

CQ11

カテコラミン(ドパミンとドブタミン)投与は症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン治療の腎副作用の改善と動脈管閉鎖率の上昇に対して有効か？

—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)

長島 達郎、与田 仁志、岡野 恵里香、矢代 健太郎、森 臨太郎、豊島 勝昭

推奨

- ①症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン治療の腎障害の予防や治療の目的でドパミンを一律に投与することは奨められない。(推奨グレードB)
- ②症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン治療の腎障害の予防や治療の目的でドブタミンを一律に投与することは奨められない。(推奨グレードC)
- ③症候性未熟児動脈管開存症の動脈管閉鎖目的でドパミン・ドブタミンを一律に投与することは奨められない。(推奨グレードC)

背景

カテコラミン(ドパミンとドブタミン)投与は症候性未熟児動脈管開存症に対する

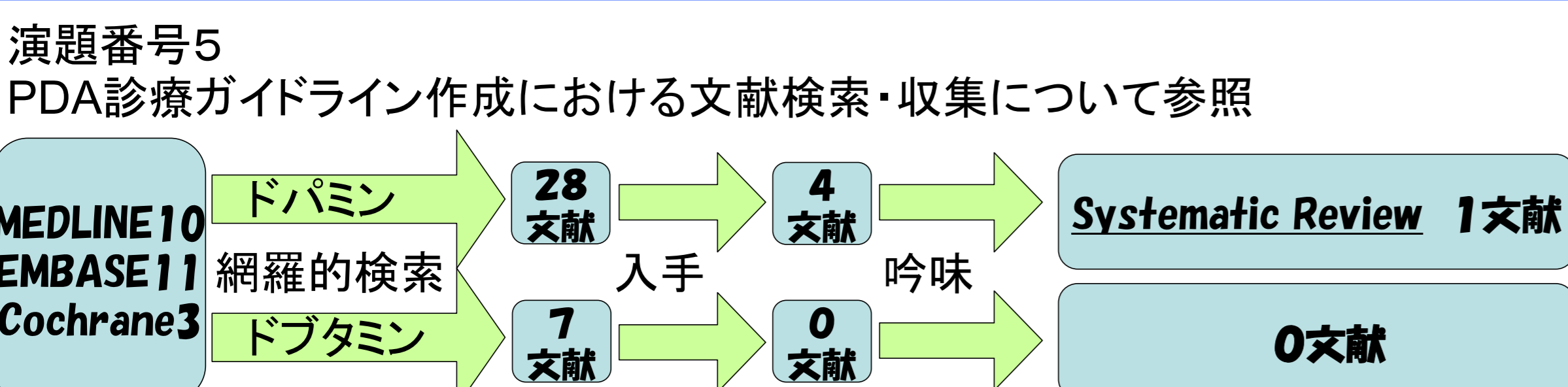
- ・インドメタシン治療の腎副作用の改善
- ・動脈管閉鎖率の上昇

に対して有効かというClinical Question(CQ)を検証する。

科学的根拠のまとめ

このSystematic Reviewでは結論として以下のように記載されている。臨床への示唆:三つのRCTから、ドパミンの使用はインドメタシンで治療された早産児の腎機能障害を予防するという証拠は見つからなかった。研究への示唆:さらなる研究が行われるべきであり、重大なアウトカムが検討されるべきであり、また十分な母集団が検討されるべきである。

