

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、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？

—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)

春原 大介、高見 剛、田場 隆介、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薬使用中、一律のステロイドの併用は奨められない。(推奨グレードC)

背景

ステロイドは、プロスタグランジン(PG)合成阻害作用[1]や、動脈管筋層におけるPG E2反応性を低下させる作用[2]によりPDA閉鎖効果を有すると考えられ、さらにCOX阻害剤との併用でより高いPDAの閉鎖効果を示すこと[3]が動物実験で報告されている。

また、2006年の未熟児PDAのアンケート調査結果において多くの施設でCOX阻害剤にステロイドを併用している実態が明らかになった(デキサメサゾン併用:26施設/121施設, ハイドロコルチゾン併用:22施設/121施設, リンデロン併用:1施設/121施設)。これは同アンケートにおいて約1/4の施設(31施設/121施設)が外科的治療を行えない環境で未熟児PDAの治療を行わざるを得ないという状況が背景にあると考えられる。

しかし現在、COX阻害剤とステロイド併用療法は、臨床的な有効性/安全性についての十分な検討が行われているとは言えない。

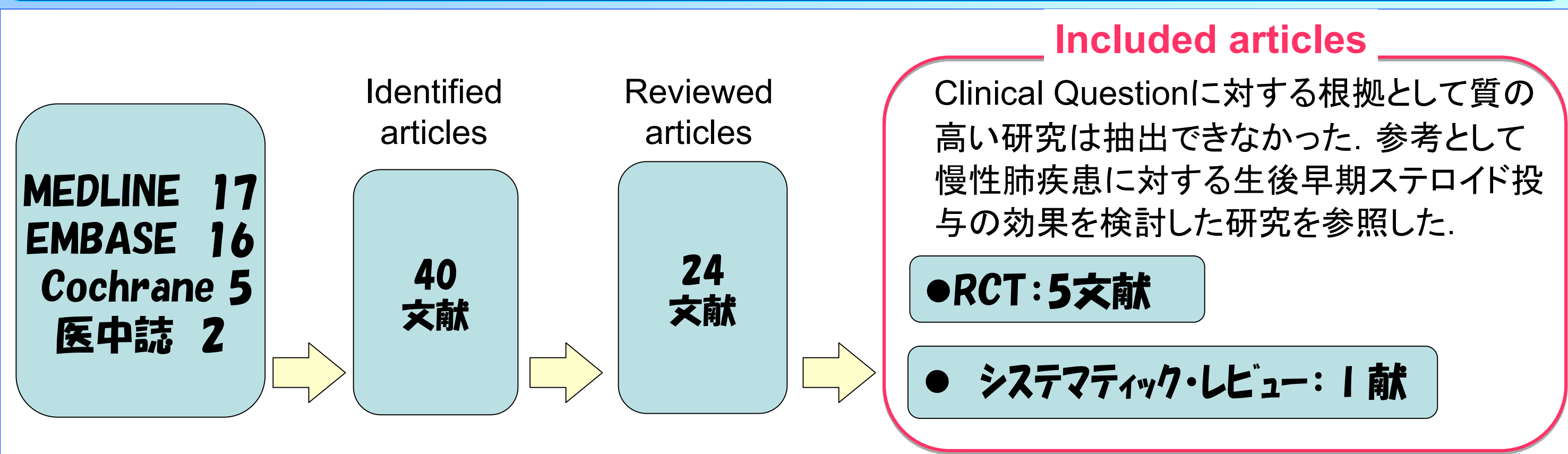
科学的根拠のまとめ

COX阻害剤とステロイドの併用療法による動脈管収縮作用を検討した質の高い臨床研究は認められなかった。よって、未熟児PDAに対するCOX阻害剤とステロイド併用療法の効果、および至適薬剤や投与方法は現時点では不明である。一方、慢性肺疾患の治療としてのステロイド療法と動脈管開存症治療目的としてのCOX阻害剤を併用した際、消化管穿孔等の合併率が上がることが報告されていた。

科学的根拠から推奨へ

COX阻害剤とステロイドの併用療法がCOX阻害剤単独投与に比べて高い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リスク増加が危惧されることから、現時点において未熟児PDAに対してCOX阻害剤とステロイドの併用療法を一律に行うことは奨められない。

