

CQ 5

症候性未熟児動脈管開存症において、外科治療、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬投与、経過観察(COX阻害薬以外の内科的治療)のなかで最も効果的な治療法は何か？

—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)

甲斐 明彦、高野 勉、坂野 公彦、芳本 誠司、森 臨太郎、豊島 勝昭

推奨

症候性未熟児動脈管開存症に対する初期治療として、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬投与は経過観察(COX阻害薬以外の内科的治療)よりも奨められる (推奨グレードB)

症候性未熟児動脈管開存症の初期治療として一律に外科治療を行うことは奨められない (推奨グレードB)

背景

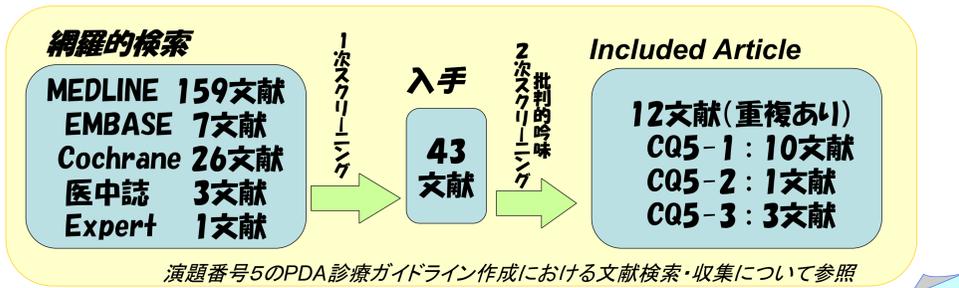
症候性の未熟児動脈管開存症に対しての治療には①経過観察(水分制限や利尿剤投与などの保存的管理)、②インドメタシンなどのCOX阻害薬投与による治療、③外科治療がある。COX阻害薬投与のタイミングや外科手術を行う時期などに苦慮することも多く、いつ、どの治療法が選択されるかは施設間により異なる。これらの治療の中で症候性の未熟児動脈管開存症に対して最も効果的で望ましい治療方法は何かを検討した。

科学的根拠のまとめ

- COX阻害薬投与は水分制限などの内科的治療に比し、有意に動脈管閉鎖率を上昇させ、外科治療の必要性を低下させた。一方で、死亡率や精神運動発達には有意差を認めなかった。
- 外科治療は経過観察に比べ死亡率、慢性肺疾患発症率に有意差を認めなかった。
- 外科治療はCOX阻害薬に比べて動脈管閉鎖率が有意に高かったが、死亡率および慢性肺疾患、壊死性腸炎、脳室内出血の発症率に差を認めなかった。気胸と未熟児網膜症の発症率は有意に高かった。

科学的根拠の検索

- Clinical question 5-1: COX阻害薬と経過観察を比較
- Clinical question 5-2: 外科治療と経過観察を比較
- Clinical question 5-3: 外科治療とCOX阻害薬を比較



演題番号5のPDA診療ガイドライン作成における文献検索・収集について参照

科学的根拠から推奨へ

死亡率や長期予後を改善させるためにどの治療法を選択すべきかという科学的エビデンスは不十分である。

- COX阻害薬の投与にて動脈管の閉鎖率が高まり、外科治療の必要性を減少させる。
- COX阻害薬の投与にて死亡率や長期予後を悪化させる根拠も無い。
- まず試みられる初期治療としてはCOX阻害薬が奨められる。
- 外科治療はもっとも確実に動脈管を閉鎖させる治療法であるが、侵襲度が高い治療法であり、手術に伴う合併症が生じうる。
- 現時点では初期治療として一律に外科治療を行うことは奨められない。

科学的根拠の詳細

CQ5-1(COX阻害薬 対 経過観察)

10論文を検討対象とした。COX阻害薬投与群は有意に動脈管閉鎖率が高く、外科治療の必要性を低下させた。死亡率、精神運動発達には有意差を認めなかった。(詳細はアブストラクト・テーブル参照)

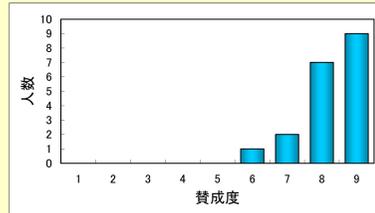
CQ5-2(外科治療 対 経過観察)

