に及ぼす効果を評価した質の高い研究は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

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、懸念されるためである。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。

本ガイドラインでは、具体的な投与対象基準にまで推奨を示すに至らなかった。しかしながら、一例として NRN Japan の研究結果を引用すると、在胎 27 週未満または出生体重 800g 未満の群で、重症 IVH が有意に減少しており、在胎 24 週未満または出生体重 600g 未満の群では、脳性麻痺または死亡した症例が有意に減少していた [6)]。症例数の限られたサブグループ解

析からではあるが、より未熟な児を対象にインドメタシンを予防投与することは、妥当な選択であると考えられる。

イブプロフェンの予防投与は、症候性未熟児 PDA、動脈管閉鎖術を減らすが、重症 IVH の改善を示すには至っていない。神経発達予後に対する効果は不明である。副作用として、軽度ではあるが腎機能障害を認める。また、イブプロフェン予防投与直後に肺高血圧による低酸素血症を発症し、一酸化窒素吸入にて速やかに軽快した 4 例が報告されている [8),9)]。その内の 3 例 [8)]は、Gournay らによる臨床試験の途中で発症し、これを理由に研究は中断している [10)]。このランダム化比較試験では、イブプロフェン群とプラセボ群の間で、肺高血圧症の合併に有意差を認めていない。しかしながら、発症が稀なだけで、イブプロフェン予防投与が原因の副作用である可能性も残る。さらに、イブプロフェンは未熟児 PDA に対する保険適応はない。よって、今後の研究において、インドメタシンよりも優れた予後改善効果が示されない限り、イブプロフェンの予防投与は奨められない。

参考文献

1. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.
2. 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.
3. 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):551-8.
4. 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):1529-35.
5. 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 PDA の発症予防: ランダム化比較試験. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2007;20(1):98-102.
6. 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.

7. 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):e340-6.
8. 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):1486-8.
9. 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):1843-4.
10. 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):1939-44.

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。 【推奨グレード B】
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 0.1 mg/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。 【推奨グレード C】

背景

近年、早産児において、COX 阻害薬による未熟児 PDA に対する予防投与が行われ、脳室内出血(IVH)の予防、重症化を防ぐ効果が検討されている。また、日本でも、少なからずメフェナム酸などの予防投与が行われてきた経緯がある。しかし、どの薬剤がより効果的で、安全なのかは検討が十分とはいえない。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、7 編の研究に日本の Neonatal Research Network(NRN Japan)の研究を加えて検討した(アブストラクト・テーブル参照)

『インドメタシン　対　プラセボ』

インドメタシン予防投与群とプラセボ群との比較をおこなった Fowlie らのシステマティック・レビュー[1)]と NRN Japan[2)]のランダム化比較試験では、予防投与群は、副作用として尿量減少を認めたが、症候性 PDA、動脈管閉鎖術は有意に少なく、すべての IVH の頻度も、重度の IVH の頻度もより少なかった。長期的な神経学的予後では有意差を認めなかったが、NRN Japan の研究では、出生体重 400-599 g のサブグループ解析で、予防投与群は 3-5 歳での脳性麻痺、死亡の減少を認めた。

Kumar Nair らのランダム化比較試験 [3)]では、インドメタシン予防投与群の方が、IVH、慢性肺疾患のリスクが高いとしたが、治療は盲検化されておらず､研究の質は高くなかった。Schmidt らと Osborn らのランダム化比較試験 [4),5)]では、IVH、慢性肺疾患のリスクに有意差はなかった。

『イブプロフェン　対　プラセボ』

イブプロフェン予防投与群とプラセボ群との比較をおこなったシステマティック・レビュー1 編 [6)]とランダム化比較試験 2 編 [7),8)]では、イブプロフェン群は、症候性 PDA、動脈管閉鎖術を有意に減少させるが、IVH などの合併症に有意な差はなかった。長期的な予後を検討した報告はなかった。イブプロフェンは 1 編のみ経口投与で、他の研究では静脈内投与されていた。静脈内投与により、3 例の遷延性肺高血圧症の発症があり、ランダム化比較試験が期間途中で中止された報告 [6)]があった。

『インドメタシン　対　イブプロフェン』

インドメタシン群とイブプロフェン群(静脈内投与)との比較をおこなった研究は､ランダム化比較試験 1 編 [9)]のみで、動脈管の閉鎖率、IVH の頻度、副作用に関して有意な差はなかった。長期予後についての検討はなかった。

『他の COX 阻害薬』

インドメタシン、イブプロフェン以外の薬剤におけるランダム化比較試験での検討は見つからなかった。

『その他(投与量、方法、間隔)』

投与量、方法、間隔の差によるランダム化比較試験は見つからなかった。

今回検討した研究の中では、インドメタシン投与は生後 24 時間以内に 0.1-0.2 mg/kg/dose で、急速静注-20 分以上かけての静脈内投与を 12-24 時間毎に、計 3 回投与とした研究が多数であった。NRN Japan の研究では、0.1 mg/kg/dose を 24 時間毎に 3 回、6 時間の持続静注で投与されていた。投与方法では、NRN Japan の研究において、持続静注による方法は副作用の乏尿を有意に増やさなかった。

イブプロフェンは生後 2-24 時間以内に、初回 10 mg/kg、初回投与後 24 時間、48 時間に 5 mg/kg 投与され、急速静注もしくは 15-20 分以上の時間をかけて静脈内投与されていた。

科学的根拠のまとめ

インドメタシン予防投与では、IVH の頻度と重症度を減少させる効果について科学的根拠を認めるが、長期的な神経学的予後を改善させる科学的根拠は見出せなかった。

静脈内投与によるイブプロフェン予防投与には重大な副作用の報告があり、IVH の予防効果も認めなかった。また、イブプロフェン予防投与を奨める科学的根拠は見出せなかった。

現時点では、インドメタシンとイブプロフェンとの比較検討は少なく、科学的根拠は不十分であった。

より効果的な投与方法について検討された研究はなく、科学的根拠は見出せなかった。

科学的根拠から推奨へ

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。しかし、長期予後について科学的根拠が乏しいため、一律に投与するには、十分な検討がなされているとはいえない。他の COX 阻害薬については、予防投与する科学的根拠を見いだせず、推奨できない。

より効果的な投与方法については科学的根拠は見出せなかった。しかし、インドメタシンによる各ランダム化比較試験では、投与量、投与間隔、投与回数に大きな差はなかった。NRN Japan の研究では、投与時間が 6 時間と、より長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。生後早期は利尿が確立しておらず、乏尿の副作用を増やさないために持続静注は考慮してもよいと考えられることや、日本においては、他に科学的根拠のある質の高い研究はないことより、NRN Japan の研究の投与方法を現状での推奨とする。

参考文献

1. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.
2. 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.
3. 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):551-8.
4. 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):730-4.
5. 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):F477-82.
6. 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.
7. 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):314-21.

8. 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):1529-35.
9. 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):F94-9.

CQ3　アブストラクトテーブル－1

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
CQ 3-1: インドメタシンとプラセボを比較			
Fowlie (2002)	SR	37 週未満の早産児(2872 例)	インドメタシン vs プラセボ
	PDA 発症:RR 0.44, 95%CI［0.38, 0.50］ 動脈管閉鎖術:RR 0.51, 95%CI［0.37, 0.71］ IVH:RR 0.88, 95%CI［0.80, 0.98］ 重症 IVH:RR 0.66, 95%CI［0.53, 0.82］ PVL:RR 0.44, 95%CI［0.24, 0.81］ CLD:RR 1.06, 95%CI［0.92, 1.26］ NEC:RR 1.09, 95%CI［0.92, 1.26］ 乏尿:RR 1.90, 95%CI［0.45, 2.47］ 新生児死亡:RR 0.96, 95%CI［0.81, 1.12］ 神経学的後遺症:RR 0.98, 95%CI［0.81, 1.18］		

CQ3　アブストラクトテーブルー2

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Hirano (2008)	RCT	出生体重 400g～1000g 未満の超低出生体重児(469 例)	インドメタシン vs プラセボ
	[1]　対象者すべて CP: RR 0.97, 95%CI［0.61, 1.53］ 死亡:RR 0.76, 95%CI［0.45, 1.28］ CP or 死亡: RR 0.87, 95%CI［0.63, 1.19］ [2]　BW 400-599g のサブグループ III-IV 度の IVH:RR 0.22, 95%CI［0.06, 0.90］; NNT 4 CP or 死亡: RR 0.48, 95%CI［0.25, 0.93］; NNT 3 [3]　在胎 22-23 週のサブグループ III-IV 度の IVH :RR 0.17, 95%CI［0.04, 0.70］; NNT 3 CP or 死亡: RR 0.57, 95%CI［0.32, 1.03］; NNT 4		
Kumar Nair(2004)	RCT	在胎 26 週以降で出生体重 750～1250g の新生児(115 例)	インドメタシン vs プラセボ
	重症 IVH:有意差なし。より体重が小さいカテゴリーでは p = 0.03, RR 2.05, 95%CI [1.29, 3.26] CLD: p = 0.005, RR 1.79, 95%CI [1.28, 2.5] 出血性疾患: p = 0.04, RR 1.85, 95%CI [1.29, 2.67] 症候性 PDA:インドメタシン群で少ない傾向あり。より体重の大きいカテゴリーのみ有意差があった(p = 0.02)		
Schmidt (2006)	RCT	出生体重 500-999g の児(1202 例)	インドメタシン vs プラセボ
	尿量:日齢 4 までインドメタシン予防投与群で少なかった。 PDA:105/ 4961 例(21%) vs 246/503 例(49%), p < 0.000005 PDA を合併した児の BPD:52% vs 56% PDA を合併しなかった BPD: 170/391 例(43%) vs 78/257 例(30%), p=0.015		

CQ3　アブストラクトテーブル－3

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Osborn (2003)	RCT	生後早期に Large DA を認める 30 週未満の未熟児(111 例)	インドメタシン vs プラセボ
	死亡退院： 9/35例(26%) vs 10/35例(29%), P=0.8 IVH: 12例(34%) vs 8例(23%) P=0.3 PVL: 3例(10%) vs 0例(0%) P=0.2 NEC: 3 例(9%) vs 0 例(0%), P=0.2 動脈管狭窄率： 0.5 mm vs 0.4mm, P=0.1、20% vs 15%, P=0.3		
CQ 3-2: イブプロフェンとプラセボを比較			
Shah(2006)	SR	37 週未満の早産児または 2500g 未満の低出生体重児(672 例)	イブプロフェン vs プラセボあるいは無投与
	動脈管閉鎖率:RR 0.37, 95%CI［0.29, 0.49］; RD -0.29, 95%CI［-0.35, -0.22］; NNT 3 COX 阻害薬投与: RR 0.17, 95%CI［0.11, 0.27］; RD -0.27, 95%CI［-0.33, -0.22］; NNT 4 動脈管閉鎖術:RR 0.34, 95%CI［0.14, 0.81］; RD -0.04, 95%CI［-0.07, -0.01］; NNT 25 血清 Cre 値:加重平均差 0.13 mg/dl, 95%CI［0.08, 0.17］ 新生児死亡 :RR 1.00, 95%CI［0.34, 2.98］ CLD:RR 1.10, 95%CI［0.91, 1.33］ IVH:RR 0.78, 95%CI［0.48, 1.26］ PVL:RR 1.33, 95%CI［0.67, 2.57］ ROP:RR 0.77, 95%CI［0.38, 1.55］		
Sangtawesin(2006)	RCT	在胎 28 週から 32 週で出生体重 1500g 以下の早産児(42 例)	イブプロフェン vs プラセボ
	症候性 PDA:対照群で日齢 3(P = 0.015)と日齢 7(P = 0.006)で有意に多い PPHN、BPD、NEC、頭蓋内出血、ROP、生存率、人工換気期間、酸素投与期間、腹部膨満、BUN 値、Cre 値、凝固機能、血算:差異なし 上部消化管出血: 12/22 例 vs 6/20 例, p = 0.196		

CQ3　アブストラクトテーブルー4

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Dani (2005)	RCT	在胎 28 週未満の早産児　　155 症例	イブプロフェン vs プラセボ
	IVH 発症率:OR 0.96, 95%CI［0.48, 2.03］, p = 0.963 重症 IVH:OR 0.87, 95%CI［0.25, 3.05］, p = 0.652 IVH 発症率(24hr, 48hr, day7):有意差なし(19% vs 21%、25% vs 23%、26% vs 24%) 重症 IVH(24hr, 48hr, day7): 14% vs 13%、15% vs 12%、16% vs 13% PDA 発症: p = 0.019 動脈管閉鎖術施行率:有意差はなし		
CQ3-3: インドメタシンとイブプロフェンを比較			
Su (2008)	RCT	人工換気中の RDS を呈している在胎 28 週未満の早産児(119 例)	インドメタシン vs イブプロフェン
	動脈管閉鎖率:53/60 (88.3%) vs 52/59 (88.1%)と有意差なし 動脈管閉鎖術施行率:4/60 例(6.7%) vs 5/59 例 (8.5%)と有意差なし 30 日以内の死亡率:11.7% vs 11.9%と有意差なし 重症 IVH:8.3% vs 8.5%と有意差なし PVL、NEC、消化管出血、低血糖、CLD:有意差なし 乏尿:15.3% vs 6.6% (p = 0.13)		

BPD:気管支肺異形成, 95%CI:95%信頼区間, CLD:慢性肺疾患, CP:脳性麻痺, DA:動脈管, IVH:脳室内出血, NEC:壊死性腸炎, NNT:number needed to treat, PPHN:遷延性肺高血圧症, PVL:脳室周囲白質軟化症, RCT:ランダム化比較試験, RD:リスク差, RDS:呼吸窮迫症候群, ROP:未熟児網膜症,　RR:リスク比, SR:システマティック・レビュー

3-2. 初期治療

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。 【推奨グレード B】
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。 【推奨グレード B】

背景

症候性の未熟児 PDA に対しての治療には、①経過観察(水分制限や利尿薬投与などの保存的管理)、②インドメタシンなどの COX 阻害薬投与による治療、③手術がある。COX 阻害薬投与のタイミングや手術を行う時期などに苦慮することも多く、いつ･どの治療法が選択されるかは施設間により異なる。

これらの治療の中で症候性の未熟児 PDA に対して最も効果的で望ましい治療方法は何であるかを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味を加え、11 編の研究で検討した。

『COX 阻害薬 対 経過観察』

COX 阻害薬の投与と経過観察を比較した 9 編を検討対象とした[1-9]。COX 阻害薬投与群は有意に動脈管閉鎖率が高く、手術の必要性を低下させた。死亡率、精神運動発達には有意差を認めなかった。(詳細はアブストラクト・テーブル参照)

『手術 対 経過観察』

手術と経過観察とを比較した研究はランダム化比較試験 1 編[10]のみであり、人工換気期間は手術群で有意に短縮した($p<0.05$)が、死亡率(リスク比 0.5, 95%信頼区間[0.06, 4.15])、Chronic respirator lung の発症率(リスク比 0.5, 95%信頼区間[0.06, 4.15])に有意差を認めなかった。

『手術 対 COX 阻害薬』

手術と COX 阻害薬を比較した研究はシステマティック・レビュー1 編[11]のみであった。死亡率(リスク比 0.67, 95%信頼区間[0.34, 1.31])、慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.83, 1.98])、壊死性腸炎 (リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.29, 3.15])、脳室内出血 (リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.32, 2.18])の発症率に差を認めなかった。

手術群では COX 阻害薬投与群に比べて動脈管閉鎖率が有意に高かった(リスク比 0.04, 95%信頼区間 [0.01, 0.27])が、気胸と未熟児網膜症の発症率が有意に高かった(気胸:リスク比 2.68, 95%信頼区間[1.45, 4.93]、未熟児網膜症(リスク比 3.80, 95%信頼区間[1.12, 12.93])。

科学的根拠のまとめ

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、手術の必要性を低下させた。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。

手術は経過観察に比べ死亡率、Chronic respirator lung 発症率に有意差を認めなかった。

手術は COX 阻害薬に比べて動脈管閉鎖率が有意に高かったが、死亡率および慢性肺疾患、壊死性腸炎、脳室内出血の発症率に差を認めなかった。気胸と未熟児網膜症の発症率は有意に高かった。

科学的根拠から推奨へ

生存率や長期予後を改善させるためにはどの治療法を選択すべきか、という質の高い科学的根拠は見出せなかった。COX 阻害薬は経過観察に比べて動脈管の閉鎖率が高く、手術が必要と

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。まず試みられる標準的治療としてはCOX阻害薬が奨められる。

手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。しかし、手術可能な施設が限定され、手術自体侵襲もあることから、現時点では初期治療として一律に手術を行うことは奨められない。

参考文献

1. 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):285-91.
2. 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):267-70.
3. 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):803-7.
4. 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):217-20.
5. 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):281-6.
6. 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):647-52.
7. 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):245-9.
8. Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. J Pediatr. 1981;98(1):137-45.
9. 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):125-36.

10. 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):647-51.
11. 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.

CQ5　アブストラクトテーブル－1

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
CQ 5-1: COX 阻害薬 対 経過観察			
Peckham (1984)	RCT	出生体重 500-1750g の症候性 PDA 児(計 421 例)	インドメタシン vs プラセボ →インドメタシン　vs プラセボ→動脈管閉鎖術
	修正１歳までの累積死亡率: 21% vs 24% vs 18%; 有意差なし ROP: RR0.15, 95% CI [0.02, 1.21]; NNT 17(インドメタシン vs プラセボ→動脈管閉鎖術) 発達(Bayley スコア) Mental Index < 50: 11% vs 6% vs 5%; 有意差なし Motor Index < 50: 15% vs 9% vs 9%; 有意差なし		
Rudd (1983)	RCT	出生体重 1500g 未満、症候性 PDA 児(計 30 例)	インドメタシン経口投与 vs プラセボ
	動脈管閉鎖: 13/15 (87%) vs 3/15 (20%); p < 0.001、永続的閉鎖: 7/15 (47%) vs 2/15 (13%); p < 0.05、 動脈管閉鎖術: 1/15 vs 2/15、死亡: 2/15 vs 2/15		
Yeh (1982)	RCT	出生体重 2040g 未満で症候性 PDA 児(計 55 例)	インドメタシン vs プラセボ
	神経学的異常所見: 5/13 (38%) vs 7/17 (41%); 有意差なし、脳波異常: 3/13 (23%) vs 7/17 (41%); 有意差なし、 Mental Developmental Index: 有意差なし、Psychomotor Developmental Index: 有意差なし、 BPD: 4/13 (31%) vs 4/17 (24%); 有意差なし、眼底異常所見: 1/13 (8%) vs 2/17 (12%); 有意差なし		
Mullett (1982)	RCT	出生体重 1750g 未満、心雑音を伴う PDA 児(計 53 例)	インドメタシン経口投与 vs プラセボ
	動脈管閉鎖: 12/24 (50%) vs 2/23 (8.7%); p < 0.01; RR 5.7; RD 0.41、 動脈管閉鎖術: 4/24 (16.6%) vs 12/23 (52.1%); p < 0.01; RR 0.32; RD -0.36 インドメタシン投与群でのみ、輸血を要する消化管出血を 1 例、NEC を 1 例認めた。		
Merritt (1981)	RCT	出生体重 1350g 未満で重症 RDS、症候性 PDA 児(計 26 例)	インドメタシン早期投与 vs 非投与
	死亡率: 1/11 (9.1%) vs 4/13 (30.8%); RR 0.29, 95% CI [0.04, 2.27]、 BPD: 2/11 (18.2%) vs 8/12 (66.7%); RR 0.27, 95% CI [0.07, 1.02]; NNT 3		

CQ5　アブストラクトテーブル－2

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Yanagi (1981)	RCT	重症 RDS、症候性 PDA 【前期】計 33 例 【後期】計 36 例	インドメタシン経口投与 vs プラセボ 【前期】24 時間後に 2 回目、48 時間後に 3 回目投与 【後期】8 時間後に 2 回目、16 時間後に 3 回目投与
	【前期】　動脈管閉鎖: 6/8 vs 4/9; 有意差なし、死亡退院: 2 vs 2、酸素投与日数、人工換気日数: 有意差なし 【後期】　動脈管閉鎖: 11/13 vs 1/9; 有意差あり、死亡退院: 0 vs 4、酸素投与日数、人工換気日数: インドメタシン群で短縮; 有意差あり		
Neu (1981)	RCT	RDS、症候性 PDA で水分制限が無効な児(計 25 例)	インドメタシン経口投与 vs プラセボ (追加投与 3 回目から Crossover)
	【1、2 回目投与】　インドメタシンの効果: 8/11 (72.7%) vs 2/10 (20%); RR 3.64, 95% CI [1.0, 13.2] 【Crossover】　インドメタシンの効果: 12/15 (80%) vs 3/12 (25%); RR 3.2, 95% CI [1.16, 8.80]		
Yeh (1981)	RCT	出生体重 2040g 未満で症候性 PDA 児(計 55 例)	インドメタシン vs プラセボ
	LA/Ao、LVDd、CVD スコア: インドメタシン群で有意に改善、臨床症状の改善: 89.3% vs 78.5%; RR 4.0, 95% CI [1.9, 8.2]、 動脈管閉鎖術: 3.5% vs 25.9%; RR 0.13, 95% CI [0.02, 1.05]、生存率: 81.4% vs 78.5%; RR 1.01, 95% CI [0.76, 1.33]、 BPD: 32.1% vs 22.2%; RR 1.44, 95% CI [0.59, 3.51]、NEC: 10.7% vs 7.4%; RR 1.44, 95% CI [0.26, 7.99]		
Nestrud (1980)	RCT	在胎 35 週未満、症候性 PDA 児(計 23 例)	インドメタシン経口投与 vs プラセボ
	臨床症状の改善: 7/12 vs 2/11; RR 0.5, 95% CI [0.25, 1.05]、動脈管閉鎖術: 4/12 vs 5/11、死亡: 1/12 vs 3/11		

BPD:気管支肺異形成, 95%CI:95%信頼区間, LA/Ao:左房/大動脈径比, LVDd:左室拡張末期径 ,NEC:壊死性腸炎, NNT:number needed to treat, RCT:ランダム化比較試験, ROP:未熟児網膜症,　RR:リスク比

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。 【推奨グレード C】

背景

現在、未熟児 PDA を有する早産児へ COX 阻害薬を投与する状況において、経管栄養を継続するかどうかについての判断基準は施設間で異なっている。2006 年に行われた未熟児 PDA 診療についての全国アンケート調査(121 施設)によると、COX 阻害薬投与中は禁乳とする(36%)、減量する(13%)、継続するが増量せず(36%)、継続も増量もする(16%) という回答状況であった。

また注射製剤の添付文書には、重要な基本的注意のひとつとして、「消化器症状の副作用(消化管出血等)が現れることがあるので、投与に関しては残乳、腹部膨満、血便等に十分注意する。なお、投与中は経口的な栄養(授乳)は避けることが望ましい。」との記載がある。

経管栄養の継続と、壊死性腸炎(NEC)や消化管穿孔の発症率との関連は不明である。一方で、早産児に対する生後早期からの母乳投与が、腸管上皮の成熟促進や、早期栄養確立に与える影響に関しては、根拠やコンセンサスが集積されつつある。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、CQ に合致した質の高い研究は見出せなかった。

その上で、インドメタシン治療中も母乳栄養を継続している Bellander らのコホート研究 [1)] を参考にして検討した。本研究は、インドメタシン投与群(32 名)と週数・体重をマッチさせた

非投与群(32 名)間において、NEC の発症(両群ともに２名)に有意差がなかったことを報告している。この研究では、日齢 1 から 7 での経腸栄養量・残乳量にも両群間で差を認めず、full enteral feeding に達した日齢にも差はなかった。

科学的根拠のまとめ

CQ に直接には合致しない小規模のコホート研究において、未熟児 PDA を発症した低出生体重児において経管栄養を継続したままのインドメタシン投与により、栄養確立や NEC 発症へ影響するという根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

COX 阻害薬投与の際に経管栄養を継続することと NEC との関連については、質の高い科学的根拠は見出せなかった。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。

参考文献

1. 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):1074-8.

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。

【推奨グレード C】

背景

酸素投与による酸素分圧の上昇に伴い動脈管の収縮が得られる可能性がある一方で、酸素投与は肺血管抵抗を低下させ、動脈管での左右シャントを増加させることが知られている。

2006 年に行われた未熟児 PDA 診療の全国アンケート調査(121 施設)では、未熟児 PDA 治療時に吸入酸素濃度を変更しない(53%)、増量する(25%)、減量する(19%)と施設間で差がみられた。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、CQ に合致した質の高い研究は見出せなかった。

その上で、酸素飽和度の変化による動脈管および肺動脈の血行動態変化について論じた 1 編の横断研究を抽出した[1)]。酸素飽和度を増加させることにより 15 例中 6 例に動脈管の収縮がみられ、1 例は完全閉鎖した。酸素飽和度を 100%まで増加させた 11 例中 7 例で肺動脈圧が低下したが、肺血管拡張より動脈管収縮の血行動態変化の方が優位であった。

科学的根拠のまとめ

酸素飽和度を増加させることにより、肺血管拡張よりも動脈管収縮の方が優位であったとの結論であるが、短時間の血行動態変化を観察したのみで、最終的な閉鎖の有無には言及していない。また、酸素投与に伴う未熟児網膜症の発症頻度等の合併症に関しても考慮されていないので、吸入酸素濃度の増加を積極的に奨める根拠とはなりにくい。

科学的根拠から推奨へ

動脈管収縮と酸素濃度の関連性についての質の高い科学的根拠は見出せなかった。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元で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

はその変化が動脈管収縮より小さい可能性があり、肺血管拡張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。

参考文献

1. 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):F81-7.

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。　【推奨グレード B】

背景

2006 年に行われた全国 121 施設の未熟児 PDA 診療のアンケート調査では、未熟児 PDA の治療中の投与水分量は、増量する施設はなく、31%の施設では変更せず、64%の施設では減量しており、施設間に差異が認められた。

未熟児 PDA の治療において COX 阻害薬による薬物治療が行われている。その治療効果を高めるため様々な補助手段が用いられているが、補助手段の一つである投与水分量制限の影響について、これまでの臨床研究を検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、CQ に合致した質の高い研究は見出せなかった。そこで、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[1)]で検討した。

投与水分量制限により未熟児 PDA の発症は有意に減少を認めた(リスク比 0.52, 95%信頼区間[0.37, 0.73])、リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.21, -0.07], NNT 7。その他、体重減少率が有意に増加し(加重平均差 1.94 % of BW,95%信頼区間[0.82, 3.07])、壊死性腸炎が有意に減少したが(リスク比 0.43, 95%信頼区間[0.21, 0.87]、リスク差 -0.05, 95%信頼区間[-0.09, -0.01]、NNT 20)、脱水(リスク比 2.43, 95%信頼区間[0.71, 8.28]、リスク差 0.04, 95%信頼区間[-0.01, 0.09])、気管支肺異形成 (リスク比 0.85, 95%信頼区間[0.63, 1.14]、リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.11, 0.03]) 、頭蓋内出血(リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.48, 1.14]、リスク差 -0.06, 95%信頼区間[-0.13, 0.02])、死亡(リスク比 0.81, 95%信頼区間[0.54, 1.23]、リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.08, 0.03])については有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

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 および壊死性腸炎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。したがって、投与水分量の制限には日本の現状を考慮する必要がある。

科学的根拠から推奨へ

日本においても、投与水分量の決定には呼吸管理法の違いや児の状況によって施設間格差が存在するため、水分過剰投与の基準を各施設で検討すべきである。 また、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。

参考文献

1. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000503.

3-3. 併用療法

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。	【推奨グレード 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、0.1-0.2 mg/kg/回を 12-24 時間毎に連続 3 回までの静脈内投与が奨められる。	【推奨グレード B】
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。	【推奨グレード C】

背景

本邦で未熟児 PDA の治療薬として保険適応のある COX 阻害薬はインドメタシンのみであるが、一部の施設ではメフェナム酸、スリンダクが使用され、海外ではイブプロフェンも注目されている。

2006 年に行われた未熟児 PDA 診療の全国アンケート調査(121 施設)では、未熟児 PDA の治療薬として使用している COX 阻害薬はインドメタシン(117 施設)、メフェナム酸(8 施設)、スリンダク(2 施設)、イブプロフェン(1 施設)であった。

インドメタシンの投与量は 0.2 mg/kg(49%)、0.1 mg/kg(48%)で、投与時間は 1 時間(40 施設)、6 時間(24 施設)、1 時間未満(22 施設)、急速静注(16 施設)であった。

このように、インドメタシンの投与方法について本邦では施設間差異が大きい。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、3 編のシステマティック・レビューと、4 編のランダム化比較試験を科学的根拠とした。

『COX 阻害薬』

インドメタシンとイブプロフェン以外の COX 阻害薬についての研究はなかった。

イブプロフェンとインドメタシンを比較した Ohlsson らのシステマティック・レビュー[1)]では、PDA 治療効果に差を認めなかった(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.78, 1.27])。副作用では、イブプロフェン投与群で乏尿の頻度が低かった(リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.09, 0.51])。神経学的予後についての検討はなかった。

イブプロフェンの予防投与では、新生児遷延性肺高血圧症の発症のため、ランダム化比較試験が期間途中で中止された報告がある。イブプロフェンの治療投与をインドメタシンと比較したシステマティック・レビューでは、日齢 28 での慢性肺疾患(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.93, 1.59])、修正 36 週の慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.77, 2.10])には差を認めなかった。新生児遷延性肺高血圧症に関してはリスク比 3.53, 95%信頼区間[0.15, 81.1]であったものの、20 例以下を比較した 1 編のみであるため、科学的根拠は乏しい。

なお、このシステマティック・レビューで検討されている研究における COX 阻害薬の投与方法ではイブプロフェンは初回 10 mg/kg、その後 24 時間、48 時間後に 5 mg/kg 静注が多く、インドメタシンは 0.2 mg/kg を 12 時間毎に計 3 回静注が多かった。詳細を表 1.に示す。

『インドメタシンの投与方法』

未熟児 PDA の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が、本邦で保険適応のある薬剤はインドメタシンのみである。

以下にインドメタシンの投与方法についての科学的根拠の詳細を示す。

1. 投与時期

症候性 PDA に対してインドメタシンの投与時期を比較した研究は 4 編[2-5)]あった。しかし、早期投与群の結果はさまざまであり、合併症罹患頻度が増加するものや、[3-4)]、生後 6 ヶ月までの慢性肺疾患罹患率が低下するもの[2)]であった。症候性 PDA の診断基準も研究によって異なり、心エコーが臨床で使用される以前の研究も含まれるため、治療適応の基準も精度・客観性に乏しく、本邦の現状にも合致しないため、科学的根拠は十分ではない。

2. 投与量

投与量を比較した質の高い研究はなかった。

3. 投与経路

静脈内投与と胃内投与・経腸投与などの経消化管投与を比較した研究はなかった。

4. 投与時間

持続静注(0.4 mg/kg を 36 時間かけて持続投与)と間欠的急速静注(初回 0.2 mg/kg 以後 0.1 mg/kg を 2 回、12 時間毎に急速静注)を比較したシステマティック・レビュー[6)]では PDA の治療効果・副作用に差を認めなかった。尿量・神経学的予後の検討はなく、壊死性腸炎の発症 (リスク比 0.53, 95%信頼区間[0.03, 12.2])に差を認めなかった。しかし、間欠的急速静注では、エコーにおいて腎・脳・上腸間膜動脈のドップラー動脈血流速度が一時的に低下するという報告があった。

その他の静注時間(1 時間、6 時間など)を比較検討した質の高い研究はなかった。

5. 投与回数

インドメタシンの 3 回以内投与(Short 群)と 4 回以上投与(Prolonged 群)を比較したシステマティック・レビュー[7)]では、動脈管閉鎖率、再開存率、動脈管閉鎖術施行率に差を認めなかった。

この研究におけるインドメタシン投与量を表 2. に示す。Prolonged 群の設定には、追加投与により総投与量が多いものと、Short 群より 1 回量が少なく総投与量が同じものが含まれた。尿量減少に関しては、2 編の研究で検討されており、リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6]であった。血清クレアチニンの上昇に関しては、3 編の研究で検討されており、リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77]であった。以上より、Prolonged 群では腎障害が軽度になるといえるのだが、Prolonged 群が総投与量の多い研究を除いて検討されているため、インドメタシンを 4 回以上投与することが腎障害を軽減するという科学的根拠は十分ではないと考える。

壊死性腸炎は、4 編で検討され、総投与量に関わらず Prolonged 群で壊死性腸炎の頻度が増加した(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27])。

【表 1】イブプロフェンとインドメタシンの投与方法の比較

	イブプロフェン			インドメタシン		
	量(mg/kg)	**間隔**	**経路**	**量(mg/kg)**	**間隔**	**経路**
Adaska (2005)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	24 時間	iv
Akisu (2001)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Aly (2007)	10/5/5	24 時間	po	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Chotigeat (2003)	記載なし	24 時間	po	不明	12 時間	iv

Gimeno (2005)	10/10/10	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Lago (2002)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Pezzati (1999)	10/5/5	24 時間	15 分 div	0.2/0.1/0.1	24 時間	15 分 div
Plavka (2001)	8/8/8	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	24 時間	iv
Su (2003)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Supapannachart (2002)	10/10/10	24 時間	po	0.2/0.2/0.2	12 時間	po or iv
Van Overmeire (1997)	10/5/5	24 時間	15 分 div	0.2/0.2/0.2	12 時間	15 分 div
Van Overmeire (2000)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2	12 時間	iv
Aranda (2005)	10/5/5	24 時間	不明	プラセボ	24 時間	不明
Mosca (1997)	10/5/5	24 時間	slow iv	0.2/0.1/0.1	24 時間	slow iv
Patel (1995)	10 or 5	不明	15 分 div	0.1	不明	15 分 div
Patel (2000)	10/5/5	24 時間	iv	0.2/0.2/0.2 0.2/0.25/0.25	12 時間	iv

【表 2】インドメタシンの投与方法の比較

	経路	**初回日齢**	**Short***	**Prolonged****
			dose(mg/kg)	**dose(mg/kg)**
Tammela (1999)	iv	3-4 日	0.2/0.1/0.1	0.1×7
Lee (2003)	iv	不明	0.2/0.2/0.2	0.1×6
Rennie (1991)	iv	不明	0.2/0.2/0.2	0.1×6
Hammerman (1990)	iv	9-10 日	0.2/0.2/0.2	Short ＋0.2×5
Rhodes (1988)	po	不明	0.15/0.15	Short ＋0.1×5

＊投与間隔はすべて 12 時間

＊＊投与間隔はすべて 24 時間

科学的根拠のまとめ

『COX 阻害薬』

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への副作用が少ないことから、腎機能が悪い症例において有用になる可能性がある。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[1)]ため、治療投与においても肺や肺血管への影響が懸念される。治療投与においては、肺高血圧について検討された研究が少ない。また、慢性肺疾患については、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。神経学的予後など、長期予後に関する検討はなかった。現時点では、イブプロフェンがインドメタシンより有用であるという科学的根拠は十分ではなく、今後の研究が望まれる。

『インドメタシンの投与方法』

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いだせなかった。投与回数については、4 回以上の連続投与でも効果・予後に差異はなく、壊死性腸炎の発症が増加した。

科学的根拠から推奨へ

PDA の治療薬としてインドメタシンとイブプロフェンが奨められるが、イブプロフェンの方がより有効であるという科学的根拠はなく、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、インドメタシンが奨められる。その他の COX 阻害薬(メフェナム酸、スリンダク)については科学的根拠がなく、推奨できない。

インドメタシンの投与方法は、多くの研究で 1 回量 0.1-0.2 mg/kg を採用していることから、現時点では 0.1-0.2 mg/kg /回を 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 0.1-0.25 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いだせなかった。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 回以上投与しても効果に差異はなく、壊死性腸炎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。

参考文献

1. 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.

2. 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):281-6.
3. 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.
4. 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.
5. 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):285-91.
6. 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.
7. 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.

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)	【推奨グレード A】
	・ 尿量、血糖値、血清ナトリウム値(治療的投与時)	【推奨グレード 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。【推奨グレード C】
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。【推奨グレード B】

背景

未熟児 PDA の治療にはインドメタシンなどの COX 阻害薬が投与されている。

COX 阻害薬には腎機能障害や出血傾向、低血糖、敗血症などの副作用がある。しかし、どの時期に、どの薬剤を用いるとどのような副作用が出現しやすいかについては十分検討されていない。

未熟児 PDA に対する COX 阻害薬の投与中に観察するべき臨床症状、検査異常は何であるかを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、14 編の研究で検討した。

『予防的イブプロフェン投与　VS　コントロール』

システマティック・レビュー1 編とランダム化比較試験 2 編で検討した [1-3]。イブプロフェン投与群は有意に尿量が減少し [1]、血清クレアチニン値が上昇した [1]が、その差はわずかであり臨床的意義は乏しい。頭蓋内出血、壊死性腸炎、腸穿孔、気胸、肺出血、血小板減少、敗血症には有意差を認めなかった。イブプロフェン投与 1 時間以内に肺高血圧症で一酸化窒素吸入を要する症例があった [1]。

『予防的インドメタシン投与　VS　コントロール』

システマティック・レビュー2 編とランダム化比較試験 2 編で検討した [4-7]。インドメタシン投与群は統計学上境界域ながら有意に尿量減少の傾向があり [4]、血清クレアチニン値が上昇した [4]が，その差はわずかであり臨床的意義は乏しい。壊死性腸炎、腸穿孔、気胸、肺出血、血小板減少、敗血症には有意差を認めなかった。

『治療的イブプロフェン 投与　VS　コントロール』

検討対象研究なし。

『治療的インドメタシン投与　VS　コントロール』

5 編のランダム化比較検討試験で検討した[8-12]。インドメタシン投与群は投与後の尿量が有意に減少し[8-10]、投与後 12-24 時間での血清ナトリウムが有意に低下した[9),10)]。治療開始 24 時間、48 時間で血糖値の低下が有意にみられ、40 mg/dl 以下になった症例もあった[10]。しかし壊死性腸炎、敗血症、頭蓋内出血には有意差を認めなかった。

『イブプロフェン　VS　インドメタシン』

1 編のシステマティック・レビューを検討対象とした[13]。イブプロフェン投与群は血清クレアチニン値の増加(加重平均差 -15.9 mmol/L, 95%信頼区間[-31.8, -0.04])、および 1 ml/kg/hr 以下の乏尿の頻度(リスク差 0.22, 95%信頼区間[0.09, 0.51])の発症率が有意に低かった。一方、肺出血、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管穿孔、敗血症の発症率には差を認めなかった。

イブプロフェン予防投与群に、肺高血圧による重度の低酸素血症を発症した症例が 3 例あり、研究を中断した報告があった。イブプロフェン治療投与をインドメタシン治療投与と比較したシステマティック・レビューでは、肺高血圧(リスク比 3.53, 95%信頼区間[0.15, 81.1])には差を認めなかった。

『インドメタシン使用の prolonged 群　VS　short 群』

1 編のシステマティック・レビューを検討対象とした[14]。Prolonged 群(連続 4 回以上使用)では壊死性腸炎(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27])の頻度が高く、尿量減少(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6])、血清クレアチニン値の上昇(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77])の頻度は低かった。

科学的根拠のまとめ

未熟児 PDA に対する予防的 COX 阻害薬(イブプロフェン、インドメタシン)投与時には尿量減少、血清クレアチニン値の上昇がみられる。

症候性未熟児 PDA に対する治療的インドメタシン投与時には尿量減少、血清ナトリウム値の低下、血糖値の低下がみられる。

症候性未熟児 PDA に対して治療的 COX 阻害薬を投与する時は、インドメタシンはイブプロフェンに比べ有意に尿量減少、血清クレアチニン値の上昇がみられる.

科学的根拠から推奨へ

今回の未熟児 PDA ガイドラインの他の CQ でイブプロフェンの投与は推奨されないと結論されており、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。

予防的投与におけるインドメタシンは尿量減少、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。治療的投与におけるインドメタシンに関する検討では、症例数も少なくランダム化も曖昧な文献がほとんどであり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が、重篤な副作用として壊死性腸炎の危険性が高まる。壊死性腸炎は、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。

以上より未熟児 PDA の予防的あるいは治療的インドメタシン投与時は、尿量、血清クレアチニン、血清ナトリウム、血糖、壊死性腸炎の兆候は少なくとも注意深くモニタリングすべきである。

参考文献

1. 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.
2. 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):314-21.
3. 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):1529-35.
4. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.

5. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003745.
6. 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.
7. 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):551-8.
8. 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.
9. 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.
10. Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. J Pediatr. 1981;98(1):137-45.
11. 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):171-7.
12. 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):267-70.

CQ7　アブストラクトテーブル－1

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
CQ 7-1-1: 予防的イブプロフェン投与とコントロールを比較			
Shah (2006)	SR	在胎 37 週未満、または出生体重 2500g 未満(計 680 例)	経腸、経静脈投与 vs 非投与、プラセボ、他剤
	乏尿(2 編、n = 546): RR 1.38, 95% CI [0.98, 1.96]; RD 0.06, 95% CI [0.00, 0.13]、 日齢 3 での血中 Cr 値(2 編、n = 495)： WMD 0.13mg/dL, 95% CI [0.08, 0.17]、 肺高血圧(1 編、n = 131): 3 vs 0; RR 7.11, 95% CI [0.37, 134.91]; RD -0.02, 95% CI [-0.06, 0.02]、 IVH、NEC、消化管出血、消化管穿孔、治療後尿量、敗血症、重症低酸素血症: 有意差なし		
Sangtawesin (2006)	RCT	在胎 28-32 週かつ出生体重 1500g 未満(計 42 例)	イブプロフェン経腸投与 vs プラセボ
	IVH、腹部膨満、経腸栄養困難、NEC、消化管出血、BUN 値、Cre 値、凝固延長、血小板数、敗血症: 有意差なし、 PPHN: 発症なし		
Dani (2005)	RCT	在胎 28 週未満(計 155 例)	イブプロフェン経静脈投与 vs プラセボ
	IVH、NEC、敗血症、Cre 高値率、尿量、乏尿、出血傾向、血小板減少: 有意差なし		
CQ 7-1-2: 予防的インドメタシン投与とコントロールを比較			
Fowlie (2002)	SR	在胎 37 週未満(計 2872 例)	インドメタシン経静脈投与 vs 非投与、プラセボ
	IVH(All Grade; 14 編、n = 2532): RR 0.88, 95% CI [0.80,　0.98]; RD -0.04, 95% CI [-0.08, -0.01]; NNT 25、 IVH(Grade 3, 4; 14 編、n = 2588): RR 0.66, 95% CI [0.53, 0.82]、 乏尿(8 編、n = 2115): RR 1.90, 95% CI [1.45, 2.47]; RD 0.06, 95% CI [0.04, 0.08]; NNH 16、 肺出血、NEC、消化管穿孔、Cre 値、Na 値、血小板減少、出血傾向、敗血症: 有意差なし		
Cooke (2003)	SR	在胎 37 週未満(計 102 例)	経腸、経静脈投与 vs 非投与、プラセボ
	IVH、NEC: 有意差なし		

CQ7　アブストラクトテーブル－2

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Lai (1990)	RCT	出生体重 750-1500g の AGA 児(計 32 例)	インドメタシン経腸投与 vs プラセボ
	IVH、一過性消化管出血、NEC、乏尿、Na 値、K 値、Cre 値、BUN 値: 有意差なし、 インドメタシン群でのみ、一過性乏尿 1 例、一過性消化管出血 2 例が発症。		
Kumar Nair (2004)	RCT	在胎 27-36 週、出生体重 750-1250g(計 115 例)	インドメタシン経静脈投与 vs 非投与
	IVH 以外の出血: インドメタシン群で有意に増加(p = 0.04)、 IVH: 有意差なし		
CQ 7-1-2: 治療的イブプロフェン投与とコントロールを比較			
採用文献なし			
CQ 7-2-2: 治療的インドメタシン投与とコントロールを比較			
Van Overmeire (2001)	RCT	在胎 32 週未満(計 127 例)	日齢 3 に 3 回、日齢 7 に投与 vs 日齢 7 まで非投与
	乏尿: 14 vs 7; p = 0.01 NEC、消化管穿孔、IVH、敗血症: 有意差なし		
Betkerur (1981)	RCT	出生体重 2040g 未満(47 例)	動脈管閉鎖なければ 3 回まで経静脈投与 vs プラセボ
	投与後 0-12 時間尿量: 有意に減少(p < 0.01) 投与後 12-24 時間尿量: 有意差なし 投与後 12-24 時間 FENa、FECl: 有意に低値(p < 0.05) 投与後 12-24 時間 FEK、GFR: 有意差なし 投与後 24 時間血清 Na 値: 有意に低値(p < 0.05) 投与後 24 時間血清 K、Cl、BUN、Cre 値: 有意差なし 投与前後尿中カリクレイン**:** インドメタシン投与群間で 50%減少(p < 0.01)		

CQ7　アブストラクトテーブル－3

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Yeh (1981)	RCT	出生体重 2040g 未満(計 55 例)	動脈管閉鎖なければ 3 回まで経静脈投与 vs プラセボ
	投与後 24、48 時間平均尿量、血清 Na 値: 有意に低値 投与前後 24 時間の尿量: 有意に減少(p < 0.01) 投与前後の血清 Na 値: 有意に低値(p < 0.05) 投与前後の血清 K 値: 有意に上昇(p < 0.05) BPD、NEC、敗血症発症率: 有意差なし		
Yeh (1982)	RCT	出生体重 2040g 未満(計 47 例)	動脈管閉鎖なければ 3 回まで経静脈投与 vs プラセボ
	血糖値: 【投与 24 時間後】 有意に低値(p < 0.05) 【48 時間後】有意に低値(p < 0.01) 【72 時間後】有意差なし		
Rudd (1983)	RCT	出生体重 1500g 未満(計 30 例)	インドメタシン経腸投与 vs プラセボ
	低 Na 血症、消化管出血: 有意差なし		
CQ 7-3: イブプロフェンとインドメタシンを比較			
Ohlsson (2005)	SR	在胎 37 週未満、または出生体重 2500g 未満(計 740 例)	イブプロフェン vs インドメタシン
	治療後 72 時間の血清 Cre 値: WMD -8.2 mmol/L, 95% CI[-13.3, -3.2] 治療後 72 時間の血清 Cre 値の増加: mean difference -15.9 mmol/L, 95% CI [-31.8, -0.04]、 乏尿: RR 0.22, 95% CI [0.09, 0.51]; RD -0.12, 95% CI [-0.18, -0.06]; NNT 8、 NEC: RR 0.63, 95% CI [0.38, 1.03]; RD -0.04, 95% CI [-0.08, 0.00]、 肺出血、肺高血圧、IVH、消化管穿孔、消化管出血、敗血症: 有意差なし(肺高血圧: 1 vs 0)		
CQ 7-4: インドメタシン使用の prolonged 群と short 群を比較			

CQ7　アブストラクトテーブル－4

著者名(年)	研究デザイン	対　象	介　入
	結　果		
Herrera (2007)	SR	在胎 37 週未満(計 431 例)	4 回以上投与 vs 3 回以下投与
	NEC: RR 1.87, 95% CI [1.07, 3.27]; RD 0.08, 95% CI [0.01, 0.15]; NNT 13、 乏尿: RR 0.27, 95% CI [0.13, 0.6]; RD -0.19, 95% CI [-0.28, -0.09]; NNT 5、 Cre 上昇: RR 0.51, 95% CI [0.33, 0.77]; RD -0.14, 95% CI [-0.23, -0.06]; NNT 7 IVH: 有意差なし		

AGA:appropriated gestational age, 95%CI:95%信頼区間, FECl: 尿中クロール排泄率, FEK: 尿中カリウム排泄率, FENa: 尿中ナトリウム排泄率, GFR:糸球体濾過率, IVH:脳室内出血, NEC:壊死性腸炎,NNH: number needed to harm, NNT: number needed to treat, PPHN:遷延性肺高血圧症, RCT:ランダム化比較試験, RD:リスク差, RR:リスク比, SR:システマティック・レビュー, WMD: 加重平均差

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。【推奨グレード B】
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。【推奨グレード C】
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。【推奨グレード C】

背景

2006 年に行われた全国 121 施設の未熟児 PDA 診療についてのアンケート調査では、腎血流維持のために DOA を使用する施設(68 施設)、心不全治療として積極的に使用する施設(32 施設)、シャント量増大を危惧して減量・中止を目指す施設(3 施設)、PDA を考慮してカテコラミン使用法は変えない施設(42 施設)と、施設間に差異が認められた。

未熟児 PDA の治療薬であるインドメタシンの頻度の高い副作用に腎機能障害・乏尿がある。ドパミン(DOA)は DOA 受容体を介した血管拡張作用により、腎血流量の増加を促し、インドメタシンの腎臓への影響を軽減する効果を期待され投与されることがある。

また、カテコラミン投与の動脈管の収縮機序への影響は明らかでない。DOA、ドブタミン(DOB)のインドメタシン治療の腎副作用の軽減作用，動脈管閉鎖の影響についての科学的根拠を検証した。

科学的根拠の詳細

DOB については、網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、CQ に合致した質の高い研究は見いだせなかった。

DOA については、網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1 編のシステマティック・レビューで検討した[1)]。生後 1 カ月以内に未熟児 PDA の治療目的か、もしくは脳室内出血に対する予防目的でインドメタシンを投与された在胎 36 週以下の早産児 75 名で、インドメタシン治療の前、同時、後のいずれかで DOA 投与した群と DOA を投与しなかった群で比較した。

『インドメタシン治療の腎副作用の軽減作用』

DOA はわずかながら尿量を増加させた(加重平均差 0.68 ml/kg/時間, 95%信頼区間[0.22, 1.14])。

血清クレアチニン値(加重平均差 2.04 μmol/l, 95%信頼区間[-17.9, 22.0])、ナトリウム排泄率(加重平均差 0.47%, [-0.74, 1.68])と DOA の効果は明らかでなかった。

臨床症状における腎保護作用は明らかでなかった。

『動脈管閉鎖の影響』

DOA 投与が動脈管の閉鎖に影響を及ぼすという科学的な根拠は得られなかった(リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.56, 2.19])。

『他のアウトカム』

死亡退院率、重症脳室内出血の合併、脳室周囲白質軟化症の合併、腎不全などについての検討はなかった。脳血流、心拍出量、消化管合併症、内分泌的障害についてはデータが不十分であった。

科学的根拠のまとめ

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いだせなかった。

カテコラミン投与がインドメタシンの腎副作用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。

救命率や脳神経合併症などへの影響については質の高い科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

未熟児 PDA に対するカテコラミン投与の有効性に関する科学的根拠は不十分であった。

DOB についてを検討した質の高い研究はなく、DOA についてのシステマティック・レビューも症例数、検討内容ともに少なく、DOA の効果や副作用を判断するには科学的根拠は不十分であった。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いだせなかった。

従って、推奨は「投与することは奨められない」というよりは、「一律に投与することは奨められない」とした。

参考文献

1. 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.

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的か？？

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。【推奨グレード B】

背景

症候化した未熟児 PDA の治療中に、赤血球輸血は広く臨床の場で使用され、高いヘモグロビン値を維持し、動脈血酸素含量を増やすことで動脈管の収縮を促し、体血流量が制限されている状況下でも全身への酸素供給を保持するのにも役立つと考えられる。しかしながら、過剰な容量負荷は未熟児 PDA の発症と関係する [1)]。

2006 年に行われた全国 121 施設の未熟児 PDA 診療についてのアンケート調査では、未熟児 PDA の管理中、貧血の是正を 121 施設中 88 施設で必要と考えているとの回答であった。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、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ランダム化比較試験と観察研究それぞれ 1 編を抽出し検討した。

『標準輸血群 vs 待機的輸血群』

標準輸血群と待機的輸血群について比較した Bell らのランダム化比較試験[2)]では、輸血を最初に施行された平均日齢は標準輸血群では日齢 3 に対し、待機的輸血群が日齢 8 であった(p=0.117)。輸血回数(平均±標準偏差)は、標準輸血群では 5.2 ± 4.5 回に対し、待機的輸血群 3.3 ± 2.9 回と有意に標準輸血群で多かった(p=0.025)。インドメタシン使用率は標準輸血群 39%、待機的輸血群 31%であり、動脈管閉鎖術施行率は標準輸血群 4%、待機的輸血群 8%であり、いずれも両群間で有意差は認められなかった。

一方、脳室周囲白質軟化症または grade IV の脳室内出血の発症率は標準輸血群 0 人(0%)に対し待機的輸血群 12 人(6%)であり、待機的輸血群で有意に多かった(p=0.012)。その他、未熟児網膜症や気管支肺異形成の発症率、酸素投与期間、生存率には有意差は認めなかった。

『輸血制限による効果』

Maier の観察研究[3)]では、1989 年から 1997 年の間に単一施設で輸血適応を制限しても PDA の発症率には有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

未熟児 PDA に対して COX 阻害薬を使用する際、一律に赤血球輸血を併用することにより動脈管の閉鎖率を向上させるという科学的根拠は見いだせなかった。

科学的根拠から推奨へ

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。

しかしながら、アンケートの結果では多くの施設において、一般的な管理の上で貧血を是正することは、PDA 治療においても基本的な対応と認識されており、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。

参考文献

1. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000503.
2. 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):1685-91.
3. 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):220-4.

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。

【推奨グレード C】

背景

ステロイドは、プロスタグランジン合成阻害作用[1)]や、動脈管筋層におけるプロスタグランジン E2 反応性を低下させる作用[2)]により動脈管の閉鎖を促進すると考えられ、COX 阻害薬との併用で、より相乗的な動脈管収縮効果を示す可能性が基礎実験で報告されている[3)]。

また、2006 年に行われた未熟児 PDA 診療のアンケート調査によると、全国 121 施設の NICU において COX 阻害薬の併用薬としてデキサメサゾン(26 施設)、ハイドロコルチゾン(22 施設)、ベタメタゾン(1 施設)などの使用経験があった。これは同アンケートにおいて 121 施設中 31 施設が手術を行うことが困難な状況で未熟児 PDA の治療を行っていることが背景にある可能性がある。

しかし現在、未熟児 PDA に対するステロイド療法に関して、臨床的な有効性と安全性については明らかではない。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、CQ に合致した文献は見出せなかった。

そこで、慢性肺疾患に対する生後早期ステロイド(デキサメサゾンあるいはハイドロコルチゾン)投与の効果を検討した 4 編の研究(3 編のランダム化比較試験と 1 編のシステマティック・レビュー)で PDA の発症率を抽出したところ、コントロール群と比較して、ステロイド投与群の PDA 発症率が低かった(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.63, 0.96][4)]、リスク比 0.49, 95%信頼区間[0.28, 0.87][5)]、リスク比 0.21, 95%信頼区間[0.04, 1.05][6)]、リスク比 0.39, 95%信頼区間[0.12, 1.14][7)])。

また、3 編のランダム化比較試験と 1 編のシステマティック・レビューにて、ステロイド投与による有害事象について検討したところ、コントロール群と比較して、ステロイド投与群は高血糖(リスク比 1.29, 95%信頼区間[1.13, 1.46][4)]、リスク比 1.36, 95%信頼区間[1.23, 1.51][7)]、インスリン療法期間延長(4.8 日 vs 2.3 日，P=0.045)[8)]、高血圧(リスク比 1.84, 95%信頼区間[1.54, 2.21])[4)]、消化管出血(リスク比 1.55, 95%信頼区間[0.92, 2.61][1)]、リスク比 1.90, 95%信頼区間 [1.35, 2.66][4)])、消化管穿孔(リスク比 1.53, 95%信頼区間[0.89, 2.61][1)]、リスク比 1.98 , 95%[1.32, 2.95][4)]、リスク比 4.67, 95%[1.43, 15.30][9)])、成長障害(リスク比 6.67, 95%信頼区間[2.27, 19.6][7)])のリスクを増加させた。さらに Watterberg ら [9)]は、ハイドロコルチゾンとインドメタシンを併用した群が各単独投与群と比較して有意に消化管穿孔が多かったことを報告した [9)]。

科学的根拠のまとめ

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、慢性肺疾患の治療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し、未熟児 PDA 治療目的として COX 阻害薬を併用した際、消化管穿孔等の合併症が増加するという科学的根拠が得られた。

科学的根拠から推奨へ

ステロイド投与が動脈管収縮効果を有することを示す科学的根拠は不十分であり、消化管穿孔等の合併症の増加が危惧されることから、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。倫理的側面に配慮した上で効果とリスクを検討するための研究が今後必要と考える。

参考文献

1. Flower RJ, Blackwell GJ. Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. Nature. 1979 Mar 29;278(5703):456-9.
2. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Rudolph AM, Heymann MA. Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to prostaglandin E2. J Pediatr. 1981;98(1):126-8.
3. Takami T, Momma K, Imamura S. Increased constriction of the ductus arteriosus by dexamethasone, indomethacin, and rofecoxib in fetal rats. Circ J. 2005;69(3):354-8.
4. Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. Pediatrics. 2001;108(3):741-8.
5. 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 high-risk infants. J Pediatr. 2005;146(5):632-7.
6. 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):225-9.
7. 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.
8. 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):472-81.
9. 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):1649-57.

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を投与に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。 【推奨グレードＢ】

背景

動物実験ではビタミンＡはインドメタシンや酸素の動脈管収縮作用を増強することが示されている。また、ビタミンＡが持つ細胞成熟作用により慢性肺疾患の減少が期待され、未熟児へのビタミンＡ投与に関する検討が行われている。

2006 年に行われた未熟児 PDA 診療のアンケート調査において、未熟児 PDA の治療を目的としたビタミンＡの併用療法は 121 施設中 9 施設で施行されていた。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、2 編のランダム化比較試験について検討を加えた。

『筋肉注射　対　プラセボ』

Ravinshanker のランダム化比較試験 [1)]では、在胎 32 週未満の極低出生体重児 40 例を 2 群に分け、日齢 1、3、7 にビタミンＡの筋注もしくはプラセボ投与を行い、未熟児 PDA に対しインドメタシン投与を行った。インドメタシン投与例の動脈管閉鎖率はビタミンＡ群で 45%(10/22 例)、プラセボ群で 44%(8/18 例)であり、両群間に有意差を認めなかった。また、脳室内出血、慢性肺疾患、壊死性腸炎、敗血症などの発症率、死亡率についても両群間に有意差を認めなかった。

『経腸投与　対　プラセボ』

Wardle のランダム化比較試験 [2)]は超低出生体重児 154 例を 2 群に分け、日齢 1 より 5000 IU/kg のビタミンＡもしくはプラセボの経腸投与を 28 日間行った。治療を要する未熟児 PDA

はビタミンA群 17/77 例、プラセボ群 16/77 例であり、両群間に有意差を認めなかった(リスク比 1.12 , 95%信頼区間[0.74, 1.59], p=0.84)。また、脳室内出血、未熟児網膜症、壊死性腸炎、慢性肺疾患の発生率、酸素投与期間、生存率についても両群間に有意差を認めなかった。

科学的根拠のまとめ

未熟児 PDA に対して、COX 阻害薬による治療を行っている際にビタミンA投与を併用することにより動脈管の閉鎖率を向上させるという科学的根拠は乏しい。

科学的根拠から推奨へ

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。一方、栄養管理としてビタミンAは早産児に投与され副作用も少なく、未熟児 PDA の治療以外の目的で使用することを妨げる科学的根拠も得られなかった。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。

今後、未熟児 PDA に対する母体投与などビタミンAの有効な投与方法、動脈管再開存例に対する予防を含めた治療効果の高いビタミンAの投与方法に関する臨床研究が期待される。

参考文献

1. 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):644-8. Erratum in: J Pediatr. 2004;144(3):412.
2. 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.

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。【推奨グレード B】
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 20 mg/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。【推奨グレード B】

背景

未熟児 PDA 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[1)]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。

2006 年に行われた未熟児 PDA 診療の全国アンケート調査(121 施設)では、COX 阻害薬使用時のフロセミドの使用は、87 施設で尿量減少時に併用、25 施設で併用せず、5 施設で予防的に併用、2 施設で溢水時に使用という結果で、施設間に差異が認められた。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、1編のシステマティック・レビュー[2)]について検討を加えた。最低1回のインドメタシン投与を受けた症候性PDAを有する早産児70名を、インドメタシン+直後のフロセミド1 mg/kg投与、インドメタシン単独投与にランダム割付し比較した。 また、初回インドメタシン投与前の尿素窒素/クレアチニン比が20 mg/ mg以上、20 mg/ mg未満に分けての検討も行った。

『PDA の発症率』

フロセミド投与が動脈管の閉鎖に至らないリスクを有意に増加させるという根拠は得られなかった(リスク比 1.25, 95%信頼区間[0.62, 2.52])。

『尿量と腎機能』

フロセミドは尿素窒素/クレアチニン比の高低によらず平均尿量を増加させた(加重平均差 1.69 ml/kg/hr,95%信頼区間[0.90, 2.48])。

尿素窒素/クレアチニン比が 20 mg/ mg 未満の患児においてクレアチニンクリアランスをごくわずかに増加させた(加重平均差 3.3 ml/min/1.73m^2, 95%信頼区間[0.65, 5.96])が、20 mg/ mg 以上の群では有意な変化はみられなかった(加重平均差 -0.40ml/min/1.73m^2, 95%信頼区間[-3.0, 2.2])。

『他のアウトカム』

乏尿や壊死性腸炎などのインドメタシン関連の有害事象の頻度や、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、気管支肺異形成症などのアウトカムについてはデータがないか不十分であった。尿素窒素/クレアチニン比が20 mg/ mg以上の群では体重も検討され、有意な減少があった(加重平均差 -4.67%, 95%信頼区間[-8.91, -0.43])。

『システマティック・レビューの限界』

対象となった研究は 1982、1986、1997 年と古く、かつ年代に開きのある 3 編のメタ分析であった。この間に、呼吸窮迫症候群に対する肺サーファクタント補充療法をはじめとした新生児管理法の大きな変化や、PDA の診断における心臓超音波検査の位置付けの変化があった。種々の異質性、マスキング・追跡の問題、不十分な対象患者数から、3 編のメタ分析には問題が多く、従って、この検討から現在の日本における高いレベルの推奨を得ることは困難と考えられる。

科学的根拠のまとめ

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という科学的根拠は乏しい。尿素窒素/クレアチニン比が20 mg/ 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のに)有意な体重減少をもたらした。

科学的根拠から推奨へ

フロセミドによる PDA 発症のリスクの増加 [1)]が今回の検討で否定されたわけではない [2)]。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。従って、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。

特に脱水所見があり、尿素窒素/クレアチニン比が 20 mg/ mg 以上を示す症例には併用すべきでない。

参考文献

1. 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):743-8.
2. Brion LP, Campbell DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD001148.

3-4. 晩期の治療

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内科的治療(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。【推奨グレード C】
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。【推奨グレード C】

背景

未熟児 PDA の治療としては、COX 阻害薬を中心とした内科的治療と手術がある。内科的治療の不成功例または適応外となった症例に手術を行うことが一般的となっているが、手術の適応は施設間で差が大きく、臨床症状や検査所見から得られる、より効果的な手術の基準は不明である。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、CQ に合致した研究は見出せなかった。その上で、コホート研究についても追加検索を行い、下記の検討を加えた。

『術前の前大脳動脈血流パターンの比較：RI(Resistance index)0.8 以上 VS 0.8 未満』

1 編の前向きコホート研究 [1)]により検討され、症候性 PDA を有する症例の動脈管閉鎖前の前大脳動脈のドプラ血流パターンから算出する Resistance index (RI:(収縮期血流速度-拡張期血流速度)/収縮期血流速度)が 0.8 未満の群と、0.8 以上の群で比較し、0.8 以上の群にのみ重症頭蓋内出血の合併がみられたが、症例数が少なく、有意差は認めなかった。

『手術施行日齢』

1 編の後ろ向きコホート研究 [2)]により検討された。手術施行日齢を日齢 21 未満と日齢 21 以降の群で比較検討し、手術施行日齢 21 未満の群で有意に術後 24 時間の FiO_2 が低く、抜管日齢が早かったが気管支肺異形成の合併率に有意差は認めなかった。手術施行日齢 21 未満の群で有意に経腸栄養の確立が早く、修正 36 週の時点での体重が大きかった。しかし、死亡率については有意差がなく、壊死性腸炎、頭蓋内出血、神経学的長期予後については検討がされていなかった。

科学的根拠のまとめ

術前の前大脳動脈血流の RI が 0.8 を超えると頭蓋内出血の合併が多いとは言えなかった。また、手術施行日齢が 21 未満であると、経腸栄養の確立が早く、体重増加が早くなるが、気管支肺異形成、死亡を少なくするとは言えず、壊死性腸炎、頭蓋内出血、神経学的長期予後についてはデータが見出せなかった。それ以外の指標または治療方針が予後に及ぼす影響について、質の高い科学的根拠は見出せなかった。

科学的根拠から推奨へ

現在のところ、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 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 31 に挙げ、迅速に手術を検討するよう推奨した。

CQ の性質上、ランダム化比較試験から推奨を導き出すのは困難であり、今後は観察研究も含めて検討することが必要と考える。

参考文献

1. Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, et al. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. Ultrasound Med Biol. 2005;31(2):197-202.

2. Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. Ann Thorac Surg. 2006;81(1):231-4.

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。【推奨グレード C】

背景

未熟児 PDA に対する手術の経験の少ない施設では、児の状態により手術を目的に他施設への新生児搬送が必要となる場合がある。搬送の決定には未熟児 PDA の児を搬送することのメリット・デメリットを含めて検討されるが、その判断は難しい。

搬送の是非や搬送先施設の決定には、内科的治療を含めた自施設の予後、搬送先の施設での動脈管閉鎖術の予後、搬送時間や距離に応じた予後が重要な情報となる。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、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 Neonatal Research Network (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 7949 例中、先天異常を除き PDA と診断された 2223 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。交絡因子は出生体重、性別、5 分値アプガースコア、人工換気日数、気胸の有無などで検討した。

動脈管閉鎖術件数は 3 年間で施設 A 群：11 例以上、施設 B 群：2-10 例、施設 C 群：1 例以下であった。動脈管閉鎖術施行は退院時死亡のリスクを施設 A 群において有意に 56%減らし(オッズ比 0.44, 95%信頼区間[0.23, 0.79])、施設 C 群でリスクを 78%高める傾向を認めた(オッズ比 1.78, 95%信頼区間[-0.47, 6.08])。施設 B 群では同等のリスクであった(オッズ比 0.96, 95%信頼区間[-0.37, 2.27])。新生児死亡、脳室内出血、未熟児網膜症、新生児慢性肺疾患の発症はどの施設群においても動脈管閉鎖術の有無に関係なかった。

科学的根拠のまとめ

動脈管閉鎖術件数の多い施設での動脈管閉鎖術が、手術件数の少ない施設での治療と比べ効果的であるか判定する質の高い科学的根拠は見い出せなかった。

そこで、日本における現状を把握するために、NRN Japan のデータベースを用いて観察研究を試みた結果、手術件数の多い施設での動脈管閉鎖術治療ほど退院時死亡を少なくする可能性が示唆された。

科学的根拠から推奨へ

手術を必要とする未熟児 PDA 児を診療する場合、手術件数の多い施設での動脈管閉鎖術の有効性を推奨するには科学的根拠が十分ではない。しかし、NRN Japan のデータ解析から、自施設での成績と搬送先の手術件数を踏まえて搬送を考慮した方が良いと考えられた。したがって、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。

ただし、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な判断を奨める。

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。【推奨グレード C】
	・　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シクロオキシゲナーゼ阻害薬の継続、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、シクロオキシゲナーゼ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。

背景

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の PDA や再開存症例に対する治療方針は施設間により異なり、①経過観察、②インドメタシンなどの COX 阻害薬投与による治療の継続、③手術がある。

2006 年に全国 121 施設で行われた未熟児 PDA 診療のアンケート調査では、積極的手術(13%)、副作用がない限り内科的治療(87%)という結果であった。

しかし、これらの治療の選択基準、介入の指標について明確な根拠はなく、また、この 3 群間での治療成績や予後は明らかでない。これらの中でインドメタシン抵抗性の晩期新生児期の PDA や再開存症例に対する最良な治療方針は何かを検討した。

科学的根拠の詳細

網羅的検索とそれに対する批判的吟味の結果、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手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。内科的治療(水分制限、利尿薬、ジゴキシン)を行っても閉鎖が得られなかった動脈管に対し、動脈管閉鎖術とインドメタシン投与での比較検討が行われていた。

『動脈管閉鎖術　VS　COX 阻害薬』

検討対象となる研究は 1 編のみ [1)]であった。インドメタシン投与群に比べ、動脈管閉鎖術群では、死亡率：リスク比 0.67, 95%信頼区間 [0.34,1.31] に有意差を認めなかった。慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間 [0.83, 1.98])、脳室内出血 (リスク比 0.83, 95%信頼区間 [0.32, 2.18])、壊死性腸炎 (リスク比 0.95, 95%信頼区間 [0.29, 3.15]) の発症率に有意差を認めなかった。

動脈管閉鎖術群では COX 阻害群に比べて動脈管閉鎖不成功率がリスク比 0.04, 95%信頼区間 [0.01, 0.27] と有意に低かったが、気胸と未熟児網膜症の発症率の頻度は高かった(気胸：リスク比 2.68, 95%信頼区間 [1.45, 4.93]、ROP：リスク比 3.80, 95%信頼区間 [1.12, 12.93])。

『動脈管閉鎖術　VS　経過観察』

検討対象研究なし。

『COX 阻害薬　VS　経過観察』

検討対象研究なし。

科学的根拠のまとめ

科学的根拠となる研究は 1 編のみで、その研究では、内科的治療(水分制限、利尿薬、ジゴキシン)を行ったが閉鎖を得られなかった未熟児 PDA に対し、動脈管閉鎖術と COX 阻害薬の治療方法が比較され、死亡率および慢性肺疾患、壊死性腸炎、脳室内出血の発症率に有意差を認めなかった。動脈管閉鎖率や気胸・未熟児網膜症の発症率は、動脈管閉鎖術群で有意に高かった。未熟児網膜症の発症リスクについては手術までの待機期間の可能性に言及しているが、実際の手術導入までの期間や治療方法等についての詳細な記載はなかった。手術と気胸についての詳細な記載はなかった。

経過観察群と比較検討された研究はなかった。

科学的根拠から推奨へ

『治療介入の基準』

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。ゆえに､治療の介入基準は肺血流量増加と体血流量減少、心不全の状態を以下の項目で評価し適応を決定することを奨める。

肺血流量増加に関する評価項目

多呼吸、陥没呼吸の出現、抜管不可能な呼吸器設定、胸部単純レントゲン写真における肺野の肺血管陰影の増強、心エコーにおける肺血流量増加所見(動脈管径の拡大、動脈管血流速度の palsatile パターン、左室拡張末期径の拡大、左房径/大動脈径比＞1.4、左肺動脈拡張期血流速度の上昇)

心不全に関する評価項目

Bounding pulse(脈圧の増大)、心雑音、心尖拍動、心胸郭比、希釈性低 Na 血症、血中 BNP 値上昇、血清乳酸値上昇

体血流量減少に関する評価項目

拡張期血圧の低下、乏尿、パルスドプラ法(前大脳動脈、中大脳動脈､腎動脈、上腸間膜動脈)での拡張期血流減少または逆流、代謝性アシドーシスの進行、血清 Cr 値の上昇

『治療方法の選択』

治療の選択については以下の 6 点を理解し、決定することを奨める。

・無症候性の場合経過観察が可能であり、数週から数ヶ月に渡って自然閉鎖の可能性がある。
・経過観察による児の死亡率や罹患率は検討されていない。
・症候性と無症候性の診断根拠が明確でないため、治療の介入の必要性を評価する。
・動脈管閉鎖術の治療効果は優れており、かつ合併症の発症率が低い。
・晩期のインドメタシンの効果は低下し、かつ副作用として腎機能障害を有する。
・手術可能な施設が限られている。

『まとめ』

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。

参考文献

1. 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.

4. ガイドライン作成法

4-1. 全般的な流れ

今回のガイドラインは下記のようなプロセスで行った(図)

アンケート調査をもとに、CQ を策定(2007 年 7 月)。図書館員による網羅的・系統的な文献検索を行った(2008 年 2 月)。検索された 2300 余の文献のうち、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い、構造化抄録を作成した(2008 年 8 月)。それらをもとに科学的根拠をまとめ(2008 年 9 月)、仮推奨を策定した(2008 年 10 月)。第 53 回日本未熟児新生児学会学術集会にて仮推奨などを発表(2008 年 12 月)、同時に、公募した 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推奨決定し、ガイドライン完成に至った(2009 年 11 月)。

4-2. クリニカル・クエスチョンの策定

ガイドライン作成にあたって、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臨床的課題を明確にし、予防・診断・治療などの分野別に、18 の CQ を設定した。

4-3. 検索

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を中心とするエビデンス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。(詳細は付属資料 3 を参照)

4-4. 文献選択・批判的吟味・科学的根拠のまとめ・医療経済的配慮

検索された文献は Web 上のデータベース 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も活用しつつ各文献について個別に批判的吟味を行い、下記に示す科学的根拠のレベルを基準として採否を決定した。

また高いレベルの科学的根拠がないが、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可能と考えられる場合は、データ解析等も検討した。(付属資料 8 および 9)

根拠の強さと推奨グレード

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それ以外の観察研究	2++	2+	2−
症例報告あるいは学会などからの専門家意見	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)

根拠の強さ	推奨グレード
	A
	B
	C
研究の根拠の強さが「−」の場合は推奨策定の上では参考にしない	

この推奨グレードは、根拠になる情報の確かさや強さに基づいてつけられたものであり、その推奨の重要度を示すものではない。

得られた科学的根拠はエビデンステーブル(構造化抄録)の形にデータを抽出した。採用した研究はそれぞれの CQ ごとに得られた研究の中でもっとも科学的根拠のレベルが強いものとした。構造化抄録に従い、科学的根拠のまとめを策定した。(構造化抄録は付属資料４参照)

医療経済的な研究があれば、質も検討したが、適切な医療経済的研究がなければ、ガイドライン作成のためのワーキンググループ(作成スタッフ)や総意形成パネル(評価スタッフ)において、それぞれの専門的知見から医療経済的見地を含めて検討を行った。

以上の科学的根拠を基に、ガイドライン作成のメンバーにて、仮推奨を策定した。

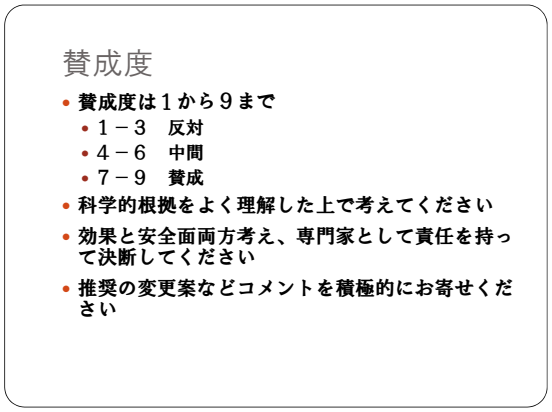
4-4.　デルフィ変法および意見募集による総意形成

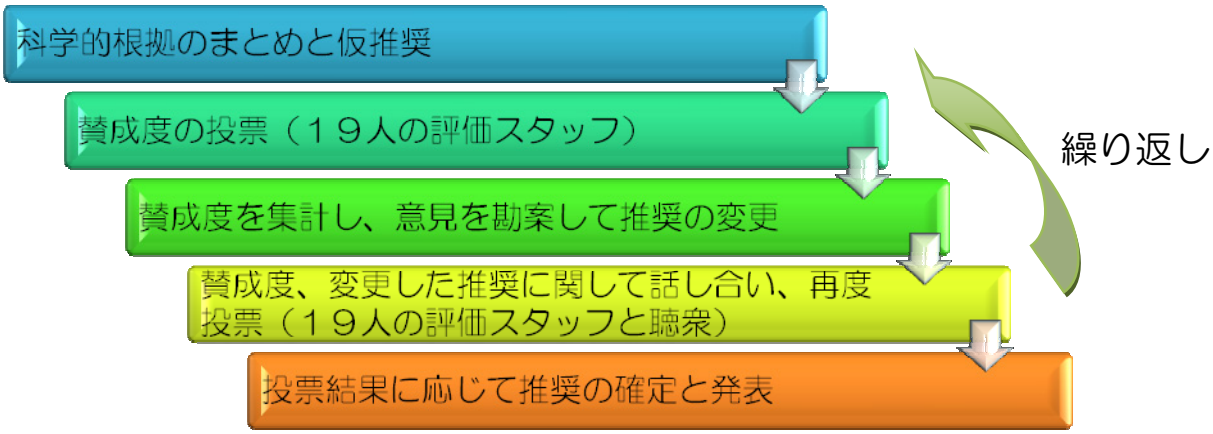
策定した仮推奨を基に総意形成を経て、広く受け入れられる推奨を策定するために（下記）、デルフィ法に今回のガイドラインの目的に合わせて変更したデルフィ変法を使用した。

子どもを中心に考えて推奨を策定するために、できるだけ客観的・無作為に評価するメンバーを選ぶ目的で、新生児や周産期医療関係のメーリングリストや公開したウェブサイトなどにより、下記の職種にあたる１９名のメンバーを公募した(巻頭参照)。

一般・患者代表	1
新生児科医	13
小児科医	0
小児科循環器科医	1
心臓血管外科医	1
産婦人科医	0
薬剤師	1
助産師	0
看護師	1
心理の専門家	0
医療安全の専門家	0
疫学者	1
合計	19

このメンバーにより、それぞれの仮推奨に関しての賛成度を１から９までの間で付けてもらい、その後日本未熟児新生児学会・学術集会を利用して、公開した形で、聴衆も含めて科学的根拠と適切な推奨について話し合い、話し合いに応じて再度賛成度を評価して、賛成度７以上あるいはそれ以上であっても課題があると考えられた推奨においては総意形成と考えるに至るまで、賛成度の投票を郵送にて行い、最終の推奨を決定した。デルフィ変法の方法に関しては下記のようなスライドを使用して説明した。また同時に、仮推奨を公開し、全国より意見を公募し、公募した意見も同時に上記の話し合いにおいて検討した。これらの詳細な記録は総意形成のまとめとして示した。





4-5.　ガイドラインの現場への応用

今回策定したガイドラインが新生児医療の現場で応用可能かどうかの妥当性を検討するため、日本の新生児医療施設二施設において、このガイドラインをもとにワークショップを開催し、診療者の診療自信度やスキルを検討した。(付属資料10)

4-7.　ガイドライン・ヴァージョン作成

このガイドラインは、当該のガイドラインをもとにして、平易版兼患者一般向けを出版する予定である。

4-8. ガイドライン改訂の予定

このガイドラインは 5 年をめどに改訂する予定であるが、それまでに大規模な研究がおこなわれ、推奨が変わる可能性が高くなった場合においてはそれより早い時期であっても改訂を検討する。

4-9. 倫理的配慮

このガイドラインはすべて公開してある二次情報を使用して行ったため、個人情報保護については問題ないとみなされたが、作成方法を含めて、倫理的な側面に関しては細心の注意を払って行った。

付属資料１　利益の相反の有無に関する宣言

本ガイドライン作成委員全員(前述)において本ガイドラインの結果に影響しうる金銭的・非金銭的な利益に関して、下記の作成委員が主著者である文献が採用されていること以外はないと宣言した。

また、作成委員が関連する著書を下記に示した。なお、関連文献(7)は作成委員が主著者である研究で、本ガイドラインで採用されている。

【関連文献】

豊島勝昭，武田紹，門間和夫．シクロオキシゲナーゼ(COX)-2 特異的阻害剤(NS-398)の動脈管収縮作用．日本新生児学会雑誌．2000;36:593-7.

豊島勝昭，武田充人，門間和夫．シクロオキシゲナーゼ(COX)-2 選択的阻害剤(5 剤)の動脈管収縮作用．日本新生児学会雑誌．2001;37:635-41.

豊島勝昭，川滝元良，佐藤義朗，難波由喜子，松井潔，星野陸夫，et al. 極低出生体重児における左室壁応力・心筋短縮速度の経時的変化と肺出血・脳室内出血・脳室周囲白質軟化症の関連性について．日本未熟児新生児学会雑誌 2002;14:153-60.

豊島勝昭，渡辺達也，川滝元良，柴崎淳，古畑律代，埴田卓志, et al. Stress-Velocity 関係を指標として循環管理した在胎 23,24 週の超早産児の検討.日本周産期・新生児医学会雑誌．2005;41:535-42.

山本裕，河野芳功，豊島勝昭，長澤宏幸，内山温，伊藤玲子, et al. Stress-Velocity 関係に基づく極低出生体重児の循環評価　生後早期におけるインドメタシン静注療法の有効性の検討．日本未熟児新生児学会雑誌．　2007;19:209-14.

Momma K, Toyoshima K, Takeuchi D, Imamura S, Nakanishi T. In vivo constriction of the fetal and neonatal ductus arteriosus by a prostanoid EP4-receptor antagonist in rats. Pediatr Res. 2005;58:971-75.

Takami T, Momma K, Imamura S. Increased constriction of the ductus arteriosus by dexamethasone, indomethacin, and rofecoxib in fetal rats. Circ J. 2005;69(3):354-8.

Toyoshima K, Takeda A, Imamura S, Nakanishi T, Momma K. Constriction of the ductus arteriosus by selective inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 in near-term and preterm fetal rats. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2006;79:34-42.

Toyoshima K, Momma K, Imamura S, Nakanishi T. In vivo dilatation of the postnatal ductus arteriosus by atrial natriuretic peptide in the rat. Neonatology. 2007;92:139-44.

Momma K, Toyoshima K, Ito K, Sugiyama K, Imamura S, Sun F, et al. Delayed neonatal closure of the ductus arteriosus following early in utero exposure to indomethacin in the rat. Neonatology. 2009;96:69-79.

Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. Fetal reversed constrictive effect of indomethacin and postnatal delayed closure of the ductus arteriosus following administration of transplacental magnesium sulfate in rats. Neonatology. 2009;96:125-31.

Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. In vivo dilatation of the ductus arteriosus induced by furosemide in the rat. Pediatr Res. Forthcoming 2010.

