

日本小児臨床薬理学会雑誌

第9巻 第1号

平成8年9月

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol.9 No.1

September 1996

巻頭言	美濃 真	
特別講演		
脊椎動物の進化とビタミンD	小林 正	1
シンポジウム I		
はじめに	美濃 真	10
All-trans retinoic acid による急性前骨髄性白血病の分化誘導療法	川村 尚久・他	11
ビオチン依存症	成澤 邦明	12
ビタミンB ₁ 依存性高乳酸血症の治療	黒田 泰弘・他	17
活性型ビタミンDによる治療の最新情報	田中 弘之・他	22
治療薬としてのビタミンE	玉井 浩・他	23
治療薬としてのビタミンK —最近の話題—	宮川 隆之・他	29
シンポジウム II		
はじめに	大西 鐘壽	34
ジクロル酢酸ナトリウムが有効であった先天性高乳酸血症の1例	澤田 好伴・他	35
先天性高アンモニア血症に対するアルギニンの治療効果	遠藤 文夫・他	39
Bilirubin-kinetics からみた新生児高ビリルビン血症	伊藤 進・他	44
インドメサシンの動脈管収縮作用：経口投与と注射の比較	門間 和夫	48
慢性肉芽腫症に対するINF- γ 療法	服部 和裕・他	53
小児期IgA腎症の治療	吉川 徳茂・他	58
FK-506を主体とした生体肝移植術後免疫抑制療法 —その問題点と展望—	尾崎 信弘・他	62
一般演題		
肥厚性幽門狭窄症9例における硫酸アトロピン療法の検討	森本 高広・他	65
小児心疾患児に対するワーファリン・コントロールの経験	篠原 徹・他	66
ヒトおよびラット赤血球中テトラヒドロbiopterinの発達に伴う変化	東川 幸嗣・他	69
遺伝性テトラヒドロbiopterin欠乏症に対する薬物療法	大和田 操・他	71
ミトコンドリア脳筋症患者におけるcytochrome c, Vitamin B ₁ , B ₂		
静注および経口投与による臨床症状の変化	臼井 紀久・他	73
小児IDDM患者におけるインスリン治療の多様性	浦上 達彦・他	76
小児診療基本薬における添付文書 —日本と欧米との比較—	吉田 一郎・他	79
二次性骨髄異形成症候群の4症例	稲田 浩子・他	81
Lamotrigineの併用がcarbamazepineならびにcarbamazepine-10, 11-epoxide		
の血中濃度におよぼす影響	砂押 渉・他	84
ラット肝ミクロゾームを用いたzonisamide代謝の研究	井尻 好雄・他	87
投稿論文		
抗癌剤Methotrexateの濃度×接触時間療法に関する研究	沢田 圭司・他	90
小児薬物療法の実態調査結果	日本小児科学会薬事委員会	95
新生児未承認薬使用調査結果	日本小児科学会新生児委員会	100
小児に対する解熱剤に関する見解	日本小児科学会薬事委員会	101
会則・投稿規定		104

日児臨薬誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

巻 頭 言

厚生省は医療費削減のために1994年に入院患者のビタミン剤を健康保険適応から外し、さらに、その翌年1995年に外来患者についてもその適応を外した。たしかに、従来、無駄なビタミンの処方もあったかと思われるが、保険外しのために種々の不都合が生じていることも事実である。高カロリー輸液にもビタミンB₁が入れられなかったために、意識障害を伴った重症のアンドーシスを来して死亡した例があった。ビタミンは薬物ではなく栄養素との考えで、欠乏症の治療以外の効果を見捨てる傾向がある。水溶性ビタミンはそれぞれ種々の酵素反応の補酵素であることが明らかにされていたが、その酵素反応が必ずしも臨床症状と結び付かない面が取り残されていたといえる。安易にビタミン剤を使用していたための落とし穴だったかもしれない。一方脂溶性ビタミンは欠乏症に至るメカニズムの知識に立ち遅れていた。しかし、最近分析機器の発達とその微量定量化によって、急速に作用機構が明らかにされた。それに伴い、今まで予想していなかった生体作用が発掘された。そして、活性型のビタミンの化学構造上でその作用を分離しようとする試みが行われ、ビタミンDにおいては成功しつつある。脂溶性ビタミンは尿からの排泄がないため常に過剰症を考慮しなければならない。化学構造上の機能分離は過剰症の危険から解放しうる薬剤を生むかもしれない。ビタミンAについては20年以上前から、その発ガン抑制作用のために機能分離が考えられてきているが、まだ成功していない。しかし、ビタミンAの細胞内活性体であるレチノイン酸の前骨髄球性白血病治療効果が確実なものとなった今日でも、その強い催奇形性のために薬剤使用が禁止されていたが、やっとオーファンドラッグとして認可となった経緯がある。オーファンドラッグ的使用にはその特異的効果とそれに伴う副反応の二律背反性の克服が必要である。その他オーファンドラッグの特性を知ることも重要と考えた。本号は上記の目的を幾分でも満たしうる論文が集められたものとなっている。

第22回発達薬理・薬物治療研究会

会 長 美 濃 真

特 別 講 演

脊椎動物の進化とビタミンD

小林 正
神戸薬科大学

Evolution of Vertebrates and Vitamin D

Tadashi Kobayashi
Kobe Pharmaceutical University

1. はじめに

ビタミンD (D)には側鎖構造の異なるD₂ (D₂はシイタケ、酵母などに含まれる植物性D)とD₃ (D₃は魚から哺乳類に至る脊椎動物に含まれる動物性D)とがあり、それぞれのプロDであるエルゴステロール (プロD₂) または7-デヒドロコレステロール (7-DHC, プロD₃) の紫外線照射によって生成する。鳥類や爬虫類に対してはD₃のみが有効であるが、哺乳類に対しては、2, 3の例外を除いて両者はほぼ同等の効力を示す。D₂, D₃は図1, 2に示すように、同様に代謝され、同様の代謝物を与える^{1,2)}。すなわち、D (D₂, D₃の両者を区別せずに総称する場合)には単にDと示す)はまず肝臓で25位が水酸化されて25-ヒドロキシD (25-OH-D)に代謝された後腎臓に転送され、血清中のカルシウム (Ca) 濃度が正常 (10mg/ml) 以下のときはここで1 α 位が水酸化されて1 α , 25-ジヒドロキシD [1,25(OH)₂D]に代謝される。1,25(OH)₂DはDの活性型であり、各種の生理作用はこの形で活性を示すことが知られている。血清中のCa濃度が正常またはそれ以上になると25-OH-Dは24R, 25-ジヒドロキシD [24,25(OH)₂D]に代謝されるが、この化合物の役割については不明な点が多い。著者ら³⁾は、哺乳類では腎臓に存在する25-OH-D-1 α -hydroxy lase (1 α -OHase)が魚では肝臓にも存在することを発見し、脊椎動物の進化に伴ってDの代謝がどう変化するかについて興味を抱き、本研究を開始した。

2. 各種魚肝臓中のビタミンD₃含量

古くから魚の肝臓中にビタミンAやDが多く含まれていることは知られており、魚肝油はビタミンAやDの欠乏症の治療に用いられてきた。事実著者ら⁴⁾が定量したところによると、カツオ肝油には57,760IU/g、マグロ肝油には16,200IU/gものD₃が含まれていた。また、ヤ

ツメウナギ(Lamprey), ヨシキリザメ (Great blue shark), カツオ(Skipjack), ビンナガマグロ (Albacore)の各部位のD₃含量を測定したところ、円口類のヤツメウナギ、軟骨魚類のヨシキリザメではさほど多くのD₃が肝臓に含まれていなかったのに対し、硬骨魚類のカツオ、ビンナガマグロの肝臓には他の組織に比べて極めて高い含量のD₃が含まれていた⁵⁾。そこで比較生物学的な見地から、数多くの魚の肝臓を採取し、その中のD₃含量 (湿重量当り)を定量したところ、表1に示すような結果を得た⁶⁾。

表1 Contents of Vitamin D₃ in Various Kinds of Fish and Others Liver⁶⁾

Sample	Content of Vitamin D ₃ (ng/wet g)
Lamprey (カワヤツメ)	121
Great blue shark (ヨシキリザメ)	88
Japanese pilchard (マイワシ)	84
Silver salmon (ギンサケ)	771
Ayu sweetfish (アユ, 養殖)	386
Japanese eel (ウナギ, 養殖)	161
Pacific saury (サンマ)	257
Silver whiting (キス)	468
Red sea bream (マダイ)	2,500
Grun (イサキ)	206
Dorphanfish (シイラ)	24,800
Yellow tail (ブリ)	264,000
Yellow tail (ハマチ, 養殖)	11,500
Round scad (マルアジ)	6,980
Albacore (ビンナガマグロ)	21,000
Skipjack (カツオ)	86,920
Spanish mackerel (サワラ)	48,900
Chub mackerel (マサバ)	4,370
Hairtail (タチウオ)	7,760
Black rockfish (メバル)	1,300
Greenling (アイナメ)	831
Bastard halibut (ヒラメ)	9,020
Chicken liver (ニワトリ)	ND
Swine liver (ブタ)	0.5
Cattle liver (ウシ)	ND

ND = not detected

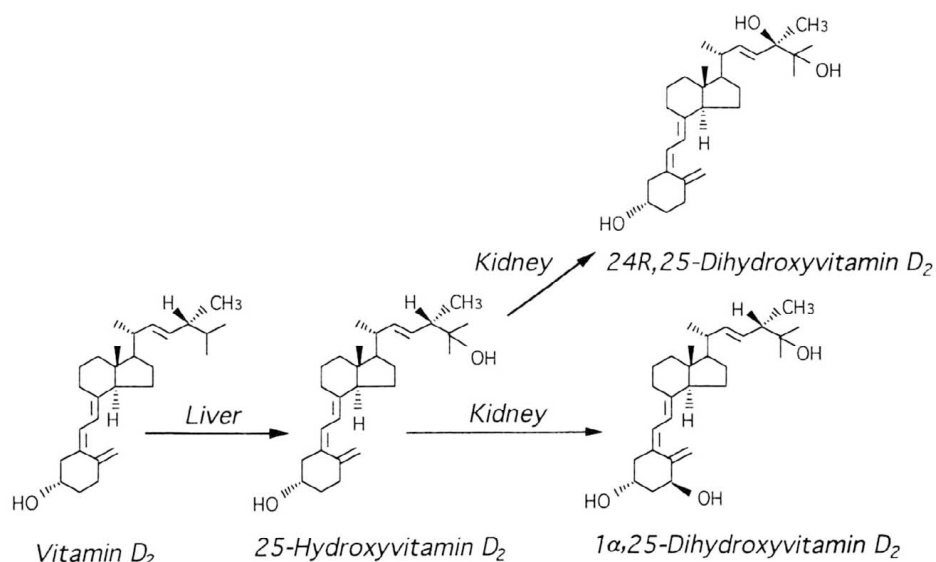


図1 Metabolism of Vitamin D₂

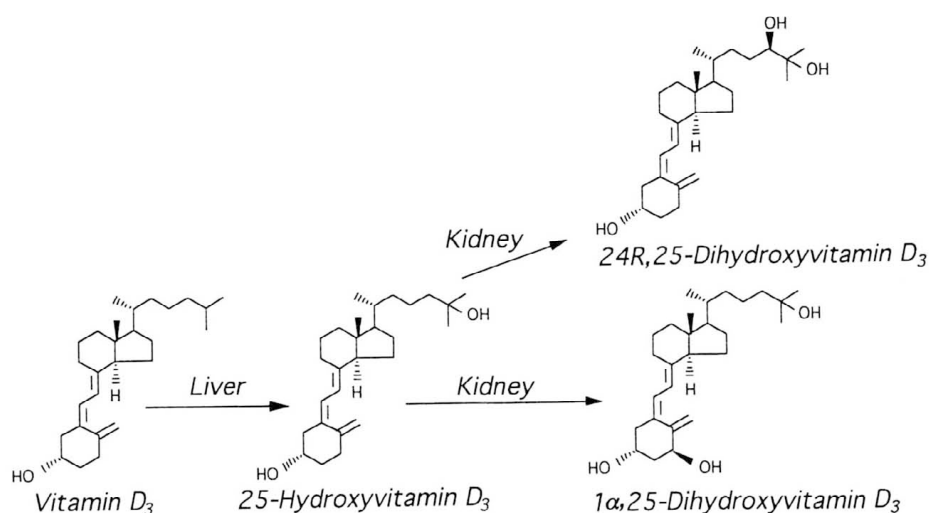


図2 Metabolism of Vitamin D₃

肝臓中のD₃含量には明らかに種特異性があり、スズキ目 (Persida) のシイラ (Dorphanfish), ブリ (Yellowtail), ビンナガマグロ (Albacore), カツオ (Skipjack), サワラ (Spanish mackerel) などにD₃は多く含まれていた。これに対し表1に示すように、哺乳類のウシ、ブタ、ラット、鳥類のニワトリの肝臓中にD₃は検出限界以下か、含まれていても極く僅かであった。

3. 魚体に含まれるビタミンD₃の由来

陸上に住む哺乳類や鳥類の肝臓にはほとんど存在しないD₃が何故特定の魚類に大量に存在するのか？著者らはこの疑問を解明するために3つの可能性を考えた。す

なわち、①哺乳動物と同様に、皮膚中に存在する7-DHCが日光中の紫外線に照射されてD₃に転換したものか？②魚の肝臓内に7-DHCを非光化学的D₃に転換する酵素が存在しているのか？③プランクトンを底辺とする食物連鎖によるのか？の3つである。若者らはその一つ一つに挑戦し、第3番目、すなわち食物連鎖の可能性が最も大きいことを証明した⁷⁾。まず①の可能性であるが、D₃を多く含む魚の皮膚中の7-DHC含量は0.1～2 μg/gと哺乳類の1/100～1/2,000程度しか含まれておらず、しかもカツオやマグロのようにD₃を大量に含む魚類が棲息する水深には有効紫外線が到達していないことが分かり、①の可能性は否定された。次に②の可能性を

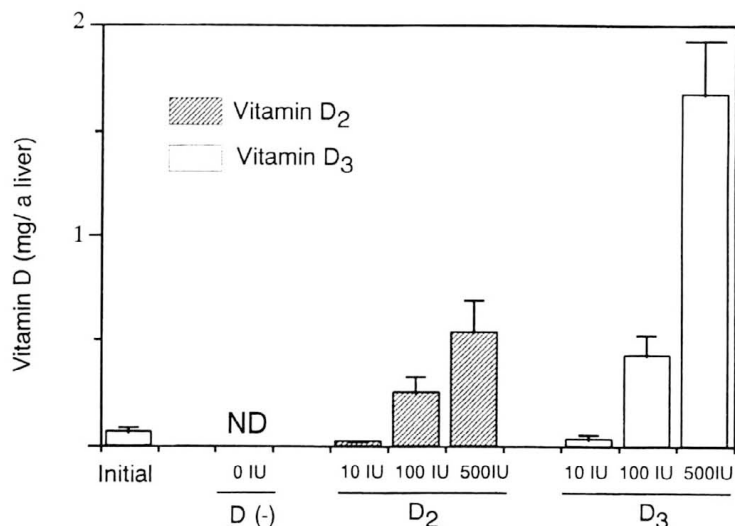


図3 Variation of Vitamin D Contents in Carp Liver Farmed for 5 Months by the Diets Containing Various Amounts of Vitamin D₂ or D₃⁷⁾

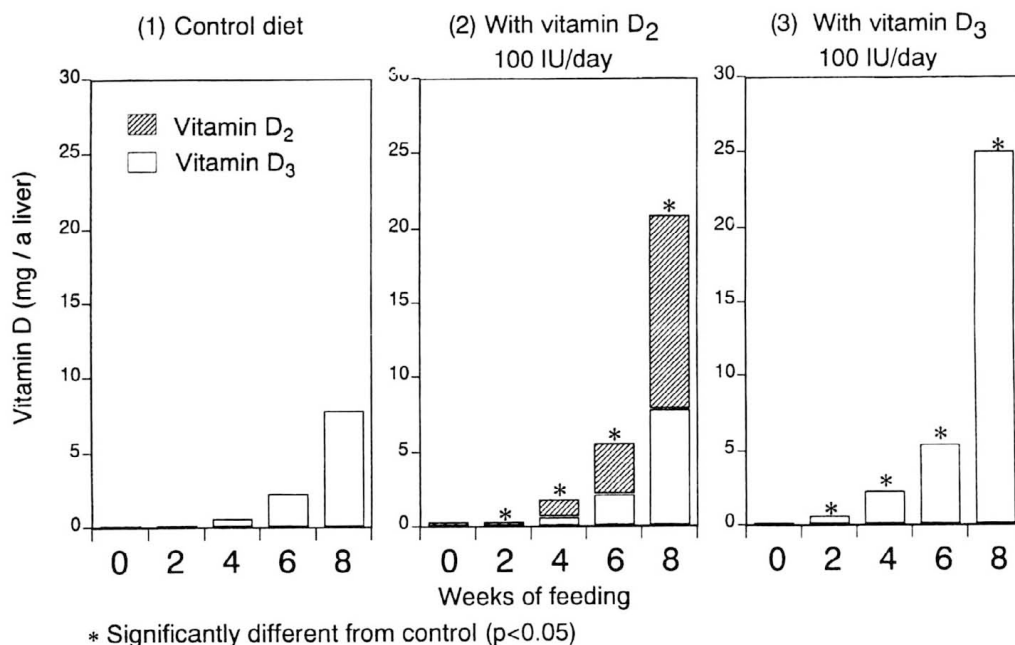


図4 Variation of Vitamin D Contents in Bastard Halibut Liver⁷⁾

探るために、日本水産科調査船乗組員の方々の御協力により、南太平洋で捕獲された5尾のキハダマグロの肝臓を捕獲直後に取り出し、酵素を失活させないように直ちに凍結したものを試料として実験を行った。その結果、この肝臓中には7-DHCをコレステロールに変換する酵素は存在していたが、7-DHCをD₃に転換する酵素は存在せず、②の可能性も否定された。

次に③の可能性を探るために淡水魚の代表としてコイを、海水魚でD₃を含むものの代表としてヒラメを選び、飼育実験を行った。まずコイの稚魚（1歳齢で平均体重

が12g）を購入し、淡水水槽中で通気しながら、D欠乏飼料（通常のクリルミールを脱脂したもの）を基礎飼料とし、これに適量のD₂またはD₃を添加した飼料で飼育した。1群10尾ずつの7群に分け、第1群は基礎飼料のみ（この群は対照群でD欠乏群となるが、体重でD補給群に僅かに劣るだけで、元気に泳いでいた）で、第2～4群は基礎飼料にD₂を1尾1日当り10, 100, 500国際単位（IU）となるように添加したもので、第5～7群は基礎飼料にD₃を1尾1日当り10, 100, 500 IUとなるように添加したもので飼育した。飼育5カ月後に肝臓中のD₂及

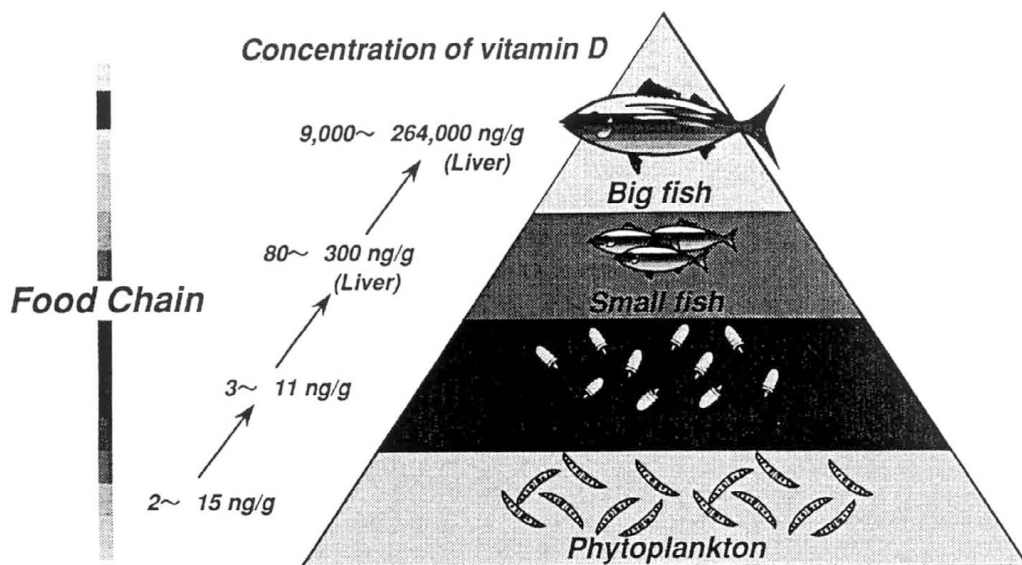


図5 Modified from C.S. Elton's

びD₃を(IU/1肝臓)をHPLCを用いて分別定量したところ、図3に示すような結果を得た。図を見て分かるように、D₂給餌群ではD₂が、D₃給餌群ではD₃が用量依存的に蓄積したが、D₂給餌群はD₃給餌群に比べて蓄積性は低かった。

次にヒラメの飼育実験を行った。ヒラメの稚魚(2カ月で平均体重は1.3g)を購入し、兵庫県明石市の海岸にある兵庫県水産試験場内の海水循環式タンク内で、同試験場の反田技師の協力の下で飼育した。初めコイの場合と同様にD欠乏飼料(脱脂したクリルミール)で飼育しようとしたが、稚魚が2~3日で死んでしまうために、やむを得ず、この脱脂クリルミールにイカナゴのすり身を6:4の割合に混合したものを基礎飼料とした。この基礎飼料にはイカナゴ由来のD₃が40.4IU/g含まれており、完全なD欠乏ヒラメを作成することに成功しなかった。このヒラメ稚魚を数十尾ずつの3群に分け、第1群(対照群)には基礎飼料のみを、第2及び第3群には基礎飼料にD₂またはD₃を1尾1日当り100IUとなるように添加したもので8週間飼育した。飼育開始前及び飼育開始2, 4, 6, 8週目に各群5尾ずつをと殺し、肝臓中のD₂及びD₃を分別定量したところ、図4に示すような結果を得た。図を見て分かるように、D₂給餌群ではD₂が、D₃給餌群ではD₃が肝臓に蓄積し、飼育期間の増加と共に蓄積量も増加していた。対照群及びD₂給餌群でD₃の蓄積が認められるのは、基礎飼料に添加したイカナゴ由来のものである。ヒラメの場合5カ月という長期実験が困難であったため、肝臓への蓄積量が飽和に到達

するのにどれ位の期間が必要かどうかは分からなかったが、8週目まではD₂またはD₃の摂取量の増加(飼育期間の増加)に伴ってD₂、D₃の蓄積量は確実に増加した。

以上のコイ及びヒラメの飼育実験で分かるように、D₂給餌群ではD₂が、D₃給餌群ではD₃が確実に肝臓に蓄積され、用量依存的に蓄積量も増加し、比較的長期間肝臓に保持されていたので、天然の魚の肝臓に存在するD₃は食餌由来であることが強く示唆された。またその蓄積量は、食餌に含まれるD₃含量やその魚が持つD₃蓄積飽和量に依存するものと考えられた。以上の結果より、魚の肝臓に依存する高濃度のD₃含量は、③の食物連鎖の可能性が強く示唆された。そこでこの可能性を更に確実なものにするために、魚類の食物連鎖の原点であるプランクトン中のDの定量を行った。結果は表2に示す通りであり、植物プランクトンにはD₂及びD₃が、動物プランクトンにはD₃のみが十分な量が含まれていた。それぞれのプロDであるエルゴステロール及び7-DHCの含量を調べたところ、表2に示すように、植物プランクトンにはエルゴステロールと7-DHCが、動物プランクトンには7-DHCが含まれていた。プランクトンは水中を上下運動していて、水面近くに存在する時間も比較的長いことから、この時に日光中の有効紫外線(290-320nm)を浴びてD₂及びD₃に転換したのと考えられた。以上の結果を総合して著者らは、魚肝臓中に存在する多量のD₃は、図5に示すように、食物連鎖と生物濃縮を繰り返して行った結果であると結論づけた。

表2 Assayed Values of Ergosterol and 7-DHC and Vitamins D₂ and D₃ in Phytoplankton and Zooplankton⁷⁾

Sample	Assayed value			
	Ergosterol (ng/dry g)	7-DHC (ng/dry g)	Vitamin D ₂ (ng/dry g)	Vitamin D ₃ (ng/dry g)
Phytoplankton				
No.1(August)	10,100	14,500	43.0	147.3
No.2(October)	2,900	3,600	18.9	49.6
No.3(December)	2,600	3,400	ND	21.7
Zooplankton				
No.1(Maizuru)	ND	1,700	ND	30.0
No.2(Maizuru)	ND	3,700	ND	29.0
No.3(Norway)	ND	3,700	ND	109.0

Note: The phytoplankton was caught at the months described in the parenthesis in Biwa lake (Shiga, Japan). ND = not detected.

4. 魚類肝臓中に存在する25-OH-D₃-1 α -OHaseの発見

表3は各種魚類及びヒト血漿中のD₃及び代謝物濃度を測定した結果である³⁾。表を見て分かるように、魚類の25-OH-D₃及び24,25(OH)₂D₃濃度はブリの場合を除いていずれも検出限界以下であった。この結果は、D₃及び代謝物の中で25-OH-D₃濃度が最高を示すヒトの場合と明らかに異なっていた。表3に示すように、魚類血漿中の1,25(OH)₂D₃濃度はヒトよりも高いものが多く、この1,25(OH)₂D₃が25-OH-D₃なしにどうして生合成されるのかの疑問が残った。この疑問が魚類肝臓中に存在する25-OH-D₃-1 α -OHaseの発見につながるのである。

表3 Assayed Values of Vitamin D₃ and Its Metabolites in Fish and Human Plasma³⁾

Sample	Assayed value			
	Vitamin D ₃ (ng/ml)	25-OH-D ₃ (ng/ml)	24,25(OH) ₂ D ₃ (ng/ml)	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)
Carp (コイ)	35	ND	ND	174
Gibel (フナ)	22	ND	ND	46
Japanese ccl (ウナギ, 養殖)	29	ND	ND	109
Red sea bream (マダイ)	5	ND	ND	190
Yellow tail (ブリ)	202	2	1	54
Yellow tail (ハマチ, 養殖)	38	ND	ND	60
Striped jack (シマアジ)	34	ND	ND	60
Chub mackerel (マサバ)	12	ND	ND	85
File fish (カワハギ)	23	ND	ND	202
Greenling (アイナメ)	25	ND	ND	256
Bastard halibut (ヒラメ)	127	ND	ND	192
Human (ヒト)	2	21	1	42

ND = not detected

前述の疑問を解明するための研究を進めている内に、哺乳類や鳥類では腎臓にのみ存在する25-OH-D₃-1 α -OHaseが魚類では肝臓にも存在することを発見した³⁾。D欠乏コイから得られた肝臓ホモジネートを [³H]-D₃または [³H]-25-OH-D₃とインキュベートしたところ、図6右に示すように [³H]-1,25(OH)₂D₃に相当するピークが新しく生成していることをHPLCクロマトグラム上で確認した。このピークは肝臓ホモジネートを予め加熱しておくとは生成しないところから、この反応が酵素反応であることを確認した。この実験結果は新発見であったので、確実に事実を証明するために、若干多めの25-OH-

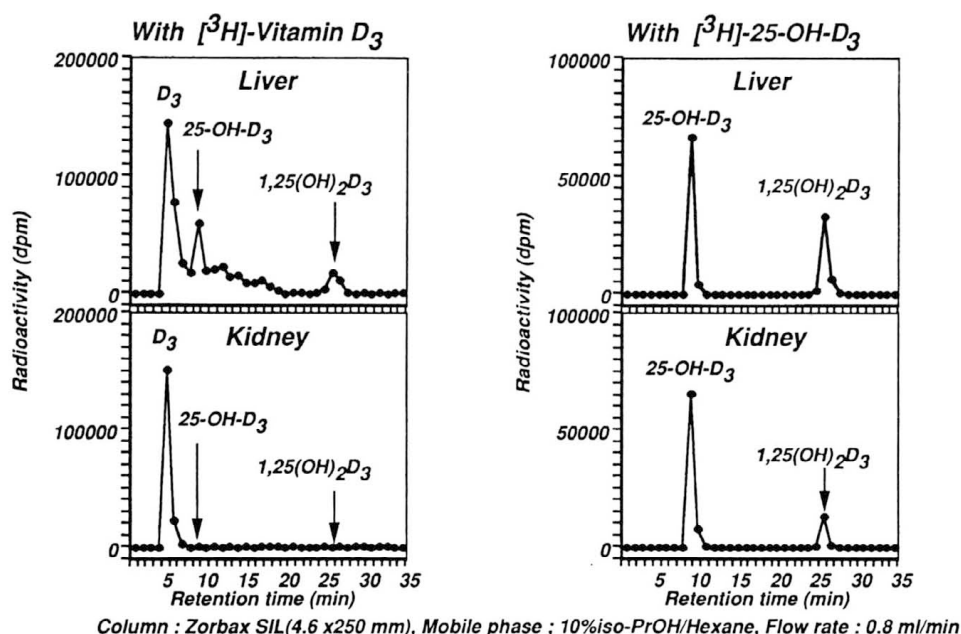


図6 HPLC Profiles of Liver and Kidney Extracts of Vitamin D-deficient Carp after Incubation with [³H]-Vitamin D₃ or [³H]-25-OH-D₃³⁾

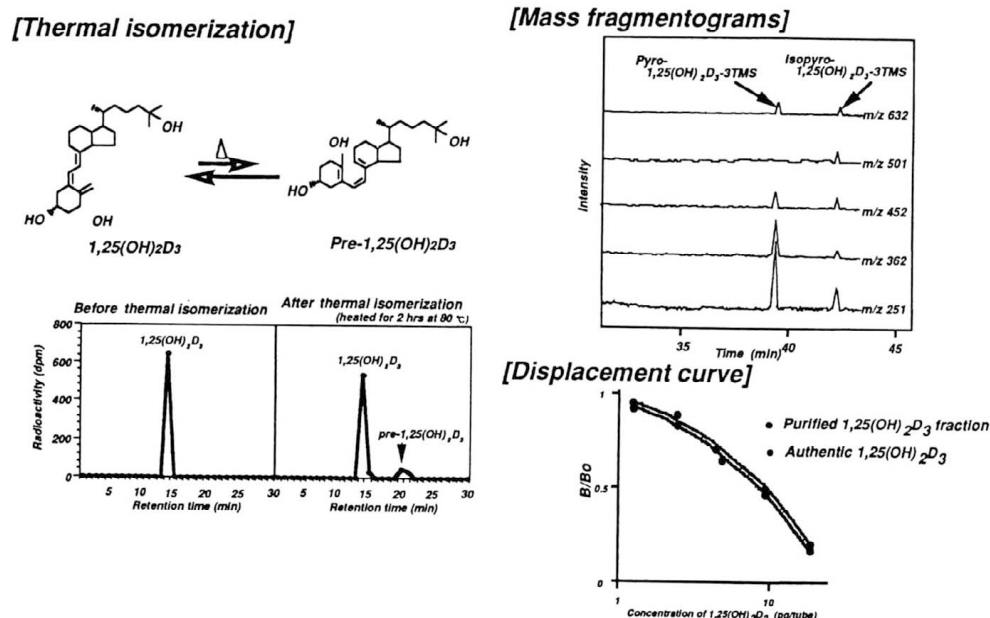


図7 1, 25(OH) $_2$ D $_3$ の同定 (Vitamin D欠乏コイ肝臓抽出物より得られた)³⁾

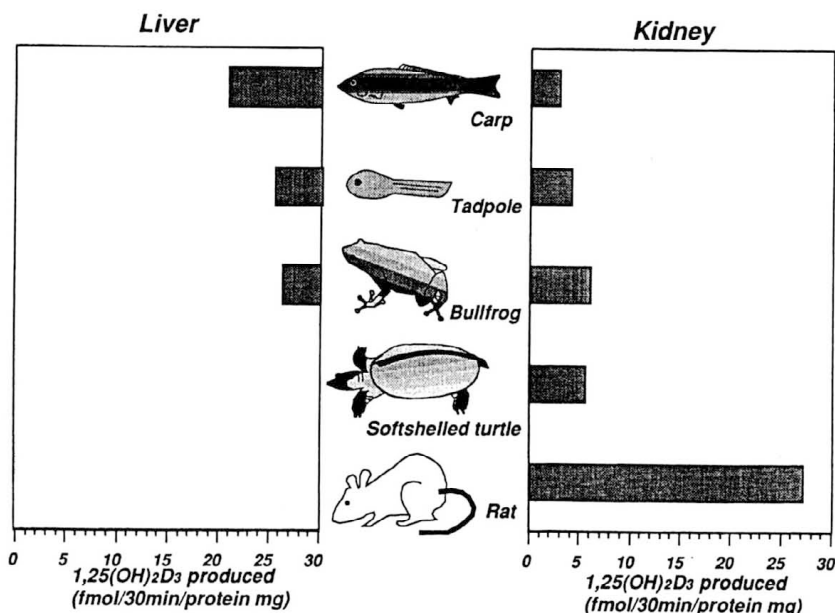


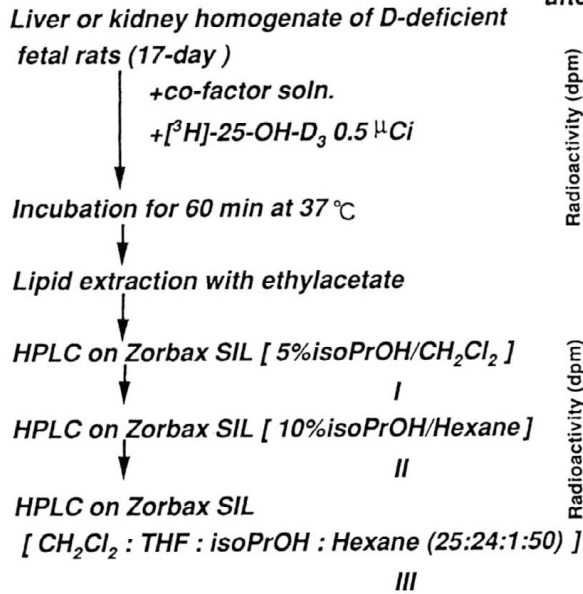
図8 各種脊椎動物の肝臓と腎臓における25-OH-D $_3$ -1 α -ヒドロキシラーゼ活性の比較

D $_3$ をD欠乏コイ肝臓ホモジネートとインキュベートした後、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 画分を分取精製し、2種類のHPLCにおける保持時間及び図7に示すように、D構造に特異的なプレ体への熱異性化反応、ガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー (GC/MS) のマスフラグメントグラフィー、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ レセプターとの反応性の結果から、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が確実に生成していることを証明し、最終的にコイ肝臓に $25\text{-OH-D}_3\text{-}1\alpha\text{-OHase}$ が存在することを明らかにした³⁾。肝細胞内の局在を調べたところ、

この酵素は主としてミトコンドリアに存在し、ミクロソーム画分に存在するD $_3$ -25-OHaseとは存在部位を異にしていた。以上を総合して魚では、D $_3$ を肝臓中で 25-OH-D_3 に代謝した後、引き続いて同じ臓器内で $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ まで代謝されることが明らかになった。ここに魚血漿中に 25-OH-D_3 が存在せずに高濃度の $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が存在する謎が解けた訳である。

D欠乏コイについて同様の実験を行ったところ、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の生成が認められ、腎臓にも $25\text{-OH-D}_3\text{-}1\alpha\text{-$

Procedure for the Experiment



HPLC III Profiles of Liver and Kidney Extracts of Vitamin D-deficient Fetal Rat after Incubation with [³H]-25-OH-D₃⁸⁾

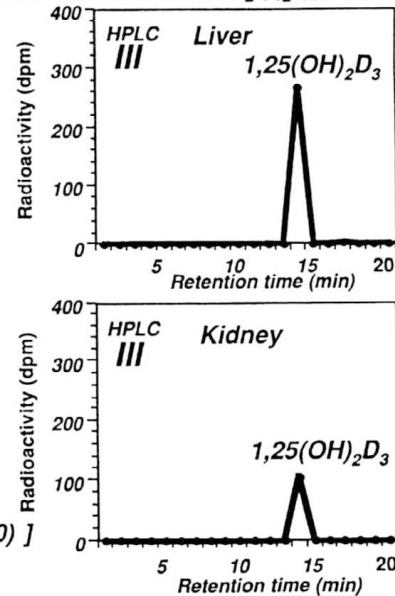
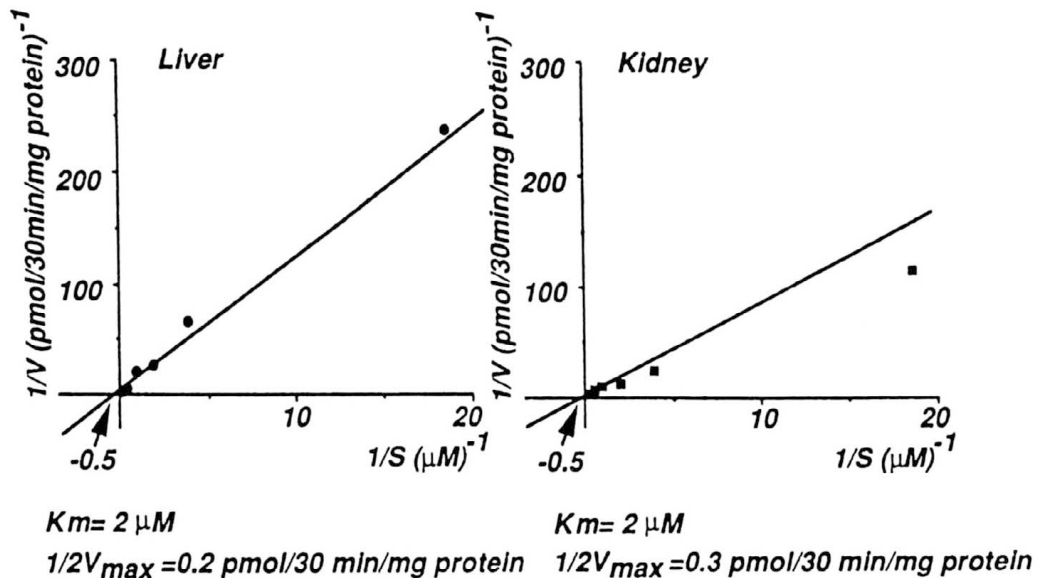


図9 Procedure for the Experiment



Lineweaver-Burk plots for 25-hydroxyvitamin D₃-1 α-hydroxylase in liver and kidney of vitamin D-deficient fetal rats.⁸⁾

図10 Lineweaver-Burk plot

OHaseが存在することが確かめられたが、酵素活性は肝臓の方が高く、魚では肝臓中の酵素の方が主であることが確かめられた。なお、ヒラメについても同様の実験を行い、コイの場合と同様の結果を得たので、この代謝様式は魚に一般的なものと考えられる。25-OH-D₃-1 α-OHaseが肝臓主体から腎臓主体へと移っていった過程は

脊椎動物の進化と関係のあるものと考え次の実験を進めていった。

5. 脊椎動物の進化とビタミンD代謝様式の変遷

脊椎動物の進化とDの代謝の変遷との関係を探るため

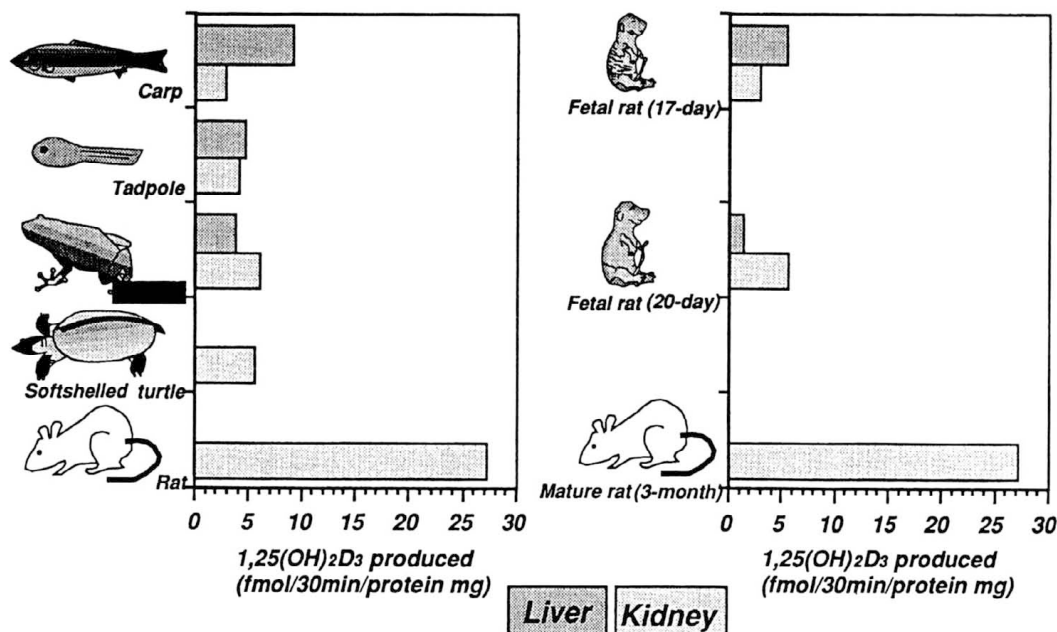


図11 Comparison of 25-OH-D₃-1α-hydroxylase Activity in Liver and Kidney

に、以上の実験方法を魚類のコイ (Carp)、両生類のウシガエル (Bullfrog) 及びそのオタマジャクシ (Tadpole)、爬虫類のスッポン (Softshell turtle) 及びラット (Rat) に適用して25-OH-D₃-1α-OHaseの変遷を観察した。結果は図8に示すように、コイでは肝臓の酵素が優勢であったのが、オタマジャクシ、ウシガエルでは肝臓、腎臓の酵素がほぼ同一となり、爬虫類のスッポン、哺乳類のラットでは肝臓の酵素が消失し、腎臓の酵素のみが存在するようになっている。この経過は正に脊椎動物の進化に伴って25-OH-D₃の代謝様式が肝臓主体から腎臓主体に変化していったことを示している。

6. ラット胎児のビタミンD代謝様式について (脊椎動物の進化との相同性)

「個体発生は系統発生を繰り返す」ということがよく言われているように、個体発生の初期段階で生物の進化の痕跡を残していることがよくある。魚類は脊椎動物の系統発生の初期の段階に位置するが、魚類においては25-OH-D₃-1α-OHaseが腎臓の他に肝臓にも存在することが明らかにされたことは前述の通りである。そこで哺乳類の個体発生の初期の段階、すなわち胎児についても25-OH-D₃-1α-OHaseが肝臓に存在しているかどうかについてを検討した⁸⁾。

実験にはD欠乏ラット胎児を作成して用いた。図9に示すように、17日目の胎児の肝臓または腎臓ホモジネートにチトクロム P 450の cofactor (NADPH など) に [³H]-25-OH-D₃を加えてインキュベートした後、脂質を

抽出し、これをカラムにZorbax SILを用い、溶媒に5% イソプロパノール・塩化メチレン及び10% イソプロパノール・ヘキサンを用いる HPLCに適用して精製後、さらにもう一度同じカラムで溶媒をジクロロメタン・テトラヒドロフラン・イソプロパノール・ヘキサン (25:24:1:50) に変える第3段階目のHPLCに適用していた。得られた HPLC のクロマトグラムは1,25(OH)₂D₃画分Ⅲとした。結果は図9右に示すように、肝臓、腎臓ともに [³H]-1,25(OH)₂D₃に相当する単一ピークが認められた。1,25(OH)₂D₃の同定は前述の魚の場合と同様に、各種 HPLCにおける挙動、プレ体への熱異性化反応、レセプターへの結合性、マスフラグメントグラフィーによって行い、図9のピークが肝臓、腎臓とも完全に1,25(OH)₂D₃であることを確認した。この結果は予想通りであり、魚類と同様にラット胎児の場合も肝臓と腎臓の両方に25-OH-D₃-1α-OHaseが存在することが確認できた。次にラット胎児の肝臓及び腎臓の25-OH-D₃-1α-OHaseの Lineweaver-Burk plot 図を描いたところ、図10に示すような結果を得た。Km 値よりラット胎児の肝臓、腎臓の affinity はほぼ同等であるが、成熟ラットの腎臓の酵素 (Km=0.02) に比べるとかなり affinity は低いという結果であった。一方、1/2Vmaxから判断できる酵素の capacity では、腎臓の方が肝臓よりも若干高いという結果であったが、成熟ラットの腎臓の酵素に比べると低かった。

図11右は胎児及び成熟ラットの肝臓及び腎臓中の25-OH-D₃-1α-OHaseの変化を追跡したものである。胎児

期(17日)には肝臓中の酵素の方が腎臓中の酵素よりも活性が高かったものが、20日目の胎児で逆転し、成熟ラットでは肝臓中の酵素は完全に消失し、代わって腎臓中の酵素が主体となっていた。この経過は、図11左に示す脊椎動物の進化の過程と一致し、「固体発生は系統発生を繰り返す」の言葉通りであり、進化論の理論がD代謝の上で実証されたわけである。

7. まとめ

著者らは、初め魚中心としたDの研究を行っていたが、その中からD代謝における変化が脊椎動物の進化に関係がある事実を発見し、研究を脊椎動物全般に広げて、次のような結論を得た。

(1)ハマチ、マグロ、カツオなどスズキ目の魚の肝臓中に多く含まれるD₃の由来は、プランクトンを原点とする食物連鎖による生物濃縮の結果であることを明らかにし、長年の謎を解明した。

(2)哺乳類では腎臓のみに存在する25-OH-D₃-1 α -OHaseが魚では肝臓にも存在することを明らかにした。

(3)魚類のコイ、両生類のウシガエル及びそのオタマジャクシ、爬虫類のスッポン、哺乳類のラットを使って25-OH-D₃-1 α -OHaseの変遷を検討した結果、魚では肝臓主体であった酵素が、進化に伴って腎臓主体へと変化し、爬虫類以降では腎臓のみとなることを明らかにした。

(4)ラット胎児の肝臓中には、魚の場合と同様に25-OH-D₃-1 α -OHaseが存在することを明らかにし、その酵素は成長と共に減少し、代わって腎臓内の酵素活性が増大し、成熟ラットでは肝臓中の酵素は消失し、腎臓主体となることを明らかにした。この経過は前述の脊椎動物の進化の過程とよく似ており、「固体発生は系統発生を繰り返す」との理論をD代謝の上で実証した。

謝辞：本研究は、主として著者と同一研究室の竹内敦子講師が主体となって行われたものであり、彼女の薬学博士論文の主体となったものである。また、兵庫県水産試験場の反田実技師、著者の研究室の岡野登志夫助教授、足立昌子助教授、増田園子講師、津川尚子助手、関本裕子修士、石田有紀修士の御協力を得たものである。ここに厚く御礼申し上げる。

文 献

- 1) 小林 正. ビタミンD. 日本ビタミン学会編, ビタミンDハンドブック1. 脂溶性ビタミン, 化学同人, 京都, 1989; pp.31-48.
- 2) 新木敏正, 須田立雄. ビタミンD代謝とそのしくみ. 尾形悦郎・須田立雄・小椋陽介編, ビタミンD

のすべて, 講談社サイエンティフィク, 東京, 1993; pp.19-34.

