

# 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？

—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)

増本健一、横山岳彦、森 臨太郎、豊島 勝昭

## 推奨

**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剤(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。(推奨グレードB)**

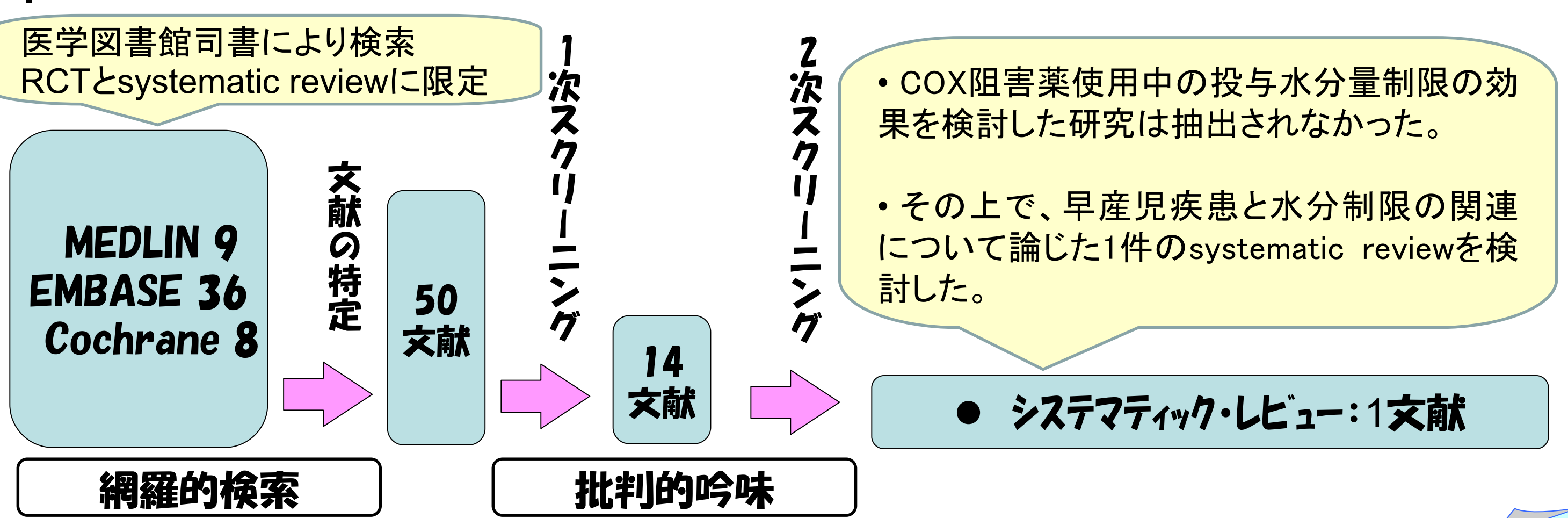
## 背景

- ▶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。

## 科学的根拠のまとめ

- ▶本論文にはCOX阻害剤使用の記載なし
- ⇒投与水分量の制限が効果的であるという科学的根拠は乏しい
- ▶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、未熟児動脈管開存症および壊死性腸炎の発症率は減少
- ▶本論文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
- ⇒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
- ⇒投与水分量の制限には日本の現状を考慮する必要あり

## 科学的根拠の検索



## 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。
- ▶水分制限により未熟児動脈管開存症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充分考慮する必要がある。

## 科学的根拠の詳細

- ▶1980-2000年に発行された5文献を採用
- 研究された国: 米国(2文献)、英国(1文献)、フィンランド(1文献)、ドイツ(1文献:ドイツ語)
- ▶投与水分量制限により
  - **PDA発症が有意に減少**  
[RR] 0.52 (95%CI 0.37, 0.73) [RD] -0.14 (95%CI -0.21,-0.07) NNT=7 (95%CI 5,14)
  - **体重減少率が有意に増加**  
[WMD] 1.94% of BW (95%CI 0.82,3.07)
  - **壊死性腸炎発症が有意に減少**  
[RR] 0.43 (95%CI 0.21,0.87) [RD] -0.05 (95%CI -0.09,-0.01) NNT=20 (95%CI 11,100)

以下については有意差なし

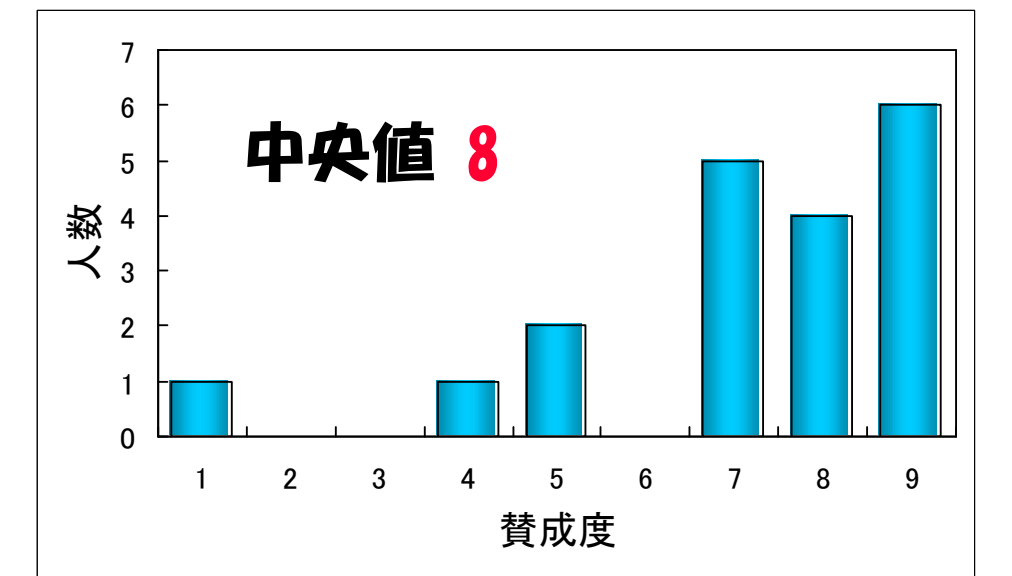
- 脱水  
[RR] 2.43 (95%CI 0.71,8.28) [RD] 0.04 (95%CI -0.01,0.09)
- 慢性肺疾患  
[RR] 0.85 (95%CI 0.63,1.14) [RD] -0.04 (95%CI -0.11,0.03)
- 頭蓋内出血  
[RR] 0.74 (95%CI 0.48,1.14) [RD] -0.06 (95%CI -0.13,0.02)
- 死亡のリスク  
[RR] 0.81 (95%CI 0.54,1.23) [RD] -0.03 (95%CI -0.08,0.03)

