

発達薬理・薬物治療研究会雑誌

第5巻 第1号

平成4年9月

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 5 No. 1

September 1992

巻頭言

小児用薬物の臨床評価	松田 一郎	1
第18回発達薬理・薬物治療研究会シンポジウム		
シンポジウム「胎児の薬物治療」序論	門間 和夫	3
胎児感染の抗生物質療法——羊膜腔内抗生物質投与法を中心として——	今中 基晴・他	5
妊婦への経口ビタミン K 投与とそれの新生児への影響	本原 邦彦・他	8
胎児の薬物代謝について	大西 鐘壽・他	11
胎児低酸素血症とそのアプローチ	池ノ上 克	14
胎児不整脈・胎内治療の試み——抗 SSA, 抗 SSB 抗体高力価陽性 Sjögren 症候群合併妊娠において——	西口 富三・他	15
胎児不整脈の治療	加藤 裕久・他	18
胎児心不全と末梢循環不全の治療	神崎 徹・他	22
非免疫性胎児水腫の経胎盤的ジギタリス療法	前田 博敬・他	23
第18回発達薬理・薬物治療研究会一般演題抄録		
小児における zonisamide の血中濃度に関する一考察 —— 1 日 1 回投与時の血中濃度の日内変動と年齢的变化 ——	安保 賢一・他	28
生後 1 ヶ月の糞便および血清中ビタミン K 濃度と 糞便内菌叢；母乳栄養と人工栄養の比較	藤田 晃三・他	32
小児患者におけるオキサミドの体内動態	藤井 淳子・他	34
小児病棟入室患者の副作用発生現況及び考察（第 3 報）	水上 義明・他	36
摘出ラット十二指腸のニコチンに対する反応性の生後発達に伴う変化	入江かをる・他	39
乳幼児におけるエナラプリルの体内動態	中村 秀文・他	42
小児用イブプロフェン坐剤の解熱効果	中尾 光善・他	46
心房性ナトリウム利尿ペプチドで刺激されるグアニル酸シクラーゼの 発達による変動	村木 篁・他	49
未熟児症候性動脈管開存症児のメフェナム酸の体内動態	伊藤 介一・他	52
短絡血流の維持に経口 prostaglandin E ₁ 製剤が有効で あった両大血管右室起始の 1 例	星野 恭子・他	55
未熟児・新生児および小児における Flomoxef (FMOX) の体内動態	荒巻 雅史・他	58
マクロライド系抗生物質のテオフィリン血中濃度に及ぼす影響	前田 昇三・他	62
Amphotericin B 投与時の電解質異常	藤井 淳子・他	64
母親の抗痙攣剤服用により発生した新生児 withdrawal syndrome の 3 症例	近藤 昌敏・他	66
母親が抗痙攣剤内服中の新生児期の母乳哺育について	磯部 健一・他	68
発達薬理・薬物治療研究会会則		71
発達薬理・薬物治療研究会雑誌投稿規定		72
編集後記		74

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

小児用薬物の臨床評価

松田一郎

熊本大学小児科教授 運営委員長

第5回国際臨床薬理学会議が7月26～31日まで横浜で開催された。この会議の中で、小児薬理部門をどう機能させるか、昨年末カナダ ハミルトン大学の S.M.McLeod 学長（小児薬理学者）と何度か手紙で意見を交換し、シンポジウムに下記の4つのテーマを選んだ。

この他、McLeod 教授との手紙の中で話題となったテーマは、pharmacoepidemiology, pharmacogenetics と ethical issue in pediatric drug investigation などである。前2者については、他のシンポジウムと教育講演などでカバーできるので、われわれのシンポジウムからは除外し、最後の問題は McLeod 教授の講演で取りあげることにした。

選定した4つのテーマは、① McLeod 教授自身による「小児臨床薬物研究の現状」、②ヴァージニア大学小児医療センターの小児科主任教授 Roberts RJ 博士の「Orphan drug と Orphan 病」、③クリーブランド・レイナー小児病院の小児薬理学教授の Blumer JL 教授の「小児及び新生児 ICU における薬物代謝研究へのチャレンジ」、④ Mario Negri 薬理学研究所 周産期薬理学の Bonati M. 博士の「小児における薬物の副反応の評価」である。

McLeod と私が目指したものは小児薬理学研究の現状、特にその底に流れている哲学を探ることである。個々の薬物代謝研究はこれまでも行われてきたし、これからも続けられるであろう。ところでその方向性は、研究対象が新生児・小児とという「制限」の中でどう発展させていけば良いのか、発展させて行くべきなのか、その回答を探ろうということであった。

McLeod 教授は“もうすぐ世界の人口の50%が16歳以下になる。”したがって小児を対象とした薬理研究をより促進させなければならないと説いた。しかし、彼は、その若年層の多くを抱えているのが低開発国であり、先進国では小児薬理の研究者が不足し、また製薬会社や国の政策は成人病に向けられ

ているために、十分な小児薬理研究が行われていないと分析している。

彼はまた遺伝子工学の手法で開発した薬が次々と登場し、遺伝子治療もやがて身近なものになろうとしていることに目を向け、こうした技術は小児科で最も治療薬剤の開発が望まれる分野、例えば未熟児・新生児の医療に利用されることを望んでいる。今後の研究分野として彼は drug risk の分析・薬理遺伝学・薬物疫学・薬剤の経済効果などをあげた。

Orphan drug については日本でも最近頻々話題になっている。Robert 教授は、抄録の中で Orphan drug の対象疾患（多くは稀な疾患であるが）の病因解明を進めることが Orphan drug 開発につながることを強調している。米国では1982年に Orphan drug act を制定し、1991年にその一部を改正しており、Orphan drug の開発については最も進んだ国である。しかし Robert 教授によれば小児での有効性と安全性が確認されているのは登録薬剤の約6%でしかないとのことで、我が国の10%よりも低いことが明らかにされた。

Blumer 教授は現在でも新生児・未熟児医療の第一線で精力的に活躍している臨床家で、研究者という貴重な人物である。それだけに彼の話は聴衆に強い共感を呼ぶと思う。抄録の中で、彼は新生児 ICU では少しでも効果の高い薬物が必要であるが、その評価のためには薬物病態を含めた研究が不可欠であると述べている。しかし症例数は限定されるし、家族は自分の子を実験台に使うのではないかと恐れるし、一方 Human subject review 委員会は厳しく risk/benefit の理解は必ずしも前向きではないし、この他研究費や研究者の姿勢などを越えるべき問題が数多くあることを素直に認めた。

薬剤評価にからむ倫理問題は、何の国でも重要な課題で、我が国の GCP では成人については詳細に議論されているが、小児については両親からの同意書を得るということが記載されているだけである。

米国では、Blumer 教授も話題としたが、13 歳以上の小児からは assent をとるように指示されている。assent とは同意書の 1 つであるが、次のように定義している。“agreement to participate in research study by a minor not qualified to give consent but who has reached to the intellectually of 7 years”である。検査・研究内容の説明をしても理解できる年齢ではないので、インフォームドコンセントまでは無理であるが、“同意書”は必要という考えであろう。

Bonati 博士は、前旭川医科大学小児科の吉岡名誉教授なども参加して、WHO 支援のもとで行われた周産期の薬物副反応調査団の中心人物で、小児薬物の副反応を免疫学的視野から広く見渡すことのできる数少ない人物の一人である。小児薬物治療の問題

は小児を対象として開発された薬が少ないことで、我が国でも小児薬用量の記載のあるのは全薬品の 10 数%にすぎない。結局成人用に開発した薬品を必要に迫られて小児に用いるわけで、小児を対象とした risk/benefit は十分に検討されているわけではない。この意味でいまだに小児は“methodological orphan”であると Bonati 博士は結論している。

シンポジウムを終わって、我が国の小児臨床薬理研究が他国と比較して、決して遅れているという印象はなかったけれど、まだまだ力を注がなければならないと感じた。特に世界的視野で見ても“小児が成人”に比してやはり軽視されている傾向にあり、残念であった。われわれ小児科医の力量の不足を痛感した。

シンポジウム「胎児の薬物治療」序論

門間 和夫

東京女子医科大学心研小児科

INTRODUCTION TO THE SYMPOSIUM ON FETAL DRUG THERAPY.

Kazuo Momma

The Department of Pediatric Cardiology,

The Heart Institute of Japan,

Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan.

胎児の治療は産科では常に大きなテーマであった(1,2)。歴史的には前世紀の終わりのレントゲンによるX線の発見と1970年代の断層エコー図法の胎児診断への応用が、診断面での大きな進歩であった。特に最近10年の断層エコー図による胎児の形態と機能の診断技術の進歩は目覚ましく、エコーガイド下に臍帯静脈の穿刺による胎児血液の検査が安全に出来るようになった(1)。更にエコーガイド下に胎児細胞診断のための胎盤絨毛の生検も可能となった(2)。このような診断面の進歩により、診断された各種の胎児の疾患に対する各種の治療が始まった。1990年の話題を拾うと、先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児手術がUCSFのHarrisonにより成功した(3)。また重症の大動脈弁狭窄症の胎児に対するバルーンカテーテルに依る大動脈弁切開術がLondonのGuy's Hospitalで行われた(4)。副腎性器症候群の胎児(女児)の男性化防止に親への副腎皮質ホルモン剤投与が行われた。こうした海外からのニュースが入り、わが国の学会でも胎児治療が取り上げられるに及び、私達の発達薬理・薬物治療研究会でも、小児科の研究者に加え、産科の研究者を招待して胎児の薬物治療のシンポを行う事になった。

1. 胎児と新生児の病態生理学の重要性

胎児の薬物治療はつねに胎児と新生児の病態生理学を基礎にして行われる。例えば未熟児の肺硝子膜症の予防に副腎皮質ホルモン剤が投与されるが(2)、この治療は肺硝子膜症が肺サーファクタント欠乏に

より生じる事、副腎皮質ホルモン剤が胎児の肺サーファクタント生成を誘導する事を基礎にしている(2)。なお肺サーファクタントの基礎研究から治療への道を開いた藤原哲郎教授の例もある(2)。胎児の心不全の極端な重症例は胎児水腫となるが、この場合にジゴキシンを投与しても効果が少ない事が知られている。その理由として、一般に胎児の心臓は予備能が乏しい事がUCSFのRudolphグループの研究で判明している。従って胎児と新生児の病態生理の研究は薬物治療に結び付く重要な分野である。特にこれらの研究は臨床研究が困難なので、動物実験が重要である。

2. 胎児薬理学の基礎実験の重要性

私は1973年頃から動脈管の研究を始め、1975年からは主な研究テーマとして胎生期と新生児期の動脈管の動物実験を行ってきた(5)。時は正にプロスタグランディンによる動脈管治療が始まる時であった。プロスタグランディンEとF₂αは1960年代にKarolinska研究所のBergstroemにより分離されて、構造式が解明され、続いてわが国でも実験用にこれらのプロスタグランディンが入手出来るようになった。Bergstroemの業績はその後のプロスタグランディン研究の爆発的発展をもたらしたもので、Nobel賞受賞に輝いた。当時胎生期の動脈管の薬理学の基礎実験が世界の4か所で行われていた。その1つがNew ZealandのAuckland大学の小児科で、ここではElliottとStaringが牛胎仔の動脈管がブ

ロスタグランディンEで弛緩する事を確かめた(5)。続いてこの2人に小児心臓学の Neutze が加わり、プロスタグランディンが2例の新生児 Blue baby に応用されて世界で最初に動脈管を開くことに成功した(5)。当時 Toronto では薬理学者の Cocceani と小児科の Olley が羊の胎仔の動脈管がプロスタグランディンで弛緩する事を観察しており、Elliott 達に続いて臨床応用を始めた。この2か所での臨床応用が口火となり、プロスタグランディンによる新生児動脈管拡張治療はまたたく間に世界中に広まった。ここで注目すべきは、基礎研究を行っていたグループが最も早く臨床応用にふみ切った過程である。

同じ過程は未熟児動脈管開存症のインドメサシン治療の開始に際しても見られた。インドメサシンによる動脈管収縮を動物実験で最初に報告したのは、Karolinska 研究所の Sharpe である(5)。続いて臨床例の報告が2つの California 大学から同時に発表されたが(5)、どちらも動脈管の動物実験を以前から行っていたグループである。即ち新しい治療方法は動物実験で確かめられてから臨床に応用されるのが通常の過程である。

3. 胎児の薬物治療の発展

胎児の薬物治療は始まったばかりである。胎児の心房粗動や発作性頻拍症はジゴキシンで大部分が治療可能である。原因不明の胎児発育不全のように、

未だ治療方法がないものも多数残っている。このシンポジウムでは現在の胎児治療の最先端を発表して頂き、発表と討論を通じて現在の知識を整理し、今後の研究方向を明らかにしたいと思う。

文 献

1. Schulman, J. D. (Ed): Fetal Therapy. In Clinical Obstetrics and Gynecology, 1986: 29 (3):480-550.
2. Rayburn, W. F. (Ed): Controversies in Fetal Drug Therapy, In Clinical Obstetrics and Gynecology 1991; 34 (2): 294-351.
3. Harrison, M. R., Adzick, N. S., Longaker, M. T. et al.: Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. N. Engl. J. Med. 1990; 322: 1582-84.
4. Maxwell, D., Allan, L. and Tynan, M. J.: Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. Br. Heart J. 1990; 65: 256-8.
5. Momma, K.: Ductus arteriosus and cardiovascular system in the neonates. In Curtis Prior, P. B. (Ed): Prostaglandins, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988. pp 476-489.

胎児感染の抗生物質療法 —— 羊膜腔内抗生物質投与法を中心として ——

今中 基晴, 荻田 幸雄¹⁾

大阪市立母子センター産婦人科

大阪市立大学産科婦人科¹⁾

Antibiotic therapy for fetal infection —— chiefly on transcervical amniocentesis of antibiotics ——

Motoharu Imanaka, Sachio Ogita¹⁾

Osaka City Perinatal Center ;

Osaka City University¹⁾

胎児の細菌感染は周産期管理上重要な問題で、特に、前期破水とは密接な関連がある。前期破水の感染対策として、従来より抗生物質の経胎盤的投与が行われてきたが、本法のみでは十分に感染を防止しうるとは言い難い。羊水—胎児の感染は主として、腔内細菌が卵膜の破綻部位を通じて子宮内へ上行することにより成立することから、われわれは抗生物質を上行感染の経路にあたる羊膜腔に直接注入する

感染防止法、治療法を開発し、本法の臨床的意義について検討した。

I. 抗生物質の投与法と母児分布に関する検討¹⁾

(Fig. 1, Fig. 2)

latamoxef (LMOX) 1g の母体静脈内投与時、母体血中濃度は30分後 $73.0 \pm 11.2 \mu\text{g/ml}$ 、60分後 $46.5 \pm 5.6 \mu\text{g/ml}$ となり、臍帯血中濃度は投与から

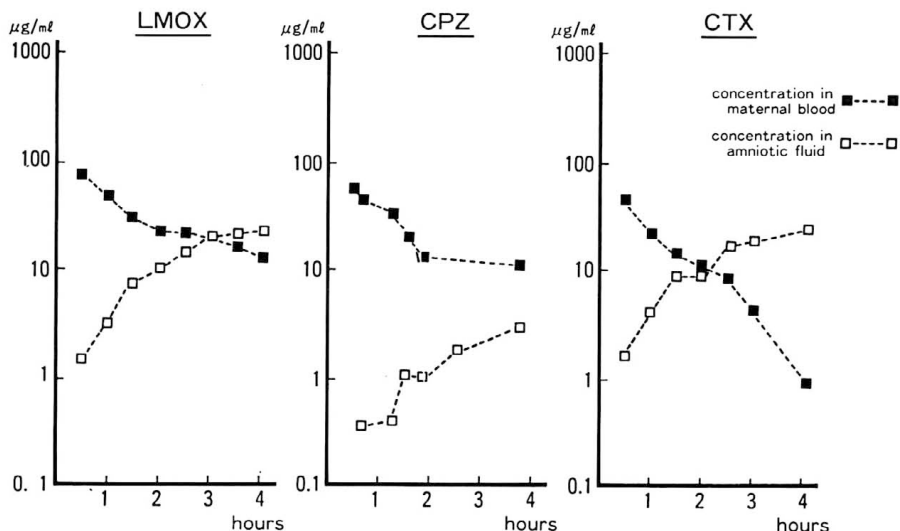


Fig. 1 Changes in antibiotic concentrations in maternal blood and amniotic fluid after maternal intravenous infusion (1 gm).

(LMOX = Latamoxef ; CPZ = Cefoperazone ; CTX = cefotaxime.)

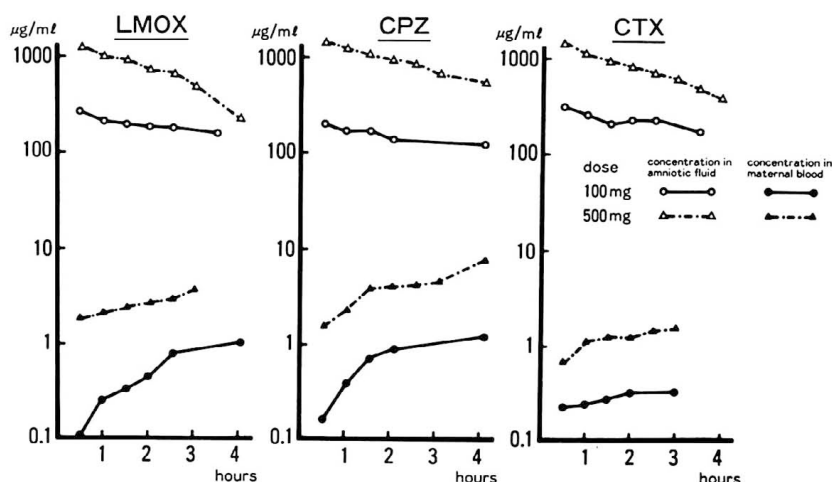


Fig. 2 Changes in antibiotic concentrations in maternal blood and amniotic fluid after intra-amniotic infusion. (LMOX=Latamoxef; CPZ=Cefoperazone; CTX=cefotaxime.)

分娩までの経過時間が症例により異なるため個体差が大きくなるものの、3.8 から 14.4 $\mu\text{g/ml}$ と母体血中濃度と近似した値を示した。一方、羊水中濃度は 30 分後 $1.4 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ 、60 分後 $3.1 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ と 1~3 時間の lag time をおいて初めて有効濃度 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上に達した。なお、cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX) 投与時においても同様の傾向が認められた。

これに対し、抗生物質の羊膜腔内直接投与では、LMOX 100 mg を投与した場合、羊水中濃度は 30 分後 $286.3 \pm 80.4 \mu\text{g/ml}$ 、60 分後 $219.7 \pm 52.8 \mu\text{g/ml}$ 、LMOX 500 mg の投与では 30 分後 $1159.3 \pm 220.0 \mu\text{g/ml}$ 、60 分後 $986.9 \pm 106.7 \mu\text{g/ml}$ ときわめて高値を示した。この際、羊膜腔から母体方向への移行は極めて低値で 500 mg の投与でも 5 $\mu\text{g/ml}$ を越える例はなかった。また、注入抗生物質の羊水中からの消退速度に関して、羊水中濃度が 100 mg 投与で 20~22 時間、500 mg 投与で 25~27 時間で 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下になることから、有効濃度を保つためには 1 日 1 回の羊膜腔内投与が必要であると判断された。

同時に検討した臍帯血中濃度は、500 mg 投与では投与早期より 5 $\mu\text{g/ml}$ 以上となるが、100 mg の投与では 5 $\mu\text{g/ml}$ を越えることはなかった。

以上の成績から、前期破水症例における上行感染

対策として、予防目的には LMOX, CPZ, CTX のいずれか 100 mg の羊膜腔内投与が、治療目的には 500 mg の羊膜腔内投与、もしくは経静脈的投与の併用が望ましいと考えられた。

II. 抗生物質療法の臨床的意義

羊膜腔内抗生物質投与法を前期破水管理に適用すべく、頸管留置カテーテル（プロムフェンス）を開発した²⁾。プロムフェンスを頸管縫縮術を用いて子宮頸管に装着することにより、羊膜腔内への抗生物質の直接投与に加えて、感染対策として消毒液による頸管、腔の持続消毒、羊水過少対策として羊水流出の防止、羊膜腔内への羊水補充が可能となる。

プロムフェンス療法により管理された 84 例の臨床成績は、平均在胎週数 30.3 週、平均出生体重 1416 gm、奇形症例を除く周産期死亡は 26 週未満で 12 例中 3 例 (25.0%)、28 週未満で 21 例中 3 例 (14.3%) となり、全体としては 85 例中 3 例 (3.5%) で、感染症、RDS による死亡例は認めなかった。また、児感染症罹患率はプロムフェンス装着後の経過時間が長いほど、特にプロムフェンス装着後 3 日以上群において有意に低下することが認められた。

羊水の細菌学的検査に関しては、プロムフェンス装着前 69 例中 27 例 (39.1%) に細菌が検出されたが、分娩時には菌陽性は 3 例 (4.3%) で残り 66 例

(95.7%)は陰性であった。

以上の成績から、前期破水症例に対しプロムフェンスを適用することにより、抗生物質の羊膜腔内投与が可能となり、その結果、前期破水管理において感染の防止ならびに治療効果が認められた。また、前期破水症例では少なくとも3日間のプロムフェンス療法が児の感染症の発症を予防する上で重要であると考えられた。

III. 抗生物質羊膜腔内投与法の問題点

前期破水症例においては多かれ少なかれ羊水過少の状態にある。この場合、抗生物質を蒸留水 20 ml に溶解してワンショットで羊膜腔内へ注入しても十分に抗生物質が羊膜腔内全体に行き渡らないことがある。また、臨床的にも羊水過少に基づく胎児仮死や肺低形成を発症する恐れがある。

この2点を解決する目的で、プロムフェンス療法においては羊水補充、つまり、プロムフェンス主管から抗生物質を溶解した生理的食塩水もしくは人工羊水を毎時 10~20 ml の速度で持続注入している³⁾。この結果、羊膜腔をほぼ一定に保つことができ、上記合併症の防止ならびに治療効果が認められた。

その際、生理的食塩水を補充液として用いた場合、自然羊水と比較して浸透圧と pH の点で大きな相違

がある。そこで妊娠中期の羊水組成の検討に基づき、14 種のアミノ酸と各種電解質を配合し、pH 7.4、浸透圧 260 mOsm/kg に調整された人工羊水を作成した。なお、簡易的には生理的食塩水またはリンゲル液 500 ml から 70 ml を除き、蒸留水 70 ml と置換した液を用いて浸透圧の調整を行っている。

IV. まとめ

抗生物質の経胎盤的投与では母体ならびに胎児血中濃度を効果的に高めることができるが、羊水中への移行は不十分である。プロムフェンスを用いた前期破水管理においては、羊膜腔内への投与ルートを確保することができ、抗生物質の羊水中濃度をきわめて高濃度に維持できる。さらに本法では腔内の持続消毒も可能となり、子宮内感染の防止ならびに治療効果が認められた。

文 献

- 1) Ogita S et al, Am J Obstet Gynecol, 158 : 23, 1988
- 2) Ogita S et al, Lancet, 1 : 1330, 1984
- 3) Imanaka M, Am J Obstet Gynecol, 161 : 102, 1989

妊婦への経口ビタミン K 投与とその新生児への影響

本原 邦彦, 遠藤 文夫, 松田 一郎

熊本大学小児科

新生児ではビタミン K (VK) 依存性血液凝固因子活性が低下していることは広く知られている。母体から胎児への VK の経胎盤転送についてはこれまで様々な報告があり、一定していない。そこで我々

は妊娠最終期～出産時に経口的に VK を妊婦に投与した場合、それが新生児にどう影響するかを知る目的で以下の研究を行った。

TABLE 1 Vitamin K₁ (VK₁) concentrations in maternal, cord, and neonatal (age 5 days) blood and in breast milk (5 days after delivery), and PIVKA-II concentrations in maternal, cord, and neonatal (age 5 days) blood

	VK ₁ (ng/ml) and PIVKA-II (AU/ml) concentrations						Breast milk VK ₁
	Maternal blood		Cord blood		Neonatal blood		
	VK ₁	PIVKA-II ^c	VK ₁	PIVKA-II ^c	VK ₁	PIVKA-II ^c	
Control subjects ^a							
1	2.50	n. d.	n. d.	n. d.	0.29	n. d.	0.91
2	1.94	n. d.	n. d.	n. d.	0.28	2.24	0.70
3	1.25	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	8.20	1.57
4	1.18	n. d.	n. d.	n. d.	0.30	0.58	1.45
5	1.01	n. d.	n. d.	0.62	n. d.	1.84	1.78
6	0.99	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1.44	0.87
7	0.98	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1.92	1.06
8	0.54	n. d.	n. d.	0.31	n. d.	1.82	1.17
9	0.53	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.21	1.20
10	0.17	n. d.	0.17	n. d.	0.47	0.69	1.31
Mean	1.11		0.11		0.19	2.10	1.20
					(9 subjects)		
VK ₁ treated subjects ^b							
11	41.40*	n. d.	0.91**	n. d.***	0.65*	n. d.*	4.81*
12	30.60	n. d.	0.52	n. d.	0.89	n. d.	5.29
13	17.00	n. d.	0.46	n. d.	1.75	n. d.	0.39
14	15.70	n. d.	0.35	n. d.	0.45	n. d.	2.00
15	6.61	n. d.	0.66	n. d.	0.66	n. d.	6.37
16	5.01	n. d.	n. d.	n. d.	0.76	n. d.	1.74
17	2.29	n. d.	n. d.	n. d.	5.57	n. d.	3.50
18	1.96	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	3.20
19	1.86	n. d.	n. d.	n. d.	1.14	n. d.	4.39
20	1.34	n. d.	0.35	n. d.	0.35	n. d.	n. d.
21	1.15	n. d.	n. d.	n. d.	0.95	n. d.	4.75
Mean	11.36		0.34		1.21		3.32

n. d.=not detectable(<0.10ng/ml).

