

CQ2

生後早期の予防的(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？

—未熟児動脈管開存症診療ガイドラインから—

未熟児動脈管開存症診療ガイドライン作成プロジェクトチーム (J-PreP)

諫山哲哉、西原正泰、平野慎也、森 臨太郎、豊島 勝昭

推奨

未熟児動脈管開存症予防のためのCOX阻害薬(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、外科的動脈管結紮術の施行能力、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。

(推奨グレードA)

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。

(推奨グレードA)

背景

- シクロオキシゲナーゼ(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えることで動脈管の閉鎖を促す。未熟児動脈管開存症の標準的な治療としてインドメタシンが使用されている。
- 一方で、COX阻害薬には腎機能障害、壊死性腸炎、消化管出血などのいくつかの副作用が知られており、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いる。本邦でもNeonatal Research Network(NRN)により神経発達予後まで追跡した研究がある。未熟児でPDAの症候化や重症脳室内出血に対する予防効果が示されているが、長期的神経発達予後に関しては不明な点も多い。
- より副作用が少ない薬剤としてイブプロフェンに期待が寄せられたが、本邦での臨床試験は報告されていない。

科学的根拠のまとめ

インドメタシンの予防投与

- 短期的予後は改善。症候性動脈管開存症、外科的動脈管結紮術の減少、重症脳室内出血、肺出血の発症予防に効果的。
- 長期的予後は改善せず。死亡率、神経発達予後の改善を示すに至らず(※)。
- 副作用としては、尿量減少を認めるのみ。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なし。

※長期予後の補足(個々の研究レベルでは、以下)。
 ・NRNによる研究⁶が、より出生体重が軽いサブグループにおける脳性麻痺の減少を示している。
 ・Ment等の研究⁷では、長期的神経発達予後の評価指標の一部で改善傾向あり。
 (54か月時点での、WPPSI-R, PPVT-Rなど)。

イブプロフェンの予防投与

- 短期予後は改善。症候性動脈管開存症予防、外科的動脈管結紮術の減少に効果的。ただし、重症脳室内出血の予防効果を示すには至らず。
- 長期予後は不明。長期予後を評価した研究なし。
- 副作用として、尿量減少あり、肺高血圧との関連も疑われている(4例報告)^{8,9}

