

発達薬理・薬物治療研究会雑誌

第3巻 第1号

平成2年10月

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 3 No. 1

October 1990

総 説

動脈管の薬物治療の基礎と臨床	門間 和夫	1
全身性エリテマトーデス治療におけるステロイド治療の効果と限界	市川 陽一	13
第16回発達薬理・薬物治療研究会抄録		
ラット肝における 3-trifluoromethyl- α -ethyl-benzhydrol (Flumecinol)		
の酵素誘導作用に関する研究	越智三起子・他	20
Flavine mononucleotide 共存下における Theophylline, Urate		
のビリルビンの光化学反応に与える影響	伊藤 進・他	22
INH と抗てんかん薬の drug interaction -INH 代謝速度との関係-	東 明正・他	25
イソニアジドとプロカインアミドを用いた pharmacogenetics の研究	猪爪 信夫・他	26
Carbamazepine の体内動態と 10, 11-dihydroxy-		
carbamazepine の血中濃度測定 (予報)	砂押 渉・他	28
Gangliosides 療法時の血清および髄液中 Gangliosides 濃度の検討	泉 達郎・他	30
小児におけるジソピラミドの体内動態	千葉 寛・他	34
乳児期心室中隔欠損に対するジギタリスの急性血行動態的变化	瀬口 正史・他	36
VP-16の細胞内 Cytosine arabinoside 蓄積に及ぼす影響	大久保俊樹・他	41
経口 Fluoropyrimidine 系抗癌剤の Thymidilate synthetase		
活性とヌクレオチドプールへの影響	大井 一弥・他	45
大量メソトレキセート療法での肝機能、腎機能、尿量と		
血清メソトレキセートの薬理動態について	中舘 尚也・他	49
シスプラチンの薬物動態と聴力障害の年齢依存性	村上 正・他	51
生後5ヶ月に見られた Aminophylline によるアレルギー反応	水上 義明・他	54
アセトアミノフェン坐剤の解熱効果	木村 昭彦・他	57
Bartter 症候群に対するメフェナム酸の効果	松浦 信夫・他	61
相補的 DNA オリゴマーによる HIV (Human immunodeficiency virus) の増殖抑制	松倉 誠・他	65
小児患者における Amphotericin B 血中濃度 -特に経口大量投与について-	藤井 淳子・他	66
Aztreonam の乳幼児腸内フローラおよび Vitamin K代謝に及ぼす影響	坂田 宏・他	69
新生児におけるアンピシリン (ABPC) の薬物動態と、ベイズ法の評価	平山 健二・他	73
小児および新生児における Imipenem/Cilastatin sodium の体内動態	佐々木宏和・他	77
発達薬理・薬物治療研究会会則		81
発達薬理・薬物治療研究会雑誌投稿規定		82
編集後記		84

発達薬理誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

発達薬理・薬物治療研究会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

動脈管の薬物治療の基礎と臨床

門 間 和 夫

東京女子医科大学循環器小児科

要 旨

動脈管の薬物治療上の2大特徴は、酸素により収縮する事と、プロスタグランディン、特に PGE により拡張する事である。臨床にはある種の先天性心疾患の新生児に対し、動脈管拡張治療の目的でPGEが用いられ、劇的な効果をもたらす。プロスタグランディン生成抑制剤であるインドメサシンなどの非ステロイド性抗炎症剤は動脈管収縮を生じる。この原理は未熟児動脈管閉存症の治療に用いられる。一方この現象は妊娠婦人が服用して胎児に副作用を生じる。

I. 動脈管の生理学

ヒトを含めて全ての哺乳類は、胎生期には肺は呼吸を行わず、胎盤と臍帯血行を通じて呼吸が行われている。従って胎生期には主肺動脈と下行大動脈の間に太い動脈管が開いており、右室の拍出する血液の大部分(約90%)が動脈管を通り下行大動脈へ流れ、そのかなりの量が胎盤へ流れる¹⁾。出生後肺呼

吸の開始と胎盤・臍帯血行の停止に伴い、肺血管は拡張して肺血流量は増加し、動脈管は生後15時間前後でほぼ閉鎖して、胎生期循環から生後の循環に移行する。胎生期に動脈管が太く開いていることと、出生後に閉じる事は次の2つの機序による。

動脈管壁の平滑筋は酸素により収縮する¹⁾。図1に示す如く、胎生期の動脈管を流れる血液の酸素分圧は低く、18mmHg 前後である。この低い酸素分圧が胎生期の動脈管を拡張させている第一の因子である。生後には肺呼吸の開始に伴い肺血管が拡張し、動脈管を通る血流の方向が逆になり、動脈管に大動脈から60~80mmHg の酸素分圧の血液が流れ、動脈管の収縮が起こる。

胎生期の動脈管が拡張している第二の機序は、動脈管壁で作られるプロスタグランディンE₂ による。ヒトでは主にプロスタグランディンE₂ が作られる。動脈管壁ではプロスタグランディンI₂ も作られるが、その動脈管拡張作用は極く弱い。胎生期には胎盤で多量のプロスタグランディンが作られて胎児の血中に出てくるが、この血中のプロスタグランディンも動脈管の拡張に役立っている。

II. 動脈管の薬理学

動脈管は弾性繊維に富む肺動脈や大動脈と異なり、平滑筋に富む筋性動脈である。動脈管は高濃度のノルアドレナリンやアセチルコリンに対しては収縮する²⁾。しかしこの反応は生理的濃度をはるかにこえた高濃度で生じるだけで、生理的意義は無いと考えられている。

動脈管が酸素により収縮し、低酸素により弛緩する事は in vivo でも in vitro でも実験により確認されている。臨床でもこの現象は認められ、最近ではドブラー心エコー図により確認されている。

プロスタグランディン (PG), 特に PGE の動脈管拡張作用は極めて強力であり、PGE₂ の生理的濃度でその効果が発揮される。PG の動脈管拡張作用

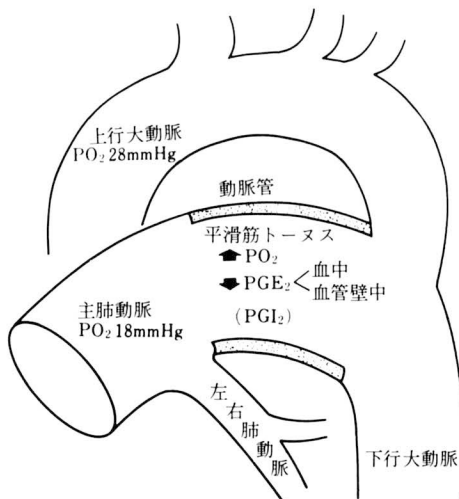


図1 胎生期動脈管の拡張の機序。動脈管の平滑筋に対して酸素 (PO₂) は収縮性に作用し、PGE₂ が拡張性に働き、胎生期の動脈管を開存させている。

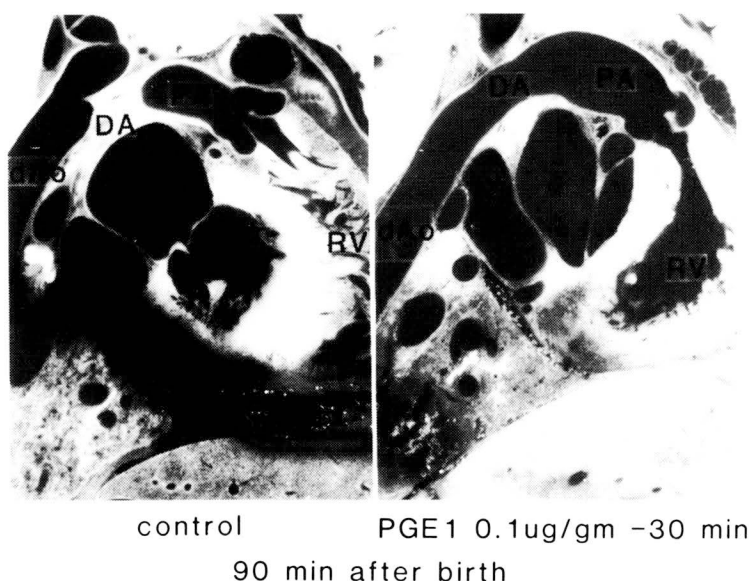


図2 ラット新生仔に対する PGE₁ 皮下注射の動脈管拡張作用。左（対照，生後90分）では動脈管（DA）は閉鎖している。右は生後60分に PGE₁ を皮下注射し，その30分後で，動脈管は太く開いている。いずれも全身急速凍結法で固定後の矢状面断面写真。

DUCTUS DILATING EFFECT OF PROSTAGLANDINS AND THEIR PRECURSORS

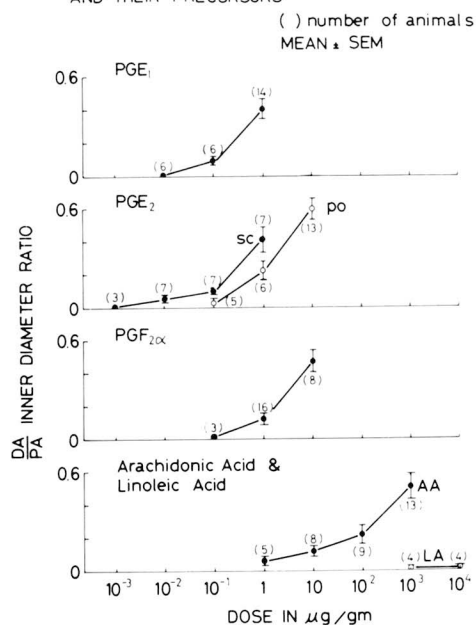


図3 家兎新生仔の動脈管にたいするプロスタグランディンの拡張作用³⁾。投与量と動脈管拡張作用の関係。

を研究する方法としては，サンフランシスコの Rudolph 達，トロントの Olley 達は取り出した羊胎仔動脈管の張力を測定する方法を用いている。私はカリンスカで開発された全身急速凍結法を用いて10年来ラット又は家兎新生仔動脈管の研究を行い，次のような結果を得た。

図2はラットの新生仔を用いて PGE₁ の動脈管作用を調べた実験である。ラットの新生仔の動脈管は生後60分乃至90分で閉鎖する。生後60分で新生仔に PGE₁ を皮下注射すると，その30分後には動脈管が太く開いている（図2右）。

家兎新生仔の収縮した動脈管に対する P G の拡張作用をしらべると，図3に示す如く，その作用は投与量に依存性である。この実験では皮下注射後30分の動脈管内径をしらべている。胎生期には動脈管（DA）と主肺動脈（PA）の内径は等しく，DA/PA比は1.0である。PGE₁ と PGE₂ は同じ程度の動脈管拡張作用を持つ。PGE₂ の経口投与は皮下注射に比べてやや効果が小さい。PGE₂ の経口投与で動脈管拡張が生じる事は，1978年の世界心臓学会でのシンポジウムでの私の発表⁴⁾が世界で最も早く，その

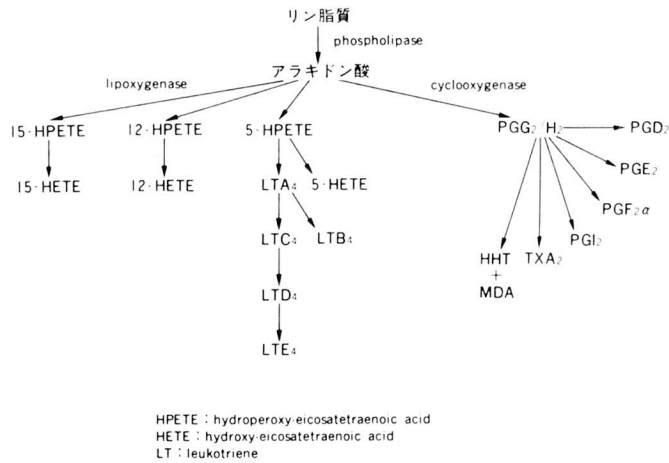


図4 アラキドン酸の代謝経路。

DURATION OF DUCTUS-DILATING EFFECT

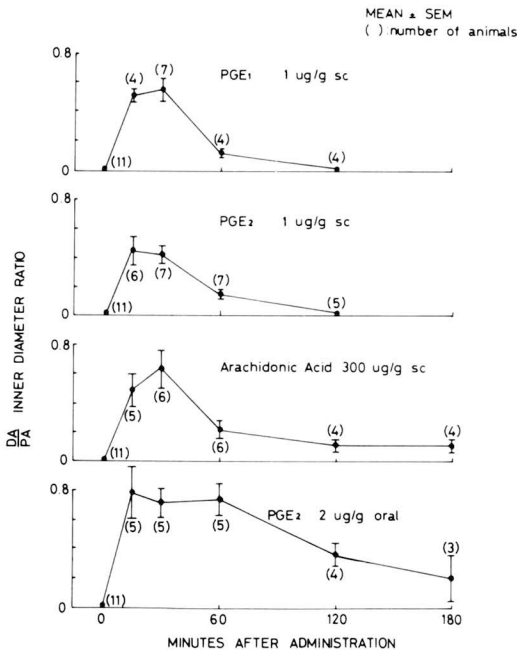


図5 家兔新生仔の動脈管にたいするプロスタグランディンの拡張作用³⁾。投与後の動脈管拡張作用の時間経過。

後臨床例が英国の Silove らにより報告された⁵⁾。

アラキドン酸は図4に示す如くプロスタグランディンの前駆物質である。アラキドン酸の大量投与で

も新生仔動脈管は拡張した。しかしアラキドン酸は空気中の酸素により酸化されやすく、副作用もあり、プロスタグランディンの代わりに使える薬剤ではない。

これらプロスタグランディンの投与後の動脈管拡張の時間経過は図5に示す如くで、皮下注射での効果は15～30分後に最大になり、60分後には小さくなる。PGE₂ 経口投与の効果は2～3時間後にもかなり残っている³⁾。

英国の John Vane はアスピリン、インドメサシンなどの非ステロイド性抗炎症剤の薬理作用がプロスタグランジン生成抑制による事を確かめ、ノーベル賞を受賞した。この作用は図4の cyclooxygenaseの抑制による。アスピリン、インドメサシンを妊娠ラット及び妊娠家兔に投与して、その胎仔の動脈管が収縮する事は Sharpe らによりカロリンスカより報告された⁶⁾。その後イブプロフェンにもその作用が確かめられた。

1981年当時、動脈管収縮作用が実験的に確認されていた抗炎症剤は、以上の3薬剤のみであった。ほかの抗炎症剤については、理論的にその cyclooxygenase抑制作用の故に動脈管収縮作用があるだろうと推定されていた。1981年に私はわが国で広く用いられている抗炎症剤の胎仔動脈管収縮作用を調べ、11月の脈管学会のシンポジウムで発表した。母親が服用した薬剤が胎児の動脈管を収縮する事を示す動

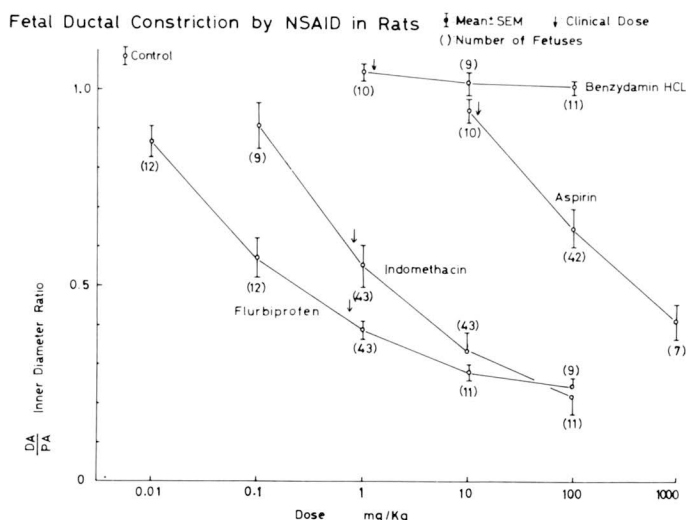


図6 非ステロイド性抗炎症剤によるラット胎仔動脈管収縮。横軸は投与量、縦軸は4時間後の動脈管/主肺動脈内径比。

物実験結果である。これが朝日新聞の1面に報道され、国会で取り上げられ、厚生省が動き出して、私はその後2年間にわが国で発売されている抗炎症剤60種類の研究を行う羽目になった。

この研究では妊娠満期のラットに抗炎症剤を投与

し、4時間後の胎仔動脈管収縮を全身急速凍結法でしらべた。図6に示す如く、おのおのの薬剤について、3～5投与量を調べた。アスピリンは大量投与すれば胎仔動脈管の強い収縮が生じたが、10mg/kg程度の臨床常用量では、胎仔動脈管の収縮はわずか

表1 各種の抗炎症剤臨床常用量の経胎盤性ラット胎仔動脈管収縮作用の強さ

動脈管収縮度	動脈管内径 主肺動脈内径	抗炎症剤
高度	0.4～0.7	フルビプロフェン、ジクロフェナック・Na、クリダナク、インドメサシン、トルメチン、メフェナム酸、スプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、イブプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、フルフェナム酸、グラフェニン、フェノプロフェンCa
中等度	0.7～0.9	スリンダク、ピロキシカム、フェニルブタゾン、サクシブゾン、オキシフェンブタゾン、アザプロバゾン、ケトフェニルブタゾン、クロフェゾン、フェブラゾン、サリチル酸コリン、フルフェナム酸A1、フロクタフェニン、フェンチアザク、チアプロフェン酸、メチアジン酸、ベタメタゾン*
軽度	0.9～1.0	アスピリン、サリチル酸ソーダ*、アスピリンアルミニウム、アスピリンDLリジン*、ペノキサプロフェン、スルピリン、アルクロフェナック、アセトアミノフェン、フェナセチン、アミノピリン、ブセチン、ブコローム、アンチピリン、イソプロビルアンチピリン、ニコチノイルアミドアンチピリン、塩酸チアラミド、ヒドロコルチゾン*、プレドニゾン*、サザピリン
無し	1.0～1.1 (対照: 1.05±0.02)	サリチルアミド、エトキシベンズアミド、サリチル酸アミド、酢酸ナトリウム、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、くえん酸ペリソキサル、メビリゾール、MK-447、ONO-3144、フェニルアセチルグリシンジメチルアミド

経口投与4時間後。*印は皮下注射4時間後。

TIME COURSE OF FETAL DUCTAL CONSTRICTION BY NSAID

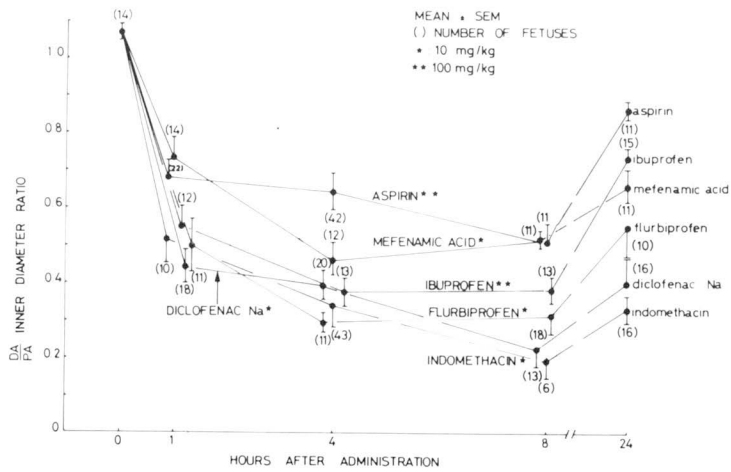
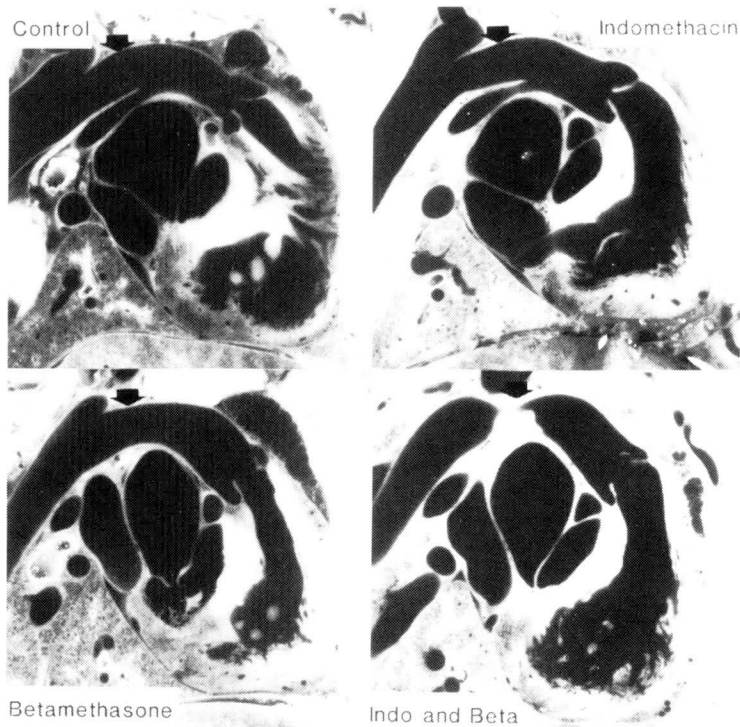


図7 非ステロイド性抗炎症剤によるラット胎仔動脈収縮の時間経過。
横軸は投与後時間、縦軸は動脈管/主肺動脈内径比⁹⁾。



Combined effect of Indomethacin(1 mg/kg) and Betamethasone(1 mg/kg)
4 hours after administration to 21st day pregnant rat.

➡ Ductus Arteriosus

図8 妊娠満期のラットにおけるインドメサシンとベーターメサゾン併用の胎生期動脈収縮増加作用¹¹⁾。

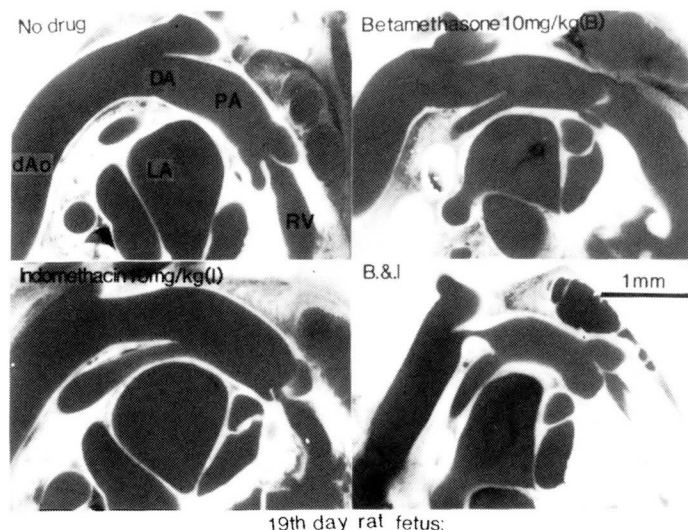


図9 妊娠満期前(19日)のラットにおけるインドメサシンとベーターメサゾン併用の胎生期動脈管収縮増加作用¹¹⁾。

であった。インドメサシンでは臨床常用量(0.5~1 mg/kg)でもかなりの動脈管収縮が生じた。フルルビプロヘンの動脈管収縮作用は更に強力であった。60種の抗炎症剤の動脈管収縮の強さを4段階に分類したのが表1である。なおこれら抗炎症剤を1回投与して後の動脈管収縮は可逆性で、24時間後には収縮は軽度となる(図7)。これらの研究は国際学会で発表され、海外の雑誌に発表されている^{7~9)}。

プレドニゾロン、ベーターメサゾンなど糖質ステロイドホルモンに動脈管収縮作用のある事を私は1980年の世界小児心臓学会に発表し、1981年には論文に発表した¹⁰⁾。ステロイドホルモンの動脈管収縮作用は臨床常用量では軽度である。しかし大量に投与すると胎仔の動脈管はほとんど閉鎖する¹⁰⁾。更に最近の研究では図8と図9に示す如く、ベーターメサゾンとインドメサシンの併用は胎仔動脈管に対して相乗効果を現し、極めて強い収縮を生じる¹¹⁾。

Ⅲ. 動脈管のプロスタグランジン治療^{12, 13)}。

1976年以来或る種の先天性心疾患新生児の治療にプロスタグランジンが用いられてきた(表2)。即ち動脈管が収縮すると重篤化する次の3群の疾患に対してである。

第一には図10に示すような、肺動脈閉鎖を伴う各

表2 プロスタグランジンEによる先天性心疾患新生児治療。

〔方法〕		
PGE ₁	0.02—0.1 μg./kg・分	静脈内注入 動脈内注入
PGE ₂	100—250 μg	1-3時間毎経口投与
〔疾患〕		
Ⅰ群：肺動脈弁閉鎖：純型肺動脈弁閉鎖、高度の肺動脈弁狭窄、ファロー四徴極型、三尖弁閉鎖(Ⅰa型、大血管転位、単心室		
Ⅱ群：完全大血管転位：BAS後完全大血管転位Ⅰ型		
Ⅲ群：左心低形成症 大動脈弁閉鎖		
および大動脈 総肺静脈還流異常兼左室低形成、縮窄：大動脈肺動脈中隔欠損兼大動脈弓離断		

種のチアノーゼ性先天性心疾患である。この場合、肺血流は全て動脈管を経由し、新生児期に動脈管が収縮すると肺血流量が減ってチアノーゼが増加し、死に瀕する。プロスタグランジンを投与して動脈管が開くと、チアノーゼは軽快し、動脈血PO₂は上昇し、状態が落ち着くので、electiveに手術を行う事が出来る。図11にその1例の臨床経過を示す。最

