

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(COX阻害薬)の使用中に観察すべき臨床症状、検査異常は何か？

—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)

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

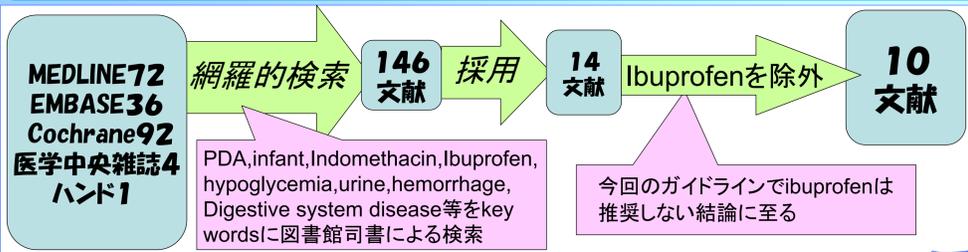
推奨

- 1)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、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(予防的使用時) (推奨グレードA)
 尿量、血糖値、血清ナトリウム値(治療的使用時) (推奨グレードB)
- 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・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)
- 3)インドメタシンの治療的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

▶未熟児動脈管開存症の治療にはCOX阻害薬、特に本邦ではインドメタシンが投与されている。
 ▶薬剤投与により短期的に腎機能障害や出血傾向、敗血症などの様々な副作用が見られることが報告されているが、どの時期にインドメタシンを用いるとどのような副作用が出現しやすいかは十分検討されていない。

科学的根拠の検索



科学的根拠の詳細

- 1)予防的インドメタシン投与 対 コントロール:4文献
 - ・尿量減少、血清Cr値上昇:有意に多い
 - ・壊死性腸炎、気胸、肺出血、血小板減少、敗血症:有意差なし
- 2)治療的インドメタシン投与 対 コントロール:3文献
 - ・尿量減少:投与12時間で有意に多い(p<0.01)
 - ・血清Na値:投与12-24時間で有意に低下(132.5±1.4 vs 136.5±1.8mEq/L)
 - ・血糖値:治療開始24時間(p<0.05)、48時間(p<0.01)で有意に低下。
 - ・壊死性腸炎、敗血症、頭蓋内出血に有意差なし。
- 3)インドメタシン長期(連続4回以上)投与 対 短期(連続3回以内)投与:1文献
 - ・壊死性腸炎:長期(連続4回以上)投与群で有意に発症しやすい
 - ・尿量減少、血清Cr値上昇:長期投与群で有意に少ない

《Abstract Table》

論文コード	Patient	Intervention	Outcome
Cookeら 2003	37週未満の102例	生後1日以内に0.1-0.3mg/kg、以後12-24時間毎に経口で経静脈的に3回インドメタシン投与群 vs プラセボ投与群	IVH.NEC:有意差なし
Fowileら 2002	37週未満の2869例	生後1日以内に0.1-0.2mg/kg、経静脈的に3回インドメタシン投与群 vs プラセボ無投与群	尿量:インドメタシン投与群で有意に増加 IVH:インドメタシン投与群で有意に減少 肺出血.NEC.消化管穿孔.Cr.Na.血小板減少.出血傾向.敗血症:有意差なし(投与量・回数は採用文献で差がある)
Laiら 1990	出生体重750-1500gのAGA児32例	二重盲検にて生後24.36時間0.2mg/kg経口のインドメタシン投与群(15例) vs 生食投与群(17例)	日齢0の水分投与量/尿量比:インドメタシン群で有意に高値(p<0.05) IVH.消化管出血.NEC.尿量.Cr.Na.Cre:有意差なし
Nairら 2004	27-36週、出生体重750-1250gの115例	二重盲検にて生後6-12時間0.1mg/kg、以後24時間毎に経静脈的に2回インドメタシン投与群(56例) vs プラセボ投与群(59例)	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 (対象となったELBW児の死亡率38%.IVH発症率60%と非常に高率)
Ruddら 1983	出生体重1500g未満の30例	二重盲検にて0.2mg/kg、以後閉鎖しなければ24時間毎に3回まで経静脈的にインドメタシン投与群(15例) vs プラセボ投与群(15例)	低Na血症.消化管出血:有意差なし
Van Overmeireら 2001	32週未満出生で日齢3の127例	二重盲検にて日齢3に0.2mg/kg、12時間毎に3回経静脈的にインドメタシン投与、日齢7に閉鎖していなければ再投与する早期投与群(64例) vs 日齢7から0.2mg/kg、12時間毎に3回投与する晚期投与群(63例)	尿量:早期投与群で有意に増加(P=0.01) NEC.消化管穿孔.IVH.敗血症:有意差なし
Yehら 1981 Betkerurら 1981	出生体重2040g未満の55例	二重盲検にて0.3mg/kg、以後閉鎖しなければ24時間毎に3回まで経静脈的にインドメタシン投与群(25例) vs 生食投与群(29例)	投与後24時間の尿量:インドメタシン群で有意に低値(p<0.05) 投与後48時間の尿量:INDO群で有意に低値(p<0.01) 投与後72時間の尿量:有意差なし 投与後12時間の尿量:インドメタシン群で45%減少(p<0.01) FENa.FECl.血中Na値:インドメタシン群で有意に低値(P<0.05) 投与後12-24時間の尿量.K.Cl.Or.FEK.GFR:有意差なし
Herreraら 2007	37週未満の431例	インドメタシン経静脈的投与4回以上(総投与量0.6-1.6mg/kg)の長期投与群 vs 3回以下投与(総投与量0.3-0.6mg/kg)の短期投与群	NEC:長期投与群で有意に多数 尿量:長期投与群で有意に減少 Cr上昇:長期投与群で有意に少数 IVH.出血傾向:有意差なし