科学的根拠の検索

網羅的検索

MEDLINE 133
 EMBASE 157
 Cochrane 42
 医中誌 1
 ハンドサーチ 3
 文献

Identified Article
 240 文献

Reviewed Article
 68 文献

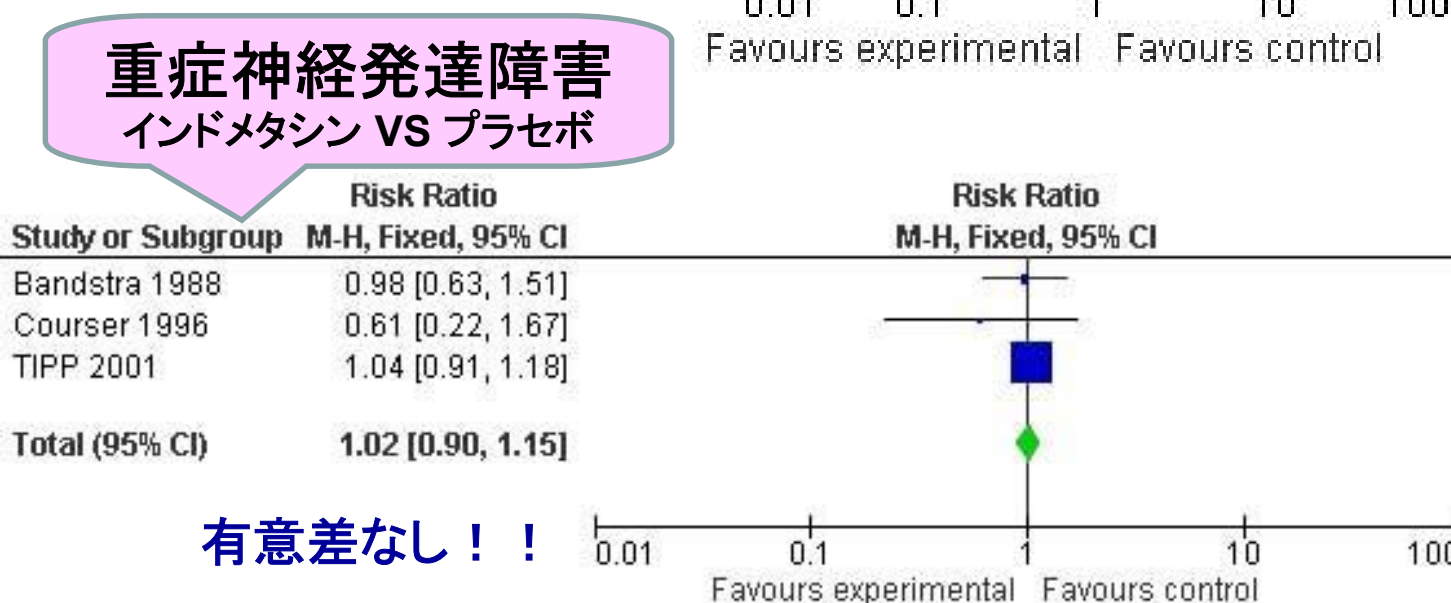
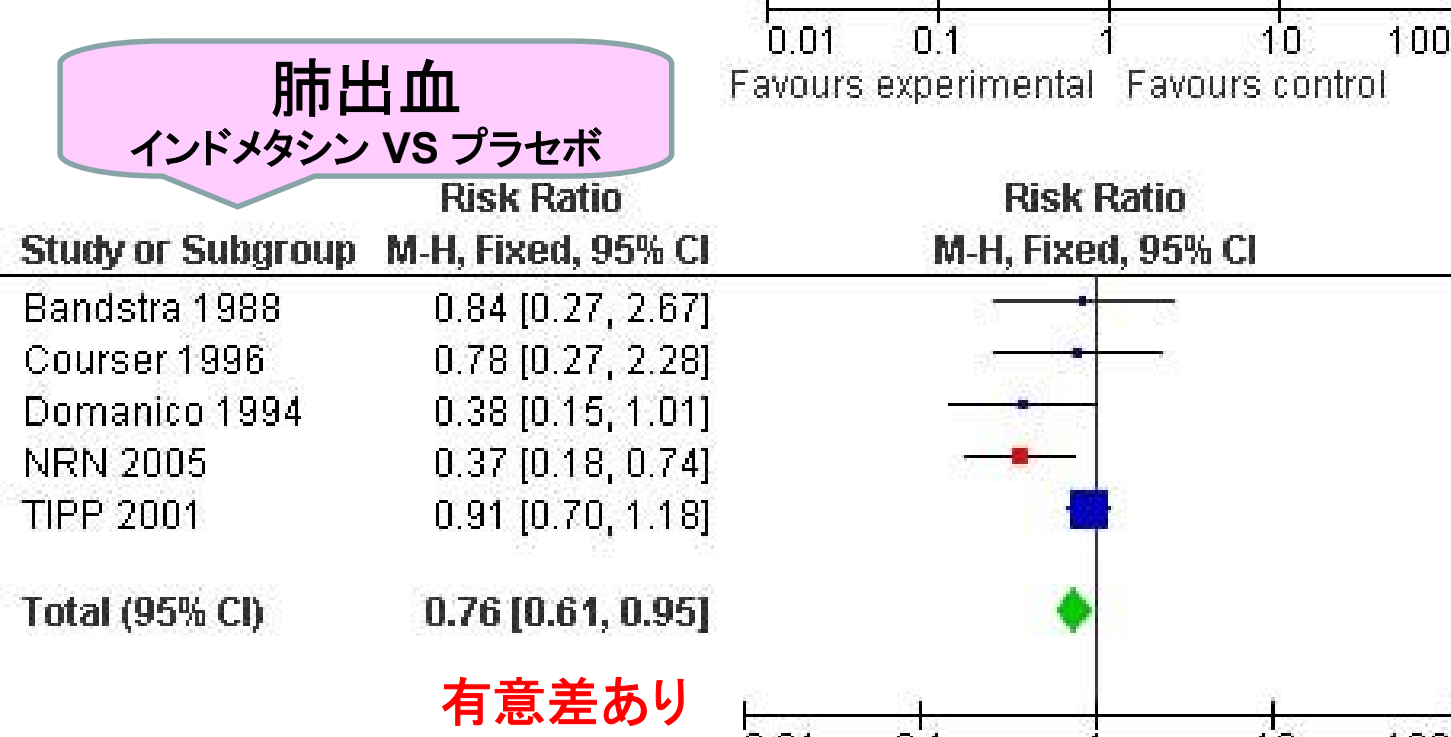