付属資料 2　診療上の疑問

ガイドライン作成にあたって、2006 年に施行された全国 120 施設のアンケート調査をもとに、18 の CQ を設定した。各々の CQ を PICO 形式(下記参照)で具体的に問題を定性化し、必要とされる研究デザインについても検討した。

【問題の定型化】

P	Patient	どんな患者に
I (E)	Intervention (Exposure)	何をすると
C	Comparison	何と比べて
O	Outcome	どうなるか

危険因子

CQ1
未熟児動脈管開存症の危険因子は何か？

P		在胎 37 週未満あるいは出生体重 2500g 未満の新生児
	(P1)	急性期
	(P2)	動脈管再開存児
I/C	**出生前因子**	多胎、子宮内発育不全、母体合併症、切迫早産、前期破水、母体薬物投与、臍帯の後期結紮
	急性期因子	在胎週数、出生体重、性別、院外出生、高頻度振動換気(HFO)管理、一酸化窒素吸入、サーファクタント投与、血管作動薬、ステロイド、利尿薬、鎮静薬、呼吸窮迫症候群、低血圧、新生児遷延性肺高血圧症、脳室内出血(IVH)、感染、貧血
	慢性期因子 **(再開存児)**	在胎週数、出生体重、性別、経腸栄養の確立、水分投与量、出生時体重復帰日齢(体重増加率)、壊死性腸炎(NEC)、感染、貧血、新生児慢性肺疾患(CLD)
O		PDA 発症

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	コホート研究
可能性の高い研究デザイン	コホート研究・症例対照研究
どの研究デザインまで含めるか	質の高いコホート研究*または症例対照研究のみ

*質の高い研究とは最低限交絡因子の検討・調整を行っている研究を示し、それ以外は除外とする。

予防的薬物治療

CQ2
生後早期の予防的な（一律な）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？

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満の新生児
I	生後 24 時間以内の予防的 COX 阻害薬投与
C	プラセボ投与
O	死亡率、長期予後・発達

＊静脈注射と経口投与を含む。

＊検索の段階では、「生後 24 時間以内の投与」としては絞り込まず、筆者が「予防的投与」と表現している研究を含める。

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	ランダム化比較試験
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験。違うサブグループの場合、質の高いコホート研究・症例対照研究のみ

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？

＜CQ3　PICO-1＞1　　1 q

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500 g 未満の新生児。生後 24 時間以内。
I	インドメタシン以外の COX 阻害薬(メフェナム酸・スリンダク・イブプロフェン)予防投与
C	インドメタシンの予防投与
O	死亡率、長期予後

＜CQ3　PICO-2＞

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500 g 未満の新生児で COX 阻害薬の予防投与を行った児
I/C	COX 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)それぞれの薬剤の投与量、投与方法(持続静注、急速静注)、投与時期の違い
O	死亡率、長期予後

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	ランダム化比較試験
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験。違うサブグループの場合、質の高いコホート研究・症例対照研究のみ

診断

CQ4A
未熟児動脈管を考える臨床症状は何か？

＜検討する項目＞

心拍数、血圧、尿量、SpO_2、$TcPCO_2$、心雑音、脈拍の性状、心尖拍動、皮膚色、浮腫、末梢循環、腸蠕動、経管栄養状況、血ガス所見、乳酸値、血算、電解質、BUN、Cre

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	コホート研究
可能性の高い研究デザイン	コホート研究および症例対照研究
どの研究デザインまで含めるか	質の高いコホート研究・症例対照研究のみ

CQ4B
未熟児動脈管開存症を疑った際に最初に行う、より精度の高い評価法・検査は何か？

＜検討する項目＞

血液検査、レントゲン、心電図、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、B 型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)

＜アウトカム＞

診断精度(心エコー診断を対照として)

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	コホート研究、横断研究および症例対照研究
可能性の高い研究デザイン	コホート研究、横断研究および症例対照研究
どの研究デザインまで含めるか	質の高いコホート研究、横断研究および症例対照研究のみ

CQ4C
未熟児動脈管開存症の重症度診断においてより有効な心エコー所見は何か？

＜検討する所見＞

エコー所見（動脈管の太さ、動脈管の形、動脈管の血流速度・血流パターン、左室拡張末期径、左房/大動脈径比(LA/Ao)、卵円孔の血流パターン、左室ポンプ機能(EF、FS、mVcfc)、収縮末期左室壁応力(ESWS)、左室収縮期時間(LSTI)、左室心拍出量(LVCO)、上大静脈血流パターンによる心拍出量評価、腎動脈血流パターン、下行大動脈血流パターン、腹腔動脈血流パターン、上腸間膜動脈血流パターン、前大脳動脈血流パターン、中大脳動脈血流パターン、肺動脈血流パターン)(血流波形、拡張期の血流パターン(途絶や逆転)、平均血流速度、収縮期最高血流速度、拡張末期血流速度、収縮期最高血流速度/拡張末期血流速度比(S/D 比)、Pulsatility Index (PI)、Resistance Index (RI)、収縮期の駆出時間(ET)、forward flow と retrograde flow の波形下面積の比)

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	コホート研究、横断研究および症例対照研究
可能性の高い研究デザイン	コホート研究、横断研究および症例対照研究
どの研究デザインまで含めるか	質の高いコホート研究、横断研究および症例対照研究のみ

薬物治療

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、経過観察のなかでもっとも効果的な治療法は何か？

＜CQ5　PICO-1＞

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満で、日齢 7 までに動脈管が閉鎖していない児
I	手術
C	COX 阻害薬投与
O	死亡率、長期予後・発達

＜CQ5　PICO-2＞

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満で、日齢 7 までに動脈管が閉鎖していない児
I	手術
C	経過観察
O	死亡率、長期予後・発達

＜CQ5　PICO-3＞

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満で、日齢 7 までに動脈管が閉鎖していない児
I	COX 阻害薬投与
C	経過観察
O	死亡率、長期予後・発達

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	ランダム化比較試験

どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験。違うサブグループの場合、質の高いコホート研究・症例対照研究のみ

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？

＜CQ6　PICO-1＞

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満で、症状や心エコー診断により PDA と診断された児。
I	インドメタシン以外の COX 阻害薬(メフェナム酸・スリンダク・イブプロフェン)の治療的使用
C	インドメタシンの治療的使用
O	死亡率、長期予後

＜CQ6　PICO-2＞

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満で、症状や心エコー診断により PDA と診断された児。
I/C	COX 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)の治療的使用における以下の違い。 ・それぞれの薬剤の投与量 ・投与方法(持続静注、急速静注) ・投与時期
O	死亡率、長期予後

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	ランダム化比較試験
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験。違うサブグループの場合、質の高いコホート研究・症例対照研究のみ

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？

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満で、症状や心エコー診断により PDA と診断された児。
I	インドメタシン・メフェナム酸・スリンダク・イブプロフェンを投与した群
C	COX 阻害薬を使用しなかった群 vs プラセボ投与群
O	血糖値低下、尿量減少、出血傾向、消化管障害、肝障害、腎障害、黄疸、消化管穿孔、肺出血、脳室内出血、電解質異常、血小板減少

＜検討する項目＞

低血糖、腎障害(乏尿)、出血傾向、消化管障害、肝障害、黄疸、消化管穿孔、肺出血、脳室内出血、電解質異常、血小板減少

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	コホート研究
可能性の高い研究デザイン	コホート研究・症例対照研究あるいは症例集積研究
どの研究デザインまで含めるか	質の高いコホート研究・症例対照研究のみ、場合によっては人数が多く、質の高い症例集積研究

併用療法

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の使用中、経管栄養の中止は、経管栄養続行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？

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満で、PDA に対して日齢 28 以内に COX 阻害薬を使用した児(予防と治療、再投与すべて含む)
I	経管栄養中止(未開始を含む)
C	経管栄養継続(減量も含む)
O	死亡、発達予後

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	コホート研究あるいは症例対照研究
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験あるいは質の高いコホート研究･症例対照研究のみ

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の使用中、酸素投与量を増加することは、投与方針を変えないことに比べてより効果的か？

P	在胎 37 週未満または出生体重 2500g 未満で､生後 28 日未満に PDA と診断した児
I	吸入酸素濃度を高めに調節する(基準、方法等は不問)
C	吸入酸素濃度を変えない
O	死亡、発達予後

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	コホート研究あるいは症例対照研究
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験あるいは質の高いコホート研究･症例対照研究のみ

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の使用中、投与水分量の一律制限は、投与水分量の方針を変えないことに比べてより効果的か？

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満の新生児で、症状や心エコー診断により PDA と診断され、そのうち日齢 28 以内に COX 阻害薬を投与された児
I	投与水分量を治療開始後減らす
C	投与水分量を治療開始前と変えない
O	死亡、長期予後

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	コホート研究あるいは症例対照研究

どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験あるいは質の高いコホート研究･症例対照研究のみ

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？

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満の新生児で、症状や心エコー診断により PDA と診断され、その治療のため COX 阻害薬を投与された児。
I	カテコラミンの投与
C	カテコラミンを投与しないこと、あるいはプラセボの投与
O	退院前の死亡率、腎不全などインドメタシンの副作用の発生率、(重症脳室内出血、脳室周囲白質軟化症)

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	コホート研究あるいは症例対照研究
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験あるいは質の高いコホート研究･症例対照研究のみ

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的か？

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満の新生児で、症状や心エコー診断により PDA と診断した児。
I	貧血に対し、赤血球輸血をする
C	貧血を経過観察とする(輸血しない)
O	死亡率、長期予後・発達

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験

可能性の高い研究デザイン	ランダム化比較試験あるいはコホート研究
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験。違うサブグループの場合、質の高いコホート研究・症例対照研究のみ

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、ステロイド剤の併用はステロイド剤を投与しないことに比べてより効果的か？

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満の新生児で、症状や心エコー診断により PDA と診断された児。
I	COX 阻害薬使用中に、ステロイド剤を投与する
C	COX 阻害薬使用中に、ステロイド剤を投与しないで経過観察する
O	死亡率、長期予後・発達

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	ランダム化比較試験あるいはコホート研究
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験。違うサブグループの場合、質の高いコホート研究・症例対照研究のみ

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？

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満の新生児で、症状や心エコー診断により PDA と診断された児。
I	COX 阻害薬とビタミン A 剤併用
C	COX 阻害薬単独投与
O	死亡率、長期予後

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験

可能性の高い研究デザイン	ランダム化比較試験あるいはコホート研究
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験。違うサブグループの場合、質の高いコホート研究・症例対照研究のみ

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？

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満の新生児で、症状や心エコー診断により PDA と診断され、COX 阻害薬を使用された児。
I	フロセミドを併用したインドメタシン投与
C	フロセミドを併用しないインドメタシン投与
O	動脈管閉鎖、死亡率、長期予後、インドメタシン関連毒性の改善(乏尿性腎不全、高カリウム血症、NEC、IVH、PVL)、慢性肺疾患

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	ランダム化比較試験あるいはコホート研究
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験。違うサブグループの場合、質の高いコホート研究・症例対照研究のみ

手術基準

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？

P	在胎 37 週未満または出生体重 2500g 未満の症候性 PDA の児
I/C	さまざまな手術基準を比較
O	死亡率、長期予後・発達

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	横断研究あるいはコホート研究

どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験あるいは質の高い観察研究

CQ17
未熟児動脈管開存症の手術において手術例数が多い施設での治療は手術例数が少ない施設の治療に比べて合併症は少ないか(効果的か)？

P	在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満の新生児で、PDA の治療が必要な児
I	手術件数多い施設で動脈管閉鎖手術を受けること
C	手術件数が少ない、またはない施設で動脈管閉鎖手術を受けること
O	死亡率、長期予後・発達

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	横断研究あるいはコホート研究
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験、あるいは質の高い観察研究

再開存例の治療方針

CQ18
インドメタシン抵抗性の未熟児動脈管の再開存症例について、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？

P		在胎 37 週未満、または出生体重 2500ｇ未満の新生児で、日齢 7 以降も臨床的にあるいは心エコー上で動脈管開存を診断され、その治療のための COX 阻害薬の投与後もなお動脈管開存が診断された児
	P1	日齢 7 以降に初めて動脈管開存を診断された症例
	P2	動脈管開存を以前に診断され、内科的治療を行うも、そのまま動脈管開存が続く症例
	P3	動脈管開存を以前に診断され､内科的治療によりいったん閉鎖が確認されるも、再度動脈管開存が診断された症例
I/C		①　動脈管閉鎖術 vs COX 阻害薬 ②　動脈管閉鎖術 vs 経過観察 ③　COX 阻害薬 vs 経過観察

O	死亡率、長期予後・発達

＜要求される研究デザイン＞

理想的な研究デザイン	ランダム化比較試験
可能性の高い研究デザイン	ランダム化比較試験、コホート研究あるいは症例対照研究
どの研究デザインまで含めるか	ランダム化比較試験。違うサブグループの場合、質の高いコホート研究・症例対照研究のみ

付属資料 3　文献検索

1.　文献情報収集の概要

1.1.　　目的と方法

エビデンスとなる研究成果の系統的・網羅的な収集を目的として、次のように文献情報を収集した。

1. 文献情報は主に書誌データベースの検索により収集した
2. 全 CQ についての全般的検索および CQ ごとの個別的検索の 2 段階で文献を検索した
3. データベース検索は主要なデータベースについて全年代を対象として行った
4. 検索手法は主題的検索を軸とした
5. 文献検索とその結果のスクリーニングを役割分担し、そのため共同的に書誌情報を管理した

以下、個別に詳述する。

1.2.　　文献情報の収集手法

文献情報は主要な書誌データベースを系統的・網羅的に検索して収集した。引用文献リストや学会発表などから知った文献で適当なものは、適宜追加した。組織的なハンドサーチは行わなかった。

1.3.　　全般的検索と個別的検索

データベース検索は検索漏れを防ぐため、全 CQ についての全般的検索および CQ ごとの個別的検索の 2 段階でおこなった。最初に、個別の CQ にかかわりなく新生児の動脈管開存症に関するエビデンス文献全体の洗い出しを行い（全般的検索）、次の段階で個別の CQ に即した検索を CQ ごとに行った（個別的検索）。

1.4.　　検索対象データベースと対象年代

全般的検索では、MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library、医学中央雑誌について、それぞれの採録全データを検索対象とした。求められるエビデンスの内容、研究デザインおよび研究状況から、他のデータベースの検索は当面不要と判断した。

個別的検索は、MEDLINE、EMBASE を対象に行った。全般的検索でのヒット状況から他のデータベースは不要と判断した。MEDLINE は 17 の CQ、EMBASE は 13 の CQ で個別的検索を行った。

検索作業は 2007 年春から 2008 年春にかけておこない、検索対象範囲は検索実行時における最も古い採録データから最も新しい採録データまでである。後日の再検索、Web of Science による引用検索、クロス検索などは行っていない。

1.5.　主題的検索

検索手法はシソーラス（MeSH、EMTREE、医中誌シソーラス）を使用した主題検索を軸とし、ステップ・バイ・ステップの検索を行った。シソーラスやその他のインデックスによる検索で不十分・不適切と考えられる場合はキーワード検索を併用した。

エビデンス・レベル（文献検索上は主に研究デザインと方法論）は、その CQ の内容や文献状況に応じて、インデックス項目（研究デザインタグ、文献タイプ、シソーラス用語など）だけで絞り込む、キーワード検索を加味して範囲を広げる、研究デザインを区別しないなど種々の対応をした。

1.6.　検索作業、スクリーニング、文献情報管理

検索は図書館員 2 名が、全般的検索についてはデータベースごとに、また個別的検索については CQ ごとに分担して実行した。検索システムは各自が利用可能なものを使用した。そのため、MEDLINE については Ovid または PubMed により検索した CQ（予備検索は PubMed）と WinSPIRS により検索した CQ（予備検索も WinSPIRS）とがある。EMBASE は 2 名のいずれも利用不可能だったため、図書館員がコーディングとレビューを担当し、海外および国内のメンバーで EMBASE を利用可能な者が検索の実行を担当した。Cochrane Library は（CD ではなく）Wiley のオンライン版を使用した。医学中央雑誌は医中誌 Web ver. 4 で検索した。

全般的検索の結果は医師であるメンバー2 名がそれぞれ独立にスクリーニング（文献ごとの吟味・取捨選択）および各 CQ への振り分けをおこない、両者の結果を突き合わせて最終結果とした。

個別的検索の結果は全般的検索の振り分け結果と合わせて各 CQ 担当者がスクリーニングを行い、採用文献を決定した。

遠隔・多施設環境下でこれらの作業を円滑に行うため、共同利用可能な文献情報のデータベース SENJU を Web 上に構築し、メンバーはパスワード認証でログオンして誰でも・いつでも・どこでも、担当外のものも含めてすべての文献情報にアクセスできるようにした。SENJU のシステム構築、検索結果データのインポート、維持管理、利用指導は、システム班のメンバーが担当した。

2.　検索の方法

凡例

「検索日」

MEDLINE の全般的検索では研究デザインにより検索実行日が異なるため、年月日の後に括弧で研究デザインの別を示した。個別的検索では検索日の後に括弧でデータベース名を示した。また MEDLINE は担当者によって異なる検索システムを使用しており、検索システムの違いが検索手法に影響するため、データベース名の後に検索システム名を加え

た。

検索日は最終的な結果を出力した検索の実行年月日を示した。一部については正確な検索日が記録上確定できないため、記録上確認できる範囲で「*最も早い日～最も遅い日」の形で記述した。実際の検索日はこの範囲内にある。

「検索方法の概要」

MeSH（MEDLINE、Cochrane Library）、EMTREE（EMBASE）、医中誌シソーラス（医学中央雑誌）などの標目（見出し語、heading）を使用して該当主題の文献をカテゴリカルに検索した場合、「主題検索」「主題的に検索」などと表現している。特に断らない限り、シソーラス上でそのカテゴリーの下位と定義されているカテゴリー（下位概念、下位語）も同時に検索される（explode 検索）。したがって、例えば「新生児」はシソーラス上その下位に定義された「未熟児」「低体重児」やさらにその下位とされる「超低体重児」などを含む。カテゴリーを特定のアスペクト（副標目、subheading）に限定して検索した場合、「副標目」（による検索）のように表現している。以上に対して「キーワード:検索」「キーワードで検索した」とは、タイトルや抄録などで著者らが使用した表現の有無による（通常は補助的な）検索を指す。

「検索方法の概要」の記述はあくまでも概要であり、細部については省略または簡略化されている。検索語は原則として日本語で表現しているが、語彙表現が重要な場合や、日本語訳ではかえって分かりにくいと考えられる場合は英語のままとした。MeSH の標目・副標目の訳語は「医学件名標目表」2000 年版（日本医学図書館協会）による。

「検索式」

ほぼ実際の検索履歴に沿って記述したが、次の点で異なる。

1）検索の主要部分のみ示し、研究デザインの絞り、出力の仕分け、結果に影響を与えないステップなどは省略した
2）手順は検索ロジックを変更しない範囲で適宜組み替えた
3）研究デザインや出力の仕分けに応じて何回かに分けて検索が行われている場合は、検索の主要部分が同じであれば１つにまとめた

略語

上記にかかわらず、以下の略語を使用した。

SR（システマティック・レビュー、メタアナリシス）、GL（ガイドライン）、RCT（ランダム化比較試験）、CCT（比較臨床試験）、COX 阻害薬（シクロオキシゲナーゼ阻害薬）

2.1. 全般的検索

MEDLINE（PubMed）

・検索日

2007.5.27 (SR)、2007.6.30 (GL)、2007.7.3 (RCT)

・検索方法の概要

動脈管開存症について、Query Box から研究デザイン別に検索した。RCT のみ新生児に限定した。研究デザインの絞りでは、文献タイプ、主題検索、キーワード検索を併用して漏れを抑えた。

・結果に含めた研究デザイン

RCT 以上

・検索式（主要部分のみ示す；研究デザインの絞りは省略）

1　Patent Ductus Arteriosus

（SR および GL はここまで）

2　#1 Limits: Newborn: birth-1 month

3　"Infant, Newborn"[Mesh]

4　#2 or #3

（RCT はここまで）

EMBASE（EMBASE.com）

・検索日

2007.7.5

・結果に含めた研究デザイン

SR、Outcome Research、GL

・検索方法の概要

動脈管開存症について主題検索し、新生児に絞った。MEDLINE との重複は[embase]/lim により、また Cochrane Library との重複は検索結果のスクリーニングにより除いた。研究デザインの絞りでは、Evidence-Based Medicine の絞り機能、主題検索、キーワード検索を併用して漏れを抑えた。

・検索式（主要部分のみ示す；研究デザインの絞りは省略）

1　'patent ductus arteriosus'/exp AND [embase]/lim AND [newborn]/lim

Cochrane Library（Wiley）

・検索日

2007.4.23

・結果に含めた研究デザイン

すべて（SR、RCT 以外も含む）

・検索方法の概要

動脈管開存症について主題検索した。新生児には絞っていない。

・検索式（主要部分のみ示す）

#1 MeSH descriptor Ductus Arteriosus, Patent explode all trees

医学中央雑誌（医中誌 Web）

・検索日

2009.6.23

・検索方法の概要

動脈管開存症について主題検索し、新生児以外にのみ関するものを除外した。研究デザインの絞りは研究デザインタグおよびシソーラス用語を使用した。

・結果に含めた研究デザイン

比較研究以上（RCT、CCT でないものも含む）

・検索式（主要部分のみ示す；研究デザインの絞りは省略）

#1　動脈管開存/TH

#2　#1 and (CK=乳児(1～23 ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12),青年期(13～18),成人(19～44),中年(45～64),老年者(65～),老年者-80 歳以上)

#3　#1 not #2

#4　#1 and (CK=新生児)

#5　#3 or #4

2.2.　個別的検索

CQ1：未熟児動脈管開存症（PDA）の危険因子は何か？

・検索日

2007.8.28 (MEDLINE-Ovid)、（EMBASE の個別的検索は未実行）

・結果に含めた研究デザイン

RCT、コホート、ケースコントロール

・検索方法の概要

動脈管開存症について化学的誘発、病因、遺伝学の副標目で主題検索し、新生児に絞った。

・検索式（主要部分のみ示す；研究デザインの絞りは省略）

1　exp Ductus Arteriosus, Patent/ci, et, ge

2　limit 1 to "newborn infant (birth to 1 month)"

CQ2：生後早期の予防的な(一律の)シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬の投与は、選択的投与に比べて効果的か？

・検索日

2007.5.29 (MEDLINE-WinSPIRS)、*2008.2.5～2008.2.6 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

RCT 以上

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

COX 阻害薬、インドメタシン、イブプロフェン、メフェナム酸（これらの薬物投与と投

与量、有害作用、治療への利用）を主たる主題とする文献、および動脈管開存症と心臓血管薬（薬物投与と投与量、有害作用、治療への利用）との双方を主題とする文献を主題検索し、新生児に絞った上で、予防に関わるものを抽出した。予防関連文献の抽出は、何らかの先天性心疾患の予防と抑制に関わる標目－副標目を付与されているか、または、タイトル、抄録などに「prevent～」「prophyla～」が現れることを条件とした。

・検索式（MEDLINE 検索の主要部分のみ示す；研究デザインの絞りおよび出力の細分は省略）

1 explode "Cyclooxygenase-Inhibitors"/ administration-and-dosage , adverse-effects , therapeutic-use
2 explode "Indomethacin"/ administration-and-dosage , adverse-effects , therapeutic-use
3 "Ibuprofen"/ administration-and-dosage , adverse-effects , therapeutic-use
4 "Mefenamic-Acid"/ administration-and-dosage , adverse-effects , therapeutic-use
5 #1 or #2 or #3 or #4
6 #5 in mjme
7 "Ductus-Arteriosus-Patent"/ all subheadings
8 explode "Cardiovascular-Agents"/ administration-and-dosage , adverse-effects , therapeutic-use
9 #7 or #8
10 #6 and #9
11 explode "Infant-Newborn"/ all subheadings
12 #10 and #11
13 explode "Heart-Defects-Congenital"/ prevention-and-control
14 (prevent* or prophyla*) in ti,ab,kw
15 #13 or #14
16 #12 and #15

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（COX）阻害薬（インドメタシン・メフェナム酸・クリノイル・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？

・検索日

2007.8.28（MEDLINE-Ovid）、*2007.12.21～2007.12.26（EMBASE）

・結果に含めた研究デザイン

RCT 以上

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

インドメタシンと新生児の動脈管開存症とを主題検索して掛け合わせ、予防に関わるものを抽出した。予防関連文献の抽出は、予防と抑制の副標目または予防的化学療法の標目

のいずれかが付与されていることを条件とした。

・検索式（MEDLINE 検索の主要部分のみ示す；研究デザインの絞りおよび出力の細分は省略）

1 exp Ductus Arteriosus, Patent/
2 limit 1 to "newborn infant (birth to 1 month)"
3 exp Indomethacin/
4 exp Chemoprevention/
5 2 and 3 and 4
6 exp Ductus Arteriosus, Patent/pc [Prevention & Control]
7 2 and 3 and 6
8 exp Cyclooxygenase Inhibitors/
9 2 and 6 and 8
10 [5 or] 7 or 9　　※5 は 0 件だった

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（COX）阻害薬投与、経過観察（COX 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？

・検索日

2007.6.30（MEDLINE-WinSPIRS）、2008.2.19（EMBASE）

・結果に含めた研究デザイン

RCT 以上

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

この CQ の下に設定された 3 つの PICO それぞれについて検索した。新生児の動脈管開存症を中心的主題とする文献について、外科的療法の有無、薬物療法の有無により PICO1～3 に対応させた。COX 阻害薬は検索に使用していない。

・検索式（MEDLINE 検索の主要部分のみ示す；研究デザインの絞りおよび出力の細分は省略）

1 "Ductus-Arteriosus-Patent"/ all subheadings
2 explode "Infant-Newborn"/ all subheadings
3 surgery in sh
4 drug-therapy in sh
5 (#1 in mjme) and #2
6 #3 and #4
7 #3 not #6
8 #4 not #6
9 #5 and #6　※PICO-1
10 #5 and #7　※PICO-2
11 #5 and #8　※PICO-3

CQ6：　症候性未熟児動脈管開存症（PDA）において、推奨されるシクロオキシゲナーゼ（COX）

阻害薬、およびその投与方法は何か？

・検索日

2007.8.28 (MEDLINE-Ovid)、*2007.12.21～2007.12.26 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

RCT 以上

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

新生児の動脈管開存症と COX 阻害薬とを主題検索して掛け合わせ、予後に関わるものを抽出した。予後文献の抽出は主題的におこなった。

・検索式 (MEDLINE 検索の主要部分のみ示す；研究デザインの絞りおよび出力の細分は省略)

1 exp Ductus Arteriosus, Patent/
2 limit 1 to "newborn infant (birth to 1 month)"
3 exp Cyclooxygenase Inhibitors/
4 2 and 3
5 exp Mortality/
6 exp Time Factors/
7 exp Prognosis/
8 exp Survival Rate/
9 exp Survival Analysis/
10 or/5-9
11 4 and 10

CQ7: 未熟児動脈管開存症において、シクロオキシゲナーゼ(COX)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？

・検索日

2007.8.28 (MEDLINE-Ovid)、2007.12.21～2007.12.26 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

RCT 以上

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

新生児の動脈管開存症とインドメタシン他の薬物とを主題検索して掛け合わせ、さらに副作用として現れる可能性のある疾患等を主題検索してこれに掛け合わせた。また補足として、これらの薬物について、有害作用、中毒、毒性の副標目で主題検索して掛け合わせた。

・検索式 (MEDLINE 検索の主要部分のみ示す；研究デザインの絞りおよび出力の細分は省略)

1 exp Ductus Arteriosus, Patent/
2 limit 1 to "newborn infant (birth to 1 month)"
3 exp Indomethacin/
4 exp Ibuprofen/

5 exp Mefenamic Acid/
6 exp Sulindac/
7 or/3-6
8 2 and 7
9 exp Blood Glucose/
10 exp Hypoglycemia/
11 exp Urine/
12 exp Hemorrhage/
13 exp Digestive System Diseases/
14 exp Kidney Diseases/
15 exp Jaundice/
16 exp Water-Electrolyte Imbalance/
17 exp Blood Platelets/
18 exp Thrombocytopenia/
19 or/9-18
20 8 and 19
21 exp Indomethacin/ae, po, to
22 exp Ibuprofen/ae, po, to
23 exp Mefenamic Acid/ae, po, to
24 exp Sulindac/ae, po, to
25 or/21-24
26 2 and 25
27 or/20,26

CQ8: 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬を使用中、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？

・検索日

2007.6.3 (MEDLINE-WinSPIRS)、*2008.2.21～（EMBASE）

・結果に含めた研究デザイン

研究デザインを区別しない

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

新生児の動脈管開存症に関わる文献で栄養の方法を扱ったものを検索し、薬物療法の有無により 2 分して出力した。該当文献が少なく検索も困難と考えられるため、新生児の動脈管開存症および栄養はタイトル、抄録などを対象としたキーワード検索も加味してやや広めの検索を行った。COX 阻害薬は検索に使用していない。

・検索式（MEDLINE 検索の主要部分のみ示す）

1 "Ductus-Arteriosus-Patent"/ all subheadings

2 #1 in mjme
3 explode "Infant-Newborn"/ all subheadings
4 explode "Infant-Newborn-Diseases"/ all subheadings
5 ductus arteriosus in ti,ab
6 #2 and #3
7 #4 and #5
8 #6 or #7
9 drug-therapy in sh
10 explode "Cyclooxygenase-Inhibitors"/ all subheadings
11 explode "Indomethacin"/ all subheadings
12 "Ibuprofen"/ all subheadings
13 "Mefenamic-Acid"/ all subheadings
14 #9 or #10 or #11 or #12 or #13
15 #8 and #14
16 explode "Nutritional-Support"/ all subheadings
17 "Feeding-Methods"/ all subheadings
18 nutr* in ti,ab,kw
19 feed* in ti,ab,kw
20 fasting in ti,ab,kw
21 #16 or #17 or #18 or #19 or #20
22 #15 and #21 ※薬物療法に関係するもの
23 #8 and #21
24 #23 not #15 ※薬物療法に関係しないもの

CQ9: 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ（COX）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？

・検索日

2007.6.2 (MEDLINE-WinSPIRS)、(EMBASE の個別的検索は未実行)

・結果に含めた研究デザイン

研究デザインを区別しない

・検索方法の概要

新生児の動脈管開存症および動脈管に関わる文献で酸素吸入療法および酸素の吸入を扱ったものを、主題検索、物質名検索、キーワード検索を組み合わせて広く検索し、さらにヒトに関する研究のみに絞った。新生児以外に胎児への効果も検索したが、最終的に採用せず、下記検索式では省略した。COX 阻害薬は検索に使用していない。

・検索式（主要部分のみ示す）

1 "Ductus-Arteriosus-Patent"/ all subheadings

2 "Ductus-Arteriosus"/ all subheadings
3 ductus arteriosus in ti
4 #1 in mjme
5 #2 in mjme
6 #4 or #5 or #3
7 explode "Infant-Newborn"/ all subheadings
8 explode "Infant-Newborn-Diseases"/ all subheadings
9 #7 or #8
10 #6 and #9
11 explode "Oxygen-Inhalation-Therapy"/ all subheadings
12 explode "Oxygen"/ administration-and-dosage , adverse-effects , agonists , antagonists-and-inhibitors , pharmacology , pharmacokinetics , poisoning , supply-and-distribution , toxicity , therapeutic-use
13 oxygen in pn
14 #12 or #13
15 "Inhalation"/ all subheadings
16 #14 and #15
17 oxygen saturation in ti,ab
18 arterial oxygenation in ti,ab
19 inspired oxygen fraction in ti,ab
20 #11 or #16 or #17 or #18 or #19
21 #10 and #20
22 #21 and (tg=humans)

CQ10: 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ（COX）阻害薬使用中、投与水分量の制限は効果的か？

・検索日

2007.6.3 (MEDLINE-WinSPIRS)、*2008.3.12～2008.3.14 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

研究デザインを区別しない

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

新生児の動脈管開存症および動脈管に関わる文献で水分の摂取・補給等に関するものを主題検索およびキーワード検索で広く検索した。COX 阻害薬は検索に使用していない。

・検索式（MEDLINE 検索の主要部分のみ示す）

1 "Ductus-Arteriosus-Patent"/ all subheadings
2 "Ductus-Arteriosus"/ all subheadings
3 #1 in mjme

4 #2 in mjme
5 #3 or #4
6 explode "Infant-Newborn"/ all subheadings
7 #5 and #6
8 explode "Infant-Newborn-Diseases"/ all subheadings
9 ductus arteriosus in ti,ab
10 #8 and #9
11 #7 or #10
12 "Drinking"/ all subheadings
13 "Water"/ all subheadings
14 water intake in ti
15 water supply in ti
16 (water near volume) in ti
17 #12 or #13 or #14 or #15 or #16
18 #11 and #17

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？

・検索日

2007.8.29 (MEDLINE-Ovid)、*2007.12.23～2007.12.26 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

RCT 以上

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

動脈管開存症（新生児に限らない）を主題検索およびキーワード検索し、これにドーパミンを主題検索して掛け合わせた。

・検索式 (MEDLINE 検索の主要部分のみ示す；研究デザインの絞りおよび出力の細分は省略)

1 exp Ductus Arteriosus, Patent/
2 (patent adj ductus adj arteriosus).mp.
3 1 or 2
4 exp Dopamine/
5 3 and 4

CQ12: 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ(COX)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的か？？

・検索日

2007.6.30 (MEDLINE-WinSPIRS)、2008.2.19 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

研究デザインを区別しない

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

新生児の動脈管開存症および動脈管に関わる文献で貧血・輸血に関するものを主題検索およびキーワード検索で広く検索した。

・検索式（MEDLINE 検索の主要部分のみ示す）

1 "Ductus-Arteriosus-Patent"/ all subheadings
2 explode "Infant-Newborn"/ all subheadings
3 #1 and #2
4 explode "Blood-Transfusion"/ all subheadings
5 explode "Anemia"/ all subheadings
6 transfusion in ti,ab,kw
7 anemia in ti,ab,kw
8 #4 or #5 or #6 or #7
9 #3 and #8

CQ13: 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ(COX)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？

・検索日

2007.8.28 (MEDLINE-Ovid), *2007.12.25～2007.12.26 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

RCT 以上

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

動脈管開存症（新生児に限らない）を主題検索およびキーワード検索し、これに COX 阻害薬を主題検索で掛け合わせさらにステロイドを主題検索して掛け合わせた。

・検索式(MEDLINE 検索の主要部分のみ示す；研究デザインの絞りおよび出力の細分は省略)

1 exp Ductus Arteriosus, Patent/
2 (patent adj ductus adj arteriosus).mp.
3 1 or 2
4 exp Cyclooxygenase Inhibitors/
5 3 and 4
6 exp Steroids/
7 5 and 6

CQ14: 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ（COX)阻害薬使用中、ビタミン A の併用はビタミン A を投与にしないことに比べてより効果的か？

・検索日

2007.5.26 (MEDLINE-WinSPIRS)、*2008.3.12～2008.3.14 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

研究デザインを区別しない

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

新生児の動脈管開存症および動脈管に関わる文献でビタミン A の薬物投与と投与量、副作用、治療への利用に関するものおよび COX 阻害薬、インドメタシン、イブプロフェン、メフェナム酸の薬物投与と投与量、副作用、治療への利用に関する文献でビタミン A の薬物投与と投与量、副作用、治療への利用に関するものを、いずれも主題検索で検索した。

・検索式（MEDLINE 検索の主要部分のみ示す）

1 explode "Vitamin-A"/ administration-and-dosage , adverse-effects , therapeutic-use
2 explode "Cyclooxygenase-Inhibitors"/ administration-and-dosage , adverse-effects , therapeutic-use
3 explode "Indomethacin"/ administration-and-dosage , adverse-effects , therapeutic-use
4 "Ibuprofen"/ administration-and-dosage , adverse-effects , therapeutic-use
5 "Mefenamic-Acid"/ administration-and-dosage , adverse-effects , therapeutic-use
6 #2 or #3 or #4 or #5
7 #1 and #6
8 "Ductus-Arteriosus-Patent"/ all subheadings
9 explode "Infant-Newborn"/ all subheadings
10 #8 and #9
11 #1 and #10
12 #7 or #11

CQ15: 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ(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？

・検索日

2007.12.28 (MEDLINE-PubMed)、*2007.12.25～2007.12.26 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

MEDLINE: 研究デザインを区別しない、EMBASE: RCT 以上

・検索方法の概要（EMBASE のみ示す）

新生児の動脈管開存症を主題検索し、これに COX 阻害薬を主題検索で掛け合わせさらにフロセミドを主題検索して掛け合わせた。MEDLINE との重複は除いている。

・検索式（EMBASE 検索の主要部分のみ示す；研究デザインの絞りおよび出力の細分は省略）

1 'patent ductus arteriosus'/exp AND [embase]/lim AND [newborn]/lim
2 'prostaglandin synthase inhibitor'/exp

3　'furosemide'/exp

4　#1 and #2 and #3

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？

・検索日

2007.7.2 (MEDLINE-WinSPIRS)、*2008.3.12～2008.3.14 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

研究デザインを区別しない

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

新生児の動脈管開存症を主な主題とする文献を検索し、この中から、何らかの標準に関わることが副標目で示されているもの、guideline～が文献タイプ、標目、タイトル、抄録などに現れるもの、indicat～、criteri～がタイトル、抄録などにキーワードとして現れるものを抽出した。

・検索式（MEDLINE 検索の主要部分のみ示す）

1　"Ductus-Arteriosus-Patent"/ surgery

2　#1 in mjme

3　explode "Infant-Newborn"/ all subheadings

4　#2 and #3

5　standards in sh

6　indicat* in ti,ab

7　criteri* in ti,ab

8　guideline* in ti,ab,mesh,pt

9　#5 or #6 or #7 or #8

10 #4 and #9

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)？

・検索日

2007.5.18 (MEDLINE-WinSPIRS)、*2008.3.12～2008.3.14 (EMBASE)

・結果に含めた研究デザイン

研究デザインを区別しない

・検索方法の概要（MEDLINE のみ示す）

新生児の動脈管開存症の外科療法を中心的主題とする文献について、合併症、治療成績、死亡率をそれぞれ主題的に、またコホート研究を主題およびタイトル中のキーワードで検索して、掛け合わせた。

・検索式（MEDLINE 検索の主要部分のみ、出力の細分過程を省略し、手順を整理して示す）

1 "Ductus-Arteriosus-Patent"/ surgery
2 #1 in mjme
3 explode "Infant-Newborn"/ all subheadings
4 #2 and #3
5 "Ductus-Arteriosus-Patent"/ complications
6 explode "Treatment-Outcome"/ all subheadings
7 explode "Mortality"/ all subheadings
8 "Ductus-Arteriosus-Patent"/ mortality
9 explode "Cohort-Studies"/ all subheadings
10 cohort in ti
11 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
12 #4 and #11

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・外科治療で最も効果的な治療は何か？

・検索日

2007.12.28 (MEDLINE-Ovid)、(EMBASE の個別的検索は未実行)

・結果に含めた研究デザイン

RCT 以上

・検索方法の概要

この CQ の下に設定された 3 つの PICO それぞれについて検索した。新生児の動脈管開存症を主題とする文献について、PICO1: 結紮、COX 阻害薬の療法と掛け合わせたもの、PICO2: 外科学の副標目を持ち、かつ結紮と掛け合わせたもの、PICO3: 看護、薬物療法、予防と抑制、リハビリテーション、外科学、治療の副標目を持ち、かつ COX 阻害薬と掛け合わせたものである。結紮は主題検索とキーワード検索、COX 阻害薬は主題検索による。

・検索式（主要部分のみ示す；研究デザインの絞りおよび出力の細分は省略）

・PICO1: I:動脈管結紮術/C:COX 阻害薬

1 exp Ductus Arteriosus, Patent/
2 limit 1 to "newborn infant (birth to 1 month)"
3 (ligatur$ or ligation$).ti.
4 exp Ligation/
5 2 and (3 or 4)
6 exp Cyclooxygenase Inhibitors/
7 5 and 6

・PICO2: I:動脈管結紮術/C:経過観察

1 exp Ductus Arteriosus, Patent/su [Surgery]
2 limit 1 to "newborn infant (birth to 1 month)"

3　exp Ligation/

4　(ligatur$ or ligation$).ti.

5　2 and (3 or 4)

・PICO3:　I:COX 阻害薬/C:経過観察

1　exp Ductus Arteriosus, Patent/nu, dt, pc, rh, su, th [Nursing, Drug Therapy, Prevention & Control, Rehabilitation, Surgery, Therapy]

2　limit 1 to "newborn infant (birth to 1 month)"

3　exp Cyclooxygenase Inhibitors/

4　2 and 3

3. 検索の結果

検索の結果は下表のとおりである。

【検索】

全般的検索（各CQへの割り振り前）

Medline	EMBASE	Cochrane	医中誌	のべ
311	61	168	29	569

↓

CQ	全般的検索（各CQへの割り振り後） Medline	EMBASE	Cochrane	医中誌	のべ		個別検索（一次選択未） Medline	EMBASE	のべ		一次選択の対象 のべ
1	76	17	22	3	118		90		90		208
2	7	4	42	1	54		126	153	279		333
3	10	6	39	1	56		33	30	63		119
5	6	7	26	3	42		153		153		195
6	18	13	60	2	93		39	10	49		142
7	16	14	92	4	126		56	22	78		204
8	2	4	0	1	7		62	148	210		217
9	0	2	3	0	5		36		36		41
10	2	4	8	0	14	＋	7	32	39	＝	53
11a	3	7	3	0	13		7	4	11		24
11b	0	6	0	0	6		0	1	1		7
12	3	5	2	0	10		31	94	125		135
13	14	9	5	2	30		3	7	10		40
14	0	0	5	0	5		15	49	64		69
15	3	4	8	0	15		24	2	26		41
16	0	7	10	3	20		32	37	69		89
17	0	1	1	0	2		138	106	244		246
18	0	0	4	0	4		139		139		143
のべ	160	110	330	20	620		991	695	1686		2306

【スクリーニング】

個別に発見して追加

↓

CQ	一次選択の対象 のべ		(重複なし)		(重複なし)		二次選択の対象 (重複なし)		科学的根拠として採用 (重複なし)
1	208		153		9		162		46
2	333		68		3		71		7
3	119	重複を除外	76		1		77		9
5	195	・	42		1		43		11
6	142	一次選択	80		1		81		7
7	204	・	125		1		126		14
8	217	論文入手	1		0		1	二次選択	1
9	41		10		0		10		1
10	53	→	14	＋	0	＝	14	→	1
11a	24		4		0		4		1
11b	7		0		0		0		0
12	135		8		0		8		2
13	40		24		0		24		6
14	69		2		0		2		2
15	41		17		0		17		1
16	89		46		0		46		2
17	246		0		0		0		0
18	143		15		0		15		1
のべ	2306		685		16		701		112

付属資料 4　構造化抄録

CQ1
未熟児動脈管開存症(PDA)の危険因子は何か？

書誌情報

Amorim MM, Santos LC, Faúndes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(5):1283-8.

タイトル

重症子癇前症に対するコルチコステロイド投与による呼吸窮迫症候群の回避

目的

子癇前症に対してコルチコステロイドを投与することで呼吸窮迫症候群が予防できるかどうか、また、母体と胎児への副作用の可能性について二重盲検化ランダム化比較試験を行う。

研究デザイン

ランダム化比較試験。 二重盲検、ランダム化はコンピューターで行った。

セッティング

1997 年 4 月から 14 ヶ月の間にブラジルの Pernambuco 州の Recife の Instituto Materno-Infantil de Pernambuco に入院した症例。

対象患者

母体が重症子癇前症と診断され、児は在胎 26－34 週で出生した 218 名(投与群 110 名、対照群 108 名)。対照群の 2 名はランダム化の後に任意に脱落した。死亡症例は投与群と対照群で各々10 名、8 名であった。よって投与群 100 名、対照群 100 名。

なお、重症子癇前症の定義は、National High Blood Pressure Working Group の提案による基準である。

暴露要因(介入・危険因子)

投与群は betamethasone 12 mg を筋肉注射し(初回投与)、24 時間後に再投与。その後は週 1 回、分娩まで投与施行。対照群はプラセボ。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症(PDA の診断は心臓超音波検査にて行なった)

結果

200 名のうちコルチコステロイド群および対照群は各々100 名ずつであった。コルチコステロイ

ド投与による未熟児 PDA の発症はリスク比 0.27, 95%信頼区間[0.08, 0.95]; NNT 13 であった。

結論

重症子癇前症に対するコルチコステロイド投与では未熟児 PDA 症の発症率に有意差が得られたが、発症に差がでるという根拠までには至らなかった。

コメント

サンプルサイズの想定もなされているランダム化比較試験である。もともと研究の目的は呼吸窮迫症候群への影響であり、症例数も少ないのでこの研究で出生前母体ステロイド投与の PDA の発症率への影響に言及するのは難しい。

グルココルチコイドの動脈管への薬理作用としてはプロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジン E2 の感受性を低下させ、動脈管を閉鎖させる作用があるといわれている。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):472-81.

タイトル

新生児の気管支肺異形成症予防に向けた早期デキサメサゾン治療: デキサメサゾン療法の期間を評価するランダム化比較試験およびメタ分析

目的

超低出生体重児において、出生後早期におけるデキサメサゾンの短期間投与が、早期アウトカムを改善するかを検討。しかし、試験実施中に、他の研究グループがデキサメサゾンの重篤な有害事象を報告したことから、本試験は中止された。

研究デザイン

ランダム化比較試験。出生体重により層別後(500～749g、750～999g)、封筒法にてランダム割付け。研究者を盲検化。

セッティング

施行された国は不明。6 施設 (新生児ユニット)。試験期間は 1998 年 6 月～2001 年 2 月。

対象患者

超低出生体重の新生児 109 例。

[1] 採用基準

出生体重 500～999g、在胎期間≦31.0 週、出生 4 時間後までに機械的換気や酸素投与を要する、生命を脅かす先天奇形や染色体異常がない。

[2] 患者背景

症例数(デキサメサゾン群 53 例 vs プラセボ群 56 例)、男児 (23 例 [43%] vs 31 例 [55%])、出生体重 (781 ± 124 g vs 772 ± 140 g)、在胎期間 (26.3 ± 1.4 週 vs 27.0 ± 1.5 週, P ＝ 0.02)、経膣分娩 (26 例 [49%] vs 16 例 [27%], P ＝ 0.03)。

暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾン群 (デキサメサゾン 0.25 mg/kg を 12 時間おきに 4 回静脈内投与)、プラセボ群(生食)にランダム割付け。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

内科的あるいは手術を要する PDA の発症。

PDA の診断は超音波検査にて行なった。

結果

・ 生後デキサメサゾンを投与した児に神経発達に遅れが生じたという、他の研究グループからの報告により、本試験は登録 109 例の時点で中止された。

・ PDA の発症はデキサメサゾン群とプラセボ群では、45% (21/47 例) vs 56% (29/52 例) で、リスク比 0.80, 95%信頼区間[0.54, 1.20], p = 0.32 であった。

結論

超低出生体重児において、気管支肺異形成症予防のために出生後早期に短期間デキサメサゾンを投与することは、プラセボに比べると PDA の発症率に差を生じるという結果は得られず、PDA の危険因子とはいえなかった。

コメント

本研究では修正 36 週での成長発達予後に有意な群間差は認められなかったが、消化管合併症のリスクが高く、他研究でも発達予後への悪影響が報告されているため、たとえ、デキサメサゾン投与が PDA の発症率を低下させるとしても一律に行う治療として奨められない。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

Arias-Camison JM, Lau J, Cole CH, Frantz ID 3rd. Meta-analysis 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):167-74.

タイトル

早産児の慢性肺疾患予防を目的とした生後15日以内のdexamethasone投与開始に関するメタ分析

目的

生後 15 日以内にデキサメサゾン投与開始することが、早産児の慢性肺疾患(chronic lung disease: CLD)予防に有効かを検討したランダム化比較試験について、システマティック・レビューを実施。

研究デザイン

メタ分析

セッティング

米国(3 編)、独国(1 編)、チリ(1 編)の計 5 編の研究で、研究発行年は 1990-1998 年であった。

対象患者

在胎32週未満、出生体重2000g未満を対象とした。また、着目するアウトカムの記述、受胎後週数 36 週未満あるいは出生後 28 日における治療群のクロスオーバーが 20%未満の児とした。

暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾン投与群では生後 7 日以内に開始し、投与期間は 3-15 日間。コントロール群はプラセボ投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症(心エコーにより診断)

結果

5 編のランダム化比較試験でメタ分析を施行。対象は 532 名で、コントロール群に比し、デキサメサゾン群における PDA 発症は 0.73, 95%信頼区間[0.40, 1.10]であった。

生後36時間以内に投与開始されている4編のランダム化比較試験では、コントロール群に比し、デキサメサゾン群の PDA 発症は、リスク比 0.61, 95%信頼区間[0.42, 0.88]であった。

結論

早産児の慢性肺疾患予防に向けた生後 7 日以内に開始したデキサメサゾン投与は未熟児PDA症の発症に差を出さないが、生後36時間以内に投与開始場合は発症に差を出す可能性があるが、科学的根拠としては不十分である。

コメント

ステロイドのよる利尿効果やプロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジ

ン E2 の感受性低下などが関与しているという報告があるが、生物学的な理由はまだ明らかではない。

採用文献は 1990-1998 年と古く、出生前母体ステロイド投与や水分管理などの治療背景についての検討がされておらず、デキサメサゾン投与によって未熟児 PDA の発症に差が出るというには科学的根拠は不十分である。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000503.

タイトル

早産児疾患および死亡の予防のための水分制限と水分制限なしの比較

目的

早産児の出生後体重減少および脱水、PDA、壊死性腸炎、気管支肺異形成症、頭蓋内出血、死亡のリスク における水分投与量の影響を調べる。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

1980-2000 年に発行された 4 編。研究された国は米国(2 編)、英国(1 編)、フィンランド(1 編)であった。全て病院規模による研究であった。

対象患者

Bell らの研究では出生体重 751-2000g の 170 名、Kavvadia らの研究では生後 6 時間以内に人工換気を要した出生体重 1500g 以下の 168 名、Lorenz らの研究では出生体重 750-1500g の 88 名、Tammela らの研究では出生体重 1751g 未満の 100 名を対象とし、いずれも在胎 37 週未満の早産児を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

水分投与量の変更：水分制限群と水分制限なし群 に割り当てた。各研究の水分管理方法は以下の通りである。

[1] Bell et al.

・ 出生体重 751g～2000g を 250g毎に区切り、日令 3～30 の水分投与量を決定。

・ low-volume 群の水分投与量は、尿量、便中水分量、不感蒸泄量、発育に必要な量により決

定。光線療法時は不感蒸泄量が 40～50%増加するため、水分投与量を増加。

・ high-volume 群の最低水分投与量 > low-volume 群の最大水分投与量 + 20 ml/kg/day

・ 平均水分投与量: high-volume 群 169 ± 20 ml/kg/day、low-volume 群 122 ± 14 ml/kg/day

[2] Kavvadia et al.

・ 生後 7 日間のみ下記の水分管理を行なって検討した。

・ restricted intake 群の水分投与量は liberal 群より 20-40 ml/kg/day 少ない。

・ 全体として、restricted intake 群の水分投与量は liberal 群より 11%少なかった。

・ restricted intake 群: 日齢 1 40 ml/kg/day 、日齢 2 40-60 ml/kg/day、日齢 3 70 ml/kg/day、日齢 4 90 ml/kg/day、日齢 5 110 ml/kg/day、日齢 6 130 ml/kg/day、日齢 7 150 ml/kg/day

・ liberal 群: 日齢 1 70 ml/kg/day、日齢 2 90 ml/kg/day、日齢 3 110 ml/kg/day、日齢 4 120 ml/kg/day、日齢 5 140 ml/kg/day、日齢 6-7 150ml/kg/day

[3] Lorenz et al.

・ 生後 5 日間のみ下記の水分管理で検討。

・ restricted water intake 群は、3-5%/day および最大 15%の体重減少まで許容し管理。65-70 ml/kg/day で開始し、日齢 5 で 80 ml/kg/day まで増加。

・ liberal water intake 群は、1-2%/day および最大 10%の体重減少まで許容し管理。80 ml/kg/day で開始し、日齢 5 で 140 ml/kg/day まで増加。

[4] Tammla et al.

・ 生後 24 時間以内から日齢 30 まで下記の水分管理を施行。

・ dry 群: 日齢 1 50 ml/kg/day 、日齢 2 60 ml/kg/day、日齢 3 70 ml/kg/day、日齢 4 80 ml/kg/day、日齢 5 90 ml/kg/day、日齢 6 100 ml/kg/day、日齢 7 120 ml/kg/day、以後 150ml/kg/day。

・ control 群: 日齢 1 80 ml/kg/day、日齢 2 100 ml/kg/day、日齢 3 120 ml/kg/day、日齢 4-7 150 ml/kg/day、以後 200 ml/kg/day。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症

結果

計 526 症例からなる 4 編の研究でメタ分析した。

水分制限により動脈管開存の発症は、リスク比 0.52, 95%信頼区間[0.37, 0.73], リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.21, -0.07]; NNT 7。

結論

異質性ある研究でのメタ分析である。本研究のコントロール群の水分投与量は日本の現状からするとやや過剰であり、対象に超低出生体重児がほとんど含まれていないことを考慮すると、水

分制限が PDA の発症を減少させるという科学的根拠があるとは言い切れないと思われる。

コメント

上記結論により水分投与の制限により PDA の発症率を低下させる可能性はあるが、科学的根拠があるとまではいえない研究である。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):453-63.

タイトル

新生児において持続的強制換気と同期的間欠的強制換気を比較するランダム化多施設共同試験

目的

新生児医療において、CMV と SIMV の 2 つの呼吸管理法が与える影響を検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験。施設ごとにコンピューター生成の乱数表を用いて、封筒法により層別（体重）ランダム割付け。ランダム化は生後 7.5 ± 6 時間に施行。

セッティング

試験期間は 1991 年 4 月～1993 年 3 月。6 施設（大学病院、小児病院の第三次新生児集中治療室)。

対象患者

[1] 組み入れ基準

出生体重 500g 以上の早産児、327 例で、人工呼吸管理を要したもの。人工換気の適応は、呼吸窮迫症候群、肺炎、胎便吸引症候群である。

[2] 除外基準

エアリーク(気胸および肺間質性気腫を含む)、痙攣発作、グレード III～IV の脳室内出血(intraventricular hemorrhage: IVH)、呼吸に影響を及ぼす神経筋疾患、染色体異常および横隔膜ヘルニアを含む大奇形、先天性心疾患（PDA を除く)、肺低形成症、治療不応の敗血症性ショック、生存不能と医師が判断; 腹部への呼吸センサーのテープ固定を妨げる重度の皮膚疾患。

暴露要因(介入・危険因子)

IMV 群と SIMV 群にランダム割付け。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症率。 PDA の診断基準や動脈管閉鎖術の適応の記載はなし。

結果

出生体重や在胎週数、サーファクタントといった対象の背景には 2 群間で差は認められなかった。

・ インドメタシン治療を要した PDA の発症率は

1000g 未満で SIMV 群 62%、CMV 群 69%(リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.67, 1.22])、

1000～1499g で SIMV 群 52%、CMV 群 55%(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.65, 1.40])、

1500～2000g で SIMV 群 9%、CMV 群 5%、(リスク比 1.67, 95%信頼区間[0.65, 4.30])、

2001g 以上で SIMV 群 4%、CMV 群 2%(リスク比 1.96, 95%信頼区間[0.18, 20.85])、

全体で SIMV 群 38%、CMV 群 38%(リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.76, 1.32])で、

全ての体重層で両群間において動脈管の発症率に有意差を認めなかった。

・ 動脈管閉鎖術を施行した例は、

1000g 未満で SIMV 群 7%、CMV 群 27%(リスク比 0.20, 95%信頼区間[0.05, 0.35], p = 0.02)、

1000～1499g で SIMV 群 2%、CMV 群 2%、

～2000g で SIMV 群 0%、CMV 群 0%、

2001g 以上で SIMV 群 0%、CMV 群 0%、

全体で SIMV 群 2%、CMV 群 8%(リスク比 0.30, 95%信頼区間[0.10, 0.89])で、

1000g 未満で、CMV 群で動脈管閉鎖術が有意に多かったが、参加した 1 施設において SIMV 群 8% vs CMV 群 62%(リスク比 0.13, 95%信頼区間[0.02, 0.86])という結果の影響が大きかったと考えられる。

結論

SIMV と CMV による呼吸管理で比較し PDA の発症率に有意差は認められず、SIMV で呼吸管理を行うことによって PDA の発症率に有意差を認めるという科学的根拠は認められない。

コメント

人工換気モードの違いによる PDA への生物学的影響は今のところ明らかではない。本研究では、PDA の診断基準や閉鎖術の適応についての記載がなく、呼吸管理のランダム化比較試験なので盲検化が不可能である。

署名

小林正久、三ツ橋偉子

書誌情報

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):352-9.

タイトル

人工呼吸管理を受けた早産児に対するモルヒネ投与の呼吸機能への短期的効果

目的

人工呼吸管理を受けた早産児に対する鎮静目的のモルヒネ投与の呼吸機能への短期的効果の検討

研究デザイン

多施設ランダム化二重盲コントロール試験

セッティング

Neurologic Outcomes and Preemtive Analgesia in Neonates (NEOPAIN)に登録した 16 の NICU 施設による共同研究

対象患者

在胎 23 週から 32 週に出生し生後 72 時間までに気管内挿管による人工呼吸管理を受け、人工呼吸管理開始後 8 時間以内に登録した早産児 898 例。

先天奇形、新生児仮死、5 パーセンタイル未満の IUGR 合併例、または、母体オピオイド系麻薬常習例を除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

モルヒネは、最初に 100 μg/kg を 1 時間以上かけてボーラス投与し、その後在胎週数 23-26 週の児は 10 μg/kg/hr、27-29 週の児は 20 μg/kg/hr、30-32 週の児は 30 μg/kg/hr で持続投与した。

モルヒネ投与の中止基準は、1) 24 時間以内に抜管予定となった時点、2) 自発呼吸が完全に消失した場合、3) 著しく全身状態が悪化した場合、4) 14 日間モルヒネ投与を続けた場合、以上の 4 点とした。

モルヒネ投与群、プラセボ群に関わらず各施設の担当医師が疼痛コントロールを必要と判断した場合は、Additional Analgesia (AA)としてオープンラベルでモルヒネのボーラス投与を行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症率(PDA の診断は、心エコーで動脈管の開存を確認し、臨床的に高拍出性のうっ血

性心不全症例を伴うものとした)

結果

モルヒネ群 449 例(在胎週数 27.3 ± 2.3 週、出生体重 1037 ± 340g)、プラセボ群 449 例(在胎週数 27.4 ± 2.3 週、出生体重 1054 ± 354g)で、両群間の背景に有意差はなかった(在胎週数 p = 0.80、出生体重 p = 0.46)。

両群間において PDA の発症率に有意差はなかった(モルヒネ群 24.1%、プラセボ群 23.0%, p = 0.72)。またインドメタシン治療率においても有意差はなかった(モルヒネ群 29.4%、プラセボ群 26.4%, p = 0.31)。

AA 施行症例はモルヒネ群 201 例、プラセボ群 242 例であった。モルヒネ群、プラセボ群とも、AA 施行群は AA 未施行群と比して有意に在胎週数が低く(p < 0.01)、出生体重は小さく(p< 0.01)、Apgar スコアは低く(1 分値、5 分値とも p < 0.01)、AA 施行群と未施行群では両群間の背景に有意差が認められた。

モルヒネ群、プラセボ群とも、AA 施行群では AA 未施行群に比べ PDA の発症率に有意に高く(p = 0.05)、インドメタシン投与率も有意に高かった(p = 0.03)。

結論

今回の検討では、呼吸管理中の早産児にモルヒネによる鎮静を行うことによって PDA の発症率に有意な差が出るという根拠は認められなかった。

コメント

本研究の問題点は、担当医師の裁量でモルヒネによる Additional Analgesia というバイアスがかかるため、鎮静目的でのモルヒネ投与の効果を正確に判断することが出来ない。

Additional Analgesia については、施行群と未施行群で両群間の背景に有意差があり(つまり、重症例に対して Additional Analgesia を施行する傾向があった)、評価不能。

署名

小林正久、三ツ橋偉子

書誌情報

Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD001454.

タイトル

早産児の呼吸窮迫症候群に対する利尿薬投与

目的

早産児の呼吸窮迫症候群に対する利尿薬投与の利害を検討する。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

米国、英国、イタリアといずれも先進国の単一施設で施行。研究発行年は 1983-2006 年。

対象患者

臨床的に呼吸窮迫症候群を呈している日齢 5 以下の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

Belik(1987)の研究では、生後 24 時間以内にフロセミド 1 mg/kg を開始し、12 時間毎に 4 回静注した群とプラセボ群で比較検討した。

Cattarelli(2006)の研究では、生後 24 時間以内にテオフィリン 1 mg/kg/日を 3 日間静注した群とプラセボ群で比較検討した。

Green(1988)の研究では、フロセミドの予防投与群と頓用静注群で比較検討しており、予防投与群では生後 24 時間以内に 1 mg/kg 静注を開始し、12 時間毎に 4 回投与した。頓用静注群では、浮腫・乏尿やうっ血性心不全が認められた場合に同量のフロセミドを静注した。総投与量は予防投与群と頓用静注群では、4.8 ± 1.4 mg/kg、1.5 ± 1.7 mg/kg で $p < 0.001$ であった。

Yeh(1984)の研究では、生後 24 時間以内にフロセミド 1 mg/kg 静注を開始し、24 時間毎に 3 回投与した群と、無投与群で比較検討した。

Green(1983)の研究では、フロセミドとクロロサイアザイドの頓用静注の比較検討で、利尿薬投与の適応は、利尿期に入らず、呼吸状態の改善が不十分なときに新生児科医により判断され、フロセミド(プロスタグランジン E2 産生刺激)を 1 mg/kg 静脈内投与する群と、クロロサイアザイド(プロスタグランジン E2 産生刺激しない)を 20 mg/kg 静脈内投与する群で比較検討した。利尿薬は日齢 2-4 に開始した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症

以下の 3 種類の比較検討を行う:

[1] フロセミド頓用群とクロロサイアザイド頓用群での比較

[2] 一律に利尿薬を投与する群と、プラセボ投与あるいは無投与あるいは利尿薬の頓用の群の比較

[3] 一律に利尿薬を投与する群と、プラセボ投与あるいは無投与の群での比較

結果

[1] フロセミド頓用群とクロロサイアザイド頓用群での比較

Green(1983)の症例数 66 名の単一研究で、対象は呼吸窮迫症候群で人工換気中の児で、出生体重が 2500g未満の児とした。フロセミド群における PDA 発症率はリスク比 2.25, 95%信頼区間[1.14, 4.44]、研究期間を含めた酸素投与終了後のフォローアップまでの期間(平均 11.5 ヵ月後)で PDA の発症率を比較すると、フロセミド投与群における PDA の発症率はリスク

比 3.00, 95%信頼区間[1.58, 5.68]であった。
[2] 一律に利尿薬を投与する群と、プラセボ投与あるいは無投与あるいは利尿薬の頓用の群の比較
(i)生後 24 時間以内では症例数 139 名の 3 編の研究(Belik, Cattarelli, Yeh)でメタ分析すると、リスク比 0.86, 95%信頼区間[0.50, 1.48]。
(ii)生後 24 時間以降では症例数 69 名の 1 編の研究(Green, 1983)で、リスク比 1.70, 95%信頼区間[0.82, 3.53]
(iii)ループ利尿薬では症例数 161 名の 3 編の研究(Belik, Green,1983, Yeh)でメタ分析すると、リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.67, 1.73]。
(iv)テオフィリンでは症例数 47 名の 1 編の研究(Cattarelli)で、リスク比 1.25, 95%信頼区間[0.44, 3.54]。
(v)全体では症例数 208 名の 4 編の研究(Belik, Cattarelli, Green(1983), Yeh)でメタ分析すると、リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.72, 1.71]。
[3] 一律に利尿薬を投与する群と、プラセボ投与あるいは無投与の群での比較
(i)生後 24 時間以内では症例数 139 名、3 編の研究(Belik, Cattarelli, Yeh)でメタ分析すると、リスク比 0.86, 95%信頼区間[0.50, 1.48]。
(ii)ループ利尿薬では症例数 82 名で 2 編の研究(Belik, Yeh)でメタ分析すると、リスク比 0.72, 95%信頼区間[0.38, 1.38]。
(iii)テオフィリンでは症例数 37 名で 1 編の研究(Cattarelli)で、リスク比 1.25, 95%信頼区間[0.44, 3.54]。
(iv)全体では症例数 139 名で 3 編の研究(Belik, Cattarelli, Yeh)でメタ分析すると、リスク比 0.86, 95%信頼区間[0.50, 1.48]。

結論

呼吸窮迫症候群の早産児に対して、フロセミドとクロロサイアザイド頓用静注の比較では、フロセミド投与が有意に未熟児 PDA の発症を増加させる結果であった。
プラセボ投与あるいは無投与あるいは利尿薬内服と比較して、利尿薬の一律投与によって未熟児 PDA の発症率に差が出るという科学的根拠は見出せなかった。
同様に、プラセボ投与あるいは無投与と比較して、利尿薬の一律投与によって未熟児 PDA の発症率に差が出るという科学的根拠も見出せなかった。

コメント

フロセミドは、腎臓においてプロスタグランジン E の産生を促進する可能性があり、動脈管の閉鎖を阻害する可能性があるといわれている。
しかし、フロセミド投与の研究は、出生前母体ステロイド投与やサーファクタント投与、水分制限といった管理をする以前の古い年代の研究であり、また、メタ分析で採用されたすべての研究はサンプルサイズが小さく、単一施設による研究でるため、現在の日本の新生児医療のセッティン

グにおいて、フロセミドが未熟児 PDA の発症の危険因子になるという科学的根拠は見出せなかった。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):245-9.

タイトル

合成サーファクタントの出生時単数回投与による体重が小さい早産児の死亡率の減少

目的

ランダム化比較試験で超早産児に対し合成サーファクタントを出生時に単数回投与した効果を検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験 (ランダム化の方法はコンピューターと封筒を用いて行なった)

セッティング

Houston, Texas の Jefferson Davis 病院。1986 年 11 月から 1988 年 7 月の期間。

対象患者

院内出生で出生体重 700-1350g の児を対象とした (計 218 名) 。

出生前の除外基準は(i)胎児肺の成熟が証明されたもの、(ii)胎児奇形や染色体異常が認められた場合、(iii)胎児発育遅延、(iv)胎児水腫、(v)膿性の羊膜炎、(vi) 母体ヘロイン使用、(vii)産科的に胎児のサポートをしないと決定した場合。

出生後の除外基準は(i)大奇形、(ii)3 つ以上の小奇形、(iii)胎児水腫。

暴露要因(介入・危険因子)

Exosurf 投与群は人工換気を中断することなく、アダプターを装着してサイドから Exosurf(合成サーファクタント)を注入。5 mL/kg を 1-2 分かけて半量投与、45 度体位変換して残りの半量を、最後に逆側に残り全量投与。コントロール群は空気注入とした。

投与は治験に関与していない者が行ない、投与時は児の周囲にスクリーンを置いて見えないようにし、投与後 10 分後に臨床チームにケアに戻ってもらった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

超音波検査は出生後 2 週間までは毎日行い、その後は日齢 21 と 28 に施行。PDA の診断は

動脈管の血流や肺動脈の乱流、下行大動脈の逆流で行なった。治療は最低３回はインドメタシン投与を行なうというプロトコールであった。

結果

PDA の発症は Exosurf 群とコントロール群では 97/109 vs 93/109 名(p = 0.167)、リスク比 1.043, 95%信頼区間[0.942, 1.155]であった。

結論

小さな早産児において、合成サーファクタントの１回投与の有無で未熟児 PDA の発症に有意に差がでるという科学的根拠は認めなかった。

コメント

発症数に再開存が含まれている可能性がある。盲検化は最長で 2 年行なわれた。症例数の少ないサーファクタントのランダム化比較試験から有害事象(副作用)である PDA について言及するのは厳しいと思われる。

署名

三ツ橋偉子、杉浦崇浩

書誌情報

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.

タイトル

出生前デキサメサゾン投与による胎児と新生児の動脈管への影響：ランダム化２重盲検化試験

目的

出生前のリン酸デキサメタゾンナトリウム投与で胎児動脈管を収縮させるかどうか、あるいは早産児の動脈管の自然閉鎖を改善させるかどうか検討する。

研究デザイン

二重盲検化ランダム化比較試験。ランダム化の方法は記載なし。

セッティング

Ethics Committeein Helsinki University Central Hospital に承諾を得たプロトコールで、フィンランドの University hospital of Helsinki において 1989 年 4 月から 1991 年 10 月までに登録された症例で施行。

対象患者

[1] 24 週から 31.9 週の切迫徴候があり、子宮収縮と子宮頚部変化(軟化、開大、頚管口

2-5cm)が認められること、あるいは子癇前症が認められるものとした。
[2] 胎児側の羊膜が正常であるもの。
[3] 絨毛膜羊膜炎や胎児超音波検査で奇形が認められないもの、胎児肺成熟や母体の糖尿病が認められないもの、母体コルチコステロイド治療がなされていないもの。
なお、Nylidrin hydrochlorid の投与が切迫早産の治療で使用されていて、プロスタグランジン合成阻害薬の投与はない。研究参加前に糖質コルチコイドの予防的投与はなされていない。

暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾンナトリウムを 6 mg(Oradexon 5 ml/h)、筋肉注射で 12 時間毎に計 4 回投与施行。対照はプラセボで生理食塩水とした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症
[1] PDA の診断
PDA の診断は閉鎖するまで毎日ドップラー超音波検査を施行。超音波検査は初回と 2 回目のサーファクタント投与後に 2-6 時間で施行。呼吸窮迫症候群でもサーファクタント投与が不要な症例では超音波検査は生後 24 時間で施行。症候性 PDA の定義は動脈管内の左右短絡と左房・大動脈径比が 1.3 以上とした。主肺動脈の汎拡張期逆流を認めただけで動脈管の左右短絡の診断とした。
[2] 治療方法
インドメタシンナトリウムを 0.2 mg/kg を経静脈的投与し、12 時間と 24 時間後に 0.1 mg/kg を反復投与する。インドメタシン投与後に超音波検査で動脈管閉鎖を確認した。インドメタシン投与を 2 コース終了後に動脈管閉鎖が得られない場合やうっ血性心不全をきたしている場合は手術とした。

結果

母体の研究参加は投与群で 28 名(29 名)、プラセボ群で 33 名(37 名)であった。(括弧は胎児数を示す。)各群の参加した妊娠週数は 28.1 ± 2.0 週 vs 30.2 ± 4.9 週であった。デキサメサゾン投与から分娩までの日数は中央値で 1.6 週(0-15.4 週)であった。投与群 28 名、プラセボ群 29 名の計 57 名で検討。投与群はプラセボ群に比べ、出生在胎週数が若く(29.5 vs 32 週; p = 0.002)、出生体重も小さかった(1233 vs 1672g; p = 0.053)と比較する 2 群間の背景に有意差があった。
在胎 30 週以下では投与群(17 名)とプラセボ群(11 名)で PDA の発症は 65 vs 100%; リスク比 0.64, 95%信頼区間[0.46, 0.92], p = 0.028; NNT 3 であった。そのうち、無治療の症例は 0 vs 9%(死亡症例)、インドメタシン投与症例は 100 vs 82%; リスク比 0.71, 95%信頼区間[0.48, 1.06]、インドメタシン投与および閉鎖術症例は 0 vs 9%で、、インドメタシン投与または動脈管閉鎖術術を行った PDA の発症のリスク比 0.71, 95%信頼区間[0.48,1.06]であった。
在胎 30.1 週から 34.9 週では投与群(11 名)とプラセボ群(18 名)で PDA 発症は 27 vs

33%; リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.26, 2.62]で有意差なし。そのうち、インドメタシン投与症例は 27 vs 33%; リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.26, 2.62]、閉鎖術症例はいずれの群でもいなかった。

結論

在胎 30 週以下でも在胎 30.1-34.9 週でも出生前デキサメサゾン投与によって未熟児 PDA の発症率に有意差は認められず、未熟児 PDA の発症に差が出るという科学的根拠は得られなかった。

コメント

呼吸窮迫症候群の発症率も 2 群間で有意差は認められなかった。盲検化の記載なし。脱落症例の記載なし。この研究で出生前デキサメサゾン投与の PDA の発症率への影響をいうのは難しい。

グルココルチコイドの動脈管への薬理作用としてはプロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジン E2 の感受性を低下させ、動脈管を閉鎖させる作用があるといわれている。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):F203-8.

タイトル

呼吸窮迫症候群を呈する早産児に対するコルチコステロイドの早期吸入のランダム化比較試験

目的

呼吸窮迫症候群で人工換気中の早産児に対して日齢 1 から fluticasone propionate 吸入を開始した場合の治療効果を調査する。

研究デザイン

ランダム化比較試験。 ランダム化はコンピューターによる乱数により、投与群とコントロール群に分け、割り当ては封筒法で行った。

セッティング

Clinical Research Ethics Committee of Chinese University of Hong Kong に認可さ

れた研究。施設、データ収集期間についての記載はなし。

対象患者

呼吸窮迫症候群の治療のために新生児集中治療室に入院した院内出生の早産児。

組み入れ基準は下記の 4 つ：(1)在胎 32 週以下、(2)出生体重 1.5kg 以下、(3)人工呼吸管理を要する児、(4)両親の同意があるを満たす場合である。

全例に合成肺サーファクタント(Exosurf)を 2 回(5 ml/kg/dose)、12 時間間隔で気管内投与。サーファクタントの初回投与は生後 1 時間以内とし、2 回目投与を生後 19－23 時間に行い、その後、6－10 時間後に血液検査を施行し、治験参加とした。血液検査では、動脈血酸素分圧：肺胞酸素分圧＜0.25 を呈するものとした。

除外基準は、救命できそうにない児、重度の先天奇形とした。

暴露要因(介入・危険因子)

投与群では fluticasone を 2 puff(250 μ/puff)を 12 時間毎に 2 週間の吸入を施行。初回投与は生後 24 時間とした。コントロール群ではプラセボで行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症。症候性の PDA は超音波検査によって確定診断した後にインドメタシンの静脈内注射で治療を行った。インドメタシン抵抗性の臨床的に重度の PDA に対しては動脈管閉鎖術を施行した。

結果

投与群(27 名)、コントロール群(26 名)の 2 群間で背景に有意差は認められず。

PDA の治療率は 17/27 vs 20/26 名で、オッズ比 0.51, 95%信頼区間[0.13, 1.97], p = 0.142 であった。インドメタシン投与は 13/27 vs 19/26 名で、オッズ比 0.34, 95%信頼区間[0.09, 1.24], p = 0.116 であった。動脈管閉鎖術施行例は 4/27 vs 1/26 名で、オッズ比 4.35, 95%信頼区間[0.38, 222.5], p = 0.351 であった。

結論

呼吸窮迫症候群で人工換気中の早産児に対して日齢 1 から fluticasone propionate 吸入を開始した場合、未熟児 PDA の発症に差を見出すことができなかった。

コメント

吸入ステロイド投与の動脈管への生物学的な作用は明らかではない。現在、日本でも吸入ステロイドのランダム化比較試験を施行中であり、その結果が待たれる。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):753-64.

タイトル

早産児の呼吸窮迫症候群における牛由来再構成肺サーファクタントの単数回投与

目的

呼吸窮迫症候群の重症化する経過中で間欠的陽圧式人工換気のみの場合と比較して早期に単数回サーファクタント投与を行なうことによって得られる利点を評価する。

研究デザイン

多施設共同二重盲検化ランダム化比較試験(封筒法)

ランダム化は封筒法で、出生体重 750-1249g と 1250-1749gで階層化して行なった。

セッティング

日本国内の 20 施設とコーディネイトセンターの 1 施設が参加。データ集積期間の記載はなし。

対象患者

(1)出生時体重 750-1749g で appropriate for gestational age の早産児、(2)臨床所見とレントゲン所見から呼吸窮迫症候群と確信できる、(3)サーファクタント欠乏、(4)生後直後の安定化が得られた後、人工換気で平均気道内圧≧7cmH_2O で吸入酸素濃度≧0.40 の場合、(5)動脈ラインの確保が確実に可能と判断され、生後 6 時間以内に入院し、生後 8 時間以内に研究参加が可能、(6)入院時の頭部超音波検査で grade II 以上の頭蓋内出血が認められない、(7)入院時胸部レントゲンで garade II 以上の PIE(pulmonary interstitial emphysema)あるいは気胸が認められない、以上の条件を満たすもの。(計 100 例)

除外基準は、先天性心疾患、多発奇形、先天感染、各施設で生命の危機があると判断された例。100 例。

暴露要因(介入・危険因子)

サーファクタント投与群はサーファクタント TA(凍結乾燥サーファクタント脂質 120mg あるいはリン脂質 100mg)を 4 mL の生理食塩水で音波処理して溶解し、4 mL/kg をカテーテルを使用しながら気管内チューブから投与する。投与は純酸素でバギング換気し、5 回体位交換しながら 5 分かけて 0.5-1.0 mL ずつ分注した。コントロール群は空気注入とした。いずれも生後 8 時間以内とした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

出生体重 750-1749g の児、あるいは出生体重 750-1249g の児で検討する。診断方法は臨

床症状と胸部レントゲンと心超音波検査で左右短絡の存在で評価した。明らかな PDA の場合はプロスタグランジン合成阻害薬であるメフェナム酸(ポンタールシロップ)を投与した。

結果

PDA の発症率はサーファクタント投与群とコントロール群では

(1) 出生体重 750-1749g では、46% vs 37%; %difference 9, 95%信頼区間[-28, 10]; リスク比 1.253, 95%信頼区間[0.78, 2.013]。

(2) 出生体重 750-1249g では、50% vs 36%; %difference 14, 95%信頼区間[-34, 7]; リスク比 1.375, 95%信頼区間[0.695, 2.721]。

といずれも有意差は認められなかった。

結論

早産児の呼吸窮迫症候群に対してサーファクタント投与をすることで PDA の発症に差がでるという科学的根拠は認められなかった。

コメント

国内の多施設共同の研究。封筒法なのでランダム化の点では弱い。盲検化は二重盲検で施行されている。動脈管の診断時期の記載はなく、再開存が含まれているかどうかは不明。症例数も少なく、ランダム化比較試験から PDA 発症率を言及するのは難しいと思われる。

署名

三ツ橋偉子、杉浦崇浩

書誌情報

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):1044-57.

タイトル

Provo における早期からの高頻度振動換気(HFOV)の多施設試験(呼吸窮迫症候群において呼吸や臨床的予後の改善の検討)

目的

RDS の早産児で初期の人工換気として HFOV(high-frequency oscillatory ventilation)あるいは持続的強制換気法(conventional mechanical ventilation: CV)で入院経過と臨床的なアウトカムがどうかを比較検討する。

研究デザイン

多施設ランダム化比較試験

ランダム化は出生体重 1kg 以下と 1kg 以上と生後 4 時間以内と 4 時間以上を基準に分けてデザインした。盲検化したカードでランダム化した。

セッティング

Utah Valley Regional Medical Center と Memorial Hospital と Clinique Saint Vincent の 3 施設(すべてレベル III の施設)で施行。施行期間は 1991 年 11 月から 1995 年 1 月まで。

対象患者

[1] 組み入れ基準

在胎 35 週以下の児(在胎週数は連続的な胎児超音波検査と母体最終月経と場合によっては新生児の検査で決定)で、出生時あるいは出生直後 RDS で臨床的に気管内挿管が必要である児。胸部 XP で透過性不良で、2 回の血液ガス検査で、少なくとも中等度の呼吸不全の診断がなされた児、計 91 名。

CV は下記の基準を満たすことで呼吸状態の安定化が得られたと判断し、2 時間その状態が続くまでは CV 管理を行う。基準は酸素化不良(Pa/AO_2 < 0.50)と換気不全(IMV > 60 回/分, $PaCO_2$ 45 Torr を維持するのに出生体重 1kg 以下の児で PIP 16 cmH_2O 以上、1kg 以上の児では PIP 22 cmH_2O 以上を要する)

[2] 除外基準

生後 12 時間以上経過した児や重症の空気漏出が認められた児、敗血症の疑診・診断のある児。参加した児の両親からは同意を得た。

暴露要因(介入・危険因子)

CV は時間サイクル式従圧式新生児用呼吸器(Sechrist, モデル IV-100B, Aneheim, CA)を使用。 CV のストラテジーは機能的残気量を維持するように PEEP を高めにすることと、適切な分時換気量を供給するために PIP と呼吸回数を注意深く増加させることである。

HFOV は SensorMedics 3100 あるいは 3100A デバイスを使用。 HFOV のストラテジーは CV で安定していたときの平均気道内圧よりも sigh 圧を 1-2 cmH_2O 高く設定し、さらに適切な肺の含気が得られなかった場合は sigh 圧をさらに 1 cmH_2O 高く設定した。

いずれの場合も PaO_2 55-75 Torr, $PaCO_2$ 35－45 Torr を目標に管理した。動脈血ガス検査は安定化するまでは少なくとも 2 時間毎に行い、安定化した後は 4 時間毎に施行。経皮モニターと SpO_2 モニターは血液ガストレンドの指標としてすべての児に装着した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症率(治療頻度)

なお, PDA の評価は中等症から重症の児で生後 1 週間の間に超音波検査によってなされる。PDA の症候性の左右短絡の評価法や, PDA の治療のタイミングや治療方法は観察者に任せられている。

結果

PDA 発症率は HFOV 群と CV 群で 45.4% (20/44) VS 40.4% (19/47); リスク比 1.12,

95%信頼区間[0.70, 1.81]と有意差なし。

結論

呼吸窮迫症候群を呈する早産児に対し、初期の呼吸管理を高頻度振動換気法を行うことでPDA の発症に差が出るという科学的根拠はない。

コメント

生後早期からの高頻度振動換気法は換気条件によっては循環に影響を与えることは知られているが、動脈管に対する直接の影響は明らかではない。また、研究デザインとして、ランダム化比較試験から害である PDA 発症を検証するのは厳しい。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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.

タイトル

未熟児における牛サーファクタントによる RDS の早期治療/多施設共同比較臨床試験

目的

生後 4 時間までの未熟児(在胎 25～30 週)に対する牛サーファクタントの効果を評価。

研究デザイン

ランダム化比較試験(ランダム化の詳細の記載なし)

セッティング

ドイツの 7 施設、1987 年 9 月～1988 年 5 月までの 9 ヶ月間。

対象患者

在胎 25-30 週の参加施設に入院し挿管管理となった未熟児。挿管しなかった例は除外。(RDS の有無は検討なし) また先天性の敗血症、肺炎、3 週以上の羊水過少、主要先天奇形は除外。

110 例が登録し、その内 10 例は敗血症･肺炎、12 例はプロトコール逸脱、 11 例は在胎週数が範囲外、8 例は日齢 28 未満で研究が中止され、69 例が残った。サーファクタント投与群が 34 例、コントロール群が 35 例。

暴露要因(介入･危険因子)

生後 4 時間以内に挿管チューブから 50 mg/kg の牛サーファクタント (SF-RI1, Alveofact) を呼吸器から離し、 10-15 秒で一度の投与し、その後すぐ呼吸器に接続、 45 度の傾斜で左右

に穏やかに傾け正常位に戻す。コントロールは生食で同様の処置を施行。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症

PDA の評価：過大な心臓の動き(Hyperactive heart), bounding pulse や心雑音の臨床基準によって診断。確認として UCG も施行。 (詳細記載はなし)

結果

PDA の発症はコントロール群とサーファクタント群では 9/34 vs 14/35 例(リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.33, 1.32])だった。

結論

在胎 25-30 週の未熟児において、牛サーファクタントの与の有無で PDA の発症に有意に差がでるという科学的根拠は認められなかった。

コメント

ランダム化の詳細の記載がなく, PDA の評価に関しては記載が少ないと思われた。リスク比、95%CI などの記載も無かったため、ガイドライン作成委員会にて作成。

署名

杉浦崇浩

書誌情報

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.

タイトル

早産児における生後早期(96 時間以内)の慢性肺疾患予防のためのコルチコステロイド投与

目的

早産児の慢性肺疾患の予防における生後のコルチコステロイド投与の利点の検討をする。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

1990-2002 年に発行された研究で、研究された国は米国(10 編)、英国(2 編)、イタリア・ドイツ・イスラエル・チリ・インド(1 編ずつ)でいずれも病院規模の施設で多施設研究は 8 編であった。

対象患者

慢性肺疾患のリスクのある人工換気を要している早産児。人工換気を要している在胎 34 週未

満、出生体重 2000g 未満を対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

コルチコステロイドの経静脈あるいは経口投与とコントロール(プラセボあるいは無投与)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症

結果

計 1024 症例からなる 17 編の研究でメタ分析した。

コルチコステロイドの早期投与による未熟児 PDA の発症はリスク比 0.75, 95%信頼区間 [0.68, 0.83]; NNT 10 であった。

結論

慢性肺疾患のリスクのある人工換気を要している早産児に対する生後早期のコルチコステロイド投与によって未熟児 PDA が有意に減少するという結果であった。しかし、長期神経予後は悪化するという報告も多く、未熟児 PDA の発症予防のために生後早期にコルチコステロイドを一律に投与することは奨められない。

コメント

発展途上国のランダム化比較試験が含まれているが、症例数が多く、同質性のある研究のメタ分析である。 NNT = 10 で、コルチコステロイドの生後早期投与は未熟児 PDA を減少させると考えられるが、長期神経予後は悪化するという報告も多く、このため一律の使用をするということは奨められないと考えられた。

生後早期のステロイド投与と PDA 発症低下の機序についてはステロイドのよる利尿効果やプロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジン E2 の感受性低下などが関与しているという報告があるが、生物学的な理由はまだ明らかではない。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):318-23.

タイトル

早産児における一酸化窒素療法の安全性と有効性

目的

低酸素血症の早産児において、低用量吸入一酸化窒素（inhaled nitric oxide: iNO）療法の安全性と有効性のバランスを検証。

研究デザイン

ランダム化比較試験

中央にて、封筒法を用いた電話による層別（施設、在胎期間）ブロック（各ブロック 6 例）ランダム割付けを実施。生後 6 時間まで盲検化。生後 48 時間までに低酸素性呼吸不全(hypoxemic respiratory failure: HRF) を発症した場合は割付けを開示。

セッティング

2ヵ国。10 施設（iNO 療法の経験のある第三次周産期医療施設)。試験期間は 1999 年 7 月～2001 年 2 月。

対象患者

[1] 症例数等: 早産児 860 例。このうち HRF 発症例は 145 例。

[2] 採用基準: 在胎期間＜32 週。

[3] 除外基準: 難治性低酸素血症(吸入酸素濃度 [fraction of inspired oxygen: FIO_2]＝1.0 にて, PO_2＜50mmHg, PCO_2＜50mmHg)、血小板減少症＜50,000/mm^3、大きな胎児異常。

暴露要因(介入・危険因子)

iNO 群と対照群（プラセボ）にランダム割付け。全例に人工呼吸管理を実施し、サーファクタントを生後 2 時間以内と、FiO_2＞0.30 の場合 6 時間後に投与。生後 6～48 時間に HRF の発症(定義:人工呼吸管理が必要、FiO_2＞0.40、動脈血肺胞酸素分圧比 [arterio-alveolar O_2 ratio: aAO_2]＜0.22)を認めた場合は、割付けを開示。難治性低酸素血症を発症した場合は、「不成功」と判断し、iNO を投与。その他の症例は、解析まで盲検化を維持。

なお、iNO 吸入療法は、iNO 5 ppm を 1 時間投与後、aAO_2 の反応に応じて用量を調節。「有効」(aAO_2＞0.22) の場合、2 ppm に減量し、2 時間投与後、血液ガス分析の結果に応じて iNO から離脱。「中等度有効」(aAO_2＜0.22 だが、25%以上増加) の場合、5 ppm を維持し、2 時間投与後、2 時間ごとに再評価。「無効」の場合、10 ppm まで増量し、2 時間投与後に再評価。治療不成功の場合は、4 時間後に iNO から離脱。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

生後 28 日以内の未熟児 PDA の発症

結果

対象は 860 名で、コントロール群に比し、iNO 群での PDA の発症率は、リスク比 0.92, 95%信頼区間[0.77, 1.10]であった。

結論

低酸素血症の早産児において、低用量吸入一酸化窒素療法によって、未熟児 PDA の発症に差が出るという科学的根拠は見出せなかった。

コメント

動脈管の開存維持は在胎 24 週頃までは一酸化窒素の作用が強く、それ以後はプロスタグランジンEの作用が強くなるため、早産児において一酸化窒素の動脈管開存への影響は興味深いところであるが、実際に早産児に吸入一酸化窒素が PDA にどのように影響するかは明らかではない。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):305-10.

タイトル

サーファクタント補充療法後の早産児における動脈管閉鎖と呼吸機能

目的

サーファクタント補充療法群とプラセボ群において、サーファクタント補充療法後の早産児の呼吸機能と動脈管の自然閉鎖率について検討する。

研究デザイン

前方視的ランダム化二重盲コントロール試験(封筒法)

セッティング

アメリカの San Diego にある University of California Medical Center 1施設における研究(時期についての記載はない)。

対象患者

肺の未熟性を伴う在胎 24 週から 29 週、出生体重 450-1580g の早産児(計 61 例) 。全例において羊水あるいは気管吸引物を出生直後に分析し、Lecithin/Sphingomyelin < 2.6 であること、かつ phosphatidylglycerol が欠失していることから、肺の未熟性(RDS)を確認した。先天奇形症例、先天感染例は除外した。

出生前に両親に説明し、サーファクタント予防的投与群(P 群)、サーファクタントレスキュー投与郡(R 群)、プラセボ群に封筒法によってランダム化を行った。

暴露要因(介入・危険因子)

サーファクタント製剤は、ヒト羊水から抽出したヒト由来の製剤を使用した。サーファクタント予防投与群(P 群)は出生時に 70 mg/kg のサーファクタント製剤を、レスキュー投与(R 群)は人工呼吸管理を受け以下呼吸器条件(平均気道内圧≧7 cmH_2O、かつ FiO_2＞0.5、かつ動脈血中酸

素分圧＞50 torr を保つのに初期設定から最大吸気圧を 5 cmH_2O 以上あげる必要がある)を満たした際に同量のサーファクタント製剤を、プラセボ群は第三者からわからないように工夫した空気を気管内投与した。

動脈管の閉鎖の有無は6時間おきに心エコー検査を行い評価した。PDA のシャント血流が大きく PDA によると考えられる臨床症状が認められた際はインドメタシン治療を行った(0.2 mg/kg、0.1 mg/kg、0.1 mg/kg の計 3 回を 12 時間おきに経静脈的に投与)。インドメタシン治療不応例あるいはインドメタシン治療禁忌例については、動脈管閉鎖術を行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の自然閉鎖率(PDA の治療率)

結果

対象症例は 61 例で、サーファクタント投与群(P 群＋R 群)49 例(在胎週数 27.5 ± 1.3 週、出生体重 961 ± 247g)、プラセボ群 12 例(在胎週数 27.2 ± 2.2 週、出生体重 788 ± 175g)であった。

サーファクタント投与群のうち, PDA 治療例(インドメタシン治療あるいは動脈管閉鎖術を要した例)は 41 例(P 群 24 例、R 群 17 例; 83.7%), PDA 自然閉鎖例は 8 例(P 群 5 例、R 群 3 例)であり、それに対しプラセボ群では, PDA 治療例は 6 例(50%), PDA 自然閉鎖例は 6 例(50%)であり、サーファクタント投与群とプラセボ群で PDA の治療率に有意差を認めた($p = 0.02$)。

サーファクタント投与群の中で, P 群と R 群間で PDA 治療率に有意差はなかった(リスク比 1.67, 95%信頼区間[0.94, 2.99])。

結論

今回の検討では、サーファクタント治療群ではプラセボ群に比して, PDA の自然治癒率に有意に差がでるという科学的根拠は認められなかった。

コメント

本研究の問題点は、1. 対象症例数が少ないこと、2. サーファクタント投与群とプラセボ群において患者数に大きな差があること、である。これらの問題点から、エビデンスレベルとしては、高くないと考えられる。

署名

小林正久、杉浦崇浩

書誌情報

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):102-4. Erratum in: Am J Dis

Child 1992;146(5):534.

タイトル

呼吸窮迫症候群に対するサーファクタント補充療法: 抽出サーファクタントの単数回投与試験のメタ分析

目的

呼吸窮迫症候群を呈した早産児において、死亡率や罹患率といったサーファクタント療法の効果を評価するために、7 編のランダム化臨床試験のメタ分析を行なう。

なお、サーファクタントは単数回投与で、人由来でないものとする。

研究デザイン

ランダム化比較試験のメタ分析

セッティング

1975 年 1 月から 1989 年 5 月。米国 4 編、英国 1 編、カナダ 1 編、ヨーロッパ各国 1 編。

対象患者

呼吸窮迫症候群の早産児(計 540 例)

暴露要因(介入・危険因子)

使用するサーファクタントは人由来でないものとし、牛由来のサーファクタントを使用した研究が 6 編、豚由来のものを使用した研究が 1 編であった。

生後 24 時間以内にサーファクタントを投与する。第一呼吸前に投与した研究が 3 編、生後 15 分以内に投与した研究が 4 編であった。

投与量は 75-200mg/kg とした。

対照は無投与が 1 編あるが、それ以外は生食あるいは空気注入とした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

結果

計 540 症例からなる 7 編の研究を採用してメタ分析した。

サーファクタント治療群とコントロール群で PDA の発症率はリスク差 0.07, 95%信頼区間 [-0.06, 0.2]。

結論

非人由来の肺サーファクタントの単数回投与では PDA の発症率に差がでるという科学的根拠は認めなかった。

コメント

PDA のメタ分析については Cochran's Q テストで Q = 13.58 (p = 0.03)と同質性が低いのでメタ分析の質は低いと思われる。 16 編の研究のうち 2 編は非ランダム化試験だったため除外。重複研究で 1 編は除外。2 編は合成サーファクタント、4 編は人由来のサーファクタントを使用

したため除外とした。盲検化がされていなかった研究は２編あった。観察者のバイアスはなかったと思われる。

署名

三ツ橋偉子、杉浦崇浩

書誌情報

Ibrahim HM, Krouskop RW, Lewis DF, Dhanireddy R. Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. J Perinatol. 2000;20(6):351-4.

タイトル

胎盤輸血: 臍帯クランプと早産児

目的

早産児において、早期臍帯クランプと遅延臍帯クランプの臨床作用を比較。

研究デザイン

ランダム化比較試験。封筒法により割付けを実施。

セッティング

１ヵ国。1 施設 (大学病院の新生児集中治療室)。登録期間は 1997 年 6 月 1 日～1999 年 2 月 1 日。

対象患者

[1] 組み入れ基準

出生体重 501～1,250g、在胎期間 24 週以上 29 週未満の早産児 32 例。

[2] 除外基準:

先天奇形、双胎間輸血症候群、母体の糖尿病、前置胎盤、胎盤早期剥離、母親の薬物乱用歴。

[3] 患者背景:

症例数 (遅延群 16 例、早期群 16 例)、男児 (12 例、7 例)、在胎期間 (26.5 ± 0.34 週、26.4 ± 0.4 週)、出生体重 (892 ± 5 g、803 ± 3 g)。

暴露要因(介入・危険因子)

遅延群 (児を完全に娩出してから 20 秒後に臍帯クランプを開始) と早期群 にランダム割付け。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症率

結果

臍帯クランプの遅延群と早期群で比較すると PDA 発症率は 4/16 vs 6/16 例; リスク比 0.67, 95%信頼区間[0.23, 1.92]; p = 0.44、であった。

結論

早産児で臍帯クランプを遅らせることによって未熟児 PDA の発症率に差が出るという科学的根拠は見出せなかった。

コメント

臍帯クランプを遅延させることで、胎盤から児への血液の移行が生じ、循環血液量が増加し、出生後の呼吸・循環状態が安定化しやすく、貧血も回避できやすいのは日常診療でしばしば経験されることである。 PDA に対する直接的な影響は明らかではない。生後直後の急激な循環血液量の増大によって脳室内出血が懸念されるが、現在のところそのような研究報告はほとんどなく、安全に行える処置と考えられる。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004208.

タイトル

早産児の低アルブミン血症に対するアルブミン補充

目的

早産児の低アルブミン血症に対してアルブミン補充をすることによる罹患率・死亡率への影響を検討し、副作用の検討も行う。

研究デザイン

ランダム化比較試験(ランダム化の方法は不明)のシステマティック・レビュー

セッティング

1992 年発行の米国の単一施設での研究。

対象患者

(1) 呼吸窮迫症候群で人工換気を要する

(2) 著明な低血圧(在胎週数に応じて平均血圧が-2SD 以下で容量負荷もしくは血管作動薬を必要としているもの)

(3) 生後 48－72 時間に血清アルブミン値が 30 g/L 以下

(4) 栄養サポートして完全経静脈栄養を要する

暴露要因(介入・危険因子)

アルブミンは完全経静脈栄養に加え、血清アルブミン値 30 g/L 以上に上昇するように計算された量を投与(最大量 1 g/kg/日)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症

結果

早産児の低アルブミン血症に対するアルブミン補充によって PDA の発症率に差がでるという根拠は認められなかった。

結論

早産児の低アルブミン血症に対するアルブミン補充によって PDA の発症率に差がでるという根拠はなかった。

コメント

(1) アルブミンの動脈管に対する生物学的な影響は不明である。

(2) 採用された研究は、盲検化の問題はなされているが、1992 年と古い年代のものであり、サンプルサイズも小さく、早産児の低血圧・低アルブミン血症に対するアルブミン補充の動脈管への影響については科学的根拠としては不十分である。また、アルブミン製剤は血液製剤であるので安易に使用すべきではない。

(3) 症例数の少ないランダム化比較試験 1 編のみでのシステマティック・レビューであるので、今後、症例数・研究を重ねていく必要ある。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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.

タイトル

間質性肺気腫(PIE)に罹患した新生児に対する高頻度振動換気(HFJV)と持続的強制換気法(CV)の多施設共同臨床比較検討試験

目的

前向き、多施設共同臨床試験の結果, pulmonary interstitial emphysema(PIE)の児で HFJV が安全に、効果的に行なえるかどうかを検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験

対象患者を出生体重別に階層化して(1000g 未満、1000-1500g、1500g 以上)、重症度によっても階層化した。生後 24 時間以上経過して片側 PIE と診断され，平均気道内圧(Paw) < 12 cmH_2O の場合は「重症ではない」と分類。生後 24 時間以上経過して Paw≧12 cmH_2O の場合や 24 時間以内に両側あるいは片側 PIE と診断された場合は「より重症」に分類した。

上記の分類をした後、24 時間ホットラインによる中央割付法でランダム化を行なった。

セッティング

米国にて 1987 年 1 月から 1989 年 3 月の間で、多施設で行なわれた。

対象患者

[1] 組み入れ基準

日齢 7 未満、出生体重 750g 以上で CV 管理中に PIE を罹患した児。

[2] 除外基準

先天奇形、grade III、IV 度の脳室内出血あるいは脳室周囲出血とした。周産期仮死(生後 5 分の Apgar score < 3 と定義)、重症好中球減少症(好中球の絶対数 < 1000 cells/mm^3)、動脈ラインの確保ができない児、Hi-Lo triple-lumen の気管内挿管チューブでの挿管ができない児も除外とした。

[3] PIE の診断法

放射線科医あるいは児のケアに関与していない臨床医が胸部レントゲン所見によって客観的に確定診断することとした。

暴露要因(介入・危険因子)

HFJV 群では Life Pulse high-frequency jet ventilator(Bunnnel Inc.)を使用。初期設定は 400-450 cycles/分、吸気時間は 0.02 秒である。FiO_2 と呼気終末期圧(PEEP)の設定の基本は HFJV 装着前の設定と同程度とし、最大吸気圧(PIP)は 10-20%減で設定した。Life Pulse ventilator には通常の呼吸器を直列接続し、background IMV(間歇的陽圧換気)として PEEP と間歇的 sigh を付加した。Background IMV の換気回数は 5-10/分、吸気時間は 0.3-0.5 秒に維持し、PIP は Life Pulse ventilator より約 5cmH_2O 低く設定した。

CV 群は Bear Cub [Bear Medical Systems Inc.]、Sechrist [Seachrist Industries Inc]または Baby Bird [Bird Products Corp.]を使用。換気回数 60-100/分、吸気時間 0.20-0.35 秒、呼気時間≧0.3 秒、PEEP≦5cmH_2O、PIP は胸壁の動きと換気状態をみて設定。

人工換気の初期設定は動脈血ガスの結果をみて判断。$PaCO_2$ の調節は最大吸気圧(PIP)と呼気終末期圧(PEEP)の差で規定される一回換気量で行った。周波数は比較的二酸化炭素の排泄にあまり影響はなく、400-450 cycles/分という狭い範囲で設定した。酸素化は FiO_2 と Paw で調節した。PEEP≦6 cmH_2O、吸気時間は 0.02-0.03 秒と設定した。

治療脱落の基準は、(1)胸部レントゲン所見で PIE の増悪や難治性エアリークへの進行が認め

られたり、血液ガス所見の増悪のため呼吸器設定を後退させる(PIP10%以上の後退, Paw の著明な後退)、(2)生後 96 時間以上でガス交換の増悪し, PIE が改善しない、(3)最大限の呼吸サポートをしても Paw > 15 cmH_2O かつ FiO_2 1.0 として最大限の呼吸サポートをしても PaO_2 < 40 mmHg または $PaCO_2$>65mmHg である、(4)全身状態の突然の急性増悪の場合とした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

症候性の未熟児 PDA の発症診断方法の記載はなし。

結果

HFJV 群、CV 群の対象は各々74 名と 70 名であった。症候性未熟児 PDA の発症は HFJV 群と CV 群では 16.2 vs 14.3%, p = 0.93; リスク比 1.14, 95%信頼区間[0.52, 2.46]であった。

結論

PIE 合併の新生児に HFJV で管理することによって未熟児 PDA の発症率に差がでるという根拠はなかった。

コメント

呼吸管理法の比較検討なので盲検化は不可能であり、多施設共同試験だが、症例数が少ない点では科学的根拠の弱いランダム化比較試験である。

生後早期からの高頻度振動換気法は換気条件によっては循環に影響を与えることは知られているが、動脈管に対する直接の影響は明らかではない。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. Pediatrics. 1999;104(5 Pt 1):1082-8.