- 3) Takeuchi A, Okano T, Kobayashi T. The existence of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in the liver of carp and bastard halibut. *Life Sci* 1991; 48: 275-282.
- 4) Takeuchi A, Okano T, Ayame M, Yoshikawa H, Teraoka S, Kobayashi T. High-performance liquid chromatographic determination of vitamin D₃ in fish liver, oils and eel body oils. *J Nutr Sci Vitaminol* 1984; 30: 421-430.
- 5) Takeuchi A, Okano T, Sayamoto M, Sawamura S, Kobayashi T, Motosugi M, et al.: Tissue distribution of 7-dehydrocholesterol, vitamin D₃ and 25-hydroxy vitamin D₃ in several species of fishes. *J Nutr Sci Vitaminol* 1986; 32: 13-22.
- 6) Takeuchi A, Okano T, Torii M, Hatanaka Y, Kobayashi T. Comparative studies on the contents of vitamin D₃, 25-hydroxyvitamin D₃ and 7-dehydrocholesterol in fish liver. *Comp Biochem Physiol* 88B 1987; 569-573.
- 7) Takeuchi A, Okano T, Torii M, Tanda M, Kobayashi T. Possible origin of extremely high contents of D₃ in some kinds of fish liver. *Comp Biochem Physiol* 100A 1991; 483-487.
- 8) Takeuchi A, Okano T, Sekimoto H, Kobayashi T. The enzymatic formation of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ from 25-hydroxyvitamin D₃ in the liver of fetal rats. *Comp Biochem Physiol* 109C 1994; 1-7.

シンポジウム I

はじめに

美濃 真

大阪医科大学小児科

ビタミンは欠乏症から発見された微量栄養素であるので、治療薬としてのビタミンはもっぱら、欠乏症の治療に使用されたものである。しかし、最近各ビタミンの生体作用が明らかになるにつれ、欠乏症の治療以外の生体作用があることが知られて来た。このようなビタミンの新機能の発見はビタミン治療において、従来予想もしなかった方向を示すようになった。一例を挙げれば、ビタミンAの細胞内代謝産物であるレチノイン酸が抗ガン剤の助けを借りることなく、前骨髄性白血病を治癒させうる機能を持っていることや、ビタミンDの活性体からの種々の誘導体が、血中カルシウム上昇機能や骨のリモデリング機能および細胞分化機能等の機能分離を目指していることなどである。したがって、治療薬としてのビタミンを現段階でもう一度見直す必要があると考えて、このシンポジウムを計画した。各ビタミンの新しい機能と、それを応用した疾患への治療の最先端を担っている研究に情熱を傾けている方たちをこのシンポジウムにお招きした。このシンポジウムから欠乏症の治療に使用される以外の治療薬ビタミンを理解していただけるのに役立てば幸いである。

All-trans retinoic acid による急性前骨髄性 白血病の分化誘導療法

川村 尚久, 滝谷 公隆, 三宅 宗典, 玉井 浩, 美濃 真
大阪医科大学小児科

レチノイン酸はビタミンA（レチノール）の誘導体であり、その活性型である。ビタミンAは酸化されてレチナールとなり、さらに酸化をうけてレチノイン酸となる。核内にはレチノン酸と結合するレチノイン酸レセプター（retinoic acid receptor:RAR）があり、ステロイド、甲状腺ホルモン、あるいは活性型ビタミンD₃のレセプターとともに核内レセプターファミリーを形成するリガンド依存性転写制御因子であるとされ、 α , β , γ の3種類のサブタイプがあることが明らかにされている。RARとレチノイン酸複合体はRAR応答遺伝子と結合して、特定の遺伝子の発現を制御している。一般によく知られているとおりビタミンAの作用に関しては、光感覚、成長促進、糖脂質の合成、細胞増殖、分化の制御、免疫機構の維持、発癌の制御作用など多機能にわたる報告があり、これらビタミンAの多岐にわたる生理作用はRARの発現、制御に関係しているものと考えられている。

一方、APLは成人において急性骨髄性白血病のなかで15%程度を占めるが、小児において数%とその発症は比較的稀である。APLは粗大顆粒と異型成の強い核がみられる前骨髄球 promyelocyte が腫瘍性増殖する白血病で、腫瘍細胞の染色体異常 translocation (15;17) を伴うことが特徴である。APL患者に対する抗癌剤を用いた化学療法ではアントラサイクリン系薬剤が有効とされ、化学療法だけでも60%以上の寛解率が得られる。しかし、白血病細胞から放出される plasminogen activator, elastaseなどの物質により線溶系が亢進し、重篤な出血傾向である播種性血管内凝固症候群（DIC）を伴うことが多い。化学療法を施行すると細胞崩壊によりDICが増悪し、頭蓋内出血を中心とした出血症状で10-30%の割合で早期死亡するため、初期の出血傾向に対するコントロールが臨床的に重要となる。古くから in vivo で ATRA によるある種の癌細胞株の分化が起こることは知られていたが、1988年に中国の Huang らが APL 患者に ATRA を投与し高率に寛解が得られることを報告して以来、世界的に追試が行われ、本邦でもようやくいくつかの施設で臨床応用されるようになった。

われわれの施設も含めた小児癌白血病研究グループ（CCLSG）では1992年から ATRA を用いた APL の治療

プロトコルスタディを行っている。小児の APL 8 例に ATRA が投与され、7 例に完全寛解を得ており、その後 ATRA と化学療法の交互療法にて寛解状態が維持され、良好な成績を認めている。またわれわれの施設では血漿中 ATRA およびその代謝産物の分離測定に成功しており、これらの薬物動態を含め、ATRA 耐性の問題、ATRA の副作用、ATRA 療法の展望、また今後検討されるべき課題等について述べた。

ビオチン依存症

成澤 邦明
東北大学医学部病態代謝学

Biotin Dependency

Kuniaki Narisawa

Department of Biochemical Genetics Tohoku University School of Medicine

ビオチンはプロピオニルCoAカルボキシラーゼ (PCC), メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ (MCC), ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC), アセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC) の4種類のカルボキシラーゼが機能するために必須のビタミンである。従って、ビオチンはこれらのカルボキシラーゼの機能を介して、分岐鎖アミノ酸代謝や、糖新生、脂肪酸合成系に重要な役割を果たしており、生体にとって極めて重要なビタミンである。しかし、重篤なビオチン欠乏は大量の生卵白を摂取した時などでわずかに見られるのみで、一般には軽いビオチン欠乏が乳児期早期の脂漏性皮膚炎の原因となる程度であったことから、医療面でビオチンに関心を持つ人は極めて少なかった。ビオチンが医療面で急に注目されたのは、ビオチン代謝異常症の発見が極めて大きな役割をはたしている。1970年代に、複数のカルボキシラーゼ活性が同時に低下するマルチプルカルボキシラーゼ欠損症 (MCD) が発見され、これがビオチンの大量投与によって著効を見たのである。MCDはその臨床症状より新生児型と遅発型の2型に分類されており、その後の検索から、概ね前者はホロカルボキシラーゼ合成酵素 (HCS) 欠損症¹⁾で、後者はビオチニダーゼ欠損症²⁾であることが明らかにされた。本稿では両ビオチン代謝異常症を通して、生体内でのビオチンの重要性を述べてみたい。

1. ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症

1) 臨床症状と検査所見

生後間もなくから、嘔吐、呼吸困難、嗜眠、筋緊張低下をもって発症し、検査所見では重篤な代謝性ケトアシドーシス、高アンモニア血症、有機酸血症を特徴としている。発症年齢は生後数時間から15ヶ月間と幅があるが、大部分の症例は3ヶ月以前に発症している。初発症状で最もよく見られる症状は多呼吸をはじめとする呼吸障害で、そのほか哺乳不良、嘔吐、嗜眠、筋緊張低下、痙攣がみられ、発疹も特徴的所見である (表1)³⁾。

表1 HCS欠損症の臨床症状と生化学的所見

	初発症状	臨床所見
哺乳困難、嘔吐	2/11	3/11
過呼吸、無呼吸、呼吸困難	6/11	8/11
筋緊張低下	2/11	4/11
痙攣	2/11	4/11
運動失調	0/11	1/11
嗜眠	3/11	3/11
昏睡	1/11	3/11
発達遅滞	1/11	4/11
皮膚症状	3/11	5/11
脱毛	0/11	2/11
代謝性アシドーシス	11/11	11/11
ケトosis, 高乳酸血症	11/11	11/11
高アンモニア血症	6/6	6/6
有機酸尿症	10/10	10/10

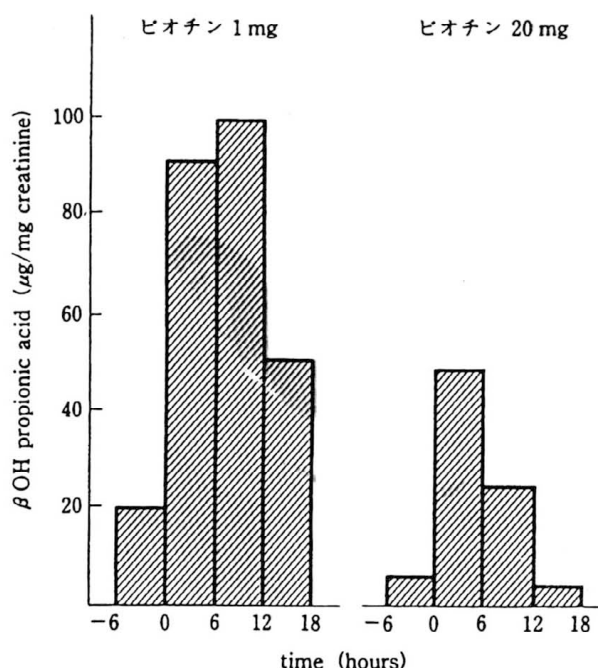


図1 ビオチン投与量によるイソロイシン負荷後の尿中β-ヒドロキシイソバチオン酸量の変化

経過中には発育遅延をきたす。検査所見では重篤な代謝性ケトアシドーシス、高アンモニア血症、有機酸尿を特徴としている。尿中に大量に見られる有機酸はPCC, MCC, PCの活性低下を反映し、3-ヒドロキシプロピオン酸, メチルクエン酸, チグリルグリシン, 3-ヒドロキシイソ吉草酸, 3-メチルクロトニルグリシン, 乳酸などが大量にみいだされる。図1はビオチンの効果をみるためにビオチン1mg投与時と20mg投与時にイソロイシン負荷を行い、尿中の β -ヒドロキシプロピオン酸を測定した結果である⁴⁾。ビオチン20mg投与は1mg投与に比べて明らかに有効であるが、本例ではその効果はなお部分的である。ビオチンへの反応の程度は患者により異なり、重症型ではビオチン60mg/日を投与しても発疹が継続し、時々ケトアシドーシスをきたして補液を必要とするのに対し、軽症例では一日10mgのビオチン投与で全くアシドーシスを起こさない。

2) 病態生理

ホロカルボキシラーゼ合成酵素 (HCS) はカルボキシラーゼのアポ蛋白にビオチンを結合してホロ酵素にする酵素であり、その欠損によって複数のカルボキシラーゼの活性が低下している。実際に患者由来の培養線維芽細胞でPCC, MCC, PC, ACCを測定するといずれの酵素も著明に低下している。

また、尿中の有機酸分析をみても、これらの酵素活性の低下を反映する代謝産物が大量に排泄されている。

アポカルボキシラーゼはそのままでは活性はなく、HCSによって触媒される反応で、ホロカルボキシラーゼになって初めて機能するようになる。従って、生体内のすべてのカルボキシラーゼに関連する代謝系はHCSの活性に依存していることになる。これまで報告されてい

るHCS異常の全てはビオチンに対する親和性の異常 (Kmの異常) によるものであり、ビオチン濃度を増すことによってHCS活性の上昇が望めるものである。患者にみられるビオチン反応性はビオチンの大量投与によってHCS活性が上昇し、それにとまってカルボキシラーゼ活性が上昇するためである。

表2に7症例のKm値, Vmax値⁵⁾および患者由来培養線維芽細胞のPCC活性が正常化するに必要なビオチン濃度をまとめた。Km値はコントロール (15nM) の3~70倍と症例によりかなり異なり、Vmaxも正常の12~36%と幅がある。PCC活性が正常化するに要する培地中のビオチン濃度はKm値, Vmax値と良く相関しており、また臨床的重症度とも関連している。例えば、Km値が正常の70倍と高く、しかもVmaxが正常のわずか12%であった患者AFは37.5 μ mol/lと極めて高いビオチン濃度で培養しても培養線維芽細胞のPCC活性は正常の44%までしか回復しない。この例は臨床的にも極めて重症であり、ビオチンを1日当たり60mgを投与しても、尿中有機酸の排泄増加は相変わらずみられ、皮膚症状も完全には回復していない。一方、Kmが正常のわずか3倍であり、Vmaxが正常の30%を示した患者MCでは培地のビオチン濃度が0.011 μ mol/lですでにPCC活性は正常化している。この患者は臨床的には生後2ヶ月で皮膚症状、8ヶ月にアシドーシスを見た遅発型であり、その後ビオチン投与によって正常に発達している。因みに、ビオチンを1日当たり10mgを経口投与すると血清ビオチン濃度は1.3 μ mol/l位まで上昇すると言われており、この患者のPCC活性が正常化するビオチン濃度をはるかに越えることになる。

表2 培養線維芽細胞のHCSのビオチンに対するKm, VmaxおよびPCC活性が正常化するビオチン濃度

患者	ビオチンKm* (nmol/l)	Vmax* (PCC, pmol/min mg prot.)	PCC活性が正常化する 培地中のビオチン濃度
AF	1062	42	37.5 μ mol/l ^a
NW	718	102	3.8 μ mol/l
JRi	346	119	0.4 μ mol/l
JT	394	124	0.4 μ mol/l
BB	322	70	0.4 μ mol/l
GB	281	95	—
MC	48	96	0.011 μ mol/l
コントロール	15 $\pm$ 3	34.5 $\pm$ 14.5	0.006 μ mol/l

*Burri らのデータ⁵⁾より抜粋、 a. PCCは正常の44%までしか回復せず

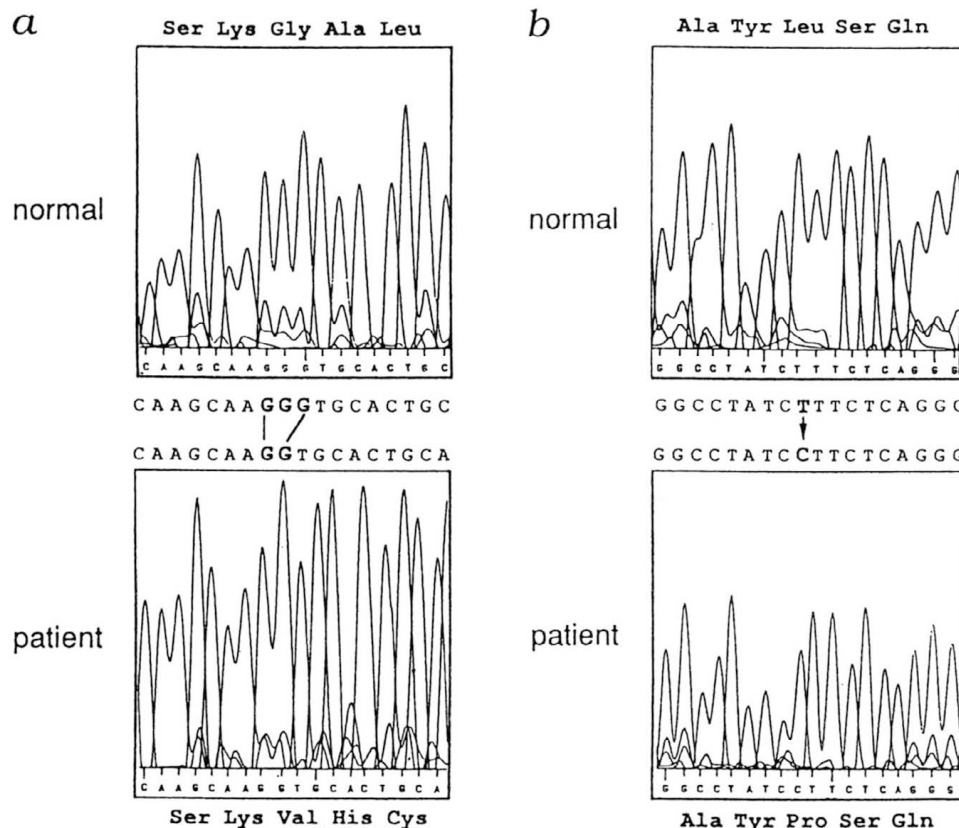


図2 症例1のHSCdNAの塩基配列

a ; 1067番目のGの欠失, b ; T997C変異

3) 患者の遺伝子解析

最近、我々はHSCdNAのクローニングに成功し、患者の遺伝子解析を可能にした⁶⁾。翻訳領域は726のアミノ酸をコードし、その分子量は80759に相当している。

自験例の2例（症例1はビオチン60mg/日を投与しても、時々アシドーシスあり、症例2はビオチン10mg/日でアシドーシスなし）のリンパ芽球 poly(A⁺)RNAを精製し、RT-nested PCR法でcDNAを増幅し、サブクローン後自動蛍光シーケンサーで塩基配列を決定した。図2は症例1の結果であり、cDNAで997番目のTからCへの塩基（T997C）と1067番目のGの欠失（ΔG1067）が認められた⁷⁾。一方、症例2はT997C変異のホモ接合であった。T997C変異は237番目のアミノ酸をロイシンからプロリンに置換するミスセンスで、症例2の臨床症状からビオチンとの親和性を変える変異と思われる。一方、ΔG1067はフレームシフトにより欠失部位の57塩基下流に停止コドンが生ずることから酵素活性は全くないと考えられ、症例1の症状の重さをよく説明している。

4) 日本人における遺伝子診断

表3は血縁関係のない日本人患者の遺伝子変異をまとめたものである。10アレル中T997C変異は5アレルに、

ΔG1067変異は3アレルに見いだされた。日本人HCS欠損症の病因変異の実に80%が両変異によっていることになる⁷⁾。未だ症例数が少ない段階で遺伝子診断の有用性を議論するのは早計であるが、現時点では前述した2つの変異検出法を用いるだけで60%の家系が診断可能であり、すべての家系でどちらかの変異を持っている。HCS欠損症を疑った患者には是非行うべき検査であろう。

5) 出生前診断と出生前治療

出生前診断は培養羊水細胞でカルボキシラーゼの欠損をみることによってなされる⁸⁾。また羊水中の3-ヒドロキシイソ吉草酸やメチルクエン酸を stable isotope dilution法を用いて測定する方法も簡単で迅速な方法として推奨される^{8,9)}。

出生前治療は2例で試みられ、1例は妊娠34週から他の1例は23週目から母親にビオチン10mg/日を経口投与した^{8,10)}。

出生時の患児の血清ビオチンは高く、尿有機酸分析では異常はみられなかった。患児はビオチン治療中はなんら症状をみていない。

表3 日本人HCS欠損症の発症年齢と遺伝子変異

症例	性	発症年齢	HCS 活性 (% of control)	変異
1	女	生後2日	ND	L237P / del G 1067
2	男	スクリーニング	3%	L237P / (-)
3	男	生後1日	ND	L237P / del G 1067
4	女	生後1日	6%	L237P / L237P
5	女	生後2ヶ月	2%	del G 1067 / (-)

2. ビオチニダーゼ欠損症

1) 臨床症状と検査所見

当初はマルチプルカルボキシラーゼ欠損症の遅発型とされていた疾患である。当初は発症年齢は生後1週目から2歳にわたっており、3ヶ月前後が最も多い。初発症状として痙攣、筋緊張低下、運動失調などの神経症状が最も多く、ついで脂漏性湿疹、アトピー性皮膚炎、脱毛、結膜炎などの皮膚症状がみられる(表4)³⁾。時には呼吸障害や発達遅延を伴って発症する。診断時までに見られた症状としては痙攣、筋緊張低下、運動失調、発達遅延などの神経症状、脱毛、発疹、結膜炎、真菌症などの皮膚症状、感覚神経障害による難聴、視神経萎縮を含めた視力障害などである。本症の何人かの患者は真菌症や肺炎などの易感染性があり、種々の免疫機能の異常を呈している¹¹⁾。これらの免疫異常はビオチン投与で改善

する。生化学的検査では約80%以上の患者の症例で特徴的な有機酸尿症がみられ、しばしば代謝性アシドーシス、ケトosis、高アンモニア血症を伴っている。本症が報告された当時は尿中有機酸分析が本症診断の手がかりであったが、有機酸尿症は本症に必発ではなく、尿の有機酸のみの検査では症例の20%は見逃すことになる。難治性脂漏性湿疹のみを呈し、神経症状、有機酸尿症を伴わない部分欠損症も報告されている¹²⁾。

血清中ビオチンの低下がみられ、患者白血球のPCC、MCC、PCの活性はいずれも低下している。しかし、ビオチン含有培地で培養した線維芽細胞のカルボキシラーゼの活性は正常である。尿中有機酸はHCS欠損症にみられるものと同様で、3-ヒドロキシイソ吉草酸、メチルクロトニルグリシン、3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、乳糖などが増加している。

本症の症状発現は主としてビオチン欠乏によると思われる。ビオチン5~20mg/日の経口投与で臨床症状の改善、白血球カルボキシラーゼ活性の正常化、尿中異常有機酸の消失をみる。

2) 病態生理

1983年、Wolfらは本症の一次性障害がビオチニダーゼ欠損にあることを明らかにした²⁾。細胞内でのホロカルボキシラーゼの分解は先ずプロテアーゼでビオシチンあるいはビオチニルペプチドに分解される。ビオチニダーゼはこれからビオチンを遊離する。従って、ビオチニダーゼの欠損はビオチンの再利用障害をきたすとともにビオシチンやビオチニルペプチドの蓄積をみる結果となる。本症の症状発現がビオチン欠乏に起因していることは明らかであるが、ビオチン欠乏をきたす機序はまだ完全には解明されていない。ビオシチンやビオチニルペプチドは容易に腎から排泄されること、加えて遊離ビオチンの排泄増加も見られることなどから、腎からの排泄

表4 ビオチニダーゼ欠損症の臨床症状と生化学的所見

	初発症状	臨床所見
痙攣	24/36	28/38
運動失調	5/36	21/38
筋緊張低下	11/36	33/38
過呼吸、喘鳴、無呼吸	4/36	8/38
発達遅滞	5/36	22/38
難聴	0/36	15/38
視力障害	1/36	19/38
皮膚症状	7/36	22/38
脱毛	8/36	27/38
結膜炎	4/36	19/38
真菌症	0/36	9/38
代謝性アシドーシス	—	30/38
高乳酸血症	—	25/33
高アンモニア血症	—	12/35
有機酸血症	—	31/36

増加が大きな要因と考えられる¹³⁾。遊離ビオチンの腸からの吸収には異常はないが、ビオチニダーゼが食品中の結合ビオチン（肉類，肝，卵黄などは結合型が主）の消化吸収に必要であることが示唆されており¹⁴⁾，結合ビオチンの吸収障害をきたすことも1つの要因と考えられる。

3) 新生児スクリーニングの可能性

乾燥濾紙血液で測定可能なスクリーニング法がWolfらによって開発されている¹⁵⁾。これまでの各国で行われたパイロットスクリーニングの結果を集計すると，約100万人中著明な活性低下（正常活性の9%以下）をみたものは14例であった³⁾。わが国では著明な低下をみる症例はまだ見出されていない。

おわりに

ビオチン依存症としてHCS欠損症とビオチニダーゼ欠損症について概要を述べた。これらの疾患の発見は患者にとって福音であったことはいうまでもないが，ヒトにおけるビオチンの重要性を再認識させ，ビオチン代謝をより明らかにし，その生理的意義をより明確にした点でもその意義は大きい。

文 献

- Burri BJ, Aweetman L and Nyhan WL. Multiple holocarboxylase synthetase: Evidence for the enzyme defect in early infantile biotin-responsive mulatiple carboxylase deficiency. *J Clin Invest* 1981; 68: 1491-1495.
- Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta* 1983; 131: 273-281.
- Wolf B, Heard GS. Disorders of biotin metabolism, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D. ed.: *The Metabolic Basis of Inheited Disease*, Sixth edition, McGRAW-Hill, 1989; pp.2083-2103.
- 成澤邦明. ビオプテリン代謝異常症並びにビオチン代謝異常症に関する研究. *ビタミン*1985; 59: 605-613.
- Burri J, Sweetman L, Nyhan WL. Heterogeneity of holocarboxylase synthetase in patients with biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 326-327.
- Suzuki Y, Aoki Y, Ishida Y, Chiba Y, Iwamatsu A, Kishino T, Niikawa N, Matsubara Y, Narisawa K. Isolation and characterization of mutations in the human holocarboxylase synthetase cDNA. *Nature Genetics* 1994; 8: 122-128.
- Aoki Y, Suzuki Y, Sakamoto O, Li Xue, Takahashi K, Ohtake A, Sakuta R, Yamaguchi S, Ohura T, Miyabayashi S, Narisawa K. Molecular analysis of holocarboxylase synthetase deficiency: a missense mutation and single base deletion are predominant in Japanese patients. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1272: 168-174.
- Packman S, Cowan M, Golbus MS, Caswell NM, Sweetman L, Burri B, Nyhan WL. Prenatal treatment of biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. *Lancet* 1982; i: 1435-1438.
- Jakobs C, Sweetman L, Nyhan WL. Stable isotope dilution analysis of 3-hydroxyisovaleric acid in amniotic fluid: Contribution to the prenatal diagnosis of inherited disorders of leucine catabolism. *J Inher Metab Dis* 1984; 7: 15-20.
- Roth KS, Yang W, Allen L, Saunders M, Gravel RA, Dakshinamurti K. Prenatal administration of biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. *Pediatr Res* 1982; 16: 126-129.
- Cowan MJ, Wara DW, Packman S, Ammann AJ, Yoshino M, Sweetman L, Nyhan WL. Multiple biotin-dependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity. *Lancet* 1972; 2: 115-120.
- Oizumi J, Hayasaka K, Iinuma Y, Odajima Y, Iikura Y. Partial deficiency of biotinidase activity. *J Pediatr* 1987; 110: 818.
- Suormala T, Wick H, Bonjoru JP, Baumgartner. Intestinal absorbtion and reanl excretion of biotin in patients with biotinidase deficiency. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 21-26.
- Wolf B, Heard GS, McVoy JS, Raetz HM. Biotinidase deficiency: The possible role of biotinidase in the processing of dietary protein-bound biotin. *J Inher Metab Dis* 1984; 7(suppl): 121-122.
- Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chem* 1984; 30: 125-127.

ビタミンB₁依存性高乳酸血症の治療

黒田 泰弘, 内藤 悦雄, 伊藤 道徳
徳島大学小児科

はじめに

先天性高乳酸血症は、新生児期あるいは乳幼児期に死亡したり、生存しても精神運動発達遅延、けいれんなど重篤な中枢神経障害をきたす小児の難病である。本症は単一な疾患ではなく、先天的な原因により血中乳酸値が正常範囲を越えて増加する疾患群である。大部分の症例では、その原因が不明であるが、15～20%の症例においてはピルビン酸脱水素酵素 (PDH) 複合体異常とミトコンドリア電子伝達系酵素異常とがほぼ同数ずつ、また糖新生系酵素異常がまれに見出されている (表1)。先天性高乳酸血症の病因に応じて種々の治療法が考案され試みられているが確立された治療法はない。しかし、先天性高乳酸血症の中にはビタミンB₁ (B₁) 大量投与により血中乳酸値の低下および臨床症状の改善がみられるB₁依存型が存在する^{2,3)}。既報告では、B₁は、すでに発症し、後遺症として中枢神経症状をきたした症例に投与され、臨床症状の改善がみられている。したがって、B₁依存性高乳酸血症を早期に発見し、早期にB₁療法を積極的に行えばさらに良い治療効果が十分に期待できる。

表1 培養細胞による先天性高乳酸血症の酵素診断 (1983年～1994年, 徳島大学小児科)

先天性高乳酸血症	260 例
PDH複合体異常症	20 例
ミトコンドリア電子伝達系酵素異常症	17 例
ミトコンドリア酵素複合欠損症	1 例
ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症	3 例

ビタミンB₁依存性高乳酸血症とピルビン酸脱水素酵素複合体

B₁大量療法に反応するB₁依存性高乳酸血症の発症メカニズムとして少なくとも次の2つが考えられる。1つはPDHの補酵素である活性型B₁、チアミンピロリン酸 (TPP) に対する親和性が低下する場合、あるいはPDH蛋白質が不安定である場合、もう1つは、チアミンの腸管吸収過程あるいは吸収されたチアミンのTPPへの活性化過程に何等かの異常がある場合である。後者の場合、B₁欠乏症状がみられ、PDHの活性低下以外にB₁酵素であ

る α -ケトグルタル酸脱水素酵素、分岐ケト酸脱水素酵素などの活性低下もきたすので乳酸以外にそれぞれの酵素が関与する代謝経路の中間代謝産物の蓄積がみられる。先天性高乳酸血症と診断される症例の大部分は乳酸、ピルビン酸以外の中間代謝産物の体内蓄積はみられない。したがって、B₁依存性高乳酸血症の発症にはPDH複合体の異常がかかわっている可能性が大きい。

B₁大量療法 (100～1,200mg/日) により血中および髄液中乳酸が低下し、臨床症状の改善がみられたB₁依存性高乳酸血症12例の末梢血リンパ球にEBウイルスを感染させて株化した培養リンパ球あるいは培養皮膚線維芽細胞を用いてPDHの異常について検討した⁴⁻⁶⁾ (表2)。

表2 ビタミンB₁依存性高乳酸血症12例の臨床的特徴

1	Age of onset	0D-5Y
2	Psychomotor retardation	9/12
3	Acidosis	8/12
4	Dyspnea/Apnea	7/12
5	Hypotonia	5/12
6	Leigh disease on CT/MRI	5/12
7	Seizures	2/12
8	Ataxia	2/12
9	Response to thiamine administration	
	— Clinical improvement	12/12
	— Reduction of blood/CSF lactate	12/12

まず、培養細胞のPDH複合体活性を反応液中のTPP濃度を変化させて測定した。12例中6例のPDH複合体活性はいずれのTPP濃度でも正常を示した。しかし、12例中残りの6例のPDH複合体活性は、生理的濃度である 10^{-4} mM TPP存在下では正常対照に比して有意に低下しており、TPP濃度が増加するにつれて指数関数的に著明に増加した (図1)。この結果からこの6例は、PDH複合体のTPPに対する親和性が低下したB₁依存性PDH複合体異常症であり、本症は比較的多いことが判明した。PDH複合体のTPPに対する親和性が低下していた6例においてはB₁大量療法の有効性が理解できる。一方、PDH複合体活性が正常であった6例でもB₁が臨床的に有効であったことは、B₁がPDH複合体の安定化など補酵素以外の作用を発揮したことを示唆している。

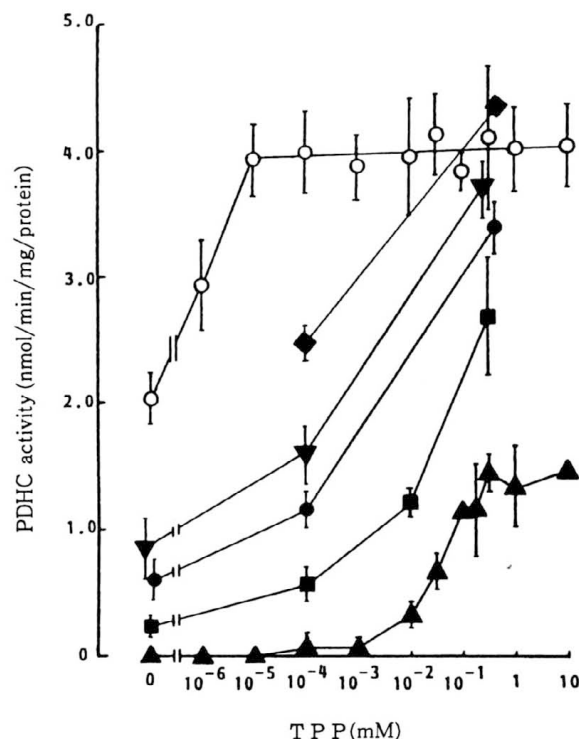


図1 培養リンパ球ピルビン酸脱水素酵素複合体活性（ジクロロ酢酸活性化活性）のチアミンピロリン酸濃度変化に伴う変動

TPPに対する親和性低下の程度は症例により異なり、 10^{-4} mM TPP存在下ではPDH複合体活性がほとんどみられない症例から正常対照の50%を示す症例までみられた（図1）。また、 B_1 依存性PDH複合体異常症6例中4例は 0.4 mM TPP存在下でPDH複合体活性はほぼ正常値を示した。6例はすでに中枢神経症状を有していたので 10^{-4} mM TPP存在下でのPDH複合体活性と臨床的重症度との間には明らかな相関はみられなかった。しかし、 10^{-4} mM TPP存在下でのPDH複合体活性が高い症例ほど早期治療による臨床的効果がえられることが推測される。また、 B_1 依存性PDH複合体異常症を見逃さないためには低濃度（ 10^{-4} mM）TPP存在下でのPDH複合体活性測定が不可欠である⁷⁾。

ビタミン B_1 依存性ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症と遺伝子変異

PDH複合体は、PDHの他にリポ酸アセチルトランスフェラーゼなど5つの蛋白質からなる酵素複合体である。さらに、PDHは α -サブユニット（ $E_1\alpha$ ）2個と β -サブユニット（ $E_1\beta$ ）2個とからなる4量体である。補酵素であるTPPの結合部位とPDH複合体活性を調節しているリン酸化-脱リン酸化部位とはともに $E_1\alpha$ に存在す

る。TPPに対する親和性が低下した B_1 依存性PDH複合体異常症6例からえた培養細胞の $E_1\alpha$ 蛋白質をウエスタンブロット法で分析した。 $E_1\alpha$ 蛋白質の量および大きさは正常対照とほぼ同じであった。ついで、6例中4例の培養細胞から抽出した全RNAを用いてPCR法により増幅した $E_1\alpha$ cDNAをプラスミッドベクターに組み込みクローニングした後、ジデオキシ法により $E_1\alpha$ cDNAの塩基配列を決定した。 B_1 依存性PDH複合体異常症の4例では、 B_1 非依存性PDH複合体異常症の多くの症例で欠失、挿入、および点変異が検出される $E_1\alpha$ cDNAのエクソン10および11ではなく、エクソン3と8とに点変異のみが見出された⁴⁻⁶⁾（図2）。その点変異部位はいずれも $E_1\alpha$ 蛋白質のTPP結合部位とは異なっているので、その点変異により $E_1\alpha$ 蛋白質の立体構造が変化してTPPに対する親和性が低下したものと推測される。 B_1 依存性PDH複合体異常症の多くの症例ではPDH複合体の残存活性がかなりみられることを考えるとこれらの症例でみられる $E_1\alpha$ 遺伝子変異が $E_1\alpha$ 蛋白質の機能発現に与える影響は比較的軽度と思われる。このように同一遺伝子であっても遺伝子変異の種類によって病因蛋白質の機能障害度が異なり、疾患の重症度が決定されるものと考えられる。

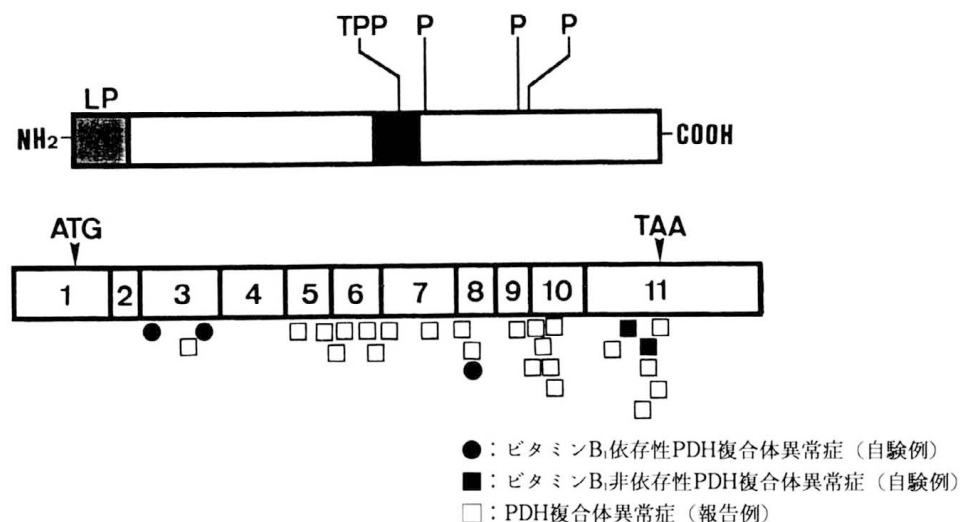


図2 ピルビン酸脱水素酵素α-サブユニット遺伝子変異

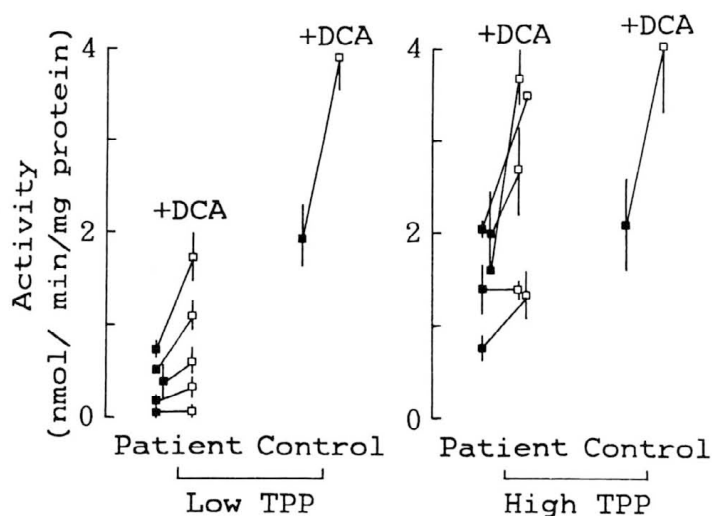
Patient：ビタミンB₁依存性PDH複合体異常症

図3 培養細胞ピルビン酸脱水素酵素複合体活性に及ぼすジクロル酢酸ナトリウムとチアミンピロリン酸の影響

ジクロル酢酸ナトリウムと培養細胞ピルビン酸脱水素酵素複合体の活性化

ジクロル酢酸（DCA）ナトリウムはPDHキナーゼを阻害することによってE₁_sの脱リン酸化を促進してPDH複合体を活性化する薬剤である。正常対照からえた培養細胞のPDH複合体活性はDCAナトリウムとの培養により低濃度（10⁻⁴mM）TPP存在下でも、高濃度（0.4mM）TPP存在下でも約2倍に活性化され、ほぼ同じ値を示した⁴⁻⁶（図3）。一方、TPPに対する親和性が低下したB₁依存性PDH複合体異常症の培養細胞PDH複

合体活性は、低濃度TPP存在下に比して高濃度TPP存在下では約3倍高い値を示した。さらにDCAナトリウムとの培養と高濃度TPPの存在とで最大活性を示した（図3）。このようにB₁依存性PDH異常症のPDH複合体活性は、高濃度TPP単独より高濃度TPPとDCAナトリウムとの作用により最大活性がえられる。したがって、PDH複合体活性が正常なB₁依存性高乳酸血症も、B₁依存性PDH複合体異常症も乳酸性アシドーシスおよび組織のエネルギー不足を是正するためにはB₁とDCAナトリウムとの併用療法が効果的であろう。

先天性高乳酸血症とビタミンB₁・ジクロル酢酸ナトリウム併用療法

B₁・DCAナトリウム併用療法は、次の根拠に基づいて先天性高乳酸血症児に試みる価値がある。1) DCAナトリウムは先天性高乳酸血症児のPDH複合体を活性化して血中のみならず髄液中乳酸レベルをも低下させる^{1,8)}。また、DCAナトリウム投与により臨床症状が改善される先天性高乳酸血症児例が報告されている⁹⁻¹²⁾。しかし、動物実験では、DCAナトリウムの長期間投与によりB₁欠乏をきたすことが報告されている⁹⁾。2) 前述したようにB₁依存性PDH複合体異常症の培養細胞PDH複合体活性は、高濃度TPPとDCAナトリウムとの作用により最大活性を示す。そこで、B₁・DCAナトリウム併用療法をB₁非依存性PDH複合体異常症1例と電子伝達系複合体I異常を伴うMELASの2例とに試み、臨床症状の改善がみられた^{13,14)}。DCAナトリウムは、最初50mg/kg体重を12時間毎に経口投与した後、血中乳酸値およびDCA値を指標にして漸減・維持した。

症例1(図4)は、精神運動発達遅滞、小頭症、點頭てんかんを伴うPDH複合体異常症の1歳女児例である。DCAナトリウム単独投与によってけいれん発作は著明に減少したが消失するには至らなかった。B₁(10mg/日)を併用することによってけいれん発作は1年以上

にわたって消失し、脳波上でもてんかん性異常波が消失した。また、精神機能の発達もみられる。

症例2は、MELASの4歳男児例で乳児期より精神運動発達遅滞、難治性けいれん発作がみられ、全身状態が進行性に悪化した。DCAナトリウム投与によりB₁(250mg/日)、抗けいれん剤等でコントロールできなかったけいれん発作の頻度が減少し、投与1カ月後にはほぼ消失し、全身状態も著明に改善した。1年を経過した現在でもこの状態が維持され、毎日、リハビリ施設に通っている。

症例3は、MELASの9歳男児例で症例2の兄である。臨床的に症例2より軽症である。5歳頃より頭痛、腹痛、片麻痺が反復出現し、9歳時卒中様発作をきたした。B₁(250mg/日)、抗けいれん剤等の投与でコントロールできず反復出現していた頭痛、腹痛等がDCAナトリウムの追加投与によりほとんど消失し、卒中発作もみられず、毎日、普通学校に元気に通学している。

また、この他にはDCAナトリウム投与が有効であったMELASの自験例があり、B₁依存性PDH複合体異常症へのB₁・DCAナトリウム投与の有効性も報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。

動物実験ではDCAナトリウムの長期間大量投与によるニューロパシー、白内障の発症、発癌などが報告され

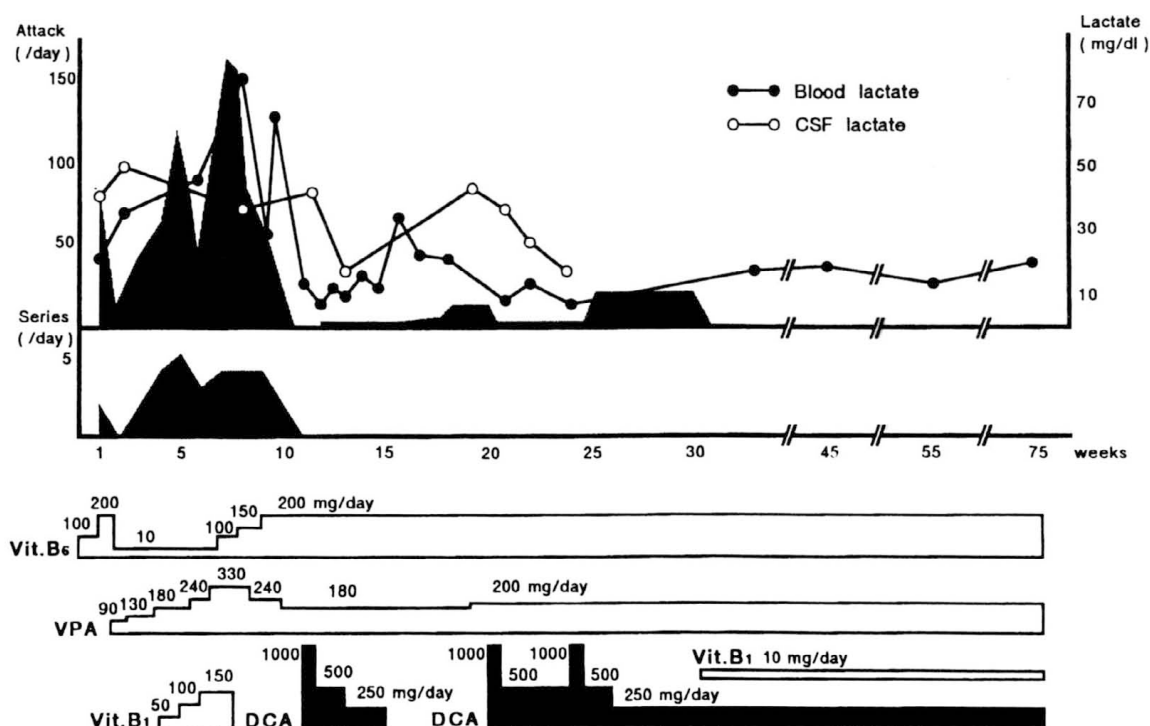


図4 ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症におけるビタミンB₁・ジクロル酢酸ナトリウム併用療法の臨床経過

ている^{9,18)}。また、ヒトへのDCAナトリウムの長期間投与による可逆的なニューロパチーが報告されている⁹⁾。したがって、DCAナトリウムの長期大量投与は慎重でなければならない。しかし、確立された治療法がなく、病状が進行性のB₁依存性PDH異常症を含む先天性高乳酸血症の治療においては患者・家族の同意をえてB₁・DCAナトリウム併用療法を短期間(約1カ月間)行い、臨床効果がなければ投与を中止し、効果があれば血中および髄液中の乳酸およびDCA値、および臨床症状を参考にしてDCAナトリウム投与を必要最小限に維持するのが合理的であろう。

まとめ

B₁・DCAナトリウム併用療法はB₁依存性高乳酸血症の治療法としても有望であろう。

文 献

- 1) 黒田泰弘, 内藤悦雄: 高乳酸血症—新しい分野と治療への対応—. 小林登, 総監修. 新小児医学大系 年刊版, 小児医学の進歩, '91 B. 東京: 中山書店, 1191: 227-240.
- 2) Duran M, Wadman SK. Thiamine-responsive inborn errors of metabolism. *J Inherited Metab Dis* 1985; 80: 70-75.
- 3) Bakker HD, Scholte HR, Luyt-Houwen IEM, et al. Neonatal cardiomyopathy and lactic acidosis responsive to thiamine. *J Inherited Metab Dis* 1991; 14: 75-79.
- 4) Naito E, Ito M, Takeda E, Yokota I, Yoshijima S, Kuroda Y: Molecular analysis of abnormal pyruvate dehydrogenase in a patient with thiamine-responsive congenital lactic acidemia. *Pediatr Res* 1994; 36: 340-346.
- 5) 内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎・他: ビタミンB₁反応性高乳酸血症2例におけるピルビン酸脱水素酵素の多機能異常と遺伝子変異. *日児誌* 1993; 97: 2232-2239.
- 6) Kuroda Y, Naito E, Ito M, Yokota I, Matsuda J. Biochemical and molecular basis of thiamine-responsive congenital lactic acidemia. Abstract, Second International Congress on Vitamins and Biofactors in Life Science (ICVB), 1995, San Diego.
- 7) 内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 松田純子, 黒田泰弘. 見逃されやすいビタミンB₁反応性ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症の酵素診断法に関する研究. *日児誌* 1995; 99: 915-919.
- 8) Kuroda Y, Ito M, Toshima K, et al. Treatment of chronic congenital lactic acidosis by oral administration of dichloroacetate. *J Inher Metab Dis* 1986; 9: 244-252.
- 9) Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism* 1989; 38: 1124-1144.
- 10) Burlina AB, Milanese O, Biban P, et al. Beneficial effect of sodium dichloroacetate in muscle cytochrome C oxidase deficiency. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 537-541.
- 11) Toth PP, El-Shanti H, Eivins S, et al. Transient improvement of congenital lactic acidosis in a male infant with pyruvate decarboxylase deficiency treated with dichloroacetate. *J Pediatr* 1993; 123: 427-430.
- 12) Elpeleg ON, Ruitenbeek W, Jakobs C, Barash V, De Vivo DC, Amir N. Congenital Lacticacidemia caused by lipoamide dehydrogenase deficiency with favorable outcome. *J Pediatr* 1995; 126: 72-74.
- 13) 黒田泰弘, 伊藤道徳, 内藤悦雄・他. ジクロロ酸ナトリウム(DCA)・ビタミンB₁(B₁)併用療法は先天性高乳酸血症の第1選択治療法として適当か. 脳の発達 1995; 27: S154.
- 14) 黒田泰弘, 内藤悦雄, 伊藤道徳・他. 先天性高乳酸血症の第1選択治療法としてのビタミンB₁・ジクロロ酢酸ナトリウム併用療法. 日本先天代謝異常学会雑誌 1995; 11: 98.
- 15) Naito E, Kuroda Y, Toshima K, Ito M, et al. Effect of sodium dichloroacetate on human pyruvate metabolism. *Brain Dev(Tokyo)* 1989; 11: 195-197.
- 16) Saijo T, Naito E, Ito M, et al. Therapeutic effect of sodium dichloroacetate on visual and auditory hallucinations in a patient with MELAS. *Neuropediatrics* 1991; 22: 116-117.
- 17) 梶田光春, 鬼頭正夫, 前原光夫, 他. ピルビン酸脱水素酵素活性化障害による高乳酸血症の酵素化学的検討. 日本先天代謝異常学会雑誌 1988; 4: 57.

