

症候性未熟児動脈管開存症(PDA)において、推奨されるシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬、およびその投与方法は何か？

—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)

小谷牧 豊島勝昭 川瀬昭彦 横山晃子 田仲健一 小林正樹 青柳裕之 新津健裕 川北理恵
山村玲理 熊谷健 加藤文典 山本裕 山川勝 森臨太郎

推奨

1. 症候性未熟児PDAに対する治療薬としてのシクロオキシゲナーゼ阻害薬は、インドメタシンが奨められる。(推奨グレードA)
2. 症候性未熟児PDAに対するインドメタシン投与は、0.1-0.2mg/kg/回を12-24時間毎に連続3回までの静脈内投与が奨められる。(推奨グレードB)
3. インドメタシン投与において、急速静注は奨められない。(推奨グレードC)

背景

2006年に行われた未熟児PDA診療の全国アンケート調査では、PDAの治療薬として使用しているCOX阻害薬、インドメタシンの投与量、投与時間等、COX阻害薬の使用方法について、本邦では施設間差異が大きい。

演題番号4<Clinical Questionの設定のための未熟児動脈管開存症診療に関する全国アンケート調査>参照

科学的根拠の検索

網羅的検索

- MEDLINE : 57文献
- Cochrane : 60文献
- EMBASE : 23文献
- 医中誌 : 2文献
- Experts : 1文献
- (計) : 143文献