Comparison was made between control and vitamin K₁ treated subjects by Wilcoxon's rank sum test. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$. The number of PIVKA-II-positive babies was compared between controls and infants treated with vitamin K₁ and K₂ by χ^2 test.*** $p < 0.05$

In calculation of mean blood levels of vitamin K₁, the undetectable levels were recorded as the lower limit of detection, 0.1 ng/ml.

^aWithout vitamin K therapy.

^bVitamin K₁(20 mg/day) was given for 7-10 days before delivery.

^cMinimum detectable level is 0.13 AU/ml.

研究対象と方法

33人の妊婦とその成熟新生児を研究対象とした。11人にはVK₁を、12人にはVK₂をいずれも20mg/日を出産直前まで7～10日間、服用させた。残りの10例はVK非投与群(対照群)とした。出生した新生児にはVKの予防投与は行わず、また33例全てに自分の母親由来の母乳のみを与えた。抗生物質の服用者や肝機能異常者はいない。したがって、全ての児は胎児期は臍帯血から、出生後は母乳からのみ

VKの供給を受けたことになる。

母親については出産直前に採血し、VKとPIVKA-IIを測定した。新生児については出生時に臍帯からと、生後5日目に肘静脈から採血し、VKとPIVKA-IIを測定した。母乳は生後5日目に採取してVKを測定した。VKは高速クロマトグラフィを用い、PIVKA-IIはエーザイのEITEST-MONO-Pキットを用いて測定した。

TABLE 2 Vitamin K₂ (VK₂) concentrations in maternal, cord, and neonatal (age 5 days) blood and in breast milk (5 days after delivery), and PIVKA-II concentrations in maternal, cord, and neonatal (age 5 days) blood

	VK ₂ (ng/ml) and PIVKA-II (AU/ml) concentrations						Breast milk VK ₂
	Maternal blood		Cord blood		Neonatal blood		
	VK ₂	PIVKA-II ^c	VK ₂	PIVKA-II ^c	VK ₂	PIVKA-II ^c	
Control subjects ^a							
1	n. d.		0.13		1.23		0.72
2	n. d.		n. d.		0.78		0.80
3	n. d.		n. d.		n. d.		0.85
4	n. d.		n. d.		n. d.		1.18
5	0.55		n. d.		n. d.		0.33
6	n. d.		n. d.		n. d.		1.14
7	n. d.		n. d.		n. d.		0.57
8	n. d.		n. d.		n. d.		0.76
9	0.39		n. d.		0.49		0.75
10	n. d.		n. d.		0.59		0.53
Mean	0.17		0.10		0.26		0.77
VK ₂ treated subjects ^b							
22	13.80*	n. d.	0.14*	n. d.***	n. d.	n. d.*	6.20*
23	12.60	n. d.	0.57	n. d.	n. d.	n. d.	2.85
24	6.33	n. d.	0.90	n. d.	0.35	n. d.	17.40
25	4.18	n. d.	0.17	n. d.	0.34	n. d.	11.70
26	4.11	n. d.	0.62	n. d.	n. d.	n. d.	8.34
27	2.10	n. d.	0.62	n. d.	0.61	n. d.	8.91
28	1.04	n. d.	0.62	n. d.	0.31	n. d.	4.88
29	0.78	n. d.	0.26	n. d.	0.35	n. d.	8.06
30	0.39	n. d.	0.13	n. d.	0.20	n. d.	3.71
31	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0.59	n. d.	6.02
32	n. d.	n. d.	0.30	n. d.	n. d.	n. d.	3.81
33	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1.38	n. d.	1.21
Mean	3.80		0.37		0.38		6.93

n. d. = not detectable (<0.10ng/ml).

Comparison was made between control and vitamin K₂ treated subjects by Wilcoxon's rank sum test. **p* < 0.01.

The number of PIVKA-II-positive babies was compared between control and infants treated with vitamin K₁ and K₂ by χ^2 test. ****p* < 0.05

In calculation of mean blood levels of vitamin K₂, the undetectable levels were recorded as the lower limit of detection, 0.1 ng/ml.

^aWithout vitamin K therapy.

^bVitamin K₂(20 mg/day) was given for 7-10 days before delivery.

^cMinimum detectable level is 0.13 AU/ml. See Table 1.

結果及び考察

VK₁を投与した群についてはVK₁について、VK₂を投与した群についてはVK₂についてのみ対照群と比較した。結果は表1, 2にまとめた。母親の血漿VKはVK₁投与群、VK₂投与群いずれも非投与群の対照群より上昇していた。しかし、臍帯血では非投与群は勿論、投与群でも測定限界以下を示すものがあり、平均して母親VK値の1/10程度であった。

これはShearerらの所見と一致するが、他に、Geerら、Sannらは臍帯血のVKは母親のそれに近いと報告している。われわれの場合、確かに、臍帯血のVKは低いが母体血VK値の間に有意な相関があり、母体に投与されたVKが胎盤を通じて胎児に移行している可能性は高い。これはPIVKA-IIにも反映し、非投与群の新生児では20%に陽性者がいるのに、VK₁、VK₂いずれの投与群でも0%であった。

生後5日目の新生児血漿VK₁は投与児では対照より高いが、VK₂では非投与群0.26 mg/mlに対して投与群0.38 mg/mlと有意に上昇していない。しかしPIVKA-IIでは非投与群10例中9例に陽性で、平均2.0 AU/mlなのに対してVK₁、VK₂いずれの投与群でも全例陰性であった。

次に血漿VK (VK₁+VK₂) 値とPIVKA-IIの関係をみたのが図1である。両者の間には直接的な関係がなく、特に生後5日の結果では非投与群でPIVKA-IIの陽性者と同じVK値を示すものが、VK投与群の73.9%にもみられた。このことは、1回の血漿VK測定ではVK欠乏症の診断を誤る恐れがあることを示している。

興味があるのは母乳中のVK値である。5日目の母乳中のVK値はVK₁及びVK₂投与群いずれも高

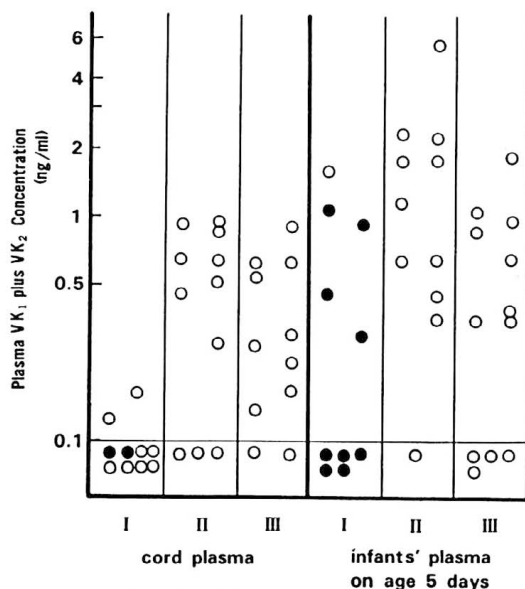


Fig.1 VK₁ plus VK₂ concentrations in cord plasma and plasma. I: control group; II: VK₁ treated group; III: VK₂ treated group. ○: PIVKA-II negative; ●: PIVKA-II positive.

値で、しかもそれぞれの値は、出産時の母体血中のVK値と相関がみられた。

このことは出産前に投与されたVKが母体の中に蓄積され、それが母乳を通じて児に供給されたことを示している。今後さらに検討する必要性はあるものの、これらの結果は母体に投与されたVKがVK₁もVK₂も臍帯血を通して胎児に移行し、新生児期早期のVK欠乏症を予防できる可能性を示している。また投与されたVKは母乳を通じて児に与えられ古典的新生児出血を予防できることも示している。

胎児の薬物代謝について

大西 鐘壽, 伊藤 進, 磯部 健一, 今井 正, 近藤 昌敏
香川医科大学小児科, 同母子センター

Drug Metabolism in the fetus

Onishi, S., Itoh, S., Isobe, K., Imai, T., & Kondo, M.
Kagawa Medical School

I. 薬物代謝の酵素反応に及ぼす酸素分圧の変動との関係について

胎生期は生理的に低酸素状態である。酸素分圧の薬物代謝に及ぼす影響については従来殆んど注目されていない。

A. 低酸素の薬理学的な重要性について

組織内酸素分圧は生理的状态でも $1\text{ }\mu\text{M}$ 以下から $100\text{ }\mu\text{M}$ 以上と幅広く分布し低酸素では一段と低下する。低酸素は、子宮外では動脈血酸素分圧が $75\sim 100\text{ Torr}$ ($107\sim 143\text{ }\mu\text{M}$) の正常範囲以下の値として定義されている。

低酸素の生体に及ぼす影響を考える時、生体内で消費される酸素の大部分を占める cytochrome c oxidase の酸素不足による影響としての bioenergetic hypoxia とその他の oxidase や oxygenase の反応における酸素不足による影響としての meta-

bolic hypoxia とに分けて考えることができる。

B. Oxidase の KmO_2 と薬物代謝

Oxidase や oxygenase は酸素を共通の基質としており、しかも酸素に対する Michaelis 係数 (KmO_2) は図1に示す如く xenobiotics に限定しても2桁の差があり広く分散している点が注目される¹⁾。その上、酸素消費の大部分を占める cytochrome c oxidase の KmO_2 は in vitro の mitochondria では $0.1\text{ }\mu\text{M}$, in vivo の hepatocyte では $1\text{ }\mu\text{M}$ と最低値であり²⁾、換言すれば酸素に対する親和性が最も大である。

従って低酸素状態となると出生後の子宮外のみならず胎児においても cytochrome c oxidase により酸素は専ら消費され、薬物の生体内変化 biotransformation に必要な酸素が不足すると解釈される。

Substrates	KmO_2	Sources of Oxidases
Tyramine ^a	$312\text{ }\mu\text{M}$	Rat liver mitochondria
Diamine ^b	$290\text{ }\mu\text{M}$	Human placenta
Benzylamine ^c	$156\text{ }\mu\text{M}$	Rat liver mitochondria
Benzylamine ^d	$131\text{ }\mu\text{M}$	Rat liver mitochondria
4-Methylbenzoate ^e	$55\text{ }\mu\text{M}$	Pseudomonas petide
β -Phenethylamine ^d	$33\text{ }\mu\text{M}$	Rat liver mitochondria
Trimethylamine ^f	$24.9\text{ }\mu\text{M}$	Frog liver microsome
Methimazole ^f	$21.0\text{ }\mu\text{M}$	Frog liver microsome
Alpernolol ^g	$9.8\text{ }\mu\text{M}$	Rat hepatocytes
Aprenolol ^g	$8.7\text{ }\mu\text{M}$	Rat liver microsome
Hexobarbital ^g	$6.4\text{ }\mu\text{M}$	Rat hepatocytes
Hexobarbital ^g	$4.3\text{ }\mu\text{M}$	Rat liver microsome
Phenyramidol ^g	$3.6\text{ }\mu\text{M}$	Rat hepatocytes
Acetanilide ^h	$2.0\text{ }\mu\text{M}$	Guinea pig liver microsome
4-Methoxybenzoate ^e	$1.9\text{ }\mu\text{M}$	Pseudomonas petide

Fig. 1 kmO_2 values of various oxidases and the biotransformation of xenobiotics

C. 薬物代謝と酸素分圧

1. phase I 反応と酸素分圧

phase I 反応の主役を演ずる P-450 活性による薬物代謝と酸素分圧との関係は周知の如く薬物という xenobiotics が P-450 の一方の基質であり、同時に酸素がもう一方の基質であることから両者の関係は極めて密接である。この反応に必要なエネルギーは NADPH の形で供給される。

2. phase II 反応と酸素分圧

抱合反応は一種の合成反応であり間接的に ATP

のエネルギーを必要とする。従って低酸素により ATP の産生が低下するとこれらの抱合反応がすべて障害されることになる。ATP 産生の critical な酸素濃度は $20 \mu\text{M}$ であり、 KmO_2 は $1 \sim 2 \mu\text{M}$ という値が算出されている³⁾。

グルクロン酸抱合に関与する UDP-GT 酵素は活性化された glucuronic acid である UDP-GA を基質として利用しており、その活性化のエネルギーは畢竟 ATP から由来する故、bioenergetic hypoxia の影響を受けることになる。

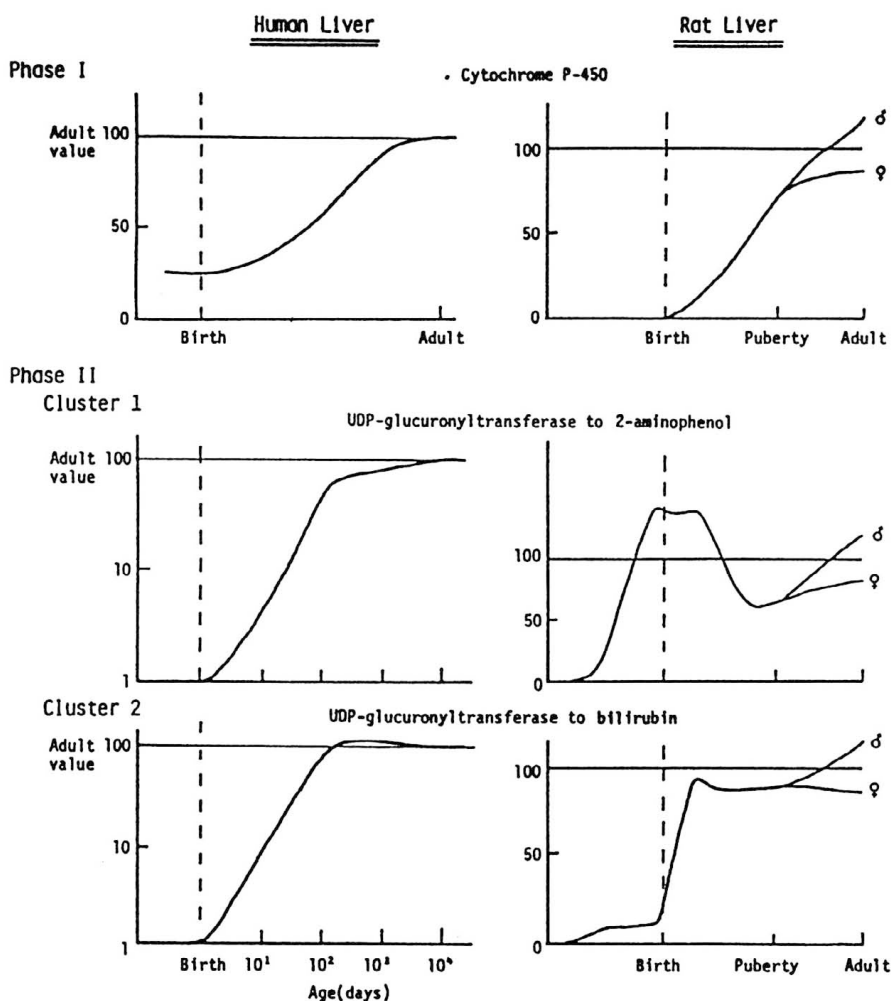


Fig. 2 Developmental changes of phase I and phase II reactions in the human and rat liver. The vertical and horizontal axes are linear scale of the phase I reaction. The vertical and horizontal axes of phase II reaction are logarithmic scale.

肝の adenylate energy charge は吸入酸素濃度が4%以下になると減少することが証明されている。これはおおよそ動脈血酸素濃度が $30 \mu\text{M}$ に相当する⁹⁾。要するに hypoxia により細胞の redox state が還元傾向になるとこの反応が阻害されることになる。硫酸抱合 sulphation も同様の理由で bioenergetic hypoxia に強く影響を受けることになる⁹⁾。

II. 胎生期の薬物代謝に関与する酵素活性の発達の變動について

胎生期の薬物代謝酵素系について phase I 反応と phase II 反応に分けて以下考察したい。

A. phase I 反応について⁶⁾

P-450 反応では一方の基質が酸素であり、他方のそれが xenobiotics である故、前述の如く酸素分圧の變動が直接反応速度を規定することになる。特に酸素分圧の低下は直接酵素反応の低下として反映される。大気下で xenobiotics である diazepam ないし N-desmeth yldiazepam を基質としてその飽和条件下での活性の発達の變動は胆道閉鎖症例と酵素誘導剤用症例を除くと図2（左上）の如くである。要するに胎生早期に既に成人の活性の25%前後の活性が認められ、胎生期を通して発達の變動を示さないことが我々の研究により明らかにされている。一方ラットは出生後活性が出現し、biochemical imprinting により思春期に性差が発現する。

B. phase II 反応について⁷⁻⁹⁾

UDP-GT 活性の発達變動は UDP-GA と aglycon の両方を飽和させた条件下で 2-aminophenol ないし bilirubin を基質として測定した場合、図2（左中と下）の如くラット図2（右中と下）と異なる特徴的な発達パターンを示すことが我々のヒトの肝を用いた研究により証明されている。一方胎生

期については bilirubin を基質として詳細に検討すると、胎生30週迄は成人の活性の0.1%以下で、30週から40週にかけて0.1%から1%に上昇し、出生後は生下時の1%以下から生後100日で100%に到達する。

2-aminophenol を基質として UDP-GT 活性を測定した場合も類似のパターンを示すと推定される。その他の phase I 反応と phase II 反応のヒト肝における in vitro 又は in vivo の発達の變動を検討した我々の成績の詳細は紙面の関係で割愛する⁹⁾。

文 献

- 1) Jones, D. P.: Biochem. Pharmacol. 30: 1019-1023, 1981.
- 2) Jones, D. P.: Am. J. Physiol. 250: C663-C675, 1986.
- 3) Jones, D. P. & Mason, H. S.: J. Biol. Chem. 253: 4874-4880, 1978.
- 4) Marshall, B. E. & Wyche, M. Q., Jr.: Anesthesiology 37: 178-209, 1972.
- 5) Aw, Y. T. & Jones, D. P.: J. Biol. Chem. 257: 8997-9004, 1982.
- 6) 大西鐘壽, 田内 昭: 総論 周生期の薬物代謝の特異性 小児科 Mook, 大西鐘壽編, 周生期薬物療法, 36: 1-25, 1985.
- 7) Onishi, S., Kawade, N., Itoh, S., Isobe, K. & Sugiyama, S.: Biochem. J. 184: 705-707, 1979.
- 8) Kawade, N. & Onishi, S.: Biochem. J. 196: 257-260, 1981.
- 9) Onishi, S., et al.: Photomed. Photobiol. 11: 51-69, 1989.

胎児低酸素血症とそのアプローチ

○池ノ上 克

宮崎医科大学産婦人科

胎児低酸素血症は児が死亡するか、さもなくば永久的な中枢神経障害を残してしまう極めて危険な合併症である。

分娩時に生じる成熟児の急性胎児低酸素血症はこれまでの多くの知識の積み重ねや診断技術の進歩の結果、臨床における対応は確立された感がある。残された問題は産婦人科医の卒後教育の中で如何にこの問題を徹底させるかである。

しかし、一方分娩開始前や胎外生活に耐えない時期の胎児における低酸素血症の検査法については現在開発の途上にあり、まして低酸素症に対する治療となる直接的なものではなく母体循環を介した間接的アプローチに留まらざるを得ないのが現状である。

低酸素状態におちいった胎児の治療を試みるには、胎児特有の病態を明らかにし、胎児のもつ適応能を高めることは有効な手段であると思われる。

胎児血中の酸素分圧が急激に低下すると、血圧は一過性に上昇し胎児の心拍数は低下する。また、胎児呼吸運動は停止し胎動も消失する。さらに、胎内の血流分布が変わり脳、心臓、副腎などの重要臓器への流量を増加させる。内分泌の変化も起こり、特にカテコールアミンやコーチゾルなどの増加がみられる。

低酸素血症の状態が長期になれば、これらの反応にも変化が表れる。即ち血圧や心拍数はもとへ戻り、呼吸運動も再開し、胎動も出現する。しかしながら、血中に増加したエピネフリン、ノルアドレナリン、ドーパミン、アルギニンバゾプレッシン等のストレスホルモンは増加したままであるがバゾプレッシン

だけは血中濃度はしだいに低下し独特の経過を辿っている。アデノシンも急性低酸素血症時に出現することが知られている。アデノシンを介してもいろいろな変化が起きていると考えられおそらくは胎児の適応現象のひとつであり合目的に作用しているものと思われる。

胎児への酸素供給は子宮血流量に依存しており治療の目的からは子宮血流量の増加をはかることが重要である。母体の体位により下大静脈が圧迫され静脈還流が減少したり、麻酔剤などにより母体血圧が低下すると心拍出量が低下したり、子宮血流量の減少をきたす。

これらの要因を速やかに改善し胎児への酸素供給を増加させなければならない。

実験的にはエストロゲンを始めとする多くの薬剤が子宮血流量を増加させることが知られている。

ついで母児間の酸素分圧較差も酸素輸送の要因のひとつであり、母体への酸素投与により母児間の酸素輸送を高めることができる。胎盤循環の改善を目的とした抗凝固療法が妊娠中毒症に対して試みられておりその成果が期待されている。

胎児の血中酸素濃度を直接上昇させる手立ては今のところ動物実験だけに限定されるがアルギニンバゾプレッシンの注入で酸素分圧が上昇することが認められている。

これまで、胎児低酸素血症に対してはその早期診断と急速遂娩が唯一の臨床的な対応であったがこれからは胎内における管理への可能性を求めて努力が続けられるものと思われる。

胎児不整脈・胎内治療の試み — 抗 SSA, 抗 SSB 抗体高力価陽性 Sjögren 症候群合併妊娠において —

西口 富三, 天野真美子, 松山 薫, 藤城 卓, 金山 尚裕
住本 和博, 寺尾 俊彦

浜松医科大学産婦人科

Intrauterine Therapy for Fetal Heart Block due to Endocardial Fibroelastosis in a Mother Complicated with Sjogren's syndrome — Experience in a mother with a predominance of anti-SSA(Ro) and anti-SSB(La) autoantibodies —

Tomizou Nishiguchi, Mamiko Amano,
Kaoru Matuyama, Suguru Fujishiro,
Naohiro Kanayama
Kazuhiro Sumimoto,
Toshihiko Terao
Hamamatu university school of medicine obstetrics
and gynecological department

目 的

近年の診断技術の進歩に伴い、自己免疫疾患と自己抗体との係わりが次第に明らかとなってきた一方で、妊娠現象下における自己抗体の係わりも注目され、ITP 合併妊娠時の新生児血小板減少症や SLE 合併妊娠時の新生児ループスなど、その病態発症機序に母体からの移行自己抗体が深く関与する事が明らかとなった。

本病態は移行した自己抗体によって児に母体と同様の病状を呈するものであり、抗体の消長に伴い病状が自然消失する、いわゆる生後一過性の現象としてとらえられる。ただし、新生児ループスの一症状である先天性完全心ブロック (CCHB) は例外で、本症は一旦発症すれば永続性で生命をも脅かす病態であるため、その特異性より我々は本症を胎児病として概念上独立して取り扱うべきである事を従来より提唱してきた。

本症は胎内においてもしかり、生後においてもい

つひかなる時にも心不全をひきおこす危険性を有するものであり、その予後の悲惨性より根治療法の確立が望まれるところである。過去には胎内治療が試みられた事もあるが失敗に終わっており、根治療法がない現状では出生後心不全の発症またはその危険性が高まった時点で心ペースングを装着するという対症療法に留まっている。

以前試みられた胎内治療は(図1上段)、胎内での心ペースングの他、副腎皮質ステロイド及び血漿交換療法による免疫抑制療法など数件の報告があるに過ぎない。胎内ペースングは侵襲性が高くかつあくまで対症的な治療に留まるため、薬物療法での根治が望まれるところであるが過去の方法では根治は得られてはいない。

そこで、今回我々は過去の治療を基に独自の副腎皮質ステロイド及び血漿交換療法のコンビネーション療法を設定しその有効性について検討し、その効果及び副作用などの問題点を踏まえ、CCHB に対す

る薬物療法の今後の展開の可能性を探った。

対象および方法

今回対象としたのは抗 SSA, SSB 抗体高力価陽性 Sjögren 症候群合併妊娠における胎児先天性完全房室ブロック症例である。

本症例は G1PO, 22 才の未産婦で, 妊娠 21 週 1 日の検診時に胎児徐脈 (64 bpm) を認め当科に紹介された。自己抗体は抗 SSA 抗体価 256 倍, 抗 SSB 抗体価 32 倍と高力価陽性で, 超音波断層法で心奇形は否定してある。

今回の胎内治療スケジュールは図 1 下段に示す通り, 胎児心組織の炎症の改善を計るべく胎児移行性の高いデキサメサゾンを大量投与した後に, 母体血中自己抗体の減少を目的にプレドニン及び血漿交換療法 (クラレ KM 8800 を使用) を組合せ, これを 1 コースとし少なくとも 2 コース以上施行する事とした。尚, 本治療に関しては本人及び配偶者の同意を得て妊娠 23 週より開始した。

結 果

1) 胎児脈拍数は治療開始後も 60~70 bpm 前後で推移していたが, 妊娠 29 週頃より 50 bpm 前後へ

reporters	case	therapy	effectiveness
Herreman ¹⁾ (1982)	CCHB	prednisone + plasmapheresis	No
Carpenter ²⁾ (1986)	CCHB NIHF	digoxin betamethasone + atropin isoproterenol transuterine fetal pacing	No
Buyon ³⁾ (1987)	CCHB NIHF	dexamethasone + plasmapheresis	CCHB No NIHF Yes
Fredrick ⁴⁾ (1988)	CCHB NIHF	betamethasone + prednisone	CCHB No NIHF Yes