タイトル

早産児の Permissive Hypercapnia での管理についての検討

目的

サーファクタント治療をうけた早産児に対する Permissive Hypercapnia 管理(PHC 群)の効果と安全性を normocapnia 管理(NC 群)と比較して検討した。

研究デザイン

ランダム化比較試験(二重盲試験ではない)

セッティング

1995 年 11 月から 1996 年 12 月に行われたアメリカのアラバマ大学 NICU の研究。

対象患者

[1] 組み入れ基準

呼吸窮迫症候群に対しサーファクタント治療を受けた出生体重 601-1250g の早産児。

[2] 除外基準

重症仮死、先天奇形、先天感染、品胎以上の多胎、同意を得られなかった症例。

暴露要因(介入・危険因子)

出生時より PHC 群は $PaCO_2$ 45-55 mmHg かつ pH≧7.20 で NC 群は $PaCO_2$ 35-45 mmHg かつ pH≧7.25 で人工呼吸管理を行った。

両群とも PaO_2 は 50-80 mmHg で管理した。全症例に対し、脳室内出血予防としてインドメタシン 0.1 mg/kg/day を 3 日間投与した。PDA の診断は心エコーで行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症率

結果

49 例が対象となり、PHC 群は 24 例(出生体重 852 ± 156g、在胎週数 26 ± 1 週)、NC 群は 25 例(出生体重 856 ± 174g、在胎週数 26 ± 2 週)で、両群間の背景に有意差はなかった(p = 0.92)。

PDA 発症率に有意差は認められなかった(PHC 群 vs NC 群: 0% vs 12%; p = 0.23; リスク比 0)。

結論

今回の検討では、Permissive Hypercapnea による呼吸管理により PDA の発症率に有意な差が出るという根拠は認められなかった。

コメント

本研究の問題点は、対象症例数が少ないこと、PDA の診断根拠が心エコー所見としか記載されておらず詳細が不明であることである。研究の質は低く、本研究の結果一つをもって、判断はできない。

Permissive Hypercapnea で管理することで、肺血管抵抗が低下し, PDA の症候化も懸念されるが、 Permissive Hypercapnea による PDA への影響の生物学的影響は現在のところ明らかではない。

署名

小林正久、三ツ橋偉子

書誌情報

McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD003666.

タイトル

新生児における従量式換気対従圧式換気

目的

従量式換気法が従圧式換気法と比べ死亡率、及び BPD を減少させるかを検討。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

PDA に関して 3 つのランダム化比較試験が採用。全て単一施設研究(米、伊、ポーランド)、研究発行年は 1997-2004 年。

対象患者

ポーランド：2500g 以下の挿管児

米：1200g 以上の呼吸窮迫症候群(RDS)を呈する児

伊：25-32 週の RDS 児

暴露要因(介入・危険因子)

従量式換気法(従圧式換気法をコントロールとして)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症

結果

従量式換気法による未熟児 PDA の発症に有意差は認められなかった。(29/82 vs 29/78 名; リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.61, 1.14])

結論

従量式換気法によって PDA の発症率に差が出るという根拠は認められなかった。

コメント

(1) 治療の割付は 1 つ(ポーランド)のランダム化比較試験で封筒法(他の記載はなし)

(2) 治療者に対する盲検化はできず。

(3) PDA の診断法、診断日齢についてはコクランだけでは不明。

(4) 呼吸管理方法の違いによるPDAへの影響の違いについては現在のところ明らかではない。

署名

杉浦崇浩、三ツ橋偉子

書誌情報

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):225-9.

タイトル

新生児の動脈管におけるデキサメサゾンの効果

目的

サーファクタント投与、人工換気を行った重症呼吸窮迫症候群の超低出生体重児において、生後早期のデキサメサゾン療法が PDA の発症率に対してどのように影響するのか、また、気管支肺異形成症に対する未熟児 PDA が気管支肺異形成症にどのように影響するのかを検討する。

研究デザイン

二重盲検化ランダム化比較試験

薬剤リストを用いたランダム化、出生体重で階層化施行。 Institutional review board of Cook Country Hospital(Chicago)の認可を受けている。

セッティング

1992 年 7 月より 1993 年 8 月まで。施設の記載はなし。

対象患者

《組み入れ基準》

(1) 出生体重<1000g、

(2) 臨床的かつレントゲンにて呼吸窮迫症候群と診断、

(3) FiO_2≧0.4 and/or 平均気道内圧≧7 cmH_2O、

(4) arterial/alveolar P_{O2} ratio≦0.24、

(5) 生後 12 時間未満、

(6) 研究参加前にサーファクタント投与が行われた児を満たす 30 症例で同意が得られた者。

《除外基準》

大奇形や karyotype 異常、生後 5 分時の Apgar score<3 点の新生児仮死、重症感染症の合併とした。

暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾン(DEX)は 0.5 mg/kg/day、0.3 mg/kg/day、0.2 mg/kg/day、0.1 mg/kg/day をそれぞれ 3 日間ずつ投与した。コントロール群は同量の生理食塩水を投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

症候性 PDA の暫定的な診断は、次のうち1つでも該当した場合に PDA と診断した。これは同一試験者によってなされた:

(1) 連続性雑音の聴取、
(2) 間欠的強制換気(IMV)中の児で左胸骨左縁第 2 肋骨にて収縮期雑音が聴取される、
(3) IMV 中の前胸部拍動亢進、
(4) bounding pulse and/or 30mmHg 以上の脈圧の増大、
(5) IMV 中の肝腫大(肝臓下縁が肋骨下 3cm 以上触知)

PDA の確定診断は超音波検査によってなされた。

PDA が確定した児は水分制限とインドメタシン投与で治療した。

結果

コントロール群に比し、DEX 投与群の PDA の発症は 3/13 vs 10/17 名, p = 0.05; オッズ比 0.21, 95%信頼区間[0.04, 1.05]; NNT 3 であった。PDA 発症の児でインドメタシン投与を行った児は 0/3 vs 3/10 名で有意差は認められなかった。

結論

呼吸窮迫症候群でサーファクタント投与された早産児において、DEX の投与によって PDA の発症は減少させる可能性があるが、母体ステロイド投与についての記載がなく、対象の副腎機能に関係なく DEX 投与を行なっており、症例数も少ないことから、呼吸窮迫症候群でサーファクタント投与された児に DEX 投与を行うことによって PDA の発症率に差がでるという科学的根拠は不十分であった。

コメント

早産児の副腎機能の評価をしていないため、早産児に対するステロイド投与が PDA 発症にどれくらい影響するのかは明らかではない。

PDA に対するステロイドの生物学的作用についても動物実験レベルでグルココルチコイドは動脈管組織のプロスタグランジン E2 の感受性を低下させるという報告があるがあるのみで、実際のところよくわかっていない。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):721-6.

タイトル

前期破水におけるアンピシリンとコルチコステロイド投与: ランダム化試験

目的

前期破水の母体へアンピシリンやコルチコステロイドの単剤あるいは併用によって新生児期の罹患率や母体感染症が減らせるかをランダム化試験で検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験。ランダム化は封筒法で行われた。

セッティング

米国の 3 施設(Tampa General Hospital、Orlando Regional Medical Center、Bayfront Medical Center)で、1986 年 1 月 1 日から 1988 年 3 月 31 日まで調査。

対象患者

妊娠 26－34 週の単胎で、前期破水を合併した妊婦。前期破水の定義は分娩 12 時間前までの破水とする。 Institutional Review Board on Human Investigation によって認可された informed consent form に署名をもらった症例。

除外基準は、ペニシリンアレルギーや胎児の先天奇形、L/S ＞ 2.0、L/S が測定されなかった症例、Dubowitz 法による胎児発育評価で産科的評価と 3 週間以上の差がある場合とした。

暴露要因(介入・危険因子)

group I: 分娩開始あるいは臨床的絨毛膜羊膜炎が進行するまで介入をしないで経過観察。

group II: betamethasone (Celestone) 12 mg の筋肉注射を 24 時間毎に 2 回投与し、1 週間以内に分娩しなければ反復投与施行。

group III: 子宮頚部の培養結果が出るまでアンピシリン 2 g を 6 時間毎に静脈内投与し、培養結果が陰性の場合は中止。

group IV: group II と III で出生前にコルチコステロイドとアンピシリンを併用する。

group I と II で分娩に至らない場合や子宮頚部培養で Group B Streptococcus が陽性であった場合は group III としてアンピシリンの静脈内投与を開始する。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA 発症(未熟児 PDA の診断方法は記載なし)

結果

212 名の参加者のうち、40 名(20%)が L/S ＞ 2.0 で除外され、7 名は妊娠週数が 34 週以上だったため除外となった。165 名のうち、group I は 41 名、group II は 43 名、group III は 37 名、group IV は 44 名で検討。

未熟児 PDA の発症は

(1) コルチコステロイドの投与の有無で比較すると、投与群(group II ＋ IV)と非投与群(group I + III)では、6% (5/87) vs 18% (14/78); リスク比 0.32, 95%信頼区間[0.12, 0.85], $p < 0.05$; NNT 9。

(2) group 別での比較は、group I、II、III、IV では 17%、3%、19%、9%で有意差なし。

結論

封筒法でのランダム化以外、盲検化の記載はなし。症例数が少なく、ランダム化比較試験という

研究デザインで有害事象の根拠を言うのは難しい。

コメント

本研究は、封筒法でのランダム化以外、盲検化の記載はない。また、症例数が少なく、ランダム化比較試験での有害事象の根拠を言うのは難しい。

なお、基礎研究ではグルココルチコイドの動脈管への薬理作用としてはプロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジン E2 の感受性を低下させ、動脈管を閉鎖させる作用があるといわれている。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD005945.

タイトル

早産児の一過性甲状腺機能低下症に対する生後の甲状腺ホルモンの影響

目的

早産児の一過性甲状腺機能低下症(甲状腺ホルモンは低値、TSH は正常範囲)にホルモン補充を行うことで神経学的予後を含めた予後が改善するかを検討。

研究デザイン

ランダム化比較試験(薬局による絵カード法)のシステマティック・レビュー

セッティング

1984 年発行の研究で米国ワシントン DC の単一施設。

対象患者

出生体重 1250g 以下、在胎 25－28 週で、2 回の測定で T4≦4 μ/dl、かつ TSH≦20 IU/L。

暴露要因(介入・危険因子)

治療群は日齢 15 よりサイロキシン 10 μ/kg/日の筋肉注射を約 7 週間投与。1 週間後に血清 T4 の上昇が認められない場合は 15 μ/kg/日に増量した。対照群はプラセボ。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症

結果

計 23 症例からなる 1 編の研究で検討。甲状腺ホルモンの補充による PDA の発症はリスク比 0.62, 95%信頼区間[0.25, 1.56]であった。

結論

早産児における一過性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモンの補充によって PDA の発症率に差がでるという根拠はなかった。

コメント

古い年代のサンプルサイズの小さいランダム化比較試験が 1 編のみでしか評価されていない。

早産児の一過性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモンの補充療法については多数の研究があるが、その効果について一定の見解が得られていない現状である。また、甲状腺ホルモンの動脈管への影響についても生物学的な証明もまだなされていない。今後さらなる検討が待たれる。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD005946.

タイトル

早産児の呼吸窮迫症候群に対する出生後甲状腺ホルモン療法

目的

早産児の呼吸窮迫症候群に対して出生後に甲状腺ホルモンを投与することで呼吸器系合併症の罹患率や新生児期および長期予後の改善につながるかどうかを検討した。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

1989 年発行の研究でスイスにおける単一施設で試験した研究 1 編で検討。

対象患者

呼吸窮迫が認められ、胸部 X 線で異常所見が認められることによって呼吸窮迫症候群を診断された在胎 32 週未満の早産児 50 名。必要酸素濃度は 40%以上で、出生前母体ステロイド投与は施行されていない。除外基準は呼吸窮迫症候群ではない児とした。

暴露要因(介入・危険因子)

治療群は日齢 1 から L-triiodothyronine 50 μ/kg/日を 1 日 2 回 2 日間静脈注射した。対照群は無投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症

結果

計 50 症例からなる 1 編の研究で検討。

対照群と比較して、呼吸窮迫症候群に対する甲状腺ホルモンの補充による PDA の発症はリスク比 1.14, 95%信頼区間[0.50, 2.61]であった。

結論

早産児における呼吸窮迫症候群に対する甲状腺ホルモン補充療法によって PDA の発症率に差がでるという根拠はなかった。

コメント

古い年代のサンプルサイズの小さいランダム化比較試験が 1 編のみで、ランダム化も厳密なものではなく、盲検化もなされていないため、システマティック・レビューの質は低い。また、ランダム化比較試験から有害事象(副作用)である PDA について言及するのは厳しいと思われる。

未熟児 PDA や呼吸窮迫症候群に対する甲状腺ホルモンの影響についての生物学的妥当性についての研究も少なく、早産児に対する甲状腺ホルモンの影響ですら一定の見解が得られていない現状である。本研究では甲状腺機能の評価もなされていないため、効果評価も難しい。今後、さらなる研究が待たれる。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD005948.

タイトル

早産児における甲状腺ホルモンの予防的投与による罹患率と死亡率への影響

目的

先天性甲状腺機能低下症を罹患していない早産児に対して甲状腺ホルモンの予防投与を行うことによって新生時期および長期予後に重要な影響があるか検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

米国にて 2 施設間研究、オランダ、ベルギーにて単一施設研究が行われた。研究発行年は

1997 年および 2000 年であった。

対象患者

在胎 32 週未満の早産児。除外基準は、母体内分泌疾患、母体の不法薬物使用、先天性甲状腺機能異常、致死的あるいは重症先天奇形とした。

暴露要因(介入・危険因子)

Smith ら(2000)は、生後 48 時間以内に thyroxine 10 μ/kg/日を静脈内投与。経口哺乳ができ次第、thyroxine 20 μ/kg/日内服を開始する。21 日間投与。

Vanhole ら(1997)は、日齢 1 から thyroxine 20 μ/kg/日の静脈内投与を 2 週間。

van Wassenaer ら(1997)は生後 12－24 時間に thyroxine 8 μ/kg/日を静脈内投与。経口哺乳ができ次第、内服を開始する。6 週間投与。

いずれも対照群は無投与あるいはプラセボであった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症

結果

計 287 症例からなる 3 編の研究で検討。

対照群と比較して、早産児に対する予防的甲状腺ホルモン投与による PDA の発症はリスク比 0.71, 95%信頼区間[0.50, 1.02]であった。

結論

早産児における予防的甲状腺ホルモン投与によって PDA の発症率に差がでるという根拠はなかった。

コメント

未熟児 PDA に対する甲状腺ホルモンの生物学的作用は明らかにされていない。また、早産児に対する甲状腺ホルモンの影響ですら一定の見解が得られていない現状である。

本研究結果より、症例数を増加させることで、予防的甲状腺ホルモンの補充によって未熟児 PDA が有意に減少するという結果が得られる可能性も期待できるので、今後さらなる研究が待たれる。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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 high-risk

infants. J Pediatr. 2005;146(5):632-7.

タイトル

治療前の cortisol 値からハイリスク児に対する気管支肺異形成症予防のためのハイドロコルチゾン投与への反応性を予測する

目的

気管支肺異形成症(BPD)予防に対するハイドロコルチゾンの効果の検討、および血清 cortisol 濃度よりその効果を投与前に予測可能かどうか検討する。

研究デザイン

多施設共同二重盲検化ランダム化比較試験。ランダム化は各参加施設で行なわれ、手法の記載はなし。

セッティング

フィンランドの大学病院 3 施設において 2002 年 8 月 12 日から 2004 年 3 月 4 日まで。

対象患者

出生体重 501-1250g の児で、在胎 23±0 週から 31±0 週未満で、生後 24 時間以内に人工換気を要した児。

出生体重 1000-1250g の児のサブグループではサーファクタントを投与したのにも関わらず、生後 24 時間を越えて人工呼吸および酸素投与が必要な児を対象とした。

致死的な奇形を有する児や、染色体異常が疑われる児は除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

生後 36 時間以内にハイドロコルチゾンまたは同量の生理食塩水を静脈内投与。投与方法はハイドロコルチゾン 2.0 mg/kg/日(8 時間毎) × 2 日間、1.5 mg/kg/日(8 時間毎)× 2 日間分 3、0.75 mg/kg/日(12 時間毎) × 6 日間とした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症： PDA の診断方法についての記載はなし。

結果

ハイドロコルチゾン投与群 25 名、対照群 26 名で検討した。母体ステロイド投与の症例数や投与時期は 2 群間で差はなかった。

治療を要した PDA の発症率はハイドロコルチゾン投与群が対照群と比較して有意に低下を認めた(オッズ比 0.21, 95%信頼区間[0.06, 0.68], p = 0.01; NNT 3)。また、インドメタシン治療に至った症例も有意に少なかった(オッズ比 0.30, 95%信頼区間[0.09, 0.94], p = 0.04; NNT 4)。

結論

BPD 予防のためのハイドロコルチゾン投与は PDA の発症率を有意に低下させる可能性があるが、サンプルサイズも小さいことからも、ハイドロコルチゾン投与によって PDA の発症に差が出るという科学的根拠としては不十分であった。

消化管穿孔という重篤な合併症を来たす症例が多いため，PDA や BPD 予防のためのハイドロコルチゾンの一律の投与は奨められない。

コメント

ハイドロコルチゾン群で消化管穿孔のリスクが高いことが判明し、途中で症例登録を中止した研究である(予定症例数の 16%で終了)。

動物実験レベルでグルココルチコイドは動脈管組織のプロスタグランジン E2 の感受性を低下させる作用があると言われているが、ハイドロコルチゾンによって PDA 発症が減少するという科学的根拠は本研究では見出せなかった。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):324-7.

タイトル

人工換気中の早産児におけるカテコラミン濃度によるモルヒネ効果のランダム化二重盲検化比較対照試験

目的

人工換気中の病的早産児において、鎮静・鎮痛目的でモルヒネを使用することについてランダム化二重盲検化比較検討試験をして検討する。

研究デザイン

ランダム化二重盲検化比較対照検討試験。ランダム化は階層化の表によるもので、薬剤部で行なわれた。

セッティング

イギリスにおいて、1991 年 10 月から 8 ヶ月間。施設規模についての記載はなし。

対象患者

在胎 34 週未満で出生した呼吸窮迫症候群で人工換気を要している児。院内・院外出生は問わず。

暴露要因(介入・危険因子)

モルヒネ投与群では 5%ブドウ糖に溶解したモルヒネを、対照群では 5%ブドウ糖を投与。

Curosurf 初回投与 1 時間後に輸液を開始。モルヒネ治験薬は 100 μ/kg/hr を 2 時間でローディングし、その後 25 μ/kg/hr の持続点滴を行なった。治験薬は人工換気が十分ウィーニングできるまで継続した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症率

結果

対象 52 名のうち、41 名でランダム化を施行。ランダム化できなかったは 11 名であった。(動脈ラインが確保できなかった児３名、鎮痛が必要でなかった児３名、同意が得られなかった児２名、院外出生でモルヒネがすでになされいた児 2 名、ランダム化前に死亡した児 1 名)

モルヒネ投与による PDA の発症は 4/21 vs 5/20 名で、リスク比 0.762, 95%信頼区間[0.238, 2.439]; リスク差 -0.060, 95%信頼区間[-0.313, 0.194]であった。

結論

呼吸窮迫症候群で人工換気中の早産児において、モルヒネ投与によって PDA の発症率に差がでるという根拠は認められなかった。

コメント

我々の CQ を直接は反映しておらず、症例数の少ない本研究から PDA の発症について言及するのは厳しいと思われる。

モルヒネの動脈管に対する直接的な作用は明らかではないが、肺血管拡張作用があることが知られており, PDA が症候化しやすい要因になりうることから、今後、さらなる検討が期待される。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):1017-20.

タイトル

呼吸窮迫症候群を発症した新生児における動脈管の開存率(サーファクタント補充療法のランダム化試験)

目的

サーファクタント補充療法の動脈管自然閉鎖に要する期間への影響, PDA の発症率(心雑音、インドメタシン治療)に対する影響について検討する

研究デザイン

ランダム化前方視的二重盲コントロール試験(ランダム化の方法についての言及はなし)

セッティング

1988 年 3 月から 1989 年 10 月まで行われたアメリカ、ポートランド州の Oregon Health Sciences University Hospital 1 施設での研究。

対象患者

出生体重 1750g 未満、かつ在胎週数 26 週以上の新生児で、FiO_2＞0.4 の人工呼吸管理を要した新生児 36 例。

先天奇形を有する症例、死亡症例を除外した。サーファクタント投与群とコントロール群の 2 群にランダムに割り付けた。

暴露要因(介入・危険因子)

生後 1-8 時間に 100 mg/kg(4 ml/kg)のサーファクタント製剤(牛の肺から抽出した製剤)を気管内投与した。対象群には同量の空気を気管内投与した。呼吸器設定が FiO_2＞0.3 以上続く場合は、生後 48 時間までは 6 時間以上あけてサーファクタント製剤を合計 4 回まで投与可能とした。

PDA の自然閉鎖までに要する期間、心雑音発症の有無、インドメタシン治療の有無について検討した。PDA の評価は心エコーで行い、生後 16 時間以内に 1 回目の検査を行い、その後は 24 時間ごとに心エコーを行った。

インドメタシン投与適応は、予防的投与を行わず、心雑音の出現、胸部レントゲン所見の増悪、呼吸器設定の上昇等の臨床症状から判断した(バイアスを避けるため新生児科医師以外が判断)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症率

結果

対象 36 例のうち、サーファクタント投与群は 22 例(在胎週数 29.3±1.8 週、出生体重 1344±291g)、コントロール群は 14 例(在胎週数 29.0±1.5 週、出生体重 1270±313g)で両群間の患者背景に有意差は認められなかった。

PDA によると考えられる心雑音が聴取されたのは、サーファクタント群 22 例のうち 13 例(59%)に対し、コントロール群では 14 例中 4 例(29%)であり、心雑音の出現率に有意差は認められなかった(リスク比 2.07, 95%信頼区間[0.84, 5.08])。

インドメタシン治療を受けた PDA を発症したのは、サーファクタント群 22 例のうち 10 例(45%)に対し、コントロール群では 14 例中 6 例(43%)であり、インドメタシン治療率に有意差は認められなかった(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.50, 2.27])。

日齢 4 までにインドメタシン治療した例を除外し日齢 4 までに自然閉鎖したものを早期閉鎖、日齢 4 以降に自然閉鎖したもの閉鎖遅延として評価したところ、早期閉鎖したのはサーファクタント群で 17 例のうち 9 例(53%)であったのに対し、コントロール群は 12 例中 6 例(50%)で、動脈

管の早期閉鎖率に有意差を認めなかった(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.51, 2.18)。

結論

RDS に対しサーファクタント補充療法を行うことによって PDA の発症率に有意な差が出るという科学的根拠は認められなかった。

コメント

本研究の問題点は、症例数が少ないことである。本研究の結果一つをもって判断はできない。

署名

小林正久、杉浦崇浩

書誌情報

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):F58-60.

タイトル

抜管後の選択的持続陽圧呼吸とレスキュー的な持続陽圧呼吸のランダム化比較試験

目的

レスキュー的に CPAP を使う場合に比べると選択的に CPAP を使用した方が人工換気日数は減らせても CPAP 装着期間が長くなってしまわないかを検討した。

研究デザイン

ランダム化比較試験(封筒法)

セッティング

記載なし

対象患者

《組み入れ基準》

在胎 24-32 週で RDS あるいは未熟肺で人工換気を要した児。人工換気期間は 24 時間以上 28 日以下。抜管基準を満たしている。両親の同意が得られた児。

《除外基準》

大奇形を有する児。出生時仮死で脳症をきたしている児。計画外抜管の場合。敗血症の確信のある児。

暴露要因(介入・危険因子)

《ウィーニング群》

抜管直後から 12 時間は 6 cmH_2O の CPAP を施行。開始後 12 時間を経過したときの血液ガ

ス検査所見で問題なければウィーニングを開始する。12 時間毎に 2 時間だけヘッドボックス内で過ごして、10 時間は CPAP 施行。次の 12 時間では 4 時間のヘッドボックスと 8 時間の CPAP 施行…というふうにウィーニングを行なう。ヘッドボックス内の酸素投与のみになって血液ガス検査所見が問題なければ次の段階が始まる。2 時間 CPAP 施行の段階になったら CPAP の酸素フローは中止する。ウィーニング中に児が悪化した場合は前の段階のウィーニング設定に戻す。

《レスキュー群》

抜管直後からヘッドボックスに適切な量の酸素を流す。2-4 時間毎に一律の血液ガス検査を施行。ある一定の状態になったら CPAP を開始する。CPAP は 6 cmH_2O で 12 時間施行。CPAP 開始して 12 時間経過した時点での血液ガス検査が正常値であったらヘッドボックスに戻り、一律の血液ガス検査を施行。3 回以上レスキューを要した場合は「レスキュー不成功」とし、ウィーニングを施行。CPAP 開始の条件は pH < 7.27 あるいは FiO_2 > 0.60、頻回の徐脈や無呼吸発作とする。再挿管の条件は pH < 7.2 あるいは FiO_2 > 0.9、あるいは重度な $SatO_2$ の低下、あるいは pH < 7.25 が 2 回認められた場合である。なお、抜管基準は臨床的に敗血症がなく、FiO_2 < 0.4 で MAP 6-8 cmH_2O で SIMV の呼吸回数 20 回以下の状況で、血液ガスが 2 回正常であった場合、カフェインをローディングして抜管する。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症

結果

対象は 58 名で, PDA 発症はレスキュー群とウィーニング群では 69% (20/29 名) vs 76% (22/29 名); リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.66, 1.25], p = 0.8 であった。

結論

抜管後のレスキュー的 CPAP 装着に比べると選択的 CPAP 装着によって PDA の発症率に差が出るという根拠は認められなかった。

コメント

症例数の少ないランダム化比較試験で、封筒法なのでランダム化が弱く、セッティングの記載なく、ランダム化比較試験の研究としては根拠の弱いものである。 PDA の診断方法の記載なし。

今回は抜管後に CPAP 装着を開始するタイミングの違いによる比較検討であり、CPAP そのものの PDA への寄与というのは検討できなかった。 CPAP そのものが PDA にどのように影響するかについて機序を検討した報告もこれまでのところはほどんと見受けられない。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):10-4.

タイトル

光線療法による早産児の未熟児 PDA の罹患率への影響(胸部遮光の影響)

目的

光線療法が動脈管を開存させる可能性があるという仮説を評価するために、光線療法中に左胸部上方を遮光することで未熟児 PDA の罹患率にどのような影響を与えるかを検討した。

研究デザイン

ランダム化比較試験。ランダム化は前以て性別で分けてからランダム化チャートで行った。

セッティング

米国、単一施設。調査期間の記載はなし。研究発行年は 1986 年。病院の Human Research Committee に許可を得て施行。

対象患者

出生体重 539-1500g(中央値 1034g)、在胎週数 26-32 週(中央値 29.4 週)の児。全例、呼吸窮迫症候群で人工換気中である。

暴露要因(介入・危険因子)

光線療法(Air Shields model PTU 781)を予防的に日齢 1 から開始。光線療法は 4.0μW/cm^2/nm 以上を維持した。左前胸部遮光群はアルミホイルを 2 重にしてガーゼで多い、テープで固定した。検査、治療、清拭のときはアルミホイルを外して、光線療法も中断した。非遮光群では胸部は何も覆わなかった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症

新生児科医が心雑音を聴取し, PDA が疑わしい場合に小児循環器科医に依頼し、週 1 回超音波検査を施行。

結果

遮光群 36 名、非遮光群 38 名の計 74 名で検討。 2 群間で患者背景に差はなく、 PDA の発症率は両群で 30.6 vs 60.5%; リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.29, 0.88], p = 0.009; NNT 4 で男女差はなし。インドメタシン投与は 2.8% vs 23.7%; リスク比 0.12, 95%信頼区間[0.02, 0.88], p < 0.08、手術は 0% vs 2.6%, p = 0.08。

結論

今回の研究では光線療法中に胸部遮光することで PDA の発症率に有意差が認められたが、サンプルサイズも小さく, PDA の発症に差がでるといえるだけの科学的根拠はみつからなかった。

コメント

リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.29, 0.88]; リスク差 -0.30, 95%信頼区間[-0.51, -0.08]; NNT 4 で、光線療法中に胸部遮光することによって PDA 発症率は有意に低下するデータだが、症例数も少なく、根拠あるとまでは言い切れない。両群の患者背景には相違はなく、酸素投与日数は 2 群で相違はなかったが、STA 投与については記載なく、呼吸管理は 2 群間では同等のサポートであったと述べられているため、本研究において、STA 投与の影響がどうだったのか疑問が持たれる。水分管理は両群ともに脱水にならないような管理をしたが、遮光部分による水分喪失減少がどうなのかはわからない。

光線療法と PDA の因果関係については細胞膜やレセプターの観点やプロスタグランジン代謝の面から分析検討されてきたが、現在のところ光線療法が動脈の平滑筋を弛緩させる特異的な機序はまだ明らかではない。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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.

タイトル

人工換気を行った極低出生体重児におけるコルチコステロイド吸入および全身投与療法による CLD 予防効果の比較検討

目的

人工換気中の極低出生体重児において、CLD 予防目的に出生後 2 週間以内に行ったコルチコステロイド吸入療法と全身投与療法の効果を比較検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

1994 年 2 月から 1998 年 12 月まで、ヨーロッパの各国 47 施設(病院規模)で施行。

対象患者

出生体重 1500g 以下または、在胎週数 32 週以下の人工換気を行った早産児かつ週齢 2 週間以内の児。

暴露要因(介入・危険因子)

吸入ステロイド群では Budesonide(200 μg/puff)を使用。体重 500-1000g の児では 2 puff、1 日 2 回、体重 1000-1500g では 3 puff、1 日 2 回を 12 日間施行。12 日間までに抜

管した児は中止とした。

全身投与群ではdexamethasoneを0.5 mg/kg/日、1日2回を経口あるいは静脈内投与を3日間施行。その後は0.25 mg/kg/日、0.1 mg/kg/日、0.05 mg/kg/日、1日2回を3日ずつと漸減していった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児PDAの発症

結果

未熟児PDAは計278症例を対象とした1編の研究で報告されている。

未熟児PDA発症率は吸入ステロイド群でリスク比 1.64, 95%信頼区間[1.23, 2.17]; リスク差 0.21, 95%信頼区間[0.10, 0.33]; NNT 5であった。

結論

吸入ステロイドは未熟児PDAの発症率を有意に増加させ、NNT 5であることから影響は大きいのではないかと思われる。しかし、採用された研究はランダム化比較試験 1 編のみで、サンプルサイズも小さいことから、全身投与と比較して、吸入ステロイドによってPDAの発症率に差がでると言い切れるほどの質の高い科学的根拠は見出させなかった。

コメント

PDAの発症については再開存例も含まれている可能性がある。

グルココルチコイドの動脈管への薬理作用としては、プロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジン E2 の感受性低下させ、動脈管を閉鎖させる作用があるといわれている。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD005256.

タイトル

早産児の生後早期からの脂肪製剤の経静脈投与

目的

早産児に対して生後 5 日以内に経静脈的に脂肪製剤を投与することの安全性と効果を検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

米国(2 編)、英国(1 編)で、いずれも単一施設。研究発行年は 1988-1993 年。

対象患者

経静脈栄養を要する在胎 37 週未満で出生した日齢 5 以内の児。

暴露要因(介入・危険因子)

Gilbertson ら(1991)は、"早期投与群"では完全静脈栄養(TPN)と共に脂肪製剤を日齢 1 に 1 g/kg/日から開始し、日齢 4 までに 3 g/kg/日まで増量。"非早期投与群"では日齢 8 まで脂肪投与はせず。

Hammerman ら(1988)は、"早期投与群"では TPN と共に脂肪製剤を 0.5 g/kg/日で開始。0.5 g/kg/日ずつ、最大 2.5 g/kg/日まで増量。"非早期投与群"では日齢 8 まで脂肪製剤は投与せず。

Sosenko ら(1993)は、"早期投与群"は脂肪製剤を生後 12 時間以内に 0.5 g/kg/日で開始し 24 時間投与。その後、24 時間毎に 0.5 g/kg/日ずつ最大 1.5 g/kg/日まで漸増し、日齢 7 まで維持。"非早期投与群"では日齢 7 までは脂肪製剤は投与せず。両群ともに経静脈アミノ酸製剤は日鈴 2 あるいは 3 に開始。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症

結果

計 204 症例からなる 3 編の研究を採用してメタ分析した。

早産児の生後早期からの脂肪製剤の経静脈投与よる未熟児 PDA の発症は、リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.66, 1.06]; リスク差 -0.10, 95%信頼区間[-0.23, 0.03]であった。

結論

早産児の生後早期からの脂肪製剤の経静脈投与では PDA の発症率に差がでるという根拠は認められなかった。

コメント

脂肪投与の未熟児 PDA に対する薬理学的作用は明らかでない。今回の検討では採用研究の 1 編のみであり、メタ分析した研究も 1988-1993 年と古く、栄養管理の変化も近年大きく変化してきていることより、脂肪投与と未熟児動脈管の発症の関係についての科学的根拠は不十分である。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000141.

タイトル

重症呼吸窮迫症候群における肺サーファクタントの複数回投与と単数回投与の影響

目的

呼吸窮迫症候群を呈する早産児で自然抽出肺サーファクタントを複数回投与と単数回投与との効果の比較を検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

Dunn らの研究はカナダでの単一施設研究で、研究発行年は 1990 年であった。

Speer らの研究はドイツでの他施設研究で、研究発行年は 1992 年であった。

対象患者

人工換気を要する呼吸窮迫症候群の早産児 (計 394 例)

Dunn らの研究では在胎 30－36 週の児、

Speer らの研究では出生体重 700-2000g の児であった。

暴露要因(介入・危険因子)

Dunn らの研究では自然抽出肺サーファクタントの単数回投与では 100 mg/kg、複数回投与では 100 mg/kg を生後 72 時間以内に最大で 4 回投与とした。

Speer らの研究では Curosurf を単数回投与では 100 mg/kg、複数回投与では初回投与 12－24 時間に人工換気を要していた場合に 100 mg/kg を追加投与した(最大 3 回)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

結果

計 394 症例からなる 2 編の研究を採用してメタ分析した。肺サーファクタントの複数回投与による PDA の発症はリスク比 1.12, 95%信頼区間[0.93, 1.36]であった。

結論

自然抽出肺サーファクタントの複数回投与と単数回投与では PDA の発症率に差がでるという科学的根拠は認められなかった。

コメント

盲検化は Speer らで結果の評価者の盲検化ができていなかったが、それ以外のランダム化の隠蔽化や介入者の盲検化はなされていた。 STA のランダム化比較試験から有害事象(副作用)

である PDA について言及するのは厳しいと思われる。

署名

三ツ橋偉子、杉浦崇浩

書誌情報

Soll RF.. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000511.

タイトル

予防的自然抽出サーファクタントによる罹患率・死亡率の改善

目的

呼吸窮迫症候群(RDS)を罹患するリスクの高い早産児に自然抽出サーファクタントを予防的に気管内投与することで得られる効果を検討した。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

米国(5 編)、カナダ(3 編)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 5 編、多施設研究 3 編であった。研究発行年は 1985-1991 年であった。

対象患者

サーファクタント欠乏の診断の有無は関係のない在胎 30 週未満の早産児。(計 988 例)

暴露要因(介入・危険因子)

気管内に自然抽出サーファクタントを人工呼吸器装着前あるいは装着後に投与する群と生食あるいは空気を投与する群で比較検討。

使用したサーファクタントはすべて哺乳類から抽出したものである。

STA の投与時期は 5 編のランダム化比較試験では呼吸開始に先立って投与し、3 編のランダム化比較試験では分娩室で気管内挿管して安定した直後に投与した。

STA の投与量は 60-100 mg/dose あるいは 100 mg/kg であった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

結果

計 988 症例からなる 8 編の研究を採用してメタ分析した。

STA 投与による PDA の発症はリスク比 1.08, 95%信頼区間[0.94, 1.24]; リスク差 0.03, 95%信頼区間[-0.03, 0.09]で、個々の研究では PDA の発症率にばらつきはなかった。

結論

自然抽出サーファクタントの投与によって PDA の発症率に差が出るという科学的根拠は認められなかった。

コメント

1) 治療の割付は 7 編のランダム化比較試験で封筒法、1 編のランダム化比較試験でコード法であった。
2) 盲検化は調査側、治療者になされていた。
3) 対象患者については、各々のランダム化比較試験で対象の在胎週数に多少の違いはあるものの、いずれの研究でも RDS に発展する恐れのある児を対象にしていた。
4) 無作為化後の除外症例は Kwong (1985)の研究では出生前からの研究参加であったため出生前母体ステロイド投与の 24 時間以内の場合は除外したため、除外数が多かった。
5) エンドポイント(PDA 発症)のばらつきは 95%信頼区間より大きくないと思われる。
6) PDA の診断法、診断日齢についてはコクランだけでは不明。

署名

三ツ橋偉子、杉浦崇浩

書誌情報

Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001079.

タイトル

早産児における予防的合成肺サーファクタントによる罹患率と死亡率の改善

目的

呼吸窮迫症候群(RDS)を罹患するリスクの高い早産児に合成肺サーファクタント(STA)を予防的に投与することで得られる効果を検討した。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

米国(4 編)、カナダ(3 編)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 3 編、多施設研究 4 編であった。研究発行年は 1984-1992 年であった。

対象患者

サーファクタント欠乏の診断の有無は関係ない早産児。(計 1560 例)

暴露要因(介入・危険因子)

気管内に合成サーファクタントを人工呼吸器装着前あるいは装着後に投与する群と生食あるい

は空気を投与する群で比較検討。使用したサーファクタントは同一ではない。合成サーファクタントの投与時期は呼吸開始に先立って投与するか、分娩室で気管内挿管して安定した直後に投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

結果

計 1560 例からなる 7 編の研究でメタ分析した。PDA は、合成サーファクタント投与群は 391/782 例、コントロール群では 353/778 例で発症し、リスク比 1.11, 95%信頼区間[1.00, 1.22]; リスク差 0.05, 95%信頼区間[0.00, 0.10]であった。個々の研究では PDA の発症率に相違はなかった。

結論

リスク比 1.11, 95%信頼区間[1.00, 1.22]から、合成肺サーファクタントの予防的投与によって PDA の発症率が増加するといえるが、リスク差 0.05, 95%信頼区間[0.00, 0.10]から、その効果は少ないと考えられる。(合成肺サーファクタントの予防的投与により、1 歳時での死亡率は改善している。)

コメント

1) 治療の割付は封筒法で、6 編の研究できちんとなされていた。

2) 治療の盲検化は 2 編の研究でなされておらず、調査側の盲検化も 2 編の研究でなされていなかった。

3) 無作為化後の除外症例はわずかに報告されていた。

4) 各研究でのエンドポイント(PDA 発症)のばらつきは 95%信頼区間より大きくないと思われる。

署名

三ツ橋偉子、杉浦崇浩

書誌情報

Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001149.

タイトル

早産児の呼吸窮迫症候群に対する合成サーファクタント療法

目的

早産児の呼吸窮迫症候群に対する合成サーファクタントの気管内投与の効果について検討し

た。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

1991-1995 年に発行された研究で、4 編は多施設研究であり、研究が行われた国は米国/カナダ共同(2 編)、カナダ(2 編)であった。Phibbs らの研究(1991)は病院規模によるものであり、アメリカで行われた。

対象患者

呼吸窮迫症候群の早産児(計 2328 例)

暴露要因(介入・危険因子)

合成サーファクタントである Exosurf Neonatal(ジパルミトイルホスファチシルコリン、ヘキサデカノール、チロキサポールで構成された合成サーファクタント)の気管内投与(5 mL/kg)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

結果

計 2328 症例からなる 5 編でメタ分析した。

早産児の呼吸窮迫症候群に対する合成サーファクタントの気管内投与による PDA の発症は、リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.84, 0.97]; リスク差 -0.06, 95%信頼区間[-0.10, -0.02]であった。

結論

症例を呼吸窮迫症候群の児に限った場合の合成サーファクタント投与は PDA を減少させる。

コメント

呼吸窮迫症候群に対する合成サーファクタントの投与は未熟児 PDA を減少させる。同研究内で脳室内出血の危険性・新生児死亡率の減少など他の症状の改善も認めたとも記載されており、呼吸窮迫症候群に対する合成サーファクタント投与は有用であると考える。

署名

徳増裕宣、杉浦崇浩

書誌情報

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.

タイトル

早産児における肺サーファクタントの予防的投与と選択的投与で罹患率と死亡率の比較

目的

早産児における肺サーファクタントの予防的投与と選択的投与で罹患率と死亡率を比較検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験(すべて封筒法)のシステマティック・レビュー

セッティング

研究がなされたのは米国、英国、イタリア、オランダ、カナダ、フランス。研究発行年は 1991－1996 年であった。

対象患者

呼吸窮迫症候群の診断根拠の有無に関わらない早産児。研究によって範囲は異なるが、在胎 24 週から 32 週の早産児。(計 2515 例)

暴露要因(介入・危険因子)

[1] 予防的投与:

出生後直ちに～15 分以内に 100-200 mg/kg あるいは 75-150 mg/dose 投与。

[2] 選択的投与:

Bevilacqua ら(1996)の報告では RDS と診断され 24 時間以内に投与。

Dunn ら(1991)の報告では生後 6 時間以上経った RDS に投与。

Egberts ら(1993)の報告では必要酸素濃度 60%以上で RDS と診断されていて生後 6－24 時間で投与。

Kattwinkel ら(1993)の報告では必要酸素濃度 30%以上必要とした場合に投与。

Kendig ら(1991)の報告では必要酸素濃度 40%以上あるいは平均気道内圧が 7 cmH_2O 以上で投与。

Walti ら(1995)の報告では平均気道内圧 8 cmH_2O 以上で PaO_2/FiO_2 150 mmHg 未満の場合に投与。

いずれの報告も投与量は予防的投与の場合と同量であった。

追加投与は Bevilacqua らの報告では予防的投与群のみに、それ以外の報告では両群で基準・制限を設けて行われた。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

結果

計 2515 症例からなる 6 編の研究を採用してメタ分析した。

肺サーファクタントの予防的投与は先手区的投与に比較して未熟児 PDA の発症は、リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.85, 1.09]; リスク差 -0.01, 95%信頼区間[-0.04, 0.02]であっ

た。

結論

肺サーファクタントの予防的投与と選択的投与では PDA の発症率に差がでるという科学的根拠は認められなかった。

コメント

(1) Kattwinkel らの報告では、リスク比 0.81, 95%信頼区間[0.66, 0.99]; リスク差 -0.05, 95%信頼区間[-0.10, 0.00]と予防的投与の方が PDA 発症を軽度低下させるという結果になっていた。

(2) すべての研究で介入者の盲検化はなされておらず、結果判定者の盲検化はレントゲン所見と発達評価のみなされていた。

(3) 脱落に関しては Walti らの報告では 11%の脱落があり、 Kattwinkel らの研究では単一施設でプロトコールの偏りがあったため多数の除外症例があった。

(4) 肺サーファクタントのランダム化比較試験から有害事象(副作用)である PDA について言及するのは厳しいと思われる。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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.

タイトル

呼吸窮迫症候群が認められた、あるいは呼吸窮迫症候群のリスクのある早産児に対して、早期サーファクタント投与を行い、短期間の人工呼吸管理を行った場合と、選択的にサーファクタント投与を行った後も人工呼吸管理を継続した場合の比較検討。

目的

呼吸窮迫症候群が認められた、あるいは呼吸窮迫症候群のリスクのある早産児に対して、早期サーファクタント投与・早期抜管した場合と、個々の所見を吟味しサーファクタントが必要と判断してから投与を行い、その後も人工呼吸管理を続けた場合の効果を比較検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

1994-2004 年に発行された研究で、3 編の研究は多施設研究であり、研究が行われた国は米国/カナダ共同(1 編)、米国(1 編)、デンマーク/スウェーデン共同(1 編)であった。Dani らの研究(2004)は病院規模によるものであり、イタリアで行われた。

対象患者

在胎 37 週以下で呼吸窮迫症候群の徴候(酸素が必要、呼吸窮迫症状、レントゲン所見)のある児、または在胎 32 週以下で呼吸窮迫症候群のリスクの高い児(計 250 例)

暴露要因(介入・危険因子)

早期投与・早期抜管群は、生後 15 分以内にサーファクタント投与を行い、1 時間以内に抜管し nasal CPAP に移行した。

選択的投与・挿管継続群は、サーファクタントが必要と判断・投与された症例で、投与後も 1 時間以上人工呼吸管理を行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

結果

計 250 症例からなる 4 編の研究でメタ分析した。

人工呼吸管理継続群に対する早期サーファクタント投与・早期抜管群の PDA の発症は、リスク比 1.52, 95%信頼区間[0.90, 2.57]; リスク差 0.08, 95%信頼区間[-0.02, 0.17]であった。

ただし、必要とした FiO_2 で区切ってみると、FiO_2 が 0.45 以下の場合は、リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.3, 1.78]、リスク差 -0.10, 95%信頼区間[-0.35, 0.15]、FiO_2 が 0.45 より高い場合は、リスク比 2.15, 95%信頼区間[1.09, 4.23]; リスク差 0.12, 95%信頼区間[0.02, 0.22]; NNH 9、であった。

結論

PDA 発症予防のためにサーファクタント投与後の早期抜管は、特に高濃度酸素($FiO_2 > 0.45$)を要する症例では施行すべきではない。

コメント

FiO_2 高値が必要な症例では、早期サーファクタント投与・早期抜管とするよりも、継続した人工呼吸管理を行うほうが PDA のリスクを減らすことができるといえる。ただし、FiO_2 高値を必要とする症例は他の因子も悪条件であることが考えられ、一概に抜管時期による問題だけとは言いにくい。慢性肺疾患など長期抜管による悪影響を加味しながら、抜管時期を考慮する必要がある。

署名

徳増裕宣、杉浦崇浩、三ツ橋偉子

書誌情報

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):1418-23.

タイトル

光線療法を施行中の超早産児における PDA: 胸部遮蔽により差は生じるか?ランダム化比較試験

目的

在胎 29 週未満の超早産児において、光線療法中の胸部遮蔽により、PDA の発症率および重症度は減少するかを評価。

研究デザイン

ランダム化比較試験

コンピューター生成の乱数表を用い、封筒法にて層別 (在胎期間＜27 週、27～28 週) ランダム割付け。動脈管の評価者およびスキャンを報告する循環器専門医を盲検化。

セッティング

1 ヵ国。1 施設 (新生児集中治療室 [neonatal intensive care unit: NICU])。登録期間は 2002 年 8 月 1 日～2003 年 12 月 31 日。

対象患者

[1] 症例数等:

超早産児 54 例。

[2] 採用基準:

在胎 29 週未満の超早産児、NICU に入院、光線療法が必要。

[3] 除外基準:

先天性心疾患、重度の先天異常、胎児水腫または Rh 同種免疫、交換輸血を要する患者。

[4] 患者背景:

症例数 (胸部遮蔽群 27 例 vs 対照群 27 例)、在胎期間中央値 (27 週 [第一四分位数 25 週、第三四分位数 28 週] vs 27 週 [25 週、28 週])、出生体重中央値 (945g [710g、1,165g] vs 890g [705g、1,160g])、男性 (19 例 vs 12 例)。

暴露要因(介入・危険因子)

胸部遮蔽群と対照群にランダム割付。

胸部遮蔽は光線療法中、患者の左胸部を二重アルミホイルで遮蔽。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症と未熟児 PDA の重症度 (動脈管径、左心房/大動脈径比)。

結果

1 年後に予定された中間解析にて，PDA 発症率および重症度の群間差を検出できる可能性は低いことが明らかとなったため、試験中止が推奨された。

・ PDA の発症率

PDA 発症率は両群ともに光線療法後に低下し、低下の程度も同等であった（胸部遮蔽群 19 例→12 例、対照群 21 例→13 例、治療後アウトカムの群間比較 P＝0.58)。

光線療法開始後の PDA 発症率は、12/27 vs 13/27 例で、遮蔽群でリスク比 0.92, 95%信頼区間[0.51, 1.36]で、インドメタシン投与は 11/27 vs 11/27 例でリスク比 1.00, 95%信頼区間[0.53, 1.90]で同等であった。

・ PDA の重症度

光線療法後の動脈管径（1.4 mm [第一四分位数 0.9、第三四分位数 2.2] vs 1.5 mm [0.9、2.2], P ＝ 0.98）および LA/Ao 比（1.1 [1.0、1.3] vs 1.3 [1.1、1.5], P ＝ 0.06）は両群ともに同等で、胸部遮蔽の影響は認められなかった。

結論

光線療法中の胸部遮蔽は、超早産児における PDA の発症率または重症度を変化させなかった。

コメント

1 年後に予定された中間解析にて，PDA 発症率および重症度の群間差を検出できる可能性は低いことが明らかとなったため、試験中止が推奨された。

動脈管に対する光線療法の影響についての生物学的根拠は現在のところらかではなく、胸部遮光によって在胎 29 週未満の超早産児の PDA の発症率や重症度に差が出るという科学的根拠は現在のところない。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):e1213-22.

タイトル

低出生体重児における心血管作動薬としてのドパミンとエピネフリン：全身的な効果と新生児の

臨床結果

目的

低出生体重児における出生早期の低血圧の治療として低容量あるいは中等量の効果的なドパミンとエピネフリンを使用した場合の副作用の頻度や治療に関連した臨床結果を調べる。

研究デザイン

ランダム化比較試験

ランダム化の方法の記載なし。施行者には盲検化あり。院外で詳細を管理。

セッティング

2002 年 6 月から 2003 年 11 月まで。La Paz 大学病院において、Human studies Committee と Spanish Drug Agency of the National Ministry of Health の認可のもと La Paz 大学病院において。

対象患者

《採用基準》

出生後 24 時間以内の出生体重 1500g 未満あるいは在胎 32 週未満で出生した同意ある低血圧の児。低血圧の定義は児の平均血圧が在胎週数よりも低値とし、日齢 0 のいつでも、60 分間以上持続するものとする。

《除外基準》

生命に影響する先天奇形、胎児水腫、明らかな低容量(hypovolemia: 周産期歴で循環血液量低下と hypovolemia の臨床症状で成り立つもの)、あるいは原因不明の低血圧(空気漏出症候群、肺過膨張、代謝性疾患)

暴露要因(介入・危険因子)

ドパミンは 2.5, 5, 7.5, 10 μg/kg/min ずつ、エピネフリンは 0.125, 0.250, 0.375, 0.5 μg/kg/min ずつ平均血圧が最適化するまで 20 分毎に漸増する。

それぞれの薬剤で最大量でも最適な血圧が 20 分で得られない場合は脱落とする。

血圧測定は臍動脈カテーテルあるいは oscillometry より侵襲的にモニタリングする。

最適な平均血圧とは児の在胎週数の正常下限よりも 15%増の値とする。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

結果

対象は 38 名で, PDA 発症率はドパミン群とエピネフリン群では 33.3% (6/18 名) vs 15% (3/20 名)とドパミン群での PDA の発症率はリスク比 2.22, 95%信頼区間[0.65, 7.61]と統計学的には有意差はなかった。

非脱落群と脱落群では 23.7% (9/38 名) vs 52.4% (11/22 名)と脱落群で PDA 発症が多く、$p < 0.05$ で有意差があった。

ドパミン群とエピネフリン群では薬剤による、あるいは手術による閉鎖率は同等であった。

結論

低出生体重児に対して循環作動薬としての使用で、エピネフリンに比べるとドパミンによって未熟児 PDA の発症やその治療方法に差が出るとはいえない。

コメント

ランダム化の方法の記載がなく、厳密なランダム化が行なわれていたかどうかわからない。

この研究では 2 剤に対するコントロールがないので暴露因子「血管作動薬」が PDA のリスク因子になるかどうかはこの研究からはいえない。

また、薬理学的に 2 剤が PDA にどのように作用するかは明らかではないが、両者共に肺血管抵抗を上昇させ、動脈管の短絡血流量を減らす可能性はある。

脱落群では PDA 発症が有意に多かったのは低血圧状態が続き、呼吸・循環動態がより不安定であったことが関与している可能性も予測される。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):219-26.

タイトル

早産児での早期からの高頻度振動換気法(HFV)による管理

目的

早産児において早期からの HFV 管理によって修正 36 週での酸素使用が減らせるかどうか、発達が改善するかどうかを調査。

研究デザイン

ランダム化比較試験(封筒法)

セッティング

1997 年 1 月から 2000 年 7 月までにアントワープの NICU 第 3 次施設。

対象患者

《組み入れ基準》

在胎 32 週以下、生後 6 時間以内に NICU に入院した研究参加に同意ある児で以下の組み入れ基準を満たす児

(1) 挿管が必要

(2) PIP 20、PEEP 4, rate 80/min, I:E=1:1.1, Ti<0.35, flow 8l/min の設定において

FiO_2 > 0.40 必要あるいは MAP × FiO_2 > 3.8
(3) 胸部 Xp で RDS 疑いがある
《除外基準》
奇形症候群や出生時に活動性ある感染症罹患の児
暴露要因(介入・危険因子)
HFV あるいは持続的強制換気法(CMV)での呼吸管理(HFV = 147 名、CMV = 153 名)
主なアウトカム評価(エンドポイント)
PDA 発症
結果
PDA について:
(1) 非治療やNSAID 以外の治療を受けた、あるいは動脈管閉鎖術を受けた症例は38.1% vs 37.3%で, p = 0.8; オッズ比 1.04, 95%信頼区間[0.65, 1.65]。
(2) NSAID 治療や動脈管閉鎖術になった症例は 28.6% vs 20.9%で, p = 0.1; オッズ比 1.1, 95%信頼区間[0.97, 1.26]。
結論
早期からの HFV 管理によって PDA の発症率に差が出るという科学的根拠は認められなかった。

コメント
本研究のようなランダム化比較試験から PDA 発症の危険因子を検討するのはもともと難しいもので、さらに HFO のような呼吸管理のランダム化比較試験では盲検化が難しい。
生後早期からの高頻度振動換気法は換気条件によっては循環に影響を与えることは知られているが、動脈管に対する直接の影響は明らかではない。
署名
三ツ橋偉子

書誌情報
Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. Pediatrics. 2001;108(3):741-8.

タイトル
慢性肺疾患予防のための生後早期デキサメサゾン投与療法
目的

生後早期デキサメサゾン投与が人工換気下の極低出生体重児において死亡や慢性肺疾患の発症率を低下させるかどうかを検討する。

研究デザイン

多施設二重盲検化ランダム化比較試験(封筒法)

セッティング

The Vermont Oxford Network に属する 42 の NICU で 1996 年 3 月より開始。

対象患者

出生体重 501-1000g、在胎 31 週未満で、人工換気を行っており、サーファクタント投与され、全身状態が安定している児。かつ、生命に影響を及ぼすような先天奇形が無く、血液培養が採取され、抗生剤投与が行われ、出生前ステロイドの状態が把握できている 542 症例

暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾン静脈内投与 0.5 mg/kg/d × 3 日間、0.25 mg/kg/d × 3 日間、0.10 mg/kg/d × 3 日間、0.05 mg/kg/d × 3 日間。

コントロールは同量の生理食塩水を静脈内投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症

未熟児 PDA の診断は心雑音を聴取するか、あるいはドップラー超音波検査で動脈管の短絡血流が 2 回以上認められた場合とする。また、bounding pulse や前胸部拍動亢進、胸部レントゲン上で心拡大・肺浮腫、あるいは生後 48 時間後の呼吸器設定の後退とする。

結果

母体ステロイド投与をはじめ、2 群間で背景の差はなし。

慢性肺疾患予防のための生後早期デキサメサゾン投与療法は、コントロール群に比し症候性の未熟児 PDA の発症は 92/272 例 (34%) vs 117/269 例 (43%); リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.63, 0.96]; NNT 11 であった。

また、インドメタシン投与症例に関しては、132/273 例 (48%) vs 176/269 例 (65%); リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.64, 0.86]; NNT 6 であった。

結論

デキサメサゾン投与群で消化管出血や消化管穿孔などの重篤な合併症が多くみられたため、今回の研究は目標症例数に達する前に中止された研究である。したがって、慢性肺疾患予防のための生後早期デキサメサゾン投与療法は未熟児 PDA を有意に減少させるが、未熟児 PDA や慢性肺疾患の発症予防を目的とした標準的な治療方法として推奨はできない。

コメント

PDA発症数よりもインドメタシン投与数が多いことから予防投与を行なっていることが推測されるが、インドメタシン投与の基準についての記載はなく、デキサメサゾン単独で PDA 発症を減らせるかどうかはわからない。

グルココルチコイドの動脈管への薬理作用としては、プロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジン E2 の感受性低下させ、動脈管を閉鎖させる作用があるといわれている。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

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):1649-57.

タイトル

気管支肺異形成症回避のための早期副腎不全予防法：多施設試験

目的

低用量のハイドロコルチゾン投与によって、生後早期の副腎不全を予防することで、超低出生体重児の修正 36 週の気管支肺異形成症の発症率を改善させるかどうか検討した。特に胎盤の病理学検査で絨毛膜羊膜炎が認められた児を中心に検討を行なった。

研究デザイン

多施設共同二重盲検化ランダム化比較試験

ランダム化は出生体重(500-749g と 750-999g)を階層化してブロック割付を行ない、封筒法で行なわれた。各施設の薬剤部の下、盲検化はなされている。双胎の場合は同群に属するように配分した。

セッティング

2001 年 11 月 1 日から 2003 年 4 月 30 日まで。

対象患者

出生体重 500-999g の児で、生後 12-48 時間の登録時に人工換気を行っている児を対象とした。奇形、敗血症、ハイドロコルチゾン以外に生後ステロイド投与をされた児、品胎以上の多胎は除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

ハイドロコルチゾン 1 mg/kg/日 × 12 日間、0.5 mg/kg/日 × 3 日間投与。コントロールは同量の生理食塩水を投与。

母体ステロイド投与や STA 投与は 2 群間で差はなし。コントロール群で院外出生が有意に多かった(p = 0.03)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

未熟児 PDA の発症

PDA の診断方法の記載はなし。

結果

ハイドロコルチゾン群 180 名、コントロール群は 180 名で検討した。

副腎不全の有無に関わらず、気管支肺異形成症予防のために生後早期にステロイド補充療法を行うことで PDA の発症を対照と比較すると、52% vs 49%; adjusted OR* 1.02, 95%信頼区間[0.63, 1.66]; unadjusted OR 1.12, 95%信頼区間[0.74, 1.69]であった。

* OR は施設、出生体重、他の交絡因子によって調整した。

結論

超低出生体重児において、副腎不全の有無に関わらず、生後早期にハイドロコルチゾン投与によって PDA 発症に差が出るという科学的根拠は見出せなかった。

コメント

グルココルチコイドの動脈管への薬理作用としては、プロスタグランジン合成の阻害、動脈管の筋層のプロスタグランジン E2 の感受性低下させ、動脈管を閉鎖させる作用があるといわれている。しかしながら、ステロイド投与による PDA の発症への影響については様々な研究が出ているが、一定の見解を得られていない。

署名

三ツ橋偉子

書誌情報

Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001456.

タイトル

呼吸窮迫症候群に対するサーファクタントの早期投与と選択的投与

目的

生後 2 時間以内の呼吸窮迫症候群で挿管された新生児に対してサーファクタントを早期に投与する場合と選択的に投与する場合とで効果の比較検討をする。

研究デザイン

システマティック・レビュー

含まれている研究はランダム化比較試験で、ランダム化の方法は封筒法、電話法など。ただし、Konishi らの研究(1992)だけはランダム化はされていなかった。

セッティング

米国、英国、ドイツ、日本の 4 編のランダム化比較試験、研究発行年は 1992-1998 年であった。

対象患者

生後 2 時間以内の呼吸窮迫症候群で挿管された早産児。(計 3469 例)

Konishi らの研究では出生体重 500-1500g で、The European Exosurf Trial(1992)では在胎 26-29 週、Gortner ら(1998)の研究では在胎 27-32 週、OSIRIS(1992)の研究では在胎週数や出生体重の明記はされていなかった。すべての研究で呼吸窮迫症候群のリスクの高い児を対象にしていた。

暴露要因(介入・危険因子)

Konishi らと Gortner らの研究では自然抽出牛サーファクタント(Surfactant TA、Alveofact)を使用し、The European Exosurf Trial と OSIRIS の研究では Exosurf Neonatal という合成サーファクタントを使用した。

The European Exosurf Trial では早期投与群では Exosurf を 5 mL/kg × 2 を生後 2 時間以内に投与し、もしも生後 18 時間までに動脈/肺胞酸素分圧比が 0.22 以上の場合は生後 18 時間に再投与。コントロール群は空気注入とした。

Gortner らの研究では、早期投与群では人工換気で $FiO_2 > 0.5$, $PaCO_2 > 60$, pH < 7.25 の場合、サーファクタント 100 mg/kg を生後 1 時間以内に投与。選択的投与では、人工換気下で $FiO_2 > 0.4$ の場合に生後 2-6 時間にサーファクタントを 100 mg/kg 投与する。サーファクタントの反復投与は 8 時間は投与間隔をあけて 1 回 50 mg/kg を総計 200 mg/kg まで投与した。

Konishi らの研究では、早期投与群では生後 30 分以内に 3 mL/kg を 5 分割して 5 分以上かけて気管内投与する。選択的投与では生後約 6 時間で 3 mL/kg 投与とした。

OSIRIS の研究では、早期投与群では生後 2 時間以内に Exosurf 5 mL/kg を 2 回投与する。選択的投与では生後 2 時間以上に呼吸窮迫症候群の臨床症状のある場合に同様の方法で Exosurf を投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症

結果

合成サーファクタントでは 3120 人、2 編の研究でメタ分析を行なった。早期投与で PDA の発症率はリスク比 1.20, 95%信頼区間[0.91, 1.14]であった。

自然サーファクタントでは 349 人、2 編の研究でメタ分析を行なった。早期投与で PDA の発症率はリスク比 1.17, 95%信頼区間[0.78, 1.76]であった。

両サーファクタントで評価を行うと、リスク比 1.03, 95%信頼区間[0.92, 1.15]; リスク差 0.01, 95%信頼区間[-0.02, 0.02]であった。

結論

サーファクタントの早期投与による PDA の発症率は有意に上昇せず、発症率に差が出るという科学的根拠は認められなかった。

コメント

治療者および結果の評価者の盲検化がなされたものは 1 編のみであった。ランダム化後の脱落は海外の研究 3 編ではなく、国内の研究では 8/40 人の脱落があった。

サーファクタントのランダム化比較試験から有害事象(副作用)である PDA について言及するのは厳しいと思われる。

署名

三ツ橋偉子、杉浦崇浩

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？

書誌情報

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):1529-35.

タイトル

未熟児脳室内出血の予防を目的としたイブプロフェン療法：多施設ランダム化試験

目的

イブプロフェン予防投与により脳室内出血の発症と重症化する割合が低下するかを検証する。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

7 つの三次施設 NICU、イタリア。

対象患者

28 週未満で生後 6 時間未満の未熟児 155 例

暴露要因(介入・危険因子)

生後 6 時間以内に 10 mg/kg のイブプロフェンを投与し、その 24 時間と 48 時間後にそれぞれ 5 mg/kg を投与した群(イブプロフェン群)77 例 vs プラセボ群 78 例

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血

結果

グレード２から４の脳室内出血の発症は、イブプロフェン群とプラセボ群の間で差がなかった(リスク比 1.247, 95%信頼区間[0.644, 2.414]; リスク差 0.041, 95%信頼区間[-0.082, 0.164])。動脈管開存率は日齢 3 でのみイブプロフェン群の方がプラセボ群より低下した(リスク比 0.308, 95%信頼区間[0.141, 0.676]; リスク差 -0.204, 95%信頼区間[-0.324, -0.084])。死亡率(リスク比 0.760, 95%信頼区間[0.421, 1.372]; リスク差 -0.062, 95%信頼区間[-0.193, 0.070])、血清クレアチニン上昇(> 1.5 mg/dl)(リスク比 1.519, 95%信頼区間[0.261, 8.843]; リスク差 0.013, 95%信頼区間[-0.042, 0.069])に差はなかった。

結論

イブプロフェン予防投与に、脳室内出血の発症を抑える効果を認めなかった。この治療法を推奨する根拠はない。

コメント

20%の減少効果を期待し、α level = 20%、power = 0.8 でサンプルサイズの計算が行われている。封筒法でランダム化されているが、割り付けはセンター化されているようだ。患者背景として、イブプロフェン群はプラセボ群より在胎週数が短かった(25.3 ± 1.2 vs 25.9 ± 1.1, p = 0.001)。割り付けされた後、5 例がデータ収集の不備を理由に解析対象から除外されている。利益相反はない。

署名

西原正泰

書誌情報

Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.

タイトル

早産児に対する予防的インドメタシン静脈内投与

目的

早産児への予防的な経静脈的インドメタシン投与が PDA や脳室内出血(IVH)の罹患率や死亡率を減少させるかどうかを検討した。また、その介入による副作用の有無についても検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

USA が 12 編、アルゼチン、UK、カナダ、メキシコ、タイ、サウジアラビアが各 1 編。国際共同研究(カナダ、USA、オーストラリア、ニュージーランド、香港)が 1 編。

対象患者

37 週未満の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

介入は、生後 24 時間以内のインドメタシンの経静脈的投与。コントロールは、プラセボの投与、あるいは無介入。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

フォローアップ期間の死亡率、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延)、脳室内出血、PDA、気胸、人工呼吸器使用期間、酸素依存期間、慢性肺疾患、壊死性腸炎、腎機能、出血、ROP、敗血症、入院期間のうちのどれか一つでも評価している研究のみ採用。

結果

計 2872 症例からなる 19 編の研究を採用してメタ分析した。

[1] 一次アウトカム(長期的効果)

フォローアップ期間での死亡率(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.81,1.12]; リスク差 -0.007, 95%信頼区間[-0.035,-0.021])、神経学的発達予後不良率(脳性麻痺、精神発達遅滞、聾、盲; リスク比 0.98, 95%信頼区間[0.81,1.18])、ともにインドメタシン予防投与群と対照群とで統計学的有意差を認めなかった。また、長期予後不良群(死亡群または神経学的発達予後不良群)に関しても統計学的有意差は認めなかった(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.90, 1.15])。

神経学的発達予後不良群に含まれる個々の項目に関しても、脳性麻痺(リスク比 1.04, 95%信頼区間[0.77, 1.40])、精神発達遅滞(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.79,1.17])、聾(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.45,2.33])、盲(リスク比 1.26, 95%信頼区間[0.50,3.18])のそれぞれで統計学的有意差を認めなかった。

[2] 二次アウトカム(短期的効果)

無症候性も含んだ PDA の発症率(リスク比 0.29, 95%信頼区間[0.22,0.38]; リスク差 -0.27, 95%信頼区間[-0.32, -0.21]; NNT 4)、症候性 PDA の発症率(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.38, 0.50]; リスク差 -0.24, 95%信頼区間[-028, -0.21]; NNT 4)、動脈管閉鎖術の施行率(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.37, 0.71]; リスク差 -0.05, 95%信頼区間[-0.08, -0.03]; NNT 20)は、インドメタシン予防投与群で有意に減少した。

全ての脳室内出血発症率(リスク比 0.88, 95%信頼区間[0.80,0.98])、Grade 3 と 4 の重症脳室内出血発症率 (リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.53, 0.82])、脳室周囲白質軟化症発症率(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.24,0.81])もインドメタシン予防投与群で有意に減少し

た。

生後 28 日での慢性肺疾患の発症率(リスク比 1.08, 95%信頼区間[0.92, 1.26])、修正 36 週時の慢性肺疾患の発症率(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.92, 1.22])についてはインドメタシン予防投与群と対照群で統計学的有意差は認めなかった。肺出血の発生率(リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.66, 1.07])、気胸の発症率(リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.50,1.13])に関しても統計学的有意差は認めなかったが、肺出血に関してはインドメタシン予防投与群で減少する傾向が認められた。

未熟児網膜症(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.92,1.12])、重症未熟児網膜症(リスク比 1.75, 95%信頼区間[0.92,3.34])の発症率に関しても、統計学的有意差を認めなかった。敗血症の発生率(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.56, 1.09])に関しても、統計学的有意差を認めなかった。

インドメタシン投与の副作用として、乏尿の頻度はインドメタシン予防投与群で有意に増加した(リスク比 1.90, 95%信頼区間[1.45, 2.47]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.04, 0.08]; NNH 16)が、血清 Cre 値の上昇に関しては、統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.47, 2.51])。一方、壊死性腸炎の発症率(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.82,1.46])、消化管穿孔の発症率(リスク比 1.13, 95%信頼区間[0.71, 1.79])、血小板減少症の発症率(リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.11, 2.22])、臨床的に問題となる出血の発生率(リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.40, 1.38])についてはインドメタシン予防投与群と対照群で統計学的有意差を認めなかった。

結論

早産児に対するインドメタシン予防投与は、短期的効果として、PDA の発症率の抑制、動脈管閉鎖術施行率の減少、脳室内出血発症率の減少、脳室周囲白質軟化症発症率の減少に有効であることが示された。ただし、長期的効果としてのフォローアップ期間における死亡率や神経学的発達予後(脳性麻痺、精神発達遅滞、聾、盲の発症率)には統計学的有意差を認められなかった。

また、インドメタシン予防投与による副作用に関しては、臨床的に重要ではない程度の乏尿をきたすが、壊死性腸炎、消化管穿孔、血小板減少症や出血傾向などの有害事象の増加は認めなかった。

コメント

一次研究の選択基準は CQ2 の PICO と合致しており、ランダム化比較試験を系統的・網羅的に検索している。それぞれの 1 次研究の盲検化の有無・方法は検討されており、採用された研究の質は全体的に高い。フォローアップ率は、短期的効果の検討においては全ての研究で 90%以上と適切であるが、長期的効果の検討(5 編)においては、3 編(1663 症例)で 90%以上と適切である一方で、2 編(292 症例)で 70%台と低く、バイアスとなっている可能性はある。個々の一次研究の結論は一致している部分が多く、研究の均質性は高いと考えられる。以上から、結果はおおむね信頼できるものと考えられる。

採用研究のインドメタシン投与法に関しては幅があり、投与経路はすべて経静脈投与であるが、投与量は 0.1 mg/kg/dose あるいは 0.2 mg/kg/dose で、その組み合わせや投与回数(1 回から 6 回)はさまざまである。

インドメタシン予防投与は、一過性の乏尿以外は、大きな副作用もなく、比較的安全に使用できると考えられる。

この研究では、早産児へのインドメタシン予防投与は脳室内出血発生率の減少、脳室周囲白質軟化症発症率の減少に有効であるにもかかわらず、長期的には死亡率や神経学的発達予後(脳性麻痺、精神発達遅滞、聾、盲の発症率)に統計学的有意差を認めていない点には注意すべきである。この短期的効果と長期的効果の解離の原因は明らかではないが、インドメタシンの血管収縮作用を介しての脳虚血病変への関与などが考えられている。また、もともとの脳室内出血の発症頻度自体が低いことから、インドメタシンの脳室内出血予防効果が長期的予後に反映されにくい可能性も指摘されている。

このことから、現時点で、すべての早産児にインドメタシンを予防すべきかどうかに関しては結論が明らかではないと考えられる。

実際の現場への適応に当たっては、各施設ごとの動脈管閉鎖術の可否、動脈管閉鎖術率、脳室内出血や脳室周囲白質軟化症の頻度などを踏まえた上で、インドメタシン予防投与を行うかどうかを検討すべきと考えられる。

署名

諫山哲哉

書誌情報

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.

タイトル

日本の超低出生体重児における、インドメタシンの脳室内出血予防効果を評価するランダム化比較試験に参加した患者の、3-5 歳時の脳性麻痺罹患率

目的

インドメタシンで新生児期の重度の脳室内出血を予防することが、3-5 歳時の脳性麻痺を減少させることに繋がるかどうか検討した。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

21 の三次施設 NICU、日本。

対象患者

出生体重 400-999g で生後 6 時間以内の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

試験薬として、インドメタシン(インドメタシン群 235 例) とプラセボ(コントロール群 234 例)を用いた。

生後 6 時間以内に試験薬 0.1 mg/kg/dose を 6 時間かけて持続静注し、その後、24 時間毎に 2 回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血、脳性麻痺

結果

[1] overall

3～5 歳での脳性麻痺

31/235 vs 32/234; リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.61, 1.53].

死亡

22/235 vs 29/234; リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.45, 1.28].

脳性麻痺 or 死亡

53/235 vs 61/234; リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.63, 1.19].

[2] subgroups

BW400-599g

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

2/22 vs 11/27; リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.06, 0.90]; NNT 4.

脳性麻痺 or 死亡

7/22 vs 18/27; リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.25, 0.93]; NNT 3.

GA22-23

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

2/23 vs 11/22; リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.04, 0.70]; NNT 3.

脳性麻痺 or 死亡

9/23 vs 15/22; リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.32, 1.03]; NNT 4.

結論

対象全体を解析すると、両群間で脳室内出血、脳性麻痺、死亡に有意差はなかった。

出生体重でグループ分けすると、400-599g のサブグループでは、インドメタシン群のほうがコントロール群より、脳性麻痺または死亡が少なかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われている。両群間で患者背景に差はない。ITT 解析されていて、追跡率は 90.4%。利益相反はない。

署名

西原正泰

書誌情報

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):551-8.

タイトル

極低出生体重児の脳室内出血に対するインドメタシン予防投与

目的

極低出生体重児において、低用量インドメタシンによる重大な脳室内出血(intraventricular hemorrhage: IVH)の抑制効果および合併症を検証。

研究デザイン

ランダム化比較試験。封筒法を実施。試験期間は 1998 年 3 月～2001 年 3 月。

セッティング

1 ヵ国。1 施設 (第三次新生児集中治療室)。

対象患者

[1] 症例数等:

極低出生体重児 115 例。

[2] 採用基準:

試験実施施設で出生前ケアを受け、出生した患児。出生体重 750～1,250g、先天性の大奇形なし、インフォームドコンセント、ランダム化前に IVH なし。

[3] 除外基準:

在胎期間＜26 週、出生時に重度の仮死(5 分アプガースコア＜5),染色体異常、初診時に子宮内または分娩時敗血症のエビデンス、血液学的特性または腎臓の特性からインドメタシン禁忌。

[4] 患者背景:

症例数 (インドメタシン群 56 例、プラセボ群 59 例)、平均出生体重 (989.5 ± 93.5g、995 ± 83.6g)、平均在胎期間 (27.8 ± 1.2 週、27.9 ± 1.4 週)。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン群（インドメタシン 0.1 mg/kg/回を生後 6～12 時間に 1 回、さらに 24 時間ごとに 2 回 30 分以上かけて静脈内投与）とプラセボ群にランダム割付け。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 主要エンドポイント:

IVH の発現率。

[2] 副次エンドポイント:

壊死性腸炎、症候性 PDA、出血エピソード、腎不全、慢性肺疾患(chronic lung disease: CLD)、死亡の発現率。

結果

中間解析の結果から、それ以上のインドメタシンの投与は倫理的に不当と考えられたため、本試験は早期に中止された。

[1] 主要エンドポイント

IVH の発症率に有意な群間差は認められなかった。サブグループ解析では、出生体重 750～999g のグループで、インドメタシン群におけるグレード III～IV の IVH の発症率がプラセボに比し有意に高かった(インドメタシン群 6 例 vs プラセボ群 1 例、P＝0.03; リスク比 2.05, 95%信頼区間[1.29, 3.26])。

[2] 副次エンドポイント

インドメタシン群ではプラセボ群に比し、CLD の発症率(P＝0.005; リスク比 1.79、95%信頼区間[1.28, 2.5])および IVH 以外の出血エピソードの発症率(P＝0.04; リスク比 1.85, 95%信頼区間[1.29, 2.67])が有意に高かった。

サブグループ解析では、出生体重 750～999g のグループで、インドメタシン群における CLD の発症率がプラセボ群を有意に上回った(10 例 vs 4 例; P＝0.04; リスク比 1.84, 95%信頼区間[1.08, 3.11])。出生体重 1,000～1,250g のグループでは、インドメタシン群における PDA の発症率がプラセボ群に比し有意に低かった(0 例 vs 6 例、P＝0.02)。その他のアウトカムには有意な群間差を認めなかった。

結論

極低出生体重児において、インドメタシンの予防投与はプラセボに比し IVH の発症を予防せず、逆に IVH、その他の出血エピソードおよび慢性肺疾患のリスクを増加させた。

コメント

これまでの研究のメタ分析が、インドメタシン投与の IVH 予防効果を示唆しているのに対して、本研究は、インドメタシン予防投与が 1000g 未満の超低出生体重児に対しては重症 IVH を有意に増加させると結論付けた研究であり、注目に値する。ただし、単施設での検討である点、中間解析で研究を中止している点、サブグループ解析での結論である点などは、考慮すべき点であり、この結果は、他の研究とあわせたうえで検討する必要がある。

署名

諫山哲哉

書誌情報

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.

タイトル

未熟児 PDA に対する予防的イブプロフェン療法

目的

未熟児 PDA に対する予防的イブプロフェン療法の効果と安全性を、プラセボ、無介入、その他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬(インドメタシン、メフェナム酸など)と比較して検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

イタリアの 2 施設(2000 年報告)、イタリアの 1 施設(1996～1997 年)、フランスの 11 施設(2001 年)、ベルキーの 7 施設(1999～2001 年)の早産児。

対象患者

在胎 34 週未満の早産で、生後 24 時間以内の患児 672 例。

暴露要因(介入・危険因子)

非盲検、単盲検、二重盲検ランダム化比較試験。生後 2～24 時間以内に ibuprofen lysine を 10 mg/kg 投与し、その後、24 時間毎に 5 mg/kg を 2 回追加投与した群(335 例) vs 無介入またはプラセボ投与群(341 例)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管開存率、手術率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率、IVH、死亡率、腎障害、消化管合併症、慢性肺疾患、神経発達予後。

結果

4 編の研究(n = 672)を対象にレビューを行った。イブプロフェン投与群ではコントロール群に比べ、日齢 3 の動脈管開存率が有意に減少した(リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.29, 0.49]; リスク差 -0.29, 95%信頼区間[-0.35, -0.22]; NNT 3)。治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率(リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.11, 0.27]; リスク差 -0.27, 95%信頼区間[-0.35, -0.22]; NNT 4)、手術率(リスク比 0.34, 95%信頼区間[0.14, 0.81]; リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.07, -0.01]; NNT 25)も有意に減少した。コントロール群の 60%の児は、日齢 3 までに動脈管が自然閉鎖した。

イブプロフェン群では、血清クレアチニン値が有意に上昇し(加重平均差 0.13 mg/dl, 95%信頼区間[0.08, 0.17])、乏尿が多かった(リスク比 1.38, 95%信頼区間[0.98, 1.96]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.00, 0.13])。入院中の死亡率(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.61, 1.58]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.05, 0.05])、グレード 3/4 の脳室内出血(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.48, 1.26]; リスク差 -0.02, 95%信頼区間[-0.06, 0.02])、修正 36 週での慢性肺疾患(リスク比 1.10, 95%信頼区間[0.91, 1.33]; リスク差 0.04, 95%信頼区間[-0.03, 0.11])、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、経腸栄養の確立に要する期間については、有意差がなかった。神経発達の長期予後を評価している試験はなかった。ある 1 編の研究(n = 135)ではイブプロフェン投与群において、投与後 1 時間以内に NO 吸入療法を施した肺高血圧症が 3 例報告された(リスク比 7.11, 95%信頼区間[0.37, 134.91]; リスク差 0.05, 95%信頼区間[-0.01, 0.10])。

治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率、血清クレアチニン値、壊死性腸炎については異質性を認めた。

結論

予防的イブプロフェン療法には、日齢 3 の動脈管開存率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与率、手術率を減少させる効果がある。死亡率、脳室内出血、慢性肺疾患、壊死性腸炎、消化管出血などについては有意差を認めなかった。神経発達予後はデータがなく未検討である。副作用として、わずかな血清クレアチニン値の上昇と尿量減少を認めた。また、肺高血圧症を引き起こす懸念が示された。無介入でも 60%の児が自然閉鎖することを考えると、現状では、多くの児を副作用のリスクに曝してまで、予防投与を行うメリットは見出せない。

コメント

ランダム化比較試験を系統的・網羅的に検索している。一次研究の選択基準は CQ2 の PICO と合致する。盲検化の有無について検討している。また、個々の一次研究の結論は一致している部分が多い。以上から、結果は信頼できると考えられる。予防投与がPDAの症候化を抑制することは明らかである。一方で、手術率の NNT が 25 であることに加え、死亡率や他の疾患の罹患率を減少させる効果もあまり期待できないことを考え合わせると、症候化した PDA に対して選択的に介入するという治療方針でも良いように思われる。もっとも、今後、神経発達の長期予後に及ぼす効果が明らかになれば、予防投与の是非について再検討する必要があるだろう。

署名

西原正泰

書誌情報

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):e340-6.

タイトル

Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial における極低出生体重児の学齢期アウトカム

目的

脳室内出血 (intraventicular hemorrhage: IVH)とインドメタシン投与の、8 歳時での認知能、言語能力、学習障害に対する影響を検証。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験のサブ解析

(元試験は Ment LR et al. Pediatrics. 1994;93(4):543-50., Ment LR et al. J Pediatr. 1994;124(6):951-5.に発表)。

セッティング

1ヵ国。3 施設 (病院、メディカルセンター)。登録期間は 1989 年 9 月 1 日～1992 年 8 月 30 日。

対象患者

・ 症例数等: 元試験参加者のうち、8 歳の評価が可能であった 328 例。

・ 元試験採用基準: 出生体重 600～1,250g、出生後 6 時間までに入院し、6 時間前後に IVH が認められない。

・ 患者背景:

【インドメタシン群】症例数 (IVH 20 例、非 IVH 145 例)、男児 (45%、57%)、平均出生体重 (962 ± 154g、951 ± 184g)、平均在胎期間 (27.8 ± 1.7 週、27.8 ± 2.0 週)。

【生食群】症例数 (IVH 28 例、非 IVH 135 例)、男児 (68%、48%)、平均出生体重 (960 ± 162g、983 ± 170g)、平均在胎期間 (27.5 ± 1.4 週、28.6 ± 2.1 週)。

暴露要因(介入・危険因子)

IVH の有無、インドメタシン投与の有無で 4 群に分割

主なアウトカム評価(エンドポイント)

・ 神経および感覚神経の状態。

・ 認知能、教育テストの結果 (The Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition [WISC-III]、The Peabody Picture Vocabulary Test-Revised [PPVT-R]、The Peabody Individual Achievement Test-Revised [PIAT-R]、tapping テストにより評価)。

・ 子供の機能状態と行動に対する母親の認識 (The Vineland Adaptive Behavior Scales Survey Form [Vineland]、The Child Behavior Checklist [CBCL] により評価)。

・ 資源利用

結果

・ 神経および感覚神経の状態

神経学的に正常だったのは、インドメタシン群（IVH 63%, 非 IVH 92%)、生食群（72%, 94%）ともに、IVH 例で非 IVH 例に比し有意に少なかった（P＜0.0001)。

脳性麻痺はインドメタシン群（32%、6%)、生食群（20%、5%）ともに、IVH 例が非 IVH 例に比し、有意に多かった（P＜0.0001)。聾に関しても、インドメタシン群（16%、0.7%)、生食群（4%、3%）ともに、IVH 例が非 IVH 例に比し、有意に多かった（P＝0.02)。眼鏡使用に関しては、IVH の影響はみられなかった（P＝0.40)。

・ 認知能、教育テストの結果

WISC-III の Verval IQ (P＝0.01)、Performance IQ (P＝0.002)、Full-scale IQ (P＝0.002)、PIAT-R はいずれもインドメタシン群、生食群ともに非 IVH 例で IVH 例に比し有意に高得点となった。

tapping テストにおいて、コントラストのエラー（P＝0.026）およびエラーの総数（P＝0.05）が非 IVH 例で有意に少なかった。

・ 子供の機能状態と行動に対する母親の認識

Vineland のいずれのドメインにおいても、非 IVH 例に比し、IVH 例でスコアが劣る傾向がみられたが、有意差がみられたのは、日常生活能のドメインのみ（P＝0.03)。

CBCL スコアに関しては、IVH の影響はみられず。

・ 資源利用

インドメタシン群（IVH 79%、非IVH 49%)、生食群（62%、47%）ともに、IVH 例は非IVH 例に比し、学問的なサポートあるいは治療を受けている患者が多く (P＝0.009)、治療回数は約 2 倍（P＜0.001)。自立教室（P＝0.01)、話し方や言語の治療（P＝0.05）を受けている患者も多かった。

・ その他

アウトカム（WISC-III、PPVT-R、PIAT-R）の予測因子を回帰分析にて検討した結果、インドメタシン、在胎期間はアウトカムに影響を及ぼさず、IVH グレード 3～4、脳室周囲白質軟化症、脳室拡大、男児、母親の教育レベル、家庭で話されている言語が予測因子であることがわかった。

結論

極低出生体重児で生まれ、8 歳まで生存した児童において、IVH、脳室拡大、脳室周囲白質軟化症などの生物学的因子が学齢期アウトカムに有意な影響を及ぼしただけでなく、母親の教育レベルや家庭で話されている言語などの社会や環境因子もアウトカムに寄与していた。

極低出生体重児にとって、IVH の発症は、8 歳時での認知、言語、学習障害のリスクファクターである。

コメント

インドメタシン投与と IVH の、それぞれのアウトカムへの影響を評価するために、4 群比較を行っている。

また、8 歳時 IQ の予測因子を求めるために、重回帰分析を行っている。

署名

諫山哲哉

書誌情報

平野慎也，藤村正哲，楠田聡，青谷裕文．．日本小児臨床薬理学会雑誌．2007;20(1):98-102.

タイトル

超低出生体重児の脳室内出血および PDA の発症予防: ランダム化比較試験

目的

重度脳室内出血の予防に対する、インドメタシン低用量 6 時間持続静注の有効性と安全性を評価する。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

21 の三次施設 NICU、日本。

対象患者

出生体重 400-999g で生後 6 時間以内の新生児

暴露要因(介入・危険因子)

試験薬として、インドメタシン(インドメタシン群 235 例)とプラセボ(コントロール群 234 例)を用いた。

生後 6 時間以内に試験薬 0.1 mg/kg/dose を 6 時間かけて持続静注し、その後、24 時間毎に 2 回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血、動脈管開存率

結果

インドメタシン vs プラセボの順番で記載

[1] overall

日齢 28 以内の死亡

13/235 vs 16/234; リスク比 0.809, 95%信頼区間[0.398, 1.644].

日齢 28 以内の脳室内出血(全ての Grade)

76/235 vs 81/234; リスク比 0.93「0.72, 1.21]

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

17/235 vs 37/234; リスク比 0.46, 95%信頼区間[0.27, 0.79]; NNT 12.

日齢 6 の PDA

42/230 vs 93/229; リスク比 0.450, 95%信頼区間[0.33, 0.62]; NNT 5.

PG 阻害薬を要した PDA

49/235 vs 108/234; リスク比 0.45, 95%信頼区間[0.34, 0.60]; NNT 4.

手術を要した PDA

17/235 vs 22/234; リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.42, 1.41].

肺出血

10/235 vs 27/234; リスク比 0.369, 95%信頼区間[0.18, 0.75]; NNT 14.

壊死性腸炎

5/235 vs 9/234; リスク比 0.553, 95%信頼区間[0.19, 1.63].

脳室拡大

28/235 vs 45/234; リスク比 0.620, 95%信頼区間[0.40, 0.96]; NNT 14.

脳室周囲白質軟化症

9/235 vs 5/234; リスク比 1.79, 95%信頼区間[0.61, 5.27].

シャント or リザーバーを要する水頭症

3/235 vs 6/234; リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.13, 1.97].

乏尿(＜0.5 ml/kg/hr)

44/235 vs 47/234; リスク比 0.93, 95%信頼区間[0.64, 1.35].

BUN or Cre の上昇

14/235 vs 16/234; リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.44, 1.74].

[2] subgroups

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

BW400-799g の群

12/126 vs 30/116; リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.20, 0.69]; NNT 7.

BW800-999g の群

5/109 vs 7/118; リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.25, 2.37].

日齢 28 以内の 3 度 or 4 度の脳室内出血

在胎週数 22-26 の群

16/159 vs 35/158; リスク比 0.45, 95%信頼区間[0.26, 0.79]; NNT 9.

在胎週数 27-30 の群

1/76 vs 2/76; リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.05, 5.40].

結論

インドメタシンの予防投与により、重症脳室内出血(3 度 or 4 度)の発症率を減少させることが

できた。特に出生体重 800g 未満、または在胎 27 週未満のサブグループで有効性が高かった。
インドメタシン予防投与により日齢 6 での PDA の発症率や PG 阻害薬の追加投与は減少したが、手術の施行率には両群間で有意差を認めなかった。
また、インドメタシン予防投与による肺出血予防効果も確認された。
両群間で、その他の合併症(乏尿、NEC、PVL)に差はなかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われている。両群間で患者背景に差はない。ITT 解析されている。利益相反はない。

署名

西原正泰

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？

書誌情報

Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.

タイトル

早産児の生存率や罹患率予防のための、経静脈的インドメタシン療法

目的

早産児の PDA の症状発現前にインドメタシンを予防的投与することで PDA や脳室内出血(IVH)の罹患率や死亡率が減少するかを検討した。

研究デザイン

ランダム化比較試験を対象としたシステマティック・レビュー

セッティング

アメリカ 12 編、アルゼンチン 1 編、イギリス 1 編、カナダ 1 編、メキシコ 1 編、タイ 1 編、サウジアラビア 1 編、国際共同研究(カナダ、USA、オーストラリア、ニュージーランド、香港)1 編。

対象患者

37 週未満の早産児

暴露要因(介入・危険因子)

早産児に経静脈的にインドメタシンを投与する。投与方法は生後 24 時間以内に 0.1 mg/kg または、0.2 mg/kg。(投与方法の記載は1編のみ 5～10 分で投与)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡率、IVH、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延), PDA、気胸、人工呼吸器使用期間、酸素依存期間、慢性肺疾患、壊死性腸炎、腎機能、出血、未熟児網膜症、敗血症、入院期間などを調査した。

結果

計 2872 症例からなる 19 編の研究を採用してメタ分析した。新生児死亡はインドメタシン予防投与群と対照群で差異はなかった(リスク比 0.96, 95%信頼区間[0.81, 1.12])。

インドメタシン予防投与群は対照群と比して、症状を発現した未熟児 PDA(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.38, 0.50])、動脈管閉鎖術(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.37, 0.71])、全ての Grade の脳室内出血(リスク比 0.88, 95%信頼区間[0.80, 0.98])、Grade 3 と 4 の重症脳室内出血(リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.53, 0.82])、脳室周囲白質軟化症(リスク比 0.44, 95%信頼区間[0.24, 0.81])の頻度は低かった。インドメタシン予防投与群では乏尿をきたしやすかった(リスク比 1.90, 95%信頼区間[1.45, 2.47])。新生児死亡(入院中の死亡)(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.65, 1.03])、または、フォローアップ期間中の死亡(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.81, 1.12])、壊死性腸炎(リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.82, 1.46])、修正 36 週時の慢性肺疾患(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.92, 1.22])、神経学的後遺症(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延; リスク比 0.98, 95%信頼区間[0.81, 1.18])についてはインドメタシン予防投与群と対照群で差異はなかった。

初期投与量に関しては 0.1 mg/kg が 7 編(2011 名)で 0.2 mg/kg が 12 編(858 名)であった。2 回目と 3 回目の投与量はそれぞれ、0.1 mg/kg が 14 編で 0.2 mg/kg で 4 編であった。投与回数は 15 編で 3 回であり、1 回、4 回、5 回、6 回の投与がそれぞれ 1 編であった。投与間隔については 12 時間毎が 10 編で 24 時間毎が 8 編であった。投与時間について記載されていたのは 1 編で 5～10 分間で投与させていた。投与経路は全て経静脈内投与が行われた。

結論

早産児にインドメタシンを予防的に投与することには、症候性未熟児 PDA、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症などを減少させる短期的効果があった。しかし、新生児死亡率、神経学的後遺症を含めた長期的な効果や副作用についてはいずれも明らかでなかった。

コメント

インドメタシンの予防投与は副作用も軽度であり短期的には有効と考えられた。長期的な有効性については検討が必要である。

署名

金井祐二

書誌情報

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.

