

発達薬理・薬物治療研究会雑誌

第8巻 第1号

平成7年9月

The Japanese Journal Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 8 No. 1

September 1995

巻頭言	大西 鐘壽	
第21回発達薬理・薬物治療研究会抄録		
特別講演 中枢神経発生に及ぼす薬物の影響 —細胞分裂の定量的モデル—	高橋 孝雄	1
教育講演 糖質コルチコイドによる補充療法の変遷	宮地 幸隆	2
周産期のステロイドホルモン動態	佐藤 清二	3
ヒト副腎ミクロソーム P450 _{17α} によるステロイド代謝調節	片桐 昌直	6
一般演題		
けいれん重積症に対する midazolam の効果		
—薬物依存を生じ離脱困難であった1女児例—	武井 研二・他	11
亜急性硬化性全脳炎におけるインターフェロン脳室内注入療法	高橋 和博・他	14
新生児逸脱症候群の症状と出現頻度		
—抗痙攣剤、向精神薬内服中の母親から出生した児についてのアンケート調査—	石井 真美・他	16
高メチオニン血症の診断的治療中に発症した		
ベンジルアルコール中毒の新生児例	伊藤 進・他	18
偽性低アルドステロン症Ⅱ型における利尿剤治療	吉田 一郎・他	21
コルチゾール投与の新生児ステロイド代謝に及ぼす影響	本間 桂子・他	24
急性前骨髄球性白血病治療薬としてのレチノイン酸の薬物動態	清水 宏之・他	30
ALL における 6-mercaptopurine の体内動態		
—941/プロトコールでの検討—	加藤 裕久・他	34
医薬品経腸栄養剤中のセレン含量とセレン必要量	藤井 淳子・他	37
発達薬理・薬物治療研究会会則		39
発達薬理・薬物治療研究会雑誌投稿規定		40

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

巻 頭 言

第2次世界大戦後50年の節目を迎えて政治の分野では謝罪の在り方や原爆投下の是非等が国の内外で論議されている。一方我が国の医学の分野に目をむけると、医学部における卒前の小児医学の教育体制は小児疾患の種類が10指あまりと考えられていた明治時代初期から殆ど改められず今日に至り、これが議論の対象にさえなっていないようである。翻って外国に目を向け、例えばバイブルに次いで全世界で広く読まれているメルクマニュアルにおいて小児医療がどのような位置付けになっているかを分析してみると、小児アレルギー疾患や気管支喘息などのアレルギー性疾患、小児白血病や血友病などの血液疾患、小児てんかんなどの神経疾患のような成人と共通する疾患は総て内科の subspeciality へ分類配置されており、「小児疾患と遺伝」としていずれにも属さない新生児疾患や成長発達の異常など小児に極めて特異な内容だけで全体の15% (2,715ページの本文中404ページ) が費やされている。

さて、前置きが長くなったが、臨床薬理の分野に目を向けると、徹底した臨床医学の実践志向の企画と編集で貫かれたメルクマニュアルにおいては、臨床薬理学に84ページが割かれている。また一方で本邦における医学教育では系統的な臨床薬理学教育がなされていないとの指摘もある。本学会が関係する発達薬理学の歴史は酸素投与による未熟児網膜症に始まり、妊娠初期のサリドマイドによるホコメリア、水溶性ビタミンKによる溶血性黄疸、サルファ剤投与の結果アルブミンからビリルビンの displacement 作用による核黄疸、クロラムフェニコールによる gray syndrome など枚挙にいとまがないほど多くの薬物による医原性疾患が惹起され、その歴史はまさに医原性疾患の歴史といっても過言ではない。また小児疾患に用いられる薬物の多くは orphan drug として一人前の扱いを受けていないのも事実である。かような背景を考慮すれば本学会の存在理由は極めて重要と考えられるが、残念ながら実際はその意に反して非常に関心が低いというのが現状の様である。昨年、私は委員会の指名により、前運営委員長熊本大学医学部小児科の松田一郎教授から本学会の運営委員長という大任を仰せ付かったが、病める子ども達によりよい治療ができるよう皆様に関心を持って頂くと同時に本学会へご支援を賜るよう切に願うものである。

香川医科大学小児科学講座教授

運営委員長 大西 鐘 壽

中枢神経発生に及ぼす薬物の影響 —— 細胞分裂の定量的モデル ——

高橋 孝雄

マサチューセッツ総合病院小児神経科, ハーバード大学医学部神経科

脳発生は、他の組織と同様、未分化幹細胞の細胞分裂に始まる。分裂増殖中の細胞は、各種ホルモン、成長因子による緻密な制御を受けるとともに、薬物、放射線等の環境因子に対して感受性が高い。神経細胞は妊娠初期のある限られた期間にのみ作られるため、妊娠初期の母体に対する有害作用は、その後の胎児脳発生に重大な影響を及ぼす。しかしながら、脳発生に於ける細胞分裂の研究は、腫瘍、免疫学領域での長足の進歩に比して、未だに大きく遅れを取っている分野である。

一般に、増殖分裂する一定の大きさの組織が、一定期間に産出することのできる細胞数は、以下の3つの因子によって決定される。

- (1) 細胞周期の長さ。すなわち細胞周期が短く、一定期間に多くの細胞分裂が行われる組織ほど、多くの細胞を産出する。
- (2) その組織の中で、実際に分裂増殖している細胞の割合 (Growth Fraction GF, 0~1.0)。たとえば、GF=0.5、即ち、50%の細胞が分裂増殖している場合、GF=1.0の場合と比べて半分の産出量となる。

(3) 細胞分裂の結果できる娘細胞のうち、次の細胞周期に入らずに分化を開始するものの割合 (Q fraction 0~1.0)。Q=1.0、即ち、すべての娘細胞が細胞周期から出て分化を開始すれば、細胞の産出量は最大になり、そこでその組織の細胞分裂能は消滅する。一方、Q=0であれば産出量はゼロ、分裂増殖する細胞の総数は2倍となる。

発生途上の脳組織も例外ではなく、上記3因子が神経細胞数を決定する重要な因子である。後に、細胞死 (Apoptosis) によって、過剰に作られた神経細胞の除去が行われ、必要な数の神経細胞が、正しい位置に配置されることになる。

ここでは、マウス頭頂葉の発生における細胞分裂様式を上記の3因子を用いて詳細に記述する。特にQ fractionの測定は、前例を見ないものである。Apoptosisに関しては、多くの知見が得られてきているが、今回の講演では割愛させて頂く。種々の薬物が脳発生に及ぼす影響について検討する上で、このような定量的モデルがいかに有用であることを強調したい。

糖質コルチコイドによる補充療法の変遷

宮地 幸隆

東邦大学医学部内科

糖質コルチコイドによる補充療法が必要となる病的状態として、

- 1) 副腎皮質の破壊又は摘出による原発性副腎皮質機能低下
 - 2) 視床下部・下垂体障害による続発性副腎皮質機能低下
 - 3) 副腎皮質ステロイドホルモン合成酵素障害
 - 4) 糖質コルチコイドによる薬物療法
- の4つが考えられる。

原発性副腎皮質機能低下（アジソン病）では両側副腎の大部分が結核や自己免疫機序などにより障害されることが多く、糖質コルチコイド（コルチゾール）のみならず電解質ステロイド（アルドステロン）や副腎アンドロゲンも低下する。アジソン病の糖質コルチコイドによる補充療法では、正常人の1日の分泌量と同量のコルチゾール15～20mgを日内変動に合わせ、朝2/3、夕1/3を投与する。手術や感染などのストレス時には増量する。電解質作用の強いFlorinef、蛋白同化ステロイドを併用することもある。

続発性副腎皮質機能低下症では、副腎皮質機能が残っていることが多いのでコルチゾールの投与量はアジソン病の場合より少ない目でよく、又アルドステロンの分泌は保たれているので電解質ステロイドの投与は必要ない。

ステロイドホルモン合成酵素障害を来す先天性副腎皮質過形成では、ACTH分泌の抑制を目標としているので、糖質コルチコイドの投与回数を1日3回、就寝前にも投与するとよい。コルチゾールの通常の1日必要量では増加している副腎アンドロゲンを抑えられないことがある。

糖質コルチコイド剤を大量長期投与した際には続発性副腎皮質機能低下を来し、実際臨床的にしばしば見られる。治療に用いる糖質コルチコイドの種類によりグルココルチコイドレセプター、更にはそのmRNAもdown regulationを受け、異なった時間を経て回復する。従って治療後の血中ACTH、コルチゾールの回復を測定するとともに、糖質コルチコイドの作用する標的組織のレセプターの状態も考慮する必要がある。

周産期のステロイドホルモン動態

佐藤 清二

慶応大学医学部小児科

周産期の副腎ステロイドホルモン動態は、出産を契機に劇的に変化する。胎児副腎は内層の胎児型皮質と外層の成人型皮質からなる。在胎週数が短いほど胎児型皮質の割合が大きい。成熟児でも胎児型皮質が約80%を占める。胎児副腎は、妊娠後半に主としてACTHの影響下に急速に成長し、出生時に最大となる。副腎重量は、出生後、胎児型皮質の消失のために急速に減少するが、その後、成人型皮質の成熟、成長により再び増大する。生後6ヶ月までには成人型皮質のみとなる(図1)。

胎児型皮質の特徴は、 3β -HSD活性が低いため

に、①DHEA, DHEAS, 16OH-DHEA分泌が多量であること、②コルチゾール分泌が微量であること、である。DHEA, DHEAS, 16OH-DHEAは胎盤におけるエストロゲン合成の原料となる。コルチゾールは胎盤から供給されるプロジェステロンから合成される。胎児期の成人型皮質の特徴は、 3β -HSD活性が妊娠後期中途までは胎児型皮質同様に低い。妊娠末期には急速に上昇することである。妊娠末期には相当量のコルチゾールを分泌する。我々の検討結果でも、尿中DHEA系代謝産物は胎児型皮質の消長を反映し、生後週齢が進むにつれ漸減した

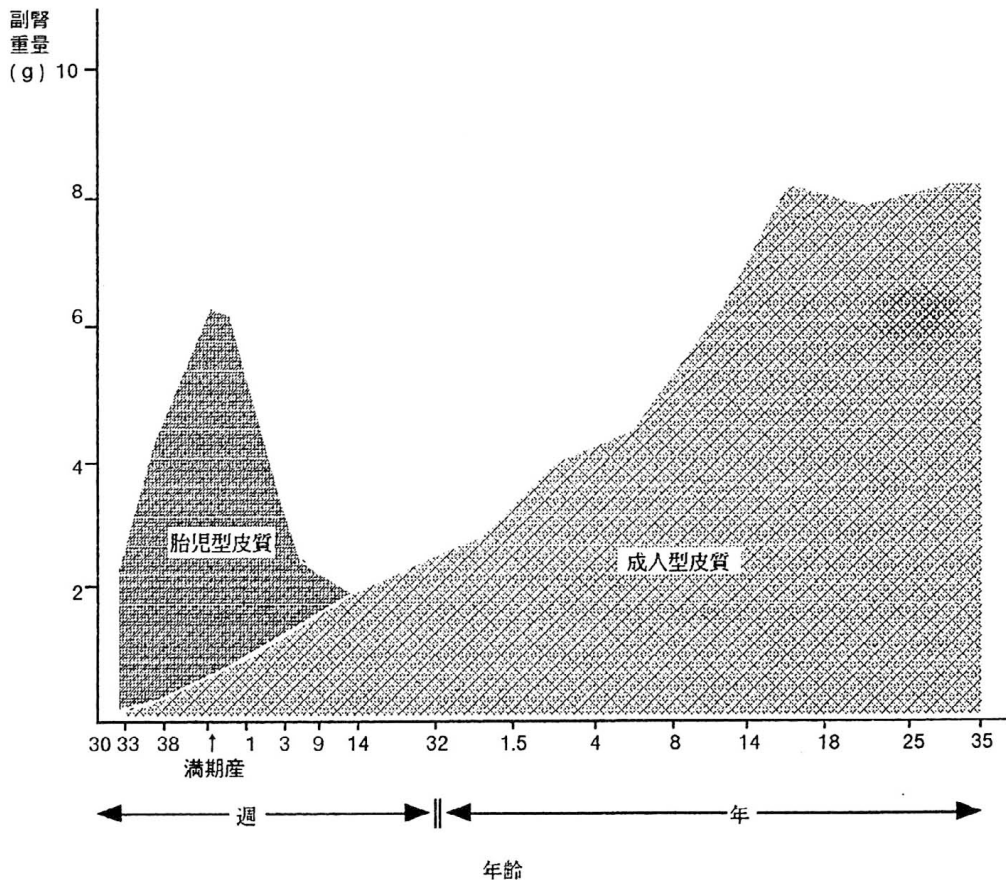


図1 副腎重量の変化

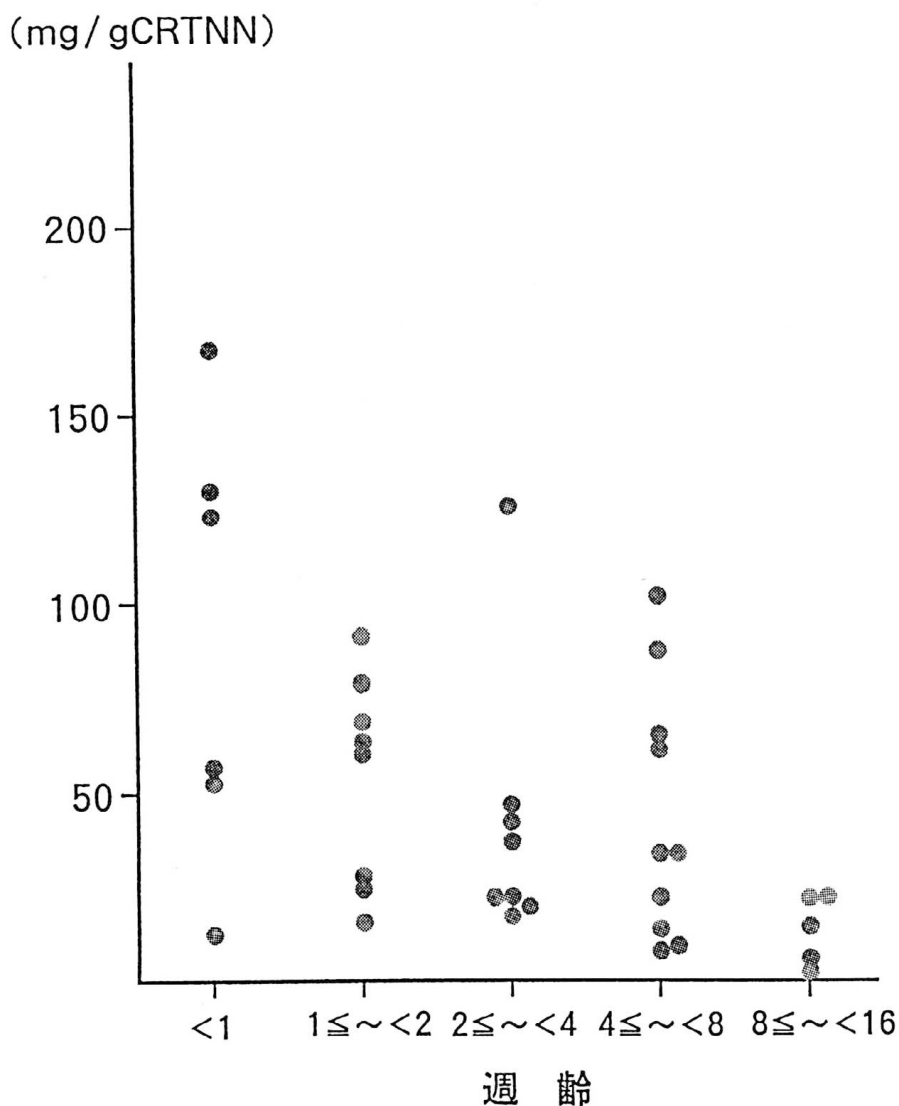


図2 尿中DHEA系代謝産物

GC/MS-SIM法で測定したDHEA, Androstenediol, 16-OH DHEA, 16-oxo androstenediol, Androstenetriolの総和