科学的根拠の検索



また、このSystematic Reviewでは研究の欠点が以下のように記載されている。

- ①三つのRCTを合わせても75例しか検討されていない小さな規模の研究であること
- ②重大なアウトカムを報告していない

などの理由により、ドパミンの効果を検証するには限られたものである。

科学的根拠の詳細

タイトル (日本語)	インドメタシンで治療した早産児の腎機能障害予防に対するドパミン投与と無治療の間の比較
タイトル (英語)	Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants
著者名	Barrington, K. and Brion, L. P.
雑誌名, 巻:頁	Cochrane.Database.Syst.Rev. 2002 ; (1469-493X (Electronic) eng Journal Article Review 0 (Cardiovascular Agents) 0 (Renal Agents) 51-61-6 (Dopamine) 53-86-1 (Indomethacin) IM 3) : CD003213.
目的	第一目的:早産児へのインドメタシン治療の腎副作用に対して、ドパミン投与に改善効果が認められるかを検証する。ドパミン投与をすることが脳障害、死亡率、動脈管閉鎖失敗率の頻度の上昇がないということも考慮に入れる。 第二目的:ドパミン投与の効果を次の二つのグループにて検証する。①脳室内出血に対するインドメタシン予防投与を受けた患者群②PDAの治療としてインドメタシンが投与された患者群
研究デザイン	ランダム化比較対照試験か準ランダム化比較対照試験
セッティング	33例はスイスの大学こども病院(University Children's Hospital Zurich)、16例はハンガリーの大学病院(Semmelweis University Medical School)、36例はカナダの大学病院2施設(McMaster University Medical Centre, chedoke-McMaster Hospitals, and University of Manitoba)
対象患者	生後一か月以内にPDAの治療目的か、もしくは脳室内出血に対する予防投与でインドメタシンを投与された36週以下の早産児。
暴露要因 (介入・危険因子)	ドパミン投与と無治療の比較。ドパミン投与の開始はインドメタシン治療の前、同時、後のいずれでも対象として考慮された。
主なアウトカム評価 (エンドポイント)	一次アウトカム:退院前の死亡率、Ⅲ度かⅣ度脳室内出血の合併、のう胞性脳質周囲白質軟化症の合併、腎不全(1ml/kg/hr以下の乏尿か、40micromoles/L以上のクレアチニンの上昇) 二次アウトカム:消化管出血の合併、消化管穿孔の合併、壊死性腸炎の合併、脳血流(有効な方法による評価のもと:例 Near Infra-Red Spectroscopy)、心拍出血量(有効な評価方法による:例 ドップラー超音波検査)、尿量と腎機能(クレアチニン値やナトリウム排泄率)、血清サイロキシンの低下(研究介入の一週間以内に-2SD以下)
結果	ドパミン投与は退院前の死亡率、重症脳室内出血の合併、脳質周囲白質軟化症の合併、腎不全などの一次アウトカムを含む重要なアウトカムに対して、結果というものがなかった。脳血流、心拍出血量、消化管合併症、内分泌的障害性の二次アウトカムに対しては、ドパミン投与の効果を検討する十分な研究はなかった。 腎機能:三つの研究に腎機能の二次アウトカムに関してデータが検出された。ドパミン投与はわずかながら尿量増大に関係がある[WMD 0.68ml/kg/hour (95% CI 0.22, 1.14) n=69]。ドパミン投与の効果は血清クレアチニンに対してはなかった[WMD 2.04 micromoles/liter (95% CI -17.90, 21.97) n=59]。ナトリウム排泄率に対してドパミン投与は効果を示さなかった[WMD 0.47% (95% CI -0.74, 1.68) n=69]。Baenzigerらによると乏尿(尿量1ml/kg/hour以下)の頻度はドパミン投与によって影響を受けたことを示さなかった(RR 0.73, CI 0.35, 1.54)。臨床的に重要な腎障害性はどの研究においても報告されていなかった。 動脈管閉鎖:ドパミン投与が動脈管の閉鎖率に影響を及ぼすという証拠はなかった。(RR 1.11, CI 0.56, 2.19)

科学的根拠から推奨へ

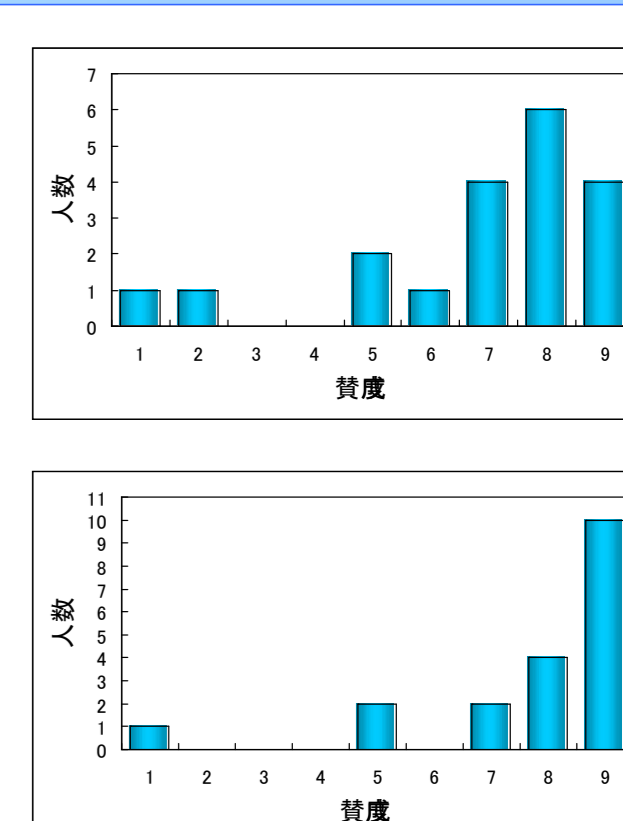
CQ11は科学的根拠が十分でない分野であった。ドパミンのCQに対してのSystematic Review で検討した3件のRCTはいずれも欠点の多いものであった。ドブタミンのCQについて検討されていたRCT研究はなかった。つまり、ドパミンもしくはドブタミンの投与がいいのか悪いのかは、文献上は判断がつかないということである。従って、推奨文は「投与することは奨められない」というよりは、「一律に投与することは奨められない」というように表現した。以下の推奨文が1回目に作成したものである。