科学的根拠のまとめ

- 1)未熟児動脈管開存症に対する予防的インドメタシン使用中
尿量減少、血清クレアチニン値の上昇がみられる。
- 2)症候性未熟児動脈管開存症に対する治療的インドメタシン使用中
尿量減少、血清Na値の低下、血糖値の低下がみられる。
- 3)未熟児動脈管開存症に対する治療的インドメタシン使用時
連続4回以上使用すると壊死性腸炎を発症しやすい。

科学的根拠から推奨へ

- <予防的インドメタシン投与>尿量減少、血清クレアチニン値の上昇がみられるが、臨床的に問題となる程度ではなく、その意義は乏しい。
- <治療的インドメタシン投与>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科学的エビデンスとしては不十分である。
- <インドメタシン投与方法>1回投与量が少なく、投与間隔が長い方が腎障害を軽減できるが、連続4回以上の投与で重篤な副作用である壊死性腸炎の危険性が高まる。
- <インドメタシン投与によるその他の副作用>頭蓋内出血、敗血症、血小板減少など他の副作用については、今回吟味したランダム化比較試験で有意差が認められた文献はなかった。以上より

- 1)未熟児動脈管開存症に対するCOX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。
投与回数を問わず 尿量、血清クレアチニン値
血糖値、血清ナトリウム値(症候性の症例の治療例)
- 2)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る。
を仮推奨-1とした。

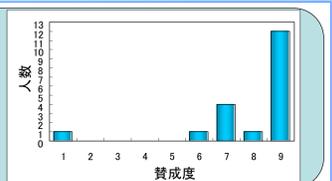
総意形成

仮推奨-1

<一回目デルフィー会議結果>中央値9



- ・常に壊死性腸炎に注意すべき
- ・“壊死性腸炎に注意する”では具体性に欠ける
- ・以上の少ない項目のみの観察で良いとする根拠がない



仮推奨-2

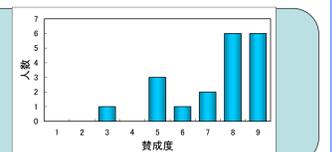
⇒他に記載すべき副作用についてはJ-PreP内で候補が挙がらなかった

- 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、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(予防的治療的使用時) (推奨グレードA)
血糖値、血清ナトリウム値(治療的使用時) (推奨グレードB)
- 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注意して観察すべきである。(推奨グレードC)
- 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。(推奨グレードB)



<二回目デルフィー会議結果>中央値 8

- ・インドメタシン投与後数日して(動脈管の副作用で)発症した壊死性腸炎の症例も含まれる
- ・予防的投与と治療的投与に分ける必要がない



最終推奨 ⇒予防的投与と治療的投与では推奨グレードが異なるため原文のままとした

参考文献

- 1)Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in premature infants. Cochrane Data baseSyst Rev 2003 Jan 20;(1): CD003745
- 2)Fowile PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants(Review). Cochrane Database Syst rev 2002 Jul 22;(3): CD000174
- 3)Lai TH, Soong WJ, Hwang B. Indomethacin for the prevention of symptomatic patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. Zhonghua Minguo xiao er ke yi xue hui 1990
- 4)Nair PAK, Pai MG, Gazal HAR, Da Costa DE, Al Khusaiby SM. Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. Indian Pediatrics 2004; 41(6): 551-8
- 5)Rudd P, Montanez P, Hallidie-smith K, Silverman M. Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: double blind trial. Arch Dis Child 1983; 58:267-70
- 6)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 Pediatrics 2001; 128: 205-11
- 7)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 1982; 2: 171-7
- 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)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)Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database 2007 Apr 18;(2):CD003480