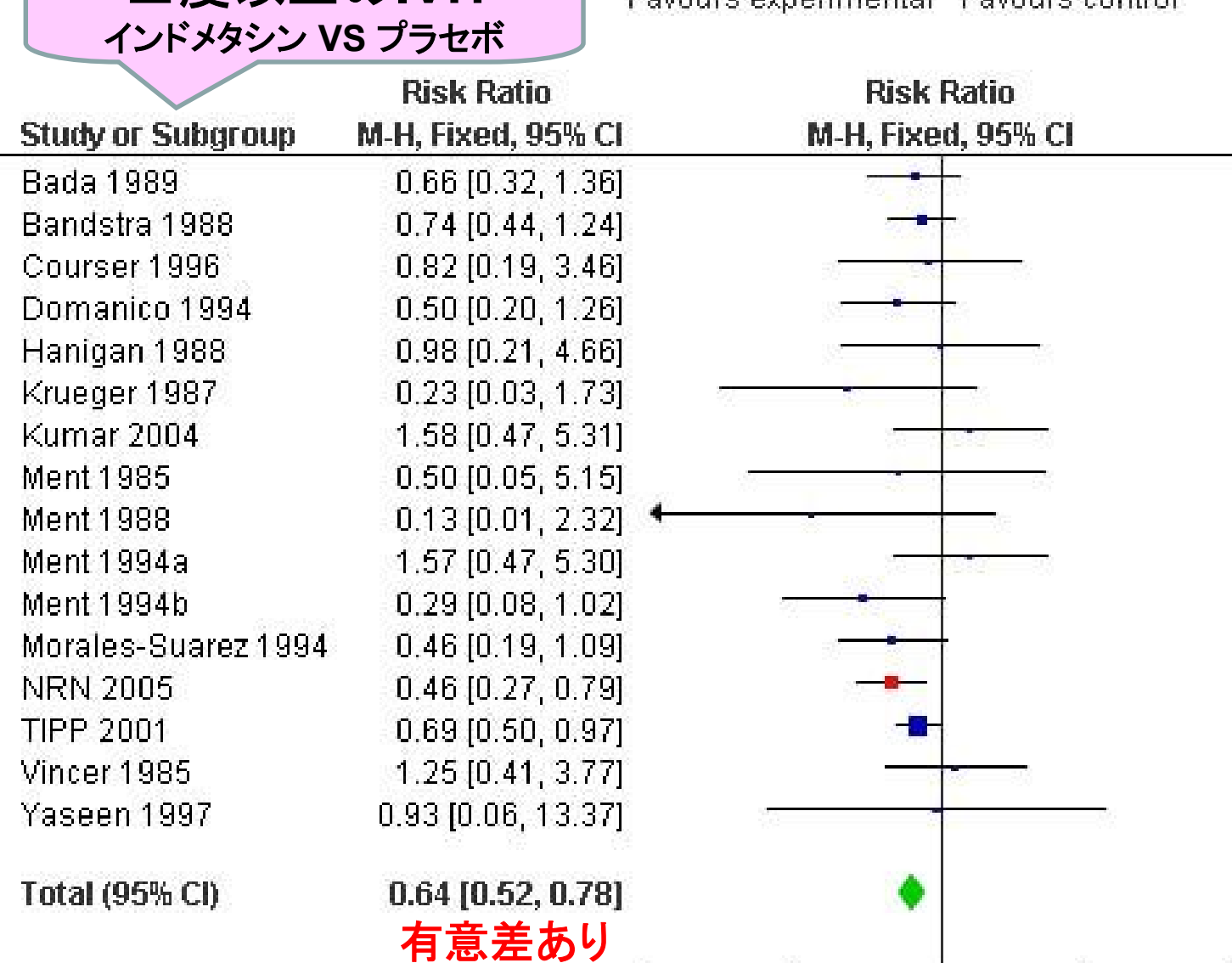
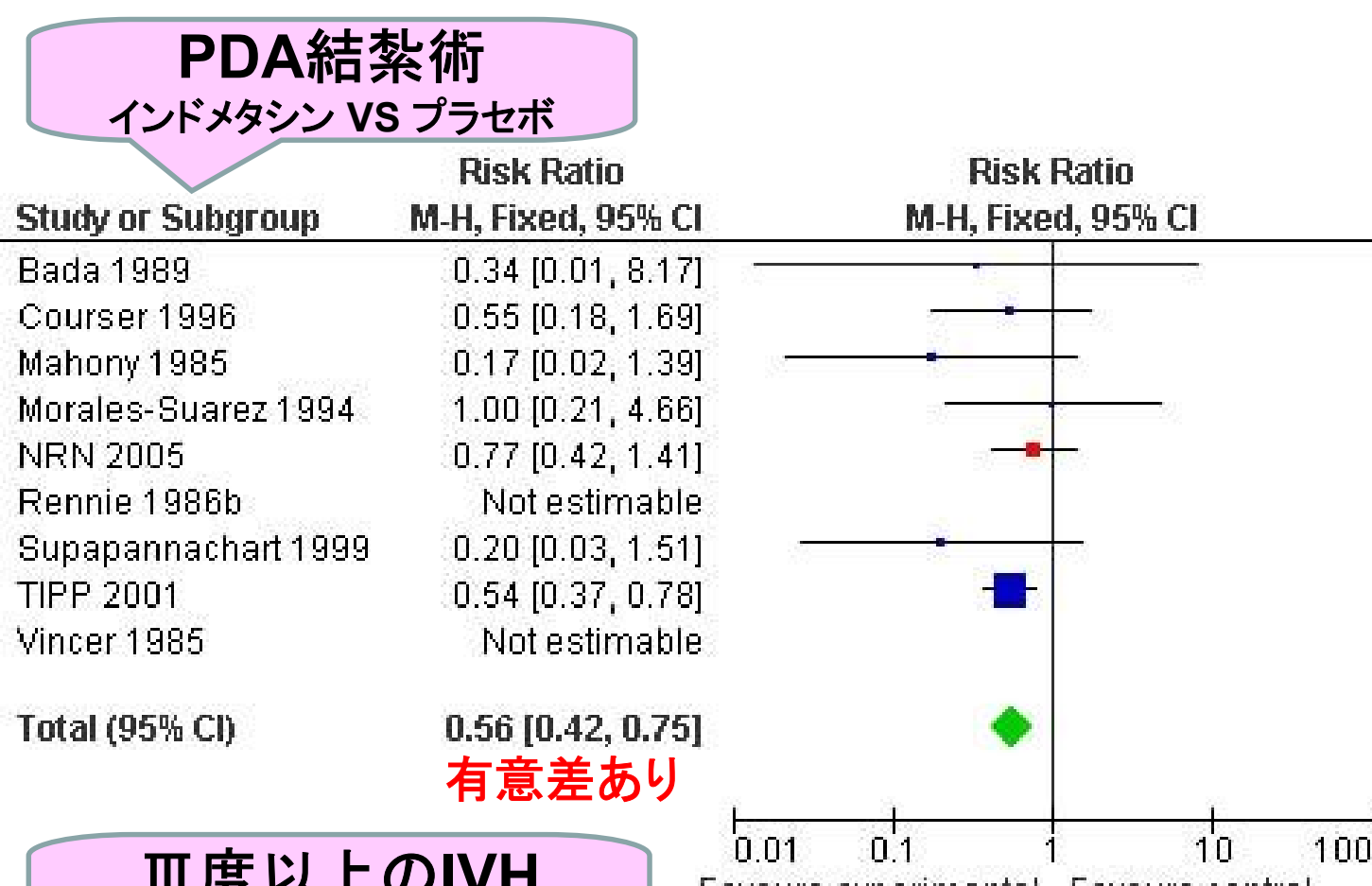
メタアナリシス