活性型ビタミンDによる治療の最新情報

田中 弘之, 清野 佳紀

岡山大学小児科

活性型ビタミンDとして 1α -hydroxyvitamin D_3 が臨床の場に登場して約20年近く経過した。その間、活性型ビタミンDの持つ新しい作用として分化誘導作用が明らかとなり、新しい適用分野が広がってくるとともに、カルシウム上昇作用は弱く、分化誘導作用の強い新規の誘導体の開発や従来非活性型と考えられてきた代謝産物のユニークな活性が解明されつつある。我々は、ヒト低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病 (XLH) のモデル動物であるHypマウスを用い、より理想的な治療法を開発を行ってきた。本シンポジウムではこの研究結果を中心に活性型ビタミンDによる今後の治療の可能性について述べる。

24, 25-dihydroxyvitamin D_3 ($24, 25(OH)_2D_3$) は従来非活性型の代謝産物であるとされていた。しかし、その反面血中には活性型である $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D_3 ($1, 25(OH)_2D_3$) の1,000倍存在し、何らかの生理作用が考えられていた。我々はHypマウスに $24, 25(OH)_2D_3$ の超大量投与を行い、ビタミンD受容体に同等に結合しうる量の $1, 25(OH)_2D_3$ よりも良好に骨病変を治癒せしめることをみいだした。このことは $24, 25(OH)_2D_3$ は、 $1, 25(OH)_2D_3$ のような著しい骨吸収促進用に乏しい反面、骨形成には、 $1, 25(OH)_2D_3$ と同様の作用を有するためと考えられる。

同様に、新しく開発された誘導体もHypの有用な治療薬となりうる。ED-71は血中のビタミンD結合蛋白に強い親和性を示し、血中半減期のながい誘導体である。Hypにおいては本誘導体は $1, 25(OH)_2D_3$ より強い骨塩増加作用を示した。長い半減期が骨形成に対し有効に働くものと考えられる。

これらのほか、 $1, 25$ -lactone, 24 -oxa-calcitriol の作用機構についても触れるとともに、慢性腎不全における活性型ビタミンDによる治療についても述べる。

治療薬としてのビタミンE

玉井 浩, 美濃 真
大阪医科大学小児科

Therapeutic use of vitamin E
Hiroshi Tamai, Makoto Mino
Osaka Medical College

ビタミンEの生理作用として抗不妊作用, 生体膜安定化作用が知られていたが, 近年は, その抗酸化活性により, 生体内で生ずる活性酸素やフリーラジカルの傷害から生体を防御するのに役だっているとして注目されている。特にビタミンEは β -カロチンとともに膜に存在する数少ない抗酸化性脂溶性ビタミンであり, しかも β -カロチンよりはるかに多く存在している。また, 最近, 活性酸素, フリーラジカルが発癌, 老化, 虚血性心疾患などと関係することが示唆されるようになってからは, そのヒトへの投与は, 欠乏症の補充だけでなく, 治療薬としての位置づけが与えられはじめている。

I ビタミンEの構造と存在部位

α , β , γ , δ -tocopherolおよび α , β , γ , δ -tocotrienolの8種類の同族体が存在するが, 生体内で重要なのは α -tocopherolであり, 以下ビタミンEとは α -tocopherolを指すものとする(図1)。ビタミンEは図2に示すように, 生体膜脂質2重層のなかで連鎖停止型のフリーラジカル消去作用を示し, 自らはビタミンEラジカルとなる。これは膜外に存在するビタミンCやGSH, NADPなどとsynergisticに反応してビタミンEラジカルは再びビタミンEに再生される。しかし, 生体内では水溶性抗酸化剤が消費された後あるいは少し遅れて, ビタミンEは酸化されて脂質過酸化が進行する。

II 生体サンプルでのビタミンEの抗酸化能

新生児期はビタミンE欠乏状態にあるとされていたが, これは主として血清値で判定していた。これは新生児の低脂質血症のためであり, 血清中脂質量あたりのビタミンE値で比べてみると, 新生児期はけって欠乏はしていないことになる。しかし, 実際には, 新生児の赤血球のビタミンE(以下Eと略)値は低値を示していないにもかかわらず, Eの生物学的活性を表す赤血球の過酸化水素溶液率をみると新生児では亢進しているものが多い。この現象の説明のために, 次のような研究を行った¹⁾。

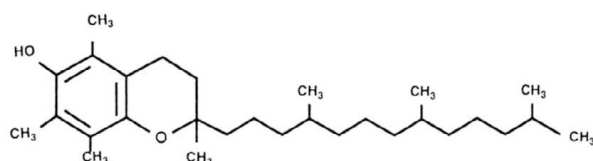


図1 α -Tocopherol

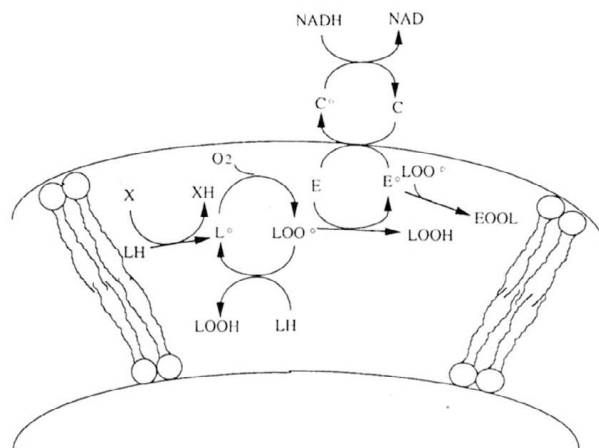


図2

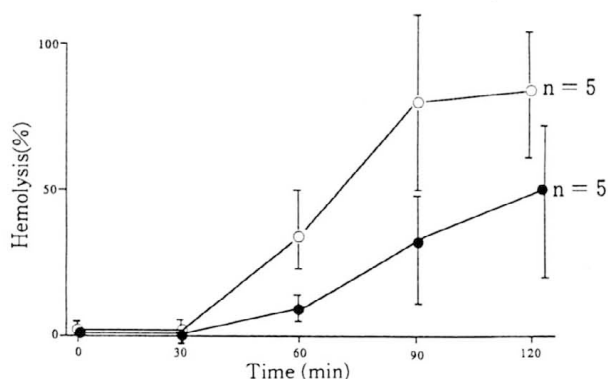
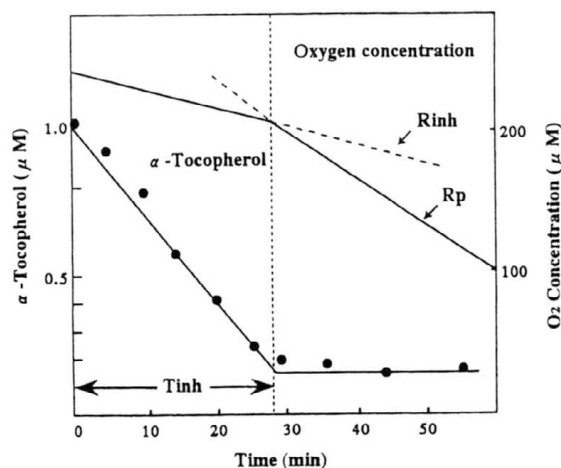


図3 Hemolysis of Neonatal and Adult RBC by AAPH

(Miyake M., et al., Free Rad. Res. Comms., 15:41-50, 1991)

表1 Tocopherol Content and the Peroxidizability in the RBC Ghosts

	Cord (n = 10)	Maternal (n = 7)	Adult (n = 11)
Tocopherol ($\mu\text{mol/L}$)			
Total	1.67 $\pm$ 0.47	1.37 $\pm$ 0.26	1.67 $\pm$ 0.18
alpha	1.54 $\pm$ 0.47	1.25 $\pm$ 0.23	1.49 $\pm$ 0.17
gamma	0.13 $\pm$ 0.13	0.12 $\pm$ 0.04	0.18 $\pm$ 0.04
$t_{\text{inh}} \times 10^3$ (sec)	2.02 $\pm$ 0.54	1.93 $\pm$ 0.39	2.09 $\pm$ 0.49
R_{inh} (10^{-9} mol/L/sec)	27.7 $\pm$ 7.1	24.6 $\pm$ 6.6	24.7 $\pm$ 4.4
R_p (10^{-9} mol/L/sec)	56.6 $\pm$ 7.1*	49.9 $\pm$ 8.9	46.9 $\pm$ 7.1
KCL	27.5 $\pm$ 3.5*	24.2 $\pm$ 4.3	22.7 $\pm$ 3.7

M $\pm$ SD, * $p < 0.05$ (vs. adult)図4 O₂ consumption of RBC ghosts

(Miyake M., et al., Free Rad. Res. Comms., 15:41-50, 1991)

- a) 新生児および成人赤血球のAAPHによる溶血率 (図3)

一定速度定量的にペルオキシラジカルを発生する。

2,2'-azobis(2-amidinopropane)dihydrochloride (AAPH) に対する新生児および成人赤血球の被酸化性を溶血率として検討した。すると、新生児赤血球は成人に比較し、明らかに被酸化性は亢進していた。

- b) 赤血球膜ゴーストにおける酸素吸収

図4は赤血球膜にEが存在している間は膜ゴーストの酸化は抑制されており、T_{inh}は酸化抑制剤であるEの膜濃度を表している。その後、急速に酸素吸収が促進をはじめた後の傾きR_pは酸化される基質(不飽和度, active hydrogen)を表している。すると、表1に示すごとく、臍帯血では、T_{inh}、E量には成人血と有意差はないものの、R_pは有意に大きく、膜の被酸化性は亢進していると考えられる。すなわち、新生児赤血球の溶血率亢進はこの高度不飽和度の含量の多いことによると考えられる。

Ⅲ 新生児期の疾患におけるビタミンE

- a) 未熟児網膜症 (Retinopathy of Prematurity, ROP)

表2に示すごとく、未熟児を4群に分け、Eおよびブラシーボを投与しROPの発症をみると、表3のようにある群ではたしかに発症は抑制されている²⁾が、これを支持しないデータもあり、いまだ結論はでない。

- b) 頭蓋内出血 (Intracranial Hemorrhage, ICH)

表4には、1,000 g以下の未熟児でICHに対するEの効果をみたものである。体重別に2群に分け、Eとブラシーボを投与している。すると、表5に示すように750 g以下の群において有意にICHを抑制している³⁾。しかし、これに関しても、相反するデータも見られている。

- c) 気管支肺異形成症 (Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)

高酸素や強制的人工換気療法を行った未熟児に発症し、酸素障害としての慢性肺疾患を成立させていると思われるが、Eが確実に有効であるというわけではない。

Ⅳ 成人病におけるビタミンEの役割

Rimmらは、医療関係者を対象に食事からのE摂取量や投与した量と虚血性心疾患との関係を報告した(表6)⁴⁾。摂取E量が多いと虚血性心疾患のリスクは減少していることが示された(表7)。

これらは欠乏症に対する補充ではなく、治療薬としてのEの役割を示している。

また、近年、LDLの修飾と動脈硬化の成立機序に関する仮説がSteinbergにより提唱された⁵⁾。動脈内皮下に浸出したLDLは、ここで酸化修飾を受け、マクロファージに取り込まれて泡沫化していき、平滑筋の増殖を促進し、動脈壁の肥厚、内腔の狭窄が進行していく。このLDLの酸化は抗酸化剤であるプロブコールがin vitroでよく抑制し、高コレステロール血症のモデル動物であるWHHLウサギでも動脈硬化の進展が抑制されている。EもLDLの酸化を抑制することにより有効にLDLの酸化を抑制するものと考えられている。

表2 Effect of Vitamin E on Retinopathy of Prematurity

Mean serum vitamin E levels (mg/dl)

	Entry to study	Study day 1	Study day 2	Study days 1-7
Placebo				
<1000 g (n=41)	0.56 ± 0.23	0.58 ± 0.21	0.73 ± 0.39	0.72 ± 0.23
1001-1250 g (n=77)	0.54 ± 0.21	0.71 ± 0.38	0.76 ± 0.59	0.80 ± 0.41
1251-1500 g (n=98)	0.59 ± 0.29	0.70 ± 0.35	0.87 ± 0.49	0.89 ± 0.40
>1500 g (n=168)	0.59 ± 0.28	0.68 ± 0.30	0.79 ± 0.42	0.82 ± 0.33
Vitamin E				
<1000 g (n=43)	0.64 ± .28	3.33 ± .160	4.75 ± 2.26	4.62 ± 1.59
1001-1250 g (n=74)	0.54 ± 0.24	3.56 ± 1.78	5.01 ± 2.40	4.91 ± 1.83
1251-1500 g (n=91)	0.54 ± 0.27	3.44 ± 1.70	5.90 ± 3.19	5.40 ± 1.97
>1500 g (n=162)	0.59 ± 0.26	3.38 ± 1.84	5.47 ± 3.00	5.16 ± 1.95

Free *dl*- α -tocopherol, 50 mg/ml, was used for both oral and parenteral dosage forms.

(Johnson, L. et al., J. Pediatrics, 114; 827-838, 1989)

表3 Effect of Vitamin E on Retinopathy of Prematurity

	No. of infants from all BW group				No. of infants with BW $\leq$ 1500 g			
	Enrolled days 0 - 5		Enrolled days 0 - 1		Enrolled days 0 - 5		Enrolled days 0 - 1	
	P	E	P	E	P	E	P	E
No ROP	261	271	181	187	107	13	71	85
Yes ROP	124	99	83	59	109	95	76	56
% ROP	32	27	31	24	51	46	52	40
Chi-square	p=0.01		p=0.06		p>0.10		p=0.04	
Log Reg	p=0.003		p=0.005		p=0.035		p=0.06	
Cumulative prediction (%)	R=67.2		R=66.4		R=60.3		R=58.1	

(Johnson, L. et al., J. Pediatrics, 114; 827-838, 1989)

表4 Effect of Vitamin E on Intracranial Hemorrhage in Neonates of 1000 Grams or Less

Clinical Parameters

	501-750 g		751-1000 g	
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo
Birth Weight (g)	649±70	643±70	865±70	873±79
Gestational age (W)	25±1	25±2	27±1	27±1
Apgar (median)				
1 min	4	2	3	3
5 min	6	6	6	6

Neonates were randomized to receive either placebo or vitamin E (*dl*- α -tocopherol) i.m., in four doses at 15, 10, 10, and 10 mg/kg on days 1, 2, 4, and 6 of life, respectively.

(Fish, W.H. et al., Pediatrics, 85; 578-584, 1990)

表5 Total and Severe Intracranial Hemorrhage(ICH)

	Treatment	Placebo
All ICH		
501 - 750 g	7 / 24 (29%)*	15 / 25 (60%)
751 - 1000 g	17 / 44 (39%)	20 / 44 (45%)
All neonates	24 / 68 (35%)	35 / 69 (51%)
Severe ICH		
501 - 750 g	1 / 24 (4%)*	8 / 25 (32%)
751 - 1000 g	10 / 44 (39%)	11 / 44 (45%)
All neonates	11 / 68 (35%)	19 / 69 (51%)

* p<0.05

(Fish, W.H. et al., Pediatrics, 85; 578-584, 1990)

表6 Relative Risk of Coronary Heart Disease

Variable	Quintile Group for Dietary Intake				
	1	2	3	4	5
Dietary vitamin E (IU/day)	1.6 - 6.9	7.0 - 8.1	8.2 - 9.3	9.4 - 11.0	11.1
Coronary heart disease					
no. of cases	79	89	90	79	56
No. of person-years	17,617	16,560	15,605	14,569	12,591
Relative risk	1.0	1.10	1.17	0.97	0.79
Supplemental vitamin E					
Coronary heart disease					
no. of cases	406	120	40	17	84
No. of person-years	79,699	26,197	9,607	5,677	18,700
Relative risk	1.0	0.85	0.78	0.54	0.70

(Rimm, E.B. et al., N. Engl. J. Med. 328; 1450-1456, 1993)

表7 Relative Risk of Coronary Heart Disease

Variable	Quintile Group					p value
	1	2	3	4	5	
Vitamin E -						
median intake (IU/day)	6.4	8.5	11.2	25.2	419	
Coronary disease -						
no. of cases	155	140	130	127	115	
Relative risk						
Age-adjusted	1.0	0.88	0.77	0.74	0.59	0.001
Multivariate	1.0	0.90	0.82	0.77	0.64	0.003
Carotene -						
median intake (IU/day)	3969	6019	8114	11653	19034	
Coronary disease -						
no. of cases	124	135	146	141	121	
Relative risk						
Age-adjusted	1.0	0.92	0.96	0.89	0.71	0.02
Multivariate	1.0	0.93	0.93	0.87	0.71	0.02

(Rimm, E.B. et al., N. Engl. J. Med. 328; 1450-1456, 1993)

表8 α -Tocopherol and Obesity

Tocopherol concentrations in the grade of obesity

Obesity grade (%)	N	Age (y)	α -Tocopherol concentration			
			Buccal cells (ng/mg)	RBCs (μ g/dl)	Plasma (μ g/ml)	α -Toc/T. lipids (μ g/mg)
19 or less	27	9.5 $\pm$ 1.5	47 $\pm$ 26	206 $\pm$ 19	670 $\pm$ 176	1.6 $\pm$ 0.3
20 - 29	19	9.5 $\pm$ 1.5	51 $\pm$ 35	209 $\pm$ 22	796 $\pm$ 190	1.8 $\pm$ 0.3
30 - 39	19	9.4 $\pm$ 2.3	41 $\pm$ 30	208 $\pm$ 35	836 $\pm$ 201*	1.8 $\pm$ 0.4
40 or more	17	9.5 $\pm$ 2.4	32 $\pm$ 10**	189 $\pm$ 24*	868 $\pm$ 155**	1.7 $\pm$ 0.3

Values are M $\pm$ SD, *p<0.05, **p<0.01 vs the 19% or less group

(Yokota, K. et al., J. Nutr. Sci. Vitaminol. 36: 365-375, 1990)

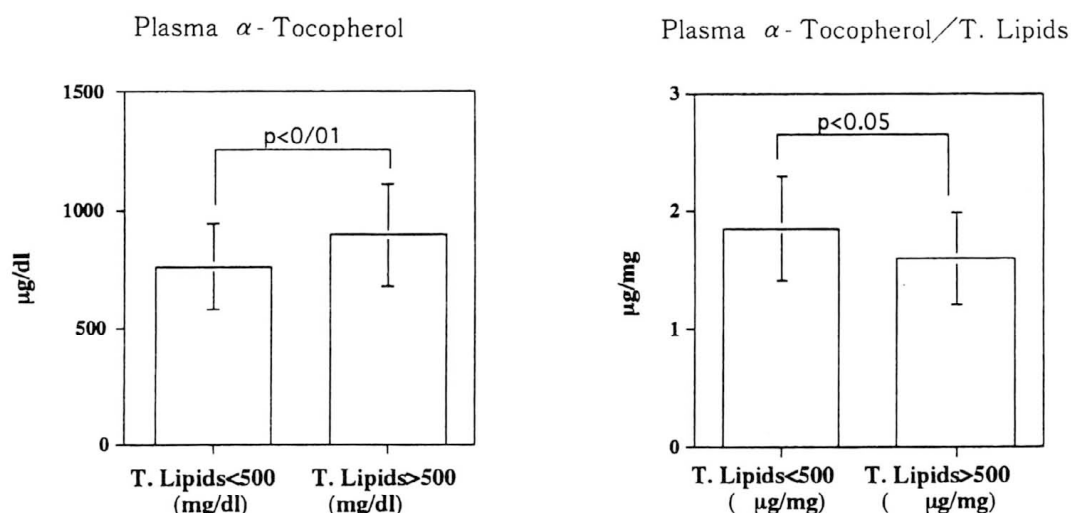
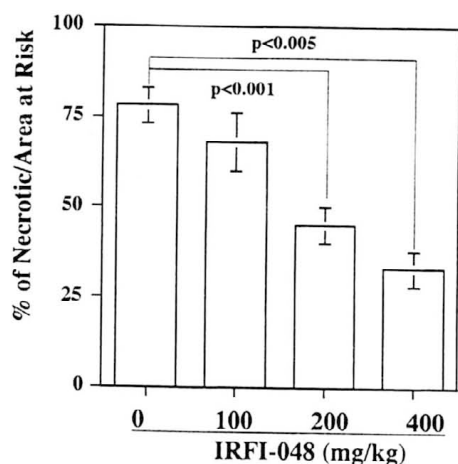
図5 α -Tocopherol in the grade of plasma lipids

図6 Calculated percentage of infarct size

Campo, G.M., et al., Free Radical Biol. Med., 16:427-435, 1994)

V 肥満におけるビタミンE

肥満が高度になると、血漿中ではE量は増加するが、反対に赤血球や頬粘膜中のE量は低下する。そのため、これら高度肥満児では被酸化性は亢進しているものと考えられる。表8には肥満度とEの関係を示している⁶⁾。肥満児の血漿Eを血中脂質量で割った値でみると高脂血症を示す児では低値を示し、血中での栄養状態はよくないと考えられた(図5)。

VI 新しい治療の試み

Campoらは、Eの誘導体を使い、ラットの実験的心肌梗塞が抑制されることを示し(図6)⁷⁾、抗酸化活性を応用した新たな治療法が開発されている。

VII 文 献

- 1) Miyake K, Miki M, Yasuda H, Ogihara T, Mino M. Vitamin E and the peroxidizability of erythro-

- cyte membranes in neonates. Free Rad Res Comms 1991 ; 15 : 41-50.
- 2) Johnson L, Quinn G.E, Abbasi S, et al. Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: A controlled clinical trial. J Pediatr 1989 ; 114 : 827-838.
 - 3) Fish W.H, Cohen M, Franzek D, Williams J.M, Lemons J.A. Effect of intramuscular vitamin E on mortality and intracranial hemorrhage in neonates of 1000 grams or less. Pediatrics 1990 ; 85 : 578-584.
 - 4) Rimm E.B, Stampher M.J, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz G.A, Willett W.C. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. N Engl J Med 1993 ; 328 : 1450-1456.
 - 5) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T.E, Khoo J.C, Witztum J.L. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989 ; 320 : 915-924.
 - 6) Yokota K, Tamai H, Mino M. Clinical evaluation of alpha-tocopherol in buccal mucosal cells of children. J Nutr Sci Vitaminol 1990 ; 36 : 365-375.
 - 7) Giuseppe M. Campo, Squadrito F, Ioculano M, et al. Reduction of myocardial infarct size in rat by IRFI-048, a selective analogue of vitamin E. Free Radical Biol Med 1994 ; 16 : 427-435.

治療薬としてのビタミンK

— 最近の話題 —

宮川 隆之, 白幡 聡

産業医科大学小児科学教室

Vitamin K as a drug — Current topics —

Takayuki Miyakawa, Akira Shirahata

Department of Pediatrics, school of medicine, University of Occupational and Environmental Health

はじめに

1929年Henrik Damにより発見されたビタミンK（以下VK）は、その名称がKoagulationの頭文字に由来することからもわかるように止血に必要なビタミンとして理解されている。しかし、後述するごとくVKは血液凝固を抑制する因子の合成にも関与することが明らかにされており、特殊な状況下ではVKの投与が出血を助長させる可能性も考えられる。そこでVKに対するVK依存性蛋白の反応態度の差異を含めて治療薬としてのVKに関する最近の話題について我々の研究結果を中心に報告する。

1. VK製剤投与後の血中および肝組織中VK含量

VKは化学合成されたものを含めると多くの同族体があるが、自然界で産生されるのはVK₁とVK₂である。経口的に摂取されたVK₁とVK₂は、胆汁酸と唾液の存在下に小腸下部から吸収されて、VK依存性蛋白の産生に関与する。VK₁は2-メチル-1,4-ナフトキノン環の3位にフィチル側鎖がついたもので一般名でフィロキノンと呼ばれている。一方、VK₂は2-メチル-1,4-ナフトキノン環の3位にイソプレニル基がついたもので、1か

ら15個の多数の同族体が見いだされており、保有しているイソプレニル基の数（n）をつけてメナキノン-n（MK-n）と呼ばれている（図1）¹⁾。我が国ではVK₁製剤とMK-4を製剤化したVK₂製剤が市販されているが、VKの薬物代謝については、感度の高い測定法が確立されていなかったため、これまで十分に明らかにされていなかった。我々は、高速液体クロマトグラフィーと蛍光分光光度計を組み合わせることによりVK同族体を個別にしかも、高感度で測定する方法を開発した。そこで本法を用いてVK₂製剤経口投与（ケイソーシロップ1mg/kg）後のVK₂の血中濃度の変動を検討したところ、成人

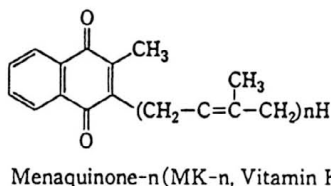
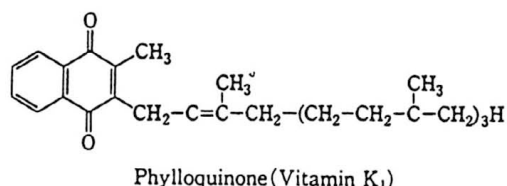
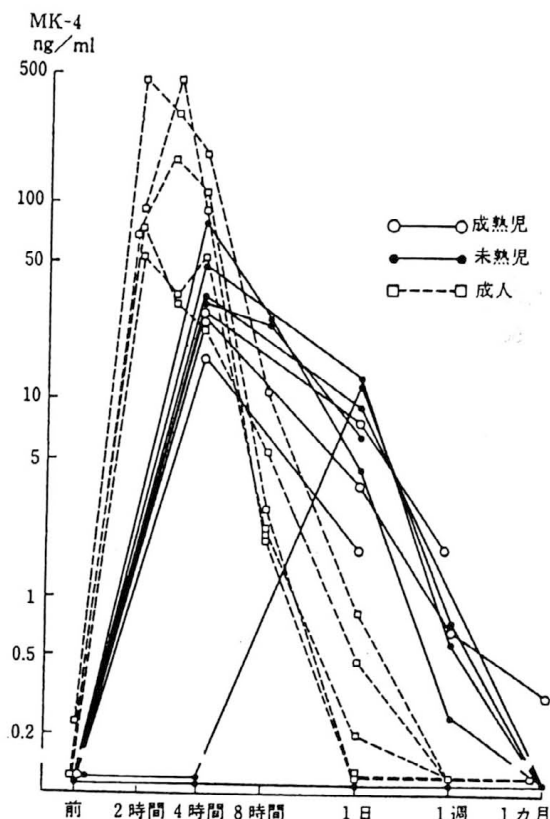


図1 ビタミンK及びKの構造

図2 ビタミンK₂(MK-4)製剤投与前後の血清MK-4濃度の変動

の場合、経口投与2-3時間後にピーク濃度に達したのち急速に減少し、24時間後には全例が1 ng/ml以下まで低下した。一方、新生児では吸収が悪く最高血中濃度が成人と比べ低いものの、全経過を通して測定感度以下であった1例以外は、1週間後でもVK₂は検出され、成人と比べて血中へは長時間残存した(図2)²⁾。しかし、血中濃度の推移、特に成人での血中濃度の推移からはVK

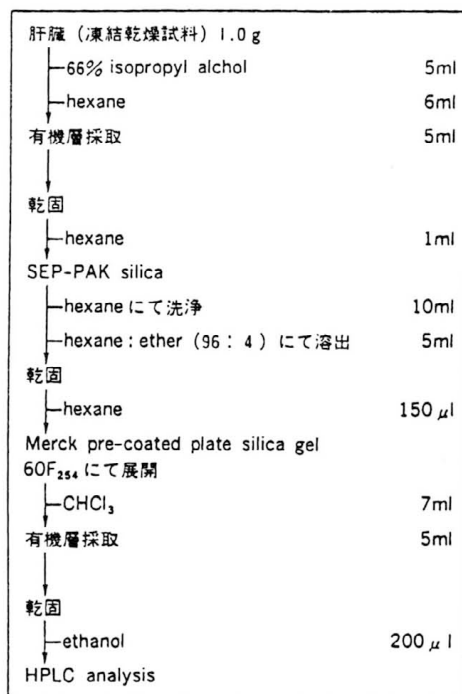


図3 肝組織中のビタミンK含量測定法

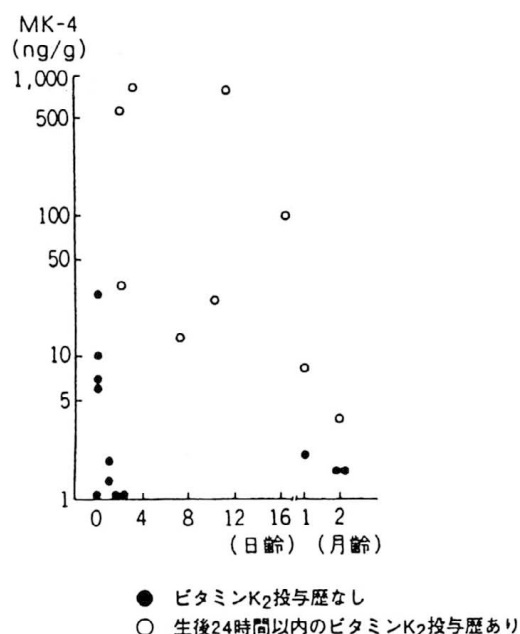


図4 新生児および幼若乳児の肝組織中のビタミンK₂(MK-4)含量

製剤の効果が長期間続くことの説明ができず、我々は投与されたVK₂が、VK依存性凝固因子産生のある肝臓に滞留し利用される可能性を考え、敗血症や重症呼吸障害により死亡した新生児の肝組織中のVK₂(MK-4)濃度をHirauchiらが開発した方法(図3)³⁾を用いて測定した。これらの新生児のうち、closed circleで示した8例はいずれもVK製剤を静脈内投与されなかったか、投与される前に死亡した症例である。一方、open circleは出生時にVK製剤を静脈内投与されていた症例である。この結果から、肝組織中には少なくとも10日間以上VK₂(MK-4)が高濃度に残存していることが確認された(図4)³⁾。

2. VK製剤投与に対するVK依存性蛋白の反応態度の差異

VK依存性蛋白には第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ、Ⅹ因子という凝固因子だけでなく、プロテインC、プロテインSという凝固制御因子や骨の石灰化調節因子であるオステオカルシン(BGP)などがある(図5)⁴⁾。もし、VK投与によりプロテインCとプロテインSの産生が優先的に進むと出血症状がかえって増悪する可能性があるが、VK欠乏症の患者にVK製剤を投与したときに、VK依存性蛋白がどのような反応を示すかは明らかでなかった。そこで我々は、VK製剤(経口シロップ)投与後のこれらの蛋白の反応態度を検討したところ、BGPが最も早く増加し、次に第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子の活性を総合的に反映するヘパラスチンテストが上昇したが、少なくとも1週間はプロテインC活性の有意な上昇は見られなかった(図6)⁵⁾。この結果は、VKを止血剤として考えたときには都合の良い成績であった。

3. ハイリスク新生児の一次性出血症に対するVK製剤投与効果

厚生省研究班により提唱されたVK欠乏性出血症の予防対策指針にあるVK経口製剤の予防投与がほぼ定着し、その結果合併症を持たない新生児および乳児のVK欠乏性出血症は激減した。しかし、未熟児およびハイリスク新生児の一次性出血症(VK依存性凝固因子欠乏症)ではVK製剤の投与に対する反応がよい症例と反応が悪い症例がある。図7及び図8は、ハイリスク新生児のうち、ヘパラスチンテスト値とトロンボテスト値がともに低値を示した症例を対象に、VK₂製剤を投与した前後のヘパラスチンテスト値と第Ⅶ因子活性を測定した我々の成績である⁶⁾。

VK₂製剤投与前にプロトロンビンの前駆蛋白であるPIVKA-IIが陽性であった群と陰性であった群を比較し

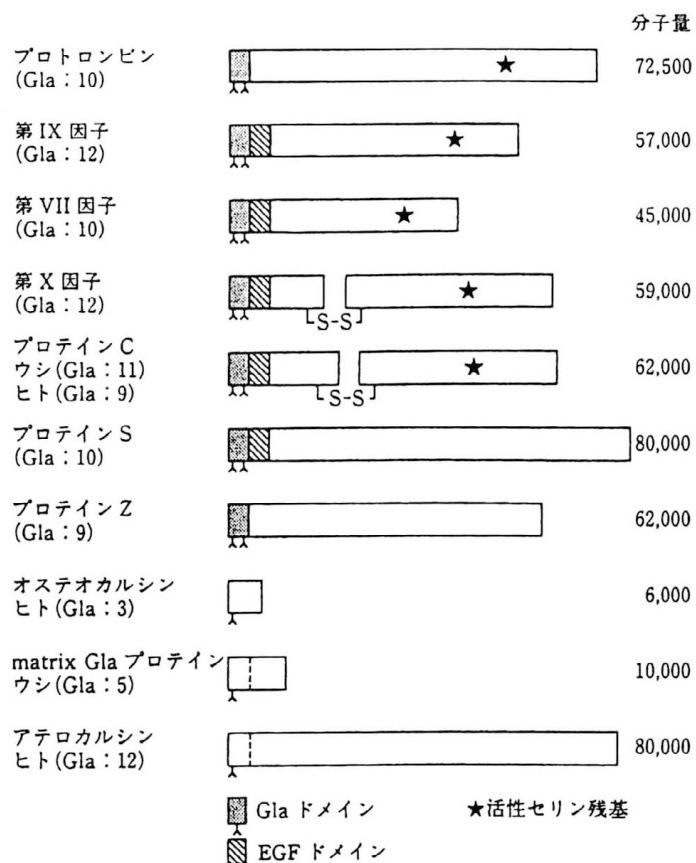


図5 主要なビタミンK依存性タンパク質の構造

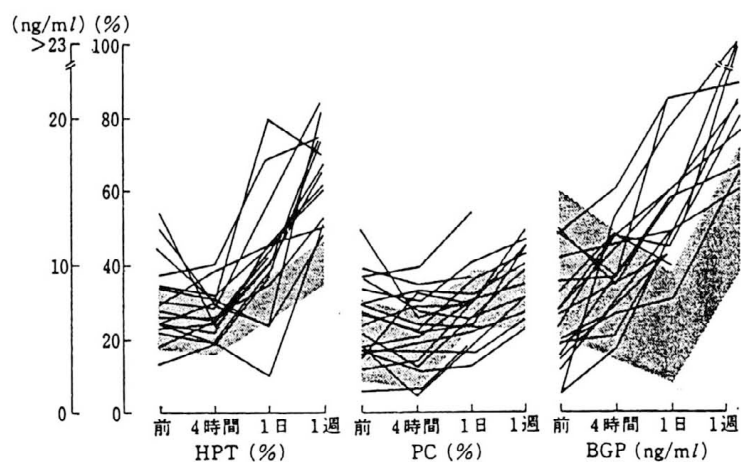


図6 新生児に対するビタミンK₂(MK-4)シロップ1mg/kg投与前後のヘパラスチンテスト値(HPT)、プロテインC活性(PC)および血清オステオカルシン値(BGP)の変動

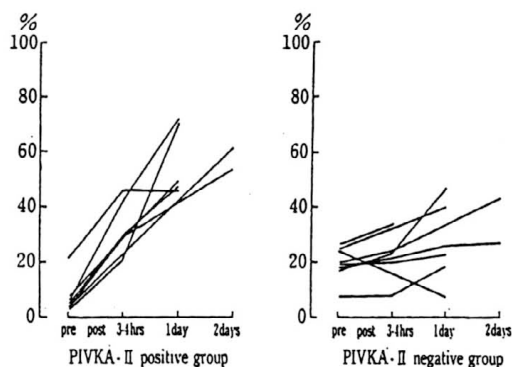


図7 PIVKA-II 陽性群及び陰性群におけるビタミンK₂ 1 mg/kg 静脈内投与前後のヘパプラスチンテスト値の変動

てみると、陽性群はVKに対する反応が良いが、陰性群はVKに対する反応が悪く、ハイリスク新生児の一次性出血症では、必ずしもVK製剤の投与が有効ではない。

4. ハイリスク新生児のVK依存性凝固因子欠乏症に対するVK製剤の予防・治療法

すでに報告した成績から、ハイリスク新生児のVK依存性凝固因子欠乏症に対するVK製剤の予防・治療方法は、正常成熟児とは別に考える必要があるが、これまでハイリスク新生児に対するVK製剤の予防・治療方法、特にVK製剤の投与方法についてはマニュアルが示されていなかった。そこで、1995年2月に新生児医療連絡会に参加している150施設を対象に、まずハイリスク児に対するVK製剤投与の実態についてアンケートを行ったところ、未熟児およびハイリスク新生児でのVK製剤投与経路は静脈内投与が最も多かったが、その投与時期、投与回数、投与量は施設間で大きな差があった。副作用については、1施設からショックの報告が1例あった。また、1993年と1994年の2年間に36施設において122例

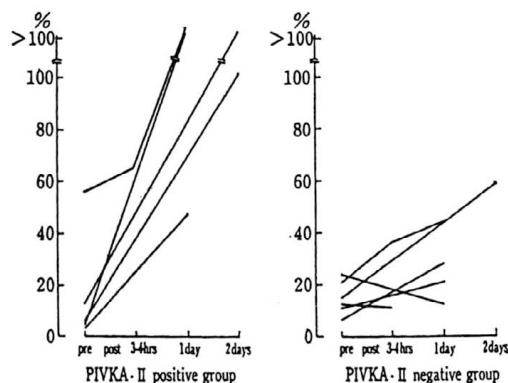


図8 PIVKA-II 陽性群及び陰性群におけるビタミンK₂ 1 mg/静脈内投与前後の第Ⅶ因子活性値の変動

以上の新生児VK欠乏性出血症（表）と8例の乳児VK欠乏性出血症が経験されていた⁷⁾。今後これらの症例の背景をさらに詳しく調査することにより、未熟児やハイリスク新生児に対するVK製剤の至適投与法を確立する必要がある。

5. レシチン含有VK製剤の新生児領域における有用性

VK製剤の副作用については、注射剤の溶解補助剤であるHCO-60によると考えられるショック死亡例が平成2年までに全国で14例も報告されている。最近、HCO-60のかわりに精製ダイズレシチンを溶解補助剤として用いたケイツーN製剤が開発されたので、新生児VK欠乏症に投与したところ、従来の製剤とまったく変わらない良好な成績を示した。したがって副作用の観点からみると、ケイツーN製剤の投与が望ましい。一方、シロップ製剤の導入時に危惧された高浸透圧性による壊死性腸炎は現在まで報告されていない。

6. ま と め

1. VK₂経口投与24時間後に血中VK₂濃度が低下するにもかかわらずVK製剤の効果が長時間持続する理由は、肝組織中に高濃度のVK₂が滞留するためと考えられた。
2. VK₂製剤経口投与後のVK依存性蛋白の反応態度をみたところ、血清オステオカルシンが最も早く上昇し、次に血液凝固因子が上昇した。凝固制御因子であるプロテインCとプロテインSは少なくとも1週間は上昇がみられず、止血剤としてみたとき都合のよい成績であった。
3. ハイリスク新生児にVK製剤を投与したところ、反応がよい症例と反応が悪い症例があった。

表 新生児ビタミンK欠乏性出血症の症例数

症例数	施設数	合計症例数
0	90	0
1	10	10
2	0	0
3	6	18
4	4	16
5	6	30
6	1	6
7	0	0
8	0	0
9	0	0
10	1	10
11	0	0
12	1	12
20	1	20
不明	1	?
合計	121	122 以上

4. 新生児医療連絡会に参加している施設を中心にアンケート調査を行ったところ、ハイリスク新生児に対するVK製剤の投与方法は施設間で大きな差があった。また、1993年と1994年の2年間に122例以上の新生児VK欠乏性出血症と8例の乳児VK欠乏性出血症が報告された。
5. 副作用の観点からみると、ケイツーN製剤の投与が望ましい。シロップ剤による壊死性腸炎は現在まで報告されていない。

文 献

- 1) 小松啓子, 萱嶋成美, 有吉宣明, 白幡聡. 脂溶性ビタミン 脂溶性ビタミンの測定法 ビタミンK. 日本臨床 1993; 51: 972-951.
- 2) 白幡聡. ビタミンKのトピックス. 小児医学 1988; 21: 813-833.
- 3) 白幡聡, 有吉宣明, 小松啓子, 萱嶋成美. 新生児および幼若乳児のビタミンKの生体内動態. 第4回ビタミンK機能セミナー 1988; 39-50.
- 4) 五十嵐脩. 脂溶性ビタミン 生物活性—最近の知見を中心に— ビタミンK. 日本臨床 1993; 51: 910-918.
- 5) 白幡聡. ビタミンK欠乏性出血症にいかに対処するか —現時点での考え方—. 小児科 1987; 28: 941-949.
- 6) 白幡聡, 中村外士雄, 朝倉昭雄, 椎木みどり. High risk infantの一次出血症に対するVitamin Kの効果 — Vitamin Kの投与効果の予測に対するPIVKA-II測定の有用性. 医学のあゆみ 1983; 127: 735-736.
- 7) 白幡聡, 有吉宣明, 白川嘉継. 未熟児・新生児へのビタミンK投与の現状 —全国調査成績—. 日本産婦新生児血液学会誌 1995; 5: 67-73.