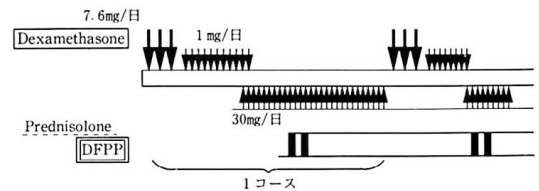


図 1 CCHBに対する胎内治療
(上段) 過去の胎内治療報告
(下段) 我々の設定した治療スケジュール

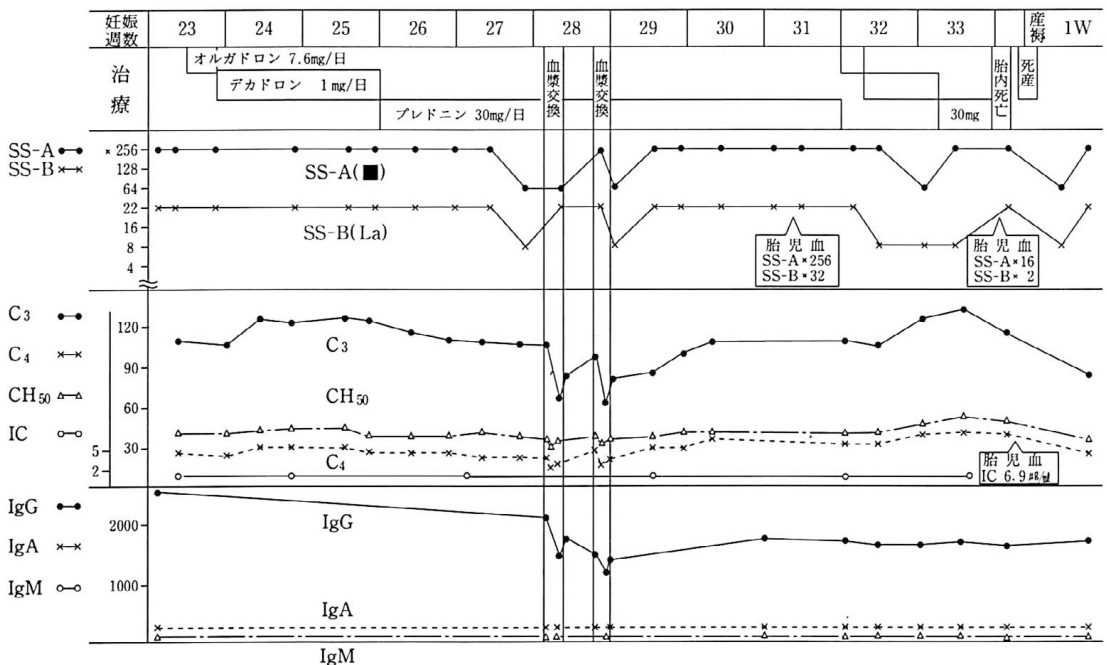


図 2 免疫学的指標の推移

とさらに徐脈傾向となり妊娠34週0日胎内死亡に至った。

2) 免疫学的指標として本症の発症に深く関与するとされる抗SSA及び抗SSB抗体価についてみると(図2), IgGに属する両抗体は, 総IgG量が約30%低下したにもかかわらず, 血漿交換療法による一時的な低下をみたものの全般に高力価を推移する結果であった。

3) 解剖の結果, 著明な心肥大及び胎児水腫所見(胸水・心嚢水)を認め, 心臓組織学的所見はendocardial fibroelastosisであった。

4) 今回の治療に伴い, 児の副腎萎縮(副腎機能不全)を認めたが, その他には特記すべき副作用はみられていない。

考 察

今回の胎内治療の試みは心ブロックの改善効果もみられないままに胎内死亡に至るという結末に終わったが, 本症の悲惨性を改めて痛感するとともに, その根治療法の確立の必要性を強く認識するものであった。

今回の試みはパイロットスタディであり, 胎内治療の確立に向けて今後克服すべき様々の問題を提示した。その一つが開始時期の問題であり, endocardial fibroelastosisという非可逆性の病態に陥る以前または極く初期の段階での開始が有効か否か, これは本症の早期発見の問題や治療対象例の選択, ひいては予防的治療の有用性の問題ともつながる。さらにもう一点は治療法の問題であり, 免疫抑

制療法の有効性についても解決されていないが, 用いる副腎皮質ステロイドの種類や投与量, 投与方法, また血漿交換療法の併用方法など今後さらなる検討を要する。加えてその治療に係わる副作用やcost performanceの問題も解決されなければならない。

今回の試みは第一歩であり, CCHBの根治をめざし今後さらに検討を重ねていきたい。

参考文献

- 1) Herreman F. B., etc.: Blocs auriculo-ventriculaires detectes in utero chez 2 enfant dont la mere a un syndrome de Sjogren. *Nouv Press Med*, 11: 657-670, 1982.
- 2) R. J. Carpenter, etc.: Fetal Ventricular Pacing for Hydrops Secondary to Complete Atrioventricular Block. *JACC*, 8: 1434-6, 1986.
- 3) J. P. Buyon, etc.: Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus: Experience in a mother with a predominance of SS-B(La)antibodies. *Arthritis Rheum*, 30: 44-48, 1987.
- 4) Fredrick Z. B., etc.: Fetal hydrops and congenital complete heart block: Response to maternal steroid therapy. *J Pediatr*, 112: 646-8, 1988

胎児不整脈の治療

加藤 裕久, 前野 泰樹
久留米大学医学部小児科

Treatment of Fetal Arrhythmia

Hirohisa Kato, Yasuki Maeno
Department of Pediatrics and Child Health, Kurume
University School of Medicine.

胎児心エコー法や胎児心拍モニターなど産科診断法が急速に進歩し、先天性心内奇形や胎児不整脈など心疾患の胎内診断が可能となった。胎児不整脈では、胎児水腫をきたし子宮内死亡をきたす予後不良の症例もあり、抗不整脈剤の母体投与あるいは胎児直接投与による胎内治療が近年行われており特に胎児頻脈では効果を上げて来ている。

本演題では、胎児不整脈特に胎児頻脈の治療法、問題点について述べる。

1. 胎児不整脈の診断と胎内治療

久留米大学病院では、1981年より10年間で945例の胎児心エコーを施行し、28例(3.0%)に先天性心疾患が胎内診断され、44例(4.7%)の胎児不整脈が見られその種類別の頻度は持続性として徐脈が15例、頻脈が7例であり、期外収縮は22例に見られた。(表1)

(1) 胎児徐脈 胎児徐脈は、完全房室ブロック7例、2:1房室ブロック3例、洞性徐脈4例であった。15例中7例に先天性心疾患を合併し、特に4例が完全型心内膜床欠損症、3例が多脾症候群と多かった。6例が胎児水腫に進行し、いずれも出生前後に死亡しており予後が悪い。また、抗SS-A抗体が証明される例も多い。

胎児徐脈に対する胎内治療には現在有効なものはなく、当科でも3例に施行しているがいずれも胎内死亡している。現時点では、胎児水腫の兆候があれば肺成熟後、早期娩出が最善の治療法であろう。胎内治療法として子宮内心臓ペースティングも試みられている¹⁾。

(2) 胎児頻脈

胎児頻脈は、心房粗動3例・上室性頻脈3例・心室性頻脈1例であり、2例が胎児水腫へと進行したが胎内治療にも良く反応し5例中4例に有効であり、

表1 INCIDENCE of FETAL ARRHYTHMIAS

			CHD	Hydrops	Survived	
Bradycardia	15	complete AV block	7	(1)	(4)	(3)
		2; 1 AV block	3	(3)	(2)	
		Sinus bradycardia	4	(3)		(1)
		SA block	1		(1)	
Tachycardia	7	Atrial flutter	3		(2)	(3)
		SVT	3			(3)
		Tachyarrhythmia	1			(1)
Premature beat	22	APC	10	(1)		(10)
		VPC	4			(4)
		Unknown	8			(8)
44			8	8	34	

Kurume University: 1981-1990, 10

死亡例はなかった。先天性心疾患を合併した例はなかったが、出生後、WPW 症候群が1例、Chaotic atrial rhythm が1例に認められた。

2. 胎児における抗不整脈剤の薬理動態

(1) digoxin の薬理動態

胎児頻脈なかでも上室性頻脈の胎内治療では、抗

不整脈剤として一般的に digoxin が第一選択薬剤として臨床的に有効性が認められ、母体経口あるいは静脈内投与による経胎盤的投与が行われる。

digoxin を母体投与すると数分で速やかに胎児へ移行し胎児循環内に現れ、胎児の digoxin 血中濃度は母体の50%からほぼ同程度にまで上昇していく²⁾。しかし、胎児血中濃度が上昇するには数日かかると

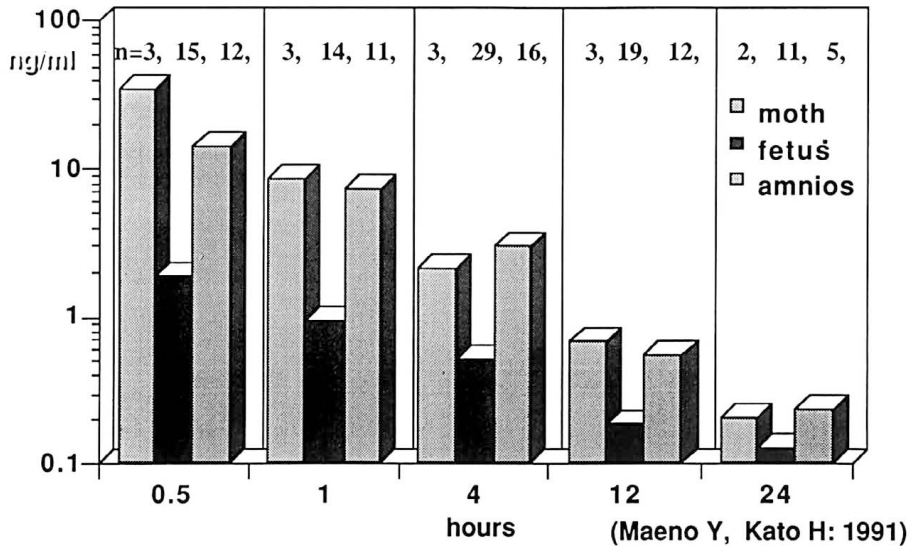


図1-a Digoxin Concentrations by Single Dose Administration in Mother Rabbits (0.1mg/kg)

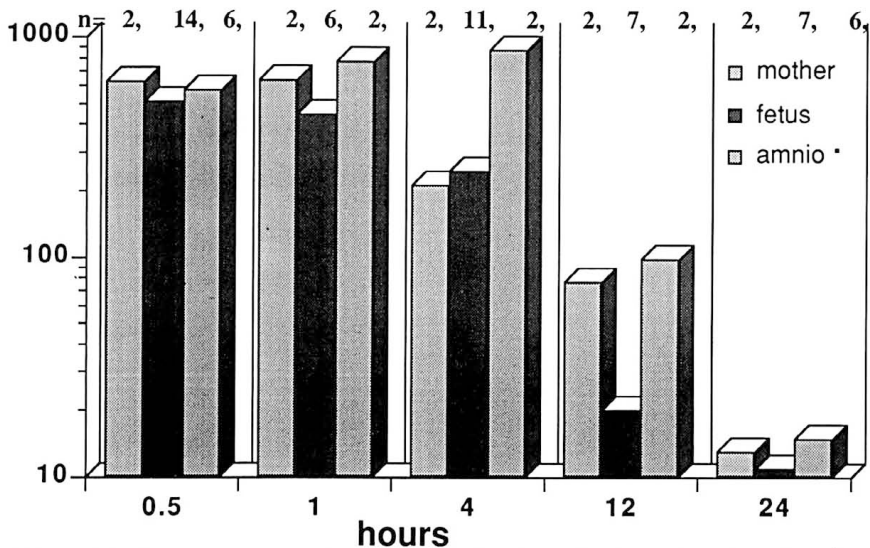


図1-b Flecainide Concentrations by Single Dose Administration in Mother Rabbit (5mg/kg)

の報告もあり³⁾, 当科での妊娠ウサギでの実験でも, digoxin では胎児血中への出現は早いものの, 胎児血中濃度は上昇にくい (図1-a)。また, 過去の digoxin による胎児頻脈の治療報告文献から母体: 胎児血中濃度の比を集め比較すると (図2), 胎児水腫に進行した例では胎児血中濃度が低いようである。したがって, 胎児水腫を来し速やかな除細動が必要な場合では経胎盤的投与では効果が期待し難く, 胎児への筋肉内注射・臍帯静脈内投与や胎児腹腔内投与などの直接投与や他の抗不整脈剤の使用が必要と考えられる。羊水の digoxin 濃度は半減期が長く長期間高濃度を保つため羊水内投与も考えられている⁴⁾。

(2) 他の抗不整脈剤

これまでに多数の薬剤がそれぞれの頻脈に使われ報告されているが, 有効性や副作用に問題があり, 定まった方針はない。いずれにせよ, 頻脈の type を正確に診断し適合する薬剤の選択が必要である。

それぞれの薬剤の報告を見ると (表2), quinidine や procainamide では, 有効性がまだ確立しておらず, propranolol では出生後の低血糖や子宮内発育遅延など副作用が有る⁵⁾。amiodarone は難治性の不整脈にも有効例が多いが, ヨードを多く含むため甲状腺機能への副作用があり, 妊婦への投与には問題がある⁶⁾。verapamil は有効例も多く, 第2選択剤として良く使用されているが, 胎児期の心筋はその収縮を Ca イオンに依存しており, Ca 拮抗剤の使用に

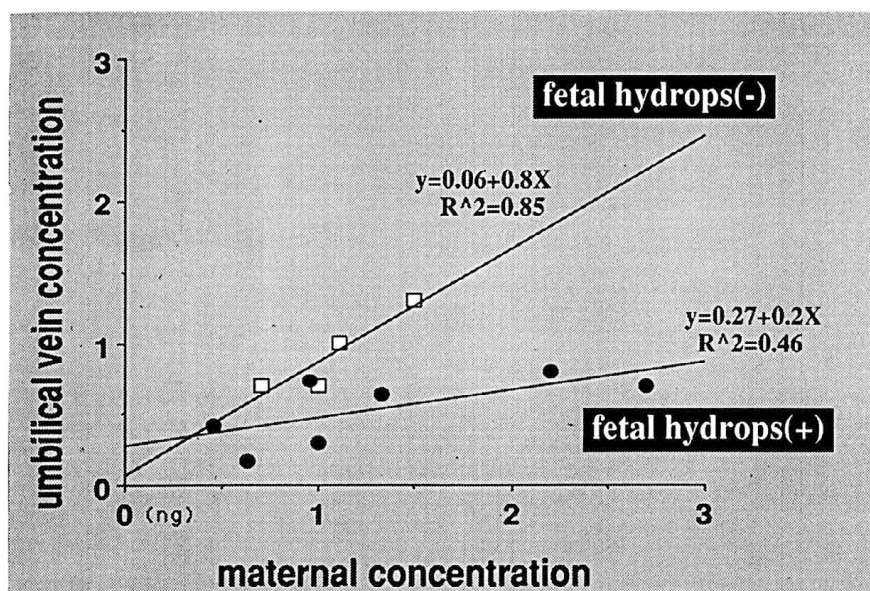


図2 Transplacental Digitalis Transfer

表2 ANTI-ARRHYTHMIC DRUGS in FETUS

Drugs	Route	Efficacy	Fetal/Maternal Concentration	Safety
Digoxin	O/P	SVT, AF	0.6-1.0	safe
Quinidine	O	SVT	0.25-1.0	relatively safe
Procainamide	O/P	SVT	0.25	relatively safe
Propranolol	O/P	SVT	0.2-1.0	? hypoglycemia
Verapamil	O/P	SVT	0.4	? cardiac dysfunction
Amiodarone	O/P	SVT, AF	0.1	? thyroid dysfunction

よる心機能抑制の可能性も考えられる。最近, flecainide が digoxin 無効例にも有効であり母体投与でも効果の発現が非常に早いとの報告がある⁷⁾。また, 当院での妊娠うさぎを使用した実験でも, flecainide では母体投与 30 分後よりすでに胎児血中濃度は母体とほぼ同等にまで上昇しており (図 1-b) 有効と考えられる。問題点としては, 突然死の可能性も指摘されており今後の研究が待たれる。

結語; 胎児不整脈は比較的良く見られる疾患であるが胎児水腫に進行していく症例もある。しかし, 特に胎児頻脈では抗不整脈剤による胎内治療が有効な例が多い。digoxin が第一選択剤となるが, 今後さらに詳細な薬理学的精査を行い有効な治療薬剤・治療方法の開発が待たれる。一方, 胎児水腫に進行した胎児徐脈では予後が極めて不良であり, 今後の治療法の開発が待たれる。

参考文献

1. Carpenter RJ, Strasburger JE, Garson A, Smith RT, Deter RL, Engelhardt T. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1432-1436.
2. Chan V, Tse TF, Wong V. Transfer of digoxin across the placenta and into breast milk. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 605-609.
3. Fouron JC. Dynamic of the placental transfer of digoxin in the dog. *Biol Neonate* 1973; 23: 116-122.
4. Hamamoto K, Iwamoto HS, Roman CM, Benet LZ, Rudolph AM. Fetal uptake of intra amniotic digoxin in sheep. *Pediatr Res* 1990; 27: 282-285.
5. Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988; 115: 147-152.
6. Laurent M, Betremieux P, Biron Y, LeHel-loco A. Neonatal hypothyroidism after treatment by amiodarone during pregnancy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 942.
7. Allan LD, Chita SK, Sharland GK, Maxwell D, Priestley K. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias. *Br Heart J* 1991; 65: 46-48.

胎児心不全と末梢循環不全の治療

○神崎 徹, 千葉 善英

国立循環器病センター周産期治療科

胎児心不全と胎児末梢循環不全は、心原性胎児水腫や胎盤循環不全という言葉があるように、病態の概念としてはすでに存在しており、臨床的にその診断名を下すこともまれではない。しかしながら、胎児心不全の究極の姿と考えられる胎児水腫の原因は必ずしも心不全ばかりではないし、また胎盤循環不全の診断はその結果としての血液ガスの悪化あるいは胎児発育遅延を観察しているに過ぎない。胎児心不全および胎児末梢循環不全は概念としては理解できるがいまだ統一された診断基準があるわけではない。したがってそのような病態に対して確立された

治療法がないのが現状である。

近年、胎児採血とパルスドプラ血流計測の導入により胎児心不全、胎児末梢循環不全の病態がいくらか整理されてきた。

超音波 M モード法による心収縮能、下行大動脈の血流速度、下大静脈の前負荷指標を用いた胎児心不全の診断と、臍帯動脈 RI、中大脳動脈 RI を用いた胎児末梢循環不全の診断について紹介する。また、わずかではあるが胎児心不全の胎内治療の経験を紹介する。

非免疫性胎児水腫の経胎盤的ジギタリス療法

前田 博敬¹⁾, 佐藤 昌司¹⁾, 小柳 孝司¹⁾

永田 秀昭²⁾, 中野 仁雄²⁾

九州大学医学部附属病院周産母子センター¹⁾

九州大学医学部婦人科学産科学教室²⁾

Effects of transplacental digitalization on non-immune hydrops fetalis

Hiroataka Maeda, M. D., D. M. Sc.¹⁾ Shoji Satoh, M. D., D. M. Sc.¹⁾

Takashi Koyanagi, M. D., D. M. Sc.¹⁾

Hideaki Nagata, M. D.²⁾ Hitoo Nakano, M. D., D. M. Sc.²⁾

Maternity and Perinatal Care Unit, Kyushu University Hospital¹⁾

Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty²⁾

of Medicine, Kyushu University

目 的

超音波断層法の応用に伴って非免疫性胎児水腫 (Noimmunologic hydrops fetalis: NIHF) の出生前診断は容易になった。しかしながら、本症の周産期死亡率は依然として高いままである[1]。これは NIHF の発症に対する予知の困難さに起因する。このような背景に鑑み、独自に作製したプロトコール

(図1)[2]に沿って NIHF の子宮内治療および早期新生児治療を施行した。本研究の目的は、なかでも経胎盤的ジギタリス療法を行った児の経緯ならびに転帰から NIHF の病態を解明することにある。

対象と方法

対象は1983年1月から1989年12月に至る期間

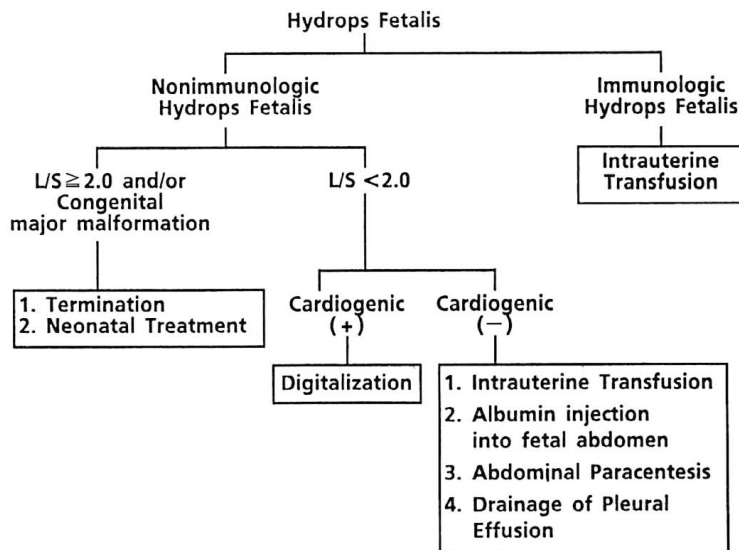


図1 非免疫性胎児水腫に対する胎児治療のプロトコール

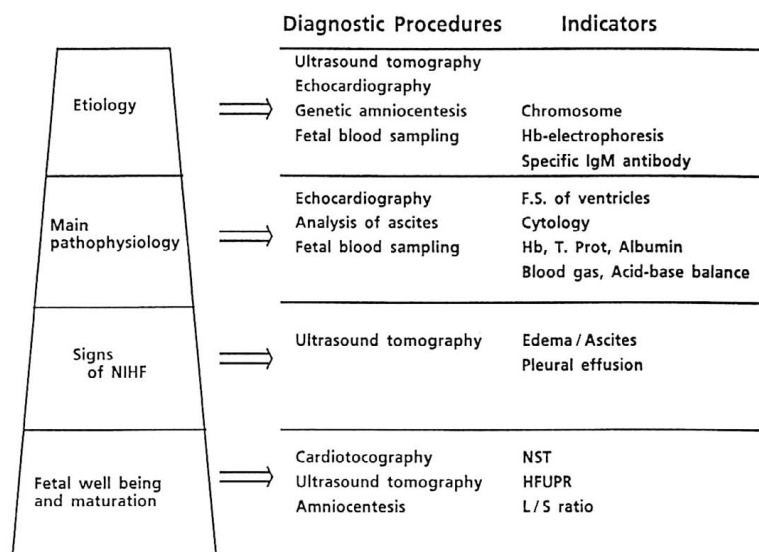


図2 非免疫性胎児水腫の病因・病態の検査法

に、九州大学医学部附属病院周産母子センターにおいて出生前に NIHF と診断された 71 例である。

本症の病因，病態および関連疾患を検索する目的で，母体については CBC，血液型，不規則抗体の有無，ヘモグロビン F 濃度，TORCH スクリーニング，ヒトパルボウイルス B-19 血清抗体価 [3]，75 gGTT を施行した。胎児では図 2 に示した手順で検査を行った。

NIHF 71 例のなかで胎児の心拡大，皮下浮腫および Fractional shortening (FS) [4] が 20 %未満の値を示した症例 9 例を胎児心不全とみなし，親権者の同意のもとに，経胎盤的にジギタリスを投与した。本剤の投与量と方法は，母体に経口でジゴキシン 0.25 mg を 8 時間毎に 3 回与えて飽和量とした後，維持量として 0.25 mg/日を処方した。

治療効果の判定には，胎児水腫の症候つまり浮腫・腹水・胸水の変化，胎児尿産生量 (HFUPR: Hourly Fetal Urine Production Rate)，FS の 3 つの指標を用いた。胎児の浮腫・腹水・胸水の消失，治療施行後 24 時間以内における胎児尿産生率の 50 %以上の増加[5, 6]，胎児心の FS が 20 %以上の値を示す状態を治療が有効であったと判断した。

成績

表 1 に，経胎盤的ジギタリス投与を行った 9 例の治療前の症候と検査所見を示した。診断時期は妊娠 22-30 週，浮腫・腹水・胸水を伴った例が 5 例，浮腫・腹水が 3 例，腹水のみが 1 例であった。心拡大・FS および尿産生率の低下は全例に認めた。拡張期における臍帯動脈の血流波形は，正常例 2 例 (症例 1, 2)，逆流例 1 例 (症例 3)，途絶例 6 例 (症例 4, 5, 6, 7, 8, 9) であった。

表 2 は，本治療法の子宮内における効果を示したものである。治療開始の時期は妊娠 23-31 週，ジギタリスの投与期間は 2-54 日 (平均 19.8 日) であった。胸水を伴わなかった 4 例のうち 2 例 (症例 1, 2) で FS および尿産生率の改善と同時に，腹水の消失が認められた。しかし，残る 7 例 (症例 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) では腔水症の程度・FS・尿産生率には変化がないか増悪を認めた。

分娩時期は 24-38 週，分娩様式は経腔分娩が 7 例，帝王切開が 2 例であった。新生児の転帰は，子宮内で治療効果のあった 2 例 (症例 1, 2) のうち，心形態異常を伴わなかった症例 2 の 1 例のみが生存した。死産は 4 例，新生児死亡は 4 例であった。新生児死亡の 4 例の死因は 3 例が心不全，1 例が呼吸不全であった。剖検で得た最終診断では，EFE (心内膜線