Included Article

RCT 21研究
 インドメタシン vs プラセボ
 RCT 5研究
 イブプロフェン vs プラセボ

科学的根拠の詳細

インドメタシンに関しては、2002年のコクランシステマティックレビュー¹採用されている19研究に加え、Kumar等のRCT1研究と日本のNRNの1研究を加えて、メタアナリシスを行った。イブプロフェンに関しては、2006年のコクランシステマティックレビュー²採用の4研究にRCT1研究を加えてメタアナリシスを行った。



インドメタシン vs プラセボ

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]
PDA結紮術	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]

長期予後

研究	対象	Estimate Risk Ratio (M-H,Fixed,95%CI)	
フォロー中の死亡	19	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]
BayleyMDI(<68-70) at 36mo	2	1053	1.02[0.83, 1.26]
WPPSI-R (<70) at 54mo	1	233	0.55 [0.28, 1.11]
PPVT-R (<70) at 54mo	1	226	0.47 [0.26, 0.84]
WISC-III at 8 years	1	328	1.16 [0.63, 2.14]

イブプロフェン vs プラセボ

短期予後	研究	対象	Estimate Risk Ratio (M-H,Fixed,95%CI)
症候性PDA	5	827	0.37 [0.29, 0.47]
PDA結紮術	5	827	0.34 [0.15, 0.79]
IVH(≧グレード3)	5	827	0.82 [0.54, 1.26]

CP or 死亡 インドメタシン VS プラセボ

Study or Subgroup	M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio
Courser 1996	0.36 [0.08, 1.62]	
Ment 1994b	0.93 [0.45, 1.93]	
NRN 2005	0.96 [0.61, 1.53]	
TIPP 2001	1.08 [0.76, 1.52]	
Vincer 1985	4.00 [0.54, 29.80]	
Total (95% CI)	1.01 [0.79, 1.30]	有意差なし!!

科学的根拠から推奨へ

インドメタシンの予防投与は奨められる。

- 短期的予後改善効果を認めており、短期的予後改善目的に、インドメタシンを予防投与することは奨められる。特に、外科的結紮術ができない施設や、重症脳室内出血の発症率の高い施設においての有効性は高い。
- ただし、メタ・アナリシスにおいて、長期的発達予後の改善が認められていない点には留意が必要。脳室内出血予防などの短期的予後改善の結果と併せて考えると、症例によっては不必要なインドメタシン投与により予後を悪化させている可能性も否定はできない。
- このため、一律にインドメタシン予防投与することは是非も含めて、投与対象の更なる検討が必要である。今回、具体的な投与対象基準を設定していない。NRN研究⁶の結果を参考にして、以下のような、より未熟な症例をインドメタシン予防投与の対象とすることは妥当な選択と考えられる。

NRNの研究⁶の結果で、以下を認めている。
 在胎27週未満または出生体重800g未満の群で、重症脳室内出血減少
 在胎24週未満または出生体重600g未満の群で、脳性麻痺or死亡の減少

(ただし、1つのRCTのサブグループ解析に基づいており、症例数も限られている点は留意が必要)。

イブプロフェンの予防投与は、現時点では奨められない。

- 脳室内出血の減少を示すには至っておらず、長期的な神経発達予後に対する効果も不明。肺高血圧との関連も注意が必要^{8,9}。

総意形成

デルフィー会議前の推奨と会議後の修正 (青字で二重線が会議前、赤字が会議後修正)

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、外科的動脈管結紮術の施行能力、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** → **症例毎に投与適応を決定する**ことが必要である。 [推奨グレードA]
 イブプロフェンの予防投与は奨められない。 [推奨グレードA]