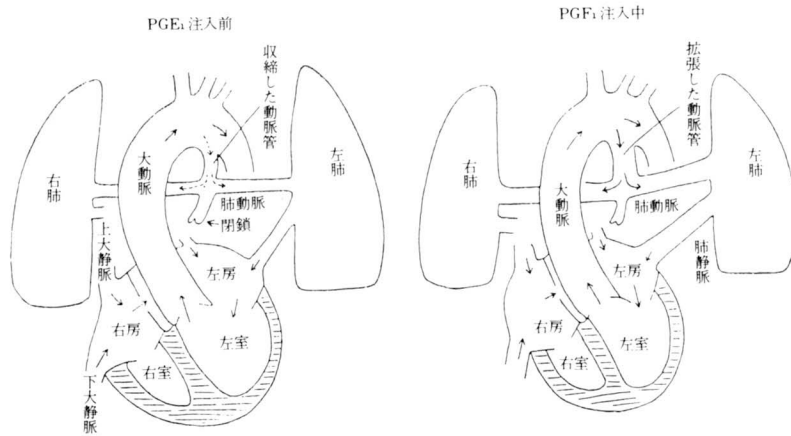


図10 純型肺動脈閉鎖症の血行動態模式図。

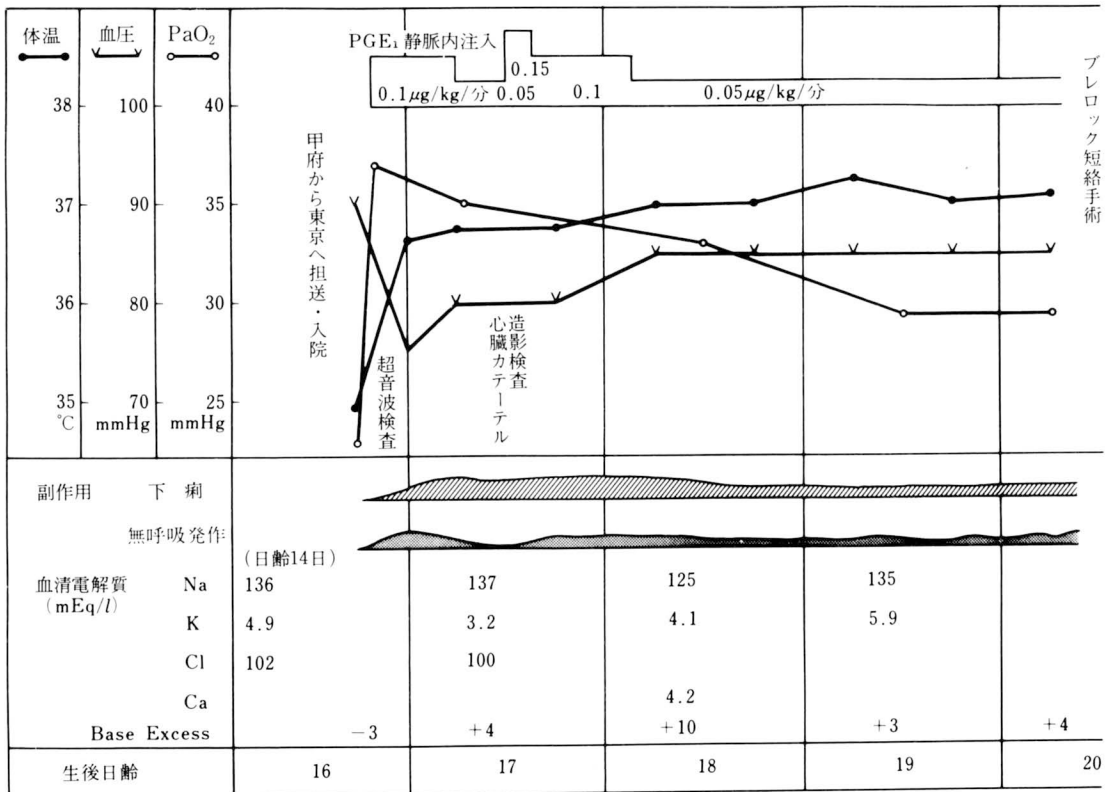


図11 プロスタグランジン E₁ による治療例の臨床経過。

近のこの種の外科手術成績の向上は目覚ましいが、その成績向上の第一の理由は、手術前のプロスタグランジン治療である。プロスタグランジンとし

ては従来 PGE₁ が静脈内持続注入用に、PGE₂ が経口投与用に用いられてきた。最近開発・発売されたりポ PGE₁ は PGE₁ を脂肪粒子に入れた製剤で

あるが、従来の PGE_1 の1/10程度の少量で有効であり(図12)、かつ無呼吸発作などの副作用も少ないので、使いやすい。

第二には完全大血管転位症、特に心室中隔欠損の無いⅠ型である。この疾患では新生児期に動脈管が開いているとチアノーゼが軽く、動脈管が閉じるとチアノーゼが増加する。図13左には本症の新生児の右室造影で太い動脈管が造影されている。本症の新生児でチアノーゼが強い場合には、 PGE_1 を注入して動脈管を拡張する事により、チアノーゼが軽快し、手術可能な病院へ送る事が出来る。

第三には大動脈弁閉鎖など左室低形成症候群、大動脈弓離断症、大動脈縮窄複合などである。この場

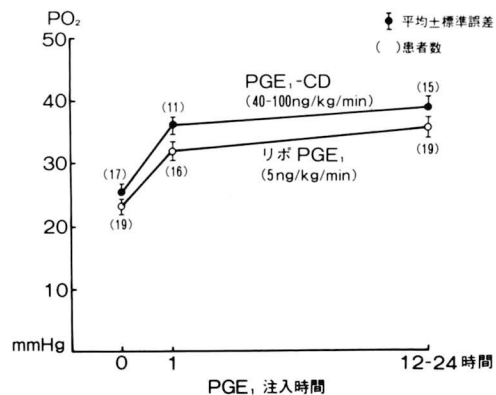


図12 各種の肺動脈閉鎖を伴う先天性疾患新生児における PGE_1 の効果。リポ PGE_1 は従来の PGE_1 の1/10の量で同じ程度の動脈血 PO_2 の上昇をもたらした。

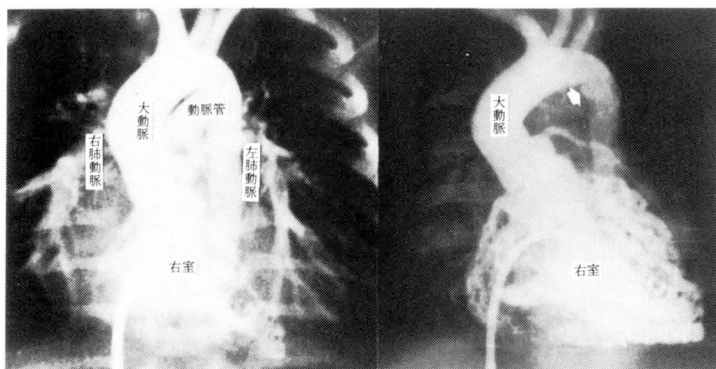


図13 完全大血管転位症Ⅰ型の右室造影正面像。生後2日(左)では太い動脈管が開存していたが、生後9か月(右)では動脈管は閉鎖していた。

合には動脈管を通じて体血流量の全て、または一部が供給されている。生後の動脈管収縮は強い心不全をもたらし、ショックとなる。この場合にはプロスタグランジン注入により動脈管が開くと、心不全が改善する。大動脈弓離断症では下肢の血流が回復し、下肢の血圧が上がり、上肢との血圧の差が小さくなる(図14)。大動脈弁閉鎖では上肢と下肢の血圧が上がり、利尿がつく。

PGE_1 の投与方法は末梢静脈より持続注入を行う。投与量は PGE_1 -CD (従来の PGE_1) なら50~100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で始める。Lipo- PGE_1 なら5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で始める。効果は30分~1時間で現れる。効果が充分現れたら、投与量を1/2~1/4に減量出来る。 PGE_1 投与により無呼吸発作、下痢、発熱、その他

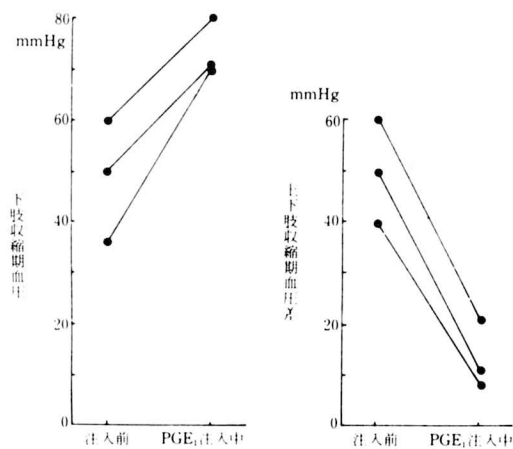


図14 大動脈弓離断症の新生児の PGE_1 注入前後の下肢収縮期血圧および上肢一下肢血圧差。

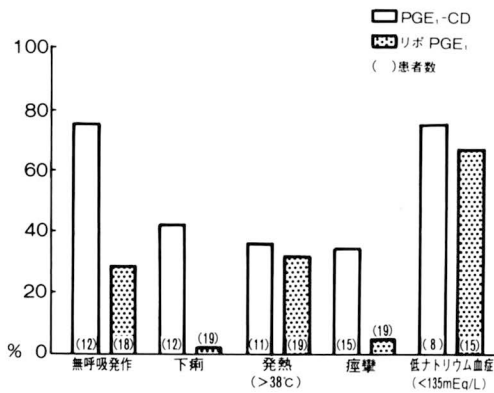


図15 プロスタグランジン治療の副作用。リボ PGE₁ は従来の PGE₁ より副作用が少ない。

の副作用が現れる (図15)。プロスタグランジン投与を数か月続けると長管骨の骨膜が肥厚するが、中止すれば、この肥厚も無くなる (図16)¹⁴⁾。

IV. 動脈管の抗炎症剤による収縮。

実験的に各種の抗炎症剤に経胎盤性の胎生期動脈管収縮作用が証明されるが、この事は臨床的に2つの意味がある。

第一には妊娠した婦人がこれらの薬剤を服用すると胎児の動脈管が収縮して、胎児に副作用を生じる事である。この胎児の動脈管収縮は可逆性であるが、分娩直前に服用すると、肺血管収縮を生じて、新生



図16 プロスタグランジン E₁ 長期使用による大腿骨骨膜肥厚。症例は三尖弁閉鎖で生後5ヶ月間 PGE₁ を投与され、左のレントゲン写真のような骨膜肥厚を生じた。その後短絡手術を行い PGE₁ を中止し、2歳では右のように正常になった。

児肺高血圧持続症を生じる¹⁵⁾。また胎児動脈管の収縮が高度の場合には心不全が生じる事が実験で確かめられている¹⁶⁾。

第二には未熟児動脈管開存症の治療への応用である。既にインドメサシンが広くこの目的で用いられ

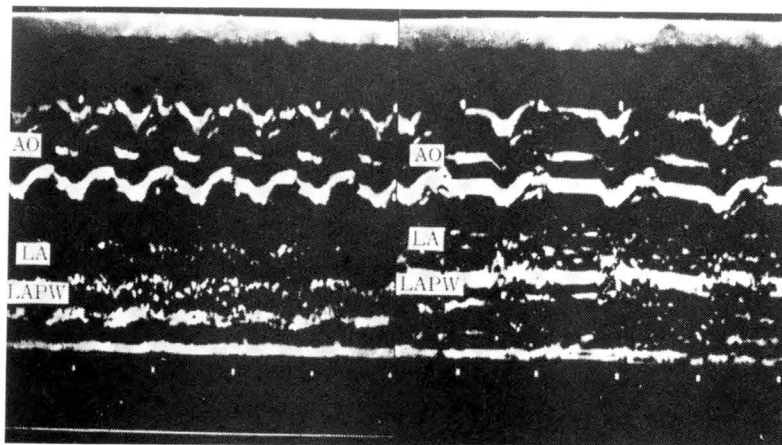


図17 未熟児動脈管開存症の心エコー図。動脈管が開いている間は左のように左房 (LA) が大きい。インドメサシン投与後 (右) には動脈管が閉鎖して左房の拡大が無くなる。

ている(図17)。私の研究ではインドメサシン以外に10種以上、強力な動脈管収縮作用のある抗炎症剤が確認されており¹⁷⁾、それをもとに藤原教授が始められて以来メフェナム酸が広く用いられている。

インドメサシンは未熟児では代謝が遅く、その生物学的半減期は20時間以上に延長している。またインドメサシンには未熟児の腎血流量を低下させ、尿量を低下させる副作用がある。従ってその投与に当たっては、クレアチニン血中濃度が正常である事を確かめる。投与量は0.2~0.3mg/mg を経口投与する。効果の無い場合には8~12時間毎に2~3回投与する。

〈文 献〉

1. Rudolph A M. Congenital Diseases of the Heart, Year Book, Chicago, 1974. p.168—184.
2. 門間和夫, 上村茂. 動脈管収縮の研究. 心臓 1979; 11: 146—152.
3. Momma K, Uemura S, Nishihara S, Ota Y. Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandins and prostaglandin's precursors. *Pediatr Res* 1980; 14: 1074—1077.
4. Momma K. The effect of prostaglandins and their inhibitors on the ductus arteriosus in animal model. *Proceedings of the World Congress of Cardiology*, Tokyo, 1978; p.715—717.
5. Silove ED, Coe JY, Shin MF, Brunt JD, Page AGF, Singh SP. Oral prostaglandin E₂ in ductus dependent pulmonary circulation. *Circulation* 1981; 63: 682—688.
6. Sharpe GL, Bertil T, Larson KS. Studies on closure of the ductus arteriosus. XI. Ductus closure in utero by a prostaglandin synthetase inhibitor. *Prostaglandins* 1974; 8: 363—368.
7. Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal antiinflammatory drugs. *Prostaglandins* 1983; 26: 631—643.
8. Momma K, Hagiwara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal antiinflammatory drugs. Study of additional 34 drugs. *Prostaglandins* 1983; 26: 631—643.
9. Momma K, Takeuchi H, Hagiwara H. Pharmacological constriction of the ductus arteriosus and the ductus venosus in fetal rats. In Nora JJ and Takao A (eds): *Congenital Heart Disease: Causes and Proceedings*. Futura, New York, 1984; p.313—327.
10. Momma K, Nishihara S, Ota Y. Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. *Pediatr Res* 1981; 15: 19—21.
11. Momma K, Takao A. Increased constriction of the ductus arteriosus with combined administration of indomethacin and betamethasone in fetal rats. *Pediatr Res* 1989; 25: 69—75.
12. Momma K. Ductus arteriosus and cardiovascular system in the neonate. In Curtis-Prior PB (ed): *Prostaglandins*, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1988; p.476—489.
13. 門間和夫. プロスタグランディンの最近の臨床. 小児科・動脈管. 現代医療編集委員会編, プロスタグランディンの新しい展開. 現代医療社, 東京. 1983; p.401—419.
14. Momma K, Takao A, Sone K, Tashiro M. Prostaglandin E₁ treatment of ductus-dependent infants with congenital heart disease. *International Angiology* 1984; 3 (supplement): 33—38.
15. Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation and fetal circulation. In Heymann MA (ed): *Prostaglandins in the Perinatal Period*. Grune & Stratton, New York, 1980; p.35—44.
16. Momma K, Takao A. Right ventricular concentric hypertrophy and left ventricular

dilatation by ductal constriction in fetal rats. Circ Res 1989 ; 64 : 1137—1146.

プロスタグランディン, 周産期医学 1986 ; 16 : 1039—1042.

17. 門間和夫. 未熟児動脈管開存症の薬物治療と

連絡先: ☎162 東京都新宿区河田町8番1号
東京女子医科大学日本心臓血圧研究所
循環器小児科 門間 和夫

全身性エリテマトーデス治療における ステロイド治療の効果と限界

市 川 陽 一
慶應義塾大学医学部内科

はじめに

全身性エリテマトーデス（SLE）の治療において、最も重要な位置を占めるのは、ステロイドであることはいうまでもない。しかし、その治療効果には一定の限界がある。さらに、ステロイド療法においては、副作用を常に考慮する必要がある。

そこで、SLE症例におけるステロイド療法の意義について、その効果と限界を中心に検討することを目的とした。

I. SLEの予後と死因

全身性エリテマトーデス（以下 SLE と略す）の生命予後が近年改善していることは多くの報告が一致している。

しかし、1981年に厚生省膠原病治療調査研究班で行われた調査によると、10年生存率は67.2%と決して満足できる成績ではなかった。

表1は厚生省自己免疫疾患調査研究班で行われた

表1 SLEの直接死因

感 染	74 (39.4)
脳血管障害	22 (10.4)
中枢神経系ループス*	19 (9.0)
腎 不 全*	19 (9.0)
心 疾 患	15 (7.1)
消化管出血, 穿孔	15 (7.1)
自 殺	12 (5.7)
肺 病 変*	10 (4.7)
肺性心, 心タンポナーデ*	10 (4.7)
悪 性 腫 瘍	6 (2.8)
そ の 他	10 (4.7)
計	212 (100)

* SLE 個々の病変

数字は例数, () 内はパーセント

(厚生省自己免疫疾患調査研究班, 1984)

主要（直接）死因に関する調査成績を示したものである¹⁾。SLE固有の病変によるものは腎不全および中枢神経障害がもっとも多く、おのおの全死亡例の9%を占め、その他間質性肺臓炎を主とする肺病変、肺高血圧症などがあった。一方、SLE以外の病変、疾患が主要死因となったものは全体の72.6%を占めていた。感染症が34.9%ともっとも多く、次いで脳血管障害10.4%、心疾患 7.1%などがあった。しかし、SLE以外の病変が主要死因となった症例においても、その誘因として SLE 固有の病変が重要な位置を占めていることが判明した。すなわち、感染症が主要死因となった74例中の58%では、腎不全、ネフローゼ症候群、中枢神経障害など重篤なSLE固有の病変がその誘因となっていた。

一方、教室のSLE347症例の生命予後を、生命表法によって分析したところ、5年生存率は72%であった。この生命予後を決定する因子を明らかにするため、重回帰分析と生命表法による分析を組み合わせた COX 重回帰生命表法によって SLE の予後に関与する諸因子の分析を行った²⁾。その結果、臨床症状、検査所見などのうち、有意に生命予後に関連している4因子が抽出された（表2）。すなわち、尿蛋白（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群）、中枢神経

表2 SLEの予後因子Cox重回帰生命表法による分析

予後因子、	相対危険率*		各因子の 有意水準
	有	無	
持部性蛋白尿	1.54	0.66	P=0.0000
ネフローゼ	3.62		
中枢神経障害	2.82	0.85	P=0.0001
レイノー現象	1.60	0.65	P=0.0018
20歳未満	1.89	0.88	P=0.0146

* 全症例の危険率の平均を1とする。

予測モデル: P=0.0000, R=0.249

障害（精神症状あるいは全身痙攣）、レイノー現象、20才未満の年齢であった。全症例の死亡の危険率の平均を1としたとき、持続性蛋白尿を呈する症例の危険率（予後）はその1.54倍悪く、ネフローゼ症候群の症例は3.62倍悪い。逆に尿蛋白陰性例は、0.66倍と全症例の平均より予後の良いことを示している。中枢神経症状、レイノー現象の有無に関しても同様である。すなわち、腎障害および中枢神経障害が、SLE治療上重要な位置を占めているといえよう。

II. ステロイド投与量と治療効果

ループス腎炎の治療は生命維持に重要な腎における病変の進行を阻止、あるいは抑制することが目的となる。発熱、関節痛などの臨床的活動性は、prednisolone 30mg/日以下の投与量で十分抑制されるが、腎症状の改善には、持続性タンパク尿を呈する症例で40mg/日以上、ネフローゼ症候群の症例で50mg/日以上を必要とする。さらに急速に増悪しつつある腎機能を改善するためには、60mg/日以上を必要とする。腎症状の改善に大量のステロイド量が必要とする理由は明らかでない。しかも興味深いことに、腎機能が急速に増悪する症例に対しては、徐々に悪化する症例より有効なことが多い。血清クレアチニン（Cr）濃度の上昇したSLE症例で、糸球体濾過量（GFR）と比例するとされている血清Cr

の逆数を経過を追ってプロットし、最小自乗法によって直線回帰した。この直線の傾斜はGFRの悪化速度を示すが、傾きが0.1dl/mg/月（尿中Crが1g/日のとき、GFRが7ml/月ずつ減少するのに対応）以上の急速悪化時にprednisolone 60mg/日以上的大量投与を行えば、その大部分で血清Crの改善が認められた。これに対して、1/Crの傾斜が0.1未満の場合、あるいは、0.1以上でもprednisolone 60mg/日未満の投与症例では、改善のない症例が多かった。図1は1/Crが0.1以上の症例で、実線の60mg/日以上投与群と点線の60mg/日未満投与群の血清Cr濃度の推移を示したものである。前者では血清Crの低下する傾向が認められたが、後者では腎不全にいたる症例が多かった³⁾。

パルス療法はmethylprednisolone（メドロール）1gを1時間以上かけて点滴静注し、これを3日間繰り返すのを1クールとし、その後prednisolone 40～60mg/日を後療法として投与する。ループス腎炎に対する有効性については世界的にも十分な対照試験がない。

厚生省膠原病治療研究班で行われた対照試験も両群で33例と少数であるため最終的な結論を下すことはできなかった。しかし、尿タンパク量の減少、ネフローゼ症候群からの離脱において、パルス群が対照群と比べて優れている傾向が認められた。また、パルス療法後6ヶ月間に認められた副作用は対照群と比べて差がなかった。

器質的精神病は精神症状に加え、見当識、記憶、計算能力の障害を呈するもので、他のSLEの活動性を伴うことが多い。Prednisolone 60～80mg/日を投与し、効果が明らかでなければ、1～2日ごとに50%ずつ増量する。しかし、有効量に達するまで1週間以上を要することがある。そこでパルス療法が行われて著効を呈することが少なくない。図2は、全身痙攣に引き続き昏睡状態、高熱を呈したいわゆるループスクリーゼの症例である。パルス療法後、3日目より意識状態改善し、10日後には意識清明となった。

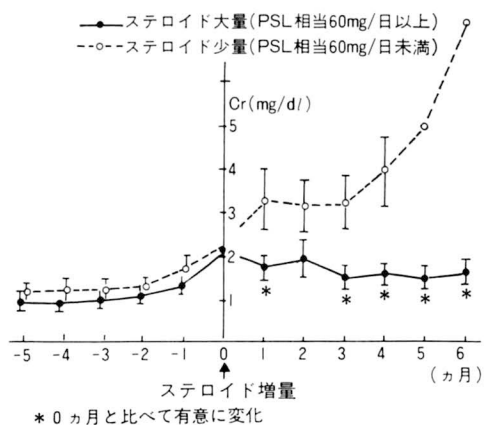


図1 ループス腎炎の血清クレアチニン値急速上昇（1/Crの傾斜 ≥ 0.1 dl/mg・月）に対するステロイド療法の効果。

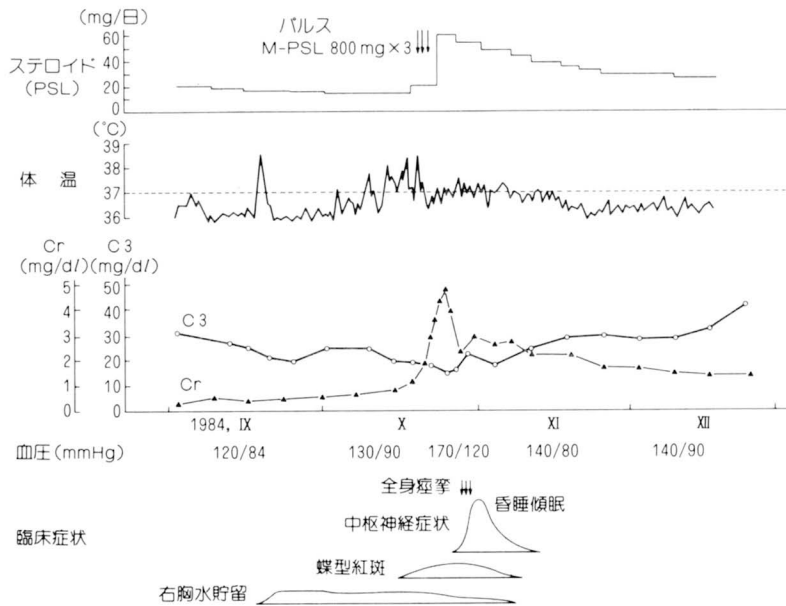


図2 SLEの中樞神経障害に対するパルス療法の効果。

Ⅲ. ステロイド療法の限界と免疫抑制剤

図3は、ループス腎炎に対するステロイド療法の効果を示したものである。尿蛋白量に対する治療効果もあるが、ここでは腎機能の推移を中心に示した。中段に血清クレアチニン濃度 (Cr)，下段に Cr の逆数をプロットしている。1/Crは、ほぼ GFR と比

例する。腎炎増悪時にはMitchらの報告しているごとく、1/Crは直線的に低下するが⁴⁾、ステロイドの増量によって1/Crの上昇、改善が認められた。1979年および1982年の2回の増悪時は、1/Crの傾斜が0.1dl/mg/月以上と腎機能悪化が進行したが、ステロイド大量投与の効果は明らかであった。しかし、

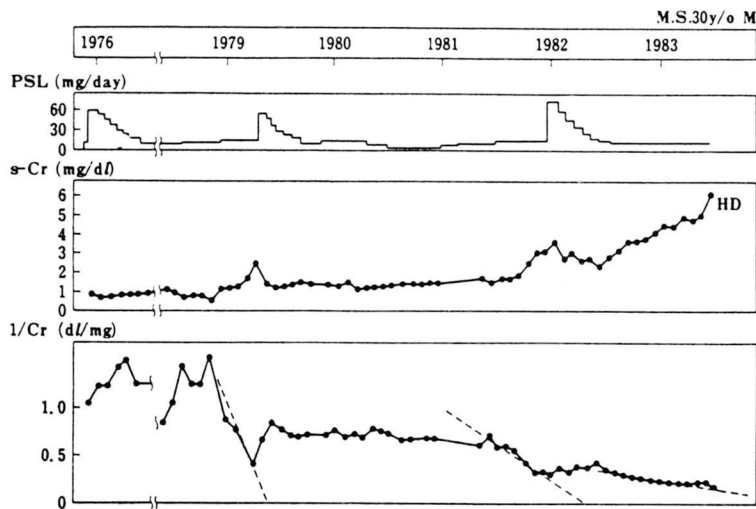


図3 ループス腎炎のステロイド療法と血清クレアチニン濃度 (s-Cr) およびその逆数 (1-Cr) の推移

1983年の徐々に進行 (1/Cr の傾斜0.1以下) した腎機能の悪化は、ステロイド投与の効果がないことから、結局、発病7年後に血液透析に移行した。

すなわち、教室の成績では、1/Cr の傾斜が0.1以上の14例に prednisolone 60mg/日 以上の投与を行ったところ、10例で血清 Cr の改善をみたが、0.1以下の徐々に腎不全の進行する例では6例中1例で改善したのみであった。また、1/Cr の傾斜は腎炎の増悪をくり返す度になだらかなる傾向が認められ、最終的にステロイド不応性となるものが多かった。

以上の成績は、ループス腎炎に対してステロイド療法は有効であるが、その効果に一定の限界の存在することを示している。

Balow らは、びまん性増殖性ループス腎炎を中心としたループス腎炎患者に18ヶ月以上、中央値44ヶ月の間隔をあけて腎生検をくり返した⁵⁾。腎組織所見は、白血球浸潤、フィブリノイド壊死などの活動性を表す所見、および糸球体硬化、線維性半月体形成、尿細管萎縮、間質の線維化などの硬化性病変に分けて半定量的に測定し、後者はchronicity index (慢性化指数) と名付けた。くり返した腎生検所見を比較したところ、ステロイド大量投与を行った群では、chronicity index が経過と共に急速に増加したのに対し、免疫抑制剤を使用した症例では、その増加は明らかでなかった