シンポジウム II

は じ め に

大西 鐘壽

香川医科大学小児科

小児殊に胎児・新生児の主な医原性疾患を思いつくままに原因物質、発生機序と共に年代順に列記したものがこの表(略)です。残念なことに最近になっても新しい医原性疾患が跡を断っておりません。胎児 warfarin 症候群, 胎児 hydantoin 症候群, 胎児 alcohol 症候群といったヒトにおいて奇形や癌の原因となった主な物質をリストアップして頭文字を取って並べてみました。それが What is valproate? となります。1961年の thalidomide に始まり、最近になってもニキビの薬としてアメリカで発売された retinoic acid による奇形が発生しております。このような悲劇が教訓になって developmental pharmacology という学問が発生したことは皆様よくご存じのことと思います。

developmental pharmacology は吸収、分布、生体内変化、概日リズム、または chronopharmacology、排泄に分けられますが、その各ステップにおいて発達的变化が認められ、従って developmental pharmacology は非常に重要で複雑な developmental biology を基盤として成立していることとなります。

これらのステップの内最も複雑な生体内変化、即ち biotransformation について少し述べてみたいと思います。in vivo 即ち小児に投与した薬物の pharmacokinetics の成績とヒトの肝臓を用いて in vitro で種々の薬物に対する phase I と phase II の biotransformation について我々が今迄に検討した成績を要約したものがこの図(略)です。

簡潔に表したものは次の図(略)のようになります。UDP-glucuronyltransferase によるグルクロン酸抱合能の発達は極めて特徴的で、各発達年齢における活性のばらつきは殆ど認められていません。しかし、cytochrome P-450 による diazepam の水酸化や脱メチル化反応の活性は各発達年齢において非常にばらつきが大きいことがわかります。その理由は表(略)に示すごとく cytochrome P-450 の isozyme は極めて多岐にわたって存在し、基質特異性が非常に低いことが挙げられます。その上表に示すごとく遺伝的な heterogeneity が大であることによると

思います。その極限の形が pharmacogenetics による疾患に相当します。例えば、抗うつ剤の一種である nortriptyline は、「望ましい薬効」を得るために通常の人では1日当りの投与量として常用量は40mgと能書には記載されていますが、この薬物の代謝の主として関与して cytochrome P-450 の isozyme である CYP II D6 の完全欠損では10mg、部分欠損では10-40mg、逆に遺伝子発現が高まっていると考えられる例では500mg以上と常用量の10倍以上が必要となります。

以上のような生物学的背景が存在するので、新薬開発の段階で小児を対象とすると莫大な費用がかかり採算が取れないので、結果として小児の薬物療法は製薬会社から見捨てられ therapeutic orphan 扱いとなってしまいました。その上小児疾患の種類が多く、しかも個々の疾患の頻度が低いので、小児疾患の治療薬は orphan drug になりやすいことは皆様痛い程思い知らされているところです。上述しました背景の延長線上に今回シンポジウム II は位置付けられると思います。

以上でシンポジウム II のまえがきとさせていただきます。
なお紙面の関係で図表は割愛いたしました。

ジクロロ酢酸ナトリウムが有効であった先天性高乳酸血症の1例

澤田 好伴¹⁾, 川脇 寿¹⁾, 村田 良輔¹⁾, 伊藤 道徳²⁾, 内藤 悦雄²⁾, 黒田 泰弘²⁾

大阪市立総合医療センター小児内科¹⁾

徳島大学医学部小児科²⁾

Treatment of Hyperlactatemia with Sodium Dichloroacetate in a Patient with Congenital Lactic Acidemia

Yoshitomo Sawada¹⁾, Hisashi Kawawaki¹⁾, Ryosuke Murata¹⁾, Michinori Ito²⁾, Etsuo Naito²⁾, Yasuhiro Kuroda²⁾

Childrens' Medical Center, Osaka City General Hospital¹⁾

Department of Pediatrics, Tokushima University²⁾

緒 言

ジクロロ酢酸ナトリウムは、正式に薬剤として認可されているものではないが、それまであまり有効な治療法のなかった高乳酸血症の治療薬として、近年注目を集めている。しかし、副作用等の点で使用を躊躇している場合も多いと思われる。

今回、我々は、先天性高乳酸血症の児にジクロロ酢酸ナトリウムを投与したところ、副作用の出現をみ、後に血中、髄液中濃度が高すぎたことが判明したため一旦中止し、より少量で再開し、その後はコントロールし得ている1女児例を経験したので報告する。

症 例

症 例：H.K.(平成6年3月4日生)生後5ヵ月、女
妊娠分娩：在胎40週、出生体重2,638g

アプガー9点(1分)、自然頭位分娩

家 族 歴：父29歳、母29歳、兄2歳、血族結婚なし

主 訴：未定頻、未追視、けいれん

身体所見：身長65.5cm (Mean)

体重9,415g (+2.2 SD)

頭囲38.8cm (-2.0 SD)

現 病 歴：生後5ヵ月、上記主訴にて当院外来受診。血中乳酸53.5mg/dl、血中ピルビン酸3.8mg/dlと高値を認めたため、精査目的で入院。

入院時の主要検査結果を表1に示した。髄液乳酸36.0mg/dl、髄液ピルビン酸3.7mg/dlと、髄液中も乳酸の高値を認めた。血清アミノ酸分析は正常で、尿有機酸分析では、乳酸の高値以外、異常所見は認められなかった。頭部MRI(図1)で著明な脳萎縮を、脳波(図2)では高振幅徐波や棘波を認めた。

本患児は、乳酸/ピルビン酸比正常で、空腹時の低血糖がなく、培養リンパ球ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)活性(表2)も正常であったことなどから、



図1 H.K. 生後6ヵ月

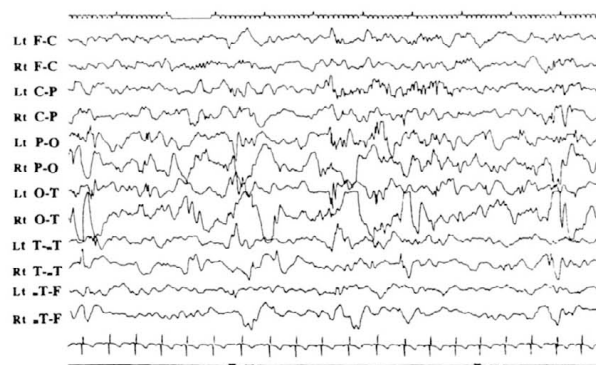


図2 H.K. 生後6ヵ月 脳波

原因不明の先天性高乳酸血症の範疇に入ると考えられた。生後7ヵ月からビタミンB₁投与を開始し、血中、髄液中乳酸値をみていった。特に髄液中乳酸値は、脳内の状態を反映し、良い指標になると考えられている。しかし、投与前の髄液乳酸値36.0mg/dlが、投与1ヵ月後でも32.4mg/dlとあまり低下せず、臨床症状の改善もみられなかったため、生後8ヵ月からジクロロ酢酸ナトリウムの併用を開始した。

表1

WBC 9260 /mm ³	血液乳酸 44.4 mg/dl
Hb 12.6g/dl	血液ビルビン酸 4.5 mg/dl
Plt 39.9×10 ⁴ /mm ³	髄液乳酸 36.0 mg/dl
CRP 0.64 mg/dl	髄液ビルビン酸 3.7 mg/dl
AST 21 IU/l	血液ガス
ALT 12 IU/l	pH 7.461
LDH 258 IU/l	pO ₂ 112.7 mmHg
CK 47 IU/l	pCO ₂ 30.1 mmHg
TP 5.9g/dl	BE -2.0
BUN 4.1mg/dl	SAT 98.5%
Cre 0.2 mg/dl	血清アミノ酸分析 異常なし
BS 94 mg/dl	尿有機酸分析 異常なし
Na 141 mEq/l	
K 4.6 mEq/l	
Cl 106 mEq/l	
尿酸 4.4mg/dl	
NH ₃ 54mg/dl	

表2

	PDHC活性 (nmol/min/mg prot.)		
	0.4mM TPP 存在下		1×10 ⁻⁴ mM TPP 存在下
	Native	DCA-Activated	DCA-Activated
患児 (H.K.)	3.03	4.85	4.90
コントロール	2.09±0.62	4.07±0.68	3.90±0.34

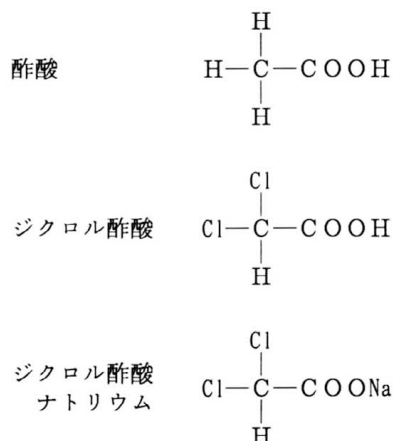


図3

図3にジクロル酢酸ナトリウム関連物質の構造式を示した。ジクロル酢酸は、酢酸の水素原子3つのうち、2つが塩素原子に置換した形の分子で、塩素に置換されることにより酸性度が強くなり、酢酸の約3,000倍の酸性度を示す。なお、通常「ジクロル酢酸を投与」と書かれていても、実際に患者さんに投与するのは、ジクロル酢酸（液体）ではなく、ジクロル酢酸ナトリウム（固体）であり、よく混同するので注意が必要である。ジクロル酢酸ナトリウムは、薬剤として認可されていないので、家族の承諾を得て、試薬（東京化成）をそのまま服用さ

せた。この粉末は吸湿性が強く保存には注意が必要である。本症例では、母親が、ビニール袋にジクロル酢酸ナトリウム2～3包とシリカゲル剤数個を入れ密封し、これを、シリカゲル剤を多数入れた空缶の中に入れて保存することで解決してくれた。

図4に乳酸代謝の簡略化したマップを示した。また、図5に、ジクロル酢酸ナトリウムの主な作用機序を示した。ジクロル酢酸ナトリウムはビルビン酸脱水素酵素（PDH）キナーゼを阻害するが、このPDHキナーゼはPDHCをinactiveにする働きがある。このためジクロル酢酸ナトリウムは結果的にPDHCを活性化することになる。PDHCが活性化されると、ビルビン酸からアセチルCoAへの流れがスムーズになり、貯留していた乳酸が、乳酸脱水素酵素（LDH）の働きで、ビルビン酸の方へ向かい、代謝回転を良くすることで、乳酸、ビルビン酸値が低下してくると考えられている⁵⁾。ジクロル酢酸ナトリウムの副作用⁶⁾については表3に示した。

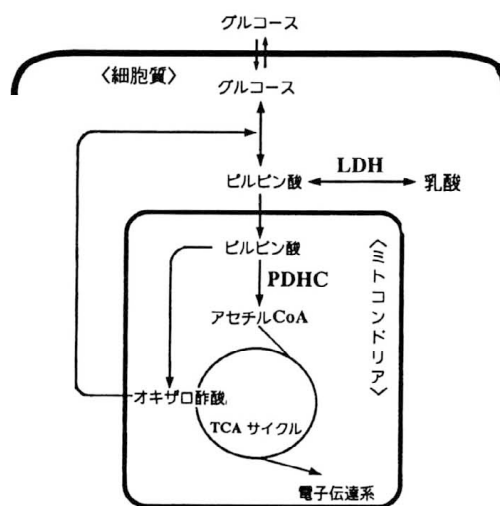


図4

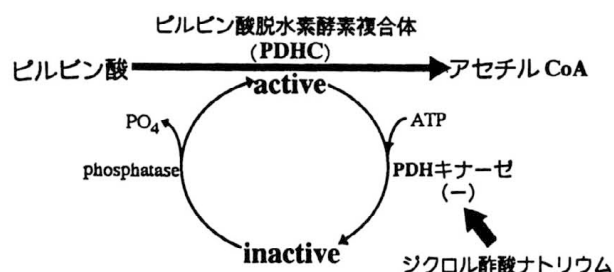


図5

図6に患児の経過を示した。ジクロル酢酸ナトリウムは、初日は100mg/kg/日を投与し、以後半量にした。開始

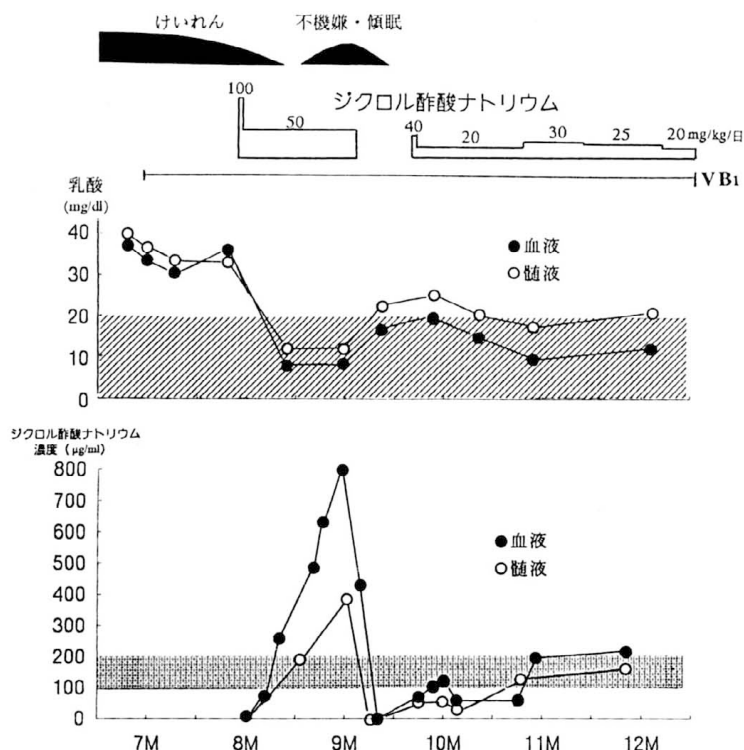


図6

表3

肝機能障害 ビタミンB ₁ 欠乏 多発性神経炎 食欲不振 体重減少
--

後1週間で、血液、髄液とも乳酸値が10mg/dl前後まで低下し、けいれんも消失した。しかし、投与約1カ月後から、不機嫌、傾眠が出現し、どうしても原因がわからなかった。後になって、この時のジクロロ酢酸ナトリウムの血中濃度が798.7 μ g/ml、髄液中濃度が321.8 μ g/mlまで上昇していた（適正濃度は血中、髄液中とも100~200 μ g/mlと考えられ、図中に斜線で示した）ことが判明したため、すぐに薬剤を中止した。中止3週間後、血中、髄液中ジクロロ酢酸ナトリウム濃度がゼロになったのを確認後、再開した。今度は、初日は40mg/kg/日を投与し、以後半量にした。その後は、血中、髄液中乳酸値が20mg/dl以下で、かつ、ジクロロ酢酸ナトリウムの濃度も適正になるよう、投与量を小刻みに調節した。なお、ジクロロ酢酸ナトリウムは常に分2で投与した。現在、ジクロロ酢酸ナトリウム約20mg/kg/日の投与で、乳酸値は、血中、髄液中とも、ほぼ20mg/dl以下に保たれており、臨床的にも、けいれんの消失、活動性の上昇な

ど改善がみられている。

考 案

現在、先天性高乳酸血症の中で原因が明らかにされている症例は半分以上であり、その中ではPDHC欠損症やミトコンドリア電子伝達系の酵素異常症が最も多く、その他に糖新生系の代謝異常などが挙げられる¹⁾。原因不明が多い理由としては、乳酸代謝に関与する酵素は、組織特異性があり、酵素活性を測定した検体（培養リンパ球、皮膚線維芽細胞など）では代謝異常が発現していないために酵素診断できない可能性があること²⁾、特にPDHCの α サブユニット(E1 α)はX染色体の上に存在するので、E1 α 遺伝子変異によるPDHC欠損症の女児例では、診断に用いる組織によって変異遺伝子の発現度が異なるために、酵素活性の測定だけでは誤診する可能性があること^{3,4)}、未知の酵素異常症が存在する可能性があることなどが挙げられる。

先天性高乳酸血症の治療として、ビタミンB₁単独で効果のある例も存在するが、単独では効果のみられない場合、最近、ジクロロ酢酸ナトリウムの投与が推奨されている。従来、ジクロロ酢酸ナトリウムは、投与量の指標があまりなく、そのため、副作用が出現すると中止してしまうことが多かった。今回の我々のケースでも、血中、髄液中乳酸値が正常化したにもかかわらず、副作用

とみられる症状が出現した時には、もし薬剤濃度が測定できていなければ、原因がわからないまま中止して、再開はしなかったものと考えられる。このように、薬剤濃度の測定が可能となったことで、かなり投与がしやすくなったと言えよう。また、ジクロル酢酸ナトリウム中止後も、血中、髄液中乳酸値がすぐには上昇しなかったが、その理由として、ジクロル酢酸ナトリウムは、反復投与により半減期の著明な延長が認められ、組織中への蓄積が示唆されており⁷⁾、これが関与していると考えられた。

謝 辞

ジクロル酢酸ナトリウムの投与にあたり貴重な助言を戴きました、大阪市立総合医療センター薬剤部、井上博三部長、林 登主査に深謝致します。

文 献

- 1) 黒田泰弘, 内藤悦雄. 先天性高乳酸血症. 蛋白質・核酸・酵素 1988; 33: 657-662.
- 2) 内藤悦雄, 伊藤道徳, 横田一郎, 松田純子, 黒田泰弘. 見逃されやすいビタミンB₁反応性ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症の酵素診断法に関する研究. 日児誌 1995; 99: 915-919.
- 3) Ito M, Huq AHMM, Naito E. Mutation of El α gene in a female patient with pyruvate dehydrogenase deficiency due to rapid degradation of Elprotein. J Inher Metab Dis 1992; 15: 848-856.
- 4) 松田純子, 内藤悦雄, 伊藤道徳. ピルビン酸脱水素酵素欠損症患者の遺伝子診断に関する研究. 日児誌 1995; 99: 1796-1803.
- 5) Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. Metabolism 1989; 38: 1124-1144.
- 6) Stacpoole PW, Moore GW, Kornhauser DM. Toxicity of chronic dichloroacetate. N Engl J Med 1979; 300: 372.
- 7) 榊原洋一, 中村 元, 床枝康伸, 阿部知子, 鴨下重彦. ジクロル酢酸による先天性ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症の治療—ジクロル酢酸の血中動態について—. 日児誌 1987; 91: 3656-3661.

先天性高アンモニア血症に対するアルギニンの治療効果

遠藤 文夫, 松田 一郎
熊本大学医学部小児科

Effects of arginine on hyperammonemias due to urea cycle abnormalities

Fumio Endo, Ichiro Matsuda

Department of Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine

I はじめに

アンモニアは極めて毒性の強い物質で、血中濃度で $100 \mu\text{g/dl}$ を越えると何らかの中中枢神経症状が出現する。一方、尿素は(血中濃度は一般臨床検査のBUNで示されるが) 100mg/dl でもそれだけでは、浸透圧をあげる程度である。したがって「アンモニアを解毒し」尿素を生成することにより、その毒性を $1/1,000$ 以下へ低下させる。アンモニアから尿素を生成する過程に異常が生じると、アンモニアが体内に蓄積する。尿素的生成はもっぱら尿素サイクルとよばれる代謝経路でなされる。尿素サイクルは図1に示すように4種のアミノ酸がサイクルを形成している。4種のアミノ酸とはオルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸とアルギニンである。この経路では尿素のほかに蛋白質の合成に必要なアルギニンが合成される。蛋白合成に必須なアミノ酸が1つでも欠乏すると、蛋白合成は低下し、蛋白異化が亢進し、結果的に窒素負荷が増す。また尿素合成が低下した状態では、オルニチンの合成も低下し、尿素サイクルの回転に必要な

オルニチンが不足する。これらのことは尿素サイクルの異常に基づく高アンモニア血症患者の治療に重要である。すなわち、尿素サイクル異常症患者ではアルギニンの欠乏を未然に防止することが重要であり、またアルギニンの投与によって症状が改善される。シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症では十分のオルニチンが存在すれば、アンモニアの一応の解毒は達成される(図2)ので、オルニチンの前駆物質としてもアルギニンは重要である。

II 尿素サイクル異常症

(1) 高アンモニア血症の臨床的特徴

正常人の血中のアンモニア値は $15-60 \mu\text{g/dl}$ に保たれている。しかし、 $100 \mu\text{g/dl}$ を越えてくると不眠、興奮、性格の変化などの症状が出現する。また $200 \mu\text{g/dl}$ 前後まで上昇すると明らかな意識障害が出現し、 $400 \mu\text{g/dl}$ 以上では昏睡に陥り、呼吸抑制も現れる。これらの症状は高アンモニア血症の原因にかかわらず出現する。

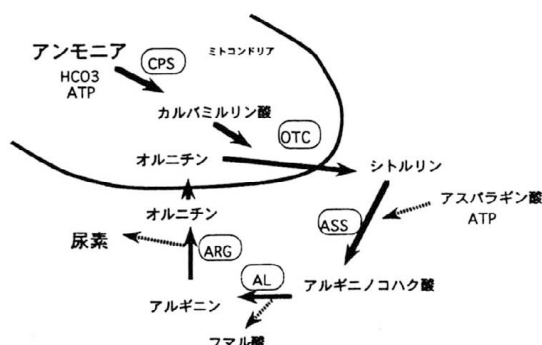


図1 正常代謝における尿素サイクル

正常な状態における尿素サイクルを示した。アンモニアから合成されるカルバミルリン酸とアスパラギン酸の2カ所から排泄されるアミノ基が尿素サイクルへ入る。酵素名は略号で示した。

CPS I	(カルバミルリン酸合成酵素)	OTC	(オルニチントランスカルバミラーゼ)
ASS	(アルギニノコハク酸合成酵素)	AL	(アルギニノコハク酸分解酵素)
ARG	(アルギナーゼ)		

表1に示すように各酵素の欠損症が知られている。またオルニチンがミトコンドリアへ入る際には特異的転送蛋白が関与している。

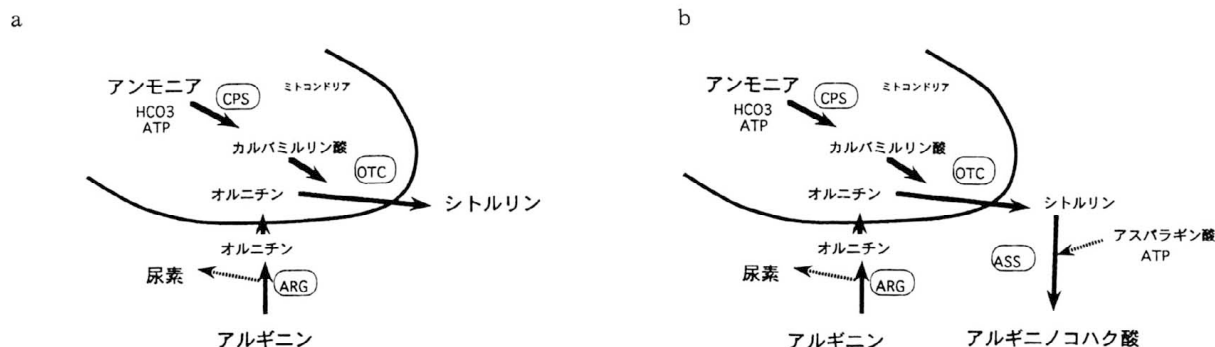


図2 病的状態における尿素サイクル

a シトルリン血症における尿素サイクル

シトルリン血症患者において残存する尿素サイクルを示した。残余窒素の処理はカルバミルリン酸をへてシトルリンの合成までですみ、ここで終了する。この疾患ではASSが欠損によってアルギニノコハク酸が生成されないでアルギニンは食物中の蛋白を分解してえられる。したがって、尿素生成の出発点はアルギニンである。

b アルギニノコハク酸尿症における尿素サイクル

アルギニノコハク酸尿症患者において残存する尿素サイクルを示した。この疾患では尿素サイクルにおいてアルギニンは生成されない。そこで、残余窒素の処理はカルバミルリン酸とアスパラギン酸をへてアルギニノコハク酸の合成まで進む。アルギニノコハク酸が最終産物である。この疾患でもアルギニンは生成されない。

表1 先天性高アンモニア血症における酵素欠損とその特徴

疾患名	欠損している酵素(蛋白)	主な症状	遺伝形式
NAG欠損症	N-acetylglutamate synthetase (NAG)	高アンモニア血症	常染色体劣性
CPS欠損症	carbamylphosphate synthetase (CPS)	高アンモニア血症	X連鎖性
OTC欠損症	ornithine transcarbamylase (OTC)	高アンモニア血症	常染色体劣性
シトルリン血症	argininosuccinate synthetase (ASS)	高アンモニア血症	常染色体劣性
アルギニノコハク酸尿症	argininosuccinate lyase (AL)	高アンモニア血症、肝腫大、毛髪異常	常染色体劣性
アルギニン血症	arginase (ARG)	高アンモニア血症、痙攣性対麻痺	常染色体劣性
リジン尿性蛋白不耐症	basic amino acid transporter (basolateral membrane)	高アンモニア血症、肝脾腫、骨粗鬆症	常染色体劣性
HHH症候群	ornithine transporter	高アンモニア血症	常染色体劣性

表2 高アンモニア血症の治療の概要

治療方法	効果	具体的処置
物理的なアンモニアの除去	急性期に体内のアンモニアを体外へ排出することにより、血中アンモニア濃度の減少をはかる	腹膜透析、交換輸血、血漿交換、血液透析、血液濾過透析
高カロリーとの投与	体内の蛋白質の分解を防ぎ、新たなアンモニアの生成を防ぐ	(1) 急性期 高カロリー輸液、中心静脈栄養 (2) 慢性期 食事によるカロリーの補給(蛋白除去粉乳など)
薬物療法	(1) 尿素サイクル以外の系で残余窒素を排泄する (2) 残存する尿素サイクルを利用して残余窒素を排泄する。残余窒素の生成を抑制する	安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、など投与 アルギニン、シトルリンの投与
食事療法		蛋白摂取制限、必須アミノ酸の投与、蛋白除去粉乳の利用
その他	代謝の改善 腸内細菌の抑制	L-カルニチンの投与 抗生物質の投与

血中アンモニア値以外に、先天性高アンモニア血症における臨床症状は疾患に特有な異常代謝産物や臓器障害によって修飾される(表1)。

高アンモニア血症の結果として知能発達の遅れがよく見られる。慢性的に血中アンモニアが高値の症例では知能低下は除々に進行していく。治療をうけて血中アンモニア値がよくコントロールされている患者、あるいは血中のアンモニアが正常値を保っている軽症患者において

も、何らかの誘因による代謝の変動により急激に血中アンモニア値が上昇して、生命が危険にさらされることがある。このような急激な血中アンモニアの上昇を発作または急性発作などと呼ぶ。この急性発作の程度と回数が知能発達の遅れと密接に関係していて、一般に患者のIQは高アンモニア血症の程度及び発作の回数に反比例して低下していく。知能発達の遅れは脳CTスキャンの異常とも関連したものであり、不可逆的である。そこ

で、治療に際しては、日常の血中アンモニア値を正常範囲に保つことだけでなく、急性発作を予防すること、そして急性発作時の緊急治療を効果的に行うことが求められる。

わが国における患者の発生状況は松田らにより報告されている¹⁾。これを見ると、OTC欠損症は最も頻度が多く、そのほかの疾患もわが国でも発生している。その後の全国調査の結果を見ても、患者数は着実に増加している²⁾。しかし、その予後は改善しているとはいえず、治療の改善は急務である。

Ⅲ 尿素サイクル異常症の治療

尿素サイクル異常症の治療は、急性期の治療と慢性期の治療、および食事療法と薬物療法そのほかに分類出来る(表2)。

(1) 急性期の治療

急性期の治療は急激な血中アンモニアの上昇に対処する治療である。まず原因不明の高アンモニア血症患者に対しては、アルギニン塩酸塩(10%溶液、森下ルセル)の静脈内投与(500mg/kg/を1時間で)を行う。アルギメートは使用しない。血中アンモニアの上昇が著しく、生命に危険が及ぶ状態では交換輸血、血漿交換、血液透析、腹膜透析などの物理的なアンモニアの除去を試みる。乳児では腹膜透析が容易で効果的である。尿素サイクル異常が強く疑われる場合は、安息香酸ナトリウムの点滴静注も効果的である。

(2) 慢性期の治療

慢性期の治療では、食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる³⁾。食事療法はすべての尿素サイクル異常症に共通して重要であり、低蛋白食が必須である⁴⁾。CPS欠損症とOTC欠損症に対しては、1.25–1.75 g/kg/day、シトルリン血症とアルギニノコハク酸血症に対しては、1.75 g/kg/dayを目安に蛋白制限を行う。蛋白制限を強く行う場合、必須アミノ酸の投与も併せて行う(0.6–0.8/kg/day)。アルギニン血症に対しては蛋白制限を強く行う。OTC欠損症とCPS欠損症に対しては、安息香酸ナトリウム(0.1–0.25/kg/day)の投与を行う。シトルリン血症、アルギニノコハク酸血症に対しては、アルギニン(塩酸塩とfree baseの混合またはfree baseのみ)(300–500mg/kg/day)の経口投与。OTC欠損症とCPS欠損症では、シトルリン(入手が可能であれば)またはアルギニン(300mg/kg/day)の投与が必要である。L-カルニチン(30–100mg/kg/day)の投与も行われる。

Ⅳ 高アンモニア血症患者に対するアルギニン(塩酸塩)の使用例

上述のように、先天性高アンモニア血症の薬物療法は様々試みられてきている。そのなかでも1970年代から米国のグループによって導入されてきた薬物治療は大きな効果をあげてきている^{5–7)}。この新しい治療は大きく2つのグループに大別される。第1のグループは尿素サイクル以外の系で残余窒素の排泄をはかろうとするもので、肝におけるグリシン抱合を利用した安息香酸ナトリウムがその最初の試みであった。第2のグループは、患者において残存する尿素サイクルを最大限に利用し、尿素サイクルを通じて残余窒素の排泄を使用するもので、シトルリン、アルギニンなどのアミノ酸製剤がこれに含まれる。ここでは、アルギニンに関して、その使用経験を紹介する。

症例1 新生児期発症アルギノコハク酸血症

(発症時の経過)

患児は1986年12月23日に正常分娩で出生した。生後4日に嘔吐、呼吸障害があり、NICUに収容された。無欲状顔貌、呻吟、シーソー様呼吸、浮腫、筋緊張低下があった。種々の検査の結果、高アンモニア血症(1,025 μ g/dl)が見いだされた。診断が確定していない高アンモニア血症には、アルギニンの静脈内投与を行うとの基本治療方針にしたがって緊急にアルギニン塩酸塩の静脈内投与を開始した。同時に交換輸血、腹膜透析も行った。その結果、12月28日には血中アンモニア値は209 μ g/dlまで減少した。治療開始後4日目に一時的にアルギニンを中止して経過を見たところ、血中アンモニア値は速やかに上昇した。この症例ではアルギニンの投与は必須であると判断し、その後、アルギニンの投与を継続した。治療開始後7日目にアルギノコハク酸血症の診断が確定し、その後はアルギニンの経口投与を継続した。

その後、毎年数回の急性発作を起こしたが、そのなかの1つのケースを紹介する。

(8歳時の急性発作)

1994年1月6日午前4時30分頃嘔吐した。午前7時30分頃再び嘔吐し、10時30分頃には急に元気が無くなったので午後1時30分緊急入院した。入院時、昏睡状態で痛みに対する反応も無く、呼吸も減弱していた。血中アンモニア値は400 μ g/dl以上あったので、アルギニン塩酸塩500mg/kgを30分で静脈内投与した。その後速やかに血中アンモニア値は200 μ g/dl以下へ減少し、呼吸状態は改善し、意識状態もやや改善した。さらに同日夜にアルギニン塩酸塩200mg/kgを30分間で投与し、その後1,000mg/kg/dayで持続投与を行った。翌1月7日には血中アンモニア値は100 μ g/dl以下になり、意識レベルも改善

していった。1月8日には意識レベルも正常化した。この発作は発症時を除き、最も重篤な状態であったが、アルギニン塩酸塩の静脈内投与によって、腹膜透析などの侵襲の強い治療を避けることが出来た。1月11日からは経口的なアルギニンの投与に切り替えることが可能になった。

以上のように、この症例ではアルギニンの投与は血中アンモニアのコントロールに必須であることが明らかである。

症例2 新生児発症シトルリン血症

(初発時の経過)

生後5日に呼吸異常、腹部膨満、全身状態不良、低体温が見られ、次の日、高アンモニア血症が見いだされた。そこで、ただちにアルギニン塩酸塩の静脈内大量投与(500mg/kg)を行った。その結果、治療開始2日目から血中アンモニアは低下経口を示し、4日目には正常化した。そこで、アルギニンは経口投与に変更した。その後、アルギニン(試薬アルギニン、試薬アルギニン塩酸塩、診断用アルギニン塩酸塩、ARG-U)の投与は今日まで継続している。

(1歳時の急性発作)

1991年5月21日頃から急にウトウトするようになり、元気がなく、アルギニンの服用量が低下した。5月23日から高熱を発し、食欲が低下し、アルギニン服用が困難な状況に陥った。5月25日血中アンモニアの高値(250 μ g/dl)が認められたので緊急入院した。入院時、意識レベルの低下、嘔吐が見られた。入院後、アルギニン塩酸塩の静脈内大量投与(500mg/kg/hrで開始し、その後の24時間で1,000mg/kg)を行ったところ、翌日には血中アンモニアは正常化した。その後、経口投与で再びアルギニンの投与を開始した。

その後、5歳までの6回の同様の入院を要する急性発作を生じたが、いずれもアルギニンの点滴静注で改善している。

(5歳時の急性発作)

1995年1月15日肺炎に罹患した。元気がなく意識状態の低下があった。血中アンモニア値は308 μ g/dlまで上昇し、意識は昏睡状態で痛みに対する反応もなかった。呼吸抑制もあり緊急入院し、アルギニン塩酸塩の静脈内投与を開始した。アンモニア値は400 μ g/dl以上まで上昇したが、アルギニンの点滴静注開始後3時間30分で血中アンモニア値は110 μ g/dlまで低下した。1月18日からは食欲も出現し、経口的なアルギニンの投与も可能になり、1月20日に退院した。

以上のように、この症例では生命の危険をともしなう発作を繰り返しているが、いずれもアルギニン塩酸塩の静

脈内投与により回復している。

症例3 後期発症 OTC 欠損症

(初回発作時)

5歳の時、1991年2月3日昼頃から、意味不明のことを話したり、暴れたりする状態に陥った。意識障害と高アンモニア血症(300 μ g/dl以上)が確認され、改善が認められなかったため、原因不明の高アンモニア血症と考え、アルギニン塩酸塩の静脈内投与を行った。その結果、速やかに血中アンモニア値は低下し、意識状態も正常化した。その後、アルギニンの経口投与を開始した。高アンモニア血症の原因は肝生検の結果、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症と診断した。

(2回目の発作)

1991年11月15日、夕方から頻回に嘔吐し、アルギニンの服用が不能になった。翌11月16日午前、軽度の意識障害が認められたため血中アンモニアを測定したところ、422 μ g/dlと上昇していた。緊急入院し、アルギニン塩酸塩の静脈内投与を行ったところ、血中アンモニア値は速やかに97 μ g/dlまで低下した。その日の夕方から、アルギニンは経口投与に変更した。

この症例の経験から、OTC欠損症においてもアルギニンを用いた治療が必要であり、また著効する症例も存在することが明らかである。

V 尿素サイクル異常症に対するアルギニン使用のまとめ

上記の症例におけるアルギニンの使用経験、および現在進めているアルギニン製剤の治療研究などから、アルギニンの効果に関して以下のことがらをまとめとしたい。

(1) アルギニンノコハク酸尿症とシトルリン血症ではアルギニンが必須

これらの疾患の治療では、アルギニンの効果は劇的である。新生児発症の完全欠損あるいはこれに近い症例でも、アルギニン投与にはよく反応し、血中アンモニアが低下する(物理的な除去も必要であるが)。アルギニンノコハク酸尿症の患者が発症する前に(生後すぐに)アルギニンの投与を開始した症例では、高アンモニア血症の出現を予防できたとの報告も見られる。一方、十分なアルギニンの投与を行わなかった症例での死亡も報告されている。

(2) OTC欠損症とCPS欠損症でも軽症例ではアルギニンが効果的で、重症例でもアルギニンの補給は必要である。

これまでOTC欠損症とCPS欠損症に対しては、わが国ではアルギニンの重要性が軽視されてきた傾向があり、投与を受けていない患者も多い。これらの疾患に対

しても、初発時からアルギニンを投与し、適切な投与量の決定を行うことで予後の改善がはかれるものと期待される。

(3) 診断確定前的高アンモニア血症の治療はアルギニンの投与から始める

アルギニンの投与が有効な先天性高アンモニア血症には、アルギニン血症を除く尿素サイクル異常症（オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症、カルバミルリン酸合成酵素（CPS）欠損症、シトルリン血症、アルギニノコハク尿症）と、アミノ酸の転送障害（リジン尿性蛋白不耐症、高オルニチン、高ホモシトルリン、高アンモニア血症）が含まれる。したがって、原因不明の高アンモニア血症に対してはアルギニンを投与すべきである。

VI 今後の課題

まず、アルギニンを安全に、安価に投与できるように保険適応薬剤として承認を得る必要がある。現在経口アルギニン製剤（アルギニンとアルギニン塩酸塩の混合物）、静脈内投与用アルギニン製剤（塩酸アルギニン）が開発され、これの薬剤の治療研究がすすみ、厚生省へ申請中である。これまでもアルギニンは広く用いられ、患者の救命に必須であった。しかし、これまで使用されてきたアルギニンは試薬として製造されたものであり、患者の治療に責任をもって使用出来る状態ではなかった。アルギニン製剤が正規に患者の治療に使用される日が待たれる。

このほか高アンモニア血症に有効で、海外ではすでに広く使用されている他の薬剤の開発も進めていく必要がある。安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウムなどの、尿素サイクル以外の系で窒素の排泄を図る薬剤の認可はこれまで国内では得られていない。これらの薬剤のなかで、第1世代に属する安息香酸ナトリウムは効果対副作用上の問題から、すでに米国では使用されなくなっており、これに替わってフェニル酢酸ナトリウムが普及し、現在ではこれに替わってさらに服用しやすいプロドラッグであるフェニル酪酸ナトリウムの使用が推奨されている。これに比較するとわが国の現状は大きく遅れている。そして、その遅れは、患者の予後に影響を与えていると言わざるを得ない。我が国における高アンモニア血症の治療予後の改善がすすまない原因の一つは利用できる薬剤が限られていることにも起因すると考えられるからである。

文 献

1) Matsuda I, Nagata N, Oyanagi K, et al. Am J

Med Genet 1991; 38: 85-89.

2) 遠藤文夫, 内野高子, 松田一郎 (未発表)

3) 遠藤文夫. 小児薬物療法の実際—高アンモニア血症, 小児内科 1988; 20: 184-185.

4) 遠藤文夫, 猪原淑子. 尿素サイクル異常症の食事療法, 小児内科 1994; 26: 132-139.

5) Brusilow SW, Batshaw ML, Weber L, Blom W et al. New Engl J Med 1982; 306: 1387-1392.

6) Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellitis, ED. New Engl J Med 1984; 310: 1500-1505.

7) Brusilow SW, Horwich AL. The Metabolic Basis of Inherited Disease, eds Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. 6th ed. McGraw Hill, New York, 1989; pp.629-663.