科学的根拠の検索



科学的根拠の詳細

網羅的検索の結果、合計40の研究が見つかり批判的吟味を行ったが、PDA治療を目的としたCOX阻害剤とステロイドの併用療法や、ステロイド単独投与の効果を検討した質の高い研究は抽出できなかった。参考として、慢性肺疾患に対する生後早期ステロイド投与の効果を検討した研究を参照した。

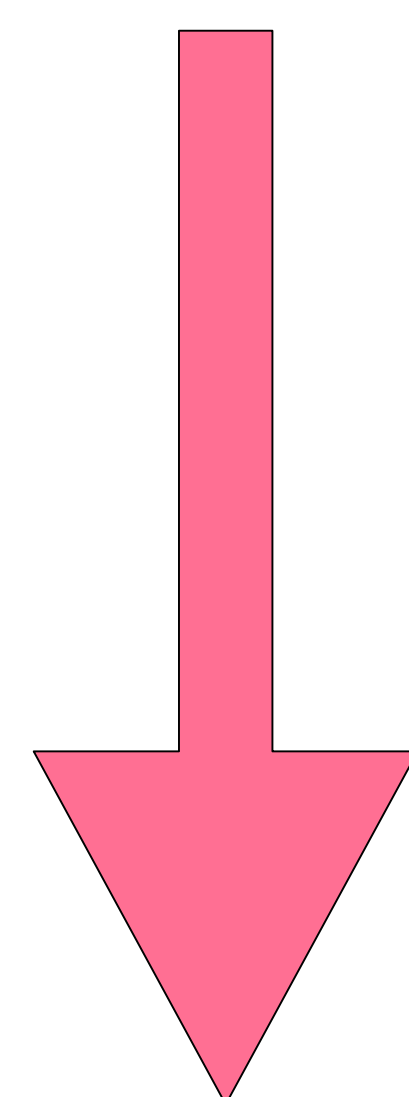
ステロイド投与群のPDA発症率はコントロール群と比較して低い。(COX阻害剤との併用は検討されていない。)(OR(95%CI);0.78(0.63-0.96)[4], 0.21(0.06-0.68)[5], 0.21(0.04-0.05)[6], 0.75(0.68-0.83)[7])

- 合併症リスクの増大
 - 高血糖 (OR(95% CI) 1.29(1.13-1.46)[4], 1.36(1.23-1.51)[7])
 - インスリン療法期間の延長 (4.8日 vs 2.3日, P=0.045[8])
 - 高血圧 (OR(95% CI) 1.84 (1.54, 2.21) [4])
 - 消化管出血 (OR(95% CI) 1.55(0.92-2.61)[1], 1.90 (1.35-2.66)[4])
 - 消化管穿孔 (OR(95% CI)1.53(0.89-2.61)[1], 1.98 (1.32-2.95)[4], 4.67(1.43-15.30)[9])
 - 成長障害 (OR(95% CI)6.67(2.27-19.6)[7])

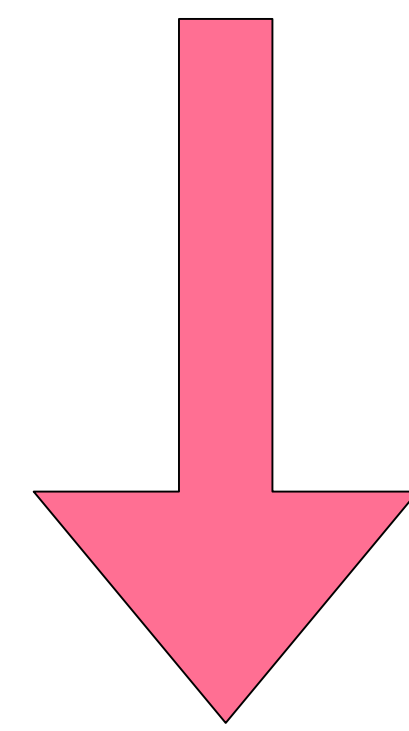
ステロイドとインドメタシンを併用した群は、各単独投与群と比較して消化管穿孔発症率が有意に上昇した。(P=0.0009 [9])

仮推奨その1:

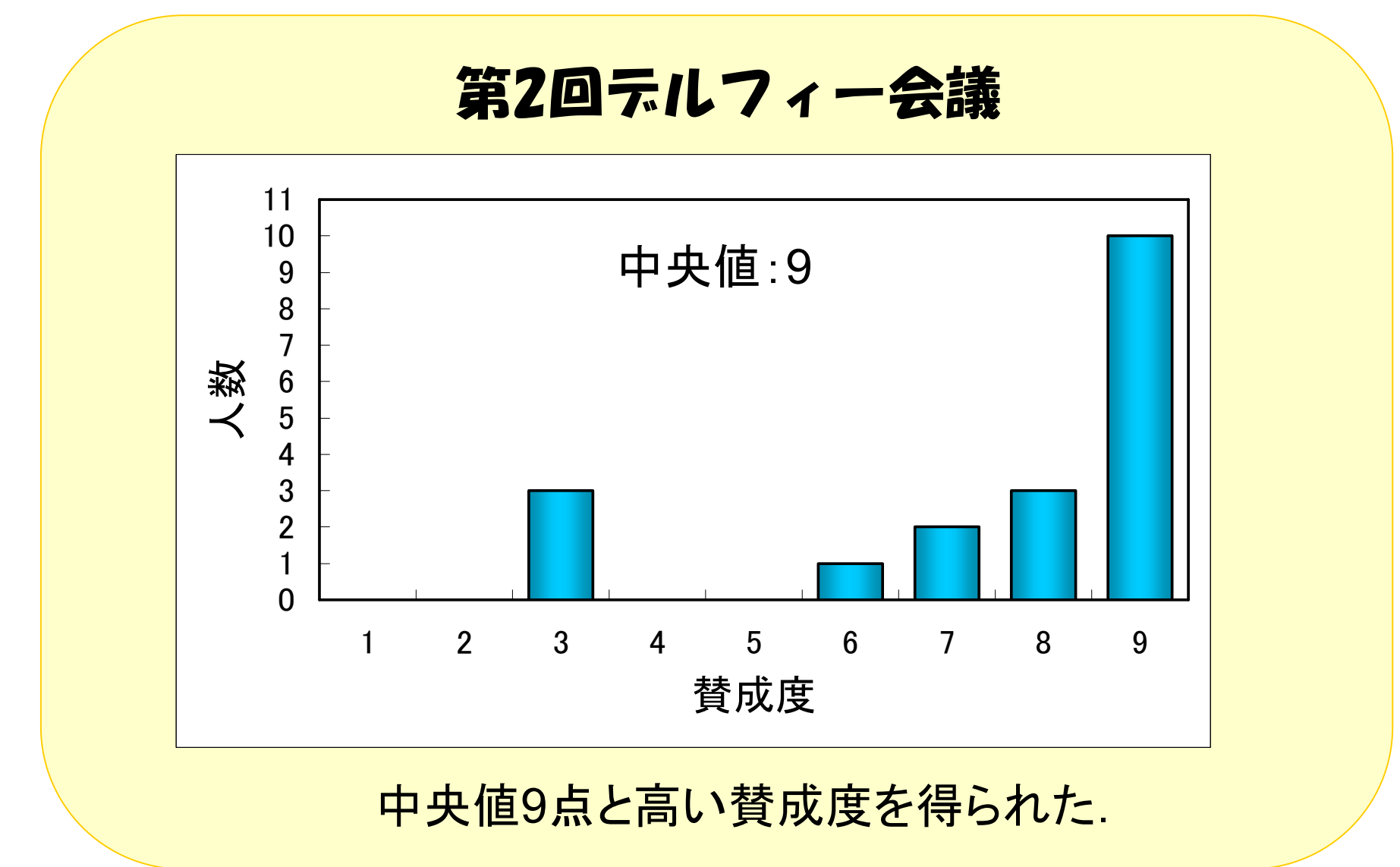
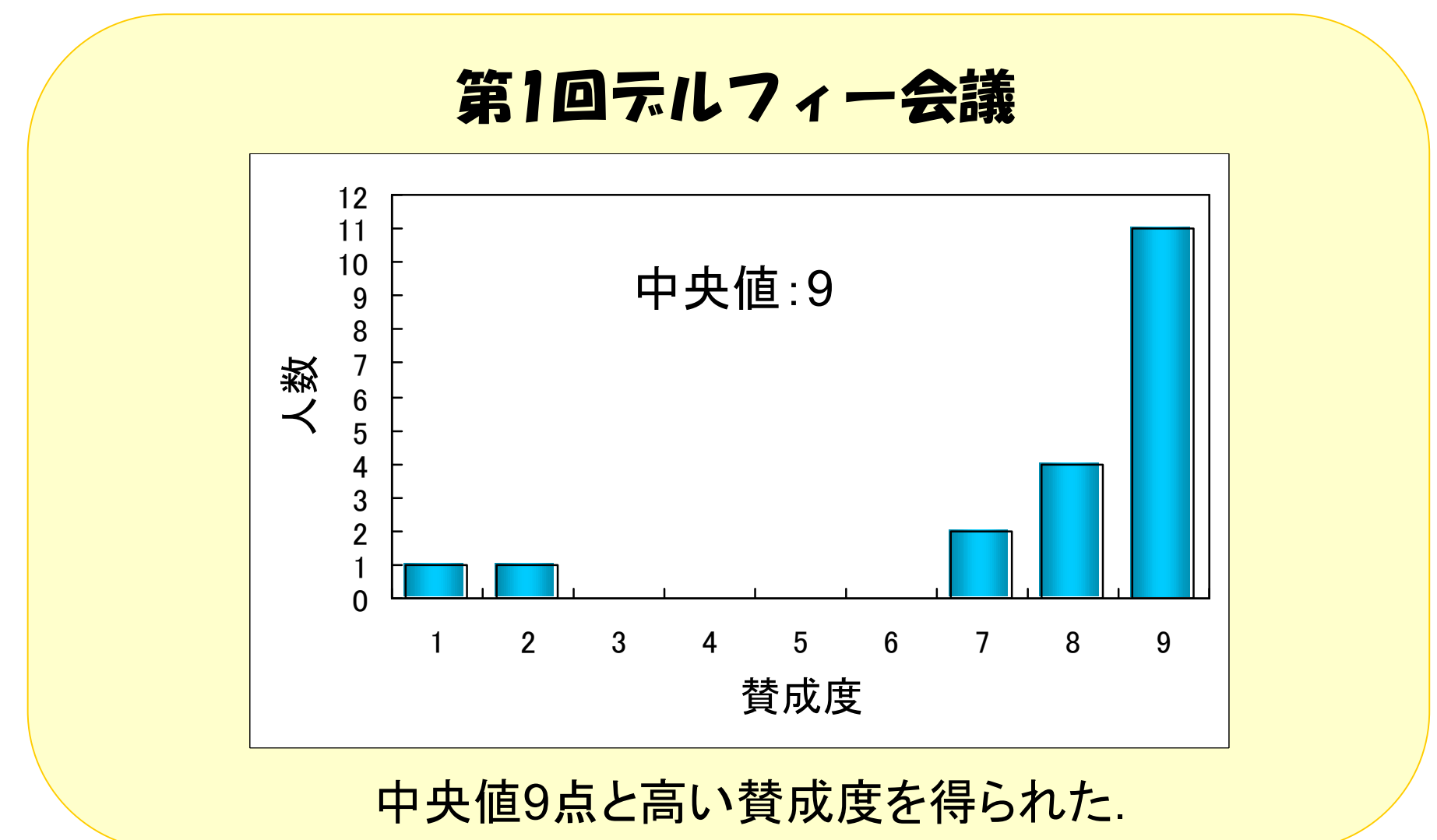
未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、一律のステロイドの併用は奨められない。(推奨グレードC)