タイトル

日本の超低出生体重児における、インドメタシンの脳室内出血予防効果を評価するランダム化比較試験に参加した患者の 3-5 歳時の脳性麻痺罹患率

目的

インドメタシン予防投与で新生児期の重度の脳室内出血を予防することが、3-5 歳時の脳性麻痺を減少させることに繋がるかどうか検討した。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

日本における 21 施設の 3 次施設 NICU

対象患者

出生体重 400g～1000g 未満の超低出生体重児

暴露要因(介入・危険因子)

0.1 mg/kg/dose のインドメタシンまたはプラセボを生後 6 時間以内に 6 時間かけて持続静注した。その後、24 時間毎に 2 回、同様に追加投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

生後 7 日以内の Grade3,4 の重症脳室内出血

3-5 歳の脳性麻痺

結果

[1] overall

3-5 歳での脳性麻痺:

31/235 例 vs 32/234 例(リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.61, 1.53])

死亡:

22/235 例 vs 29/234 例(リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.45, 1.28])

脳性麻痺 or 死亡:

53/235 例 vs 61/234 例(リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.63, 1.19])

[2] subgroups
BW 400-599g
日齢 28 以内の 3 度 or4 度の脳室内出血:
2/22 例 vs 11/27 例(リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.06, 0.90]; NNT 4)
脳性麻痺 or 死亡:
7/22 例 vs 18/27 例(リスク比 0.48, 95%信頼区間[0.25, 0.93]; NNT 3)
GA22-23wk
日齢 28 以内の 3 度 or4 度の脳室内出血:
2/23 例 vs 11/22 例(リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.04, 0.70]; NNT 3)
脳性麻痺 or 死亡:
9/23 例 vs 15/22 例(リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.32, 1.03]; NNT 4)

結論

対象全体を解析すると、両群間で、脳室内出血、脳性麻痺、死亡に有意差はなかった。出生体重でグループ分けすると400-599g のサブグループでは、インドメタシン群の方がコントロール群より脳性麻痺または死亡が少なかった。

コメント

コンピューターによる層別ランダム化と中央割り付けが行われ、両群間で、患者背景に差はなかった。ランダム化比較試験の質は高く、追跡率は 90.4%と高かった。

より体重の小さいサブグループで、インドメタシン予防投与による長期予後の改善が示された。

署名

臼田東平

書誌情報

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):551-8.

タイトル

極低出生体重児によるインドメタシン予防投与の脳室内出血に対する影響

目的

アラブ人の極低出生体重児において、脳室内出血(IVH)を減少させるべく、インドメタシン低量予防投与の効果と合併症を検討する。

研究デザイン

Randomised controlled trials

セッティング

オマーンにおける 1 施設の NICU。研究期間は 1998 年 3 月～2001 年 3 月。

対象患者

重症新生児仮死や先天異常などを除き、在胎 26 週以降で出生体重 750～1250g の新生児を対象とした。対象をインドメタシン群とコントロール群に封筒法でランダムに分け、さらに、出生体重が 750～999g と 1000～1250g の2つのサブグループに分けて解析した。

暴露要因(介入・危険因子)

0.1 mg/kg/dose のインドメタシンを計 3 回、24 時間毎に投与した。初回は生後 6～12 時間で投与され、それぞれは 30 分以上かけて静注された。コントロール群は通常の NICU ケア以外の介入を受けなかった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 一次アウトカム: IVH

[2] 二次アウトカム: 壊死性腸炎、症候性の PDA、出血性疾患、腎不全、慢性肺疾患、死亡。

結果

出生した 162 例のうち基準を満たした 115 例(71%)を対象とし、56 例がインドメタシン群、59 例がコントロール群に分けられた。

重症 IVH(Papile 分類 grade III－IV)度は両群間に有意差はなかった。しかし、より体重が小さいカテゴリーではインドメタシン群は重症 IVH の頻度が有意に高く(p = 0.03, リスク比 2.05, 95%信頼区間 [1.29, 3.26])、CLD、出血性疾患の割合も有意に高かった(CLD: p = 0.005, リスク比 1.79, 95%信頼区間 [1.28, 2.5]; 出血性疾患: p = 0.04, リスク比 1.85, 95%信頼区間 [1.29, 2.67])。インドメタシン群は症候性 PDA が少ない傾向にあったが、より体重の大きいカテゴリーのみ有意差があった(p = 0.02)。他のアウトカムには有意差はなかった。

結論

極低出生体重児において、インドメタシン予防投与は IVH に対して保護的でなく、むしろ IVH、CLD、出血性疾患のリスクを高くする。

コメント

在胎 26 週以降を対象としているにもかかわらず、軽症も含めると、対象の 47%が IVH を合併と、非常に高かった。治療はブラインドでないなど研究の質は高くはなかった。インドメタシン予防投与に対して否定的な結果の研究であることは参考にするが、重要性の高い研究とは言えない。

署名

臼田東平

書誌情報

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):F477-82.

タイトル

未熟児における動脈管に対するインドメタシン早期投与と上大静脈と脳血流の影響

目的

生後早期に large DA(ductus arteriosus)に対してインドメタシンを投与することが上大静脈や脳血流を維持もしくは改善させるかどうか決定すること。

研究デザイン

Randomized double blind controlled trials

セッティング

オーストラリアのシドニーの Royal Alfred Hospital と Royal North Shore Hospital の NICU。期間は 1998 年 10 月から 1999 年 9 月。

対象患者

生後早期に Large DA を認める 30 週未満の未熟児。

暴露要因(介入・危険因子)

生後 12 時間前に large DA(カラードップラーで動脈管径が 1.6 mm より大きい時)を認めた場合は、児はインドメタシンもしくはプラセボを 20 分以上かけて静脈投与(バイアル A)した。動脈管の収縮が最初の径の 30%未満、もしくはカラードップラーの径が 1.6 mm より大きい場合はバイアル B を投与した。インドメタシンとプラセボはランダムに A と B とラベルした。

超音波検査はバイアル A もしくはバイアル B の投与前と投与後 1 時間に施行し、最後に投与した 2 時間後にも施行した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡退院、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎。

Baseline physiological data として平均気道内圧、心拍数、平均血圧、RVO、動脈管径、上大静脈の血流。

結果

1998 年 10 月から 1999 年 9 月までの間に在胎 23-29 週で出生した 138 人児が NICU に入院した。そのうち 25 人が同意を得られなかった。インドメタシン投与群とプラセボ群で平均週数、平均体重、Baseline physiological data に有意差はなかった。113 人中 2 人が Grade3/4 の脳室内出血にて除外。111 人中 70 人(63%)が large DA でランダムにバイアル A(インドメタシンもしくはプラセボ)を投与された。2 人が低血圧にてイノトロープを投与され、プロトコールを完全に満たさなかった。70 人の児のうち 35 人がインドメタシンを投与され、35 人がプラセボを投

与された。平均投与時間は 4.3 時間(2-12 時間)であった。70 人の児がプラセボコントロールで、バイアル A の投与後 1 時間に超音波を施行した。53 人がバイアル A 投与後も large DA もしくは動脈管の収縮が不十分(30%未満の収縮率)でバイアル B を投与され、62 人がインドメタシンを投与後 2 時間で超音波検査を施行された。53 人のうち、28 人がインドメタシンを、25 人がプラセボを投与された。クロスオーバーしなかった 17 人のうち、インドメタシンを投与された 9 人とプラセボを投与された 6 人は、初回投与後 1 時間で十分な動脈管の収縮が得られ、インドメタシンを投与された 1 人が死亡、プラセボを投与された 1 人が低血圧のために除外された。小さい動脈管もしくは動脈管閉鎖に比べて large DA は 27 週未満の割合が有意に多かった(46% vs 27%, p = 0.05)。large DA の児は人工換気が多く(97% vs 78%, p = 0.002)、呼吸窮迫症候群も多かった(84% vs 49%, p < 0.001)。

インドメタシンもしくはプラセボ投与後 1 時間の動脈管径(-19% vs -20%, p＝0.6)、SVC フロー(-4.3 vs +2.0ml/kg/min, p＝0.3)、RVO(-5.5 vs -20.2 ml/kg/min, p＝0.1)に有意差はなかった。

large DA70 人の初回動脈管測定後 2 時間の動脈管の収縮について平均の収縮率は－41%(－100%～＋55%)であった。収縮率-41%で前後に分けて臨床的特徴などを比較検討したところ、動脈管の収縮を十分に得られない群は初回の上大静脈の血流が低いこと(63.2 vs 82.6 ml/kg/min, p = 0.005)、晩期に重度の脳室内出血を来たすことがわかった(14% vs 0%)。

結論

生後早期に large DA に対しインドメタシンを投与しても、プラセボと比較して上大静脈の血流に影響はなかった。しかし、インドメタシン投与後 2 時間では動脈管径が縮小した。また、インドメタシン投与後 2 時間経過しても動脈管が収縮しない場合は、上大静脈の血流が低下し、より多く晩期に重度の脳室内出血をきたすことがわかった。

コメント

2 施設でのランダム化比較試験で、症例数は少なかった。生後早期にインドメタシンを投与しても、上大静脈の血流に変化なく、脳室内出血にも有意差はなかったことから、インドメタシン予防投与は推奨できないと考えられる。長期的予後に関して記載はなく、インドメタシン投与量についての記載もないことから、信頼性は高くない。

署名

郷勇人

書誌情報

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):314-21.

タイトル

早産児の症候性 PDA に対する、経口イブプロフェン予防投与

目的

早産児に対しての経口イブプロフェン投与が症候性動脈管予防に効果があるか否か、イブプロフェンの主要臓器への安全性はどうか、イブプロフェンの薬物血行動態、を検討した。

研究デザイン

Randomized,single-blinded,controlled trial

セッティング

タイのバンコクでの単一施設(Queen sirikit National Institute of child Health)での検討。期間は 2003 年 6 月～2004 年 4 月。

対象患者

在胎 28 週から 32 週で出生体重 1500g 以下の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

生後 24 時間以内にイブプロフェンかプラセボを胃管より計 3 回投与。イブプロフェンの投与量は 10 mg/kg。初回投与 24 時間後と 48 時間後にも同量を投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管の症候化の有無(投与前、生後 3 日、生後 7 日)、壊死性腸炎、頭蓋内出血、未熟児網膜症、在院日数、生後 7 日と 28 日での生存の有無、血清尿素窒素、血清クレアチニン、凝固能、血算。

結果

計 42 症例での検討(イブプロフェン投与群 22 例、対照群 20 例、71 例が除外されている)。

対照群で生後 3 日(P = 0.015)と 7 日(P = 0.006)に有意に多く動脈管症候化を認めた。新生児遷延性肺高血圧症、気管支肺異形成、人工呼吸器期間、酸素投与期間、腹部膨満、壊死性腸炎、頭蓋内出血、未熟児網膜症、在院日数、生存率、血清尿素窒素、血清クレアチニン、凝固、血算では投与群と対照群で差異は認めなかった。有意差は認めなかったが、投与群で上部消化管出血を多く認めた(12/22 vs 6/20, p = 0.196)

イブプロフェンの薬物血行動態は動脈管が閉鎖した症例の平均最高血中濃度(CMAX)は 31.73 μg/ml、最高血中濃度までの平均時間(Tmax)は 10.89 時間であった。

結論

動脈管症候化予防に経口でのイブプロフェンの有効性を認めている。しかし、単一施設による報告で、症例数も少なく、除外症例数も多い結果であり信頼性は高くない。

コメント

単一施設による報告で、症例数は少なく、除外症例数も多いため、信頼性は高くない。副作用としての PPHN の発生は認めていないが、症例数も少なく、経静脈内投与との比較は難しい。長期予後についての記載はない。血中濃度での検討(静脈と経口による違い)は他の静脈内投与での報告があれば比較する必要性がある。

署名

金井祐二

書誌情報

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):730-4.

タイトル

インドメタシン予防投与と動脈管と気管支肺異形成(BPD):未熟児におけるインドメタシン予防投与トライアルのさらなる解析

目的

(1) インドメタシン予防投与またはプラセボ投与された児で動脈管の有無で 2 群に分け、気管支肺異形成のリスクがあるかどうか検討すること。

(2) なぜインドメタシン予防投与が BPD を減らせないか検討すること。

研究デザイン

Randomized controlled trials

セッティング

カナダ、アメリカ、ニュージーランド、香港の施設が参加。

対象患者

1996 年 1 月から 1998 年 4 月までに TIPP study に登録された出生体重 500-999g の児。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.1 mg/kg/日もしくは同量のプラセボを生後 6 時間以内に投与。その後は 24 時間ごとに計 3 回投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA: 心臓超音波検査で診断した。左右短絡があることをカラードップラーで確認した。

BPD: 修正 36 週で酸素投与を必要としている児と定義。

日齢 7 までの吸入酸素濃度(FiO2)。生後 1 週間までの尿量。日齢 7 の体重。

結果

インドメタシン投与群では 601 人中 103 人(17%)が、修正 36 週前に死亡し、プラセボ投与群では 601 人中 96 人(16%)が、修正 36 週前に死亡した。1003 人中 4 人が BPD のデータがなく除外(両群 2 人ずつ)され、999 人が本研究に登録された。999 人中 496 人がインドメタシン投与群で 503 人がプラセボ投与群であった。

尿量は日齢 4 までインドメタシン予防投与群で少なかった。PDA はインドメタシン予防投与群で 496 人中 105 人(21%)、プラセボ投与群で 503 人中 246 人(49%)とインドメタシン予防投与群で少なかった(p < 0.000005)。BPD に関して PDA を合併した児(55%; 192/351)は PDA が合併していない児(38%; 248/648)に比べ BPD のリスクがより高かった。PDA を合併した児の BPD のリスクはインドメタシン予防投与群(52%)とプラセボ群(56%)で同様であったが, PDA を合併しなかった BPD の割合はインドメタシン予防投与群で 43%(170/391)、プラセボ群で 30%(78/257)であった(p＝0.015)。ロジスティック解析では PDA のない児において日齢 7 での吸入酸素濃度で有意差を認めた(インドメタシン投与群 0.27 vs プラセボ投与群 0.24, p＜0.001)。また日齢 7 での体重減少において有意差を認めた(インドメタシン投与群 4.8% vs プラセボ投与群 10.1%, p＜0.001)。

結論

インドメタシン予防投与は PDA を減らすが、BPD を減らさない。PDA は BPD のリスクを増加させる。インドメタシン予防投与はプラセボ群より酸素化、浮腫が悪化していることから、インドメタシン予防投与は PDA を減らすのになぜ BPD を防げないのかは酸素化の悪化と浮腫の悪化で説明できるかもしれない。

コメント

TIPP trial における BPD とインドメタシン予防投与, PDA の関連について報告したもの。インドメタシン予防投与が BPD を防ぐことができないのは日齢 7 までの酸素化の悪化と体重減少が少ないのが関係しているかもしれない。今回の検討で, PDA を合併していない場合は、インドメタシン予防投与群の方が BPD になる割合が高い結果となっているため、インドメタシン予防投与は積極的には推奨できない。

署名

郷勇人

書誌情報

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.

タイトル

未熟児や低出生体重児におけるイブプロフェン予防投与について

目的

早産児の PDA に対して症状発現前にイブプロフェンを予防的投与する臨床的意義をインドメタシンをはじめとした他の COX 阻害薬の予防的投与と比較して検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

Dani2000：イタリアの 2 施設

DeCarolis 2000：イタリアの単一施設(1996 年 4 月 1 日～1997 年 7 月 30 日)

Gournay2004：フランスの 11 の施設

Van Overmeire2004：ベルギーの 7 つの施設(1999 年 2 月 1 日～2001 年 9 月 30 日)

対象患者

在胎 34 週未満の早産で、生後 24 時間以内の患児 672 例

暴露要因(介入・危険因子)

動脈管予防のためにイブプロフェンを予防的に投与する。投与方法は生後 2～24 時間以内に 10 mg/kg。投与後 24 と 48 時間に 5 mg/kg。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカムは生後 72 時間の時点での動脈管開存率。

2 次アウトカムは死亡率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与率、動脈管閉鎖術施行率、人工呼吸器使用期間、酸素投与の必要性の有無、慢性肺疾患、気胸、肺高血圧症、Grade3 以上の重症脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、経管栄養が確立した時期、尿量、腎障害、未熟網膜症、敗血症、一酸化窒素吸入療法の有無、神経学的予後、入院期間とした。

結果

計 672 症例からなる 4 編の研究を採用してメタ分析した。イブプロフェンと他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬を比較した研究は含まれず、無介入かプラセボとの比較研究であった。イブプロフェン予防投与群は対照群と比して生後 72 時間の時点の動脈管開存率が有意に低かった(リスク比 0.37, 95%信頼区間[0.29, 0.49]; リスク差-0.29, 95%信頼区間[-0.35, -0.22]; NNT 3)。イブプロフェン予防投与群は PDA の症候化に対するシクロオキシゲナーゼ阻害薬の治療的投与の施行率は低く(リスク比 0.17, 95%信頼区間[0.11, 0.27]; リスク差-0.27, 95%信頼区間[-0.33, -0.22]; NNT 4)、動脈管閉鎖術の施行率も低かった(リスク比 0.34, 95%信頼区間[0.14, 0.81]; リスク差-0.04, 95%信頼区間[-0.07, -0.01]; NNT 25)。

イブプロフェン予防投与群では血清クレアチニン値が高値であった(加重平均差 0.13 mg/dl, 95%信頼区間[0.08, 0.17])。新生児死亡 (リスク比 1.00, 95%信頼区間[0.34, 2.98]),

慢性肺疾患（リスク比 1.10, 95%信頼区間[0.91, 1.33]), 脳室内出血（リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.48, 1.26]), 脳室周囲白質軟化症（リスク比 1.33, 95%信頼区間[0.67, 2.57])、未熟児網膜症（リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.38, 1.55])であり、イブプロフェン予防投与群と対照群で差異はなかった。神経学的予後についてはメタ分析に十分な情報は得られなかった。イブプロフェンの予防投与後に一酸化窒素吸入療法を必要とした肺高血圧症を 3 症例認めたために研究を中止した 1 報告があった(Gournay 2004)。

結論

生後 24 時間以内の早産児に対してイブプロフェンを予防的に投与することは内科的・手術を必要とする症候性未熟児 PDA の頻度を減少する。死亡率や脳室内出血、慢性肺疾患、未熟児網膜症、脳室周囲白質軟化症などへの効果は明らかでなかった。

コメント

インドメタシンの予防投与で述べられている脳室内出血予防効果は、イブブロフェンの予防投与では明らかでなかった。イブプロフェン予防投与による長期的予後については検討されておらず、1 編の研究であるが肺高血圧症の合併の可能性が指摘されている。

署名

金井祐二

書誌情報

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):F94-9.

タイトル

超早産児における動脈管早期治療に対するイブプロフェンとインドメタシンとの比較、二重ランダム化試験。

目的

超早産児において、動脈管早期治療におけるイブプロフェンの有効性と安全性を確かめることと、インドメタシンとイブプロフェンの合併症の比較検討すること。

研究デザイン

Randomized double blind controlled trials

セッティング

台湾の 1 施設 NICU で、研究期間は 2004 年 2 月～2006 年 10 月。

対象患者

次の基準を満たす在胎 28 週未満の早産児。人工呼吸器を要する呼吸窮迫症候群を認める。生後 24 時間以内の心エコー検査において動脈管以外の心奇形がない。重度の先天奇形なく、致死性の呼吸循環状態でないこと。

暴露要因(介入・危険因子)

生後 12－24 時間で、心エコー評価後に、インドメタシンまたはイブプロフェンを 1 回経静脈投与した。その後 24 時間毎に心エコー評価し、動脈管が閉鎖もしくは閉鎖傾向にないとき、計 3 回まで投与した。

インドメタシン群は初回 0.2 mg/kg で投与し、以後、生後 48 時間以内は 0.1 mg/kg、48 時間以降は 0.2 mg/kg で投与した。イブプロフェンは初回 10 mg/kg、その後 5 mg/kg で投与した。1 コース(3 回)で、閉鎖が得られない時は、もう 1 コース追加し、さらに閉鎖が得られない時、または、薬剤投与が禁忌とされた時は、動脈管閉鎖を考慮した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

インドメタシンまたはイブプロフェンの投与回数、動脈管の予後、死亡率、乏尿や壊死性腸炎などの治療による合併症、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、人工呼吸期間、酸素投与期間、慢性肺疾患。

結果

119 例(入院 143 例中 24 例を除外)を対象とし、イブプロフェン群が 60 例、インドメタシン群が 59 例に振り分けられた。

動脈管閉鎖率はイブプロフェン群とインドメタシン群で有意差はなく[53/60 (88.3%) vs 52/59 (88.1%)]、動脈管閉鎖率も有意差はなかった[4/60 (6.7%) vs 5/59 (8.5%)]。30 日以内の死亡率(11.7% vs 11.9%)、脳室内出血(grade3,4; 8.3% vs 8.5%)、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、低血糖、慢性肺疾患等の合併症の頻度も両群間に有意差を認めなかった。

治療による乏尿は、インドメタシン群のほうが多かったが、有意差はなかった[15.3% vs 6.6% (p = 0.13)]。

結論

イブプロフェンの PDA に対する早期治療は有効である。イブプロフェンはインドメタシンと比較して、有効率、合併症の頻度、死亡率に有意差を認めない。

コメント

予防投与におけるイブプロフェンとインドメタシンとの比較研究は少なく、評価できる研究。しかし、単施設評価で、症例数は少なく、長期予後の評価はなかった。

署名

臼田東平

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？

書誌情報

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):647-51.

タイトル

早産児の症候性 PDA の早期閉鎖におけるランダム化比較試験

目的

体重 1500g 以下の早産児の PDA に対して、手術もしくは内科的治療を行った児のアウトカムの比較検討

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

米国の単施設研究。1975 年 3 月～1977 年 1 月に行った研究。

対象患者

Vanderbilt NICU に入院した 1500g 以下の早産児のうち、症候性 PDA に進行した児で(症候性 PDA のエントリー基準：心尖拍動、collapsing pulses、特徴的心雑音、Xp で心拡大および肺血管陰影増強、左房もしくは左室径拡大)、生後 1 週に大きな左右シャントを有し、人工換気が行われている児。

除外基準：少なくとも 48 時間の内科的治療が行われていない児。呼吸条件が改善傾向の児。凝固異常があり交換輸血を要した児、呼吸器感染、重大な縦隔気腫、敗血症、髄膜炎、IVH、緊急に動脈管閉鎖術を要した児。

暴露要因(介入・危険因子)

MM 群：内科的治療を継続する。もしも心不全や肺浮腫が進行しコントロールできなくなり、児の生命が脅かされる場合は動脈管閉鎖術を行う。

SC 群：動脈管閉鎖術を行う。術前の凝固機能が悪い場合は交換輸血を行う。手術は NICU から約 100 m 離れた室温 28 度の手術室に保育器で移動して行う(30 分～60 分間)。術中加温パッドとラジアントウォーマーを用い児の体温を 36.2 度以上に維持する。術後は人工換気を再

開し、胸腔ドレーンを留置し、術中の出血は補充する。術後管理は MM 群の管理と同様に行う。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、人工換気日数、CLD。

結果

SC 群 10 例。MM 群 15 例。

死亡率は、SC 群 10%(1/10)と MM 群 20%(3/15)で統計学的有意差なし。 SC 群の死亡は敗血症、MM 群は IVH 2 例と SVC 血栓 1 例。人工換気日数は SC 群が MM 群に比し、有意に短縮した。(P＜0.05)

肺合併症として、SC 群で気胸 1 例、Interstitial air dissection2 例、感染 3 例、Chronic respirator lung 1 例、出血 1 例であった。MM 群では Interstitial air dissection2 例、感染 5 例、Chronic respirator lung 3 例であった。NEC は SC 群 0 例に対し、MM 群 3 例であった。Retrolental fibroplasia は SC 群 1 例に対し、MM 群 4 例であった。

結論

症候性 PDA に対して、手術は内科的治療(インドメタシン以外の治療)より有効である可能性を示した研究であると考えられる。

コメント

・ 人工換気期間というアウトカムの有意差のみで、この研究では手術の有用性を述べているが、死亡率には有意差は認めない。

・ 介入が手術であるため、医療従事者に盲検ができない。(抜管時期決定に Bias が生じた可能性は否定できない)

・ 上記のような弱点はあるが、合併症発生率においても、MM 群の方が上回っている項目が多い。(IVH、NEC、Chronic respirator lung)

署名

坂野公彦

書誌情報

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.

タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシンの効果 ： 全国共同研究の結果

目的

症候性未熟児 PDA に対するインドメタシン投与の有効性を検討すること。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

NICU を持つ 13 施設、アメリカ。期間は 1979 年 4 月から 1981 年 4 月。

対象患者

出生体重 1750g 以下の児 4519 例のうち体重 500g 未満、先天奇形、染色体異常、24 時間以内の死亡、日齢 14 以上の入院、両親の非同意例を除外した 3559 例を観察した。このうち、超音波検査または臨床徴候から症候性動脈管開存症と診断された症例が 752 例あり、腎機能障害、血小板減少、出血傾向、NEC、IVH、両親の非同意例を除いた 421 例を研究の対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシンとプラセボの経静脈的投与。

9 分割表を用いた 1:2 の無作為割付け。

投与量は初回投与 0.2 mg/kg、追加投与 0.1 mg/kg(生後 48 時間以内)または 0.2 mg/kg(生後 2 から 7 日)、0.25 mg/kg(生後 8 日目以降)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム: 動脈管の閉鎖。

2 次アウトカム: 死亡率、合併症、人工換気期間、入院期間および短期的な腎機能障害。

結果

インドメタシン群 135 例とプラセボ群 270 例。最終的な動脈管閉鎖はそれぞれ 79%、35%(リスク比 2.3)であった。

対象患者を出生体重 1000g 未満の児に限定した結果、インドメタシン群とプラセボ群の動脈管閉鎖率はそれぞれ 74%、25%(p = 0.001)と統計学的有意差を認めたが、死亡率、合併症、人工換気期間、入院期間には有意差なし。

治療後 36 時間での BUN、クレアチニンはインドメタシン群とプラセボ群でそれぞれ 15.7 ± 8.9 mg/dl vs 14.5 ± 8.1 mg/dl、1.09 ± 0.45 mg/dl vs 0.99 ± 0.33 mg/dl と有意に前者が高かった。尿量もそれぞれ 32.6 ± 22.0 ml vs 41.2 ± 25.2 ml と前者が有意に少なかった。

結論

PDA の一期的閉鎖に関してはインドメタシンの効果はあるものと思われる。ただし長期予後を改善するエビデンスは無い。

コメント

Trial A の前半部分のみ、インドメタシンとプラセボとのランダム化比較試験でありCQ5 の PICO と合致する。Trial A の後半部分は投与時期の違いであり、CQ6 の範囲。Trial B は Cochrane

のレビューに含まれている。Trial A の前半部分のみ抄録化した。

サンプルサイズは大きく、多施設研究である。対象選択、盲検化なども正しい手法で行われている。

署名

高野勉

書誌情報

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.

タイトル

症候性の未熟児 PDA に対しての手術治療と COX 阻害薬による治療との比較

目的

症候性 PDA に対して手術と COX 阻害薬による内科的治療とを比較する。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

1983 年の Gersony らの研究のみが対象となった。この研究はアメリカの 13 施設で行われたランダム化比較試験。

対象患者

在胎 37 週未満、または 2500g 未満で出生し、生後 28 日以内に臨床的に、または超音波検査にて症候性 PDA と診断された早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

症候性PDAに対しての初期治療として手術をしたものとCOX阻害薬を投与したものとを比較する。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカムとして、入院期間中の死亡率。

二次アウトカムとして新生児死亡率(生後 28 日以内の死亡)、乳児死亡率、動脈管治療の失敗、CLD 発症率、初期治療失敗後の手術、人工換気日数、酸素投与日数、IVH 発症率, PVL 発症率、NEC 発症率、消化管出血、血小板減少、消化管穿孔、腎不全、経腸栄養の確立日齢、ROP、気胸、敗血症(確診)、敗血症(疑診)、神経学的後遺症、入院期間を検討した。

結果

死亡率、CLD、出血、NEC、敗血症、クレアチニン値、IVH の発症に差を認めなかった。(①死

亡率: リスク比 0.67, 95%信頼区間[0.67, 1.31]; リスク差 -0.07, 95%信頼区間[-0.20, 0.05]; ②CLD: リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.83, 1.98]; リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.06, 0.24]; ③出血(肺出血、消化管出血、DIC): リスク比 1.54, 95%信頼区間[0.68, 3.51]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[-0.05, 0.17]; ④NEC:リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.29, 3.15]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.08, 0.07]; ⑤敗血症: リスク比 1.14, 95%信頼区間[0.62, 2.09]; リスク差 0.03, 95%信頼区間[-0.10, 0.16]; ⑥1.8 mg/dl 以上のクレアチニン上昇: リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.14, 2.30]; リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.10, 0.04]; ⑦IVH: リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.32, 2.18]; リスク差 -0.02, 95%信頼区間[-0.11, 0.08])

人工換気日数や入院期間(手術群で 94 日、インドメタシン群で 83 日)に関しても有意差を認めなかった。

手術群では気胸の発症率が統計学的に有意に高かった。リスク比 2.68, 95%信頼区間[1.45, 4.93]; リスク差 0.25, 95%信頼区間[0.11, 0.38]; NNT 4。

また、手術群では ROPⅢ度、Ⅳ度の発症がインドメタシングループに比べて有意に高かった。リスク比 3.80, 95%信頼区間[1.12, 12.93]; リスク差 0.11, 95%信頼区間[0.02, 0.20]; NNT 9。

手術群ではインドメタシングループに比べて治療不成功率が有意に低かった。リスク比 0.04, 95%信頼区間[0.01, 0.27]; リスク差 -0.32, 95%信頼区間[-0.43, -0.21]; NNT 3。

PVL の発症率、血小板減少、消化管穿孔、経腸栄養の確立日齢、長期予後に関しての検討はなされていなかった。

サブグループ解析もデータが集まらず行えなかった。

結論

未熟児の症候性 PDA に対しての初期治療として手術が望ましいか、薬物治療が望ましいのかはこの研究だけで結論することはできない。長期予後に関しての検討が必要と考えられる。また、20 年以上も前に行われた研究結果を現在の治療に当てはめてよいかということに関しても問題があると考えられる。

最近の 3 つの観察研究にて手術によって CLD、ROP、神経学的発達の危険率が増加する可能性が言及されている。しかし、手術までの待ち時間や、手術する施設への搬送などが予後へ影響している可能性もありえる。

コメント

現在の PDA に対しての治療のアプローチはまず内科治療を試みて、内科治療に対して動脈管が閉鎖しない場合に手術を行う方法が一般的である。

しかし未熟児 PDA に対しての治療の first line として手術を考えるべきという意見もある。手術侵襲や手術創が残るという問題と、長期予後と比較することは困難であり、手術がよいか内科治療がよいかという問題に結論を出すのは難しい。特に VATS PDA などの低侵襲手術が普及し、

より安全で負担の少ない手術法が広まれば、それが画期的な PDA 治療法となるかもしれない。

署名

甲斐明彦

書誌情報

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):281-6.

タイトル

極低出生体重児における PDA の早期閉鎖：比較試験

目的

PDA に対して「早期」に薬物学的介入を行うことで、死亡率や BPD の罹患率に与える影響を検討する。

研究デザイン

準ランダム化比較試験(ID 番号の下 1 ケタを用いて割り振り)

セッティング

アメリカの単施設研究

対象患者

重症 RDS(酸素需要が高い、多呼吸、陥没呼吸、呼気時呻吟、air bronchogram の X 線所見で定義)で換気不全(FiO_2＞0.6 で PaO_2＜50 もしくは無呼吸)を有し、生後数時間で人工換気開始を要した体重 1350g 未満の 32 名の新生児のうち，PDA に伴う左右シャントを呈した 26 名。PDA 所見(収縮期雑音、bounding pulse、心尖拍動、CTR＞0.6)を有する場合、もしくは LA/Ao＞1.2 か大動脈の逆流が認められる場合(計 22 名)に、治療を行った。

除外基準：血清 T-Bil＞10 mg/dl、UN＞25 mg/dl、Cr＞1.2 mg/dl，Plt＜5 万/mm^3、NEC、出血症状

暴露要因(介入・危険因子)

早期治療群：インドメタシン 0.2 mg/kg の経静脈投与。PDA が持続する場合は 24 時間ごとに 3 回まで反復投与。治療反応が認められる場合(注)中止。

内科治療群：水分制限 and/or フロセミド 1～2 mg/kg を 12 時間ごとに投与。治療不応で肺血流増加が認められる場合はインドメタシン投与または手術を行った。

注：特徴的な心雑音の消失、脈の正常化、心尖拍動の正常化、肺血流量減少(CTR の軽減もしくは LA/Ao＜1.0)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、BPD。

結果

死亡率： 早期治療群(インドメタシン投与群)は 1/11(9.1%)で、内科治療群は 4/13(30.8%)で、有意差は認めないが、早期治療群で低い傾向にあった(P＝0.1, リスク比 0.29, 95%信頼区間[0.04, 2.27]) 。

早期治療群死亡 1 例の病理所見は、RDS、IVH、ICH, PDA 認めず。内科治療群死亡 4 例の病理所見は、動脈管結紮術を行った 1 例を除いてすべて PDA を認めた。

BPD: 早期治療群は 2/11(18.2%)で、内科治療群は 8/12(66.7%)で、有意に早期治療群で BPD の発症が低かった(P＜0.003, リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.07, 1.02]、NNT 3)。

結論

PDA に対して早期にインドメタシンでの治療を行うことは、死亡率の改善、BPD 発症率の低下に影響を与える可能性があると考えられる。

コメント

- ランダム化の手法が不十分。
- intention to treat analysis は行われている。
- プラセボとの比較試験ではなく、治療担当医に目隠しされていない。
- 症例数が少なめなため、死亡率、BPD ともにリスク比の 95%信頼区間が 1 をまたいでいる。

上記のような欠点はあるが、 PDAに対する早期のインドメタシン介入を行うことは、死亡率の改善、BPD 発症率の低下に影響を与える可能性があると考えられる。

署名

坂野公彦

書誌情報

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):217-20.

タイトル

早産児の動脈管治療におけるインドメタシン

目的

生後早期にインドメタシンを投与することが、動脈管治療に有効かどうかを検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

米国の単施設研究。1982 年発行。

対象患者

出生体重 1750g 未満で、 PDA に伴う収縮期雑音を認めた早産児 53 名。

研究終了したのが 47 名。

除外基準：腎機能異常(UN＞20 mg/dl)、消化管異常、高ビリルビン血症(＞12 mg/dl)、出血傾向。

暴露要因(介入・危険因子)

0.2 mg/kg のインドメタシンを 24 時間間隔で 2 回経口投与。1 例は経直腸投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖、動脈管閉鎖術。

結果

治療群の 50%(12/24)が動脈管閉鎖し、プラセボ群の 8.7%(2/23)に比べ、有意差を認めた。(P < 0.01, リスク比 5.7, リスク差 0.41)

インドメタシン投与に伴うかもしれない重大な副作用として、輸血を要する消化管出血および NEC を認めた。プラセボ投与群ではいずれも認めなかった。

プラセボ群の 52.1%(12/23)が症候性 PDA に対する手術を必要とした。治療群で手術を必要としたのは 16.6%(4/24)で、有意差を認めた(P < 0.01, リスク比 0.32, リスク差 -0.36)。

結論

・ 動脈管閉鎖および動脈管閉鎖術の頻度低下にインドメタシンは有効であると考えられる。

・ 一方で 24 例中 2 例に重大な副作用(消化管出血および NEC)が生じており、頻度的に無視できるものではないと考えられる。

コメント

・ 死亡率, PVL、IVH、CLD などの二次アウトカムの検討がなされていない。

・ 経口投与製剤しかなかった時期の検討。

・ 多施設研究ではないが、ランダム割付は信頼でき二重盲検されている。

署名

坂野公彦

書誌情報

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):125-36.

タイトル

PDA に対してのインドメタシン治療。二重盲検試験

目的

① PDA による左右シャントによる循環障害のある早産児に対してインドメタシン療法を二重盲検試験にて行う。

② 血清インドメタシンレベルと臨床的反応の相関を検討する。

研究デザイン

Ramdomized double-blind study

セッティング

1977 年 3 月から 1978 年 7 月までの間にアーカンソー大学もしくはセントビンセント病院新生児センターで入院管理した早産児。

対象患者

うっ血性心不全に対しては水分制限、利尿薬の投与、ヘマトクリットを 40%以上に保つという標準的な管理を行ったが、うまくいかなかった児を対象とした。それらの児で、以下の条件を満たした 23 例

(1) Dubowitz スコアにより出生時の在胎週数が 35 週未満。

(2) 臨床所見、レントゲン、心臓超音波、心臓カテーテル検査にて動脈管を介する多量の左右短絡が存在する。

(3) 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl 未満で適切な尿量を維持している。

(4) 血清間接ビリルビン値が 10 mg/dl 未満。

(5) 肺出血、消化管出血を認めない。血小板数が 100,000 /mm^3 以上。

暴露要因(介入・危険因子)

乱数表を用いて 2 群に分けた。治療群(12 例)インドメタシン 0.2 mg/kg に生理食塩水を加えて 1 ml とし、胃チューブより投与、生食 1 ml で後押し。プラセボ群(11 例)生食を経鼻チューブを用いて投与、生食 1 ml で後押し。必要に応じて 12 時間毎、計 3 回投与を行った。

どちらの群に属するかどうかの情報は薬剤師により厳重に管理された。薬剤最終投与後 24 時間以内に実験責任者によって効果判定されるまではどちらの群に属していたかどうか明かされなかった。

研究途中での脱落症例は 1 例も認めなかった。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

短期的な臨床効果として、最終投与より 24 時間後以内の心雑音の消失、肺浮腫の改善、心拍数の正常化をみた。

結果

治療群は 12 例中 7 例で効果あり。プラセボ群は 11 例中 2 例で効果を認めた。($p = 0.06$; リ

スク比 0.51, 95%信頼区間[0.25-1.05]; NNT 3)

治療群の 6 例で血清インドメタシン濃度を測定したが、頂値、頂値到達時間、半減期はインドメタシンの効果の有無に関わらず著しいばらつきをみせた。

効果あり(4 例):血清インドメタシン濃度(頂値) 465 ng/ml(135-3100 ng/ml)、頂値到達時間 2.0h(1.0-3.0h)、半減期 2.0h(1.0->24h) 中央値(最小値-最大値)。

効果なし(2 例):血清インドメタシン濃度(頂値) 373 ng/ml(275-470 ng/ml)、頂値到達時間 2.3h(1.0-3.5h)、半減期 4.0h(2.0-6.0h) 中央値(最小値-最大値)。

結論

治療群ではプラセボ群と比して動脈管に対する効果を認める症例が多い傾向にあったが、統計学的に有意差を認めるまでは至らなかった。血清インドメタシン濃度は症例ごとのばらつきが多く、動脈管に対する効果との明確な関連性を見出すことはできなかった。

コメント

対象患者の割付はランダム化、患者の治療内容の目隠しは適切に行われているが、アウトカムの効果判定が臨床症状のみで行われている。

同量のインドメタシンを経腸投与しても、個体間で血清インドメタシン濃度の推移にばらつきが多く、また必ずしもインドメタシン血中濃度が高く維持できたからといって、動脈管閉鎖への効果が増強するのものではないことを示唆しており、興味深い報告である。

署名

甲斐明彦

書誌情報

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):245-9.

タイトル

内科的治療に不応の PDA を有する早産児における、経口インドメタシン投与の有効性に関する二重盲検試験

目的

インドメタシン治療が、PDA および人工換気日数に与える影響について検討する。

研究デザイン

準ランダム化比較試験

セッティング

米国の単施設研究

対象患者

2 年間にスタンフォード大学 NICU に RDS と診断され入院(総数 231 名)し、臨床的に PDA と診断された 52 名(22.5%)のうち、水分制限に反応しなかった 25 名がプロトコールの対象となった。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.25 mg/kg/回の経口投与およびプラセボ投与

投与に対する反応が不良な場合(注 1)、12～24 時間後に同量を追加投与

反応が乏しい場合は、追加投与の 48 時間後に、上記の投与方法でもう一方の試薬を用いて 1 クール追加

注 1: PDA の臨床症状(心雑音、bounding pulse、心尖拍動)が続き、心エコーでの LA/Ao が低下しない場合を「反応不良」とした。

除外基準:血清 Cr＞1.5mg/dl その他、 plt、尿量、Ht、便や胃残の潜血反応をモニターした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA に対する反応性(注 2)

注 2: 心雑音消失、LA/Ao 低下、bounding pulse 軽減、肺血管陰影もしくは心胸郭比の明らかな改善のいずれかを認めた場合、反応良好と定義。

結果

25 例中 4 例は記録が不十分であったため、21 例で解析された。

単回(もしくは 1 クール)投与の結果: インドメタシン投与群はプラセボ群に比し、PDA の反応性が有意に良好であった(72.7% vs 20.0%; リスク比 3.64, 95%信頼区間[1.0, 13.2]; NNT 2; リスク差 0.53; χ2 検定での P＝0.048)。

対応薬剤投与後の結果: インドメタシン投与(4 例中 4 例有効)はプラセボ投与(2 例中 1 例有効)に比べて PDA への反応性が有意に良好であった。

単回投与(もしくは 1 クール)および対応薬剤投与後を総合した結果: インドメタシン投与群は PDA の反応性は有意に良好であった(80.0% vs 25% ; リスク比 3.2, 95%信頼区間[1.16, 8.80]; NNT 2; リスク差 0.55; χ2 検定での P＝0.014)。

インドメタシン反応群では人工換気日数が平均 448hr(7.5～1634hr)、非反応群では平均 694hr(18～1904hr)であり、インドメタシン投与が人工換気日数を増加させる影響は少ないと考えられた。

単回(もしくは 1 クール)投与例の、非反応群 11 例のうち、5 例が以下の理由でプロトコール逸脱となった

・ 2 例は血清 Cr＞1.5 mg/dl(うち 1 例がインドメタシン、1 例がプラセボ)。

・ 1 例は便潜血陽性(プラセボ)。

・ 1 例は呼吸不全(インドメタシン 2 回投与後)。
・ 1 例は解釈不能例(プラセボ 2 回投与後のインドメタシン投与で有効)。

結論

・ 95%信頼区間の範囲は広いが、1 は横切っておらず、 PDA に対するインドメタシン投与の有効性は示唆される研究といえる。
・ また今回の投与量では明らかな副作用は認めなかった。

コメント

・ 二重盲検はされている様だが、ランダム化の手法についての記載がない。
・ 記録が不十分であった 4 例について記載が乏しい
・ インドメタシン群および治療群の背景比較の記載がない。
・ アウトカム評価が PDA のみであり、死亡率、IVH、NEC、ROP などに対する評価がない。人工換気日数はインドメタシン反応例と非反応例で比較検討しているため, PICO に合致しない

署名

坂野公彦

書誌情報

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):285-91.

タイトル

早産児の PDA の 1 歳までの臨床経過：インドメタシン療法の多施設無作為化試験の結果

目的

早産児の PDA に対するインドメタシン静注療法がもたらす副作用と修正1歳での死亡率、健康状態、神経学的発達に関して検討。

研究デザイン

Ramdomized clinical trial

セッティング

1979 年 4 月から 1981 年 4 月までの間にアメリカの 13 の新生児センター出生もしくは搬送された早産。

対象患者

出生体重 1750g 以下の児 4519 例のうち体重 500g 未満、先天奇形、染色体異常、24 時間以内の死亡、日齢 14 以上の入院、両親の非同意例を除外した 3559 例を観察した。このうち、超音波検査または臨床徴候から症候性動脈管開存症と診断された症例が 752 例あり、腎機能障害、血小板減少;、出血傾向、NEC、IVH、両親の非同意例を除いた 421 例を研究の対象とした。

暴露要因(介入・危険因子)

Strategy 1:

PDA を診断した時点でインドメタシンを初期量 0.2 mg/kg を静注。以後、生後 48 時間以内ならば 0.1 mg/kg、日齢 2-7 は 0.2 mg/kg、日齢 8 以降は 0.25 mg/kg を 12 時間間隔で初回も合わせて最大 3 回使用(閉鎖すれば途中で投与中止)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

Strategy 2:

PDA を診断した時点でプラセボを静注(動脈管が閉鎖するまで最大 3 回静注)、 その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合にインドメタシンを初期量 0.2 mg/kg を投与。以後、生後 48 時間以内ならば 0.1 mg/kg、日齢 2-7 は 0.2 mg/kg、日齢 8 以降は 0.25 mg/kg を 12 時間間隔で初回も合わせて最大 3 回使用(閉鎖すれば途中で投与中止)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

Strategy 3:

PDA を診断した時点でプラセボを静注(動脈管が閉鎖するまで最大3回投与)、 その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

詳細は引用文献を参照(J pediatr. 1983;102(6):895-906.)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正 1 歳までの累積死亡率、死亡原因、呼吸系疾患での入院回数、気管支炎での外来受診回数、1 歳時の肺に対する薬物治療、在宅酸素必要症例数、うっ血性心不全、ジギタリス／利尿薬使用、動脈管残存、筋緊張、けいれんに対する薬物治療、水頭症、Bayley Mental Index、Bayley Motor Index、腎障害での入院回数、血尿、蛋白尿、血清クレアチニン値、消化管疾患による入院回数、瘢痕性水晶体後線維症(未熟児網膜症)、斜視。

結果

トライアル開始から修正 1 歳までの累積死亡率は 21%で 3 群間で有意差を認めなかった。死亡原因としては肺機能障害が最も多かった。3 群間で死亡原因に関する統計学的有意差は認めなかった。

気管支炎で外来受診する頻度や肺に対する薬物治療や酸素を必要とする有病率に 3 群間で有意差を認めなかった。

うっ血性心不全での入院率、その他の心血管系の転帰におけるインドメタシン早期使用による差は見出されなかった。

有意差は認めなかったが Strategy 1(インドメタシン早期静注投与群)で Bayley スコアが低い

傾向を認めた。

重度の瘢痕性水晶体後線維症(grade 4 もしくは 5)の有病率は Strategy 3 と比較して Strategy 1 で低値であったが、有意差は認めなかった(p = 0.06; リスク比 0.15, 95%信頼区間[0.02-1.21]; NNT 17)。

結論

症候性 PDA に対する治療として

① インドメタシン優先→効果なければ手術

② 内科的治療優先→効果なければインドメタシン→効果なければ手術

③ 内科的治療優先→効果なければ手術

の 3 者を比較しており、CQ5 の PICO に近い内容。(厳密には異なる)

PDA に対して、どの治療法を選んでも、死亡率に有意差がなく、死亡原因の肺機能不全、IVH、NEC、敗血症の頻度も有意差を認めなかった(死亡原因として評価されており、全体の発症率ではないことに注意が必要)。

①群では③群と比較して、重度の瘢痕性水晶体後線維症の有病率が低い傾向にあった。一方、1 歳時の Bayley スコアは 3 群間で有意差を認めなかったが、①で低い傾向があった。

コメント

この研究から、どの治療法が推奨されるかの結論は評価が難しいと考えられる。

署名

坂野公彦

書誌情報

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):267-70.

タイトル

極低出生体重児の PDA に対してのインドメタシン治療: 二重盲検試験

目的

インドメタシンの効果を確かめるための二重盲検試験

研究デザイン

二重盲検試験

セッティング

ロンドンの Hammersmith 病院

対象患者

1500g 未満で出生した児 241 人のうち 34 人(14.1%)が典型的な PDA を発症した。そのうち黄疸の 2 名と試験開始前に治療されていた 2 名を除く 30 名が対象となった。

暴露要因(介入・危険因子)

経鼻胃管よりインドメタシン 0.2 mg/kg を投与し、24 時間毎に評価して PDA の徴候が全て消失するか、心雑音のみになるまで最大 3 回まで 0.2 mg/kg を追加投与する治療法、インドメタシン製剤に似せたプラセボも同方法で投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖、再開存、治療追加、手術、合併症、死亡数。

動脈管閉鎖は臨床症状の消失、または雑音以外の臨床症状の消失をもって閉鎖とした。

結果

投与後動脈管閉鎖はインドメタシン群では 13/15 人(87%)、コントロール群では 3/15 人(20%)で統計学的有意差を認めた($p < 0.001$)。そのうち永続的な閉鎖はインドメタシン群では 7/15 人(47%)、コントロール群では 2/15 人(13%)であった($p < 0.05$)。再開存はインドメタシン群のみ 6/13 人であった。

コントロール群では早期自然閉鎖は 2/15 人で、残り閉鎖しなかった 11 人(2 人は死亡)にインドメタシン投与を行い、6/11 人が閉鎖した。

合併症はインドメタシン群で低 Na 血症(< 125 mmol/l〉が 2 人、コントロール群で低 Na 血症が 2 人と消化管出血 1 人みられた。インドメタシン群とコントロール群で合併症の割合に差はなかった。

死亡数はインドメタシン群 2/15 人、コントロール群 2/15 人。

動脈管に対しての手術閉鎖はインドメタシン群 2/15 人、コントロール群 1/15 人。

結論

インドメタシンの経鼻胃管からの投与の有効性を示すランダム化比較試験である。インドメタシンは症候性 PDA に対して効果があるといえる。

コメント

再開存例が多い。手術例はインドメタシン群に多い(1/15 vs 2/15)。症状の消失を主たるアウトカムとして短期予後を評価している。動脈管の閉鎖、再開存といっているが、評価方法は臨床症状である。合併症の頻度に差が無いが、サンプルサイズが小さい。

署名

甲斐明彦

書誌情報

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):647-52.

タイトル

症候性 PDA に対してのインドメタシン治療: 二重盲検比較試験

目的

RDS と症候性 PDA の早産児に対しての経腸インドメタシン投与の効果と副作用を調べた。

研究デザイン

Double-Blind Control Study

セッティング

Prentice Woman's Hospital と Children's Memorial Hospital、米国シカゴ。 Phase 1 は 1977 年 2 月から 12 月, phase 2 は 1979 年 3 月まで。

対象患者

症候性 PDA を LA/Ao が 1.3 以上で持続的な呼吸サポートを要するものと定義した。症候性 PDA と診断した児に対しては水分制限、ジギタリスの投与、フロセミドの投与を行い 24 時間経過観察した上で、まだ症候性であるとあると診断された児を対象とした。クレアチニンが 2mg/dl 以上、血小板 6 万/μl 以下、間接ビリルビンが 12mg/dl 以上, PT, PTT が異常値を示すものは除外した。

呼吸管理を要した 277 例の RDS の児のうち、69 例(25%)が症候性 PDA と診断され、そのうち 33 例が phase 1、36 例が phase 2 であった。その中で水分制限、ジギタリス、フロセミド投与で改善しなかったのが phase 1 で 21 例(64%)、phase 2 で 24 例(67%)であった。この 45 例の中で、ランダム化する前に死亡したのが 1 例、4 例が研究中に死亡(このうち 3 例はコントロール群であった)、1 例が親の同意の撤回があり、研究から脱落した。これらの 6 例を除いた 39 例(Phase1 が 17 症例、 phase2 が 22 症例)が二重盲検試験を最後までやり遂げた。

暴露要因(介入・危険因子)

0.2 mg/kg のインドメタシンまたはプラセボを胃管より投与。

Phase 1 では症候性が続く場合に 24 時間後に 2 回目、48 時間後に 3 回目の投与を行った。

Phase 2 では 2 回目の投与を 8 時間後に、3 回目の投与を 16 時間後に行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

症状の改善(心雑音の減弱や消失)、超音波所見(LA/Ao の改善)、人工換気日数、酸素投与期間尿量、血清 Na、血清 Cre、血小板数, PT、上部消化管出血。

結果

phase1

コントロール群の 9 例中 4 例、インドメタシン群の 8 例中 6 例で PDA の改善を認めた。統計学的有意差はなし。コントロール群、インドメタシン群のそれぞれ 2 例が入院中に死亡した。酸素投

与日数、人工換気日数にも両群間で有意差無し。
phase2
コントロール群の 9 例中 1 例、インドメタシン群の 13 例中 11 例に症状の改善を認めた。統計学的有意差あり。コントロール群の 4 例が入院中に死亡した。酸素投与日数、人工換気日数ともにインドメタシン群が有意差をもって短かった。

結論

症候性 PDA に対してのインドメタシン治療は有効である。

コメント

下記問題点のある研究である。

・ 症例数が少ない、単一施設での検討、時代が古い。
・ 研究中の死亡症例が除外されてしまっている。
・ phase 2 ではコントロール群とインドメタシン群がマッチしていない(インドメタシン群の方が有意に体重が大きく、在胎期間が長かった)。

署名

甲斐明彦

書誌情報

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):803-7.

タイトル

PDA の早産児に対してのインドメタシンの経静脈投与/死亡原因と 1 年間のフォローアップ

目的

インドメタシン経静脈投与の長期予後に関しての検討

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

1977 年の 11 月から 1979 年の 2 月、シカゴの Cook County Hospital。

対象患者

1977 年 11 月から 1979 年 2 月までに出生した出生体重 2040g 未満の児。バウンディングパルスと心雑音にて PDA を診断し、LA/Ao が 1.3 以上または CVD スコアが 3 以上のものが対象となった。

除外項目は①血清総ビリルビン ＞ 10mg/dl、②BUN ＞ 20mg/dl、③動脈管閉鎖例、④ショック、⑤頭蓋内出血、⑥NEC、⑦出血性疾患とした。

封筒法によるランダム割付。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.3 ml/kg(1 mg を生食 1 ml で希釈)と生食によるプラセボを経静脈的に投与。心雑音の消失まで 24 時間の間隔を空けて最高 3 回まで投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

① 死亡症例に対しての病理所見

② 生存例 38 人中フォロー可能であった 30 人に対しての Hospital course と General Health

③ Physical Development(身長、頭囲、体重)

④ Neurological Assessment

⑤ Intellectual Development

結果

① インドメタシン群とプラセボ群で BPD、肺炎、肺性心、脳室内出血、核黄疸、局所的脳軟化、DIC、NEC、水晶体後線維症、CMV 感染、敗血症などに差を認めなかった。

② インドメタシン群 13 例、コントロール群 17 例で、インドメタシン群の 1 例、コントロール群の 4 例が手術を受けていた。人工換気日数、酸素投与日数、体重が 2040 g になるまでの期間、入院期間に両群間で差を認めなかった。コントロール群４例、インドメタシン群４例が BPD を発症し、コントロール群４例、インドメタシン群５例で繰り返す下気道感染による再入院を必要とした。眼底出血と血管の引きつれはコントロール群で 2 例、インドメタシン群で 1 例認め、インドメタシン群の 1 例で水晶体後線維症を認めた。これらに有意差を認めなかった。

③ 修正 1 歳時の頭囲、身長、体重に両群間で有意差を認めなかった。

④ プラセボ群の７例(41%)、インドメタシン群の５例(38%)に神経学的後遺症を残した。両群間に有意差を認めなかった。

コントロール群の 7 例(41%)、インドメタシン群の 3 例(23%)に脳波異常を認めた。両群間に有意差を認めなかった。

⑤ MDI, PDI に両群間で有意差無し。コントロール群の 4 例(24%)、インドメタシン群の 3 例(23%)で MDI か PDI が 80 未満であった。統計学的有意差は無し。重度のハンディキャップもコントロール群の 4 例(24%)、インドメタシン群の 3 例(23%)で統計学的有意差は無し。

結論

1 歳時までの長期予後を見ている研究である。体格や神経学的予後に両群間で有意差を認めなかった。この研究からはインドメタシンの投与は長期予後を改善させないし、悪化もさせないといえる。

コメント

封筒法による割付である。両群間のベースラインは同等であり、脱落症例の検討もされている。追跡率も両群間に差を認めない。単一施設からの報告であり、症例数が少ない。二重盲検化しているかどうか、マスキングが適切に行われているかが不明であった。

署名

甲斐明彦

書誌情報

Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. J Pediatr. 1981;98(1):137-45.

タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン経静脈的投与 ： 二重盲検試験

目的

① インドメタシンの動脈管閉鎖に対する効果

② 効果に影響する因子は何か

③ 副反応の頻度はどの程度か

④ インドメタシンは死亡率を改善させるか

研究デザイン

二重盲検ランダム化試験(封筒法)

セッティング

単施設研究、アメリカ

対象患者

1977 年 11 月から 1979 年 2 月までに出生した出生体重 2040g 未満の児。バウンディングパルスと心雑音にて PDA を診断し、LA/Ao が 1.3 以上または CVD スコアが 3 以上のものが対象となった。

除外項目は① 血清総ビリルビン ＞ 10 mg/dl、② BUN ＞ 20mg/dl、③ 動脈管閉鎖例、④ ショック、⑤ 頭蓋内出血、⑥ NEC、⑦ 出血性疾患とした。

15 カ月で計 60 名がエントリーした(院内出生 356 名中 61 名で PDA を示唆する心雑音を認めた。うち 47 名がエントリー基準を満たした。院外出生児でエントリー基準を満たしたのは 13 名であった) 5 名が除外された(1 名は日齢 82、2 名は薬剤投与前に心雑音消失、1 名は薬剤投与の失敗)

55 名中、27 名がプラセボ群、28 名がインドメタシン治療群に割り振られた。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.3 ml/kg(1 mg を生食 1 ml で希釈)と生食によるプラセボを経静脈的に投与。心雑音の消失まで 24 時間の間隔を空けて最高 3 回まで投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 1 次アウトカム: PDA 所見の改善

「臨床症状の改善＋エコー所見の改善＋心雑音の消失」

「臨床症状の改善＋エコー所見の改善＋心雑音あり」

「エコー所見の改善のみ」

「改善なし」

の 4 群に分けて比較。

[2] 2 次アウトカム: 人工換気、手術、死亡率、BPD の罹患率、有害事象

結果

[1] PDA 所見の改善: LA/Ao(治療群 1.02 ± 0.21 vs プラセボ群 1.36 ± 0.42, $p < 0.001$)、LVDD(治療群 1.04 ± 0.30 vs プラセボ群 1.24 ± 0.30, $p < 0.01$)、CVD score(治療群 1.32 ± 1.68 vs プラセボ群 4.22 ± 1.95, $p < 0.001$)すべてにおいて、有意に治療群で改善が認められた。

「臨床症状の改善＋エコー所見の改善＋心雑音の消失」および「臨床症状の改善＋エコー所見の改善＋心雑音あり」が治療群で有意に多かった。(治療群 89.3% vs プラセボ群 22.2%, リスク比 4.0, 95%信頼区間[1.9, 8.2])

[2]

手術: 治療群で有意に手術が少なかった。(治療群 3.5% vs プラセボ群 25.9%, リスク比 0.13, 95%信頼区間[0.018, 1.046])

生存率: 治療群とプラセボ群の間に生存率は有意差を認めなかった。(治療群 81.4% vs プラセボ群 78.5%, リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.76, 1.33])

BPD: 治療群とプラセボ群の間に BPD の発症率は有意差を認めなかった。(治療群 32.1% vs プラセボ群 22.2%, リスク比 1.44, 95%信頼区間[0.59, 3.51])

NEC: 治療群とプラセボ群の間に NEC の発症率は有意差を認めなかった。(治療群 10.7% vs プラセボ群 7.4%, リスク比 1.44, 95%信頼区間[0.26, 7.99])

結論

PDA に対してインドメタシン治療群が有意に治療効果を認めている結果となっているが、二次アウトカム(生存率、BPD、NEC)では有意差を認めないという結果であった。

コメント

良い点: 二重盲検のランダム化比較試験欠点:封筒法によるランダム割付、単施設研究、症例数がやや少ない

署名

高野勉、坂野公彦

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？

書誌情報

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.

タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシンの効果　～全国共同研究の結果～

目的

未熟児の症候性 PDA に対するインドメタシン投与の有効性

(1) 投与時期の違い(診断早期の投与と一般的管理無効例に対する投与)による効果の比較

(2) インドメタシン投与と手術との比較

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

ハーバード大学医学部を中心として、13 の臨床センターと共同。 1979 年 4 月から 1981 年 4 月までの 2 年間。

対象患者

[1] 期間中、対象施設に入院となった 1750g 以下の新生児 4519 例。

除外項目は、体重 500g 以下、先天奇形、染色体異常、生後 24 時間以内の死亡例、生後 14 日目以降の入院例、家族不同意の例。この結果、対象となった 3559 例において、生後 14 日まで毎日、以後退院まで 1 週間毎に、PDA の評価を行った。

・ 症候性 PDA の定義

連続性心雑音、もしくは収縮期心雑音、もしくは心雑音がなくても 48 時間呼吸管理を要した症例で、以下の項目を満たしたもの： 心臓過収縮、脈圧開大(バウンディング・パルス)、頻脈(> 170 bpm)、多呼吸(> 70 /m)、肝腫大(右季肋下 > 3 cm)、呼吸補助の必要、エコー所見として LA/Ao > 1.15、胸部レントゲンの肺うっ血を伴う心拡大

・ 除外適応

BUN > 30mg/dl、血清 Cre > 1.8md/dl、8hr 尿量 < 0.6 ml/kg/hr、PLT < 60000/mm^3、便潜血 > 3+、出血、壊死性腸炎疑いの所見、7 日以内の脳室内出血、両親の不同意

症候性 PDA と判断された 752 例のうち 44%が除外適応、残り 421 症例がエントリー。うち 16 例が、割付後に、先天奇形が発見されたため、閉鎖率、再開存率などの結果からは除外(全体のデータ解析には採用)。

[2] ランダム化

・ 第 1 段階(trial A)

9 例を一群として、インドメタシン投与群(3 例)とプラセボ群(6 例)に無作為割付。

・ 第 2 段階(trial B)

trial A でプラセボ投与され、かつ追加治療が必要と判断された児において、coordinating center において、インドメタシン追加投与群と手術群に無作為割付を行う(封筒法)。

trial A の割付でインドメタシンを投与され、かつ追加治療が必要とされた症例では、手術を行う。

trialA における割付の結果は、clinical center に対しては、治療後 1 年間の追跡調査が終わるまで公開しない。以上の割付の結果、治療群を下記の 3 群に分別し、結果を検討する。

(1) 一般的管理(水分制限、利尿薬、ジゴキシンなど)と同時にインドメタシン投与(regimen 1)

(2) 一般的管理のみでは効果不十分な時点(36-48 時間後に再評価)で、インドメタシン投与(regimen 2)

(3) 一般的管理のみでは効果不十分な時点(36-48 時間後に再評価)で、手術(regimen 3)

(regimen3 は、プラセボ群の追加治療であり、インドメタシン無効例は含まれない)

暴露要因(介入・危険因子)

・ 薬液(インドメタシンもしくはプラセボ)の投与は、経静脈的に 12 時間間隔で 3 回実施。

・ インドメタシン投与量

初回投与量 0.2mg/kg/dose

追加投与量(治療開始時) 生後 48 時間以内 0.1 mg/kg/dose、生後 2-7 日 0.2 mg/kg/dose、生後 8 日目以降 0.25 mg/kg/dose

・ 経過中、除外適応もしくは動脈管閉鎖(雑音消失、呼吸管理離脱)があれば、1-2 回目までで中止

trial A において、2 時間、12 時間、14 時間で採血(血中濃度測定)。 36-48 時間後に再評価。以下に当てはまれば、追加治療の適応。

(1) 動脈管開存があり、生後 72 時間以上経過、呼吸管理、脈圧拡大(バウンディング・パルス)、心臓超音波検査もしくはレントゲン写真での有意な所見。

(2) 動脈管開存があり、7 日以上の呼吸管理、呼吸状態の悪化傾向、72 時間以上呼吸器の weaning が出来ない。

・ 動脈管が閉鎖し追加治療が不要と判断された場合でも、1 週間、追跡検査を行う。

・ 一度閉鎖の後、48 時間以上経過してから再開存を認めた場合、3 回の投与クールをもう一度行う。

・ なお追加治療となった場合、trial A、trial B それぞれのプロトコールに従う。

・ どの段階においても、PDA に起因する急激な臨床像の悪化を認めた場合には、緊急に手術を

行う。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖率(治療後 48 時間、最終)、死亡率、有害事象、入院期間、呼吸管理の期間など

結果

【治療効果】

治療後 48 時間の動脈管閉鎖率は、インドメタシン投与群で 79%、プラセボ群で 28%。インドメタシン投与群の 26%で再開存を認めたが、18%は追加治療(手術)せずに最終的に閉鎖(8%が手術)。

追加治療なしの最終の動脈管閉鎖率はインドメタシン投与群で 79%、プラセボ群で 35%、有意差あり。

インドメタシン投与群、プラセボ群それぞれにおいて、動脈管閉鎖率は、出生体重、在胎週数、性別、人種による有意差はなし。一般的管理のみでの動脈管閉鎖率が高いのは、体重 1000g 以上、在胎 29 週以上の児。一方、インドメタシンによる閉鎖の効果が最も大きいのは、より体重の小さな児(出生体重<1000g)。インドメタシン投与による閉鎖率を治療開始時期で比較すると、生後 5 日目以降の投与が、もっとも閉鎖率が高い(5～10 日で 82%、>10 日で 83%)。1000g 以下の児において、生後 5 日以前の投与で、動脈管閉鎖率は、インドメタシン投与群 54%、プラセボ群 26%で有意差あり。死亡率、罹患率、人工換気率、入院期間には有意差なし。

【有害事象】

治療 36 時間時点で、インドメタシン投与群で一過性の腎機能障害を認めた。

治療後 36 時間時点の BUN(15.7 ± 8.9 mg/dl vs 14.5 ± 8.1 mg/dl)、クレアチニン(1.09 ± 0.45 mg/dl vs 0.99 ± 0.33 mg/dl)は、プラセボ群と比べて、インドメタシン群が有意に高かった。尿量はインドメタシン群が有意に少なかった(32.6 ± 22.0 ml vs 41.2 ± 25.2 ml)。

【インドメタシンの血中濃度】

インドメタシン初回投与の 2 時間後の濃度は、612 ± 217 ng/ml、12 時間(2 回目投与直前)427 ± 196 ng/ml、14 時間(2 回目 2 時間後)1040 ± 469 ng/ml。48 時間時点で動脈管が開存群と閉鎖群とのインドメタシン血中濃度を比較したところ、有意差はなかった。死亡率、有害事象とも、濃度との関連はなかった。

【投与時期によるインドメタシンの効果の違い】

診断後早期にインドメタシン投与を行う場合(regimen 1)と、一般的管理無効時にインドメタシン投与を行う場合(regimen 2)とで、48 時間後の動脈管閉鎖率を比較したところ、後者で低かった(79% vs 54%、有意差あり)。ただし、後者では 48 時間以降の追加治療なしでの閉鎖が 16%あり、最終の動脈管閉鎖率は 70%となり、前者とほぼ同等となる(前者では最終の動脈管閉鎖率も 79%)。

【インドメタシン投与群と手術群の比較】

死亡率は 7%の差で有意差はなかった。気胸の合併は、手術群 39%とインドメタシン群 14%で有意差あり。人工換気の期間、入院期間は有意差なし。

以上の結果から総論として、

死亡率は、regimen 1-3 でほぼ同等(regimen 1: 17%、regimen 2: 18%、regimen 3: 14%)。

気胸の合併は、regimen 3 で、他の regimen より高い(regimen 1: 10%、regimen 2: 11%、regimen 3: 25%)。IVH 以外の出血に関して、regimen 1 で、他の regimen の 2 倍の頻度(regimen 1: 22%、regimen 2: 9%、regimen 3: 12%)。気管支肺異形成、脳室内出血、壊死性腸炎、敗血症の頻度では、有意差なし。人工換気の期間、どの regimen 間においても、有意差なし。入院期間は、regimen 3 で、regimen 1 より 6 日間長い(中央値; regimen 1: 73 日、regimen 2: 76 日、regimen 3: 79 日)。追加治療としての手術の必要性は、regimen 1、regimen 2 でほぼ同等(regimen 1: 21%、regimen 2: 27%)。

結論

動脈管閉鎖率、死亡率は、診断時のインドメタシン投与群、一般的管理無効例に対する追加治療としてのインドメタシン投与群、手術群、いずれの治療でもほぼ同等の結果であった。

有害事象の検討において、インドメタシン早期投与群では、脳室内出血以外の出血が多く、手術群では、気胸が多いという結果であり、この 2 つの治療を選択する優位性は認められなかった。

コメント

インドメタシンの投与時期による効果の違い、また手術との比較を目的として、研究デザインを組んだものである。研究デザインとして、インドメタシンを使用せずに手術を選択するというオプションは、現在においては、実施が困難と思われ、そういった意味において、貴重なデータではあると思う。ただし、診断基準、治療適応の客観性という点で、現在の管理と比べるとやや精度に乏しく、実際的な参考データとするのは難しいものと考える。

署名

小林正樹

書誌情報

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.

タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン持続静注療法と間欠的急速静注療法の比較検討

目的

早産児の症候性 PDA に対する治療としてのインドメタシン静注療法の投与方法を検討した。持続静注療法と投与間隔をあけて繰り返す急速静注療法で効果と安全性を比較した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

2002 年に発表されたノルウェーの 2 施設共同研究と 1995 年に発表された英国の 2 施設共同研究からメタ分析した。

対象患者

臨床症状や心エコー検査所見から PDA と診断した在胎 37 週未満かつ生後 28 日未満の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン総投与量 0.4 mg/kg を 36 時間かけて持続静注(持続静注群)、もしくは 12-24 時間の間隔を開けて初回 0.2 mg/kg、2 回目と 3 回目は 0.1 mg/kg の 3 回に分割して 1 分以内の急速静注(間欠静注群)で投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の動脈管開存持続、治療後の動脈管再開存、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行、死亡、人工呼吸管理期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、脳室内出血、尿量減少、血清の尿素窒素やクレアチニン上昇、壊死性腸炎、出血傾向、未熟児網膜症、入院期間、神経学的予後、治療期間中のドップラーエコー検査による中大脳動脈・腎動脈・上腸間膜動脈の血流速度の変化をメタ分析の検討項目にした。

結果

36 時間以外の時間設定の持続投与のランダム化比較試験研究はなかった。計 50 症例からなる 36 時間静注療法を間欠的急速静注療法と比較した 2 つの研究を採用してメタ分析した。動脈管の閉鎖率は、

日齢 2 リスク比 1.57, 95%信頼区間[0.54, 4.60]; リスク差 0.10, 95%信頼区間[-0.13, 0.33]

日齢 5 リスク比 2.77, 95%信頼区間[0.33, 23.14]; リスク差 0.15, 95%信頼区間[-0.13, 0.42]

で持続静注群と間欠静注群で差異はなかった。

治療後の動脈管再開存率 リスク比 2.77, 95%信頼区間[0.33, 23.14]; リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.08, 0.26]

新生児死亡率 リスク比 3.95, 95%信頼区間[0.20, 76.17]; リスク差 0.11、95%信頼区間[-0.07, 0.29]

壊死性腸炎 リスク比 0.53, 95%信頼区間[0.03, 12.23], リスク差 -0.07, 95%信頼区間[-0.28, 0.14]

で持続静注群と間欠静注群で差異はなかった。

インドメタシン再投与の頻度、手術の頻度、死亡率、慢性肺疾患、未熟児網膜症、長期神経学的予後、尿量減少、血清の尿素窒素やクレアチニン上昇についてメタ分析しうる検討や記載はなかった。

脳・腎臓・上腸間膜のドップラー動脈血流速度では、間欠静注群は持続静注群に比して、一時的な低下を認めた。

治療開始後 2 時間時において腎動脈血流速度 MD -20.70%, 95%信頼区間[-38.74, -2.66]、上腸間膜動脈血流速度 MD -24.80%, 95%信頼区間[-47.06, -2.54]。治療 24 時間時の中大脳動脈血流速波 MD -19.30%, 95%信頼区間[-29.30, -9.30]であった。

結論

インドメタシンの持続静注療法は従来の間欠的な急速静注療法に比して、エコー検査における臓器血流速度の変化はより少ないが、動脈管収縮効果、動脈管再開存減少効果、壊死性腸炎の合併率や死亡率の低下などについてについては持続静注療法が間欠的な急速静注療法より優れているかは明らかでなかった。インドメタシンの持続静注療法は従来の間欠的な急速静注療法に代わるべき標準的な治療とは現時点ではいえない。

コメント

採用研究数は 2 編、50 症例のみのメタ分析であり、1 編のランダム化比較試験は 1 編のみで、検討している項目が多い。このレビューをもって、投与法の優劣を判断する事は出来ない。結果も臓器血流の低下にのみ有意差を認めるというものであり、患者立脚型のアウトカムを検討項目としたより大きな臨床研究が期待される。

署名

小林正樹

書誌情報

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.

タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン療法の投与期間延長による治療効果

目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン静注療法の投与期間を延長することで動脈管閉鎖率や副作用発症率が変化するかを検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

イスラエル、シンガポール、イギリス、アメリカ、フィンランド(各 1 編ずつ)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 3 編、多施設研究 2 編であった。研究発行年は 1991～2003 年であった。

対象患者

臨床症状、心臓超音波検査所見から PDA と診断された在胎 37 週未満の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

未熟児 PDA のインドメタシン療法の 1 コースとして、3 回以内までのインドメタシン(短期投与群)、もしくは 4 回以上のインドメタシン (長期投与群)を投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の動脈管開存持続、治療後の動脈管再開存、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行、死亡、人工呼吸管理期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、脳室内出血、尿量減少、血清クレアチニン上昇、壊死性腸炎、出血傾向、未熟児網膜症、入院期間、神経学的予後などを評価した。

結果

計 431 症例からなる 5 編の研究を採用してメタ分析した。

PDA への効果については治療後の動脈管開存持続(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.51, 1.33])、治療後の動脈管再開存(リスク比 0.63, 95%信頼区間[0.39, 1.04])、治療後の再度のインドメタシン療法や動脈管閉鎖術の施行(リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.67, 1.34])は長期投与群と短期投与群で差異はなかった。

長期投与群は短期投与群と比して、壊死性腸炎(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27]; リスク差 0.08, 95%信頼区間[0.01, 0.15]; NNH 13, 95%信頼区間[7, 100])の頻度は高かったが、尿量低下(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6]; リスク差 -0.19, 95%信頼区間[-0.28, -0.09]; NNT 5)、血清クレアチニンの上昇(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.23, -0.06]; NNT 7)の頻度は低かった。

新生児死亡(リスク比 1.36, 95%信頼区間[0.86, 2.15])、修正 36 週時の慢性肺疾患(リスク比 4.86, 95%信頼区間[-27.43, 37.03])、脳室内出血(リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.54, 1.28])について 長期投与群と短期投与群で差異はなかった。神経学的後遺症について評価している研究はなかった。

結論

このシステマティック・レビューには、長期投与群が、短期投与群より総投与量が多く設定されている研究と、総投与量が同じで 1 回量が短期投与群より少なく設定されている研究が含まれる。

長期投与群では腎障害が軽減するという結果であったが、尿量減少については 2 研究、血清クレアチニンの上昇については 3 研究で検討され、いずれも長期投与群は、総投与量が同じで 1 回

量がで短期投与群より少なく設定されている研究であった。総投与量が多い長期投与群を設定した研究では腎障害について検討されていない。したがって、インドメタシンを 4 回以上投与することが腎障害を軽減するという科学的根拠は十分ではないと考える。

壊死性腸炎は、4 編の研究で検討され、総投与量に関わらず長期投与群で壊死性腸炎の頻度が増加した。長期投与群で壊死性腸炎の頻度が増加し、動脈管閉鎖率、再開存率、手術施行率、慢性肺疾患、脳室内出血、新生児死亡に差を認めなかったことより、インドメタシンを連続 4 回以上投与するすることは奨められない。

コメント

このメタ分析では、NEC 等のアウトカムで異質性を認めている。インドメタシン治療中の経腸栄養について触れているのは、1 編の研究のみであった。

署名

青柳裕之、小谷牧

書誌情報

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):281-6.

タイトル

極低出生体重児の動脈管の早期閉鎖に関してのコントロールトライアル

目的

PDA に対するインドメタシン療法を早期投与群と非早期投与群(うっ血性心不全発症後にインドメタシン療法/手術)の 2 群に分けて行い、その後の臨床経過、特に慢性肺障害の罹患率、死亡率の差を検討。

研究デザイン

ランダム化比較試験(カルテ番号による割付)

セッティング

University of Rochester School of Medicine and Dentistry

対象患者

・ 生後 1 時間以内に重度の呼吸障害を呈した出生体重 1.35kg 以下の児 32 例が対象。

・ 32 例中 26 例を下記の臨床的診断基準により PDA と診断。

(1) 収縮期心雑音、上腕動脈/股動脈のバウンディングパルス、心尖拍動、胸部レントゲン：心胸

郭比>0.6
(2)上記がひとつでも該当しない場合： 超音波検査による LA/Ao の観察
(3) LA/Ao が 1.2 を超えない場合は臍動脈カテーテルから逆行性大動脈造影により PDA の確定診断。
(22 例は臨床症状とレントゲンのみで、4 例は逆行性動脈造影で PDA と診断)
・ 各群に 13 例ずつ割付。
・ 早期投与群の 1 例はインドメタシン療法の除外基準に合致したため除外、それを除く 12 例。非早期投与群は 13 例。

暴露要因(介入・危険因子)

早期投与群は、PDA の診断をつけた時点でインドメタシン 0.2 mg/kg を静注し、動脈管の閉鎖が認められない場合は 24 時間ごとに最高 3 回まで繰り返し投与。

非早期投与群は輸液制限 and/or 利尿薬(フロセミド) 1-2 mg/kg を 12 時間おきに投与。

それぞれの群での治療(早期投与群：インドメタシン投与 vs 非早期投与群：輸液制限＋利尿薬投与)後、24 時間毎に上記臨床症状の改善・消失かつ超音波検査での LA/Ao＜1.0 の場合に効果ありと判定。

非早期投与群では、PDA による肺うっ血の状態になった際にインドメタシン療法や手術療法を施行。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、6 ヶ月後までの慢性肺障害罹患率、人工呼吸管理期間、酸素暴露期間、動脈管閉鎖率、動脈管閉鎖術施行率

結果

平均初回インドメタシン投与時間は早期投与群 48.8 時間、非早期投与群 167.4 時間であった。

人工呼吸管理期間は両群間で統計学的な有意差を認めなかった。

日齢 1 から 7 までの 1 日あたりの輸液量は日齢 4(早期投与群 149.5 ± 34.6 ml/kg/day vs 非早期投与群 124.2 ± 19.1 ml/kg/day)以外は統計学的な有意差を認めなかった。

酸素暴露期間は、FiO_2 = 0.6-0.79 の期間が早期投与群で統計学的には有意に短かったが(非早期投与群 37.4 ± 25.9 時間 vs 早期投与群 17.3 ± 16.6 時間, $P < 0.02$)、それ以外の FiO_2($FiO_2 > 0.8$、FiO_2 = 0.3-0.59)では統計学的な有意差を認めなかった。

死亡率は早期投与群 1/11 (9.1%) vs 非早期投与群 4/13 (30.8%)であるが、統計学的には有意差を認めなかった($P = 0.1$)。

6 ヵ月後の慢性肺障害罹患率は、早期投与群 2/11 (18.2%) vs 非早期投与群 8/12 (66.7%)であり、早期投与群で有意に低下していた($p < 0.003$)。

早期投与群では 10/12 (83.3%)は単回投与で動脈管の閉鎖がみられた。また再開存例は 3/12 (25.0%)、1/12 (8.3%)例が手術を要した。

非早期投与群でインドメタシン療法の適応となったのは 11/13 例。そのうち 10/ 11 (90.9%)が単回投与で動脈管の閉鎖を認めた。また、再開存例 1/11 (9.1%)、手術を要した

例 1/11 (9.1%)であった。

結論

生後１時間以内に重度の呼吸障害を呈した出生体重 1.35kg 以下の児において、PDA に対するインドメタシンの早期投与は人工換気期間や死亡率に差は認められなかったが、酸素投与期間は有意に短く、6 カ月後の慢性肺疾患の罹患率も低かった。未熟児 PDA への効果に関しては、早期投与群で再開存率は比較的多いが、単回投与での閉鎖率や手術率は比較的少なかった。

コメント

症例数が 26 例と少ないこと、ランダム化の方法が完全ではないこと、PDA の診断基準や治療基準が現在と比較すると精度に乏しいことなどから、必ずしも質の高いランダム化比較試験であるとは言えないが、インドメタシンによって早期に PDA を治療することにより、生後６ヶ月までの慢性肺障害罹患率は有意に低下したという結論が導かれている。

署名

加藤丈典

書誌情報

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.

タイトル

未熟児 PDA に対する治療的イブプロフェン療法

目的

早産児の症候性 PDA に対する治療としてのイブプロフェンの効果及び安全性を他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬(インドメタシン、メフェナム酸)と比較して検討した。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

ポーランド(1 編)、トルコ(1 編)、エジプト(1 編)、タイ(2 編)、スペイン(1 編)、イタリア(3 編)、イギリス(2 編)、チェコ(1 編)、台湾(1 編)、ベルギー(2 編)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 12 編、多施設研究３編であった。研究発行年は 1995～2007 年であった。

対象患者

日齢 28 未満の新生児期に臨床的もしくは心臓超音波検査で診断された PDA をもつ、在胎 37 週未満の早産児もしくは出生体重 2500g 未満の低出生体重児。

暴露要因(介入・危険因子)

イブプロフェン 10 mg/kg を開始量として静注もしくは経口投与し、24・48 時間後に 5 mg/kg を静注もしくは経口投与(10 編)、あるいは 10 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回経口投与(1 編)、あるいは 10 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回静注(1 編)、あるいは 8 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回静注(1 編)、あるいは 10 mg/kg もしくは 5 mg/kg を単回静注(1 編)、あるいは 24 時間ごとに 3 回経口投与(投与量は記載なし)(1 編) するか、

インドメタシン 0.2 mg/kg を 12 時間ごと(8 編) ないし 24 時間ごと(2 編)3 回静注、あるいは 0.2 mg/kg を開始量として静注し 24・48 時間後に 0.1 mg/kg を静注(2 編)、あるいは 0.2 mg/kg を開始量として静注し、12・24 時間後に日齢 2-7 の場合 0.2 mg/kg を静注、日齢 8 以上の場合 0.25 mg/kg を静注(1 編)、あるいは 0.1 mg/kg を単回静注(1 編)、あるいは 12 時間ごとに 3 回静注(投与量記載なし)(1 編)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカムは投与開始後 1 週間の時点での動脈管開存率とした。

2 次アウトカムは死亡率、動脈管の再開存率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与率、動脈管閉鎖術施行率、人工呼吸器使用期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、気胸、肺高血圧症、肺出血、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、経管栄養が確立した時期、出生体重への復帰時期、乏尿(1ml/kg/h 未満)、治療後の血清/血漿クレアチニン値(mmol/L)、治療後の血清/血漿クレアチニン値(mmol/L)の増加、未熟児網膜症、敗血症、神経学的予後、入院期間などを調査した。

結果

計 740 症例からなる 15 編のランダム化比較試験を採用してメタ分析した。(メフェナム酸に関する研究は検索されなかった。)

イブプロフェン治療群はインドメタシン治療群と比して投与開始後 1 週間の時点の未熟児 PDA の頻度に統計学的な差異はなかった(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.78, 1.27]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.06, 0.06])。

治療後の血清クレアチニン値(加重平均差 -15.9 mmol/L, 95%信頼区間[-31.8, -0.04])と、乏尿の頻度(リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.09, 0.51]; リスク差 -0.12, 95%信頼区間[-0.18, -0.06]; NNT 8)に関してはイブプロフェン治療群がインドメタシン治療群と比較して統計学的に有意に低かった。

死亡率(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.44, 1.55])、

動脈管再開存(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.48, 3.38])、

動脈管閉鎖術の施行率(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.69, 1.65])、

人工呼吸管理期間(加重平均差 -1.96 日, 95%信頼区間[-4.97, 1.05])、

酸素投与期間(加重平均差 7.68 日, 95%信頼区間[-0.10, 15.47])、

肺出血(リスク比 1.23, 95%信頼区間[0.37, 4.10])、

肺高血圧(リスク比 3.53, 95%信頼区間[0.15, 81.11])、

日齢 28 の慢性肺疾患(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.37, 4.10])、

修正 36 週の慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.77, 2.10])、
脳室内出血(リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.44, 1.86])、
脳室周囲白質軟化症(リスク比 1.34, 95%信頼区間[0.66, 2.71])、
消化管穿孔(リスク比 0.19, 95%信頼区間[0.02, 1.51])、
消化管出血(リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.25, 3.70])、
経腸栄養が確立するまでの期間(加重平均差 -0.70 日, 95%信頼区間[-1.89, 3.29])、
出生体重への復帰時期(加重平均差 -0.18 日, 95%信頼区間[-2.59, 2.22])、
未熟児網膜症(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.42, 1.26])、
敗血症(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.75, 2.19])、
入院期間(加重平均差 -3.52 日, 95%信頼区間[-9.87, 2.83])
に関してはイブプロフェン治療群とインドメタシン治療群の間に統計学的な差異はなかった。

慢性肺疾患と肺高血圧に関しては、有意差はないもののイブプロフェン群で影響が大きい可能性が懸念された。

神経学的発達に関しては十分なデータが得られなかった。

3 研究 (69 人)ではイブプロフェン経口投与とインドメタシンを比較検討していたが PDA の頻度に関しては両者に統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.41, 95%信頼区間[0.68, 2.93]; リスク差 0.10, 95%信頼区間[-0.10, 0.30])。

結論

未熟児 PDA の治療としてのイブプロフェンとインドメタシンでは動脈管収縮効果に統計学的有意差を認めなかった。イブプロフェンはインドメタシンと比較して、乏尿や血清クレアチニン値上昇などの腎臓に関する副作用は少ない。統計学的有意差にはいたらなかったがイブプロフェン治療群でインドメタシンに比して慢性肺疾患や肺高血圧症のリスクは高い可能性が懸念され、今後の研究は望まれる。長期の神経学的予後については現時点では不明である。

コメント

15 編、740 症例と症例数の多いイブプロフェンとインドメタシンの比較研究であり、質の高いシステマティック・レビューである。

イブプロフェンはインドメタシンと比較して、動脈管に対する効果は同等だが、腎障害のリスクは少ないというエビデンスを示している。

イブプロフェンがインドメタシン療法について長期的予後に関しても優位性があるかの検討、慢性肺疾患の増加や重篤な肺高血圧の副作用を起こしうるかどうかに関しての研究が今後待たれる。

なお副作用に関するアウトカムは採用している研究数が少ない項目(人工呼吸器使用期間・4 編、酸素投与期間・3 編、肺出血・3 編、肺高血圧・1 編、脳室周囲白質軟化症・4 編、消化管穿孔・3 編、消化管出血・4 編、経腸栄養が確立した時期・4 編、出生体重に復帰時期・2 編、未熟児網膜症・3 編、乏尿・3 編、入院期間・2 編)があり更なる研究が待たれる。

また Aranda らの研究はインドメタシンとプラセボの比較であり CQ6 の PICO と合わないと考え除外した。

署名

田仲健一

書誌情報

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):285-91.

タイトル

未熟児 PDA の 1 歳までの臨床経過：インドメタシン療法の多施設無作為化試験の結果

目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン静注療法がもたらす副作用と修正 1 歳での死亡率、健康状態、神経学的発達に関して検討。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

1979 年 4 月から 1981 年 4 月までの間に、アメリカの 13 施設の新生児センターにて出生もしくは搬送された早産児。

対象患者

出生体重 1750g 以下の児　3559 例(除外症例　出生体重 500g 以下、先天奇形、染色体異常、生後 24 時間以内の死亡症例、日齢 14 を超えての研究施設への入院、両親から承諾が得られない場合)。

暴露要因(介入・危険因子)

Strategy 1：PDA を診断した時点でインドメタシンを初期量 0.2 mg/kg を静注。以後、生後 48 時間以内ならば 0.1 mg/kg、日齢 2-7 は 0.2 mg/kg、日齢 8 以降は 0.25 mg/kg を 12 時間間隔で初回も合わせて最大 3 回使用(閉鎖すれば途中で投与中止)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

Strategy 2：PDA を診断した時点でプラセボを静注(動脈管が閉鎖するまで最大 3 回静注)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合にインドメタシンを初期量 0.2 mg/kg を投与。以後、生後 48 時間以内ならば 0.1 mg/kg、日齢 2-7 は 0.2 mg/kg、日齢 8 以降は 0.25 mg/kg を 12 時間間隔で初回も合わせて最大 3 回使用(閉鎖すれば途中で投与中止)、その後

血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

Strategy 3： PDA を診断した時点でプラセボを静注(動脈管が閉鎖するまで最大 3 回投与)、その後血行動態に影響を及ぼす PDA を認めた場合は手術。

詳細は参考文献を参照(Gersony WM. J Pediatr. 1983;102(6):895-906.)

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正 1 歳までの累積死亡率、死亡原因、呼吸系疾患での入院回数、気管支炎での外来受診回数、1 歳時の肺に対する薬物治療、在宅酸素必要症例数、うっ血性心不全、ジギタリス／利尿薬使用、動脈管残存、筋緊張、けいれんに対する薬物治療、水頭症、Bayley Mental Index、Bayley Motor Index、腎障害での入院回数、血尿、蛋白尿、血清クレアチニン値、消化管疾患による入院回数、瘢痕性水晶体後線維症(未熟児網膜症)、斜視

結果

トライアル開始から修正 1 歳までの累積死亡率は 21%で 3 群間で有意差を認めなかった。

死亡原因としては肺機能障害が最も多かった。3 群間で死亡原因に関する統計学的有意差は認めなかった。

気管支炎で外来受診する頻度や肺に対する薬物治療や酸素を必要とする有病率に3群間で有意差を認めなかった。

うっ血性心不全での入院率、その他の心血管系の転帰におけるインドメタシン早期使用による差は見出されなかった。

有意差は認めなかったが Strategy 1(インドメタシン早期静注投与群)で Bayley スコアが低い傾向を認めた。

重度の瘢痕性水晶体後線維症(grade 4 もしくは 5)の有病率は Strategy 3 と比較して Strategy 1 で低値であったが、有意差は認めなかった(リスク比 0.152, 95%信頼区間 [0.019, 1.214]; NNT 17; p = 0.06)。

結論

今回の結果から、PDA に対して、まずは水分制限もしくは利尿薬を用いる通常の内科的治療を施した上で、動脈管が血行動態に影響を及ぼす場合、インドメタシンの投与を行っていくことを推奨する。そのような治療により約 3 分の 1 の児がインドメタシンを使用せずに動脈管が閉鎖し、残りの約 3 分の 2 の児もインドメタシンの使用により、約 70%が手術を回避できるだろう。

コメント

先の研究(Gersony WM. J Pediatr. 1983;102(6):895-906.)の追試研究。

インドメタシン早期投与群で 重度の瘢痕性水晶体後線維症の有病率が低い傾向にあったなど、インドメタシン使用に関する興味深い結果を報告している。

しかしながら、(1) 研究結果に有意差を認めていない状態でなぜ Strategy 2 を支持するような結論に至ったか、その経緯が不明、(2) インドメタシンの総使用量、初回投与開始時間に関する情報が欠けているなどの問題点が多い。

結論として、インドメタシン投与時期の違いによる 1 歳までの臨床経過に基づく効果判定は有意差を認めなかった。

署名

山本裕

書誌情報

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.