(図2)。

コルチゾールは、胎児の肺の成熟、肝でのグリコーゲン貯蔵、脳、網膜、膵臓、消化管における酵素の誘導に重要な役割を果たしている。しかし、上述したように、胎児副腎から分泌されるコルチゾールは妊娠末期を除き微量である。妊娠中期では胎児血中コルチゾールのほぼ100%が母体由来であり、妊娠末期では胎児血中コルチゾールの50%以上が胎

児副腎由来である。母体由来のコルチゾール、コルチゾンと胎盤の11β-HSDにより相互変換される。妊娠中期では、コルチゾンからコルチゾールへの変換が優勢であり、主にコルチゾールが母体から胎児に供給される。妊娠末期では、コルチゾールからコルチゾンへの変換が優勢となるため、生物学的に活性であるコルチゾールの供給は減少する。早期産児は潜在的に hypocortisolism であると推測されるが、

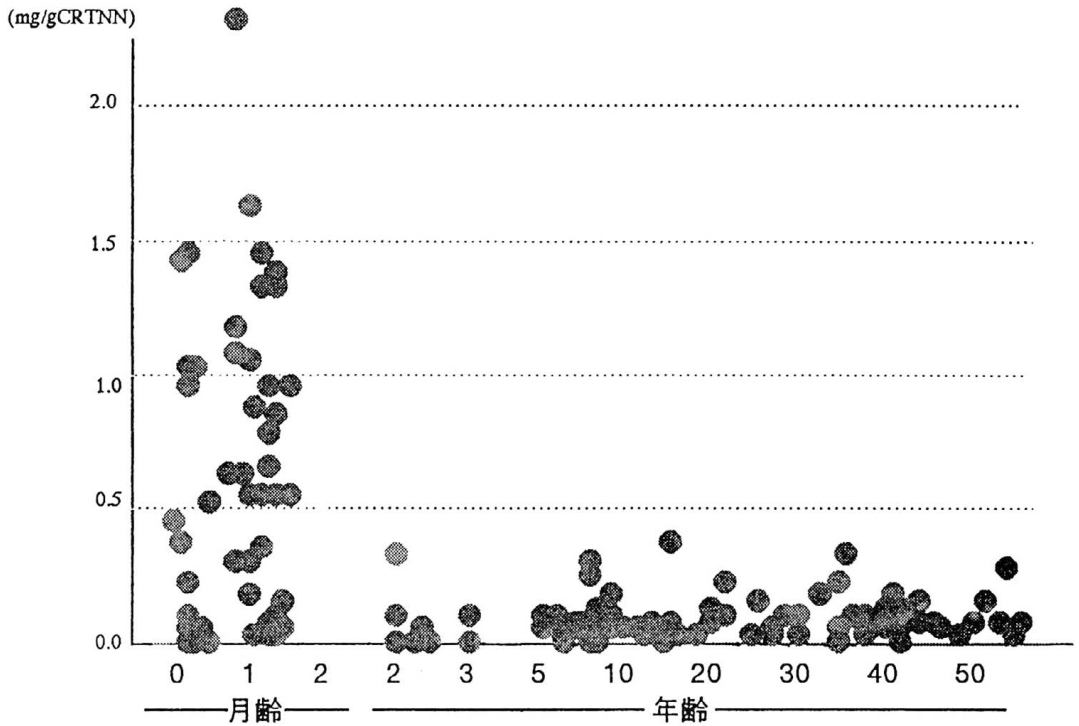


図3 尿中18-OHFの年齢による変化

その影響，糖質コルチコイド補充の良否についての検討はほとんどなされていない。今後の大きな課題と思われる。

成人型皮質では，出生時に層状構造は認められないが，生後2～3週には球状層と束状層が認められるようになる。我々は，出生後の成人型副腎皮質の成熟過程を，尿中18-ヒドロキシコルチゾール（18-OHF）を調査し検討した。18-OHFは，コルチゾールの18位が水酸化されたものであり，グルココルチコイド反応性アルドステロン症および原発性アルドステロン症で高値となる。コルチゾールは束状層で生合成され，18-水酸化酵素は球状層で特異的に発現しているので，球状層と束状層の分化が進んだ成人型皮質では両層間に存在する transitional

zoneで少量分泌されるものと考えられている。18-OHFは新生児期には高値であったが，幼児期には成人と同じレベルとなった（図3）。成人型副腎皮質は，新生児期には未分化で球状層と束状層の特徴を併せ持つが，その後，急速に分化，成熟することが生化学的にも示唆された。

周産期のステロイド動態は，それぞれの特徴を有する胎児型皮質と成人型皮質の消長が交差するため複雑である。最近，IRDSから気管支肺異形成を合併する未熟児ではコルチゾール分泌能が低いことが報告された。周産期ステロイド動態をさらに検討し，周産期にみられる病態との関連を解明することが重要と思われる。

ヒト副腎ミクロソームP450_{17α}によるステロイド代謝調節

片桐 昌直

大阪教育大学自然研究講座

Regulation of Steroid Metabolism by Cytochrome P450_{17α} in Microsome of Human Adrenal Gland

Masanao Katagiri

Division of Natural Science, Osaka Kyoiku University

シトクロムP450_{17α} (P450c17)

ヒト副腎皮質において、全てのステロイドホルモンは、コレステロールがシトクロム P450_{scc}により側鎖を切断されて出来る、プレグネノン (Prog) より、種々の修飾を受ける事により合成されます。すなわち、Prog よりプロゲステロン (Prog) を経て、膠質コルチコイドであるアルドステロンが、又、Prog あるいは Prog の17位が水酸化されたものから、糖質コルチコイドであるコルチゾールが、17α水酸化ステロイドよりさらに側鎖が切断され、副腎アンドロゲンである DHEA あるいはアンドロステンジオン (AD) が、それぞれ合成されます。この中で、シトクロム P450_{17α}、統一名シトクロム P450c17 (P450c17)、は、Prog と Prog に対する17α水酸化反応と、さらに、側鎖切断反応である17, 20リアーゼ (デスマラーゼ) 反応の2つの反応を、連続して行う事が知られています。従って、この P450c17 は糖質コルチコイド合成とアンドロゲン合成との分岐点にあり、本酵素の活性調節は、ステロイド生合成全体において非常に重要なものとなっています。

ヒト P450c17 の大腸菌での発現及び精製

我々のグループは、ヒト P450c17 の cDNA を得た後、発現ベクター pCW を用いる事により、大腸菌での本酵素の発現系を確立しました。大量培養後アフィニティークロマトなどを用い精製を行い、精製標品を得ました¹⁾。得られた精製ヒト P450c17 の性質を、再構成系で調べてみたところ、既に報告されている Prog に対する16α水酸化活性²⁾が見られると共に、17α-OH-Prog からのリアーゼ活性が、水酸化活性に比べ非常に低く、さらに17α-OH-Pr-

og に対するリアーゼ活性が検出出来ない程低い事等、ヒト P450c17 の特徴が明らかになりました¹⁾。しかしながら、これらの結果は糖質コルチコイド生成系である副腎皮質ではよいのですが、アンドロゲン生成臓器である精巣等の臓器レベルの実験結果を説明する事は難しく思われました。

ミクロソーム電子伝達系

そこで、我々は、本酵素の存在する細胞内小器官であるミクロソームの電子伝達系に着目しました。シトクロム P450 は、それ自身のみでは酵素活性を持たず、NADPH からの電子が、NADPH-シトクロム P450 還元酵素をへて P450 に流れ、その電子を用いて始めて活性となります。この電子伝達系にはもう一つの流れがあり、NADH から別の還元酵素を通り、シトクロム b₅ (b₅) と言うヘム蛋白質をへて P450 に渡るものです³⁾。上記 P450 還元酵素も b₅ に電子を伝達する事が出来ます。この系は、肝臓で脂肪酸の不飽和化酵素などに電子を伝達している、とされているものですが、ある種の肝 P450 の活性を上げる事も知られています⁴⁾。しかしながら、他の臓器での生理的役割は現在の所不明です。

シトクロム b₅ の P450c17 活性への効果

そこで、P450c17 の水酸化活性に対する b₅ の添加効果を調べたところ、Prog に対する17α水酸化活性に対して、b₅ は2倍以上の効果があるものの、他の16α位を含む水酸化活性に対しては、それ以下の効果しか示しませんでした (図1A)。一方、リアーゼ活性に関しては、17α-OH-Prog、17α-OH-Prog の両基質に対し、10倍以上の増強効果を示しました。特に増強された17α-OH-Prog 対

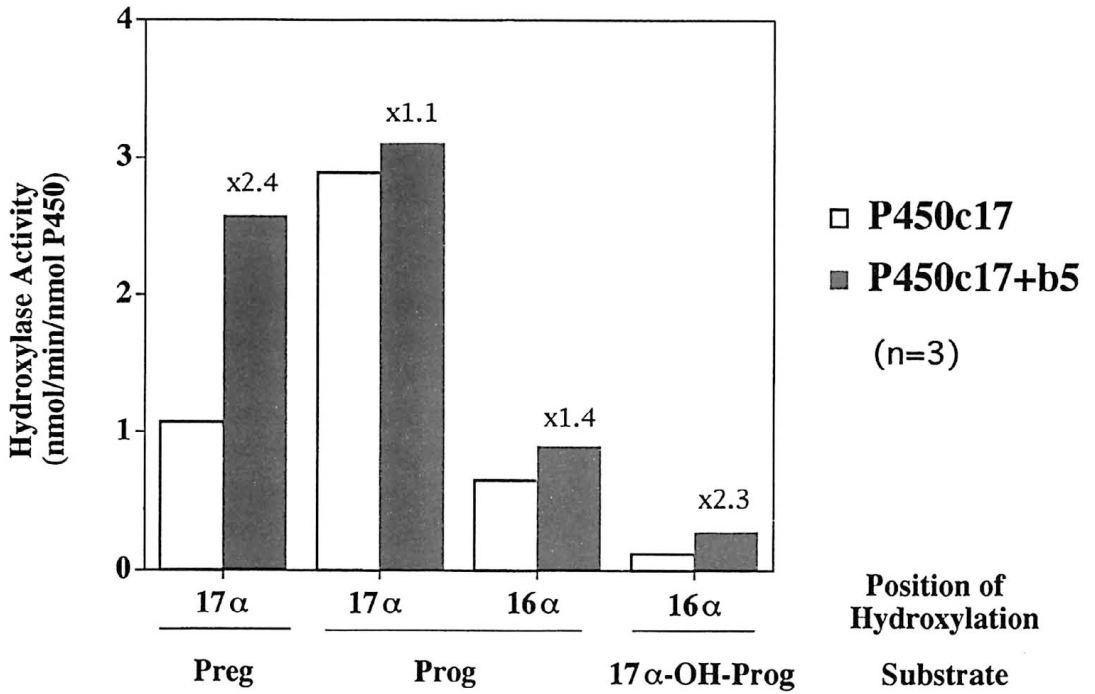


図1 A P450c17の各種水酸化活性に対する, b₅の添加効果

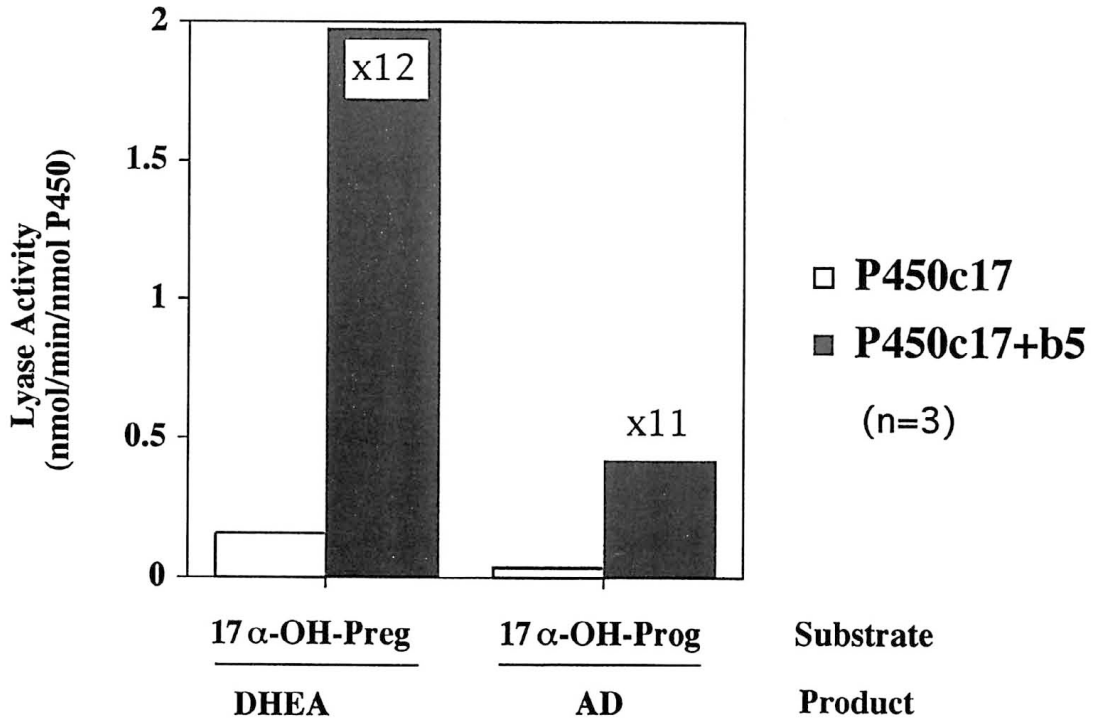


図1 B P450c17のリアーゼ活性に対する, b₅の添加効果

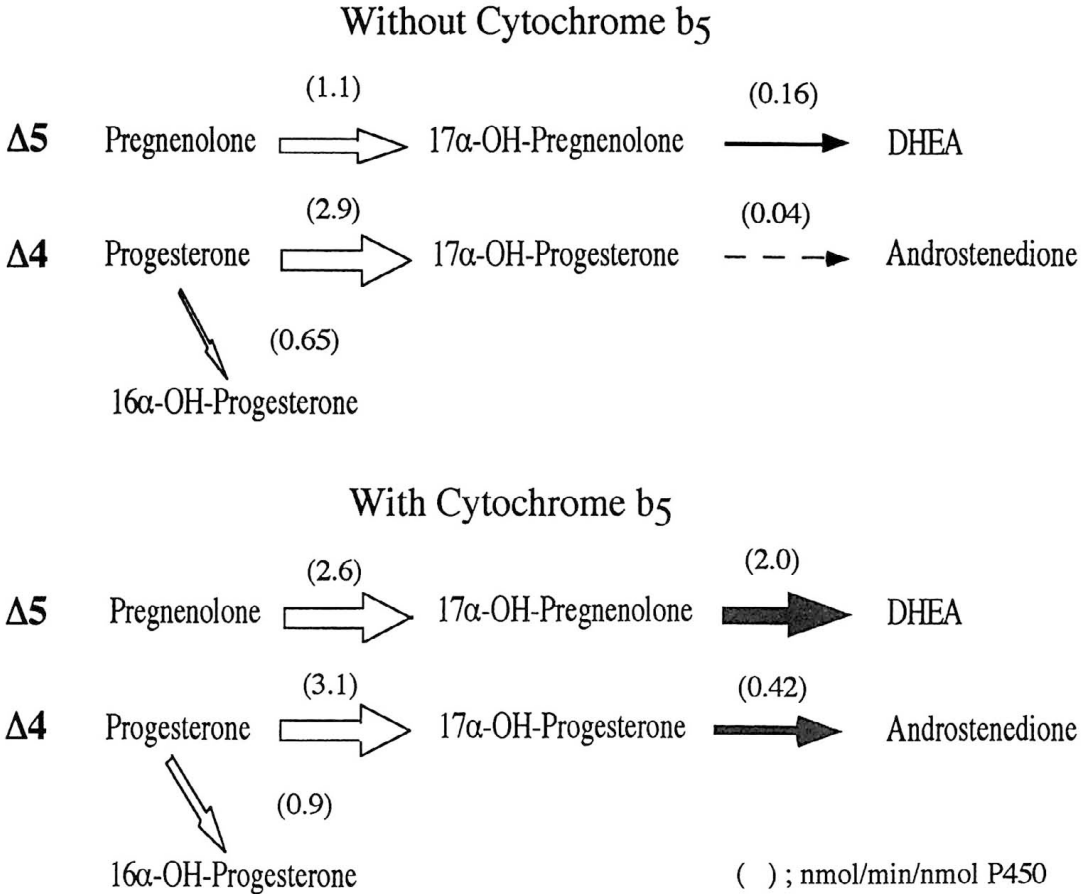


図2 Δ₅, Δ₄各ステロイドのP450c17による代謝へのb₅の効果
()内の数字は活性を示しています。

するリアーゼ活性は、ほぼ水酸化活性に等しいものでした。又、17α-OH-Progに対するリアーゼ活性も、Δ₅系に比べ低いものの十分な活性を示しました(図1B)。さらに水酸化活性とリアーゼ活性の比を比べて見ますと、Δ₅、Δ₄両ステロイドに対してb₅は比率を、それぞれ5倍、10倍近く変化させ、Δ₅においては、水酸化活性とリアーゼ活性とがほぼ並び、Δ₄においても数倍程度となりました。この様にb₅が、水酸化活性をあまり変化させず、リアーゼ活性のみを5倍以上変化させる事から、b₅がリアーゼ活性の調節因子として働きうる事が分かりました(図2)(投稿中)。

b₅によるステロイド代謝の調節の可能性

実際、b₅が無い場合ステロイドは、殆ど17α-OH-Preg, 17α-OH-Progで止まり、そして糖質コルチコイドへと流れるものと思われれます。一方、b₅が存在する場合、Δ₅系においては殆どがリアーゼ活性によりDHEAになり、Δ₄系においても一部が17α水酸化物から糖質コルチコイドへ、残りがADへと変換されるものと思われれます(図2)。この様な違いは、副腎皮質と精巣などの性腺系との違いに対応しており、事実、精巣ミクロソームにおいては、b₅がP450に比べ過剰に存在する事が報告されており、興味ある結果を示しています⁵⁾。又、新生児、胎児副腎皮質においては、同じ皮質層でも胎児型皮質では、3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲ

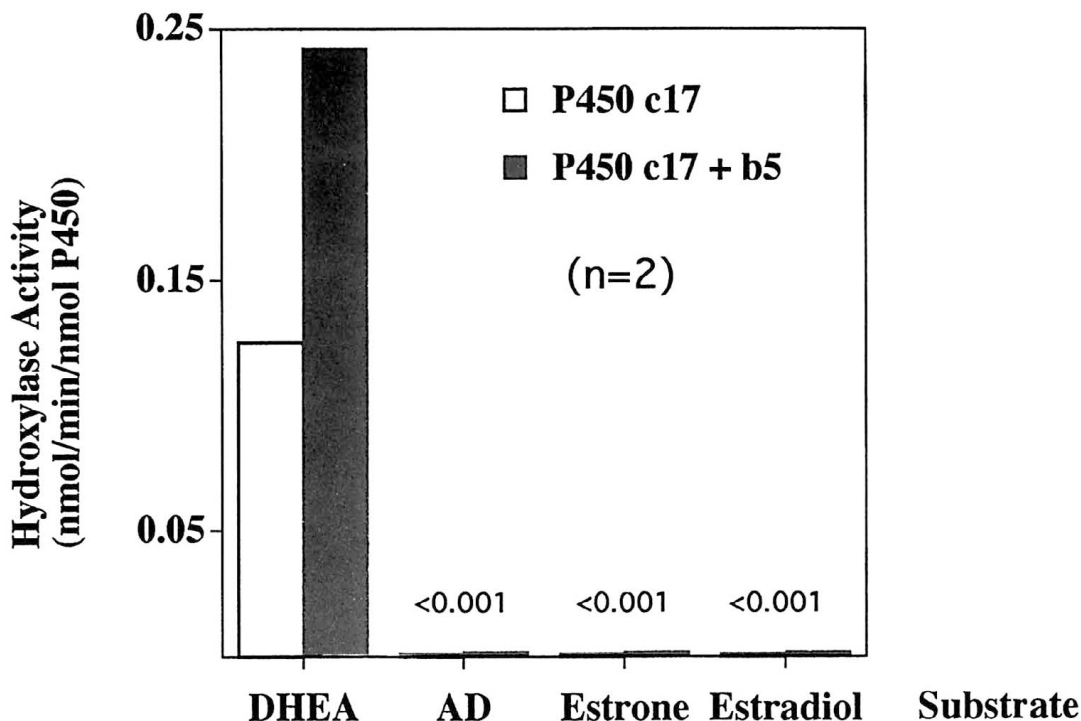


図3 各基質に対する P450c17 の16 α 水酸化活性

ナーゼ活性が弱いこと、さらに、アンドロゲンである DHEA を大量に生成している事等が特徴となっている一方、成人型ではリアーゼ活性が低いいため、膠質、糖質コルチコイドの生成が主となっています⁶⁾。この違いは、水酸化活性もリアーゼ活性も同じ P450c17 で触媒される事から、単に酵素量のみでは説明できず、むしろ我々の実験結果より、各皮質における b_5 の含量の違いによって説明できるのではないかと考え、現在研究を進めています。他にも、水酸化活性とリアーゼ活性の変化の乖離例があり、 b_5 が P450c17 の活性調節を通し、分化、発達、病態に密接に関与している事が示唆されます。なお、 b_5 の欠損症も一例報告されており⁷⁾、半陰陽を呈していたとの私信もあるとの事で、 b_5 の生理的役割を考える上で非常に興味ある例であると思われます。

P450c17 のステロイド 16 α 水酸化活性

初めに、ヒトの P450c17 の特徴として、17位のみならず、Prog の16 α 位の水酸化活性をも持っている事を述べましたが、ステロイドの16 α 位の水酸化物

で生理的に重要なステロイドといえば、エストリオール (E 3) があります。そこで我々は、E 3 の合成系への P450c17 の関与を検討してみました (図3)。E 3 合成経路において、16 α 位に水酸化が入る可能性のある基質 4 つ (DHEA, AD, エストロン, β -エストラジオール) の内、唯一 DHEA に対してのみ有意な活性を示しました (投稿準備中)。この DHEA の16 α 水酸化は、よく知られているように、胎児-胎盤-母体系における E 3 の合成経路において、胎児肝及び副腎でなされると教科書にも記載されているものです。しかしながら、胎児副腎において本反応を触媒する酵素は未だ同定されておらず、本実験により、胎児副腎において P450c17 が、17 α 水酸化、リアーゼ反応とともに、DHEA に対する16 α 水酸化反応も行っている事が強く示唆されました。一方、胎児肝においては、DHEA サルフェイトの16 α 水酸化を触媒出来る P450 (P450HFL) が、既に同定されており⁸⁾、今後、胎児、新生児におけるステロイド代謝を考える上で、両者の含量、活性及び基質特異性等について、比較検討が必要であると思われます。

まとめ

以上の様に、シトクロム P450c17 とシトクロム b₅ の組み合わせは、ヒトにおける発生、発達、分化において、ステロイド代謝を通し、これまで考えられて来た以上に重要な役割を担っている事が、我々の実験結果より強く示唆されました。今後、以上の結果を踏まえ、実際の組織レベルでの研究を進めていきたいと考えています。

最後に、本研究が、Vanderbilt 大学医学部生化学教室のM.R.Waterman 主任教授の下で行われた事を記させて頂き、感謝の意とさせて頂きます。又、今回発表の場を与えて頂きました、慶応大学医学部教授である松尾宣武先生にも感謝の意を表させて頂きます。

文 献

1. Imai T, Globerman H, Gertner JM, Kagawa N, Waterman MR. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 19681-19689.
2. Swart P, Swart AC, Waterman MR, Estabrook RW, Mason JI. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 98-102.
3. Hanukoglu I, *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992 ; 43 : 779-804.
4. Oshino N. In: Shenkman JB, Kupfer D, eds. *Hepatic Cytochrome P-450 Monooxygenase System Pergamon Press, New York, 1980 ; p 407-447.*
5. Mason JI, Estabrook RW, Purvis JL. *Ann New York Acad Sci* 1973 ; 212 : 406-419.
6. 本間桂子, 松尾宣武. *小児科診療* 1993 ; 56 : 675-682.
7. Hegesh E, Hegesh J, Kaftory A. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 757-761.
8. Kitada T, Kamataki T. *Drug Metab Rev* 1994 ; 26 : 305-323.

けいれん重積症に対する midazolam の効果 —— 薬物依存を生じ離脱困難であった1女児例 ——

武井 研二, 三浦 寿男, 高梨 榮, 白井 宏幸, 砂押 渉
細田のぞみ, 安保 賢一, 安保 純子, 片桐 智也
北里大学医学部小児科

Midazolam in the treatment of status epilepticus and its withdrawal seizures : a case report

Kenji Takei, Hisao Miura, Sakae Takanashi, Hiroyuki Shirai, Wataru Sunaoshi
Nozomi Hosoda, Ken-ichi Abo, Junko Abo and Tomoya Katagiri
Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

Midazolam(MDL)は benzodiazepine(BDP)系の薬物で、わが国では麻酔薬としてのみ適応が認可されているが、抗けいれん作用も有するため、海外では本剤のけいれん重積状態に対しての使用経験も報告されている¹⁾。今回われわれは、MDLを持続静注し、けいれんは完全に抑制されたが、その後薬物依存を生じ、離脱困難に陥った脳炎の女児例を経験したので、その経緯を報告する。

症 例

生来健康な7歳女児で、1993年10月19日より、発熱、頭痛、嘔吐を認め、23日には約20分間持続する、

左側優位の全般的強直間代けいれんを2回認めた。近医を受診し、diazepam(DZP)を静注してけいれんは消失したが、精査加療の目的で本院を紹介され、直ちに入院した。児の発育発達は正常で、既往歴、家族歴にも特記すべきことはない。

入院時、体温は36.8℃、意識は軽度障害され興奮状態で、両下肢深部腱反射は軽度亢進していたが、他には神経学的異常所見を認めない。検査所見は、炎症反応の亢進はなく、血液生化学検査にもとくに異常を認めなかった。髄液所見も正常で、頭部CTでも明らかな異常所見を認めなかった。

入院後の経過を図1に示す。入院後も一点を凝視

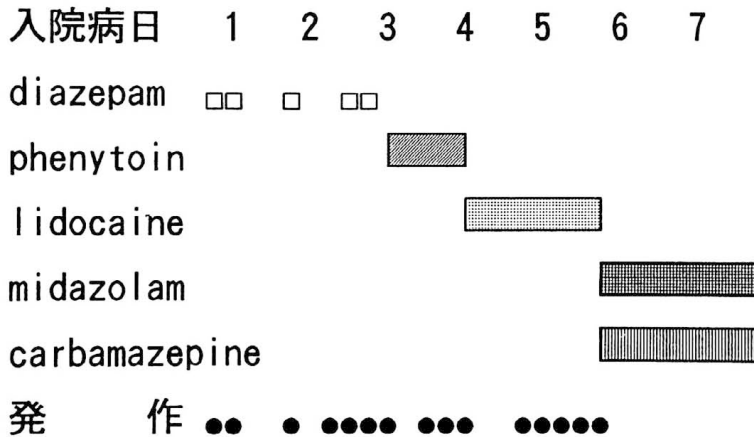


図1 Midazolam 導入前の発作頻度と抗けいれん薬物療法

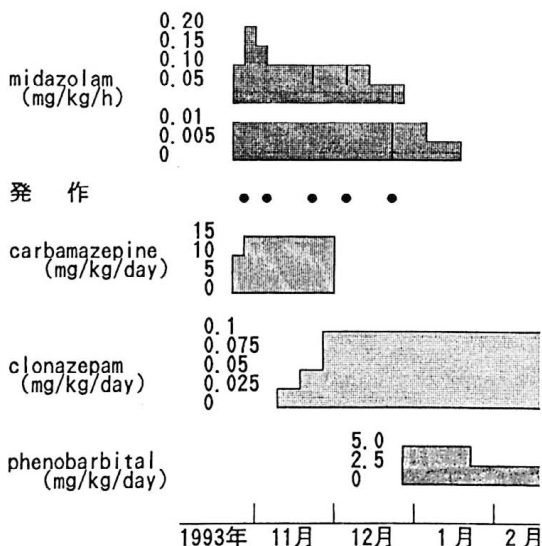


図2 Midazolam 導入後の発作頻度，とくに反跳発作と抗けいれん薬物療法

し呼名に反応しなくなる意識減損発作や、これにひきつづいて2～3分持続する、左側優位の全般性強直間代けいれんが連日数回みられ、個々の発作はDZPの静注で一時的には抑制されたが、phenytoin, lidocaineの静注は無効であった。入院第3病日に意識レベルの変容をきたしたため、再度腰椎穿刺を行い、細胞数47/3、蛋白20mg/dl、糖73mg/dlと軽度の細胞増多を認めた。このため、脳炎と診断し、とくにヘルペス脳炎を否定できないため、PCR法により髄液中の単純ヘルペスウイルスの陰性が確認されるまで、7日間aciclovirを使用した。

入院第6病日には、前述の意識減損発作が3回みられ、さらに10～20分持続する全般性の強直間代けいれんが、約20分の間隔で2回反復し、この間意識の回復がなく、けいれん重積状態となったため、MDLを1回量0.1mg/kg静注し、けいれんは速やかに消退した。その後、維持量としてMDL 0.1mg/kg/hの持続点滴を開始するとともに、経口的な抗けいれん薬物療法へ移行するために、carbamazepineを導入した。

発作時脳波は、背景活動の徐波化が著しく、全般に不規則な高振幅δ波が連続し、右頭頂部から後頭部に2Hzの律動性棘徐波複合が連続していた。

図2に示すように、MDLを持続点滴開始後4日目に、1度二次性全般化発作を認め、一時維持量を

0.2mg/kg/hに増量した。その後、脳炎症状、すなわち意識状態、髄液所見が改善したため、MDLの減量を考慮し、導入7日後に減量を開始したが、0.1mg/kg/hまで減量した時点で、再びけいれんが認められた。

MDLへの薬物依存を考え、同じBDP系薬物への置換を試み、clonazepam(CZP)を併用した。しかし、CZP併用後もMDLの減量を試みると、それに一致して、けいれんならびに興奮、不安などの離脱症状が出現した。そこで、以後はMDLからの離脱のために、phenobarbital(PB)を併用しMDLを漸減、中止した。

その後は、PBを半減したが、けいれんを認めず、入院3カ月後に退院した。なお、入院中に施行した発作間欠時の脳波記録では、終始明らかな発作性異常波(てんかん発射)を認めなかった。

考 察

MDLは、シナプス後膜のBDP受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABAニューロンの作用を特異的に増強するといわれている²⁾。けいれん重積状態に対する使用法はいまだ確立していないが、麻酔薬としての用量、用法に準ずれば、初回量として0.1～0.2mg/kgを静注し、維持量として0.1～0.2mg/kg/hを持続静注するのが基本的な使用方法で

あろうと思われる¹⁾。

MDL の特性^{1,2)}として、(1)抗けいれん作用を期待できること、(2)鎮静効果が速やかであること、(3)酸性下で安定な水溶性のBDP誘導体で、製剤に有機溶剤を含まないため、静注時に血管痛、静脈炎などの血管障害が軽度であること、(4)血中半減期が約2時間と短く、投与コントロールが容易であること、(5)呼吸、循環系への影響が少ないことがあげられる。

一方、副作用^{2,3)}としては、(1)呼吸抑制および舌根沈下に注意すること、(2)大量投与および連用後の離脱時に、まれに依存(離脱)症状が出現することがあげられている。

本症例では、けいれん重積状態はMDLにより抑制されたが、継続使用するうちに薬物依存を生じ、離脱には、MDLの漸減に加え、PBの併用が必要であった。本例でMDL減量中に認められたけいれんは、入院当初に反復した、単純または複雑部分発作が先行するけいれんとは異なる全般性けいれんであったこと、発作間欠時の脳波で終始てんかん発射を認めなかったこと、減量中にBDP系薬物の依存症

状と一致する不安、興奮などの症状がみられたことより、MDLへの依存による反跳発作(withdrawal seizure)と考えられた。

今後、MDLの特性を熟慮し、本剤のけいれん重積状態治療薬としての応用について検討する必要があると考える。

文 献

1. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. Crit Care Med 1993; 21: 991-994.
2. 百瀬 隆, 伊藤和人, 山田 満, 榎本尚美, 山崎 裕, 久家輝義. ミダゾラムの麻酔科領域における応用—第2報—. 臨床医薬1985; 1: 407-425.
3. Sury MRJ, Billingham I, Russell GN, Hopkins CS, Thornington R, Vivori E. Acute benzodiazepine withdrawal syndrome after midazolam infusions in children. Crit Care Med 1989; 17: 301-302.