1次スクリーニング

入手 80文献

2次スクリーニング

科学的根拠: 7文献

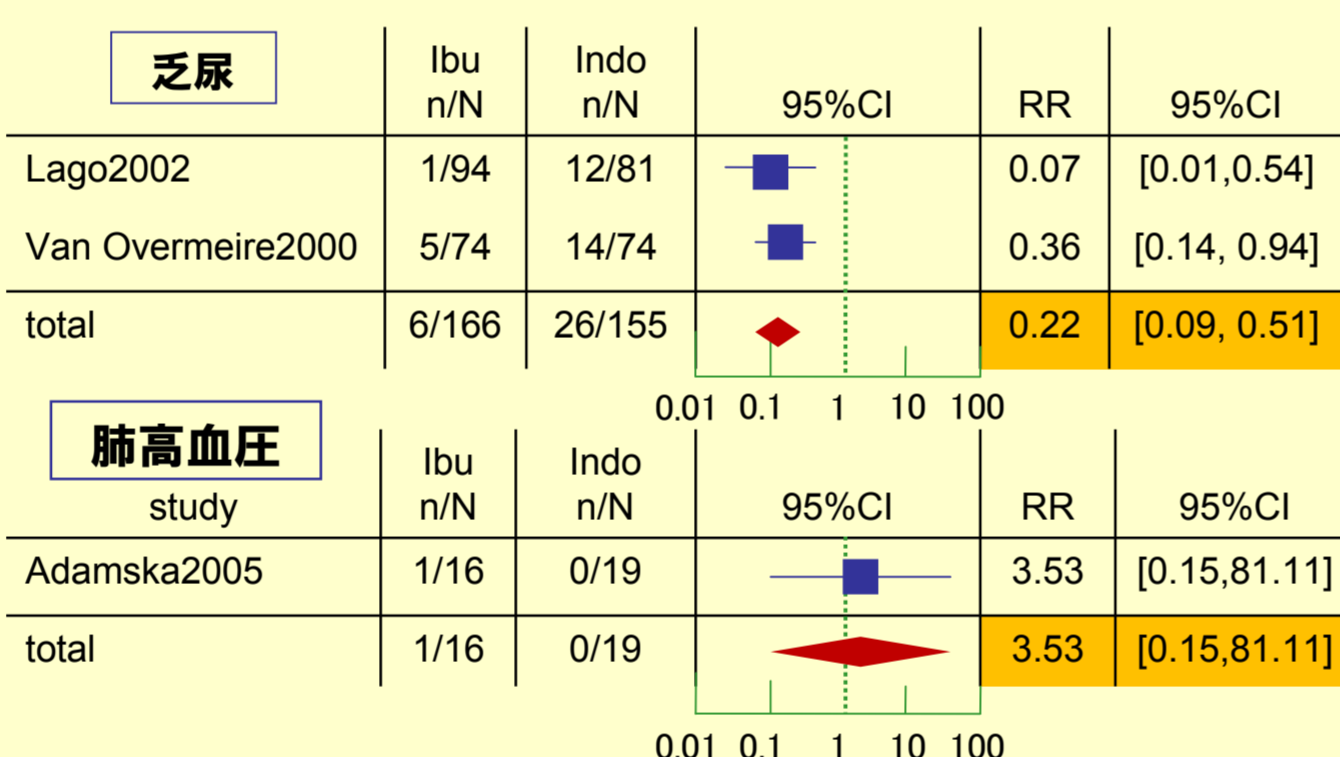
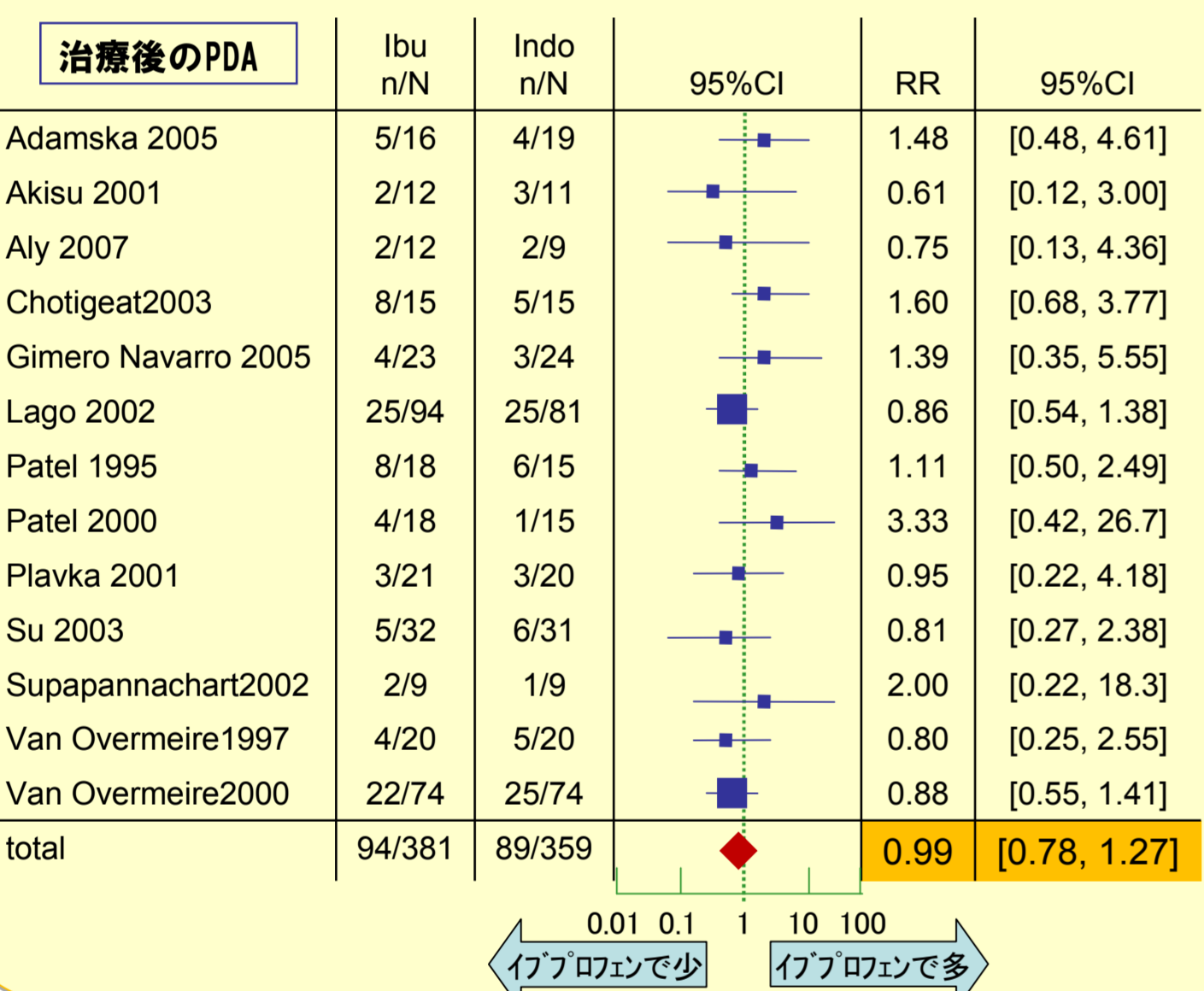
- RCT: 4文献(下記2,3,4,5) 投与時期の比較 (早期vs晚期)
- システマティック・レビュー: 3文献
- イブプロフェンvsインドメタシン(1)
- インドメタシン持続vs急速静注(6)
- インドメタシン3回以内vs4回以上(7)