前述の症例 (図1) を始めとして、ループス腎炎が経過とともにステロイド不応性となるのは、このような組織所見と対応するものと考えられる。

Azathioprine (AZ) の効果を明らかにするため、現在までに多くの二重盲検対照試験がおこなわれてきた。しかし、その有用性について必ずしも一致しないのは、ループス腎炎の多様性に比べて、対象症例数が十分でなかったためと考えられる。そこで、Felson らは、現在までに報告された AZ および cyclosporine (CY) 治療の対照試験の250例を集計した。その結果、ステロイド単独投与群と比べ、腎機能悪化率は免疫抑制剤使用群が有意に低く、全死亡率を優れている傾向があった⁶⁾。

一方、多数のループス腎炎症例について検討した厚生省自己免疫疾患調査研究班協同研究のまとめを表3、4に示した⁷⁾。この研究はループス腎炎に対

表3 ループス腎炎のAZ療法

	低投与量 ≤50mg/日 (92例)	高投与量 ≥75mg/日 (72例)
血清 Cr の変化 (mg/dl)	0.11+0.89	-0.12+0.67 *
血清 C3 の変化 (mg/dl)	1.3+28.6	8.2+25.2 *
尿中蛋白 (g/day)	-0.8+1.9	-1.1+3.5

* p < 0.05 (群間)

表4 ループス腎炎のCY療法

	低投与量 ≤50mg/日 (37例)	高投与量 ≥75mg/日 (12例)
血清 Cr の変化 (mg/dl)	-0.6+0.27	-0.21+0.32 *
血清 C3 の変化 (mg/dl)	27.9+28.2	21.9+31.7
尿中蛋白 (g/day)	-4.0+6.9	-0.8+6.9

* p < 0.05 (群間)

する平均2年間の免疫抑制剤療法の効果をレトロスペクティブに検討したものである。その結果、AZ、CYとも50mg/日 以下と比較し、75mg/日 以上の投与群が、有意に優れていた。

以上の成績はループス腎炎に対するステロイド療法の限界を補うものとして、免疫抑制剤を考慮すべきことを示しているといえよう。

IV. 副作用と対策

SLE治療上の問題としてステロイドの副作用がある。最近の症例76例を集めて、延べ3261患者・月に認められた副作用をみると、感染症は46%の症例に、その他糖尿病、心筋梗塞、無菌性骨壊死は3.9%、消化性潰瘍、病的骨折 2.6%があった。(表5)

もっとも頻度の高かった感染症についてステロイドの投与量との関係をみた。(表6)

表5 SLE患者の合併症の頻度

対 象	76症例	3,261患者・月
感 染 症	35 (46.1%)	121 (3.7%)
糖 尿 病	3 (3.9%)	61 (1.9%)
心 筋 梗 塞	3 (3.9%)	5 (0.2%)
無菌性骨壊死	3 (3.9%)	5 (0.2%)
消化性潰瘍	2 (2.6%)	3 (0.1%)
病的骨折	2 (2.6%)	2 (0.1%)

表6 SLEにおけるステロイド投与量と感染症の頻度

	月間最大ステロイド投与量 (mgPSL/日)			
	0~19	20~39	40~59	60以上
観 察 患 者 月 (人・月)	2885	258	68	48
感染症の頻度 (1/100人・月)				
一般細菌	0.5	0.8	4.4*	8.3**
結核菌	0.0	1.6**	0.0	8.3**
真菌	0.03	0.8	4.4**	2.1
ウイルス†	0.3	1.2	5.9**	2.1
計	0.83	4.4	14.7	20.8

ステロイドはプレドニゾン (PSL) 換算量。

†: 上気道感染症以外のウイルス感染症。

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (ボン・フェローニ補正)。

表6は100人・月の観察中に何回感染症が発症したかを示している。

ステロイドを prednisolone 換算19mg以下では、一般細菌、結核菌、その他を合計して0.83、すなわち、100ヶ月観察して1回弱の感染が起こることを示している。この頻度は、ステロイド量とともに増加した。40mgを超えると100ヶ月の観察中に約15回起こる。さらに60mg以上の投与では20%が感染症に罹患することを示している。

確かにステロイド治療の効果は、投与量が多い程大きいのは前述の通りである。しかし重篤な副作用である感染症をみても、明らかに、用量依存性に罹患頻度が増加していた。すなわち、ステロイド投与量の決定にあたって、効果のみならず、副作用の危険性を同時に考慮することの重要性を示すといえよう。

感染症も含め、ステロイドの副作用は、早期発見、早期治療が対応の原則である。しかし、ステロイド骨粗鬆症に関して、治療とともに予防もまた可能と考えられる成績を得た。

ステロイド骨粗鬆症の発症機序は、次の様に理解される。すなわち、ステロイドは直接的に骨芽細胞の機能を抑制し、骨形成を低下させる。一方、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の産生低下および腸管に対する直接作用によって腸管のカルシウム吸収を抑制する。また腎尿細管に働いて尿中カルシウム排泄量を増加させる。これらの作用は体内カルシウムの欠乏状態、したがって一時的な血中カルシウム濃度の低下を来す。これが副甲状腺ホルモンの分泌亢進、すなわち二次性副甲状腺機能亢進症を来し、骨吸収を促進する。結局これらの骨形成低下および骨吸収亢進がステロイド骨粗鬆症を来すものと考えられる。(図4)

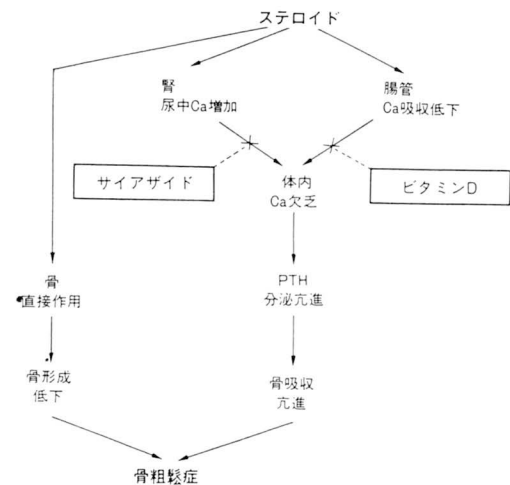


図4 ステロイド骨粗鬆症の発症機序。

×印は治療により、発症機序を阻止する部位を示した。

したがって、ステロイド骨粗鬆症の治療としては、体内カルシウム欠乏による副甲状腺機能亢進症を是正すること、およびステロイドの骨形成に対する抑制作用を是正することである。残念ながら後者に関する治療法は確立していないが、前者の治療のみでもステロイド骨粗鬆症の改善を期待できる。すなわ

ち活性型ビタミンD投与によって、腸管のカルシウム吸収を改善し、またサイアザイド投与によって尿中カルシウム排泄量を減少させるものである。

教室では、ステロイド剤服用中のSLEを中心とした膠原病患者を3群に分け、特に骨粗鬆症の治療を行わない対照群、 $1\alpha\text{OH}$ ビタミンD $0.75\mu\text{g}/\text{日}$ および乳酸カルシウム $3.0\text{g}/\text{日}$ の投与群、およびこれらの2剤にサイアザイド利尿剤、トリクロールメケアジド（フルイトラン®） $4\text{mg}/\text{日}$ を併用した群とした。

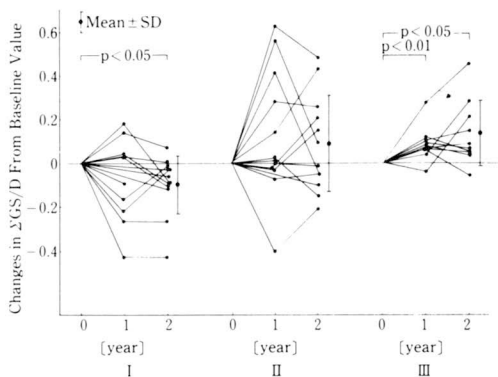


図5 MD法によって測定した骨密度（ $\Sigma\text{GS}/\text{D}$ ）の1年後、および2年後の変化量。

I：非治療群，II：治療群（ $1\alpha\text{-D}_3$ ＋乳酸カルシウム），III：治療群（ $1\alpha\text{-D}_3$ ＋乳酸カルシウム＋サイアザイド）。

図5はMD法で測定した骨密度、 $\Sigma\text{GS}/\text{D}$ の2年間にわたる推移を示したものである。特に治療を行わなかった対照群では、2年間で有意の骨量減少が認められた。しかし、ビタミンDとカルシウムの投与群では増加傾向があり、さらにサイアザイドを投与した3剤併用群では1年後および2年後とも有意の骨密度の改善が認められた。また、脊椎骨圧迫骨折は対照群で13例中2例に、ビタミンDとカルシウムの投与群では13例中3例にみられたのに対し、さらにサイアザイドを併用した群では1例もみられなかった⁸⁾。

おわりに

SLEの治療において、ステロイドが重要な位置

をしめることは明らかで、最近観察される予後改善にも大きく寄与しているものと考えられる。しかし、その治療効果には限界があり、免疫抑制剤などの併用が必要となる病態が存在する。さらに、ステロイド療法に伴う重篤な副作用もまた、本療法の限界をなすものである。

〈文 献〉

1. 市川陽一，恒松徳五郎，横張龍一他．全身性エリテマトーデスの死因に関する多施設協同研究－厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班治療開発分科会報告－．リウマチ 1985；25:258－264.
2. 市川陽一，吉田 正，赤真秀人，山田秀裕，篠沢妙子，田中広壽，本間光夫．SLE症例の予後推定に関する研究．厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班・昭和60年度研究業績，1986；124－128.
3. 市川陽一：全身性エリテマトーデスの予後因子と治療．日本医事新報 1987；3322：3－14.
4. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J Jr. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. Lancet 1976；2：1326－1330.
5. Balow JE, Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. N Eng J Med 1984；311：491－495.
6. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. N Eng J Med 1984；311：1528－1533.
7. 市川陽一，田中広壽，広瀬俊一，横張龍一，恒松徳五郎．全身性エリテマトーデスにおける免疫抑制療法に関する多施設協同研究－厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班治療開発分科会報告－．リウマチ 1988；28：230－239.

8. 山田秀裕：糖質コルチコイド誘発骨粗鬆症に対する活性型ビタミンDおよびサイアザイド長期

併用投与の有用性に関する研究. 日本内分泌学会誌 1989 ; 65 : 603-624.

連絡先：〒160 東京都新宿区信濃町35番地
慶應義塾大学医学部内科 市川 陽一

ラット肝における 3-trifluoromethyl- α -ethyl-benzhydrol (Flumecinol) の酵素誘導作用に関する研究

越智三起子, 照下 真美, 三沢 篤志, 近藤 真弓, 西田 智子, 橋本 政樹,
Alexander O Tuazon, 安藤美智子, 伊藤 進, 磯部健一*, 大西 鐘壽
香川医科大学小児科, 同 母子センター*

The enzyme induction effect of 3-trifluoromethyl- α -ethyl-benzhydrol on rat liver

Mikiko Ochi, Mami Terushita, Atsushi Misawa, Mayumi Kondo, Tomoko Nishida, Masaki Hashimoto, Alexander O Tuazon, Michiko Ando, Susumu Itoh, Kenichi Isobe* and Shoju Onishi
Department of Pediatrics and Mother-Child Center*, NICU: Kagawa Medical School, Kagawa, Japan

緒 言

新生児・未熟児の高ビリルビン (BR) 血症の主因として肝の BR UDP-glucuronyl transferase (UDP-GT) 活性の低値による BR の抱合不全が大きく関与している。この点からフェノバルビタール等の薬物代謝酵素誘導剤が新生児高 BR 血症の治療薬として過去に用いられていたが、他の薬理作用を持たず UDP-GT に特異的な酵素誘導剤が望まれてきた。

benzhydrol 誘導体の一つとして合成された 3-trifluoromethyl- α -ethyl-benzhydrol (以下 Flumecinol) は、肝ミクロゾームの mixed function oxidative system の誘導剤で、その他の薬理効果を示さない点から諸外国での臨床応用が試みられ新生児・未熟児の高 BR 血症に対しても有効性が報告されている¹⁾。今回我々は Flumecinol の酵素誘導作用に関する基礎的検討としてラットに Flumecinol を投与し、その UDP-GT 活性を HPLC を用いて検討した。また phase I の mixed function oxidative system の酵素誘導に関連して theophylline の oxidation についても検討したので報告する。

方法・対象

生後 8～9 週の SD ラット各 10 匹をそれぞれ治療群、対照群とし、治療群には、Flumecinol 10 μ g/

kg を 7 日間腹腔内投与し、対照群には placebo とし溶解液を同様に投与した。それぞれの 10% 肝ホモジネートを digitonin で活性化後、基質として BR と UDP-glucuronic acid, UDP-glucose, UDP-xylose のいずれかをを用いて川出の方法²⁾に従い酵素反応を行い除タンパク後の上清中の抱合 BR を HPLC にて分析した。また同じ 10% 肝ホモジネートをを用いて Grant らの方法³⁾に従いテオフィリンを基質として 8 位の oxidation の結果生成される 1, 3-dimethyluric acid を HPLC にて分析した。

結 果

UDP-glucuronic acid を基質として用いたときの BR UDP-GT の活性は治療群で平均 3,455.3 $\pm$ 450.1 μ g/h per g of liver, 対照群では平均 1,850 $\pm$ 326.5 μ g/h per g of liver と 0.5% 以下の危険率で治療群で有意に高値を示した (図 1)。UDP-glucose, UDP-xylose を基質とした場合も同様に治療群で有意に高値を示した。治療群において UDP-glucuronic acid と UDP-glucose のそれぞれを基質とした酵素活性の間には、相関係数 $r=0.719$ で危険率 5% 以下で有意な相関が認められ、又同様に UDP-glucose と UDP-xylose, UDP-glucuronic acid と UDP-xylose に関しても有意に相関が認められた。またテオフィリンの 8 位 oxidation の結果

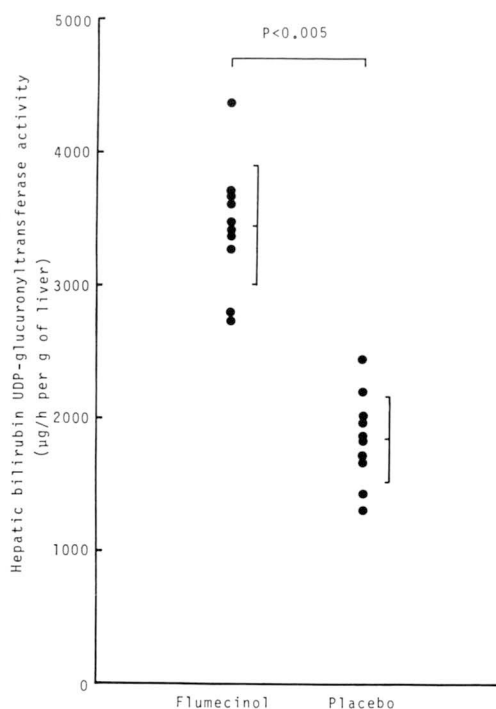


図1 Flumecinol 投与による肝 bilirubin UDP-glucuronyltransferase 誘導作用。

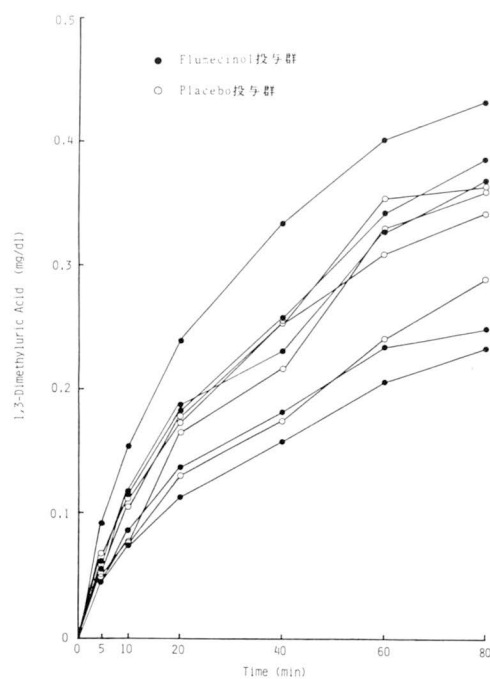


図2 Flumecinol 投与による theophylline C8 oxidase 誘導作用。

生成される 1, 3-Dimethyl uric acid の80分後の生成量は投与群で平均 $0.335 \pm 0.079 \mu\text{g/dl}$, 対照群で平均 $0.341 \pm 0.030 \mu\text{g/dl}$ と両者の間に有意差は認められなかった (図2)。

考 察

以上の結果より酵素誘導剤 Flumecinol によるラット肝での BR UDP-GT の誘導作用が裏付けられ、theophylline の代謝経路の一つである C8 oxidation に関する酵素誘導作用は認められなかった。Flumecinol は 10mg/ml のシロップ剤として製品化され、開発国ハンガリーなどで1978年から新生児高BR血症に対して投与され、臨床効果が報告されている¹⁾。副作用としては軽度の T cell の減少が報告されているが、これらの臨床投与例で感染、発熱、下痢や中枢神経抑制等の副作用は特に認められていない。今後他の酵素系の誘導についても慎重に検討した上で、我が国での臨床試験に進むべきであると思われる。

た。

文 献

1. Bross G, Koranyi G. Zixoryn—a new hungarian enzyme inducing preparation (Results in the treatment of neonatal icterus). Hung Med J 1986 ; 34 : 224—226.
2. 川出登. ヒト肝 UDP-glucuronyltransferase 活性の胎児期から成人に至る発達 pattern 及びその病態生理学的意義に関する研究. 名古屋市立大学医学会雑誌 1980 ; 31 : 247—265.
3. Grant DM, Campbell ME, Tang BK, Kalow W. Biotransformation of caffeine by microsomes from human liver. Biochem Pharmacol 1987 ; 36 : 1251—1260.

Flavine mononucleotide共存下における Theophylline, Urate のビリルビンの 光化学反応に与える影響

伊藤 進, 近藤 昌敏, 福崎 良, 石井 禎郎, 越智三起子
大西喜久子, 細江昭比古, 真鍋 正博, 今井 正, 大西 鐘壽
國方徹也*, 磯部健一*

香川医科大学小児科, 同 母子センター*

Effect of theophylline and urate on the riboflavine-sensitized photochemical changes of bilirubin in vitro

Susumu Itoh, Masatoshi Kondo, Ryo Fukuzaki,
Yoshiro Ishii, Mikiko Ochi, Kikuko Onishi,
Tetsuya Kunikata, Akihiko Hosoe, Masahiro Manabe,
Tadashi Imai, Kenichi Isobe and Shoji Onishi
Department of Pediatrics and Mother-Child
Center, NICU : Kagawa Medical School,
Kagawa, Japan

目 的

新生児医療において種々の薬物が使用されているが、ビリルビンとの関係においてはアルブミンからビリルビンを遊離させる薬物が核黄疸の増悪因子として問題となる。それらの薬剤は、アルブミンに結合することによりビリルビンの立体構造を変化させ、光照射時のビリルビンの光異性体の生成量を変化させることをすでに報告した¹⁾。今回、光増感物質の存在下での薬物のビリルビンの光化学反応に与える影響を検討した。Theophylline や caffeine については、Meisel らが1980年に flavine mononucleotide (FMN) 共存下でのビリルビンの光照射においてそれらの薬物が存在するとビリルビンの減少が速いことを報告している²⁾。そのため、そのビリルビンの減少がビリルビンの光化学反応の何に起因するかを検討すると共に、類似の分子構造を持ちラジカルの消去作用があり、抗酸化作用のある urate についても検討した。

方 法

ビリルビン・ヒト血清アルブミン複合体溶液 (ビリルビン10mg/dl, アルブミン2g/dl, 0.1Mリン酸緩衝液 pH7.4) 20ml に FMN を最終濃度 5 μ g/ml になるように添加し、その各々を control 群, theophylline 群 (20 μ g/ml), urate 群 (10mg/dl) に分けて検討した。その溶液の各々 1 ml に 20W blue-white light 4本を光照射し、経時的にビリルビンの光異性体濃度及び biliverdin 濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。同時に、theophylline 及び urate の酸化物質である allantoin の濃度も高速液体クロマトグラフィーで測定した。なお、ビリルビンの光酸化物質の濃度は、(ZZ)-bilirubin の減少量から光異性体の生成量を差し引いて求めた。

結果及び考案

Control 群は、ビリルビンの光酸化物質の著しい増加が認められ20分間で5.4mg/dlの増加を見、それに比例して biliverdin の増加が見られた。Theo-

phylline 群では、ビリルビンの光酸化物質の増加は20分間で control 群と比較し1.6倍であった(図1)。そして、20分間の biliverdin の生成量は control 群の3.1倍であった。しかし、theophylline の濃

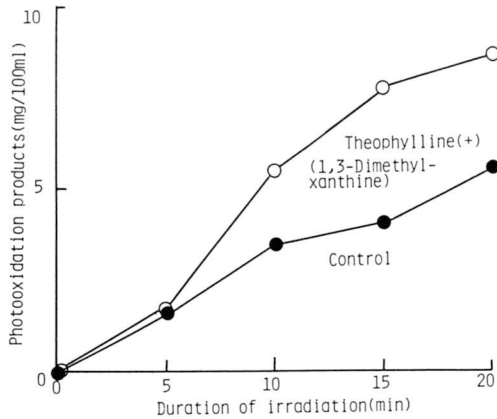


図1 Theophylline 添加による光酸化物生成への影響。
○Theophylline (20 μ g/ml) 添加群, ●Control 群。

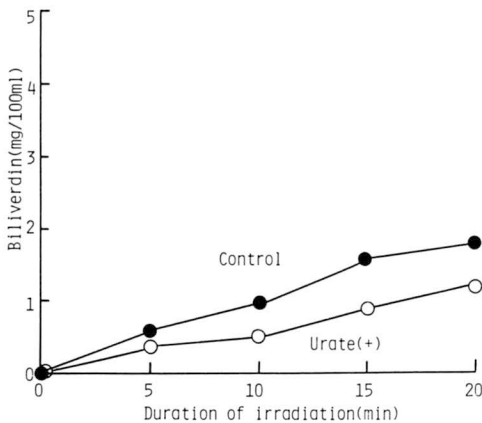


図2 Urate 添加による biliverdin 生成への影響。
○Urate (10mg/dl) 添加群, ●Control 群。

度は殆ど変化しなかった。Urate 群では、ビリルビンの光酸化物質の増加は20分間で control 群の0.8倍と減少していた。Biliverdin の増加も control 群の0.67倍と減少していた(図2)。しかも、theophylline と異なり urate は20分間の光照射で直線的に5mg/dl に減少し、その酸化物質である

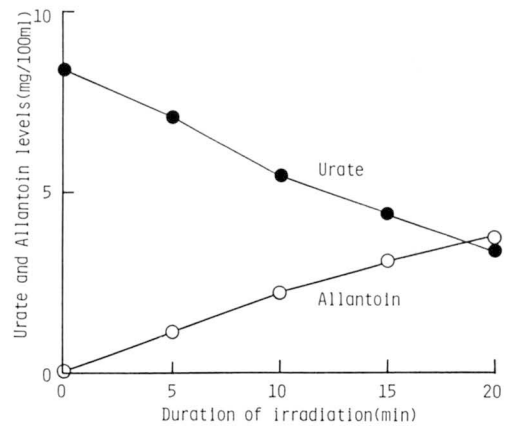


図3 Urate から allantoin への変化。
○Urate の濃度, ●Allantoin の濃度。

allantoin は 3.7mg/dl と逆直線的に増加を見た(図3)。以上の結果より、光増感物質の存在下では theophylline は光増感反応による $^1\text{O}_2$ を増加させる危険な薬物と考えられる。しかし、類似の構造をもつ urate は自ら酸化されその活性酸素の処理に重要な役割を担っている。また、同様にビリルビンは活性酸素と反応して biliverdin やその他の酸化物質に自らが変化することにより処理していると考えられる³⁾。

(本研究の一部は、平成元年度文部省科学研究費(No01570537)によったものである。)

文 献

1. 伊藤進, 今井正, 國方徹也他. ビリルビンのヒト血清アルブミンからの遊離作用を有する薬剤の光照射におけるビリルビンの光化学変化への影響. 発達薬理誌 1989; 2: 77-78.
2. Meisel P, Amon I, Huller H, Jahrig K. Effect of theophylline on the riboflavin-sensitized photodegradation of bilirubin in vitro. Biol Neonate 1980; 38: 30-35.
3. 大西鐘壽, 伊藤進, 磯部健一, 越智三起子, 近藤昌敏. 活性酸素の消去, II. 低分子化合物, ビリルビン-周生期の活性酸素防御機構における新生児黄疸の意義- 蛋白質核酸酵素, 臨時増刊, 活性酸素 1988; 33: 3005-3016.