タイトル

新生児の呼吸窮迫症候群を合併する早産児における動脈管に対する、早期インドメタシン投与と晩期インドメタシン投与の比較

目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン治療の効果・副作用について早期投与と晩期投与を比較検討する。

研究デザイン

前方視的ランダム化比較試験、封筒法

セッティング

ベルギー、4 施設の NICU

対象患者

在胎 32 週未満で出生し、呼吸窮迫症候群に罹患し、心エコー上動脈管が開存している日齢 3 の早産児 380 例中、中等度～重度動脈管シャントがある 127 例(33%)が治療群にランダムに振り分けられた(早期治療群: n = 64 vs 晩期治療群: n = 63)。

暴露要因(介入・危険因子)

[1] 早期投与群:

日齢 3、インドメタシン 0.2 mg/kg/dose, 15min div., 12 時間毎, 計3回

日齢 7、呼吸管理を要し、動脈管で中等度～重度のシャントが持続する場合、同様のインドメタシン投与を繰り返す。

[2] 晩期投与群:

日齢 7、呼吸管理を要し、動脈管で中等度～重度のシャントが持続する場合

インドメタシン 0.2 mg/kg/dose, 15min div., 12 時間毎, 計 3 回

ただし、日齢 3～7 に呼吸管理設定(FIO_2 か MAP)が 10%後退した場合にはレスキューとして日齢 7 を待たずに同様のインドメタシン投与を行う。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖率、動脈管閉鎖術施行率、死亡率、罹患率(壊死性腸炎、腸管穿孔、頭蓋内出血、敗血症)、呼吸関連予後(慢性肺疾患罹患率(日齢 28 および修正 36 週)、呼吸管理日数(IMV,CPAP,酸素投与))

結果

【患者背景】

HFOV 施行(21/64 例 vs 11/63 例; p = 0.046)以外に臨床背景に両群間で有意差なし(出生体重、在胎週数、出生前インドメタシン・ステロイド投与、サーファクタント投与回数、平均気道内圧、吸入酸素濃度、頭蓋内出血罹患率)。治験開始時の心エコー所見については LA/Ao 比(1.56 ± 0.23 vs 1.43 ± 0.27; p = 0.010)以外に両群間で有意差なし(動脈管径、動脈管左右シャント最大流速、中等度もしくは重度のシャントを有する児の割合)。

【治療の有効性】

動脈管閉鎖率(日齢 6)は早期治療群で有意に高い(47/64 (73%) vs 28/63 (44%), p = 0.0008)

動脈管閉鎖率(日齢 9)も早期治療群で有意に高い(58/64 (91%) vs 49/63 (78%), p = 0.047)

早期治療群では治療抵抗性であった 16 例中 7 例が 2 クール目の投与を受けた。

晩期治療群では 35 例中 25 例がインドメタシン投与を受けた。

晩期治療群で 1 例のみレスキュー治療として日令 4 にインドメタシン投与を受けた。

動脈管閉鎖術施行率に有意差なし(4.8% vs 6.4%, p = 0.983)。

早期治療群では計 70 クールのインドメタシンが投与され、晩期投与群では計 26 クールの投与であった(p = 0.0001)。

【副作用】

乏尿(1 ml/kg/hr 以下)を呈した症例は早期治療群で有意に多かった(14 例/3 例; p = 0.01)。

死亡率および重度合併症罹患率(壊死性腸炎、腸管穿孔、頭蓋内出血、敗血症)に有意差なし。

最低一つの合併症を有する児の割合は早期治療群で有意に高かった(15 例/5 例; p = 0.017)

Logistic 回帰分析によりインドメタシン早期治療(p=0.041,OR 3.35, CI 1.05～10.66)、出生前インドメタシン投与(p=0.045,OR 3.60, CI 1.03～12.58)、出生体重(p=0.010,OR 0.09, CI 0.01～0.56)が重度合併症の independent significant factor であった。

【呼吸関連予後】

慢性肺疾患罹患率(日齢 28 および修正 36 週)、呼吸管理日数(IMV,CPAP,酸素投与)については両群間で有意差なし。しかし、在胎週数 28 週未満の児では晩期治療群の方が日令 3～8 の吸入酸素濃度(p = 0.013)および平均気道内圧(p = 0.003)が有意に低かった。このサブグループ解析において在胎週数、HFOV 施行率、LA/Ao 比および動脈管径について両群間で有意差

なし。

【動脈管閉鎖予測因子】

多重ロジスティック回帰分析により、日齢 6 における動脈管開存の independent significant factor は、

・ 晩期投与(オッズ比 9.28, 95%信頼区間[3.04, 28.36], p = 0.0001)、

・ 若い在胎週数(オッズ比 1.75, 95%信頼区間[1.32, 2.33], p = 0.0001)、

・ 動脈管径(オッズ比 2.77, 95%信頼区間[1.39, 5.50], p = 0.004)、

・ 日齢 3 の動脈管における左右シャント流速(オッズ比 4.00, 95%信頼区間[1.25, 12.5], p = 0.020)、

・ 母体インドメタシン投与後 48 時間以内の出生(オッズ比 4.05, 95%信頼区間[1.04, 15.71], p = 0.043)

であった。

生後 2 週での動脈管開存では、

・ 晩期治療(オッズ比 5.27, 95%信頼区間[1.56, 17.85], p = 0.008)、

・ 在胎週数(オッズ比 1.57, 95%信頼区間[1.17, 2.10], p = 0.003)、

・ 日令 3 の動脈管シャントの重症度(オッズ比 5.95, 95%信頼区間[1.83, 19.37], p = 0.003)

であった。

結論

在胎 32 週未満出生でサーファクタント投与・人工呼吸管理を要する未熟児では、インドメタシン早期投与は晩期投与に比べ、高い動脈管閉鎖率をもたらすが、副作用としての腎機能障害および重度新生児合併症の罹患率が増加し、呼吸管理に関して有意な差を認めなかった。

コメント

インドメタシンの効果、副作用について、早期および晩期投与を比較した多施設ランダム化比較試験。ランダム化は封筒法だが、統計学的検討は ITT に基づいている。心臓超音波検査施行者は治療内容を知らされずに評価している。

患者背景として HFOV 施行率および LA/Ao 比が両群間で差を認めたが、動脈管閉鎖率に関しては多変量解析を用いて検討されている。

著者も述べているように、これらの結果からはインドメタシンの早期投与は積極的に勧められない。ただし、より長期にわたる予後の検討も必要と考えられた。

署名

新津健裕

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？

書誌情報

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.

タイトル

PDA を有する早産児におけるインドメタシンの効果、及びその腎機能や尿中カリクレイン排泄への影響

目的

PDA を有する早産児においてインドメタシン(以下インドメタシン)投与が腎機能に与える影響、及びプロスタグランジンとレニン－アンギオテンシン系に密接に関連しているカリクレイン－キニン系への影響を調べる。

研究デザイン

Double-blind trial

セッティング

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

対象患者

PDA を有する早産児 21 例(Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. J Pediatr. 1981;98(1):137-45. の対象であるインドメタシン群 28 例、偽薬群 27 例のうちの 21 例)。

元々の群分けはランダム法(封筒法)で行われたが、連続する 10 例が両群に 5 例ずつ入るようにされていた。詳細は上記研究の構造化抄録を参照。

同研究の対象 55 例のうち本研究の 21 例が選ばれた過程は記載なし。

インドメタシン群 11 例、偽薬群 10 例。偽薬群 vs インドメタシン群で出生体重 1,134.3 ± 150.3 vs 1,395.2 ± 92.2 g、在胎期間 29.6 ± 0.7 vs 31.1 ± 0.6 とやや偽薬群で小さく未熟な傾向があるが、有意差なし。その他の周産期因子に両群間の有意差なし。

暴露要因(介入・危険因子)

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

主なアウトカム評価(エンドポイント)

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

結果

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

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

結論

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

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

コメント

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

署名

川瀬昭彦

書誌情報

Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003745.

タイトル

未熟児における無症候性 PDA に対するインドメタシン投与

目的

未熟児の無症候性 PDA においてインドメタシン治療は死亡率と罹患率を減らすか？

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

採用研究 3 編 除外研究 5 編

Mahony 1982 アメリカ(NHLBI) 臨床徴候による PDA 診断 n=49

Hammerman 1987 アメリカ(シカゴ大学) コントラストエコーによる PDA 診断 n=26

Weesner 1987 アメリカ(ノースカロライナバプテスト病院) コントラストエコーによる PDA 診断 n=27

対象患者

在胎 34 週未満の早産で、生後 24 時間以内の患児 672 例

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシンを経口または経静脈的に投与。

0.1-0.3 mg/kg/dose のインドメタシンかプラセボを 3 回、12～24 時間毎に投与。

対照群はプラセボもしくは無治療。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡率、入院中の死亡、CLD、ROP、IVH、Grade3 以上の IVH、脳内嚢胞病変、エコー診断された症候性 PDA、インドメタシン治療された PDA、動脈管閉鎖術、NEC、人工呼吸期間、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延)、入院期間、輸血を必要とした・必要としない出血、消化管穿孔、腎障害。

結果

IVH(全ての grade)： 2 編(Weesner 1987, Mahony 1982)で検討されており、それぞれの検討で両群に有意差は認めなかった。メタ分析でも同様であった。リスク比 1.21, 95%信頼区間[0.62, 2.37]。

NEC： 1 編(Mahony 1982)で検討されており、両群に有意差は認めなかった。リスク比 0.41, 95%信頼区間[0.05, 3.68]。

消化管穿孔・腎障害・出血性合併症を検討した研究はなかった。

サブグループ解析を行うには十分なデータがなかった。

結論

無症候性 PDA に対するインドメタシン投与で IVH・NEC の発症率に差は認められなかった。

コメント

- 研究数が少なく、いずれも古い研究である。
- 対象患者数の少ない研究が多い。

・ 検討項目が少ない。

署名

山口直人

書誌情報

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):1529-35.

タイトル

早産児における脳室内出血の予防を目的とした予防的イブプロフェン療法 ： 多施設ランダム化試験

目的

早産児の PDA に対するイブプロフェンの予防投与は脳室内出血の発症と重症化を防げるか。

研究デザイン

ランダム化比較試験、二重盲検。

封筒法でランダム化、割り付けはセンター化。

セッティング

イタリアにある 7 施設の NICU、研究期間は不明。

対象患者

在胎 28 週未満、生後 6 時間未満の児、155 名。

暴露要因(介入・危険因子)

イブプロフェンを生後 6 時間以内に 10 mg/kg、24 時間、48 時間後にそれぞれ 5 mg/kg 投与した群と同様に投与したプラセボ群。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

脳室内出血の有無と重症度。

他に、クレアチニン値、血小板数、尿量、水分量、出血傾向、症候性 PDA, PDA の結紮率、敗血症、BPD、壊死性腸炎、ROP, PVL の合併率、入院期間、死亡率について検討した。

結果

日齢 7 での IVH の発症に両群で差がなかった(p = 0.963、オッズ比 0.963, 95%信頼区間[0.475, 2.034])。

2 度～4 度の IVH の発症も両群で差がなかった(p = 0.652、オッズ比 0.866, 95%信頼区間[0.246, 3.050])。

治療開始後 24 時間、48 時間、日令 7 での IVH の発症率、重症度の比較においても差がなかった(全体: 19% vs 21%、25% vs 23%、26% vs 24%。 Grade2-4: 14% vs 13%、15% vs 12%、16% vs 13%)。

日齢 3 での PDA の有無はイブプロフェン群で有意に少なかった(p＝0.019)。敗血症(19% vs 6%)、BPD(21% vs 28%)、NEC(3% vs 3%)、ROP(42% vs 35%), PVL(4% vs 5%)、の合併率に差がなかった。入院日数、死亡率(19% vs 26%)に差がなかった。クレアチニン値が 1.5mg/dl を超えた率(4% vs 3%)、尿量、乏尿の頻度(9% vs 5%)、出血傾向の有無(14% vs 23%)、血小板数が 5 万/mm^3 未満の率(10% vs 8%)に両群で差がなかった。

結論

予防的なイブプロフェン投与は IVH の発症、重症化を防ぐには効果がなく、この目的での使用は推奨されない。イブプロフェン療法は動脈管閉鎖に対しては安全で効果的と言える。

コメント

患者背景として在胎週数が有意にイブプロフェン群で低い。

追跡期間が不明であり長期的な予後や副作用に関しては不明。

予防的なイブプロフェン投与は IVH の発症、重症化を防ぐのに効果はない。

短期的な副作用に関しては有意差がなかった。

署名

森丘千夏子

書誌情報

Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.

タイトル

早産児の生存率や罹患率予防のための、経静脈的インドメタシン療法

目的

早産児への予防的な経静脈的インドメタシン投与が PDA や脳室内出血(IVH)の罹患率や死亡率を減少させるかどうかを検討した。また、その介入による副作用の有無についても検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

アメリカ 12 編、アルゼンチン 1 編、イギリス 1 編、カナダ 1 編、メキシコ 1 編、タイ 1 編、

サウジアラビア 1 編、国際共同研究(カナダ、USA、オーストラリア、ニュージーランド、香港) 1 編。

対象患者

在胎 37 週未満の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

生後 24 時間以内のインドメタシンの経静脈的投与、対照群はプラセボあるいは無投与。

初期投与量は、 0.1 mg/kg(7 編、2011 名)と 0.2 mg/kg(12 編、858 名)。

2 回目と 3 回目投与量は 0.1 mg/kg が 14 編、 0.2 mg/kg が 4 編。

投与回数は 15 編で 3 回、他 1・4・5・6 回がそれぞれ 1 編。

投与間隔については 12 時間毎が 10 編、24 時間毎が 8 編。

投与時間の記載については 1 編の 5～10 分。

投与経路は全て静脈内投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

新生児死亡率、IVH、神経学的予後(脳性麻痺、聾、盲、発達遅延)、PDA、気胸、人工呼吸器使用期間、酸素依存期間、慢性肺疾患、壊死性腸炎、腎機能、出血、ROP、敗血症、入院期間。

結果

採用されたのは 19 編。

[1] 気胸: 2 群間に有意差なし(5 編 リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.50, 1.13])。

[2] 肺出血: 2 群間に有意差なし(4 編 n=1591 リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.66, 1.07])。有意差はないが、インドメタシン予防投与群に少ない傾向。

[3] IVH(all grades): 予防投与群で有意に減少(14 編 n=2532, リスク比 0.88, 95%信頼区間[0.80, 0.98], リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.08, -0.01]、NNT 25)。メタ分析で異質性あり(p = 0.01)。

[4] IVH(Grade3と4): 予防投与群で有意に減少(14 編 n=2588, リスク比 0.66, 95%信頼区間[0.53, 0.82])。 重症 IVH の減少は研究参加の前に IVH の存在ががスクリーニングされて除外されているということを示しているかもしれない。

[5] Grade1 IVH の進行: 2 群間に有意差なし(2 編 n=88, リスク比 0.80, 95%信頼区間[0.44, 1,47])。

[6] NEC: 2 群間に有意差なし(12 編 n=2401, リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.82, 1.46])。

[7] 消化管穿孔: 2 群間に有意差なし(1 編(TIPP) n=1571, リスク比 1.12, 95%信頼区間[0.71, 1.79])。

[8] 乏尿: インドメタシン予防投与群で有意に増加(8 編 n=2115, リスク比 1.90, 95%信頼区間[1.45, 2.47], リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.04, 0.08]、NNH 16)。

[9] クレアチニン値: 2 編(Ment)でクレアチニン値が 159 μmol/L より高くなった児の数も各々の群で報告されている。 1 編(Couser)ではクレアチニン値が 1.8 mg/dL 以上になった児

の数が報告されている。併せたメタ分析では２群間に有意差なし(4 編 n=618, リスク比 1.09, 95%信頼区間[0.47, 2.51])。
[10] 日齢 3 の平均 Na、K、Cr 値と最初の 4 日間の尿量: 1 編(Mahony)で2群間に有意差なし。
[11] 出生後 7 日間の平均血中 Na 値: 1 編(Vincer) 日齢 3、4 の Na 値がインドメタシン予防投与群で有意に高い。 1 編(Rennie) 日齢 1,2 の最大クレアチニン値がインドメタシン予防投与群で有意に高い。ナトリウム値は有意差なし。 1 編(Krueger) input/output ratio を指標にインドメタシン予防投与群において、投与後 24 時間に有意な尿量減少あり。投与後 24-48 時間には尿量の有意差なし。 1 編(Ment 1988) 臨床的に有意な腎機能異常なしと報告しているが、データ記載なし。 1 編(Bada) 血中クレアチニン、Na,浸透圧、尿量の統計学的有意な変化を示しているが、その差が異常ではない、すなわち臨床的重要性がないと言及している。
[12] 血小板減少: Ment らによる 3 編で 5 万/μL 未満になった症例数が報告されている。1 編(Couser)では 5 万/μL 以下になった症例数に差がないと報告されているが、血小板数測定が一律ではなく、主治医の判断で必要例のみ行われている。
メタ分析では 2 群間に有意差なし(4 編 n=618, リスク比 0.50, 95%信頼区間[0.11, 2.22])。
[13] 臨床的に過度の出血: ２群間に有意差なし (5 編 n=1776, リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.40, 1.38])。
[14] 敗血症: 2 群間に有意差なし(4 編 n=413, リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.56, 1.09])。

結論

インドメタシン予防投与群に有意差のあったもの: IVH 減少 尿量減少

コメント

・ TIPP study(n=1200 以上)が強い影響を持っている項目が多い。
・ インドメタシン予防投与により IVH が減少しているので、IVH の減少はもはやインドメタシンの副作用というだろうか。
・ 尿量減少は腎機能の指標となる検査値には影響しない。しかし、循環管理の面を考えると有意なものととらえた方が良いか。
・ IVH も肺出血も total の発生率がおそらく日本と比べて高い。
・ 敗血症はインドメタシン予防投与群に少なくなる可能性があるか(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.56,1.09])。

署名

山口直人

書誌情報

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.

タイトル

未熟児 PDA に対するインドメタシン療法の投与期間延長による効果

目的

未熟児 PDA に対するインドメタシン静注療法の投与期間を延長することが動脈管閉鎖率、副作用発現率に影響するかを検討する。

研究デザイン

システマティック･レビュー

セッティング

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

対象患者

臨床症状、心エコーで未熟児 PDA と診断された在胎 37 週未満の早産児。

暴露要因(介入･危険因子)

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

主なアウトカム評価(エンドポイント)

治療後の PDA 開存維持、再開存、再度のインドメタシン投与、手術施行

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

結果

5 研究の計 431 症例を採用。

[1] 壊死性腸炎: 長期投与群で有意に頻度が高い。(リスク比 1.87, 95%信頼区間[1.07, 3.27]; リスク差 0.08, 95%信頼区間[0.01, 0.15]; NNT 13)

[2] 尿量減少: 長期投与群で頻度が低い。(リスク比 0.27, 95%信頼区間[0.13, 0.6]; リスク差 -0.19, 95%信頼区間[-0.28, -0.09); NNT 5)

[3] 血清 Cr 上昇: 長期投与群で頻度が低い。(リスク比 0.51, 95%信頼区間[0.33, 0.77]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.23, -0.06]; NNT 7)

[4] 新生児死亡: 有意差なし。

[5] 修正 36 週の CLD: 有意差なし。

[6] IVH: 有意差なし。

結論

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

コメント

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

署名

青柳裕之、熊谷健

書誌情報

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):551-8.

タイトル

極低出生体重児の脳室内出血に対するインドメタシン予防投与

目的

極低出生体重児における重症(3,4 度)脳室内出血の発症予防のためのインドメタシン少量投与の有効性と合併症を調べる。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

オマーン Royal hospital の NICU。 1998 年 3 月から 2001 年 3 月までの 3 年間。

対象患者

出生体重 750-1250g の早産児。

除外対象：在胎 26 週未満、脳室内出血、重症仮死(5 分後 Apgar score<5)、染色体異常症、敗血症、凝固系異常、腎機能障害。

暴露要因(介入・危険因子)

出生後 6－12 時間以内に 0.1mg/kg のインドメタシンを 30 分かけて経静脈投与。脳室内出血を認めなければ、さらに 24 時間毎に 2 回投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 一次アウトカム: 脳室内出血発症。

[2] 二次アウトカム: 壊死性腸炎、症候性 PDA、出血のエピソード、腎機能障害、慢性肺疾患、死亡。

結果

対象 115 症例 インドメタシン群 56 例 vs コントロール群 59 例。

750-999g、1000-1250g で出生した 2 群にわけて検討。

・ 脳室内出血発症 両群で有意差なし。

・ 3,4 度の重症脳室内出血は 750-999g の超低出生体重児のインドメタシン投与群において有意に発症率が高かった(p = 0.03)。

・ 慢性肺疾患発症率はインドメタシン群で有意に高かった(p = 0.005)。

・ 超低出生体重児では脳室内出血以外の出血のエピソードもインドメタシン群で多かった (P = 0.04)。

・ PDA 発症率はインドメタシン群で低かったが、出生体重 1000-1250g の児においてしか有意差はなかった (p = 0.02)。

研究筆者の結論: インドメタシン予防投与は極低出生体重児において脳室内出血の防御にはならなかった。脳室内出血だけでなく、ほかの出血性疾患や慢性肺疾患の発症率も増加した。このデータに基づいてインドメタシンの使用を続けることは倫理的に正当ではないと考え、この研究は終了となった。

結論

投与方法、投与時間、投与量、研究対象など十分に参考になる研究である。しかしコントロールの脳室内出血、死亡率も本邦に比べ高く、このまま結果を採用するのは不適切と考えられる。

コメント

この研究以前の研究は、白人あるいはアフリカ系アメリカ人を対象としたデータであり、この研究はアジアンアラブの新生児を対象とした初めての研究として紹介されている。結果としては、これ以前の研究とは異なり、インドメタシン投与群において、脳室内出血、慢性肺疾患、出血性疾患の発症率が高くなっている。しかし、対象となった 26 週以上の超低出生体重児における死亡率が 38%(19/50)、脳室内出血発症率が 60%(30/50)と高率であり、また 26 週未満の早産児の蘇生を行っていないことなど、我が国とは医療水準が異なると考えられ、この結果をそのまま我が国にあてはめることはできないであろう。

署名

滝敦子、熊谷健

書誌情報

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.

タイトル

極低出生体重児の症候性 PDA 予防のためのインドメタシン投与

目的

極低出生体重児に対する経口インドメタシン予防投与が症候性 PDA の発症率を低下させるかどうかを調べる

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

Veterans General Hospital-Taipei の PICU。研究期間は、1988 年 8 月から 1989 年 4 月。

対象患者

出生体重 750-1500g で以下の条件を満たすもの、

血小板＞75,000/μl、クレアチニン＜1.5 mg/dl、appropriate for gestational age、凝固異常・先天異常がない。

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン 0.2 mg/kg(Taiwan Beer 1 ml に溶解)を、生後 24、36、60 時間の 3 回経口投与。コントロール群は生理食塩液 1ml を経口投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

症候性 PDA、脳室内出血、気管支肺異形成、一過性消化管出血、壊死性腸炎、乏尿、死亡。

血清電解質(Na、K)、血清 Cre 値、血清 BUN 値。

結果

対象症例数: インドメタシン群 15 症例、コントロール群 17 症例。

症候性 PDA はインドメタシン群で有意に低かった。インドメタシン群 2 例(14.3%)、コントロール群 9 例(56.3%), p＜0.05。

0－24 時間の水分投与量/尿量比はインドメタシン群で有意に高値であった(1.567 vs 1.127, p < 0.05)。

その他のアウトカムは、統計学的有意差なし。

インドメタシン投与群にのみ一過性乏尿を 1 例、一過性消化管出血を 2 例認めたが、統計学的な有意差はなかった。

結論

インドメタシンの経口投与での検討であり、経静脈投与と同じ検討はできない。しかし予防投与が、症候性 PDA 発症率を低下させることに関しては重要であろう。副作用についても症例数を増やしての検討が必要と考えられる。

コメント

症例数が少ないものの、予防的インドメタシン経口投与について報告された貴重な研究である。出生時の予防的インドメタシン経口投与が極低出生体重児の症候性 PDA 発症率を有意に低下させ、生後 24 時間以内の尿量の一時的な減少以外には臨床的に重要な副作用はみられなかったと報告されているが、症例数が少ないため、合併症の評価に関しては、更なる研究が必要と考えられる。とくに一過性消化管出血はインドメタシン群 2 例、コントロール群 0 例であり、症例数を増やした場合に有意差が出てくる可能性が考えられる。

署名

滝敦子、熊谷健

書誌情報

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. 2005;(4):CD003481.

タイトル

未熟児 PDA に対する治療的イブプロフェン療法

目的

早産児の症候性 PDA に対する治療としてのイブプロフェンの効果及び安全性を他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬(インドメタシン、メフェナム酸)と比較して検討した。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

ポーランド(1 編)、トルコ(1 編)、エジプト(1 編)、タイ(2 編)、スペイン(1 編)、イタリア(3 編)、イギリス(2 編)、チェコ(1 編)、台湾(1 編)、ベルギー(2 編)においてランダム化比較試験がなされており、単一施設研究 12 編、多施設研究 3 編であった。研究発行年は 1995-2007 年であった。

対象患者

日齢 28 未満の新生児期に臨床的もしくは心臓超音波検査で診断(15 編が心臓超音波検査で診断と明記)された PDA をもつ、在胎 37 週未満の早産児もしくは出生体重 2500g 未満の低出生体重児。

暴露要因(介入・危険因子)

イブプロフェン 10 mg/kg を開始量として静注もしくは経口投与し、24—48 時間後に 5 mg/kg を静注もしくは経口投与(10 編)、あるいは 10 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回経口投与(1 編)、

あるいは 10 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回静注(1 編)、あるいは 8 mg/kg を 24 時間ごとに 3 回静注(1 編)、あるいは 10 mg/kg もしくは 5 mg/kg を単回静注(1 編)、あるいは 24 時間ごとに 3 回経口投与(投与量は記載なし)(1 編)するか、

インドメタシン 0.2 mg/kg を 12 時間ごと(8 編)ないし 24 時間ごと(2 編)3 回静注、あるいは 0.2 mg/kg を開始量として静注し 24—48 時間後に 0.1 mg/kg を静注(2 編)、あるいは 0.2 mg/kg を開始量として静注し、12—24 時間後に日齢 2—7 の場合 0.2 mg/kg を静注、日齢 8 以上の場合 0.25 mg/kg を静注(1 編)、あるいは 0.1 mg/kg を単回静注(1 編)、あるいは 12 時間ごとに 3 回静注(投与量記載なし)(1 編)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカムは投与開始後 1 週間の時点での動脈管開存率とした。

2 次アウトカムは死亡率、動脈管の再開存率、治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与率、動脈管閉鎖術施行率、人工呼吸器使用期間、酸素投与期間、慢性肺疾患、気胸、肺出血、肺高血圧症、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、経管栄養が確立した時期、出生体重に復帰した時期、乏尿(1cc/kg/h 未満)、治療後の血清/血漿クレアチニン値(mmol/L)、治療後の血清/血漿クレアチニン値(mmol/L)の増加、未熟網膜症、敗血症、神経学的予後、入院期間などを調査した。

結果

計 740 例からなる 15 編のランダム化比較試験を採用してメタ分析した。(メフェナム酸に関する研究は検索されなかった。)

イブプロフェン治療群はインドメタシン治療群と比して投与開始後 1 週間の時点の未熟児 PDA の頻度に統計学的な差異はなかった(リスク比 0.99, 95%信頼区間[0.78, 1.27]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.06, 0.06])。

治療後の 72 時間の血清クレアチニン値(加重平均差 -8.2 mmol/L, 95%信頼区間[-13.3, -3.2])、治療後 72 時間の血清クレアチニン値の増加(加重平均差 -15.9 mmol/L, 95%信頼区間[-31.8, -0.04])と乏尿(< 1 cc/kg/h)の頻度(リスク比 0.22, 95%信頼区間[0.09, 0.51]; リスク差 -0.12, 95%信頼区間[-0.18, -0.06]; NNT 8)に関してはイブプロフェン治療群がインドメタシン治療群と比較して統計学的に有意に低かった。

死亡率(リスク比 0.82, 95%信頼区間[0.44, 1.54]; リスク差 -0.02, 95%信頼区間[-0.08, 0.04])、

新生児期の死亡率(日齢 28 or 30 まで) (リスク比 1.25, 95%信頼区間[0.52, 3.01]; リスク差 0.02, 95%信頼区間[-0.07, 0.11])、

動脈管再開存(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.48, 3.38]; リスク差 0.02, 95%信頼区間[-0.06, 0.10])、

動脈管閉鎖術の施行率(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.69, 1.65]; リスク差 0.01, 95%信頼区間[-0.04, 0.06])、

治療的シクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与率(リスク比 1.34, 95%信頼区間[0.71, 2.54];

リスク差 0.06, 95%信頼区間[-0.07, 0.19])、
人工呼吸管理期間(加重平均差 -1.96 days, 95%信頼区間[-4.97, 1.05])、
酸素投与期間(加重平均差 7.68 days, 95%信頼区間[-0.10, 15.47])、
肺出血(リスク比 1.23, 95%信頼区間[0.37, 4.10]; リスク差 0.02, 95%信頼区間[-0.09, 0.13])、
肺高血圧(リスク比 3.53, 95%信頼区間[0.15, 81.11]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[-0.09, 0.21])、
日齢 28 の慢性肺疾患(リスク比 1.22, 95%信頼区間[0.93, 1.59]; リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.03, 0.22])、
修正 36 週の慢性肺疾患(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.77, 2.10]; リスク差 0.05, 95%信頼区間[-0.05, 0.15])、
慢性肺疾患(日齢、修正週数不明)(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.58, 1.79]; リスク差 0.01, 95%信頼区間[-0.22, 0.23])、
脳室内出血(grade1-4)(リスク比 0.90, 95%信頼区間[0.44, 1.86]; リスク差 -0.02, 95%信頼区間[-0.13, 0.10])、
脳室内出血(grade3-4)(リスク比 1.19, 95%信頼区間[0.62, 2.29]; リスク差 0.02, 95%信頼区間[-0.05, 0.08])、
脳室周囲白質軟化症(リスク比 1.34, 95%信頼区間[0.66, 2.71]; リスク差 0.02, 95%信頼区間[-0.03, 0.07])、
消化管穿孔(リスク比 0.19, 95%信頼区間[0.02, 1.51]; リスク差 -0.10, 95%信頼区間[-0.20, 0.01])、
消化管出血(リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.25, 3.70]; リスク差 -0.00, 95%信頼区間[-0.08, 0.07])、
経腸栄養が確立するまでの期間(加重平均差 0.7 days, 95%信頼区間[-1.9, 3.3])、
出生体重復帰時期(加重平均差 -0.2 days, 95%信頼区間[-2.6, 2.2])、
未熟児網膜症(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.42, 1.26]; リスク差 -0.08, 95%信頼区間[-0.22, 0.06])、
敗血症(リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.75, 2.19]; リスク差 0.03, 95%信頼区間[-0.03, 0.08])、
入院期間(加重平均差 -3.5 days, 95%信頼区間[-9.9, 2.8])、
に関してはイブプロフェン治療群とインドメタシン治療群の間に統計学的な差異はなかった。
ただし慢性肺疾患(年齢制限なし=上述した慢性肺疾患に関する 3 つの項目の合計から経口イブプロフェン投与したデータを除いたもの) (リスク比 1.25, 95%信頼区間[0.98, 1.60]; リスク差 0.08, 95%信頼区間[0.00, 0.15])に関してはリスク差がボーダーラインであり、イブプロフェン治療群で影響が大きい可能性がある。
また壊死性腸炎(リスク比 0.63, 95%信頼区間[0.38, 1.03]; リスク差 -0.04, 95%信頼

区間[-0.08, 0.00])もリスク差がボーダーラインであり、インドメタシン治療群で影響が大きい可能性がある。またイブプロフェン群の児のうち 1 例に肺高血圧を認め、文献上も同様の報告があり注意が必要と考えられた。

神経学的発達に関しては十分なデータが得られなかった。

3 編の研究(69 例)ではイブプロフェン経口投与とインドメタシンを比較検討していたが PDA の頻度に関しては両者に統計学的有意差を認めなかった(リスク比 1.41, 95%信頼区間[0.68, 2.93]; リスク差 0.10, 95%信頼区間[-0.10, 0.30])。

結論

未熟児 PDA の治療としてのイブプロフェンとインドメタシンでは動脈管収縮効果に統計学的有意差を認めなかった。イブプロフェンはインドメタシンと比較して、乏尿や血清クレアチニン値上昇などの腎臓に関する副作用は少ない。統計学的有意差にはいたらなかったがイブプロフェン治療群でインドメタシンに比して慢性肺疾患、肺高血圧症のリスクは高い可能性が懸念され、今後の研究は望まれる。長期の神経学的予後については現時点では不明である。

コメント

15 編、740 例と症例数の多いイブプロフェンとインドメタシンの比較研究であり、質の高いシステマティック・レビューである。ただし二重盲検ができているのは 2 編のみであり、盲検化が不十分な研究が多かった。

2 次アウトカムに関しては検討した研究の母体数が少ない項目(人工呼吸器使用期間・4 編、酸素投与期間・3 編、肺出血・3 編、肺高血圧・1 編、脳室周囲白質軟化症・4 編、消化管穿孔・3 編、消化管出血・4 編、経腸栄養が確立した時期・4 編、出生体重復帰時期・2 編、未熟児網膜症・3 編、乏尿・3 編、入院期間・2 編)があり今後さらなる研究が待たれる。壊死性腸炎に関しては著者の結論に記載はなかったが, リスク差はボーダーラインであり、インドメタシン治療群はイブプロフェン治療群に比べて壊死性腸炎のリスクが高い可能性がある。

なお Aranda らの研究については副作用についての検討が本研究においてなされておらず除外した。

署名

田仲健一

書誌情報

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):267-70.

タイトル

極低出生体重児の PDA に対するインドメタシン療法

目的

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

研究デザイン

double blind trial(番号で無作為割り付け)

セッティング

ロンドンの NICU

対象患者

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

暴露要因(介入・危険因子)

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

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖、再開存、治療追加、手術、合併症、死亡数

結果

インドメタシン群 15 例、コントロール群 15 例

[1] 患者背景

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

[2] 治療効果

インドメタシン群: 早期閉鎖 13/15、再開存 6/13

コントロール群: 早期閉鎖 3/15

[3] 合併症

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

消化管出血: コントロール群 1 人

結論

インドメタシン群、コントロール群に合併症発生に有意差なし。

コメント

対象数が少なく、施設名、対象時期も不明。

経鼻胃管投与である。

署名

熊谷健

書誌情報

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):314-21.

タイトル

症候性未熟児 PDA に対する予防的イブプロフェン経口投与

目的

症候性未熟児 PDA の予防に対する、イブプロフェン経口投与の有効性と安全性を評価する。

研究デザイン

単盲検ランダム化比較試験(ブロックランダム化)

セッティング

2003 年 7 月～2004 年 4 月。クイーン・シリキット国立小児保健研究所新生児部門、タイ。

対象患者

在胎 28～32 週、出生体重 1500g 以下の未熟児。除外基準あり。

暴露要因(介入・危険因子)

24 時間毎に 10 mg/kg/dose のイブプロフェン懸濁剤を経鼻胃管より 3 回投与し、投与後 0.5 ml 蒸留水で後押しした。初回は出生後 4 時間以内に行われた。初回投与後 45 分以内に嘔吐があった際は、注入が安定するまで2回目を延期した。

コントロールはオレンジ色の澱粉懸濁剤を同様に投与した。直接ケアにあたる人員は盲検化されているが、エコーなどを評価する 1 人の新生児科医は割り付けを知っていると考えられる。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

症候性 PDA・無症候性 PDA

遷延性肺高血圧、気管支肺異形成、人工換気日数、酸素投与日数、未熟児網膜症、入院期間、生存率 、腹部膨満、経腸栄養困難、壊死性腸炎、経腸栄養開始日齢、full feeding 日齢、上部消化管出血、治療の必要な上部消化管出血、脳室内出血、BUN 値 、Cr 値 、凝固延長、血小板数

イブプロフェン薬物動態

結果

イブプロフェン群 22 例 vs コントロール群 20 例

脳室内出血: 2 群間に有意差なし (2/21 vs 4/19, p = 0.398)

遷延性肺高血圧: 発症例なし

腹部膨満: 2 群間に有意差なし (10/22 vs 6/20, p = 0.303)

経腸栄養困難: 2 群間に有意差なし (12/21 vs 8/20, p = 0.272)

経腸栄養開始日齢：イブプロフェン群で有意差をもって遅い（6.23 ± 4.7 日 vs 3.70 ± 1.69 日, p = 0.029)

壊死性腸炎：2 群間に有意差なし（8/21 vs 6/20, p = 0.585)

上部消化管出血：2 群間に有意差なし イブプロフェン群に多い傾向（12/22 vs 6/20, p = 0.196)

治療を要した消化管出血：2 群間に有意差なし（5/22 vs 4/20, p = 0.872)

日齢 1 の BUN 値(投与後 24 時間)：2 群間に有意差なし（12.22 ± 4.35 mg/dl vs 13.35 ± 4.15 mg/dl, p = 0.334)

日齢 3 の BUN 値(投与後 24 時間)：2 群間に有意差なし（15.14 ± 6.50 mg/dl vs 17.84 ± 13.65 mg/dl, p = 0.422)

日齢 1 のクレアチニン値(投与後 24 時間)：2 群間に有意差なし（0.82 ± 0.18 mg/dl vs 0.91 ± 0.22mg/dl, p = 0.211)

日齢 3 のクレアチニン値(投与後 24 時間)：2 群間に有意差なし（0.87 ± 0.17 mg/dl vs 0.86 ± 0.22 mg/dl, p = 0.883)

日齢 3 の凝固延長(PTT-INR,PT-INR,TT-INR)(投与後 24 時間)：2 群間に有意差なし(4/22 vs 2/20, p = 0.573)

日齢 1 の血小板数(投与後 24 時間)：2 群間に有意差なし（224,545.45 ± 64,680.70 vs 219,400 ± 50988.50, p = 0.778)

日齢 3 の血小板数(投与後 24 時間)：2 群間に有意差なし（185,590.91 ± 55,825.12 vs 184,368 ± 84,343.40, p = 0.957)

敗血症：イブプロフェン群 1 例死亡(coagulase negative staphylococcus）、コントロール群 1 例死亡

結論

有意差あり：経腸栄養開始日齢、開始基準は不明。full feeding に達した日齢は有意差なし。

62.8%が除外されている。除外基準は示されているが、除外群の詳細は不明。

サンプル数が少ない。特に上部消化管出血は症例数を増やしたらもっとはっきりしてくるか。

コメント

セッティングがタイの国立病院であり、医療レベルは大幅に異なる。

検討項目以外に副作用が出現した可能性がある。

経腸栄養開始についての基準が示されていない。full feeding に達する日齢は有意差なく、あまり意義はないものと考える。

経腸投与であり、上部消化管出血が多いのは関連があるかも。症例数を増やしたら関係がでるかもしれない。

署名

山口直人

書誌情報

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.

タイトル

早期産児または低体重出生児における PDA のイブプロフェンによる予防

目的

早産児の PDA に対して症状発現前にイブプロフェンを予防的投与する臨床的意義をインドメタシンをはじめとした他の COX 阻害薬の予防的投与と比較して検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

Van Overmeire の研究：ベルギーの 7 施設 415 例。

Dani の研究：イタリアの 2 施設 80 例。

De Carolis の研究：イタリアの 1 施設 46 例。

Gournay の研究：フランスの 3 施設の 3 次 NICU 131 例。

対象患者

37 週未満の早産児または 2500g 未満の低出生体重児

暴露要因(介入・危険因子)

動脈管予防のためにイブプロフェンを予防的に投与する。

投与方法は生後 2～24 時間以内に 10 mg/kg。投与後 24 時間と 48 時間に 5 mg/kg。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム: 生後 72 時間の動脈管開存率

2 次アウトカム: 死亡率、治療的 COX 阻害薬の投与率、動脈管閉鎖術施行率、人工呼吸器使用期間、酸素の有無、慢性肺疾患、気胸、肺高血圧症、Grade3 以上の脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、経管栄養が確立した時期、尿量、腎障害、未熟網膜症、敗血症、一酸化窒素吸入療法の有無、神経学的予後、入院期間、その他の副作用

結果

・気胸: 報告している研究なし。

・肺高血圧: 1 編 (Gournay)でイブプロフェン投与群(n = 65)のうち 3 例に、イブプロフェン投与後 1 時間以内に肺高血圧症が進行した。その 3 例は一酸化窒素に反応した。プラセボ群(n = 66)では起こらなかった。リスク比 7.11, 95%信頼区間[0.48,1.26]; リスク差 -0.02,

95%信頼区間[-0.06, 0.02]。

・脳室内出血: 4 編それぞれにおいて予防的イブプロフェン投与群と対照群で IVH 発症に有意差はなく、メタ分析(n = 672)でも統計学的有意差はなかった。メタ分析のリスク比 0.78, 95%信頼区間[0.37, 134.91]; リスク差 0.05, 95%信頼区間[-0.01, 0.10]。

・壊死性腸炎: 1 編(Gourney)でプラセボ群に NEC 発生が有意に多かった(リスク比 3.72, 95%信頼区間[1.09, 12.73])4 編のメタ分析では 2 群間における NEC 発症に有意差なし(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.53, 1.94]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.03, 0.03])。研究間に有意な異質性あり(p = 0.03, I^2 = 72.9%)。

消化管出血:1 編(Dani)で両群に有意差を認めなかった。リスク比 3.00 (95%信頼区間 0.13, 71.51), リスク差 0.03 (95%信頼区間 [-0.04, 0.09])

・消化管穿孔(X-p 上 free air): 1 編(Gouney)で両群に有意差を認めなかった。リスク比 5.08, 95%信頼区間[0.61, 42.28]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[-0.01, 0.13]。

・治療後の尿量: 2 編(Dani, Van Overmeire)で検討されており、それぞれの検討で両群に有意差は認めなかった (加重平均差 -0.07 ml/kg/hr, 95%信頼区間[-0.32, 0.17])。De Carolis の研究では、日齢 3 の尿量の中央値はイブプロフェン投与群 3.3 (1.3-4.6) ml/kg/hr で対照群 2.3 (1.1-4.9) ml/kg/hr であった。

・腎合併症(1ml/kg/hr 未満の尿量減少):Gourney の研究では、リスク比 1.08, 95%信頼区間 [0.59, 2.00]; リスク差 0.02, 95%信頼区間 [-0.13, 0.16]。また Van Overmeire の研究では、乏尿を 0.5ml/kg/hr と定義し、イブプロフェン群に有意に乏尿が多かった。リスク比 1.54, 95%信頼区間 [1.01, 2.34]; リスク差 0.08, 95%信頼区間 [0.00, 0.15] 有意差の有無の境界上)。以上の 2 編の研究を合わせると, リスク比 1.38, 95%信頼区間[0.98, 1.96]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.00, 0.13]で、統計学上は境界線上である。

・血中クレアチニン値: 2 編(Dani, Van Overmeire)で検討されている。Van Overmiere ではイブプロフェン予防投与群で日齢 3 のクレアチニン値が有意に上昇していた。一方、Dani では両群に有意差は認めなかった。メタ分析ではイブプロフェン予防投与群で日齢3のクレアチニン値が有意に上昇していた。加重平均差 0.13 mg/dL, 95%信頼区間[0.08, 0.17]。しかし異質性あり(p = 0.02、I^2 = 80.4%)。De Carolis では日齢 3 のクレアチニン値の中央値はイブプロフェン投与群 1.3 (0.8-1.7) mg/dL で対照群 1.2 (0.8-1.5) mg/dL であった。レビュワーが設定したアウトカムとは違うが、Gournay では「クレアチニン値が 140 μmol/L (1.6mg/dL) より 1 回以上高いエピソード」について報告している。そのリスク比 1.44, 95%信頼区間[1.00, 2.08]; リスク差 0.18, 95%信頼区間[0.01, 0.34]; NNH 6。

・敗血症(臨床徴候と血培等での細菌の検出): 1 編(De Carolis)で両群に有意差を認めなかった(リスク比 1.00, 95%信頼区間[0.07, 15.04]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.12, 0.12])。

・敗血症の疑い: 報告されていない。

・重症低酸素血症のエピソード: 1 編の研究(Gourney)。リスク比 1.89, 95%信頼区間

[0.80, 3.59]; リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.04, 0.23]。

その他の副作用については 4 編とも記載がなかった。

サブグループ解析は行われなかった。

メフェナム酸を予防投与するランダム化比較試験はなかった。

結論

イブプロフェン投与群で乏尿が有意に多かったという報告が 1 編あるが、他の研究では有意差なし。

血中クレアチニン値はメタ分析で有意にイブプロフェン投与群に高いが、加重平均差は 0.13 mg／dL で異質性もあり、臨床的意義には乏しい。

1 編の研究でイブプロフェン投与後 1 時間以内に肺高血圧が増悪して一酸化窒素吸入を要した。

気胸、脳室内出血、壊死性腸炎、消化管出血、消化管穿孔、治療後尿量、敗血症、重症低酸素血症については、有意差なし。

コメント

Van Overmeire の研究は、症例数が際立って多く、メタ分析において他の研究は引っ張られている印象。

尿量・クレアチニン値ともに臨床的意義は薄い印象。

肺高血圧の増悪は副作用として採用されるべきかも知れないが、システマティック・レビューでは有意差がない。この内容はランダム化比較試験ではなくケースシリーズとして研究になっている。

署名

山口直人

書誌情報

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.

タイトル

RDS を合併する早産児の PDA に対するインドメタシン早期・晩期投与の比較

目的

早産児 PDA に対するインドメタシン治療の効果・副作用について早期投与・晩期投与を比較検討する。

研究デザイン

前方視的ランダム化比較試験、封筒法。

セッティング

ベルギーの 4 施設の NICU

対象患者

在胎 32 週未満で出生。RDS を罹患、心エコーで PDA が確認された日齢 3 の早産児 380 例。このうち、中等～重度の動脈管の短絡血流が認められる 127 例(33%)を早期治療群 64 例、晩期治療群 63 例にランダムに振り分けた。

暴露要因(介入・危険因子)

早期治療群: 日齢 3 にインドメタシン 0.2 mg/kg/dose を 15 分で div。12 時間毎に計 3 回投与。日齢 7 に呼吸管理を要し、中等以上の動脈管の短絡血流が存在する場合同様のインドメタシン投与を繰り返す。

晩期治療群: 日齢 7 にインドメタシン 0.2 mg/kg/dose を 15 分で div。12 時間毎に計 3 回投与。ただし、日齢 3～7 に呼吸管理設定(FiO2 か MAP)が 10%以上悪化した場合にはレスキュー目的で日齢 7 までにインドメタシン治療を行う。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管閉鎖率, 動脈管閉鎖術施行率、死亡率、(NEC、腸管穿孔、IVH、敗血症)罹患率、呼吸関連(CLD 罹患率(日齢 28 および修正 36 週)、呼吸管理日数(IMV、CPAP、酸素投与))

結果

[1] 患者背景

HFOV 施行率(21 例 vs 11 例; p = 0.046)以外に両群間に有意差なし。

[2] 治療開始時

心エコーでの LA/Ao 比(1.56 ± 0.23 vs 1.43 ± 0.27, p = 0.010)以外に有意差なし。

[3] 治療有効性

日齢 6 の動脈管閉鎖率: 早期治療群で有意に高い(73% vs 44%, p = 0.0008)。

日齢 9 の動脈管閉鎖率: 早期治療群で有意に高い(91% vs 78%, p = 0.047)。

動脈管閉鎖術施行率: 有意差なし(4.8% vs 6.4%, p = 0.983)。

インドメタシン投与回数: 早期投与群で有意に多い(70 クール vs 26 クール, p = 0.0001)。

[4] 副作用

乏尿(1 ml/kg/hr 以下):早期治療群で有意に多い(14 例 vs 3 例, p = 0.01)。

死亡率: 有意差なし。

重度合併症罹患率(NEC、腸管穿孔、IVH、敗血症): 有意差なし。

最低一つの合併症の罹患: 早期治療群で有意に多い(15 例 vs 5 例, p = 0.017)。

結論

在胎 32 週未満出生でサーファクタント投与、人工呼吸管理を要する早産児では、インドメタシン早期投与は晩期投与に比べ動脈管閉鎖率が高い。副作用として腎機能障害・重度新生児合併症の罹患率が増加する。

コメント

インドメタシンの早期投与は積極的には勧められない。ただし、より長期にわたる予後の検討も必要。

署名

新津健裕、熊谷健

書誌情報

Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. J Pediatr. 1981;98(1):137-45.

タイトル

未熟児 PDA におけるインドメタシン静注投与の検討

目的

インドメタシン静注療法の動脈管閉鎖率、有害事象、死亡率への影響を検討する。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

Cook Country Hospital(米国)

対象患者

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

暴露要因(介入・危険因子)

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

主なアウトカム評価(エンドポイント)

投与 24 時間後に「治療成功」「治療失敗」に分ける。

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

失敗 → 成功に当てはまらない症例全て

副作用: 痙攣、発疹、嘔吐、腹部膨満、血尿、血便の有無、眼底検査。薬剤投与後 24、48、72 時間後の尿量、Na、K、Cl、HCO^{3-}、Ca、Cr、Bil、GOT、GPT、BUN, PT、APTT、CBC を評価。

結果

[1] 患者背景

院内出生 356 名のうち 71 名(20%)が PDA の心雑音を聴取し、研究の対象となったのが 47 名。その他、研究対象となった 13 名が院外から転院してきた。60 名のうち 5 名が除外され、最終 55 名をインドメタシン群 28 名、プラセボ群 27 名に分けた。周産期背景に有意差なし。

[2] 副作用

・ 平均尿量、血清 Na 濃度: 投与後 24、48 時間でインドメタシン群が有意に低値。一過性で 72 時間後には有意差なし。

・ インドメタシン群内での検討: 投与 24 時間後の尿量は投与前より有意に減少(47.9 ± 24.8 ml/kg/day vs 77.6 ± 29.0 ml/kg/day, $p < 0.01$)。

・ インドメタシン群内での検討: 投与 24 時間後の血清 Na 濃度は投与前より有意に低値 (134.4 ± 2.3 mEq/l vs 139.9 ± 4.5 mEq/l, $p < 0.05$)。

・ インドメタシン群内での検討: 投与 24 時間後の血清 K 濃度は投与前より有意に高値 (6.42 ± 2.7 mEq/l vs 5.59 ± 0.21 mEq/l, $p < 0.05$)。

・ NEC 発症率は有意差なし(3/28 vs 2/27)。

・ 死亡率は有意差なし。

結論

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

コメント

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

署名

横山岳彦、熊谷健

書誌情報

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):171-7.

タイトル

未熟児 PDA におけるインドメタシン療法後の血中グルコース減少

目的

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

研究デザイン

二重盲検化ランダム化比較試験 (封筒法,ブロックランダム化)

セッティング

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

対象患者

PDA を有する早産児 47 例

文献［Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus: a double-blind controlled study. J Pediatr. 1981;98(1):137-45.］の対象: インドメタシン群 28 例、コントロール群 27 例 のうち、血糖測定が行われた 47 例。元研究の対象群は封筒法によるランダム化。連続する 10 例を 5 例ずつ各群に振り分けている。詳細は上記研究を参照。

暴露要因(介入・危険因子)

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

主なアウトカム評価(エンドポイント)

血糖測定: Oxygen rate method (Beckman glucose analyzer-2)により測定。

薬剤投与前・投与後 24、48、72 時間で血糖値を測定。

結果

対象 47 例、コントロール群 22 例、インドメタシン群 25 例

背景因子に有意差はなし。

治療前と治療後 72 時間の血糖: 両群間で有意差なし。

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

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

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

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

結論

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

コメント

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

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

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

署名

佐久間理奈

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？

書誌情報

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):1074-8.

タイトル

早期母乳栄養の許容量は未熟児 PDA に対するインドメタシンによる影響をうけない

目的

症候性 PDA を来たした早産児において、インドメタシン治療が、経腸栄養の許容量を低下させるかどうかを検討した。

研究デザイン

単一施設での retrospective study

セッティング

1997 年 1 月-1999 年 6 月にスウェーデンの Lund 大学病院に入院した 29 週未満の早産児 114 名での検討。

対象患者

114 名中、先天異常、日齢 7 までの死亡、日齢 8 以降にインドメタシンを投与された児を除いた 91 名を対象とした。41 名が 1 回以上インドメタシンを投与されていたが、非投与の 50 名と比較すると週数が有意に小さかった(26.1 週 vs 27.0 週)ため、週数をマッチさせた 32 名ずつを抽出した。

暴露要因(介入・危険因子)

日齢 7 までに症候性 PDA をきたした児に、インドメタシンを投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

日齢 1 から 7 での経腸栄養量、NEC 発症率、腸管穿孔、インドメタシン投与前後 12 時間での

残乳量、授乳量、full enteral feeding に到達した日齢、修正 36 週の体重、修正 36 週での酸素投与率

結果

・ 日齢 7 での経腸栄養量: 投与群 64 ml/kg/d vs 非投与群 76ml/kg/d, P = 0.23

・ NEC 発症率: 投与群 2 人 vs 非投与群 2 人, P = 1.00

・ 腸管穿孔: 両群とも発症なし

・ インドメタシン投与前後 12 時間での残乳量、授乳量: 1 回投与群(32 名)、2 回投与群(22 名)ではいずれも有意差なく、3 回投与群(12 名)のみ、投与前後の授乳量に有意差あり(21.9 ml vs 25.9 ml, P = 0.04)。

・ full enteral feeding に到達した日齢: 投与群 25 日 vs 非投与群 24 日, 有意差なし

・ 修正 36 週の体重: 投与群 1995g vs 非投与群 2080g, 有意差なし

・ 修正 36 週での酸素投与率: 投与群 13/32 人 vs 6/32 人, P = 0.08

(注: 1 回あたりの残乳が 1-2 ml/回以下で、NEC を疑う臨床所見がなければ、24 時間ごとに注入量を増量するルチーンとの記載あり。)

結論として、

(1) 重症の早産児に最初の数時間で経腸栄養を開始することは安全である。

(2) インドメタシン投与群でもコントロール群と同様に経腸栄養を許容できる。

(3) インドメタシン治療中でも経腸栄養を継続できる。

ことが示唆された。

結論

本研究は、未熟児 PDA に対してインドメタシン治療を行っても、治療の必要がなかった群同様の経腸栄養量を確保できることを示し、同治療施行中に経腸栄養を中止する必要がないことを示唆した。壊死性腸炎発症の危険性については症例数が少なく、研究のデザインが選定の基準に合致していなかったことから、結論を出すことはできない。

コメント

本研究はインドメタシン投与中の経腸栄養継続が壊死性腸炎発症へ与える影響を評価する直接の根拠とはならない。しかし、他の研究で、早期授乳(特に母乳)は、経腸栄養確立・壊死性腸炎予防に有効であり、早期経腸栄養確立は神経発達を改善することが既に示されていることから、経腸栄養を根拠なく遅延させることはむしろ有害であると思われる。現時点ではインドメタシン投与中に一律に経腸栄養を中止しないとする方針は、対象となる児に対して利益が大きいと考えた。

署名

古畑律代

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？

書誌情報

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):F81-7.

タイトル

呼吸障害を有する早産児において、動脈血酸素飽和度の変化が血行動態に及ぼす影響

目的

呼吸障害を有する早産児で、短時間の動脈血酸素飽和度の変化が血行動態に及ぼす影響を明らかにする。

研究デザイン

横断研究

セッティング

イギリスとドイツにおける多施設研究。

対象患者

呼吸障害を有する18名の早産児(在胎週数28-36週、平均31.2週。出生体重800-2990g、平均1721g)。全例、強心剤とインドメタシンの投与は受けていない。

暴露要因(介入・危険因子)

15 例において、SaO2: 84-88%に調整した後に、吸入酸素濃度を増加させて SaO2: 95-97%に変化させた。その後、10 例において更に吸入酸素濃度を増加させ、10~15 分間 SaO2: 100%に変化させた。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管における左右短絡血流速度

結果

SaO2: 84-88%から95-97%に変化させた際に、3例(20%)で明らかな肺動脈圧の低下を認め、動脈管における左右短絡血流速度が 1.2 m/s から 1.4 m/s に有意に増加した(p = 0.007)。1例で動脈管が完全に閉鎖し、2例で収縮を認めた。

SaO2: 95-97%から100%に変化させた際に、5例(50%)で明らかな肺動脈圧の低下を認め、動脈管における左右短絡血流速度が1.7 m/sから2.2 m/sに有意に増加した(p = 0.01)。4例で動脈管の収縮を認めた。

結論

酸素飽和度を増加させることにより、肺血管拡張よりも動脈管収縮のほうが優位であったとの結

論であるが、対象患者数が少なく横断研究である点や、短時間の血行動態変化を観察したのみで最終的な閉鎖の有無には言及していない点から、酸素飽和度を高めに管理することは推奨できない。

コメント

本研究においては、酸素飽和度を増加させることにより肺血管拡張よりも動脈管収縮のほうが優位であったとの結論であるが、最終的な閉鎖の有無には言及しておらず、また酸素投与に伴う未熟児網膜症の発症頻度等の合併症に関しても考慮されていないので、酸素の増量を積極的に奨める根拠とはならない。

署名

大橋敦

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？

書誌情報

Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000503.

タイトル

早産児疾患および死亡の予防のための水分制限と水分制限なしの比較

目的

早産児の出生後体重減少および脱水、PDA、NEC、BPD、頭蓋内出血、死亡のリスクにおける水分投与量の影響を調べること。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー(封筒法および非盲目臨床試験)

セッティング

1980-2000 年に発行された 5 編。研究された国は米国(2 編)、英国(1 編)、フィンランド(1 編)、ドイツ(1 編:ドイツ語)であった。全て病院規模による研究であった。

対象患者

[1] 在胎 37 週以下の早産児

[2] 出生体重、症例数、水分投与量変更の期間

Bell et al.: 751-2000g、170 人。少なくとも生後 72 時間以前から日齢 30 まで。

Kavvadia et al.： 1500g 以下、168 人。生後 6 時間以内に人工呼吸管理を要した症例に限定し、日齢 7 まで。

Lorenz et al.： 750-1500g、88 人。日齢 5 まで。

Tammela et al.： 1751g未満、100 人。少なくとも生後 24 時間以前から日齢 28 まで。

von Stockhausen et al.： 早産児 56 人(5 人が IPPV、6 人が CPAP 管理)。日齢 3 まで。

暴露要因(介入・危険因子)

水分投与量の変更： 水分制限群 vs 水分制限なし群 に割り当て

[1] Bell et al.

・ 出生体重 751g～2000g を 250g毎に区切り、日令 3～30 の水分投与量を決定。

・ low-volume 群の水分投与量は、尿量、便中水分量、不感蒸泄量、発育に必要な量により決定。光線療法時は不感蒸泄量が 40～50%増加するため、水分投与量を増加。

・ high-volume 群の最低水分投与量 > low-volume 群の最大水分投与量 + 20 ml/kg/day

・ 平均水分投与量： high-volume 群 169 ± 20 ml/kg/day vs low-volume 群 122 ± 14 ml/kg/day

[2] Kavvadia et al.

・ restricted intake 群の水分投与量は liberal 群より 20-40ml/kg/day 少ない。

・ 全体として、restricted intake 群の水分投与量は liberal 群より 11%少なかった。

・ restricted intake 群： 日齢 1 40 ml/kg/day 、日齢 2 40 - 60 ml/kg/day、日齢 3 70 ml/kg/day、日齢 4 90 ml/kg/day、日齢 5 110 ml/kg/day、日齢 6 130 ml/kg/day、日齢 7 150 ml/kg/day

・ liberal 群：日齢 1 70ml/kg/day、日齢 2 90ml/kg/day、日齢 3 110ml/kg/day、日齢 4 120 日齢 5 140ml/kg/day、日齢 6-7 150ml/kg/day

[3] Lorenz et al.

・ restricted water intake 群は、3-5%/day および最大 15%の体重減少まで許容し管理。65-70 ml/kg/day で開始し、日齢 5 で 80 ml/kg/day まで増加。

・ liberal water intake 群は、1-2%/day および最大 10%の体重減少まで許容し管理。80 ml/kg/day で開始し、日齢 5 で 140 ml/kg/day まで増加。

[4] Tammla et al.

・ dry 群： 日齢 1 50ml/kg/day 、日齢 2 60ml/kg/day、日齢 3 70ml/kg/day、日齢 4 80ml/kg/day、日齢 5 90ml/kg/day、日齢 6 100ml/kg/day、日齢 7 120ml/kg/day、以後 150ml/kg/day

・ control 群： 日齢 1 80 ml/kg/day、日齢 2 100 ml/kg/day、日齢 3 120 ml/kg/day、日齢 4-7 150 ml/kg/day、以後 200 ml/kg/day

[5] von Stockhausen et al.

・ low volume 群： 28 人(平均 2.0 kg、在胎 34.6 週) 60 ml/kg/day

・ high volume 群： 28 人(平均 1.9 kg、在胎 34.2 週) 150 ml/kg/day

主なアウトカム評価(エンドポイント)

水分制限による体重減少率、および脱水、PDA、NEC、BPD、頭蓋内出血、死亡のリスクの増減

結果

[1] 体重減少率

計 326 人からなる 3 編をメタ分析した。 水分制限により体重減少率は、加重平均差 1.94% of BW, 95%信頼区間[0.82, 3.07]と有意に増加。

[2] 脱水

計 258 人からなる 2 編をメタ分析した。水分制限により脱水のリスクはリスク比 2.43, 95%信頼区間[0.71, 8.28]; リスク差 0.04, 95%信頼区間[-0.01, 0.09]と増加傾向はあるが有意差なし。

[3] PDA

計 526 人からなる 4 編をメタ分析した。水分制限により PDA 発症のリスクは、リスク比 0.52, 95%信頼区間[0.37, 0.73]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.21, -0.07]; NNT 7。

[4] NEC

計 526 人からなる 4 編をメタ分析した。水分制限により NEC 発症のリスクは、リスク比 0.43, 95%信頼区間[0.21, 0.87]; リスク差 -0.05, 95%信頼区間[-0.09, -0.01]; NNT 20。

[5] BPD

計 526 人からなる 4 編をメタ分析した。水分制限により BPD 発症のリスクは、リスク比 0.85, 95%信頼区間[0.63, 1.14]; リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.11, 0.03]と減少傾向はあるが有意差なし。

[6] 頭蓋内出血

計 356 人からなる 3 編をメタ分析した。水分制限により頭蓋内出血発症のリスクは、リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.48, 1.14]; リスク差 -0.06, 95%信頼区間[-0.13, 0.02]と減少傾向はあるが有意差なし。

[7] 死亡

計 582 人からなる 5 編をメタ分析した。水分制限により死亡のリスクは、リスク比 0.81, 95%信頼区間[0.54, 1.23]; リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.08, 0.03]と減少傾向はあるが有意差なし。

結論

水分制限により、NEC および PDA 発症のリスクは有意に軽減する。BPD、頭蓋内出血、死亡については有意差を認めなかった。しかし、今回の対象患者に超低出生体重児がほとんど含まれておらず、今後の研究の課題である。

コメント

COX 阻害薬使用が明記されておらず対象患者が在胎 37 週以下の早産児であることより、CQ10 の PICO と合致しない。PDA に関し本研究では、早産児における水分投与量の差と PDA 発症のリスクの関係のみが示された。研究デザインが封筒法および非盲目臨床試験であり、本研究の信頼性は下がる。また、対象患者に超低出生体重児がほとんど含まれておらず、研究結果が不十分である。さらに、水分投与量の設定および投与期間が各研究で異なり、水分制限なし群の水分投与量は日本の現状を考えると過剰投与であると思われる。

従って本研究より、未熟児動脈管開存治療のため COX 阻害薬使用中における投与水分量の一律制限の効果の是非を論じることは困難である。

署名

増本健一

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？

書誌情報

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.

タイトル

インドメタシンで治療した早産児の腎機能障害予防に対するドパミン投与と無治療の間の比較

目的

[1] 第一目的: 早産児へのインドメタシン治療の腎副作用に対して、ドパミン投与に改善効果が認められるかを検証する。ドパミン投与をすることで脳障害、死亡率、動脈管閉鎖失敗率の頻度を上昇させないということも考慮に入れる。

[2] 第二目的: ドパミン投与の効果を次の 2 つのグループにて検証する。脳室内出血に対するインドメタシン予防投与を受けた患者群と PDA の治療としてインドメタシンが投与された患者群。

研究デザイン

システマティック・レビュー(ランダム化比較対照試験あるいは準ランダム化比較対照試験を対象)

セッティング

33 例はスイスの大学こども病院(University Children's Hospital Zurich)、16 例はハンガリーの大学病院(Semmelweis University Medical School)、36 例はカナダの大学病院 2 施設(McMaster University Medical Centre, chedoke-McMaster Hospitals, and

University of Manitoba)。

対象患者

生後一か月以内に PDA の治療目的か、もしくは脳室内出血に対する予防投与でインドメタシンを投与された 36 週以下の早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

ドパミン投与と無治療の比較。ドパミン投与の開始はインドメタシン治療の前、同時、後のいずれでも対象として考慮された。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

[1] 一次アウトカム: 退院前の死亡率、III 度か IV 度脳室内出血の合併、嚢胞性脳室周囲白質軟化症の合併、腎不全(1 ml/kg/h 以下の乏尿か、40 μmol/l 以上のクレアチニンの上昇)

[2] 二次アウトカム: 消化管出血の合併、消化管穿孔の合併、壊死性腸炎の合併、脳血流(有効な方法による評価のもと: 例 Near Infra-Red Spectroscopy)、心拍出量(有効な評価方法による: 例 ドップラー超音波検査)、尿量と腎機能(クレアチニン値やナトリウム排泄率)、血清サイロキシンの低下(研究介入の一週間以内に-2SD 以下)

結果

ドパミン投与は退院前の死亡率、重症脳室内出血の合併、脳室周囲白質軟化症の合併、腎不全などの一次アウトカムを含む重要なアウトカムに対して、結果というものがなかった。脳血流、心拍出量、消化管合併症、内分泌的障害性の二次アウトカムに対しては、ドパミン投与の効果を検討する十分な研究はなかった。

腎機能: 3 編の研究に腎機能の二次アウトカムに関してデータが検出された。ドパミン投与はわずかながら尿量増大に関係がある(加重平均差 0.68 ml/kg/h, 95%信頼区間[0.22, 1.14]; n = 69)。ドパミン投与の効果は血清クレアチニンに対してはなかった(加重平均差 2.04 μmol/l, 95%信頼区間[-17.90, 21.97]; n = 59)。ナトリウム排泄率に対してドパミン投与は効果を示さなかった(加重平均差 0.47%, 95%信頼区間[-0.74, 1.68]; n = 69)。Baenzigerらによると乏尿(尿量 1 ml/kg/h 以下)の頻度はドパミン投与によって影響をうけたということを示さなかった(リスク比 0.73、95%信頼区間[0.35, 1.54])。臨床的に重要な腎障害性はどの研究においても報告されていなかった。

動脈管閉鎖: ドパミン投与が動脈管の閉鎖率に影響を及ぼすという証拠はなかった(リスク比 1.11, 95%信頼区間[0.56, 2.19])。

結論

このシステマティック・レビューでは結論として以下のように記載されている。

・ 臨床への示唆: 3 編のランダム化比較試験から、ドパミンの使用はインドメタシンで治療された早産児の腎機能障害を予防するという証拠は見つからなかった。

・ 研究への示唆: さらなる研究が行われるべきであり、重大なアウトカムが検討されるべきであり、また十分な母集団が検討されるべきである。

また、このシステマティック・レビューでは研究の欠点が以下のように記載されている。

・ 3 編のランダム化比較試験を合わせても 75 例しか検討されていない小さな規模の研究であること。
・ 重大なアウトカムを報告していない。
などの理由により、ドパミンの効果を検証するのには限られたものである。
更に、このシステマティック・レビューで採用された 3 編のランダム化試験の各々に欠点が多い印象があった。
以上より、ドパミンの腎機能改善効果に関して、このシステマティック・レビューの結論自体にも科学的根拠が乏しく、信憑性は低いと考えるべきだと言える。

コメント

検討された 3 編のランダム化比較試験のいずれもが欠点の多い研究であったため、しっかりとたランダム化比較試験を立案し実行すれば、違った結果が出る可能性はあるのではないかと感じた。

署名

長島達郎

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的か？？

書誌情報

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):1685-91.

タイトル

早産児における待機的(restrictive)輸血と標準的(liberal)輸血のランダム化試験

目的

早産児に対する輸血を待機的に行うことは、合併症をきたさず輸血回数を減らすことができるかを調査する。

研究デザイン

ランダム化比較試験

セッティング

1992 年 12 月から 1997 年 6 月に University of Iowa の NICU に入院した 439 例

対象患者

439 例のうち、336 例が除外(223 例が対象基準に当てはまらない、106 例が同意を得られない、7 例がその他)。103 例が最初にランダム化されたが、待機的輸血群 1 例、標準輸血群 2 例が 48 時間以内に死亡しているので、最終的には 51 例が標準輸血群、49 例が待機的輸血群として解析。

対象基準: 500-1300g で出生した症例

除外基準: 溶血性疾患、先天性心疾患(症候化した PDA を含む)、外科疾患、染色体異常、宗教上、致死的状況、エントリー以前に 2 回以上輸血を施行された症例

暴露要因(介入・危険因子)

輸血は 15 ml/kg を 5 時間かけて施行。輸血は決められたヘマトクリット以下になった場合のみ施行される。

Phase1(挿管中) 標準輸血群 46% vs 待機的輸血群 34%

Phase2(N-CPAP or O_2 投与) 標準輸血群 38% vs 待機的輸血群 28%

Phase3(N-CPAP なし、かつ O_2 なし) 標準輸血群 30% vs 待機的輸血群 22%

採血は動脈ラインまたはキャピラリー採血を用いている。90%がキャピラリー採血。ヘマトクリットは Phase1 で毎日, Phase2 が週 3 回, Phase3 が週 2 回測定。

その他輸血は以下の場合のみ許される: 貧血、急性出血、重症の無呼吸、外科医または麻酔科医が希望(除外基準には手術を要する出生時の大奇形と入っている)。

rHuEPO の投与はされていない。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

輸血回数、輸血ドナーの人数、PDA 発症率、頭蓋内出血、PVL、ROP、CLD(出生後1か月時点で酸素投与が必要 or 修正 36 週時点で酸素投与が必要)、人工呼吸器管理期間、酸素投与期間、無呼吸頻度、刺激を要する無呼吸発作の頻度、ventilation が必要な無呼吸発作の頻度、輸血前後 24 時間の無呼吸発作の頻度、出生体重に戻るまでの期間、体重が 2 倍に達する期間、退院時日齢

結果

患者背景として、待機的輸血群に男性が多い以外、2 群間に差はなかった: 標準輸血群 41% vs 待機的輸血群 61%)。

輸血を受けなかった人数は、両群間に差はなかった: 標準輸血群 6 例 [12%] vs 待機的輸血群 5 例 [10%]

輸血回数は、有意に標準輸血群で多かった: 標準輸血群 5.2 ± 4.5 (mean ± SD) vs 待機的輸血群 3.3 ± 2.9 (mean ± SD), $p = 0.025$

最初の輸血施行日齢は、両群間で差がなかったが、待機的輸血群の方が遅い傾向であった: 標準輸血群 日齢 3 vs 待機的輸血群 日齢 8, $p = 0.117$

生存退院は、両群間で差がなかった: 標準輸血群 50 例 (98%) vs 待機的輸血群 46 例 (96%)

PDA に関しては、

インドメタシン投与率は、両群間で差がなかった: 標準輸血群 20 例 (39%) vs 待機的輸血群 15 例 (31%), P = 0.407

手術は、両群間で差がなかった: 標準輸血群 2 例 (4%) vs 待機的輸血群 4 例 (8%), P = 0.432

ROP 発症率は、両群間で差がなかった: 標準輸血群 27 例 (60%) vs 待機的輸血群 22 例 (51%), P = 0.520

Stage3 以上の ROP 発症率は、両群間で差がなかった: 標準輸血群 2 例 (4%) vs 待機的輸血群 2 例 (4%), P = 0.520

ROP に対するレーザー治療施行率は、両群間で差がなかった: 標準輸血群 0 例 (0%) vs 待機的輸血群 1 例 (2%), P = 0.520

BPD 発症率、28 生日時点での酸素投与は、両群間で差がなかった: 標準輸血群 19 例 (38%) vs 待機的輸血群 17 例 (35%), P = 0.836

BPD 発症率、修正 36 週時点での酸素投与は、両群間で差がなかった: 標準輸血群 20 例 (40%) vs 待機的輸血群 13 例 (29%), P = 0.287

その他のアウトカムとしては、

PVL または IVH(grade IV)発症率が待機的輸血群で多かった(p=0.012)。

無呼吸発作の頻度、回数、人工呼吸が必要な無呼吸発作の頻度が待機的輸血群で多かった。

輸血前後での無呼吸発作の回数は待機的輸血群で有意に減少した。

体重増加、退院日齢には両群間に差がなかった。

結論

待機的輸血群と標準輸血群では手術率やインドメタシン使用率には差がなかった。

コメント

標準輸血群と待機的輸血群で PDA に対する手術施行率、インドメタシン使用率に差がない、つまり輸血回数を増やしても動脈管に対する治療率に変化がない。

ただ、439 例が体重の規準を満たしているのに、そのうち 336 例が除外されている(親の同意が得られなかったのが 106 例)。少なくとも 216 例には除外基準の何かがある。その中には重症な PDA が入っており、その記載がないことで、本来治療が必要な動脈管開存の治療にどれくらい輸血が影響しているかをこの研究から判断するのは困難であると思われる。

署名

高橋大二郎

書誌情報

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):220-4.

タイトル

出生体重 1000g 以下における赤血球輸血の実施変更

目的

1989 年から 1995 年までの 7 年間で極低出生体重児に対する赤血球輸血のガイドラインは輸血回数を制限する方向へ 3 回修正された。そのガイドラインの修正に伴う輸血回数の変化、極低出生体重児に伴う合併症の発症率(未熟児 PDA を含む)への影響を検討した。

研究デザイン

1 施設による後方視的検討(コントロールスタディではない)

セッティング

1989 年から 1997 年に行われたドイツの Humboldt University 附属 Charite Virchow Hospital の新生児科での研究。

対象患者

1989 年 4 月から 1997 年 12 月までに Humboldt University 附属 Charite Virchow Hospital に入院した 500g から 999gの超低出生体重児、256 例. 死亡症例、転院症例は除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

対象症例を赤血球輸血ガイドラインの修正時期に合わせ、以下の 3 群に分けた。

1 期は 1989 年 4 月から 1991 年 8 月までに入院した症例、

2 期は 1991 年 9 月から 1994 年 12 月までに入院した症例、

3 期は 1995 年 1 月から 1997 年 12 月までに入院した症例。

[1] 1 期は 9 ml/kg 以上の採血を行った症例、あるいは、ヘマトクリット(Ht)値が以下の基準未満となった症例

・ 人工呼吸管理あるいは FiO_2＞0.4 で管理している症例: Ht＜42%

・ 人工呼吸管理をせず貧血の症状を有する症例: 生後 2 週までは Ht＜36%、生後 3 週以降は Ht＜30%

・ 人工呼吸管理をせず貧血の症状を有さない症例: Ht＜27%

[2] 2 期は 9 ml/kg 以上の採血を行った症例、あるいは、ヘマトクリット値が以下の基準未満となった症例

・ 人工呼吸管理あるいは FiO_2＞0.4 で管理している症例: Ht＜40%

・ 人工呼吸管理をせず貧血の症状を有する症例: 生後 2 週までは Ht＜40%、生後 3 週以降は Ht＜32%

・ 人工呼吸管理をせず貧血の症状を有さない症例: Ht＜27%

[3] 3 期はヘマトクリット値のみで判断し以下の基準未満となった症例

・ 人工呼吸管理あるいは FiO_2＞0.4 で管理している症例： Ht＜40%
・ 人工呼吸管理をせず貧血の症状を有する症例： 生後 2 週までは Ht＜35%、生後 3-4 週は Ht＜30%、生後 5 週以降は Ht＜25%
・ 人工呼吸管理をせず貧血の症状を有さない症例： 生後 2 週までは Ht＜35%、生後 3-4 週は Ht＜30%、生後 5 週以降は Ht＜25%)

に対し輸血を行った。

この期間に、rhEPO の治験が行われ、ランダム化され選ばれた症例に対し、rhEPO を 70-1500 IU/kg/week の用量で投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA の発症率

結果

1 期の対象症例は 63 例、2 期の対象症例は 95 例、3 期の対象症例は 98 例であったが、各群の対象症例の背景には有意差があった(平均出生体重： 1 期 870g vs 2 期 830g vs 3 期 740g, p＜0.01; 平均在胎週数： 1 期 27 週 vs 2 期 26 週 vs 3 期 25 週, p＜0.01)。

PDA の発症率に有意差は認められなかった(1 期 38% vs 2 期 51% vs 3 期 42%, p＜0.17)。

結論

今回の検討では、赤血球輸血の基準の変更により PDA の発症率に有意な差が出るという根拠はなかった。

コメント

本研究は、1. コントロール試験でないこと、2. 各群の対象症例の背景に強い有意差があること、3. 暴露因子が多岐に渡るため(輸血基準以外に rhEPO の治験がからむ)単純に各群を比較するわけには行かないこと、4.PDA の診断基準が明確でないこと、以上から研究の質はかなり低いと考えられる。

署名

小林正久

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？

書誌情報

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):472-81.

タイトル

新生児の気管支肺異形成症予防に向けた早期デキサメサゾン治療:デキサメサゾン療法の期間を評価するランダム化比較試験およびメタ分析

目的

超低出生体重児において、出生後早期におけるデキサメサゾンの短期間投与が、早期アウトカムを改善するかを検討。

しかし、試験実施中に、他の研究グループがデキサメサゾンの重篤な有害事象を報告したことから、本試験は中止された。

研究デザイン

ランダム化比較試験

出生体重により層別後 (500～749g、750～999g)、封筒法にてランダム割付け。研究者を盲検化。

セッティング

施行された国は不明。6 施設 (新生児ユニット)。試験期間は 1998 年 6 月～2001 年 2 月。

対象患者

超低出生体重の新生児 109 例。

[1] 採用基準

出生体重 500～999g、在胎期間≦31.0 週、出生４時間後までに人工換気や酸素投与を要する、生命を脅かす先天奇形や染色体異常がない。

[2] 患者背景

症例数 (DEX 群 53 例、プラセボ群 56 例)、男児 (23 例 [43%]、31 例 [55%])、出生体重 (781 ± 124g、772 ± 140g)、在胎期間 (26.3 ± 1.4 週、27.0 ± 1.5 週, P＝0.02)、経膣分娩 (26 例 [49%]、16 例 [27%], P＝0.03)。

暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾン群 (デキサメサゾン 0.25 mg/kg を 12 時間おきに４回静脈内投与)、プラセボ群(生食)にランダム割付け。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム: 頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症、気管支異形成を発症していない修正 36 週における生存例数、脳室周囲白質軟化症発症数、気管支異形成発症数

2 次アウトカム: 治療を必要とした高血糖、低血圧症例数、未熟児網膜症症例数、PDA 症例数、消化管出血症例数、消化管穿孔症例数、壊死性腸炎症例数

結果

1 次アウトカム: デキサメサゾン群とプラセボ群との間に頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症、気

管支異形成の合併のない生存例(リスク比 1.27, 95%信頼区間[0.87, 1.85])、死亡例(リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.47, 2.00])、気管支異形成発症率(リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.40, 1.48])、3 度から 4 度の頭蓋内出血(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.42, 2.61])、脳室周囲白質軟化症(リスク比 1.41, 95%信頼区間[0.31, 6.77])において有意な相違を認めなかった。
2 次アウトカム: 両群間において PDA(リスク比 0.80, 95%信頼区間[0.54, 1.20])、未熟児網膜症(リスク比 0.69, 95%信頼区間[0.41, 1.18])、消化管出血(リスク比 2.07, 95%信頼区間[0.20, 22.2])、消化管穿孔(リスク比 3.11, 95%信頼区間[0.33, 29.0」)、壊死性腸炎(リスク比 1.06, 95%信頼区間[0.43, 2.61」)、治療を要する低血圧症例(リスク比 0.97, 95%信頼区間[0.80, 1.17])、治療を要する高血糖症例数(リスク比 1.25, 95%信頼区間[0.82, 1.91])に有意な相違は認めなかったが、インシュリン投与日数はデキサメサゾン群はプラセボ群と比較して有意に長かった(4.8 日 vs 2.3 日)。

結論

超低出生体重児に対する生後早期のデキサメサゾン投与は、プラセボ投与に比べて気管支異形成、脳室周囲白質軟化症、頭蓋内出血の発症を有意に減少させず、PDA の発症にも有意な相違を認めなかった。また、消化管合併症や、未熟児網膜症、治療を要する低血圧や高血糖の発症にも有意差を認めなかったが、インシュリン投与期間においてデキサメサゾン群がプラセボ群と比較して有意に長いことが示された。

コメント

今回の研究において PDA に対するステロイドとインドメタシンの併用療法についての検討はされていないが、気管支異形成、脳室周囲白質軟化症、頭蓋内出血の予防に効果を認めず, PDA の発症に有意差を認めないことを考慮すると、現時点で PDA に対して早期ステロイド投与は標準的な治療として推奨できない。

署名

春原大介

書誌情報

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.

タイトル

早産児における慢性肺疾患予防のための生後早期(98 時間未満)コルチコステロイド投与

目的

早産児において、慢性肺疾患の進行を予防するために出生後 96 時間未満に投与されたコルチコステロイドの効果と副作用について検討した。

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

1972 年から 2002 年に発行された 21 編

対象患者

人工換気を要した CLD 発症のリスクを持った早産児。

暴露要因(介入・危険因子)

コルチコステロイドとプラセボの静脈内投与または経口投与を行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

死亡率、CLD 発症(コルチコステロイドのレスキュー投与を行った症例や、在宅酸素を要した症例を含む)、死亡または CLD 発症、抜管失敗、入院時からの合併症(感染、高血糖、高血圧、エアリーク, PDA、重症 IVH, PVL、NEC、消化管出血、消化管穿孔、重症 ROP)、長期予後(全盲、難聴、脳性麻痺、神経感覚障害)をメタ分析の検討項目にした。

結果

計 3072 症例からなる 21 編のランダム化比較試験を採用して解析した。

ステロイド投与は、抜管時期、日齢 28 および修正在胎 36 週時の CLD 発症、死亡または日齢 28 および修正在胎 36 週時 CLD 発症、PDA 発症、重症 ROP 発症に関して有意な効果を示した。新生児期またはその後の死亡率、感染、重症 IVH、 PVL、NEC、肺出血に関しては有意な差を認めなかった。ステロイド投与によって消化管出血、消化管穿孔、高血糖、高血圧は有意に増加した。9 編の研究が長期予後を検討しており、神経学的副作用として発達遅延、脳性麻痺、神経学的検査異常を報告している。神経感覚障害は有意な上昇を認めなかったが、4 編の研究では副作用として認められている。2 編の独立した研究においては、脳性麻痺と神経学的検査異常が有意に増加していると報告している。死亡または神経感覚障害を起こす率には有意差を認めなかった。

死亡率: 死亡率または日齢 28 における慢性肺疾患の発症率に両群間に有意な相違は認めなかった(リスク比 1.05, 95%信頼区間[0.90, 1.22]; 18 編 2900 症例)。また、退院前の死亡率にも有意差は認めなかった(リスク比 1.02, 95%信頼区間[0.90, 1.17]; 21 編 3068 症例)。追跡可能な最も最近までの死亡率も同様に有意差を認めなかった(リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.89, 1.15]; 21 編 3068 症例)。

慢性肺疾患: 早期ステロイド投与は日齢 28 における慢性肺疾患の発症率を有意に低下させた(リスク比 0.85, 95%信頼区間[0.79, 0.92]; リスク差 -0.07, 95%信頼区間[-0.11, -0.04]; 16 編 2621 症例)。また、修正在胎 36 週時における慢性肺疾患の発症率も有意に低

下させた(リスク比 0.69, 95%信頼区間[0.60, 0.80]; リスク差 -0.09, 95%信頼区間[-0.12, -0.05]; 15 編 2415 症例)。さらに生存症例における修正在胎 36 週時の慢性肺疾患発症率も有意に低下させた(リスク比 0.72, 95%信頼区間[0.63, 0.83]; リスク差 -0.10, 95%信頼区間[-0.14, -0.06]; 13 編 1789 症例)。検討した研究が少ないが、退院後に在宅酸素療法を要した児割合は両群間に有意差を認めなかった(リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.53, 1.07]; 5 編 693 症例)。早期ステロイド投与はその後のステロイド追加投与数を減少させた(リスク比 0.70, 95%信頼区間[0.63, 0.78]; リスク差 -0.14, 95%信頼区間[-0.18, -0.10]; 9 編 1865 症例)。

死亡または慢性肺疾患発症: 早期ステロイド投与は死亡または日齢 28 における慢性肺疾患の発症率を有意に低下させた(リスク比 0.91, 95%信頼区間[0.86, 0.96]; リスク比 -0.07, 95%信頼区間[-0.10, -0.03]; 15 編 2295 症例)。また、死亡率または修正在胎 36 週時における慢性肺疾患の発症率に関しても早期ステロイド投与は有意に低下させた(リスク比 0.86, 95%信頼区間[0.79, 0.94]; リスク比 -0.07, 95%信頼区間[-0.11, -0.03]; 15 編 2415 症例)。

抜管失敗: 早期ステロイド投与は日齢 3 における抜管の失敗率を低下させた(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.62, 0.86]; リスク差 -0.19, 95%信頼区間[-0.28, -0.10]; 3 編 381 症例)。また、日齢 7(リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.66, 0.88]; リスク差 -0.12, 95%信頼区間[-0.18, -0.06]; 6 編 963 症例)、日齢 14(リスク比 0.77, 95%信頼区間[0.62, 0.97]; リスク差 -0.10, 95%信頼区間[-0.19, -0.02]; 4 編 443 症例)、日齢 28(リスク比 0.84, 95%信頼区間[0.72, 0.99]; リスク差 -0.07, 95%信頼区間[-0.13, -0.01]; 7 編 902 症例)でも同様に抜管失敗率を低下させた。

初回入院時における合併症

代謝性合併症: 早期ステロイドは高血糖のリスクを増加させた(リスク比 1.36, 95%信頼区間[1.23, 1.51]; リスク差 0.11, 95%信頼区間[0.08, 0.15]; 11 編 2016 症例)。さらに早期ステロイド投与は高血圧のリスクも増加させる(リスク比 1.84, 95%信頼区間[1.54, 2.21]; リスク差 0.10, 95%信頼区間[0.07, 0.13]; 10 編 1946 症例)。

消化管合併症: 早期ステロイド投与は消化管出血のリスクを増加させる(リスク比 1.90, 95%信頼区間[1.35, 2.66]; リスク比 0.06, 95%信頼区間[0.03, 0.09]; 9 編 1440 症例)。また早期ステロイド投与は消化管穿孔のリスクも増加させる(リスク比 1.98, 95%信頼区間[1.32, 2.95]; リスク差 0.04, 95%信頼区間[0.01, 0.06]; 9 編 1871 症例)。しかし、壊死性腸炎の発症についての証拠は得られなかった(リスク比 0.87, 95%信頼区間[0.62, 1.23]; 12 編 1582 症例)。

その他の効果: 1 編の研究において早期ステロイド投与が肥大型心筋症(リスク比 4.33, 95%信頼区間[1.40, 13.4]; リスク差 0.40, 95%信頼区間[0.17, 0.63]; 1 編 50 症例)および成長障害(リスク比 6.67, 95%信頼区間[2.27, 19.6]; リスク比 0.68, 95%信頼区

間[0.48, 0.88]; 1 編 50 症例)のリスクを増加させると報告されている。

早期ステロイド投与は PDA のリスクを減少させた(リスク比 0.75, 95%信頼区間[0.68, 0.83]; リスク差 -0.10, 95%信頼区間[-0.14, -0.07]; 17 編 2881 症例)。エアリーク(リスク比 0.89, 95%信頼区間[0.71, 1.13]; 12 編 2194 症例)、重症脳室内出血(リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.80, 1.12]; 17 編 2900 症例)、肺出血(リスク比 1.10, 95%信頼区間[0.77, 1.57]; 8 編 939 症例)、脳室周囲白質軟化症(リスク比 1.37, 95%信頼区間[0.91, 2.05]; 6 編 1524 症例)、感染症(リスク比 1.01, 95%信頼区間[0.90, 1.14]; 18 編 2752 症例)、未熟児網膜症(全てのステージ)発症率(リスク比 0.86, 95%信頼区間[0.73, 1.02]; 7 編 948 症例)に関しては有意差を認めなかった。しかし重症未熟児網膜症の発症は有意に減少させた(リスク比 0.76, 95%信頼区間[0.59, 0.98]; リスク差 -0.04, 95%信頼区間[-0.07, 0.00]; 8 編 1453 症例)。

フォローアップデータ

発達遅滞: 発達遅滞に関しては診断基準がはっきりしない 1 編においてステロイド投与群で増加すると報告されている(リスク比 1.68, 95%信頼区間[1.08, 2.61]; リスク差 0.14, 95%信頼区間[0.03, 0.24]; 1 編 248 症例)。

脳性麻痺: 脳性麻痺はステロイド投与によって増加する(リスク比 1.69, 95%信頼区間[1.20, 2.38]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.02, 0.11]; 9 編 991 症例)。しかし、脳性麻痺または死亡に関して統計すると、ボーダーラインであった(リスク比 1.16, 95%信頼区間[1.00, 1.34]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[0.00, 0.12]; p = 0.05; 6 編 991 症例)。

神経感覚障害: 主な神経感覚障害には有意差を認めなかった(リスク比 1.16, 95%信頼区間[0.89, 1.52]; 4 編 772 症例)。また死亡または神経感覚障害に関して検討しても有意差は認めなかった(リスク比 1.07, 95%信頼区間[0.93, 1.22]; 4 編 772 症例)。

神経学的検査異常: ステロイド投与は神経学的検査異常を増加させた(リスク比 1.81, 95%信頼区間[1.33, 2.47]; 5 編 829 症例)。また、死亡または神経学的検査異常のリスクも有意に増加させた(リスク比 1.23, 95%信頼区間[1.06, 1.42]; 5 編 829 症例)。この診断基準はあいまいで研究によって様々であるが、この結果での相違は脳性麻痺における相違と同様であった。

盲、聾、心理検査、異常脳波、行動問題、再入院に関しては有意な結果を認めなかった。

結論

今回の研究は, PDA に対するステロイドとインドメタシンの併用療法については検討されておらず、本 CQ と合致せず、本 CQ の科学的根拠としては不十分な研究である。

コメント

ステロイド投与群において PDA 発症率が有意に低下したことは、ステロイドの PDA に対する治療効果の可能性を示すが、消化管穿孔や高血糖などの合併症が高率に発症することを考慮すると、現時点では標準的治療として推奨できない。

署名

春原大介

書誌情報

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):225-9.