科学的根拠の詳細

1. どのCOX阻害薬がよいか？

● イブプロフェン VS インドメタシン (参考文献1)

: 計740症例からなる15のRCTをメタ解析システマティック・レビュー



- 治療効果に差異なし。
- イブプロフェンは腎機能への影響が少ない可能性がある。
- イブプロフェンは肺や肺血管への影響が懸念される。

2. インドメタシンのよりよい投与方法は？

2-① 投与時期 (早期 vs 晚期) 《参考文献2~5》

	Van Overmeire 2001	Peckham 1984	Gersony 1983	Merritt 1981
P	在胎32周未満 RDS Ⅰ-Ⅲ診断のPDA	1750g以下 症候性PDA	1750g以下 症候性PDA	1350g以下 呼吸障害あり
I (早期)	日齢3	PDA診断時 (症状・Xp > エコー)	PDA診断時 (症状・Xp > エコー)	PDA診断時 (平均48h) (症状・Xp、造影)
C (晚期)	日齢7	保存治療後	保存治療後	保存的治療 (平均167h)
O	動脈管閉鎖率	早期群で高い(day9)	差異なし	差異なし
結果術施行率	差異なし		差異なし	差異なし
死亡率	差異なし		差異なし	差異なし
神経学的予後		Bayleyスコア早期で低い		
その他合併症	早期で増加 早期で減少 差異なし	乏尿 1つ以上の重症合併症	— — —	IVH以外の出血 — 6ヶ月後のCLD
	IVH, NEC, 敗血症, 消化管穿孔, CLD	呼吸疾患入院 酸素必要とする有病率	IVH, BPD, NEC 敗血症	人工呼吸管理期間 酸素暴露期間

- 結果はさまざま。
- 症候性PDAの診断基準が異なる。
- 心エコーが普及する以前の研究も含まれる。
- 治療適応の基準も精度・客観性に乏しい

科学的根拠は不十分

2-② 投与量 : 比較した研究なし

2-③ 投与経路: 比較した研究なし

参考として、文献 1のインドメタシン投与方法を示す。

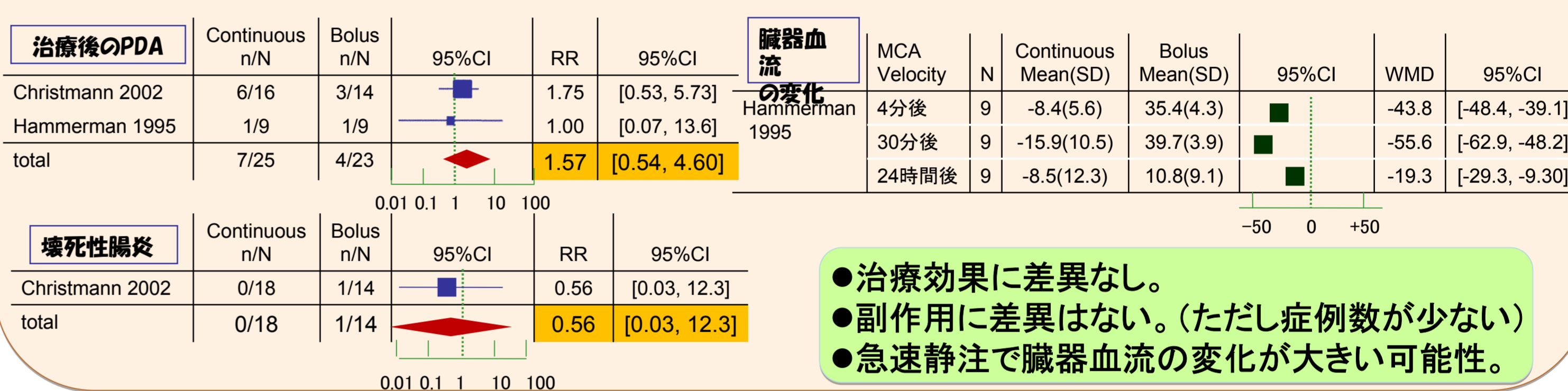
研究	インドメタシン投与方法		
	量(1/2/3回)	間隔	投与方法
Adaska 2005	0.2/0.2/0.2	24 h	記載なし
Akisu 2001	0.2/0.2/0.2	12 h	iv
Aly 2007	0.2/0.2/0.2	12 h	iv
Chotigeat 2003	?	12 h	iv
Gimeno 2005	0.2/0.2/0.2	12 h	iv
Lago 2002	0.2/0.2/0.2	12 h	iv
Pazzati 1999	0.2/0.1/0.1	24 h	15分div
Plavka 2001	0.2/0.2/0.2	24 h	iv
Su 2003	0.2/0.2/0.2	12 h	iv
Suppannachat 2002	0.2/0.2/0.2	12 h	経口or iv
Van Overmeire 1997	0.2/0.2/0.2	12 h	15分div
Van Overmeire 2000	0.2/0.2/0.2	12 h	iv
Mosca 1997	0.2/??/?	?	slow iv(1分)
Patel 1995	0.1	?	15分div
Patel 2000	0.2/0.2(5)/0.2(5)	12 h	iv