亜急性硬化性全脳炎におけるインターフェロン脳室内注入療法

高橋 和博¹⁾, 酒井 英明¹⁾, 渡辺 憲史¹⁾, 細矢 光亮²⁾, 鈴木 仁²⁾
星総合病院小児科¹⁾
福島県立医科大学小児科²⁾

Trial of intraventricular interferon therapy for SSPE

Kazuhiro Takahashi¹⁾, Hideaki Sakai¹⁾, Kenji Watanabe¹⁾, Mituaki Hosoya²⁾, Hitoshi Suzuki²⁾
Department of Pediatrics, Hoshi General Hospital¹⁾
Department of Pediatrics, Fukushima Medical College²⁾

亜急性硬化性全脳炎（以下 SSPE と略）は極めて予後不良の疾患であるが、現在有効とされている薬はイノシンプラノベクスのみである。しかしその効果は延命にとどまり、投与数カ月で寝たきりの状態になってしまうことが多い。これはイノシンプラノベクスの抗 SSPE ウイルス効果は弱く¹⁾、免疫賦活作用により臨床効果が得られているためともいわれている。そこで我々は 2 例の SSPE 患者に対して、イノシンプラノベクスに加えインターフェロン（以下 IFN と略）脳室内直接注入法を試みた。

使用薬剤は遺伝子組み換え型 IFN 2 a α 注射用製剤。1 回 300 万単位を週 1 回、オンマヤリザーバーより脳室内注入。9 か月間治療を継続し、症状、髄液と血液の各種麻疹抗体価、頭部 CT と核磁気共鳴像、脳波の変化を検査し、さらに副作用の有無を観察した。

症 例

症例 1 は 7 歳男児。9 か月時に麻疹に罹患。平成 5 年 5 月に多動と書字拙劣にて発病。6 月 15 日間代性痙攣をおこし初診。初診時は Jabbour の 1 期。歩行可能だが、言語障害があり、ミオクロニー発作と失立発作を認めた。直ちにイノシンプラノベクスと抗痙攣剤を経口投与し、IFN 脳室内注入を決める。しかし流行性耳下腺炎に罹患したり、けいれん発作で転倒した後頭部のリザーバー設置部位に血腫を作り、実際に脳室内注入開始したのは入院より 2 か月後であった。この間病状が 1 期より 2 期に進行。

症例 2 は 10 歳女児。9 か月に麻疹に罹患。平成 5 年 6 月に転倒しやすくなり発病。9 月 6 日初診時は

Jabbour の 1 期で、歩行障害があり、失立発作のため会話がしばしば中断。10 月 5 日より前頭部に留置したリザーバーより IFN 注入開始。

結 果

IFN 脳室内注入により、その後数時間で体温が上昇、約 2 日間持続し、自然に解熱した。発熱により痙攣が悪化することはなく、むしろ減少した。脳脊髄液の細胞数増加は軽度で、糖や蛋白には変化が認められなかった。血液所見にも特に変化はなかった。

症例 1 の髄液と血液の麻疹抗体価では特徴的な変動は認められず、9 か月になり髄液麻疹 IgG (EIA 法) が上昇した。本症例では治療開始後も徐々に症状は進行。9 か月後には Jabbour の 3 期になった。頭部 CT と MRI では徐々に脳萎縮が進行、特に大脳皮質の萎縮が目立った。しかし、我々の施設における以前に経験した症例に比較し進行は遅く、けいれん発作はあるものの現在も栄養状態、呼吸状態は良好である。

症例 2 の麻疹抗体価の変化では、髄液の麻疹 IgG の低下と補体結合反応の上昇が認められ、しかも持続している。3 か月後の頭部 CT で脳萎縮が目立ったが、その後の CT では脳萎縮の進行は停止している。現在も会話が可能で、意思の疎通もできている。失立発作はあるが、持続時間が短くなっており、支えられれば歩行も可能である。現在も治療を続けながらリハビリを行い、週に 1 度は発病前の学校に通学している。

結 語

- 1) SSPE に対する IFN 脳室内直接注入療法は他の IFN 投与方法よりも目的にかなっており、我々の症例でも病期の進行を遅らせる効果が認められた。特に病初期のクオリテオブライフの維持には有効で、治療を早期に開始するほど効果が期待できると思われた。
- 2) 髄膜炎を初めとし、IFN 脳室内注入が原因と思われる重篤な副作用は認められなかった。
- 3) IFN の投与量はウイルス増殖を抑制するのに必要な量²⁾で、急速進行例もあることから、IFN の投与は漸増法をとるより、1回に300万国単位以上の十分な量から始めることも必要である。
- 4) 注入後に必ず発熱するため、脳脊髄液の変化に常に注意を払う必要があり、IFN の注入は週1回程度の頻度が望ましい。
- 5) 髄液中麻疹抗体価の推移では補体結合反応、赤

血球凝集抑制反応、中和反応のいずれも特徴的な変化は認められなかったが、麻疹IgG(EIA)の変化と病期の推移には相関があり、経過とともに低値となる症例の予後が良いと考えられる。これは治療継続の是非を決定するのに参考となると思われた。(図)

- 6) オンマヤリザーバーの設置部位は清潔の保持と、IFN の注入しやすさを考慮すると、前頭部が好ましい。

文 献

1. 細矢光亮. SSPE ウイルスの増殖を抑制する抗ウイルス物質. 臨床とウイルス 1989; 17: 71-77
2. 塩見正司. インターフェロンにより亜急性硬化性全脳炎ウイルスの増殖抑制. 大阪大学医学雑誌 1990; 42: 371-378

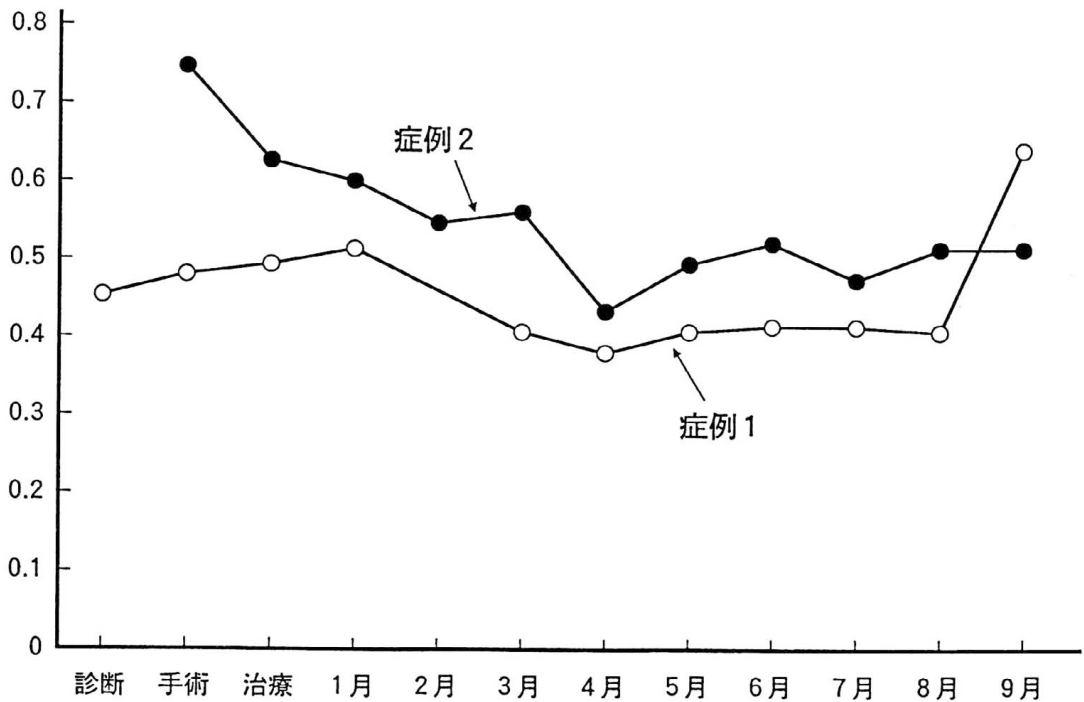


図 脳脊髄液中の麻疹 IgG(EIA) 推移

新生児逸脱症候群の症状と出現頻度

——抗痙攣剤，向精神薬内服中の母親から出生した児についてのアンケート調査——

石井 真美²⁾，大滝 吉紀¹⁾，河田 興¹⁾，磯部 健一²⁾，伊藤 進¹⁾，大西 鐘壽¹⁾

香川医科大学小児科¹⁾

香川医科大学母子センター新生児部²⁾

Symptoms and the frequency of neonatal withdrawal syndrome

——the results of a questionnaire on the infants born to mothers taking anticonvulsant or psychotropic drug——

Mami Ishii²⁾, Yoshiki Ohtaki¹⁾, Kou Kawada¹⁾, Kenichi Isobe²⁾, Susumu Itoh¹⁾, Shoji Onishi¹⁾

Department of Pediatrics¹⁾, Maternal and Children's Medical Center²⁾

Kagawa Medical School

目 的

近年抗痙攣剤・向精神薬内服中の妊婦が増加しており，出生した児の管理について検討が必要と思われる昨年度全国調査を行った。その結果，各施設での管理基準が異なっていることが明らかとなり，症状の評価方法の作成のための基礎調査が必要と考え，今回は逸脱症候群（withdrawal syndrome）と診断された症例についての個別調査を行った。

対象と方法

大学病院80施設および全国主要 NICU 111施設の合計191施設に抗痙攣剤・向精神薬による逸脱症候群と診断された症例について，昨年度の調査で逸脱症候群を有りとしている施設には，1990～1993年の4年間について，それ以外の施設には1993年の1年間について各症例ごとにアンケート調査を行った。

結 果

回答は121施設から得られ，回収率は63.4%であった。

1. 母親の疾患と内服薬剤：逸脱症候群は，17施設より42症例の報告が得られた。抗痙攣剤内服例は28例で，そのうち多剤併用は15例，VPA 5例，PB 3例，CBZ 3例，DPH 2例であった。向精神薬内服例は14例でそのうち多剤併用は13例であり，いずれも逸脱症候群は多剤内服例が多かった。

2. 入院の理由ならびに症状と入院日数：入院の理由は，何らかの症状を認めためが17例，母親が

内服していれば全例入院としているが20例，紹介入院が2例，その他3例であった。入院時および入院中に認められた症状としては，全体では多い順に振せん52.3%，易刺激性38.0%，多呼吸30.9%，不安興奮状態28.5%，筋緊張増加26.1%，無呼吸発作19.0%，多汗19.0%などであった。抗痙攣剤内服例のみでは振せん60.7%，易刺激性53.5%，多呼吸39.2%，不安興奮状態32.1%，筋緊張増加28.5%，無呼吸発作21.4%，傾眠17.8%，多汗14.2%などであった。向精神薬内服例では振せん35.7%，多汗28.5%，発熱21.4%，多呼吸14.2%，無呼吸発作14.2%，傾眠14.2%，低体温14.2%などの順となった。入院日数は6～79日，平均23日で11～20日が最も多かった。

3. 入院中の栄養法：母乳栄養が21%，人工栄養50%，混合栄養24%であった。

4. 治療基準および各症例の治療内容：治療基準を決めている施設は，僅か2/17施設でいずれもFinnegan点数表であった。児に対する治療は，27例/42例に行われ輸液や酸素投与などの対症療法以外に，8例が抗痙攣剤（PB，DZP）による薬物療法を必要とし，2例が人工換気療法を必要とした。この10例の内訳は，抗痙攣剤内服例7例/27例，向精神薬内服例3例/13例で，人工換気はDPH内服母体より出生し，浅い呼吸と傾眠傾向のある症例に2日間，VPA内服母体より出生し無呼吸発作の認められた症例に3日間行われていた。

5. 血中濃度の測定の有無と血中濃度と症状との

関係：児の血中濃度測定は76%の症例で行われており、測定回数は1～2回が38%、3～5回が59%、6回以上が3%であった。血中濃度と児の症状との関係については、28%で有りとの回答が得られた。

6. 外来での follow up の結果（1～36カ月）：68%が異常なしであったが、精神発達遅滞2例、突然死（7カ月）1例を認めている。

7. 薬物血中濃度測定の現状：今回の調査期間中に逸脱症候群を経験しなかった施設も含めての調査では、児の血中濃度測定を必要と考える施設は89%、実際に測定している施設は68%であった。これらの施設での血中濃度の測定回数は1～2回である施設が76%で、3～5回の施設は21%であった。血中濃度の測定を行っていない理由としては、母体血中濃度より推定する9%、必要がない16%、保険で請求できない20%、その他（症例の経験がない、症状がなければ不必要）55%であった。また母乳栄養を行う際には、血中濃度の測定を必要と考える施設は80%を占めた。

結 語

抗痙攣剤、向精神薬内服中の母親より出生した児について母親が多剤内服例では逸脱症候群の発症類

度が高くなることが明らかとなった。本邦においては、これらの母親から生まれた抗痙攣剤、向精神薬などの非麻薬系薬剤による逸脱症候群の児に見られる症状の出現頻度の検討はなされていないが、今回42症例の逸脱症候群に認められた症状は、振戦、易刺激性、興奮、無呼吸などの中枢神経系、多呼吸、多汗などの自律神経系や消化器症状などが見られ、その出現頻度を明らかにすることができた。これに基づいて逸脱症候群の評価法（チェックリスト・スコア表）の作成を行い、スタッフ間、施設間での共通の管理方法を決定することが必要であると考えられた。

参考文献

1. 磯部健一, 近藤昌敏, 石井真美. 薬物内服中の母親から出生した新生児の管理の現状. 厚生省心身障害研究「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」平成4年度研究報告書, 1992; p 107-109.
2. 磯部健一, 石井真美, 河田 興. 新生児逸脱症候群の管理. 厚生省心身障害研究「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」平成5年度研究報告書, 1993; p 71.