表1 経胎盤的ジギタリス療法施行前の症候および検査所見

Case No.	Time of diagnosis weeks	Initial signs						
		Ed	As	PE	Cardiac enlarge.	FS	HFUPR	U. A. flow in diastole
1	25	+	+	-	+	↓	↓	Normal
2	30	-	+	-	+	↓	↓	Normal
3	29	+	+	+	+	↓	↓	Reverse
4	22	+	+	+	+	↓	↓	Absent
5	29	+	+	+	+	↓	↓	Absent
6	25	+	+	+	+	↓	↓	Absent
7	24	+	+	+	+	↓	↓	Absent
8	25	+	+	-	+	↓	↓	Absent
9	27	+	+	-	+	↓	↓	Absent

Ed: Edema As: Ascites PE: Pleural Effusion

表2 経胎盤的ジギタリス療法の子宮内における効果

Case No.	Time of therapy weeks	Effect of treatment					
		Ed	As	PE	FS	HFUPR	CTG
1	27	×	○		○	○	NC
2	31		○		○	○	NC
3	29	×	×	×	×	×	NC
4	23	×	×	×	×	×	NC
5	29	×	×	×	×	×	NC
6	29	×	×	×	×	×	NC
7	26	×	×	×	×	×	NC
8	26	×	×		×	×	NC
9	29	×	×		×	×	NC

CTG: cardiotocogram NC: No Change

O: disappearance of signs of NIHF and improvement in FS and HFUPR

X: no change or deterioration

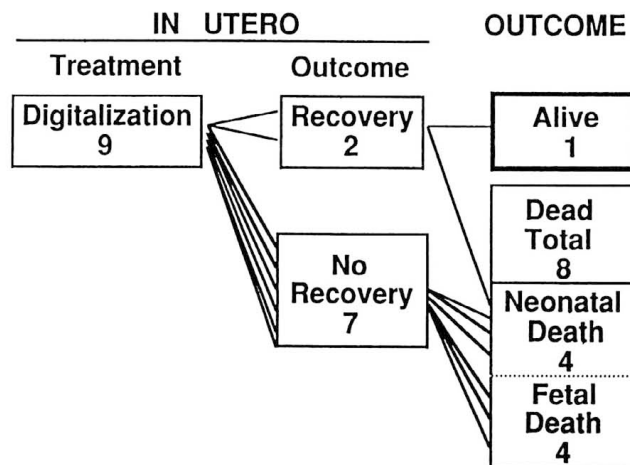


図3 経胎盤的ジギタリス投与を施行した9例の概要

表3 経胎盤的ジギタリス療法を施行した9例の転帰

Case No.	Time of delivery weeks	Mode of delivery	Birth weight (g)	Apgar score 1min.	Outcome	Cause of death	Final diagnosis
1	38	V	3060	5	ND	CF	DORV
2	37	V	1960	6	Alive		
3	31	CS	2070	1	ND	RF	Pulmonary A-v fistula
4	24	V	630		SB		Closure of FO
5	30	V	1820		SB		EFE
6	30	V	1910		SB		EFE
7	35	CS	2650	2	ND	CF	Ebstein
8	29	V	1320	2	ND	CF	PS, ASD
9	29	V	1400		SB		Myocarditis

CS: Cesarean section V: Transvaginal delivery ND: Neonatal death

SB: Stillbirth CF: Cardiac failure RF: Respiratory failure

FO: Foramen ovale EFE: Endocardial fibroelastosis

PS: Pulmonary stenosis ASD: Atrial septal defect

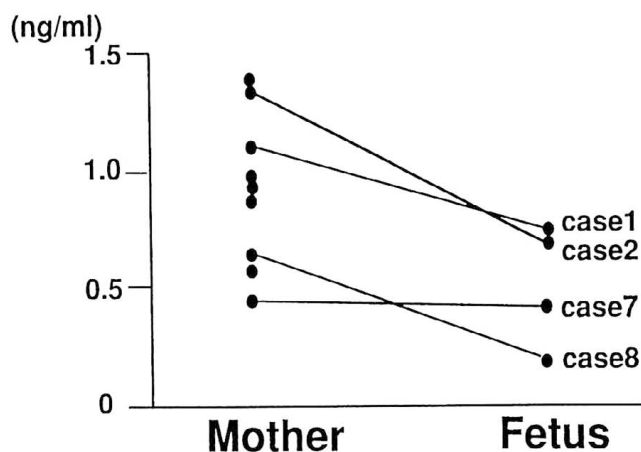


図4 母体血および臍帯血の血清ジギタリス濃度

維彈性症), 心筋炎という心組織そのものの障害を伴う例が3例含まれており, また, 心形態異常を合併した症例は全例死亡に至った(表3, 図3)。血清ジギタリス濃度は5例で母体血, 4例で母体血と臍帯血の測定が可能であった。母体血濃度は0.44-1.45 ng/ml (平均: 0.84), 胎児血では0.16-0.84 ng/ml (平均: 0.48) であった。胎児へのジギタリス移行が良好であった2例は子宮内で効果を認めた症例1

および2であった(図4)。

結 論

以上の事実から, 1) 経胎盤的ジギタリス投与は, 一部のNIHFにおいては, 胎児の心機能の向上を介して組織還流の改善をもたらすこと, 2) 心形態異常をとめない, 心不全に至ったNIHFの転帰はきわめて不良であること, 3) 子宮内において本治療法が不

確実である理由には、臍帯動脈の RI 値が高い例での胎盤の還流障害、あるいは EFE・心筋炎などの心組織そのものの障害が考えられ、治療開始前の疾病胎児の個別評価が重要であることが明かとなった。

文 献

- 1) Hutchison AA, Drew JM, Yu VYH, et al. Nonimmunologic hydrops fetalis: A review of 61 cases. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 347
- 2) Shimokawa H, Nakano H. Intrauterine treatment of hydrops fetalis. *Excerpta Medica ICS* 1985; 665: 21
- 3) Maeda H, Shimokawa H, Satoh S, et al. Nonimmunologic hydrops fetalis resulting from intrauterine human parvovirus B-19 infection: Report of two cases. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 482
- 4) Hara K, Koyanagi T, Hori E, et al. Diagnoses and prognoses of fetal cardiovascular anomalies in utero, assessed echocardiographically. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 1987; 3: 315
- 5) Shimokawa H, Nakano H. In utero evaluation of the effects of intrauterine treatment for nonimmunologic hydrops fetalis. *ANALJ* 1987; Suppl 3: 29
- 6) Campbell S, Wladdimiroff JW, Dewhurst CJ. The antenatal measurement of fetal urine production. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973; 80: 680

小児における zonisamide の血中濃度に関する一考察 —— 1日1回投与時の血中濃度の日内変動と年齢的变化 ——

安保 賢一, 三浦 寿男, 高梨 栄, 白井 宏幸, 砂押 涉
細田のぞみ

北里大学医学部小児科

Plasma levels of zonisamide in epileptic children :
Age-related pharmacokinetics on a once-daily dose of zonisamide monotherapy

Ken-ichi Abo, Hisao Miura,
Sakae Takanashi, Hiroyuki Shirai,
Wataru Sunaoshi, Nozomi Hosoda
Department of Pediatrics, Kitasato
University School of Medicine

Zonisamide (ZNA) は部分発作ならびに全般発作に幅広い治療スペクトルを有する抗てんかん薬で¹⁻³⁾, 小児科領域においても他剤無効の症例や新たな症例を対象に, 発作抑制効果と治療濃度域 (therapeutic range) の検討が行われている⁴⁾⁵⁾。この点に関連して, 部分発作を示す小児を対象に, ZNA 単剤 1日1回投与法を試み, 血中濃度の日内変動と年齢的变化を検討した。

ZNA は腸管からの吸収が遅く, 血中半減期が長い^{ため}¹⁾⁶⁾⁷⁾, 1日1回の投与でも日内の血中濃度は比較的一定に保たれる。

対象ならびに方法

ZNA 単剤 1日1回投与法の効果を検討している対象は, 明らかな精神運動発達障害あるいは神経学的異常を認めない, 部分発作を示すそれまで未治療の3ヵ月~15歳 (平均8歳6ヵ月) の患児45例で, ZNA は1日量2 mg/kg から導入, 原則として1週ごとに倍増して, 8 mg/kg/day を初回維持量とした。

血中濃度の測定は, まず初回維持量 (8.01 ± 0.54 mg/kg/day) となって4週後の定常状態 (steady state) で行い, 個々の採血は, 血中濃度が日内で最低および最高濃度となる, 朝服薬直前と服薬後4時

間¹⁾⁶⁾⁷⁾に行った。

NZA の血中濃度の測定は, 高速液体クロマトグラフィーにより, 抽出溶媒, 移動相に検討を加え, 野口ら⁸⁾の方法に準じて行った。

結 果

対象45例の初回維持量となって4週後に測定した朝服薬直前の日内の最低血中濃度は 27.1 ± 8.2 μ g/ml, 服薬後4時間の最高血中濃度は 33.4 ± 9.1 μ g/ml で, 最高/最低血中濃度比は 1.25 ± 0.13 であった。この最高/最低血中濃度比の年齢差を検討すると, 年齢の低い症例ではこの比, すなわち血中濃度の日内変動がわずかに大きくなる傾向にあったが, 今回の検討ではこの比の年齢差は明らかではなかった (図1)。

一方, 最低血中濃度および最高血中濃度で求めた血中濃度 (μ g/ml)/投与量 (mg/kg/day) ・比はそれぞれ 3.40 ± 1.08 と 4.20 ± 1.19 で, 年齢とこの比との間にはいずれも有意な正の相関を認めた (図2)。つまり, 年少なものほど血中濃度 (μ g/ml)/投与量 (mg/kg/day) ・比が低く, 年少児では ZNA の代謝が亢進していることがうかがわれた。

なお, われわれは, 通常の投与量, 治療濃度域の範囲内では, ZNA の血中動態に非線形性はないと

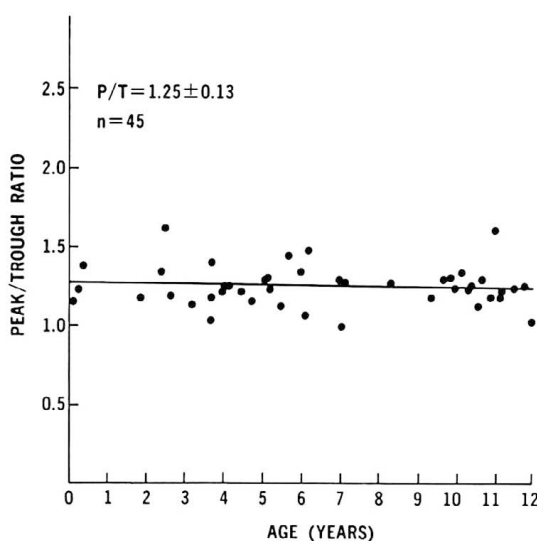


図1 Ratio of peak to trough plasma level of zonisamide in individual patients treated with zonisamide monotherapy

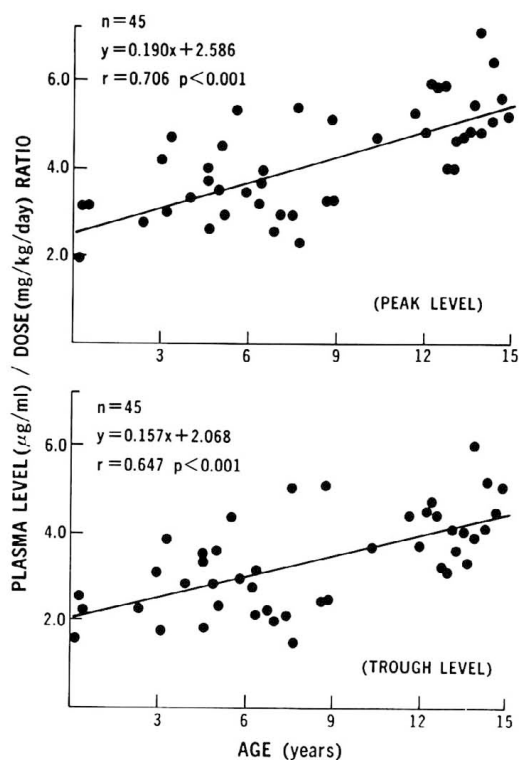


図2 Relationship between the age of the patients and the plasma level to dose ratio of zonisamide

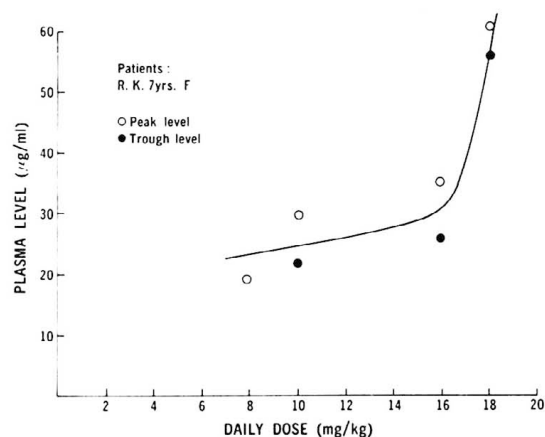


図3 Plasma levels of zonisamide in relation to the dosage increment

考えるが、最近1日投与量が16 mg/kgを超えた時点で急激に血中濃度が上昇した、今回の対象45例に含まれるZNA単剤治療の7才女児例を経験した(図3)。

前述の対象のうち、現在まで6ヵ月以上にわたり経過を観察しえた25例について、ZNA単剤1日1回投与法の臨床効果を血中濃度面から検討すると、6ヵ月～17ヵ月(平均10.7ヵ月)の観察期間中、25例中5例(最低血中濃度13.8～38.5 μg/ml)で発作

が再発し、3例(最高血中濃度41.3~53.0 $\mu\text{g/ml}$)で眠気が出現した。再発例は日内の最低血中濃度が15 $\mu\text{g/ml}$ 前後の者に多く、眠気はすべて最高血中濃度が40 $\mu\text{g/ml}$ 以上の者に出現した。

考 察

ZNAは腸管からの吸収が遅く、血中半減期が長い、とくに単剤治療の場合、1日1回の投与でも日内の血中濃度は比較的一定に保たれると思われる⁶⁾⁷⁾。すなわち、Sackellares ら¹⁾は、carbamazepine, phenytoin, phenobarbitalなどの2剤または3剤を継続服用中の部分発作を示す成人のてんかん患者10人にZNAを併用し、400 mgを単回投与したときのZNAの最高血中濃度到達時間は平均2.8時間、血中半減期は平均28.4時間であったという。また、Ito ら⁸⁾は、健常成人男子9人に異なる量のZNAを投与し、最高血中濃度到達時間は5.3~6.0時間、血中半減期は56.7~68.2時間であったという。さらに、Matsumoto ら⁹⁾も、健常成人男子2人にZNAを最初25 mgから導入、以後漸増して200 mgを服用後の最高血中濃度到達時間と血中半減期を求めたが、これらはそれぞれ4時間と68時間であったと報告している。

われわれは、部分発作を示す3ヵ月~15歳の患児45例を対象に、ZNA単剤1日1回投与法を試み、前述の文献値から日内の最低血中濃度と最高血中濃度を朝服薬直前と服薬後4時間に設定し、定常状態で最高/最低血中濃度比、すなわちZNAの血中濃度の日内変動とその年齢的变化を検討した。一般に、小児では成人に比べ薬物の代謝速度が速く、血中濃度の日内変動が大きいと考えられるが、今回の検討でZNAは1日1回の投与でも最高/最低血中濃度比は 1.25 ± 0.13 と小さく、しかもこの比は小児期全年齢層を通じてほぼ一定しており、単剤治療の場合、ZNAは小児においても1日1回投与法が臨床の実際上便利であると考えられた。

さらに、現在まで6ヵ月以上経過を観察し得た25例について、ZNA単剤1日1回投与法の臨床効果を検討すると、その効果は一般に提唱されているZNAの治療濃度域15~40 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁻⁵⁾とよく一致した。

なお、ZNAの血中動態には、Phenytoinにみられる非線形性を示唆する報告⁹⁾もあるが、われわれは発作が抑制されないため投与量を増し、1日投与量が通常量を超え、16 mg/kgを超えた時点で血中濃度が急激に上昇した1例を経験した。

文 献

- 1) Sackellares JC, Donofrio PD, Wagner JG, Abou-Khalil B, Berent S, Aasved-Hoyt K. Pilot study of zonisamide(1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide)in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1985; 26: 206-211.
- 2) Wilensky AJ, Friel PN, Ojemann LM, Dodrill CB, McCormick KB, Levy RH. Zonisamide in epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* 1985; 26: 212-220.
- 3) 八木和一, 清野昌一, 三原忠紘, 他. 新抗てんかん薬ゾニサミド(zonisamide, ZNA)臨床第二相試験. *精神医学* 1987; 29: 111-119.
- 4) 坂本亘司, 黒川 徹, 富田 茂, 他. 小児てんかんに対する zonisamide (AD-810) の治療効果. *診療と新薬* 1986; 23: 2571-2581.
- 5) 小国弘量, 林 北見, 福山幸夫, 他. 新抗てんかん薬 AD-810 Zonisamide の小児てんかんにおける臨床第三相試験. *小児科臨床* 1988; 41: 439-450.
- 6) Ito T, Yamaguchi T, Miyazaki H, et al. Pharmacokinetic studies of AD-810, a new antiepileptic compound. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1982; 32: 1581-1586.
- 7) Matsumoto K, Miyazaki H, Fujii T, Kagemoto A, Maeda T, Hashimoto M. Absorption, distribution and excretion of 3-(sulfamoyl[¹⁴C]methyl)-1, 2-benzisoxazole(AD-810)in rats, dogs and monkeys and of AD-810 in men. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1983; 33: 961-968.
- 8) 野口秀人, 富田直美, 吉田耕治, 他. 高速液体クロマトグラフィーによるゾニサミドおよびその他の抗てんかん薬の血中濃度同時測定法。

薬理と治療 1988; 16: 4805-4811.

- 9) Wagner JG, Sackellares JC, Donofrio PD,
Berent S, Sakmar E. Nonlinear Pharmacokinetics of CI-912 in adult epileptic patients.

Ther Drug Monit 1984; 6: 277-283.

生後1カ月児の糞便および血清中ビタミンK濃度と 糞便内菌叢；母乳栄養と人工栄養の比較

藤田 晃三，角谷不二雄，伊藤 真也
旭川医科大学小児科

Vitamin K status and fecal flora in breast- and formula-fed infants

Kozo Fujita, Fujio Kakuya,
Shinya Ito
Department of Pediatric, Asahikawa Medical College

はじめに

乳児ビタミンK (VK) 欠乏性出血性疾患は母乳栄養児に多いことが知られており、母乳中 VKI 量が少ないことが一因と考えられている¹⁾。また、腸内菌叢構成菌により産生される VK 2 群（メナキノン：MK）の役割も考慮されている¹⁾が不明な点が多く、糞便中 VK 濃度や糞便内菌叢との関連についての検討は十分なされていない²⁾。私たちは生後1カ月乳児の糞便および血清中 VK 濃度を測定するとともに糞便内菌叢を菌群レベルで検索し、母乳栄養と人工栄養による違いを検討した。

対象と方法

当院産科で出生し、1カ月健診に受診した健康乳

児21例（母乳栄養12例，人工栄養9例，全例ヘパラスチンテスト値50%以上）を対象とした。VK 群（VK 1, MK 4-10）の定量は Hirauchi らの方法³⁾に準じ、高速液体クロマトグラフィーで分離後蛍光検出して行った。糞便内菌叢の検索は光岡の方法⁴⁾に準じて行った。有意差の検定は Student t テストで行った。

結 果

表1に示すように、母乳栄養児と人工栄養児で糞便中 VK 濃度に明らかな差を認めたのは VK 1 で、ほかに MK 5-9 も有意に人工栄養児に多かった。

血清中 VK 濃度は対象症例中母乳栄養児9例，人工栄養児8例で測定し、その成績は表2に示す。

表1 1カ月乳児の栄養法別糞便中ビタミンK濃度 (ng/g of dry feces)

VK	母乳栄養児 (12例)			人工栄養児 (9例)		
	検出数	平均	(-1SD-+1SD)	検出数	平均	(-1SD-+1SD)
VK1	12	63.1	(31.6-125.9) ^a	9	501.2	(316.2-794.3) ^a
MK4	12	25.1	(12.6-50.1)	9	39.8	(12.6-125.9)
MK5	4	2.5	(1.6-10.0) ^b	9	39.8	(12.6-125.9) ^b
MK6	12	39.8	(12.6-125.9) ^b	9	316.2	(79.4-1259.0) ^b
MK7	12	316.2	(158.5-631.0) ^b	9	1259.0	(501.2-3162.0) ^b
MK8	8	501.2	(158.5-1585.0) ^c	9	1585.0	(631.0-3981.0) ^c
MK9	8	63.1	(2.5-1585.0) ^c	9	631.0	(251.2-1585.0) ^c
MK10	9	251.2	(7.9-7943.0)	6	125.9	(2.5-6310.0)
MK4-10	12	1995.0	(501.2-7943.0) ^d	9	6310.0	(1995.0-19950.0) ^d

検出限界 (4ng/g of dry feces) 未満を0とした。

^aP<0.01, ^bP<0.01, ^cP<0.05, ^d=0.073。

表2 1カ月乳児の栄養法別血清中ビタミンK濃度 (ng/ml)

VK	母乳栄養児 (9例)		人工栄養児 (8例)	
	検出数	平均±SD	検出数	平均±SD
VK1	4	0.14±0.23 ^a	8	0.99±0.39 ^a
MK4	1	0.05±0.15	1	0.02±0.06
MK5	1	0.03±0.08	0	0
MK7	5	0.44±0.63 ^b	0	0 ^b

検出限界 (0.1ng/ml) 未満を0とした。^aP<0.001, ^bP=0.066。

VK1は人工栄養児では全例に検出されたが、母乳栄養児では4例しか検出されず、その量は人工栄養児に有意に多かった。他にはMK4がそれぞれ1例ずつに、母乳栄養児でMK5が1例に、MK7が5例に検出されたが、人工栄養児には検出されなかった。

糞便内菌数を表3に示すが、連鎖球菌が平均で約100倍、大腸菌が約10倍人工栄養児に多かったが、ビフィズス菌、バクテロイデスなどの嫌気性菌には栄養法別に差を認めなかった。糞便内菌数と糞便中MK濃度との関連では、連鎖球菌とMK7およびMK8、大腸菌とMK8の間に正の相関を認めたが、バクテロイデスと特定のMKとの間に相関は認め

なかった。

考 察

糞便中VK1, MK5-9は母乳栄養児より人工栄養児に多く、糞便内菌数では連鎖球菌と大腸菌が人工栄養児に多かった。また、糞便内連鎖球菌数と糞便中MK7, 8濃度、大腸菌数とMK8濃度の間に正の相関を認めた。こうした結果は、母乳および人工乳中VK1量の違いと腸管内で細菌により産生される一部のMK量の違いが糞便中VK濃度の違いに反映されていると考えられる。一方、血清中VK1も人工栄養児に明らかに多く、乳中あるいは糞便中VK1濃度の違いが血清中VK1濃度の違いに反映されるが、MKは母乳栄養児の一部を除き血清中には検出されず、糞便中MK濃度の違いは血清中MK濃度の違いとしては反映されないと考えられる。しかし、人工栄養児の糞便中にMKが多い成績が得られ、肝臓への蓄積などによりVK欠乏性出血が人工栄養児に少ないことに腸管内MKが関与している可能性は否定できない。

表3 1カ月乳児の栄養法別糞便内菌数(Log No./g of wet feces)

	母乳栄養児 (12例)		人工栄養児 (9例)	
	検出数	平均±SD	検出数	平均±SD
<u>E. coli</u>	12	8.4±1.9 ^a	9	9.4±0.6 ^a
<u>Streptococcus</u>	12	7.1±1.5 ^b	9	9.3±1.2 ^b
<u>Staphylococcus</u>	5	2.5±3.3	6	3.9±3.7
<u>Bifidobacterium</u>	12	10.3±0.4	9	10.3±0.6
<u>Lactobacillus</u>	5	3.0±4.0	4	3.6±4.3
<u>Bacteroides</u>	8	6.2±4.6	7	7.2±4.6

検出限界 (2 log No./g of wet feces) 未満を0とした。

^aP=0.123, ^bP=0.002。

文 献

1. Matsuda I, Endo F, Motohara K: Vitamin K deficiency in infancy. World Rev Nutr Diet 1991; 64: 85-108.
2. Greer FR, Mumma-Schendel LL, Marshall S, Suttie JW: Vitamin K₁(phylloquinone) and vitamin K₂(menaquinone)status in newborns during the first week of life. Pediatrics 1988; 81: 137-140.
3. Hirauchi K, Sakano T, Nagaoka T, Morimoto A: Simultaneous detection of vitamin K₁, vitamin K₁2, 3-epoxide and menaquinone-4 in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection. J Chromatogr 1988; 430: 21-29.
4. 光岡知足: 腸内菌の世界。叢文社, 東京, 1980.

小児患者におけるオキサトミドの体内動態

藤井 淳子²⁾, 猪爪 信夫²⁾, 中野 眞汎²⁾

東 明正¹⁾, 松金 郁郎¹⁾, 松田 一郎¹⁾

熊本大学医学部小児科¹⁾

熊本大学医学部付属病院薬剤部²⁾

Pharmaco Kinetics of oxatomide in pediatric patients

Junko Fujii, Nobuo Inotsume, Mashiro Nakano,

Akimasa Ayuma¹⁾, Ikuro Matsukane¹⁾, Ihiro Matsuda¹⁾

Department of pharmacy, Kumamoto
university Hospital

Department of pediatrics, Kumamoto
university school of Medicine¹⁾.