参考文献

1. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD003481.
2. J Pediatr. 2001 Feb;138(2):205-11.
3. J Pediatr. 1984 Aug;105(2):285-91.
4. J Pediatr. 1983 Jun;102(6):895-906.
5. J Pediatr. 1981 Aug;99(2):281-6.
6. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1): CD006071
7. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD003480.

2-④ 投与時間

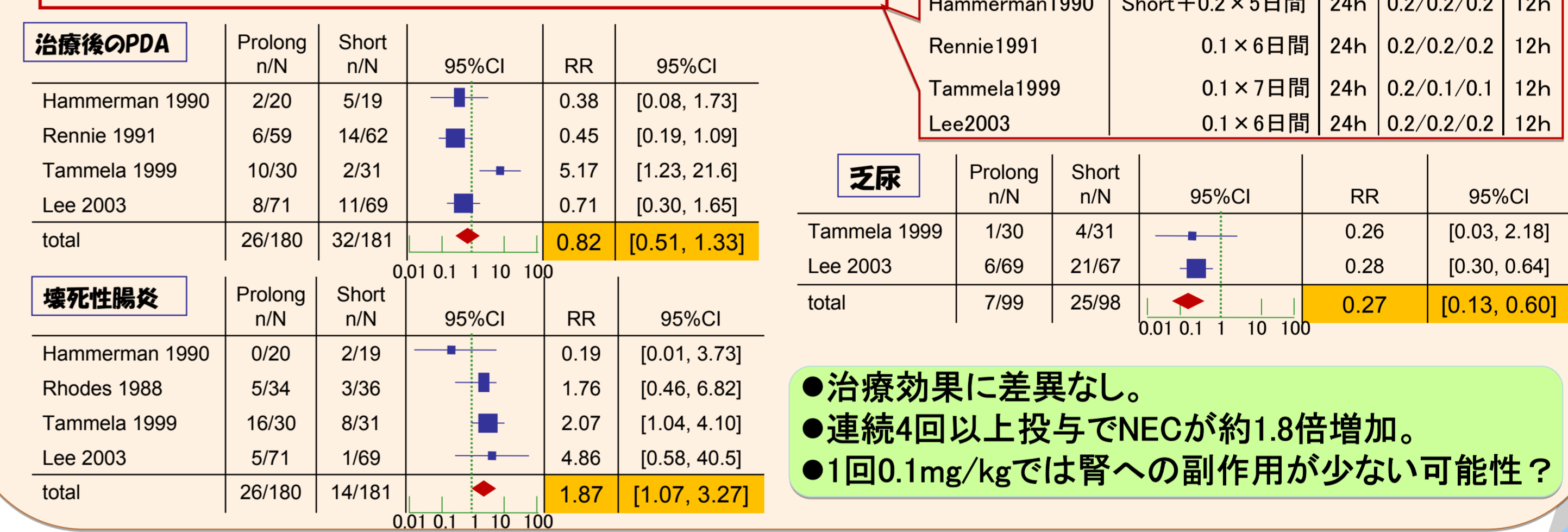
● 36時間持続静注 (0.4mg/kg) VS 急速静注 (0.2/0.1/0.1mg/kgを12-24時間ごと) 《参考文献6》
: 計50症例からなる2つのRCTをメタ解析システマティック・レビュー