Bilirubin-kinetics からみた新生児高ビリルビン血症

伊藤 進, 磯部 健一*, 大西 鐘壽

香川医科大学小児科

香川医科大学母子センター新生児部*

はじめに

シンポジウムの題名が新しい治療薬・治療法ということなので、最初に新生児高ビリルビン血症の新しい治療法も含めて少し記載する。

表1は、ヒト高間接ビリルビン血症で使用経験のある薬物を示した。ビリルビンの生成のkey enzymeであるheme oxygenaseの阻害剤である錫プロトポルフィリンや亜鉛プロトポルフィリンを使用して動物実験がなされてきた¹⁾。錫プロトポルフィリンはKappasらにより、新生児のABO不適合の溶血性黄疸に臨床応用され効果が認められている²⁾が、光増感作用やhemeの代謝に対する影響による副作用の問題でまだ検討の必要がある³⁾。

ビリルビン代謝・排泄のkey enzymeである肝ビリルビンUDP-glucuronyltransferaseの誘導剤として、古くからフェノバルビタールがあるが、中枢神経系への影響や他の薬物代謝酵素系を誘導することから、現在ではCrigler-Najjar syndrome type IIにしか使用されていない⁴⁾。次のフルメシノール(3-trifluoromethyl- α -ethylbenzhydrol)については、ハンガリーにおいて新生児に使用されている。我々もラット肝でのUDP-glucuronyltransferaseの酵素誘導とtheophyllineのC8の酸化作用のないことを証明した⁵⁾が、その他の副作用や臨床効果の面で光療法より臨床効果が良いかは不明である。

ビリルビンのグルクロン酸抱合以外の経路としてP450を介した酸化経路があるが、その誘導剤としてキャベツやカリフラワーのindole化合物が知られているが、indole-3-carbinolはCrigler-Najjar syndrome type Iに使用され、その効果が報告されている⁶⁾。ビリルビンの腸肝循環の抑制作用のある活性炭、寒天やcholestyramineを光療法中に使用し、臨床効果が良くなることを報告している⁷⁾。また、血液型不適合溶血性黄疸に対する γ グロブリンの大量療法が最近報告されている⁸⁾。この方法は、感作赤血球がその細胞膜表面に結合した免疫グロブリンのFc部分に対するレセプターにより網内系の細胞に取り込まれるため大量の γ グロブリンをそのFcレセプターに結合させ、相対的にFcレセプター数を減少させることにより感作赤血球の網内系への取り込みを阻止すると言われている。Ruboらは、Rh(D)不適合の溶血性黄疸の交換輸血症例を γ グロブリンの500mg/kgの

投与により減少させることができたことを報告している⁹⁾。しかし、対象疾患、使用時期や副作用の問題を検討する必要がある。これらの治療報告があるにもかかわらず、現在でも新生児高ビリルビン血症に対する治療は光療法と交換輸血の2本柱は変わっていない。ところが、その2つの治療法においても進歩がみられる。交換輸血においては、AIDS、サイトメガロウイルスなどの感染やGVHDの発症が問題になるため、交換輸血に使用する血液の放射線照射を含む前処理やその使用頻度の減少に努力がなされている。光療法においては、我々の検討によりそのビリルビン代謝の全容が解明され、より理論的に治療できるようになった¹⁰⁾。

表1 ヒト新生児高ビリルビン血症の薬物療法

- | |
|---|
| 1. Heme oxygenase 阻害剤
Sn-protoporphyrin, etc |
| 2. UDP-glucuronyltransferase 誘導剤
phenobarbital, 3-trifluoromethyl- α -ethylbenzhydrol |
| 3. ビリルビン酸化酵素 (P-450IA1, P-450IA2) 誘導剤
indole-3-carbinol (Crigler-Najjar type 1) |
| 4. ビリルビンの腸肝循環の抑制
活性炭, 寒天や cholestyramine |
| 5. 血液型不適合溶血性黄疸に対する治療
γ -globulin 大量療法 |

そこで、一般臨床における光療法を一般の薬物投与と見做してその関係を見ると表2のようになる。この場合重要なことは、ヒト新生児において光療法でビリルビンがどのように代謝されて、どの経路が最も重要かである。それにより、主要なビリルビンの光異性体を測定することにより理論的な管理が可能となる。ヒト新生児高ビリルビン血症の光療法でのビリルビン代謝は以下のように要約される。

(EZ)-cyclobilirubin $\leftrightarrow$ (EZ)-bilirubin $\leftrightarrow$ (ZZ)-bilirubin
 $\leftrightarrow$ (ZE)-bilirubin

結論から言うと、ビリルビンの構造異体である(EZ)-cyclobilirubinの経路を介して体内に溜ったビリル

ビンを体外に排泄するのが、主要経路である¹¹⁾。

表2 一般の薬物療法と光療法の対比

薬 物	光 療 法
剤 形	光源の光エネルギー分布
投 与 量	光源の光エネルギー量
モニタリング	光エネルギー計 (EZ)-cyclobilirubin 血中濃度
薬 効	血清ビリルビンの低下
副 作 用	bronz baby syndrome など

我々の研究によって、①光療法中に、胆汁や尿中に排泄される量的に一番多いビリルビンの光異性体は (EZ) cyclobilirubin である。②臨床的に効果のある green light での光異性体の生成は、(EZ)-cyclobilirubin が主体である。③新生児高ビリルビン血症での光療法において dose response の関係が報告されているが、その関係が見られるのは (EZ)-cyclobilirubin であり (ZE)-bilirubin には認められない。④ (ZE)-bilirubin は、(ZZ)-bilirubin に復帰し腸肝循環するが (EZ)-cyclobilirubin は重合して便として排泄される。以上のことが根拠として挙げられている。

そこで、①新生児高ビリルビン血症に対する光療法における (EZ)-cyclobilirubin の total body clearance の測定を試みた。②その応用として (EZ)-cyclobilirubin の生成を指標にした光療法の光源の有用性を検討した。これらの bilirubin-kinetics の観点に基づいて研究を行った。

(対象および方法)

① (EZ)-cyclobilirubin の total body clearance の測定¹²⁾：在胎39週2日、出生時体重3,200 g の ABO 不適合の正期産児において交換輸血まで光療法施行し、その終了直後に採血し (EZ)-cyclobilirubin 濃度 (C_{ss}) を高速液体クロマトグラフィーで測定し、すぐに交換輸血を一定量 (X) ずつ行い、その i 番目に得られた血液での (EZ)-cyclobilirubin の血中濃度を C_i とし、次に得られた血液でのその血中濃度を C_{i+1} とし (EZ)-cyclobilirubin の分布容積 (V) は、以下の式より求めた。

$$V = XC_i / (C_i - C_{i+1})$$

この場合、この時間内での (EZ)-cyclobilirubin のこの経路以外の排泄を無視し、各血液交換後ビリルビンやその光異性体が組織と血液の間で瞬時に平衡が成立するものと仮定した。交換輸血終了後、green light 7 本で光療法 (Minolta Fluoro-Lite Meter 451 で $2.57 \mu W/cm^2/nm$) を施行し、その光療法中止後経時的に遮光下で足底部より採

血し、血清中の (EZ)-cyclobilirubin を高速液体クロマトグラフィーで測定した。それにより (EZ)-cyclobilirubin の血中消失半減期 ($t_{1/2}$) を求め、その排泄速度定数 (K) を $K = \log 2 / t_{1/2}$ で計算した。以上で求めた parameter を用いて、(EZ)-cyclobilirubin の 1 日 (24 時間) 排泄量 (T_{out}) を、

$$T_{out} = C_{ss} \cdot K \cdot V \cdot 24$$

より算出した。

②光療法の光源の有用性の検討：臨床効果のほぼ等しい blue-white light と green light を用いた¹³⁾。同一高さより照射された両光源の各波長における光エネルギー分布を瞬間マルチフォトディテクター MCPD-100 により測定した。MCPD-100 は、光療法に使用する光源のような強い光エネルギー量を測定できないため、その部位で同時に Minolta Fluoro-Lite Meter 451 で光エネルギーを測定した。MCPD-100 での測定結果は、XY プロターにより描出し、400～520nm の波長区間の 20nm 毎の相対的エネルギー量を台形の面積として求めた。その面積とその波長区間における相対的な (EZ)-cyclobilirubin の速度定数を乗じて、その総和を求めた。また、相対的な (EZ)-cyclobilirubin の速度定数はすでに報告した各波長における光エネルギー量を一定にした時の 80 分間の (EZ)-cyclobilirubin の生成量を 1 とし 20nm ごとの波長の相対的生成量を求め、速度定数とした (図 1)。そして、その総和を Minolta Fluoro-Lite Meter 451 で測定した保育器内の光エネルギーに換算し、両光源を比較した。

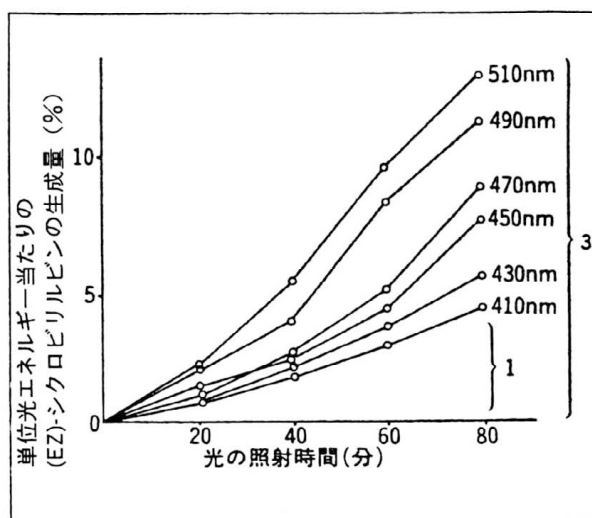


図1 各波長における単位光エネルギー当たりの (EZ) -シクロビリルビンの生成量

(結果および考察)

① (EZ)-cyclobilirubin の total body clearance の測定：

平均血中濃度 (C_{ss}) は、 8.93mg/l であった。交換輸血中のビリルビンとその光異性体の変動は図2に示した。交換輸血時の3点により算出した分布容積 (V) の平均値は、 0.106l/kg であった。光療法中止後の血清 (EZ)-cyclobilirubin の経時的变化を図3に示した。半減期1.5時間で排泄速度定数は $0.462/\text{hr}$ であった。以上より、(EZ)-cyclobilirubin の1日排泄量 (T_{out}) は、 10.5mg/kg であった。

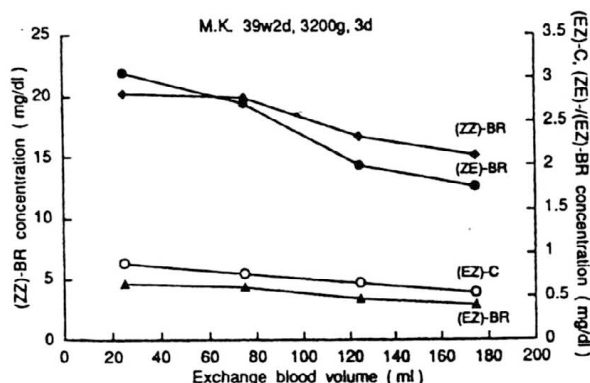


図2 正期産児における光療法後の交換輸血でのビリルビン及びその光異性体の変動

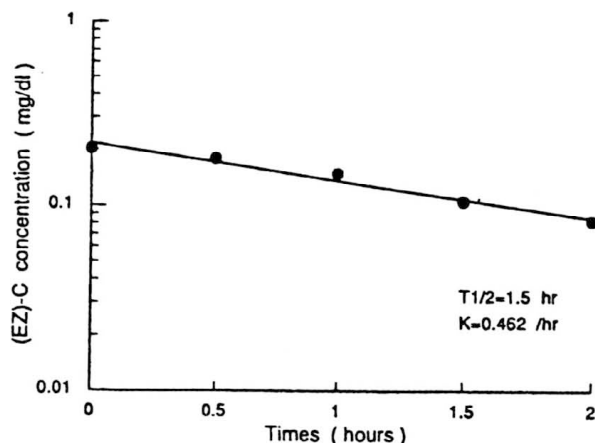


図3 正期産児における (EZ)-cyclobilirubin の血中半減期と排泄速度定数

ところで、すでに報告された (EZ)-cyclobilirubin の血中濃度 parameter の結果を示す (表3)。これらの報告より、(EZ)-cyclobilirubin の血中の半減期は2時間以内である。また、光療法中の血中濃度は $2.1\sim 5.6\text{mg/l}$ である。これらのパラメータより排泄速度定数と平均の血中濃度は分かるが、体外への排泄量を計算するには (EZ)-cyclobilirubin の分布容積が必要である。我々の検討では、(EZ)-cyclobilirubin の交換輸血以外の排泄経路を無視していることや組織や血液での速い平衡条件を仮定して

いるため、その分布容積は実際より小さい値になっている可能性がある。この症例以外で、在胎26週6日、出生体重 560g 、在胎24週4日、出生体重 702g および在胎32週4日、出生体重 $1,932\text{g}$ で同様に (EZ)-cyclobilirubin の分布容積を求めた結果、それぞれ 0.255 、 0.427 および 0.121l/kg と低出生体重児の方が大きかった。また、この症例において (EZ)-cyclobilirubin の平均血中濃度は高い値を示したが、ビリルビンの上昇速度が速いため光エネルギー量を多くしたためと考えられる。これらの問題はあがあるが、光療法中の (EZ)-cyclobilirubin の1日排泄量は、すでに報告のある正期産児のビリルビンの1日生成量である 8.5mg/kg/day ¹⁴⁾ に匹敵する量が排泄されていると考えられる。

表3 (EZ)-cyclobilirubin の血中濃度 parameter

1. 光療法中止後の血中半減期
横山孝雄 (名市大医誌, 1985; 36: 101-122)
3時間以内に (EZ)-cyclobilirubin の peak 消失 (正期産児)
Ennever JF et al (Pediatr Res, 1985; 19: 205-208)
半減期は2時間以内 (未熟児)
伊藤 進ら (昭和58年度厚生省心身障害研究新生児管理班報告書, pp348-351)
半減期は1.9時間 (正期産児)
2. 光療法中の (EZ)-cyclobilirubin の血中濃度
Onishi S et al (Pediatrics, 1982; 69: 273-276)
分子吸光係数で補正すると $1.8 \pm 0.85\%$
血清総ビリルビン濃度を 17mg/dl とすると平均 3mg/l である (blue-white, 光エネルギー $8.6\mu\text{W} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{nm}^{-1}$)。
Costarino AT et al (Pediatrics, 1985; 75: 519-522)
分子吸光係数で補正すると $12\mu\text{W} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{nm}^{-1}$ の時、平均 4% 、 $6\mu\text{W} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{nm}^{-1}$ の時、平均 1.5%
血清総ビリルビン濃度を 14mg/dl とすると、それぞれ平均 5.6mg/l 、 2.1mg/l である (未熟児)。

②光療法の光源の有用性の検討: blue-white light と green light の相対値は、それぞれ30と51であった。その部位での Minolta Fluoro-Lite Meter 451 の測定値は、それぞれ $0.85\mu\text{W/cm}^2/\text{nm}$ と $0.45\mu\text{W/cm}^2/\text{nm}$ であり、それぞれの光源を用いて保育器内の児の照射される位置での測定では blue-white は $8.6 \pm 0.10\mu\text{W/cm}^2/\text{nm}$ (35本の light を用いて7本ずつ5回測定し平均と1標準偏差を

求めた)であり, green light は $3.3 \pm 0.33 \mu W/cm^2/nm$ (91本のlightを用いて7本ずつ13回測定し平均と1標準偏差を求めた)であった。これらの値を用いてそれぞれの相対値を保育内の値に換算すると blue-white light $30 \times 8.6 \div 0.85 = 304$ で, green light $51 \times 3.3 \div 0.45 = 374$ であった。この結果, それぞれの光源による (EZ)-cyclobilirubin の相対的生成量は, green light が blue-white light より約2割多かった。これは, 詳細な検討によれば green light の方が blue-white light より in vivoでの生成量が多い事を示唆していた。

ところで, 光療法の光源が新薬のように種々臨床応用されるようになってきたが, 我々はその臨床効果をどのようにして in vitro で判定するかを研究してきた^{15,16)}。(EZ)-cyclobilirubin は, ヒト新生児高ビリルビン血症の光療法中でも血中に非常に微量しか存在しない。それは, 肝での排泄が非常に良い為である。しかし, ビリルビン・ヒト血清アルブミン複合体に in vitro で光照射すると, 照射時間とともに試験管内に (EZ)-cyclobilirubin が蓄積する。その一定時間の間の (EZ)-cyclobilirubin 生成量と臨床効果は比例するため, その濃度の測定により判定できる。そこで, 従来よりその方法で光源の有用性を検討してきた。この方法の問題点は, (EZ)-cyclobilirubin は高濃度になると重合する性質があるためその濃度測定が不正確になることである。今回の測定法によれば, 皮膚における400~520nmでの各波長の光エネルギーの吸収に差がないという仮定は入るが, 各波長での光エネルギー量と (EZ)-cyclobilirubin の生成速度が正確に求められれば光療法における光源の最も簡単に正確な臨床効果の判定法になるであろう。

なお, 本分の一部は, 文献12と第37回日本先天代謝異常学会で発表した。

文 献

- 1) Drummond GS, Kappas A. Prevention of neonatal hyperbilirubinemia by tin protoporphyrin IX, a potent competitive inhibitor of heme oxidation. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78: 6466-6470.
- 2) Kappas A, Drummond GS, Manola R, et al. Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborns with direct Coombs-positive ABO incompatibility. *Pediatrics* 1988; 81: 485-497.
- 3) 大西鐘壽, 伊藤 進, 磯部健一, 他. ビリルビン代謝. *小児科診療* 1989; 52: 2169-2178.
- 4) Chowdhury JR, Wolkoff AW, Chowdhury NR, Arias IM. Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 6th ed, McGraw-Hill Inc., New York, 1995; pp.2161-2208.
- 5) 越智三起子, 照下真美, 三沢篤志, 他. ラット肝における3-trifluoromethyl- α -ethyl-benzhydrol(Flumecinol)の酵素誘導作用に関する研究. *発達薬理誌* 1990; 3: 20-21.
- 6) Kapitulnik J, Hardwick JP, Ostrow D, et al. Increase in a specific cytochrome P-450 isoenzyme in the liver of congenitally jaundiced Gunn rats. *Biochem J* 1987; 242: 297-300.
- 7) Tan KL, Jacob E, Liew DSM, Karim SMM. Cholestyramine and phototherapy for neonatal jaundice. *J Pediatr* 1984; 104: 284-286.
- 8) Sato K, Hara T, Kondo T et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 163-166.
- 9) Rubo J, Alburecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992; 121: 93-97.
- 10) Onishi S, Isobe K, Itoh S, et al. Metabolism of bilirubin and its photoisomers in newborn infants during phototherapy. *J Biochem* 1986; 100: 789-795.
- 11) Onishi S, Miura I, Isobe K, et al. Structure and thermal interconversion of cyclobilirubin IX α . *Biochem J* 1984; 218: 667-676.
- 12) 伊藤 進, 日下 隆, 石井真美, 他. 光療法後の交換輸血におけるビリルビンとその光異性体の動態について. *新生児誌* 1993; 29: 217-220.
- 13) Kusaka T, Sugihara S, Murao C, et al. The significance of soret band in phototherapy of neonatal jaundice by blue-white light. *Photomed Photobiol* 1993; 15: 119-121.
- 14) Maisels MJ, Pathak K, Nelson NM, et al. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastic newborn infants. *J Clin Invest* 1971; 50: 1-8.
- 15) 伊藤 進, 磯部健一, 大西鐘壽. 光療法. *小児科臨床* 1986; 39: 1573-1580.
- 16) 伊藤 進, 今井 正, 大西鐘壽, 他. fiber optic light の基礎的検討. *日本未熟児新生児学会雑誌* 1993; 5: 293-296.

インドメサシンの動脈管収縮作用

— 経口投与と注射の比較 —

門間 和夫

東京女子医科大学循環器小児科

Constriction of the ductus arteriosus by indomethacin

— comparison of injection and oral administration —

Kazuo Momma

Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical College

要 旨

インドメサシンの動脈管収縮作用を、妊娠満期ラット胎仔を用いて注射（腹腔内）と経口投与で比較した。動脈管収縮は帝王切開で取り出した胎仔を直ちに全身急速凍結法で固定して、胸部断面上の動脈管内径と主肺動脈内径を測定し、その比（動脈管/主肺動脈、正常で1.0）で表現した。同じ1 mg/kgの量では経口投与に比べて注射では投与1時間後に有意に強い動脈管収縮が生じた。その後の収縮の経過は注射と経口投与ではほぼ同じであった。投与量を変えて投与4時間後の動脈管収縮を比較すると、いずれの投与量でも経口投与よりも注射の方が強い動脈管収縮を生じた。以上の結果から、インドメサシンの注射は経口投与よりも強い動脈管収縮を生じると結論される。

緒 言

未熟児の動脈管開存症¹⁾に対してインドメサシン、その他の非ステロイド性抗炎症剤²⁻⁵⁾が用いられている。その動脈管閉鎖効果は様々であり、必ずしも投薬により動脈管は収縮しないので、より良い方法が求められている。欧米で用いられてきたインドメサシン静脈内注射が最近わが国でも用いられるようになった。私達は15年前からインドメサシン、その他の抗炎症剤の動脈管収縮作用をラットと全身急速凍結法で研究⁶⁻¹⁰⁾してきたが、ここではインドメサシンの注射と経口投与の効果を比較した結果を報告する。更に未熟児動脈管を収縮する薬剤をいかに開発すべきかを考察する。

対象と方法

妊娠21日（満期）のWistar種ラットを用いた。胎仔の動脈管の収縮度は以前から用いている全身急速凍結法（図1）を用いて調べた。Merck社（Montreal,

Canada）製注射用インドメサシン（lyophilized indomethacin, 25mg/vial）を蒸留水に溶解し、注射量が0.1mlになるように濃度を調整し、次の実験を行った。注射は全て腹腔内に注射した。

体重当たり1 mg/kgの投与の効果を時間を追って調べた。即ち注射後1時間、4時間、8時間、24時間の効果を各時間親ラット2匹ずつを用いて調べた。経口投与後の時間経過は以前に行った時間の結果を用いた。

投与4時間後のDose-Response-Curveを次のように調べた。注射での投与量を体重kg当たり、0.1mg, 1 mg, 10mgの3投与量とし、各投与量を親ラット2匹ずつを用いて実験した。その効果を経口投与の場合⁶⁻⁷⁾と比較した。

これらの各腹（ラットの1腹には通常5匹乃至13匹の胎仔がいる）の動脈管収縮度を調べ、そのばらつきを見た。

結 果

1 mg/kgのインドメサシンの時間経過は図2に示す。

経口投与と比較して注射の方が強い収縮を生じた。その差は投与1時間後に最も大きかった（ $p < 0.05$ ）。その後24時間まで注射の方が、僅かに動脈管収縮が強かったが、推計学的に有意ではなかった。

投与4時間後の動脈管収縮を示すDose-Response-Curveを図3に示す。0.1mg, 1 mg, 10mgとも注射の方が経口投与より強い収縮を生じた。

この実験に用いたラット各腹（番号1～8）の胎仔の動脈管収縮度を図4に示した。#5にはかなり大きいばらつきが認められた。#5の胎仔間の収縮の強弱の原因は明らかでなく、体重とも相関しなかった。

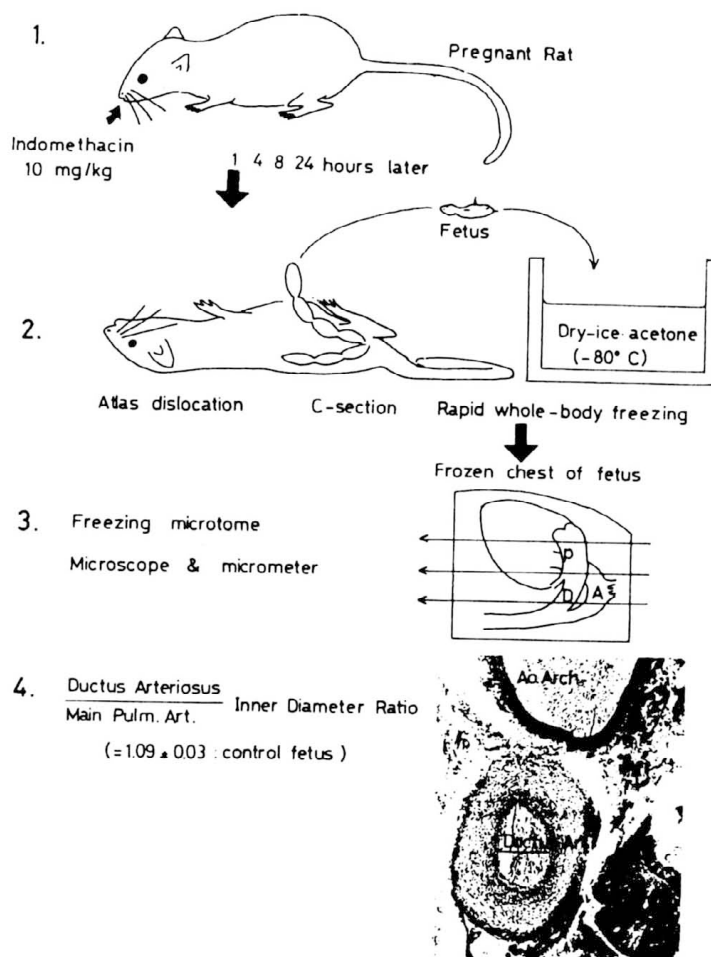


図1 Methods

考 察

未熟児動脈管開存症の注射は静脈内注射が行われるが、ラットでは静脈内注射が技術的に困難なので、この研究では腹腔内注射を用いた。腹腔内注射は動物実験ではしばしば用いられ、注射された薬物は速やかに吸収されて血中に移行することが知られている。

インドメサシンによる動脈管収縮が経口投与より注射で強い理由は次のように考えられる。まず注射では、投与後速やかに吸収されて血中濃度が速やかに上昇する事である。私達は以前インドメサシンを経口投与した後の親ラットと胎仔の血中濃度¹¹⁾を調べたが、親ラットの血中濃度のピークは投与4時間後、胎仔の血中濃度のピークはやや遅れて4～8時間後であった。早期の高濃度のインドメサシンはより強い動脈管収縮を生じるであろうし、一旦収縮した動脈管はLaplaceの法則により、その細い内径が容易に保たれる筈である。

インドメサシンの経口投与後の胃腸からの吸収も未熟

児では問題である。一般にはインドメサシンの胃腸からの吸収は良いとされている。しかし未熟児では循環不全、胃腸の浮腫などにより、吸収は低下している可能性がある。

図4に示した如く、同じ腹の胎仔で動脈管の収縮の程度がかなり異なる例が見られた。その原因は明らかでないが、同じ腹の胎仔は同じインドメサシン濃度になると推定されるので、この収縮の差は動脈管のインドメサシン感受性の差によると思われる。動脈管のインドメサシン感受性は胎仔の成熟度により異なる¹²⁾。

未熟児の動脈管が生後収縮しきらずに開存している理由はおそらく2つあり、第1に動脈管平滑筋の酸素に対する反応性(収縮性)が不良なこと、第2に血中、及び動脈管壁中のプロスタグランディンが増加していることである。第2の因子に対しては、インドメサシンなど、非ステロイド性炎症剤を投与することにより、動脈管収縮をもたらすことが出来る。しかし、未熟児動脈管開

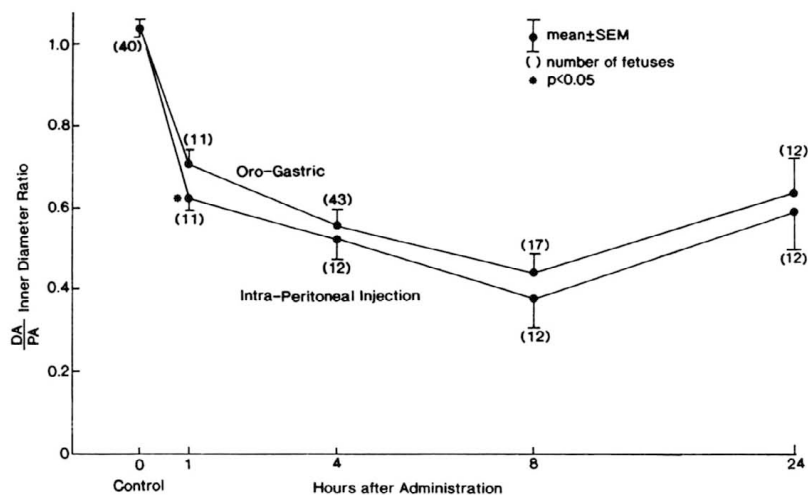


図2 DA constriction by Indomethacin in fetal rat

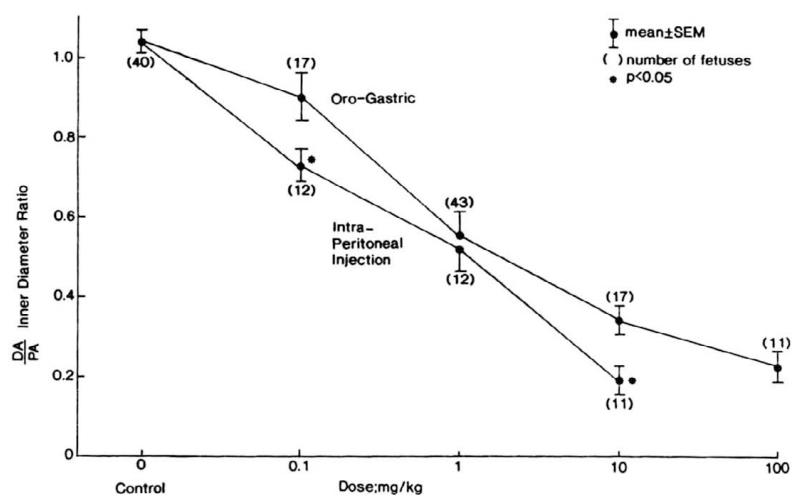


図3 DA constriction by Indomethacin in fetal rat

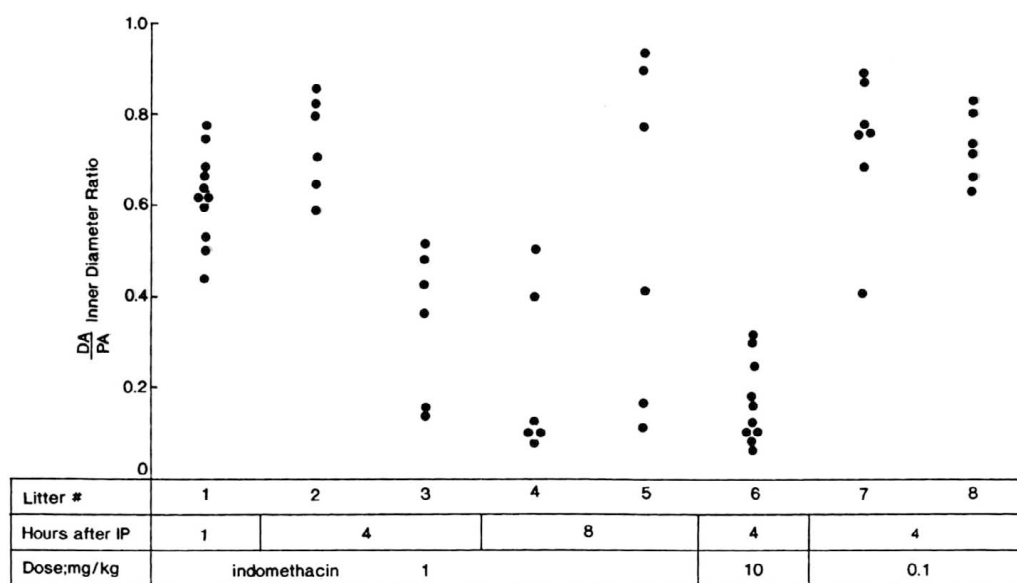


図4 Intra-Litter Difference of DA Constriction

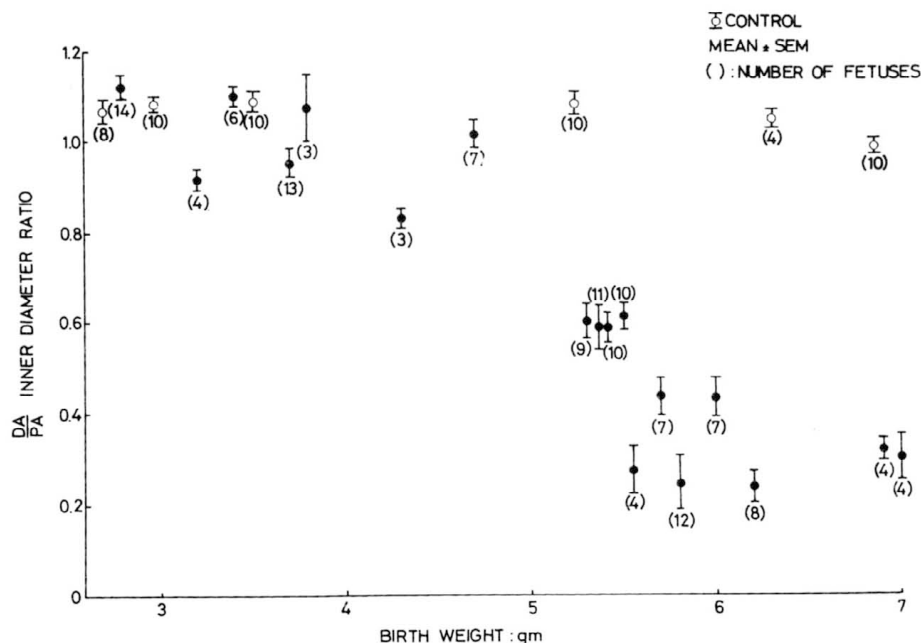


図5 Age-Dependent Fetal Ductal Constriction 4 hrs after Orogastic Administration of Indomethacin 10 mg/kg to Pregnant Rats

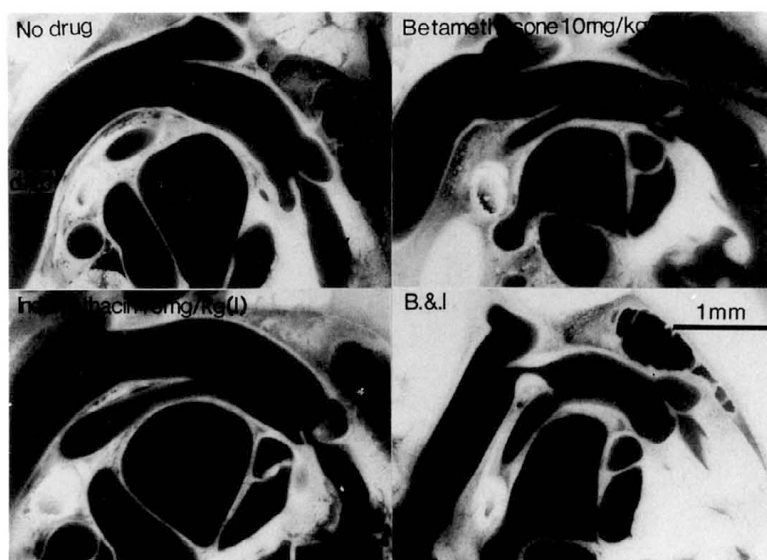


図6 19th day rat fetus:

存症の中にはインドメサシンに対する反応性がない症例があり、その場合は第1の因子が強いと考えられる。

ラット胎仔のインドメサシンによる動脈管収縮を調べると、満期には良く収縮するのに、満期以前には殆ど収縮しない(図5)。この図は横軸に胎仔の体重を示すが、満期の21日は体重5-6 gmに相当し、妊娠20日の胎仔の体重は約4 gm、妊娠19日の胎仔の体重は3 gm前後である。インドメサシン10mg/kg経口投与後4時間の動脈管の収縮度を腹毎に示してある。体重5 gm以下、妊娠20日迄は

動脈管の収縮性が低いことが示されている。親と胎仔のインドメサシン血中濃度はいずれも同じ濃度域に達している。インドメサシン10mg/kgの量は臨床で使う量の10倍以上である。従って临床上未熟児動脈管が未熟性の故にインドメサシンの普通量で収縮しない場合には、インドメサシン投与量を増やしても効果は期待できない。経口投与を注射に変えても、同様の理由で効果は期待出来ない。

従って未熟児動脈管開存症でインドメサシンやメフェ

ナム酸が無効の場合には、動脈管の未熟性に対して成熟促進作用のある薬剤の併用が有効である。

その意味でステロイドホルモンの併用が注目される。

ステロイドホルモンの動脈管収縮作用は、私達が1981年に世界で初めて報告した¹³⁾。更にステロイドホルモンとインドメサシンを併用すると、動脈管の収縮が相乗的に強くなることを1989年に報告した⁹⁾(図6)。また、ベーターメサゾンを出生前に投与すると、出生後の動脈管収縮が早いことをみつけた(図7)。

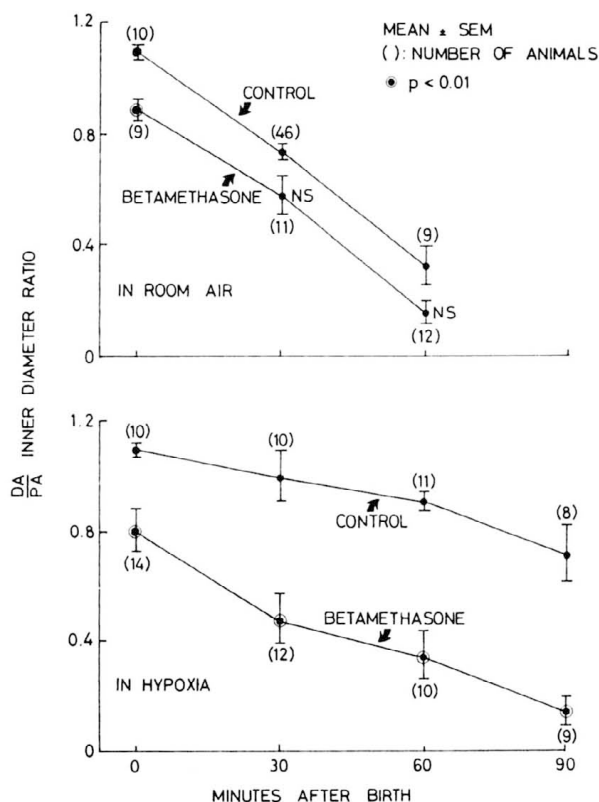


図7 ACCELERATED DUCTAL CONSTRICTION BY PRENATALLY ADMINISTERED BETAMETHASONE

ステロイドホルモンの動脈管作用については、まだ研究する余地がある。ひとに应用するにはまだ実験データが足りない。

文 献

- 1) Huhta JC. Patent ductus arteriosus in the preterm neonate. In Long WA(Editor): Fetal and Neonatal Cardiology. W B Saunders, Philadelphia, 1990; pp.389-400.
- 2) Danford DA, McNamara DG. Infants with congenital heart disease in the first year of life. In

Garson A. Jr, Bricker JT, McNamara DG(Eds.). The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990; pp.1959-1972.

- 3) 門間和夫. 極小未熟児の動脈管開存症. 周産期医学 1983; 13: 69-74.
- 4) 門間和夫. 新生児とプロスタグランディン. 現代医療 1995; 27: 2071-2075.
- 5) 門間和夫: 未熟児動脈管開存症の薬物治療法とプロスタグランディン. 周産期医学 1986; 16: 1039-1042.
- 6) Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Prostaglandins 1983; 26: 630-643.
- 7) Momma K, Hagiwara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs. Prostaglandins 1984; 28: 527-536.
- 8) Momma K. Ductus arteriosus and cardiovascular system in the neonate. In Curtis-Prior PB(Ed.) Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and related Eicosanoids. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988; pp.476-489.
- 9) Momma K, Takao A. Increased constriction of the ductus arteriosus with combined administration of indomethacin and betamethasone in fetal rats. Pediatr Res 1989; 25: 69-75.
- 10) Momma K, Takao A. Right ventricular concentric hypertrophy and left ventricular dilatation by ductal constriction in fetal rats. Circulation Res 1989; 64: 1137-1146.
- 11) Momma K, Konishi T, Hagiwara H. Characteristic morphology of the constricted fetal ductus arteriosus following maternal administration of indomethacin. Pediatr Res 1985; 19: 493-500.
- 12) 門間和夫: 循環器とプロスタグランディン. 基礎. 小児科 1983; 24: 537-544.
- 13) Momma K, Nishihara S, Ota Y. Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormone. Pediatr Res 1981; 15: 19-21.
- 14) 門間和夫, 小西貴幸, 萩原温久, 竹内東光. 出生直後の低酸素下の動脈管に対する各種薬剤の収縮促進作用. 新生児誌 1985; 21: 383-387.

慢性肉芽腫症に対する $\text{INF-}\gamma$ 療法

服部 和裕, 小林陽之助

関西医科大学小児科

1. 慢性肉芽腫症 (Chronic granulomatous disease, 以下 CGD と略す) とは

CGDは、好中球の活性酸素産生能が欠如または極度に低下しているために、酸素依存性の細胞内殺菌が障害され、乳幼児期から重症な殺菌および真菌感染を繰り返す遺伝性疾患である。先天性好中球機能不全のなかでは最も頻度の高い疾患であり、我が国では平成5年3月1日現在、男性129名、女性17名の計146名が登録されている。

食細胞の殺菌機構には、酸素依存性の系と酵素に依存しない系の2種類がある。生体では酸素依存性の系が重要であり、この系は活性酸素による殺菌と Myeloperoxidase- H_2O_2 halide 系とに大別される。慢性肉芽腫症の食細胞では、細菌・微生物の殺菌に働く活性酸素の産生酵素である NADPH 酸化酵素に欠陥があり、活性酸素種が産生されない。このため細胞内殺菌がおこなわれず、感染の反復・遷延化がおこる。

最近この NADPH 酸化酵素の研究が進み、この酵素が細胞膜のチトクロム b_{558} と細胞質因子からなる複合電子伝達系であることが明らかとなった (図1)。チトクロム b_{558} は糖蛋白である重鎖 (β 鎖) とヘムと結合した軽鎖 (α 鎖) の2つのサブユニットから構成される。 β 鎖の遺伝子はX染色体上に存在し、食細胞とB細胞で特異的に発現が認められる。一方 α 鎖の遺伝子座は、16番染色体上に存在している。 β 鎖欠損の CGD ではこの α 鎖もほとんど認められないことから、その発現・安定性には β 鎖がかかわっていると考えられている。また、細胞質因子には47 kd と67 kd の因子、及び低分子量G蛋白である $\text{rac1}/2$ が存在し、47 kd の遺伝子座は7番染色体上に、また67 kd の遺伝子座は第1番染色体上に存在することが確認されている^{1,2)} (表1)。

従来 CGD はX染色体劣勢遺伝子型と常染色体劣勢型に分類されていたが、このように NADPH 酸化酵素の研究が進んだことにより、この O_2^- 産生酵素のサブユニットの異常部位に基づく病形分類が用いられてきている。

表2は本邦と欧米での各病型分類別の患者数を示したものである。本邦ではチトクロム b_{558} の β 鎖欠損が多く、細胞質因子欠損は少ない。それに対し欧米では細胞質因子欠損が約3割を占めている²⁾。

本症の主要な症状は、肺炎の他、リンパ節、皮膚、肛門周囲など全身諸臓器の反復性、難治性の最近感染症で

ある。多くの症例は生後1年以内に発症する。頻度の高い感染症状としては、肺炎、リンパ節炎、肝膿瘍、肛門周囲膿瘍などである。また、慢性感染症からの肉芽腫形成による消化管・尿路の通過障害を認めることもある。Variant 型では、年長になってはじめて肝膿瘍等を発症する症例もある。

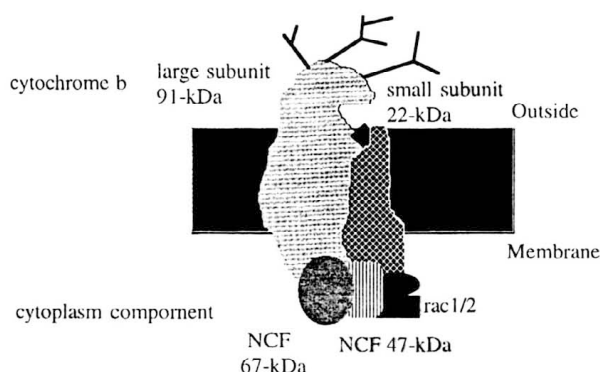


図1 NADPH Oxidase

感染症の原因となる菌種は、黄色ブドウ球菌、クレブシエラ菌・大腸菌・カンジタ・アスペルギルスなどの過酸化水素を産生しないカタラーゼ陽性菌で、過酸化水素産生、カタラーゼ陰性菌は、自らが産生した過酸化水素や活性酸素が働き、自らを殺菌してしまうため、感染することは少ない。

本症の診断は、患者好中球の活性酸素産生能が欠損または低下していることを証明することである。この場合本疾患か、好中球 G6PD (Glucose 6-phosphate dehydrogenase) 欠損症が考えられるが、両者の鑑別は G6PD 活性を測定すれば可能である。

活性酸素産生能検査法のうち検査室レベルで可能なものを示すと、

(1) NBT 色素還元能検査

Nitroblue tetrazolium (NBT) 還元試験のなかでも、Gifford 法は全血一滴で検査可能であり、また保因者診断にも可能で有用である。

(2) Flowcytometry 法

細胞内に浸透し、 H_2O_2 と反応して蛍光を発生する色素を用い、食細胞の過酸化水素産生能を半定量することができる。この方法も全血一滴で検査可能なことが

表1 O₂産生酵素(NADPH)のサブユニット

	cyt b 重鎖 gp91-phox	Cyt b 軽鎖 p22-phox	NCF-47k p47-phox	NCF-67k p67-phox	rac1	rac2
アミノ酸	569	195	390	526	192	192
推定分子量	65,000	20,961	44,623	60,900	21,450	21,429
SDS PAGE	91,000	22,000	47,000	67,000		
等電点	9.7	10	~10	~6		
mRNA(kd)	5kd	0.8kd	1.4kd	2.4kd	1.1,2.4kd	1.45kd
遺伝子座	Xp21.1	16q24	7q11.23	1q25	?	?
細胞内分布	細胞膜	細胞膜	細胞質	細胞質	細胞質	細胞質

表2 慢性肉芽腫症の分類

病型	遺伝形式	cytochrome b (% 正常)	NBT Score (% positive)	O ₂ ⁻ 産生 (% normal)	無細胞系での活性 膜 細胞質	発生頻度 欧米 (%)	日本 (%)
膜活性の異常							
gp91-phoxの異常							
蛋白欠損	X	0	0	<1	0 100	52	67(76.0)
機能異常	X	100	0	<1	0 100	3	2(2.3)
部分欠損	X	8-15	80-100(weak)	1-10	0.6 100	2	
K m異常	X	0	60-90(weak)	1-10	0 100	5例	
p22-phoxの異常							
蛋白欠損	A R	0-4	0	<1	0 100	5	6(6.8)
機能異常	A R	100	0	<1	0 100	1例	
細胞質活性異常							
NCF-47kの欠損	A R	100	0	<1	100 0.2-2	33	6(6.8)
NCF-67kの欠損	A R	100	0	<1	100 0.2-2	5	6(6.8)
分類不能	A R	100	85(weak)	1-4	100 0.5	1例	

NBT還元能試験、O₂⁻産生能はPMA刺激時のものである。cytochrome b スペクトルの測定はDithionite 添加による還元型を酸化型から差し引き、波長558nmから計算したもので、正常コントロールに対する割合で表している。

この統計はCurnutteらの報告、及びs-6810研究会CGD部会の調査による。

ら、非常に有用である。ここでは本法での検査結果を示す(図2)。慢性肉芽腫症の患児、及び保因者である母親の好中球過酸化水素産生能である。この患児は91kd チトクローム b₅₅₈の重鎖欠損で、母親の一方のX染色体上にコードされた遺伝子は、末梢細胞レベルでは一方が不活化されるため、活性酸素を産生する細胞としない細胞の2cellパターンを示す。

(3) Chemiluminescence 法

好中球も刺激によりごく弱い自然発光を認めるが、通常は、ルミノール、ルシゲニン、ウミホタルルンフェリン誘導体など、好中球の産生する活性酸素種と

反応して発行する化学発光物を用いる。この方法は感度もよく、少量の血液で可能である。また発光物質は、種類により反応する活性酸素種が特異的である。

(4) チトクローム c 還元法

細胞外に放出されたO₂⁻がチトクローム cにより還元された時の550nmの吸光度の増加により測定する。図3は古典的なCGD患児と、活性酸素を僅かに産生するVariant型CDG患児の結果を示したものである。古典的なCGD患児では、活性酸素を産生しないため吸光度は増加しないが、Variant型では僅かに増加している。

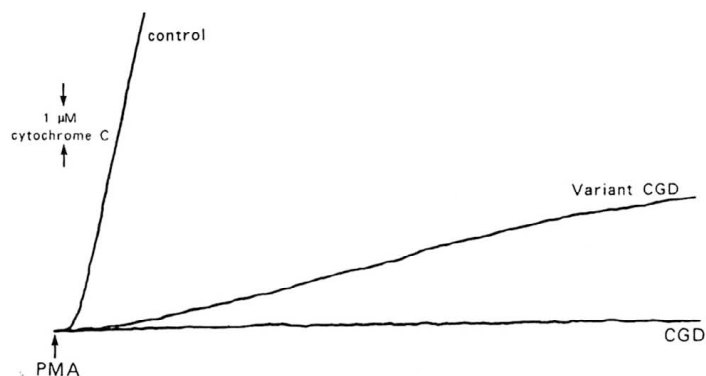


図2 好中球 O_2^- 産生能測定 (cytochrome c 還元法による)