最近、広く経口抗アレルギー薬が用いられており、オキサトミド、商品名セルテクトも広く臨床に用いられている経口抗アレルギー薬の一つである。しかし、その小児における体内動態についてはあまり報告されていない。前回の当研究会で、高速液体クロマトグラフィーによる血清中オキサトミドの迅速な測定法を報告した¹⁾。今回、その測定法を用い、小児アトピー性皮膚炎および喘息患者におけるオキサトミドの体内動態の検討を行った。

定量法は、血清蛋白除去用前処理カラム L-1180 を用いたカラムスイッチング法で行った。この方法の利点は、抽出操作なしに検体の血清を直接液体クロマトグラフに注入できることである。測定の原理は、前処理系の流路である移動相 A の流路系で血清を注入すると薬物はカラム内に保持され血清タンパクはドレインに排出され除かれる。次に移動相 B、分析系の流路に変えることによりカラムに保持されていたオキサトミドが分析カラムに導入され測定できる。この定量法における変動係数は 10 % 以下であった。

対象患者は、3 歳から 15 歳のアトピー性皮膚炎および喘息患者、計 14 名とした。7 名の患者群においては、定常状態で単一投与量当りの血中濃度比 C/D 比の検討を行い、他の 7 名の患者群においては wash out をした後にオキサトミドを投与し経時的

血中濃度推移の検討を行った。

図 1 に、投与開始後 1 週間以上服用し定常状態に達している 7 名の患者において Cmin を測定した結果である。定常状態においてオキサトミドの血清中濃度にかなり大きな個人差があることがわかった。

図 2 に、オキサトミド 0.5 および 1.0 mg/kg 経口投与後の血清中オキサトミドの濃度推移を示した。各患者間でかなり個人差があることがわかった。各患者の Pharmacokinetic parameter は、tmax が 2 時間から 4 時間、Cmin は、2.2 ng/ml から 36.0 ng/ml、消失半減期も 1.8 時間から 18 時間とかなりのばらつきがあることがわかった。AUC も、投与量 0.5 mg/kg で 10 および 19 ng · h/ml、投与量 1.0 mg/kg で 14 から 146 ng · h/ml とかなり個人差があった。

年令とオキサトミドの消失半減期との関係を検討したが有意な相関は認められなかった。

今回、小児患者におけるオキサトミドの血清中濃度を検討した結果、かなり個人差があることがわかった。個人差の一つの要因として半減期のばらつきが考えられる。オキサトミドは、肝臓で代謝されるが、その代謝経路はピペラジンおよびベンズイミダゾロンの N 位における酸化的脱アルキル化とベンズイミダゾロンの芳香環の水酸化、それに続く抱合反応が主となっている²⁾ ことより、個人の肝臓での

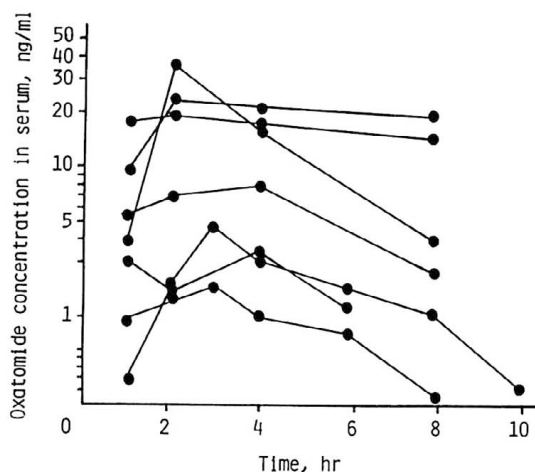


図1 Time-courses of serum concentrations of oxatomide after an oral oxatomide.

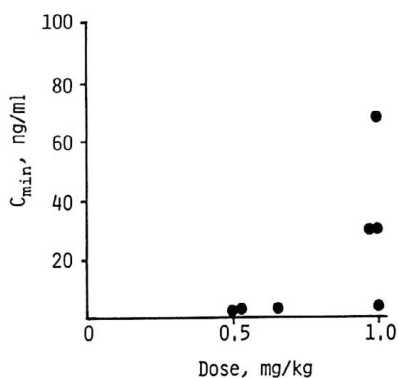


図2 Cmin levels of axatomide at the steady state versus the daily dose.

代謝能力の差が考えられる。

臨床効果の不十分な場合、オキサトミドの血清中濃度が低いことが考えられ投与量を増加する必要があるが、過剰投与による錐体外路障害があらわれるとの報告があることより、副作用の面から慎重な投

与量設定が必要になってくる。

今回の測定法は簡便であり、臨床での応用も可能であることより、オキサトミドの血中濃度を把握しながらの投与設計の必要性が考えられる。

参考文献

- 1) Junko Fujii, Nobuo Inotsume, Masahiro Nakano, Ikuro Matsukane, Akimasa Higashi and Ichiro Matsuda, Rapid determination of serum oxatomide levels with on-line Pvecolumn solid-phase extraction, J. Chromatogr. 530 (1990) 469-473,
- 2) W. Meuldermans, J. Hendrickx, F. Knaeps, W. Lauwere, J. Heykants and J. M. Grindel, Plasma levels, biotransformation and excretion of oxatomido (R 35 443) in rats, dogs and man. Xenobiotica, 1984, 14, (6), 445-462.

小児病棟入室患者の副作用発生現況及び 考察 (第3報)

水上 義明¹⁾, 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²⁾

The incidence of side effects in patients admitted in the pediatric ward (part 3)

Yosiaki Mizukami¹⁾, Hidehiko Nakazima²⁾

Department of Pharmacy, Kitasato

University Hospital¹⁾

Department of Pediatrics, Kitasato

University school of Medicine²⁾

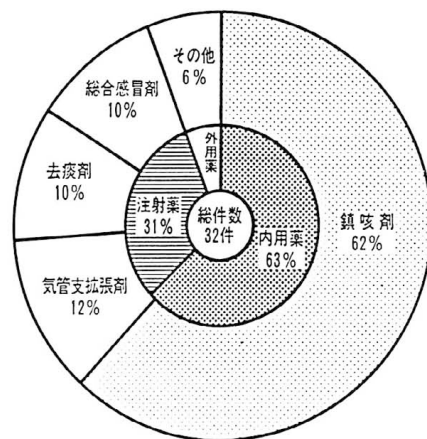
はじめに

医薬品の安全性を確保するに際しては、常日頃から各種医薬品集、成書からの情報収集が基本である。しかし臨床の現場での薬物療法は、実に複雑多岐な投与方法が行われている現況にある。

従って個々の医薬品に関する副作用情報を収集するに際しては自づと限界があり、各施設単位に臨床の現場からの生情報を収集する体制がきわめて重要である。演者らは、第16回発達薬理・薬物治療研究会及び日本薬学会第110年会・111年会で、当院の小児病棟で実際に生じた副作用を種々分析検討し、概略を報告した。今回は、呼吸器官作用薬を中心に分析検討したので報告する。副作用検索に際しては、前回と同様にWHO刊行のICD (International Classification of Diseases) を基本とした。

11年間 (1974.4~1990.3) の当院小児病棟入室患者で副作用を網羅してある140件の診療録を検索した。のべの薬効分類別副作用被疑薬数では、全164件中、抗生物質製剤が34%、以下中枢神経系作用薬30%、呼吸器官作用薬15%と続いていた。これを厚生省副作用モニター報告 (1989.4~1990.3) と比較してみたが、当院の副作用発生頻度とほぼ同様の傾向がみられた。

具体的な副作用発生呼吸器官作用薬の系統別分類を表1に示す。剤形別では内用薬が63%・注射薬が



副作用発生呼吸器官作用薬の系統別分類

31%と内用薬の占める比率が高い。具体的な薬剤は鎮咳剤が62%と圧倒的に多く、なかでもAminophylline製剤 (Neophyllin, Teodur) が半数以上を占めていた。Aminophylline製剤を鎮咳剤に分類するに際しては、若干の異論もあると思うが今回はとりあえずこの範ちゅうに網羅した。以下、気管支拡張剤 (β_2 興奮剤) が12%, Bisolvon, Hustagin等の去痰剤が10%, 総合感冒剤が10%と続いていた。

具体的な症例として重篤なアミノフィリン中毒及び肝機能障害を呈した患児を表2に示す。症例の主

症例

患児： 6歳4ヶ月，女児
 主訴： 喘鳴（wheezing）
 家族歴： 双生児で姉に喘息の既往歴あり。
 既往歴： ・生下時体重2000g，妊娠期間36週，正常分娩。
 ・黄疸強度のため光線療法せし。
 ・成長・発達とも正常。
 ・3歳頃より気管支喘息（brochial asthma）。
 ・4歳時に肺炎（pneumonia）。
 現病歴： ・入院2～3日前より cough 頻回に認め，夕食摂取するも嘔吐強し。
 ・喘鳴にて当院外来受診し，気管支喘息発作のもとに治療開始。
 ・吸入，Aminophylline，Hydrocortisone を投与せしも wheezing 消失せず，精査治療目的に入院。

訴は喘鳴で家族歴，既往歴に関しては特別な問題は見られないが，患児は双生児で，気管支喘息の既往を若干有している。現病歴は，入院2～3日前より cough を頻回に認め，嘔吐が強く当院を受診。気管支喘息発作のもとに吸入・aminophylline・Hydrocortisone の治療開始せしも喘鳴消失せず，精査治療目的で入院となった。入院時に検査所見を表3に示す。体温は，正常であるが血液ガスで PO_2 ・ PCO_2 の低下がみられ，また血液所見で白血球の増加，CRP の増加など炎症反応の亢進がみられている。また血液化学では，GOT&GPT の軽度上昇がみられるものの電解質に関しては特に異常はみられない。

患児の経過要点を，表4に示す。入院後の血液ガス所見が不良のため， O_2 を投与し，同時に Aminophylline を投与している。本剤の投与量は通常量で，Loading が 5 mg/kg/dose そして Maintenance は

経過要点

- ・入院後，USN・Aminophylline DIV・Hydrocortisone 投与せしも BG ($PH7.47$ ， $PCO_2 35$ ， $PO_2 49$) にて O_2 投与。
- ・2病日後，興奮状態，Diazepam・Pethidine にて鎮静せしも意識レベル・血圧低下，尿量減少を認めショック状態。Plasmanate，Dopamine 投与にて落ち着く。Aminophylline 血中濃度 $40.5\mu g/ml$ まで上昇。
- ・4病日後，全身状態・呼吸状態改善せしも数日，血尿が続く GOT/GPT 482/1617 と上昇。
- ・全身状態改善時（11病日）に Aminophylline 負荷テスト施行。

1 mg/kg/hr である。そして9時間後，コーヒー様の嘔吐を伴う興奮状態を呈し，Diazepam，Pethidine を投与し，鎮静を計っている。しかし，意識レベル・血圧低下・尿量減少を認め，ショック状態となり，Plasmanate，Dopamine 投与にて落ち着いている。勿論この前の段階から患児に投与していた Aminophylline の副作用を考慮していたが，この時点での本剤の血中濃度は $40.5\mu g/ml$ まで上昇していた。その後，全身状態・呼吸状態が改善してきたが数日間血尿が続く GOT&GPT は 432/1617 まで上昇をみている。

全身状態改善時に Aminophylline の負荷テストを施行（経口・注射とも通常量投与）したが，結果には異常がみられなかった。

まとめ&考察

①当院小児病棟入院患者の診療録（11年間～28238）中，医薬品による副作用を網羅している101例を検索した。

入院時検査所見

体温：36.4℃			
血液ガス：PH	7.39	血液化学：TP	9.0g/dl
PCO ₂	37(Torr)	BUN	10mg/dl
PO ₂	61(Torr)	Cr	0.6mg/dl
HCO ₃ ⁻	22(mmol/L)	GOT	64IU/l
BE	2(Torr)	GPT	56IU/l
血液所見：WBC	$23 \times 10^3/mm^3$	電解質：Na	137 mEq/l
RBC	$6.3 \times 10^6/mm^3$	K	4.2 mEq/l
Hb	17.7g/dl	Cl	104 mEq/l
Ht	50.1%	Ca	10.4mEq/l
CRP	3(+)		

②薬効分類別副作用被疑薬数では呼吸器官作用薬は、抗生物質製剤・中枢神経系用薬についで多く、全体の15%を占めていた。

③副作用発生呼吸器官作用薬では、内用薬が63%、注射薬31%でAminophyllineを含む鎮咳剤が全体の62%を占めていた。

④具体的な症例として重篤なAminophyllineによる中毒及び肝機能障害を呈した症例を示した。

今回示した患児のAminophylline値、並びに肝機能値の上昇に関しては、入院当初の軽度の肝機能障害が原因と考えられる。しかし今回の症例に関しては、肝機能値の経過を詳細に把握しているわけではない。また本剤の代謝に影響を与える薬物相互作用も考えられない。少なくとも本剤の使用に際しては、すみやかな血中濃度の測定依頼及び解析が必要と考えられる。

摘出ラット十二指腸のニコチンに対する反応性の 生後発達に伴う変化

入江かをる, 古川 恭子, 村木 肇, 野本 照子
東京女子医科大学薬理学教室

Postnatal changes in response of rat isolated duodenum to nicotine.

Kaoru Irie, Kyoko Furukawa,
Takamura Muraki, Teruko Nomoto
Department of Pharmacology,
Tokyo Women's Medical College

緒 言

著者らは、甲状腺刺激ホルモン放出因子 (TRH)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、およびアデノシン三リン酸 (ATP) などの生理活性物質のラット摘出十二指腸に対する反応性が生後発育に伴って収縮反応 (幼若期) から弛緩反応 (成熟期) に変わることを見出し、その原因は恐らく十二指腸の神経支配が生後の発達に伴って変化するためであろうと推測した⁽¹⁻³⁾。今回はこの可能性を調べる目的で、神経節興奮薬ニコチンに対するラット十二指腸の反応性について研究した。

方 法

生後1, 3および10週齢のウイスター-今道系雄性ラットを用いた。ラットは撲殺後、十二指腸を摘出、Locke液を満したマグヌス管に懸垂し、長軸方向の機械的反応性を等張性に記録した。

結 果

生後1週齢ラットの摘出十二指腸はニコチン ($3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-5}$ M) に対し濃度依存性に収縮し (図1), その濃度作用曲線から得られた pD_2 値は5.90であった。

成熟ラット十二指腸は、ニコチン ($10^{-6} \sim 10^{-4}$ M) に対し、一過性の弛緩反応を示し (図1), その pD_2 値は5.46であった。生後3週齢では、収縮と弛緩の

両方の性質を示した (図1)。

1週齢ラット十二指腸のニコチンによる収縮反応はNaイオンチャンネルを阻害するテトロドトキシン (TTX), 神経節遮断薬のヘキサメトニウム (C_6) およびムスカリン受容体アンタゴニストのヒオスチンの前処置によりいづれも遮断された (図2 a, b および c)。

10週齢ラット十二指腸のニコチンによる弛緩反

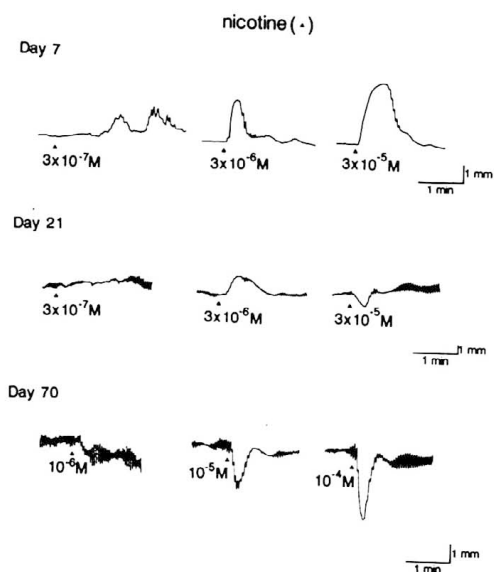


図1 7, 21および70日齢ラットより摘出した十二指腸のニコチンに対する反応性。

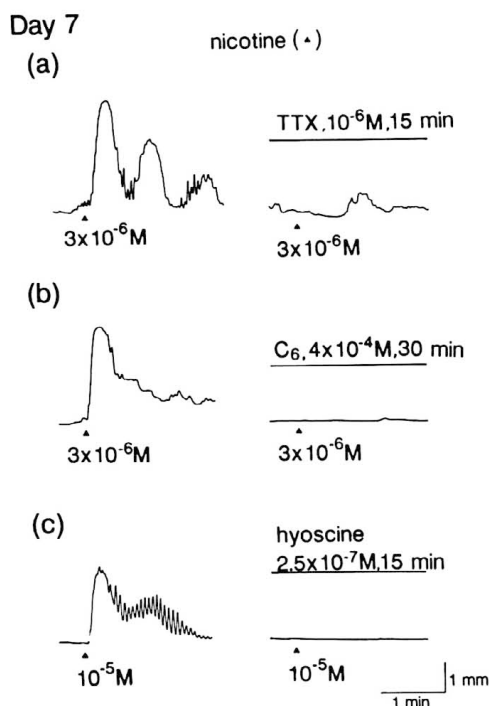


図2 7日齢ラット摘出十二指腸のニコチンによる収縮反応に及ぼすテトロドトキシン (TTX) (a), ヘキサメトニウム (C₆) (b) およびヒヨスチン (C) 前処置の影響。

応は TTX, C₆ 前処置により消失したが (図 3 a および b) ヒヨスチンおよびアドレナリン作動性神経遮断薬グアネシジンの前処置により影響を受けなかった (図 3 c)。しかし、この弛緩反応は蛋白分解酵素の α -キモトリプシンおよび P₂-プリン受容体アンタゴニストのスラミンの前処置により部分的に抑制され (図 3 d および e) 一酸化窒素 (NO) 合成阻害剤の L-ニトロアルギニンの前処置で遮断された (図 3 f)。

考 察

ラット十二指腸はニコチンに対し、幼若期では収縮反応を、成熟期では弛緩反応を示し、3週齢が収縮反応から弛緩反応への移行期と考えられる。幼若期のニコチンによる収縮反応が TTX, C₆ およびヒヨスチンで抑制されたことから、ニコチンは神経節に作用し、コリン作動性神経からのアセチルコリン (ACh) 遊離を促し、それによって腸管を収縮させ

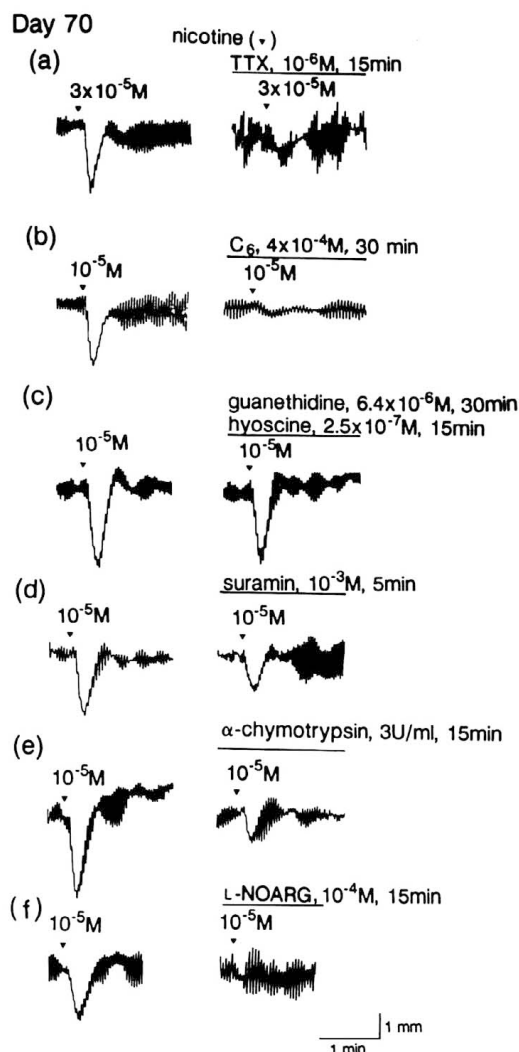


図3 70日齢ラット摘出十二指腸のニコチンによる弛緩反応に及ぼすテトロドトキシン (TTX) (a), ヘキサメトニウム (C₆) (b), ヒヨスチンおよびグアネシジン (c), スラミン (d), α -キモトリプシン (e) および L-ニトロアルギニン (L-NOARG) (f) 前処置の影響。

たとえられる。

成熟期のニコチンによる弛緩反応は TTX および C₆ で抑制されるが、ヒヨスチンおよびグアネシジンにより影響を受けず、非アドレナリン、非コリン作動性 (NANC) 神経を介する反応であることが示唆された。消化管平滑筋の NANC 神経の伝達物質として VIP などの神経ペプチドあるいはプリンヌク

レオチドがその候補に挙げられている⁽⁴⁾。本実験で、ニコチンによる弛緩反応が α -キモトリプシンやスラミンで抑制されたことから、一部はペプチド神経あるいはプリン作動性神経を介した反応であることが示唆される。

近年、血管ばかりでなく消化管や気管平滑筋においても、内因性 NO が平滑筋の弛緩反応に重要な役割を演じていることが報告されている⁽⁵⁾。本実験のニコチンによる弛緩反応がニトロアルギニンにより抑制されたことは、この弛緩反応に内因性 NO が関与している（神経伝達物質として、あるいは神経修飾因子として）ことを示唆するものである。

以上のことから、成熟ラットではニコチンは NANC 神経（おそらくペプチド神経およびプリン作動性神経）を刺激し、伝達物質の放出を促し、それによって腸管平滑筋を弛緩させたと考えられる。

新生仔期と成熟期でどのようにして腸管の反応性

が変わるのかについては今後の研究を待たねばならないが、新生仔期では相対的にコリン作動性神経の支配が強く、成熟期では抑制性の NANC 神経支配が強い可能性が考えられる。

文 献

- (1) Tonoue T et al(1981): *Endocrinology* 108; 723-725.
- (2) Furukawa K et al(1982): *Eur J Pharmacol* 82; 161-166.
- (3) Furukawa K and Nomoto T(1989): *Br J Pharmacol* 97; 1111-1118.
- (4) Burnstock G(1972): *Pharmacol Rev* 24; 509-581.
- (5) Boeckxstaens G E et al(1991): *Br J Pharmacol* 102; 434-438.

乳幼児におけるエナラプリルの体内動態

中村 秀文^{1,2)}, 石井 正浩²⁾, 杉村 徹²⁾, 千葉 寛¹⁾, 加藤 裕久²⁾
石崎 高志¹⁾

国立病院医療センター・臨床研究部・臨床薬理研究室¹⁾

久留米大学・医学部・小児科²⁾

Developmental pharmacokinetics of oral enalapril in children with congestive heart failure

Hidefumi Nakamura^{1,2)}, Masahiro Ishii²⁾,

Tetsu Sugimura²⁾, Kan Chiba¹⁾,

Hirohisa Kato²⁾, Takashi Ishizaki¹⁾

Division of Clinical Pharmacology,

Clinical Research Institute,

National Medical Center,¹⁾

Department of Pediatrics and Child Health,

Kurume University,

Fukuoka Japan²⁾

エナラプリル (EP) は成人の心不全及び高血圧に対して有効なアンギオテンシン変換酵素阻害剤である。EP は、ここ数年の間に、小児科領域でも使用されるようになり、小児の心不全に対し有効である事が明らかにされている¹⁾。

EP は prodrug であり、吸収された後、活性代謝物であるエナラプリラート (EPL) に加水分解されて作用を示す。これまでの成人における体内動態の研究によれば、EP のバイオアベイラビリティは約60%であり、その内50~70%が加水分解され、EPLになるとされている²⁾。

一方、小児を対象としたEPの体内動態の研究はほとんど無く、投与量の算出も成人に対する投与量をもとに体重から換算されている³⁾。

本研究では12人の小児心不全患者を対象にEPの体内動態を求め、発達に伴うEP動態の変化を検討した。

方 法

生後10日から6歳6カ月の小児心不全患者、12名を対象とした(表1)。EP (0.05~0.30 mg/kg)

は5% glucose に懸濁し、朝9時に経口投与し、投与後2, 4, 8, 12及び24時間に採血を行った。血清EP濃度は、RIAにより行った。

体内動態値の算出は、non compartmental analysisにより行った。

結 果

体表面積で補正したEP及びEPLの血清中濃度-時間曲線を図1に、体内動態値を表2に示した。図1から明らかなように、生後20日以前の乳児群におけるEP及びEPLのAUCは、20日以降の乳児群及び成人群に比較して、有意に($P<0.01$)高い値を示した。

一方、生後20日から6歳6カ月の小児患者におけるEPLのAUCは、体表面積で補正した際には、有意な差が認められなかったが、体重で補正すると、成人に比較して有意に($P<0.05$)低値を示した(表2)。

考 察

血清EP濃度はアンジオテンシン変換酵素阻害作

Table I. Clinical characteristics of study patients

No.	Sex	Age (days)	Dose of enalapril (mg/kg)	Weight (kg)	Height (cm)	Diagnosis	Concomitant Medication
1-a*	F	10	0.11	1.9	45.4	ECD(18-trisomy)	CTX
1-b*	F	15	0.14	2.2	45.4	ECD(18-trisomy)	CTX
2	F	19	0.10	3.7	55.0	VSD, ASD, CoA	DGX, FM
3	F	27	0.10	2.8	50.6	VSD, MR(CoA, PDAp/o)	DGX, FM
4	M	30	0.10	3.0	48.3	TGA, VSD, ASD	DGX, FM
5	F	31	0.10	2.4	44.5	VSD, ASD	DGX
6	M	66	0.10	3.9	60.5	VSD(CoA, PDAp/o)	DGX, FM
7	M	92	0.10	2.9	53.2	VSD, ASD, PH	DGX, FM
8	M	145	0.05	5.4	62.0	MR(VSDp/o)	DGX, FM
9-a*	F	157	0.075	4.0	57.5	ECD, MR(21-trisomy)	DGX, FM
10	M	305	0.30	7.0	74.0	ECD, MR(21-trisomy)	DGX, FM
9-b*	F	322	0.18	4.4	61.5	ECD, MR(21-trisomy)	DGX, FM
11	F	2yr10mon	0.10	14.8	93.0	MR(VSDp/o)	DGX, FM
12	F	6yr6mon	0.19	15.6	104.0	LV-RV communication, MR	—

* Patients 1 and 9 entered the trial twice.