タイトル

新生児の動脈管におけるデキサメサゾンの効果

目的

サーファクタント投与、人工換気を行った重症呼吸窮迫症候群の超低出生体重児において、生後早期のデキサメサゾン療法が PDA の発症率に対してどのように影響するのか、また、未熟児 PDA が気管支肺異形成症にどのように影響するのかを検討する。

研究デザイン

二重盲検化ランダム化比較試験(薬剤リストを用いたランダム化、出生体重で階層化施行)

Institutional review board of Cook Country Hospital(Chicago)で承認された研究デザインである。

セッティング

1992 年 7 月より 1993 年 8 月まで。施設の記載はなし。

対象患者

(1)出生体重<1000g、(2)臨床的かつレントゲンにて RDS と診断、(3)FiO_2≧0.4 and/or 平均気道内圧≧7cmH_2O、(4)arterial/alveolar Po_2 ratio($AaDO_2$)≦0.24、(5)生後 12 時間未満、(6)研究参加前にサーファクタント投与が行われた児のうち、同意が得られた 30 症例。

除外基準は大奇形や karyotype 異常、生後 5 分時の Apgar score < 3 点の新生児仮死、重症感染症の合併とした。

暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾンを 0.5 mg/kg/day、0.3 mg/kg/day、0.2 mg/kg/day、0.1 mg/kg/day をそれぞれ 3 日間ずつ投与した。また、プラセボ群には同量の生理食塩水を投与した。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

PDA 発症率、酸素必要量、平均気道内圧、$AaDO_2$、日齢 28 における BPD 発症、36 週時における BPD 発症、人工換気および酸素投与日数、IVH、ROP 発症

結果

PDA の発症率は、デキサメサゾン群(3/13)がプラセボ群(10/17)と比較して発症率が低かっ

た(p = 0.05, オッズ比 0.21, 95%信頼区間[0.04, 1.05])。デキサメサゾン群ではインドメタシン投与後の再開存を認めなかったが、プラセボ群では 3 人に認めた(有意差なし)。

必要酸素量(FiO_2)は、日齢 7(p < 0.01)、10(p < 0.05)、14(p < 0.01)でデキサメサゾン群がプラセボ群に比べて有意に低かった。

平均気道内圧は、日齢 5(p<0.05)、7(p<0.05)、10(p<0.05)、14(p<0.01)でデキサメサゾン群がプラセボ群に比べて有意に低かった。

$AaDO_2$ は、日齢 3 でデキサメサゾン群がプラセボ群に比べて有意に高かった(p = 0.004)。

日齢 28 における BPD 発症率は、デキサメサゾン群 3 人(33.3%)がプラセボ群 13 人(86.7%)に比べて有意に低かった(p = 0.025)。

36 週時における重症 BPD は、デキサメサゾン群 0 人に対して、プラセボ群 6 人(40%)と多かったが、サンプルサイズが小さく有意差は認めなかった。

人工換気日数は、デキサメサゾン群 18.4 ± 13.3 日がプラセボ群 38.7 ± 25.4 日に比べて有意に短かった(p = 0.039)。

酸素投与日数は、デキサメサゾン群 23.4 ± 16.8 日がプラセボ群 69.3 ± 55.7 日に比べて有意に短かった(p = 0.026)。

IVH 発症率、ROP 発症率に関しては両群間に有意な差は認めなかった。

PDA 発症例(10/11)は, PDA 未発症例(6/13)に比べて BPD の発症率が高い傾向にあった(p = 0.059)。

結論

デキサメサゾンは早産児の PDA 発症率を低下させる傾向があり、さらにそれによって BPD 発症を減少させる可能性がある。

コメント

生後早期のデキサメサゾン投与は PDA の発症を低下させる傾向が示されているが、有意な差は認めていない。症例数も少なく、更なる検討が待たれる。

署名

春原大介

書誌情報

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 high-risk infants. J Pediatr. 2005;146(5):632-7.

タイトル

治療前のcortisol値からハイリスク児に対するBPD予防のためのハイドロコルチゾン投与への反応性を予測する

目的

気管支肺異形成(BPD)予防に対するハイドロコルチゾンの効果の検討、および血清 cortisol 濃度よりその効果を投与前に予測可能かどうか検討する。

研究デザイン

多施設共同二重盲検化ランダム化比較試験。

ランダム化は各参加施設で行なわれ、手法の記載はなし。

セッティング

フィンランドの 3 つの大学病院において 2002 年 8 月 12 日から 2004 年 3 月 4 日まで。

対象患者

出生体重 501 から 1250g の児で、在胎 23 週から 31 週未満で、生後 24 時間以内に人工換気を要した児。

1000g から 1250g の児のサブグループはサーファクタントを投与したのにもかかわらず、生後 24 時間を越えて人工呼吸および酸素投与が必要な児とした。

致死的な奇形を有する児や、染色体異常が疑われる児は除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

生後 36 時間以内にハイドロコルチゾンまたは、同量の生理食塩水を静脈内投与。投与方法はハイドロコルチゾン 2.0 mg/kg/d(8 時間毎)×2 日間、1.5 mg/kg/d(8 時間毎)×2 日間、0.75 mg/kg/d(12 時間毎)×6 日間とした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

修正在胎 36 週時における BPD 非発症症例数。IVH(grade3、4)、cystic PVL、人工換気および酸素投与日数、追加ステロイド投与、院内感染による敗血症、インスリンを要した高血糖、治療を要した低血圧ならびに高血圧, プロスタグランジン合成阻害薬または手術を要した PDA、消化管出血、消化管穿孔、NEC、ROP 発症率。

結果

ハイドロコルチゾン投与群 25 名、対照群 26 名で検討した。

母体ステロイド投与の症例数や投与時期は 2 群間で差はなかった。

治療を要したPDA発症率はハイドロコルチゾン投与群が対照群と比較して有意に低下を認めた(オッズ比 0.21, 95%信頼区間[0.06, 0.68], p = 0.01)。また、インドメタシン治療に至った症例も有意に少なかった(オッズ比 0.30, 95%信頼区間[0.09, 0.94], p = 0.04).

結論

BPD 予防のためのハイドロコルチゾン投与は PDA の発症率を有意に低下させる可能性があるが、症例数も少なく科学的根拠は見出せなかった。

また、消化管穿孔という重篤な合併症を来たす症例が多く、BPD 予防のためのハイドロコルチ

ゾンの一律の投与は推奨できない。

コメント

ハイドロコルチゾン群で消化管穿孔のリスクが高いことが判明し、途中で症例登録を中止した研究である(予定症例数の 16%で終了)。

動物実験レベルでグルココルチコイドは動脈管組織のプロスタグランジン E2 の感受性を低下させる作用があると言われているが、ハイドロコルチゾンによって PDA 発症が減少するという科学的根拠は本研究では見出せなかった。

署名

春原大介

書誌情報

Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. Pediatrics. 2001;108(3):741-8.

タイトル

CLD 予防のための生後早期デキサメサゾン投与療法

目的

生後早期デキサメサゾン投与が人工換気下の極低出生体重児において死亡や慢性肺疾患(CLD)の発症率を低下させるのではないか、という仮説を検討する。

研究デザイン

多施設二重盲検化ランダム化比較試験(封筒法)

セッティング

The Vermont Oxford Network に属する 42 施設の NICU で 1996 年 3 月より開始。

対象患者

出生体重 501 から 1000g の児で、在胎 31 週未満で、人工換気を行っており、人工肺サーファクタントを投与され、全身状態が安定している児。かつ、生命に影響を及ぼすような先天奇形が無く、血液培養が採取され、抗生剤投与が行われ、出生前ステロイドの状態が把握できている 542 症例

暴露要因(介入・危険因子)

デキサメサゾン 0.5 mg/kg/d × 3 日間、0.25 mg/kg/d × 3 日間、0.10 mg/kg/d × 3 日間、0.05 mg/kg/d × 3 日間。

コントロールは同量の生理食塩水を静脈内投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

36 週時における CLD 発症率および死亡率、人工換気および酸素投与日数、出生後のデキサメサゾン再投与、退院時の全身状態, PDA、NEC、敗血症または髄膜炎、IVH, PVL、ROP、デキサメサゾン投与における合併症(血糖異常、血圧異常、消化管出血、消化管穿孔、成長障害)

結果

今回の研究では、早期デキサメサゾン投与群に重篤な合併症が多くみられたため、目標症例数に達する前に研究が中止された。

修正在胎 36 週時における死亡または CLD 発症率に関しては、早期デキサメサゾン投与群と、非投与群において有意な差を認めなかった(リスク比 0.93, 95%信頼区間[0.79, 1.09])。36 週における酸素使用児は早期デキサメサゾン投与群で有意に減少した(リスク比 0.73, 95%信頼区間[0.55, 0.96])。

早期デキサメサゾン投与群とコントロール群において気胸、NEC、IVH、院内感染の発症に有意な差は認められなかった。

早期デキサメサゾン投与群ではコントロール群に比較して症候性 PDA が有意に減少し(リスク比 0.78, 95%信頼区間[0.63, 0.96])、インドメタシン投与症例が有意に減少した(リスク比 0.74, 95%信頼区間[0.64, 0.86])。

早期デキサメサゾン投与群ではコントロール群に比較して晩期ステロイド投与率が有意に減少し(リスク比 0.69, 95%信頼区間[0.58, 0.81])、 PVL 発症率が増加した(リスク比 2.23, 95%信頼区間[0.99, 5.04])。

早期デキサメサゾン投与群は、コントロール群と比較して高血糖を有意に多く発症し(リスク比 1.29, 95%信頼区間[1.13, 1.46])、インスリン投与率も有意に増加した(リスク比 1.62, 95%信頼区間[1.36, 1.94])。

早期デキサメサゾン投与群はコントロール群に比較して消化管出血が多く発症した(リスク比 1.55, 95%信頼区間[0.92, 2.61])。さらに、消化管穿孔も早期デキサメサゾン投与群に多い傾向がみられた(リスク比 1.53, 95%信頼区間[0.89, 2.61])。

人工呼吸日数は両群間で有意な差を認めなかった。

酸素投与日数は早期デキサメサゾン投与群で有意に少なかった($p < 0.05$)。

成長の評価として、体重と頭囲を比較したところ、早期デキサメサゾン投与群でステロイド投与後および日齢 28 での体重増加不良を認めたが、頭囲の成長に有意差は認めなかった。

極低出生体重児における 12 日間の生後早期ステロイド投与療法は CLD の発症リスクおよび死亡を低下させず、むしろ合併症リスクの増加や体重増加不良をきたした。

結論

極低出生体重児における 12 日間の早期デキサメサゾン投与群は、コントロール群に比較し、症候性 PDA の発症および、インドメタシン使用症例を有意に減らしたが、消化管出血、消化管穿孔などの合併症を多く発症する傾向を認めた。

コメント

今回の研究において PDA に対するデキサメサゾンとインドメタシンの併用療法についての検討はされていないが、合併症の発症を考慮すると、現時点でPDAに対して早期デキサメサゾン投与は標準的な治療として推奨できない。

署名

春原大介

書誌情報

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):1649-57.

タイトル

気管支肺異形成症(BPD)回避のための早期副腎不全予防法：多施設試験

目的

低用量のハイドロコルチゾン投与によって、生後早期の副腎不全を予防することで、超低出生体重児の修正 36 週の気管支肺異形成症(BPD)の発症率を改善させるかどうか検討した。特に胎盤の病理学検査で絨毛膜羊膜炎が認められた児を中心に検討を行なった。

研究デザイン

多施設共同二重盲検化ランダム化比較試験

ランダム化は出生体重(500-749g と 750-999g)を階層化してブロック割付を行ない、封筒法で行なわれた。各施設の薬剤部の下、盲検化はなされている。双胎の場合は同群に属するように配分した。

セッティング

2001 年 11 月 1 日から 2003 年 4 月 30 日まで。米国。

対象患者

出生体重 500 から 999g で研究に登録時に生後 12 時間から 48 時間の間に人工換気を行っている児。奇形のある児、敗血症の児、ハイドロコルチゾンのほかに生後ステロイドを投与された児、品胎以上の多胎児は除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

ハイドロコルチゾン 1 mg/kg/日 × 12 日間、0.5 mg/kg/日 × 3 日間投与。

コントロールは同量の生理食塩水を投与。

母体ステロイド投与や STA 投与は 2 群間で差はなし。

コントロール群で院外出生が有意に多かった(p = 0.03)。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

36 週における BPD 非発症例、36 週までの死亡、退院までの死亡、人工換気日数、酸素投与日数、入院日数、36 週における体重および頭囲、 PDA、院内感染、NEC、消化管穿孔、IVH、PVL、ROP、ステロイド追加投与

結果

全症例を対象とした検討において、BPD 非発症例、36 週までの死亡、退院までの死亡に関して両群間に有意な差を認めなかった。しかし、胎児期に絨毛膜羊膜炎にさらされていた症例を対象とした検討では、ハイドロコルチゾン群はコントロール群に比較して BPD 非発症例数が有意に多く(オッズ比 4.59, 95%信頼区間[1.60, 13.15])、36 週までの死亡率は有意に低かった(オッズ比 0.11, 95%信頼区間[0.02, 0.67])。

人工換気日数、酸素投与日数、入院日数、36 週における体重および頭囲、PDA 発症率、院内感染発症率、IVH 発症率、PVL 発症率、ROP 発症率に両群間で有意な差を認めなかった。

研究期間中のステロイドの追加全身投与使用率はハイドロコルチゾン群で有意に減少し(オッズ比 0.51, 95%信頼区間[0.30, 0.88])、NEC 非関連性消化管穿孔の発症頻度がハイドロコルチゾン群で有意に増加した(オッズ比 4.67, 95%信頼区間[1.43, 15.30])。さらに、ハイドロコルチゾン投与群でインドメタシンを投与した群は、ハイドロコルチゾン単独投与群、インドメタシン単独投与群と比較して NEC 非関連性消化管穿孔発症率が有意に増加していた(P = 0.0009)。

結論

今回、ハイドロコルチゾン投与によって、PDA 発症率を低下させることはできず、さらにハイドロコルチゾン投与にインドメタシン投与を併用した群はそれぞれを単独に投与した群に比べて消化管穿孔を有意に多く発症したことから、ハイドロコルチゾンとインドメタシンの併用は現時点では推奨できない。

コメント

多施設共同試験による生後早期の低用量ハイドロコルチゾンによる BPD 発症率、死亡率改善に対する研究。消化管穿孔例が多くなり、目標症例数に達する前に研究が中止されてしまった。中止までに集まった症例は 360 症例。比較 2 群間に在胎週数、出生体重などに偏りはみられていない。

結果として、ハイドロコルチゾン投与によって、BPD 発症、死亡率の改善は得られなかった。動脈管の発症率にも両群間で有意な差は認めなかった。さらに、ハイドロコルチゾンとインドメタシン併用群は、ハイドロコルチゾン単独またはインドメタシン単独投与群と比較して消化管穿孔を有意に多く発症しており、ハイドロコルチゾンとインドメタシン併用療法の副作用が示されている。ハイドロコルチゾンとインドメタシン併用療法による動脈管閉鎖率については検討されておらず、効果は不明だが、強い副作用が認められたことから, PDA に対する標準的な治療としては推奨できない。

署名

春原大介

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 を投与にしないことに比べてより効果的か？

書誌情報

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):644-8. Erratum in: J Pediatr. 2004;144(3):412.

タイトル

未熟児の動脈管閉鎖率をビタミン A が改善するかどうかの研究

目的

ビタミン A 投与により極低出生体重児の動脈管閉鎖率が改善するかどうかを検証する。

研究デザイン

無作為二重盲検比較試験

セッティング

Mount Sinai Medical Center(米国)の NICU に入院となった極低出生体重児

対象患者

臍動脈もしくは静脈カテーテルが留置された在胎 32 週未満の極低出生体重児(500-1500g) 40 名 (250g 毎に階層化)。

重大な先天異常や染色体異常のあるもの、日齢 1 に超音波検査で先天性の心疾患(VSD、ASD)のあるものは除外した。

暴露要因(介入・危険因子)

投与群では、日齢 1、3、7 にビタミン A を筋注する。注射部位にテープ(an adhensive bandage)を貼る。一方, プラセボ群は注射はせずテープ(an adhensive bandage)を貼るだけにする。

インドメタシン静注は初回投与を 0.2 mg/kg とし、初回投与が生後 48 時間以内のときは 2、3 回目として 12-24 時間毎に 0.1 mg/kg を投与する。初回投与が生後 2-7 日のときは 2、3 回目として 12-24 時間毎に 0.2 mg/kg を投与する。初回投与が生後 8 日以降のときは 2、3 回目として 12-24 時間毎に 0.25 mg/kg を投与する。

PDA の評価: 日齢 1、3、7、14 に超音波検査を行った。PDA の太さに応じ、大中小に分け、中-大の PDA は連続性、狭小していない左右短絡のものとした。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

1 次アウトカム: 動脈管閉鎖率

2 次アウトカム: NEC、BPD、IVH、Sepsis の発症率、死亡率

結果

ビタミン A 投与により動脈管閉鎖率に有意差は見られなかった。二次アウトカムについても同様に有意差はみられなかった。

結論

日齢 1、3、7 にビタミン A を筋注することで動脈管閉鎖率を改善することはできない。

コメント

ビタミン A を併用することで動脈管の閉鎖率を改善することはできなかった。また、NEC、BPD、IVH の発症を軽減する効果も認められなかった。対象患者が 40 名と少なく十分な検証ができていない可能性はあるが、有効な治療法とは考えにくい。

署名

千葉洋夫

書誌情報

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.

タイトル

ビタミン A 投与により未熟児の CLD の発症を抑えられるかを検証するための無作為比較対照試験

目的

ビタミン A の経腸投与により超低出生体重児の CLD の発症率を下げられるかどうかを検証する。

研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験

セッティング

Liverpool Women's Hospital にて出生した出生体重 1000g 未満の超低出生体重児

対象患者

出生体重 1000g 未満の超低出生体重児 154 名 (出生体重を 750g で分け二つに階層化)

暴露要因(介入・危険因子)

経腸栄養が確立して、日齢 1 より 5000IU/kg のビタミン A 製剤を 28 日間経腸投与する。対照群にはプラセボとして不活性な液体同量を経腸投与。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム: 超低出生体重児の CLD の発症率の低下。

二次アウトカム: ROP、IVH、 PDA、NEC、肺出血などの発症率の低下。生存率の改善。酸素投与期間の短縮。

結果

治療を要した PDA の症例数はビタミン A 投与群で 17 名(22%)、placebo 群で 16 名(21%)と両群に有意差を認めなかった。ROP、IVH、NEC の発症率、生存率、酸素投与期間についても同様に有意差は認められなかった。CLD の発症率にも有意差はなし。

結論

日齢 1 からビタミン A 製剤を投与しても動脈管の閉鎖率を改善できなかった。CLD、ROP、IVH などの発症率にも有意差はなし。

コメント

経腸栄養確立後にビタミン A 投与を併用することでインドメタシンによる動脈管閉鎖率を改善することはできない。また、CLD 等の合併症の頻度も変わらないという結果であった。

署名

千葉洋夫

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？

書誌情報

Brion LP, Campbell DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD001148.

タイトル

インドメタシン投与中の PDA 患児において、フロセミドは合併症予防に有効か。

目的

下記を検討すること

第一の目的

(1) フロセミドが、インドメタシン投与後に動脈管が閉鎖しない割合、インドメタシンの副作用発

現率、および IVH、 PVL の発症に影響を与えるか、

(2) フロセミドの中長期アウトカムへの影響。

第二の目的

フロセミドの腎機能や水分バランスへの影響が、BUN/Cr 比で評価した投与前の細胞外液量によって異なるか。

研究デザイン

ランダム化比較試験のシステマティック・レビュー

セッティング

1997 年イタリア、1986 年メキシコ、1982 年米国(年は出版年)の 3 編のランダム化比較試験が該当研究。

対象患者

最低一回のインドメタシン投与を受けた症候性 PDA を有する早産児

暴露要因(介入・危険因子)

インドメタシン+直後のフロセミド 1 mg/kg 投与、インドメタシン単独投与をランダム割付し、比較した。

初回インドメタシン投与前の BUN/Cr 比が 20 mg/mg 以上、以下のサブグループに分けての検討も行った。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

動脈管が閉鎖しないリスク、尿量、体重減少、腎機能に関連した指標(BUN、クレアチニン、BUN/Cr 比、クレアチニンクリアランス、FENa、浸透圧クリアランス、自由水クリアランス、血清 Na、血清 K)

結果

エントリークライテリアを満たす３編の研究すべてにバイアスが存在し得る。３編の研究は、それぞれかなり異種である。

BUN/Cr 比が 20 mg/mg 以上の群では、18 人のフロセミド投与を受けた患児 2 人で副作用のため 3-doseコースを完了できなかった。その他の主要アウトカムに関して、情報は最小限であるか、存在しなかった。

フロセミド投与は、動脈管の閉鎖に至らないリスクを有意には増加させなかった(リスク比 1.25, 95%信頼区間[0.62, 2.52]; リスク差 0.07, 95%信頼区間[-0.14, 0.28])。1 編の研究で除外された 2 人がインドメタシンに不応であったと仮定すると, リスク比 1.37, 95%信頼区間[0.70, 2.67]; リスク差 0.10, 95%信頼区間[-0.11, 0.31]、と計算された。

フロセミドにより開始前 BUN/Cr 比 20 未満の群において平均尿量は増加 (加重平均差 1.79 ml/kg/h, 95%信頼区間[0.65, 2.93])し、同様に開始前 BUN/Cr 比 20 mg/mg 以上の群においても平均尿量は増加(加重平均差 1.60 ml/kg/h, 95%信頼区間[0.50, 2.70])した。3-dose コースの間に 5%の体重減少をもたらしたが、開始前の BUN/Cr 比が 20 mg/mg 以上の群では望ましくない効果と考えられた。

フロセミドは開始前の BUN/Cr 比が 20 mg/mg 未満の患児においてクレアチニンクリアランスを増加させた(加重平均差 3.3 ml/min/1.73m^2, 95%信頼区間[0.65, 5.96])が、BUN/Cr 比が 20 以上の群では有意な変化はみられなかった(加重平均差 -0.4 ml/min/1.73m^2, 95%信頼区間[-2.99, 2.19])。

乏尿や NEC などのインドメタシン関連有害事象の頻度や、IVH、PVL、BPD などのアウトカムについてはデータがないか不十分であった。

1986 年メキシコの研究では、他と比較し、動脈管開存の検討は心臓超音波検査を用いておらず、インドメタシン投与は経口投与で他と異なり、在胎週数・出生体重ともに他より多かった。この 1 編を除外して検討しても、主要な結果は変わらなかった。

結論

フロセミド投与は、動脈管の閉鎖に至らないリスクを有意には増加させるという根拠は得られなかったが、 リスク差は非常に幅広く、+0.31 までであることから、症例数を増加させた検討が必要と考えられる。

フロセミド投与により平均尿量増加、BUN/Cre 比 20 以下の群でクレアチニンクリアランス上昇がわずかにみられた。しかし、インドメタシン関連有害事象の頻度やその他の合併症の十分な評価はされなかった。

症候性 PDA に対してインドメタシンを使用する早産児に対するフロセミド投与を支持する十分な根拠は得られなかった。また、フロセミドは脱水症例には禁忌と考えられる。

コメント

3 編はかなり異質である。1997 年イタリアの研究は BUN/Cr 比が 20 mg/mg 以上を対象とし、他の 1986 年メキシコ、1982 年米国は BUN/Cr 比が 20 mg/mg 未満を対象としていた。

3 編のうち、2 編で割り当ての秘匿がなされておらず、薬物やデータ解析の盲検化はの情報がなく、2 編で不完全な追跡であった。

3 編はいずれも古い研究で、しかもその中で 15 年以上の開きがあった。この間に呼吸管理法、出生前ステロイド、サーファクタント、インドメタシン開始時期など、新生児医療一般が大きく変化した。

1986 年のメキシコの研究では、他と比較し、動脈管開存の検討は心臓超音波検査を用いておらず、インドメタシン投与は経口投与で他と異なり、在胎週数・出生体重ともに他より多かったため、この研究を除いた Post-hoc analysis がなされており、主要な結果は変わらないとの結論であった。

こうした種々の異質性、盲検化・追跡の問題、不十分な対象患者数から、3 編のメタ分析には問題が多く、従ってこの検討から現在の日本における高いレベルの推奨を得ることは困難と考えられる。

署名

増谷聡

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？

書誌情報

Jim WT, Chiu NC, Chen MR, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, et al. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. Ultrasound Med Biol. 2005;31(2):197-202.

タイトル

PDA を合併した極低出生体重児の脳血行動態の変化と脳室内出血

目的

PDA を合併した極低出生体重児と合併しない極低出生体重児の大脳動脈の血行動態をドップラーにより評価し、脳室内出血との関係があるかどうかを検討すること。

研究デザイン

前向きコホート研究。

セッティング

年代不明、台湾。

対象患者

出生体重 1500g 未満かつ、在胎週数 35 週未満の患者のうち、生後 1 週間以内に心臓および頭部エコーを施行された患者。

除外基準: 先天性チアノーゼ性心疾患、先天奇形、先天感染、中枢神経奇形。

暴露要因(介入・危険因子)

症候性 PDA 合併群(n = 40; 在胎週数 27.7 ± 2.6, 出生体重 1063.3 ± 277.0)と PDA 非合併群(n = 37; 在胎週数 28.7 ± 2.7, 出生体重 1113.0 ± 189.3)で比較。

症候性 PDA のうち、閉鎖前 ACA RI(前大脳動脈の{(収縮期血流速度-拡張期血流速度)/収縮期血流速度}が 0.8 未満の群(n = 8)と 0.8 以上の群(n = 32)で比較。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

IVH。

結果

症候性 PDA 合併群の症例において、LA/Ao と ACA RI には正の関係があった。

症候性 PDA 合併群と PDA 非合併群の全 IVH 合併率はそれぞれ 23%と 10%で p = 0.006 と有意差があった。

症候性 PDA 合併群のうち、ACA RI が 0.8 未満の群と 0.8 以上の群の比較では全 IVH 合併

率は 50.0%と 59.4%で有意差はなかった。重症 IVH(IVH III, IV)の合併はそれぞれ 0 例(0%)と 4 例(12.5%)だったが症例数が少ないため p = 0.44 で有意差はなかった。

結論

症候性 PDA 合併群において高い ACA RI と重症 IVH の合併との関連を評価しているが、症例数が少なく、有意差はみられなかった。

コメント

症候性 PDA 合併群の死亡率が 5/40(12.5%)と高いので、日本の治療水準とは異なる可能性がある。

エコーは経時的には行われておらず、ACA RI が動脈管閉鎖前の最高値とは限らない。

症候性 PDA に行われた治療法についての記載はなかった。

署名

田村明子

書誌情報

Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. Ann Thorac Surg. 2006;81(1):231-4.

タイトル

極低出生体重児の PDA の手術の遅延と予後

目的

未熟児 PDA の手術の遅れが呼吸器と消化管に及ぼす影響について検討すること。

研究デザイン

後ろ向きコホート研究。

セッティング

1997 年 1 月-2002 年 12 月、フランス。

対象患者

動脈管閉鎖術を受けた在胎 28 週未満の患者。

動脈管閉鎖術の適応

1. インドメタシンまたはイブプロフェンによる治療の失敗
2. 血行動態的に有意な PDA(収縮期血圧<在胎週数 mmHg、 LA/Ao>1.6、左肺動脈平均血流速度>0.6 m/s。

除外基準: IUGR、先天奇形(n = 9)。

暴露要因(介入・危険因子)

日齢 21 未満で動脈管閉鎖術を受けた群(早期手術群) (n=30; 平均在胎 26 週、平均出生体重 800g)と日齢 21 以降に動脈管閉鎖術を受けた群(後期手術群)(n=28; 平均在胎 26 週、平均出生体重 820g)の 2 群に分けて比較。

動脈管閉鎖術の時期は、外科医、麻酔医、手術室の都合のみに合わせて決定。

主なアウトカム評価(エンドポイント)

平均血圧(術後 6 時間、24 時間), 心拍数、カテコラミンの必要性、FiO_2(術後 24 時間)、抜管時期(術後日数、日齢)、酸素中止日齢、BPD(修正 36 週で酸素必要)、full oral feeding となった日齢、修正 36 週の体重、死亡。

結果

BPD の発症例は、早期手術群 7/30 例に対し、後期手術群 6/28 例で 2 群間に有意差はなかった。死亡はそれぞれ 3/30 例と 2/28 例で有意差はなかった。full oral feeding となった日齢はそれぞれ日齢 37.5 と日齢 57($p < 0.001$)で有意差があった。修正 36 週の体重は 1800g と 1607g($p < 0.005$)で有意差があった。

結論

手術日齢による予後の差を比較した研究。日齢 21 未満で手術を受けた群が日齢 21 以降に手術を受けた群に比較し、full oral feeding となった日齢が有意に早く、修正 36 週の体重が有意に重い結果だったが、BPD の発症率、死亡率については有意差がなかった。

コメント

手術時期が外科医、麻酔科医、手術室の都合にのみよって決定されたのでほぼランダムに割り振られたと記載してあるが、手術時期と手術決定時期の関係については記載がなかった。

IVH, NEC などの重篤な合併症や長期的予後については検討されていなかった。

署名

田村明子

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)？

なし。

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・外科治療で最も効果的な治療は何か？

書誌情報

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.

タイトル

早産児の症候性 PDA に対する治療は COX 阻害薬か手術か

目的

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の PDA について経過観察、インドメタシン、手術で最も効果的な治療は何か？

研究デザイン

システマティック・レビュー

セッティング

Gersony らのランダム化比較試験(1983)：1979 年 4 月～1981 年 4 月、アメリカの 13 施設。

対象患者

・ 在胎 37 週未満
・ 出生体重 2500g 未満
・ 日齢 28 未満に臨床的に、または超音波検査で症候性 PDA と診断された児

以上を満たした 154 人。

暴露要因(介入・危険因子)

COX 阻害薬と動脈管閉鎖術

主なアウトカム評価(エンドポイント)

一次アウトカム：死亡率

二次アウトカム：入院期間、CLD の有無などの各種罹患率、有害事象

結果

1 編のランダム化比較試験で検討。

検討は COX 阻害薬と動脈管閉鎖術のみ

[1] 有意差なし

・ 死亡率：リスク比 0.67，95%信頼区間[0.34，1.31]；リスク差 -0.07，95%信頼区間[-0.20, 0.05]
・ 長期予後、発達についての検討なし。

・ CLD：リスク比 1.28, 95%信頼区間[0.83, 1.98]; リスク差 0.09, 95%信頼区間[-0.06, 0.24]
・ 出血(肺出血、消化管出血、DIC)：リスク比 1.54, 95%信頼区間[0.68, 3.51]; リスク差 0.06, 95%信頼区間[-0.05, 0.17]
・ NEC：リスク比 0.95, 95%信頼区間[0.29, 3.15]; リスク差 0.00, 95%信頼区間[-0.08, 0.07]
・ 1.8 mg/dl 以上のクレアチニン上昇：リスク比 0.57, 95%信頼区間[0.14, 2.30]; リスク差 -0.03, 95%信頼区間[-0.10, 0.04]
・ IVH：リスク比 0.83, 95%信頼区間[0.32, 2.18]; -0.02, 95%信頼区間[-0.11, 0.08] [2] 有意差あり
・ 気胸：リスク比 2.68, 95%信頼区間[1.45, 4.93]; リスク差 0.25, 95%信頼区間[0.11, 0.38]; NNH 4
・ ROPⅢ度、Ⅳ度：リスク比 3.80, 95%信頼区間[1.12, 12.93]; リスク差 0.11, 95%信頼区間[0.02, 0.20]; NNH 9
・ 治療不成功率：リスク比 0.04, 95%信頼区間[0.01, 0.27]; リスク差 -0.32, 95%信頼区間[-0.43, -0.21]; NNH 3

有意差を認めたのは手術において、気胸と ROP の発生率が、またインドメタシン投与群で治療不成功率が高かった。

結論

日齢 28 未満の臨床的にまたは超音波検査で症候性 PDA と診断した症例に対し動脈管閉鎖術と COX 阻害薬の介入による検討を行っている。

COX 阻害薬と手術においては ROP 以外、予後を大きく作用する事象はないと考える。

加えて 1980 年代の診断、治療内容での検討であり、本検討を現在の診断技術や向上した手術成績に当てはまるのは疑問が残る。

コメント

再開存の記載はなく、経過観察とした場合の予後や罹患率についての記載もない。CQ18 の PICO を全く満たさないと考える。動脈管閉鎖術と COX 阻害薬の安全性を考慮することで CQ18 のガイドラインの判断材料のひとつとなる可能性はある。しかし 1980 年代の診断、治療内容での検討であり、本検討を現在の診断技術や向上した手術成績に当てはまるのは疑問が残る。

署名

杉浦弘

付属資料 5　デルフィ変法による総意形成会議

公募により職種のメンバー19 名(前述)で 2008 年 9 月(第 1 回)、10 月(第 2 回)、12 月(第 3 回)と計 3 回総意形成を行った。総意形成についてはガイドラインの作成方法の章(第 4 章)を参照。

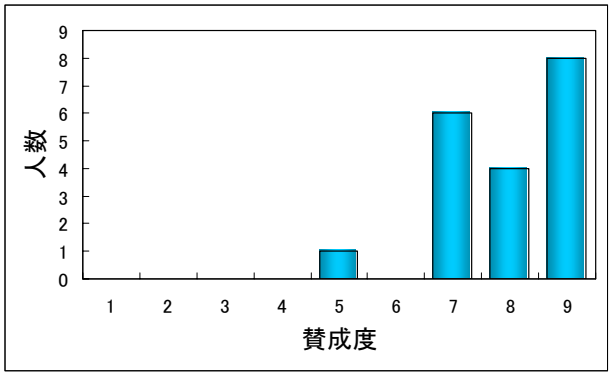
後述する推奨文の下線が引いてある表記は、総意形成会議結果を参考にして、文章を修正した部分である。

各総意形成会議の賛成度とコメント

【第 1 回総意形成会議の賛成度とコメント】

仮推奨1
水分過剰投与は未熟児動脈管開存症を増悪させるため、避けるべきである。(CQ 1)

中央値：　8



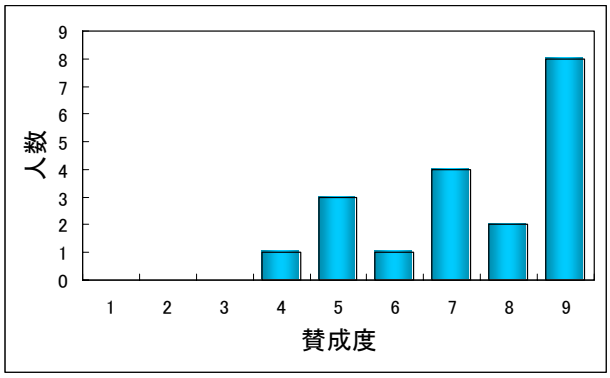
コメント：

(大野智子)
賛成度5：水分過剰投与は動脈管開存症を悪化させることは理解できるが、過剰投与をどの程度とするのか、水分制限とはどの程度なのかが不明瞭。実際の目安があった方がよいのでは。例えば、ベースの研究でのコントロール群の水分量を具体的に示すなど。

仮推奨2

呼吸窮迫症候群を発症した児において、サーファクタントは未熟児動脈管開存症の罹患率を減少させるため、投与することが奨められる。(CQ 1)

中央値：　8



コメント：

(本田義信)

賛成度4：減少させるという根拠が不十分。差がないのであれば、「増加させない」へ変更。しかもグレードAはちょっと…。

(國方徹也)

賛成度5：推奨にまでする必要はないのではないか。呼吸窮迫症候群を発症した児に対して、「サーファクタントを投与しない」という選択肢は現在はないと考えるからである。

(中野玲二)

賛成度5：O_2 demandを早く下げてあげることが有効なのだとすると、サーファクタント投与後のO_2管理に言及したほうがベターと思います。

(丹羽房子)

賛成度5：システマティック・レビュー2編のうちでも結果が異なり、もう少し検討をする必要がある。

(大野智子)

賛成度6：肺の悪い子にサーファクタントを投与することで、呼吸・循環を保ち、動脈管開存症発症率を下げるということがよく理解できた。しかし、推奨にもあったように、早期抜管でFiO_2>0.45＝つまり肺が悪い子は動脈管開存症が増悪すること、またサーファクタント自体より、適切な呼吸管理(つまり呼吸窮迫症候群の子にサーファクタントを投与する)により動脈管開存症が改善するということを考えると、サーファクタントが動脈管開存症

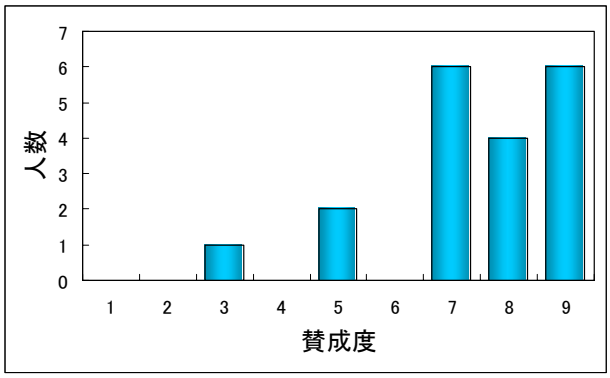
を減少というより適切な呼吸管理を行い、必要ならサーファクタントという表現でもよいのでは。

仮推奨3

下記の治療行為の未熟児動脈管開存症への影響についての科学的根拠は弱く、いずれの治療も単独では未熟児動脈管開存症の危険因子とはいえない。ただし、未熟児動脈管開存症への影響を危惧して躊躇することなく、本来の治療目的のために施行することを奨める。(CQ 1)

10. 出生前ステロイド投与
11. 臍帯の遅延クランプ
12. サーファクタント投与
13. 高頻度振動換気法(HFO)
14. 持続的強制換気法(CMV)
15. 従量式換気法
16. 一酸化窒素(NO)吸入療法
17. 持続的陽圧換気(DPAP、N-CPAP)
18. permissive hypercapnia
19. 出生後ステロイド投与
20. 甲状腺ホルモン補充
21. 血管作動薬
22. 利尿薬
23. 脂肪投与
24. アルブミン補充
25. 光線療法
26. 鎮静薬

中央値： 8

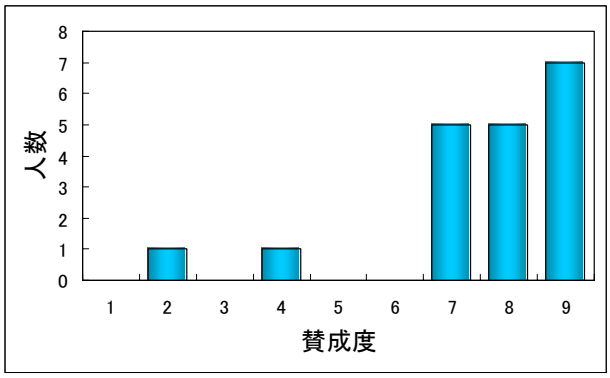


コメント：

(本田義信)
賛成度5：出生前ステロイド、出生後ステロイド、利尿薬、影響のある可能性のあるものは分けるべき、まったく影響のない他の治療と同等には扱えない。出生後ステロイドは、動脈管開存症治療のインドメタシン投与と関連して腸穿孔のリスクあるので、何らかのコメントがあってしかるべき。副作用に注意して投与すべきとか、他薬剤の影響も考慮してとか。
(金子幸裕)
賛成度3：内容は良いと思いますが、「ただし」がよくわからない。「だから」ではないのか。
(奥村静)
賛成度５：科学的根拠が認められないものが多く、「躊躇することなく」はのぞいた方が良いのではないか。

仮推奨4
未熟児動脈管開存症予防のためのインドメタシンの生後早期予防的投与は奨められる。ただし、外科的動脈管結索術の施行能力、在胎週数・出生体重ごとの症候性動脈管開存症や脳室内出血の発症率など、各施設の現状を踏まえた上で、投与対象を吟味することが必要である。(CQ 2)

中央値： 8



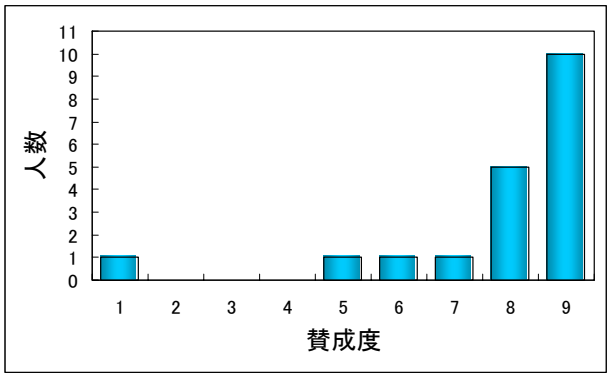
コメント：

(中野玲二)
賛成度2：NRN(Neonatal Research Network)の研究以外は長期予後を改善していない。

脳室内出血減少に関するNNT(number needed to treat)を載せるべき。
(金子幸裕)
賛成度4：予防とはどういうことか。動脈管は開いているはずなのに。また、本企画が、医療の標準化を目指すのなら、「施設の現状」は標準化に向けかえるべきものであり、「(施設ではなく)患者に応じた」治療を目指すべきだと思う。

仮推奨5
未熟児動脈管開存症予防のためのイブプロフェンの予防投与は奨められない。
(CQ 2)

中央値： 9



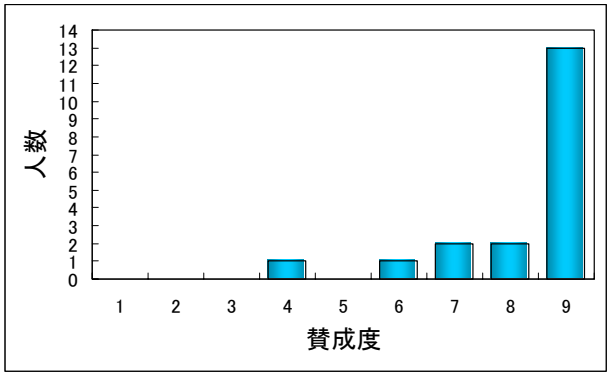
コメント：

(斎藤朋子)
賛成度6：腎に対する副作用がインドメタシンに比べ少ないとの報告も有り、肺高血圧症が一つの研究で極少数みられたとのことですすめられないと言ってしまってよいのだろうか。まだ結論づけられない点だと思う。
(金子幸裕)
賛成度1：ガイドラインは治療の標準化のためにあり、画一化のためにあるのではない。たとえば、乏尿になりやすい特性を持った患者群などイブプロフェン使用が望ましいサブグループがあるかもしれないので、本推奨は不適切と考える。
(菅谷毅)
賛成度5：国内では明確な臨床試験が行われておらず、賛成も反対もできません。

仮推奨6

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。(CQ 3)

中央値：　9



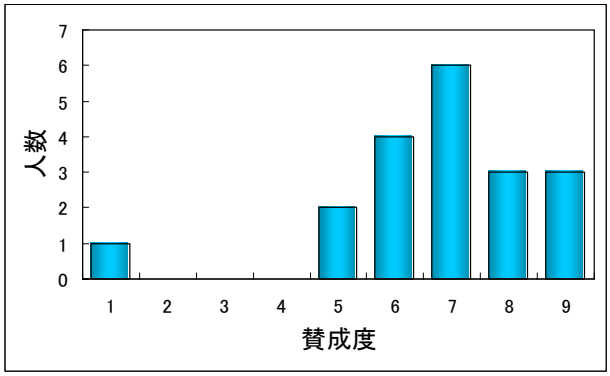
コメント：

(金子幸裕)
賛成度4：どのような患者に対してもイブプロフェンやメフェナム酸の使用を控えるべきだとする根拠はない。症例に応じた対応の余地も残すべきである。
(菅谷毅)
賛成度6：予防投与に対するエビデンスが不十分だと思います。ガイドラインでの使用推奨には、問題あるのではないでしょうか。

仮推奨7

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24時間以内に0.1mg/kg/doseを、6時間の持続静注により、24時間毎に3回までの投与が奨められる。(CQ 3)

中央値：　7

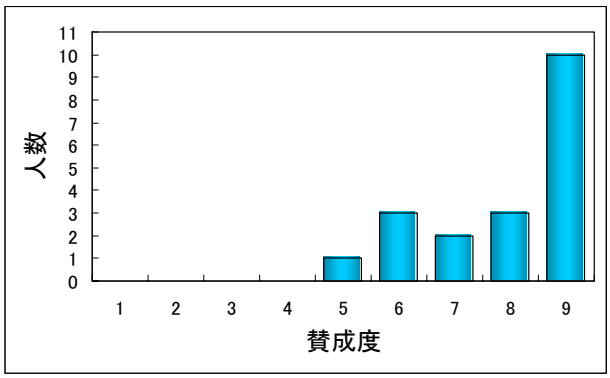


コメント：

(池田智文)
賛成度5：予防と症候性の境は。例えば、生後20時間前後に自然閉鎖は期待できない可能性を考慮したときのインドメタシン投与も上記投与法が奨められるということなのでしょうか。
(中野玲二)
賛成度6：この投与法がより優れているというエビデンスが乏しい。
(吉田丈俊)
賛成度6：6時間持続投与により乏尿のリスクが減ることはよいが、根拠となる研究が1編であり、根拠が弱い気がしました。
(横塚太郎)
賛成度6：投与速度に関しては、「乏尿が問題となりうる経過をとる症例では、投与速度を緩める方がよい」とするべきではないだろうか。
(丹羽房子)
賛成度5：投与量、方法、間隔の差による検討はなく、推奨は困難と思われる。
(金子幸裕)
賛成度1：なぜ1時間持続静注ではいけないのか。画一化のためのガイドラインではないはず。
(菅谷毅)
賛成度6：インドメタシン静注の添付文書にも投与方法は上記の記載となっているが、予防投与における投与量は考察されていない。予防投与における投与方法がこれでよいのかどうかの検証が必要なのではないのか。

仮推奨8
症候性未熟児動脈管開存症に対する治療として、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。(CQ 5)

中央値：　9

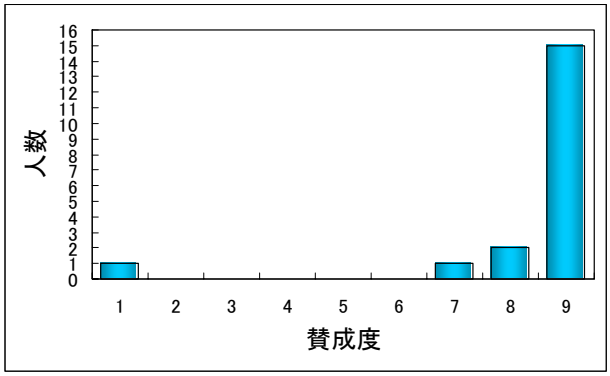


コメント：

(作地雪子)
賛成度6：生後1週間以上経過しているなど、経過観察が可能な状態であれば、経過観察を選択してほしく感じる。
(國方徹也)
賛成度5：当然と考えたいが、「科学的根拠のまとめ」で、死亡率や精神運動発達に差を認めなかったとある。これは本当か。我々の治療の最終目標に、投与してもしなくても差は認められない、ということであろうか。
(中野玲二)
賛成度6：症候化(肺血流増加、体血流量減少、心不全)の程度により判断は異なるため。
(大野智子)
賛成度6：インドメタシンに限定するならよいが、イブプロフェンなどでは重大な副作用を認めた報告もあるのなら(CQ3)、「シクロオキシゲナーゼ阻害薬」→「インドメタシン」としたほうがよいのでは。

仮推奨9
症候性未熟児動脈管開存症の初期治療としてルーチンに外科治療を行うことは奨められない。(CQ 5)

中央値：　9

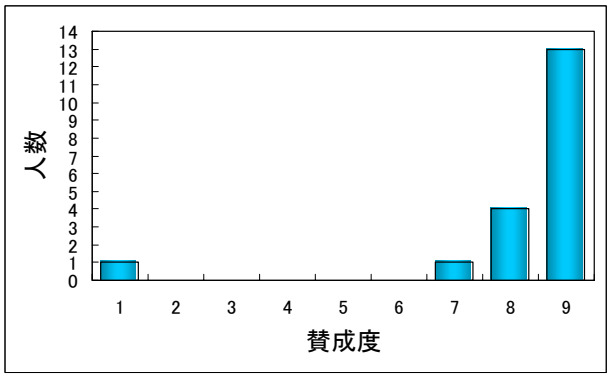


コメント：

(金子幸裕)
賛成度1：手術できる施設が限られることが、手術を勧めない根拠にはならない(大血管転位や左心低形成症候群なら、手術できる施設が少なくても、手術を勧めるであろう)。合併症も含めた予後を見て、悪化していないのだから合併症が起きるかもしれないから、手術を勧めないというのは、根拠がない。

仮推奨10
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。(CQ 6)

中央値：　9



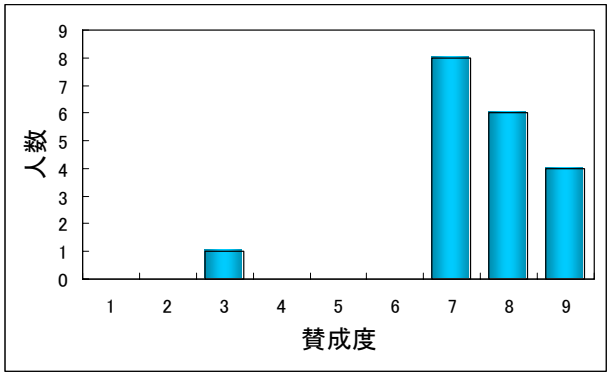
コメント：

(金子幸裕)
賛成度1：「画一的に治療するならインドメタシンが奨められる」のならわかるが、「患者に

応じた使い分け」を否定する根拠はない。

仮推奨11
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、0.1-0.2mg/kg/回を12-24時間毎に連続3回までの静注療法が奨められる。　(CQ 6)

中央値：　8

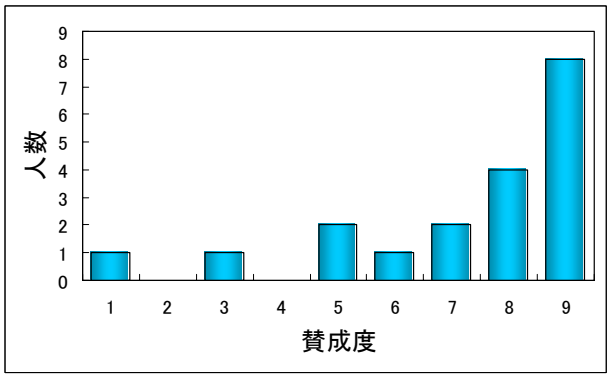


コメント：

(金子幸裕)
賛成度3：連続3回インドメタシンを投与して、動脈管が収縮しなかったら、手術をしろということでもないようだが、4回目に進むのがためらわれる文言である。

仮推奨12
インドメタシンの投与において、急速静注は奨められない。 (CQ 6)

中央値：　8

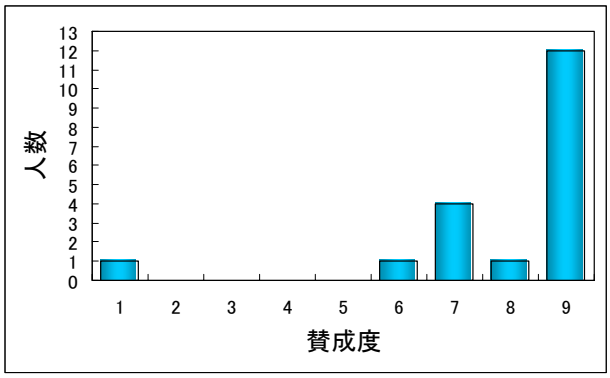


コメント：

(中野玲二)
賛成度5：あえて奨めないエビデンスが乏しい。
(横塚太郎)
賛成度3：科学的根拠が乏しいと思われる。
(池上等)
賛成度5：急速静注が奨められない根拠となる研究は1編のみで、表1のデータでもほとんどが静注を行っており、急速静注は奨められない根拠が必要なのでは。
(金子幸裕)
賛成度1：確かに静注するのは抵抗あるが、やめろという根拠がない。根拠がなければ、何も奨めないのがよかろう。患者に応じた投与法を選んでなぜいけないのか、画一化と標準化の違いを考えていただきたい。
(菅谷毅)
賛成度6：添付文書中の急速静注によるショック・壊死性腸炎の記載には、明確なエビデンスがないということなのか。メーカー・機構と判断をすめておく必要があると思います。

仮推奨13
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、特にインドメタシン使用時には、少なくとも以下のものはモニタリングすべきである：(CQ 7)
投与回数を問わず、
2. 尿量、血清クレアチニン値
3. 血糖値、血清ナトリウム値(症候性の症例への治療例)
投与回数が連続 4 回を越える場合には、壊死性腸炎の発症に注意すべきである。

中央値： 9

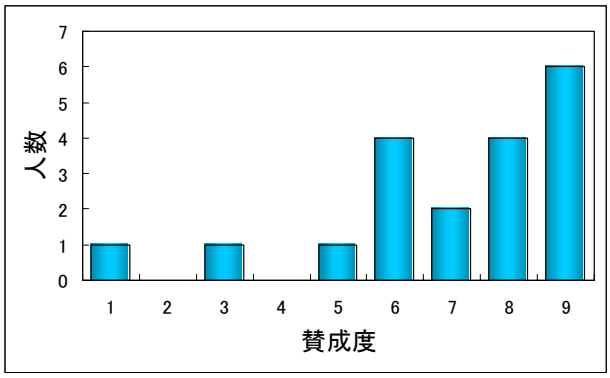


コメント：

(中野玲二)
賛成度6：常に壊死性腸炎に注意すべき。
(瀧聞浄宏)
賛成度2：以上の少ない項目のみで「少なくともよい」とする根拠はない。
(金子幸裕)
賛成度1：モニターを勧めるなら、具体的な頻度を設定すべき。12時間ごとの投与だから、12時間ごとにモニターするということか。尿量はもっと細かくみてるはず。「壊死性腸炎に注意する」も具体性に欠ける。「かくかくしかじかの具体的な兆候が見られたら、手術を勧める」などの文言でないと、意味がない。実際には、投与3回目までだって壊死性腸炎には注意しているはず。

仮推奨14
未熟児動脈管開存症に対する予防的イブプロフェン使用後 1 時間以内は肺高血圧の発症に注意すべきである。(CQ 7)

中央値：　8



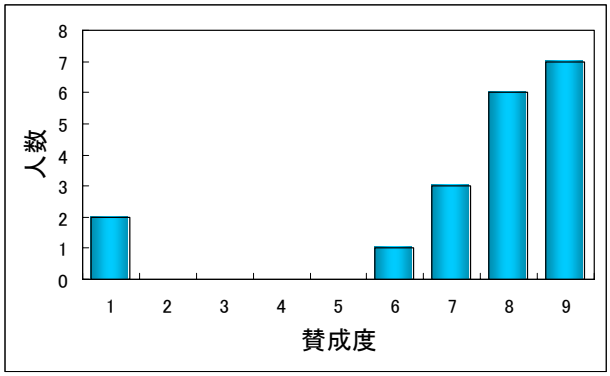
コメント：

(作地雪子)
賛成度5：仮推奨5で、イブプロフェンをすすめないと、明記するのであれば、不要に感じ

られる。
(斎藤朋子)
賛成度6：重篤とはいえ1編、3例の報告があったためにガイドラインに必ずしも明記する必要があるかどうか。
(中野玲二)
賛成度6：エビデンス不十分。
(横塚太郎)
賛成度6：1時間という時間の根拠が不明である。
(池上等)
賛成度3：ガイドラインとしてイブプロフェンの予防投与を容認しているように受け取れる。予防的イブプロフェン投与も具体的な内容が表記されておらずわかりにくい。
(瀧聞浄宏)
賛成度6：投与後1時間の根拠は何か。明確でなければ削除すべき、と思われる。
(金子幸裕)
賛成度1：予防投与にはインドメタシンを奨めるとの文言との整合性はいかに。イブプロフェンの投与時間(静注あるいは点滴静注)との関係は。具体的には、どのような注意を払えばいいのかわからない。

仮推奨15
未熟児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、ルーチンに経管栄養を中止するべきではない。(CQ 8)

中央値：　8



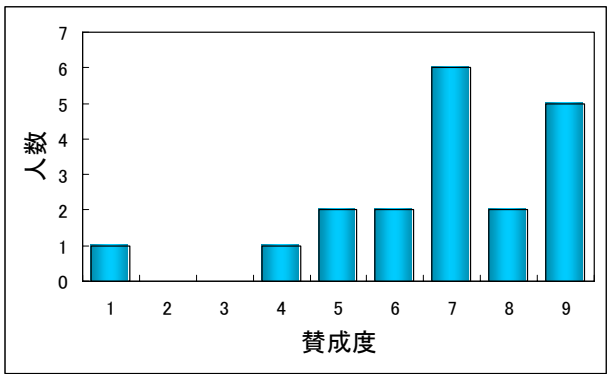
コメント：

(中野玲二)

賛成度1：積極的な早期授乳はエビデンス不十分。早期授乳で得られるベネフィットと壊死性腸炎発症児のイメージをEBMでは比べられない。
(金子幸裕)
賛成度1：一般に、早期栄養確立が重要なのはわかる。しかし、シクロオキシゲナーゼ阻害薬を行っている患者でもそうなのか疑問がある。諸研究からは経管栄養を奨める根拠も控える根拠もないし、「ルーチンに中止すべきでない」という推奨文は何を進めているのかよくわからない。
(菅谷毅)
賛成度6：なし

仮推奨16
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、ルーチンに吸入酸素濃度を低下させることは奨められない。しかし、酸素療法中に動脈管の閉鎖傾向がみられず、かつ肺血流増加の所見がみられる場合には、吸入酸素濃度を低下させることの検討を奨める。(CQ 9)

中央値：　7



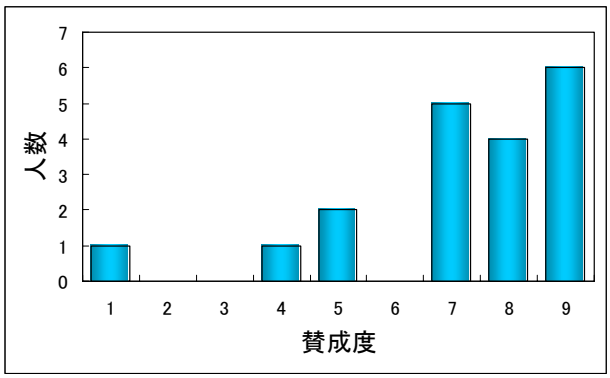
コメント：

(斎藤朋子)
賛成度4：前半部分は賛成。後半は科学的根拠として「酸素投与は肺血管拡張より動脈管収縮の血行動態の変化が大きい」というものを使用しているにも関わらず、逆の方向で推奨しているのでよく理解できない。
(中野玲二)
賛成度5：前半は賛成。後半はエビデンス不十分。
(丹羽房子)

賛成度5：検討が少なく、推奨は困難と思われる。現時点では、個々の症例の状況により判断するべき。
(大野智子)
賛成度6：吸入酸素濃度を下げることで肺血流増加をおさえ、動脈管開存症の症候化がおさえられたという報告がないのならば、推奨するのはどうなのでしょうか。
(金子幸裕)
賛成度1：前推奨文と同じく、何を勧めているのかわからない。ガイドラインとなじまない内容だと思う。
(菅谷毅)
賛成度6：なし

仮推奨17
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、水分制限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等の有害事象の発症に注意する必要がある。(CQ 10)

中央値：　8



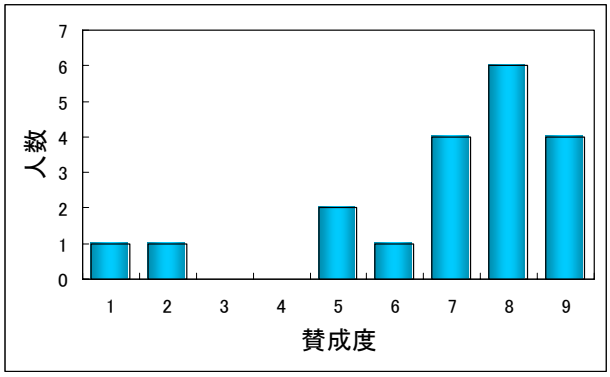
コメント：

(本田義信)
賛成度5：水分制限が現在よりも減らすのか、過剰投与に注意する水分制限なのかが不明。
(吉田丈俊)
賛成度5：日本の水分投与量はすでに少なめであるため、水分制限を奨めるではなくて、水分過剰投与にならないように配慮するに変更してはどうか。
(大野智子)
賛成度1：治療中に水分制限をおこなった検討がないのなら推奨すべきではないと思います。

シクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中と何もしていない子の水分制限とは状況が違いすぎるのでは。
(金子幸裕)
賛成度4：水分制限は有効だという先入観があるので、この推奨文は正しそうに思うが、実際には、「過剰の水分投与は有害、通常量の水分投与は水分制限と予後はかわらない」ことが文献上示されている。「仮推奨1」で十分であり、本推奨文は不要と思われる。

仮推奨18
①早産児へのインドメタシン治療の腎副作用の改善②早産児の動脈管閉鎖率の上昇③動脈管開存症による心不全の改善に対してドパミンをルーチンに投与することは奨められない。(CQ 11)

中央値：　8



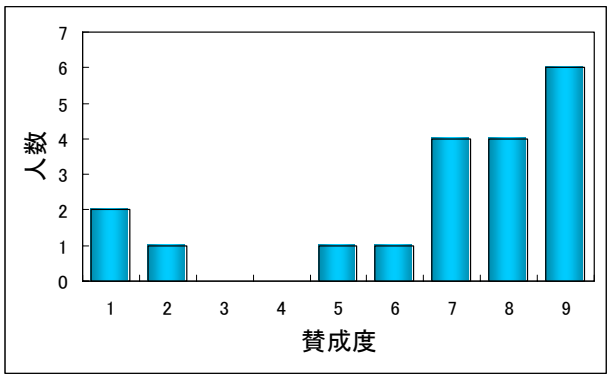
コメント：

(作地雪子)
賛成度6：効果がはっきりしていないのであれば、推奨しなくても良いのでは、と感じる。「ちょっと試してみよう」等の気持ちを持たれることを、危惧する。
(吉田丈俊)
賛成度5：ここでのドパミン投与はインドメタシン開始に合わせて同時に行うものでしょうか、それともインドメタシン投与後の副作用に対するものでしょうか。
(瀧聞浄宏)
賛成度2：奨められないとするのには反対。ドパミン、ドブタミン、の科学的根拠はないが、有効な「場合」や「可能性」もある。
(金子幸裕)
賛成度1：クリニカル・クエスチョンに対して、根拠のある答えが用意されていない場合、

推奨文を作るのは難しいのではないか。読む人が混乱しないように、あえて言及せず、という選択肢もあるように思う。

仮推奨19
①早産児へのインドメタシン治療の腎副作用の改善②早産児の動脈管閉鎖率の上昇③動脈管開存症による心不全の改善に対してドブタミンをルーチンに投与することは奨められない。(CQ 11)

中央値： 8



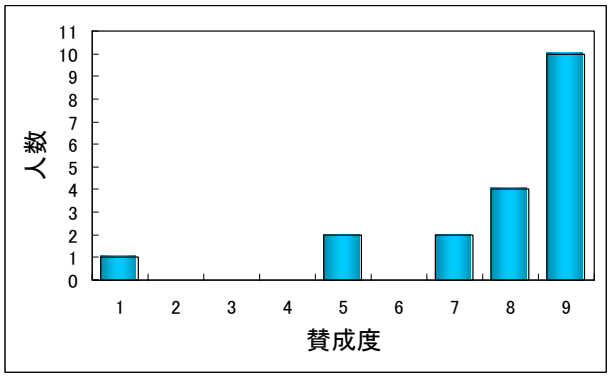
コメント：

(作地雪子)
賛成度6：仮推奨18に同じ。
(國方徹也)
賛成度1：文献が全くない状況下で、この推奨文を出す意味があるのかどうか。ドブタミンをルーチン的に投与しようという意見は、現在の日本の医療であまりないとすれば、わざわざ書かなくてもいいと思う。
(吉田丈俊)
賛成度5：ここでのドブタミン投与はインドメタシン開始に合わせて同時に行うものでしょうか、それともドブタミン投与後の副作用に対するものでしょうか。
(瀧聞浄宏)
賛成度2：推奨18に同じ。
(金子幸裕)
賛成度1：前文と同じ(クリニカル・クエスチョンに対して、根拠のある答えが用意されていない場合、推奨文を作るのは難しいのではないか。読む人が混乱しないように、あえて言及せず、という選択肢もあるように思う。)。

仮推奨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の使用中に一律赤血球輸血投与することは奨められない。(CQ 12)

中央値：　9



コメント：

(國方徹也)

賛成度5：かなりの施設で赤血球輸血には効果があると考えられていることより、文章を「一律には奨められないが、特に貧血のときは効果が期待できることが多い」としてはどうか。エビデンスはないが。

(瀧聞浄宏)

賛成度5：貧血が認められた場合に赤血球投与を考慮すべきである。

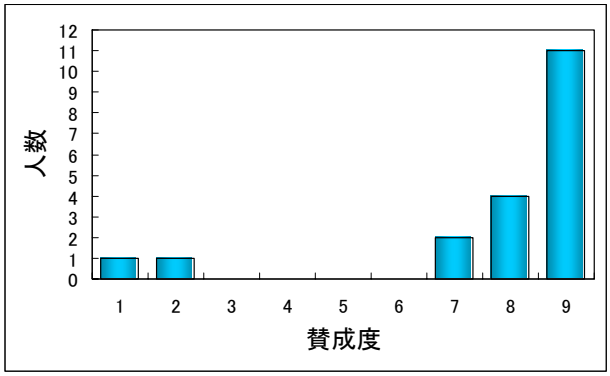
(金子幸裕)

賛成度1：多血症の児に輸血するはずはないし、数値的基準なしに「一律に投与するのは奨められない」というのは臨床的意義を持たない文章に思える。

仮推奨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、ルーチンのステロイドの併用は奨められない。(CQ 13)

中央値：　9

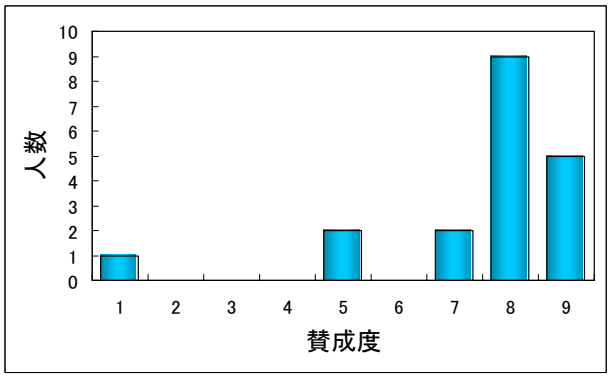


コメント：

(國方徹也)
賛成度2：ステロイドの併用は、重篤な合併症である消化管穿孔を増やす可能性が大であり、原則併用すべきでないと考える。
(金子幸裕)
賛成度1：「ルーチンに〇〇するのは奨められない」という推奨文は何を勧めているのかよくわからない。「消化管穿孔の危険のある患者には使うな」ならわかるが、他の事情により使わなければならない場合もあるだろう。

仮推奨22
極低出生体重児の未熟動脈管開存症に対するシクロオキシゲナーゼ阻害薬投与において、ビタミン A を併用投与することは奨められない。(CQ 14)

中央値：　8

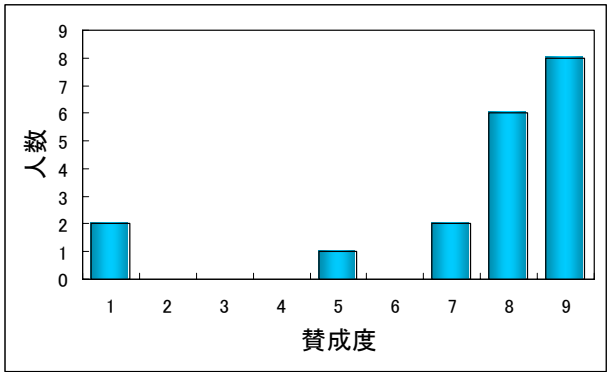


コメント：

(池田智文)
賛成度5：予防と症候性の境はなにか。例えば、生後20時間前後に自然閉鎖は期待できない可能性を考慮したときのインドメタシン投与も上記投与法が奨められるということなのでしょうか。ビタミンAの併用をおこなっている施設が少ない、治療効果を示す有効な試験が少ない中で否定的な推奨をすること自体が重要なのでしょうか。
(國方徹也)
賛成度5：不必要な薬剤は極力使用すべきでないと考えるが、動物実験では明らかな効果を認めており、今後の研究に期待したいところでもあるので、現時点では奨められない、ではどうか。
(金子幸裕)
賛成度1：使って悪いという証拠はない。有効という証拠がないだけで、投与は奨められないとするのは不適切である。

仮推奨23
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、ルーチンのフロセミドの併用は奨められない。(CQ 15)

中央値：　8



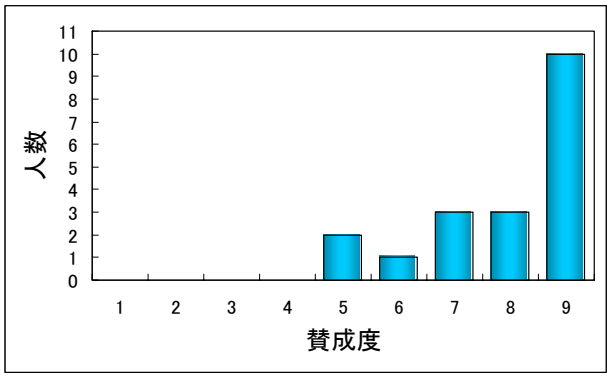
コメント：

(國方徹也)
賛成度5：まだ、動脈管の閉鎖を妨げる可能性を考慮してフロセミドの使用を控える方向にある施設が多いのではないだろうか。文章として、状況によりフロセミドの使用は十分考慮に値するとした方が、現実的と思う。
(瀧聞浄宏)
賛成度1：尿量の増加・うっ血の軽減を期待できるが、腎不全、脱水などの所見、時には慎

重な投与が必要である。
(金子幸裕)
賛成度1：「ルーチンに〇〇するのは奨められない」という推奨文は何を勧めているのかよくわからない。実際問題、ルーチンにフロセミドを投与する医師がいるとは思えない。

仮推奨24
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、特に脱水所見があり、尿素窒素/クレアチニン比が 20mg/mg 以上を示す症例にはフロセミドは併用すべきでない。 (CQ 15)

中央値： 9

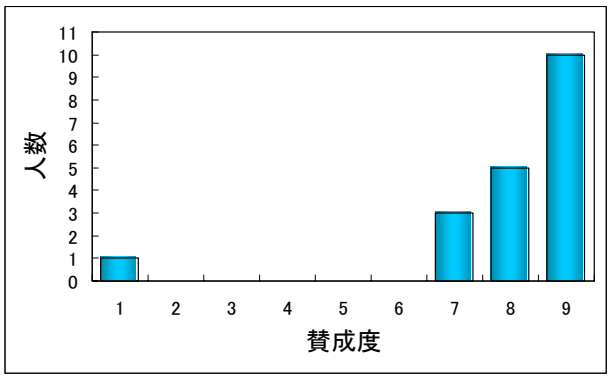


コメント：

(池田智文)
賛成度6：尿素窒素が上昇を示す症例は多いと思う。尿素窒素/クレアチニン比＞20という数値について検討の余地があるのではと思う。
(瀧聞浄宏)
賛成度5：「併用は慎重に判断すべきである」の表現がよいのではないか。
(金子幸裕)
賛成度5：一般的に、脱水のある症例には動脈管開存症の有無にかかわらずフロセミドは投与しないと思う。しかし、使用を差し止めるべき根拠は希薄です。

仮推奨25
現在のところ、科学的根拠のある外科治療基準はない。施設の外科治療の経験、成績などを踏まえて、循環、呼吸状態、尿量、超音波検査によるドプラ臓器血流所見、内科治療の効果と副作用などを指標として手術適応を決定することを奨める。(CQ 16)

中央値：　9

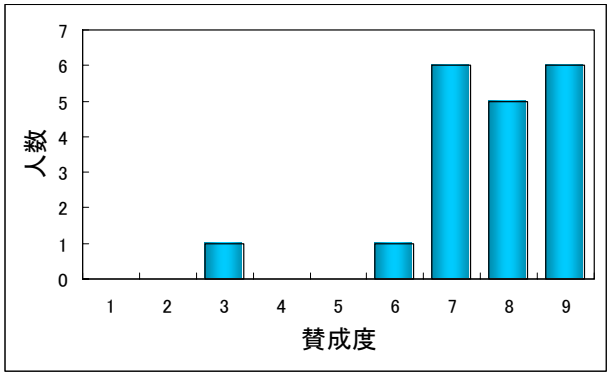


コメント：

(金子幸裕)
賛成度1：これまで、クリニカル・クエスチョンに対して根拠のある答えがない場合でも、なにかを推奨するような推奨文が多かったが、この文言は、手術適応に関しては何も勧めないことを明言している。医療の標準化を進める上では、施設毎のばらばらの手術適応を容認するのは好ましくない。RCTでの根拠はなくとも、Expert Opinionをもとに、「シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与前や投与中の未熟児動脈管開存症の児に、壊死性腸炎の兆候が見られる場合、腎不全を呈する場合、出血傾向を認める場合、または、ショックを呈する場合には、手術を非適応とする根拠がなければ動脈管閉鎖術を行う。また、シクロオキシゲナーゼ阻害薬を3回投与して、動脈管の収縮を認めず、心不全を呈する場合にも手術を非適応とする根拠がなければ動脈管閉鎖術を行う。シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与により収縮した動脈管が再度拡張し、心不全を呈する場合には動脈管閉鎖術を考慮する」ことが、一般的な方針だと思う。

仮推奨26
未熟児動脈管開存症の外科的治療において手術例数が多い施設での治療を行うことが望ましい。(CQ 17)

中央値：　8

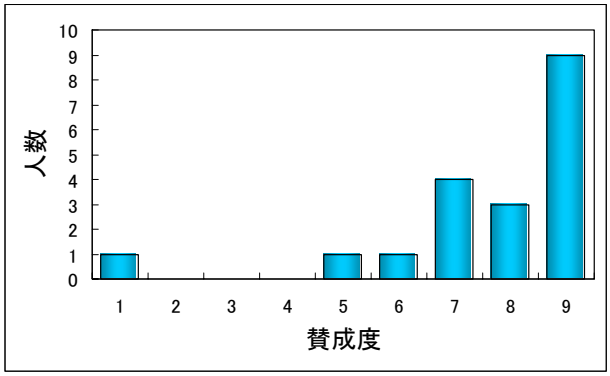


コメント：

(中野玲二)
賛成度6：エビデンス不十分。
(横塚太郎)
賛成度3：外科的治療ができない施設から、外科的治療を目的に、新生児搬送をする場合、手術件数で選べるほど選択肢がある地域がどれくらいあるのだろうか。実際には、搬送先施設と患者家族の居住地からの距離が、搬送先の決定に大きく関わるのではと考えられる。
(金子幸裕)
賛成度7：すぐに手術できることも大事。手術例数が多い施設で待たされるなら、少ない施設ですぐやる方がいいかも。手術例が多いことの具体的な数値を入れることも必要。外科医が他院から訪問して手術を行う場合のことはどう考えるか。CQ17での周産期母子医療センターネットワークでの検討の際、管理をした施設と、手術をした施設を分けたのか。手術の際には他院に搬送する場合、施設固有の因子(症例数、医師一人当たりの症例数など)は検討したか。

仮推奨27
インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管および再開通例に対し、科学的根拠のある治療の選択、介入の基準はない。治療の選択は①シクロオキシゲナーゼ阻害薬、②結紮術、③経過観察が選択枝となる。治療の介入基準は肺血流量増加、体血流量減少、心不全の評価により決定することを奨める。(CQ 18)

中央値：　8



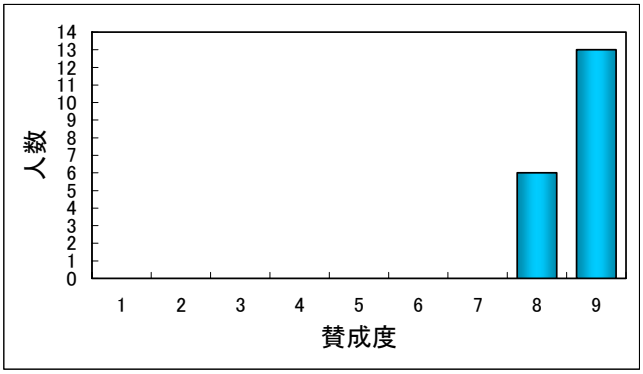
コメント：

(池田智文)
賛成度5：栄養状態や体重増加不良、呼吸状態等の項目も考慮して決定することもあると思われる。
(中野玲二)
賛成度6：症候化の程度による。
(金子幸裕)
賛成度1：仮推奨25へのコメント参照。

【第２回総意形成会議の賛成度とコメント】

仮推奨1
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。(CQ 1)

中央値：　9



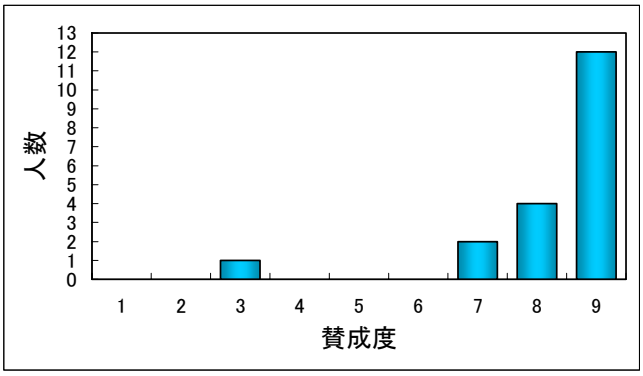
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：筋が通っていると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度8：賛成ではあるが、過剰の基準がはっきりしないため「８」。例えば40ml/kg/dayがルーチンの施設なら60ml/kg/dayは過剰投与とみなされる
(斎藤朋子)
賛成度9：水分過剰投与により動脈管開存症発症率に有意差があるのは事実であり、避けるべきであるという推奨に賛成。
(國方徹也)
賛成度9：水分過剰投与を避けることはコンセンサスが得られていると考える。賛成である。しかし、具体的な水分過剰投与量の定義は明らかではないが、仕方がないか。
(中野玲二)
賛成度8：賛成ですが、補足文で、根拠とした研究が言及している水分量を記載したほうがベターと思います。
(吉田丈俊)
賛成度9：簡潔な文章で必要なことは含まれており良い推奨文だと思います。

(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：仮推奨17と同じ、という誤解を避けるために「未熟児動脈管開存症の予防の観点から」などという言葉を入れてもよいかもしれないと思いました。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存はありません。
(池上等)
賛成度8：過剰な水分投与が未熟児動脈管開存症発症リスクとなる事には異論はない。しかし，具体的にどの程度で水分過剰投与といえるのかについては、難しい面もある。
(丹羽房子)
賛成度8：「水分過剰投与」の具体的な目安を示した方がベターであるが、推奨されることと思われる。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度9：そのとおり。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度9：ガイドラインの内容として妥当であると思います。
(豊島勝昭)
賛成度9：元々9点ですが、変更には賛成です。
(森臨太郎)
賛成度8：「早産児の初期管理において、…」とした方がよいかも。

仮推奨2
呼吸窮迫症候群に対するサーファクタント投与により、未熟児動脈管開存症の離間率を増加させたという報告はなく、むしろ減少させたという報告もあることから、呼吸窮迫症候群の際にはサーファクタント投与を含めた治療戦略が奨められる。(CQ 1)

中央値：　9



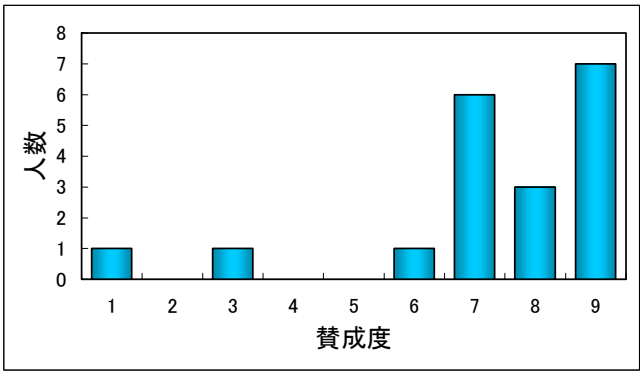
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：奨められるべきだと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。前回の推奨文よりも受け入れやすい文章になったと思います。
(本田義信)
賛成度9：広く普及し認められている治療なので。
(斎藤朋子)
賛成度9：サーファクタントは呼吸窮迫症候群に対して躊躇なく行うべきである治療であることに異論はない。前の推奨のように、サーファクタントが動脈管開存症に対して投与されているような文章からは改善されており、賛成する。
(國方徹也)
賛成度7：仮推奨の内容は賛成だが、推奨文にまでする必要はないのではないか。呼吸窮迫症候群を発症した児に対して、サーファクタントを投与しないという選択肢は現在はないと考えるからである。
(中野玲二)
賛成度7：変更案。「呼吸窮迫症候群の際にはサーファクタント投与が治療として奨められる」離間率は罹患率の誤字。
(吉田丈俊)
賛成度9：離間→罹患。前回の推奨文より未熟児動脈管開存症ガイドラインにふさわしい推奨文だと思いました。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：この書き方であれば意図が伝わりやすいと思います。
(三﨑泰志)

賛成度9：特に異存はありません。
(池上等)
賛成度9：今回の表現であれば、動脈管開存症の治療のためにサーファクタント投与を行うという意味にはならずに、自然に受け入れられます。
(丹羽房子)
賛成度8：「サーファクタント投与を含めた治療戦略」というのはややわかりにくい印象を受けるが、呼吸窮迫症候群に対するサーファクタント投与は推奨されるべきである。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：動脈管開存症があると、呼吸窮迫症候群へのサーファクタント投与の適応が変わるのですか、変わらないのですか。そこがわからないので、良い文章とは言い難いと思います。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度9：新生児科医師が行なうとの条件付であれば、妥当であろうと思います。
(豊島勝昭)
賛成度8：賛成ですが、前回の推奨のほうが私はわかりやすい気はしました。科学的根拠を推奨の中に入れているのも少し気になりますね。
(森臨太郎)
賛成度8：「離間」は「罹患」ですね。なんとなくまだ文章がすっきりとしません。

仮推奨Ａ
呼吸窮迫症候群を発症した児において、利尿薬投与とプラセボまたは無投与では未熟児動脈管開存症の発症率に差はないが、クロロサイアザイドの頓用（20mg/kg)と比較して、フロセミドの頓用（1mg/kg)は未熟児動脈管開存症の発症率を増加させる可能性があるため、フロセミドを頓用する際には慎重に行うことが奨められる。(CQ 1)

中央値：　8



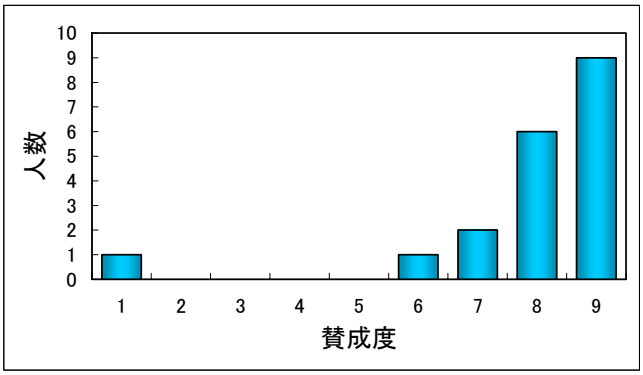
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：慎重に投与すべきだと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度8：個人的には強い賛成だが、フロセミドの使用によって閉鎖する可能性もあるので「8」(個人的な意見になってすみません)。
(斎藤朋子)
賛成度7：推奨文の中に、プラセボやサイアザイドと比較した結果を入れる必要はない。(サイアザイドと比較してフロセミドの方が動脈管開存症発症率が高いからといって、利尿薬はサイアザイドを奨めているわけでもないし)「フロセミド投与は未熟児動脈管開存症の発症率を増加させる可能性があるため」でいいのでは。
(國方徹也)
賛成度7：推奨文から考えると上記の文章でいいと考える。「慎重に…」と言う文章は微妙であるが、必要と思えば臨床では使用すると思われる。
(中野玲二)
賛成度1：推奨に入れるには、いわゆるエビデンスレベルの低い研究結果しかないと思います。仮推奨23にある、利尿薬に関してのコメントで現時点では十分なのではないでしょうか。
(吉田丈俊)
賛成度7：フロセミドの慎重投与には賛成ですが、クロロサイアザイドが突然出現してきたことに違和感を覚えました。これは推奨文に含まないといけないのでしょうか。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)

賛成度9：仮推奨3と分けることで根拠がないから奨められないのか、積極的に発症率を増加させたというデータがあるから奨められないのかがはっきりしたと思います。
(三﨑泰志)
賛成度7：「フロセミドを頓用」とした意味は何かありますか。定期投与のことも考えると、投与または使用としてもいいのではないのかと考えますが、いかがでしょうか。
(池上等)
賛成度7：フロセミド投与が動脈管開存症の発症率を増加させる可能性があることに踏み込んだ内容であるが，根拠となる研究が古く，その結果をそのまま現在の日本の医療に当てはめる事はできない。フロセミド投与によってPGE２の産生が亢進し，動脈管開存症を悪化させる可能性については否定できないので「７」とさせていただきました。
(丹羽房子)
賛成度8：エビデンスには乏しいが、フロセミドの投与を慎重に行うことは奨められるべき。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：わざわざ追加する内容には思えません。サイアザイドなら慎重に投与しなくてよいわけでもないでしょう。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度7：この文章を読んだ限りにおいて、条件が不明で内容が良く理解できない。発症率に差がないのであれば、あえて慎重さを要求する必要があるのか。
(豊島勝昭)
賛成度6：サイアザイドを使うべきか、という誤解が生まれないか心配。フロセミドは動脈管を開く可能性もありますが、急性効果でうっ血を防ぐ可能性もあるので，賛否が明らかでないとも感じます。後に併用療法に関する推奨があるのでこの推奨の追加については必要かな、とは感じました。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨Ｂ
出生前ステロイド投与は呼吸窮迫症候群だけでなく、未熟児動脈管開存症の罹患率も減少させたという報告もあるため、早産の場合、出生前ステロイド投与を行うことが奨められる。(CQ 1)

中央値：　８



コメント：

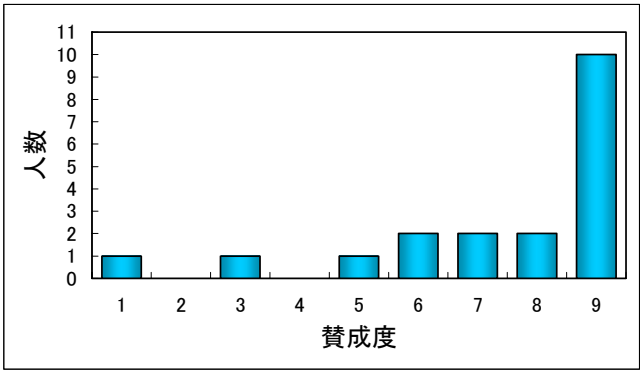
(作地雪子)
賛成度8：母体に投与するのは奨められて、生後の児に投与するのは奨められない(推奨C)ということなのでしょうか。母体を通して児に与えることが、リスクのない事なのかどうか、推奨文からは読み取れませんでした。私は投与された身ですが、このことを推奨するには根拠が弱い気がします。
(池田智文)
賛成度9：大いに賛成です。
(本田義信)
賛成度8：中枢への影響を検討した文献が少ないので「８」。
(斎藤朋子)
賛成度9：研究のサンプルサイズは小さく、科学的根拠としては不十分かもしれないが、呼吸窮迫症候群に対する効果は認められており、理論的にもグルココルチコイドに呼吸窮迫症候群の閉鎖作用があるため出生前投与は推奨されるべき。ただし、出生後の全身投与のように長期的予後についても検討されるべきと考える。
(國方徹也)
賛成度9：ステロイドの功罪に関しては議論があるかもしれないが、現時点では動脈管開存症に限らず種々の理由で出生前ステロイド投与は推奨されると思う。
(中野玲二)
賛成度1：推奨に入れるには、いわゆるエビデンスレベルの低い研究結果しかないと思います。また、呼吸窮迫症候群の発症率を補正した後に、動脈管開存症発症率の差を検討している訳ではないので、呼吸窮迫症候群減少による二次的な結果の可能性も否定できません。出生前ステロイドの投与目的として動脈管開存症を挙げるのには無理があると思います。
(吉田丈俊)

賛成度8：採用文献は少ないですが、呼吸窮迫症候群の罹患率も下げるので、動脈管開存症に対しても出生前ステロイドは推奨されてもいいと思います。
(横塚太郎)
賛成度6：「早産の場合」という表現が気になる。「すべての早産に投与を」という誤解を生みかねない。
(明貝路子)
賛成度9：仮推奨Aと同じ理由でよいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。
(池上等)
賛成度9：出生前ステロイドの動脈管開存症罹患率減少については科学的根拠もあり賛成できる。
(丹羽房子)
賛成度8：エビデンスには乏しいが、早産に対する出生前母体ステロイド投与は奨められるべき。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度7：そのとおりと思います。で、ちょっと質問ですが、ステロイド投与の禁忌や副作用に言及しなくていいのですか。
(奥村静)
賛成度8：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度7：敢えて述べる必要性があるかどうか。まだ科学的根拠は十分とはいえないのではないでしょうか。
(豊島勝昭)
賛成度9：賛成です。「早産の場合」というフレーズは少し違和感を感じました。「早産リスク児には…」などのフレーズはいかがでしょうか。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨C

出生後の慢性肺疾患予防のための全身ステロイド投与は未熟児動脈管開存症への影響の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、合併症のリスクを充分考慮し、使用の際には慎重に投与することが奨められる。(CQ 1)

中央値： 9



コメント：

(作地雪子)
賛成度9：慎重に投与すべきだと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：充分な文章と思います。エビデンスのレベルとちょうどつりあっている。
(斎藤朋子)
賛成度9：全身ステロイド投与は、短期的、長期的予後に対する影響の面から、慎重に使用の是非を判断し緊急避難的に投与すべき。
(國方徹也)
賛成度3：この文章の必要性に関しては疑問です。慢性肺疾患予防のための全身ステロイド投与は神経学的な副作用も考慮すれば今は原則否定されていると思っていました。例外的に使用が許されるかどうかだと思います。
(中野玲二)
賛成度1：変更案。「出生後ステロイドの臨床研究は非常に沢山あるが、動脈管閉鎖効果の統計学的有意性を示した臨床研究はほとんどない。一方で、消化管穿孔や長期神経学的予後悪化の原因となり得ることが報告されており、動脈管閉鎖効果を期待したステロイドの投与は奨められない。」