高メチオニン血症の診断的治療中に発症した ベンジルアルコール中毒の新生児例

伊藤 進, 細江昭比古, 磯部 健一, 大西 鐘壽
香川医科大学小児科

Benzyl alcohol poisoning in a newborn infant of hypermethioninemia

Susumu Itoh, Akihiko Hosoe, Kenichi Isobe, Shoji Onishi
Department of Pediatrics, Kagawa Medical School

要 旨

ガスリー検査で高メチオニン血症を指摘され、鑑別診断のためにビタミンB₆の大量投与中に呼吸性アシドーシス、高度の肝機能障害をともなう gasping syndrome を発症した一新生児例を10年前に経験した。今回、残されていた血清を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析し、ベンジルアルコール、ベンズアルデヒドおよび安息香酸を検出したので、その治療経過と予後を含めて報告した。

症 例

血族結婚なく、家族歴も検索し得た範囲で異常なし。

妊娠、分娩異常なく、在胎39週3日、出生体重3,550gで出生した。ガスリー検査にて高メチオニン血症を指摘され、日齢14に当科入院した。入院時哺乳力も良く、身体所見も異常なかった。日齢21よ

りビタミンB₆依存性ホモシスチン尿症の鑑別のためにビタミンB₆の大量投与を行った。なお、経口用のビタミンB₆製剤が院内になかったためピドキサール注^R (30mg) を経口投与した。その投与量は表1に示した。

日齢26にあえぎ (gasping) 呼吸出現し、睫毛反射・角膜反射消失していた。血液ガス分析にて呼吸性アシドーシス、肝機能検査にて GOT 3400U/l, GPT 10900U/l と異常高値のため人工換気療法と補液により治療した。ピドキサール注の投与中止後、呼吸状態良くなり日齢33に抜管し、肝機能検査も正常化した。児の血清と尿中のメチオニンとホモシスチンの経過、精神・身体発育の経過を図に示した。また、治療乳は4才まで続け以後中止した。検査や経過より、methionine adenosyltransferase 欠損症が最も考えられた。現在、10才であるが、精神身体発育正常である。

表1 症例のビタミンB₆とベンジルアルコールの摂取量

ピドキサール注 ^R (30mg)	1 A	pyridoxal phosphate	30mg
		benzyl alcohol	7.5mg
日齢22:12A		pyridoxal phosphate 360mg, benzyl alcohol	90mg
日齢23~25:14A		pyridoxal phosphate 420mg, benzyl alcohol	105mg
日齢26:5A		pyridoxal phosphate 150mg, benzyl alcohol	37.5mg
総 量		pyridoxal phosphate 1770mg, benzyl alcohol	442.5mg

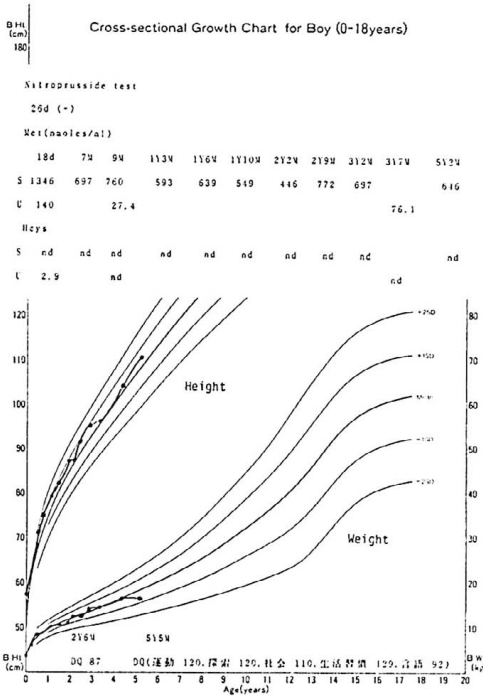


図 症例の経過

検体と測定方法

ピドキサール注の投与中止後、41.5時間と52.5時間の血清が保存されていたので、それを用いてHPLCで分析した。測定法は、国谷らの方法¹⁾を一部改良して行った。つまり、前処置法として抽出操作を行わず、アセトニトリルによる除蛋白操作を行った。また、検出波長は、254nmで測定した。

結果

ピドキサール注の投与中止後、41.5時間のベンジルアルコール、ベンズアルデヒドおよび安息香酸の血清中濃度は、それぞれ126.0, 0.68, 0.12 μg/mlで、52.5時間後のそれは、59.0, 0.65, 感度以下であった。

考案

ピドキサール注は、1 A中に7.5mgのベンジルアルコールを含有する。そのため、日齢22~26で総量442.5mgのベンジルアルコールが投与されたことになる。ベンジルアルコールの中毒の報告は、未熟児のカテーテルの洗浄のために使用した0.9%ベンジ

ルアルコール含有生理的食塩水が原因で、あえぎ呼吸 (gaspig)、呼吸窮迫、重篤な代謝性アシドーシス、血小板減少、肝腎障害、血圧低下や心血管虚脱で死亡する未熟児例があり²⁾、その後の使用量の検討で14.4~45ml/kg/dayで発症しており、平均使用量としては、21.2ml/kg/dayでベンジルアルコールとして190mg/kg/dayであった³⁾。我々の症例では、成熟児で、ベンジルアルコールの摂取量も少ないが、呼吸症状はベンジルアルコールが原因すると考えられた。すでに、我々はNICUで汎用されている薬剤中のベンジルアルコールをHPLCで測定し、本邦ではその薬剤中に含有されている量は非常に低く、従って通常の使用量であれば中毒になることは考えられないと報告した⁴⁾。しかし、本症例のような特殊のケースでは、表2に示した注射剤のベンジルアルコールの含有量より十分に中毒が起こり得ると考えられる。

ところが、この症例に見られる重篤な肝機能障害は、ビタミンB₆の大量投与でも発症しており^{5~7)}、その影響は否定できない。

表2 ビタミンB₆の注射剤のベンジルアルコール含有量
塩酸塩 (pyridoxine hydrochloride)

製品名	ベンジルアルコール含有量 (mg/ml)
アクタミンB ₆ (10, 30mg)	10.0
アデロキシシン (10, 20, 30, 50, 100mg)	15.0
塩酸ピリドキシン (10, 20mg)	15.0
ビーゼックス (10, 30mg)	10.0
ビタミンB ₆ (10mg)	15.75

リン酸塩 (pyridoxal phosphate)

製品名	ベンジルアルコール含有量 (mg/ml)
アデロキサール	15.0
ハイピリドキシン	10.0
バイオゼックス (10mg)	10.5
(30mg)	16.0
ビタロキシシン (10, 30mg)	10.0
ピドキサール (10, 30mg)	7.5
ピロミジン (10, 30, 50mg)	10.0
ペーゼックスS	9.5
リン酸ピリドキサール (10, 30mg)	10.0

文 献

1. 国谷良紀, 長尾雅悦, 板倉慶弘, 他. 先天性高アンモニア血症における安息香酸の体内動態. 日児誌 1987; 91: 1116-1121.
2. Gershanik JJ, Boecler B, George W et al. The gasping syndrome: Benzyl alcohol(BA)poisoning? Clin Res 1981; 29: 895A.
3. Brown WJ, Buist NRM, Cory Gipson HT et al. Fetal benzyl alcohol poisoning in a neonate intensive care unit. Lancet 1 1982; 1250.
4. 大西鐘壽, 伊藤 進, 真鍋正博. NICUにおけるベンジルアルコール中毒. 小児科の進歩 3 1983; 160-162.
5. Yoshida I, Sakaguchi Y, Nakano M et al. Pyridoxal phosphate induced liver injury in a patient with homocystinuria. Tohoku J Exp Med 1986; 96: 235-242.
6. 吉永正夫, 前田静彦, 宮田晃一郎, 他. 乳児期早期に死亡したホモシスチン尿症の一例. 特殊ミルク情報 1986; 13: 28-35.
7. 佐野 正, 木部哲也, 岡嶋一樹, 他. ホモシスチン尿症 I 型におけるベタイン療法の有効性と血中ホモシステインの動態に関する研究. 日児誌 1991; 95: 2179-2185.

偽性低アルドステロン症Ⅱ型における利尿剤治療

吉田 一郎, 徳永 泰幸, 山川 留美, 栗谷 典量, 加藤 裕久
久留米大学医学部小児科学教室

Diuretic therapy in a patient with pseudohypoaldosteronism type II

Ichiro Yoshida, Yasuyuki Tokunaga, Rumi Yamakawa, Norikazu Kuriya, Hirohisa Kato
Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine

偽性低アルドステロン症Ⅱ型はⅣ型 RTA に高血圧を伴い、常染色体性優性遺伝を示す稀な疾患である。高K血圧が存在するが血中アルドステロンは正常であり、遠位尿細管でのNaCl再吸収はむしろ亢進していると考えられており、病態としては遠位尿細管でのchloride shunt説が有力である。すなわち、過剰のクロールの再吸収により、Naの再吸収も亢進、水分貯留により、高血圧を伴う。同時に尿細管腔で陰イオン（すなわち、Hイオン、Kイオン）の排泄に必要な電位勾配が形成されず、高K血症を伴う代謝性アシドーシスがみられる。1970年のGordonらの報告以来、サイアザイドやフロセミドを中心に薬物治療が試みられているが、同一患者で

両者を比較検討した報告は少ない。

今回、偽性低アルドステロン症Ⅱ型患児における二種の利尿剤すなわちトリクロルメチアジドとフロセミドの治療効果を比較検討することを目的として以下の研究を施行した。

対象と方法

対象は8歳の偽性低アルドステロン症Ⅱ型の女児で父親に高血圧がある。トリクロルメチアジド（4mg）とフロセミド（40mg）の経口負荷試験を行い、投与前、投与後1、2、3、4、時間（トリクロルメチアジドでは12および24時間後も）に血圧、血液ガス、血液および尿中電解質、FENa、FEK、FECl、

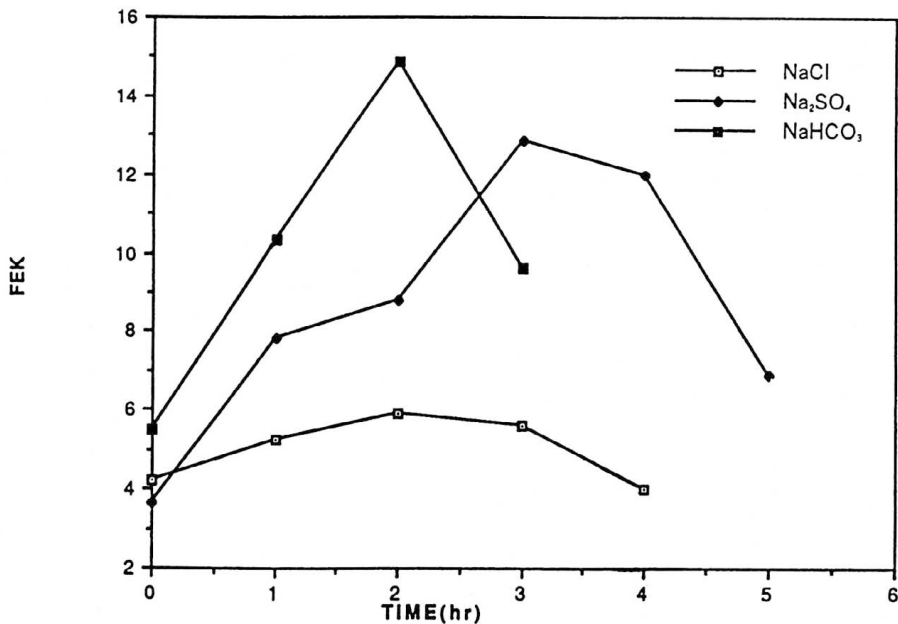


図1 Anion Load Test

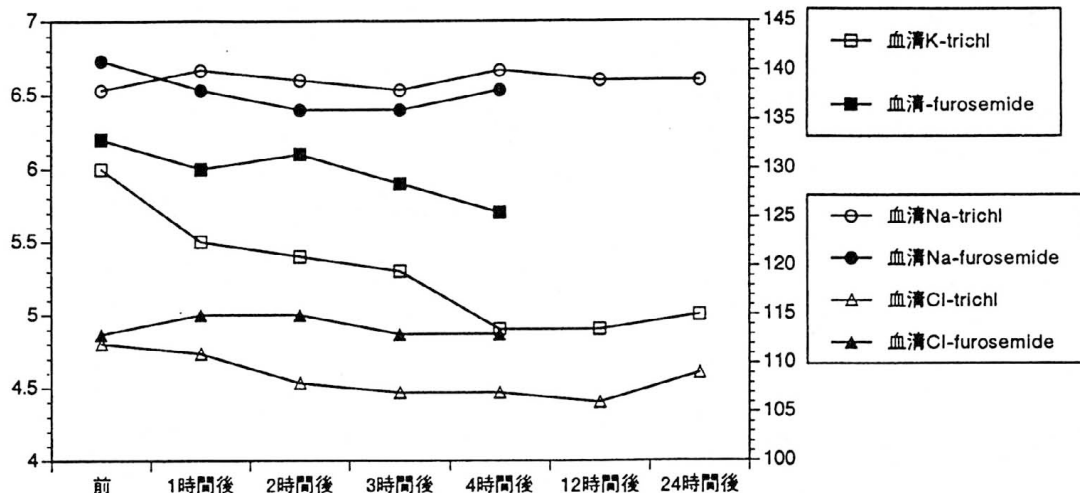


図2 フロセミドおよびトリクロルメチアジド負荷後の血清中電解質の変化

表 フロセミドとトリクロルメチアジドの比較

	no drug	furosemide (2mg/kg/day)	trichlormethiazide (0.2mg/kg/day)
blood			
Na(mEq/l)	139	141	138
K(mEq/l)	7	4.1	4.1
Cl(mEq/l)	114	106	101
Ca(mg/dl)	10.1	8.7	9.5
pH	7.187	7.347	7.369
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	17.7	21.8	23.2
B.E.	-10.7	-3.2	-1.5
blood pressure(mmHg)	142/60	108/52	117/53
24-hour urinary excretion of Ca(mg/day)	360.8	192.95	140.8

FECa, %TRPなどを測定し、これらのパラメーターにつき両薬剤間での比較検討を行った。また両者の薬物服用中の24時間Ca尿中排泄量についても検討した。

結果

FENaとFEClは両薬物負荷後、ともに増加したがトリクロルメチアジド負荷後の方がより高値を示し

た。FEKについてはフロセミド負荷後、急峻に増加した。トリクロルメチアジドでは緩徐であったがその増加は負荷後12時間以降も持続し、その間、血清K値も正常域に留まった。一方、FECaはトリクロルメチアジド負荷後、減少したがフロセミド負荷後では増加した。服薬中止した場合の1日尿中Ca排泄量は360mg/日と高値を示したが、フロセミド治療中(2mg/kg/日)においても正常レベルより高値

(193mg/日)を示した。トリクロルメチアジド治療中(0.2mg/kg/日)では正常域(141mg/日)であった。

考 察

従来、本症の治療には主にトリクロルメチアジドとフロセミドが用いられて来た。トリクロルメチアジドの作用機序は遠位尿管近位部でのNaとClの両者の再吸収の阻害であり、フロセミドではヘンレループのthick ascending limb(上行脚膨大部)でのNa, Kと2Clの共輸送の阻害と考えられている。ところで前述のようにトリクロルメチアジドとフロセミドを同一患者で比較検討した報告はほとんど見当たらない。今回のわれわれの検討ではフロセミド投与によっても臨床的、血清生化学上、良好な治療効果が期待できる成績が得られた。ただし、フロセ

ミドには腎臓の石灰化や腎障害、聴力障害、長期に用いると効かなくなる薬物耐性の問題などがある。一方、トリクロルメチアジドではフロセミドと同様の結果に加えて治療効果が長時間にわたって持続したこと、尿中Ca排泄量が正常域に保持できたこと、1日の投与回数(フロセミドの1日2回投与に比し、1日1回投与で済むこと)などより、本症における治療の第一選択剤と考えられる。ただし高尿酸血症、高コレステロール血症、高血糖、尿糖陽性、低Mg血症などに注意する必要があることや、フロセミドとことなり、小児での長期投与の経験の報告が少ないことなどの問題点が残されている。

参考文献

1. Tokunaga Y, Yoshida I et al. Eur J Pediatr, in press

コルチゾール投与の新生児ステロイド代謝に及ぼす影響

本間 桂子¹⁾, 佐藤 清二²⁾, 上牧 務²⁾, 安蔵 慎²⁾
時枝 啓介²⁾, 竹下 栄子¹⁾, 松尾 宣武²⁾

慶應義塾大学病院中央臨床検査部¹⁾

慶應義塾大学医学部小児科²⁾

Effects of exogenously administered cortisol on neonatal adrenal steroidogenesis

Keiko Homma¹⁾, Seiji Sato²⁾, Tsutomu Kamimaki²⁾, Makoto Anzo²⁾

Keisuke Tokieda²⁾, Eiko Takeshita¹⁾, Nobutake Matsuo²⁾

Keio University Hospital, Clinical Laboratories¹⁾

Keio University, School of Medicine, Department of Pediatrics²⁾

はじめに

新生児の副腎皮質ステロイドは、ACTH依存性に胎児型および成人型副腎皮質において合成され、胎児肝において代謝される。しかし、胎児型副腎皮質由来のステロイド分泌については不明の点が多い。今回我々は、GCMS-SIM法（ガスクロマトグラフ質量分析計—selected ion monitoring mode）による新生児尿ステロイド分析により、外因性ステロイドが胎児型および成人型副腎皮質由来ステロイドの分泌に及ぼす影響を調べた。