- 治療効果に差異なし。
- 副作用に差異はない。(ただし症例数が少ない)
- 急速静注で臓器血流の変化が大きい可能性。

2-⑤ 投与回数

● 1コース4回以上投与 vs 3回以内投与 《参考文献7》
: 計431症例からなる5つのRCTをメタ解析



- 治療効果に差異なし。
- 連続4回以上投与でNECが約1.8倍増加。
- 1回0.1mg/kgでは腎への副作用が少ない可能性？

科学的根拠のまとめ

COX阻害薬

症候性PDAに対する治療薬として科学的根拠のあるCOX阻害薬は、インドメタシンとイブプロフェンである。PDAに対する治療効果は、両薬剤で差異なし。イブプロフェンはインドメタシンより腎への副作用が少ないことから、腎機能が悪い症例において有用になる可能性がある。しかしイブプロフェン予防投与における重篤な有害事象として遷延性肺高血圧症の報告があるため、治療投与においても肺や肺血管へ影響が懸念される。治療投与においては、肺高血圧について検討された研究が少なく、慢性肺疾患については、統計学的有意差には至らなかったがイブプロフェン治療群で頻度が高い可能性が残る。神経学的予後など、長期予後に関する検討もない。現時点では、イブプロフェンがインドメタシンより有用とする科学的根拠は十分ではなく、今後の研究が望まれる。

投与方法

投与時期・投与量・投与経路・投与時間において、科学的根拠のある、より有効な投与方法はみいだせなかった。投与回数については、4回以上の連続投与でも効果・予後に差異はなく、壊死性腸炎が増加した。

科学的根拠から推奨へ

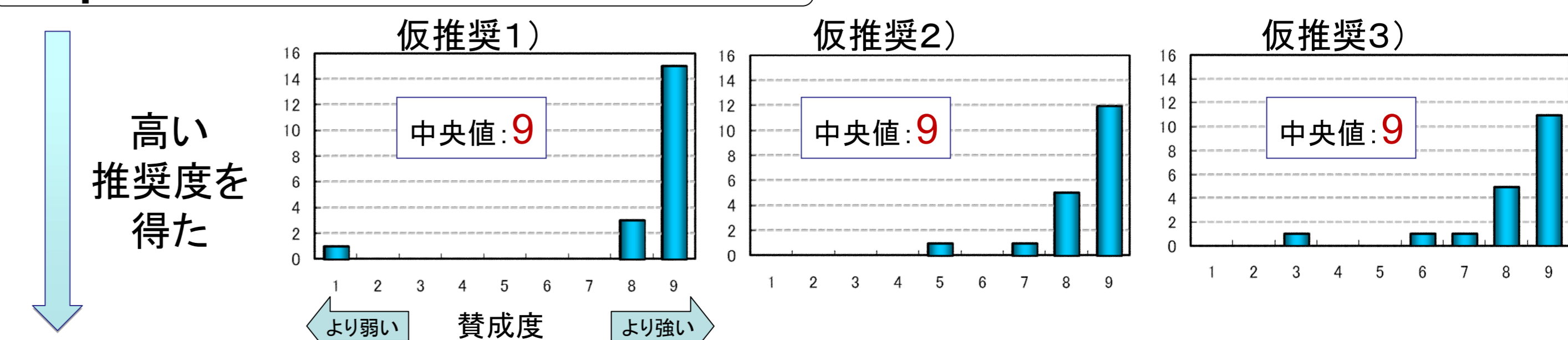
- ▶ 使用薬剤: イブプロフェンの方がより有効とする科学的根拠はなく、保険適応はインドメタシンのみ。その他のCOX阻害薬(メフェナム酸、クリルル)については質の高い科学的根拠なし。
- ▶ 投与量: 静注用インドメタシンの添付文書には生後日齢により0.1-0.25mg/kg/回と記載も多くの研究で1回量0.1-0.2mg/kgを採用。
- ▶ 投与時間: エコー所見のみではあるが、急速静注療法は脳や腎臓の血流が低下する報告あり。
- ▶ 投与回数: 12-24時間間隔で連続4回以上投与しても効果に差異はなく壊死性腸炎が増加。

総意形成

仮推奨

- 1). 症候性未熟児PDAに対する治療薬としてのシクロオキシゲナーゼ阻害薬は、インドメタシンが奨められる。
- 2). 症候性未熟児PDAに対するインドメタシン投与は、0.1-0.2mg/kg/回を12-24時間毎に連続3回までの静脈内投与が奨められる。
- 3). インドメタシン投与において、急速静注は奨められない。

Delphi会議を経て、推奨文は変更せず



最終推奨