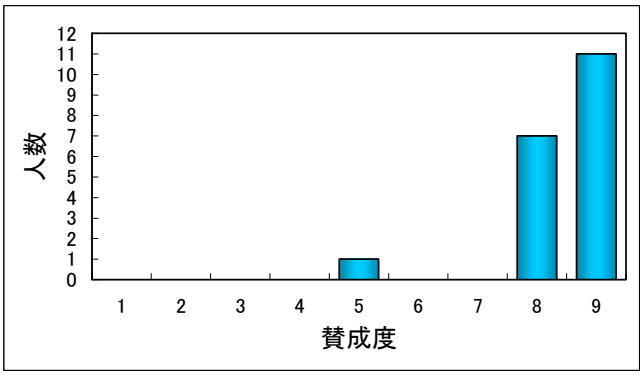
(吉田丈俊)
賛成度6：ステロイド全身投与の副作用については十分配慮しないといけないことは理解できますが、慢性肺疾患予防のステロイド投与までここで言及する必要があるのか少し疑問に思いました。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度7：動脈管開存症発症が有意に減少する報告が4例と有意差なしの報告が(Ariasらの研究を36時間以内に投与したものを採用すれば)2例だと、科学的根拠が「弱い」という文から受けるイメージよりもう少し根拠が強いように感じてしまう。仮推奨A、Bのように「動脈管開存症の発症を減少させる可能性がある」とか「減少させたという報告がある」としてもよいのではないかと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。
(池上等)
賛成度9：現時点の科学的根拠となる研究の内容を鑑みると上記のような内容にならざるを得ないと思います。
(丹羽房子)
賛成度8：動脈管開存症の発症を減少させる結果が多く見られるが、重篤な合併症が生じ得るため慎重に考慮すべき。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度5：内容はそのとおりと思いますが、何を言っているのかわかりにくい文章ですね。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし
(菅谷毅)
賛成度7：慎重投与には賛成だが、あえて言う必要があるのか。
(豊島勝昭)
賛成度6：CQ1は動脈管開存症のリスク因子という話題に対する推奨であり，これはリスク因子とは違うというか、CQ13とかぶるのではないでしょうか。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨3

下記の治療行為の未熟児動脈管開存症への影響についての科学的根拠は弱く、いずれの治療も単独では未熟児動脈管開存症の危険因子とはいえない。したがって、各治療が必要と判断された場合、未熟児動脈管開存症への影響はあえて考慮せずに、本来の治療目的のために施行することを奨める。

27. 臍帯の遅延クランプ
28. サーファクタント投与
29. 高頻度振動換気法(HFO)
30. 持続的強制換気法(CMV)
31. 従量式換気法
32. 一酸化窒素(NO)吸入療法
33. 持続的陽圧換気(DPAP、N-CPAP)
34. permissive hypercapnia
35. 吸入ステロイド療法

中央値： 9



コメント：

(作地雪子)

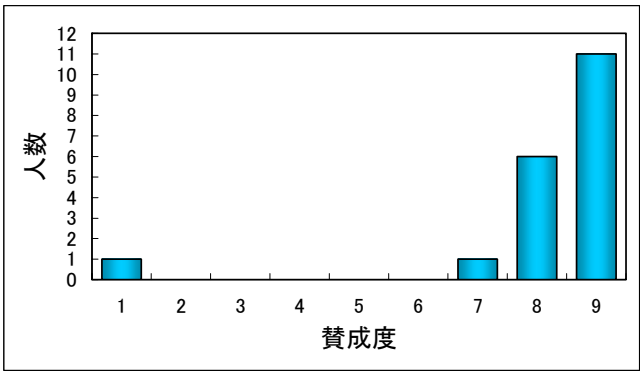
賛成度9：「影響がない」ことを明記しておくことは、ガイドラインの趣旨に沿っていると感じる。

(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度5：甲状腺～鎮静薬ぬけている。ステロイド吸入は「3」。結論は一定でないので影響がほとんどないと推測をするものと一緒にするのは反対。サーファクタントは「1」。仮推奨2との整合性はどうか。N-CPAPは「2」。IMVからN-CPAPとし動脈管開存症増悪した症例報告があり、どのような場合に使用するN-CPAPなのか不明。N-CPAPの使用＝早期抜管とすると早期抜管よりも継続した人工呼吸管理が動脈管開存症の発症率も減少させるという結果に反する。他は「9」。
(斎藤朋子)
賛成度9：動脈管開存症への悪影響について科学的根拠はなく、本来の目的のために躊躇なく行うべき治療と考える。
(國方徹也)
賛成度8：賛成です。8点にしたのは、一酸化窒素使用はやはり動脈管開存症のことを考慮しなければいけないかなとも思うから。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度8：この推奨文でいいと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：(甲状腺ホルモンから鎮静までを勝手に加えました。)「本来の治療目的のために施行することを勧める」という文で意図が伝わりやすくなったと思います。
(三﨑泰志)
賛成度8：上記治療特にNO吸入療法が動脈管開存症に対する影響に対してはあくまでも動脈管開存症発症に対する影響と思われます。すでに発症した動脈管開存症に対する悪化要因と考えますので、誤解を避けるために、「未熟児動脈管開存症発症への影響」としておいた方がよりいいのではと考えますが、いかがでしょうか。基本的には賛成です。
(池上等)
賛成度8：上記の治療に関しての動脈管への影響については良し悪しをきめる科学的根拠が乏しい。よって上記の表現のようになることに理解できる。
(丹羽房子)
賛成度9：いずれも動脈管開存症に関してはエビデンスに弱く、本来の治療のために考慮すべき。
(大野智子)

賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度9：賛成。
(奥村静)
賛成度8：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：ほぼ妥当であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：元々8点ですが、出生前ステロイドの部分の変更には賛成で9点にしました。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨4
未熟児動脈管開存症予防のためのインドメタシンの生後早期予防的投与は奨められる。ただし、外科的動脈管結索術の施行能力、在胎週数・出生体重ごとの症候性動脈管開存症や脳室内出血の発症率などの、各施設の現状を踏まえた上で、症例毎に、投与適応を決定することが必要である。(CQ 2)

中央値： 9



コメント：

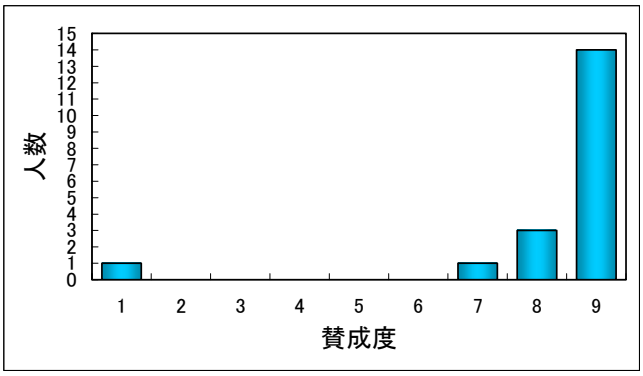
(作地雪子)
賛成度9：予防的投与の場合、投与に慎重であるべきだと感じる。「慎重に」の文言を加えてみてはどうか。

(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度8：ただし書きがあるが、早産児全てへの予防投与を奨めていると誤解をされやすいので「8」。
(斎藤朋子)
賛成度8：インドメタシン予防投与による短期的予後改善効果に対する科学的根拠は示されており、推奨される。「症例ごとに投与適応を決定」というのは、推奨を導くに至った解説を読めば理解できるが、この文章だけだと具体的な適応が示されておらずわかりづらい。
(國方徹也)
賛成度8：NRNの検討からも問題はないと思う。ただ、これだけの薬を全例に投与することは少しだけ躊躇する。
(中野玲二)
賛成度1：現時点で、長期予後に関するPositive DataはNRNのRCTのみであり、それも在胎22ないし23週および出生体重400ないし599gの3-5歳時のデータのみでの統計学的有意差です。もし、推奨文を作るのであれば、23週以下に限った推奨文にすべきだと思います。インドメタシンは有害事象が決して少なくない薬剤であり、一律に投与を推奨するだけの利点に関するエビデンスは十分でないと思います。コクランぐらい冷静な態度でも良いのではないでしょうか。また、症例毎に投与適応を決定することができないから困っているのであり、症例毎に投与適応を決定するという表現を使うべきではないと思います。また、推奨文を作る場合に、エンドポイントを明示しないと目的が曖昧です。結紮術例減少や長期予後改善に関して有意な差がなければ、推奨するには弱いと私の価値観では感じます。True endpoint と　Surrogate endpoint　を明確に区別すべきです。日本の新生児医療の大規模RCTの初Positive Dataであることはわかりますが、DataはDataであり、そこから導くRecommendationは慎重冷静になるほうが、今後の日本新生児医療のRCT、EBMのためにも役立つのではないでしょうか。
(吉田丈俊)
賛成度9：「結索術」→「結紮術」ですか。各施設の状況を配慮した良い推奨文だと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：コメントなし。
(三﨑泰志)
賛成度8：「インドメタシン投与による合併症の可能性も踏まえた上で」投与適応を決定するという意味の文を加えてはいかがでしょうか。

(池上等)
賛成度9：インドメタシンの早期予防投与に関しては、様々な施設でのバックグラウンドによって適応が異なり、上記のような表現になると思われる。
(丹羽房子)
賛成度9：条件を付けた上でのインドメタシン生後早期投与は奨められるべき。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度7：賛成。ただし、予防的投与の前提条件(2500ｇ以下は全員か。エコーで見て開存しているもののみやるのか。逆にエコーで見たら閉じていても投与するのか。)への言及がないのが残念。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：ほぼ妥当であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：元々9点ですが、変更には賛成です。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨5
未熟児動脈管開存症予防のためのイブプロフェンの予防投与は奨められない。(CQ2)

中央値： 9



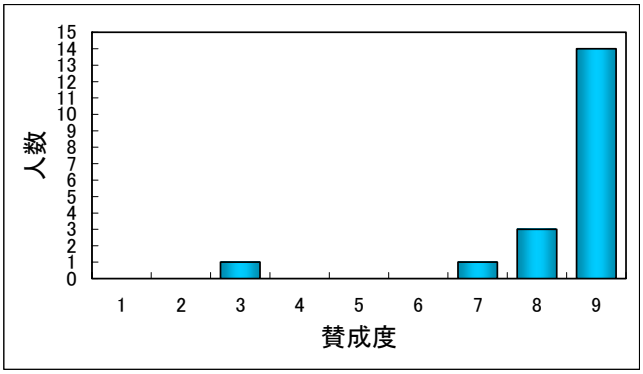
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：奨めるべきではないと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度7：インドメタシンよりも効果があり副作用が少ないという科学的根拠が今のところないが、インドメタシンと比較せず単独で「奨められない」とする文章には疑問が残る。
(國方徹也)
賛成度9：肺高血圧合併の報告もあり、現時点ではイブプロフェンがインドメタシンに勝る根拠はないと考える。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度9：この推奨文で良いと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：イブプロフェンには科学的根拠がなくほかにインドメタシンという根拠の示された薬剤があるため。
(三﨑泰志)
賛成度9：特にコメントありません。
(池上等)
賛成度9：イブプロフェンに関してのデータが少なく、現時点で予防投与にイブプロフェンを使用するという選択肢はないと考えられる。
(丹羽房子)
賛成度8：現時点では、良好な結果を得たインドメタシンの生後早期投与が奨められ、イブプロフェンを使用することは奨められない。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)

賛成度1：ガイドラインは治療の標準化のためにあり、画一化のためにあるのではない。たとえば乏尿になりやすい特性を持った患者群などイブプロフェン使用が望ましいサブグループがあるかもしれないので、本推奨は不適切と考える。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：ほぼ妥当であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：前回とコメント同じです。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨6
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。(CQ 3)

中央値：　9



コメント：

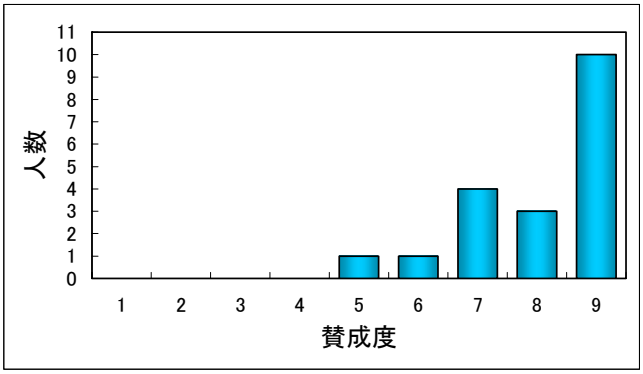
(作地雪子)
賛成度9：奨められるべきだと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：他の選択はない。
(斎藤朋子)

賛成度8：現時点でRCTで短期的予後の改善効果について科学的根拠を認めており、特に重症脳室内出血予防効果を認めているため、投与すべき。
(國方徹也)
賛成度9：上記と同じ理由により、インドメタシン以外の選択は考えられない。
(中野玲二)
賛成度7：賛成。仮推奨4のコメントに示したように、インドメタシンの生後早期投与の推奨には反対ですが、仮に使用するならインドメタシンが奨められることには賛成です。
(吉田丈俊)
賛成度9：長期的神経予後に関しては不明ですが、重度の脳室内出血を低下させ、またこれまでに日本でも多く使用されている観点からもインドメタシンが奨められると思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：仮推奨4から6は「動脈管開存症予防の科学的根拠が示されているのはインドメタシンのみである。」とまとめることもできるのではないかと感じました。
(三﨑泰志)
賛成度9：特にコメントありません。
(池上等)
賛成度9：その他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬についてのデータが乏しく，インドメタシンを使用すべきであると考えられる。
(丹羽房子)
賛成度9：現時点では他の薬についてのエビデンスに乏しいため、インドメタシンの使用が奨められる。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：どのような患者に対してもイブプロフェンやメフェナム酸の使用を控えるべきだとする根拠はない。症例に応じた対応の余地も残すべきである。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：ほぼ妥当であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：前回とコメント同じです。

(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨7
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。(CQ 3)

中央値：　9



コメント：

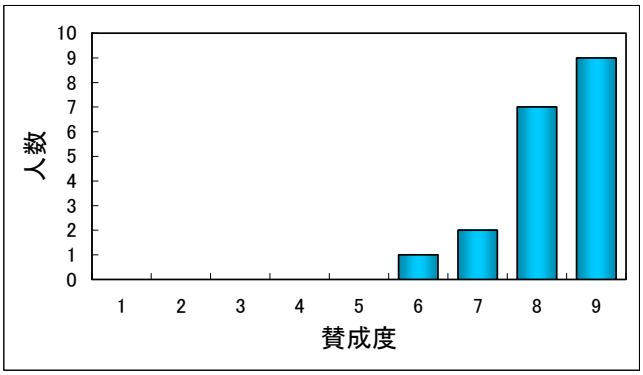
(作地雪子)
賛成度9：ガイドラインの趣旨に沿うものと感じる。
(池田智文)
賛成度9：前回の生後24時間以内という文面に抵抗がありましたが、今回の文面は賛成できます。
(本田義信)
賛成度9：「まで」という表現は、それ以上の投与を臨床現場で躊躇させるのでは。
(斎藤朋子)
賛成度9：NRNの投与方法をもとに作られた推奨であるので、生後6時間以内とすることに賛成。投与時間については議論があるところだが、6時間投与で副作用が少なく効果証明されているのであれば、生後早期であり持続静注を行うのが安全と考える。
(國方徹也)
賛成度7：投与方法に関しては根拠がなさ過ぎると思うが、NRNの結果も考えればこの方法が現時点では最良と思われる。
(中野玲二)

賛成度7：仮推奨4のコメントに示したように、インドメタシンの生後早期投与の推奨には反対ですが、仮に使用するなら上記のインドメタシンの使用方法が奨められることには賛成です。
(吉田丈俊)
賛成度9：時間、容量が明記されており使い勝手の良い推奨だと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度7：投与方法にはあまり強い根拠がないものの、「これを現状での推奨としたい」という文が「科学的根拠から推奨へ」に入っているのでよいと思います。前回の話し合いででた、添付文書には予防の適応はないということも(推奨文の中でなくてもよいので)整合性を保つという意味で加えたほうがよいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度6：6時間の持続投与と時間を決めてしまうと問題が生じないか疑問があります。NRNの投与法のみがベストであるのかはいまだ不明と考えます。ただし比較的長時間の持続投与が尿量減少を減らすのは事実ですから、6時間程度と表現をぼかすか、短時間での投与は奨められないとして、6時間持続投与では尿量減少等の副作用は認められなかったと注記にするぐらいが賢明ではないかと考えます。
(池上等)
賛成度7：NRNの方法・結果を意識した内容に変わっていると考えられますが，予防投与による長期予後の評価がまだはっきりしておらず，全面的には賛成できない。投与開始時間も本当に6時間以内でよいのかどうかは、はっきりとした根拠はないと思われる。
(丹羽房子)
賛成度9：日本では、NRNの研究に基づいた投与法を推奨としてもよいと思われる。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度5：動脈管の閉鎖が得られたかどうかの確認方法を指定すべきであると思います。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：ほぼ妥当であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度8：前回は7点としましたが，今回の赤字の修正の部分で8点としました。6時間投与

がベストな投与時間かの科学的根拠は少し乏しく、今後の研究・検討の余地があると感じるので8点とします。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨8
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(CQ 5)

中央値：　8



コメント：

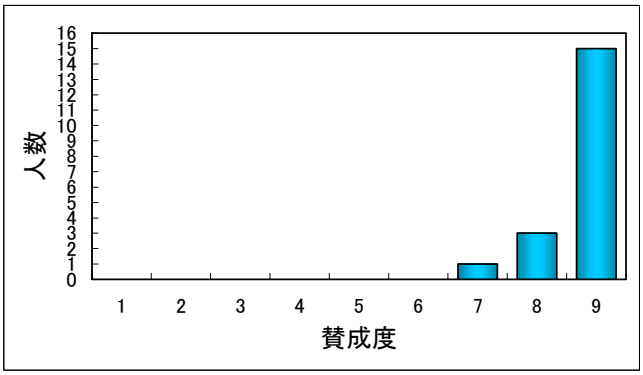
(作地雪子)
賛成度9：奨められるべきだと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度8：シクロオキシゲナーゼ阻害薬の動脈管閉鎖率の上昇による短期予後改善効果があり、長期的予後悪化因子がないため、動脈管開存症に対するシクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与は奨められる。
(國方徹也)
賛成度7：当然と考えたいが、「科学的根拠のまとめ」で、死亡率や精神運動発達に差を認めなかったとある。我々の治療の最終目標に、経過観察で投与してもしなくても差は認められない、ということであろうか。

(中野玲二)
賛成度7：賛成。すべての推奨に比較となる介入方法が記載されている訳ではないので、「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」は削除してよいと思います。
(吉田丈俊)
賛成度8：長期予後に関して効果不明であっても手術を回避できる手段として有用であると思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：コメントなし。
(三﨑泰志)
賛成度6：シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与とその他の内科的治療は同時に進められるべきで、優先順位をつける事には若干の違和感があります。積極的なインドメタシン投与は奨められるのは事実ですので、「経過観察」を「シクロオキシゲナーゼ阻害薬を投与せずにその他の内科的治療を行う」よりも奨められるとした方がより意味がわかるように思います。
(池上等)
賛成度8：初期治療の選択に関してはシクロオキシゲナーゼ阻害薬の投与のほうが推奨できるのは理解できるが、投与による副作用などもあり、経過観察をすべき場合もあると思われる。
(丹羽房子)
賛成度8：「薬の副作用を考慮して」まず奨められる標準治療である。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度9：賛成。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：ほぼ妥当であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：元々9点ですが、変更には賛成です。
(森臨太郎)
賛成度8：自分で言いながら、「経過観察」という言葉は誤解を呼ぶかもしれませんね。

仮推奨9

症候性未熟児動脈管開存症の初期治療として一律に外科治療を行うことは奨められない。(CQ 5)

中央値：　9



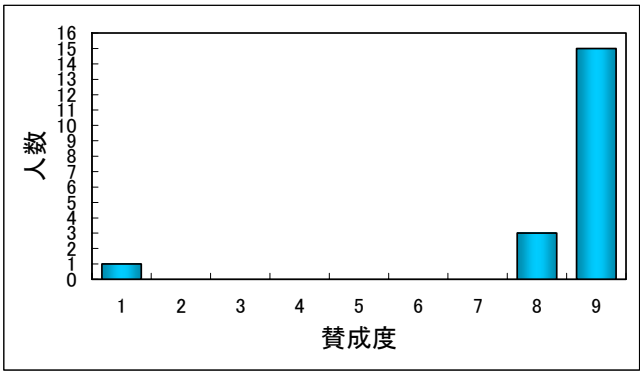
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：初期治療としての外科治療は、奨められないと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：賛成です。
(國方徹也)
賛成度8：気胸と未熟児網膜症の発症率はシクロオキシゲナーゼ阻害薬に比べて外科治療で有意に高く、また手術可能な施設も限定されており、ルーチンに初期治療として一律に外科治療を行うことは奨められない。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度9：未熟児に手術を行うことは侵襲も強く、合併症の危険性も高いのでこの推奨に賛成です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。

(明貝路子)
賛成度9：外科的治療は行える施設も限られており侵襲も高いため、強い根拠がないのであれば一律に行うことは奨められないと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。この通りと思われます。
(池上等)
賛成度9：患者に対する侵襲性を考えると，初期治療として結紮術を選択すべきではないと思われる。
(丹羽房子)
賛成度9：手術に伴う合併症を考慮する必要があるため、一律に行うことは奨められない。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度7：文献からは1000g以下なら一律に手術、という考えも成立しそうですが、実際には推奨文の考え方が現実的でしょう。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：ほぼ妥当であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：元々9点ですが、変更には賛成です。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨10
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。(CQ 6)

中央値：　9



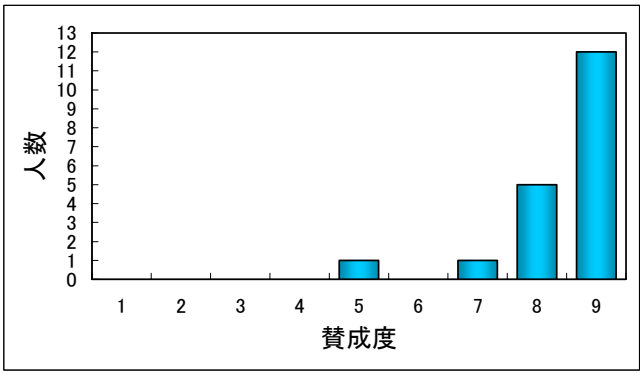
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：奨められるべきだと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度8：腎機能の面からイブプロフェンの使用を考慮する必要が今後出てくるかもしれないが、本方の現状として、インドメタシンが推奨される。
(國方徹也)
賛成度9：治療としてもイブプロフェンは新生児遷延性肺高血圧症の報告もありRTCは中止されており、また他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬の報告はない。日本で現在認可されていてかつかなりの頻度で使用されているインドメタシンが奨められる。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度9：今まで一番よく使用されているシクロオキシゲナーゼ阻害薬であり、保険適応もあることからインドメタシンが第１選択だと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として十分納得がいく。仮推奨8と合体できないだろうか。「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、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。」
(明貝路子)
賛成度9：コメントなし。

(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。
(池上等)
賛成度9：現時点でもっともデータがあるものがインドメタシンであり，その他のシクロオキシゲナーゼ阻害薬をあえて使用するべきではないと思われる。
(丹羽房子)
賛成度9：現時点では、インドメタシンのみ保険適応があり、エビデンスをもった他に有用な薬がないことから、インドメタシンが奨められる。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度1：「画一的に治療するならインドメタシンが奨められる」のならわかるが、患者に応じた使い分けを否定する根拠はない。たとえば乏尿になりやすい特性を持った患者群などイブプロフェン使用が望ましいサブグループがあるかもしれないので、本推奨は不適切と考える。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度9：現状では、他の選択肢は有り得ないと思います。
(豊島勝昭)
賛成度8：前回とコメント同じです。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨11
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、0.1-0.2mg/kg/回を12-24時間毎に連続3回までの静脈内投与が奨められる。(CQ 6)

中央値：　9



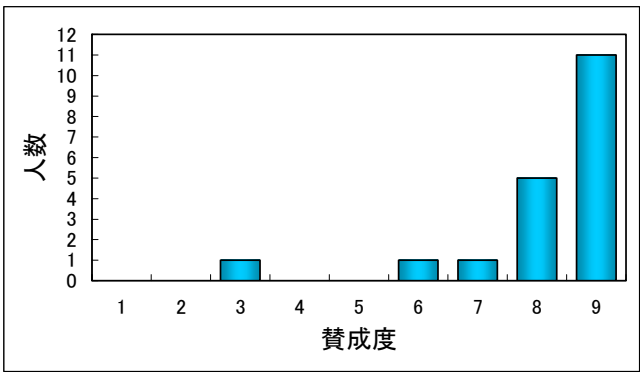
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：ガイドラインの趣旨に沿うものと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：「まで」について同じ。それ以上の投与を奨める根拠がないというの理解できるが誤解を招く。「閉鎖しなかった場合は、症例毎に検討する」といれるか。
(斎藤朋子)
賛成度9：コメントなし。
(國方徹也)
賛成度7：投与量、投与方法に関しては、あまりにデータがなさすぎる(血中濃度、効果との関係など)。しかし、ほぼこの方法で全世界的に使用されている。ゆえ、「現時点では」と入れたい。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。添付文書の変更も必要になってくるかもしれません。
(吉田丈俊)
賛成度9：この推奨文でいいと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく.
(明貝路子)
賛成度8：科学的根拠のまとめだけ読むと、なぜ経腸より静脈内投与のほうが奨められるのか、という根拠は弱いと思いました。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。
(池上等)

賛成度9：文章に対しては賛成できるが、予防投与も投与回数に含めて考えるのかなどの面がわかりづらいと思います。
(丹羽房子)
賛成度8：やや根拠に乏しいが、多くの研究で採用されている投与法で最適なものとして奨めてもよいと思われる。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度5：4回目に進むのがためらわれる文章だが、その点どうでしょうか。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：ほぼ妥当。
(豊島勝昭)
賛成度8：前回とコメント同じです。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨12
インドメタシンの投与において、急速静注は奨められない。（CQ 6）

中央値：　9



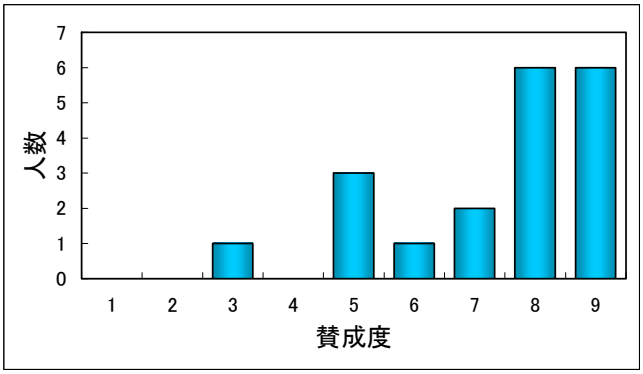
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：奨められない投与方法であると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度8：科学的根拠はないが、急速静注により循環が大きく変化して悪影響を及ぼす可能性は否定できず、緊急でなければ原則時間をかけて投与することを奨める。
(國方徹也)
賛成度9：インドメタシンの急速投与により、脳血管が収縮して脳血流が一過性ではあるが減少することは明らかになっており、急速静注は奨められない。
(中野玲二)
賛成度6：変更案。「インドメタシンの投与方法として、急速静注は標準としては奨められない。」True endpointに関する有意な結果を示した研究はないので、少し控えめな推奨文に変更してもよいと思います。
(吉田丈俊)
賛成度8：明確なエビデンスがなくてもリスク回避の観点からこの推奨に賛成です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：エコーで血流の低下が見られたという報告があるので、点滴静注より静注の効果が優れているというのでない限り、原則として奨められないでよいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。
(池上等)
賛成度7：急速静注が奨められないという科学的根拠が希薄に思います。
(丹羽房子)
賛成度9：最適な投与時間については現時点では不明であるが、急速静注での悪い結果が懸念されるため、すべきでない。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：確かに静注するのは抵抗があるが、やめろという根拠がない。根拠がなければ、

何も奨めないのがよかろう。患者に応じた投与法を選んでなぜいけないのか、画一化と標準化の違いを考えていただきたい。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：ほぼ妥当とは思いますが、他の静脈注射でもゆっくりと静注などという指示があり、どのくらいを指すのかが判りません。
(豊島勝昭)
賛成度8：前回とコメント同じです。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨13-1
未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン使用中には、少なくとも以下のものはモニタリングすべきである：(CQ７)
投与回数を問わず、
4.　尿量、血清クレアチニン値(予防的・治療的使用時)
5.　血糖値、血清ナトリウム値(治療的使用時)

中央値：　8



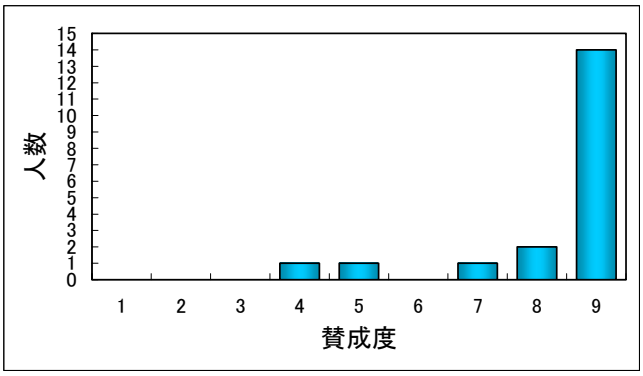
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：並べ方が分かり辛いように感じる。「予防的」と「治療的」上下に分けて並べてみてはどうか。
(池田智文)
賛成度6：「予防的」と「治療的」を分けることが必要なのでしょうか。インドメタシンの添付文書の使用上の注意では血糖値の低下が明記されているので、モニタリングは予防・治療にかかわらず行うべきではと考えます。「上記４項目をインドメタシン使用中にはモニタリングすべき」という文面であれば「9」です。
(本田義信)
賛成度8：予防投与に血糖値、血清ナトリウム値が入らない根拠が不明。
(斎藤朋子)
賛成度7：CQ7-1-2から考えると、予防的使用時にもモニターすべき項目と考える。「予防的」、「治療的使用時」と分類する必要はないのではないか。
(國方徹也)
賛成度5：赤字で書いている「予防的」、「治療的」を分けて検討する必要性がわからない。
(中野玲二)
賛成度8：賛成。「予防的・治療的使用時」「治療的使用時」を区別をする必要性は、本質的にはないと思います。
(吉田丈俊)
賛成度9：具体的に注意すべき項目が挙げてあり、使い勝手いいが推奨だと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度5：科学的根拠のまとめの文では予防的インドメタシン対コントロールのところに血糖値の低下となっていますがアブストラクトテーブルでは治療的インドメタシン対コントロールのところに書かれています。アブストラクトテーブルが正しければ賛成度9です。
(三﨑泰志)
賛成度5：CQサマリーを確認すると予防的インドメタシン投与でも低血糖の報告があるようで、血糖値は予防的治療使用時においても測定を推奨するべきではないのかと考えますが、いかがでしょうか。
(池上等)
賛成度8：今回「予防的使用時」と「治療的使用時」に分けられていますが、「投与回数を問わず」といっているのであれば、区別するのはおかしいのでは。0.1mg/kgの使用であれば、「予防的使用」であっても「治療的使用」であっても区別しにくいと思います。
(丹羽房子)
賛成度7：「予防的」、「標準使用時」と分ける必要はないと思います。

(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：当然のことに思えます。で、心エコーをどのように行うかは言及しなくていいのですか。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度9：当然であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度8：賛成です。腹部所見と分けた部分の改変を込めて1点アップにしました。上記の他のCQで3回まで投与することを予防投与の推奨としていますね。血糖値やナトリウム値を予防投与時でも回数を重ねれば心配なのは同じかなあとも感じ，括弧内はなしでもいいかもとは感じました。
(森臨太郎)
賛成度8：「モニタリング」よりも良い日本語がないでしょうか。

仮推奨13-2
未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン使用時には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・胸腔内遊離ガス像などの所見を注意して観察すべきである。(CQ７)

中央値：　9



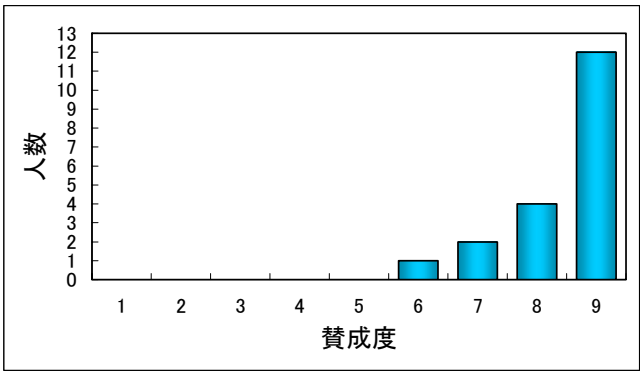
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：注意する点を明確にしており、とても重要な推奨文であると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：賛成です。
(國方徹也)
賛成度9：ごもっともで当然と思われる。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度8：重篤度から壊死性腸炎への注意を促すことには賛成ですが、壊死性腸炎のＸ線所見まで述べると記述が長くなり、もっと簡潔した方がいいと思いました。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：具体的に所見が書かれていることで注意すべきポイントがわかりやすく疾患が発見されやすいのは児にとってもよいことだと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。
(池上等)
賛成度5：インドメタシンによる壊死性腸炎や消化管穿孔に対する警鐘ですが、あまり強調しすぎると、壊死性腸炎や消化管穿孔時に、その前にインドメタシン投与を行っていた事自体が問題になってしまい責任を問われる事にならないでしょうか。実際にインドメタシン投与が原因の壊死性腸炎や消化管穿孔の発症率というのはそんなに高いのでしょうか。特に「回数を問わず」という部分は、極端言うと生後6時間以内に予防投与を行って、その後何日かしてから壊死性腸炎になってしまったという事例もインドメタシンと結び付けられそうな気がします。
(丹羽房子)
賛成度9：インドメタシン4回以上投与で壊死性腸炎の頻度が増えた報告があるため、投与回数を問わず壊死性腸炎の発症には注意すべきと思われる。
(大野智子)

賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度4：レントゲン、エコーも定期的に行え、ということですか。それとも理学所見があったら検査しろということですか。そこがわかりにくいと思います。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度9：当然であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：非常にいい推奨だと思います。
(森臨太郎)
賛成度7：注意して、もし発見したらどうすればよいのでしょうか。

仮推奨13-3
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。(CQ７)

中央値：　9



コメント：

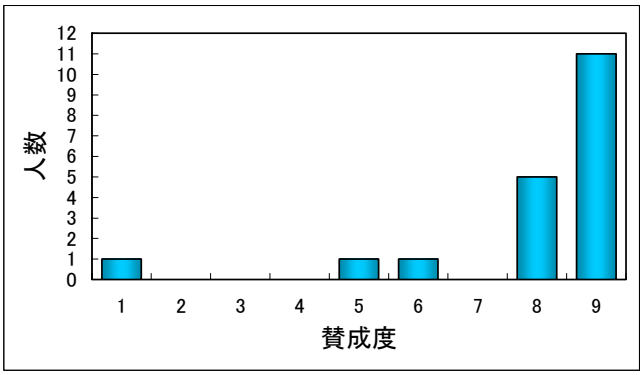
(作地雪子)
賛成度6：連続3回を超える投与に関しては、ガイドラインで認めて欲しくないように感じる。
(池田智文)

賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：投与回数が多いほど壊死性腸炎が起こりうる可能性は高く、特に注意を勧告する必要がある。
(國方徹也)
賛成度9：インドメタシンの基本投与は教科書的には1クール(つまり3回)にすべきであろう。しかし臨床的にはそれ以上必要とすることも多く、より注意して使用する機会があることはやむを得ない。
(中野玲二)
賛成度8：仮推奨13-2があれば、この推奨文は必要ないと思います。かえって、これがあることで13-2のインパクトを下げることになると思います。
(吉田丈俊)
賛成度9：副作用として重篤な壊死性腸炎への注意を喚起することに賛成です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：4回以上の連続投与では壊死性腸炎が有意に増加しているので、特記しておくのはよいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。
(池上等)
賛成度7：投与回数が増加すると壊死性腸炎の発症率が増加するという事に関しては、一定の科学的根拠はあると考えます。しかしそれが長期間動脈管開存症によって腸管血流が減少してしまったことが原因なのか，インドメタシン自体の作用なのかははっきりしないと思います。
(丹羽房子)
賛成度9：特に注意すべきである。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし
(金子幸裕)
賛成度7：具体的でいい提言だと思います。
(奥村静)

賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：妥当であると考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：非常にいい推奨だと思います。
(森臨太郎)
賛成度8：上記と同じ。

仮推奨15
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。(CQ 8)

中央値：　9



コメント：

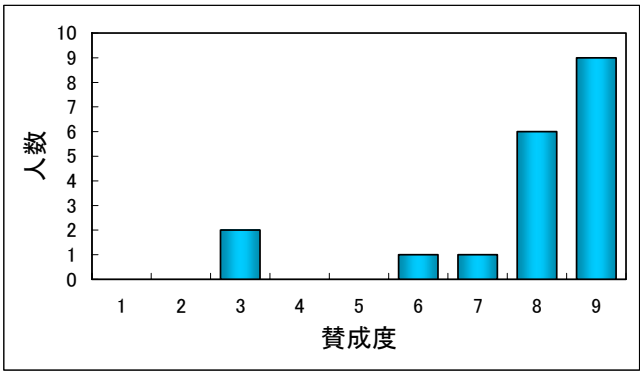
(作地雪子)
賛成度9：奨められない処置であると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。前回の議論に出た、インドメタシンの添付文書の文面が気になりますが…。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：経管栄養を中止することの有意性が示されなければ、栄養面、予後の面からも経管栄養を継続するべき。
(國方徹也)

賛成度8：動脈管開存症自体で腸管血流は減少している。シクロオキシゲナーゼ阻害薬で動脈管が閉鎖すると腸管血流は増加することもあり、また母乳の様々な効能を考慮すれば、ルーチンに一律に経管栄養を中止する必要はないと考える。
(中野玲二)
賛成度1：反対。インドメタシン投与中の、経腸栄養の有無に関して比較されているRCTはない。かつ、CQ8の「科学的根拠から推奨へ」の「『早産児への母乳投与が早期栄養確立に与える有効性』 については、十分なコンセンサスが得られている。」という箇所は非常に曖昧です。何をエンドポイントとしての有効性なのかを議論しないで、いきなりコンセンサスという表現をするのはEBM的ではありません。コンセンサスというほど実際に広まってはいないと思います。さらに言えば、学会で表立った批判がでず、一見コンセンサスを得ていたかのような治療法が後にスタンダードにならなかったケースや、否定的な評価に転じたケースは、いくらでもあります。反対理由の第一点として、早期経腸栄養(母乳)の介入でのRCTで過去に示されているのは、体重増加等の短期予後がほとんどです。長期的な神経学的予後や死亡率に関してのPositive dataはありません。かつ、仮に壊死性腸炎が増えたと感じる施設があっても、発表されないバイアスがかかる可能性は予想されます。前回のDelphi後に、実際に早期経腸栄養(母乳)を施行している施設の医師から偶然に、壊死性腸炎が増えたという話を直接聞きました。その人に、学会発表するように奨めたのですが、笑顔で断られました。一般的に、新しい治療法の有害事象は発表されづらいという傾向があると思います。第二点として、Surrogate endpoint(代理的なエンドポイント)に関する、微妙な差の結果と、稀だけど発症した場合はシリアスな有害事象を天秤にかけるのは、医療倫理的にも無理があると思います。医療倫理的と言っても、それには個々人の価値観が反映されると思います。しかし、稀な有害事象は、5%の危険率では統計学的な有意差がでない場合は存在します。稀だけど発症した場合はシリアスな有害事象のリスクを背負うことを上回る利点が、インドメタシン治療中の経腸栄養にあると思わせる研究はありません。もちろん、インドメタシン治療中に経腸栄養を継続しているケースを個人的に批判するつもりは全くありません。しかし、推奨文として発表するものとしては不適当と思います。第三点として、「一律に経管栄養を中止することは奨められない」という記載なので、継続することを奨めている訳ではないという意見が存在すると思います。しかし、この点に反論すると、経腸栄養を奨める意志が全くないのであれば、この推奨文の必要性がないと思います。第四点として、アンケートでも確か4割前後の施設が、「インドメタシン治療中に経腸栄養を中止している」と答えています。今回のガイドラインは標準化をその目的の一つに挙げているのであり、その目的からしてもEBM的な視点からも、この推奨文を入れることは、不適当と思います。
(吉田丈俊)
賛成度8：「一律」という言葉が入ってより良い推奨になった気がします。
(横塚太郎)

賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度8：前回の話し合いであったように、添付文書では禁乳が望ましいとなっていることを書いたほうがよいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。
(池上等)
賛成度6：仮推奨13-2でインドメタシン投与時に壊死性腸炎の発症についてかなり厳しく警鐘されているので、その文との整合性が悪いようにも思います。文末に「しかし，インドメタシン投与時には壊死性腸炎の発症率が増加する場合もあり、経管栄養続行時も十分に状態を観察して経管栄養を続ける事が必要である。」と入れるべきでは。
(丹羽房子)
賛成度9：禁乳の弊害も考慮すると一律に経管栄養中止するべきではない。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度5：一般に早期栄養確立が重要であることはわかる。しかしシクロオキシゲナーゼ阻害薬投与を行なっている患者でもそうなのか疑問がある。諸研究からは経管栄養を薦める根拠も控える根拠もないし、「ルーチンに中止すべきでない」という推奨文は何を勧めているのかよくわからない。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：妥当であると考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：前回と同じコメントです。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨16
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、明らかな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。(CQ 9)

中央値：　8



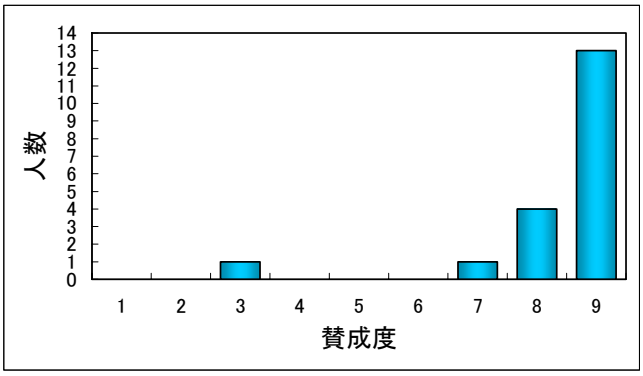
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：慎重に対応すべき処置であるように感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。前回よりも広く受け入れやすい文書になっている気がします。
(本田義信)
賛成度8：賛成だが「明らか」と入れる意味があるか。「酸素投与は肺血流を増加させるので」と入れる。
(斎藤朋子)
賛成度6：後半部は根拠としている研究と相反した推奨になっているが、理論上納得できる。そうすると前半部分は必要ないのではないか。「一律に酸素濃度を調節」が読む人によって捉え方が異なると考えられる。
(國方徹也)
賛成度9：わかりにくい文章かなとも思うが、要するに酸素による動脈管の収縮作用と、肺血管の拡張による肺うっ血(肺出血のリスク)を天秤にかけて考えろと言うことですよね。
(中野玲二)
賛成度3：反対。後半の「動脈管の閉鎖傾向を認めず、明らかな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。」を支持する信頼度の高い臨床エビデンスはほとんどない。治療としてはインドメタシンまたは結紮術が基本であり、吸入酸素濃度を低下させることを推奨するのは不適当と思います。「検討を奨める」という程度のものなら、むしろ削除したほうが良いと思います。変更案。「未熟児動脈管開存症の治療としてシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中に、動脈管開存症の治療目的のために吸入酸素濃度を調節することは奨められない。」
(吉田丈俊)

賛成度8：推奨文は前回より長くなりましたが、意図していることが理解しやすく、この推奨文の方がいいと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：文章が変わったことで意図が伝わりやすくなったと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません
(池上等)
賛成度8：前回の文章よりも格段に理解しやすくなりました。
(丹羽房子)
賛成度8：ややわかりにくい推奨文ではあるが、これも一律に決定すべきではないということかと思われる。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：日本語の問題ですが、一律に何かを行うことを「調節」とは言いません。
(奥村静)
賛成度8：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度7：基本的に賛成ですが、吸入酸素濃度の調節には、症例ごとの考慮が必要であろうと思います。
(豊島勝昭)
賛成度9：よりよい推奨と感じました。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨17
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(COX 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。(CQ 10)

中央値：　9



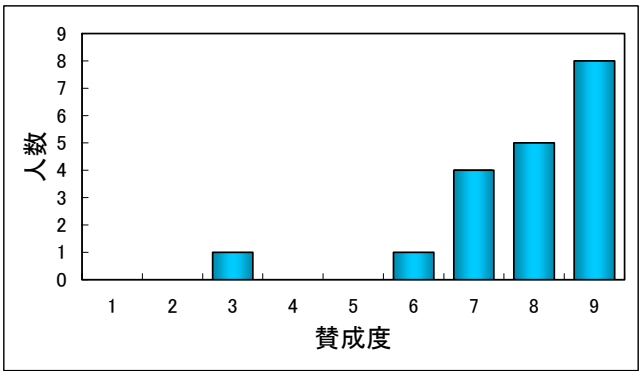
コメント：

(作地雪子)
賛成度9：注意すべきであると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：よい文章。
(斎藤朋子)
賛成度8：シクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中の投与水分制限の科学的根拠は乏しい。ただ副作用の面からも水分過剰投与は避けるべきであるのは賛成。後半部分は必要ないように思えたが、施設によって水分投与量が大幅に異なる現状から、注意を促す必要があるか。
(國方徹也)
賛成度9：その通りである。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度8：内容に関しては賛成ですが、「水分量の調節」という文節は不必要な気がします。「水分過剰投与を避けることが奨められる」だけでは駄目でしょうか。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：水分量の調節としたことで水分制限とニュアンスが異なって意図が伝わりやすいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存・追加ありません。非常によい文になったと思います。
(池上等)

賛成度7：「水分量の調節」というのはやや水分を少なめにするという意味と思いますが，この表現ではどう調節するのかがわかりにくいと思います。
(丹羽房子)
賛成度8：仮推奨1でも記載したが、水分過剰投与の目安を示せるともっとわかりやすい。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：気持ちはわかりますが、これを読んだ人は、どのようなメッセージを受け取ればいいのでしょう。指針になっているとは思えません。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度9：当然であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：よりよい推奨と感じました。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨18
①早産児へのインドメタシン治療の腎副作用の改善②早産児の動脈管閉鎖率の上昇③動脈管開存症による心不全の改善に対してドパミンを一律に投与することは奨められない。(CQ 11)

中央値：　8



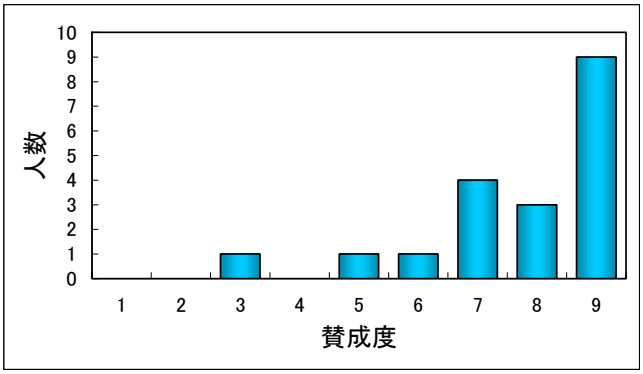
コメント：

(作地雪子)
賛成度8：慎重に使用すべきであると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度7：やはりドパミンは強心作用、腎血流増加作用があるとわかっている薬なので内科的治療の「抗心不全療法」として行うことがあることを考えると効果に科学的根拠が示されなかったからといって使用することを否定するような文面でよいのか疑問である。
(國方徹也)
賛成度7：文章自体は賛成であるが、「ルーチン」と「一律」と、意味がどれだけ違うのか。私には理解しがたい。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度6：CQ11の最後に推奨されている文章がまさに私の知りたい推奨文です。どうしてそれがここに載っていないのですか。あの推奨文が採用されると私の賛成度は「9」です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：推敲後の文章のほうが前回話し合った内容のような意図が伝わりやすいのでよいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度8：重要なことは、病態を評価した上で使用することで、一律の投与を奨めない事には賛成します。ただし尿量減少予防や心不全予防を目的にドパミンをルーチンに投与する事に反対する立場でもないという事で「8」としました。
(池上等)
賛成度9：特に異論ありません。
(丹羽房子)
賛成度8：根拠に乏しいため、このような表現にならざるを得ないと思われます。
(大野智子)
賛成度9：あえて付け加えるなら、「必要と判断した場合は躊躇せずに使用を考慮する」など付け加えてもよいかもしれません。(使っちゃだめなの、と思う研修医もいるかもしれな

いので…)
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：クリニカル・クエスチョンに対して、根拠のある答えが用意されていない場合、推奨文を作るのは難しいのではないか。読む人が混乱しないように、あえて言及せず、という選択肢もあるように思う。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度7：基本的には賛成ですが、敢えて述べる必要があるのでしょうか。
(豊島勝昭)
賛成度8：前回と同じ。
(森臨太郎)
賛成度7：前とあまり変わっていませんね。

仮推奨19
①早産児へのインドメタシン治療の腎副作用の改善②早産児の動脈管閉鎖率の上昇③動脈管開存症による心不全の改善に対してドブタミンを一律に投与することは奨められない。
(CQ 11)

中央値：　8



コメント：

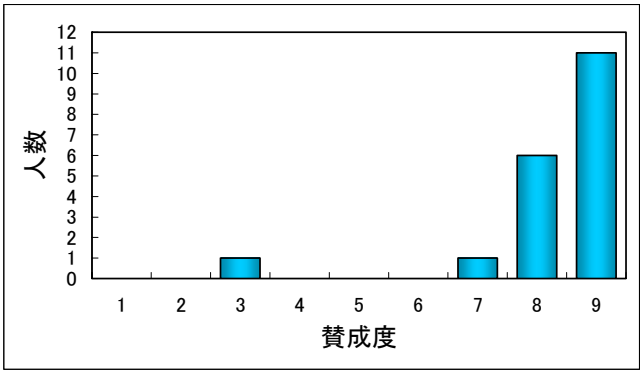
(作地雪子)
賛成度8：仮推奨18、19の、「メーリングリストでの推敲：最終版」に対する評価です。(す

みません、正直よく分かりませんでした。)評価：9　心不全に対して一般的に使用されている薬ならば、その点に対しては「本来の目的で」使用されるべきであると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度7：同上。CQ11推奨文の最終版であれば賛成「8」。「ルーチンに」より「一律に」がよい。「奨めることは出来ない」ではなく「奨められない」でよいと思う。
(國方徹也)
賛成度5：文献が全くない状況下で、この推奨文を出す意味があるのかどうか。ドブタミンをルーチン的に投与しようという意見は現在の日本の医療であまりないと思うのだが。この推奨文をあえて記す意味がどこまであるのだろうか。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度6：CQ11の最後に推奨されている文章がまさに私の知りたい推奨文です。どうしてそれがここに載っていないのですか。あの推奨文が採用されると私の賛成度は「9」です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。
(明貝路子)
賛成度9：仮推奨18と同じ理由でよいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度8：上に同じです。
(池上等)
賛成度9：特に異論ありません。
(丹羽房子)
賛成度7：仮推奨18と同です。
(大野智子)
賛成度9：仮推奨18と同じです。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：クリニカル・クエスチョンに対して、根拠のある答えが用意されていない場合、推奨文を作るのは難しいのではないか。読む人が混乱しないように、あえて言及せず、という選択肢もあるように思う。

(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度7：基本的には賛成ですが、敢えて述べる必要があるのでしょうか。
(豊島勝昭)
賛成度9：前回と同じ。
(森臨太郎)
賛成度7：前とあまり変わっていませんね。

仮推奨20
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。(CQ 12)

中央値：　9



コメント：

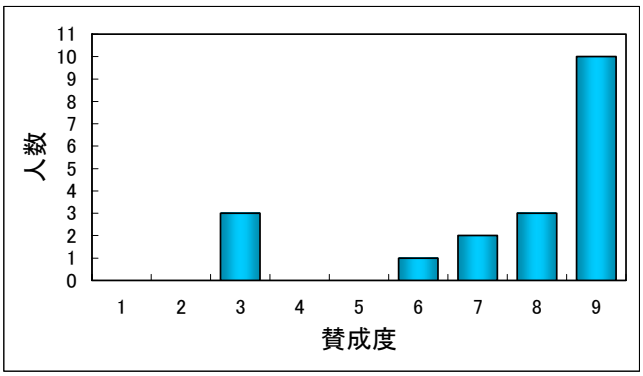
(作地雪子)
賛成度9：慎重に検討すべきであると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：貧血の存在が動脈管開存症閉鎖に影響を及ぼすと考えられるが、「一律に」行うべき治療ではない。
(國方徹也)

賛成度8：赤血球輸血に効果があると考えている施設は多いと思うが、もちろんヘマトクリット値が高くて投与水分量を制限したい時には投与する必要もなく、一律投与することはないであろう。
(中野玲二)
賛成度9：賛成
(吉田丈俊)
賛成度8：この推奨文でいいと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。仮推奨20-22は仮推奨3のようにひとつにまとめられないでしょうか。
(明貝路子)
賛成度9：仮推奨20-23もシクロオキシゲナーゼ阻害薬の併用療法というので仮推奨3のようにまとめて書くこともできるのではないかと思いました。
(三﨑泰志)
賛成度9：輸血が症候性動脈管開存症の治療の効果があるのも事実と思いますが、現在の赤血球製剤の安全性を考慮すると一律の輸血は厳に慎むべきと考えます。
(池上等)
賛成度7：動脈管開存症の治療として赤血球輸血が有効とはいえないという内容であって，赤血球輸血を行う事で動脈管開存症が悪化する可能性を示唆しているものではないですよね。そういう風にも受け取られかねない表現のように思いますが。
(丹羽房子)
賛成度8：一律に輸血することは奨められない。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：クリニカル・クエスチョンに対して、根拠のある答えが用意されていない場合、推奨文を作るのは難しいのではないか。読む人が混乱しないように、あえて言及せず、という選択肢もあるように思う。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：賛成ですが、症例ごとに考慮する必要がある事柄ではないでしょうか。
(豊島勝昭)
賛成度8：前回と同じ。

(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨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、一律のステロイドの併用は奨められない。(CQ 13)

中央値：　9



コメント：

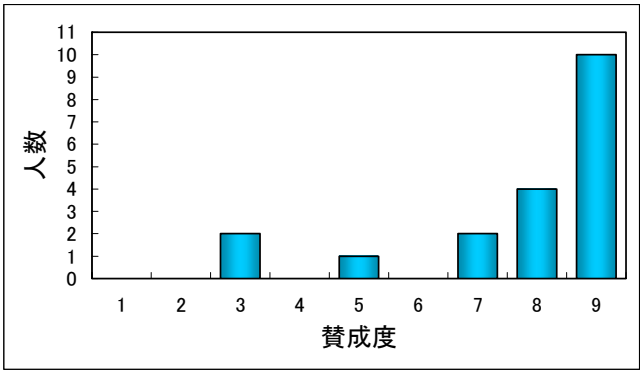
(作地雪子)
賛成度9：慎重に検討すべきであると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：動脈管開存症収縮効果に対する科学的根拠は弱い。ステロイド自体による短期的副作用、長期的神経学的予後への影響を考えると、「一律に」投与するべきではない。
(國方徹也)
賛成度3：ステロイドの併用は原則ではなく、例外的とすべきである。上記の文章は検討して欲しい。
(中野玲二)
賛成度3：反対。出生後ステロイドの臨床研究は非常に沢山あるが、動脈管閉鎖効果の統計学的有意性を示した臨床研究はほとんどない。一方で、消化管穿孔や長期神経学的予後悪化の原因となり得ることが報告されており、動脈管閉鎖効果を期待したステロイドの投与

は奨められない。「一律のステロイドの併用は奨められない」と記載されているが、この推奨文を入れることで、場合によっては動脈管開存症に対する治療手段としてのステロイドをガイドラインが一部奨めているかのような解釈がされることがあり得ると思います。動脈管閉鎖効果の統計学的有意性を示した臨床研究はほとんどないことを明示すべきだと思います。
(吉田丈俊)
賛成度8：インドメタシン治療の際、カテコラミンや利尿薬を同時に併用する施設は結構あると思うので、これらの推奨文に「一律の〇〇は奨めない」と書くのはいいと思いますが、あまり併用しないビタミンやステロイドにまで「一律」とつけることに不自然な印象を受けました。内容にはもちろん賛成です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。仮推奨20-22は仮推奨3のようにひとつにまとめられないでしょうか。
(明貝路子)
賛成度9：コメントなし。
(三﨑泰志)
賛成度7：ステロイド治療がシクロオキシゲナーゼ阻害薬の最も重症の合併症である消化管穿孔を上昇させている可能性がある事は重要で、ここは「一律の」という表現よりも、インドメタシン単独で効果がなく、かつ外科的治療ができない(手術適応がないとか何らかの理由ですぐの手術ができない)場合を除き、安易に行うべきでないのではと思います。従って、もう少し強い表現でもいいのかなと思います。この文章で行くならば、ステロイド併用時には消化管出血等の合併症に特に留意すべきであるという注記はあった方がいいのではないでしょうか。
(池上等)
賛成度7：仮推奨20と同じく、「動脈管開存症治療目的で、一律のステロイド治療は奨められない」という内容ですよね。
(丹羽房子)
賛成度6：併用すると合併症のリスク増加が報告されているため、「併用は注意する」などのコメントがあった方がいいと思われる。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度3：クリニカル・クエスチョンに対して、根拠のある答えが用意されていない場合、推奨文を作るのは難しいのではないか。読む人が混乱しないように、あえて言及せず、と

いう選択肢もあるように思う。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：妥当であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：前回と同じ。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨22
極低出生体重児の未熟動脈管開存症に対するシクロオキシゲナーゼ阻害薬投与において、一律にビタミン A を併用投与することは奨められない。(CQ 14)

中央値：　9



コメント：

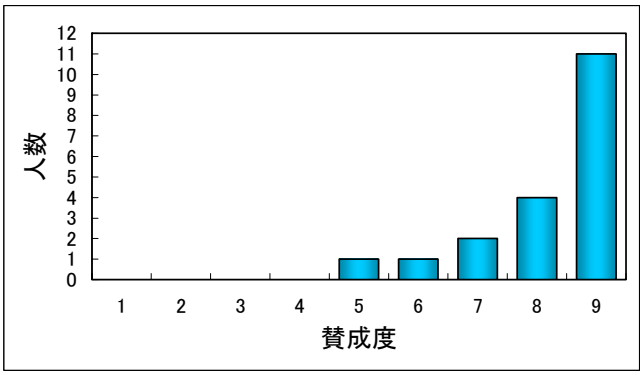
(作地雪子)
賛成度9：慎重に検討すべきであると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：「動脈管閉鎖を目的とした一律のビタミンAを併用投与…」と変更。
(斎藤朋子)
賛成度9：動脈管開存症閉鎖に対し科学的根拠がないなら「一律に」投与すべきではない。

(國方徹也)
賛成度5：この文章であれば、原則投与、例外的には投与しないことも認める、と解釈できる。前回より大きく変わった理由がよくわからない。
(中野玲二)
賛成度3：反対。出生後ビタミンAの臨床研究は非常に沢山あるが、動脈管閉鎖効果の統計学的有意性を示した臨床研究はほとんどない。「一律にビタミンAを併用投与することは奨められない」と記載されているが、この推奨文を入れることで、場合によっては動脈管開存症に対する治療手段としてのビタミンAをガイドラインが一部奨めているかのような解釈がされることがあり得ると思います。動脈管閉鎖効果の統計学的有意性を示した臨床研究はほとんどないことを明示すべきだと思います。
(吉田丈俊)
賛成度8：インドメタシン治療の際、カテコラミンや利尿薬を同時に併用する施設は結構あると思うので、これらの推奨文に「一律の〇〇は奨めない」と書くのはいいと思いますが、あまり併用しないビタミンやステロイドにまで「一律」とつけることに不自然な印象を受けました。内容にはもちろん賛成です。
(横塚太郎)
賛成度7：科学的根拠から導かれる推奨文として十分納得がいく。この仮推奨だけ「極低出生体重児」となってますが…。仮推奨20-22は仮推奨3のようにひとつにまとめられないでしょうか。
(明貝路子)
賛成度9：「科学的根拠から推奨へ」のところで「科学的根拠はないが投与を妨げる理由にはならない」と書いてあるのがよいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。
(池上等)
賛成度7：仮推奨20、21と同じく、「動脈管開存症治療目的として、ビタミンA投与は推奨されない」という意味ですよね。シクロオキシゲナーゼ阻害薬投与中にたとえば中心静脈栄養を行っており，その中のビタミン製剤投与を中止するほうが良いという意味ではないですよね。
(丹羽房子)
賛成度8：根拠に乏しいため、併用投与は奨められない。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)

賛成度3：使って悪い根拠もないようですが、一律にやってはだめですか。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：妥当であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度9：考えて9点にしました。栄養管理のビタミン投与を中止されたくはないのですが、それは文章でいえますからね。推奨は9点の賛成にしました。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨23
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。(CQ 15)

中央値：　9



コメント：

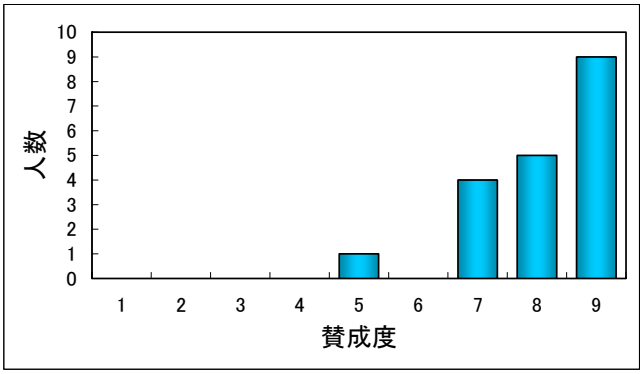
(作地雪子)
賛成度9：慎重に検討すべきであると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。

(斎藤朋子)
賛成度7：18～22の推奨と異なり、フロセミド使用による動脈管開存症閉鎖障害の可能性があるなら他の推奨と表現を変えた方がわかりやすい。「使用の必要性をよく吟味した上で使用すべきである」など。
(國方徹也)
賛成度5：まだ動脈管の閉鎖を妨げる可能性を考慮してフロセミドの使用を控える方向にある施設が多いのではないだろうか。文章として、状況によりフロセミドの使用は十分考慮に値するとした方が現実的と思う。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度8：この推奨文でいいと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。仮推奨20-22は仮推奨3のようにひとつにまとめられないでしょうか。
(明貝路子)
賛成度9：コメントなし。
(三﨑泰志)
賛成度9：フロセミドが動脈管開存症の増悪因子である可能性が完全に否定できない以上、一律投与は控えるべきと考えます。ただし、尿量低下に対しての使用は特に問題ないと思われますので、上記の文章が好ましいと思われます。
(池上等)
賛成度7：仮推奨20-22と同じく、「動脈管開存症治療目的でフロセミドを併用する」という事が推奨されないという意味ですよね。
(丹羽房子)
賛成度8：必要性が強い場合にのみ使用されるべきなので、一律には奨められない。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度6：当然です。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：妥当であろうと考えます。

(豊島勝昭)
賛成度9：その後考えて、1点賛成度を高めました。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨24
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。(CQ 15)

中央値： 8



コメント：

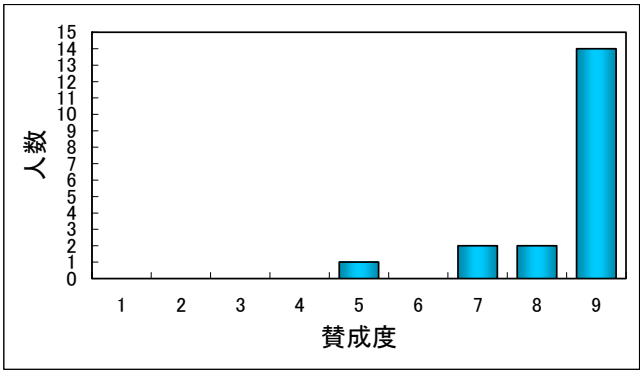
(作地雪子)
賛成度9：基準となる具体的な数値が記してあり、ガイドラインの趣旨に沿っていると感じる。
(池田智文)
賛成度5：ここではあくまで「脱水所見があり」と限定しているが、超低出生体重児の急性期の尿素窒素、クレアチニンは上昇しやすいことを考慮すると、尿素窒素/クレアチニン 20以上という数値の設定は本当に必要なのか考えました。脱水所見の評価、数値の解釈、数値の独り歩きなどを考えてこの点数を付けました。CQ15の内容も考慮しました。「尿素窒素/クレアチニン比がおよそ20mg/mg以上を示すような」の文面がなければ「９」を付けます。
(本田義信)
賛成度8：賛成だが「すべきでない」と断言するまでの根拠が不明。奨められないとしなかった理由が不明。

(斎藤朋子)
賛成度7：「およそ」「ような」などわざわざあいまいな表現に変更した意図がよくわからない。わざわざ曖昧にしなくても、その値をあくまで参考に、自分の患者に対して投与を検討するのは変わらないと思う。
(國方徹也)
賛成度9：この通りでいいと思う。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度9：脱水の目安を示してあり、経験の少ない先生にも使いやすい推奨文だと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。仮推奨20-22は仮推奨3のようにひとつにまとめられないでしょうか。
(明貝路子)
賛成度9：研究で具体的に尿素窒素/クレアチニンが20mg/mgというデータが得られているのでそれを示すのはよいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度7：脱水所見があればこの通りと思いますが、尿素窒素クレアチニン比が20という根拠が少し薄いかなと思われるのと、mg/mgという単位はいらないのでは思いますが、いかがでしょうか。
(池上等)
賛成度7：一般的事項として、脱水所見があるときにはフロセミドの使用を控えるという事は理解できますが、それ以上にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中にはさらに併用すべきではないと推奨する科学的根拠はあるのでしょうか。
(丹羽房子)
賛成度8：併用すべきでないが妥当である。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度7：そのとおり。しかし、脱水がある児に利尿薬を使わないのは、国試レベル以下の問題だと思いますが。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)

賛成度8：妥当であろうと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度8：およそがいるかなあとは感じつつ、改変に賛成で8点しました。ところで、今更ながらですが、尿素窒素/クレアチニン比という場合に同じ単位だから単位も相殺されるのではないでしょうか。尿素窒素/クレアチニン比といったら20以上と記載してもいいのではと感じたのですが，いかがでしょうか。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨25-1
未熟児動脈管開存症の外科的治療に関して、施設の外科治療の経験、成績などを踏まえて、循環、呼吸、栄養状態、尿量、腎機能、胸部 X 線および超音波検査所見を指標とし、水分制限、インドメタシン投与などの内科治療の禁忌、効果、副作用を考慮に入れ、手術適応を決定することを奨める。（CQ 16）

中央値：　9



コメント：

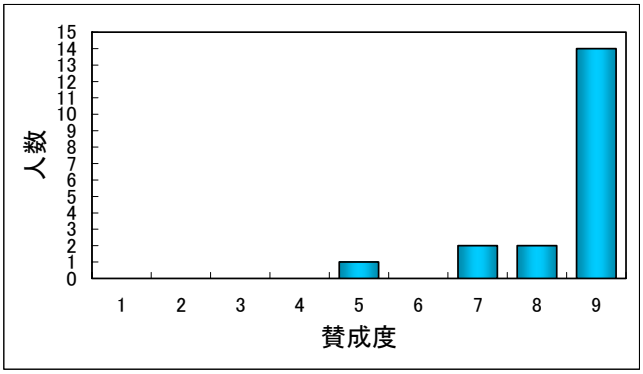
(作地雪子)
賛成度9：手術適応を決定するための指標を明確にすることは、ガイドラインの趣旨に沿っていると感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)

賛成度5：もっともだが、長い上にこれを推奨として出す必要があるのか疑問。どうなったら手術適応と考えればいいのか、これを読んでもよくわからない。
(國方徹也)
賛成度9：いたって当然の内容であるが、この通りと考える。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)
賛成度9：書かれてあることは一般的な印象がありますが、これはガイドラインなのでこの表現でいいと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。仮推奨20-22は仮推奨3のようにひとつにまとめられないでしょうか。
(明貝路子)
賛成度9：外科的治療のタイミングについての科学的根拠はないものの、納得できる内容だと思います。
(三﨑泰志)
賛成度8：尿量という言葉は必要でしょうか。循環や腎機能に含まれるように思いますが。
(池上等)
賛成度9：推奨文として適切だと思います。
(丹羽房子)
賛成度9：施設ごとに外科治療のタイミングは図られるべきで、このような推奨でよいと思われる。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度7：当然です。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度9：当然のことと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度7：前回と同じ(科学的根拠を踏まえると、この話題はこういう書くことしかできないかなとも感じます。推奨に賛成します。)
(森臨太郎)

賛成度9：コメントなし。

仮推奨25-2
動脈管開存症による心不全や多臓器不全が高度(例えば壊死性腸炎、腎不全、重症脳室内出血などの併発)であり、経過観察できず、内科治療の副作用が効果を上回ると判断した場合には、外科治療に関わる総合的なリスクを考慮に入れた上で、時機を逸することなく手術適応を検討することを奨める。(CQ 16)

中央値：　9



コメント：

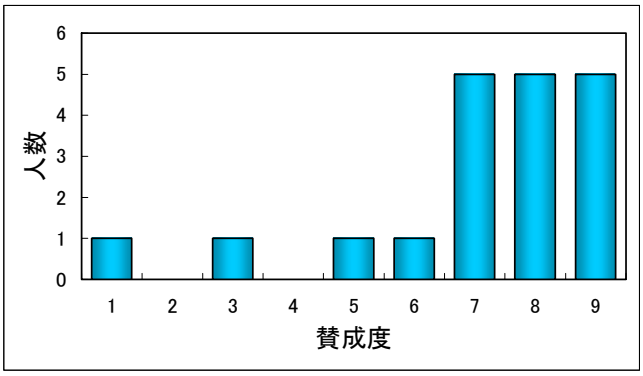
(作地雪子)
賛成度8：心不全や多臓器不全が高度な場合だけでなく、「シクロオキシゲナーゼ阻害薬を既に３回投与している場合」「一度収縮した動脈管が、再度拡張してきた場合」(金子先生ご意見より)なども加えてみてはどうか。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：この推奨があれば、25-１は必要ないと考える。
(國方徹也)
賛成度9：この通りである。それ以外のコメントはできない。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(吉田丈俊)

賛成度9：壊死性腸炎、腎不全など実際の疾患名が載ってあり、どういう場合に外科治療を念頭におくべきかをイメージしやすくなっていると思います。文章も簡潔でいい推奨文だと思います。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、十分納得がいく。仮推奨20-22は仮推奨3のようにひとつにまとめられないでしょうか。
(明貝路子)
賛成度9：金谷先生のコメントと合わせて納得できる内容だと思います。
(三﨑泰志)
賛成度5：「多臓器不全が高度」と「重症脳室内出血」は言葉が重なっているので、「重症」はいらないのではと思います。加えると重症脳室内出血の場合はむしろ手術適応から外れる場合があるのでは、と考えます。また「経過観察できず、内科的治療の」の部分は「内科的治療の効果が乏しい、または副作用が効果を上回ると判断した場合」としていただければと考えます。経過観察できない内科的治療の効果がない症例はやはり手術と思いますし、インドメタシンの効果がないのにいたずらに治療を続けて上記多臓器不全を生じてしまう症例を危惧しています。
(池上等)
賛成度9：適切な推奨文と思います。
(丹羽房子)
賛成度9：これは施設によらず、内科治療が不適切な状況では手術適応を検討することが奨められる。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)
賛成度7：そうです。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度9：当然のことと考えます。
(豊島勝昭)
賛成度7：この推奨自体には反対ではないですね。ただ、壊死性腸炎とか腎不全とかにあってから手術をするのは当たり前というか、その前に対応しようと言う意味では25-1と比べてよりよい推奨とも思えない部分あります。
(森臨太郎)

賛成度9：コメントなし。

仮推奨26
未熟児動脈管開存症の外科的治療において手術例数が多い施設での治療を行うことが望ましい。(CQ 17)

中央値：　8



コメント：

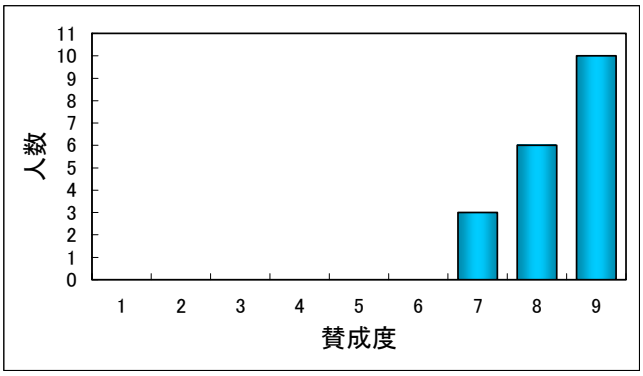
(作地雪子)
賛成度8：手術件数が多い施設での治療が不可能な場合(搬送が不可能など)の対処方法も、ガイドラインに明記してあれば理想的だと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：会場から反発があるのでは。
(斎藤朋子)
賛成度9：コメントなし。
(國方徹也)
賛成度7：その通りと思うが、地域により搬送するリスクが上回る際には、どのように判断するべきだろうか。
(中野玲二)
賛成度5：将来的に、集約化と地域化がさらに進んだ場合には、原則として推奨されるべきことだと思うが、必ずしもアウトカムは手術例数と相関しない場合も、他疾患の過去の報告ではあります。今後の集約化と地域化を含めた社会的な影響を検討してベターな表現を再検討すべきだと思います。この問題は、動脈管開存症に限った問題ではなく、周産期医

療全体に関わります。手術例数が多い施設での治療が奨められる理由として、現時点での、手術を受ける赤ちゃんたちがより良い予後であることと、もう一つは、将来の手術成績の向上に役立つことがあると思います。これらのテーマを、統計学的な手法で検討することは、戦略的な意味もしくは目的が中心になってくると思います。私としては、現時点ではガイドラインの前文もしくは後文のようなものの中で、社会的な集約化の流れを含めた表現で今後の目標と言うかたちで記載するのが、よろしいかと思います。
(吉田丈俊)
賛成度8：手術件数の多い施設の方が成績が良いと示されているので、件数の多い施設を奨める推奨は役立つと思います。特に他施設に手術依頼する場合、この推奨文が良い指標になると思いました。
(横塚太郎)
賛成度1：周産期母子医療センターネットワーク(厚生労働科学研究費こども家庭総合研究事業)のデータを参考にしているが、ここでいう退院時死亡は動脈管開存症に関係した死亡であろうか。おそらく関係していないのではないだろうか。そうすると，このデータからはこの推奨文を導けないのではないだろうか。
(明貝路子)
賛成度6：施設ごとに地域に合った選択を、という科学的根拠から推奨へのところのニュアンスとは少し違うように思います。
(三﨑泰志)
賛成度7：この通りと思います。しかし、単なる危惧なのですが、この推奨により、手術例数のそれほど多くない施設での手術が難しくなったり、動脈管開存症リスクの高い児の診療自体が難しくなったりしてくる可能性はないでしょうか。出張手術等の可能性も考える上での障害とはならないでしょうか。できれば「手術件数の多い施設での治療が望ましいが、搬送する場合は個々の症例の搬送のリスク等も総合的に判断して治療すること」と加えた方がという気もします。
(池上等)
賛成度7：単に手術の成績や安全性を考える場合には症例数の多い施設で行う事が望ましいが、地方の病院などや症例数の多い病院が遠方の場合などには、児の搬送のストレスなども考慮されなければならないと思います。
(丹羽房子)
賛成度7：根拠に乏しいので、推奨は困難であるが、可能であれば手術例数が多い施設の方が望ましいと思われる。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。

(金子幸裕)
賛成度3：本文は手術適応になった時点での移送を前提としているように思えるが、長屋研究は、移送例の検討ではないので、本推奨の根拠とはならない。手術例は少ないけど自院で手術出来る場合においても、手術例の多い施設に移送すべきだ、という意見であれば、現実問題としては、手術日程が遅れる可能性が高く、賛成しかねます。
(奥村静)
賛成度8：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度7：基本的には賛成ですが、「成功確率が高い施設」との意見もあり一概に言えるか。
(豊島勝昭)
賛成度8：前回と同じです。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨27
インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管(PDA)および再開通例に対し、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。
●治療方法は①経過観察、②COX 阻害薬の継続、③外科的結紮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、インドメタシン抵抗性で、使用により副作用を生じる場合は速やかに外科的結紮術を決定することを奨める。(CQ 18)

中央値：　9



コメント：

(作地雪子)
賛成度9：急ぐ必要の無い場合には、慎重に治療方法を見極めてもらいたいと感じる。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(本田義信)
賛成度9：エビデンスは高くないが、過不足ない表現で充分納得できる
(斎藤朋子)
賛成度9：科学的根拠に乏しく、EBMに基づいてこのCQに答えるのは難しい。この推奨は非常にわかりやすく、もっともな意見だと思う。
(國方徹也)
賛成度9：これも強く悩んでいる施設も多いと思われる項目であり、根拠がない現時点での記載としては最適と考える。
(中野玲二)
賛成度8：賛成
(吉田丈俊)
賛成度９：晩期PDAのまで踏み込んだ推奨文は大歓迎です。また、経過観察するか治療に踏み切るかが明瞭に書かれてあり、非常に手助けになるガイドラインだと思います。
(横塚太郎)
賛成度7：「使用により副作用を生じる場合は」について，使用すると副作用は多くの場合認めるので，「副作用が強い場合は」などの表現にすべきであると思う。
(明貝路子)
賛成度7：書いてあることは根拠は弱いように思いますが感覚的には納得できます。
(三﨑泰志)
賛成度9：特に異存ありません。
(池上等)
賛成度8：推奨文として妥当と考えられます。ただこの文章の裏づけとなる科学的根拠といわれると苦しいかもしれませんが。
(丹羽房子)
賛成度8：
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：コメントなし。
(金子幸裕)

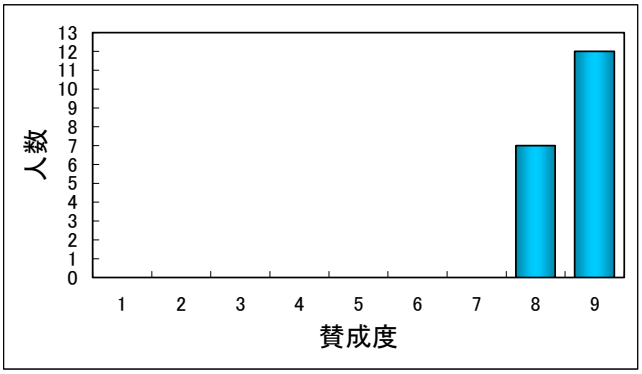
賛成度7：そのとおり。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。
(菅谷毅)
賛成度8：妥当であると考えます。
(豊島勝昭)
賛成度8：前回より、よりよい推奨になっていると感じます。8点に上げました。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。

【第3回総意形成会議の賛成度とコメント】

仮推奨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。(CQ 1)

中央値：9



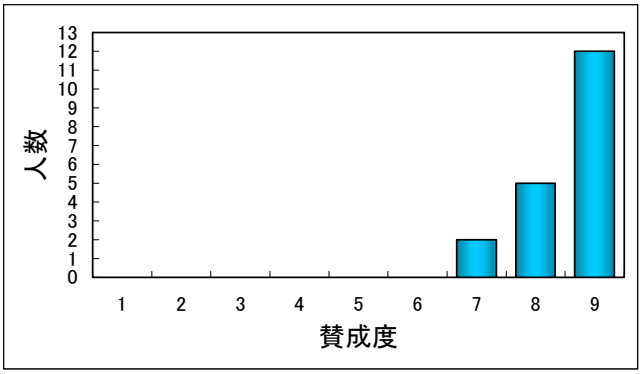
コメント：

(池上等)
賛成度8：前回とあまり変化無いと思いますが、水分過剰投与の定義に関しては踏み込めないので、このようになると思います。
(吉田丈俊)
賛成度8：未熟児動脈管開存症と書かれてあるので、あえて低出生体重児という必要もないと思いましたが、内容には賛成です。
(三﨑泰志)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：賛成です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、妥当であると考える.
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。
(大野智子)

賛成度9：コメントなし。
(丹羽房子)
賛成度8：水分過剰の定義が曖昧なことと検討症例数が少ないことから強い推奨は困難であるが、過剰投与は避けるべきとはいってもよいかと思われます。
(池田智文)
賛成度9：賛成します。
(金子幸裕)
賛成度9：コメントなし。
(作地雪子)
賛成度9：賛成です。
(菅谷毅)
賛成度8：当然であると考えますが、現在のNICUでは当然水分過剰投与は行なわれない体制ができている。外国と比べる必要性を感じません。
(中野玲二)
賛成度 8：「過剰」という言葉は、ネガティブな言葉であり、過剰という判断をするならば、それ自体が避けられるものになってしまいます。例えば、一案として「多量の水分投与は…」という言葉を使うのはいかがでしょうか。
(本田義信)
賛成度 9：コメントなし。
(明貝路子)
賛成度 9：ここで検討されている研究はすべて低出生体重児に対するものなので、対象がはっきりしていいと思います。
(豊島勝昭)
賛成度 9：元々9 点ですが、変更には賛成です。
(國方徹也)
賛成度 8：妥当な文章と思う。早産児ではなく、低出生体重児としたのは、根拠になる研究が体重で検討していたからであろうが、少し違和感がある。
(瀧聞浄宏)
賛成度9：具体的な投与量についてはコメントが必要と思われる。
(奥村静)
賛成度8：何度も言うようですが、水分過剰量の指標があれば…と、思います。

仮推奨2
新生児呼吸窮迫症候群に治療の際には、未熟児動脈管開存症の発症予防の観点からも、サーファクタント投与が奨められる。（CQ 1）

中央値：9



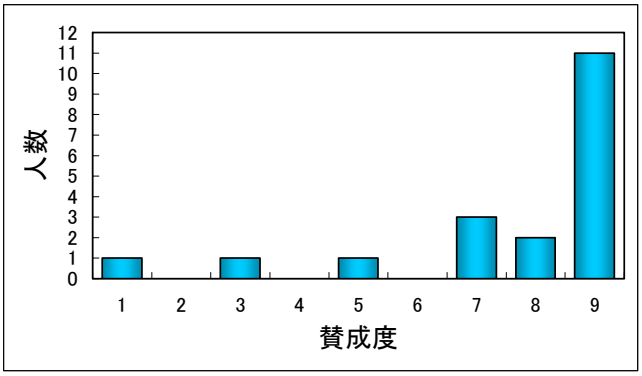
コメント：

(池上等)
賛成度9：前回よりもすっきりとした表現でこの方がわかりやすいと思います。
(吉田丈俊)
賛成度8：動脈管開存症のガイドラインなので下記の仮推奨Aと同じように未熟児動脈管が文頭の方がいい気がしました。
(三﨑泰志)
賛成度8：動脈管開存症ガイドラインでの書き方としては「未熟児動脈管開存発症予防の観点からも、新生児呼吸窮迫症候群ではサーファクタント投与が奨められる」の方がよいかと思いました。
(斎藤朋子)
賛成度9：賛成です。
(横塚太郎)
賛成度9：「新生児呼吸窮迫症候群に」→「新生児呼吸窮迫症候群の」
科学的根拠から導かれる推奨文として、妥当であると考える。
(森臨太郎)
賛成度8：コメントなし。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(丹羽房子)
賛成度8：新生児呼吸窮迫症候群の治療は動脈管開存症とは本来別個に考えるべきと思われるが、新生児呼吸窮迫症候群に対するサーファクタントが動脈管開存症を増悪させる根拠はないことから、このくらいの推奨としました。
(池田智文)

賛成度9：反対の余地はありません。
(金子幸裕)
賛成度7：コメントなし。
(作地雪子)
賛成度9：すっきりした推奨文になったと感じます。
(菅谷毅)
賛成度8：常識的な投与であると考えます。
(中野玲二)
賛成度7：仮推奨3に含まれている内容で十分という理由で、この推奨文は削除しても良いと思います。独立するならば前回の文章の方が、意味が理解しやすいと感じました。
(本田義信)
賛成度9：「新生児呼吸窮迫症候群を治療する際には」が良いと思います
(明貝路子)
賛成度 9：簡潔でわかりやすくなった
(豊島勝昭)
賛成度 9：わかりやすい推奨に改善されたと感じます。
(國方徹也)
賛成度9：投与以外の選択肢はないと思うが、根拠からいっても妥当と考える。
(瀧聞浄宏)
賛成度9：特に問題ない。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨A
未熟児動脈管開存症の発症率の観点からは、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。(CQ 1)

中央値：9



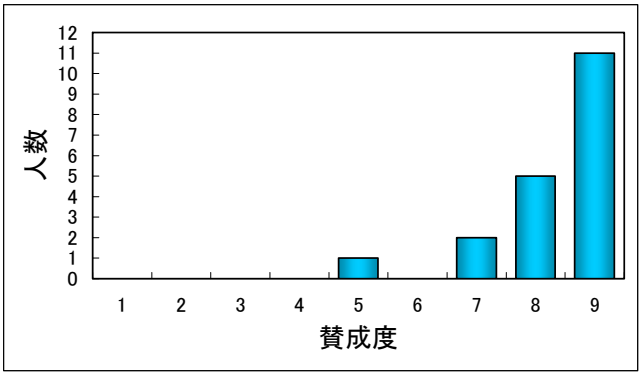
コメント：

(池上等)
賛成度7：この推奨文の内容は新生児呼吸窮迫症候群を発症した児に対してのみのものですよね。新生児呼吸窮迫症候群を発症していない，または新生児呼吸窮迫症候群急性期を過ぎた児へのフロセミド投与はどうなんだろうという疑問が出てきてしまいますが，対象が新生児呼吸窮迫症候群のものしか研究がなかったということですよね。
(吉田丈俊)
賛成度9：特に問題なしです。
(三﨑泰志)
賛成度9：コメント記載なし。
(斎藤朋子)
賛成度7：一律の投与は奨められないのは賛成だが、利尿薬の使用を考慮するのは呼吸窮迫症候群に限ったことではないので、呼吸窮迫症候群を発症した児というふうに限定した文章は多少違和感がある。
(横塚太郎)
賛成度3：科学的根拠と推奨文が乖離していると思われる。
新生児呼吸窮迫症候群を発症した児においては、未熟児動脈管開存症発症率の観点から、フロセミドの投与は一律に行なうのではなく、状況に応じた投与が望ましいとするべきではないだろうか。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(丹羽房子)
賛成度8：強く推奨するには根拠が弱いが、一つの研究で明らかに差が出ているため、フロセミドの一律投与は奨められないとの推奨には同意します。

(池田智文)
賛成度9：「一律」という文字があり、反対を支持する理由はありません。
(金子幸裕)
賛成度7：コメントなし。
(作地雪子)
賛成度8：「未熟児動脈管開存症の発症率を増加させる可能性があるため」の表現の方が、具体的で良かったと思います。
(菅谷毅)
賛成度5：一律な投与が必ず良いとは言えないのではないでしょうか。
(中野玲二)
賛成度1：仮推奨23にある、利尿薬に関してのコメントで現時点では十分なのではないでしょうか。また、上記の推奨文の場合、フロセミドが未熟児動脈管開存症の発症率にどう影響することを危惧しているのか不明であり、意味が不明瞭です。
(本田義信)
賛成度 9：コメントなし。
(明貝路子)
賛成度 9：簡潔でわかりやすくなった。
(豊島勝昭)
賛成度 9：サイアザイドへの記載も含め、科学的根拠が推奨から削除され、わかりやすい推奨に改善されたと感じます。
(國方徹也)
賛成度 8：一律投与の意味が分かりにくいのだが、「使うのであれば、熟慮してから使用しましょう」という意味と考えていいのであろうか。その条件付きで上記判断とした。
(瀧聞浄宏)
賛成度7：「未熟児動脈管の発症予防の観点から」の方が明確ではないかと思われる。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨B
在胎 34 週以前の早産が予測される場合、未熟児動脈管開存症の発症予防の観点からも出生前ステロイド投与が奨められる。
註：出生前ステロイド投与は呼吸窮迫症候群だけでなく未熟児動脈管開存症の罹患率を減少させたという科学的根拠がある。(CQ 1)

中央値：9



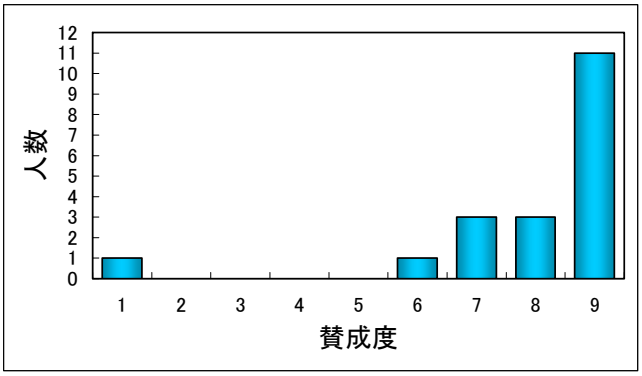
コメント：

(池上等)
賛成度7：具体的なステロイド投与対象の週数が明示されましたが、実際30週ぐらいの児に対して動脈管開存症発症予防のためにステロイドを投与する必要があるのでしょうか。投与対象の週数がはっきりしたことで、若干の違和感が出ました。
(吉田丈俊)
賛成度9：出生前ステロイドは奨められるべきだと思います。
(三﨑泰志)
賛成度8：言い方だけの問題ですが、これも「未熟児動脈管開存発症予防の観点からも、在胎34週以前の出生前ステロイド投与は奨められる」の方がよいのではと思います。
(斎藤朋子)
賛成度9：非常にわかりやすくていい推奨だと思う。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、妥当であると考える。
(森臨太郎)
賛成度8：改めて読んでみると「註」はいらないような気がします。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(丹羽房子)
賛成度8：強く推奨するには若干根拠に乏しいが、これまでのいずれの検討でも有意に動脈管開存症の発症が減少しているため、「8」としました。
(池田智文)
賛成度9：科学的根拠があるのに投与しない方がいるので強く賛成です。
(金子幸裕)
賛成度7：コメントなし。
(作地雪子)

賛成度9：とても分かりやすい推奨文になったと感じます。
(菅谷毅)
賛成度8：常識的な判断であると思います。
(中野玲二)
賛成度5：註の「科学的根拠」という言葉は、「報告」の方が適切と思います。科学的根拠の程度が強いか弱いかを論じているのだから、「科学的根拠」という言葉を推奨文には入れるべきではないと思います。また、呼吸窮迫症候群の発症率を補正した後に、動脈管開存症発症率の差を検討している訳ではないので、呼吸窮迫症候群減少による二次的な結果の可能性も否定できません。現時点で、積極的に推奨するにはまだ根拠が弱いと私は感じます。
(本田義信)
賛成度 9：コメントなし。
(明貝路子)
賛成度 9：34 週と具体的な数字が入ったのがいいと思います。
(豊島勝昭)
賛成度 9：元々9 点でしたが変更には賛成です。
(國方徹也)
賛成度 8：科学的根拠からいっても妥当であるが、在胎 34 週を限定するには根拠に欠けるように思う。
(瀧聞浄宏)
賛成度9：特に問題ない。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨C
慢性肺疾患予防を目的とした新生児への(出生後)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、合併症のリスクを充分考慮し、使用に関しては慎重な検討が奨められる。(CQ 1)

中央値：9



コメント：

(池上等)
賛成度9：現時点ではこのような表現方法にならざるを得ないと思います。
(吉田丈俊)
賛成度6：この推奨文は動脈管開存症ではなく慢性肺疾患のガイドラインのような印象を受けます。
(三﨑泰志)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：賛成です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、妥当であると考える.
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(丹羽房子)
賛成度7：出生後の全身ステロイド投与は、動脈管開存症に対しての科学的根拠は弱く、慢性肺疾患の予防、治療とは別個に考えるべきものと思われます。
出生後の全身ステロイド投与を慎重に検討すべきことは推奨されるものと思われます。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。「合併症のリスクを充分考慮し、使用に関しては慎重な検討が奨められる。」の文面であれば特に問題ないと思いました。
(金子幸裕)
賛成度7：コメントなし。
(作地雪子)