Abbreviations: *F*, female; *M*, male; *ECD*, endocardial cushion defect; *VSD*, ventricular septal defect; *ASD*, atrial septal defect; *CoA*, coarctation of the aorta; *PDA*, persistent ductus arteriosus; *MR*, mitral regurgitation; *p/o*, post-operation; *TGA*, transposition of the great arteries; *PH*, pulmonary hypertension; *LV-RA communication*, left ventricular to right atrial communication; *18-trisomy*, 18 trisomy syndrome; *21-trisomy*, 21 trisomy syndrome; *CTX*, cefotaxime; *DGX*, digoxin; *FM*, furosemide.

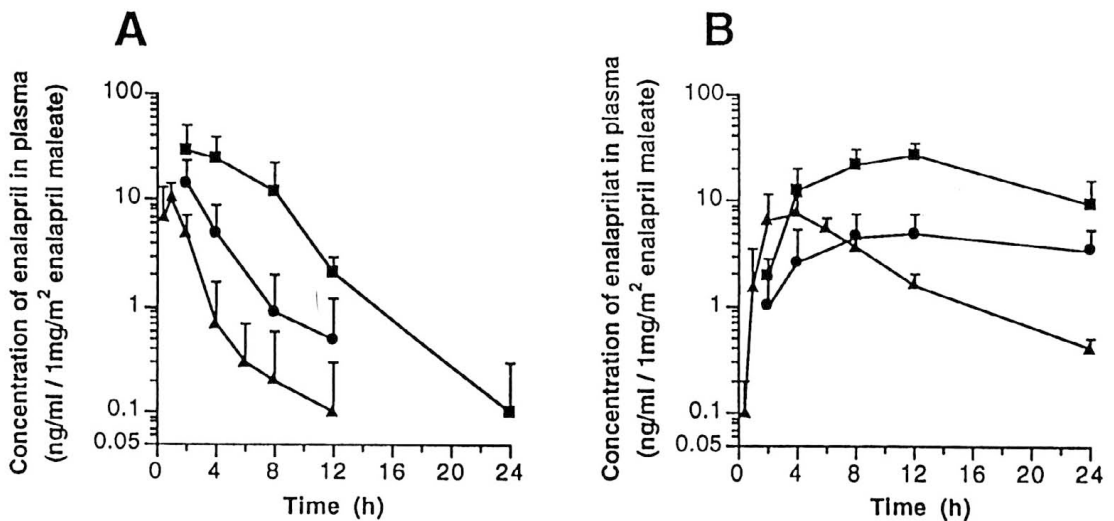


Fig.1 The mean ($\pm$ SD) plasma concentration-time curves of enalapril (A) and enalaprilat (B) after oral administration of enalapril maleate to the children before (■) and after (●) 20 days old and normal adults (▲). Data are normalized to 1mg/m² oral enalapril maleate for comparison.

Table II. Pharmacokinetic parameters of study patients

Patient No.	enalapril				enalaprilat				AUC of enalaprilat AUC of enalapril	
	AUC			t _{1/2} (hr)	C _{max}		AUC			
	normalized to 0.1mg/kg enalapril maleate (ng/ml·hr)	normalized to 1mg/m ² enalapril maleate (ng/ml·hr)	t _{max} (hr)		normalized to 0.1mg/kg enalapril maleate (ng/ml)	normalized to 1mg/m ² enalapril maleate (ng/ml)	normalized to 0.1mg/kg enalapril maleate (ng/ml·hr)	normalized to 1mg/m ² enalapril maleate (ng/ml·hr)		
Children										
before 20 days old										
1-a *†	3.4	425.4	339.4	15.6	12.0	41.8	33.4	892.2	711.9	2.1
1-b *†	3.3	160.9	117.3	14.3	12.0	26.5	19.3	447.4	326.1	2.8
2	4.2	219.7	136.1	5.9	8.0	47.5	29.4	734.9	455.3	3.4
Mean±SD	3.7±0.5	268.7±138.9	197.6±123.2	11.9±5.3	10.7±2.3	38.6±10.9	27.4±7.3	691.5±225.6	497.8±196.4	2.7±0.6
after 20 days old										
3	1.7	91.1	62.6	8.3	4.0	9.2	6.4	107.5	73.9	1.2
4	3.6	126.2	80.2	15.4	8.0	7.6	4.8	172.6	109.7	1.4
5	2.1	72.4	49.3	5.1	8.0	5.7	3.9	61.3	41.7	0.9
6	6.3	109.2	70.8	12.2	12.0	9.7	6.3	186.0	120.6	1.7
7	3.5	91.4	62.9	9.4	8.0	13.3	7.1	196.6	135.4	2.2
8	1.7	43.6	23.7	13.9	8.0	3.4	1.9	43.4	23.6	1.0
9-a *†	1.6	167.9	102.7	9.4	8.0	20.4	12.5	285.3	174.5	1.7
10 †	1.3	33.5	17.8	7.7	4.0	8.9	4.7	102.4	54.4	3.1
9-b *†	2.8	107.0	65.0	10.3	4.0	9.8	6.0	142.5	86.5	1.3
11	2.7	43.9	17.9	20.8	8.0	5.2	2.1	133.8	54.6	3.1
12	2.2	23.7	10.2	9.9	8.0	6.0	2.6	91.1	39.1	3.9
Mean±SD	2.7±1.4 †	82.7±44.3	51.1±30.0 †	11.1±4.3 §	7.3±2.4 §	9.0±4.7 §	5.3±3.0	138.4±69.2 †	83.1±47.0	1.9±1.0 †
Normal Adults										
Mean±SD	1.4±1.0	83.4±8.6	21.7±8.6	5.3±1.6	3.7±1.4	30.3±14.0	8.0±3.8	245.7±61.8	64.6±17.8	3.4±1.6

* Patients 1 and 9 entered the trial twice.

† Patient 1 was 18-trisomy syndrome, and patients 9 and 10 were Down Syndrome.

‡ $p < 0.05$ compared with the corresponding mean values for normal adults.

§ $p < 0.01$ compared with the corresponding mean values for normal adults.

用と高い相関を示す事が明らかにされている²⁾。この事と、今回得られた結果を合わせて考えると、生後20日から6歳までの乳幼児群に対するEPの投与量は、体表面積をもとに算出するのが妥当であり、生後20日以前の乳児に対するEPの投与量は、体重あるいは、体表面積で補正した投与量よりも低くする必要があると考えられる。

一方、EPLの半減期から考えて、6歳以下の小児患者に対するEPの投与間隔は1日1回で十分であろう。

文 献

- 1) Eronen M, Pesonen E, Wallgren EI, Tikkanen I, Fyhrquist F, Andersson S. Enalapril in children with congestive heart failure. *Acta Paediatr Scand* 80: 555-558, 1991.
- 2) Todd PA, Goa KL. Enalapril: An update of its pharmacological properties and therapeutic use in congestive heart failure. *Drugs* 37: 141-161, 1989.
- 3) Lloyd TR, Mahoney LT, Knoedel D, Marvin Jr. WJ, Robillard JE, Lauer RM. Orally administered enalapril for infants with congestive heart failure: A dose-finding study. *J Paediatr* 114: 650-654, 1989.

小児用イブプロフェン坐剤の解熱効果

中尾 光善¹⁾²⁾, 吉田 一郎¹⁾, 王 天群¹⁾, 清松 由美³⁾, 荒牧 修一³⁾

木村 昭彦¹⁾, 栗谷 典量¹⁾, 山下 文雄¹⁾, 篠原 誠²⁾

久留米大学医学部小児科学教室¹⁾

重症心身障害児施設芦北学園²⁾

聖和記念病院小児科³⁾

Effect of ibuprofen suppository for febrile children

Mitsuyoshi Nakao¹⁾²⁾, Ichiro Yoshida¹⁾,

Wang Tian-Qun¹⁾, Yumi Kiyomatsu³⁾,

Shuichi Aramaki³⁾, Akihiko Kimura¹⁾,

Norikazu Kuriya¹⁾, Fumio Yamashita¹⁾,

Makoto Shinohara²⁾

Department of Pediatrics and Child Health,

Kurume University School of Medicine¹⁾,

Center for Developmental Medicine,

Ashikita Gakuen Hospital²⁾,

Department of Pediatrics,

Seiwa Memorial Hospital³⁾

はじめに

イブプロフェンはプロピオン酸系の非ステロイド抗炎症剤であり、鎮痛、抗炎症、解熱作用を有する。1989年、英国および米国、日本において小児の解熱剤として適用され、現在、アセトアミノフェンに次ぐ第二の選択薬剤として期待されている。今回、我々が既に報告したアセトアミノフェン坐剤の薬効報告¹⁾に準じて、最近開発されたイブプロフェン坐剤の解熱効果と副作用を評価し、両薬剤について比較検討した。

対 象

1990年8月から1991年6月の期間に、久留米大学病院小児科、芦北学園、聖和記念病院小児科に入院・外来受診した患児で、38°C以上の発熱を認める27例を対象とした。

試験方法

1. 使用薬剤：イブプロフェン坐剤を38°C以上

の発熱小児27例に対して、体重1kg当たりイブプロフェン5mgを目安に投与し、投与前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6時間の体温を測定した。この結果をアセトアミノフェン坐剤（体重1kg当たり10mg）の結果と比較検討した。

2. 評価方法：解熱効果の判定は、(1)著効：体温が37°C未満になるか、あるいは2°C以上下降したものの、(2)有効：投与前の体温と比べて1°C以上、2°C未満下降したものの、(3)やや有効：投与前に比べて0.5°C以上1°C未満下降したものの、(4)無効：投与前に比べて0.5°C未満下降したものの4段階に分けて評価した。有効率は（著効＋有効）÷症例数＝有効率とし、95%信頼限界を記載した。統計処理は、時系列分散分析法、Paired t test (Lyan nominal), U検定, H検定を用いた。なお有意水準は $\alpha=0.05$ とし、 $\alpha=0.10$ を傾向ありとした。

結果と考察

1. 対象の背景因子：Aspin-Welch t検定で、イ

表1 体温推移の時系列分散分析

薬 剤	変動因	平方和	自由度	平均平方	F ₀	P ₀	%
イブプロフェン	時 期	30.6172	6	5.1029	19.8180	0.0000***	33.19
	個体差	38.4375	12	3.2031	12.4399	0.0000***	40.35
	残 差	18.5391	72	0.2575			
	全 体	87.5938	90				100.00
アセトアミノフェン	時 期	37.8750	6	6.3125	12.4948	0.0000***	20.39
	個体差	72.4219	20	3.6211	7.1675	0.0000***	36.46
	残 差	60.6250	120	0.5052			
	全 体	170.9220	146				100.00

表2 投与前と後の体温の比較

	差	標準誤差	自由度	t ₀	P ₀
イブプロフェン					
投与前-1時間後	-0.6417	0.1471	23	-4.3632	0.0002**
投与前-2時間後	-1.2560	0.1754	24	-7.1603	0.0000***
投与前-3時間後	-1.6250	0.1748	23	-9.2967	0.0000***
投与前-4時間後	-1.9160	0.1941	24	-9.8737	0.0000***
投与前-5時間後	-1.7000	0.1873	18	-9.0755	0.0000***
投与前-6時間後	-1.3611	0.2294	17	-5.9334	0.0000***
アセトアミノフェン					
投与前-1時間後	-1.1546	0.1178	32	-9.7983	0.0000***
投与前-2時間後	-1.5800	0.1654	29	-9.6037	0.0000***
投与前-3時間後	-1.7323	0.2118	30	-8.1799	0.0000***
投与前-4時間後	-1.3774	0.2244	30	-6.1393	0.0000***
投与前-5時間後	-1.2500	0.2667	25	-4.6863	0.0001***
投与前-6時間後	-1.0609	0.2785	22	-3.8088	0.0010**

Lyan nominal(5%)=0.0083333

表3 平均体温の推移

時間	イブプロフェン 例数	mean	SD	アセトアミノフェン 例数	mean	SD	t検定 P ₀
前	27	39.07	0.647	33	39.29	0.547	0.1590
1	24	38.45	0.767	33	38.14	0.673	0.1105
2	25	37.82	0.789	30	37.78	0.808	0.8517
3	24	37.43	0.694	31	37.57	1.019	0.6636
4	25	37.16	0.819	31	37.96	1.156	0.0051*
5	19	37.28	0.791	26	38.02	1.186	0.4644
6	18	37.63	0.903	23	38.22	1.138	0.4369

ブプロフェン群がアセトアミノフェン群よりも年齢 (p=0.0539), 体重 (p=0.0675) とともに大きい傾向があった。H 検定では被験者の体重は解熱効果の判定に有意な影響を与えていなかった。

2. 体温の推移: 両群の体温の推移は時系列分散

分析では, 時期, 個体差いずれも有意であった (表1)。また投与前値と投与後6時間までの各時点との体温の比較 (群内比較) は両群ともに有意に低下していた (表2)。

イブプロフェン群では投与後4時間まで徐々に体温が降下し, 5時間後から徐々に体温は上昇した。Student t 検定で, 投与後4時間の平均体温はイブプロフェン群がアセトアミノフェン群よりも有意に低かった (p=0.0051*) (表3)。

3. 解熱効果: イブプロフェンは著効81.5%, 有効11.1%であった。U 検定で, イブプロフェンがアセトアミノフェンよりも有意に高い解熱効果を示した (p=0.0171*)。またイブプロフェン5 mg/kgの投与ではアセトアミノフェン10 mg/kgとほぼ同等の有効率を示した (表4) ²⁾。

表4 解熱効果の評価

薬 剤	著効	有効	やや有効	無効	例数	U 検定
イブプロフェン (%)	22 (81.5)	3 (11.1)	0 (0)	2 (7.4)	27	$U_0 = 2.3851$ $P_0 = 0.0171 *$
アセトアミノフェン (%)	16 (48.5)	14 (42.4)	1 (3.0)	2 (6.0)	33	
合計	38	17	1	4	60	

4. 副作用：両群ともに1例に、36.0°C未満の低体温の傾向を認めたが、無処置にて改善した。

結 論

イブプロフェンが小児の解熱剤として有用であることが明らかになったが、本薬剤は小児への使用の歴史が浅いため、安全性と副作用について今後も慎重に検討する必要がある。

文 献

- 1) 木村昭彦, 早田聡, 栗谷典量他, アセトアミノフェン坐剤の解熱効果, 小児科臨床 42: 1611-1617, 1989
- 2) Walson PD, Galletta G, Braden NJ, et al. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. Clin Pharmacol Ther 46: 9-17, 1989

心房性ナトリウム利尿ペプチドで刺激される グアニル酸シクラーゼの発達による変動

村木 篁, 野本 照子
東京女子医科大学薬理学教室

Developmental changes in the guanylate cyclase activity stimulated
by atrial natriuretic peptide in rats.

Takamura Muraki and Teruko Nomoto
Department of Pharmacology,
Tokyo Women's Medical College

目 的

グアニル酸シクラーゼには膜結合性酵素と、可溶性酵素とがあり、前者は心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 等により、後者は NO, ニトロプルシッドナトリウム (SNP), カルバコール (CCh) 等により活性化される。ANP 受容体には分子内にグアニル酸シクラーゼを有する ANP-A, ANP-B 受容体と、グアニル酸シクラーゼを欠く ANP-C 受容体とがあるが、ANP の生理作用は主に cGMP 産生を介すると考えられている。ラット・マウスに CCh を皮下投与すると血中 cGMP が増加するが、この効果は生後次第に増加し 2-3 週齢で最大となり、その後成長につれ減少することを我々は見出した^(1,2)。血中 ANP 濃度は新生児期に最高となり、又、羊胎児腎の ANP 反応性は成熟に伴い減少すると言われている⁽³⁻⁵⁾。しかし、ANP の cGMP 増加作用が発達につれて変動するかどうかは知られていない。これを明らかにする目的で ANP 添加時のラット各種組織スライス cGMP 含量および膜結合性グアニル酸シクラーゼ活性が発達によりどのように変動するかを調べた。

方 法

新生仔, 2 週齢, 成熟 Wistar 系ラット (雌雄) の大動脈, 心, 腎, 肺を用いた。これら組織の厚さ 0.5 mm スライスを 0.2 mM イソブチルメチルキサンチン含有 Krebs Ringer phosphate 中 37°C でイン

キュベートし、ANP その他の薬物を 2 分間作用させ、スライス cGMP 含量をラジオイムノアッセイで定量した。膜結合性グアニル酸シクラーゼ測定には組織ホモジェネートの 10 万 g 60 分遠心沈渣を酵素として用い、GTP から生じる cGMP をラジオイムノアッセイで定量した。ANP はヒト ANP (1-28) を用いた。

結 果

①スライス cGMP 含量 (Table 1)。

大動脈, 心, 腎のスライス cGMP 含量は基礎値および ANP 添加時共に新生仔が最大で発達により減少した。肺スライスは基礎値は発達によりあまり変化せず ANP 刺激値は逆に発達により増加した。なお心では ANP 添加による cGMP 増加がみられなかった。

②膜結合性グアニル酸シクラーゼ活性 (Table 2)。

スライス cGMP 含量の変動がグアニル酸シクラーゼ活性の変動に関係があるかどうか調べた。大動脈グアニル酸シクラーゼ活性は 2 週齢が低値を示した。心, 腎ではグアニル酸シクラーゼ活性は発達により減少し、逆に、肺では発達により増加した。心では 1 μ M ANP による酵素刺激作用は見られなかった。心, 腎, 肺では膜結合性グアニル酸シクラーゼ活性とスライス cGMP 含量は同方向の発達に伴う変動を示し、スライス cGMP 含量の変動は酵素レ

Table 1. Effect of atrial natriuretic peptide (ANP) on cGMP contents of aorta, heart, kidney and lung slices.

		Slice cGMP content (pmol/mg protein) (mean±SE, n)		
		Neonate	2 week	Adult
Aorta	0.1μM ANP			
	—	18.97±1.77(12)	3.03±1.03*(8)	1.93±0.42*(11)
	+	34.27±4.78 †(13)	9.88±1.84*†(8)	9.27±2.03*†(11)
Heart	0.1μM ANP			
	—	1.88±0.48(8)	0.37±0.10*(8)	0.10±0.04*(8)
	+	1.41±0.26(8)	0.43±0.11*(8)	0.12±0.04*(8)
Kidney	1μM ANP			
	—	0.39±0.04(6)	0.34±0.03(6)	0.11±0.003 *(6)
	+	2.64±0.26 †(6)	0.64±0.05 †(6)	0.14±0.005*†(6)
Lung	0.1μM ANP			
	—	0.73±0.03(9)	0.65±0.07(10)	0.65±0.08(12)
	+	3.02±0.37 †(9)	3.46±0.61 †(10)	10.54±1.81*†(12)

*P<0.05 vs. neonate

†P<0.05 vs. without ANP

Table 2. Developmental changes in particulate guanylate cyclase activity of aorta, heart, kidney and lung.

		Guanylate cyclase (pmol cGMP/mg protein/min) (mean±SE, n)		
		Newborn	2 week	Adult
Aorta	0.1μM ANP			
	—	456.7±26.2(6)	288.5±35.7(7)	393.1±64.4(5)
	+	781.1±57.3 †(6)	586.8±51.0 †(7)	664.7±82.1 †(5)
Heart	—	21.1±4.2(6)	6.8±0.4*(6)	4.9±0.4*(6)
	+	26.8±4.3(6)	7.9±0.5*(6)	6.4±0.9*(6)
Kidney	—	33.9±2.5(6)	33.1±6.5(6)	11.8±1.2*(6)
	+	70.6±5.6 †(6)	63.9±5.8 †(6)	24.9±3.8*†(6)
Lung	—	53.6±8.8(6)	134.9±17.1(6)	180.9±22.3*(6)
	+	103.3±19.4 †(6)	220.0±30.9 †(6)	307.1±25.5*†(6)

*P<0.05 vs. neonate

†P<0.05 vs. without ANP

ベルの発達の変動に原因があると思われる。

③ SNP, CChのスライス cGMP 含量に及ぼす影響 (Table 3)。

可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化を介する SNP, CCh の cGMP 増加作用が ANP 作用の発達の変動と類似しているかどうかを調べた。SNP 添加時の cGMP 含量は大動脈で2週齢が最小となり、心・腎では発達により減少し、肺では発達により変動しなかった。CCh 添加時では大動脈、腎、肺で2

週齢が最小となった。心では CCh の刺激作用は見られなかったがこの原因は不明である。少なくとも腎では可溶性酵素活性は膜結合性酵素活性と同様に発達に伴い減少するものと思われる。

考 察

ANP で刺激される膜結合性グアニル酸シクラーゼは腎では発達により減少、肺では増加、大動脈では不変であり、組織により発達による変動が異なる

Table 3. Effects of sodium nitroprusside (SNP) and charbachol (CCh) on cGMP contents of aorta, heart, kidney and lung slices.

		Slice cGMP content (pmol/mg protein) (mean±SE, n)		
		Neonate	2 week	Adult
Aorta	Additions			
	None	12.83±1.61(9)	2.98±0.90(11)	1.76±0.57(9)
	SNP 0.1mM	126.24±23.18 †(10)	47.99±11.82*†(9)	74.40±15.69 †(9)
Heart	CCh 1mM	44.88±13.37 †(10)	15.68±3.08 †(8)	21.50±3.76 †(7)
	None	1.88±0.48(8)	0.37±0.10*(8)	0.10±0.04*(8)
	SNP 0.1mM	5.93±1.37 †(8)	1.88±0.45*†(8)	0.91±0.23*†(8)
Kidney	CCh 1mM	2.28±0.47(8)	0.30±0.06*(8)	0.13±0.06*(8)
	None	0.48±0.08(10)	0.29±0.04(11)	0.11±0.01*(12)
	SNP 0.1mM	23.68±2.50 †(10)	4.86±0.40*†(11)	1.82±0.74*†(9)
Lung	CCh 1mM	1.14±0.08 †(8)	0.63±0.08*†(12)	1.06±0.30 †(6)
	None	0.73±0.02(10)	0.70±0.08(11)	0.65±0.08(12)
	SNP 0.1mM	3.69±0.35 †(10)	2.67±0.56 †(6)	3.49±0.41 †(11)
	CCh 1mM	1.30±0.15 †(10)	0.94±0.14*(10)	2.69±0.73 †(8)

*P<0.05 vs. neonate

†P<0.05 vs. none

ことがわかった。従って恐らく ANP の作用は腎では発達より減少するが、大動脈では発達により変化しないと予想される。肺ホモジェネートの膜結合性グアニル酸シクラーゼが肺血管に由来するか、平滑筋又は粘膜に由来するかは今のところ不明である。

文 献

1. Muraki T, Nomoto T, Kato R: Canad J Physiol Pharmacol 67, 1283-1287 (1989)
2. Muraki T, Nomoto T: Europ J Pharmacol 183, 1371 (1990)
3. 大山建司: 小児科診療 52, 1505-1511 (1989)
4. Weil J, Bidlingmaier F, Dohlemann C, Kuhnle U, Strom T, Lang RE: Pediatr Res 20, 1328-1331 (1986)
5. Castro R, Ervin MG, Leake RD, Roso MG, Sherman DJ, Fisher DA: Am J Physiol 260, R346-R352 (1991)

未熟児症候性動脈管開存症児のメフェナム酸の体内動態

伊藤 介一¹⁾, 新飯田裕一¹⁾, 梅津 征夫¹⁾, 本谷 尚¹⁾, 菊田 孝弘¹⁾
佐藤 重一²⁾, 大和田栄治²⁾, 伊藤 圭二²⁾
千葉 峻三³⁾

北海道立小児総合保健センター¹⁾

北海道薬科大学薬剤学教室²⁾

札幌医科大学小児科学教室³⁾

The pharmacokinetics of Mefenamic Acid in Premature infants with Patent Ductus Arteriosus

Seiichi Ito¹⁾, Yuichi Niida¹⁾,
Masao Umetsu¹⁾, Hisashi Motoya¹⁾,
Takahiro Kikuta¹⁾
Juichi Sato²⁾, Eiji Owada²⁾,
Keiji Ito²⁾
Shunzo Chiba³⁾
Department of Pediatrics and Hospital Pharmacy,
Hokkaido Children's Hospital and Medical Center¹⁾
Hokkaido Institute of Pharmaceutical Sciences²⁾
Department of Pediatrics, Sapporo Medical College³⁾

緒 言

メフェナム酸は未熟児症候性動脈管開存症（以下sPDAと略す。）に対する薬物学的閉鎖療法剤として、本邦で最も良く使用されている。しかしながら、その治療法は経験的なものであり、未熟児の体内動態に基づいた方法ではない。本研究の目的はメフェナム酸の未熟児での体内動態とsPDAに対する有効性との関係を明らかにし、さらにsPDAに対するメフェナム酸の有効血中濃度を確かめる事である。

対象と方法

北海道立小児総合保健センターに入院した未熟児のうちsPDAと診断した17例を対象とした。在胎週数は25週から36週、出生体重は860gから2,100gであった。これらに対して10倍希釈したポントールシロップ®（三共, Park-Davis）をメフェナム酸として正確に2mg/kgを胃内投与した。動脈管の閉鎖判定はパルスドップラーとカラードップラ

