

CQ3

生後早期の予防的な投与としてより効果的なシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬(インドメタシン・メフェナム酸・クリノイル・イブプロフェン)は何か、またより効果的な投与方法(投与量、投与方法、投与間隔)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)

臼田東平、郷勇人、金井祐二、小林玲、森 臨太郎、豊島 勝昭

推奨

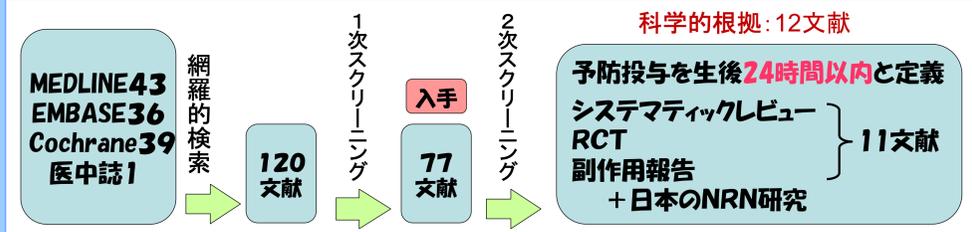
未熟児動脈管開存症予防のために、生後早期にシクロオキシゲナーゼ阻害薬の予防投与を行う場合、インドメタシンの使用が奨められる。(推奨グレードB)

未熟児動脈管開存症予防のために、インドメタシンで予防投与を行う場合、生後6時間以内に0.1mg/kg/doseを、6時間の持続静注により投与することが奨められる。動脈管の閉鎖が得られない場合、24時間毎に3回までの投与を考慮する。(推奨グレードC)

背景

近年、早産児において、COX阻害薬による動脈管開存症に対する予防投与が行われ、脳室内出血の予防、重症化を防ぐ効果につき検討されている。また、日本でも、少なからずメフェナム酸などの予防投与が行われてきた経緯がある。しかし、どの薬剤がより効果的で、安全なのかは、検討が十分とはいえない。

科学的根拠の検索



科学的根拠の詳細

インドメタシン・・・3件のシステマティックレビューと日本のNRNの研究

インドメタシン予防投与群とプラセボ群との比較

- ・予防投与群の症候性動脈管開存症[0.44(0.39,0.50)]、動脈管結紮術[0.56(0.42,0.75)]、脳室内出血[0.90 (0.82, 0.98)]、重度の脳室内出血[0.64(0.52,0.78)]は有意に少なかった。
- ・長期的な神経学的予後では有意差を認めなかった。
- ・予防投与群は、副作用として尿量減少を認めた。
- ・NRNの研究では、出生体重400-599サブグループ解析で、予防投与群は3-5歳での脳性まひ、死亡の減少を認めた。
- ・1件のランダム化比較試験で、予防投与群の方が、脳室内出血、慢性肺疾患のリスクが高いとしたが、治療はブラインドでなく、研究の質は高くなかった。

カッコ内は、[相対危険率 (95%信頼区間)]

イブプロフェン・・・1件のシステマティックレビューと2件のランダム化比較試験

イブプロフェン予防投与群とプラセボ群との比較

- ・予防投与群は、症候性動脈管開存症、動脈管結紮術を有意に減少させるが、脳室内出血などの合併症に有意な差はなかった。2件は静脈内投与、1件は経口投与であった。
- ・長期的予後を検討した報告はない。
- ・静脈内投与により、3例の遷延性肺高血圧症の発症があり、ランダム化比較試験が期間途中で中止された報告があった。

インドメタシンとイブプロフェンの比較・・・1件のランダム化比較試験

インドメタシン群とイブプロフェン群(静脈内投与)との比較

- ・動脈管の閉鎖率、脳室内出血の頻度、副作用に関して有意な差はなかった。
- ・長期予後についての検討はなかった。

他のCOX阻害薬

- ・インドメタシン、イブプロフェン以外の薬剤におけるランダム化比較試験での検討は見つからなかった。

投与量、方法、間隔・・・ランダム化比較試験なし。

- ・インドメタシン投与は生後24時間以内に、0.1~0.2mg/kg/doseで、急速静注~20分以上かけての静脈内投与を、12~24時間毎に、計3回投与とした研究が多数。
- ・NRNの研究では、0.1mg/kg/doseを24時間毎に3回、6時間の持続静注で投与されていた。投与方法では、NRN研究の持続静注による方法は、副作用の乏尿を有意に増やさなかった。
- ・イブプロフェンは生後2~24時間以内に、初回10mg/kg、初回投与後24時間、48時間に5mg/kg投与され、急速静注もしくは15~20分以上の時間をかけて静脈内投与されていた。