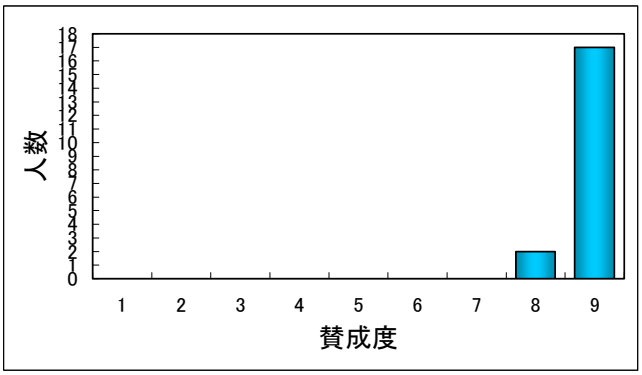
賛成度9：とても良い推奨文だと思います。「出生後」という言葉はいらないのでは。
(菅谷毅)
賛成度8：良い判断であろうと思います。
(中野玲二)
賛成度1：今回改訂された仮推奨21で十分と思います。また、上記の推奨文の場合、ステロイドが未熟児動脈管開存症に対して、どうのように影響することを危惧または期待しているのか不明であり、意味が不明瞭です。
(本田義信)
賛成度 9：コメントなし。
(明貝路子)
賛成度 9：コメントなし。
(豊島勝昭)
賛成度 7：改善はされていますが、前回と同じコメントです。CQ1 は動脈管開存症のリスク因子という話題に対する推奨であり、これはリスク因子とは違うというか…。
(國方徹也)
賛成度 9：その通りである。ここで言う投与は吸入と全身投与の両方と思うが、慢性肺疾患の予防を目的とした全身投与はもう少し強く否定してもいいと思うが。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：特に問題ない。
(奥村静)
賛成度 8：未熟児動脈管開存症への影響を具体的に提示した方がよいのではないでしょうか。

仮推奨3

下記の治療は単独で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。

36. 臍帯の遅延クランプ
37. 予防的サーファクタント投与
38. 高頻度振動換気法(HFO)
39. 持続的強制換気法(CMV)
40. 従量式換気法
41. 一酸化窒素(NO)吸入療法
42. 持続的陽圧換気(DPAP、N-CPAP)
43. permissive hypercapnia
44. 吸入ステロイド療法
45. 甲状腺ホルモン補充
46. ドパミン
47. 脂肪投与
48. アルブミン補充
49. 光線療法
50. 鎮静薬

中央値：9



コメント：

(池上等)
賛成度9：予防的サーファクタント投与とドパミン投与が追加され、具体例が増えた事が評価できると思います。

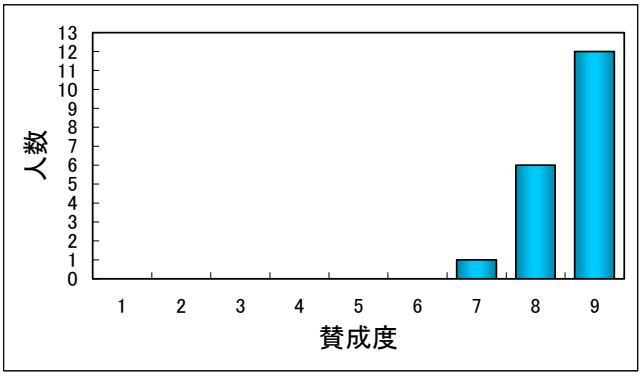
(吉田丈俊)
賛成度9：この推奨文でいいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：賛成です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、妥当であると考える。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(丹羽房子)
賛成度8：これらの15項目を一括りで論じるのは困難で、註を付けでの推奨とすべきものもあると思われます。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(金子幸裕)
賛成度9：コメントなし。
(作地雪子)
賛成度9：「強い科学的根拠はない」という表現に違和感がありますが、内容には賛成です。
(菅谷毅)
賛成度8：必ずしも一律の投与が必要な薬品/療法とはいえないと思います。
(中野玲二)
賛成度9：賛成
(本田義信)
賛成度 9：コメントなし。
(明貝路子)
賛成度 9：血管作動薬がドパミンとなったことでより具体的になったと思います。
(豊島勝昭)
賛成度 9：前回も 9 点。変更も賛成。
(國方徹也)
賛成度 9：その通り。
(瀧聞浄宏)
賛成度9：特に問題ない。
(奥村静)

賛成度9：コメントなし。

仮推奨18

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。(CQ 11)

中央値：9



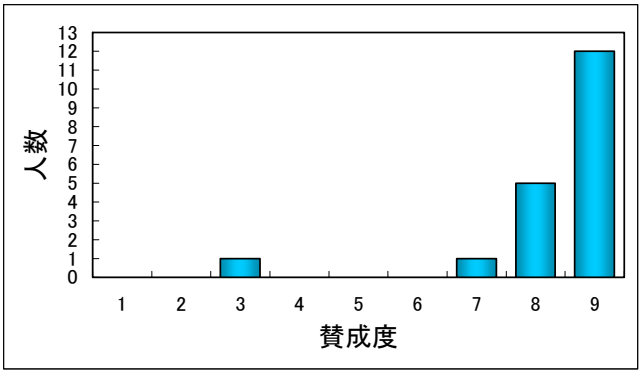
コメント：

(池上等)
賛成度8：前回の「②早産児の動脈管閉鎖率の上昇③動脈管開存症による心不全の改善」の部分が削除され内容的には非常にすっきりしました。
(吉田丈俊)
賛成度9：短くて分かりやすい推奨文だと思います。前回より良い推奨文です。
(三﨑泰志)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度9：前回の推奨の、心不全に対する治療を否定するような文章ではなく、「腎障害の予防と治療」と表現され、具体的でわかりやすい推奨になったと思う。
(横塚太郎)
賛成度8：「インドメタシン治療の」→「インドメタシン治療の際」。
科学的根拠から導かれる推奨文として、妥当であると考える。
(森臨太郎)
賛成度8：「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中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。」の方がよいかも。
(大野智子)

賛成度9：コメントなし。
(丹羽房子)
賛成度9：強く推奨できる文章だと思います。
(池田智文)
賛成度9：「一律」という文字があり、賛成です
(金子幸裕)
賛成度8：コメントなし。
(作地雪子)
賛成度9：分かりやすくなったと感じます。
「、」を適宜使うと、もっと良いと思います。
(菅谷毅)
賛成度7：必ずしも一律な投与はいらない。
(中野玲二)
賛成度8：今回改訂された仮推奨Dのように、ドパミンとドブタミンを一つの
文章にした方か簡潔だと思います。つまり、今回の仮推奨18と今回の仮推奨19を一つの文章にしたほうがわかりやすいと思います。
(本田義信)
賛成度 9：コメントなし。
(明貝路子)
賛成度 9：より文章がすっきりして分かりやすくなった。
(豊島勝昭)
賛成度 9：よりよい改善と感じます。
(國方徹也)
賛成度 8：推奨文を読んでいてよくわからなくなったが、「全例に使用しなければいけないことはない」と解釈していいのですね。根拠がはっきりしないというだけだから。「一律」の意味が、仮推奨 A と少し違うと思うが。
(瀧聞浄宏)
賛成度9：特に問題ない。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨19
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。(CQ 11)

中央値：9



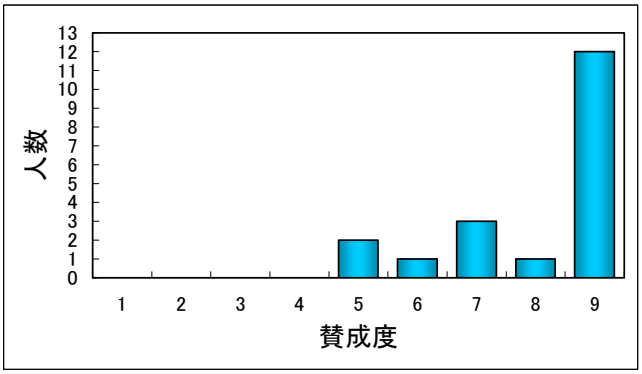
コメント：

(池上等)
賛成度8：仮推奨18と同じくすっきりした表現になりました。
(吉田丈俊)
賛成度9：短くて分かりやすい推奨文だと思います。前回より良い推奨文です。
(三﨑泰志)
賛成度3：元来ドブタミンを腎障害の予防や治療のために使用することはないので、こういう書き方は違和感を覚えますしますし、この推奨自体必要なくなるのではないでしょうか.むしろ元々の記載の方がよかったのではないでしょうか。
(斎藤朋子)
賛成度9：同上。
(横塚太郎)
賛成度8：「インドメタシン治療の」→「インドメタシン治療の際」。
科学的根拠から導かれる推奨文として、妥当であると考える。
(森臨太郎)
賛成度8：仮推奨18と合併してもよいかも。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(丹羽房子)
賛成度9：仮推奨18と同じくこれも強く推奨できると思います。
(池田智文)
賛成度9：推奨18同様、「一律」という文字があり、賛成です。
(金子幸裕)
賛成度8：コメントなし。
(作地雪子)

賛成度9：仮推奨Dのように、「ドパミン・ドブタミン」として18と19をまとめることはできないのでしょうか。よく分からずすみません。
(菅谷毅)
賛成度7：必ずしも一律な投与はいらない。
(中野玲二)
賛成度8：今回改訂された仮推奨Dのように、ドパミンとドブタミンを一つの
文章にした方か簡潔だと思います。今回の仮推奨18と今回の仮推奨19を一つの文章にしたほうがわかりやすいです。
(本田義信)
賛成度 9：コメントなし。
(明貝路子)
賛成度 9：より文章がすっきりして分かりやすくなった。
(豊島勝昭)
賛成度 9：よりよい改善と感じます。
(國方徹也)
賛成度9：根拠からいって、それでいいと思う。
(瀧聞浄宏)
賛成度9：特に問題ない。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨D
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。(CQ 11)

中央値：9



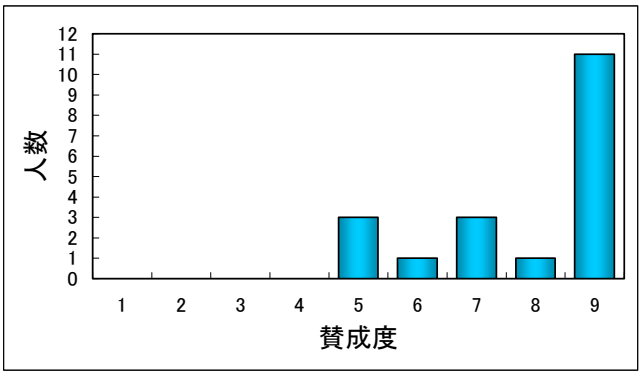
コメント

(池上等)
賛成度9：J-PREPの方々が悩まれたという事が文章からは伝わりにくいですが、根拠となるものが無いだけにこのような表現にならざるを得ないと思います。
(吉田丈俊)
賛成度8：科学的根拠に乏しく奨めることはできないと思います。
(三﨑泰志)
賛成度5：ドパミン・ドブタミンに動脈管閉鎖作用がしっかりとあるのでしょうか。このあたりの文章には少し違和感を覚えます。
(斎藤朋子)
賛成度9：賛成です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、妥当であると考える。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。
(大野智子)
賛成度9：ドパミン・ドブタミンそれぞれの項目があるので、これはなくてもいいような気がしますが…。どうでしょうか。
(丹羽房子)
賛成度9：カテコラミンの動脈管開存症閉鎖への影響について科学的根拠に乏しいため、このような表現で推奨としても良いと思います。
(池田智文)
賛成度9：「一律」という文字があり反対の余地はありません。
(金子幸裕)
賛成度7：コメントなし。
(作地雪子)
賛成度9：賛成です。
(菅谷毅)
賛成度7：必ずしも一律な投与はいらない。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(本田義信)
賛成度 9：コメントなし。
(明貝路子)

賛成度６：心不全の改善・循環のサポートのためではなく、動脈管を閉鎖させるためにドパミン・ドブタミンを投与することはあまりないのではないかと思ったので。
(豊島勝昭)
賛成度９：よりよい改善と感じます。
(國方徹也)
賛成度7：仮推奨18との整合性の問題になるのだが、症候性動脈管開存症の閉鎖目的で、インドメタシンの併用なく一律にこの2剤を投与するという選択はあるのだろうか。仮推奨の18とは明らかに違う内容を同じ文章で述べているように思うが。
(瀧聞浄宏)
賛成度5：「ただし心不全の治療に対する投与は病態に応じて検討すべきである。」と付け加えた方がわかりやすい。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨21
未熟児動脈管開存症の治療にステロイド投与は奨められない。(CQ 13)

中央値：9



コメント：

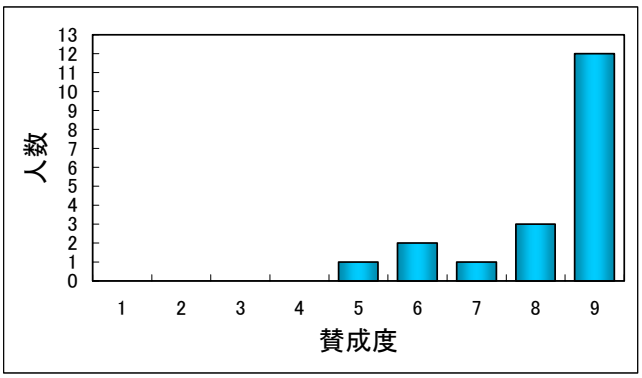
(池上等)
賛成度5：このステロイド投与というのは生後早期のステロイドの事だと考えてよいのでしょうか。
慢性期に動脈管が開存していているような症例で晩期循環不全や慢性肺障害の治療に対してステロイド投与を行う事も対象に含んだ文章なのでしょうか。前回のシクロオキシゲナーゼ阻害薬投与中という文章が抜けた事で非常に広い対象になったと思いますが。

(吉田丈俊)
賛成度9：合併症があるため、ガイドラインとしては奨めることはできないと思います。
(三﨑泰志)
賛成度9：コメントなし。
(斎藤朋子)
賛成度7：「一律に」という表現をなくすと、ステロイド投与をしてはいけないという強い推奨になる。これは今回のガイドラインで、動脈管開存症に対してステロイド投与を否定しているととらえられる可能性があるが、そこまで強く否定していいものなのだろうか。
(横塚太郎)
賛成度7：ドパミン・ドブタミンの推奨文での書き方に合わせて。
「症候性未熟児動脈管開存症の動脈管閉鎖目的でステロイド投与は奨められない」とすべき。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(丹羽房子)
賛成度8：作用機序や動物実験の結果からはステロイドによる動脈管閉鎖作用はある程度期待できる可能性があることより、今後研究が進めば推奨が変わる可能性を考慮し、「現時点では」などの表現を入れた方がよいと思われます。
(池田智文)
賛成度9：賛成です。
(金子幸裕)
賛成度6：「治療に〇〇は勧められない」だと、治療中は控えなさいという意味かと受け取る人がいるのでは。「治療を目的として」といった文章のほうがいいのでは。
(作地雪子)
賛成度9：強い表現になり、意図が明確になったと感じます。
(菅谷毅)
賛成度5：必ずしも「奨められない」とは言えないと思います。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(本田義信)
賛成度9：「ステロイドの併用」ではどうでしょう。
(明貝路子)
賛成度 7：「一律の」というのがなくなったので、「効果とリスクを検討する研究が奨励される」といっていながらも、ステロイドは少し使いづらくなると思います。
(豊島勝昭)

賛成度 9：よりよい改善と感じます。
(國方徹也)
賛成度 9：この通りである。
(瀧聞浄宏)
賛成度5：
この数の消化管穿孔のリスクの研究のみで現在多数の施設で行っているステロイド投与を事実上禁止するようなことは可能なのか。議論を起こす意図。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨25-1
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)経過観察や(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・副作用と、(3)施設毎の外科治療の経験・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。(CQ 16)

中央値：9



コメント：

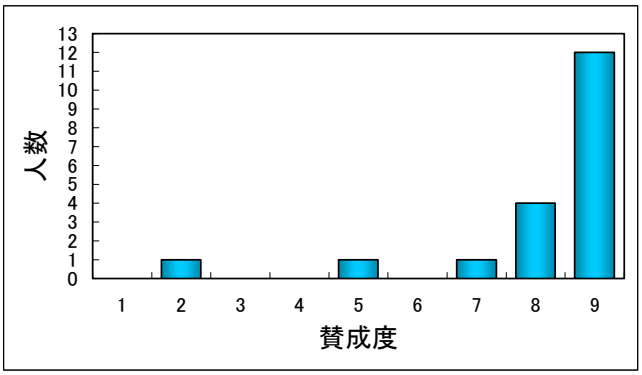
(池上等)
賛成度9：表現が前回よりもマイルドになったと思います。
(吉田丈俊)
賛成度9：推奨文に項目がやや羅列している印象がありますが、すべて必要な事項であり、この推奨文でいいと思います。
(三﨑泰志)
賛成度6：「天秤にかけて」という文章表現はあまり好ましくないと思います。あまり患者

さんの治療行為に対して使うのはいかがなものかと思います。文章の意味自体には賛成します。
(斎藤朋子)
賛成度8：前回より判りやすい文章になったとおもう。
ただ、「結局、外科治療の適応って…」と感じてしまうが、こう表現するしかないことも理解できるので、「8」。
(横塚太郎)
賛成度6：超音波検査所見はどこの所見かを書くべき。
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし。
(丹羽房子)
賛成度9：日本での現状をふまえての推奨で、強く賛成できると思います。
(池田智文)
賛成度9：非常に賛成です。ただ、逆に文章が「丁寧・当然」過ぎるようで…。
「天秤」って「どのように天秤に掛けるか」までいければよかったのでしょうが…。
(金子幸裕)
賛成度9：大変よいと思います
(作地雪子)
賛成度9：分かりやすい推奨になったと感じます。
(菅谷毅)
賛成度7：外科治療は、もっと積極的に薦めるほうがよろしいのではないでしょうか。
(中野玲二)
賛成度9：賛成。
(本田義信)
賛成度9：苦労がしのばれる文章ですね。「経過観察や」の「や」はいらないのでは。
(明貝路子)
賛成度 9：コメントなし。
(豊島勝昭)
賛成度 8：よりよい改善と感じます。7 から 8 点にあげました。
(國方徹也)
賛成度 8：内容は理解できるし、異論はないが、日本語として、(1)、(2)、(3)が並列の関係にあるとすれば、表現がおかしいと思う。
(瀧聞浄宏)
賛成度5：施設間で異なる手術適応があってもやむなしということとを明確にしてほうがよ

い。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。

仮推奨25-2
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、施設毎の外科治療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。
(CQ 16)

中央値：9



コメント：

(池上等)
賛成度8：シクロオキシゲナーゼ阻害薬を使用しにくい状況では迅速に手術適応を決めなければならないという意図が前回よりもはっきりしたと思います。
(吉田丈俊)
賛成度7：「心不全があり」→「心不全の治療として」はどうでしょうか。内容に関しては賛成です。
(三﨑泰志)
賛成度2：この文章では、壊死性腸炎や腎不全を発生した状況で、外科的治療の成績が悪ければ更なる内科的治療の継続を続行することもあり得るとの表現ともとれますが、基本的にこのような状況でのインドメタシン投与は個人的には禁忌ではないかと思います。ただ心不全の程度にもよると思われますので、一概にも言えませんが、逆に腎不全・壊死性腸炎合併は心不全が強いかインドメタシンの副作用のいずれかと考えます。そうであれば、いずれにしても迅速な外科治療が必要な状況で、推奨としては「心不全が進行しており、壊死性腸炎や腎不全を合併した状況では、迅速に手術を決定することを奨める」した方が

クリアではないでしょうか。手術できない施設ではとの意見もあるかと思いますが、このような状況ではそういう施設では、搬送または出張手術を早急に判断する必要があり、いたずらに時間をかけることを是としない方がいいのではと考えます。
(斎藤朋子)
賛成度9：賛成です。
(横塚太郎)
賛成度9：科学的根拠から導かれる推奨文として、妥当であると考える.
(森臨太郎)
賛成度9：コメントなし。
(大野智子)
賛成度9：コメントなし
(丹羽房子)
賛成度9：これも「施設毎…」部分があり現状をふまえているため強く賛成します。
(池田智文)
賛成度9：文面に反対の余地はないです。
(金子幸裕)
賛成度9：大変よいと思います
(作地雪子)
賛成度9：「迅速に手術決定」としたことで、とても分かりやすくなったと感じます。
(菅谷毅)
賛成度8：インドメタシン療法が採用できなければ、外科的な療法を考えるのは自然な事と思います。
(中野玲二)
賛成度5：前回の仮推奨5-2のほうが、意味が理解しやすいと思います。
また、「手術決定することを奨める」という言葉の意味が、「手術を奨める」という意味なのか「手術しないという決定」も含むのかが曖昧です。
一つの案として、
「症候性未熟児動脈管症に対してインドメタシンの効果が乏しいケースや壊死性腸炎、腎不全、重症脳室内出血などを合併しているケースでは、外科的結紮術が最も奨められる治療選択である。」
はいかがでしょうか。
あくまでもガイドラインなので、「施設毎の…」という部分は不要と私は思います。「施設毎の…」という部分が入ると、手術しなくてもやむを得ないということをガイドラインで肯定しているように思います。
(本田義信)
賛成度 9：コメントなし。

(明貝路子)
賛成度 9：簡潔でわかりやすくなったと思います。
(豊島勝昭)
賛成度 8：よりよい改善と感じます。7 から 8 点にあげました。
(國方徹也)
賛成度 9：その通りと思う。根拠云々といえば、難しいが。
(瀧聞浄宏)
賛成度8：特に問題ない。
(奥村静)
賛成度9：コメントなし。

【総意形成会議議事録】

日本未熟児新生児学会標準化検討委員会
未熟児動脈管開存症診療ガイドライン(J-prep)
総意形成会議　議事録

2008 年 9 月 15 日(祝)13：00〜18:00
東京慈恵会医科大学 1 号館　5 階講堂

出席者

日本未熟児新生児学会：楠田聡
パネリスト：作地雪子、池田智文、本田義信、斎藤朋子、國方徹也、中野玲二、吉田丈俊、横塚太郎、明貝路子、三﨑泰志、池上等、丹羽房子、大野智子、瀧聞浄宏、金子幸裕、奥村　静、菅谷毅、豊島勝昭、森臨太郎(進行)
事務局：三ツ橋偉子、杉浦崇浩、長島達郎、青柳裕之、西原正泰、西澤和子、徳増裕宣、諫山哲也
見学者：橋爪、本島、矢野、藤枝
書記：西澤、諫山、西原、杉浦

13：00－13：05　ご挨拶　日本未熟児新生児学会・標準化検討委員会・委員長　楠田　聡
新生児医療の地域格差、施設間格差をなくす目的に 4 年前に標準化検討委員会を設置。
学会としても初めての試み。

13：05－13：15　自己紹介(パネリスト、E 見学者)
全国各地から選ばれたパネリスト(小児科医、新生児科医、小児循環器医、薬剤師、看護師、患者家族)　ネットを利用しての E 会議施行。

13：15－13：45　未熟児動脈管開存症の診療と、J-PreP ガイドラインの経緯　　J-PreP 豊島勝昭
動脈管開存症の病態、治療法の説明、学会より 4 人に要請、協力者募集、PDA 全国アンケート結果の紹介、CQ 作成、文献検索、入手、選別、医学情報検索の専門家のボランティア参加、IT の活用(ML, Skype, SENJU, EndNote, Aigaion)、勉強会の開催、ガイドライン

とは。

13：45－14：10　J-PreP ガイドライン作成の手順と、総意形成会議のねらい　　J-PreP 森臨太郎
J-PreP ガイドライン作成手順、総意形成会議の説明、考慮するべきこと(受益者の価値観)、デルフィ変法の手順。

14：20－14：50　すべての推奨に関するデルフィ法の結果発表　J-PreP 西原正泰
集計結果

仮推奨番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
中央値	8	8	8	8	9	9	7	9	9	9	9	8	9

14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
8	8	7	8	8	8	9	9	8	8	9	9	8	8

14：50－15：50　話し合い　進行：森臨太郎
賛成度の低い(賛成度 6 以下が 4 人以上)仮推奨文に関して討論。
カッコ内の数値は賛成度 6 以下の人数を示す。

仮推奨 2(5 人)
本田：推奨度 A とするほどの根拠がないのでは。
森：RCT があるから A としました。推奨グレードは考えないで下さい。強く奨めるという意味ではなく、研究の質の問題。臨床現場とは関係ない。
中野：抜管後のことなども考えてみないとダメなんじゃないか。減少させるためにサーファクタントを使う訳じゃない。この文章だと PDA のためにサーファクタントを使うような誤解を受ける。
(賛成：本田、豊島)
國方：日本でサーファクタントを使わないところはない。推奨文として必要。　(賛成：中野)
森：何パーセントの患者さんに適応できるのかということと、啓発的な意味合いをとるのか。
豊島：PDA を躊躇してサーファクタントを躊躇しないのが大事。
本田：それだと RDS のガイドラインになってしまう。
豊島：境界領域も含めるべき。
楠田：使う人が便利なように関連事項は可能な限り入れたほうが望ましい。
本田：サーファクタント投与を躊躇しない。

豊島、森：逃げずにできれば推奨したい。
森：増悪しないと減少させるは違う。減少させているのは確か。
森：科学的根拠はできれば推奨文にはいれたくない。現場で役立つ推奨文にしたい。
大野：サーファクタントさえいれればいいという印象をうける。サーファクタントを含んだ呼吸管理をしっかりすることが大事。
森：呼吸管理は根拠がない。
中野：RDS にサーファクタントを投与という文だけにすれば。
瀧聞：RCT の言葉をつめる。RCT をあくまで尊重し、すこし曖昧な日本語表現にしていけば。
中野：減少するという言葉だけにすれば。
森：宿題にします。

仮推奨 7(7 人)
金子：サブグループによって治療をかえる方が良い。例えば、ラインの制限など症例によって状況が違うのでは。
森：ガイドライン通りにする必要はない。
金子：1-6 時間投与ではなぜダメなのか。
中野：注釈をつけるか。
森：必要であればつけても良い。
金子：0.1 でないといけないのか。
森：0.1 の科学的根拠は有るが、0.2 は根拠がない。
豊島：投与時間、投与方法を調べた RCT はない。ので、日本のデータからすると推奨できるのはこれしかなかった。
森：NRN の方法をもとにした推奨である。
豊島：若い人がみた時にドーズを入れた方が良い。
本田：これで良いのでは。
中野：ドーズを入れた方が良いが、批判的にガイドラインを見る意識が薄い中で、誤解を生まないか。
菅谷：添付文書には予防投与という記載はいっさいない。ガイドラインに載せても良いのか。
楠田：NRN は 6 時間以内だったが。
豊島：研究によって予防投与の定義が違うから。
金子：動脈管開存症の定義は。
菅谷：添付文書には保存療法が無効の場合インドメタシンを投与すると書かれている。
森：RCT によって定義が違う。NRN の結果を使って行くのであれば、NRN の文章をいれていく。

金子：大野病院の件も有るし、できあがると訴訟などにも使われ、一人歩きしてしまう。
森：ガイドラインの適応や使い方を肇に記載しておく必要が有る。ガイドラインで推奨される方法と異なる治療をする場合は、その理由を説明し診療録に記載するので対処しては。(賛成：本田)
森：宿題にする。

仮推奨 8(4 人)
國方：動脈管は閉鎖しなくてもいいということ？投与してもしなくても予後に差は認めないということ？
中野：症候性の評価を具体的に推奨文に入れた方が良いのではないか？
大野：他の CQ(仮推奨 10)と混ぜた方がいいのでは？
作地：経過観察でなおるのであればそのほうがいいのでは？
森：経過観察は誤解を受け易い。これは使わなきゃいけないという場面をどう表現するか？
中野：「経過観察よりも」という文章をのぞいた方が良いのでは。(賛成：作地)
森：科学的根拠は確かに弱い。すべての診療行為で科学的根拠は求められない。グレーなところ。マイナスではない。みなさんの価値観ですすめる。中央値は９。
豊島：生後 1 週間以内の 1500g 未満。
森：宿題とする。経過観察以下を削る。推奨 10 と組み合わせるかどうか。
豊島：何と比較してというのにこだわっていた。
本田：症候性の定義は。今の日本では、予防投与でもなく心拍 160 にもなっていないところで使用していることが多いと思う。
森：グレーなところは注として加える。症候性は研究によって違う。グレーな部分はガイドラインとしては示さずにおいておいた方が良い。
豊島：構造化抄録からを読み取ってもらう。
森：各研究による症候性の定義付けを羅列して示す。

仮推奨 12(5 人)
森：科学的根拠がないがこれだけ入れておきたいというのがガイドラインチームの考え。
金子：適応範囲による。これも縛りがないのであれば取り下げる。
池上：静注をしている研究もあった。比較が曖昧だった。このままだと、静注がダメと言い切っていいのか。
豊島：根拠の研究は一つだけ。言えることは急速静注は血行動態に影響を与えるかもということだけ。静脈注射して悪いという根拠はない。
横塚：注意書きで済む問題じゃないか。
森：脳血流パターンが変わるという根拠を一つだけしっておく。急速静注だけはしないということを。

豊島：われわれもそれほどこだわって進めたい訳ではない。
中野：ここまではどうしてもやめたほうがよいというのを具体的に出した方が良い。
金子：さほど縛りがない。理由が有ればやっても良いのであれば、やむを得ず静注したと書いておけば良い。

仮推奨 16(6 人)
森：是非発言していない方もみなさん意見を言って下さい。前半後半 2 つの内容を含んだ推奨。
金子：前半がなんで勧められないのかわからなかった。あと、ガイドラインにしては難しい。見にくい。
豊島：酸素濃度に関する研究は無いに等しい。施設によってばらばら。
金子：臨床ではトライ＆エラーで様子を見る。
森：全国アンケートでも。
本田：どちらにも根拠がないのに、減らす方を推奨するのはどうか。
金子：インドメタシン、酸素で閉じなければ手術をすすめる。
本田：すぐに手術できないところもあるから。
豊島：何とも言えないところ。同意が得られなければ、推奨無しもあり。
中野：サチュレーションを下げるということを言っている訳ではない。
豊島：酸素療法の是非です。
森：前半において推奨に上げるべきではないか、上げるべきか。挙手。
言うべきではない。10 人
言うべき　　7 人
豊島：根拠がない訳ではない。
三崎：動脈管の閉鎖を目指した酸素療法を否定するものではない。
森：宿題に。科学的根拠。
池上：前半と後半で食い違っているのは。
豊島：酸素使うととじるかも。でも、やりすぎると網膜症など気になる。
本田：そういう意味には全然とれなかった。
中野：意味がない。
瀧聞：酸素濃度の増減の根拠はない。
豊島：科学的根拠だけ示しても役立たないと困るので、推奨した。

仮推奨 17(4 人)
金子：過剰な水分制限と書かなくてもいいのじゃないか。
本田：腎不全の発症も施設間格差あり。
金子：そんな極端なことをする医者はいないだろう。

本田：PDA の治療の施設間格差はひどいから入れた方が良い。
森：CQ1 とは少し違う言い回しになっている。
奥村：過度の水分制限の具体的な数値はないのか。
本田：それは根拠なく言えないと思う。
金子：他のところも根拠の数字を
國方：「%」を入れた方が良い。
豊島：本来は日本の標準水分量でいいんじゃないか。外国の水分制限は日本の標準水分量。
大野：外国の研究の水分制限。
水分制限ではなく、水分過剰投与はするべきでないとしたほうがよいのでは。
横塚：水分量も施設間格差あり。
森：よくあるピットフォールで注意喚起の意味もある。
本田：水分量の施設間格差も背景に入れた方が良いのでは。
水分制限をするをいれたほうがよい：10 名
入れないほうがよい：9 名
過度な水分制限をするなをいれたほうがよい：19 名

仮推奨 18(5 人)
金子：僕の施設はやっていたとして、それはまちがっていると言えるのですか。根拠ある。
森：ルーチンにやることを反対する根拠もない。
瀧聞：ルーチンにとは。一律に考えるなということ。
豊島：症候性動脈管開存症が抜けている
瀧聞：否定する場合は大きなスタディーで結果が出ていないと、使っている薬なので、違う文章にした方がいいのでは。
吉田：心不全症状の改善二つの意味に取れる
金子：ルーチンに投与しては行けないというほどの結果がないのにいってはいいんじゃないか。
ルーチンにやって悪いことって有るか。
豊島：カテコラミンの過剰使用で後負荷不整合になることがある。心不全になった人に使ってダメといっていない。すすめるとも、すすめないともいえない。
本田：考えずにするなという意味です。
國方：ルーチンに投与するなというのはすすめられないでよい。
本田：ルーチンに投与する根拠はない。
瀧聞：心不全後改善が引っかかる。
金子：ルーチンに投与することを推奨することはできない。とするとちょっと違うと思う。

仮推奨 19(5 人)

森：つぎはドブタミン。誰に投与するかは入れてない。
明貝：見る人は若手が多い。根拠がなくてすすめられないものと、根拠があってすすめられないかを分けて出した方が良い。

仮推奨 15(3 人)
コメント
中野：CQ8 だけ表現が非常に強い。べきでないといえるのか？いいすぎではないか。
菅谷：能書に投与中は経口的な栄養は制限することが望ましい。
中野：早期栄養によるメリットと続けることによるデメリットを比べることはできないんじゃないか。
これだと、止めちゃ行けないと取られかねない。
森：背景に文章を入れた方が良いのじゃないか。似たような文章で

質問
横塚：CQ12 の背景で、言われているの根拠は。
本田：原著を明らかにするべきである。
池上：予防投与を進めていないのに、した場合はという文章が有るのは整合性がどうなのか。
金子：手術をする時期、こうなったらやろうやというのはしめしてもらってょうがよい。
現状を容認するよりは、こういう理想、積み残し課題として示す。
森：外科医から見た目を先生にお願いしたい。
金子：エキスパートオピニオンから引っ張ってくるぐらいはできる。
本田：手術のタイミングを遅らすべきではないというコメントをどこかに入れるべき。
森：搬送する基準に関してもご意見いただければありがたい。
金子：総合周産期母子医療センターのデータが必要。
森：生身のデータをお渡しして検討します。
本田：出張手術に関するコメントを。
金子：オフサイトシステムを年度明けに提示しようと思っている。

総括と今後　　J-PreP　森臨太郎

本田：ガイドなのでそれを読む人が迷わないような文章表現を。
中野：「number needs to treat」とという考え方をいれたほうがよい。前文にいろんな意見を聞いて話し合った上で決めていった方がいい治療ができるということを入れた方が良い。一人のリーダーが引っ張っていく NICU は時代遅れ。
中野：EBM とのいい距離感を。

奥村：もう少し、看護師も何人か入れてほしかった。
作地：私一人と思っていなかったので、騙されました。(笑)
菅谷：イブプロフェンとかおそらく使いたいのではないか。肺高血圧との因果関係は不明。新生児は治験からも縁遠いので頑張ってほしい。
瀧聞：なかなか集まってやることはないので、参考にしたい。
三崎：外科的治療基準に踏み込みたい。
作地：これを読むのだけで本当に大変でした。単語とかは調べながら。調べるたびに怖い薬なきがして、それを根拠なくつかっているって、、、患者としては、根拠は大切。
森：引き続きご協力を御願いします。

付属資料 6　パブリックコメント

全国の NICU において有効的に利用して、患者さんによりよい医療が提供できるようなガイドラインを作成していくために、患者ご家族、周産期医療に携わる産婦人科医、新生児科・小児科医、心臓血管外科医、看護職、薬剤師等、現場の専門職の方をはじめ、一般の多くの方々から各々の推奨およびガイドライン全体に対しての意見・感想を募集した。
意見の募集方法は、2008 年 12 月に新生児関連・小児循環器関連・小児科全般・新生児看護の 9 つのメーリングリストに告知し、また、未熟児新生児学会・日本患者会情報センター・J-PreP の 3 つホームページに掲載し、新生児医療連絡会の会員宛てにメールで意見募集を行った。

実際のパブリックコメント

A）各 CQ へのご意見　まとめ

【CQ2】 新生児科医
CQ2 No7 ですが、生後早期の予防投与において、動脈管がまだ広く開いている時期での判断になり、必ずしもその後の動脈管開存症の予後予測は容易ではありません。「症例毎に投与適応を決定する」ことが動脈管開存症の臨床系か予測の面からは難しい事になり、不必要な治療例は必ず存在し、逆に、不必要な治療例を含めても良いので、脳室内出血を減らしたい施設で行なう事を考慮する治療法と理解しています。
なので、本来は「症例毎に・・・」でなく、クリニカル･クエスチョンのタイトルにある「予防的な(一律の)」治療を想定しての推奨文になります。この点に矛盾を感じてしまうのですがどうでしょうか。
また、この推奨文を目にした場合に、経験値が少ない施設での、盲目的予防投与が増えないかが懸念されます(解説文を理解していただければ大丈夫な様には思うのですが。。。)。

【CQ8】 新生児科医
CQ8 について。経管栄養の扱いについては、母乳か人工乳かで大きく結論が変わるような気がしています。昨今、超低出生体重児に関しては「母乳」以外を用いることはそれ自体リスクと考え完全母乳を目指しています。しかし、なかには妊娠高血圧症候群の母体など乳汁分泌を多く望めない方もみえます。そんな方ではやはり、予防投与ではない「本気の」インドメタシンの際は、経管栄養の減量を考慮します。母乳であれば減量や中止は考えていません。一方、「中止」に関しては「絶食」のデメリットがいろいろあると思いますので、結局「一律の中止に根拠はない」という表現になるのでしょうか？このあたりも、今後ご検討いただければ幸いです。

【CQ9】 新生児科医
CQ9 についてですが、どうも「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。」という文章が気になります。いかにも、「肺血流増加の所見に注意して使うのであれば、酸素濃度を増加させた方が良い可能性がありますよ」と言っているようにもとる人がいるかもしれません。科学的根拠でも述べられている通り、この根拠となっている研究では、未熟児網膜症への影響や、その他、慢性肺疾患への影響などの結果はないということで、(そもそも、酸素を使用しなかったコントロール群と閉鎖の率に有意差はあったのですか？)、酸素には未知数の有害な可能性が含まれていますので、この辺の研究が無い限り、かなり慎重に使用しなければならないと思います。ですので、この後半の文章をまったく削除したほうが、良いのではないですか？もし書くのであれば、例えば、「吸入酸素濃度を増加させる事で動脈管の収縮自体には寄与する可能性はあるが、肺血流が増加する可能性があり、また他臓器への影響や長期的な影響についてはデータがない。」ぐらいのほうが、良いのではないですか？

【CQ11】 新生児科医
CQ11 について。日本語表現の難しさと思いますが、この表現だとやはりまだ誤解を招くような気がします。科学的根拠がないなら、推奨文もそのように「科学的根拠がない」として、ガイドライン上、態度を保留するのが良いように思います。でないと、ガイドラインを誤解して、ドパミン・ドブタミンを避ける方が増えてしまうような気がします。我々はドパミン・ドブタミンをよく使う方です。使っている側のデシジョン・メーキングとしては、「動脈管開存症に対してインドメタシン治療を要する状態の超低出生体重児にとって」ドパミン・ドブタミンを併用して良くなる場合と良くない場合、使わなくて良かった場合とよくない場合の 4 通りを勘案して、併用して悪くなる可能性が低い安全性の高い治療であり、併用しないで悪くなる場合が最も避けたい転帰であることを判断の根拠としています。また、今後投与量に関しての検討も欲しいところです。我々は 5γ 未満しか用いません。まだ 10−15γ を許容する施設が見受けられますので、単に使うべきか否かでは結論が出ないような気がします。ご検討よろしくお願いします。

<u>B) PDA ガイドライン全体に対するご意見　まとめ</u>
【新生児科医】
本当にご苦労様です。
全体を通して推奨文に異論はありません。
個人的には、ミニマムハンドリングも重要だと思います(処置前後で動脈管血流が増加していることはよくありますものね)が、確かに科学的根拠は見当たりませんでした。

【産婦人科医】
産科ガイドラインでは推奨レベル A と B と C はそれぞれ日本語で定義されています。

ＡとＢとＣの違いがいまいちよくわかりません。

【その他小児科医】
　1)症候性動脈管開存症と無症候性動脈管開存症の鑑別
何をもって症候性動脈管開存症と臨床的に判断するかについて記載が見当たらないように思いました。
症候性の定義がない状態では、対象の動脈管開存症の程度は様々であり議論の基礎が失われかねないと思います。

　2)「症候性動脈管開存症」と動脈管開存症の用語としての区別
1)に関連するかもしれませんが、この二つの単語の使い分けについて、
症候性動脈管開存症　は、CQ　5、6、11 で、
単に動脈管開存症　は、CQ　7、8-10、12-16
で使用されております。
前者については、無症候性は除いた症候性動脈管開存に限っての記述であり、後者については無症候性を含むすべての動脈管開存についての記述である、
という理由で区別されているのでなければ、用語は統一されるべきでしょう。

　3)投与回数の上限、日令の上限について
3 回投与で閉鎖が得られなかったとき、
日令がたっているとき(7 以上)、
さらに薬物で押していいのか、手術を考慮すべきなのか、
臨床的に問題になる場合は多いと思われます。
もし推奨を決定するだけのデータが得られないのであれば、それを明記されるべきと考えます。

私の読解力不足のため、見落とし、誤解がございましたらお許しください。

【新生児科医】
動脈管開存症の標準化は非常に重要で、実際のワークショップも大変混雑しておりましたが、大変活気に満ちており、僕自身は J-PreP のメンバーではないですがなんだかとても楽しませていただきました。
当日も発言させていただきましたが、心エコーをどのタイミングで行うべきかの推奨が無いことには違和感を覚えました。予防投与前は下手したら、「めくら打ち」してもよいとういうこと？と思えてしまいました。その後の注意する検査所見も心エコー以外の観察点ばかりがクローズアップされており、本当にそれでいいのかな？と思いました。
実際動脈管開存症のガイドラインができたときに手にとって一から学ぶであろう若者にとっては、

そういう「いろは」の部分を省かずにどこを観察し、どのようにフォローしていくのかなどもわかるガイドラインであってほしいものだと思います。

C) それ以外のご意見(ガイドラインの内容に直接関係なくとも可) まとめ

【新生児科医】

皆様の「壮大なテーマに対する熱意」に感服いたします。是非とも日本発のガイドラインを期待しています。目的は、未熟児動脈管開存症を、症候化が防げて、速やかに閉鎖し、再開存もなく合併症を起こさない様に扱うということですよね。我々もいつも悩まされています。個人的には再開存症例で苦しめられていて、(1)出生までに持っているホストの水分動態(細胞外液過剰か否か、循環血液量過剰か否か)と(2)生後の累積水分投与量(volume expander も含む)(3)不感蒸泄(4)生後日齢に依存した水分移動(3rd space loss or return)をパラメーターとして、あるポイントでのバランスが正であれば開き、負であれば閉じるような気がしています。基本は過剰な輸液を慎み「始めちょろちょろ中ぱっぱ」ですが、出生時 hypovolemia を主体とした低血圧があると、想定通りに行きませんから難しいです。J-PreP の皆さんのご活躍を祈念いたします。

付属資料７　アンケート調査

【目的と方法】

未熟児PDAに関する多施設共通の臨床上の疑問を把握するため、2006年8月に新生児医療連絡会、新生児医療フォーラム，日本周産期循環管理研究会にて電子メールを用いて未熟児PDA診療に関するアンケート調査を施行した。

【結果】

全国121施設より回答が得られた。

《1　　回答施設の現状》

1-1）　年間の極低出生体重児の入院数は？

入院数	施設数
0	3
1-9	6
10-29	43
30-49	46
50-	26

1-2）　常時使用できるNICU専用の超音波診断装置がありますか。

超音波診断装置	施設数
あり	120
なし	1

1-3）　未熟児PDAの手術は自施設内で可能でしょうか？

自施設内での手術	施設数
できる	90
できない	31

《2　未熟児PDAの予防(所見や症状の発現前の治療)》

2-1)　PDAによる症状や所見が明らかでなる前の状態で、(PDAの症状や所見の有無に関わらずの)生後早期の予防的な(一律的な)薬物治療をしていますか。

予防的薬物治療	施設数
行っている	50
行っていない	68

2-2)　2-1で予防的薬物投与を「行っている」とお答え下さった先生にご質問します。未熟児PDAの予防的な薬物治療の適応をお教え下さい。(複数回答可)

予防投与の適応	施設数
超低出生体重児	29
呼吸窮迫症候群	12
26週未満	10
28週未満	8
人工呼吸管理	7

2-3)　2-1でa)とお答え下さった先生にご質問します。予防的な薬物治療に使用している薬剤は？　(複数回答可)

予防投与薬剤	施設数
インドメタシン	49
メフェナム酸	1
スリンダク	1
イブプロフェン	0

2-4)　2-1で「インドメタシン」とお答え下さった先生にご質問します。いつ頃、どのくらいの量を、どのような方法(one shot静注、持続静注、胃内投与、挿肛投与)で、投与していますか？

インドメタシン投与量	施設数
NRNに準じた投与量	39
その他	9

《3　症状や所見がある未熟児PDAの診断》

3-1）　症状や所見を認める未熟児PDAの診断や治療方針の決定に重要視しているバイタルサイン,理学的所見,検査所見をお教え下さい。(複数回答可)

重要視する所見	施設数
心エコー検査	117
胸部X線	106
心拍数	105
尿量	103
血圧	102
心雑音	99
脈拍の性状	72
心尖拍動	68
臓器血流ドップラー検査	65
血ガス所見(pH,pO2, pCO2,BEなど)	62
腸蠕動、経管栄養状況	54
末梢循環	51
BUN値, Cre値	51
皮膚色	42
血算(Hb値, Ht値など)	38
SpO2	38
浮腫	35
乳酸値	26
電解質(Na値, K値, Cl値, Ca値)	25
TcPCO2	16
ANP,BNP	8
心電図	2

3−2）　未熟児PDAに症候化に注意している状況のVLBWの心エコー検査の

平均的な頻度はどのくらいでしょうか？

心エコーの頻度	施設数
1回/日	8
1-2回/日	11
2回/日	56
2-3回/日	18
3回/日	17
3-4回/日	3
4回/日	4
4-5回/日	1

3-3）　PDA治療の決定にエコー所見を重要視していますか？

PDA治療の決定の際のエコー所見	施設数
重要視している	115
重要視していない	2

3-4）　3-3で「重要視している」を選択した場合、重要視しているエコー所見は？(複数回答可)

重要視するエコー所見	施設数
動脈管の血流速度・血流パターン	105
動脈管の太さ	103
左房/大動脈径比(LA/Ao)	103
肺動脈血流パターン	67
左室拡張末期径	63
左室ポンプ機能(EF,FS, mVcfc)	58
動脈管の形	53
腎動脈血流パターン(*)	52
前大脳動脈血流パターン(*)	49
下行大動脈血流パターン(*)	36
上腸間膜動脈血流パターン(*)	25
収縮末期左室壁応力(ESWS)	23

中大脳動脈血流パターン	23
腹腔動脈血流パターン(*)	18
卵円孔のフローパターン	10
左室収縮期時間(LSTI)	7
SVC flowによる心拍出量評価(*)	7
左室心拍出量(LVCO)	4

3-5)　3-4で(*)の項目を選択した場合、重要視している所見は？(複数回答可)

重要視している所見	施設数
拡張期の血流パターン(途絶や逆転)	77
血流波形の形	46
Resistance Index (RI)	37
Pulsatility Index (PI)	19
拡張末期血流速度	14
収縮期最高血流速度/拡張末期血流速度比(S/D比)	9
平均血流速度	8
収縮期最高血流速度	7
収縮期の駆出時間(ET)	3
forward flowとretrograde flowの波形下面積の比	2

3-6)　治療の決定に関してPDAスコアを用いていますか？

PDAスコア		施設数
用いている (参考にしている含む):		27
	2点以上が治療適応	1
	3点以上が治療適応	6
	4点以上が治療適応	5
	5点以上が治療適応	1
用いていない		91

3-7)　未熟児PDA治療薬として使用しているプロスタグランジン合成阻害薬
(cyclooxygenase(COX) 阻害薬)をお教えください。(複数回答可)

COX阻害薬	施設数
インドメタシン	117
メフェナム酸(ポンタール)	8
スリンダク(クリノリル)	2
イブプロフェン	1

3-8)　3-7でインドメタシンを選択した先生方、投与方法は
どのくらいの量を、どのような方法で、何時間おきに投与しますか。

A)投与量

初回量(　)mg/kg

初回投与量		施設数
0.1mg/kg		47
0.2mg/kg		73
その他:	添付文書通り	4
	0.15mg/kg	1

2回目(　)mg/kg

2回目投与量		施設数
0.1mg/kg		59
0.2mg/kg		58
0.25mg/kg		4
その他:	添付文書通り	5
	0.15mg/kg	1

3回目(　)mg/kg

3回目投与量	施設数

0.1mg/kg		57
0.2mg/kg		58
0.25mg/kg		5
その他:	添付文書通り	5
	0.15mg/kg	1

B)投与方法は？

投与方法	施設数
one shot静注	16
1時間未満の持続静注	22
1時間静注	40
2時間静注	9
3時間静注	15
6時間静注	24
12時間静注	8
24時間静注	2
その他	2

C)平均的な投与間隔は？

投与間隔	施設数
6時間以上あけて	1
12時間以上あけて	77
24時間以上あけて	38
その他	8時間:1施設

3-9) インドメタシン静注療法の終了基準は？

インドメタシン静注療法終了基準	施設数
動脈管の開閉に関わらず投与継続	10
心エコー所見で閉鎖を確認して中止 (閉鎖傾向を確認して含)	93
心雑音消失などの理学的所見や バイタルが改善すれば中止	10

3-10)　3-7でインドメタシン以外のプロスタグランジン合成阻害薬をお使いの施設の先生方にお尋ねします。投与方法は、なにをどのくらいの量を、どのような方法で、何時間おきに投与しますか。その他の欄にご自由な形式でお書き下さっても構いません。

回答なし

3-11)　インドメタシンなどのプロスタグランジン合成阻害薬(COX阻害薬)を使用する時に注意している副作用は？(複数回答可)

注意しているCOX阻害薬の副作用	施設数
低血糖	102
腎障害(乏尿)	114
出血傾向	84
消化管障害	104
肝障害	19
黄疸	36
消化管穿孔	85
肺出血	36
脳室内出血	58
電解質異常	59
血小板減少	58

3-12)　インドメタシンなどのプロスタグランジン合成阻害薬(COX阻害薬)の使用禁忌と考える状態をお教え下さい。(複数回答可)

COX阻害薬の使用禁忌条件	施設数
乏尿	75
腎機能低下(CreやBUN上昇)	86
胆汁様胃吸引や腹満などの腹部症状がある場合	62
血小板減少例	90
黄疸治療中	8
肺出血時	26

脳室内出血1度以上	8
脳室内出血2度以上	27
脳室内出血3度以上	34
脳室内出血4度以上	15
その他:　重症感染症	2

3-13)　3-12でb)腎機能低下と回答した先生にお尋ねします。
プロスタグランジン合成阻害薬(COX阻害薬)を禁忌と考えるクレアチンやBUN値は？(複数回答可)

COX阻害薬投与禁忌のCre値の目安	施設数
1.0 mg/dl 以上	5
1.3 mg/dl 以上	2
1.5 mg/dl 以上	16
1.8 mg/dl 以上	12
2.0 mg/dl 以上	28
2.5 mg/dl 以上	5
3.0 mg/dl 以上	12

COX阻害薬投与禁忌のBUN値の目安	施設数
20 mg/dl以上	5
25 mg/dl以上	6
30 mg/dl以上	11
35 mg/dl以上	1
40 mg/dl以上	3

3-14)　3-11でd)血小板減少と回答した先生にお尋ねします。
プロスタグランジン合成阻害薬(COX阻害薬)を禁忌と考える血小板数は？

COX阻害薬投与禁忌の血小板数の目安	施設数
15万 /μl 未満	0
10万 /μl 未満	22

5万 /μl 未満	48
2万 /μl 未満	10
1万 /μl 未満	1
その他: 3万 /μl 未満	2
6万 /μl 未満	1

3-15) 未熟児PDA治療中の経管栄養は原則どうしていますか？

治療中の経管栄養	施設数
禁乳	43
減量	16
継続、増量はせず	43
継続、増量もする	19

3-16) 未熟児PDA治療中の投与水分量はどうしていますか？

投与水分量		施設数
変えない		33
水分制限:		77
	10 ml/kg/日	6
	10-20 ml/kg/日	11
	20 ml/kg/日	25
	20-30 ml/kg/日	5
	20-40 ml/kg/日	9
水分増量		0

3-17) 未熟児PDAの治療ではカテコラミンは原則どうしていますか？

カテコラミン使用方法	施設数
心不全治療として積極的に使う。(複数回答可)	32
腎血流維持のためにドパミン作用を期待してDOAを使う	68

シャント量増大を危惧して減量・中止をめざす	3
PDAを考慮してカテコラミンの使用法は変えない	42

3-18) プロスタグランジン合成阻害薬(COX阻害薬)の使用時にフロセミド(ラシックス)の併用をしますか？

フロセミドの併用	施設数
乏尿に備えて予防的に併用する	5
尿量減少時に対症療法として併用する	87
併用していない	25
溢水時に使用	2

3-19) フロセミド(ラシックス)に動脈管を拡張する作用があるとお感じですか？

フロセミドの動脈管への作用	施設数
拡張作用がありそうだと思う	23
拡張作用はなさそうだと思う	77
拡張作用は時にありそうと思う	5

3-20) 未熟児PDAの管理において貧血の是正を必要と考えていますか。

貧血の是正	施設数
必要と思う	88
不要と思う	18

3-21) プロスタグランジン合成阻害薬の使用時には血管拡張剤は原則どうしていますか？

血管拡張薬の併用	施設数
基本的に循環管理に血管拡張剤は使っていない	72
血管拡張剤を使うことはあるが、PDA時は減量・中止を目指す	31

血管拡張剤を使いながらインドメタシン治療を施行する	14

3-22)　動脈管収縮効果やシャント量の制御等の未熟児PDAへの効果を期待してCOX阻害薬と併用することのある治療法はありますか。
(複数回答可)

COX阻害薬との併用薬	施設数
デキサメサゾン(デカドロン)	26
ハイドロコルチゾン(ソルコーテフ)	22
鎮静剤	7
ビタミンA	9
低酸素換気療法	5
ベタメタゾン(リンデロン)	1

《4　未熟児PDAの呼吸管理》

4-1)　動脈管が開存しているVLBWにおいて多く使用している人工呼吸管理法をお教え下さい。(複数回答可)

人工呼吸管理	施設数
高頻度振動換気(HFO)	61
間欠的強制換気(IMV)	65
吸気同調間欠的強制換気(SIMV,PTV)	53

4-2)　動脈管が開存しているVLBWにおける投与酸素濃度の考え方は？

VLBWにおける 動脈管開存中の酸素濃度	施設数
動脈管閉鎖を期待して投与酸素濃度は高めにする	30
肺血管抵抗減弱を危惧してなるべく 投与酸素濃度は低めにする	22

投与酸素濃度の設定に未熟児PDAは考慮していない	63

4-3)　未熟児PDAが症候化した場合、HFO以外の呼吸器設定の場合のPEEP圧を

PEEP圧の変更	施設数
上げる	65
変えない	47
その他	3

「上げる」と回答の場合のPEEP圧の上限は

PEEPの上限	施設数
4cmH2O	1
5cmH2O	20
6cmH2O	28
7cmH2O	17
8cmH2O	3

4-4)　動脈管が開存しているELBWにおいて目標としているSpO2は通常と目標と変えていますか？

SpO2の目標変更	施設数
変更する	32
変更しない	84

実際の目標としているSpO2をお答え下さい。(A,Bともにお答え下さい。)

目標SpO2	施設数
100%	3
90-94%	41
85-89%	75
80-84%	22

70-80%		1
その他:	95%前後	2
	努力性呼吸がでないSpO2	1

4-5)　未熟児PDA児が気になる児において、目標とするpCO2(TcPCO2)は通常と変えていますか。

目標pCO2の変更	施設数
変更あり	15
変更なし	98

実際の目標としているpCO2(TcPCO2)をお答え下さい。
(A,Bともにお答え下さい。) (代謝性アシドーシスがないと仮定して)
(A,Bともにお答え下さい。)

目標pCO2(Torr)	施設数
35未満	0
35-39	7
40-44	37
45-49	72
50-59	37
60以上	1

4-6)　動脈管閉鎖前の人工呼吸管理の中止(抜管)はどうしていますか。

動脈管閉鎖以前の抜管	施設数
可能であれば抜管する	77
基本的には抜管しない	44

《5　未熟児PDAの手術について》

5-1)　1-3で<自施設内で手術が施行できない>とご回答下さった先生方にお尋

ねします。手術可能施設への搬送が可能と考える目安は?(複数回答可)

搬送可能な目安	施設数
在胎週数	1
体重	1
日齢	2　(日齢1:1施設、日齢4:1施設)
呼吸状態	23
必要であればどんな状態でも	1

5-2)　1-2で<自施設内で手術が施行できる>とご回答下さった先生方にお尋ねします。未熟児PDAの手術の自施設での実際の経験はありますか？

自施設での手術経験	施設数
あり	86
なし	4

5-3)　5-2で<自施設内で手術経験あり>とご回答下さった先生方にお尋ねします。施行経験のある未熟児PDAの手術をお教え下さい。(図)(複数回答可)

術式	施設数
開胸閉鎖術	75
開胸クリッピング	33
胸腔鏡下動脈管閉鎖術(VATS)	1
カテーテル的閉鎖術	2

《6　動脈管の再開存症例への対応》

6-1)　生後2週間以降の未熟児PDA(reopen症例)の治療方針は？

生後2週間以降の未熟児PDAの治療方針	施設数

積極的に手術を選択	15
副作用がない限りは内科的治療を継続しながら経過観察	103

6-2)　reopen症例における手術を決断する所見をお教え下さい。
(複数回答可)

手術の決断因子		施設数
水分制限をせざるを得ない		78
経管栄養が進まない		78
呼吸器設定が下げられない,抜管出来ない場合(CLD予防)		66
肺出血をきたす		63
腎機能障害(CreやBUNの上昇)		54
心エコー所見による心ポンプ不全		53
乏尿・浮腫		52
インドメタシンで動脈管の完全閉鎖を得られない場		51
(　)クールのインドメタシン投与をしたにも関わらず再開存する場合		40
	1クール	2
	2クール	13
	3クール	14
	5クール	1
頭部エコー検査での血流パターン異常		27
腹部エコー検査での血流パターン異常		21
修正在胎(　)になっても動脈管が閉じない場合		8
	37週	3
	28週	2
	34週	1
	35週	1
ANPやBNPの上昇		6
その他	体重増加不良	2
	収縮しても短時間に	2

	再開存	
	頭囲が大きくならない	1
	心不全症状の進行	1

【結論】

未熟児PDA診療の施設間差異は大きい。科学的根拠、治療成績や予後との関連性を踏まえて多施設共同で施設間差異を減らす努力が＜未熟児PDA診療の標準化・最適化＞には必要である。

付属資料 8　インドメタシン予防投与に関するメタ分析

CQ2 で行ったインドメタシン予防投与に関するメタ分析の結果を示す。

<u>インドメタシン　対　プラセボ</u>

早産児への生後 24 時間以内の経静脈的インドメタシン予防的投与をプラセボ投与と比較したランダム化比較試験、メタ分析、システマティック・レビューを対象に、網羅的検索を行い、Fowlie らのシステマティック・レビュー[1)]に採用されている 19 編の研究に、Kumar らの 1 編の研究 [2)]と日本の Neonatal Research Network の 1 編の研究 [3) 4)]を新たに加え、計 21 編の研究を対象としてメタ分析を行った。インドメタシンの予防投与は、症候性 PDA、動脈管閉鎖術、全てのグレードの脳室内出血、3 度以上の重症脳室内出血、肺出血を有意に減少させた。副作用としては、尿量減少の有意な増加を認めた。その他、慢性肺疾患、壊死性腸炎、出血傾向などの発症率には有意差を認めなかった。長期予後に関しては、死亡率、神経発達予後などの改善は認めなかった。

<u>イブプロフェンの予防投与　対　プラセボ</u>

早産児への生後 24 時間以内の経静脈的なイブプロフェンの予防投与をプラセボ投与と比較したランダム化比較試験、メタ分析、システマティック・レビューを対象に、網羅的検索を行い、Shah らのシステマティック・レビュー[5)]に採用されている 4 編の研究に、Dani らの 1 編の研究 [6)]を新たに加え、計 5 編の研究を対象としてメタ分析を行った。イブプロフェンの予防投与は、症候性 PDA、動脈管閉鎖術を減少させたが、重症脳室内出血の発症率には有意差を認めなかった。長期予後に関する検討を行った研究はなかった。

表1. インドメタシンとプラセボによる短期予後の比較

短期予後	研究	対象	Estimate risk ratio (M-H, Fixed, 95%CI)
症候性 PDA	15	2662	0.44 [0.39, 0.50]
動脈管閉鎖術	9	2260	0.56 [0.42, 0.75]
死亡退院	20	2036	0.82 [0.66, 1.02]
全 IVH	16	3116	0.90 [0.82, 0.98]
III 度以上の IVH	16	3172	0.64 [0.52, 0.78]
尿量減少	10	2584	1.51 [1.22, 1.87]
肺出血	5	2060	0.76 [0.61, 0.95]
気胸	7	993	0.73 [0.50, 1.07]
慢性肺疾患	11	1022	1.11 [0.95, 1.29]
壊死性腸炎	14	2985	1.08 [0.83, 1.42]
PVL/脳虚血所見	7	1395	0.65 [0.40, 1.07]
シャント要の水頭症	2	1419	1.22 [0.62, 2.39]

表2. インドメタシンとプラセボによる長期予後の比較

長期予後	研究	対象	Estimate risk ratio (M-H, Fixed, 95%CI)
フォロー中の死亡	10	3238	0.94 [0.80, 1.09]
脳性麻痺	5	1841	1.01 [0.79, 1.30]
脳性麻痺 or 死亡	5	2091	0.99 [0.86, 1.14]
重度認知障害	3	1286	0.96 [0.79, 1.17]
重度神経発達遅滞(CP、認知障害、視力・聴力障害)	3	1388	0.98 [0.81, 1.18]
重度神経発達遅滞 or 死亡	3	1451	1.02 [0.90, 1.15]
修正 36 カ月での BayleyMDI (<68-70)	2	1053	1.02 [0.83, 1.26]
修正54カ月での WPPS-R (<70)	1	233	0.55 [0.28, 1.11]
修正54カ月での	1	226	0.47 [0.26, 0.84]

PPVT-R (<70)			
8歳時での WISC-III	1	328	1.16 [0.63, 2.14]

図1. インドメタシン投与による動脈管閉鎖術のメタ分析

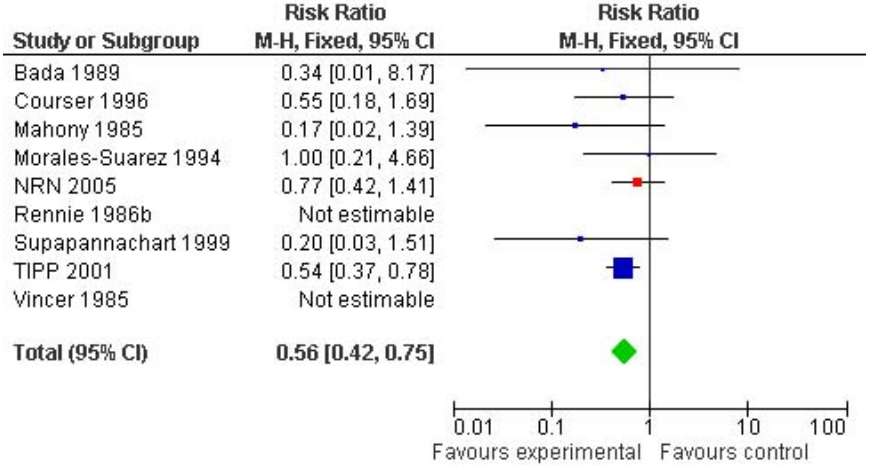


図2. インドメタシン投与による重症 IVH(III/IV)発症のメタ分析

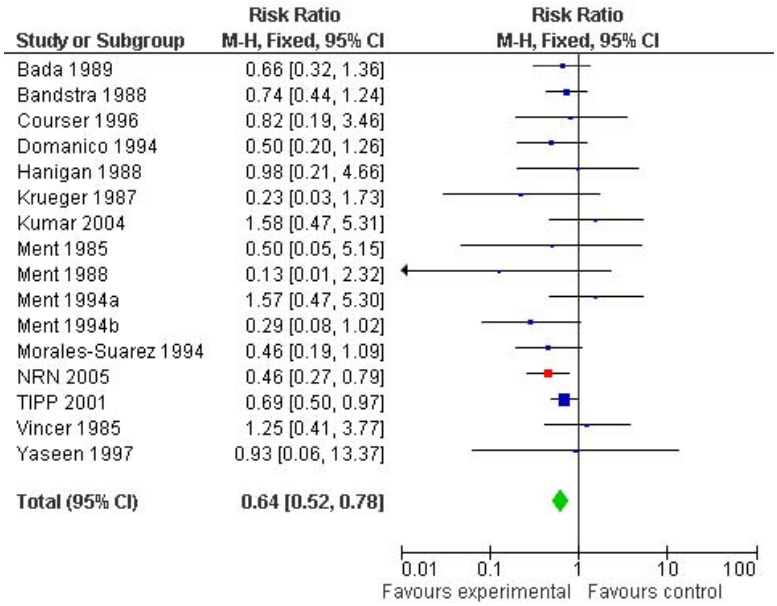


図 3. インドメタシン投与による肺出血発症のメタ分析

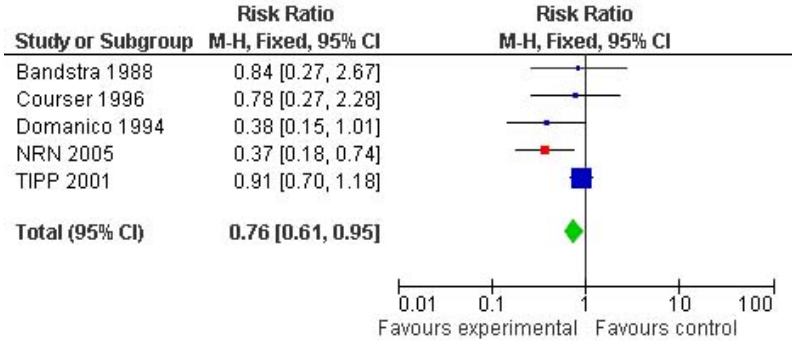


図4. インドメタシン投与による脳性麻痺発症あるいは死亡のメタ分析

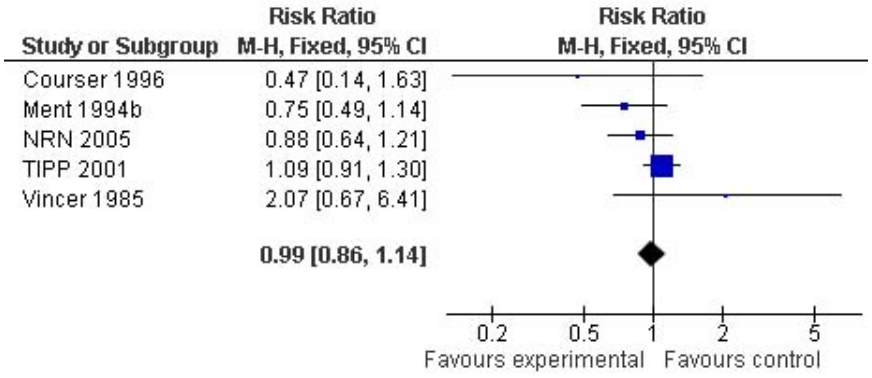


図5. インドメタシン投与による重症神経発達予後不良あるいは死亡のメタ分析

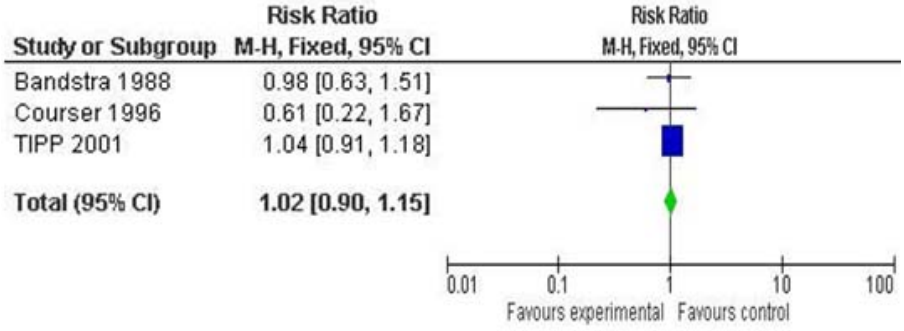


表3. イブプロフェン予防投与とプラセボの短期予後の比較

長期予後	研究	対象	Estimate risk ratio (M-H, Fixed, 95%CI)
症候性 PDA	5	827	0.37 [0.29, 0.47]
動脈管閉鎖術	5	827	0.34 [0.15, 0.79]
IVH(≧III 度)	5	827	0.82 [0.52, 1.26]

参考文献

1. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.
2. 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):551-8.
3. 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．日本小児臨床薬理学会雑誌．2007;20(1):98-102.
4. 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.
5. 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.
6. 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):1529-35.

付属資料 9　手術経験数と成績に関するデータ解析

対象

NRN(新生児臨床研究ネットワーク：Neonatal Research Network)に登録している 63 施設で、2003-2005 年に日齢 28 日以内に入院管理された出生体重 1500g 以下の新生児 7949 例中、先天異常を除いた症候性 PDA と診断された 2223 例とした。

方法

NRN 登録施設を動脈管閉鎖術件数の 33.3 パーセンタイルで、手術件数の多い施設、少ない施設、中間の施設の 3 群に分け検討した。各群における動脈管閉鎖術の有無による予後(退院時死亡、新生児死亡、新生児慢性肺疾患(CLD)、脳室内出血(IVH)、脳室周囲白質軟化症(PVL)、未熟児網膜症(ROP)、日齢 14 の栄養確立の有無)をχ二乗検定で比較した。さらに表 1 に示す交絡因子を調整するため、各群において交絡因子を出生体重、性別、Apgar score(5)、敗血症、RDS、人工換気日数、酸素投与日数、院外出生の有無などとしてロジスティック回帰分析を行った。

結果

各施設の 3 年間の動脈管閉鎖術件数のの 33.3 パーセンタイルで群分けすると、3 年間の手術件数が①多い施設(A 群、11 例以上)、②中間の施設(B 群、2〜10 例)、③少ない施設(C 群、0-1 例)に分けられた。各群における患者背景を表1に示す。動脈管閉鎖術件数の多い施設ほど院外出生率が高く、死亡率や RDS、PVL、NEC の発症率が高くより重症な児が入院していることが示唆された。

各群における動脈管閉鎖術の有無による予後をは手術件数の多いA群において、動脈管閉鎖術をすることは、しないことに比べて退院時死亡のオッズ比が 0.44 とそのリスクを 56%減らす結果であった。(表 2)

手術件数が中間の施設 B 群では PVL の有無のみに有意差を認め、動脈管閉鎖術をすることは、しないことに比べて PVL 発症のオッズ比が 4.0 であった。また、退院時死亡のオッズ比は 0.96 と手術の有無でそのリスクは変わらなかった。(表 3)

手術件数の少ない施設 C 群では、補正の有無に関わらず有意差を認める項目は認めなかった。しかし、有意ではないが退院時死亡のオッズ比は 1.78 と 3 群で最も高く、手術をすることがしないことに比べて約 80%退院時死亡のリスクを高める結果であった。(表 4)施設群毎の「動脈管閉鎖術をすることが与える退院時死亡のリスク」を図に示す。

表 1　各施設群における患者背景

	施設A(n=16)	施設B(n=24)	施設C(n=23)	p
入院数(/3 年間)	963	787	473	
平均入院日数	109.7±72.2	108.9±70.0	111.1±66.6	ns
院外出生	19.5 (188)	8.1 (64)	6.1 (29)	<0.0001
死亡数	14.2 (137)	8.2 (63)	9.5 (44)	0.0002
平均在胎期間	26.7±3.1	26.7±2.7	26.7±2.6	ns
平均出生体重	901.8±288.8	894.7±279.1	900.3±281.4	ns
性別(男)	51.9 (500)	52.7 (415)	47.4 (224)	ns
RDS	80.9 (776)	77.6 (559)	73.9 (349)	0.01
CLD(日齢 28)	56.6 (543)	51.3(369)	48.7(230)	ns
動脈管閉鎖術例	20.4 (191)	12.5 (98)	10.6 (49)	<0.0001
HOT	4.9 (42)	6.1 (42)	6.8 (30)	ns
IVH	26.6 (255)	22.0 (158)	22.7 (107)	ns
PVL	7.6 (72)	4.4 (32)	5.1 (24)	0.02
NEC	4.1 (39)	1.7 (12)	1.3 (6)	0.001
ROP(光凝固あり)	26.6 (233)	36.0 (262)	29.7 (132)	0.0002
敗血症	15.3 (147)	12.9 (93)	11.7 (55)	ns
				% (n)
				mean±SD

表 2　施設 A 群における検討

目的変数	n/手術あり (n/手術なし)	RR(95%CI) 補正なし	OR(95%CI) 補正あり
退院時死亡	19/191(114/743)	0.65(0.41-1.026)	0.44(0.23-0.79) *
新生児死亡	11/191(78/744)	0.55(0.30-1.01)	1.28(0.45-3.70)
CLD(日齢 28)	108/191(298/740)	1.40(1.21-1.64)	0.81(0.50-1.32)
IVH(1〜4 度)	64/191(187/740)	1.33(1.05-1.68)	1.29(0.89-1.87)
PVL	18/191(54/734)	1.28(0.77-2.13)	1.24(0.65-2.23)
ROP(光凝固あり)	60/173(167/777)	1.41(1.10-1.79)	1.17(0.71-1.87)

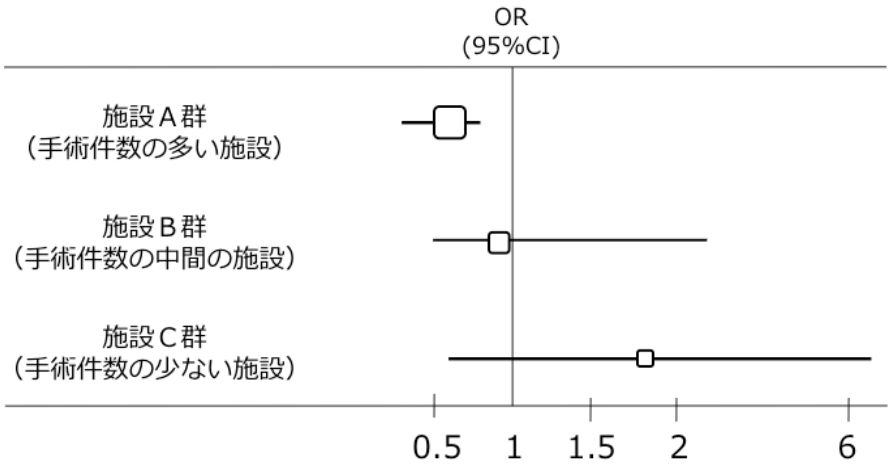
表 3　施設 B 群における検討

目的変数	n/手術あり (n/手術なし)	RR(95%CI) 補正なし	OR(95%CI) 補正あり
退院時死亡	10/97(53/673)	1.31(0.69-2.48)	0.96(0.37-2.27)
新生児死亡	4/98(33/687)	0.85(0.31-2.34)	1.20(0.13-10.79)
CLD(日齢 28)	59/92(291/626)	1.38(1.16-1.64)	1.17(0.66-2.11)
IVH(1〜4 度)	20/92(139/625)	0.98(0.65-1.49)	0.66(0.36-1.16)
PVL	9/92(23/626)	2.66(1.27-5.57)	4.00(1.60-9.30)*
ROP(光凝固あり)	47/87(214/639)	1.61(1.29-2.01)	1.84(0.97-3.75)

表 4　施設 C 群における検討

目的変数	n/手術あり (n/手術なし)	RR(95%CI) 補正なし	OR(95%CI) 補正あり
退院時死亡	7/40(37/408)	1.64(0.78-3.47)	1.78(0.47-6.08)
新生児死亡	6/49(31/414)	1.64(0.72-3.72)	1.01(0.23-3.76)
CLD(日齢 28)	31/49(208/413)	1.26(0.99-1.59)	2.13(0.98-4.78)
IVH(1〜4 度)	16/49(90/413)	1.50(0.96-2.33)	1.39(0.65-2.86)
PVL	1/49(23/413)	0.37(0.05-2.65)	0.47(0.03-2.42)
ROP(光凝固あり)	17/46(109/389)	1.32(0.88-1.99)	1.22(0.46-2.99)

図　退院時死亡に与える施設群別オッズ比



付属資料 10　ガイドラインの導入効果

ガイドラインの導入効果の検討

目的

今回我々は、科学的根拠に基づいた診療ガイドラインを作成することにより、未熟児 PDA の治療に関する様々な臨床的疑問に、最新の科学的根拠に基づいた推奨を作成した。しかし、診療ガイドラインの最終的な目的は、単に推奨することではなく、それにより実際の診療が改善されることであり、多くの診療ガイドラインにおいて、この点に関する検討はなされていないことが多い。今回、我々は、本ガイドラインの導入が実際の診療に与える効果を判定することを目的に、医師の未熟児 PDA の診療に対する自信度、知識、診療能力にガイドライン導入が与える効果の検討を行った。

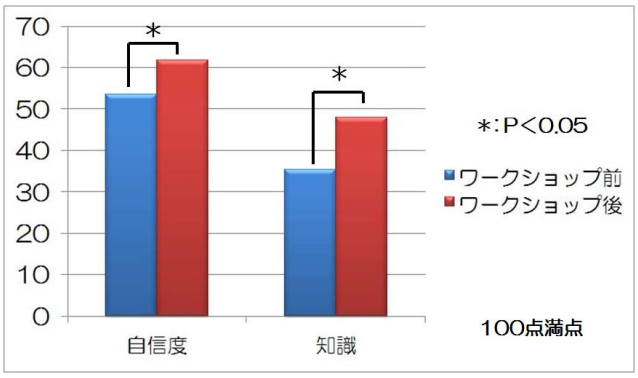
方法

日本国内 2 施設(ともに総合周産期母子医療センター)において、本ガイドラインのワークショップを開催し、ワークショップ前とワークショップ後1カ月での、参加者の未熟児動脈管診療に対する自信度、知識、診療能力を調査した。知識評価としては、今回我々が独自に作成した未熟児 PDA に関する問題を用いたが、その他、自信度の評価には、Confidence rating scale[1)]、診療能力の評価には SPRAT(Sheffield Peer Review Assessment Tool)[2)]という、評価法としてすでに妥当性を獲得している手法を用いた。ワークショップ前後の変化の統計学的解析には、対応のある t 検定を用いた。ワークショップは、本ガイドラインの各推奨の説明、推奨の科学的根拠とそこから推奨に至るまでの考え方に関する講演を行い、その後に、開催施設の実際の症例をいくつか取り上げ、本ガイドラインを用いた症例検討を行った。

結果

参加者は、施設毎にそれぞれ 10 人、6 人の計 16 人であった。ワークショップの前後で、未熟児 PDA 診療に対する自信度、知識が有意に改善し(図 1)、実際の未熟児動脈管診療に関する臨床能力、その能力を継続する能力、さらに他を指導する能力も有意な改善を認めた(図 2)。

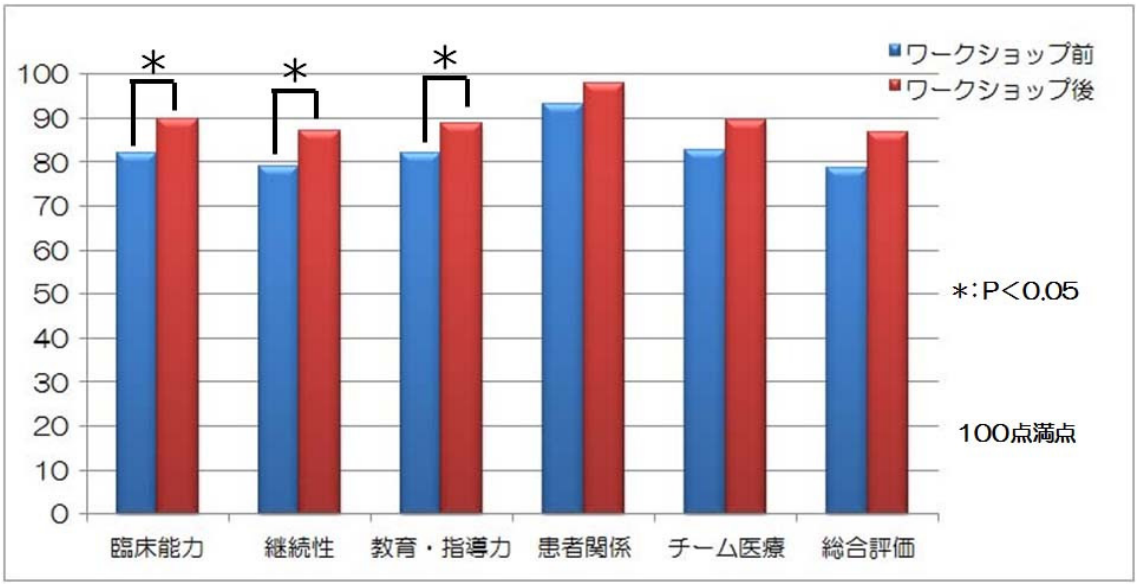
図 1．未熟児動脈管診療に関する自信度と知識



結論

今回の検討から、本ガイドラインが実際に医師の未熟児 PDA 診療に関する自信度、知識、診療能力を改善することが示された。今後は、更に、ガイドラインの導入により未熟児 PDA に関する臨床的アウトカム (症候性未熟児 PDA の発症率、動脈管閉鎖術、死亡率など)が改善するかどうかの評価が必要と考えられる。

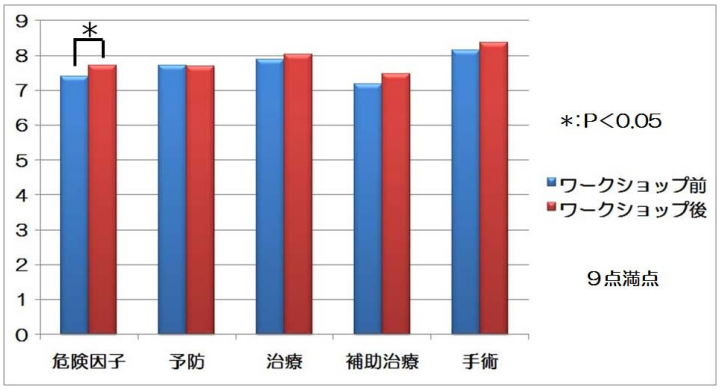
図 2. 未熟児動脈管診療に関する診療能力評価



補足:ガイドラインの推奨に対する賛成度の変化

今回、上記の評価に加えて、ワークショップ前後でのガイドラインの各推奨に関する賛成度の調査も行った。各推奨への賛成度は、強く賛成(9 点)から強く反対(1 点)まで 9 段階で回答してもらった。各推奨への平均賛成度はワークショップ前からほぼ 8 点以上と高く、ワークショップ前後での変化は、危険因子で有意な増加を認める以外は、有意な差を認めなかった(図 3)。

図 3. ガイドラインの各推奨に対する賛成度()



参考文献

7. Appraisal record for senior house officers. http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/304a5fdc-cc4e-4d3e-8270-49403e35fe8e.pdf
8. Archer JC, Norcini J, Davies HA. Use of SPRAT for peer review of paediatricians in training. BMJ. 2005 May 28;330(7502):1251-3.

尚、本研究の内容は、下記の学会で発表したものである。

Tetsuya Isayama, Rintaro Mori, Katsuaki Toyoshima. A Japanese clinical practice guideline: Management of preterm infants with Patent Ductus Arteriosus. 5th Congress of Asian Society for Pediatric Research. May 21-24, 2009 Zhijiang Hotel, Hangzhou, China

付属資料 11　発表資料など

学会発表、講演会のスライドは別に示す。
発表時のスライドおよび示説は別ページに示した。

【学会発表】

豊島勝昭．J-PreP(Japanese Preterm PDA)ガイドラインプロジェクトの活動報告＜EBM に基づく未熟児動脈管開存症診療ガイドラインの作成経過の中間報告＞．第 5 回周産期循環管理研究会，2007.9.29-30：名古屋，口演

福岡敏雄．「医療の標準化-PDA の診断と治療」　座長から　PDA 診療ガイドライン作成と標準化・なぜガイドラインが必要か？第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ

豊島勝昭．「医療の標準化-PDA の診断と治療」　PDA 診療ガイドライン作成と標準化・J-PreP 結成の契機・活動状況．第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ

森　臨太郎．「医療の標準化-PDA の診断と治療」　PDA 診療ガイドライン作成と標準化・全体の流れ．第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ

西原正泰．「医療の標準化-PDA の診断と治療」　PDA 診療ガイドライン作成と標準化・支援ウェブシステムの試み-SENJU の誕生・文献検索・文献集め．第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ

小谷　牧．「医療の標準化-PDA の診断と治療」　PDA 診療ガイドライン作成と標準化・文献の批判的吟味・推奨作成．第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ

長島達郎．「医療の標準化-PDA の診断と治療」　PDA 診療ガイドライン作成と標準化・デルフィー法による推奨の練り上げ．第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ

豊島勝昭．「医療の標準化-PDA の診断と治療」　PDA 診療ガイドライン作成と標準化・早産児 PDA の根拠に基づく治療戦略．第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ

森　臨太郎.「医療の標準化-PDA の診断と治療」　PDA 診療ガイドライン作成と標準化・次の段階への提案と展望．第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ

豊島勝昭，増本健一，青柳裕之，与田仁志.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　Clinical Question 設定のための未熟児動脈管開存症診療に関する全国アンケート．第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

諫山哲哉，西原正泰，山口直人，郷勇人，高橋大二郎，加藤丈典，新津健裕，佐藤義朗，森臨太郎，豊島勝昭，横山岳彦，南宏尚.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　PDA ガイドライン作成における文献検索・収集について．第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

三ツ橋偉子，杉浦崇浩，赤澤陽平，小林正久，徳増浩宣，西田俊彦，増本健一，松井美優，与田仁志，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　CQ1 未熟児動脈管開存症の危険因子は何か？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

諫山哲哉，西原正泰，平野慎也，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　CQ2 生後早期の予防的な(一律の)シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬の投与は，選択的投与に比べて効果的か？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

臼田東平，郷勇人，金井祐二，小林玲，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　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(C0X)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？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

甲斐明彦，高野勉，坂野公彦，芳本誠司，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　CQ5 症候性未熟児動脈管開存症において，外科治療，シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬投与，経過観察(COX 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？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

小谷牧，豊島勝昭，川瀬昭彦，横山晃子，田仲健一，小林正樹，青柳裕之，新津健裕，川北理恵，山村玲理，熊谷健，加藤丈典，山本裕，山川勝，森臨太郎.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　CQ6 症候性未熟児動脈管開存症(PDA)において，

推奨されるシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬，およびその投与方法は何か？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

熊谷健，山川勝，山口直人，加藤丈典，滝敦子，山本裕，佐久間理奈，森丘千夏子　西田俊彦，小谷牧，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　CQ7 未熟児動脈管開存症において，シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬投与中に観察するべき臨床症状，検査異常は何か？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

古畑律代，徳力周子，巨田尚子，南宏尚，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　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(COX 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？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

大橋敦，増本健一，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　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(COX 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？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

増本健一，横山岳彦，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　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(COX 阻害薬)使用中，投与水分量の制限は効果的か？第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

長島達郎，与田仁志，岡野恵里香，矢代健太郎，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　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？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

高橋大二郎，白石淳，豊奈々絵，西澤和子，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　CQ12 未熟児動脈管開存症にシクロオキシゲナーゼ阻害薬(COX 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的か？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

春原大介，高見剛，田場隆介，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟

児動脈管開存症診療ガイドラインから-　CQ13 未熟児動脈管開存症にシクロオキシゲナーゼ阻害薬(COX 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？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

千葉洋夫，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　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(COX 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？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

増谷聡，野崎昌俊，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　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(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？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

田村明子，芳本誠司，増本健一，南宏尚，古畑律代，巨田尚子，徳力周子，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　CQ16 未熟児動脈管開存症においてより効果的な外科治療の基準(臨床症状，検査所見)は何か？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

長屋建，小林正樹，青柳裕之，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　CQ17 未熟児動脈管開存症の外科治療において手術例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)？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

杉浦弘，青柳裕之，今井香織，渡辺達也，森臨太郎，豊島勝昭.「医療の標準化-PDA の診断と治療」-未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから-　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・外科治療で最も効果的な治療は何か？　第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，ワークショップ示説

長屋建，小林正樹，青柳裕之，森臨太郎，豊島勝昭，楠田聡，藤村正哲．PDA の外科的治療において手術例数が多い施設での治療は少ない施設での治療に比べて効果的か？第 53 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会，2008.10.30-11.1：北海道，口演

増谷　聡，豊島勝昭，増本健一，南 宏尚，山川　勝，与田仁志，横山岳彦，赤澤陽平，杉浦　弘，森臨太郎．　根拠に基づく診療ガイドライン作成に必要なこと --- 未熟児動脈管開存症診療ガ

イドライン作成経験から(第一報). 第 45 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2009.7.15-17：神戸, 口演

豊島勝昭. 根拠に基づく未熟児動脈管開存症に対する内科治療---未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから(第 2 報). 第 45 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2009.7.15-17：神戸, ワークショップ口演

増本健一, 赤澤陽平, 豊島勝昭, 増谷聡, 南宏尚, 杉浦弘, 山川勝, 与田仁志, 横山岳彦, 森臨太郎. 根拠に基づく未熟児動脈管開存症 に対する外科治療---未熟児動脈管開存症治療ガイドラインから(第 3 報). 第 45 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2009.7.15-17：神戸, 示説

赤澤陽平, 豊島勝昭, 増谷聡, 増本健一, 西原正泰, 徳増裕宣, 杉浦崇浩, 三ツ橋偉子, 南宏尚, 山川勝, 与田仁志, 横山岳彦, 森臨太郎. 未熟児動脈管開存症の発症因子は何か？---未熟児動脈管開存症ガイドラインから (第 4 報). 第 45 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2009.7.15-17：神戸, 示説

Tetsuya Isayama, Rintaro Mori, Katsuaki Toyoshima. A Japanese clinical practice guideline: Management of preterm infants with Patent Ductus Arteriosus. 5th Congress of Asian Society for Pediatric Research. May 21-24, 2009 Zhijiang Hotel, Hangzhou, China

千葉洋夫, 増谷　聡, 豊島勝昭, 森　臨太郎. 頭蓋内出血を合併した低出生体重児においてインドメタシン投与は頭蓋内出血を進展させるか？　最新の科学的根拠は？　第 54 回日本未熟児新生児学会総会・学術集会, 2009.11.28-12.1：横浜, 口演付示説

【講演会】

豊島勝昭, 森　臨太郎, 西原正泰. J-PreP(Japanese Preterm PDA)　ガイドラインプロジェクトの活動報告～EBM に基づく未熟児動脈管開存症の診療ガイドラインの中間報告～. 第 4 回診療ガイドライン作成グループ意見交換会, 2008.6.7, 東京

西原正泰, 森　臨太郎, 豊島勝昭. 未熟児動脈管開存症ガイドライン　J-PreP インターネットを利用した～　ガイドライン作成支援システム　～SENJU. 第 4 回診療ガイドライン作成グループ意見交換会, 2008.6.7, 東京

森　臨太郎.「新生児医療の標準化と未熟児 PDA ガイドライン」　第 18 回近畿新生児研究会, 2009.3.7：大阪

【雑誌掲載】

豊島勝昭，森臨太郎，西原正泰，小谷牧，諫山哲哉，長島達郎，　三ツ橋偉子，増谷聡，福岡敏雄，与田仁志．総説「医療の標準化-PDA の診断と治療」　日本未熟児新生児学会雑誌, 21(2)：191-198, 2009.

豊島勝昭．未熟児動脈管開存症の現状と未来．小児科　2009;50(13):2163-2174

豊島勝昭．未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン静注療法と動脈管閉鎖術．周産期医学 2009;39(10):1401-1407