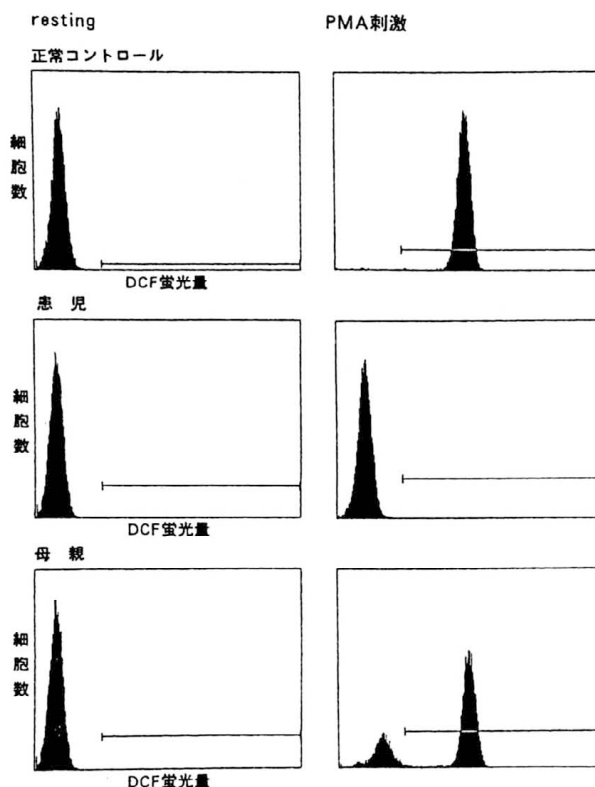


図3 伴性劣性遺伝型CGDの男児とその母親の、無刺激およびPMA刺激好中球のDCF蛍光ヒストグラム

(DCFH diacetateを好中球に負荷すると、この物質は細胞内に拡散し、細胞内の esterase 活性でエステルが水解され細胞内に留まる。そしてこの物質は peroxidase や heme の存在下で過酸化水素により酸化され蛍光物質である DCF となる。この蛍光を FACS で測定することにより、好中球過酸化水素産生量が半定量的に測定可能である。)

本症に対する治療の主体は、現在のところ最近感染症の予防と発症時の治療である。Sulfamethoxazole Trimethoprim (ST 合剤) の 40mg/kg/日 の内服が感染予防に効果があることが証明されており、広く用いられている^{3,4)}。ST 合剤が有効なのは、耐性菌をつくり難く、腸内細菌叢への影響が少ないといった他に、好中球細胞内への移行がすぐれていることがある。

また今回の主題である $\text{INF-}\gamma$ の皮下注にも予防効果

があることが報告され、追試されている。

2. CGD に対する $\text{INF-}\gamma$ 療法

INF は T 細胞、Natural killer 細胞より主として産生されるサイトカインで、マクロファージ機能を最も強く増強させることができる。特に活性酸素の産生を増強し、抗菌活性や抗腫瘍活性を高める。この機序は不明であったが、最近リコンビナント INF が好中球やマクロファージ

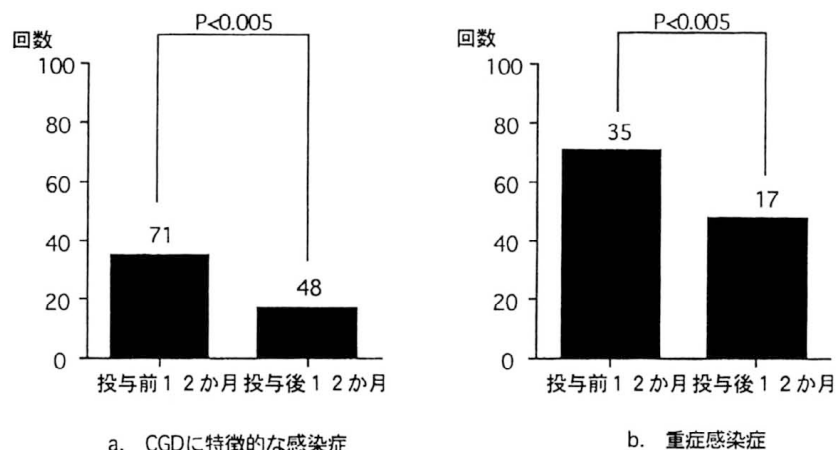


図4-1 INF- γ 投与前後における感染症罹患回数の変化 (n=34) (文献8から引用)

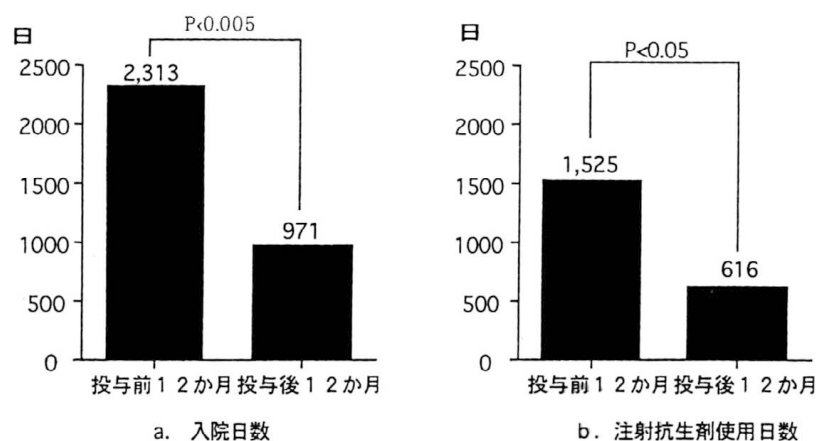


図4-2 INF- γ 投与前後における重症感染症の変化 (n=34) (文献8から引用)

表3 INF- γ による感染症抑制効果 (対象例34例) (文献8から引用)

	投与前12か月	投与後12か月	p値
感染症罹患回数	71	48	<0.005
重症感染症			
患者数	23 (68%)	13 (38%)*	
罹病回数	35	17	<0.005
延べ入院日数	2,313	971	<0.005
28日以上入院回数	20	10	<0.01
注射抗生剤			
使用日数	1,525	616	<0.05

* χ^2 値: 5.556、有意確立: 0.0184

ジなどのgp91-phoxのmRNAを有意に増加させることが明らかになった。この結果を受けて、慢性肉芽腫症の中で91dkの膜因子欠損型に対するINFの有効性が検討された。Ezekowitzらは3名のvariant型CGD患者と古典型のX-CGD、2名のA-CGD患者の食細胞に対するINFの効果をin vitroで検討し、A-CGD、X-CGDでは変化は認められなかったが、variant型CGDでは活性酸素産生能

が増強したことを報告した⁶⁾。この後in vivoでの有効性の検討が種々の施設で行われた。報告によって有効性、効果に違いがあるが、これらの結果をふまえ、128名のCGD患者に対するINF- γ の二重盲検、プラセボコントロール試験が行われた⁷⁾。

この結果、INF- γ は重症感染症の予防に効果があり、これは10歳以下の患者においてより大きいと報告さ

れた。

INF の効果の原因は、GP91-phox の症例では転写活性、安定性を増すことにより発揮させ、またこのほかの症例では NADPHoxidase 以外の殺菌機構に何らかの増強効果を及ぼすことで感染予防効果をもたらすと考えられた。しかし、その詳しい効果は不明である。

我が国でも CGD に対する INF- γ の全国治験が、32施設46症例の CGD 患者が参加して行われ、INF- γ の投与開始前12カ月と開始後12カ月の CGD に特徴的な感染症の罹患回数、入院日数、注射用抗生剤の使用日数をそれぞれ集計解析した。その結果、CGD に特徴的な感染症は INF- γ 投与前後で有意に低下（図4、表3）、入院日数、重症感染症の罹患頻度も有意に減少した⁸⁾。

このように INF の臨床的に有効なことは明らかであるが、好中球機能に対する影響についても検討された。CGD は活性酸素の産生異常を認める疾患であるので、INF- γ によって活性酸素産生能が正常化とまでは行かなくても、認められるようになればその効果は確実である。しかし活性酸素の産生に変化は認められず、また NADPH オキシダーゼの構成蛋白質においても発現増加は見いだせなかった。ただ Variant 型においては活性酸素産生能の増強が認められている。これらの結果から、INF- γ の慢性肉芽腫症に対する有効性は、活性酸素とは別の機序によると考えられる。しかし、その詳しい作用点は不明である。

以上のように、INF- γ の慢性肉芽腫症に対する効果は明らかであるが、その機序は不明であり、検査結果においても感染頻度の減少といった今一つはっきりしないものであり、またこの治験自体が二重盲検法をとっていないため、未だ INF- γ の慢性肉芽腫症に対する適応はとれていない。

この夏アメリカにおいて、慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療が行われた。しかし、現時点においては感染予防と治療が主体である。従来の ST 合剤の内服に加え、この INF- γ の予防効果によって、これら CGD 患児の予後がさらに改善し、その作用機序の解明が進み、さらなる治療法への道が期待される。

文 献

- 1) 布井博幸, 金ヶ崎士朗, 慢性肉芽腫症の診断と治療. 感染症 1993; 133: 182-187.
- 2) Smith RB, Curutte JT. Molecular basis of chronic granulomatous disease. Blood 1991; 77: 673-686.
- 3) Curnutte JT. Classification of chronic granulomatous disease. Hematol Oncol Clin North Am 1988; 2: 241-252.

- 4) Mouy B, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. J Pediatr 1989; 114: 555-560.
- 5) Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. J Infect Dis 1990; 162: 723-726.
- 6) Ezekowitz R, Alan B, Orkin SH, Newburger PE. Recombinant interferon gamma augments phagocyte superoxide production and X-linked chronic granulomatous disease gene expression in X-linked variant chronic granulomatous disease. J Clin Invest 1987; 80: 1009-1016.
- 7) The international chronic granulomatous disease cooperative study group: a controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. N Engl J Med 1991; 324: 509-516.
- 8) 崎山幸雄, 倉辻忠俊, 布井博幸, 他. 慢性肉芽腫症におけるインターフェロン- γ 長期投与の感染抑制効果 —国内32施設共同研究報告— 日児誌 1994; 98: 1048-1056.

小児期IgA腎症の治療

吉川 徳茂, 伊藤 拓

神戸大学保健学科

国立小児病院

Treatment of childhood IgA nephropathy

Norishige Yoshikawa, Hiroshi Ito

Department of Health Science, Kobe University School of Medicine

National Children's Hospital

はじめに

IgA腎症は本邦の小児では最も頻度の高い糸球体腎炎であり、その多くが学校検尿などで無症候性血尿、蛋白尿として発見されている。これまで小児IgA腎症の予後は良好であると考えられてきたが、自験例241例の検討では、発症後12年目までに12%が腎不全に進行する。発症後13年目までに約70%が尿所見正常化するが、その後は尿所見正常化する症例はなく、尿異常持続例の多くが将来腎不全に進行すると考えられ、小児のIgA腎症の予後は良好ではない^{1,2)}。従って、本症の効果的な治療法の確立は重要な課題である。

IgA腎症のnatural historyは自然寛解するものから腎不全に進行するものまで様々であり、治療を行うにあたっては、個々の患児の予後を予測し、適切な時期に、適切な治療を行う必要がある。

小児期のIgA腎症では、病初期の腎生検所見から正確な予後の予測が可能で³⁾、びまん性メサンギウム増殖を示す症例の予後は不良であり、積極的な治療が必要である。また、巣状メサンギウム増殖を示す症例も30%は10年以上にわたって尿異常が持続し、長期予後は楽観を許さない。小児のIgA腎症では、病初期にはメサンギウム細胞の増加が著明で基質は少なく⁴⁻⁶⁾、基質が増加し硬化性病変を形成する前の早期に治療を始めるべきである。

しかし現在のところ、小児期IgA腎症の確立された治療法はなく、本稿では小児IgA腎症治療研究会のコントロールスタディを紹介したい。

1. 目 的

私共は小児期IgA腎症の早期治療法の確立を目的に、小児IgA腎症治療研究会（顧問：酒井 糾，代表幹事：伊藤 拓，事務局：吉川徳茂）を創設し、1990年1月より全国の多施設によるprospective control studyを行っている（表1）。

表1 小児IgA腎症治療研究会参加施設

北海道大学 都立清瀬小児病院 北里大学 聖マリアンナ医科大学 東京女子医科大学 独協医大小児科第一 足利赤十字病院 茨城県立こども病院 筑波大学 国立西埼玉中央病院 国立療養所千葉東病院 武蔵野赤十字病院 横浜市立港湾病院 東海大学	東京医科歯科大学 神戸大学 大阪大学 奈良県立医科大学 大阪小児保健センター 兵庫県立こども病院 天理よろず相談所病院 倉敷中央病院 岡山大学 熊本大学 佐賀医科大学 九州大学 久留米大学 鹿児島大学
---	---

2. 対 象

- ① 発症時15歳以下のIgA腎症
- ② 1回目の腎生検を実施した新規症例
- ③ 治療前にステロイド剤、免疫抑制剤が投与されていない
- ④ 慢性腎機能障害がない症例を対象とした。

3. 方 法 (図1)

各施設でIgA腎症と診断した症例は直ちに事務局に登録し、同時に腎生検組織を事務局に送る。事務局で光顕所見により、微小変化・巣状メサンギウム増殖群とびまん性メサンギウム増殖群の2群に分類する。

微小変化・巣状メサンギウム増殖群の症例は、封筒法により柴苓湯治療群（プロトコル1）と対象群（プロトコル2）に割り振る。

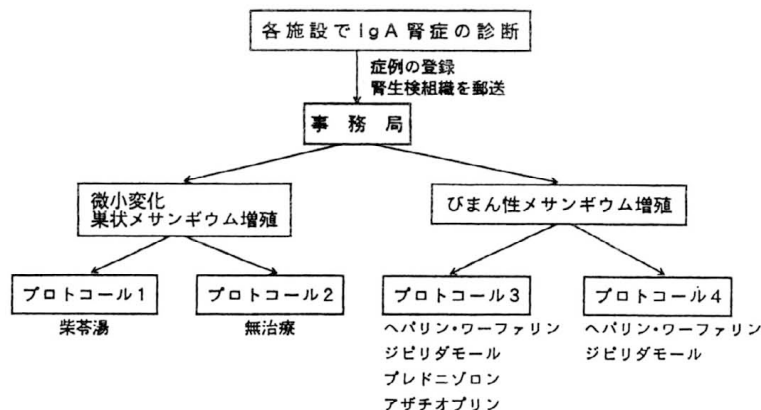


図1 方法

柴苓湯治療群（プロトコール1）

柴苓湯

体重40kg以上 3包分3, 40-20kg 2包分2, 20kg以下 1包分2

を2年間投与。

対象群（プロトコール2）

投薬を行わず無治療にて2年間経過観察。

びまん性メサンギウム増殖の症例は封筒法により、プレドニゾロン+アザチオプリン+ヘパリン・ワーファリン+ジピリダモール治療群（プロトコール3）とヘパリン・ワーファリン+ジピリダモール治療群（プロトコール4）にわけ2年間治療する。

プレドニゾロン：2mg/kgを分3にて4週間毎日経口投与し、その後1mg/kgを隔日1回投与。

アザチオプリン：2mg/kgを分1毎日経口投与。

ヘパリン：APTTが約60秒になるように4週間持続点滴、その後ワーファリンをトロンボテストが30-50%になるように経口投与。

ジピリダモール：6-7mg/kgを毎日分3経口投与。

治療効果の評価は、血尿、尿蛋白、腎機能、組織所見で行い、原則として治療終了又は経過観察終了時点で再生検を行う。

統計学的解析は、paired and unpaired t-testにより施行した。

3. 結 果

1990年1月から1993年12月までの4年間に188症例がエントリーされ、101例が巣状メサンギウム増殖群、86例がびまん性メサンギウム増殖群であった。

表2に臨床所見を示す。男児優位で、平均発症年齢は11歳、約70%の症例が学校検尿で尿異常を発見されている。

表3に治療開始時の検査所見を示す。尿蛋白量、尿潜

血定性、血清総蛋白、アルブミン、コレステロール、IgG値に関して巣状群とびまん性群の間に有意差を認め、臨床的にもびまん性群の方が高度な所見を呈している。

表2 臨床所見

メサンギウム増殖	巣 状	びまん性
症 例 数	101	86
男 女 比	56 : 45	54 : 32
発症年齢(歳)	11 ± 2.9	11 ± 2.5
尿異常発見動機		
学校検尿	75 (74%)	63 (73%)
肉眼的血尿	21 (21%)	15 (17%)
その他の検尿	5 (5%)	8 (10%)

表3 治療開始時の検査所見

メサンギウム増殖	巣 状 (n = 101)	びまん性 (n = 86)	
血圧 (mmHg)			
収縮期	112 ± 13	114 ± 17	
拡張期	64 ± 11	64 ± 12	
尿蛋白			
早朝尿 (mg/dl)	56 ± 63	133 ± 131	P < 0.0001
一日尿 (g/日)	0.4 ± 0.4	1.2 ± 1.1	P < 0.0001
尿潜血 (定性)	2.2 ± 1.1	2.8 ± 0.9	P < 0.01
BUN (mg/dl)	13 ± 3	14 ± 5	
血清クレアチニン(mg/dl)	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	
クレアチニンクリアランス (ml/分/1.73m ²)	133 ± 34	130 ± 36	
血清総蛋白 (g/dl)	7.0 ± 0.5	6.4 ± 0.8	P < 0.0001
アルブミン (g/dl)	4.2 ± 0.3	3.9 ± 0.6	P < 0.0005
コレステロール(mg/dl)	174 ± 32	205 ± 56	P < 0.0001
IgA (mg/dl)	285 ± 109	280 ± 104	
IgG (mg/dl)	1240 ± 330	1000 ± 340	P < 0.0001
IgM (mg/dl)	186 ± 140	195 ± 94	
C3 (mg/dl)	80 ± 18	89 ± 21	

表4に腎生検所見を示す。腎生検時の平均年齢は12歳で、発症から腎生検までの平均期間は14か月と10か月であり、早期に腎生検が施行されている。平均糸球体数は約20個であり、十分な腎組織が採取されている。硬化糸球体、半月体、癒着、中等度の尿細管間質病変もびまん性群の方に有意に高頻度に認める。

表4 腎性検所見

メサンギウム増殖	巣状 (n = 101)	びまん性 (n = 86)	
生検時年齢 (歳)	12 ± 3.2	12 ± 2.7	
発症～生検期間 (月)	14 ± 15	10 ± 11	P < 0.05
糸球体数 (個)	22 ± 15	21 ± 13	
硬化糸球体 (%)	1.2 ± 4.0	4.6 ± 9.9	P < 0.01
半月体 (%)	5.7 ± 7.8	22 ± 19	P < 0.0001
癒着 (%)	2.9 ± 6.0	8.1 ± 8.0	
硬化+半月体+癒着 (%)	9.9 ± 11	35 ± 23	P < 0.0001
> 30 %	7例 (7 %)	48例 (56 %)	P < 0.0001
尿細管間質病変 中等度	0	15例 (17 %)	P < 0.05

表5 巣状メサンギウム増殖例の治療効果

症例数 (治療・観察終了症例)			
プロトコール1	41		
プロトコール2	41		
早朝尿蛋白 (mg/dl)	治療開始時	終了時	
プロトコール1	61 ± 59	30 ± 38	P < 0.0001
プロトコール2	52 ± 70	55 ± 77	
一日尿蛋白 (g/日)			
プロトコール1	0.40 ± 0.31	→ 0.27 ± 0.43	P = 0.07
プロトコール2	0.43 ± 0.51	→ 0.43 ± 0.56	
早朝尿潜血			
プロトコール1	2.3 ± 1.1	→ 1.0 ± 1.2	P < 0.0001
プロトコール2	2.0 ± 1.1	→ 1.9 ± 1.3	
尿所見正常化			
プロトコール1	17例 (41 %)	プロトコール2 6例 (15 %)	P < 0.005
腎機能低下			
プロトコール2	1例		

表6 びまん性メサンギウム増殖例の治療効果

症例数 (治療終了症例)			
プロトコール3	34		
プロトコール4	30		
早朝尿蛋白 (mg/dl)	治療開始時	終了時	
プロトコール3	144 ± 131	→ 20 ± 35	P < 0.0001
プロトコール4	103 ± 124	→ 115 ± 207	
一日尿蛋白 (g/日)			
プロトコール3	1.3 ± 0.9	→ 0.2 ± 0.3	P < 0.0001
プロトコール4	1.0 ± 1.0	→ 0.9 ± 1.3	
早朝尿潜血			
プロトコール3	2.9 ± 0.8	→ 0.6 ± 1.0	P < 0.0001
プロトコール4	2.6 ± 1.0	→ 1.5 ± 1.1	P < 0.01
腎機能低下			
プロトコール4	1例		
血清IgA (mg/dl)			
プロトコール3	292 ± 115	→ 232 ± 91	P < 0.001
プロトコール4	287 ± 100	→ 285 ± 91	

表5は、2年間の柴苓湯治療または経過観察を終了した巣状メサンギウム増殖82例の尿所見の変化を示す。柴苓湯群 (プロトコール1) では治療前に比し、早朝尿蛋白量、尿潜血の程度ともに有意に減少している。一方、対象群 (プロトコール2) では蛋白尿、血尿の改善はない。また、尿所見正常化率も柴苓湯群のほうが有意に高い。対象群の1例は腎機能低下をきたした。

表6は、2年間の治療を終了したびまん性群64例の治療効果を示す。治療終了時、多剤併用群 (プロトコール3) では治療開始時に比し、尿蛋白量、尿潜血、血清IgA値は有意に減少した。一方、抗凝固・抗血小板薬群 (プロトコール4) では、尿潜血は減少したが、蛋白尿、血清IgA値の改善は認めず、1例は腎不全へと進行した。病理所見では、硬化糸球体は多剤併用群 (プロトコール3) では治療前後で変化はなく、腎炎の進行を認めなかったが、抗凝固・抗血小板薬群 (プロトコール4) では、治療前3.4%から治療後16.5%に増加した (p < 0.01)。蛍光抗体によるIgA沈着の程度も多剤併用群 (プロトコール3) では有意に減少したが (p < 0.05)、抗凝固・抗血小板薬群 (プロトコール4) では変化を認めなかった。

表7は、びまん性群の副作用を示す。副作用の出現頻度はプロトコール3で28%、プロトコール4で22%であった。プロトコール4の3例で治療開始1か月以内に感染症に伴う急性腎不全を起こしているが、薬剤との因果関係は不明で全例腎機能は正常化した。プロトコール3の2例と、プロトコール4の3例でイムラン、ワーファリンを中止したが、その他の症例では治療継続が可能であった。

表7 びまん性群の副作用

	プロトコール3 (n = 40)	プロトコール4 (n = 37)
出現症例	11 (28 %)	8 (22 %)
白血球減少	5 (13 %)	
出血 (ワーファリン)		3 (8 %) 1*
急性腎不全		3 (8 %) 2*
白内障	2 (5 %)	
緑内障	1 (3 %)	
頭痛	1 (3 %)	
脱毛 (イムラン)	1 (3 %) 1*	
貧血	1 (3 %) 1*	
うつ	1 (3 %)	
潰瘍	1 (3 %)	1 (3 %)
肝機能障害	1 (3 %)	
腎機能障害 (イムラン)	1 (3 %)	
蕁麻疹 (ヘパリン)		1 (3 %)

* 薬剤中止例

4. 結 論

小児期IgA腎症の治療法として、巣状メサンギウム増殖例では柴苓湯治療、びまん性メサンギウム増殖例では多剤併用治療が有効で、多剤併用治療は病理学的にも腎炎の進行を阻止しうる。

1994年1月より、多剤併用群とプレドニゾン単独投与群の prospective control study を行っている。

文 献

- 1) Yoshikawa N, Ito H, Yoshiara S, et al. Clinical course of immunoglobulin A nephropathy in children. J Pediatr 1987 ; 110 : 555-560.
- 2) Yoshikawa N, White RHR "IgA nephropathy." Pediatric Nephrology. Holliday, M.A., Barratt, T.M., Avner, E.D. ed. 1993, Williams & Wilkins, Baltimore.
- 3) Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. Nephron 1992 ; 60 : 60-67.
- 4) Suzuki J, Yoshikawa N, Nakamura H. A quantitative analysis of the mesangium in children with IgA nephropathy: Sequential study. J Pathol 1990 ; 161 : 57-64.
- 5) Yoshikawa N, Iijima K, Maehara K, et al. Mesangial changes in IgA nephropathy in children. Kidney Int 1987 ; 32 : 585-589.
- 6) Yoshikawa N, Iijima K, Matsuyama S, et al. Repeat renal biopsy in children with IgA nephropathy. Clinical Nephrol 1990 ; 33 : 160-167.

FK-506 を主体とした生体肝移植術後免疫抑制療法

— その問題点と展望 —

尾崎 信弘, 田中 紘一, 山岡 義生

京都大学第二外科

Immunosuppression with FK-506 in living-related liver transplantation

— problems and perspective —

Nobuhiro Ozaki, Koichi Tanaka, Yoshio Yamaoka

2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

はじめに

肝移植が末期肝疾患に対する治療法として確立されるに至った要因として最も重要なものの一つは、強力な免疫抑制剤サイクロスポリン (CsA) の登場である。さらに、筑波山の土壌中の真菌から抽出されたマクロライド系薬剤FK 506 (Tacrolimus) が1985年新たな免疫抑制剤として本邦で開発された。その作用機序は、CsAと同様にTリンパ球のインターロイキン2産生を阻害することにあると考えられているが、細胞質内結合蛋白は全く異なり、その作用はin vitroでCsAの100倍、in vivoでも10-20倍強力とされている^{1,2)}。その最初の臨床応用は、1989年にStarzlらによって、肝移植後におけるCsA無効の拒絶反応に対する治療として行われ、その有効性が報告された³⁾。それ以後、多くの施設での使用経験が蓄積され、FK 506の成人肝移植術後免疫抑制療法剤としての評価は確立しつつある⁴⁻⁶⁾。しかし、小児における使用経験は未だ十分とは言えず、至適投与法も未だ確立されるには至っていない。

我々は、生体肝移植の術後免疫抑制療法を当初からFK-506を主体として行ってきたが、副作用の防止と拒絶反応の制御という相反する命題の間に挟まれた試行錯誤の繰り返しの結果、徐々に修正を加え今日に至っている。今回は、これまでのFK 506投与法の変遷とそれに伴う各種感染症に代表される副作用と拒絶反応の発生状況の変化を分析し、小児におけるFK-506投与法の到達点と残された問題点について検討した。

対象と方法

1990年6月から1995年3月までに当科で150例の生体部分肝移植が施行された。このうち、6ヶ月以上の観察が可能であった120例を検討対象とした。適応疾患は胆道閉鎖症を主体とする胆汁うっ滞性肝硬変107例、代謝

性疾患7例、その他の肝硬変5例、劇症肝不全1例、年齢分布は3ヶ月から17歳、体重3kgから58kg、UNOS分類による患者の術前状態は集中治療管理28例、入院管理44例、在宅管理48例であった。

ドナーは両親のいずれかで、グラフトとして肝外側区域を使用したのが82例、左葉が39例であった。

免疫抑制はFK-506と少量ステロイドの併用により行った。ステロイド投与は、術中グラフト門脈血再灌流直後にメチルプレドニゾロン10mg/kgを静注、以後同1mg/kg x 2/dayを3日間、同x 1/dayを4日間、その後プレドニン0.5mg/kg/dayの経口投与に切り替え、4週以降0.3mg/kg/dayとしている。FK-506は、当初の16例では第一病日より0.075mg/kgを静注で1日2回投与から開始し、経口摂取が可能になり次第0.3mg/kg/day分2の経口投与に切り替えた(大量静注群)。これ以後の45例では、初回静注投与量を0.03mg/kgに減量した(少量静注群)。最近の59例では、術前日に0.075mg/kgを2回経口で投与し、術後も投与は第一病日より胃管を利用するなど経口投与を原則とし、静注は回避した(経口投与群)。いずれの群においても、初回投与以降は連日全血中トラフ値を測定し、静注群ではトラフ値が10-30ng/mlとなるよう投与量を調節したが、経口投与群では目標トラフ値を10-20ng/mlと低めに設定した。各群の投与法を表1に示す。

これら3群間での生存率、副作用、拒絶反応の発生率を比較検討した。

結 果

1. 患者生存率

大量静注群の生存率は75%、少量静注群87%、経口投与群80%であり、3群間に有意差を認めなかった。死因では、感染が主因となったのが大量静注群で1/4、少

量静注群 1/6, 経口投与群 5/12であった。大量静注群の1例の死因はカンジダ肺炎であり, 少量静注群の1例はEBウイルス感染に起因するリンパ腫(PTLD)により失った。経口投与群での死亡5例中4例では, 繰り返す拒絶反応のためFK-506投与量の増加を要し, その後発生した真菌性肺炎が直接の死因となった。他の1例はB型劇症肝炎で失った。

また, 経口投与群の2例が慢性拒絶反応を呈し, 再移植を行ったが救命できなかった。

表1 生体肝移植後FK506投与法

	route / dose (mg/kg)	aimed trough level
大量静注群 (n=16)	iv / 0.15 → po / 0.3	10~30 ng/ml
少量静注群 (n=45)	iv / 0.05 → po / 0.3	10~30 ng/ml
経口投与群 (n=59)	po / 0.075 -1POD	10~20 ng/ml
	adjusted to trough level	

2. FK 506 薬物毒性発生頻度

図1に静注群と経口投与群での薬物毒性発生頻度を示す。高血圧は収縮期血圧160mmHg以上, 神経症状は意識レベルの低下, 腎機能障害は血清クレアチニン濃度2.0 mg/dl以上, 高カリウム血症は血清濃度5.5mEq/L以上, 膵炎は臨床症状に加え血清アミラーゼ値1,000IU/L以上で定義した。いずれの副作用も経口投与群で発生数が減少していた。また, 図に示す以外に, アトピー性皮膚炎, 皮膚色素沈着, 脱毛が各群で認められた。

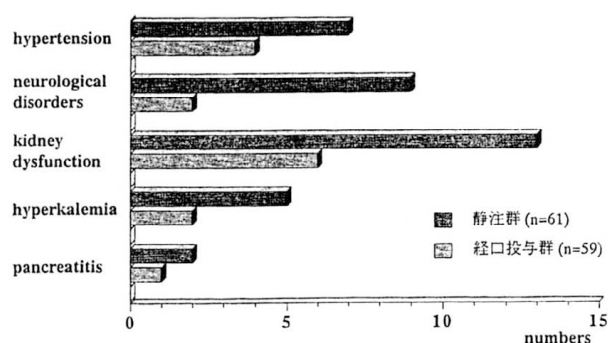


図1 FK506 副作用発生数

3. 感染症発生頻度

静注群と経口投与群における感染症発生状況を図2に示す。細菌感染症, 真菌感染症の発生数には両群間で差を認めないが, ウイルス感染症発生数は静注群で経口投与群の2倍以上となっていた。ウイルス感染の状況を発

生率で見ると, 表2に示すように経口投与群では11%に留まったのに対し, 大量静注群では56%, 少量静注群でも38%といずれも発生率が有意に増加していた。ウイルス感染が直接の死因となったのは, 少量静注群でPTLDを発症した1例のみであった。

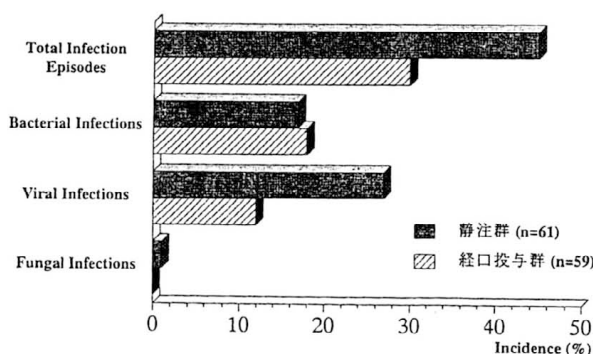


図2 感染症発生率(肝移植後6ヶ月以内)

表2 ウイルス感染症発生頻度(肝移植後6ヶ月以内)

	episodes of viral infection / patient (%)	
大量静注群	9/16	56
少量静注群	17/45	38
経口投与群	6/59	11

*: p < 0.01

4. 拒絶反応発生頻度

図3に拒絶反応発生率とその後の治療を示す。今回, 拒絶反応は生検で組織学的に確認され, 免疫抑制の増強を行ったものと定義した。拒絶反応と診断されるとまずFK 506の増量を試み, 改善が見られない場合にメチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法を行う。効果不十分の時にはアザチオプリン併用も考慮し, 無効例では治療抵抗性拒絶反応としてOKT-3を投与を行う。

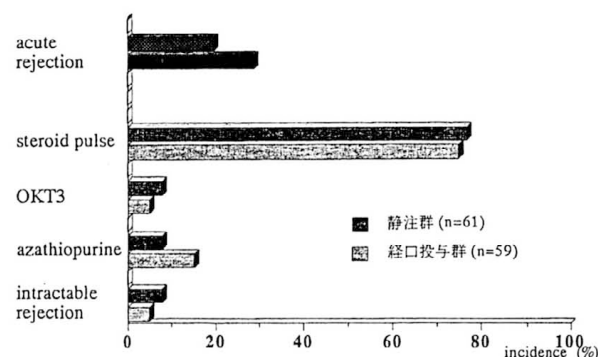


図3 拒絶反応発生頻度と治療内容(肝移植後6ヶ月以内)

拒絶反応発生率は、経口投与群で高い傾向が認められるが有意差は認めなかった。大多数の拒絶反応はステロイドパルス療法に良く反応した。しかし、大量静注群の1例、少量静注群の1例および経口投与群の3例でOKT-3投与が必要となった。前述のごとく経口投与群の2例が慢性拒絶反応を呈し死亡した。

考 察

我々が当初に採用したFK-506投与法はピッツバーグにおけるStarzlらの当時の報告に従ったものである。しかし、トラフ値を目標レベルに維持するのは極めて困難であり、結果的に著しく高いトラフ値がしばしば認められ、ウイルス感染が頻発した。免疫抑制剤においては、高い血中濃度域で感染のリスクが上昇するのは自明であるが、濃度が低下すれば拒絶反応の発生が増加するのをもまた明らかである。そこで、まず静注投与量の減量を試みたが高いトラフ値の認められる頻度は有効には低下しえなかった。そこで、静注を行わず経口投与を原則とする投与に切り替え、移植直後の免疫抑制を強化するための術前経口投与を行う現行の投与法を採用するに至った。この間のFK-506投与量とトラフ値との関係を見ると相関は必ずしも認められず、同様の臨床病態を呈する患者間でも一定の法則性は見いだせない。さらに、同一患者においても日々濃度は少なからず変動する。従って、投与量の決定は連日トラフ値を測定し、綿密に調整する以外にないと思われる。

では、現行の投与法は満足できるものであろうか。その評価は生存率、さらには感染や拒絶反応の発生率によりなされるべきであろう。

経口投与群の生存率80%という数字は、欧米のFK-506を使用した脳死肝移植の成績^{4,5,6)}とほぼ同等のようであるが、我々には脳死肝移植やCsA使用の経験がなく、正確な比較は困難である。感染症による死亡が5例あるが、拒絶反応に対し免疫抑制を強化した結果の感染によるものがほとんどであった。

一方、拒絶反応発生頻度は静注群で低く、特に大量静注群では皆無であった。しかし、経口投与群で少なからず認められる拒絶反応はおおむね容易に以後の治療に反応し、慢性拒絶に至ったのは2例であった。

ウイルス感染発生率は経口投与法により著明に低下した。抗ウイルス剤やグロブリン製剤による治療の進歩したこともあって、ウイルス感染が死亡につながることは希になったが、EBウイルス感染はPTLDに進展する可能性があり、特別の注意が必要である。我々のPTLD症例はOKT-3投与後に発症したものであり、免疫抑制を強化する際には特に留意しなければならない。

FK-506の薬物毒性についても、経口投与によりトラフ値が予定域に設定しやすくなって、その発生は減少した。重度の腎障害、神経障害に関する報告が開発初期には多くみられたが、最近ではCsAと比較しても同等あるいは低率との報告が主体となってきた。我々も最近は高度の障害の経験がない。

ま と め

我々の現行の経口術前術後FK-506投与を主体とする小児生体肝移植術後免疫抑制療法は、血中トラフ値を綿密に測定し目標を正確に維持することによって、拒絶反応を有効に抑制しつつ、副作用の発生率を低下させることが可能となりつつある。

一方、OKT-3などによる強力な免疫抑制を必要とする治療抵抗性の拒絶反応が希ながら認められ、その際には感染症併発が高率であり、時に致命的となる。脳死移植が実施できない本邦の現状では再移植は極めて困難であり、このような症例の治療に関しては未解決の問題が多く残されている。

文 献

- 1) Kino T, et al. FK 506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomyces. I. Fermentation, isolation and physiochemical and biological characteristics. J Antibiot 1987 a ; 40 : 1249.
- 2) Siekierka JJ, et al. FK 506, a potent novel immunosuppressive agent, binds to a cytosolic protein which is distinct from the cyclosporine A-binding protein, cyclophilin. J Immunol 1989 ; 143 : 1580.
- 3) Starzl TE, et al. FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. Lancet ii: 1000, 1989.
- 4) The US multicenter FK 506 Liver Study Group: A comparison of tacrolimus (FK506) and Cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1110.
- 5) European FK506 Muticenter Liver Study Group: Randomised trial comparing tacrilimus (FK506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. Lancet 1994 ; 344 : 423.
- 6) Todo S, et al. Single-center experience with primary orthotopic liver transplantation with FK506 immunosuppression. Ann Surg 1994 ; 220 : 297.

一般演題

肥厚性幽門狭窄症9例における硫酸アトロピン療法の検討

森本 高広^{1,2}, 余田 篤¹, 廣井 真世¹, 田辺 卓也¹
 川崎 康寛¹, 吉川 賢二¹, 小國 龍也¹, 山城 國暉¹
 市立枚方市民病院小児科¹, 野上病院小児科²

目 的

肥厚性幽門狭窄症 (PS) の治療は、外科的療法の Ramstedt pyloromyotomy が一般的でしたが、今回、我々は内科的療法である硫酸アトロピンの静脈内投与とそれに続く経口投与を名木田らの方法に準じて行い、本症に対する効果について検討した。

対象と方法

対象：PS の患児 9 例。方法：哺乳 5 分前に硫酸アトロピンの静注を行う。静注量は $0.04\text{mg} \sim 0.07\text{mg/kg/day}$ (分 8) で開始し、嘔吐の回数、量、排便の有無や腹部超音波検査での胃内容物の幽門管の通過の程度を観察し適宜増量する。嘔吐の消失または軽減を認めた時点で硫酸アトロピンを内服へと変更し、静注量の 2 培量を哺乳 30 分前に投与する。静注に要した期間、嘔吐消失までの期間、定期的な排便が認められるようになるまでの期間などで硫酸アトロピンの効果を検討した。(硫酸アトロピン静注期間中は心電図モニターを装着し管理した。)

結 果

硫酸アトロピンの静注に要した期間が 7 日以内の症例は 5 例あり、その内の 4 例は内服に変更後も嘔吐は認められなかったが、1 例は内服変更後から嘔吐が消失するまでに 15 日を要した。静注期間が 12 日～13 日の症例は 3 例あり 1 例は内服に変更後も嘔吐は認められなかったが、残り 2 例は嘔吐が消失するまでにそれぞれ 6 日、11 日を要した。上記のように 9 例中 8 例は嘔吐の消失を認めたが、1 例は静注開始 9 日目までは嘔吐は順調に低下していったが、その後は嘔吐は低下してこなかった。しかし、腹部超音波検査にて胃内容物の幽門管の通過は認められており、毎日の排便も認め体重増加も良好であり硫酸アトロピンが有効であると思われた。上部消化管造影を行ったところ、造影剤の十二指腸への通過が良好であるが胃食道逆流症 (GER) が認められ、噴門弛緩症の合併が考えられました。

また、硫酸アトロピン静注期間中は一過性の頻脈と顔

面紅潮が認められましたが、その他の副作用は認められず、1 歳まで経過観察しましたが、全例とも運動成長発達には順調であった。

考 察

今回、我々は 9 例の PS について硫酸アトロピン療法を行い、全例とも嘔吐回数、嘔吐量の減少を認め、毎日の排便が認められるようになりました。9 例中 1 例は少量の嘔吐が持続した症例であり、硫酸アトロピンが効果を示していたにもかかわらず GER を認めました。小児の GER の原因には下部食道括約筋部 (LES) の運動機能不全が考えられます。LES の運動機能不全の原因には食道裂孔ヘルニア、噴門弛緩症と続発性に関与してくる胃排泄遅延などがあります。ほとんどの PS で認められる GER は、幽門狭窄に続発する胃排泄遅延が原因であります。硫酸アトロピン投与で幽門狭窄が改善され、胃内容物の幽門管への通過が認められるようになれば GER は改善し、嘔吐は消失します。しかし、この症例では GER の原因として PS による続発性の胃排泄遅延以外に噴門弛緩症もあったため、硫酸アトロピン投与により PS は改善したが嘔吐は認められていました。硫酸アトロピンは胃幽門部の輪状筋に作用し、攣縮を抑制することによって、胃内容物の十二指腸への通過をうながし、PS には効果的であるが、同時に LES の緊張を弱める作用も有しており、この症例のように PS に噴門弛緩症が合併しているものに対しては注意を要すると考えられました。

小児心疾患児に対するワーファリン・コントロールの経験

篠原 徹, 横山 達郎
近畿大学医学部心臓小児科

Current problems of warfarin therapy in children with congenital heart disease
Tohru Shinohara, Tatuo Yokoyama
Kinki Univ. School of Medicine Department of Pediatric Cardiology

最近, 小児循環器領域においても血栓の発生防止を目的にワーファリンを使用する患児が増えている。本研究の目的は最近増加している小児に対するワーファリン療法の実態を明らかにすることである。

対象と方法

1. 現在当科で定期的な追跡を行っているワーファリン療法施行患者15例を対象とした。
2. ワーファリンの投与量は少なくとも1-2か月に1回施行しているトロボテスト値(以下TT値)をもとに決定した。なお, 我々が理想とする本療法施行中のTT値は15-25%である。
3. ワーファリンは1日1回夕食後服用を原則とし, TT値測定のための採血は翌日午前中の外来受診時(服用後12-15時間後)に行った。
4. 判定には, 患者を7歳未満, 7歳以上13歳未満, 13歳以上の3時期に分け, 次の3つの事項を検討した。
 - 1) TT値の変動幅はどのくらいか。
 - 2) TT値が10%未満, 31%以上を示した回数が全検査回数の中のどのくらいの割合(不良率として算出)を占めたか。
 - 3) 生死にかかわるような大きなイベントがあったか, なかったか。
5. 有意差の検定には「t検定」を用いた。

結 果

1. 対象15例の背景とワーファリン投与期間を表1に示した。弁置換症例が9例, Fontan型手術症例が6例であった。投与期間の最長は11年11か月, 最短は2か月, 症例6は生後3か月からワーファリンの投与を行ってきた。
2. 各症例のワーファリン開始量と現在の投与量を表2にまとめた。表中の最少投与量は0.5mg, 最多投与量は5.3mgであり, 体重1kgあたりに換算した投与量では最少が0.05mg/kg, 最多が0.2mg/kgとなった。
3. 表2をもとに月齢と投与量との関係をグラフに描く

と投与量は月齢とともに1次関数的に増加した(図1)。

4. 表2をもとに月齢と体重1kgあたりの投与量との関

表1 患児の背景とワーファリンの投与期間

症例	性別	原疾患名	手術方法	投与期間	現年齢	投与開始年齢
1.	女	PA, VSD	弁置換	11Y11M	21Y 7M	9Y 8M
2.	女	CAVC	弁置換	11Y 1M	14Y 5M	3Y 4M
3.	男	TOF	弁置換	10Y10M	13Y 3M	2Y 5M
4.	女	TOF	弁置換	10Y 2M	18Y 0M	7Y10M
5.	男	CAVC	弁置換	9Y10M	10Y10M	1Y 0M
6.	男	MR	弁置換	7Y10M	8Y 1M	3M
7.	女	MR	弁置換	6Y 7M	25Y 5M	18Y 6M
8.	男	CAVC	弁置換	5Y10M	9Y 6M	3Y 8M
9.	男	AVHS	Fontan	4Y 0M	7Y 1M	3Y 1M
10.	男	AR	弁置換	3Y11M	23Y 7M	19Y 8M
11.	男	AVHS	Fontan	3Y 5M	26Y10M	23Y 5M
12.	男	AVHS	Fontan	2Y 4M	13Y 3M	10Y11M
13.	男	CTGA	Fontan	2Y 0M	9Y11M	7Y11M
14.	女	CTGA	Fontan	1Y 1M	10Y 5M	9Y 4M
15.	男	TA	Fontan	2M	24Y 1M	23Y11M

PA:肺動脈閉鎖, VSD:心室中隔欠損, CAVC:完全型心内膜欠損
TOF:ファロー4徴, MR:先天性僧帽弁閉鎖不全, AVHS:心臓器器位症候群
AR:先天性大動脈弁閉鎖不全, CTGA:修正大血管転位, TA:三尖弁閉鎖

表2 ワーファリンの投与量

症例	投与開始時			現在		
	開始年齢	開始量	体重あたり	現年齢	現在量	体重あたり
1.	9Y 8M	2.0	0.10	21Y 7M	4.0	0.09
2.	3Y 4M	1.0	0.08	14Y 5M	2.8	0.07
3.	2Y 5M	1.0	0.08	13Y 3M	2.5	0.06
4.	7Y10M	2.0	0.10	18Y 0M	5.0	0.11
5.	1Y 0M	0.5	0.10	10Y10M	1.9	0.07
6.	3M	1.0	0.20	8Y 1M	1.8	0.09
7.	18Y 6M	2.0	0.05	25Y 5M	3.5	0.08
8.	3Y 8M	1.5	0.12	9Y 6M	1.5	0.08
9.	3Y 1M	1.0	0.08	7Y 1M	1.9	0.09
10.	19Y 8M	3.0	0.06	23Y 7M	5.3	0.10
11.	23Y 5M	2.0	0.05	26Y10M	3.3	0.08
12.	10Y11M	1.0	0.05	13Y 3M	1.8	0.06
13.	7Y11M	1.3	0.07	9Y11M	1.8	0.06
14.	9Y 4M	1.6	0.08	10Y 5M	2.0	0.08
15.	23Y11M	2.5	0.05	24Y 1M	2.8	0.05