1論文のみが検討対象となり、人工換気期間は外科治療群で有意に短縮した(p < 0.05)が、死亡率RR 0.5(95%CI 0.06, 4.15)、慢性肺疾患の発症率RR 0.5(95%CI 0.06, 4.15)に有意差を認めなかった。

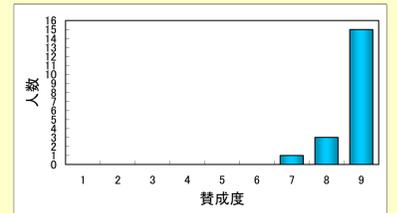
CQ5-3(外科治療 対 COX阻害薬)

3論文を検討対象とした。死亡率:RR 0.67(95%CI 0.67, 1.31)および慢性肺疾患:RR 1.28(95%CI 0.83, 1.98)、壊死性腸炎:RR0.95(95%CI 0.29, 3.15)、脳室内出血:RR 0.83(95%CI 0.32, 2.18)の発症率に差を認めなかった。外科治療群ではCOX阻害薬投与群に比べて動脈管閉鎖率が有意に高かったRR0.04(95%CI 0.01, 0.27)が、気胸と未熟児網膜症の発症率が有意に高かった(気胸:RR2.68(95%CI 1.45, 4.93)、未熟児網膜症:RR3.80(95%CI 1.12, 12.93))。

総意形成



・症候性未熟児動脈管開存症に対する初期治療として、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬投与は経過観察(COX阻害薬以外の内科的治療)よりも奨められる (推奨グレードB)



・症候性未熟児動脈管開存症の初期治療として一律に外科治療を行うことは奨められない (推奨グレードB)

Delphi会議での話しあいを経て、最終的に2つの推奨に対して中央値で9点という高い賛成度を得た。

参考文献

- Rudd P, et al: Arch Dis Child. 1983;58(4):267-70.
- Merritt TA, et al: J Pediatr. 1981;99(2):281-6.
- Neu J, et al: Pediatr Pharmacol (New York). 1981;1(3):245-9.
- Malavia M, et al: Cochrane CDSR 2003;(3):CD003951.
- Peckham GJ, et al: J Pediatr. 1984;105(2):285-91.
- Malavia M, et al: Cochrane CDSR 2008 23;(1):CD003951.
- Am J Dis Child 1982 ; 136 (9) : 803 - 807.
- Gersony WM, et al: J Pediatr 1983;102(6):895-906.
- Cotton RB, et al: J Pediatr 1978;93(4):647-51.
- Yanagi RM, et al: Pediatrics. 1981;67(5):647-52.
- Mullett MD, et al: Clin Pediatr (Phila). 1982;21(4):217-20.
- Nestrud RM, et al: Dev Pharmacol Ther. 1980;1(2-3):125-36