参考文献

- Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004213.
- Schmidt B, Roberts RS, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). J Pediatr. 2006; 148(6): 730-734
- Sangtaweesin V, Sangtaweesin C, et al. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity. Journal of the Medical Association of Thailand. Chotmaliet thangphaet 2006.
- Dani C, Bertini G, Pezzati M, et al. IntraVentricular Ibuprofen Study Group. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. Pediatrics. 2005 Jun;115(6):1529-35.
- Kumar Nair PA, Pai MG, et al. Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. Indian Pediatr. 2004; 41(6): 551-8.
- Osborn DA, Evans N, et al. Effect of early targeted indomethacin on the ductus arteriosus and blood flow to the upper body and brain in the preterm infant. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2003.
- Fowlie PW, Davis PG, et al. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003; 88(6): F464-466.
- Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000174.
- Gournay V, Savagner C, et al. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. Lancet. 2002 Apr 27;359(9316):1486-8.
- Fowlie PW. Prophylactic indomethacin: systematic review and meta-analysis Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1996; 74(2): F81-87.
- Su BH, Lin HC, et al. Comparison of ibuprofen and indomethacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomized controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008; 93: F94-99.
- Shinya Hirano, Masanori Fujimura et al. Prevalence of cerebral palsy at 3-5 years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants. On behalf of the Neonatal Research Network Japan.

科学的根拠のまとめ

- ・インドメタシン予防投与では、脳室内出血の頻度と重症度を減少させる効果について科学的根拠を認めるが、長期的な神経学的予後を改善させる科学的根拠は不十分であった。
- ・イブプロフェン予防投与には重大な副作用の報告があること、脳室内出血の予防効果も認めないことより、予防投与を奨める科学的根拠はなかった。
- ・インドメタシンとイブプロフェンとの比較検討は少なく、科学的根拠は不十分であった。
- ・より効果的な投与方法については、科学的根拠は見出せなかった。

科学的根拠から推奨へ

- ・生後早期の予防投与において、より効果的なCOX阻害薬としては、脳室内出血を減少させる効果につき科学的根拠のあるインドメタシンが推奨される。しかし、長期予後について科学的根拠が乏しいため、一律に投与するには、十分な検討がなされているとは言えない。他のCOX阻害薬については、予防投与する科学的根拠を認めず、推奨できない。
- ・より効果的な投与方法について科学的根拠は見出せなかったが、検討した文献では、インドメタシン投与量、投与間隔、投与回数に大きな差はなかった。
- ・NRN研究では、投与時間が6時間と他の研究よりも、より長時間に設定された。副作用の尿量減少対策として持続静注はよいと考えられることや、日本において、他に科学的根拠のある質の高い研究はないことより、NRN研究の投与方法を現状での推奨としたい。

総意形成

仮推奨文

CQ3-1 生後早期にCOX阻害薬の予防投与を行う場合、インドメタシンの使用が奨められる。

[推奨グレードB]

CQ3-2 インドメタシンで予防投与を行う場合、生後24時間以内に0.1mg/kg/doseを、6時間の持続静注により、24時間毎に3回までの投与が奨められる。

[推奨グレードC]

デルフィー会議(1回目)

投与方法に関して、根拠に乏しいという意見が多数であった。推奨を出すなら、NRN研究に準じるのが、現時点での最良ではないか。心エコー検査で動脈管が閉鎖したら、そこで中止というニュアンスがほしい等の意見が出された。



推奨文

CQ-3-1 生後早期にCOX阻害薬の予防投与を行う場合、インドメタシンの使用が奨められる。

[推奨グレードB]

CQ3-2 インドメタシンで予防投与を行う場合、生後6時間以内に0.1mg/kg/doseを、6時間の持続静注により投与することが奨められる。動脈管の閉鎖が得られない場合、24時間毎に3回までの投与を考

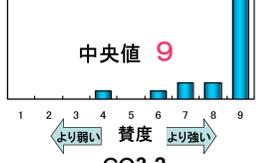
*** [推奨グレードC]

デルフィー会議(2回目)

CQ3-2では中央値が7→8上がった。

パネリストによる賛成度

CQ3-1

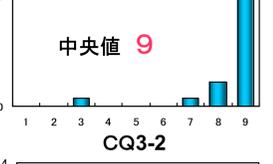


CQ3-2



デルフィー会議

CQ3-1



CQ3-2