ー心エコー法を用いて主肺動脈管内での動脈管血流の消失から判定し、メフェナム酸投与後24時間の時点で行った。メフェナム酸初回投与時における閉鎖症例は10例、無閉鎖症例は7例であった。両群の間には在胎週数、出生体重、水分投与量、LA/AO比、投与日齢に差はみられなかった。メフェナム酸血中濃度の測定は先に報告したHPLC法を用いた¹⁾。血中濃度測定サンプルはメフェナム酸投与前、投与後2, 5, 8, 12, 18, 24時間に、さらに必要に応じて最終投与後に数回足底採血し、得られた血漿50μlである。

消失速度定数(Kel)は消失相が一次速度に従うと仮定して、最小2乗法を用いて求め、消失半減期($t_{1/2}$)は(1)式より計算した。

$$t_{1/2} = 0.693 / kel \cdots \cdots (1)$$

血中濃度曲線下面積は台形法とKelから(2)式より計算した。

$$AUC = AUC_{0-24h} + C_{24h} / kel \cdots \cdots (2)$$

また、見かけの血漿クリアランス (CL/F) は(3)式より計算した。

$$CL/F = \text{Dose}/AUC \cdots \cdots (3)$$

平均血中濃度 ($\bar{C}$) は AUC_{0-24h} を 24 時間で割った値である。

有意差の検定は Student t test を用い、危険率 5% 以下を有意差ありとした。

結 果

1. 血中濃度推移の比較 (図 1)

メフェナム酸投与 8 時間以降に両群で差が認められ、閉鎖群で高い血中濃度を示した。

また、閉鎖群では 5 時間から 18 時間までの血中濃度の平均値は $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。

2. 薬物動態パラメータの比較 (表 1)

最高血中濃度は 3.8 ± 1.3 (mean $\pm$ S.D.) $\mu\text{g}/\text{ml}$ で各症例間でのバラツキが大きかった。しかしながら、閉鎖群と無閉鎖群に差はなかった。最高血中濃度到達時間に差はなかった。血中消失半減期は $19.1 \pm$

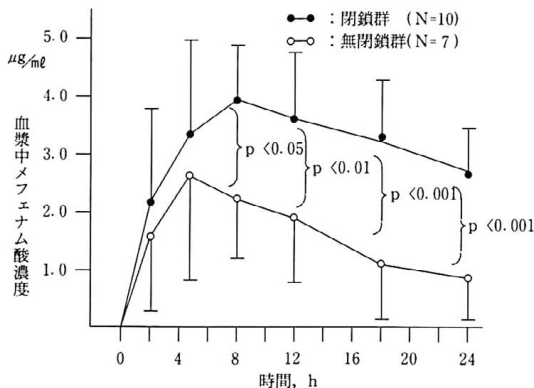


図 1 閉鎖群と無閉鎖群のメフェナム血中濃度推移

12.8 (mean $\pm$ S. D.) hr で患児間で約 9 倍の違いがあった。また、閉鎖群は無閉鎖群に比較して 2 倍以上長かった。みかけの血漿クリアランスの比較では閉鎖群は無閉鎖群に比較して有意に小さかった。

3. 閉鎖症例と無閉鎖症例の血中濃度の検討

平均血中濃度 ($\bar{C}$) では 17 症例中 11 症例が $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、このうち 9 症例で閉鎖していた。また $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の症例は 4 例であったが、全例閉鎖していた。

24 時間血中濃度 (いわゆる最小濃度) C_{24h} では、 $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の 7 例全例で閉鎖していた。

考按と結論

以上の結果から、sPDA に対するメフェナム酸の有効血中濃度は $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、少なくとも、この血中濃度を 12 時間以上維持する必要があると思われる。メフェナム酸の sPDA に対する有効性の違いはメフェナム酸の血中消失の差に由来している。成人の場合、メフェナム酸は大部分が代謝により血中から消失すると言われている²⁾。未熟児でも同様の機序での血中消失が起こると仮定すれば、患児間での消失半減期や血漿クリアランスのバラツキは、メフェナム酸代謝能の未熟性が関与しているのかもしれない。未熟児でのメフェナム酸の体内動態の固体差は大きく、血中濃度のモニタリング下での投与が望まれる。我々はメフェナム酸投与後 24 時間の時点での血中濃度の測定が有用と考えている。

文 献

1. Sato J, Owada E, Ito K.: Simple rapid and sensitive reversed-phase high-performance liquid chromatographic method for the

表 1 閉鎖群と無閉鎖群のメフェナム酸体内動態の比較

	tmax (hour)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	t _{1/2} (hour)	CL/F (l/min)
全例* (N=17)	8.0 $\pm$ 3.8	3.8 $\pm$ 1.3	19.1 $\pm$ 12.8	0.030 $\pm$ 0.031
閉鎖群* (N=10)	8.8 $\pm$ 4.3	4.3 $\pm$ 1.1	24.7 $\pm$ 10.1**	0.014 $\pm$ 0.010**
無閉鎖群* (N=7)	6.9 $\pm$ 2.7	3.1 $\pm$ 1.3	11.1 $\pm$ 11.6**	0.052 $\pm$ 0.040**

* mean $\pm$ S.D.

** P < 0.05

- determination of mefenamic acid in plasma.
J. Chromatography 439 : 239-243, 1989.
- 2 . Glazko AJ : Pharmacology of the
fenamates-III. Metabolic disposition, Ann.
Phys. Med., Suppl 9 : 23-36, 1967.

短絡血流の維持に経口 Prostaglandin E₁ 製剤が有効であった兩大血管右室起始の1例

星野 恭子, 松裏 裕行, 佐地 勉, 松尾 準雄, 山本 真
石北 隆

東邦大学第一小児科学教室

Prostaglandin E₁ derivative for the oral management
of ductus dependent pulmonary blood flow in the patient
of double outlet right ventricle
and pulmonary stenosis: a case report.

K Hoshino, H Matsuura,
T Saji, N Matsuo, S Yamamoto,
and T Ishikita
Department of Pediatrics.
Toho University

今回私共は、肺血流量の大半を動脈管経由の血流に依存する兩大血管右室起始兼肺動脈狭窄の新生児1例に対して経口 PGE₁ 製剤である Limaprost alfadex (以下 LA と略する) を単独投与し、その有効性を認めたので報告する。症例は在胎 39 週 5 日、2236 g で出生した男児で、日齢 8 に口蓋裂と多指症を主訴に当院受診、その際チアノーゼを指摘され入

院した。入院時、心拍数 160 回/分、呼吸数 48 回/分で軽度の口唇チアノーゼを認め、聴診上胸骨左縁上部に連続性雑音、胸骨左縁下部に収縮期駆出性雑音を聴取。胸部単純 X 線、心電図、断層心エコー図により高度の肺動脈狭窄と動脈管開存を伴う兩大血管右室起始と診断した。日齢 12 に急激なチアノーゼの増強と動脈管由来の心雑音の減弱を認めたため

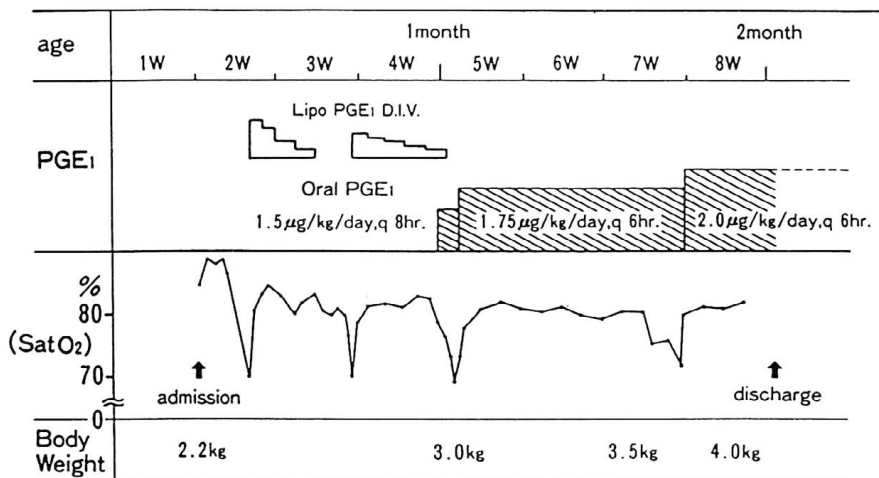
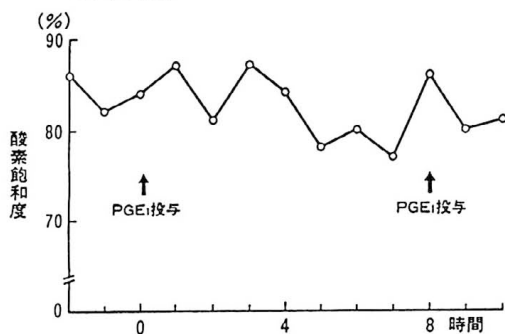


図1 臨床経過 (症例 Y. K.)

〈1〉 8時間毎の投与



〈2〉 6時間毎の投与

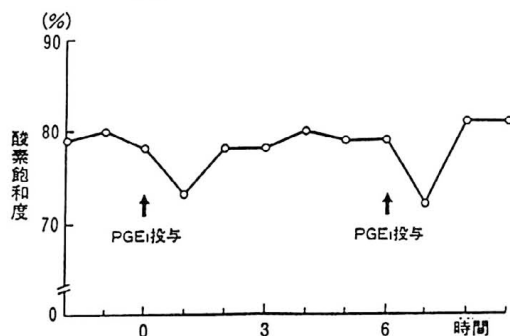
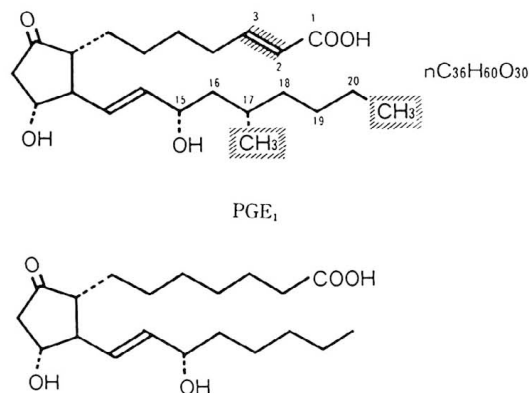


図2 経口 PGE₁製剤投与中の酸素飽和度の変化
※経皮モニターによる計測

Lipo PGE₁投与を開始し、更に、日齢 27 より LA 1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を併用後、日齢 31 より LA 単独投与した。(図 1) その後も酸素飽和度は 75~80%以上に維持され、結局短絡手術迄の 2 カ月間にわたり LA 単独で動脈管開存の維持が可能で、経過中無呼吸・発熱等重篤な副作用は認めなかった。LA は当初、成人に準じて 8 時間間隔で投与していたが、図 2 の上段に示すように効果が不安定なため 6 時間毎に変更した。図 2 の下段に示す 6 時間毎投与ではより安定した酸素飽和度が維持され、また動脈管開存は LA に依存していることが示唆された。

考 察

今回用いた LA は循環器領域では初めての経口 PGE₁誘導体製剤で、図 3 に示すごとく PGE₁に二重結合とメチル基を導入してある為 PGE₁は肺の分解



Limaprost alfadex (上図) と従来の PGE₁ (下図) の構造

図3 Limaprost alfadex (LA)

酵素の基質とならず、十分な血中濃度の維持が可能となった。また消化管からの吸収も良好な為、経口でも安定した効果が期待できる。本剤は末梢血管拡張、血小板の凝集および粘着抑制が主な薬理作用で閉塞性血栓性血管炎が適応とされ、通常、成人で一日 30 μg を分 3 投与する。副作用は悪心・嘔吐・下痢等の軽微な消化器症状が中心であるが、健常成人へ 1 回 30~40 μg の大量投与を行った時一過性の血圧低下を認めたとの報告もある。小児に対する投与の報告はなく、動脈管の開存維持に対する効果も不明であるが、少なくとも今回の私共の経験では、重篤な副作用もなく動脈管からの短絡血流量は臨床的に維持されていた。PGE₁の必要量は症例によりかなり差がみられ、また LA の効果発現には 1 時間程度を必要とすること等から、私共は現在、以下の様な投与方法が望ましいと考えている。即ち、緊急時は量の調節が容易で効果発現の早い Lipo PGE₁を先ず投与し、動脈管開存を安定させ、その量を参考にしながら 1.5~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を目安に LA を併用し、後に Lipo PGE₁を漸減中止する。投与間隔は長くとも 6 時間毎が妥当と考えられる。本症例は低体重に加え多発奇形も合併しており短絡手術迄発育を待たざるを得なかった。この様に長期間投与が必要な症例では、従来の持続静注を要する Lipo PGE₁や、頻回の経口投与を要する PGE₁ CD では临床上困難な点が多く、LA が優れていると考えられた。今

後は症例数を増し, LA の適応, 有効性, 至適投与量・投与間隔について更に検討する必要があると考えられた。

結 語

動脈管依存性チアノーゼ性心疾患の新生児例に対し経口 PGE 1 製剤を 2 カ月間投与し, その有効性を

認めた。

引用文献

1. Silove ED et al. Circulation, 1981; 63; 682-688
2. 岡野一広他. 現代医療, 1986; 18: 215-222
3. 木谷泰治他. 現代医療, 1988; 20: 810-816

未熟児・新生児および小児における Flomoxef (FMOX) の体内動態

荒巻 雅史, 半田 祥一, 山田 秀二, 津村 直幹, 沖 眞一郎
吉永陽一郎, 佐々木宏和, 織田 慶子, 古賀 達彦, 阪田 保隆
富永 薫, 本廣 孝

久留米大学医学部小児科学教室

Pharmacokinetic studies of Flomoxef (FMOX) in premature infants, neonates and children

Masafumi Aramaki,
Syoichi Handa, Syuji Yamada, Naoki Tumura,
Sinichiro Oki, Yoichiro Yoshinaga,
Hirokazu Sasaki, Keiko Oda,
Tatsuhiko Koga, Yasutaka Sakata,
Kaoru Tominaga, Takashi Motohiro
Department of Pediatrics, School of Medicine, Kurume
University, Fukuoka, Japan

はじめに

Flomoxef (FMOX) は新しい静注用オキサセフェム系抗生物質で、広域抗菌スペクトルを有し、一部のMethicillin耐性の*S. aureus*に対しても抗菌力を示し、しかもほとんどの β -lactamaseに対しても安定な薬剤である。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、本剤を未熟児・新生児および小児に投与し、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7歳4カ月～10歳10カ月の男児11例、新生児では3～24生日、体重1,734～2,126gの未熟児9例、5～24生日の体重2,598～3,474gの新生児6例を対象とした。

2. 投与量および方法

小児にはFMOX 10 mg/kgを2例に、20 mg/kgおよび40 mg/kgを各3例にone shot静注、40 mg/kgを3例に30分間点滴静注で投与した。新生児は

5～19生日、体重1,898～2,116gの未熟児および5～16生日、体重2,962～3,474gの新生児各3例にFMOX 20 mg/kg、3～24生日、体重1,734～2,126gの未熟児6例および17～24生日、体重2,598～3,084gの新生児3例に40 mg/kgのone shot静注を行い、経時的に血漿中濃度および尿中濃度を測定した。

3. 濃度測定方法

血漿および尿中濃度の測定は、*E. coli* 7437を検定菌とする帯培養法で、培地はトリプトソイ寒天培地を使用し、標準曲線作成のためのFMOXおよび試料の希釈はpH 7.0の0.1 Mリン酸緩衝液を用いて行った。

成績

1. 小児における体内動態

1) 血漿中濃度 (図1)

(1) FMOX one shot 静注

10 mg/kg, 20 mg/kg および 40 mg/kg 投与群の血漿中平均最高濃度 (Cmax) は5分後で各々62.5,

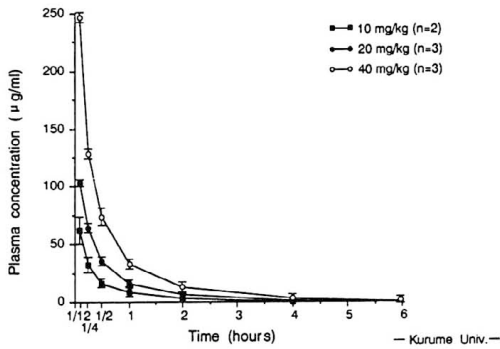
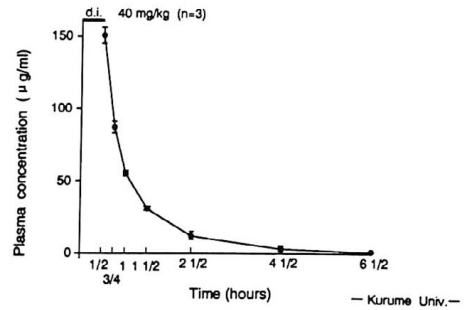


図1 Plasma levels of FMOX after one shot intravenous administration



Plasma levels of FMOX after drip intravenous administration for 30 minutes

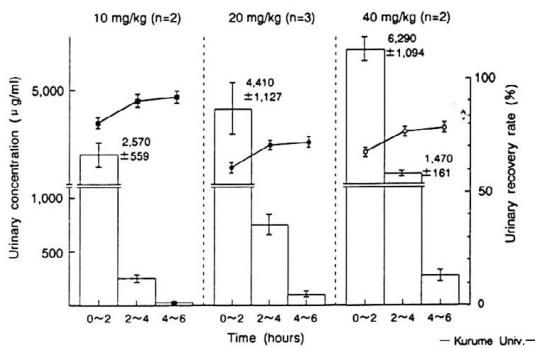
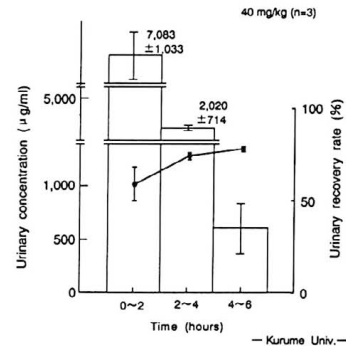


図2 Urinary excretion of FMOX after one shot intravenous administration



Urinary excretion of FMOX after drip intravenous administration for 30 minutes

103.1 および 244.7 $\mu\text{g/ml}$, 平均半減期 ($T_{1/2}$) は各々 0.670, 0.915 および 0.595 時間, 平均時間一濃度曲線下面積 (AUC) は各々 33.0, 65.2 および 133.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。3 投与群間には Dose response がみられた。

(2) FMOX 40 mg/kg 30 分間点滴静注

C_{max} は投与終了直後で 151.0 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 0.973 時間, AUC は 149.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

2) 尿中回収率 (図 2)

(1) FMOX one shot 静注

10 mg/kg, 20 mg/kg および 40 mg/kg 投与群の投与開始後 6 時間までの平均尿中回収率は各々 92.2, 72.0 および 77.9% (1 例が採尿に失敗したため 2 例で測定) であった。

(2) FMOX 40 mg/kg 30 分間点滴静注

投与開始後 6 時間までの平均尿中回収率は 77.3

% であった。

2. 新生児における体内動態

1) 血漿中濃度 (図 3)

(1) FMOX 20 mg/kg one shot 静注

5~19 生日, 体重 1,898~2,116 g の未熟児 3 例の C_{max} は 1 例が 5 分後で 73.6 $\mu\text{g/ml}$, 他 2 例は 5 分後の測定ができず, 15 分後でそれぞれ 79.9, 63.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。 $T_{1/2}$ は 1.98 時間, AUC は 190 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。5~16 日 生日, 体重 2,962~3,474 g の新生児 3 例の C_{max} は 5 分後で 75.0 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 1.58 時間, AUC は 141 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

(2) FMOX 40 mg/kg one shot 静注

3~24 生日, 体重 1,734~2,126 g の未熟児 6 例の C_{max} は投与 5 分後で 127 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 2.48 時間, AUC 372 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。17~24 生日,

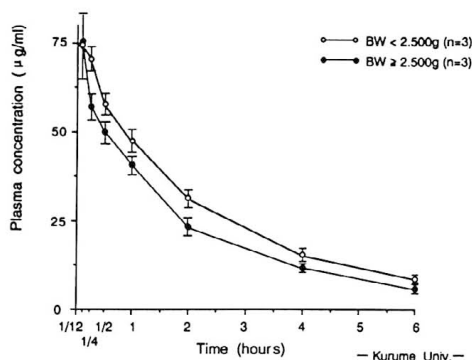
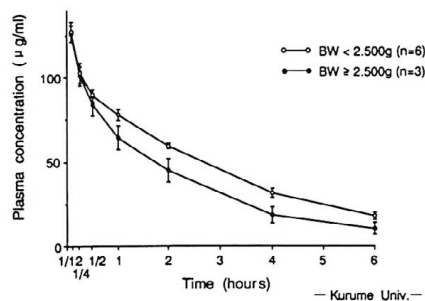


図3 Plasma levels of FMOX after 20 mg/kg one shot intravenous administration



Plasma levels of FMOX after 40 mg/kg one shot intravenous administration

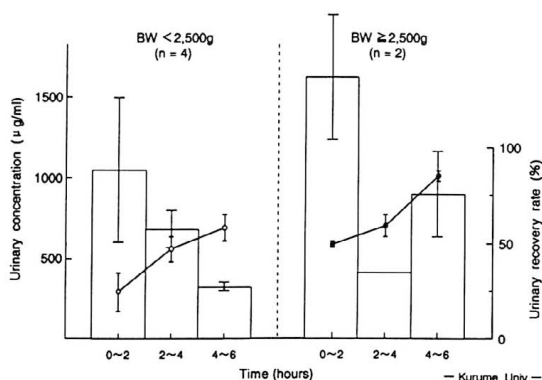
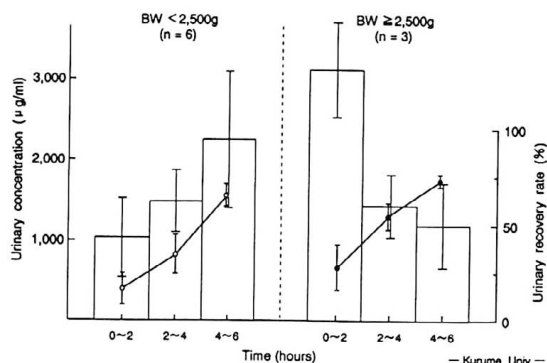


図4 Urinary excretion of FMOX after 20 mg/kg one shot intravenous administration



Urinary excretion of FMOX after 40 mg/kg one shot intravenous administration

体重 2,598~3,084 g の新生児 3 例の C_{max} は投与 5 分後で $126 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 1.80 時間, AUC は $227 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, であった。

2) 尿中回収率 (図4)

(1) FMOX 20 mg/kg one shot 静注

未熟児は 17 生日, 体重 2,328 g の 1 例を加え 4 例で検討し, 投与開始後 6 時間までの平均尿中回収率は 59.6% であった。新生児は採尿不備のため, 16 生日, 体重 3,032 g の 1 例を除き 2 例で検討し, 投与開始後 6 時間までの平均尿中回収率は 85.7% であった。

(2) FMOX 40 mg/kg one shot 静注

未熟児 6 例の投与開始後 6 時間までの平均尿中回収率は 65.0% であった。新生児の 3 例の投与開始後 6 時間までの平均尿中回収率は 73.9% であった。

考 察

本剤の成人領域における体内動態は, $T_{1/2}$ は静注で約 50 分, 点滴静注で 40~70 分, 尿中回収率は 2 時間までに 50~70%, 12 時間までに 80~90% であり²⁾, 今回の小児での検討では類似した結果が得られたが, 新生児, 中でも未熟児では $T_{1/2}$ はの延長, 尿中排泄の遅延がみられた。その原因は, 新生児, 特に未熟児の腎機能の未熟性によると考えられた。本剤の小児科領域での臨床効果は有効率 98.3%, 細菌学的効果は消失率 95.5% と優れ, 副作用は 3.3%, 臨床検査値異常は 8.2% であった³⁾。また新生児領域でも有効率 93.0%, 消失率 94.0% と優れ, 副作用は 0.9%, 臨床検査値異常は 7.2% で他の静注用セフェム剤と比べ同程度で⁴⁾, 本剤は小児および未熟児・新生児にとって安全で有用な抗生物質と考え

られる。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム 6315-S. 第34回日本化学療法学会総会, June 5~7, 1986 (倉敷).
- 2) 清水喜八郎, 【最新の抗菌薬×××Ⅲ】 Flomoxef, Jap J Antibiot 1988; 41: 1809~1821.
- 3) 本廣 孝, 他. 小児における Flomoxef の基礎的・臨床的検討. Jap J Antibiot 1987; 40: 1515~1534.
- 4) 6315-S (FMOX) 周産期感染症研究会<最終研究会記録>, March 30, 1990 (東京).

マクロライド系抗生物質のテオフィリン血中濃度に 及ぼす影響

前田 昇三, 森川 昭廣, 黒梅 恭芳
群馬大学小児科学教室

Effect of macrolide antibiotics on serum theophylline concentration

Shozo Maeda, Akihiro Morikawa,
Takayosi Kuroume
Department of Pediatrics, Gunma
University School of Medicine.

