

インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症について、経過観察・インドメタシン継続・外科治療で最も効果的な治療は何か？

—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)

杉浦 弘、青柳 裕之、今井 香織、渡辺 達也、森 臨太郎、豊島 勝昭

推奨

インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管(PDA)および再開通例に対し、科学的根拠のある治療方法はない。よって以下の項目について検討を行い、方針を決定することを奨める。

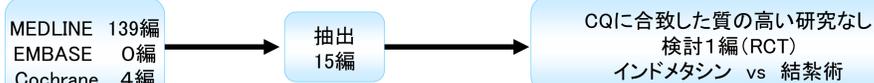
- 治療介入の必要性は肺血流量の増加、体血流量の減少、心不全の重症度を評価する。
- 方針は①経過観察、②COX阻害薬の継続、③外科的結紮術のいずれかを選択する。
- 肺血流量増加による呼吸障害、水分制限を必要とする心不全、体血流減少による乏尿や腎機能異常などの症状を認めない場合は慎重な経過観察を奨める。
- 肺血流量増加のため呼吸管理を必要とする場合、心不全のため水分制限を必要とする状態、体血流減少のため乏尿、腎機能異常を認める場合で、インドメタシンの使用により副作用を生じる場合は速やかに外科的結紮術を決定することを奨める。

[推奨グレード C]

背景

- インドメタシン抵抗性の晩期新生児期の動脈管開存症や再開存症例に対する治療方針は確立されていない。
- 2007年に施行された全国120施設のアンケート結果
 - ・積極的手術(13%)
 - ・副作用がない限り内科的治療(87%)
- この選択基準、介入の指標について明確な根拠はなく、治療成績や予後は明らかでない。
- 経過観察も含め、以上の中で最良の治療方針は何かを検討した。

科学的根拠の検索



参照: 演題番号5 PDA診療ガイドライン作成における文献検索・収集について

科学的根拠の詳細

CQ18-1 (結紮術 対 COX阻害薬): 検討対象1編

【対象】

在胎37週未満・出生体重2500g未満・日齢28未満の新生児期の症候性PDAを認めた154人

【方法】

内科的治療(水分制限、利尿剤、ジゴシン)を行い閉鎖が得られなかった動脈管に対し、インドメタシンと結紮術について比較検討が行われた。

【結果】

死亡率: RR 0.67 (95%CI 0.34, 1.31) 有意差を認めなかった。

以下の項目に有意差を認めなかった。

慢性肺疾患 : RR 1.28 (95%CI 0.83, 1.98)

頭蓋内出血 : RR 0.83 (95%CI 0.32, 2.18)

壊死性腸炎 : RR 0.95 (95%CI 0.29, 3.15)

血中クレアチニン濃度 : RR 0.57 (95%CI 0.14, 2.30)

以下の項目において結紮群で有意に高かった。

動脈管閉鎖率 : RR 0.04 (95%CI 0.01, 0.27)

気胸 : RR 2.68 (95%CI 1.45, 4.93)

未熟児網膜症 : RR 3.80 (95%CI 1.12, 12.93)

CQ18-2 (結紮術 対 経過観察) : 検討対象論文なし

CQ18-3 (COX阻害薬 対 経過観察): 検討対象論文なし

科学的根拠のまとめ

- ・内科的治療を行い閉鎖が得られなかったPDAに対し、結紮術とCOX阻害薬の治療方法が比較された。
- ・死亡率およびCLD、NEC、IVHの発症率に有意差を認めなかった。
- ・動脈管閉鎖率と気胸やROPの発症率は結紮術群で有意に高かった。
- ・ROPの発症リスクについては手術までの待機期間の可能性に言及しているが、結紮術導入までの期間や治療方法等についての詳細な記載はなかった。
- ・気胸についての記載はなかった。
- ・経過観察群との比較検討された研究はなかった。

科学的根拠から推奨へ

インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管および再開存症例に対し、インドメタシン治療の継続、結紮術、経過観察のうち、いずれかが他の2つに比べて効果的であるという科学的根拠は不十分である。

故に治療の介入基準は肺血流量増加と体血流量減少、心不全の状態を以下の項目で評価し適応を決定することを奨める。

【肺血流量増加】

多呼吸や陥没呼吸の出現、抜管不可能な呼吸器設定、胸部単純レントゲン写真における肺野の肺血管陰影の増強、心エコーにおける肺血流増加所見(動脈管径の拡大、動脈管血流速度のpulsatileパターン、左室拡張末期径の拡大、左房径/大動脈径比>1.4、左肺動脈拡張期血流速度の上昇)

【心不全】

Bounding pulse(脈圧の増大)、心雑音、心尖拍動、心胸郭比、希釈性低Na血症、血中BNP値上昇、血清乳酸値上昇

【体血流量減少】

拡張期血圧の低下、乏尿、臓器(脳、腎臓、上腸間膜)エコーの拡張期血流減少または逆転、代謝性アシドーシスの進行、血清Cr値の上昇

次に治療の選択については以下のことを理解し決定することを奨める。

- ・無症候性の場合経過観察が可能であり、数ヶ月に渡って自然閉鎖の可能性がある。
- ・経過観察による児の死亡率や罹患率は検討されていない。
- ・症候性と無症候性の診断根拠が明確でないため、治療の介入の必要性を評価する。
- ・結紮術の治療効果は優れており、かつ合併症の発生率が低いこと。
- ・晩期のインドメタシンの効果は低下すること、かつ副作用として腎機能障害を有すること。
- ・手術可能な施設に限られていること。

以上を簡潔にまとめると、肺血流量増加、体血流量減少および心不全の重症度を、臨床症状や胸部単純レントゲン写真、エコー、血液検査から判定する。これらの症状がない場合は治療の必要がなく慎重な経過観察を行う。症状があり、インドメタシンの効果に乏しく副作用が強い場合、結紮術を選択する。

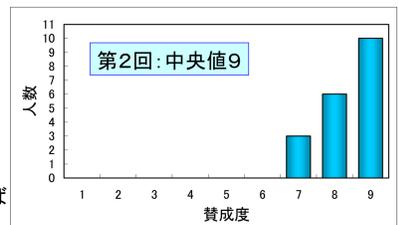
総意形成

【仮推奨文】

インドメタシン抵抗性の晩期未熟児動脈管開存および再開通例に対し、科学的根拠のある治療の選択、介入の基準はない。治療の選択は①COX阻害薬、②結紮術、③経過観察が選択肢となる。治療の介入基準は肺血流量増加、体血流量減少、心不全の評価により決定することを奨める。

【第1回Delphi会議での意見: 中央値8】

- ・栄養状態や呼吸状態の評価項目を考慮することもある
- ・必ずしも治療介入しなくて良いと明記してあり明瞭
- ・多くの施設で悩んでいる問題であり根拠がない現在の記載としては最適
- ・経過観察ではなく内科的治療と書いた方が良いか
- ・COX阻害薬で閉鎖したPDAが再開痛し、心不全症状があれば結紮術を考慮する



以上から評価項目を詳細に記載したうえで、4点を推奨に盛り込んだ

- ・治療介入の必要性を評価すること
 - ・評価項目は肺血流増加、体血流増加、心不全の重症度
 - ・評価によって経過観察が可能であることを明記
 - ・症状がありCOX阻害薬の副作用が強い場合、速やかに結紮術を決定すること
- その結果、賛成度は中央値9となった(図)