対 象

コルチゾール製剤投与症例は、在胎38週、正常分娩により出生、出生体重2,566gの男児。外陰部色素沈着・哺乳力低下のため、先天性副腎皮質機能不全が疑われたため、生後5日に当院に入院した。生後5日コルチゾール製剤ソルコーテフ（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム）を50mg/m²day 静注、生後6～13日コートリル（コルチゾール）25mg/m²day 経口投与した。入院時の検査データ（ACTH 107↑, cortisol 24.4↑, PRA 72.6↑, 170HP 0.3, Na 137.2, K 4.4, Cl 103）およびその後の経過より、先天性副腎皮質機能不全は否定され、コートリルを生後14～18日漸減投与（15mg/m²day 経口）の後、中止した。患児の治療前後の尿試料（生後5～47日）を用いた。

対照成熟児は、在胎週数37週以上、出生体重2,500g以上、男児56例女児41例。生後0～58日の

尿試料を用いた。

方 法（図1）

尿中抱合型ステロイドを酵素水解し、遊離したステロイドを有機溶媒で抽出、その乾固物を揮発性物質に誘導化しGCMSにより測定した。内部標準3種を含む53種のステロイド各々について、特異的な質量イオン2つを選択し、保持時間の前後3分間をモニターした。内部標準に対する面積比を求め、mg/g CRTNN濃度を算出した。

本法で測定可能な尿ステロイド（図2下段）のうち、新生児尿中に高濃度に排泄され、未知成分の干渉を受けず特異的に測定可能なステロイド16種（表1左）について、コルチゾール代謝物6種・DHEA代謝物5種・プレグネノロン系代謝物5種の分画値および総和を求めた。対照成熟児の代謝物総和について、日齢0～6, 7～13, 14～28, 29～58日の平均・最小値・最大値を求めた。

成績および考按

患児のコルチゾール代謝物6種の和（図3）は、コルチゾール製剤投与により対照上限を一時的に越え、投与量1日15mg/m²で低下、投与中止翌日最低値を示した。代謝物の変動は投与量を正確に反映した値ではなかった。これは、尿試料が随時尿であり、ステロイドの投与時刻の影響を受けること、本法では尿中のソルコーテフ未変化体およびコルチゾール代謝物の一部（表1右）を測定していないこ

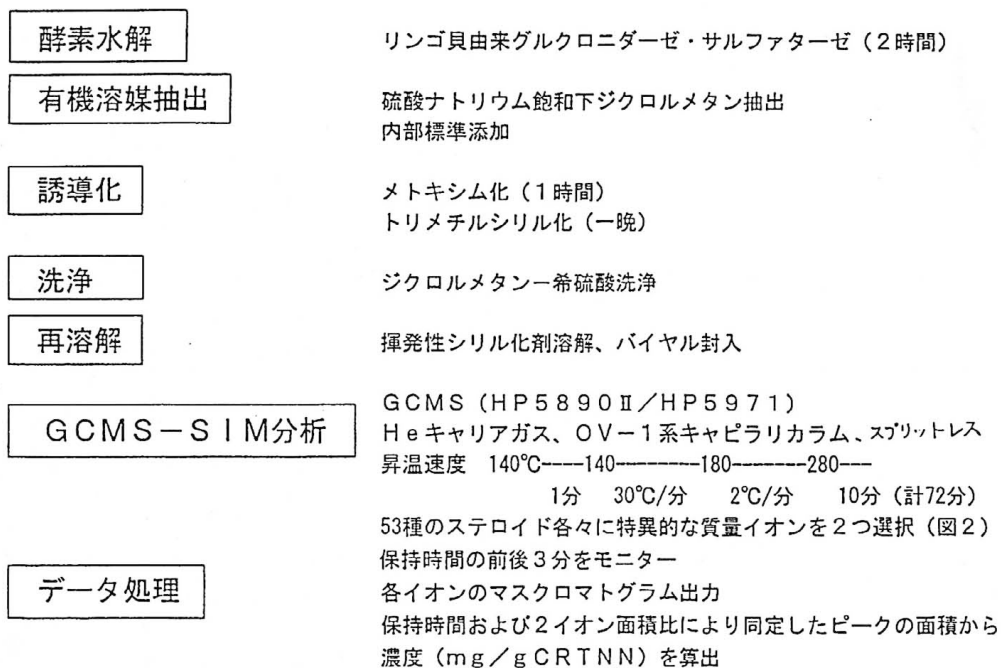


図1 方法

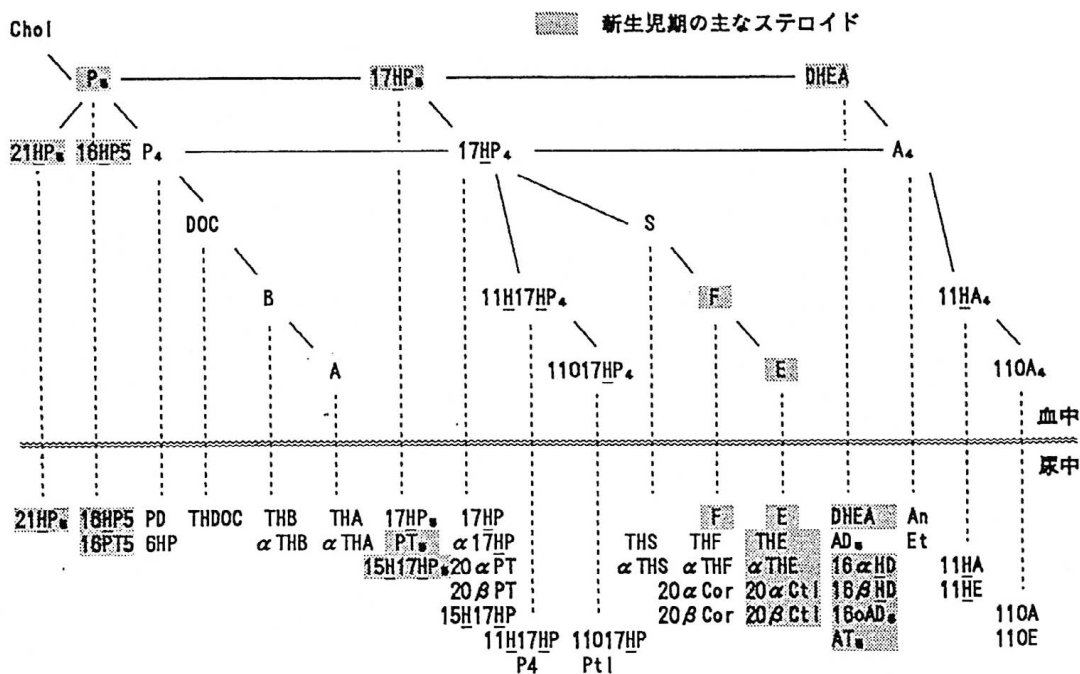


図2 ステロイド合成代謝経路

表 1

	測定したステロイド	その他のステロイド
コルチゾール代謝物	コルチゾール (F) コルチゾン (E) 5βTHE 5αTHE 20αコルトロン 20βコルトロン	20βDHF, 6βヒドロキシF 20βDHE, 6βヒドロキシE 18ヒドロキシF 1βまたは6αヒドロキシTHE 1βまたは6αヒドロキシ 20βコルトロン
DHEA代謝物	DHEA 16α-ヒドロキシDHEA 16β-ヒドロキシDHEA 16-オキソアンドロステンジオール アンドロステントリオール	15,16-ジヒドロキシDHEA 3,16,17,18-アンドロステン テトラール 3,15,16,17-アンドロステン テトラール
プレグネノロン代謝物	21-ヒドロキシプレグネノロン 16-ヒドロキシプレグネノロン 3,16,20-プレグネントリオール 3,17,20-プレグネントリオール 15,17-ジヒドロキシプレグネノロン	

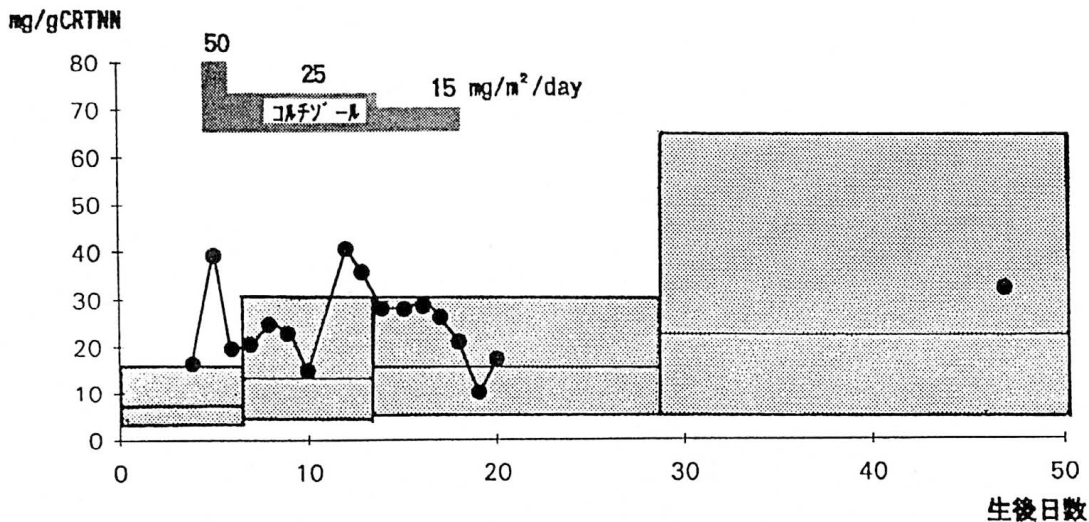


図3 コルチゾール代謝物 (6種) の和

と、よると考えられる。

各コルチゾール代謝物の割合 (図4) は、ソル
コーテフ静注時、遊離型のコルチゾールおよびコル
チゾンの増加を認めたが、コートリル経口投与時
は、非投与時と変わりなかった。投与されたソル