仮推奨その2: 推奨の主な変更はなし



最終推奨



著者年	Methods & Interventions	PDAへの効果	消化管合併症	循環/糖代謝合併症
The Vermont Oxford Network Steroid Study Group 2001[4]	多施設共同二重盲検RCT、デキサメサゾン0.5mg/kg×3日間、0.25mg/kg×3日間、0.1mg/kg×3日間、0.05mg/kg×3日間投与。コントロール群には同量の生理食塩水投与。	ステロイド群はコントロール群と比較して慢性PDA発症率を有意に減少させた。(RR 0.78; 95%CI 0.63-0.96)。ステロイド群はコントロール群と比較してCIND投与症例数を有意に減少させた。(RR 0.74; 95%CI 0.64-0.86)。	ステロイド群はコントロール群と比較して消化管出血が多く発生した。(RR 1.55; 95%CI 0.92-2.61)。ステロイド群はコントロール群と比較して消化管穿孔が多く発生した。(RR 1.53; 95%CI 0.89-2.61)。	ステロイド群はコントロール群と比較して高血糖を有意に多く発生した。(RR 1.29; 95%CI 1.13-1.46)。ステロイド群はコントロール群と比較してinsulin投与日数を有意に増加させた。(RR 1.84; 95%CI 1.36-1.94)。
Peltoniemi O 2005[5]	多施設共同二重盲検RCT、ハイドロコルチゾン2.0mg/kg/d×2日間、1.5mg/kg/d×2日間、0.75mg/kg/d×6日間投与。コントロール群には同量の生理食塩水投与。	ステロイド群はコントロール群と比較してPDA発症率を有意に減少させた。(RR 0.21; 95%CI 0.06-0.68)。	ステロイド投与群4例(16%)が消化管穿孔を発生し、コントロール群0例と比較して発症率が高かった。(p=0.05)	記載なし
Morales P 1998[6]	二重盲検RCT、デキサメサゾン0.5mg/kg/d×3日間、0.3mg/kg/d×3日間、0.2mg/kg/d×3日間、0.1mg/kg/d×3日間投与。コントロール群には同量の生理食塩水投与。	ステロイド群はコントロール群と比較してPDA発症率が低かった。(p=0.05, RR 0.21; 95%CI 0.04-1.05)。	記載なし	記載なし
Halliday HL 2003[7]	1972年から2002年に発行された21のRCTのメタアナリシス	早期ステロイド投与はPDAのリスクを減少させた。(RR 0.75; 95%CI 0.68-0.83, RD -0.10; 95%CI -0.14 - -0.07; 17研究2881症例)。	早期ステロイド投与は消化管出血のリスクを増加させた。(RR 1.90; 95%CI 1.35-2.66, RD 0.06; 95%CI 0.03-0.09; 9研究1440症例)。 早期ステロイド投与は消化管穿孔のリスクを増加させた。(RR 1.98; 95%CI 1.32-2.95, RD 0.04; 95%CI 0.01-0.06; 9研究1671症例)。	早期ステロイド投与は高血糖のリスクを増加させた。(RR 1.36; 95%CI 1.23-1.51, RD 0.11; 95%CI 0.08-0.15; 11研究2016症例)。 早期ステロイド投与は高血圧のリスクを増加させた。(RR 1.84; 95%CI 1.54-2.21, RD 0.10; 95%CI 0.07-0.13; 10研究1846症例)。
Anttila E 2005[8]	RCT デキサメサゾン0.5mg/kg/d×2日間投与。コントロール群には同量の生理食塩水投与。	PDA発症率に有意差なし	胃腸合併症(出血、穿孔、壊死性腸炎)はステロイド群15%、コントロール群9%に認められた。(RR 1.7; 95%CI 0.59-4.84, p=0.4)	ステロイド群はコントロール群と比較してインスリン療法患者数(49%vs39%, p=0.25)が多かった。ステロイド投与群はコントロール群と比較してインシュリン療法実施期間(4.8日vs2.3日, p=0.0445)が有意に長かった。
Watterberg KL 2004[9]	多施設共同二重盲検RCT ハイドロコルチゾン1 mg/kg/d×12日間0.5mg/kg/d×3日間投与。コントロール群には同量の生理食塩水投与。	PDA発症率に有意差なし	ステロイド群はコントロール群と比較してNEC非関連性消化管穿孔が有意に多く発生した。(RR 4.67; 95%CI 1.43-15.30)。 ステロイド投与群の中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やインドメタシン単独投与群と比較して、有意にNEC非関連性消化管穿孔発症率が増加していた。(p=0.0009)	記載なし

参考文献

[1] Flower DJ, et al. Anti-inflammatory steroid induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. Nature 1979; 278: 456-459.
 [2] Clyman RI, et al. Glucocorticoids alter the sensitivity of the ductus arteriosus to prostaglandin E2. J Pediatr 1981; 98: 126-128.
 [3] Takami T, et al. Increased Constriction of the Ductus Arteriosus by Dexamethasone, Indomethacin, and Rofecoxib in Fetal Rats. Circ J 2005; 69: 354-358.
 [4] The Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early Postnatal Dexamethasone Therapy for the Prevention of Chronic Lung Disease. Pediatrics 2001; 108: 741-748
 [5] Peltoniemi O, 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: 632-637
 [6] Morales P, et al. Effect of Dexamethasone Therapy on the Neonatal Ductus Arteriosus. Pediatric Cardiology Vol. 19, No. 3, 1998
 [7] Halliday HL, et al. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane.Database.Syst.Rev. number 1, pages CD001146, 2003.
 [8] Anttila E, 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: 472-81
 [9] Watterberg KL, et al. Prophylaxis of Early Adrenal Insufficiency to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Multicenter Trial. Pediatrics 2004; 114: 1649-1657