## 総意形成

**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。[推奨グレードB]**

**第1回テルフィー会議**

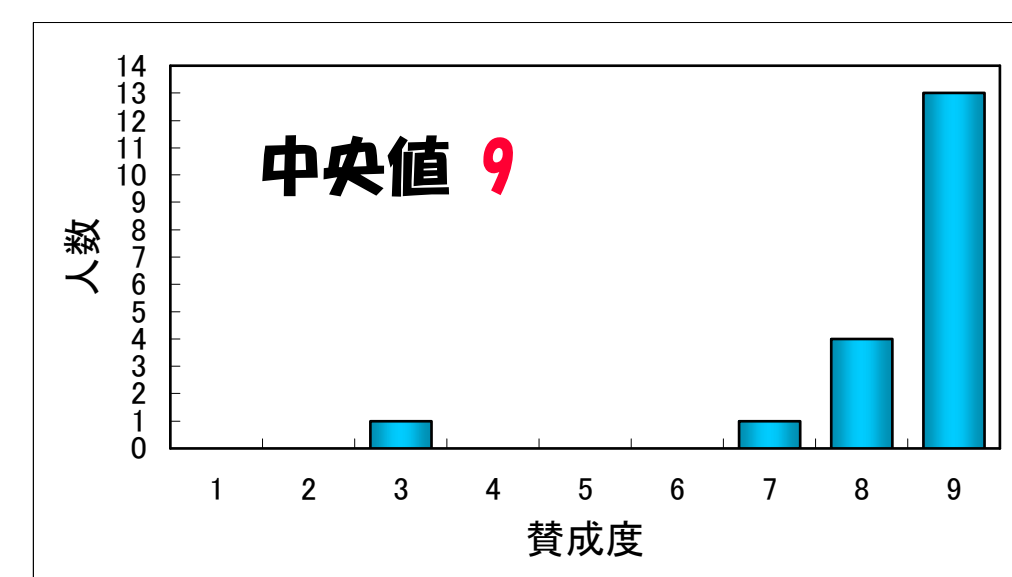
- 水分制限が現在よりも減らすのか、過剰投与に注意する水分制限なのか不明
- 日本の水分投与量はすでに少なめ
- 治療中に水分制限をおこなった検討がないのなら推奨すべきではない



**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。[推奨グレードB]**

**第2回テルフィー会議**

- 施設間で水分投与量が大幅に異なる現状から注意を即す必要がある
- 水分過剰投与の目安を示してほしい
- 水分量の調節をどうすれば良いか分かりづらい



**最終推奨**

	対象患者 (・在胎37週以下の早産児 ・出生体重、症例数、水分投与量変更の期間)	暴露因子 (水分投与量の変更:水分制限群とコントロール群に割り当て)
Bell et al	751-2000g、170人。少なくとも生後72h以前からd30まで。	・出生体重751g~2000gを250g毎に区切り、d3~30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+20ml/kg/day ・平均水分投与量:High-volume群 169±20ml/kg/day、low-volume群 122±14ml/kg/day
Kavvadia et al	1500g以下、168人。生後6h以内に人工呼吸管理を要した症例に限定し、d7まで。	・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:d1 40ml/kg/day、d2 40-60ml/kg/day、d3 70ml/kg/day、d4 90ml/kg/day、d5 110ml/kg/day、d6 130ml/kg/day、d7 150ml/kg/day ・liberal群:d1 70ml/kg/day、d2 90ml/kg/day、d3 110ml/kg/day、d4 120 ml/kg/day、d5 140ml/kg/day、d6-7 150ml/kg/day
Lorenz et al	750-1500g、88人。d5まで。	・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。65-70ml/kg/dayで開始し、d5で80ml/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。80ml/kg/dayで開始し、d5で140ml/kg/dayまで増加。
Tammela et al	1751g未満、100人。少なくとも生後24h以前からd28まで。	・dry群:d1 50ml/kg/day、d2 60ml/kg/day、d3 70ml/kg/day、d4 80ml/kg/day、d5 90ml/kg/day、d6 100ml/kg/day、d7 120ml/kg/day、以後150ml/kg/day ・contraol群:d1 80ml/kg/day、d2 100ml/kg/day、d3 120ml/kg/day、d4-7 150ml/kg/day、以後200ml/kg/day
von Stockhausen et al	早産児56人(5人がIPPV、6人がCPAP管理)。d3まで。	・low volume群:28人(平均2.0kg、GA 34.6w) 60ml/kg/day ・high volume群:28人(平均1.9kg、GA 34.2w) 150ml/kg/day

## 参考文献

Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants (review). Bell EF, Acarregui MJ, in: Chochrane Database Systematic Review, Number 1, pages CD000503, 2008