

未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬(COX阻害薬)使用中、フロセミドの併用はフロセミドを投与しないことに比べてより効果的か？

—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)

増谷聡、野崎昌俊、森臨太郎、豊島勝昭

推奨

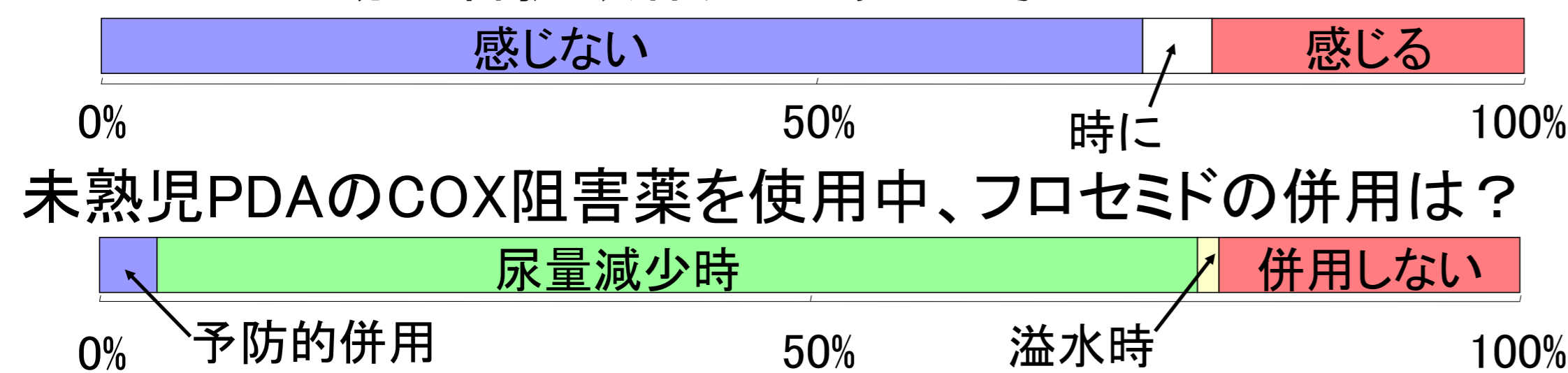
未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、一律のフロセミドの併用は奨められない。 [推奨グレードB]

未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、脱水所見があり、尿素窒素/クレアチニン比がおおよそ20mg/mg以上を示すような症例にはフロセミドは併用すべきでない。 [推奨グレードB]

背景

○未熟児動脈管開存症(PDA)の治療中、フロセミドの併用は、利尿・うっ血軽減・腎機能の改善の期待と、動脈管の閉鎖を妨げるかもしれない懸念^{文献1)}を併せ持ち、フロセミドを投与しないよりも効果的であるかは明らかでない。

○フロセミドへの思いは、施設によりまちまち。
<2007年に施行された全国121施設PDAアンケート調査>、フロセミドの動脈管拡張作用があると考えるか？



科学的根拠のまとめ

○未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、フロセミドの併用はフロセミドを投与しないことに比べてより効果的であるという科学的根拠は乏しい。

○BUN/Cr比が20mg/mg以上の群におけるフロセミドは、尿量は増加するものの、腎機能の改善は示されず、(脱水例が多いと想定されるのに) 有意な体重減少をもたらした。

採用した科学的根拠のlimitation

- 1982,1986, 1997年と古く、年代に開きのある3論文のメタアナリシス。
- この間に、肺サーファクタント補充療法や、PDAの診断・管理における心臓超音波検査など新生児管理法の変化あり。
- 種々の異質性、盲見化・追跡の問題、不十分な対象患者数から、3研究のメタアナリシスには問題多し。→この検討から現在の日本における高いレベルの推奨を得ることは困難。

科学的根拠の検索



参照: 演題番号5 PDA診療ガイドライン 文献検索・収集について

科学的根拠から推奨へ

- フロセミドによるPDAのリスクの増加が、今回の検討で否定されたわけではない。
- フロセミドの作用は、投与量、循環血液量や動脈管の短絡量、血圧、酸塩基平衡、腎機能などさまざまな要因により影響を受ける。従って、フロセミドの併用は、尿量の増加から得られる効果と、諸々のリスクを個々の症例で慎重に判断した上で、投与量についても十分に吟味の上、なされるべきであり、ルーチンの投与は奨められない。
- 特に脱水所見があり、BUN/creatinine比がおおよそ20mg/mg以上を示すような症例には併用すべきでない、と考えられる。