コーテフは、体内で速やかに水解されコルチゾール
になるが、その量が大量の場合、肝代謝を受けずに
尿中に排泄されるものと思われる。

胎児型皮質機能を反映するDHEA代謝物5種、プ
レグネノロン代謝物5種の和 (図5) は、ソルコー

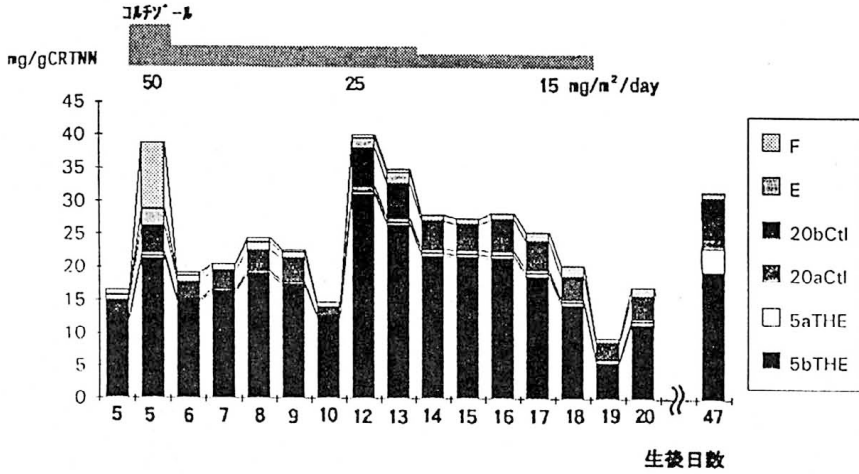


図4 コルチゾール代謝物

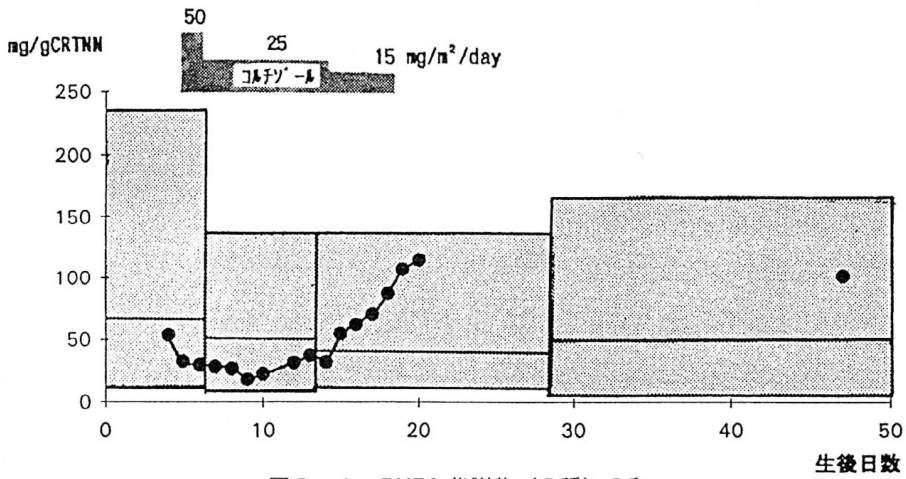


図5-1 DHEA代謝物(5種)の和

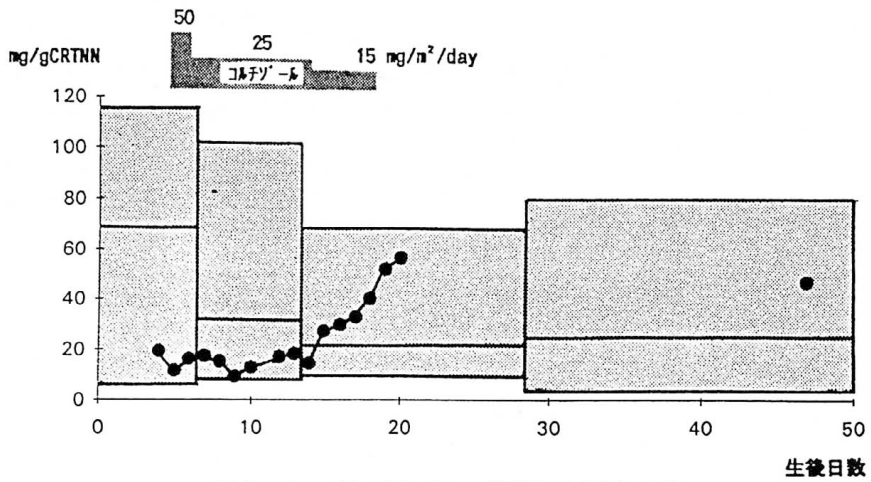


図5-2 プレグネノロン代謝物(5種)の和

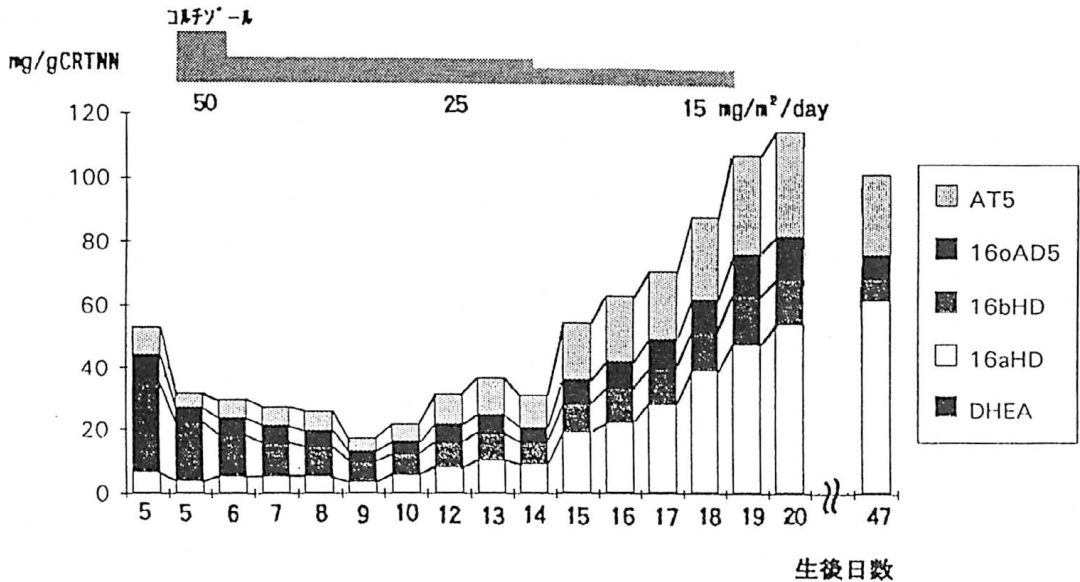


図6-1 DHEA代謝物

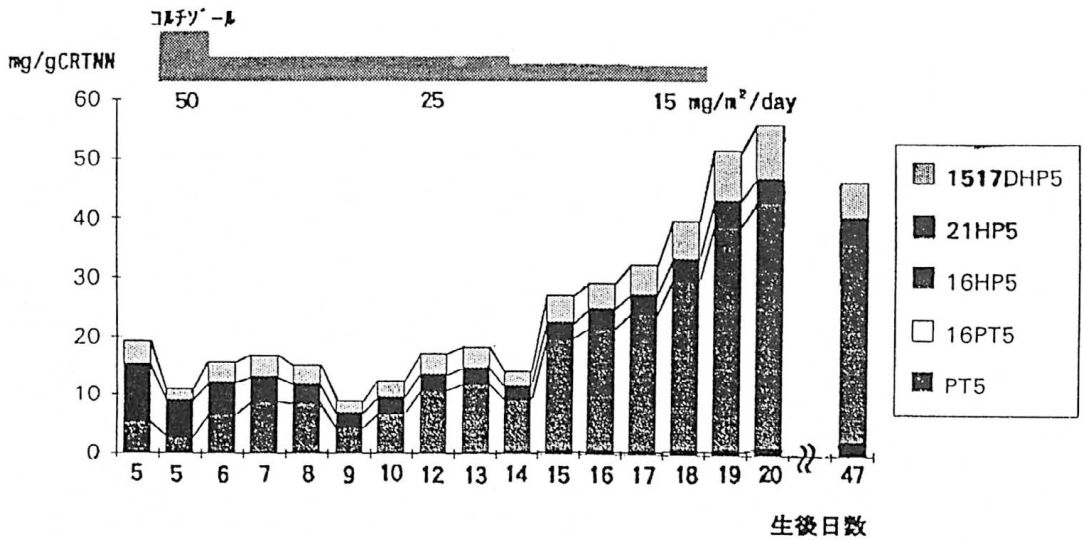


図6-2 プレグネノロン代謝物

テフ50mg/m²投与により、投与前の半分に低下し、胎児型皮質ステロイドの分泌はACTH依存性であることが示唆された。しかし、患児の胎児型皮質ステロイド排泄量は、コートリル25mg/m²持続投与時正常下限、コートリル15mg/m²減量時より増加、中止時正常上限に達した。また、血中ACTH値は、生後5日ステロイド投与前107，生後15日コートリル

15mg/m²減量時117で、尿ステロイドの成績と一致した。これより、コルチゾール15mg/m²投与時に、下垂体の抑制効果が解除されていることが示唆された。

DHEAおよびプレグネノロン代謝物の各分画の割合(図6)は、総分泌量と無関係に変化した。DHEA代謝物において、16β-hydroxyDHEAの比率が減少、16α-hydroxyDHEAとandrostenetriol

の比率が増加，プレグネノン代謝物においては，21-hydroxypregnenolone の比率が減少，16-hydroxypregnenolone の比率が増加した。このような分画比の変化は，対照児においても観察され，肝代謝酵素の変化を反映するものと思われる。

結 語

本患児へのコルチゾール製剤の投与（ソルコーテフ50mg/m²）は，尿中コルチゾール代謝物（特に遊離型）の増加，胎児型皮質ステロイドの減少をもたらした。しかし，コルチゾールを25mg/m²から15mg/m²に減量すると，胎児型皮質ステロイドが著しく増加した。これより，成熟新生児において，胎児型皮質ステロイドの分泌はACTH依存性であるが，外因性コルチゾールによるACTH抑制効果は年長児に比し少ない可能性が示唆された。

参考文献

1. 本間桂子，増本真美，竹下栄子，他．GCMS-SIM(selected ion monitoring)による新生児期の尿ステロイドプロファイル．ホルモンと臨床1994；42：623-629．
2. 安藏 慎，他．新生児21-hydroxylase 欠損のGCMS-SIM法による確定診断 第3報 —マス・スクリーニングの情報管理に関する研究—：平成6年度厚生省班会議報告

急性前骨髄球性白血病治療薬としてのレチノイン酸の薬物動態

清水 宏之^{1)*}, 滝谷 公隆²⁾, 川村 尚久²⁾, 三宅 宗典²⁾, 藤本 孟男¹⁾

愛知医大小児科¹⁾

大阪医大小児科²⁾

現 筑波大学臨床医学系小児科*

Pharmacokinetics of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia

Hiroyuki Shimizu^{1)*}, Kimitaka Takitani²⁾, Naohisa Kawamura²⁾, Munenori Miyake²⁾, Takeo Fujimoto¹⁾

Department of Pediatrics, Aichi Medical University¹⁾

Department of Pediatrics, Osaka Medical College²⁾

Department of Pediatrics, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba*

急性前骨髄球性白血病 (Acute Promyelocytic Leukemia: APL) は特徴的な臨床像を有することで知られている。形態的にはいくつかのオウエル小体を持つ細胞がみられ、これら顆粒から放出される活性物質によりDICを高率に合併し治療開始後間もなく脳内出血などによる死亡率が高く予後不良とされてきた¹⁾。In vitroではAPL細胞はビタミンA誘導体(レチノイド)やビタミンDなどで分化誘導されることが示されていたが臨床応用には成功していなかった。ところが1988年、中国から欧米の臨床知験では試みられなかったAll-trans Retinoic Acid

(ATRA):レチノイン酸を用いたところ、きわめて高率に分化誘導による寛解が得られるという報告がなされた。その後各国で追試確認されATRAは前骨髄球性白血病寛解導入の第一選択剤の地位を確立するとともに、分化誘導による治療薬という点で癌治療の一大トピックスとなった²⁾。

経口投与されたレチノイン酸は消化管から吸収されカイロミクロンとして肝に運搬される。血中ではレチノール結合蛋白と結合して循環し標的細胞には拡散により取り込まれる。作用機序は長い間不明だったが、1987年にステロイド受容体に類似した核

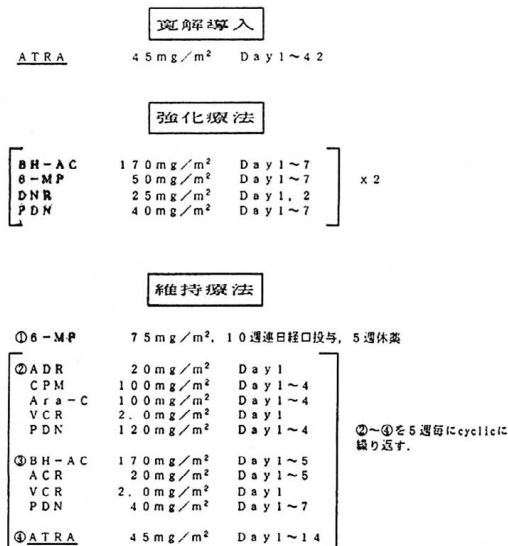


図1 急性前骨髄球性白血病治療プロトコール

(小児癌・白血病研究グループ: APL-ATRA プロトコール)

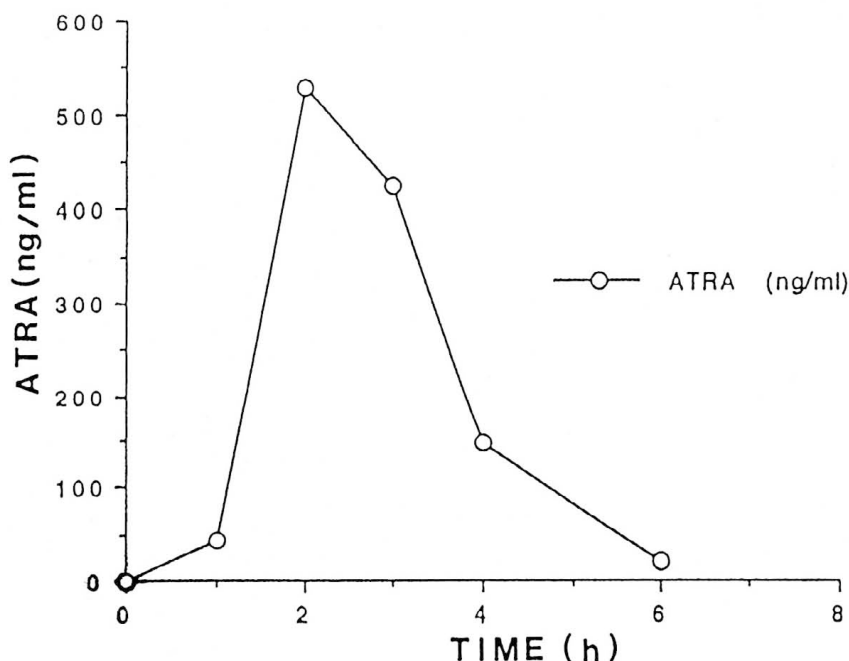


図2 ATRA投与後の血中濃度(症例11)

内レチノイン酸受容体が発見され、レチノイン酸がこの受容体を介して遺伝子レベルで他の遺伝子を制御していることが明らかになった。前骨髄球性白血病では全例に15, 17番染色体の相互転座がみられ、17番染色体の切断部位にレチノイン酸 α 受容体遺伝子、15番染色体にはPML遺伝子があり、転座により2つの融合遺伝子PML-RAR α が発見され、その結果異常レチノイン酸受容体が作られる。このことが前骨髄球性白血病の発症及びレチノイン酸治療に対する感受性に関連することは間違いなく遺伝子レベルでの病態の解明が進んでいる。

ところで、ATRAは寛解導入にはきわめて有効だが、継続投与を続けた場合には必ず再発するとされている。しかし再発した場合でも、患者白血病細胞のIn vitroでのATRA感受性が残っていることから、継続投与により体内代謝に変化が生じることが想定されている。これらの事実から、我々は図1に示したような治療プロトコルを作成しATRA濃度を経時的に測定した。ATRAの測定は血漿にリン酸緩衝液を加え、ジェチルエーテルで脂質抽出した検体をHPLCを用い吸光度340nmで測定した。

このプロトコルを用い初発例9例(症例1~9)、従来の治療に抵抗性の2例(症例10~11)、再発1例(症例12)の計12症例を治療した。再発例の1例を除き全例が6週間の内服で寛解に入った。ATRA治療では凝固異常の正常化がはやく出血による早期死亡はなかった。初発例9例中、診断時中枢神経白血病を合併していた1例のみが再発したが、他の症例は寛解を継続しており、従来の抗白血病薬とATRAの交代・間欠投与を行う我々のプロトコルの成績は今のところきわめて良好である。

症例11の第6コース目に測定したATRA血中濃度は45mg/m²の単回投与後2時間で最高529ng/mlに達した(図2)。ちなみに、in vitroでは、10⁻⁷~10⁻⁶M(30~300ng/ml)で分化誘導効果がみとめられる。症例4では経時的に濃度測定を行った(図3)。寛解導入開始時に較べ6週の内服終了時や維持療法1コース目の血中濃度の上昇は不良だが、2コース目には元のレベルに復している。症例数は少ないがATRA間欠投与ではピーク濃度の低下はあまりないものと考えられる。一方、従来の化学療法からの再発例で、ATRAによる再寛解導入に反応の

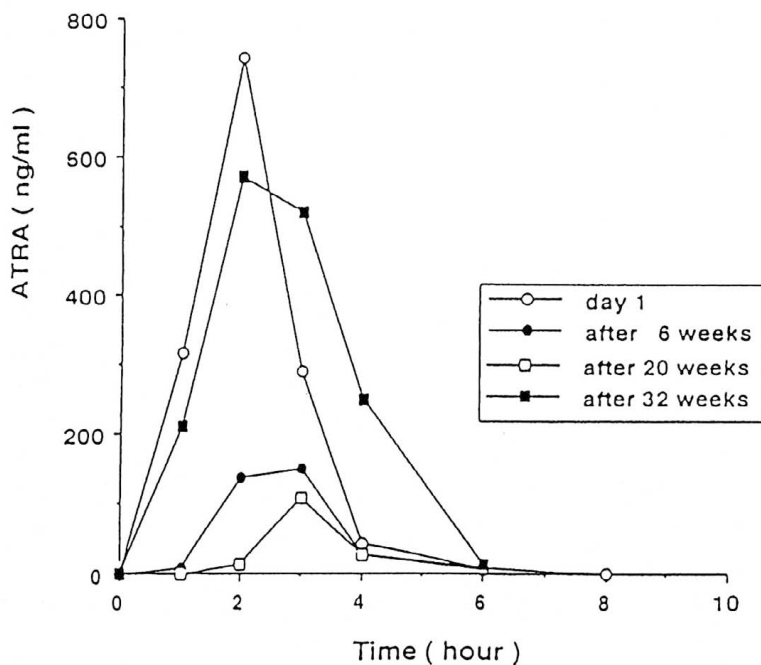
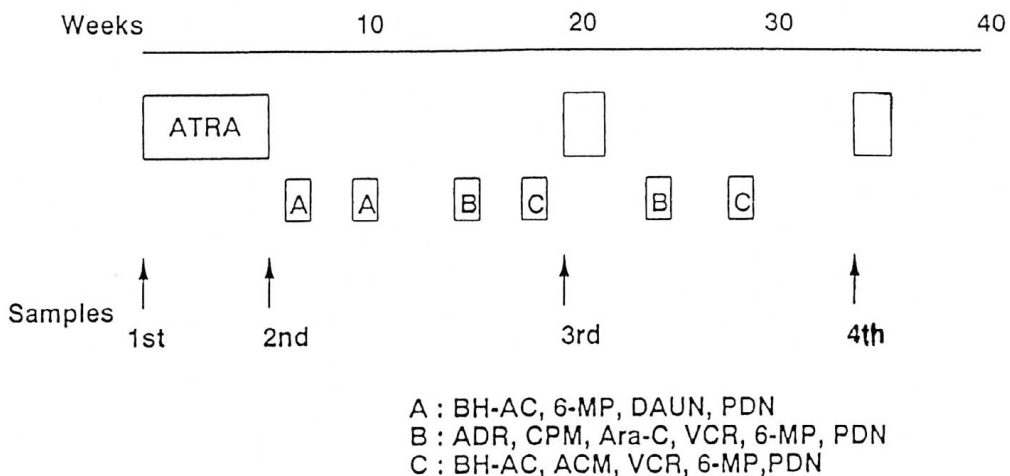


図3 Changes in ATRA Concentration

なかった症例ではピーク濃度が20ng/mlと低い一方、4-oxo ATRAの濃度が寛解例に較べて高値を示し、ATRAが4-oxo体に代謝されるためATRA濃度が上昇しないことが考えられた。

以上より、ATRAを効果的に使うためには薬理動

態の解明が重要と思われる。我々の間欠的投与法は現在のところ良好な成績をおさめているが、さらに再発例・ATRA不応例に於けるATRA代謝の異常を明らかにすることにより、より効果的な投与法、耐性の克服が可能になるものと期待される。

参考文献

1. 清水宏之, 他. 小児急性前骨髄球性白血病の臨床的特徴と治療成績. 臨床血液 1993; 34: 989-996.
2. 清水宏之, 藤本孟男. 急性白血病のレチノイックアシッドによる分化誘導療法. 小児科 1993; 34: 655-660.