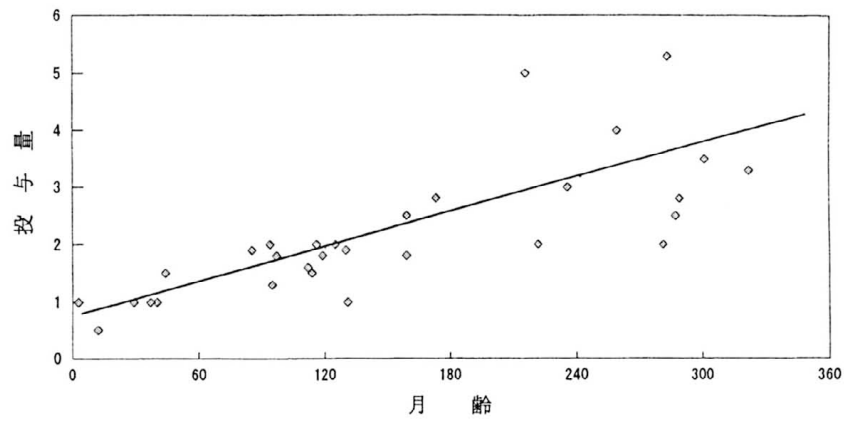


図1 月齢と投与量との関係

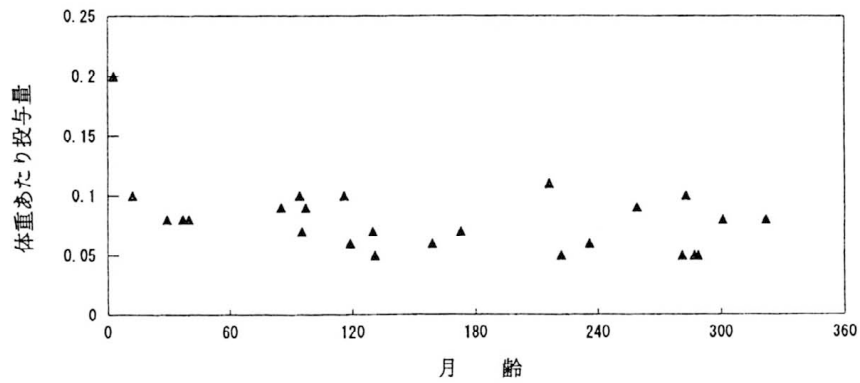


図2 月齢と体重あたりの投与量との関係

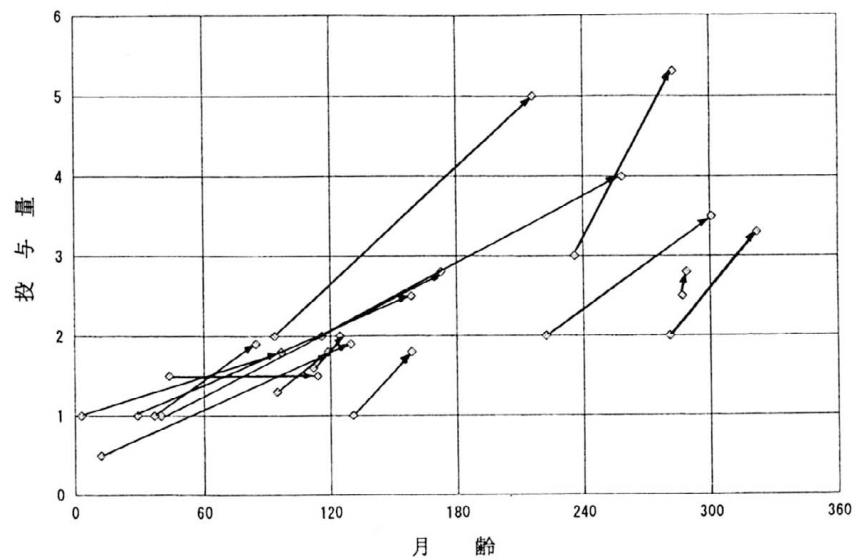


図3 月齢による投与量の変化

表3 年齢別の変動幅、不良率、イベントの有無

7歳未満				7歳以上13歳未満				13歳以上			
変動幅	不良率	イベント		変動幅	不良率	イベント		変動幅	不良率	イベント	
1.				13-37	13%	(-)		10-26	0%	(-)	
2.	6-88	24%	(-)	12-36	33%	(-)		16-29	0%	(-)	
3.	6-45	21%	血栓弁	8-55	17%	(-)		18-35	33%	(-)	
4.				8-53	27%	血栓弁		8-53	27%	(-)	
5.	5-41	21%	(-)	13-35	2%	(-)					
6.	5-56	24%	血栓弁	8-28	13%	(-)					
7.								12-44	16%	(-)	
8.	5-32	22%	(-)	8-35	33%	(-)					
9.	11-54	29%	(-)								
10.								13-33	5%	(-)	
11.								5-50	19%	(-)	
12.				11-50	12%	(-)		23-25	0%	(-)	
13.				9-39	4%	(-)					
14.				16-40	30%	(-)					
15.								21-33	17%	(-)	
平均	23.5%	2/6		18.4%	1/10			13%	0/9		

係をグラフに表した(図2)。いずれの月齢においても0.05mg/kgから0.1mg/kgの間でばらついた。

5. 同一症例について月齢とともにどのように投与量が増加していくかを調べた(図3)。1例を除いていずれも投与量の増加を認めたが、その傾き(増加率)は症例ごとにさまざまであった。
6. ワーファリン療法が適切に行われているかを判定するために患者を3時期に分けて検討した(表3)。7歳未満患者の不良率は平均23.5%、7歳以上13歳未満のそれは18.4%、13歳以上9例の不良率は13%であった。7歳未満群と13歳以上群との間には統計学的有意差も認められた。また、7歳未満群では重大なイベントである血栓弁の発生を2例に認める一方、TT値が5-6%ときわめて低値を示す場合をしばしば経験した。

考 案

小児では外傷を受ける機会が多いことや適正な治療域を維持することが難しいことから、人工弁置換手術のようにワーファリン療法を必要とする心臓手術は避ける傾向にあった。しかし、近年、三尖弁閉鎖や複合心奇形などに対して積極的に行われている「Fontan型手術」はその血行動態上本療法を必要とし¹⁾、小児といえどもワーファリンの投与を余儀なくされる患者を増加させる結果となった。表1に呈示したとおり、我々の患者動態からもこの点がうかがえる。

さて、至適投与量の決定に我々はTT値を用いてきた。小児のTT値をどの程度に維持すべきかについては、はっきりとした見解があるわけではないが、諸家の意

見²⁾も参考に15-25%となるようなワーファリン量が妥当であると考えている。そして、この投与量は月齢とともに緩やかに増加し、この両者の間には $Y(\text{投与量}) = 0.01X(\text{月齢}) + 0.73$ なる1次関数が得られた。そもそも、0.1mg投与量が異なるだけでTT値が変化し、図3の変化率からも個人差の大きいことが裏付けられる本剤の必要量をこの式だけで決定しようとするには無理があるが、本療法開始時に大まかな必要量を知るには十分利用価値のある変換式であると思っている。

一方、体重あたりの投与量は月齢に関係なく0.05mg/kgから0.1mg/kgの間の値を示したが、上述のとおり0.1mgの差が凝固能に敏感に反映される本薬では、体重から投与量を決定することも実用性がないものと思われた。

適正な治療域が得られているかを検討するべく年齢により患者を3つの時期に分けたところ、年長例の方が年少例に比べ安定した治療域を得やすく、7歳未満群と13歳以上群との間には統計学的有意差も生じた。さらに、年少例ではTT値が5-6%と極端に低値を示したり、逆に88%と驚くほど高値を示すなどその変動幅が大きく、このことが重大なイベントである血栓弁の発生³⁾がこの年代に2例も認められたことにつながったものと思われた。

文 献

- 1) Hedrick M, Elkins RC, Knott-Craig CJ, et al. Successful thrombectomy for thrombosis of the right side of the heart after the Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 297-301.
- 2) 星野修一, 今井康晴, 石原和明・他. 小児(15歳以下)におけるSt. Jude Medical (SJM)弁人工弁置換術の遠隔成績. 人工臓器 1994; 23: 147-150.
- 3) 篠原 徹, 横山達郎. ウロキナーゼ製剤が奏効した幼児血栓弁(僧帽弁位)の1例. DMV 1989; 11: 1904-1908.

ヒトおよびラット赤血球中テトラヒドロビオプテリンの発達に伴う変化

東川 幸嗣, 鈴木 周平, 美濃 真

大阪医科大学小児科

Developmental changes of tetrahydrobiopterin in human and rat erythrocytes

Kohji Azumagawa, Shuhei Suzuki and Makoto Mino

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

目 的

ヒト成熟赤血球は、テトラヒドロビオプテリン (BH₄) を必要とする系を有しないが BH₄ を多量に含有しており¹⁾, その由来や動態は不明な部分が多い。BH₄ は異型フェニルケトン尿症 (atypical PKU) 治療薬²⁾ として使われているが、投与された BH₄ は血清中に増加してから赤血球中に移行すると考えられ³⁾, 赤血球が BH₄ に対して薬理的リザーバーとして働いている可能性も考えられる。我々は BH₄ 薬理動態に影響を与える因子として (1) 血漿及び赤血球中 BH₄ 濃度, (2) BH₄ 合成酵素である GTP シクロヒドロラーゼ (GTPCH)⁴⁾ の赤血球中活性, (3) *in vitro* での赤血球膜の BH₄ に対する透過性, (4) 血漿中フェニルアラニン濃度を測定し, ヒトおよびラットで発達に伴う変化を検討した。

対象と方法

ヒト健康者は臍帯血, 新生児 (生後1ヶ月未満), 乳児 (1ヶ月~1歳未満), 小児 (1歳~15歳未満), 成人 (15歳以上) に分類した。ラットは1, 3, 4, 6, 10週齢のものをを用いた。BH₄ は Fukushima の方法⁵⁾ を用いた。GTPCH は Duch らの方法⁶⁾ を用いた。赤血球膜の BH₄ を含む緩衝液中にふ置し, 赤血球中 BH₄ 濃度の変化を測定し, 決定した。

結 果

ヒトの血漿, 赤血球中 BH₄ 濃度は大きな年齢変化はなかった (表1A)。対してラット血漿では1週齢はその他の週齢より高かったが, それ以降は大きな変化を認めずヒトの約20倍であった。ラット赤血球 BH₄ 濃度はヒト赤血球 BH₄ 濃度の10~400倍高値を示し, 1週齢は4, 6, 10週齢ラットより有意に高値を示し加齢に伴い減少した (表1B)。赤血球中 GTPCH 活性はヒトでは発達変化を認めず, また赤血球中 BH₄ の動きとも関連しなかったが, ラットでは1週齢を除き赤血球中 BH₄ と同様の変化を認めた (表2)。赤血球膜の BH₄ に対する透過性を

表1A Plasma and RBC BH₄ concentrations in human subjects

	BH ₄ (pmol/ml)	
	plasma	RBC
cord (n=36)	14.0 ± 5.5	12.2 ± 5.7
neonate (n=62)	11.4 ± 3.6	10.1 ± 3.8
infant (n=24)	11.5 ± 4.7	11.1 ± 6.6
child (n=40)	16.9 ± 10.6*	14.5 ± 8.4**
adult (n=20)	14.8 ± 6.1	12.5 ± 7.1

The data are expressed as the mean ± standard deviation.

*: significantly different from neonate and infant by ANOVA using Fisher PLSD (at 99.5%)

**: significantly different from neonate by ANOVA using Fisher PLSD (at 99.5%)

表1B Plasma and RBC BH₄ concentrations in Wistar rats

	BH ₄ (pmol/ml)	
	plasma	RBC
1-week (n=8)	211 ± 52*	3660 ± 2070**
3-week (n=5)	141 ± 41	1770 ± 489
4-week (n=5)	152 ± 15	810 ± 316
6-week (n=5)	160 ± 27	645 ± 107
10-week (n=3)	196 ± 59	933 ± 198

The data are expressed as the mean ± standard deviation.

*: significantly different from 3-week rat by ANOVA using Fisher PLSD (at 99.17%)

**: significantly different from 4, 6 and 10-week rat by ANOVA using Fisher PLSD (at 99.17%)

表2 RBC GTP cyclohydrolase in human and Wistar rats

human		Wistar rat	
group	GTP cyclohydrolase	group	GTP cyclohydrolase
cord (n=6)	0.45 ± 0.24	1-week (n=5)	1.6 ± 0.9
neonate (n=7)	0.67 ± 0.31	3-week (n=5)	3.1 ± 1.2*
adult (n=9)	0.57 ± 0.09	4-week (n=6)	2.4 ± 0.6**
		6-week (n=5)	0.8 ± 0.1
		10-week (n=3)	1.3 ± 0.6

The activity of enzyme was expressed in pmol/hr·mg protein, and the values are mean ± standard deviation.

*: significantly different from 6 and 10-week rat by ANOVA using Fisher PLSD (at 99.5%)

**: significantly different from 6-week rat by ANOVA using Fisher PLSD (at 99.5%)

表3 In vitro BH₄ permeability in human and Wistar rat RBCs

	human		Wistar rat	
	"k" (sec ⁻¹)		"k" (sec ⁻¹)	
	influx	efflux	influx	efflux
neonate (n=9)	0.35 ± 0.09	0.28 ± 0.04	1-week (n=5)	0.78 ± 0.34
			4-week (n=5)	4.9 ± 0.91
			9-week (n=5)	1.1 ± 0.12
adult (n=12)	0.19 ± 0.04	0.16 ± 0.07		5.3 ± 0.23*
				1.0 ± 0.06
				4.0 ± 0.26

The coefficient "k" (sec⁻¹) was calculated by the equation; $[V] = "k" \times [A]$, where $[V]$ is the initial increase or decrease rate of BH₄ concentration in packed RBC (pmol/ml/sec), and $[A]$ is the concentration gradient between the medium and RBC (pmol/ml). The data are expressed as the mean ± standard deviation.

*: significantly different from 9-week rat by ANOVA using Fisher PLSD (at 98.33%)

測定するために、赤血球内BH₄濃度の変化について検討したところ、赤血球中BH₄濃度は時間に比例し60分まで直線的に上昇した。その速度はBH₄濃度と比例しBH₄濃度と移行速度は一次関数 $[V] = k [A]$ と表され、kを透過性と定義した。BH₄は受動的拡散によって移行していると考えられた。赤血球膜のBH₄に対する透過性は、ヒトにおいてはinflux, effluxとも年齢変化はなかった。ラットにおいてはヒトよりもinfluxで3～5倍、effluxで20～30倍高く、ラットeffluxはラットinfluxの数倍高かった。各週齢間では有意差はなかった(表3)。血漿中フェニルアラニン濃度も発達に伴う変化はなかった。

考 案

ヒトとラット間で赤血球中BH₄の発達変化が大きく違っていた。すなわち、ラットの赤血球中BH₄の発達変化は、ヒトに比べて大きい。これは上記(2), (3), (4)の発達変化では説明できずBH₄結合蛋白等の他の因子の存在が推測された。

赤血球中BH₄の年齢変化をヒトおよびラットについて測定し、それに影響を及ぼしうる因子について検討を加えた。これらの年齢変化がBH₄の薬理学的特徴に影響を与えている可能性がある。

文 献

- 1) Andondonskaja-Renz B, Zeitler HJ. Anal Biochem 1983; 133: 68-78.
- 2) Kaufman S, Kapatos G, et al. Pediatrics 1982; 70: 376-380.
- 3) Ponzzone A, Guardamagna O, et al. Clin Chim Acta 1993; 216: 63-71.
- 4) Blau N, Niederwieser AJ. Clin Chem Clin Biochem 1985; 23: 169-176.

- 5) Fukushima T, Nixon JC. Anal Biochem 1980; 102: 176-188.
- 6) Duch DS, Bowers SW, et al. Life Sci 1984; 35: 1895-1901.

遺伝性テトラヒドロbiopterin欠乏症に対する薬物療法

大和田 操¹⁾, 阿部 紀子¹⁾, 碓井ひろみ¹⁾, 鈴木 健²⁾, 穴沢 昭²⁾

1) 日本大学医学部小児科, 2) 東京都予防医学協会

Drug therapy for tetrahydrobiopterin deficiency

Misao Owada¹⁾, Motoko Abe¹⁾, Hiromi Usui¹⁾, Ken Suzuki²⁾, Akira Anazawa²⁾

1) Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, 2) Tokyo Health Service Association

目 的

フェニルアラニン(Phe)水酸化酵素の補酵素であるtetrahydrobiopterin(BH₄)は guanosine triphosphate(GTP)から合成されるが, GTPからBH₄に至る経路に関与する酵素の遺伝的な障害症がこれまでに4種類報告されており, これらはBH₄欠乏症と総称されている。BH₄欠乏症では高Phe血症が認められ, 我が国ではフェニルケトン尿症(PKU)の新生児マス・スクリーニングで発見されることが多いが, PKUとは異なり, その治療にはBH₄および神経活性アミン前駆体の投与が必要である。しかし, BH₄欠乏症の頻度は極めて低く, その薬物療法については, 今日なお不明な点が多い。本症に対する薬物療法の役割を明らかにする目的で, 以下の検討を行った。

対 象

新生児マス・スクリーニングで高Phe血症を見出し, 血清アミノ酸分析, 尿, 髄液プテリン分析, BH₄負荷試験を行ってBH₄欠乏症と診断された3例を対象とした。

このうち1例は, dihydropteridine reductase(DHPR)欠損症であり, 天然型BH₄製剤biopterin, L-dopaとcarbidopaの合剤であるメネシットおよび5-hydroxytryptophan(5-OHT, 半井化学, 試薬特級)の投与およびPhe摂取制限食治療を併用している。2例は6-pyruvyl-tetrahydropterin synthase(PTPS)欠損症で, 薬物療法のみを行っている。各々の薬物の投与量はBH₄3-4mg/kg/日, メネシット8-10mg/kg/日, 5-OHT1-1.5mg/kg/日である。3例の診断時の要約を表1に示す。

方 法

1) 症例追跡: 定期的に血清アミノ酸分析, 尿, 髄液プテリン化合物分析および神経活性アミン代謝物質の測定を行い, 身体発育, 神経症状の有無および知能発達を追跡して薬物治療の効果について評価した。

2) 分析方法: アミノ酸分析は日立835型アミノ酸自動分析計で, プテリン化合物は強酸性イオン交換樹脂と蛍

表1 BH₄欠乏症3例の要約(診断時)

症 例	1. T. K. F	2. Y. O. M	3. T. K. M
診断確定	2歳5か月	1か月	4か月
血清Phe値(mg/dl)			
新生児期	33.8	46.95	11.50
診断時	7.35	46.95	7.52
赤血球DHPR活性	対照の6%	正 常	正 常
尿中プテリン			
ネオプテリン	17%	85%	100%
総biopterin	83%	15%	0
BH ₄	0	0	0
診 断	DHPR欠損症(CRM+, 活性+)	PTPS欠損症	PTPS欠損症

表2 BH₄欠乏症3例の現在の状態

症 例	T.K. F, 14Y11M	Y.O. M, 9Y3M	T.K. M, 8Y8M
身 長 cm	153.3 (-0.4SD)	123.3 (-1.2SD)	128.0 (mean)
体 重 kg	46.0 (-0.2SD)	21.8 (-1.2SD)	24.2 (-0.4SD)
知 能 発 達	学業成績中の上	I Q 98	I Q 95
薬物療法			
BH ₄ mg/d(mg/kg)	120 (2.6)	100 (4.6)	70 (2.9)
メネシット "	300 (6.5)	200 (9.2)	250 (10.0)
5-OHT "	50 (1.1)	25 (1.1)	40 (1.7)
血清Phe (mg/dl)	4~8	1~2	1~2
尿中代謝物			
BH ₄ (%)	0~7	15~30	11~30
HVA (μg/mgCr)	130~150	150~180	140~160
5HIAA (μg/mgCr)	10~15	30~35	14~18

光検出器を使用した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法で, 又, カテコラミン代謝物質, 即ち, VMA, HVA, MHPGおよび5-HIAAは, 電気化学検出器を使用したHPLC法で分析した。

結 果

3例の現在の状態は表2のようであり, 身体発育, 知能発達に異常は認められず, 又, 神経症状もみられない。しかし, ほぼ等しい量の薬物を投与し, Phe摂取制限食を併用しているにも拘らずDHPR欠損症である症例1の血清Phe濃度は, 常に健常人の数倍に上昇しており, 尿中へのBH₄排泄はPTPS欠損症の2例に比べて明らかに低値であった。

また, 3例とも, 投与したBH₄は髄液中に移行してい

ることが確認されたが、DHPR欠損症における濃度が最も低かった。治療中の髄液中神経活性アミン代謝物質濃度は図のようであり、表2・図1に示したように、尿中へのHVA、5-HIAA排泄はほぼ等しいのに、症例1の髄液中HVAおよび5-HIAAは、PTPS欠損症の2例とは異なり、正常下限よりも低値を示していた。

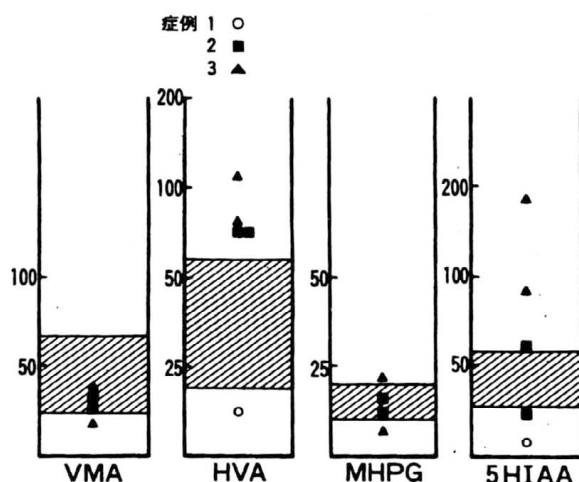


図1 BH₄欠乏症3例における髄液中神経活性アミン代謝物質濃度(ng/ml)
— 治療中 —

考 察

以上のべたように投与したBH₄および神経活性アミン代謝物質の体内動態は、DHPR欠損症とPTPS欠損症で異なっていた。そして、BH₄の再利用ができないDHPR欠損症の症例1では、現在のBH₄投与量では血清Phe濃度を正常化できず、尿中へのBH₄排泄がPTPS欠損症と比較して低値であることも確認された。一方、神経活性アミン代謝物質の尿中排泄は、いずれの病型でも著しく増加しており、特にL-Dopa由来のドパミン（表には示していない）、ドパミン由来のHVAの濃度は、正常対象の数十倍に増加していた。それにも拘らず、髄液中のそれらの濃度は、PTPS欠損症で対象の上限から2倍程度であり、DHPR欠損症では、対照よりも低値であった。DHPR欠損症の症例1では髄液採取が困難で、治療中の1回の測定のみであるため、その評価は難しいが、薬物療法開始以後に知的発達の改善が認められ、それが現在まで持続していることから、臨床的には薬物治療が有効であったと結論してよいと考える。

我が国の新生児スクリーニングで発見されたBH₄欠乏症はPTPS欠損症11例、DHPR欠損症2例の計13例にすぎず、その長期予後は未だ明らかではないが、BH₄欠乏症の診断が困難であったスクリーニング初期の症例に比べ、生後4ヶ月以内に治療を開始した最近の症例の精神

運動発達は明らかに良いことが報告されている。しかし、今回報告したように、各病型、各症例によって、薬物治療に対する反応はかなり異なるために、BH₄欠乏症の治療に際しては、臨床症状を細かく観察するとともに、体液中のアミノ酸、BH₄および神経活性アミン代謝物質を分析して、各薬剤の至適投与量を決定することが必要と結論された。

文 献

- 1) 谷本正志, 大和田操: テトラヒドロbiopterin欠乏症の治療に関する研究. 日児誌 1988; 92: 2319-2327.
- 2) Suzuki K, Owada M. A simple and sensitive method for the determination of pterins in cerebrospinal fluid. Clinical usefulness for Management of tetrahydro-biopterin deficiency. J Inher Metab Dis 1991; 14: 825-830.

ミトコンドリア脳筋症患者における cytochrome c, Vitamin B₁, B₂ 静注および経口投与による臨床症状の変化

臼井 紀久, 中野 和俊, 舟塚 真, 小峯 真紀, 柳垣 繁, 大澤真木子

東京女子医科大学小児科学教室

Clinical effects of cytochrome c, Vitamin B₁, B₂ administration for patients with mitochondrial encephalomyopathy

Norihisa Usui, Kazutoshi Nakano, Makoto Funatsuka

Maki Komine, Shigeru Yanagaki, Makiko Osawa

Tokyo Women's Medical College Department of pediatrics

緒 言

ミトコンドリア脳筋症に対して, CoQ10, ジクロロ酢酸, L-カルニチン, Vitaminなど種々の治療が試みられているが, 疾患により, 時に同じ疾患においても効果が異なり, 未だに有効な治療法は確立していない。

近年, cytochrome c, cocarboxylase, riboflavinの合剤である cardiocrome による治療が田中らにより報告され, その有効性が注目されているが, 症例によって効果は様々である。今回, 我々は cytochrome c, vitamin B₁, B₂を静注および経口投与し, その効果を各神経症状の変化に注目して評価したので報告する。

対 象 (表1)

対象は非典型 mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode (以下 MELAS) が1例, Leigh 症候群の姉妹例が2例, 乳児期発症の early infantile epileptic encephalopathy with supression and burst (以下 EIEE) から非典型 West 症候群への移行例が1例の計4例である。

表1 対 象

症例	性	年齢	診断	症状
1	男	22歳	非典型MELAS	dystonia, CPSs, stroke-like episodes rt. hemiplegia
2	女	7歳	Leigh 症候群	rigidity
3	女 (2の妹)	4歳	Leigh 症候群	chorea
4	男	10カ月	非典型West 症候群 CCO欠損	tonic spasms MR, quadriplegia

症例呈示

症例1

非典型的 MELAS の22歳, 男性。3歳までは成長発達は正常。4歳時より dystonia が出現し進行, 16歳時より複雑部分発作 (CPSs) が始まり, 19歳で stroke-like episode が出現した。21歳5カ月頃より右不完全片麻痺が出現し, 徐々に進行した。頭部 MRI では梗塞巣病変と基底核壊死性病変を認めた。

症例2

Leigh 症候群の7歳, 女児。1歳4カ月より左足を引きずるようになった。他院にて血液・髄液の乳酸・ピルビン酸の高値と MRI にて両側基底核病変を認め, Leigh 症候群と診断された。2歳2カ月頃より強剛が出現し, 次第に進行した。

症例3

Leigh 症候群の4歳, 女児。症例2の妹。1歳5カ月より舞蹈病, 右不全片麻痺が徐々に進行した。血液・髄液の乳酸・ピルビン酸の高値と MRI にて両側基底核病変を認めた。

症例4

非典型 West 症候群の10カ月, 男児。兄は原因不明の進行性疾患にて5歳で死亡。本例は, 生後2週で EIEE にて発症, West 症候群に移行した。

ミトコンドリア DNA の検討では, 症例1では np3423 の変異はなく症例2と3でも np8993 の変異はなかった。

方 法 (表2)

症例1

21歳10カ月より cytochrome c : 15mg, B₁ : 10mg, B₂ : 20mg を14日間連日静注を行い, その後 cytochrome c : 30mg, B₁ : 10mg, B₂ : 20mg 経口投与とともに, 静注は2回/週, 1回/週, 1回/2週, 1回/月と漸減中止した。

表2 方 法

症 例	診 断	cytochrome C		Vitamin		併用薬剤
		静注 (mg/day)	経口 (mg/day)	B ₁ 静注/経口 (mg/day)	B ₂ 静注/経口 (mg/day)	
1	非典型 MELAS	15	30	10	20	L-DOPA, Pentoxifylline, CBZ, CZP, Vit.B ₂ , C, CoQ L-carnitine
2	Leigh 症候群	5	15	10	20	Vit.B ₂ , C, H, idebenone, L-carnitin, tiazanidine hydrochloride
3	Leigh 症候群	5	15	10	20	Vit.B ₁ , B ₂ , C, H, L-carnitin, idebenone,
4	非典型West 症候群	3.75	7.5	10	10	L-carnitin, Vit.B ₂ , B ₆ , H, CZP, Nicotinic acid, Thioctic acid, CoQ

cytochrome C (チトマックP またはチトレスト) VitaminB₁ (アリナミンF), B₂ (フラビタン)

表3 結 果

症 例	診 断	痙攣	dystonia	stroke- like episode	右不完 全片麻 痺	強剛	chorea	不機嫌	脳波の 基礎波
1	非典型 MELAS	×	○	○	○				
2	Leigh 症候 群					○			
3	Leigh 症候 群						○		
4	非典型West 症候群	×						×	○

○ 改善 × 悪化

症例 2 例

6歳4カ月より cytochrome c : 5mg, B₁ : 10mg, B₂ : 20mg を14日間連日静注を行い, その後 cytochrome c : 15mg, B₁ : 10mg, B₂ : 20mg 経口投与とともに, 静注は2回/週, 1回/週, 1回/2週と漸減した。

症例 3

4歳6カ月の時より症例2と同様の方法で投与した。

症例 4

10カ月時より cytochrome c : 3.75mg, B₁ : 10mg, B₂ : 10mg を5日間連日静注し, その1週間後, cytochrome c : 7.5mg を経口投与を7日間行った。

結 果 (表3)

症例 1

静注開始後, 痙攣の回数は少し増加した。しかし, 漸減するに従って, 痙攣の回数は減少した。右片麻痺は静注および経口投与をするに従い徐々に回復したが, その回復速度は連日静注中と漸減中止後とは変わらなかった。

症例 2

14日間連日静注, 一過性に随意運動が円滑となったが, 漸減中に以前の状態に戻った。

症例 3

14日間静注中, 一過性に舞蹈病が軽減し随意運動が円滑となったが, 漸減中に以前の状態に戻った。そのため, 2週間に1回であった外来での cytochrome c 静注を1週間に1回に戻したところ, 舞蹈病も改善してきた。

症例 4

連日静注では脳波の基礎波の改善をみたが, 痙攣が増加し, 機嫌も非常に悪くなった。そのため, cytochrome c 静注を5日間で中止した。静注中止後, 機嫌が非常に良くなり, 痙攣の回数も戻ったので, 経口で cytochrome c を投与した。痙攣は多少減少したが, 機嫌が悪くなったため中止した。

いずれの症例でも, 乳酸・ピルビン酸・乳酸ピルビン酸比の値は一定の傾向はなかった。

考 案

cytochrome c 製剤は, 馬または牛の心筋から抽出し, 鉄ポルフィリンと蛋白質の結合からできている基質であ

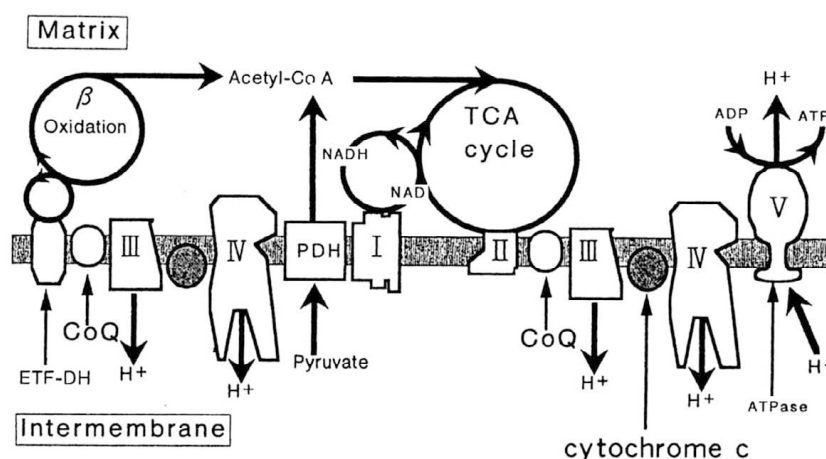


図1 ミトコンドリアの電子伝達系酵素

(Brenningstall GN, Approach to diagnosis of oxidative metabolism disorder より改変)

り、ミトコンドリア内の電子伝達系において、Complex IIIから電子を受け取り、Complex IVへ引き渡す重要な働きをしている（図1）。ミトコンドリア脳筋症では電子伝達系酵素の活性低下が想定されているが、cytochrome cの補充は電子の流れを円滑にし、酵素活性の改善、臨床症状の改善が期待されている。我々が行った cytochrome cの静注法と経口法の比較では、不随意運動の改善に関しては、Liegh症候群では静注法が有効で経口法が無効であったが、MELASでは経口投与も静注法も有効であった。

各神経症状の変化に関しては、痙攣は2例に認められたが、いずれも悪化傾向を示した。症例4において、痙攣の回数は増加したが、脳波の基礎波の改善を認めた。dystonia, rigidity, choreaといった不随意運動は3例に見られ、いずれも改善をみた。しかし、静注の漸減中に悪化した。

これらの所見は、cytochrome cは壊死性病変には有効であるが、てんかん源性となる病巣では増悪する可能性があることを示唆すると思われた。

文 献

- 1) 田中順子, 荒井 洋ら. ミトコンドリア病における cytochrome c・cocarboxylase・riboflavin 合剤 (cardiochrome) 治療: 第2報. 脳と発達 1994; 26: 92.
- 2) Brenningstall GN. Approach to diagnosis of oxidative metabolism disorder. Pediatr Neurol 1993; 9: 81-90.

小児IDDM患者におけるインスリン治療の多様性

浦上 達彦, 久保田茂樹, 北澤恵美子

松永 裕子, 宮本 幸伸, 大和田 操

日本大学医学部小児科

The variety of insulin treatment in children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)

Tatsuhiko Urakami, Shigeki Kubota, Emiko Kitasawa

Hiroko Matsunaga, Yukinobu Miyamoto, Misao Owada

Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine

目 的

インスリン依存型糖尿病（以下IDDM）においては、頻回注射法の普及などインスリン治療の進歩がめざましく、その結果血糖コントロールは良好となり、血管合併症の頻度も減少したと報告されている¹⁾。しかしインスリン治療の進歩とそれに伴う治療の多様化に伴い、どの症例に如何なるインスリン治療を適応するかが問題となっている。今回我々は小児IDDMにおいて、種々のインスリン治療と血糖コントロールおよび臨床的特徴との関係について研究し、どの症例に如何なるインスリン治療を適応するかについて検討を加えたので報告する。

対象と方法

対象は、15歳未満発症のIDDM患者90名。（男／女＝37／53，平均年齢 17.2 ± 5.3 （7.2–28）歳）である。すべての対象は診断から2年以上を経過しており初期寛解期に位置している症例はなく、インスリン治療法はほぼ確立されている。また対象の中には、重篤な血管合併症を有する症例は含まれていない。

この様な対象をインスリン注射法によって、1) 1日1回注射法（以下1回法）、2) 速効型、中間型インスリンによる1日2回混合注射法（以下混注2回法）、3) 混合インスリン製剤による1日2回注射法（以下混合製剤2回法）、4) 1日3回以上の頻回注射法（以下頻回注射法）の4群に分類し、各群の血糖コントロールおよび臨床的特徴について比較検討した。

混注2回法は、従来から広く用いられているインスリン注射法であり、速効型インスリンと中間型インスリンを症例毎に適切な比率で混合して、朝夕2回皮下注射する方法である。頻回注射法は原則として、就寝前あるいは朝に持続型または中間型インスリンを皮下注射し、各食前にペン型注射器を用いてカートリッジになった速効型インスリン製剤を注射する。この注射法ではより生理的なインスリン動態が得られ、良好な血糖値が維持でき

るとされている²⁾。混合インスリン製剤による注射法は、近年開発された簡便なインスリン治療法であり、予め速効型と中間型インスリンが一定の比率（10/90–50/50%）で混合されているカートリッジ製剤をペン型注射器を用いて注射する方法である。

尚、すべての対象は在宅によるインスリン自己注射を行い、簡易型血糖測定器で少なくとも1日に2–3回血糖の自己測定を行い、測定した血糖値によりインスリン注射量を調節する様に指導されている。

成 績

インスリン注射法により分類した各群の頻度、性差、年齢を表1に示す。混注2回法の頻度が最も多く全体の42%を占め、次いで頻回注射法が32%であり、混合製剤2回法が23%、1回法が2%であった。尚、混合製剤2回法では、速効型の比率が30%である30R製剤の使用が全体の60%と最も多く、他は症例毎に10Rから50R製剤まで多岐にわたっていた。頻回注射法では基礎分泌として就寝前に持続型インスリンを用い、各食前に速効型インスリンを注射している症例が21例と最も多く、持続型インスリンの代わりに中間型インスリンを使用している症例も5例認められた。性差に関しては頻回注射法と混合製剤2回法に女性が多く、年齢に関しては4群間に有意な差は認められなかったが、頻回注射法で比較的年長例が多く認められた。

表1 インスリン注射法による頻度、性差、年齢の比較

	N	頻度%	男／女	年齢（歳）
1回法	2	2	2/0	23.5 ± 4.9 (20–27)
混注2回法	38	42	22/16	16.5 ± 5.1 (7.2–26.4)
混合製剤2回法	21	23	8/13*	17.0 ± 3.7 (10.8–28)
頻回注射法	29	32	7/22*	17.9 ± 6.3 (8.1–29)

* $P < 0.05$ vs 混注2回法

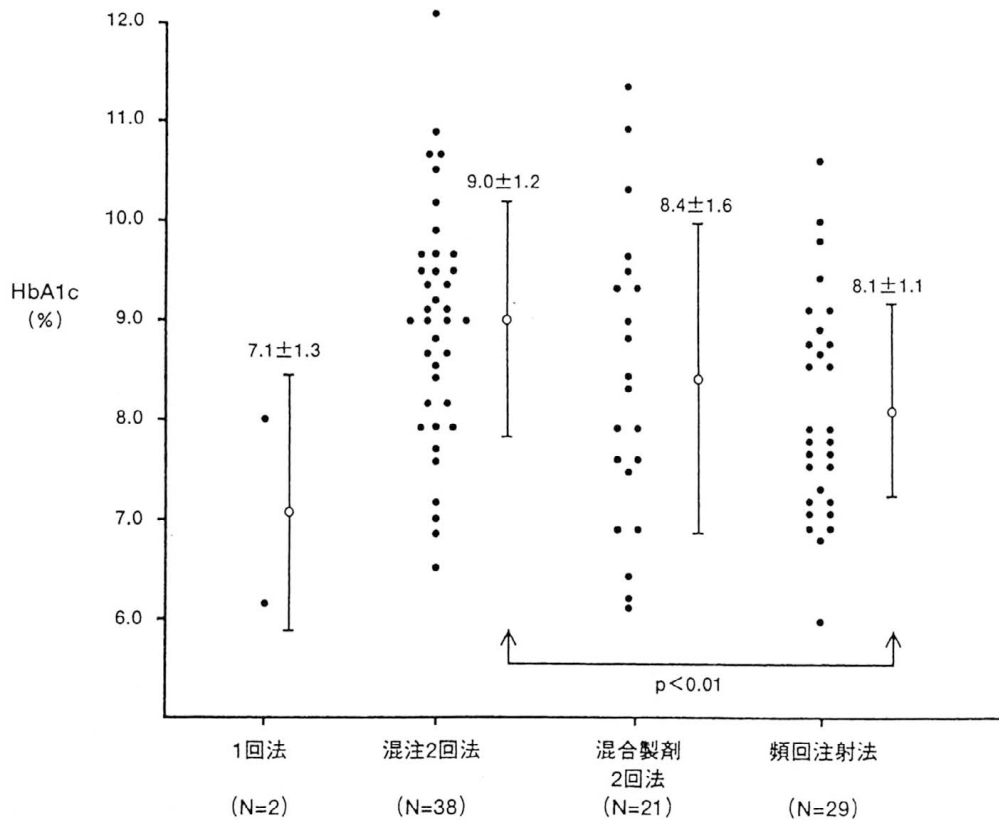


図1 インスリン注射法によるHbA1c値の比較

各群の血糖コントロールを1年間のHbA1c値の平均で比較した(図1)。1回法の平均値は $7.1 \pm 1.3\%$ 、混注2回法は $9.0 \pm 1.2\%$ 、混合製剤2回法は $8.4 \pm 1.6\%$ 、頻回注射法は $8.1 \pm 1.1\%$ であり、頻回注射法は混注2回法と比較して有意にHbA1c値が低値であった($p < 0.01$)。しかし混注2回法や混合製剤2回法でも、HbA1c値が8%未満と良好な血糖値を維持している症例が少なからず認められる。

表2 インスリン注射法によるSMBG頻度と低血糖頻度の比較

	N	SMBG# 頻度(／月)			低血糖頻度(／月)		
		<15	15-30	30<	<1	1-5	5<
1回法	2	0	2(100)	0	0	1(50)	1(50)
混注2回法	38	15(39)	9(24)	14(37)	8(21)	22(58)	8(21)
混合製剤2回法	21	12(57)*	6(29)	3(14)	8(38)	10(48)	3(14)
頻回注射法	29	5(17)	5(17)	19(66)**	6(21)	8(28)	15(51)**

(%)

SMBG: Self Monitoring of Blood Glucose
在宅血糖自己測定

* $p < 0.05$ vs 頻回注射法

** $p < 0.05$ vs 混注2回法および混合製剤2回法

次に各群の血糖自己測定の頻度と低血糖の頻度を表2に示す。頻回注射法では、各食前にインスリン注射を行うために他群と比較して頻回の血糖測定が必要であり、従って測定頻度が他群と比べて多くなっている。また低血糖の頻度に関しては、頻回注射法が多いために低血糖の発生頻度も他群と比較して多く、痙攣などの重症低血糖を起こす症例も多く認められた。尚、1回法の1名は深夜に何度か重症低血糖を起こした経験があるため、頻回注射法を施行していない症例である。

考 察

当科管理中の小児IDDMにおける1981年から1995年のHbA1c値の推移は、1981年が $11.2 \pm 2.3\%$ 、1985年が $10.8 \pm 2.8\%$ 、1991年が $9.9 \pm 1.5\%$ 、1995年が $9.3 \pm 1.8\%$ であり、1991年および1995年は1981年に比べて有意に低値を示した($p < 0.05$, $p < 0.01$)。これは、1991年以降小児科利用域においてペン型注射器を用いた頻回注射法が導入されるようになり、より生理的なインスリン動態が得られるようになったために血糖コントロールが改善されたと考えられる。この様に小児IDDMにおいても頻回注射法を用いたインスリン強化療法を行うことにより良

好な血糖コントロールが得られることが確認された。しかし、すべての症例に頻回注射法を導入するには少なからず問題があるように思われる。

今回の研究から我々が考える各インスリン治療法の臨床的特徴とその適応は、1)低年齢者では、厳格な糖尿病自己管理と1日3回以上の頻回注射の導入は極めて困難であり、また年長者に比べて頻回注射による重症低血糖の発生も多いため³⁾、混注2回法の方が適正である。2)長期間の治療により混合注射2回法に慣れていて、混注2回法でも良好な血糖値を維持している症例では頻回注射法への転換は必要ではない。3)思春期以降の年齢で血糖コントロールが比較的安定している症例では、一定の比率で混合されているカートリッジ製剤をペン型注射器を用いてライフスタイルに合わせて注射する混合製剤2回法が適性である。4)低血糖の問題などから1回注射法の方が適切な症例も少数ではあるが存在する。5)頻回注射法によるインスリン強化療法では良好な血糖コントロールが得られるが、頻回注射法の導入に至っては、その必要性と自己管理の重要性を十分に説明し、血糖自己測定を主とした厳格な糖尿病管理を長期間行えることを確認してからインスリン強化療法を開始するべきである。

ま と め

今回の研究により、小児IDDMにおいても頻回注射法を用いたインスリン強化療法を行うことにより良好な血糖コントロールが得られることが確認されたが、すべての症例に頻回注射法を導入するのではなく、その症例に最も合ったインスリン注射法を選択することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
- 2) 七里元亮, 岸川秀樹. インスリン頻回注射法の適応と問題—厳格な血糖制御について. 臨床と研究 1992; 69: 51-56.
- 3) 浦上達彦, 宮本幸伸, 北澤恵美子, 久保田茂樹, 大和田操, 原田研介. 小児インスリン依存型糖尿病における重症低血糖の頻度と危険因子に関する検討. 日児会誌 1995; 97, 掲載予定.