INH と抗てんかん薬の drug interaction —INH 代謝速度との関係—

東 明正¹, 柳辺 安秀¹, 猪爪 信夫²,
藤井 淳子², 中野 眞汎², 松田 一郎¹
熊本大学医学部小児科¹, 同 附属病院薬剤部²

イソニアジド (INH) はフェニトイン (PHT) の代謝を阻害することが知られている。欧米ではINHとPHTを併用した患者の10~15%にPHT中毒を引き起こすとされている。INH併用によりPHT中毒を引き起こしやすい患者はINHのslow acetylatorであるとされ、日本人にはslow acetylatorが欧米に比べて少ないといわれている。

今回、施設入所中の抗てんかん薬服用患者に、結核の予防のためINHを投与する機会があり、PHT、

フェノバルビタール (PB) などの抗てんかん薬とのdrug interactionを検討した。この結果、INH併用でPHTのみならずPBの血中濃度が上昇している症例が認められた。

またINH予防投薬終了後3ヶ月以上を経過した時点で10mg/kgのINHを投与し、INH代謝速度を合わせて検討したので報告する。

なお、抗てんかん薬血中濃度はEMIT system、INH血中濃度はHPLCを用いて測定した。

イソニアジドとプロカインアミドを用いた pharmacogenetics の研究

猪爪 信夫¹⁾, 東 明正²⁾, 柳辺 安秀²⁾, 中野 眞汎¹⁾, 松田 一郎²⁾
熊本大学医学部附属病院薬剤部¹⁾, 熊本大学医学部小児科²⁾

Pharmacogenetic study using isoniazid and procainamide

Nobuo Inotsume¹⁾, Akimasa Higashi²⁾, Yasuhide Yanagibe²⁾,
Masahiro Nakano¹⁾, and Ichiro Matsuda²⁾
Department of Pharmaceutical Services¹⁾, Kumamoto University
Hospital and Department of Pediatrics²⁾, Kumamoto University
Medical School

目 的

肝における薬物の代謝に影響する遺伝的因子の一つにアセチル化能が知られている^{1, 2)}。日本人においては、アセチル化能の低い群（スローアセチレーター）の割合が約10%であるが、欧米では約60%と人種差が存在する³⁾。薬物のアセチル化能の評価には、古くからイソニアジドとプロカインアミドが用いられてきたが、この両薬物を同一被検者に投与して検討した例は少ない。そこで、特に抗てんかん薬のような薬物代謝酵素の活性に影響を与える可能性のある薬物を長期に連用している患者を対象として、両薬物による薬理遺伝学的検討を行った。

方 法

本人または家族の同意が得られた対象患児にイソニアジド10mg/kg とプロカインアミド 250mgまたは125mg を休薬期間を置いて単回経口投与した。その後、予め設定した時間に採血し、血液を血清に分離して凍結保存した。血清中イソニアジド濃度は、高速液体クロマトグラフ法^{4, 5)}を改良して測定し、プロカインアミドとそのアセチル化代謝物であるN-アセチルプロカインアミド（NAPA）は、蛍光偏光免疫測定法で測定した。

結果・考察

経口投与されたイソニアジドの消失半減期の分布から、被検患児15名のうち、2名の患児が明らかに長い消失半減期を示し、スローアセチレーターの存在比率は文献値³⁾と同様であった。この2名の患児につき、種々の解析を試みたところ、血清中イソニアジド濃度の経時的分布では、経口投与後2時間および3時間の血清中イソニアジド濃度よりも6時間値の方がアセチル化の速い（ラピッドアセチレーター）被検患児との分離が良好であった。

一方、プロカインアミドの消失半減期でタイピングを行ったところ、スローアセチレーターは、ラピッドアセチレーターとは分離して位置しなかった。同様に体重補正した血中 NAPA 濃度の経時的な分布でもタイピングは難しかった。尿中プロカインアミド濃度からタイピングした文献⁶⁾によると、尿中プロカインアミド濃度に尿中 NAPA 濃度を加えた値を尿中 NAPA 濃度で割った値で評価している。この方法を血清中濃度に応用したところ、スローアセチレーターは投与後2時間値で最も小さい値を示したが、良好な分離はしなかった。さらに、図1に示すように、イソニアジドの消失半減期に対してこの計算値をプロットしても両者に相関性はみられなかった。

イソニアジドに比較してプロカインアミドの消失

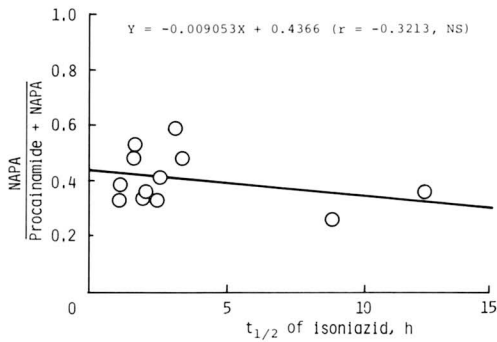


図1 イソニアジドの消失半減期と血清中のN-アセチルプロカインアミド (NAPA) 分率との関係

過程におけるアセチル化による代謝の寄与率は小さく、経口投与されたプロカインアミドの約50%が未変化のまま尿中に排泄されるため、血清中のプロカインアミドと NAPA の濃度によるアセチル化能のタイピングは、感度が低いと考えられる。

〈文 献〉

1. Sunahara S, Urano M, Ogawa M. Genetical

and geographic studies on isoniazid inactivation. Science 1961 ; 134 : 1530—1531.

2. Horai Y, Ishizaki T. Pharmacogenetics and its clinical implications : N-acetylation polymorphism. Ration Drug Ther 1987 ; 21 : 1—7 .
3. 砂原茂一, ヒドラジド代謝の問題 ; 遺伝・人種差など. 日医師会誌 1961 ; 46 : 322—333.
4. Svensson JO, Muchtar A, Ericsson O. Ion-pair high-performance liquid chromatographic determination of isoniazid and acetyl-isoniazid in plasma and urine. J Chromatogr 1985 ; 341 : 193—197.
5. Gupta RN, Lew M. Determination of isoniazid in plasma by liquid chromatography. J Chromatogr 1988 ; 425 : 441—443.
6. Gibson TP, Matusik J, Matusik E, et al., Acetylation of procainamide in man and its relation to isonicotinic acid hydrazide acetylation phenotype. Clin Pharmacol Ther 1975 ; 17 : 395—399.

Carbamazepine の体内動態と10,11-dihydroxy-carbamazepine の血中濃度測定 (予報)

砂押 渉¹, 三浦 寿男¹, 白井 宏幸¹, 細田のぞみ¹
増井 久幸², 久松 美香², 須藤 芳正²
北里大学医学部小児科¹, エス・エム・アイ・プリ
ストル(株)北里バイオケミカル・ラボラトリーズ²

Measurement of 10,11-dihydroxycarbamazepine and pharmacokinetics of carbamazepine in epileptic patients: A preliminary study

Wataru Sunaoshi, Hisao Miura, Hiroyuki Shirai, Nozomi Hosoda,
Hisayuki Masui, Mika Hisamatsu & Yoshimasa Sudoh

これまでわれわれ¹⁻³⁾は, carbamazepine (CBZ) ならびにその主要代謝経路の第一次代謝物 carbamazepine-10, 11-epoxide (CBZ-E) の総血中濃度と遊離型血中濃度を測定し, CBZ の体内動態に影響をおよぼす諸因子, とくに年齢, 併用他剤の影響を検討してきた。今回は, CBZ の体内動態を一層明らかにする目的で, CBZ を単剤で服用中のてんかん患者を対象に, CBZ-Eに加え, その diol すなわち第二次代謝物10, 11-dihydroxycarbamazepine (di-OH-CBZ) の血中濃度の測定を試みた。

対象ならびに方法

対象は, CBZ を単剤で6ヵ月以上にわたり継続服用中の肝腎機能が正常な, 3ヵ月~20歳(平均10歳11ヵ月)の小児科外来通院中のてんかん患者22例(男9例, 女13例)で, 血中濃度測定時のCBZの投与量は5.03~29.13(平均11.07 $\pm$ 5.11)mg/kg/dayである。

血中濃度の測定は, いずれも同一処方方を4週以上継続後の定常状態 steady state で行い, また全例が1日量を朝夕2回に分服しているが, 個々の採血は日常診療の便宜上日内で最高濃度 peak level に近い朝服薬後2~4時間に行った。CBZ ならびにCBZ-Eの血中濃度は, 従来通り Mihaly ら⁴⁾の方法に準じた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により, di-OH-CBZ の血中濃度は, CBZ ならび

にCBZ-E濃度とは別に, 独自に検討した HPLC により測定した。すなわち, di-OH-CBZ は, 被検血漿に飽和硫酸アンモニウムを加え, 酢酸エチルで抽出し, 次いで抽出層に0.025M 塩酸を加え逆抽出後, 塩酸層を0.025M 水酸化ナトリウムを加えて中和し, 酢酸エチルで再抽出を行い, これを濃縮乾固後, カラム:Nucleosile 5C₁₈, 移動相:30%アセトニトリル/水, 波長:215nm, 検出器:紫外分光光度計の条件で HPLC を行った。

結 果

対象22例のCBZ ならびに CBZ-E の血中濃度は8.08 $\pm$ 1.62 μ g/ml と1.36 $\pm$ 0.40 μ g/ml, di-OH-CBZ 血中濃度は1.68 $\pm$ 0.46 μ g/ml で, CBZ-E/CBZ 血中濃度比(epoxide 比)は16.93 $\pm$ 4.19%, di-OH-CBZ/CBZ 血中濃度比(diol 比)は21.27 $\pm$ 5.80%であった。

年齢と epoxide 比ならびに diol 比との関係をみると, 年齢と epoxide 比との間には, 相関係数 $r = -0.458$ [$y = -0.329x + 20.531$, $p < 0.05$, y : epoxide 比, x : 年齢(歳)] と負の相関を認めた。年齢と diol 比との間にも, 図に示すように, 相関係数 $r = -0.706$ と, epoxide 比との関係に比べ一層高い負の相関を認めた。

さらに, CBZ の投与量と epoxide 比ならびに diol 比との関係をみると, CBZ の投与量と epoxide

Table : Daily dosage, plasma levels of carbamazepine and its metabolites.

Daily dose of CBZ (mg/kg)	range :	5.03~29.13
	mean±SD :	11.07± 5.11
Plasma CBZ level (μg/ml)	range :	5.97~12.54
	mean±SD :	8.08± 1.62
Plasma CBZ-10,11-epoxide level (μg/ml)	range :	0.60~ 2.13
	mean±SD :	1.36± 0.40
Plasma 10,11-dihydroxyCBZ level (μg/ml)	range :	0.69~ 2.41
	mean±SD :	1.68± 0.46
CBZ-epoxide/CBZ ratio (%)	range :	8.85~25.81
	mean±SD :	16.93± 4.19
DihydroxyCBZ/CBZ ratio (%)	range :	7.40~31.92
	mean±SD :	21.27± 5.80

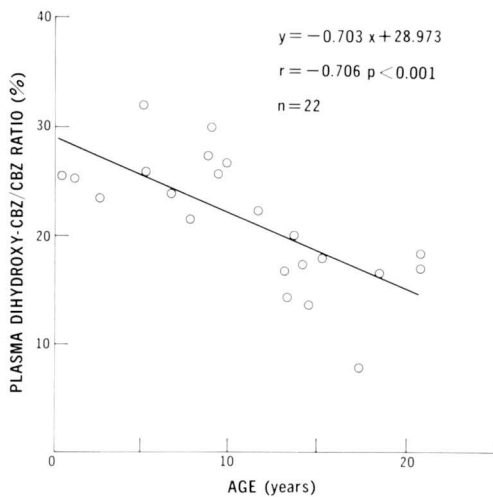


Figure : Relationship between age and the ratio of plasma 10,11-dihydroxycarbamazepine to carbamazepine levels.

比との間には、投与量が増すにしたがい CBZ-E/CBZ 血中濃度比、すなわち epoxide 比が上昇する傾向がみられたが、有意な相関は得られなかった〔 $y = 0.282x + 13.802$, $r = 0.343$ $p > 0.01$, y : epoxide 比, x : CBZ 投与量 (mg/kg/day)〕。しかし、CBZ の投与量と diol 比との関係では、投与量が増すにしたがい diol 比が有意に上昇していた〔 $y = 0.830x + 12.069$, $r = 0.729$, $p < 0.001$, y : diol 比, x : CBZ 投与量 (mg/kg/day)〕。

なお、年齢ならびに CBZ の投与量と di-OH-CBZ/CBZ-E 血中濃度比との間には、いずれも一定の有意な相関を認めなかった。

考 案

CBZ は投与初期には自己誘導 autoinduction を示すこと、定常状態で単位体重当たりの投与量に対する CBZ の血中濃度は年少な者ほど低値を示し、CBZ-E/CBZ 血中濃度比、すなわち epoxide 比は逆に年少な者ほど高値を示すことはすでに周知の事実である¹⁾。

今回の成績では、少数の対象についての検討ではあるが、年齢が低い症例では epoxide 比とともに diol 比も大きく、CBZ の血中濃度に比べて CBZ-E, di-OH-CBZ 血中濃度が高値を示した。同様に、単位体重当たりの CBZ の投与量が多い症例でも epoxide 比, diol 比が大きくなる傾向にあった。しかし、年少例ほど単位体重当たりの CBZ の投与量が多くなるため、年齢、投与量と、第二次代謝物 di-OH-CBZ の動向を含めた CBZ の代謝との関連については、今後症例数を増しさらに詳細に検討する必要があると考えている。

文 献

1. Miura H. Plasma levels and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in children. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1981; 35 : 305—313.
2. 三浦寿男, 白井宏幸, 砂押渉. Sodium valproate の併用が carbamazepine の代謝産物 carbamazepine-10, 11-epoxide の血中濃度におよぼす影響ならびにその臨床的意義. TDM 研究 1987 ; 4 : 135—137.
3. 白井宏幸, 三浦寿男, 砂押 渉, 須藤芳正. Carbamazepine ならびに carbamazepine-10, 11-epoxide の遊離型血中濃度に関する検討. 脳と発達 1987 ; 19 : S161.
4. Mihaly GW, Phillips AJ, Louis WJ, Vajda FJ. Measurement of carbamazepine and its epoxide metabolite by high-performance liquid chromatography, and a comparison of assay techniques for the analysis of carbamazepine. *Clin Chem* 1977 ; 22 : 2283—2287.

Gangliosides 療法時の血清および髄液中 Gangliosides 濃度の検討

泉 達郎, 福山 幸夫
東京女子医科大学小児科

Administration of gangliosides does not affects the CSF levels

Tatsuro Izumi, M.D. and Yukio Fukuyama, M.D.
Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College

gangliosides (ggl.) は細胞膜, 特に神経細胞膜に高濃度に存在するシアル酸を含む糖脂質であるが¹⁾, その作用として神経細胞の興奮性²⁾や酵素活性³⁾, 受容体の機能⁴⁾に関与し, 神経筋接合部の発達⁵⁾や神経細胞樹状突起の成長を促進することが知られている⁶⁾。一方, 外因性ggl. を投与することによって, 培養神経細胞の神経線維の成長促進や, 変性神経細胞や末梢神経の再生, 機能回復の促進が報告されている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

臨床においても糖尿病や慢性アルコール中毒性末梢神経障害にggl. 投与が有効であるとの報告がある⁹⁾。しかし, 臨床上治療目的で投与したggl. の体内動態に関する研究はggl. の微量定量法が困難であったためにいまだ報告が見られないが, 今回, 我々はggl. を2症例に投与し, 臨床効果とともに血清及び髄液中のggl. 濃度の推移を検討した。

対象及び方法

症例1. 脳脊髄症を伴った重症型Guillain-Barré症候群, 10歳男, 症例2. 横断性脊髄炎, 7歳男の2例で, とともに従来のプレドニソロンやメチルプレドニソロンのパルス療法に抵抗を示し, それぞれ弛緩性四肢麻痺と下肢麻痺が持続した難治例であった。ggl. の投与は両親及び本学倫理委員会の許可の下で行ない, 発症からggl. 投与までの期間はそれぞれ6ヵ月23日, 2ヵ月10日であった。投与方法と期間は症例1は1.5mg/kg/日, 5日/週(月一金), 8週間, 症例2は1.5mg/kg/日, 5日/週, 第1—

4週, 次に, 2.0mg/kg/日, 5日/週, 第5—8週の合計8週間, 1回/日, 筋肉内注射とした。ggl. は牛脳ggl. の抽出精製物でFidia研究所(Abano Terme, Italy)よりエーザイ株式会社(東京)を介して供給を受けた。そのggl. の構成成分は21% GM1, 43% GD1a, 14% GD1b, 19% GT1bで, これらガングリオ系列ggl. で97%を占めた。その他にGD3やGQ1bが存在するが微量で2%以下であった。

血清及び髄液中のggl. の濃度は投与前, 投与開始後4週, 8週に血清及び髄液を採取し, -80℃に凍結保存した後, 一括して測定した。測定方法はHirabayashiらの薄層クロマトグラフィー(TLC)—酵素免疫染色法に準じ¹⁰⁾, 髄液1ml, 血清0.25—0.5mlよりggl. を抽出し測定した。デンスITメトリーはShimazuCS930(島津製作所, 京都)を使用し, 標準ggl. として投与した牛脳ggl. (Fidia, Italy)を使用した。

結果及び考察

症例1においては図1に示すようにggl. 投与とともに日常生活能力や上肢握力, 神経伝導速度の急速な回復促進が見られた。症例2は両下肢皮膚温の上昇を認めるも, 筋力や皮膚知覚, 神経伝導速度に明らかな改善は見られなかった。

ggl. の測定において, 抗アシアロ GM1 (GA1) 抗体を第一次抗体とするTLC—酵素免疫染色法ではGM1, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1bの5種類のガングリオ系列ggl. が検出可能であった。ただ, GQ1b

Clinical course (Pt. No. 64345 10y. M.)

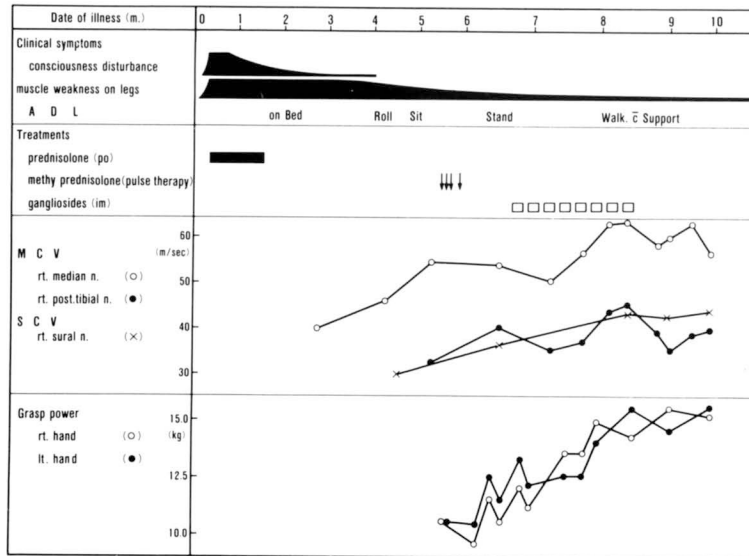
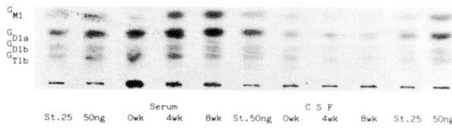
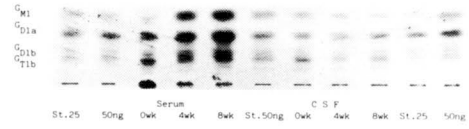


図1 症例1の臨床経過。



(a)

Pt. Guillain-Barré syndrome, 10yr. M.



(b)

Pt. Transverse myelitis, 7yr. M.

図2(a)(b) 症例1(a), 2(b)のTLC-酵素免疫染色法によるガングリオ系列ガングリオシド。

は牛脳や血清ではほとんどなく、髄液で痕跡程度検出された(図2 a, b)。デンストメトリーによる定量法では GM1 と GD1a の分離が良く個々に定量可能

であったが、GD1b と GT1b, GQ1b の分離は不良で一括して定量した(表1)。症例1, 2の血清総ガングリオ系列ggl.濃度は投与前, 投与後4・8週で

表1 症例1, 2の血清及び髄液中のガングリオ系列ガングリオシド濃度変化

Pt. No.	Diagnosis	Age (y)	Sex	Dosage (mg/kg/d)	Duration (d/wk-wks)	gangliosides fractions	gangliosides (ng/ml-(%))					
							Serum 0 wk	4 wk	8 wk	C S F 0 wk	4 wk	8 wk
1. Guillain-Barré syndrome	10 M	1.5			5-8	Total	380.7 (100%)	3551.2	4903.4	82.2	73.8	65.7
						GM1	18.3 (4.8)	839.9 (23.6)	1332.4 (27.2)	14.0 (17.0)	12.4 (16.8)	11.3 (17.2)
						GD1a	221.9 (58.3)	2161.9 (60.9)	2855.2 (58.2)	47.3 (57.5)	40.4 (54.7)	36.0 (54.8)
						GD1b+GT1b	140.6 (36.9)	549.5 (15.5)	715.9 (14.6)	20.9 (25.4)	21.0 (28.5)	18.4 (28.0)
2. Transverse myelitis	7 M	1.5 ↓ 2.0			7-8 ↓ 5-8	Total	453.6 (100%)	8307.3	10813.8	181.6	120.2	133.7
						GM1	37.3 (8.2)	2326.1 (28.0)	2971.7 (27.5)	39.4 (21.7)	30.5 (25.4)	27.3 (20.4)
						GD1a	241.6 (53.3)	3605.6 (43.4)	4843.1 (44.8)	60.4 (33.3)	58.2 (48.4)	76.8 (57.4)
						GD1b+GT1b	174.7 (38.5)	2375.6 (28.6)	2999.0 (27.7)	81.8 (45.0)	31.5 (26.2)	29.6 (22.1)

それぞれ, 380.7→3551.2→4903.3ng/ml, 453.6→8307.3→10813.8ng/mlと13-24倍の上昇を示し, 症例1においては同量投与にもかかわらず4週から8週にかけて前値の9.5倍から13倍の上昇を示した。この理由として, 総ガングリオ系列 ggl. の半減期 ($t_{1/2}$) がビーグル犬で2-3日¹¹⁾, 健康成人で5-6日¹²⁾との報告があり, 定常状態になるには4週間前後を要するためと思われた。ggl. 投与後血清 GM1 の分布比率が5-8%から24-28%に上昇し, 最も高い上昇率を示しているが, これは GD1a や GD1b, GT1b, GQ1b が血清のシアリダーゼ作用を受けて GM1 に分解されたためと考えられるが, 経過中 GAl は検出されておらず GM1 は血清中のシアリダーゼに抵抗性があるため GM1 以向は脱シアル酸化はおこらず, 血液中から直接末梢神経組織に取り込まれることを示唆した。また, 血液中のggl. は著明に上昇したが, 第8週時の末梢血リンパ球内におけるggl. 蓄積は電子顕微鏡検索では認められなかった。髄液ggl. は経過中まったく変化を示さず, 今回の投与方法では血液脳関門はほとんど通過せず, 中枢神経系組織への移行はきわめて微量かほとんどないのではないかと思われた。

ggl. 投与により, 血清中の GM1 濃度が特に上昇することは, GM1 が ggl. の中で神経細胞や線維の成長促進, 再生作用が強いことより, 末梢神経障害には好都合と思われるが, 中枢神経系組織への移行がほとんど見られず, 定常状態に達するのに4週間前後と時間を要する点に関しては今後, 投与方法の改善が必要と思われた。

ggl. 分析を御指導いただきましたエーザイ研究所山崎克彦博士, 末梢血リンパ球の電子顕微鏡検索をしていただきました横浜市立大学小児科木村清次助教授に深く感謝致します。

文 献

1. Hansson HA, Holmgren J, Svennerholm L. Ultrastructural localization of cell membrane GM1 ganglioside by cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 3782.
2. Mellwain H. Characterization of naturally occurring materials which restore excitability in isolated cerebral tissues. *Biochem J* 1961; 78: 24-32.
3. Caputto R, Maccioni ARH, Caputto BL. Activation of deoxycholate solubilized adenosine triphosphatase by ganglioside and asialoganglioside preparations. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 74: 1046-1052.
4. Morgan JI, Siefert W. Growth factors and gangliosides: a possible new perspective in neuronal growth control. *J Supramol Struct* 1979; 10: 111-124.
5. Obata R, Oide M, Handa S. Effects of glycolipids on in vitro development of neuromuscular junction. *Nature* 1977; 266: 369-371.
6. Gorio A, Carmignoto G, Ferrari G. Axon sprouting stimulated by gangliosides: a new model for elongation and sprouting. In: Rapport MM, Gorio A, eds. *Gangliosides in neurological and neuromuscular function, development and repair*. New York: Raven Press, 1981: 177-195.
7. Caccia MR, Meola G, Cerri C, Frattola L, Scarlato G, Aporti F. Treatment of denervated muscle by gangliosides. *Muscle Nerve* 1979; 2: 382-389.
8. Norido F, Canella R, Aporti F. Acceleration of nerve regeneration by gangliosides estimated by the somatosensory evoked potentials (SEP). *Experientia* 1981; 37: 301-302.
9. Bassi S, Albizzati MG, Calloni E, Frattola L. Electromyographic study of diabetic and alcoholic polyneuropathic patients treated with gangliosides. *Muscle Nerve* 1982; 5: 351-356.
10. Hirabayashi Y, Koketsu K, Higashi H, et al. Sensitive enzyme-immunostaining and densitometric determination of ganglioside series gangliosides on thin-layer plate: pmol detection of gangliosides in cerebro-

- pinal fluid. *Biochim Biophys Acta* 1986; 876:178-182.
11. Suzuki Y, Hirabayashi Y, Sagami F, Matsumoto M. Gangliosides in the blood plasma: levels of ganglio-series gangliosides in the plasma after administration of brain gangliosides. *Biochim Biophys Acta* 1988; 962:277-281.
12. 山崎克彦他, 1988年度エーザイ研究報告書.

小児におけるジソピラミドの体内動態

千葉 寛¹, 小池 一行², 仲本 雅哉², 越前 宏俊¹

石崎 高志¹, 中村 秀文³, 石澤 瞭²

国立病院医療センター臨床研究部臨床薬理¹

国立小児病院循環器科², 久留米大学医学部小児科³

緒言

Disopyramide (DP) は広く心房性および心室性不整脈に対し有効な抗不整脈薬である¹⁾。DP の治療濃度は2～5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と言われ、この濃度域を維持するための経口投与量は、成人で、約6 mg/kg とされている。それに対し、小児では成人より高用量が必要とされ、Holt²⁾らの報告によれば14才児で10mg/kg、4才児で10～15mg/kg、2才児で20mg/kg が有効治療濃度を得るのに必要であったとされている。

その原因については明らかではないが、小児と成人ではDPのバイオアベイラビリティ (BA)、クリアランス (Cl) などの体内動態値が異なる可能性が考えられる。そのため、本研究では、学童期の不整脈患者を対象に、DP の体内動態を検討した。

対象及び方法

対象は表1に示した患児5名である。これらの患者を3日間入院させ、第1日目に一般臨床生化学検査、第2、第3日目に経口及び静脈内投与によるDPの血中濃度推移を検討した。血中濃度測定のための採血はDP投与直前及び投与後1、2、4、8及び12hに行った。DPの測定は蛍光偏光イムノアッセ

イにより行い、体内動態値の算出は non-compartment analysis により行った。DP の蛋白結合率及び binding parameter は既に報告した方法^{3, 4)}により求めた。

結 果

DP 静注後の体内動態値を表2に示した。DP の総血漿クリアランス (Cl)、分布容積 (Vd) 及び半減期 ($t_{1/2}$) の平均値 ($\pm$ SD) はそれぞれ、 $3.39 \pm 1.01 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ 、 $0.95 \pm 0.35 \text{ L}/\text{kg}$ 、 $3.3 \pm 0.9 \text{ h}$ であった。経口投与時のバイオアベイラビリティ (BA) は平均 $98.8 \pm 26.4\%$ であった。一方血漿蛋白への binding parameter は成人の値と明らかな差を認めなかった。

小児の $t_{1/2}$ は成人の値に比して著しく短いことから、DP の徐放錠の有用性を検討した。DP を徐放錠投与した3例のいずれについても血漿中濃度も平坦化し、最大血漿中濃度と最小血漿中濃度の比も低下を示した。

Table 1. Patient characteristics

Patient number	Age (yrs)	Sex (M or F)	Weight (kg)	Diagnosis	Dose of disopyramide (mg/kg)	Duration of therapy (months)
1	5.2	F	11.7	JT	100	1
2	9.1	F	27.4	VT	400	66
3	7.1	M	22.4	SVT	200	2
4	7.1	F	25.5	SVT	100	18
5	12.2	F	36.6	VT	300	11

Abbreviations: JT, Junctional tachycardia; VT, Ventricular tachycardia; SVT, Supraventricular tachycardia.

