

**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？**

—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)

古畑 律代、徳力 周子、巨田 尚子、南 宏尚、森 臨太郎、豊島 勝昭

**推奨**

**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)**

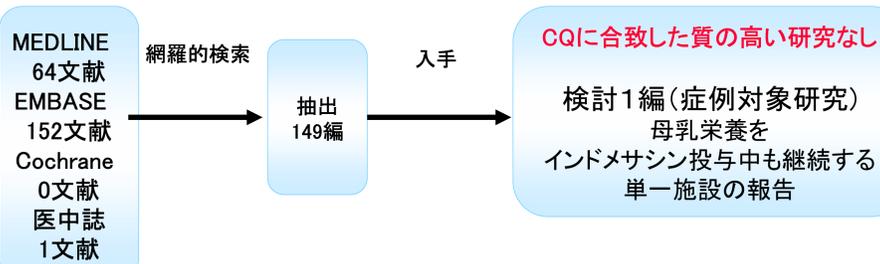
**背景**

- インドメタシン投与中に経管栄養を継続するかどうかは施設間で方針が異なっている。
- 2006年に行われた全国120施設から回答を得たアンケート調査結果:  
COX阻害薬投与中は禁乳とする:36%、減量する:16%、継続するが増量せず:36%、継続も増量もする:16%
- 製剤添付文書には、重要な基本的注意のひとつとして、以下のように記載。「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」
- 経管栄養の継続と、壊死性腸炎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。

**科学的根拠のまとめ**

- 経管栄養を中止するかどうかの根拠となりうる研究は、見つからなかった。
- 研究のデザインが異なるため、本CQに関する直接の根拠とはなりえないが、症例数が少ない1施設の症例対照による検討において、経管栄養を中止せずにCOX阻害薬による治療が可能であることが示唆された。

**科学的根拠の検索**



参照:演題番号5PDA診療ガイドライン作成における文献検索・収集について

**科学的根拠から推奨へ**

- 現時点において、COX阻害薬を投与する際に、「経管栄養を継続することにより有害事象が増加する」というデータは得られなかった。
- 経管栄養を継続することと比較して、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、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、コンセンサスが得られている。

**科学的根拠の詳細**

目的	症候性PDAの児において、インドメサシン投与による治療が、経腸栄養の許容度の低下に関連するかどうかを検討
研究デザイン	症例対照研究
セッティング	単一施設の研究
対象患者	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。 114名中、先天異常、日齢7までの死亡、日齢8以降にインドメサシン(INDO)を投与された児を除いた91名を抽出した。41名が1回以上INDO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い(26.1週VS27.0週)ため、週数をマッチさせた32名ずつを更に抽出した。
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、インドメサシンを投与。
結果	経腸栄養量の比較(投与群VS非投与群=日齢7で64ml/kg/d VS 76ml/kg/d, P=0.23) ●NECの発症率(2人VS 2人 P=1.00)。腸管穿孔0名。 ●INDO投与前後12時間での残乳量、授乳量の比較。 1回投与群(32名)2回投与群(22名)ではいずれにも有意差を認めなかったが、3回投与群(12名)では、投与前と投与後の授乳量を比較すると、有意に増加していた(21.9ml VS 25.9ml P=0.04)。 ●full enteral feeding に到達した日齢に差なし(投与群25日 VS 24日) ●修正36週の体重に差なし(投与群 1995g VS 2080g) ●修正36週での酸素投与率に有意差あり(投与群 13/32人 VS 非投与群 6/32人) ●考察:本研究はインドメサシン投与中のNEC発症への経腸栄養の影響に関しては、十分なパワーを持たない ●結語:重症の早産児に最初の数時間で経腸栄養をスタートすることの安全性、INDO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こと、INDO治療中でも経腸栄養を維持できることを示唆していると述べている

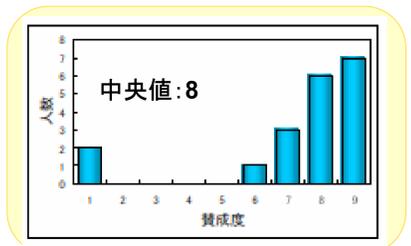
**総意形成**

**仮推奨1:「未熟児動脈管開存症に対してCOX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」**



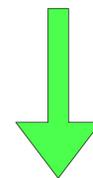
**第1回デルフィー 会議**

- ・早期母乳投与のメリットを考えると、ルーチンの投与中止には反対
- ・科学的根拠に乏しく、「べきでない」という語調には納得できない
- ・壊死性腸炎の所見に留意して、というアラートは必要
- ・NEC発症のリスクと母乳のメリットは、比較できないのでは？



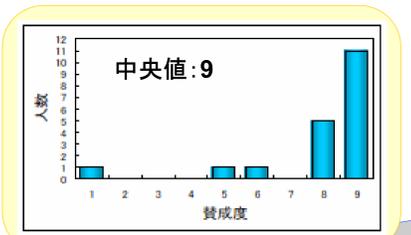
- ・薬剤添付文書の注意事項を、「背景文」に挿入。
- ・COX阻害薬を投与する際には、腹部所見、残乳、血便の有無など、壊死性腸炎の徴候に注意を払う必要性を喚起する旨を、「科学的根拠から推奨へ」に挿入。

**仮推奨2:「未熟児動脈管開存症に対してCOX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」**



**第2回デルフィー ご意見**

- ・推奨文自体に、十分な状態観察を行うことが重要と入れては？
- ・早期母乳の有効性のコンセンサスとは、曖昧な表現では？



**最終推奨**

**参考文献**

Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus.

M Bellander, et al

Acta Paediatr 92: 1074-1078. 2003