著者年	Methods & Interventions	PDAの転帰	手術の必要性	死亡、長期予後(発達)の評価
Neu 1981	二重盲検RCT. 0.25mg/kg. 経口投与 必要に応じて12-24時間後に同量を追加投与 さらに反応不良な場合は、もう一方の薬剤を投与する。	初回(単回もしくは2回)投与の結果:動脈管開存症の改善を認めた(RR 3.64; 95%CI 1.0 - 13.2; P=0.048). Crossoverも含めた結果:動脈管開存症の改善を認めた(RR 3.2; 95%CI 1.16 - 8.80; P=0.014).	記載なし	記載なし
Peckham 1984	①インドメタシン静注投与群 ②プラセボ投与群→反応不良な場合にインドメタシン投与 ③プラセボ投与→反応不良な場合は手術の3群でのRCT	記載なし	記載なし	修正1歳までの累積死亡率は21%で3群間で有意差なし(①21%②24%③18%) 発達に際しても3群間で有意差を認めなかったが、インドメタシン早期投与群(①群)でBayleyスコアが低い傾向を認めた(Mental Index<50 ①11%②6%③5%, Motor Index<50 ①15%②9%③3%)
Merritt 1981	インドメタシン早期投与群と内科的治療単独群との比較 0.2 mg/kg. 経静脈投与 必要に応じて24時間毎に、最大3回	記載なし	記載なし	死亡率:早期治療群(インドメタシン投与群)は1/11(9.1%)、内科治療群は4/13(30.8%)で、 早期治療群で低い傾向にあった。有意差なし。(P=0.1, RR 0.29, 95%CI 0.038-2.27)
Gersony 1983	二重盲検RCT 初回投与 0.2mg/kg. 追加投与0.1mg/kg - 0.25 mg/kg 経静脈投与、最高3回まで	48時間後のPDA閉鎖率はインドメタシン群で79%、プラセボ群28%(RR 2.8; 95%CI 2.28 - 3.47) 最終的な閉鎖率はインドメタシン群79%、プラセボ群35%(RR 2.3; 95%CI 1.89 - 2.74) 超低出生体重児では、最終的な閉鎖率はインドメタシン群74%、プラセボ群25%(RR 2.9; 95%CI 2.00 - 4.24)	インドメタシン群の135例中28例(21%)、 プラセボ群270例中133例(49%)に手術が行われた。	1000g未満の児についてのみ検討されている。 死亡率:有意差なし
Mullett 1982	二重盲検RCT 0.2 mg/kg. 経口投与 全例24時間後に2回目投与	インドメタシン群の50%(12/24)、プラセボ群の8.6%(2/23)で動脈管閉鎖を認めた。 有意差あり(P<0.01, RR5.7, RD41.3%)	プラセボ群の52.1%、インドメタシン群の16.6%で、 外科的結紮術を必要とした。 有意差あり。(P < 0.01, RR 0.31, RD -35.5%)	記載なし
Rudd 1983	二重盲検RCT 0.2 mg/kg. 経口投与 24時間毎に最大3回まで0.2mg/kgを追加投与	動脈管閉鎖:インドメタシン群13/15人(87%)、コントロール群3/15人(20%)。有意差あり(p<0.001) 永続的閉鎖:インドメタシン群7/15人(47%)、コントロール群2/15人(13%)。有意差あり(p<0.05)。	コントロール群で1/15 インドメタシン群で2/15	死亡:各群2名(2/15)
Yanagi 1981	二重盲検試験. 0.2 mg/kg. 経口投与 前期には必要に応じて24時間後に2回目、48時間後に3回目投与 後期には必要に応じて8時間後に2回目投与、16時間後に3回投与	前期:コントロール群の4/9、インドメタシン群の6/8で症状が改善。有意差なし。 後期:コントロール群の1/9、インドメタシン群の11/13で症状が改善。有意差あり。	記載なし	前期: インドメタシン群、コントロール群のそれぞれ2例が入院中に死亡 後期: インドメタシン群では死亡なし。コントロール群の4例が入院中に死亡
Richard 1980	インドメタシンとプラセボ(生食)の経口の投与との二重盲検RCT 0.2 mg/kg. 経口投与 必要に応じて12時間毎に、最大3回投与	インドメタシン群で12例中7例、プラセボ群で11例中2例で症状の改善を認めた。 有意差なし(p = 0.06, RR 0.51; 95% CI 0.25 - 1.05)	インドメタシン群で4/12 プラセボ群で5/11	死亡:インドメタシン群では1/12、プラセボ群では3/11
Yeh 1982	インドメタシンとプラセボ(生食)の二重盲検RCT 0.3mg/kg. 経静脈投与 24時間間隔で最大3回	記載なし	記載なし	修正1歳時検診にて神経学的異常所見はプラセボ群41%、インドメタシン群38%で有意差なし。 脳波異常はプラセボ群41%、インドメタシン群23%で有意差なし。 Mental Developmental Index, Psychomotor Developmental Indexに両群間で有意差なし。
Yeh 1981	インドメタシンとプラセボ(生食)の二重盲検RCT 0.3mg/kg. 経静脈投与 24時間間隔で最大3回	LA/Ao, LVDD, CVDスコアの全てがインドメタシン群で有意に改善。 臨床症状の改善がインドメタシン群で有意に多かった (インドメタシン群89.3%vsプラセボ群78.5%. RR 4.0; 95%CI 1.9-8.2)	インドメタシン群で有意に手術が少ない。 インドメタシン群3.5%、プラセボ群25.9% (RR 0.13; 95%CI 0.018 - 1.046)	生存率:有意差なし (治療群81.4%、プラセボ群78.5%, RR1.01, 95%CI 0.76 - 1.33)