Table 2. Comparison of pharmacokinetic parameters of disopyramide between children and adults

Subjects (n)	Cl (ml/min/kg)	Vd (l/kg)	T _{1/2} (h)	References
Children (5)	3.39 ± 1.01*	0.95 ± 0.35	3.3 ± 0.9	Present study
Adults (6)	1.33 ± 0.42	0.83 ± 0.18	7.6 ± 2.9	Chiang et al., 1985
(9)	1.90 ± 0.71	1.60 ± 0.55	11.5(5.2-21.6)**	Bonde et al., 1985
(12)	2.32 ± 0.54	1.16 ± 0.15	5.8(4.0-11.1)	Bonde et al., 1985

*Mean ± S.D. **Range.

考 案

DP の BA の平均値は98%と高く、小児における DP の消化管吸収は良好と考えられた。一方、小児の Vd は成人と比して大きな差が見られないのに対し、Cl は2倍以上大きく、 $t_{1/2}$ は半分以下と著しく短い傾向を示した。

これらの結果から、小児患者では DP の高用量が必要な理由は、DP の消化管吸収が悪いためではなく、DP の Cl が大きいためであると考えられた。一方、小児では DP の $t_{1/2}$ が著しく短いことから、より頻回な DP の投与が必要であることが示唆されるが、DP の徐放性製剤を用いることにより、頻回投与を避け、1日2回投与で治療濃度を維持しうる可能性が示された。

文 献

1. Siddoway L A, Woosley R L. : Clinical pharmacokinetics of disopyramide. Clin pharmacokinet 1986 ; 11 : 214-222.
2. Holt DW, Walsh AC, Ceury PV, Tynan M. : Pediatric use of mexileline and disopyramide in pediatric patients. Br Med J 1979; 2 : 1476-1477.
3. Echizen H, Saima S, Umeda N, Ishizaki T. : Altered protein binding of disopyramide in plasma from patients with cancer and with inflammatory disease. Ther Drug Monitor 1987 ; 9 : 272-278.
4. Echizen H, Saima S and Ishizaki T : Disopyramide protein binding in plasma from patients with nephrotic syndrome during the exacerbation and remission phases. Br J Clin Pharmacol 1987 ; 24 : 199-206.

乳児期心室中隔欠損に対するジギタリスの 急性血行動態的变化

瀬口 正史, 中沢 誠, 門間 和夫, 高尾 篤良
東京女子医科大学循環器小児科

うっ血性心不全症状をもつ心室中隔欠損症に対してジギタリス剤は臨床上よく使用されているが、その評価は必ずしも一定していない。今回、心臓カテーテル検査にてジギタリスの急性血行動態に及ぼす効果について研究したので報告する。

対象と方法

対象は心拡大、肝腫大、体重増加不良などのうっ血性心不全症状を有する乳児 (5.7 ± 2.9 ヶ月, 平均値 $\pm$ 標準偏差) の心室中隔欠損の15例で、内科治療としてジゴキシンと利尿剤の投与を受けていた。方法は心臓カテーテル検査にて圧、サンプリングを行った後 (コントロール), deslanoside 0.02mg/kg を静注して30分後に再び圧、サンプリングを行い (負荷後) 急性血行動態の変化を調べた。対象とした15例をコントロールでの体血管抵抗値 (SVR) から3

群に分けた。SVR が25単位以上だった症例をgroup I (4例), 20単位から25単位までを group II (7例), SVR が20単位以下の症例を group III (4例) とした。

結 果

1) 負荷30分後の deslanoside の血中濃度は 3.7ng/ml から 10.2ng/ml ($6.5 \pm 2.5\text{ng/ml}$) であった (図1)。
2) 心拍数はジギタリス負荷により 144 ± 12 から 135 ± 12 へと有意に低下した ($p < 0.01$, 図1)。
3) ジギタリス負荷により体血流量 (Q_s) は3群で差はなかったが、肺血流量 (Q_p) は1群で $8.3 \pm 4.31/\text{min.}/\text{m}^2$ から $10.9 \pm 5.01/\text{min.}/\text{m}^2$ と有意に上昇し、III群では逆に $16.9 \pm 1.11/\text{min.}/\text{m}^2$ から $12.9 \pm 2.61/\text{min.}/\text{m}^2$ へ有意に低下した ($p < 0.05$)。また、肺体血流量比 (Q_p/Q_s) もI群では 3.7 ± 1.5 から $5.0 \pm$

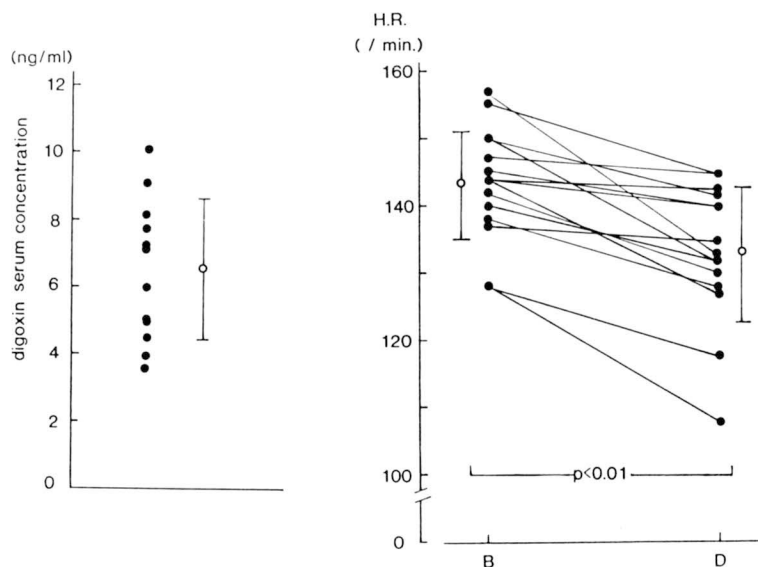


図1 ジギタリスの効果。

1.3へと有意に上昇し、Ⅲ群では 3.5 ± 0.8 から 3.0 ± 0.8 へと有意に低下した ($p < 0.05$, 図2)。

4) SVRは3群とも変化がみられなかったが、PVRはⅠ群で負荷後低下し、 $5.5 \pm 3.7 \text{ unit.m}^2$ から $3.0 \pm 1.6 \text{ unit.m}^2$ となり、Ⅲ群では $1.8 \pm 0.5 \text{ unit.m}^2$ から $2.7 \pm 1.1 \text{ unit.m}^2$ へと上昇した (図3)。

5) 左房平均圧はⅠ群では4例とも上昇し、 $12 \pm 3 \text{ mmHg}$ から $15 \pm 3 \text{ mmHg}$ となった。Ⅱ群では有意な変化はなく、Ⅰ群では1例を除いて他の3例で低下した (図4)。

考 察

ジギタリス剤はうっ血性心不全症状のある心室中隔欠損を持つ小児の内科的治療に頻用されている。その効果の機序は心筋の $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ ATP ase}$ の blocker として作用し、細胞内 Ca^{2+} を高め、心筋の収縮力を増強させることにあると考えられている。しかし、心室中隔欠損症では心筋の収縮力は低下していないとの報告も多く、ジギタリスの心筋作用のみではその効果を判定できない。心室中隔欠損の短絡量が欠損孔の大きさと末梢血管抵抗に左右される

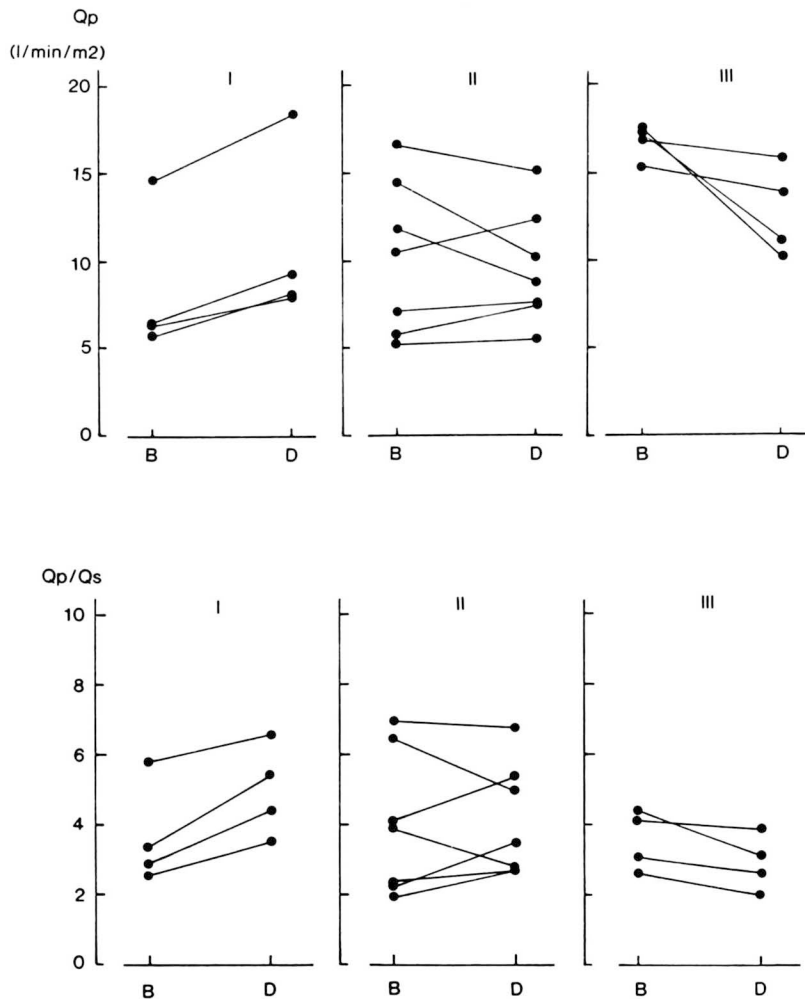


図2 ジギタリスの効果。

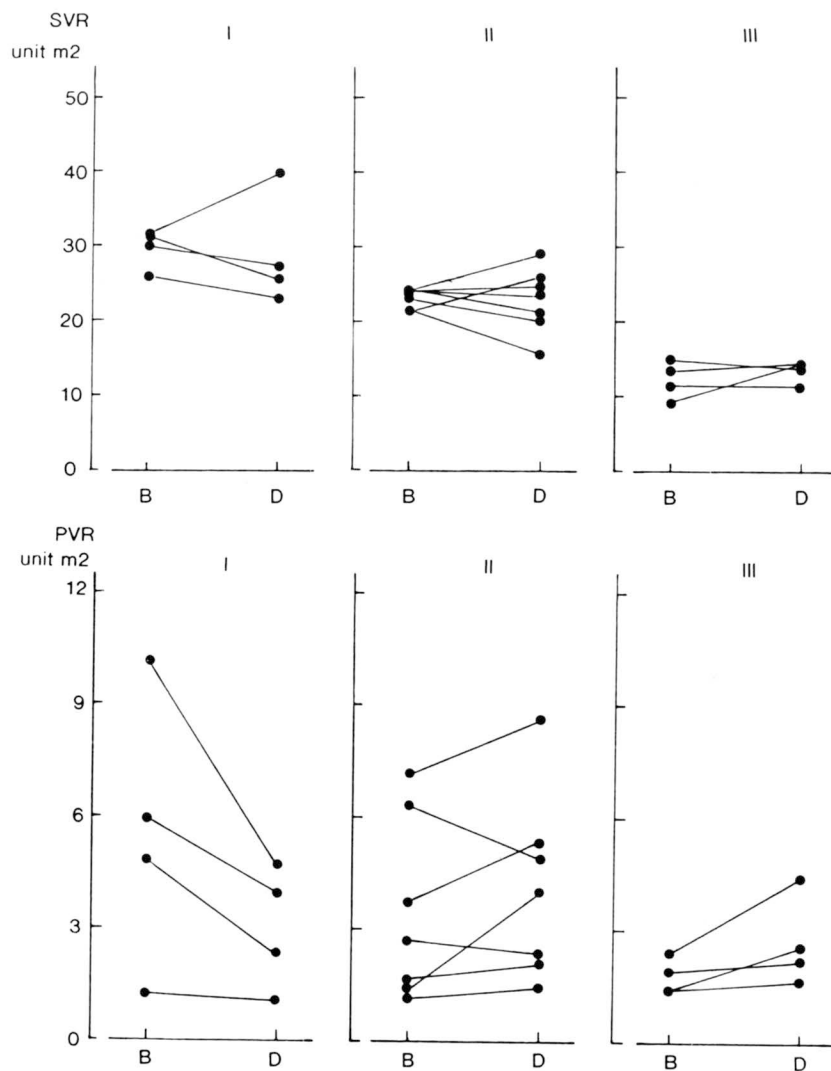


図3 ジギタリスの効果。

以上、ジギタリスの血管作用は無視できない。今回の研究では体血管抵抗の高い症例ではジギタリスにより肺血流量と肺体血流量比の増加と左房圧の上昇を認めた。この結果は心室中隔欠損症でのジギタリスの有効性に疑問を投ずるものである。

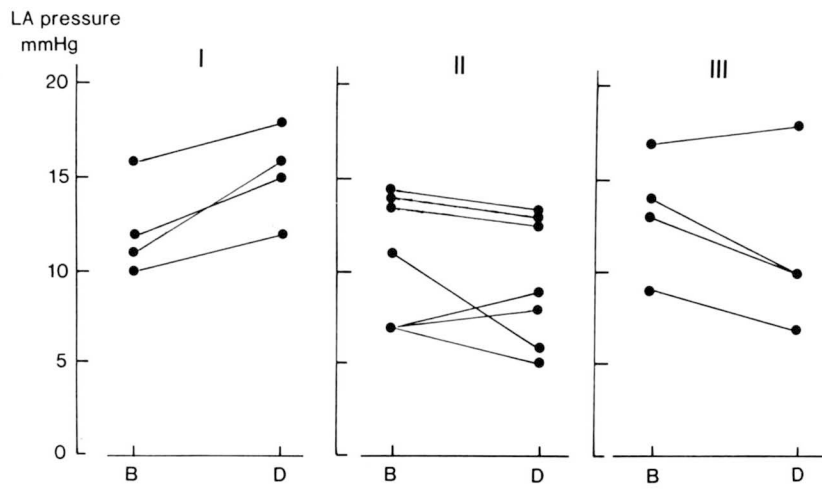


図4 ジギタリスの効果。

VP-16の細胞内Cytosine arabinoside 蓄積に及ぼす影響

大久保俊樹¹, 桑原 浩¹, 堀 浩樹¹, 東川 正宗¹
川崎 肇¹, 櫻井 實¹, 大井 一弥²
三重大小児科¹, 社会保険羽津病院薬剤部²

要 約

L1210担癌BDF1マウスにおいて、VP-16併用による cytosine arabinoside (ara-C) 代謝の変化を検討した。ara-Cの腫瘍細胞 DNA への組み込み量はVP-16 15mg/kg同時投与では33%に、10時間先行でも36%に減少したが、VP-16 6時間先行投与では逆に247%に増加した。このVP-16による ara-C組み込み増減は既報のVP-16: ara-C 併用時の抗腫瘍効果と投与スケジュールとの関係と一致するものであった。またVP-16 15mg/kg腹腔内投与0, 3, 6, 10時間後のS期細胞はそれぞれ45%, 60%, 61%, 31%であり、VP-16投与3, 6, 10時間後の ara-C組み込み量の増減は細胞周期の変動が一因と考えられた。また in vitro で 1 μ M ara-Cの膜輸送はVP-16 10 μ Mで83%に、100 μ Mでは37%に抑制され、このVP-16による ara-C膜輸送の抑制は可逆的であった。以上よりVP-16, ara-C同時投与時の ara-C組み込み抑制はVP-16による ara-C膜輸送抑制が原因と考えられた。これらのVP-16と ara-Cとの相互作用は薬剤濃度的にも臨床面において十分起こりうることであり、両薬剤併用時には留意すべきであると考えられた。

はじめに

VP-16と ara-C併用療法は近年有望な臨床成績が報告されており(1), 我々はこの併用療法の抗腫瘍効果が投与スケジュールに極めて依存的であることを既に報告した(2, 3)。即ち, L1210担癌BDF1マウスにおいてVP-16, ara-C同時投与は両薬剤単剤投与以上の効果を生まないが、VP-16先行投与では相乗効果を認めた。この投与スケジュール依存性を解明するため、VP-16による腫瘍細胞 ara-C取り込みの変化、VP-16投与後の細胞周期の変動及び

ara-C膜輸送の変化を検討した。

材料と方法

L1210細胞による ara-CのDNAへの組み込みBDF1マウス腹腔にL1210 1 $\times 10^6$ を移植3日後、(3H) ara-C 1 μ Ci (20Ci/mmol)を腹腔内投与し、1時間後 1 $\times 10^7$ 個の細胞を採取し、PBSにて洗浄後0.6N TCAにて氷上で酸可溶性分画を抽出し、遠沈した。酸不溶性分画をTCAにて洗浄後、0.4N KOHで溶解し、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。

細胞周期

腫瘍細胞を70%エタノールで固定後、propidium iodideでDNA染色し、フロサイトメトリー、EPICS-Cを用いて解析した。

ara-C膜輸送

Eppendorfの1.5ml microtest tubeを用いたシリコンオイル法により、30秒間の1 $\times 10^7$ 個細胞への(3H) ara-C取り込みを液体シンチレーションカウンターで測定した。

結 果

ara-Cの腫瘍細胞DNAへの組み込みは極めて投与スケジュール依存的であり、VP-16単独投与に比しVP-16 15mg/kg同時投与では33%に減少したが、VP-16 6時間先行投与では逆に247%に増加し、10時間先行では再び36%に減少した(Fig. 1)。このVP-16による ara-C組み込み量変化の機序を解明するため、同量のVP-16腹腔内投与後の細胞周期の変動を検討した。VP-16投与前はS期細胞が45%であったが、投与3.6時間後にそれぞれ、60%, 61%に増加した後、10時間後には31%に減少し、G2-Mブロックの状態を呈した。

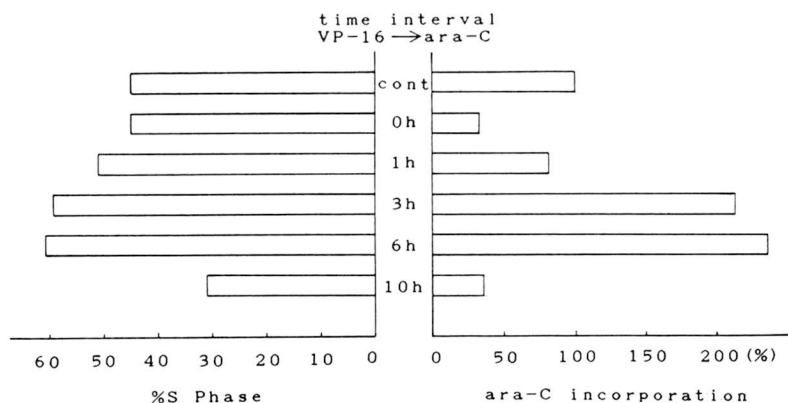


Fig.1 Relationship between ara-C incorporation and cell cycle. ara-C incorporation was measured as the radioactivity of (3H) ara-C in acid-insoluble fraction of 1×10^7 L1210 cells.

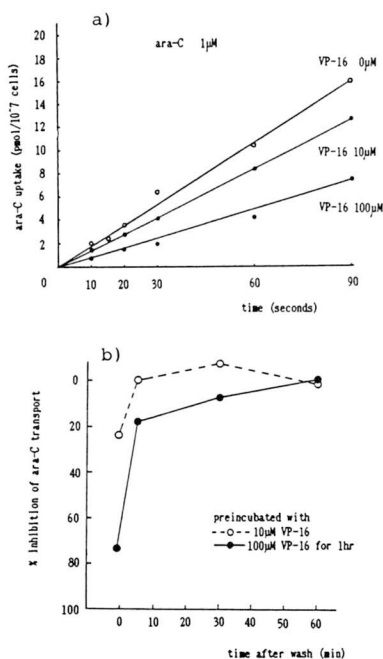


Fig.2 Transport of ara-C by L1210 cells. a) time course of ara-C uptake. Cells were incubated with $1 \mu\text{M}$ ara-C in the presence or absence of VP-16 at 37°C . b) reversibility of inhibition of ara-C transport by VP-16. Cells were preincubated with either $10 \mu\text{M}$ or $100 \mu\text{M}$ VP-16 at 37°C for 1hr, then ara-C uptake for 30sec was measured.

次に in vitro において90秒までの ara-C取り込みを測定すると, ara-C $1 \mu\text{M}$ では直線的に増加し,

30秒間の ara-C細胞内蓄積を膜輸送の指標とすると, $1 \mu\text{M}$ ara-Cの膜輸送はVP-16 $10 \mu\text{M}$ 同時添加で83%に, $100 \mu\text{M}$ では37%に抑制された。またVP-16と1時間培養後の $1 \mu\text{M}$ ara-Cの膜輸送は VP-16 $10 \mu\text{M}$ ではVP-16除去5分後既に正常に回復し, VP-16 $100 \mu\text{M}$ でも5分後83%にまで回復を認め, VP-16による ara-C 膜輸送の抑制は可逆的であった (Fig. 2)。以上よりVP-16, ara-C同時投与時の ara-C組み込み抑制はVP-16による ara-C膜輸送抑制が原因と考えられた。

考 察

既報のVP-16: ara-C併用効果の投与スケジュール依存性を解明するため, VP-16による ara-C代謝の変化を検討した。VP-16による ara-C組み込み増減は両薬剤併用時の抗腫瘍効果と投与スケジュールとの関係と良く一致するものであった。VP-16投与後, 細胞周期は一過性のS期増加を経てG2-Mブロックに到るが, VP-16投与3.6時間後の ara-C組み込み増加は一過性のS期増加に, 10時間後の組み込み減少はG2-MブロックによるS期の減少に起因すると考えられた。また ara-Cは deoxycytidineの類似体であるため, 能動的膜輸送を介して細胞内に取り込まれるが, VP-16はこの膜輸送を $10 \mu\text{M}$ 以上の濃度で抑制した。またこの抑制はVP-16除去後数分でほぼ完全に消失した。VP-16同時投与による

ara-C 組み込み量の減少は ara-C 投与 6 時間後より 1 時間後の方が著明であったが、これは VP-16 腹腔内濃度が生理的なクリアランスにより時間とともに低下し、ara-C 膜輸送の抑制が解除されたためと推察された。VP-16 を 3—6 時間先行した際も同様の理由から、ara-C は膜輸送抑制をほとんど受けないものと考えられた。

これらの VP-16 と ara-C との相互作用は薬剤濃度的にも臨床面において十分起こりうることであり、適正な投与スケジュールの検討が治療成績の向上に重要であると考えられた。

文 献

1. Sauter C, Fehr J, Frick P, et al. Acute

myelogeneous leukemia: successful treatment of relapse with cytosine arabinoside, VP-16-213, vincristine, and vinblastine (Atriple-V). *Eur J Clin Oncol* 1982; 18: 733—737.

2. Ohkubo T, Higashigawa M, Kawasaki H, et al. Sequence-dependent antitumor effect of VP-16 and 1-B-D-arabinofuranosylcytosine in L1210 ascites tumor. *Eur J Clin Oncol* 1988; 24: 1823—1828.
3. Ohkubo T, Hori H, Higashigawa M, et al. Synergistic interaction between etoposide and 1-B-D-arabinofuranosylcytosine. Purine and pyrimidine metabolism in man VI. Plenum Publishing Corporation, 1989.