ALLにおける6-mercaptopurineの体内動態

— 941プロトコールでの検討 —

加藤 裕久¹⁾, 松下 竹次²⁾, 藤本 孟男³⁾

小児急性白血病治療研究グループ

国立国際医療センター薬剤部¹⁾

国立国際医療センター小児科²⁾

愛知医大小児科²⁾

Pharmacokinetics of 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukemia (JCCLSG-ALL L941)

Yasuhisa Kato¹⁾, Taketugu Matsushita²⁾, and Takeo Hujimoto³⁾

Children's Cancer and Leukemia Study Group

Department of Pharmacy¹⁾

Department of Pediatrics²⁾

International Medical Center of Japan, and Department of Pediatrics,

Aichi Medical College³⁾

小児急性白血病の化学療法の治療は、初診時白血球数と発症年齢を予後因子として患者を層別化し、各群に適した治療研究が進められてきた。小児急性白血病はlow risk群, intermediate risk群, high risk群, high-high risk群 (special group) に層別される。日本の小児癌の集学的治療研究グループの1つであり、当センターも参加している小児癌・白血病研究グループ (CCLSG) のプロトコール911では、寛解導入時、および維持療法にピラルビシン (THP-アドリアマイシン) を追加し、中枢神経予防として頭蓋照射は行わず、メソトレキセートの大量療法と髄注を併用した。現在までのところ、無病気生存率は92.9%で、着実な治療成績の向上がみられている。しかし、アントラサイクリン系薬剤の使用による心毒性が懸念され、low risk群ではその使用に十分な注意が必要である。

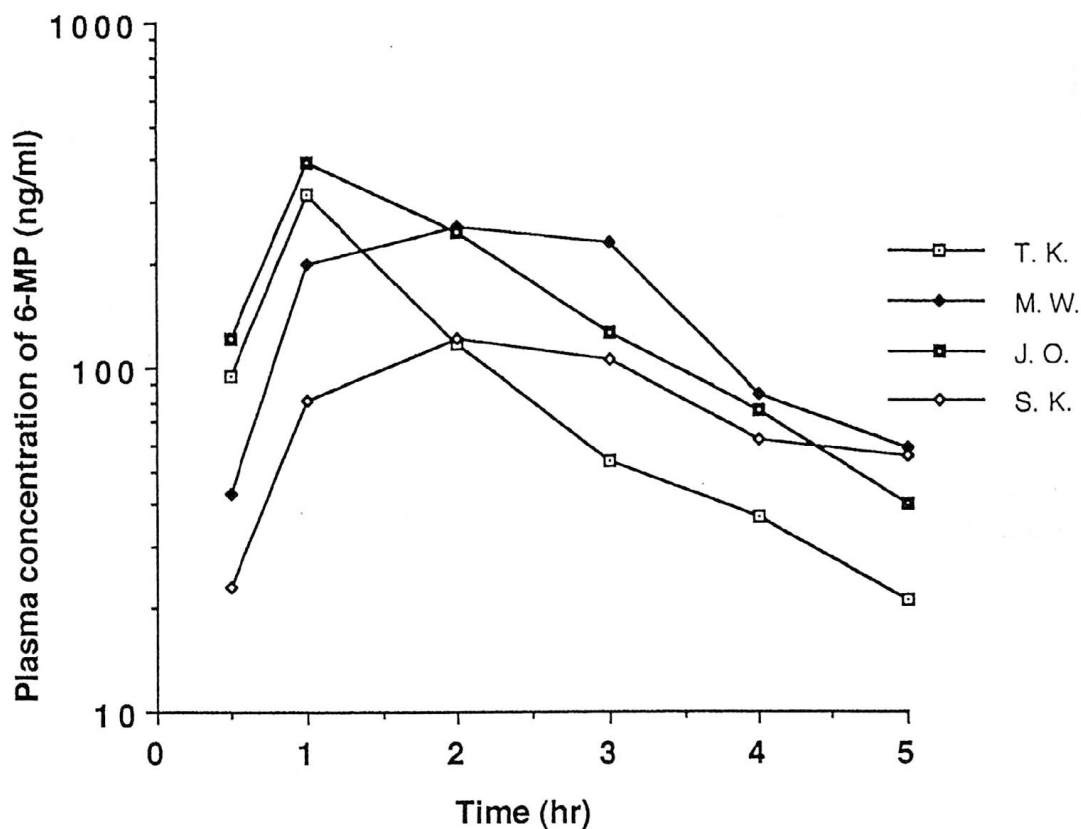
プロトコール911で得られた高い無病気生存率を維持しつつ、その長期的な毒性を最小限に食い止めるために、ピラルビシンにかえて、強化療法期間におけるロイコボリンrescueなしのメソトレキセートの投与、全期間を通じてのL-アスパラキナーゼの投与、および6-メルカプトプリンの増量で補おうとして開始されたのが、急性リンパ性白血病low

risk群の治療プロトコール ALL L941である。強化療法および維持療法における6-メルカプトプリンの投与量は、従来175mg/m²であったが、250mg/m²まで増量し、1日2回朝食前と寝る前、5日間の連続投与とした。

われわれは、より合理的な薬物療法を展開するために、6-メルカプトプリンの血中濃度を測定し、その体内動態について、プロトコール911と比較検討したので報告する。

患者は初診時の年齢が1歳以上、15歳以下で、未治療の急性リンパ性白血病 (ALL) 患者を対象とした。さらに、low risk群に層別化された患者を本プロトコールの対象とした。全例完全寛解の症例で、肝機能および腎機能は正常であった。朝空腹時に6-メルカプトプリン125mg/m²を投与した。採血は投与前、投与後30分、1、2、3、4および5時間にヘパリン採血で行い、直ちに血漿を分離した。検体は測定時まで-40℃で保存した。血漿中6-メルカプトプリン濃度の定量は、われわれの開発したC18 Sep-Pakによる固相抽出法を用いたHPLC法¹⁾で行った。血漿中6-メルカプトプリン濃度の解析には、1-コンパートメントモデルを用い、MULTIで解析した。

Fig 1



Individual plasma levels of 6-mercaptopurine (6-MP) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Table 1

Kinetic parameters of 6-mercaptopurine after an oral administration of 125 mg/m² in children with acute leukemia

Dose (mg/m ²)	t _{max} (hour)	C _{max} (ng/ml)	t _{1/2} (hour)	AUC (ng-hour/ml)	CL/F (L/min/m ²)
125	1.5 ± 0.6 (1.0 - 2.0) ^a	272 ± 115 (121 - 392)	1.4 ± 0.4 (1.0 - 2.0)	734 ± 216 (545 - 945)	3.0 ± 0.9 (2.2 - 3.8)

^a Values given in parentheses are the ranges observed.

各患者の6-メルカプトプリンの血中濃度推移をFig. 1.に示す。最大血中濃度到達時間 t_{max} の遅い患者も認められたが、全体としては比較的個体間変動の小さい結果となった。Table 1にそのときのkinetic parameterをまとめた。 t_{max} あるいは半減期 $t_{1/2}$ は、Sulhら²⁾の報告とよく一致した。そのときの個体間変動は両パラメーターとも2倍であった。また、最大血中濃度 C_{max} 、血中濃度-時間曲線下面積AUC、apparent clearance; CL/F の個体間変動は、それぞれ3.2倍、1.7倍、および1.4倍と小さい値を示した。

6-メルカプトプリンの大量投与による骨髄抑制や高ビリルビン血症ならびに肝機能障害などの肝障害は、 C_{max} あるいはAUCとよく相関することが知られている²⁾が、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ を経口投与したときの C_{max} は $87.5\text{mg}/\text{m}^2$ を経口投与したとき³⁾よりも小さい値を示し、6-メルカプトプリンによる副作用の発現は比較的小さいと予想された。

文 献

1. Kato Y, Matsushita T, Yokoyama T, Mohri K. Determination of 6-mercaptopurine in acute lymphoblastic leukemia patients' plasma by high-performance liquid chromatography. *Therapeutic Drug Monitoring* 1991; 13: 220-225.
2. Sulh H, Koren G, Whalen C, Soldin S, Zipursky A, Greenberg M. Pharmacokinetic determinations of 6-mercaptopurine myelotoxicity and therapeutic failure in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 604-609.
3. Kato Y, Matsushita T, Chiba K, Hijiya N, Yokoyama T, Ishizaki T. Dose-dependent kinetics of orally administered 6-mercaptopurine in children with leukemia. *J Pediatr* 1991; 119: 311-316.

医薬品経腸栄養剤中のセレン含量とセレン必要量

藤井 淳子¹⁾, 東 明正²⁾, 田中 珠美²⁾, 中野 眞汎¹⁾, 松田 一郎²⁾
 熊本大学附属病院薬剤部¹⁾
 熊本大学医学部小児科²⁾

Selenium content of enteral diets and selenium requirement

Fujii Junko¹⁾, Higashi Akimasa²⁾, Tanaka Tamami²⁾, Nakano Masahiro¹⁾, Matsuda Ichiro²⁾
 Department of Pharmaceutical Services, Kumamoto University Hospital¹⁾
 Department of Pediatrics, Kumamoto University Medical School²⁾

最近, 完全静脈栄養法 (TPN) や経腸栄養剤を用いた治療が行われ, 微量元素欠乏症を示す症例がふえてきた。生体に必要な必須微量元素には, 亜鉛・銅・クロム・セレンなどがあるが^{1,2)}, 今回, 医薬品および食品としての経腸栄養剤中のセレン含量について検討した。

ヒトのセレン欠乏としての原因は, 土壌に含まれるセレン含量の少ないセレン欠乏地区の住人 (克山病), 完全静脈栄養施行患者, フェニールケトン尿症など半合成食品を摂取している患者, セレン含量の少ない経腸栄養剤の長期投与, 慢性栄養障害や栄養失調, 短腸症候群や吸収不全症などが考えられる³⁾。

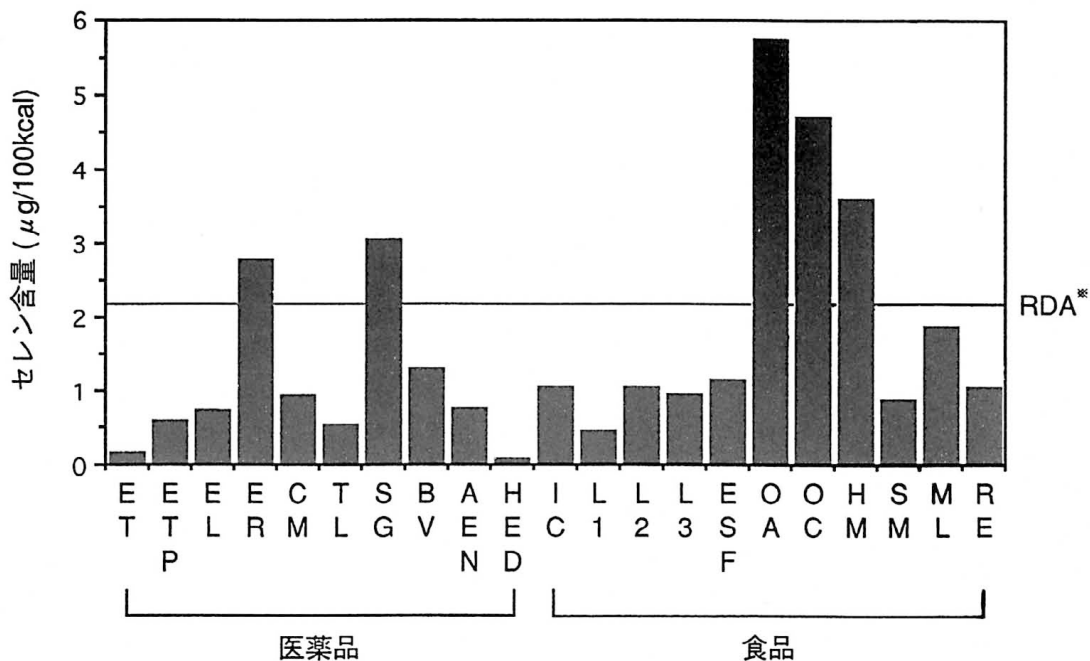
セレン欠乏が病因に関係していると考えられる疾患や症状としては, 土壌セレン含量の少ない地域で風土病として発生した克山病, 心筋症, ミオパチー, 筋痛, 筋力低下, 爪の白色化などの変化, 溶血の亢進, GOT・GPTの上昇, また最近の疫学調査により心血管障害, 癌との関係も報告されている。

今回, セレンの定量法は 2, 3-Diaminonaphthalene (DAN) による蛍光光度測定法を用いた。硝酸および過塩素酸で加熱分解した試料中のセレンに10%尿素, 10%塩酸, 0.1N EDTAを加え, アンモニアおよび塩酸でpH1.0に調整したのち DAN (2, 3-Diaminonaphthalene) を加え反応させ, 4, 5-ピアゾセレンノールを形成, それをシクロヘキサンの抽出後, 蛍光分析で測定した。その際, 励起波長378nm, 蛍光波長520nmとした。測定のC.V.値は9%と信頼性が得られた。

今回, 各種の経腸栄養剤中のセレン含量を評価するうえで, アメリカ National Research Council の勧告値 (RDA) を用いた。このRDAは, 克山病発生地域でのセレン投与研究から求めたもので, 食事由来のセレンを10 μ g/日, 投与したセレンを30 μ g/日, 合計40 μ g/日のセレン投与により血漿グルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) 活性が飽和に達した結果を用いている。このGSH-Pxは, セレンが構成金属となっているセレン蛋白で生体内のセレンの低下とともにその活性値も低下する。そこでこの活性値がセレン投与により上昇し, 飽和状態になったときのセレン投与量を生理的セレン必要量と考えたものである。この生理的必要量40 μ g/日を体重補正し安全率を考慮し, RDA: 0.87 μ g/kg/日としている。今回, この値を1日あたりの摂取エネルギー40kcal/kg/日をもとに経腸栄養剤中セレン必要量を2.2 μ g/100kcalとした。図1に今回の結果を示す。各経腸栄養剤ごとにセレン含量に差が認められた。最小含量は医薬品 HED の0.08 μ g/100kcal, 最大で食品 OA の5.7 μ g/100kcalとなっている。RDA 2.2 μ g/100kcalより下回るものが多く, 医薬品中で10品目中8品目, 食品で11品目中8品目となっていた。

また, これら経腸栄養剤摂取者のセレン摂取量と血漿中セレン濃度を検討した結果, セレンの摂取量の増加と比例して血漿中セレン濃度も増加していた。セレンの吸収率は50~80%という報告がなされている。

また, 経腸栄養剤摂取の重心児 (者), 普通食摂取の重心児 (者), および健常者の血漿中セレン濃度



※摂取エネルギーを40kcal/kgとして、RDAのセレン所要量を満たすために必要な含量を示した。

図1 経腸栄養剤中のセレン含量

を比較したところ、普通食摂取の重心児（者）と健常人との間に差は認められなかったが、経腸栄養剤摂取の重心児（者）は、普通食および健常者に比較して有意に血漿中セレン濃度が低下していた。このことは、経腸栄養剤中のセレン含量の低さによるものと考えられる。

今回の結果より、経腸栄養剤中のセレン含量は、0.08~5.74 µg/100kcalと製品間の差が大きくみられ、RDAを満たしている経腸栄養剤は21品目中5品目のみであった。そのうち医薬品として許可されている経腸栄養剤も10品目中8品目がRDAを満たしていなかった。医薬品としての経腸栄養剤には、微量元素を添加することが可能であり、現在、銅・亜鉛などについては、ほとんどの経腸栄養剤に添加されていることより、セレンの経腸栄養剤への添加についても今後検討されるべきであると思われる。

文 献

1. 東 明正, 田中珠美, 松田一郎. 未熟児・新生児の微量元素必要量. 臨床栄養 1994; 84(4): 390-395.
2. 木村美恵子. 微量元素栄養と最近の話題. JJSHP. 1991; 27(4): 23-30.
3. 東 明正. セレンの生理作用と欠乏症. HEALTH DIGEST 1990; 5(2): 1-4.