【仮推奨18】①早産児へのインドメタシン治療の腎副作用の改善②早産児の動脈管閉鎖率の上昇③動脈管開存症による心不全の改善に対してドパミンをルーチンに投与することは奨められない:①②は推奨グレードB、③は推奨グレードC

【仮推奨19】①早産児へのインドメタシン治療の腎副作用の改善②早産児の動脈管閉鎖率の上昇③動脈管開存症による心不全の改善に対してドブタミンをルーチンに投与することは奨められない:①②③とも推奨グレードC

総意形成

デルフィー会議後の改訂:
1回目のデルフィー会議では仮推奨18と19に対して、共に中央値は8点という評価が得られたが(右図、上が仮推奨18、下が仮推奨19)、概ね次のような意見がパネリストから指摘された。
意見1「③の心不全の改善に対しての表現は変更できないか」
意見2「カテコラミンをルーチンに投与することは駄目なのだろうか」
意見1の改訂:③の「動脈管開存症による心不全に対してカテコラミンの投与は効果があるか」を削除した。もともとカテコラミン投与は心不全の改善が多かれ少なかれ期待出来るものであり、歴史上その目的で使われてきたからである。今回は、「動脈管開存症による心不全」という一節が入ってしまったのが混乱の元で、「動脈管開存症による心不全に対してカテコラミンの投与は効果があるか」という文言に対しては、RCTは見つけられず、推奨文は「動脈管開存症による心不全の改善に対してカテコラミンをルーチンに投与することは奨められない」となってしまった。



意見2の改訂:上述の「科学的根拠から推奨へ」でも述べたが、十分な科学的根拠がないから「奨めることも奨めないことも出来ず、どちらとも言えない」という表現よりも、「ルーチンに投与することは、奨めることが出来ない」という表現を選択した。
【仮推奨18デルフィー1回目後】①症候性動脈管開存症の早産児へのインドメタシン治療の腎副作用の改善。②早産児の動脈管閉鎖率の上昇。という①と②の目的に対してドパミンをルーチンに投与することは、十分な科学的根拠を持っては奨めることが出来ない。①は推奨グレードB、②は推奨グレードC
【仮推奨19デルフィー1回目後】①症候性動脈管開存症の早産児へのインドメタシン治療の腎副作用の改善。②早産児の動脈管閉鎖率の上昇。という①と②の目的に対してドブタミンをルーチンに投与することは、十分な科学的根拠を持っては奨めることが出来ない。①②とも推奨グレードC

J-Prep内での更なる改訂:
第一の改訂:ドパミンに関してのCQの「ドパミン投与は症候性未熟児動脈管開存症に対するインドメタシン治療の腎副作用の改善に対して有効か？」に対する科学的根拠は上述のSystemtativ Reviewが存在していた。ところが、「ドパミン投与は症候性未熟児動脈管開存症に対する動脈管閉鎖率の上昇に対して有効か？」についてと、ドブタミンに対しては、ほぼ科学的根拠が存在しなかった。これに沿って、推奨文を3つに分けた。
第二の改訂:「十分な科学的根拠を持っては」という部分を削除した。
以上により推奨文の最終版が完成した。それが冒頭の推奨文である。これを今後3回目のデルフィー法で審査していただく予定である。

参考文献

Barrington K.
Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. [Review] [32 refs]
Cochrane Database of Systematic Reviews. (3):CD003213, 2002.