経口 Fluoropyrimidine 系抗癌剤の Thymidilate synthetase 活性とヌクレオチドプールへの影響

大井 一弥¹, 大久保俊樹², 堀 浩樹², 東川 正宗², 川崎 肇², 櫻井 實²
垣東 英史³, 賀川 義之³, 住田 克巳³, 谷口 清州⁴, 浜崎 豊⁴

社会保険羽津病院薬剤部¹, 三重大学小児科²

三重大学病院薬剤部³, 静岡県立こども病院臨床病理科⁴

Effect of oral administration of fluoropyrimidines on thymidylate synthetase activity and nucleotide pools

要 旨

経口 fluoropyrimidine 系抗癌剤 5-Fluorouracil (5FU), 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and uracil (UFT), 1-Hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU), 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) の薬物動態を L1210 担癌 BDF1 マウスにおいて、等モルの経口投与で比較検討した。まず、thymidylate-synthetase (TS) 活性の抑制は、UFT, HCFU で長時間持続し、5FU は一過性であり、5'-DFUR では弱かった。また 5FU と、UFT の抗腫瘍効果及び細胞内デオキシリボヌクレオチドプールの変化は、いずれも 5FU 投与群に比して UFT 投与群において、より強く長時間持続した。しかしリボヌクレオチドプールの変化は、薬剤投与 5 時間まで、両薬剤間において有意な差を認めなかった。

緒 言

近年、5FU 誘導体の数種が開発され、臨床的には、消化器癌、乳癌などに有用性が認められている。一方、動物実験系では、移植癌に対して広い抗癌スペクトラムを有し、L1210 細胞にも強い抗腫瘍効果を示す¹⁾。今回、5FU, UFT, HCFU, 5'-DFUR の薬剤につき TS 活性、抗腫瘍効果、ヌクレオチドプールを比較検討したので報告する。

対象と方法

細胞：BDF1 マウスの腹腔内移植で継代した L1210 細胞を用いた²⁾。

動物：8 週齢オスの BDF1 マウスを用いた。

薬物：5FU (協和発酵), UFT (大鵬薬品工業), HCFU (三井製薬), 5'-DFUR (日本ロシュ) を用い、投与直前に 5% アラビアゴム溶液に 0.5ml/マウスとなるように懸濁した。

抗腫瘍効果：L1210 細胞 1×10^6 個を腹腔内移植した BDF1 マウスに、1 日 1 回 day 2, 3, 4, 5, 6 日に同量の 5FU, UFT を経口投与し、マウスの生存期間から抗腫瘍効果を検討した。コントロール群のマウスには 5% アラビアゴム溶液を投与した。

TS 活性：L1210 細胞 1×10^6 個を腹腔内移植した BDF1 マウス 3 日目に、Fig. 1 に示す薬剤を各々の投与量で 1 日 1 回経口投与し、1, 6, 12 時間後に deoxyuridine $1 \mu\text{Ci}$ (26.7 Ci/m mol) を腹腔内投与した。deoxyuridine 投与 1 時間後、 2×10^7 個の細胞を採取し 0.6NTCA $200 \mu\text{l}$ にて酸可溶性分画を抽出し遠沈後、酸不溶性分画を液体シンチレーションカウンターで測定した。

ヌクレオチドプール：既報³⁾の如く、Khymy 及び Santi の方法によりリボ及びデオキシリボヌクレオチドプールを抽出した。この分析定量は、高速液体クロマトグラフィーによった。

結 果

TS 阻害効果：Fig. 1 に示すように、TS 活性は、5FU 投与後 1 時間に比して、6 時間後では 70% の回復が認められた。5'-DFUR は投与 1 時間後 44% と 4 剤のうちで最も TS 阻害が弱く時間と共に回復傾

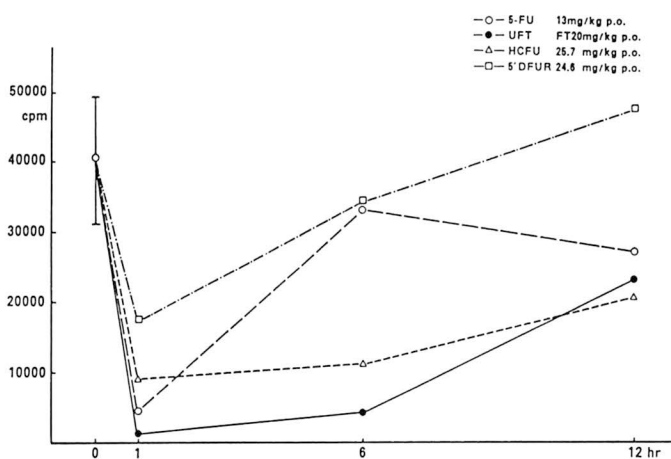


Fig.1 Effect of Fluoropyrimidines on deoxyuridine Incorporation

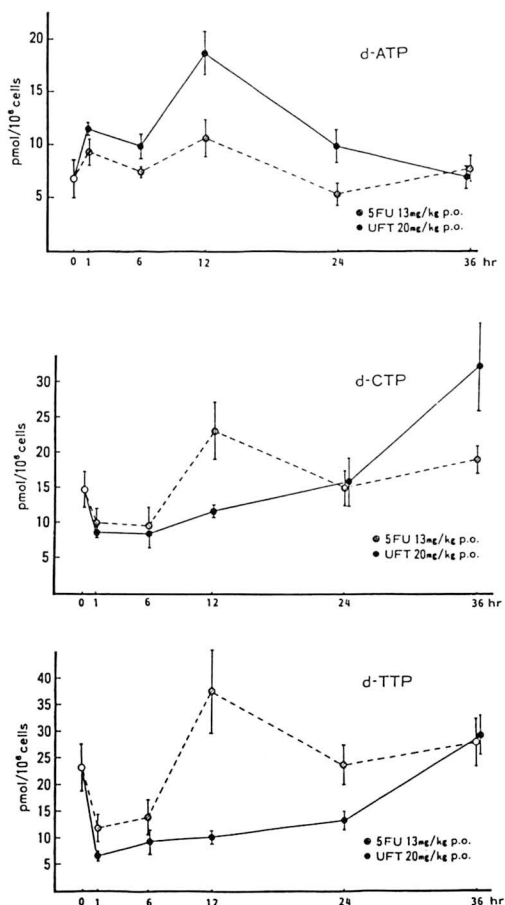


Fig.2 Effect of 5-FU and UFT on nucleotide pools

向にあった。HCFU は徐放性 5FU 誘導体としての作用の持続が認められるが、UFTにおいては、投与後1時間で6.5%，6時間で9%，12時間で22%と5FUよりもTS阻害が強かつ作用が持続した。

抗腫瘍効果：基本薬剤である5FUと、最も徐放性薬剤的性質の強いUFTを比較すると、コントロール群のマウスの生存期間は、 7.2 ± 0.3 日であるのに対し、5FU投与群は 10.2 ± 0.4 日、UFT投与群は 13.2 日 ± 1.8 日であり、統計学的にも有意にUFT群がより生存期間の延長を認めた。

ヌクレオチドプールの変化：細胞内dTTPプールは5FU投与後、1-6時間では、コントロールの約1/2に減少したが、12時間後では逆にコントロールの1.5倍に上昇を認めた。一方UFTでは投与後12時間までコントロールの約1/3に減少が持続した。dCTPプールはコントロール群に比し5FU群、UFT群共に減少傾向が持続したが、12時間後は5FU群でのみコントロール群に比して60%の増加を認めた。dATPプールは5FU群、UFT群共に12時間後まで増加傾向を示したが、この傾向はUFT群においてより著明であった (Fig. 2)。ATP、GTP、UTP、CTPは両薬剤投与後、有意な変化は認められなかった。

考 察

以上の研究結果は、5FU誘導体の薬物動態を in vivoで比較検討したものである。本薬剤系の第一義

的薬効は、TS 阻害を介したdTTPプールの減少とそれによる DNA 合成の阻害である⁴⁾。一方 TS 阻害に伴い salvage pathway である thymidine kinase 亢進が予測されるが、両酵素の最終産物であるdTTP プールの測定は、5FU誘導体の抗腫瘍効果の示標となるものと考えられる。UFT, HCFUは、徐放性薬剤としての性質が強く TS 阻害が持続したが、5FUはTS阻害の回復が著明であり、また5'-DFURはTS阻害作用が弱く、等モル投与において、薬剤間の相違で酵素活性に大きな差を認めた。dCTP プールの減少、dATP プールの増加は、dTTP プールの減少による2次的変化と考えられ、その詳細な機序は不明であるが、これらヌクレオチドプールのインバランスもフッ化ピリミジン系抗癌剤の作用機序の一因として重要と考えられた。

文 献

1. Ohkubo T. Biochemical modulation of 5-fluorouracil and 1-B-D-arabinofuranosylcytosine. *Mie Med J* 1985; 35:155-167.
2. 大井一弥, 大久保俊樹, 川崎 肇, 櫻井 實. マウス白血病L1210細胞におけるEtoposideとCytosine Arabinoside 併用での投与スケジュールと抗腫瘍効果との関係, *薬学雑誌*, 1989; 109:865-868.
3. 川崎 肇, 落合秀江, 大久保俊樹, 登 勉, 神谷 齊, 櫻井 實. Deae. 2SW カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーによる細胞内デオキシヌクレオチドの分析, *医学のあゆみ*, 1986; 137, 1019-1020.
4. Hartman KU, et al. *J Biol Chem* 1961; 236, 3006.

大量メソトレキセート療法での肝機能，腎機能，尿量と 血清メソトレキセートの薬理動態について

中舘 尚也，小川 泰弘，木住野達也，
畑山由起子，畑江 芳郎，武田 武夫
国立札幌病院小児科

近年，小児悪性腫瘍の集中的治療法の1つに大量メソトレキセート療法が導入され，その高い有効性とともに強い毒性も認められ，治療上大きな問題となる場合も少なくない。したがって，副作用を極力避けるために治療の際に肝機能，腎機能の各パラメータの追跡を厳重に行う必要がある。

そこで，我々は，各々のプロトコールにしたがって，大量メソトレキセート療法をおこなった小児悪性腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨肉腫）25例

について，治療の前後で血清 BUN，クレアチニン，クレアチニン・クリアランス，総尿量などを指標とした腎機能，および，GOT，GPTなどを指標とした肝機能の推移を調べ，それらと血清メソトレキセート濃度の推移を比較検討した。

メソトレキセート投与前後に尿量の減少を認めた症例は，いずれもメソトレキセート排泄遅延があった。大量メソトレキセート療法では適切な補液により，十分量の尿量の確保が重要であると考えられた。

シスプラチンの薬物動態と 聴力障害の年齢依存性

村上 正, 井上 恵祥, 佐々木邦明, 藤本 孟男
愛知医科大学小児科

Age-dependent pharmacokinetics and audiototoxicity of cisplatin

Tadashi Murakami, Shigeyoshi Inoue, Kuniaki Sasaki, Takeo Fujimoto
Department of Pediatrics, Aichi Medical University

要 旨

Cisplatin (CDDP) を投与した固形癌患者を対象に、7才未満と以上の2群に分け、蛋白非結合型CDDPの薬物動態の年齢差、聴力障害の年齢依存について検討した。投与終了後の蛋白非結合型CDDPの薬物動態を1コンパートメントモデルで解析した。幼年者群は年長者群に比し、消失速度定数 (K_e) [0.66hr^{-1}], 総体内クリアランス (Cl) [7.71l/hr] は低値で、半減期 ($T_{1/2}$) [1.35hr], 分布容積 (Vd) [15.71l] は高値を示した。オーディオグラムによる聴力障害の検討では、幼年者群での聴力毒性は蓄積投与量 100mg/m^2 で高音域、 300mg/m^2 で会話域に発現し、年長者群の毒性域値より高度であった。幼年者の聴力毒性域値が低い要因として薬物動態の年齢差が関与していると考えられた。

諸 言

シスプラチンの小児における投与限界毒性の1つに聴力障害があげられる。今回、我々は蛋白非結合型CDDPの薬物動態の年齢差、およびオーディオグラムの変化を指標とした聴力障害の年齢依存について検討した。

対象と方法

対象は3.8才から18.5才までの9例の小児固形癌患児と32才の成人患者である。CDDPの投与方法は3法で、投与量 $30, 60, 90\text{mg/m}^2$ の6時間点滴静注の週ごと連続投与が4例、投与量 120mg/m^2 の6時間点

点滴注の12週間隔投与が4例、投与量 120mg/m^2 の1時間点滴静注の12週間隔投与が2例であった。蓄積投与量は $120\sim 1080\text{mg/m}^2$ であった。CDDPは、 500ml の生理食塩液に溶解し、投与12時間前より大量補液、投与中はマンニトールを併用した。オーディオメーターによる聴力検査は、CDDP投与前と7日後に施行した。 250Hz から 8000Hz までの7周波数の純音について域値を測定した。蛋白非結合型CDDPの薬物動態のためのサンプリングは、投与終了直後、15分、30分、1時間、2時間、3時間後にヘパリン採血した。

結 果

7歳未満の幼年者群と7歳以上の年長者群に分け、蛋白非結合型CDDPの薬物動態の年齢差を検討した。点滴終了後の血中消失曲線を1コンパートメントモデルで解析した。薬物動態のパラメーター〔消失速度定数 (K_e), 総体内クリアランス (Cl), 半減期 ($T_{1/2}$), 分布容積 (Vd)] は、幼年者群 [$K_e = 0.66\text{hr}^{-1}$, $Cl = 7.71\text{l/hr}$, $T_{1/2} = 1.35\text{hr}$, $Vd = 15.71\text{l}$], 年長者群 [$K_e = 1.44\text{hr}^{-1}$, $Cl = 11.41\text{l/hr}$, $T_{1/2} = 0.61\text{hr}$, $Vd = 8.99\text{l}$] で幼年者群は年長者群に比較して、分布容積は大きく、排泄が遅いことが判明した。各パラメーターを用いてCDDP 120mg/m^2 の6時間静注時の推定血中濃度は、幼年者群は最高濃度 ($1.89\mu\text{g/ml}$) が年長者群 ($1.54\mu\text{g/ml}$) に比し高く、静注終了12時間後も $0.1\mu\text{g/ml}$ が体内に残存すると推定された (図1)。CDDPの蓄積投与量に

よる聴力障害は、年長者群では600mg/m²までは軽度であったが、幼年者群では200—400mg/m²で中音域にも障害が波及した(図2)。

考 察

蛋白非結合型 CDDP の薬物動態は、CDDPの臨床効果と毒性に密接に関連しているが、薬物動態の年齢差に関しては詳細な検討はされていない。今回

の蛋白非結合型 CDDP の薬物動態のパラメーターの比較検討では、幼年者群では分布容積(Vd)は大きい³が、体内からの排泄が遅延することが観察された。さらに標準投与量120mg/m²の6時間持続静注時の血中動態をシミュレーションすると幼年者群では投与終了時の血中濃度は高く、投与終了12時間目にも CDDP は血中に残存すると推定された。

CDDPの聴力障害は CDDP の投与量、投与方法

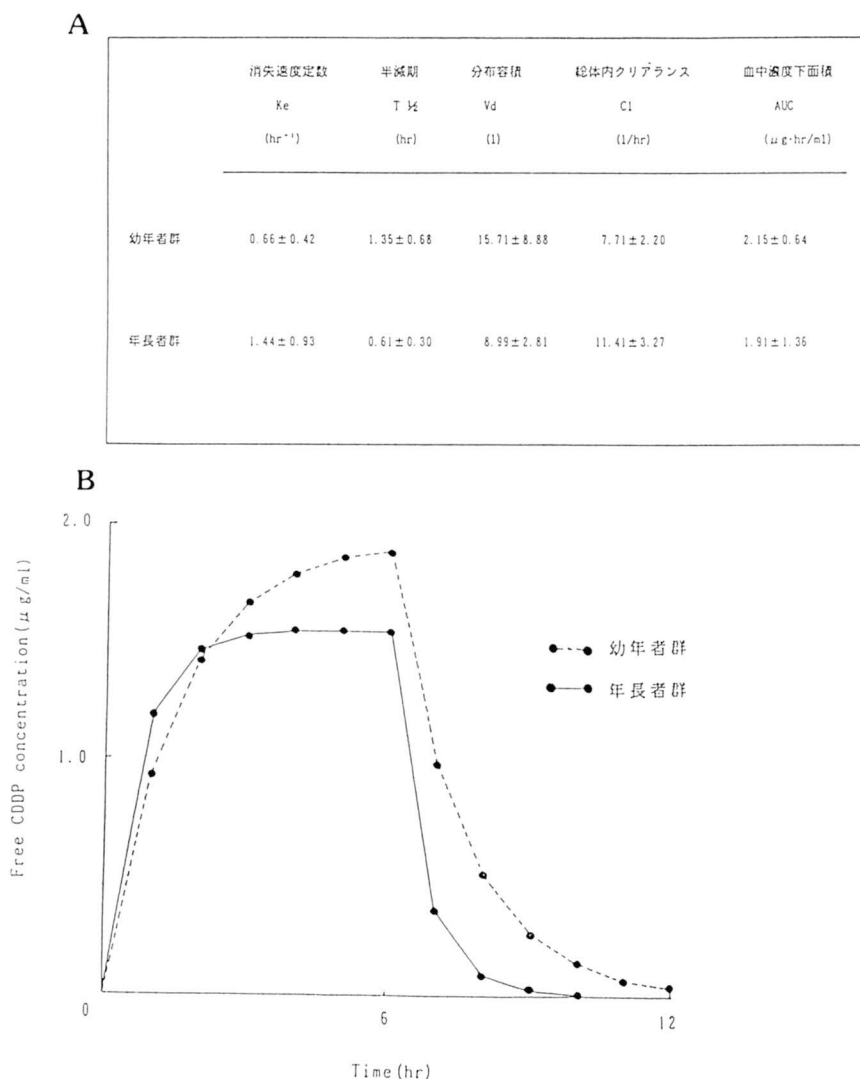


図1 A：幼年者群と年長者群の蛋白非結合型 CDDP の薬物動態のパラメーターの比較。

B：上記のパラメーターを用いての CDDP120mg/m² の6時間静注時の血中濃度のシミュレーション。

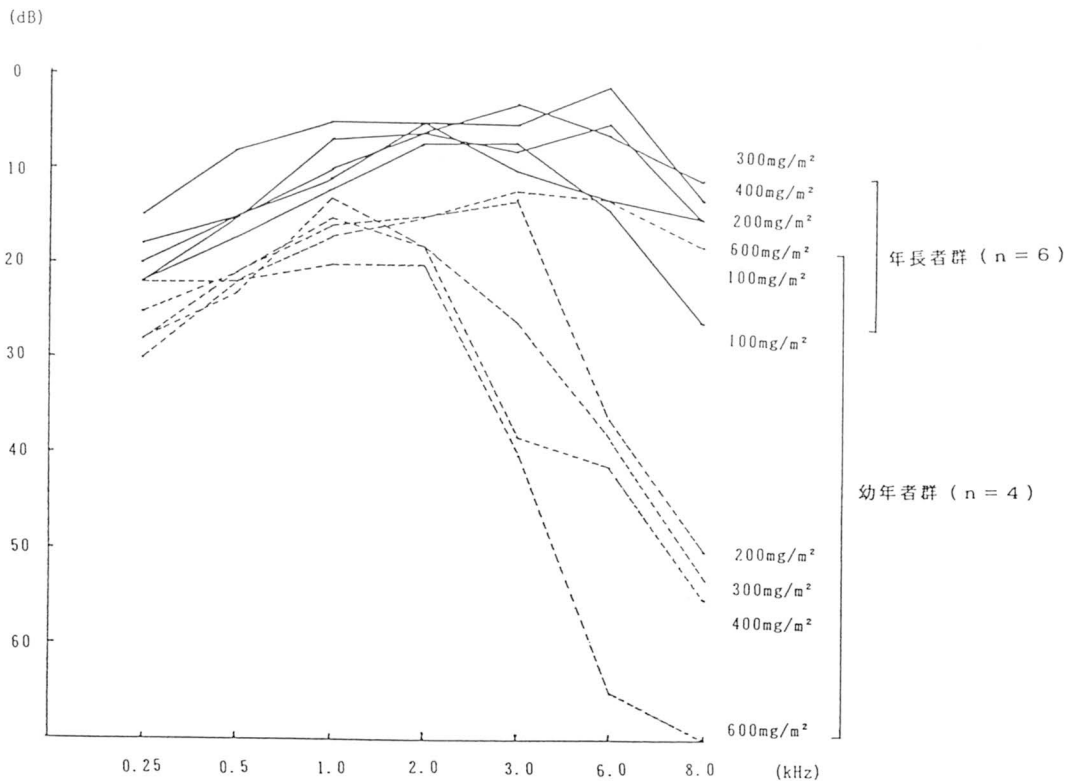


図2 幼年者群と年長者群における CDDP の蓄積投与量と聴力障害。

および年齢に依存することが報告されている^{1, 2, 3)}。今回の我々の分析でも、CDDPの蓄積投与量に対する聴力障害域値は幼年者群では低く、200~400mg/m²で会話域にも障害が及んだ。幼年者で聴力障害が発症しやすい因子として、CDDPの薬物動態の年齢差も考えられた。幼年者に対しては臨床薬物動態に基づき安全投与が必要である。

文 献

1. Reddel RR, Kefford RF, Grant JM, Coates AS, Fox RM, Tattersall MHN. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: Importance

of dose and method of drug administration. Cancer Treat Rep 1982; 66: 19-23.

2. Vermonken JB, Kapteijn TS, Hart AAM, Pinedo HM. Ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II): Influence of dose, schedule and mode of administration. Eur J Cancer Clinical Oncol 1983; 19: 53-58.
3. McHaney VA, Thibadoux G, Hayes FA, Green AA. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. J Pediatr 1983; 102: 314-317.

生後5ヶ月に見られた Aminophylline によるアレルギー反応

水上 義明¹, 原 真人², 箕浦 克則²

梅原 実², 渡辺 登², 中嶋 英彦²

北里大学病院薬剤部¹, 北里大学医学部小児科

Aminophylline allergy in five months infants

Yoshiaki Mizukami¹, Masato Hara², Katunori Minoura²,

Minoru Umehara², Noboru Watanabe², Hidehiko Nakazima²

Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital¹

Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine²

はじめに

Aminophylline は theophylline の Ethylenediamine 塩で、気管支喘息の治療に広く使用されている薬剤の一つである。

また最近では、本薬剤の血中濃度の測定が可能になり、種々の副作用を防ぐと共に血中濃度のモニタリングにより、有効血中濃度を10~20 μ g/ml に保つ RTC 療法が小児科領域でも広く試みられている。

この血中濃度の測定が可能になった結果、従来より言われている悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢等の消化器症状、また頭痛、不眠、興奮、不安等の精神神経症状は現在では防止する事が可能である。

このような消化器症状、精神神経症状以外に時に広範囲にわたる紅斑様皮疹を生じ、同時に発熱、呼吸促進を伴う重篤な過敏症状もごく稀に見られるとの報告もある¹⁾。

今回、小児へ aminophylline の経静脈投与により、急激な呼吸状態の悪化を認め、従来報告されている副作用と異なる本剤によるアレルギー反応が疑われた。担当医師より診断のための助言を求められ、文献的考察並びに皮内反応テスト液の調整に関わった一乳児例を経験したので病院薬剤師の立場より報告する。

今回の症例は、表1に示す通りである。主訴は呼吸不全で、家族歴・既往歴に関する問題点は見られない。

表1 症例

患 児：5ヶ月男児 ス〇ウ〇リ〇 1988年8月3日生
主 訴：呼吸不全
家族歴：父・母共健康
兄（4才）がアトピー性皮膚炎
既往歴：生下時体重3044g 妊娠期間40週、出生時・周産期共に問題なし。成長発達とも正常、薬物アレルギーなし。
また喘鳴を認めた事はあるが喘息と診断された事はない。
現病歴：1988年10月より風邪症状認め近医にてfollow. 12月5日他院で喘息性気管支炎の診断にてAminophyllineの持続点滴中、呼吸状態の悪化（喘鳴増強、顔色不良、心拍数増加、不穏状態等）を認めた。アンビュー施行するも顔色不良改善せず、挿管となる。
精査及び加療目的にて救急外来経由で12月6日入院となる。
入院中、Aminophylline 皮内テスト施行し、陽性となったため、再度89年1月に本剤によるアレルギー精査目的のため入院となる。（Praunitz-küstner reaction〜PK反応）

入院中の主要検査所見を表2に示す。この検査所見より、細気管支炎と診断され、mechanical ventilation, USN, tapping & suction 並びに熱発、APRの上昇等から2次性の細菌感染を考慮し、抗生剤（CEZ）の投与も行なわれた。その後徐々に呼吸状態の改善が認められた。

Aminophylline の皮内反応テストの投与濃度²⁾に関しては、薬剤サイドでも種々検索したが、具体的な記載は見られなかった。とりあえず、原液(250mg/10ml)を生理食塩液で1000 $\times$, 100 $\times$, 10 $\times$, 5 $\times$

表2 入院時検査所見：(1988年12月6日)

体 温：38.2℃			
Activity：(+)			
心拍数：250/min			
肺 野：喘鳴(+)、両側過膨張、肺門部線状陰影増強			
血液ガス：PH	7.418	血液化学：TP	5.7g/dl
PCO ₂	44.2(Torr)	TB	0.3mg/dl
PO ₂	55.4(Torr)	GOT	56IU/l
HCO ₃ ⁻	28.5(mmol/L)	GPT	23IU/l
BE	4.0(Torr)	LDH	663IU
SO ₂	89.1%	BUN	4mg/dl
血液所見：WBC	20.3×10 ³ /mm ³	Cr	0.5mg/dl
RBC	3.88×10 ⁶ /mm ³	電解質：Na	143mEq/l
Hb	11g/dl	K	3.4mEq/l
Ht	33%	Cl	96mEq/l
Plt	42.2×10 ³ /mm ³	Ca	8.5mg/dl
ESR	17mm/hr		
Latex CRP	(-)		

の4段階とし、各0.02mlを皮内投与した。

その結果1000×、100×、10×とも陰性、5×で喘鳴、気管支狭窄音並びに紅斑が3cm認められ、その後wheezingも見られ、呼吸状態の悪化が認められた。

また本剤によるアレルギー反応を更に確認するため、濃度を若干濃厚(0.5mg/0.05ml)にし、本人及び対照として aminophylline 未使用同胞及び aminophylline 点滴投与患児にも使用した。対照液として生理食塩液を同量投与し、15分後に判定した。

その結果、本人に関しては、発赤が5cm×5cm、そして全身に膨疹が出現した。しかし他の2例に関しては発赤のみで膨疹は認められなかった。その後、本剤によるアレルギー反応精査目的のためPK反応を実地した。本剤は theophylline の ethylenediamine 塩であるため、両者に関して実地した。濃度³⁾に関しては文献上の記載がないため、各々を健常成人に投与し、発赤のなかった濃度(theophylline：0.1μg/ml, ethylenediamine：0.1mg/ml)を患児の母に投与した。なお対照血清は、B型のFFPを使用した。しかし結果に関しては残念ながら陰性であった。

まとめと考察

今回の症例は、aminophylline の経静脈投与により、急激な呼吸状態の悪化を認め、本剤によるアレ

ルギー反応が疑われ、精査目的のために入院した一症例である。

入院期間中に aminophylline 皮内反応、リンパ球幼若化試験、PK 反応を行なっているが、本剤によるアレルギーが疑われたものの結果として100%断定できなかった。

しかし対照患者も含めた本剤の皮内テストでは明らかに陽性で、喘鳴も見られ、呼吸状態の悪化を認めた。

また誘発試験は患児の危険性を考慮して行なわなかった。従って aminophylline に含有されている theophylline 及び ethylenediamine のいずれに可能性が高いかは、確認できなかった。

少なくとも、本剤のアレルギー反応は、非常にまれではあるがその過敏症状はきわめて重篤である。

また文献検索に際し、我々病院薬剤師は、まず複数資料を用いることが原則である。更に文献上の情報と臨床の現場とでは若干相違も見られ、この件に関しては、臨床とのより密な接触が重要である。

北里大学病院小児病棟では、病棟薬剤師として積極的に診療に参加しているため、今回示した様な副作用を初めとした薬剤の臨床での問題点を明らかに出来得ると考えている。今後共、より有意義な情報提供に心掛けたいと考えている。

文 献

1. 山本 淳, 土江敏明, 福岡圭介, 杉内政己, 根本俊彦, 寺道由晃. アミノフィリン静注により種々の症状を呈し、エチレンジアミン過敏症が強く疑われた気管支喘息の1例. 小児科臨床 1987; 40:1397-1400.
2. 香川三郎編. 臨床医学示説 皮膚科②, 近代医学出版社, 千葉, 1984: p.80-85.
山村雄一編. 現代皮膚科学大系. 16, 中山書店, 東京, 1984, p.275.
3. 山村雄一編. 現代皮膚科学大系. 16, 中山書店, 東京, 1984, p.269.
山村雄一編. 現代皮膚科学大系. 4A, 中山書店, 東京, 1984, p.20.
山村雄一編. 現代皮膚科学大系. 2A, 中山書店, 東京, 1984, p.225.