科学的根拠の詳細

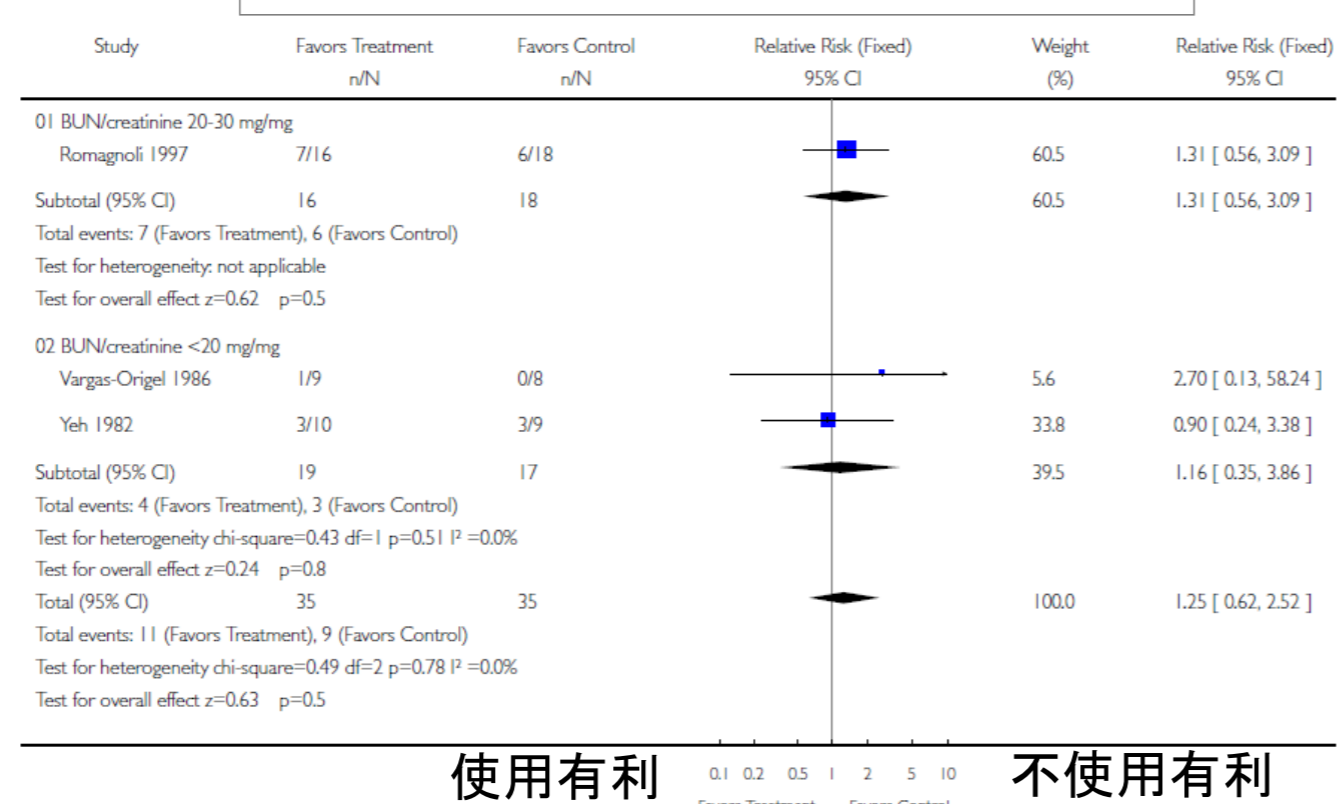
- 最低一回のインドメタシン投与を受けた症候性動脈管開存症を有する早産児70名
- ランダム割付
「インドメタシン+直後のフロセミド1mg/kg投与」と「インドメタシン単独投与」を比較
- 初回インドメタシン投与前のBUN/creatinine比(BUN/Cr比)が「20mg/mg以上」、「20mg/mg未満」に分けての検討。

フロセミド使用の相対危険度 <フォレスト・プロット>

OPDAの閉鎖率

動脈管が閉鎖しないリスクをフロセミド投与が有意に増加させるという根拠は得られず。 ([]は95%CI)

(Relative Risk 1.25 [0.62, 2.52], Risk difference 0.07 [-0.14, +0.28])



○尿量と腎機能

○フロセミドは BUN/Cr比の高低によらず平均尿量を増加。(WMD 1.69 [0.90, 2.48] ml/kg/hr)

○BUN/Cr比が20mg/mg未満の群においてクレアチニンクリアランスをぐくわずかに増加。(WMD 3.3 [0.65, 5.96] ml/min/1.73m²)

○BUN/Cr比が20mg/mg以上の群では有意な変化はみられず。(WMD -0.40 [-2.99, 2.19] ml/min/1.73m²)

○他のアウトカム

○乏尿やNECなどのインドメタシン関連有害事象の頻度や、IVH,PVL, BPDなどのアウトカムについてはデータがないか不十分で検討できず。

○BUN/Cr比が20mg/mg以上の群では体重も検討され、有意な減少あり。(WMD -4.67 [-8.91,-0.43] %)

総意形成

仮推奨文1

- 1) 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、ルーチンのフロセミドの併用は奨められない。
- 2) 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、特に脱水所見があり、尿素窒素/クレアチニン比が20mg/mg以上を示す症例にはフロセミドは併用すべきでない。

第1回デルフィー会議

- 1) 賛成度(中央値8)は高い。「ルーチンの」という表現について検討
- 2) 賛成度(中央値9)は高い。「尿素窒素/クレアチニン比」「20mg/mg以上」の妥当性を検討 →弱い科学的根拠であるのでおおよその目安として提示

仮推奨文2

- 1) 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、一律のフロセミドの併用は奨められない。
- 2) 未熟児動脈管開存症の治療にシクロオキシゲナーゼ阻害薬使用中、脱水所見があり、尿素窒素/クレアチニン比がおおよそ20mg/mg以上を示すような症例にはフロセミドは併用すべきでない。

第2回デルフィー会議

賛成度(中央値9) 賛成度(中央値8) 賛成度は高く、推奨とする。

参考文献

- 1) Green, T.P., et al., *Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome.* N Engl J Med, 1983. 308(13): p. 743-8.
- 2) Brion, L.P. and D.E. Campbell, *Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants.* Cochrane Database Syst Rev, 2001(3): p. CD001148.