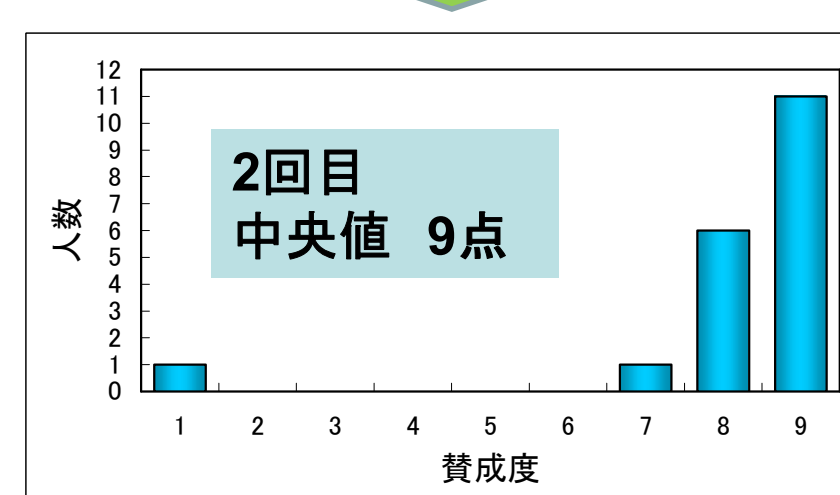
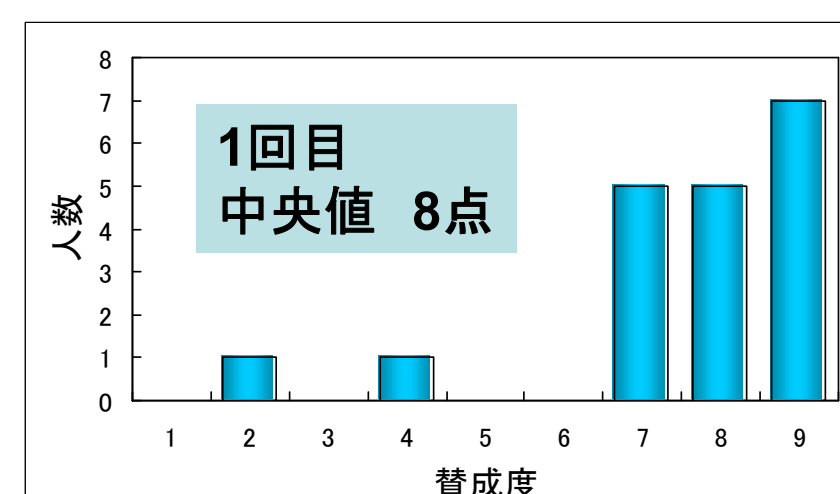
デルフィー会議でのCQ2に対するコメント

- 施設ではなく、患者に応じた治療を目指すべき。
- 投与適応は“吟味する”より“決定する”の方がよい。
- 長期発達予後の改善を認めていないことに言及すべき。
- 投与対象の目安が知りたい。

2回目デルフィーでのCQ2に関するコメント

- 推奨の中で尿量減少、合併症などに触れたほうがよい。
- 長期予後の改善ないので推奨の根拠が弱い。

デルフィーは、2回とも高得点で推奨への賛成度は高い。ただし、上記コメントもいただき、推奨に盛り込めないものは、ガイドライン本文で言及するようにする。



参考文献

- Fowlie PW. CDSR. 2002;(3):CD000174.
- Shah SS. CDSR. 2006;(1):CD004213.
- Kumar Nair PA. Indian Pediatr. 2004;41:551.
- Dani C. Pediatrics. 2005;115:1529.
- 平野慎也. 日本未熟児新生児学会雑誌. 2005;20:98
- Hirano S. PAS and ASPR 2008 Joint Meeting.
- Vohr BR. Pediatrics. 2003;111:e340.
- Gournay V. Lancet. 2002;359:1486.
- Bellini C. CMAJ. 2006;174:1843.
- Gournay V. Lancet. 2004;364:1939.