アセトアミノフェン坐剤の解熱効果

木村 昭彦¹, 早田 聡², 吉田 一郎¹, 栗谷 典量¹, 山下 文雄¹,
久留米大学小児科¹, 同 薬剤部²

The antipyretic effect of acetaminophen suppository

我々は、先にアセトアミノフェンの経口剤を体重1 kg 当たり15mg使用し、97.6%と高い有効率を得た¹⁾。そこで今回、アセトアミノフェン坐剤(50, 100, 200の3種類、それぞれ1坐剤中に50mg, 100mg, 200mgを含む)を発熱患児に使用し、その解熱効果を観察するとともに、アセトアミノフェン血中濃度の測定を行い血中濃度推移を検討した。

対 象

- (1) 38℃以上の発熱のあるもの33例。
- (2) 上記症例以外に4症例の血中濃度を測定した。

薬剤使用法

発熱児に、アセトアミノフェン坐剤体重1 kg 当たり10mgを目安に投与。体温は、投与前、投与後30分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間に測定した。原則として肝、腎機能障害のある児、血液疾患児、薬剤過敏のある児、他の解熱、鎮痛剤を使用している児は除外した。

血中濃度測定法、採血時間

4例において上記方法で坐剤投与後、1.5時間、4時間に採血した。アセトアミノフェンの血中濃度はダイナボット株式会社のTDXTM—アセトアミノフェン「アボット^R」を用いて測定した。また、Bayesian法²⁾を用いて4例の血中濃度—時間曲線のシュミレーションカーブを描いた。

結 果

- (1) 被験者の背景因子、年齢：5.1±6.0 (mean±SD) 歳、体重：14.9±7.4kg、投与量：9.8±2.1mg/kg、疾患：上気道炎(18例)、肺炎(5例)、無菌性髄膜炎(3例)、急性中耳炎(2例)、急性扁桃炎(1例)、突発性発疹症(1例)、尿路感染症(1例)、

ヘルパンギーナ(1例)、喘息(1例)の33例である。血中濃度測定は、年齢：3—8歳(体重9—21kg)、疾患：肺炎(1例)、胸膜炎(1例)、無菌性髄膜炎(2例)。

- (2) 全33例の体温平均値推移は図1に示す。体温は投与後の時間の経過に伴い有意に変化した($F_0=19.4387$)。投与前値と投与後6時間までは有意差を認めた($P_0<0.01$)。

- (3) 性、年齢、体重、疾患、投与量では各層別因子間における解熱効果(判定)に有意差は認められなかった。しかし、初期体温では39—40℃未満群と、40℃以上群では、解熱効果判定がすべて有効でありそれら2群と38—39℃未満群間には有意差が見られた($P_0<0.01$)。

- (4) 解熱効果判定は、著効16例(48.5%)、有効14例(42.2%)、やや有効1例(3.0%)、無効2例(6.0%)であった。

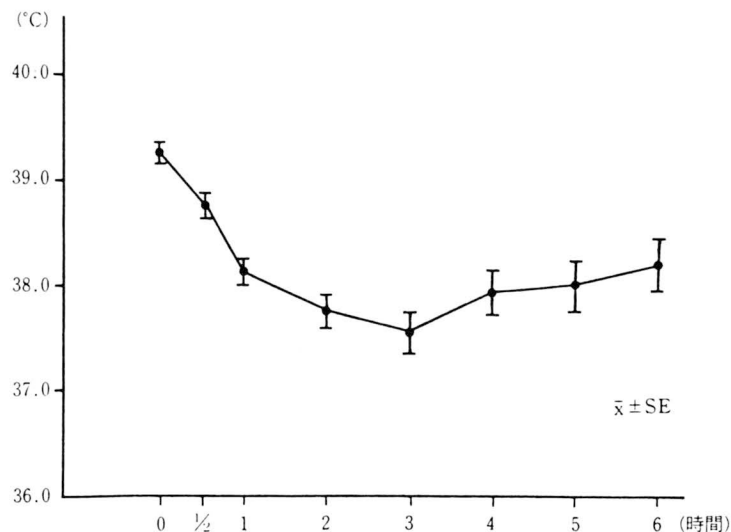
- (5) 全体の有効率は90.9%(95%信頼限界、78.4—98.4%)であった。

- (6) 4例のアセトアミノフェン血中濃度測定結果と解析結果を示す(図2)。血中濃度は、投与後1.5時間値にて4.43—7.53 $\mu\text{g/ml}$ を示した。なお、これら4例のうち3例は有効と判定された。また、この血中濃度—時間曲線のシュミレーションカーブより投与後1—2時間のあいだにピークがあると思われる。

- (7) 副作用は、1例(2.6%：症例16、33例延べ39回使用し1回)に35.3℃の低体温傾向がみられた。本例は、3歳、男児、無菌性髄膜炎で投与量は体重1 kg 当たり10mgであった。しかし、未処置(経過観察)にて改善した。

考 察

今回のアセトアミノフェン坐剤使用経験では、前回のアセトアミノフェン経口剤に比し有効率の低下、



時間	0	1/2	1	2	3	4	5	6
例数	33	32	33	30	31	31	26	23
mean	39.29	38.78	38.14	37.77	37.57	37.96	38.02	38.22
S D	0.547	0.619	0.673	0.809	1.043	1.156	1.186	1.138

ANOVA (Snedecorの調和平均法による)						
Factor	SS	df	MS	F ₀	P ₀	(%)
固体差 (B)	96.9316	32	3.0291	6.3849	0.0000***	31.95
投与後の時間 (T)	64.5541	7	9.2220	19.4387	0.0000***	23.93
繰返し差 (e)	94.4089	199	0.4744			44.12
TOTAL	255.8946	238=33×8-1-25				100.00
Harmonic Mean=29.4502						

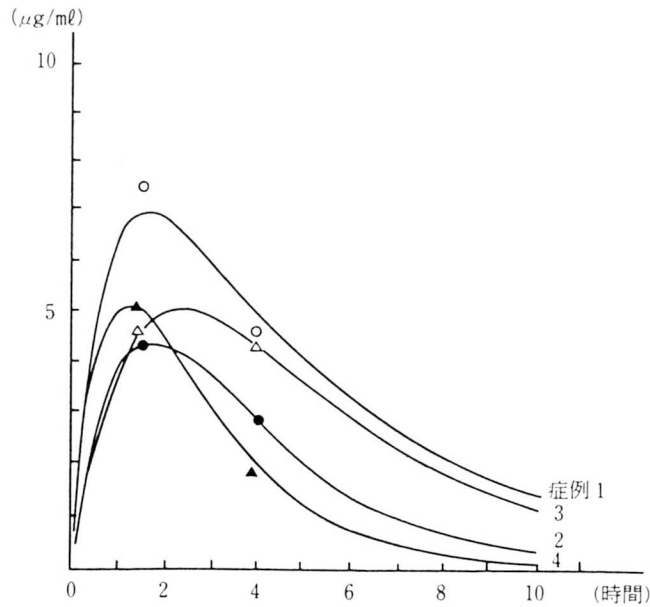
図1 体温推移。

有効時間の短縮が見られた。しかしながら、前回の経口剤投与量 (15mg/kg) に比し5.8-13.3mg/kg と投与量が少ないにもかかわらず、90.9%の有効率が得られたことは満足のいくものと考えられる。今回の症例で投与量が10mg/kg未満と10mg/kg以上で解熱効果に差がなかったことは、投与量10mg/kg前後でも十分な効果が期待できることを示す。市橋³⁾は西独の Windorfer⁴⁾、黒須⁵⁾や我々¹⁾の報告を参考にし小児の1回投与量は8-12mg/kgが適当な量であり、1日量を10mg/kg×4としている。

最高血中濃度までの到達時間はシュミレーションカーブより1から2時間と考えられる。この血中濃度測定患児例の最低体温までの時間は、3例は4時

間、1例は1.5時間であった。最低体温は最高血中濃度との間にずれが見られ、血中濃度が最高値に達したあと体温は下がると思われる。

投与量と血中濃度は竹越ら⁶⁾の報告にもあるように個体差があり比例しないようである。我々のデータでは、投与量は8.1-11.1mg/kg、1.5時間後の血中濃度4.43-7.53μg/mlであり、ともに安全な範囲で、解熱効果も3例が有効であった。しかし、血中濃度(7.53μg/ml)が高かった症例で必ずしも解熱効果(やや有効)がよくなく(図2、症例1)、また投与量(11.1mg/kg)が多くても血中濃度(5.24μg/ml)の上昇していない症例(図2、症例4)も見られた。



症 例	投与量 (mg/kg)	血 中 濃 度		体 温				効 果
		1.5hr (μg/ml)	4 hr (μg/ml)	投与前	1.5hr (°C)	4 hr	6 hr	
1	8.1	7.53	4.72	38.5	38.3	38.0	38.2	やや有効
2	9.5	4.43	2.89	39.0	37.8	37.4	38.1	有 効
3	9.7	4.62	4.43	39.1	37.6	37.5	37.2	有 効
4	11.1	5.24	2.02	39.7	38.7	39.8	39.9	有 効

図2 血中濃度シュミレーションカーブと体温推移。

文 献

1. 木村昭彦, 久保田薫, 栗谷典量, 他. 小児に対するアセトアミノフェン細粉の解熱効果. 小児科 1986; 27: 241-245.
2. 樋口 駿. TDM-薬物動態を中心に 新しい概念 3) 薬物投与計画におけるベイジアン法. 治療学 1987; 18: 781-785.
3. 市橋治雄. 小児の解熱剤とその使い方-アスピリンとアセトアミノフェンを中心に-. 臨床と研究 1987; 64: 559-563.
4. Windorfer A, Vogel C. Untersuchungen über Serumkonzentration und Temperaturverlauf nach einer neuen oral applizierbaren flüssigen Paracetamolzubereitung. Klin Pediatr 1976; 118: 430-434.
5. 黒須義宇, 内山浩志, 植草 忠, 他. 小児の発熱に対するカロナール細粉の使用経験. 基礎と臨床 1984; 18: 403-409.
6. 竹越亮一, 斎藤忠夫, 村田 直. アセトアミノフェン坐剤 (NG 坐薬) の解熱効果とその血中濃度推移の検討. 小児科診療 1987; 41: 42-49.

Bartter 症候群に対するメフェナム酸の効果

松浦 信夫¹, 石川 信義², 小提園雄³, 田宮奈緒子³
北海道大学医学部小児科¹, 北見赤十字病院², 苫小牧王子病院小児科³

The effects of mefenamic acid in the treatment of Bartter syndrome

Matsuura N, Ishikawa N, Ozutsumi K, Tamiya N
Department of Pediatrics, Hokkaido University
School of Medicine, Kitami Red-cross Hospital.
Ooji General Hospital.

Bartter 症候群の治療はカリウム剤, 抗アルドステロン剤にプロスタグランジン (以下PGs) 合成酵素阻害剤を併用して行われている。後者には Indomethacin が最もよく使用されているが, その剤型の為に乳幼児では使用しにくい。我々はシロップ製剤のあるメフェナム酸 (商品名ポンタール) を本症に使用し, 著明な臨床効果を得たのでその概要を報告する。

症例1. S. Y. 女児

主 訴: 嘔吐, 発育不良

家族歴: 特記すべき事なし, 第I子

現病歴: 在胎40週, 生下時体重 3100g, 身長50.2cmで出生した。生後3ヶ月頃より時々嘔吐を認めるようになり, これに一致して体重, 身長の増加が低下してきた。生後8ヶ月頃, 一時症状は改善したが, 9ヶ月頃より再度増悪したため, 苫小牧王子病院小児科を受診, 著しい発育不全, 血液検査で低K血症, アルカローシスを認め, 本症を疑われて入院した。入院時身長66.9cm (-1.2SD), 体重 6.5kg (-2.2SD), Na 137, K 2.8, Cl 91mEq/L, pH 7.51, HCO₃ 30mEq/L, BE +8mEq/L, PRA 126ng/ml/hr. Aldosterone (Ald.) 252ng/dl Angiotensin II (Ang. II) 1538 ng/ml, Ang. II infusion 試験で 160 ng/kg/min にも昇圧反応が認められないことより Bartter 症候群と診断した。KCl エリキサー 3-8 mEq/kg/day, ついで Aldactone A 20-30mg/day 併用するも症状の改善がみられなかった。

症例2. S. Y. 女児

家族歴: 母親も後日同一疾患と診断された。

現病歴: 生後1ヶ月頃より哺乳力低下, 体重増加不良を主訴に北見赤十字病院受診, 低K血症, 代謝性アルカローシス, PRA, ALD 高値, Noradrenalin, Ang. II による昇圧反応が無いことより Bartter 症候群と診断され, K剤, Aldactone Aの投与を受けた。この他尿路感染症を繰り返していた。1才時腎生検を行ったが傍系球体装置の肥大は証明されず尿細管間質に細胞浸潤を認め慢性腎盂炎の存在が示唆された。

方 法

症例1, 3才2ヶ月時, 症例2, 6才5ヶ月時メフェナム酸の投与を開始した。症例1は6.5mg/kg, 症例2は4.6mg/kgを1日4回7日間投与し, 血中濃度を測定すると共に投与前, 中, 後に蓄尿して尿量, 尿中電解質, PGs, Ald, Kinin, Kallikrein排泄量, また血清電解質, PRA, ALD, Ang. IIを測定した。

結 果

1) 急性効果。症例1に於いて尿量は著明に減少し, 同時に尿中 PGE, E₂, F, Ald. 排泄は著明に低下し, 電解質ではKが減少した。血清Na, K, Clも上昇し正常下限に達した(図1)。血漿メフェナム酸濃度はほぼ1μg/ml以上に保たれていた。症例2では症例1と同様な反応が認められたが, その変化は著明ではなかった。そこで後日症例1と同じ投与量で再検討した。PGs, ALD. の排泄量は更に減少したが,

Effect of Mefenamic acid upon serum electrolyte (Case 1)

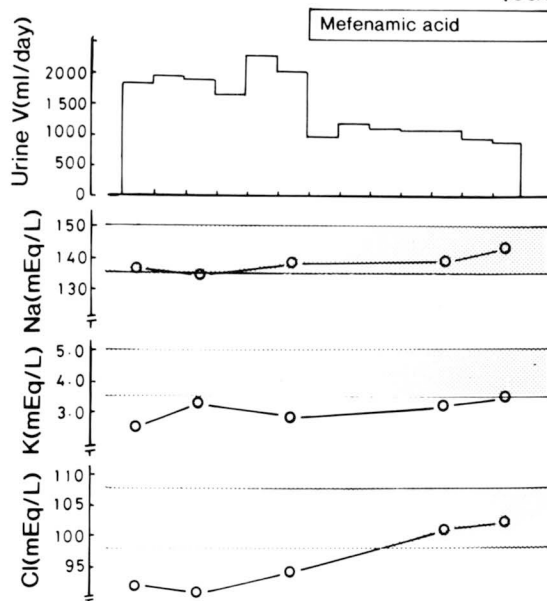


図1 メフェナム酸投与前後における尿量、血清電解質の変化（症例1）。

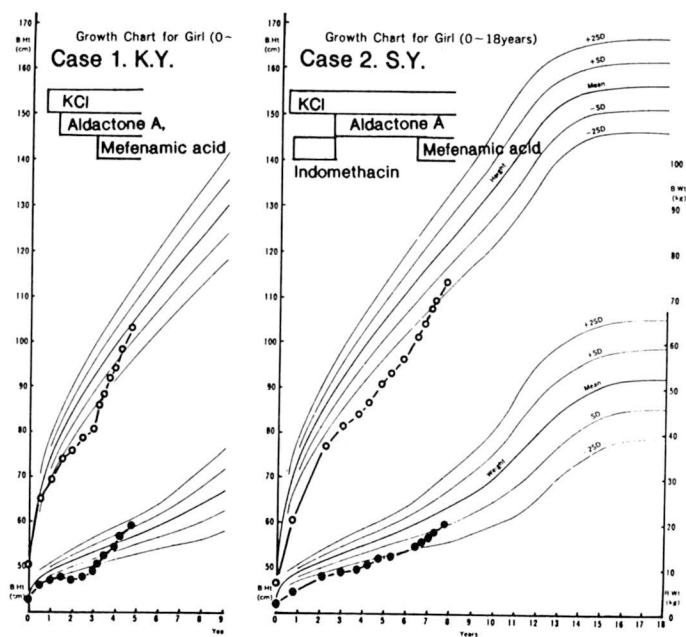


図2 メフェナム酸治療前後の成長典線（左症例1，右症例2）。

尿量は症例1程には減少しなかった。

2) 長期効果。血清電解質はほぼ正常化し、身長、体重の著明な catch-up が認められた(図2)。また血漿PRA, ALD. も低下し、後日症例1で再検したAng. II にたいする昇圧反応も正常化した。

考 案

Bartter 症候群の病因はいまだ一定の説明がされていない。代表的な考え方としては、1) Cl 再吸収異常説、2) 血管昇圧反応不良説、3) PGs過剰産生説、4) Na, K 再吸収障害説などがある。どれが原因でどれが二次的変化であるかは明らかでないが、現象として2, 3) が認められることからPGs合成酵素阻害剤が治療として用いられる。阻害剤としては Indomethacin が最もよく用いられ、この外 Aspirin, Ibuprofen, Ketoprofen などの報告があるがメフェナム酸の報告はない^{1,2,3)}。この度シロップ製剤のあるメフェナム酸を2例の本症に使用し著明な効果を認めた。PGs, Ald. の尿中排泄は低下し、血漿

PRA, Ald. Ang. II 値は低下し、更にAng. II に対する昇圧反応も認められるようになった。このことは2, 3) の変化は二次的反応と考えられる。これらの阻害剤はいずれも cyclo-oxygenase に作用すると考えられているが、何故効果に差があるか不明である。症例1, 2で尿量の減少に差があったのは慢性腎盂炎による尿細管障害の差による事が考えられる。今後他施設での追試を期待したい。

文 献

1. 宮崎青爾, 今井龍幸, 山本英明, 三浦 清. Bartter 症候群. 最近医学 1983; 38: 2015-2026.
2. 佐々木悠, 奥村 恂, 川崎晃一. Bartter 症候群 — その病因と病態生理について —. 日本医事新報 1987; 3316: 27-33.
3. Stein JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. Kidney Int 1985; 28: 85-93.

相補的 DNA オリゴマーによる HIV (Human immunodeficiency virus) の増殖抑制

松倉 誠¹, Samuel Broder²

熊本大学医学部小児科¹, National Cancer Institute, U.S.A. ^{1, 2}

ウイルスあるいは癌遺伝子のメッセンジャーRNAに相補的配列をもつ DNA オリゴマーを用いて、それらの遺伝子発現を抑制し治療に結びつけようとする試みは1970年代後半より行われてきた。しかしヌクレアーゼにより通常の DNA オリゴマーは速かに分解されるため、明確に強い抗ウイルス効果や癌遺伝子抑制効果が示されるには至らなかった。

そこで我々は、ヌクレアーゼ抵抗性をもつ DNA オリゴマーであるホスホロサイオエイト DNA オリゴマーを用い、HIVの重要な調節遺伝子である *rer* (regulator of expression of virion proteins) に対する相補的オリゴマーにより有意なウイルス増殖抑制効果を得た。さらにこの抗ウイルス効果は複数の作用機序によってもたらされることが示された。

小児患者における Amphotericin B 血中濃度 —特に経口大量投与について—

藤井 淳子¹, 東 明正², 赤星 泉²

猪爪 信夫¹, 中野 眞汎¹, 松田 一郎²

熊本大学医学部附属病院薬剤部¹, 同 小児科²

Serum concentration of amphotericin B in pediatric patients —In oral high-dose amphotericin B—

近年, 化学療法剤の投与に伴う免疫低下により血液疾患および癌疾患患者における真菌感染症が激増しており, 基礎疾患の予後にも重大な影響を及ぼしている。Amphotericin B (AMPH) 商品名ファンギゾン[®]は, ポリエンマクロライド系抗真菌剤であり, 古い薬剤であるにもかかわらず, 現在でも真菌症における第一選択薬として臨床で最もよく用いられている。しかし, 静注投与時には副作用として発熱, 悪寒, さらにアナフィラキシーショックや腎毒性などがあり, その投与には十分な注意が必要とされる。AMPH は腸管からの吸収がほとんどないことよりこれまで主に消化管内真菌感染症の予防を目的として経口投与が行われて来た。最近きわめて大量の経口投与がなされる症例が増加しつつあり^{1, 2)}, 経口大量投与時の薬物動態, 臨床効果, 副作用など未だ十分な知見が得られていない。また, これまでの報告のほとんどはバイオアッセイでなされたため AMPH 測定 of 精度や他の抗真菌剤との併用時などその結果の評価に問題点も残されていた。

今回, 生後10ヶ月～15才の小児白血病及び先天性免疫不全症患者における主に経口投与による AMPH の血清中濃度を, 高速液体クロマトグラフで測定したので報告する。

抽出操作は³⁾, 血清200 μ l にアセトニトリルを加えその上清200 μ l を液クロに注入し定量した。測定条件は³⁾, 酢酸バッファーとアセトニトリル混合 (1:1) の移動相を用い波長405nm で測定した。この定量法における CV 値を求めた結果, 5%以下となった。

数ヶ月前から AMPH のシロップを服用, 定常

状態となっている患者において朝1回1000mg の AMPH のシロップを服用後の血中濃度推移を検討した。大量投与したにもかかわらず血中濃度は24時間にわたってほぼ一定 0.1 μ g/ml となっておりバイオアベイラビリティが極めて低く, 半減期が長いことを示していると考えられた。

次に数ヶ月から1年以上にわたって AMPH のシロップを服用している8名の小児患者の血清中濃度を検討した (図1)。

経口投与のみでも0.05から0.09 μ g/ml の血中濃度が得られた。実際比較的少量の点滴静注で治療している患者の場合でも, 血清中濃度が0.05から0.15 μ g/ml 程度である場合もあった。また, 投与量と血清中濃度との間に一定の関係はなく, かなり個人差が大きく投与量当りの血清濃度比L/D比は, ばらつい

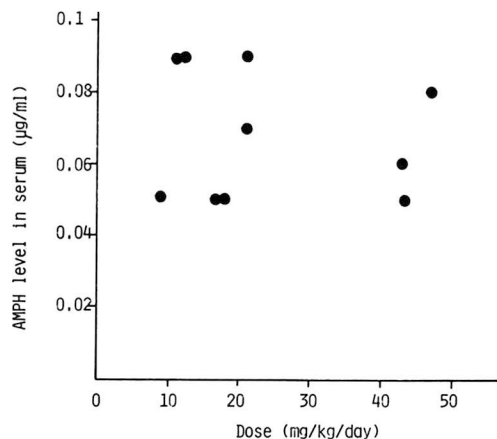


図1。

ているものと考えられた。

年齢と血清濃度との関係を検討したところ年齢との間には相関性はみられなかった。

静注と経口投与を併用している小児患者2名について血清濃度を検討した。静注量は治療期間を通してほぼ一定であり、経口投与量が1日体重当り 150 mg以上とかなり多くなっていた症例である。経口での投与量が3倍、6倍となっている割には、血清濃度が横ばいであることがわかった。

小児白血病患者で内臓真菌症の疑いがあり静注と大量経口投与がなされた症例において血清濃度と低カリウム血症との関係を検討した。血清濃度が 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ よりも高くなるにつれ血清中カリウムが低くなっていた。投薬を中止後血清濃度が低くなっていくにつれ、カリウム濃度の上昇がみられ、正常値を示すようになった。

以上、小児患者に AMPH の経口大量投与を行い血清濃度を HPLC で測定し次の結果を得た。1. AMPH10~50mg/kg の経口投与で 0.05~0.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血清濃度を示した。2. AMPH投与量と血清濃度に一定の関係を認めずL/Dに6~7倍の個体差を認めた。3. AMPHのL/Dは年齢依存性を示さなかった。

深在性真菌症の診断に関しては現在のところ簡便で正確な診断法がないため、真菌症を疑われる場合、

AMPH の安全な全身投与法が期待される。静注における発熱などの副作用を考えた場合、経口による投与は、比較的容易に行なえることにより、最近消化管以外の真菌症に対する治療効果を期待して経口投与がなされる場合がある。AMPH は吸収率は低いものの長い半減期を示すことより予想以上の血清濃度が得られ、血清濃度からいえば MIC の比較的低いカンジダではその効果も期待されることが示唆された。同時に組織蓄積性から副作用にも十分な注意が必要であると考えられた。

文 献

1. 本村茂樹, 野口太平, 金森平和, 他. 急性白血病患者における Amphotericin B 経口大量投与の効果. 臨床血液 1987; 28:1956-1962.
2. 安藤 朗, 程原佳子, 北村裕展, 他. 造血器悪性疾患における深在性真菌症の治療・予防に対する Amphotericin B 経口大量投与の評価. 基礎と臨床 1986; 20:632-638.
3. Kobayashi K, Sakoguchi T, Matsuoka A, et al. High-performance liquid chromatographic determination of amphotericin B in human urine. J Chromatogr 1987; 417:439-446.