近年、気管支喘息においてテオフィリン製剤がRound the clock 療法として頻用されているが、その有効・安全域は狭く、様々な併用薬剤によりその薬物動態が変化することが知られている。今回我々はマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン(EM)とロキシスロマイシン(RXM)がテオフィリン血中濃度に及ぼす影響を比較検討したので報告する。

対象および方法

がんセンター東毛病院入院中の気管支喘息児6名で、年齢は11歳から13歳、重症度は小児アレルギー学会重症度分類で全例軽症であった。

方法は、対象者に徐放性テオフィリン製剤(テオロング)を1回200mg 1日に2回投与し、2週目よりEM(1回300mg 1日3回)を1週間併用、その

後1週間間隔を開け4週目よりRXM(1回150mg 1日2回)を1週間併用した。テオフィリン血中濃度の採血は、採血1としてテオロング服薬開始7日目、EM併用7日目、RXM併用7日目の3日間、投与前、投与1, 3, 6, 9, 12時間後の6回採血を行い、経時的变化をみた。また採血2としてEMおよびRXM併用開始より連日、投与前と投与6時間後に採血を行い、経日的变化をみた(図1)。

テオフィリン血中濃度の測定は、TDX(ダイナボット)を用いた蛍光偏光免疫測定法にて行い、最高血中濃度(C_{max} , $\mu\text{g/ml}$)、最高血中濃度到達時間(T_{max} , hr)、濃度曲線下面積(AUC , $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)、血中半減期($t_{1/2}$, hr)の各パラメーターを用い、6名の平均値で比較検討した。

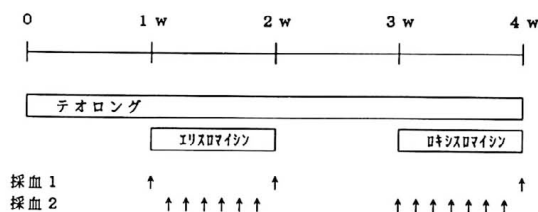


図1 方法

採血1：朝の投与前、投与1, 3, 6, 9, 12時間後の1日6回。
採血2：朝の投与前、投与6時間後の1日2回。

結 果

EM 及び RXM 併用時のテオフィリン血中濃度の経日的変化は, EM は併用4日目より上昇, 7日目には併用前と比べ30%以上の上昇を認めた。一方 RXM はわずかに上昇傾向を認めたが, EM に比べ軽度であった。(図2)

また7日目のテオフィリン血中濃度の各パラメーターを, テオロン単独を control として比較すると, Cmax は control が $12.52 \pm 4.66 (\mu\text{g/ml})$, EM 併用が $16.64 \pm 8.26 (\mu\text{g/ml})$, RXM 併用が $13.31 \pm 6.34 (\mu\text{g/ml})$ と, EM と RXM の間に $P < 0.05$ で有意差を認めた。Tmax は control が $2.67 \pm 2.07 (\text{hr})$, EM 併用が $5.67 \pm 2.58 (\text{hr})$, RXM 併用が $5.00 \pm 1.55 (\text{hr})$ と, control と EM, control と RXM の間に $P < 0.05$ で有意差を認めた。AUC は control が $134.12 \pm 49.12 (\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml})$, EM 併用が $169.67 \pm 87.11 (\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml})$, RXM 併用が $146.27 \pm 72.32 (\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml})$ と, control と EM の間に $P < 0.05$ で有意差を認めたが, control と RXM の間には有意差はなかった。t_{1/2} は control が $13.94 \pm 8.06 (\text{hr})$, EM が $32.12 \pm 37.69 (\text{hr})$, RXM が $13.29 \pm 6.025 (\text{hr})$ と, EM が著明に延長していたが, ばらつきが大きくそれぞれ有意差はなかった。(表1)

考 察

EM は, 1976 年 Cummins ら¹⁾により初めてテオ

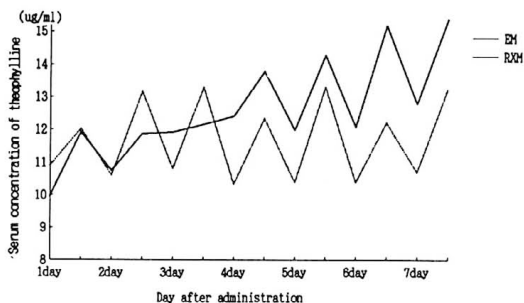


図2 Serum concentration of theophylline

表1 テオフィリン動態に及ぼす影響

	Cmax (ug/ml)	Tmax (hr)	AUC (ug.hr/ml)	t _{1/2} (hr)
Control	12.52 ±4.66	2.67 ±2.07	134.12 ±49.19	13.94 ±8.05
EM 併用	16.64 ±8.26 *	5.67 ±2.58 *	169.67 ±87.11 *	32.12 ±37.68
RXM 併用	13.31 ±6.34	5.00 ±1.55 *	146.27 ±72.32	13.24 ±6.02

* : $P < 0.05$

フィリンとの相互作用が報告されて以来, 数多くの報告がなされており, 肝臓でのテオフィリン代謝に対し阻害的に働き, 長期投与でその血中濃度を上昇させることが知られている。今回の小児における検討でも, EM 併用4日目よりテオフィリン血中濃度は明らかな上昇傾向を認め, 7日目には Cmax は併用前に比べ30%以上上昇し, また Tmax, AUC も control と比較し有意に増加していた。

さて今回 EM と比較検討した RXM は, EM より誘導された14員環マクロライド系抗生物質で, 経口吸収性に優れ1日に2回1回150 mg という少量投与で高い血中濃度が得られた点特徴である。しかし構造が14員環であるため, EM 同様テオフィリンに対する影響が考えられた。今回の検討では, Tmax の有意な延長が認められたが, control に比し Cmax, AUC, t_{1/2} は有意差はなく, EM に比べテオフィリン代謝に及ぼす影響は少ないと考えられた。しかし, EM や RXM のテオフィリンに対する影響は個人差が大きく, また血中濃度が高いほど影響を受け易い傾向にあり, EM はもちろん RXM も長期に投与する場合や, 大量に投与する場合は十分な注意が必要であり, 血中濃度のモニタリングは可能な限り実施すべきと思われた。

文 献

- 1) Cummins, L. H., Kozak, P. P. and Gillmann, S. A.: Erythromycin's effect on theophylline blood level. Pediatrics 59: 144-145 1977.

Amphotericin B 投与時の電解質異常

藤井 淳子¹⁾, 東 明正²⁾, 猪爪 信夫¹⁾, 麻生 範雄³⁾, 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⁾

熊本大学医学部第二内科³⁾

Disorder of serum electrolyte after administration of Amphotericin B

Junko Fujii¹⁾, Akimasa Higashi²⁾,

Nobuo Inotsume¹⁾, Norio Asō³⁾,

Masahiro Nakano¹⁾, Ichiro Matsuda²⁾

Department of Pharmacy, Kumamoto

University Hospital.¹⁾, Department of Pediatrics, Kumamoto

University School of Medicine²⁾. The Second Department of Internal Medicine, Kumamoto

University Hospital³⁾.

近年、癌化学療法薬の投与に伴い免疫機能の低下した癌患者における真菌感染症が大きな問題となってきた。新しい抗真菌薬が開発される中、ポリエー・マクロライド系抗真菌薬、Amphotericin B が古い薬剤であるにもかかわらず臨床の場で広く用いられている。しかし、Amphotericin B を静注時の腎毒性や発熱、悪寒などの副作用の他に低カリウム血症の合併も指摘されている。また、これまでは、消化管内カンジダ異常増殖の予防を目的として経口投与されていたが、最近、大量に経口投与することにより Amphotericin B (AMPH) が吸収されることが報告され、深在性真菌症の予防および治療を目的として経口大量投与が行われるようになってきた¹⁾。

今回、経口大量投与時および静注時の血中濃度を測定し、AMPH の血中濃度と副作用の一つである電解質異常との関係について検討を行った。

AMPH の測定は、高速液体クロマトグラフィーにより行った。この定量法における変動係数は5%以下であった。

対象となった患者は、血液疾患患者で真菌感染症の予防および内蔵真菌症の疑いで AMPH が投与さ

れた。

体重当たり 50 mg と大量に AMPH のシロップを経口投与した患者群において AMPH の血中濃度は 0.06 から 0.15 $\mu\text{g/ml}$ となった。また、静注投与された患者群においては、AMPH の血中濃度は 0.18 から 0.5 $\mu\text{g/ml}$ となった。経口投与の患者群においては電解質に異常を示す症例はなかったが、NAG および β_2 ミクログロブリンについては高値を示す患者がいた。また、静注投与の患者群においては、低カリウム血症を示す症例があり NAG および β_2 ミクログロブリンも高値を示していた。

AMPH の血中濃度と各電解質の Fractional excretion (Fex) との関係を検討してみた。

図 1 にカリウムの Fex と AMPH の血中濃度との関係を示しており、両者に相関が認められた。低カリウム血症を示した患者での、腎尿細管でのカリウムの再吸収機能の低下が示唆された。他の電解質、ナトリウム、クロル、カルシウム、マグネシウム、およびリンについては、Fex と AMPH 血中濃度との間に相関は認められなかった。

さらに、尿細管障害を反映する尿中マーカーとしての NAG、機能を反映する尿中 β_2 ミクログロブリン

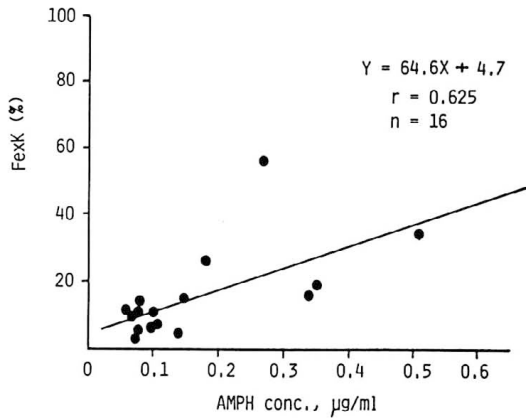


図1

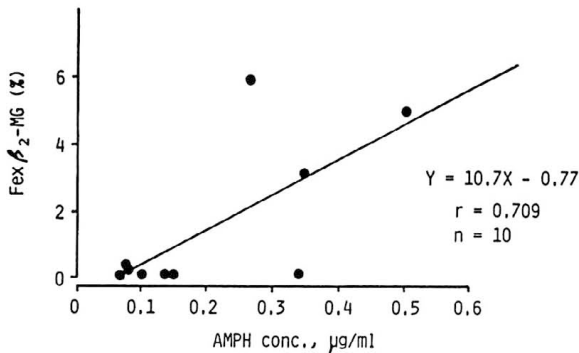


図2

ンと AMPH 血中濃度との関係を検討した。図2にβ₂ミクログロブリンのFexと AMPH 血中濃度を示しているが、両者に相関があることが認められた。NAGと AMPH 血中濃度との間にも相関があることが認められた。

図3にβ₂ミクログロブリンとカリウムそれぞれのFexの関係を示しているが相関が認められた。

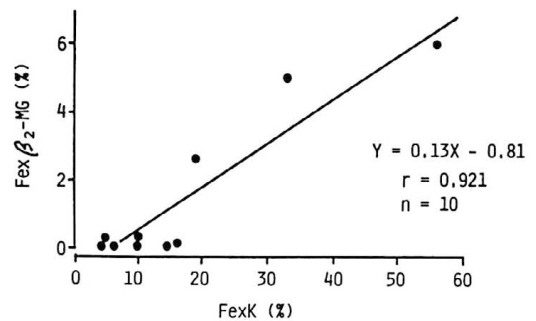


図3

今回の検討より、大量経口投与において、電解質の異常は認められなかった。経口投与時の AMPH の血中濃度が0.1 μg/ml 前後であったためと考えられる。AMPH 静注での投与群において低カリウム血症が認められておりそのときの AMPH の血中濃度は、0.3 μg/ml 前後となっていた。

また、AMPH の腎毒性を反映するものとして NAG と β₂ミクログロブリンについて検討したが、これらの尿中マーカーの増加は、血清クレアチニンやクレアチニンクリアランス、BUN の変動よりも早期に認められることより²⁾、AMPH による尿細管障害の早期発見として副作用の予防に役立つものと考えられた。

今回は、症例数が少ないためさらに今後の検討が必要であると思われる。

参考文献

- 1) 本村茂樹他, 臨床血液, 28 (11), 1987, 1956-1962.
- 2) 柴崎敏昭, 日本臨床, 47(7), 1989, 208-213

母親の抗痙攣剤服用により発生した新生児 withdrawal syndrome の3症例

近藤 昌敏, 國方 徹也, 石井 禎郎, 大西喜久子, 安藤美智子
古瀬 智賀, 近藤 真弓, 真鍋 正博, 今井 正, 伊藤 進
磯部 健一*, 大西 鐘壽
香川医科大学小児科, 同 母子センター新生児部*

Three cases of neonatal withdrawal syndrome due to anticonvulsants

Masatoshi Kondo, Yetsuya Kunikata,
Yoshiro Ishii, Kikuko Onishi,
Michiko Ando, Chika Furuse,
Mayumi Kondo, Masahiro Manabe,
Tadashi Imai, Susumu Itoh,
Kenichi Isobe and Shoju Onishi
Department of Pediatrics and
Maternal and Children's Medical Center*,
Kagawa Medical School

Withdrawal syndrome は薬物の投与中止によりある種の重篤な症状をきたすもので、経胎盤による新生児への有害作用について米国では麻薬常用により大問題となっているが、本邦では、詳細な報告は少ない。今回我々は、抗痙攣剤内服中の母親より出生し無呼吸発作等の症状を呈した withdrawal syndrome の3症例を経験したので報告する。

症例 1

母親は phenobarbital 150 mg/day 内服中、在胎 41 W 1 D, 3148 g, Apgar score 7 点 (1 分) 9 点 (5 分) で出生し、経過観察のため入院した。入院時、Finnegan の score は 4 点であった。日齢 2 より振せん、無呼吸発作による全身チアノーゼを認め score は 10 点となった。振せん、無呼吸発作の頻度は徐々に増加し、電解質、頭部エコー等の検査にて異常を認めず withdrawal syndrome と診断し phenobarbital (8 mg/kg, i.m.) を投与した。投与 12 時間後より振せんは消失し、無呼吸発作もほとんど認められ

なくなり score は 2 点まで減少した。

症例 2

母親は phenytoin 300 mg/day 内服中、在胎 39 W 4 D 3640 g, Apgar score 8 点 (1 分) 9 点 (5 分) で出生し、経過観察のため入院した。出生数時間後より軽度の無呼吸発作を、認めたが、日齢 1 より全身性チアノーゼ発作が出現した。電解質、頭部エコー等の検査にて異常を認めず withdrawal syndrome と診断したが、発作の頻度が少ないため経過観察していたところ日齢 3 をピークに症状消失していった。

症例 3

母親は carbamazepine 200 mg/day 内服中、在胎 37 W 1 D 回旋異常、胎児仮死にて鉗子分娩となった。出生体重 2456 g, Apgar score 7 点 (1 分) 9 点 (5 分)、経過観察のため入院した。入院時 Finnegan の score は 6 点を示した。生後 12 時間後、

score は 11 点と増加し無呼吸発作、全身性チアノーゼを認めた。電解質、頭部エコー等の検査にて異常を認めず withdrawal syndrome と診断した。一時無呼吸発作の頻度は減少したため経過観察していたが、生後 24 時間目頃より再び発作の頻度は増加し clonic convulsion を伴うようになり score は 13 点にまで増加し、phenobarbital 16 mg/kg を筋注した。投与 6 時間後には無呼吸発作の頻度は減少し、痙攣は消失、投与 12 時間後には score は 5 点となり、72 時間後には、2 点になった。尚 3 例とも発作時点では母乳の投与はされていなかった。

考 案

抗痙攣剤を内服している母親は多く、特に barbitals 系の薬剤は、経胎盤的に児に移行し、出生後 withdrawal syndrome を引き起こす可能性があることはよく知られている^{1),2)}が、本邦ではその詳細な報告は少ない。今回我々は、無呼吸発作を主症とした withdrawal syndrome の 3 症例を経験した。無呼吸発作、痙攣は中枢神経後障害を引き起こす可能性もあり、その治療は適切に行う必要があり Fin-

negan の score³⁾ は、その程度及び治療開始時期を判断するのに非常に有用であると思われた。また母体内服量および血中濃度と無呼吸発作との関係は認められず、母親が薬物内服時には、出生後早期のみならずその後も児の観察を十分に行う必要があると思われた。

文 献

- 1) 大西鐘壽, 伊藤進: 新生児期の薬理学. 日本医師会医学講座. 昭和 54 年度, 金原出版, pp.363-374, 1980.
- 2) 伊藤進, 大西鐘壽: 救急を要する薬物の有害作用・withdrawal syndrome. 周産期医学, 19: 317-323, 1989.
- 3) Kron RE, Kaplan SL, Phoenix MD & Finnegan LP: Chapter 12 Behavior of infants born to drug-dependent mothers: Effects of prenatal and postnatal drugs, In Rementeria JL (ed), Drug abuse in pregnancy and neonatal effects, CV Mosby Co, Saint Louis, 1977.

母親が抗痙攣剤内服中の新生児期の母乳哺育について

磯部 健一*, 橋本 政樹, 石井 真美, 西田 智子, 樋笠 計子
細江昭比古, 福崎 良, 今井 正, 伊藤 進, 大西 鐘壽
香川医科大学母子センター新生児部*, 同 小児科

Postnatal changes in anticonvulsant levels in the breast milk and sera of medicated epileptic mothers and their breast-fed neonates

Kenichi Isobe, Masaki Hashimoto,
Mami Ishii, Tomoko Nishida,
Keiko Higasa, Akihiko Hosoe,
Ryo Fukuzaki, Tadashi Imai,
Susumu Itoh, Shoji Onishi
Maternal and Children's Medical Center*
and Department of Pediatrics,
Kagawa Medical School

はじめに

母乳哺育の優秀性は周知の事実である。しかし母親が何らかの疾患を有し、薬物の投与を余儀なくされる場合に母乳中への薬物の移行が心配され、母乳哺育の可否が問題となる。この点に関しては症例報告に基づく断片的なデータが主であり、実験動物の成績から推定されたものが多く、ヒトに関する知識は十分とは言えない。今回我々は抗ケイレン剤内服中の母親の血中および母乳中濃度と児の血中濃度を経時的に測定すると共に、母乳中濃度と哺乳量から児の摂取量を算出した。これらの成績から抗ケイレン剤内服中の母親による母乳哺育の可否について検討したので報告する。

対象および方法

対象は母親が抗ケイレン剤を内服している成熟児7例で、母体疾患は1例が脳腫瘍術後の脱力発作、他の6例は癲癇であった。内服薬はphenobarbital (PB)が5例、phenytoin (PHT)が4例、carbamazepin (CBZ)が1例であり、2剤併用が3例であった。その中の2例にwithdrawal syndrome(無呼吸発作)が発症した。抗ケイレン剤の濃度測定は高速液体クロマトグラフィーにて行った。

結 果

I) 抗ケイレン剤内服後の母体血中濃度と母乳中濃度の経時的变化

PB 150 mg 内服例で、分娩9日後の経時的变化について：母体血中濃度は内服前15.0 $\mu\text{g/ml}$ で、内服3時間後に17.4 $\mu\text{g/ml}$ と僅かに上昇した。同様に母乳中濃度においても前乳と後乳では殆ど濃度差はなく、前乳と後乳の平均で内服前の4.6 $\mu\text{g/ml}$ から内服6時間後に6.2 $\mu\text{g/ml}$ となり、1.3倍に増加したに過ぎず僅かな変動しか認めなかった。

PHT 200 mg 内服例の分娩19日後の経時的变化について：母体血中濃度は内服前の10.1 $\mu\text{g/ml}$ から内服2時間後では11.5 $\mu\text{g/ml}$ と殆ど一定であった。母乳中濃度は内服前では前乳と後乳の平均は2.2 $\mu\text{g/ml}$ から内服後2.5時間、6.5時間でのそれは、各々3.1, 3.0 $\mu\text{g/ml}$ と前値の約1.4倍となった。しかし児が一回の哺乳から摂取するPHTは0.1~0.2 mgで、1日当たりのPHT摂取量の合計は1.3 mgと微量であった。また児の血中からは検出されなかった(検出感度: 0.1 $\mu\text{g/ml}$)。

PB 40 mg, CBZ 300 mg, 2回内服例の分娩6日後の経時的变化について：血中PB濃度は前の7.8 $\mu\text{g/ml}$ から5時間後に9.1 $\mu\text{g/ml}$ と僅かに上昇し

たが、母乳中濃度は内服前および内服5時間後ともに $3.2 \mu\text{g/ml}$ で、変化が見られなかった。これに対して CBZ とその活性代謝産物である carbamazepine epoxide (CBZE) は内服2時間後に血中濃度がピーク (CBZ: 1.7 倍, CBZE: 1.3 倍) となり、これに対応して母乳中濃度も増加 (CBZ: 2.3 倍, CBZE: 1.6 倍) した。

II) 児の出生後の血中濃度と母乳中濃度の経時的変化

PB 30 mg 1日2回内服例(図1)では、母体血中濃度は $5.0 \sim 6.0 \mu\text{g/ml}$ 前後であり、milk/plasma ratio は $0.39 \sim 0.49$ (平均 0.43) であった。児の出生時の血中濃度が $5.5 \mu\text{g/ml}$ であったため、日齢2より母乳栄養としたが、日齢10では $1.9 \mu\text{g/ml}$ まで漸減し、以後一定となった。母乳からの PB 摂取量は最高で 1.3 mg/日 であった。

PB 180 mg, PHT 270 mg, 1回内服例では、母体血中の PB 濃度は $20.7 \sim 27.7 \mu\text{g/ml}$, PHT は $10.5 \sim 12.1 \mu\text{g/ml}$ で、母乳中の PB は $7.0 \sim 11.0 \mu\text{g/ml}$, PHT は $1.7 \sim 3.7 \mu\text{g/ml}$ であった。milk/plasma ratio の平均は PB 0.32 , PHT 0.19 であった。児の血中 PB 濃度が高いため母乳栄養を中止し、日齢12に $1.5 \mu\text{g/ml}$ まで低下した時点で母乳栄養を開始した。哺乳量の増加とともに血中 PB 濃

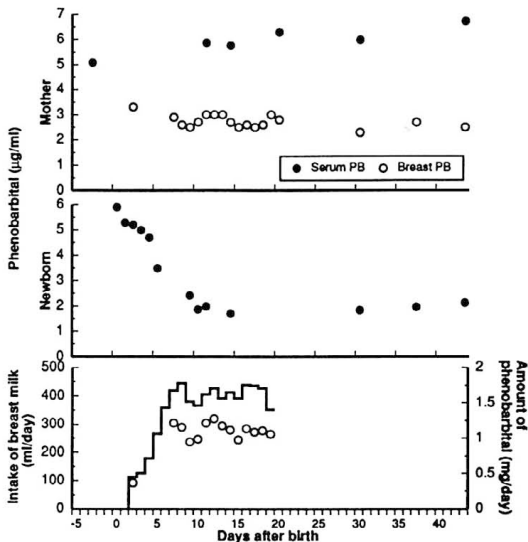


図1 PB30mg 1日2回内服例

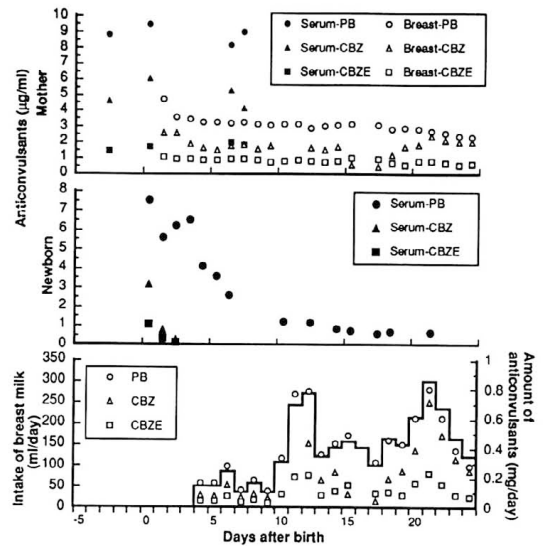


図2 PB40mg, CBZ300mg 1日2回内服例

度は日齢21に $5.2 \mu\text{g/ml}$ まで軽度上昇した。一方 PHT は日齢5以後検出されなかった(検出感度: $0.1 \mu\text{g/ml}$)。日齢26における PB の摂取量は、哺乳量が 340 ml/日 と少ないため 3.5 mg/日 程度であるが、哺乳量が充分であれば蓄積する可能性があると考えられる。症例2の PB 40 mg, CBZ 300 mg 2回内服例(図2)では、児の血中 CBZ と CBZE は速やかに減少し、日齢3以後検出できなかった(検出感度: $0.1 \mu\text{g/ml}$)。と CBZ の血中半減期は14時間, CBZE のそれは15時間であった。母乳中の CBZ と CBZE は各々 $1.1 \sim 2.8$, $0.7 \sim 1.2 \mu\text{g/ml}$ で、この例も完全母乳栄養とはならなかったが、日齢20で哺乳量が 700 ml と仮定すると、母乳からの摂取量は PB 約 2.5 mg , CBZ 1.5 mg CBZE 約 0.6 mg と算出できる。

考 察

今回の成績より出生直後の児において PHT, CBZ, CBZE については服薬時間と哺乳時間を考慮すれば児への移行をある程度抑えることは可能であり、初期から母乳栄養は禁止しなくても良いと思われる。しかし CBZ 内服例で新生児期に鎮静、催眠や withdrawal syndrome が12例中8例に認められたとの報告¹⁾もあり、厳密な観察が必要である。

PB に関しては生後早期は血中半減期が長く、また母親の内服量が多い場合には出生直後の児の血中濃度もかなり高い為、児の血中濃度と母乳中濃度の測定、哺乳量及び withdrawal syndrome などの症状に充分注意し、個々の症例に応じて慎重に対応することが必要と思われる。また PB の神経細胞のエネルギー代謝の抑制、脳血流の減少など中枢神経への影響²⁾を考慮すると、長期間の follow up が必要と考える。

(本研究の一部は平成2年度厚生省心身障害研究「新生児期・乳児期の生活管理のあり方に関する総合的研究」によるものである。)

文 献

- 1) Kuhn W, Jager-Roman E, Rating D et al. Carbamazepin and carbamazepin -10, 11-epoxide during pregnancy and postnatal period in epileptic mothers and their borned infants: pharmacokinetics and clinical effects. *Pediatr Pharmacol* 1983; 3: 199-208.
- 2) 大西鐘壽, 真鍋正博, 伊藤 進 脳障害に対するバルビツレート療法 小児内科 1987; 19: 1635-1644.