Aztreonam の乳幼児腸内フローラおよび Vitamin K 代謝に及ぼす影響

坂田 宏¹, 梯 仁志², 藤田 晃三², 吉岡 一²

旭川厚生病院小児科¹, 旭川医科大学小児科学教室²

Aztreonam (AZT) は monobactam 系の新しい抗生剤で、グラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を持っているが、嫌気性菌やグラム陽性球菌にはほとんど抗菌力がないという薬剤である¹⁾。一般に抗生剤の重要な副作用として腸内フローラと vitamin K (vit K) 代謝への影響があげられる。著者らは乳幼児において本剤を投与し腸内フローラへの影響と生体内での vitamin K 代謝異常の指標として血漿 Protein induced by vitamin K absence-II (PI-VKA-II) および尿中 γ -carboxyglutamic acid (Gla) の変動を検索したので報告する。

対象および方法

対象は尿路感染症の治療のため旭川医科大学附属病院小児科に入院した生後2ヶ月から2歳2ヶ月ま

での児7例である。AZTは1回量20mg/kgを1日3～4回 one shot 静注した。

腸内フローラの検索方法は光岡の方法²⁾で行った。投与前、投与後3～5日目、投与中止後3～5日目に糞便を採取した。検出された菌はコロニー形態、グラム染色性、菌の形態などにより分類・同定し糞便1g当りの菌数を算定し、常用対数値で表した。菌数はt検定、検出例数は χ^2 検定で有意差を検討した。尿中Glaと血漿PIVKA-IIは投与前と投与後3～5日目に検体を採取した。尿中Glaの測定方法はKuwadaらの方法³⁾で行い、高速液体クロマトグラフィーで測定した。尿中への排泄量は尿中クレアチニン比で示した。対照として抗生剤の投与を受けていない生後9ヶ月から1歳8ヶ月までの児9例についても測定した。血漿PIVKA-IIはAp-latex

表1 Aztreonamを投与した7例における腸内フローラの変動

Microorganisms	Before(n=7)	During(n=7)	After(n=6)
Bacteroidaceae	9.5± 0.9 (6)	9.1± 1.1 (6)	9.2± 1.1 (6)
Eubacterium	8.9± 0.4 (2)	8.3 (1)	6.3± 1.7 (2)
Peptococcaceae	8.8± 0.5 (2)	6.9 (1)	6.0 (1)
Bifidobacterium	10.0± 0.7 (7)	9.1±1.2 (7)	9.3± 1.2 (6)
Veillonella	7.4± 1.0 (6)	6.6± 1.5 (7)	6.6± 1.8 (4)
Megasphaera	7.7 (1)	N. D. (0)	N. D. (0)
Clostridium	8.2± 0.2 (3)	7.5± 0.7 (3)	7.4± 1.1 (3)
Lactobacillus	6.5± 1.4 (5)	7.1± 1.4 (5)	6.2± 0.9 (4)
Enterobacteriaceae	9.2± 1.2 (7)	4.5± 1.3** (6)	9.1± 0.6 (6)
Streptococcus	7.8± 1.6 (7)	9.5± 0.5* (7)	8.3± 1.5 (6)
Staphylococcus	4.5± 1.0 (7)	5.5± 2.3 (7)	5.3± 0.9 (6)
Bacillus	N. D. (0)	N. D. (0)	N. D. (0)
Yeasts	2.9± 0.3 (2)	3.9± 0.5 (2)	3.4± 0.2 (2)
Pseudomonas	4.9± 0.9 (2)	3.4± 0.1 (3)	3.3± 0.4 (2)

菌数の常用対数値の平均±標準偏差

()内は検出された例数

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$

法⁴⁾を用いた。

成績

腸内フローラの検索を行った7例の成績を表1に示した。菌数で有意な変動を認めたのはEnterobacteriaceaeの減少とStreptococcusの増加であった。検出率では有意差を認めたものはなかった。投与中止後は投与前と比較して有意な変動はなく、Enterobacteriaceaeの減少とStreptococcusの増加も回復した。

尿中Glaは対照群では 101.1 ± 18.1 n mole/mg creatinineであった。投与前後で測定できた6例と投与後のみ測定した1例の変動を図1に示した。平均では 87.6 ± 18.5 n mole/mg creatinineから 99.6 ± 26.9 n mole/mg creatinineに増加したが有意な差はなかった。また、対照群と比しても有意差はなかった。

血漿 PIVKA-II を投与前後で測定できた6例では全例測定限界の0.05ng/ml以下であった。

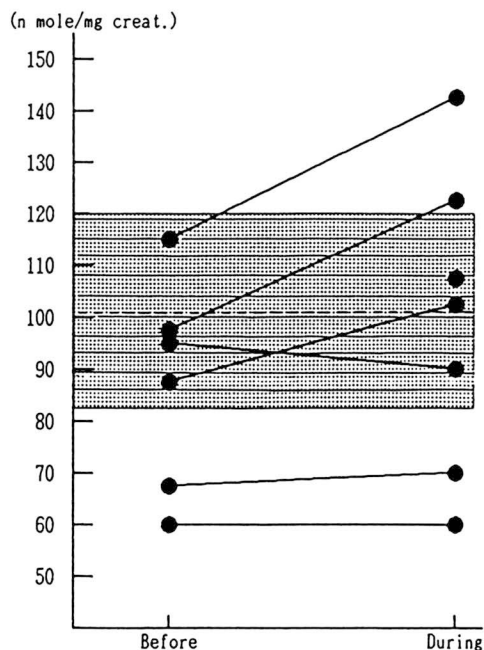


図1 aztreonam 投与前後における尿中 γ -carboxyglutamic acid 濃度の変動。

考案

本剤の腸内フローラへの影響は嫌気性菌を温存し、potential pathogen となりうる Enterobacteriaceae を抑制するという特徴をもっていた。しかし、Streptococcus や Staphylococcus が糞便1gあたり 10^9 個以上に増加した症例もあり、これらの菌がpotential pathogen となりうるかどうかは不明だが、経過観察は必要であると思われた。

抗生剤によるvit K 欠乏性の出血傾向の原因として腸内フローラ中のvit K 産生菌の減少やvit K を異常消費することなどが考えられる。vit K を産生する菌は Escherichia coli, Bacteroidaceae, Staphylococcus などがあげられる⁵⁾。AZT が E. coli を含む Enterobacteriaceae を抑制することはvit K 産生菌の減少につながる。しかし、ヒトではvit K の最大の供給源は食物であり、腸内フローラで産生されるvit K は腸管からの吸収に問題があり生体ではあまり利用されないで、経口摂取できる場合にはvit K 産生菌の減少は大きな問題とはならないという意見⁶⁾もあり本剤においてはvit K 産生菌の減少による影響は少ないと考えられた。

肝ではvit K を補酵素として glutamic acid から酵素により γ -carboxylation され Gla が産生されている。Gla はvit K 依存性の凝固因子II, VII, IX, Xに含まれている。vit K が不足した場合には十分な Gla が産生されず、凝固活性を持たないPIVKA-II とよばれる異常なプロトロンビンが生成される。したがって、尿中へのGlaの排泄量と血漿中のPIVKA-II を測定することによって生体内のvit K の代謝状態を推測することが可能である。今回の成績から AZT は腸内フローラに及ぼす影響は少なく、血漿中 PIVKA-II およびGlaの尿中への排泄量は投与前後で有意な変動もなく、vit K の代謝に及ぼす影響は少ないと考えられた。

文献

1. Jacobus NV, Ferreira MC, Barza M. In vitro activity of aztreonam, a monobactam antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1982; 22: 832-838.
2. 光岡知足. 腸内菌の世界 叢文社 東京 1980.

3. Kuwada M, Katayama K. A high-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of γ -carboxyglutamic acid and glutamic acid in proteins, bones, and urine. *Anal Biochem* 1981; 117 : 259—265.
4. Meguro T, Yamada K. A simple and rapid test for PIVKA-II in plasma. *Thromb Res* 1982 ; 25 : 109—114.
5. Almquist HJ. Vitamin K : Discovery, identification, synthesis, functions. *Federation Proceedings* 1979 ; 38 : 2687—2689.
6. Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anti-coagulation stability. *JAMA* 1965 ; 194 : 127—129.

新生児におけるアンピシリン (ABPC) の 薬物動態と、ベイズ法の評価

平山 健二*¹, 樋口 隆造*³, 小林 昌和*², 住山景一郎*²

楠本 幸子*², 月野 隆一*³, 小池 通夫*⁴

和歌山県立医科大学小児科

ボストン大学留学中*¹, 助手*², 講師*³, 教授*⁴

Pharmacokinetics and Bayesian estimation of ampicillin in neonates

Key Words

アンピシリン, 血中濃度, 薬物動態, ベイズ法, 新生児。

要 旨

新生児でよく使われる抗生物質のアンピシリン (ABPC) の新生児における薬物動態学的検討を行ない, 同時に, ベイズ法によるパラメータ予測から採血回数削減の可能性を検討した。

ABPCの分布容積は成人に比して大きく, 半減期は長かった。消失速度定数はクレアチニン, BUNと負の相関があり, 総蛋白とは正の相関が認められ

た。ベイズ法を使っても1点採血だけでは分布容積, 消失速度定数の正確な算出は困難であったが, ABPC投与後1時間, 8時間の2時点の血中濃度から求めたパラメータは, 従来の多数点採血から最小2乗法で求めた数値とよく相関した。すなわち, この方法は, 新生児の薬物動態調査の目的で十分臨床応用可能と思われる。

対象と方法

対象: 和歌山県立医科大学未熟児室に入院し, 感染徴候のため ABPC を投与した新生児9例 (表1)。

表1 対象

No	氏名	性	出生体重 g	在胎週数	Apgar score	合併症	挿管
1	H.K.	M	860	25W 5D	6/ 9	RDS(Ⅱ度) IVH	(+)
2	T.O.	M	1490	38W 5D	?/ 6	双胎 仮死	(+)
3	Y.T.	F	2770	40W 1D	10/	MAS	
4	K.K.	F	2842	34W 0D	6/ 9	双胎間輸血 心不全	
5	M.U.	M	2896	35W 3D	9/10	IDM PROM 胎内感染?	
6	S.S.	M	2960	36W 4D	7/10	敗血症? 多呼吸	
7	A.H.	F	3005	40W 1D	8/ 9	MAS	(+)
8	T.O.	M	3185	40W 2D	8/ 9	MAS	
9	Y.O.	M	3258	39W 0D	8/ 8	MAS	

RDS: 呼吸窮迫症候群 IVH: 脳室内出血 MAS: 胎便吸引症候群

IDM: 母体糖尿病 PROM: 早期破水

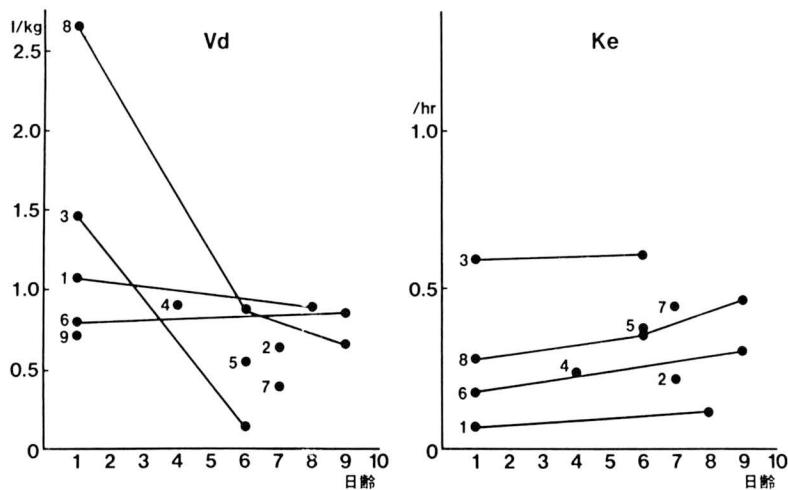


図1 日齢によるVd, Keの推移 (1-コンパートメントモデル)。

方法：体重1 kgあたり100 mgのABPCを2回に分けて12時間毎に静注した。静注直前、および終了後30分から12時間迄の間に数時点で採血を行ない、直ちに血清分離後-20℃で凍結保存した。ABPCの血清濃度測定は、bioassayである*Micrococcus luteus* (ATCC 9341)を試験菌とした力価試験標準曲線法で行なった。

古典的最小2乗法：薬物動態モデルとして1コンパートメントモデルを用いた。計算にはパーソナルコンピュータを用い、simplex法による非線形最小2乗法を使用した自作プログラムで、分布容積 (以下Vd)と消失速度定数 (以下Ke)を求めた。なお、低濃度域のフィッティングをよくするために、実測値の-1乗で重みを付けた。各パラメータについて、日齢による推移を検討すると共に、血中クレアチニン、BUN、総蛋白、ヘマトクリットとの相関を調べた。

ベイズ法：計算は、上記古典的最小2乗法のプログラムを一部改変して行なった。Vd, Keの母集団平均と分散は、今回の9例について古典的最小2乗法で求めた平均と分散を使用した。

結 果

1) 最小2乗法による解析：日齢によるVd, Keの

推移を図1に示す。Vdは生直後ばらつきがかなり大きい、4日以降は比較的まとまっていた。Keはあまり極端な変動はなかった。各パラメータの平均として、日齢1を除いた点の平均をとり、 $Vd=0.66 \pm 0.24$ (l/kg), $Ke=0.34 \pm 0.14$ (/hr)をえた。血中クレアチニン、BUN、総蛋白、ヘマトクリットとの相関では、Vdはいずれとも相関を認めなかった。Keについてはクレアチニン、BUNとは負の、総蛋白とは正の相関が認められた。

2) ベイズ法による解析：図2は1時点の採血だけでの各パラメータの正確さを検討したもので、X軸はABPC投与後の時間を、Y軸はベイズ法と最小2乗法で求めた各々のパラメータの比を表わしている。パラメータが正確なら、比は1に近づくはずである。Vdは1時間後の血中濃度を採用することでほぼ正確に求められるが、Keは、1時間後ではばらつきが大きく、8時間後で最も正確な値が得られた。従って、1時点採血だけでは両パラメータの正確な予測は困難である。次に、ABPC投与後1時間と8時間の2時点の血中濃度を用いたベイズ法の有用性を検討し、図3に示した。X軸に古典的最小2乗法でえたパラメータ値、Y軸にベイズ法で予測したパラメータ値を示すが、Vdは $r=0.974$ 、Keは $r=0.815$ と良い相関を得た。

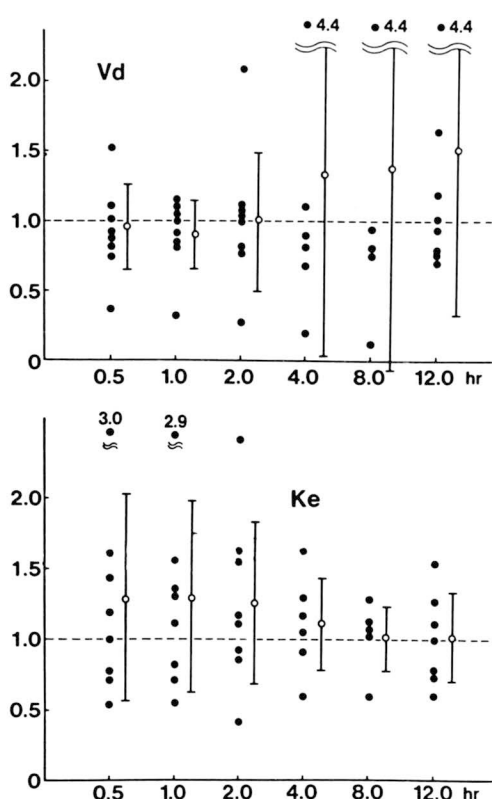


図2 1ポイント採血によるベイズ法。
X軸は採血点のABPC投与後時間を、Y軸は
ベイズ法によるパラメータと古典的最小二乗法
によるパラメータとの比を表している。

考 案

ABPCの薬物動態学的モデルとして、まず、2コンパートメントモデルで検討したが、最小2乗法の収束が悪く、また、ベイズ法を利用する際に信頼できる平均値が必要となるため、今回は1コンパートメントモデルを使用した。Vdの平均は $0.66 \pm 0.24 \ell / \text{kg}$ 、Keの平均は $0.34 \pm 0.14 / \text{hr}$ 、半減期は2.04hr

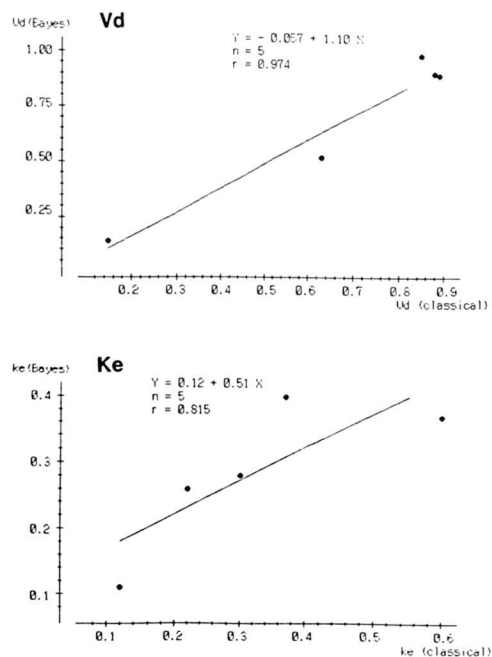


図3 古典的最小二乗法と、ABPC投与後1時間と
8時間の2ポイント採血によるベイズ法との相関。

となり、成人や幼児に比し分布容積が大きく、半減期が長いといえる。また、Vdは生後4日以後は比較的一定した値がえられ、Keはクレアチニンクリアランスからかなり正確に推測されることがわかった。これら母集団の平均に個々のばらつきを加味してより正確にパラメータを推測する方法として、ベイズの定理の薬物動態学への応用が報告されている。今回の検討では1回採血だけでは正確なパラメータを得ることができなかったが、投与後1時間と8時間の2回採血でより正確なパラメータを得ることができ、臨床応用も可能であると考えられた。

小児および新生児における Imipenem/ Cilastatin sodium の体内動態

佐々木宏和, 荒巻 雅史, 川上 晃, 阪田 保隆,
富永 薫, 本廣 孝, 山下 文雄
久留米大学医学部小児科学教室

Pharmacokinetics of Imipenem/Cilastatin sodium in children and newborns

Hirokazu Sasaki, Masafumi Aramaki, Akira Kawakami, Yasutaka Sakata,
Kaoru Tominaga, Takasi Motohiro, Fumio Yamashita
Department of Pediatrics, School of Medicine,
Kurume University, Fukuoka, Japan

はじめに

Imipenem (IPM) は、 β -ラクタム系抗生物質の carbapenem 系に属する thienamycin の N-Formimidoyl 誘導体で、グラム陽性からグラム陰性の好気性菌及び嫌気性菌まで幅広く優れた抗菌作用があり、 β -lactamase に対し安定である¹⁾。しかし本剤は、腎尿細管の基底膜にある dehydropeptidase -I により水解不活化される弱点を有している。そこでこの酵素の阻害剤である cilastatin sodium (CS) が開発され¹⁾、IPM と CS を等量で配合した点滴静注用製剤が開発された。今回、私達は、母子化学療法研究会の共同研究の一つとして、本剤を小児及び新生児に投与し、その体内動態について検討した。

対象および方法

1. 対 象

小児では8才2ヶ月から12才1ヶ月、体重22.2kgから37.0kgの男児15例、新生児では2生日から15生日の成熟児4例、未熟児5例、計9例(男児5例、女児4例)を対象とした。

2. 投与量及び方法

小児には各3例ずつにIPMとして10mg/kg、20mg/kgの30分間点滴静注と、10mg/kg、20mg/kg、30mg/kgを1時間点滴静注で投与、新生児には4例にIPM

として10mg/kgの30分間点滴静注と、5例に10mg/kgを1時間点滴静注で投与し、IPMとCSの血漿中濃度及び尿中回収率を測定した。

3. 濃度測定方法

IPM濃度は、Bacillus subtilis ATCC 12432を検定菌とするペーパーディスク法で測定し、CS濃度は、被検試料に内部標準物質を加え、高速液体クロマトグラフィーに供し、既知濃度で作成した検量線から算出した。

成 績

1. 小児における体内動態

1) 血漿濃度

(1) IPM/CS30分間点滴静注

10mg/kg、20mg/kg投与群のIPMの血漿中平均最高濃度(C_{max})は各々35.20、74.90 μ g/mlで、平均半減期(T_{1/2})はそれぞれ0.97、0.89時間であった。CSのC_{max}、T_{1/2}は各々44.85、93.32 μ g/ml、0.71、0.63時間であった。IPM、CSともに両投与群間にdose responseがみられた。

(2) IPM/CS1時間点滴静注(図1)

IPMとして10mg/kg、20mg/kg、30mg/kg投与群のIPMのC_{max}はそれぞれ18.04、44.89、82.82 μ g/ml、T_{1/2}は各々1.14、0.99、1.04時間であった。CSのC_{max}、T_{1/2}はそれぞれ30.50、65.25、104.23

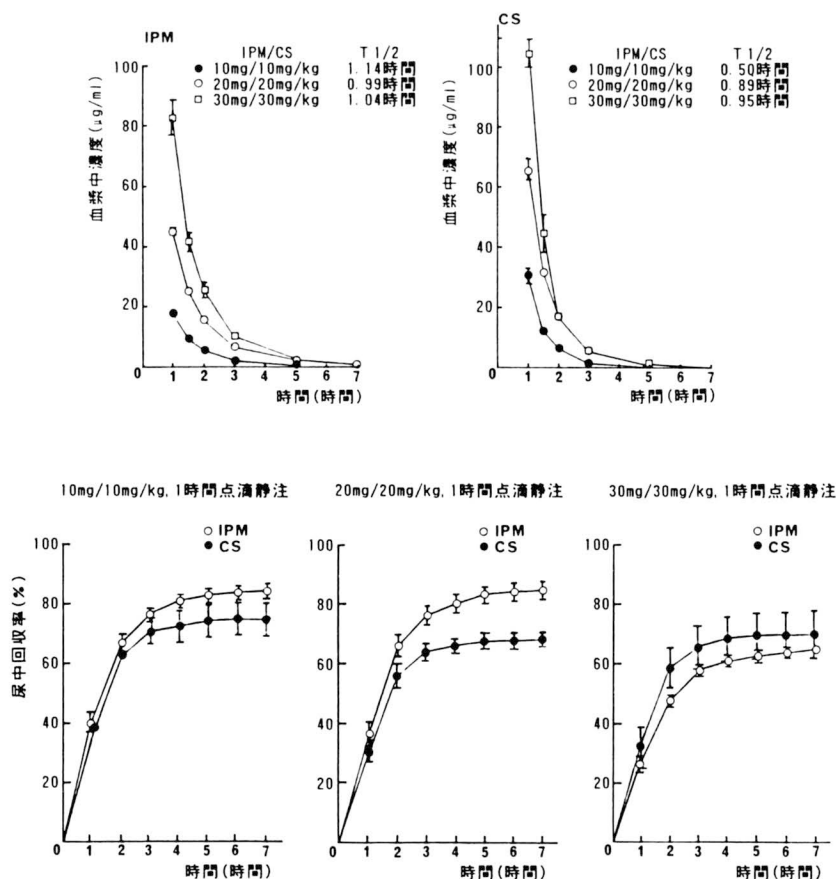


図1 小児における IPM/CS 1時間点滴静注後の体内動態。

$\mu\text{g/ml}$, 0.50, 0.89, 0.95時間であった。IPM, CS 濃度はいずれも3投与群間に dose response がみられた。

2) 尿中回収率

(1) IPM/CS30分間点滴静注

10mg/kg, 20mg/kg 投与群での投与開始後7時間までの IPM の平均尿中回収率は、各々71.8%, 83.5%, CS は78.5%, 90.2%であった。

(2) IPM/CS 1時間点滴静注 (図2)

10mg/kg, 20mg/kg, 30mg/kg 投与群での投与開始後7時間までの IPM の平均尿中回収率は、それぞれ83.6%, 84.6%, 64.3%, CS は74.4%, 68.7%, 69.8%であった。

2. 新生児における体内動態

1) 血漿中濃度

(1) IPM/CS30分間点滴静注

C_{max} は、IPM が $22.4 \sim 29.0 \mu\text{g/ml}$, CS が $26.3 \sim 34.6 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は IPM が1.05~2.43時間, CS が1.24~4.76時間であった。

(2) IPM/CS 1時間点滴静注 (図2)

C_{max} は、IPM が $20.8 \sim 23.9 \mu\text{g/ml}$, CS は $25.7 \sim 32.0 \mu\text{g/ml}$ であった。 $T_{1/2}$ は IPM, CS それぞれ1.40~1.63時間, 1.51~2.90時間であった。

2) 尿中回収率

(1) IPM/CS30分間点滴静注

投与開始後8時間までの尿中回収率はIPMが30.8~52.2%, CS が63.2~99.4であった。

(2) IPM/CS 1時間点滴静注 (図2)

投与開始後8時間までの尿中回収率はIPMが45.7~71.6%, CS が61.6~66.3%であった。

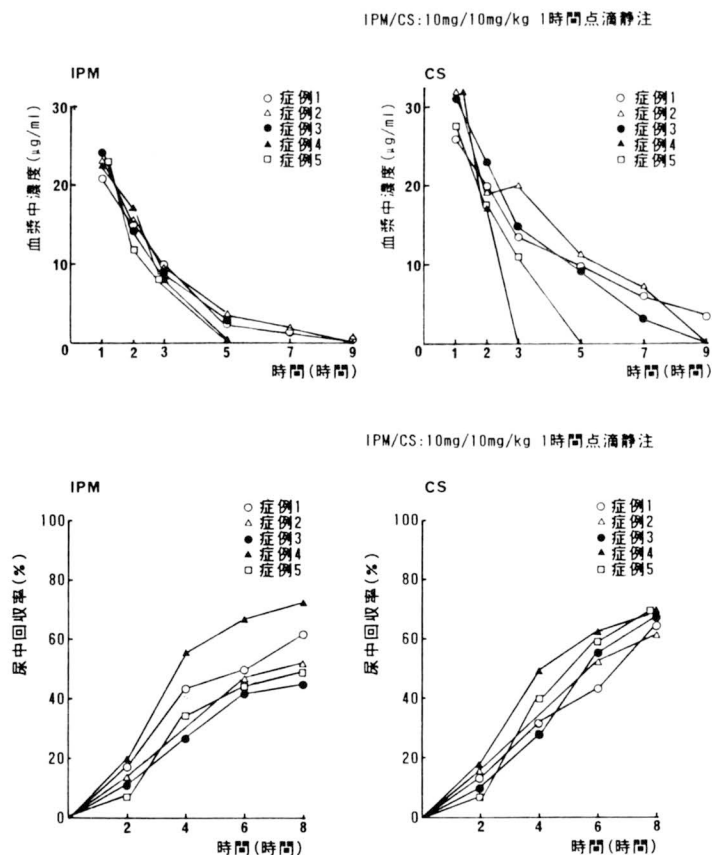


図2 新生児における IPM/CS 1時間点滴静注後の体内動態。

考 察

本剤の小児における体内動態は成人領域と同じ傾向を示し、 $T_{1/2}$ 約1時間、投与6時間までの尿中回収率約70%であった。新生児では小児に比べ $T_{1/2}$ の延長、排泄の遅延が認められたが、これは新生児の腎機能の未熟性によると考えられる。本剤の小児科領域での臨床効果は有効率94.1%、細菌学的効果は消失率91.9%と高く²⁾、新生児領域でも有効率98.2%、消失率94.5%³⁾と優れていることから、本剤は小児及び新生児・未熟児の細菌感染症に対し起炎菌にもよるが有用な薬剤といえる。

文 献

1. 新薬シンポジウム MK-0787/MK-0791. 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, Dec.13~14, 1984 (岡山).
2. 藤井良知, 他. 小児科領域における Imipenem/Cilastatin sodium の基礎的・臨床的検討に関する総合評価. Jap J Antibiot 1986; 39:1912~1937.
3. 藤井良知, 他. 新生児・未熟児における Imipenem/Cilastatin sodium の薬力学的並びに臨床的検討. Jap J Antibiot 1989; 42:953~972.