小児診療基本薬における添付文書—日本と米国との比較

吉田一郎¹, 蔵王克敏², 石川智子², 中村秀文^{1,3}, 栗谷典量¹, 加藤裕久¹
 久留米大学小児科¹, 同薬剤部², レインボー小児病院小児薬理³

Product information of essential pediatric drug the difference between Japan and the USA
 Ichiro Yoshida, Katutoshi Zaou, Tomoko Ishikawa, Hidehumi Nakamura, Norikazu Kuriya, Hirohisa Kato
 Departments of Pediatrics and Pharmacy, Kurume University, School of Medicine,
 Division of Pediatric Pharmacology and Critical Care Painbow Babies and Childrens Hospital

目 的

“神奈川アピール”を契機に日本小児科学会薬事委員会より小児用解熱剤の使用法について検討する機会を与えられ、調査したところ、解熱剤の添付文書で日本と欧米では用量や用法などで大きな差異が認められた。今回、解熱剤および解熱剤以外の日常、比較的よく用いられる小児科領域での基本的薬物について我が国の添付文書と米英、主に米国でのリファレンスの異同について検討することを目的として比較調査を施行した。

対象と方法

比較を目的とする薬物の選定はまず、Green & HagertyのAmbulatory Pediatrics IV(1990)に掲載されている小児科外来での診療に必要とされる薬物を参考とし、一次対象とした。これらの薬物は抗生物質、アレルギー剤、皮膚疾患剤、眼、口腔、歯疾患薬、気道疾患剤、消化管疾患剤、泌尿器疾患剤、抗けいれん剤、鎮痛剤、解熱剤、その他に分類されている薬物であった。これらの薬物についてWHOのDrug for Children (1987)に記載されていること、さらにはWHOのessential drugsに指定されていることを条件として14の薬物を最終的に選定した(表1)。

表1 選択された14の薬物

erythromycin	morphine
ampicillin	miconazole
prednisolone	ethosuximide
phenobarbital	hydrocortisone
carbamazepine	griseofulvin
diazepam	tetracycline
acetaminophen	epinephrine

調査方法は、我が国で認可された薬物については添付文書を参考にし、米英での薬物では米国での医薬品添付文書集であるPhysician's Desk Reference (PDR), 第46版

(1992年)を中心に調査した。なお英国での状況を知るためにBritish National Formulary(BNF), Number 26(1993)も参考とした。その他、American Pharmaceutical Association発行Pediatric Dosage Handbook, 第2版(1993)やNelsonの小児科学テキストなども参考にした。

結 果

表2 薬物の説明上、『小児』の記載の有無

	日 本 (PDR, 1992)	米 国 (BNF, 1993)	英 国 (BNF, 1993)
erythromycin	○	○	○
ampicillin	○	○	○
prednisolone	○	○	○
phenobarbital	×	○	○
carbamazepine	○	○	○
diazepam	○	○	○
acetaminophen	○	○	○
morphine	×	×	○
miconazole	×	○	○
ethosuximide	○	○	○
hydrocortisone	○	○	○
griseofulvin	○	○	○
tetracycline	○	○	○
epinephrine	○	○	○

今回、対象とした薬物では我が国の添付文書とPDRで重大な差異のあることが判明した。我が国の添付文書にはあいまいな記載が多く具体性を欠いているものが多かった。意外なことにphenobarbitalですら小児という具体的な表現の記載がなく(表2),『年齢、症状により適宜増減する』と記載されるのみであった。PDRで小児の用量がはっきり記載されている場合でも、我が国の添付文書では『小児に対する安全性は確立していない』との記載がみられた。これらを具体的に記述すると、1. acetaminophenの投与法の場合、我が国では1日1回なの

に米国では1日4回の使用と記載されるなど大きな差が認められた。2. carbamazepine の投与法においても、米国では小児の場合の初回量や増量の方法、期間などが具体的に示されているが、我が国ではそのように記載はない。3. 投与量では griseofulvin の場合、我が国の記載では『小児では』とひとまとめだが、米国では体重別に記載されている。acetaminophen の用量も我が国の添付文書の用量では少なすぎる。4. 副作用については、tetracycline などでは英国では12歳以下では禁忌、米国では8歳以下は警告がなされているが、我が国では具体的な年齢が示されていない。5. 文章表現でも米国では具体的でわかりやすい表現（表なども用いて）が多いが、我が国では『年齢、症状により適宜増減する』や『慎重に投与する』というあいまいな表現が多い。6. 内容にも問題が多く、たとえば小児の解熱剤の現時点での first choice は acetaminophen であるがカロナール®細粒の添付文書には『小児に対する安全性は確立していない』と記載されており、添付文書の内容にもとづくと本剤は小児の解熱剤としては不適当と誤って判断されうる危険性がある。

考 察

我が国では解熱剤以外の薬剤についても欧米、特に米国と比較した場合、添付文書から得られる情報量に大きな差がみられ、また小児薬理学的立場から明らかに誤りとされる表現も少なくない。小児医療のクオリティの向上のため、日常よくもちいる基本薬に関しては添付文書に小児薬理学的知見にもとづく具体的な記載が必要である。添付文書に関してすでに日本に比較して詳細な記述を行っている米国では、この数年、小児、妊婦、老人等への投与に関する添付文書の見直しが行われており、日本においても同様な見直しが必要である。

文 献

- 1) Green M, Haggerty R. Ambulatory Pediatrics IV Saunders, Philadelphia, 1990.
- 2) Physician's Desk Reference, 46th ed. Medical Economics Data, Montvale, 1992.
- 3) British National Formulary, Number 26, British Medical Association and Pharmaceutical Society of Great Britain, 1993.
- 4) Drugs for Children, WHO, 1987.
- 5) Takemoto, CK, et al. Pediatric Dosage Handbook, 2nd ed. Lexi-Comp, Hudson, 1993.

二次性骨髄異形成症候群の4症例

稲田 浩子, 江口 春彦, 栗谷 典量, 長田 陽一, 清水 隆史
高橋 耕一, 安藤 昭和, 吉田 一郎, 加藤 裕久
久留米大学小児科

Four cases of secondary myelodysplastic syndrome

Hiroko Inada, Haruhiko Eguchi, Norikazu Kuriya, Youichi Nagata, Takashi Shimizu,
Kouichi Takahashi, Akikazu Andou, Ichirou Yoshida and Hirohisa Katou
Department of Pediatrics Kurume University, School of Medicine

はじめに

小児がんの治療成績は化学療法や支持利用法の進歩に伴い向上してきているが、その一方で、抗がん剤による2次発癌が問題¹⁾となり、近年特に、VP-16(etoposide)による2次性白血病の発症^{2,3)}が注目されている。

我々は、VP-16投与後におこった4例の二次性骨髄異形成症候群(以下MDS)経験した。

症 例

症例1は11歳女兒。主訴：血小板減少。現病歴(図1)：1991年12月に子宮頸部原発の胞巣状軟部肉腫を発症し、末梢血幹細胞移植術(以下、PBSCT)を含めた化学療法を行い、92年9月に治療を終了した。抗がん剤の総投与量は、VP-16 2800mg/m², CPM(cyclophosphamide) 9000mg/m², THP-ADR(pirarubicin hydrochloride) 160mg/m²で、VP-16は100mg/m²の5日間連続を2カ

月間隔で投与した。治療終了後も原発腫瘍は寛解状態を続けていたが、94年6月より血小板減少が出現し、8月には汎血球減少を認めた。

検査所見(94年8月)：WBC 3,800/mm³(N.st.2, N.seg. 60, Ly 35, blast 0%), RBC 289×10⁴/mm³, Hb 9.2g/dl, Plt. 2.7×10⁴/mm³, GOT 17u, GPT 5u, LDH 427u, CRP 0.1mg/dl

骨髄：NCC 3.0×10⁴/mm³, MgK 32/mm³, 骨髄芽球様の細胞を5.6%認め、micromegakaryocytes, 好中球の過分葉化が見られた。

骨髄の染色体検査：46, XX, t(6;11)(q27;q23), MLL遺伝子の再構成を認めた。

以上の検査結果より、二次性MDS(RAEB)と診断した。その後(図1), 血小板減少と貧血は進行し、骨髄中の芽球が徐々に増加、著明な脾腫を認めるようになり、二次性MDSの診断後9カ月の経過で死亡した。

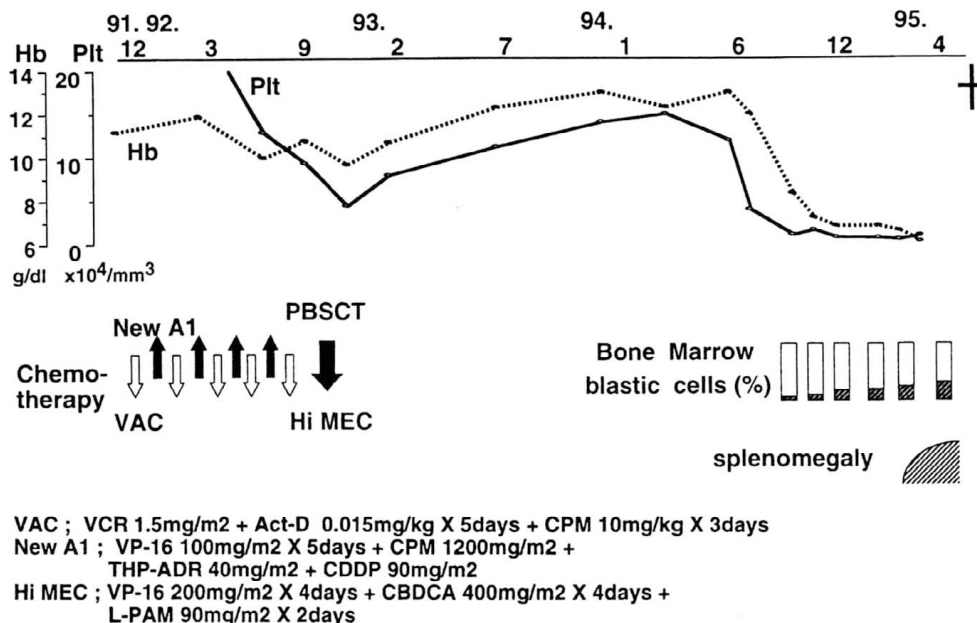


図1 症例1の経過

表1 MDSの4症例

症 例	1 (11y F)	2 (7y F)	3 (7y F)	4 (16y M)
疾 患	胞巣状軟部肉腫	ALL(中間リスク群)	横紋筋肉腫	非ホジキンリンパ腫
一次がんの再発	(-)	(-)	(+)	(+)
造血幹細胞移植	(+) PBSCT	(-)	(+)PBSCT X 2	(-)
VP-16総投与量	2800mg/m ²	2100mg/m ²	15200mg/m ²	2450mg/m ²
VP-16投与方法	少量5日間投与	週1回を3週連続	少量5日間投与	週2回を2週連続
二次性MDS病型	RAEB → AML	RA	RAEB → AML	RAEB
VP-16投与開始から MDS発症まで	30mo	24mo	58mo	12mo
染色体異常	46,XX,t(6;11)(q27;q23) MLL遺伝子の再構成+	46,XX,inv(11)(p15q22) MLL遺伝子の再構成-	44,XX,inv(1)(p36q21), 3q-,5-,5,7q-,10q+,17p+, 17p++	(-)
現 況	腫瘍死	同種骨髄移植後 寛解生存中	有病生存中	有病生存中 (骨髄移植予定)

表2 VP-16投与後2年を経過した小児がん患児の内訳

1.疾患	造血器腫瘍	24例
	固形腫瘍	10例
2.VP-16総投与量		
	< 3000 mg/m ²	14例
	3000-5000mg/m ²	12例
	> 5000 mg/m ²	8例
3.VP-16の主投与方法		
	1) 大量2日間投与	3例
	2) 少量3日間投与	5例
	3) 少量5日間投与	14例
	4) 週1-2回の3-4回連続投与	12例
4.一次腫瘍の再発		
	再発有り	7例
	再発無し	27例
5.一次腫瘍における造血幹細胞移植術併用		
	移植あり	14例
	移植無し	20例

症例1を含め、当科で経験した二次性MDSの4例(表1)をみると、一次がんの種類は様々であるが、造血器腫瘍2例、固形腫瘍2例に分けられる。2例で1次がんの再発を認めており、一次がんの治療の際、2例にPBSCTを併用した強力な化学療法を行った。VP-16の総投与量は、3例が3,000mg/m²以下であるが、原疾患の予後が厳しいと判断していた症例3では、莫大な量にのぼっていた。投与方法は、少量の5日間投与が2例、週1から2回の3-4回連続が2例であった。2例は、MDSから急性白血病に転化した。VP-16投与開始からMDS発症までの期間は、12カ月から58カ月。芽球の染色体分析で3例に異常を認め、うち1例は、VP-16に

表3 多変量解析(数量化理論第2類)を用いた偏相関係数

項 目	偏相関係数	standardized score
1.疾患	0.4262 *	固形腫瘍 -6.42 < 造血器腫瘍 2.67
2.VP-16総投与量	0.3651 *	-3000mg/m ² -3.62 < 3000-5000mg/m ² 2.09 < 5000mg/m ² 3.20
3.VP-16投与方法	0.3066△	週1-2回の3-4回連続投与 -2.16 < 少量5日間投与 -0.96 < 少量3日間投与 3.45 < 大量2日間投与 7.38
4.一次がんの再発	0.3740 *	再発有り -5.81 < 再発無し 1.51

重相関係数 0.5749 *
* : P<0.05, △ : P<0.1

判別正答率: 77%

よる二次性白血病によく見られるとされる、11q23に切断点をもつ異常を認めた。

考 案

VP-16は、Podophyllotoxinの誘導体である。細胞増殖に伴うDNAの高次構造の変化の際、トポイソメラーゼⅡがDNAに結合するとDNAの二本鎖に可逆的な断裂が起き、DNAらせんは移動して回転しなくなる。そのトポイソメラーゼⅡ-DNA複合体にVP-16が結合することで、DNAの再結合は阻害される¹⁾。その結果、姉妹染色体交換現象をきたしたり、遺伝子の欠落や制御不能な活性化が引き起こされることになる。したがって、細胞死が起こらずに生き残った場合に、種々の染色体異常をもった二次性悪性腫瘍が誘導されと考えられる。

当科でVP-16を用いて化学療法を行い、2年を経過している小児がん患者34例(表2)において、原疾患、VP-16総投与量、投与方法、一次がんの再発、造血幹細胞

胞移植について、分類し、検討した。

多変量解析を用いた検討（表3）では、固形腫瘍で、総投与量はむしろ少ないもの、週1回－2回投与を3－4回続ける方法や少量を5日に渡って投与する方法、一次がんの再発を認めたものに、有意に高いMDS発症との相関を認めた。このことから、悪性腫瘍の治療にVP-16を投与する場合、総投与量よりも、投与方法に注意すべきであることが明らかになった。

結 語

1. VP-16投与後に発症した4例の二次性MDSを経験した。
2. 1例は11q23に切断点のある染色体異常を認め、VP-16に関連するものが考えられた。
3. VP-16を投与するにあたっては、総投与量よりも投与方法に注意する必要がある。
4. 症例を集め、プロトコルの見直しなどを検討する必要がある。

文 献

- 1) Susan G. Kreissman, Richard D. Gelber, Harvey J. Cohen, et al. Incidence of Secondary Acute Myelogenous Leukemia after Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer 1992; 70: 2208-2213.
- 2) Kenichi Sugita, Toshiharu Furusawa, Masahiro Tsuchida, et al. High Frequency of Etoposide (VP-16) -Related Secondary Leukemia in Children with Non-Hodgkin's Lymphoma. Am J Pediatr Hematol Oncol 1993; 15: 99-104.
- 3) 飯田浩充, 田坂浩史, 飯田美奈子 他. MLL遺伝子に再構成が認められたetoposideによる二次性白血病の1例. 臨床血液 1994; 35: 569-575.
- 4) 久保田優. 白血病治療薬の薬物動態. 小児科 1995; 36: 797-806.

Lamotrigineの併用がcarbamazepineならびにcarbamazepine-10,11-epoxideの血中濃度におよぼす影響

砂押 渉, 三浦 寿男, 白井 宏幸, 武井 研二
北里大学医学部小児科

Influence of concurrent administration of lamotrigine on the plasma concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide

Wataru Sunaoshi, Hisao Miura, Hiroyuki Shirai and Kenji Takei
Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

はじめに

Lamotrigine(LTG)は、triazine骨格を有する新しい抗てんかん薬で、難治な部分発作に対する効果が期待され、わが国では現在第三相治験の段階にある。LTGの血中半減期はphenytoin(PHT), carbamazepine(CBZ)などの肝代謝酵素誘導作用のある薬物との併用により短縮し、sodium valproate(VPA)との併用で延長することが知られている^{1,2)}。

一方、LTGは他の抗てんかん薬の血中濃度に影響をおよぼさないが²⁾、CBZにLTGを併用すると、CBZの主要代謝経路の第一次代謝物 carbamazepine-10,11-epoxide(CBZ-E)の血中濃度が上昇し、中毒症状が発現すると報告³⁾がある。CBZ-Eは薬理学的に活性で、抗てんかん作用は明らかではないが、眠気、ふらつきなどの副作用の発現に関与する。

この点に関連して、LTG導入時にCBZを服用し、CBZ以外には前述のLTGの代謝に影響する薬物を併用していない、局在関連性てんかんの患者8例を対象に、LTG併用後のCBZならびにCBZ-Eの血中濃度の変化を検討した。

対象ならびに方法

対象の母集団は、適切な薬物療法を行っても発作の抑制が困難で、本人または保護者の同意を得て、LTGを導入したてんかん患者18例—BW430Cの難治性てんかんに対する成人後期第Ⅱ相臨床試験(8例)、BW430Cの小児難治性てんかんに対する第Ⅱ相臨床試験(10例)—である。このうち12例がCBZを服用していたが、これからprimidone, PHT, VPAのいずれかを併用していた症例を除く8例(男2例, 女6例)を今回の対象とした。対象のてんかん分類は症候性局在関連性てんかんが5例、潜因性局在関連性てんかんが3例で、LTG併用時の年齢は12—22歳(平均18歳3か月)である。LTG併用時のCBZの1日投与量は230—600mg, 5.8—12.0(平均9.7

表1 Lamotrigineと併用した薬物

Drugs used combined with lamotrigine	Number of patient
CBZ	1
CBZ + CZP	4
CBZ + ZNS	1
CBZ + CZP + ZNS	1
CBZ + CZP + AZA	1

CBZ : carbamazepine, CZP : clonazepam, ZNS : zonisamide
AZA : acetazolamide

±2.3) mg/kg, LTGの投与量は、治験プロトコールにしたがい、100—450mg/day, 2.7±14.1(平均7.7±3.8) mg/kg/dayとした。

LTG導入時にCBZを単剤で服用中であった者は1例のみで、他はCBZにclonazepam(CZP), zonisamide(ZNS)のいずれか一方、あるいは両者を併用し、1例ではCBZに加えてCZPとacetazolamideを用いていた(表1)。いずれの患者でも、LTGの導入前後で、併用薬物の処方の変更はない。LTGは他の併用薬と同様、1日朝夕2回の分服とし、治験プロトコールにしたがい、少量から導入し、8—20週かけて前述の投与量まで増量した。

CBZならびにCBZ-E血中濃度の測定は、LTG併用直前とLTGの投与量が最大維持量となってから4週後の定常状態(steady state)で行い、LTG併用後には、併せてLTG血中濃度も測定した。個々の採血は日常臨床の便宜上、朝服薬後2—4時間に行った。CBZならびにCBZ-Eの血中濃度は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で両者を同時に測定し⁴⁾、LTGの血中濃度はこれとは別の方法⁵⁾によるHPLCで測定した。

結 果

対象8例のLTG併用前のCBZとCBZ-Eの血中濃度は7.91±1.07 μg/mlと1.29±0.30 μg/ml, LTG併用後は

表2 Lamotrigineの併用がcarbamazepineならびに carbamazepine 10,11-epoxideの血中濃度におよぼす影響

Plasma level \ Dosage regimen	CBZ	CBZ+LTG
CBZ ($\mu\text{g/ml}$)	7.91 ± 1.07	7.78 ± 1.33
CBZ-E ($\mu\text{g/ml}$)	$1.29 \pm 0.30^*$	$1.45 \pm 0.40^*$
CBZ-E / CBZ ratio	$0.16 \pm 0.03^*$	$0.18 \pm 0.03^*$
※ $p < 0.05$ (Wilcoxon T)		n=8

それぞれ $7.78 \pm 1.33 \mu\text{g/ml}$ と $1.45 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ で、LTG併用後CBZ血中濃度には変化を認めないが、CBZ-E血中濃度は有意(平均 $11.1 \pm 11.3\%$)に上昇した。これを反映して、CBZ血中濃度に対するCBZ-E血中濃度の比率(CBZ-E/CBZ比)も、LTG併用後 0.16 ± 0.03 から 0.18 ± 0.03 へと有意に上昇した(表2)。なお、併用したLTG血中濃度 $5.91 \pm 2.29 \mu\text{g/ml}$ であった。

個々の症例についてみても、CBZ血中濃度には、LTG併用前後で一定の変化はみられない。しかし、CBZ-E血中濃度は、LTGを併用後、1例を除くすべての対象で上昇した(図)。また、CBZ-E/CBZ比も、LTG併用後、1例では不変であるが、他の7例では上昇した。

考 察

LTGは、他の薬物が無効な難治な部分発作に対する効果が期待される新しい抗てんかん薬で、CBZとは基本骨格が異なるが、臨床効果ならびに副作用の面では共通する点が少なくない。また、CBZが無効な症例にLTGを併用すると嘔気、めまい、複視、眼振などの副作用を高頻度に認めたとの報告^{1,3)}も少なくない。

CBZとLTGの相互作用について、CBZはLTGの血中半減期を明らかに短縮するが¹²⁾、LTGがCBZの代謝におよぼす影響については一定の見解はなく、LTGの併用によりCBZ-E血中濃度が 10% ¹⁾あるいは 45% ³⁾上昇したとするもの、LTGの併用による薬物動態学的変化はみられないとするもの⁶⁾がある。しかし、これらの報告^{1,3,6)}の多くは、PHTやVPAなど、CBZならびにLTGの血中濃度に影響をおよぼす他の薬物を同時に併用している症例を対象に含んでいる。この点、今回のわれわれの検討は、対象は8例と少ないが、CBZのほかには、既知の明らかな相互作用を有する薬物を服用していない症例のみを選択している。

この今回の検討で、LTGを併用後、CBZ血中濃度は変化しないが、CBZ-E血中濃度は有意に上昇した。この相互作用の機序は現時点では明らかではないが、

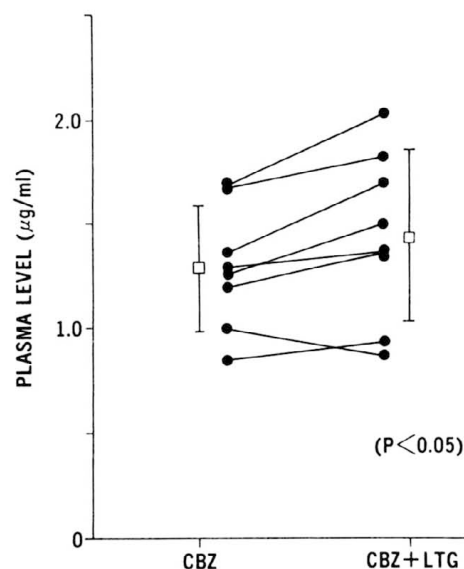


図 Lamotrigine併用後のcarbamazepine-10,11-epoxide血中濃度の変化

CBZ-E血中濃度が上昇するのは、CBZにVPAを併用する際と同様に、CBZ-Eから第二次代謝物 10,11-dihydroxycarbamazepine への代謝が抑制される⁷⁾ためではないかと考えられる。しかし、LTG併用後のCBZ-E血中濃度の上昇は、Wolfらの報告¹⁾とはほぼ一致して 10% 前後と小さく、LTGによるCBZ-E代謝の抑制作用は比較的弱いのではないかと推察される。ちなみに、これまで、小児を含む対象について、CBZとLTGの相互作用を検討した文献的考察はない。

結 語

CBZにLTGを併用すると、CBZ-E血中濃度が上昇する。しかし、LTG併用後CBZ-E血中濃度が中毒域に達した症例はなく、眠気、ふらつきなどCBZ-Eに起因する中毒症状も認めなかった。

文 献

- 1) Wolf P. Lamotrigine: preliminary clinical observations on pharmacokinetics and interactions with traditional antiepileptic drugs. J Epilepsy 1992; 5: 73-79.
- 2) Fitton A, Goa KL. Lamotrigine: an update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. Drugs 1995; 50: 691-713.
- 3) Warner T, Patsalos PN, Prevett M, Elyas AA, Duncan JS. Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11-epoxide. Epilepsy Res 1992; 11: 147-150.

- 4) Mihaly GW, Phillips JA, Louis WJ, Vajda FJ. Measurement of carbamazepine and its epoxide metabolite by high-performance liquid chromatography, and a comparison of assay techniques for the analysis of carbamazepine. Clin Chem 1977 ; 23 : 2283-2287.
- 5) Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. Lamotrigine, a new anticonvulsant : pharmacokinetics in normal humans. Clin Pharmacol Ther 1987 ; 42 : 535-541.
- 6) Schapel GJ, Dollman W, Beran RG, Dunagan FM. No effect of lamotrigine on carbamazepine and carbamazepine epoxide concentrations. Epilepsia 1991 ; 32 (Suppl. 1) : 58.
- 7) Sunaoshi W, Miura H, Takanashi S, Shirai H, Hosoda N. Influence of concurrent administration of sodium valproate on the plasma concentrations of carbamazepine and its epoxide and diol metabolites. Jpn J Psychiatry Neurol 1991 ; 45 : 474-477.

第41回日本未熟児新生児学会のお知らせ

会 期	平成8年11月15日(金)～17日(日)		
	11月15日 教育講演・特別講演・公開フォーラム・サテライトシンポジウム		
	11月16日 一般演題・ポスター		
	11月17日 一般演題・特別講演・学会賞受賞講演・会長講演・シンポジウム		
会 場	静岡市民文化会館 〒420 静岡市駿府町2-90 (TEL 054-251-3751)		
教育講演	遺伝相談の基本と遺伝カウンセラーの必要性		
	神奈川こども医療センター遺伝科	黒木良和	
	新生児腎不全の透析療法	都立清瀬小児病院腎内科	本田雅敬
	不妊治療の現状	福島県立医科大学産婦人科	星 和彦
	医師の意志決定と責任	医事評論家	行天良雄
特別講演	子育ての科学	日本大学名誉教授	馬場一雄
	消化管ホルモンからみた消化管機能の発達		
	静岡県立大学名誉教授	矢内原昇	
	霊長類の育児の特性	京都大学名誉教授	河合雅雄
公開フォーラム	母乳育児への流れ		
サテライトシンポジウム	No吸入療法, 極低出生体重児のフォロー		
シンポジウム	視覚障害をもつこどもの療育		
会長講演	新生児壊死性腸炎の現状	静岡県こども病院新生児科	志村浩二
連絡先	〒420静岡市漆山860 静岡県立こども病院新生児科		
	第41回日本未熟児新生児学会事務局 会長 志村浩二		
	TEL 054-247-6251 FAX 054-247-6266		

ラット肝ミクロゾームを用いた zonisamide 代謝の研究

井尻 好雄¹, 大井 一英¹, 小林 豊英¹, 鈴木 薫¹, 福岡 栄介¹

古家 頼弘¹, 玉井 浩², 若宮 英司², 美濃 真², 吉成 昌郎³

大阪医科大学附属病院薬剤部¹, 大阪医科大学附属病院小児科², 神戸薬科大学³

A study of metabolism of zonisamide in rat liver microsomes.

Yoshio Ijiri¹, Kazuhide Ohi¹, Toyohide Kobayashi¹, Kaoru Suzuki¹, Eisuke Fukuoka¹,

Tomohiro Furuya¹, Hiroshi Tamai², Eiji Wakamiya², Makoto Mino², Shoro Yoshinari³

Department of Pharmacy, Osaka Medical College Hospital¹,

Department of Pediatrics, Osaka Medical College²

Kobe Pharmaceutical University³

目 的

抗てんかん剤である zonisamide (ZNS) は、肝ミクロゾームで主として 2-sulfamoyl acetylphenol (SMAP) に代謝される^{1,2)}。我々は、ZNS の血中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定し、過去に報告³⁾されている非線形動態及び ZNS と phenobarbital (PB), phenytoin (PHT) との併用時の相互作用に関する臨床データの解析と同時に、ラット肝ミクロゾームを用いた代謝実験を行い検証した。

対象及び方法

1. 対 象

臨床データの解析：ZNS の投与を受けており、血中濃度が定常状態に達しているてんかん患者 120 名（年齢：13-53 歳）を対象とした。

ラット肝ミクロゾームでの代謝実験：Sprague Dawley 系雄性ラット、体重 200-250 g、8-10 週齢のラットを実験に用いた。

2. 測定方法

ZNS 及び SMAP の測定は、HPLC にて行った。

3. 動物の前処置方法

ラットに①生理食塩水を 1 ml/kg 投与（n = 3）したもの、②PB を 80 mg/kg 腹腔内投与（n = 3）したもの、③PTH を 80 mg/kg 経口投与（n = 3）したものをそれぞれ 3 日間投与した。投与終了 24 時間（4 日目）後に肝臓を摘出し、肝ミクロゾーム試料に供した。さらに、③に代謝酵素阻害剤である cimetidine (CT) 20 mM を添加したものを④とした。

4. 肝ミクロゾーム分画の調製

肝ミクロゾーム分画の調製は、常法⁴⁾を一部変更した。肝臓を摘出し、4℃の条件下で 100 mM Tris HCl buffer (pH 7.5) により組織を洗浄後、1.15% KCL 溶液に

て脱血した。得られた組織は細切りしホモジネート後、4℃、9,000 × g で 15 分間遠心をを行った。さらに、上澄み液を 4℃で 105,000 × g、60 分間遠心し、-80℃で凍結保存した。

5. インキュベーション及び抽出方法

反応液の組成は、50 mM : MgCl₂, 1.35 mM : NADP, 33 mM : G-6-P, 2.5 unit : G-6-P dehydrogenase, 肝臓 400 mg 相当の肝ミクロゾーム分画及び各濃度（0.05, 0.25, 0.5, 2.5, 5, 10, 25 μM）の ZNS を全量 1 ml となるように 100 mM Tris-HCl buffer (pH 7.5) を加えた。この溶液の試験管内を窒素で置換し、嫌気的条件下、37℃、20 分間インキュベートした。その後、acetonitrile 4 ml を加え、反応停止後に遠心し、上澄み 20 μl を HPLC に注入した。

6. その他

蛋白定量は、Smith ら⁵⁾の方法により行った。

結 果

1. ZNS 患者の血中濃度

対象患者の血中濃度測定により、ZNS の投与量と血中濃度の相関性をみた。ZNS 単独投与群の回帰直線は、 $Y = 3.26X + 3.27$, PB・PHT 併用群では $Y = 2.47X + 1.98$ であった。グラフの傾きから ZNS の血中濃度は、PB あるいは PHT を併用すると低下することが確認された。また、ZNS 単独投与時には相関係数が 0.6 であり、投与量と血中濃度は相関性が低い、いわゆる非線形の薬物動態を示した。一方、PB や PHT を併用すると、相関係数は 0.8 となり、投与量と血中濃度の相関性は良好な直線性を示した。

2. 症例

図 1 に示した症例は、本院脳外科を受診している 47 歳の男性で、傍矢状洞髄膜腫の摘出術を受けた患者であ

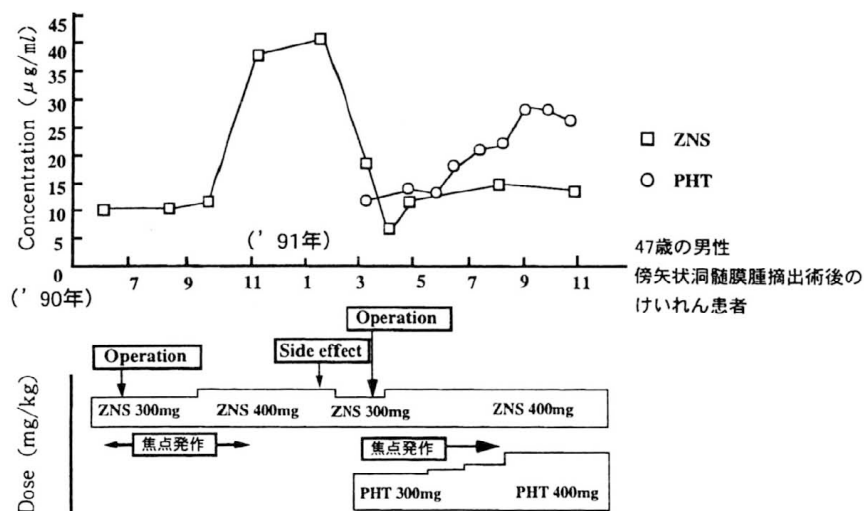


図 1

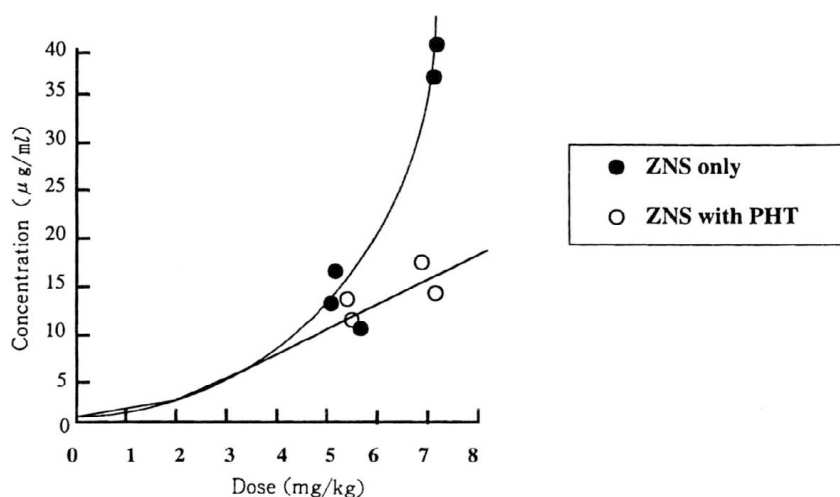


図 2

り、術後けいれんのため、ZNS及びPHTを服薬している。ZNS単独投与時、投与量を1日300mgから1.3倍の400mgに増量すると、血中濃度は、 $10\mu\text{g/mL}$ から予想をはるかに超える $40\mu\text{g/mL}$ に達した。一方、PHT併用時、ZNS300mgを投与すると $9\mu\text{g/mL}$ 、400mg投与時には、 $13\mu\text{g/mL}$ であった。図1は本症例のZNSの投与量と血中濃度の関係を示している。●はZNS単独投与時、○はPHT併用時のものである。ZNS単独投与時には、投与量が1.3倍に増量されただけで血中濃度は約4倍に上昇し、非線形動態を示した。一方、PHT併用時では、投与量と血中濃度の相関性は、良好な直線性を示した。

3. Lineweaver-Burk plotの作製

ラット肝ミクロゾームにZNSの各濃度を反応させた時のLineweaver-Burk plotを作製した。それぞれの群における回帰直線は①Vehicle treated liver microsome： $Y=0.88X+7.02$ 、②PB pretreated liver microsome：

$Y=0.88X+0.50$ 、③PHT pretreated liver microsome： $Y=1.26X+0.45$ 、④Vehicle treated liver microsome + CT(20mM)： $Y=3.37X+8.74$ であった。

①④はY接片が接近しており、競合的拮抗をしていると考えられた。また、 $V_{\max}$ は①0.14、②2.02、③2.22、④0.11であり、②、③は①、④よりも約20倍大きくなった。すなわち、CTは代謝酵素を阻害し、PBやPHTを前処置すると酵素誘導されてZNSの代謝は増大した。

4. ラット肝ミクロゾームと反応した後の残存ZNSの濃度

図3は各濃度のZNSを基質とし、各群のミクロゾームと反応させた後の残存したZNS濃度を測定したものである。横軸は添加したZNSのmol濃度を取り、縦軸は反応後に残存したZNSのmol濃度をとった。残存ZNSは、臨床上の血中濃度を想定している。各グラフは、酵素反応が飽和状態となるまでは、緩やかに上昇し、飽和

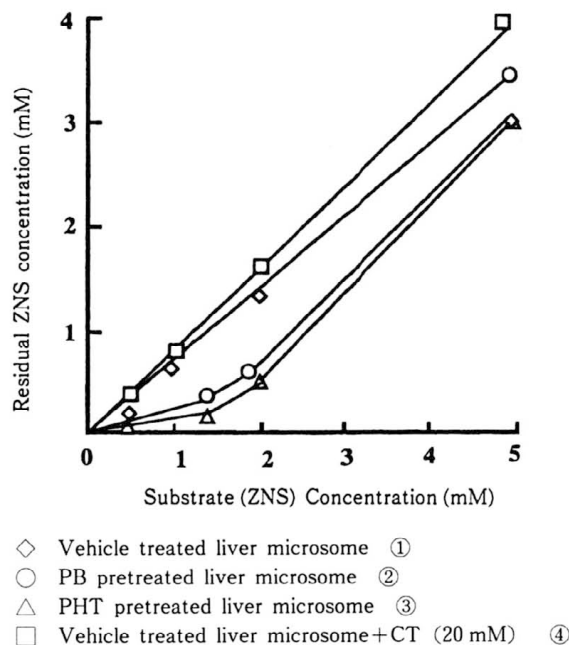


図3

状態に達した時点から、グラフの傾斜は、45℃に収束する直線となった。①、④はVmaxが小さいため、グラフ上では、少量の基質で飽和した。従って、代謝能力の大きいものほどグラフの傾斜は少なくなり、④、①、②、③の順に飽和点が右側へシフトした。

考 察

ZNSは、臨床においてPBやPHTを併用すると血中濃度が低下すること及び投与量と血中濃度の相関性が上昇することが確認された。一方、in vitroにおいても、ZNSはPBやPHTの前処置により酵素誘導が生じ、ZNSの代謝が促進したために、血中濃度が低下し、飽和点が右へシフトすることが確認された。この結果は、ヒトとラットとの差があるもののよく一致した結果であった。すなわち、临床上、PBやPHTによりZNSの血中濃度が低下する原因は、肝ミクロゾーム代謝酵素誘導が生じたためと推察され、さらにZNSが非線形動態を示す原因としては、肝ミクロゾーム代謝酵素の飽和が、一翼を担っているものと推察された。

文 献

- 1) Stiff DD, Robicheau JT, Zemaitis MA. Xenobiotica 1992; 22: 1-11.
- 2) Nakasa H, Komiya M, Ohmori S, Kitada M, Rikihisa T, Kanakubo Y. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1992; 77: 31-41.
- 3) 田川哲三, 三牧孝至, 首藤寛子, 小児科診療 1988; 3: 539-543.
- 4) Kamataki T, Kitagawa H. Jpn J Pharmacol 1974; 24: 195.
- 5) Smith PK, Kron RI, Hermanson GT, et al. Anal Biochem 1985; 150: 76-85.

第24回日本小児臨床薬理学会のお知らせ

会 期：1997年9月26日～27日

会 場：国立オリンピック記念青少年総合センター（東京）

〒151 東京都渋谷区代々木神園町3-1 TEL：03-3467-7201（代）

会 長：辻 本 豪 三

事務局：〒154 東京都世田谷区太子堂3-35-31

国立小児病院・小児医療研究センター 小児薬理研究部

TEL：03-3414-8121（内線2733） FAX：03-3419-1252

投 稿 論 文

抗癌剤 Methotrexate の濃度×接触時間療法に関する研究

— 24時間投与による MTX 最大許容量の検討 —

沢田 圭司, 片野 直之, 廣田 貴久, 藤本 孟男
愛知医科大学小児科学教室

Study on efficacy of methotrexate infusion with drug concentration by exposure time
— The maximum tolerated dose of methotrexate with 24 hour continuous infusion without CF rescue —

Keiji Sawada, Naoyuki Katano, Takahisa Hirota, Takeo Fujimoto
Department of Pediatrics, Aichi Medical University

要 旨

24時間投与法でMethotrexate (以下, MTX) の最大殺効果を示す最大投与量を決めるため, 急性リンパ性白血病, 悪性リンパ腫の再発例6例に, 延べ57回の中一大量MTX (225-1,000mg/m²) をCytovorum Factor (以下, CF) 救助なしに行い, その体内薬物動態, 臨床効果および毒性を研究した。

再発例6例中1例に長期寛解が得られた。臨床毒性は, 骨髄抑制, 消化器症状, 粘膜症状, 感染症など出現したが, いずれも可逆的で, 致命的なものではなかった。骨髄抑制は500mg/m²未満 (6時間法) と500mg/m² (24時間法) では差がなく, 550mg/m²以上 (24時間法) では強く出現した。

24時間法によるMTX, 500mg/m²は, CF救助なしで安全かつ, 期待できる治療法と思われた。

緒 言

葉酸拮抗剤のMethotrexate (以下MTX) は, 血液悪性腫瘍をはじめ固形腫瘍に至るまで, 広範囲に有効な抗癌剤である。さらにCytovorum Factor (Leucovorin, 以下CF) 救助療法を併用することにより, 超大量MTX投与が可能になり, 細胞殺効果は著しく向上し, 血液・脳関門を越えて中枢神経系にも十分量が移行するため, 中枢神経系への転移に対しても有力な手段となっている¹⁻³⁾。

しかし, 過剰なCF救助療法は, MTXによる核酸合成阻害を受けた腫瘍細胞をも救助し, 殺効果作用が減弱することが報告されている。それ故, CF救助は必要最低限にとどめるべきであり, CF救助を行わない最大MTX投与は, 腫瘍細胞の殺効果を最大に向上させる。

今回我々は, CF救助療法を行わないMTXの有効な投与法を確立するため, 安全に投与できるMTXの最大許

表1 症例

	診断	再発回数	再発時年齢	再寛解導入	HDMTX開始時骨髄	HDMTX施行回数	交代療法
No.1	ALL	2回目	12才9カ月	VLP	M2 marrow	2回*B	VCR, PRN, 6MP
No.2	ALL	2回目	4才10カ月	VLP+POMP	M2 marrow	4回* $\bar{C}$	VCR, VP16, 6MP
No.3	ALL	1回目	12才7カ月	H-H-risk911	M3 marrow	4回*B	POMP
No.4	ALL	3回目	12才0カ月	HDMTX(CF) H-H-risk911	M1 marrow	10回*B 5回*C	VCR, PRN, 6MP
No.5	ALL	1回目	4才10カ月	VLP	M3 marrow	2回*B	VCR, VP16, 6MP
No.6-1	NHL	2回目	13才8カ月	VLP	M2 marrow	13回*A 17回*B	VCR, PRN, AraC
-2		3回目	17才4カ月	POMP	M2 marrow	1回*B	POMP

VLP ; VCR(Vincristine), L-asparaginase, PRN(Prednisolone)

POMP ; 6MP(Mercaptopurine), VCR, MTX(Methotrexate), PRN

H-H-risk911 ; VCR, ADR(Doxorubicin), L-asparaginase, PRN, CPM(Cyclophosphamide), AraC(Cytarabine), 6MP, VP16(Etoposide)

*A ; 225-500mg/m²/6h, *B ; 500mg/m²/24h *C ; 550-1000mg/m²/24h

容量について検討した。

対象と方法 (表1)

対象は、急性リンパ性白血病の5例(男児3例, 女児2例)と、骨髄再発非ホジキンリンパ腫の1例(男児)で、すべてMTXの従来量(225mg/m²)の治療に耐性になった再発例で、初回再発例から3回目再発例を含む。再発時の年齢は4.8-17.3歳(中央値12.7歳)である。寛解導入療法後、延べ58回の中一大量MTX療法を、CF救助なしで施行した。

MTX投与開始時の骨髄は、完全寛解(M1)1回、不完全寛解(M2)4回、および再発(M3)2回であった。

方法; MTXの投与量、225-1,000mg/m²を、6時間法(13回)または24時間法(45回)で持続点滴静注した。補液は、フィジオゾール3号S、100ml/m²/hrを、従来通りMTX投与12時間前より行った。また全例に、L-Asparaginase(2,000単位/m²)をMTX投与翌日より3日間筋注した。MTX(non-CF)と、表1のとおり他の治療法を2-3週間隔の交代療法で繰り返した。

MTXの血中濃度はenzyme kinetic法⁴⁾により測定した。副作用は臨床症状(嘔吐, 下痢, 腹痛, 口内炎, 発熱, 感染症), 検査所見(血液一般, 肝機能, 尿検査)を調査した。

MTX最大許容量を決定するために、MTX投与条件により、A群は、6時間投与法で投与量225-500mg/m²(n=13)、B群は、24時間法で500mg/m²(n=39)、C群は、24時間法で550-1,000mg/m²(n=5)で、臨床効果と副作用を比較検討した(表2)。300mg/m²/24hの1回は比較対象からは除外した。

表2 各群のMTX投与条件と回数

	A群	B群	C群
投与時間	6時間	24時間	24時間
投与量			
225(mg/m ²)	1		
250	1		
300	2		
350	1		
400	1		
450	4		
500	3	39	
550			2
700			1
800			1
1000			1
回数	13	39	5

成績

1) 臨床効果 (図1)

症例No.1, 2, 4, 6の4例に完全寛解を得られた。その維持期間は1-27カ月, 中央値5カ月であった。

症例No.6は、6時間法で13クール、225mg/m²から500mg/m²まで漸増した(A群)。24時間法では500mg/m²(B群)を18クール治療し27カ月の長期間、寛解を維持した。しかし、その10カ月後、再々発し、その後、寛解は得られず肺炎を併発し死亡した。症例No.1は、MTX 500mg/m², 24時間法(B群)により寛解は得られたが、以前より存在する拡張型心筋症の増悪により死亡した。症例No.2, No.4は、それぞれ4, 6カ月の間寛解を維持したが、その後再々発した。また症例No.3, No.5は、寛解が得られないまま、腫瘍死した。

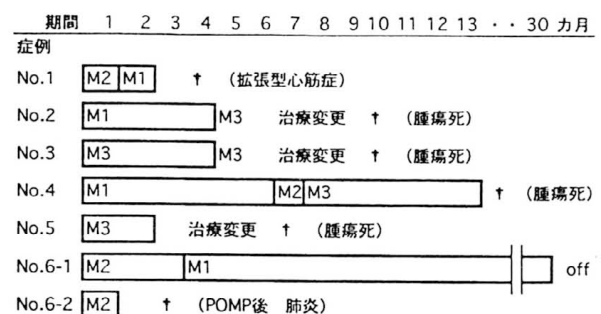


図1 臨床経過 (MTXによる維持療法開始からの経過を示す)

2) MTX血中濃度 (表3)

MTX血中濃度は、500mg/m²投与中に経時的に測定した。6時間法、24時間法ともにMTX投与終了直後の血中濃度は、10⁻⁵M/Lレベルに達していた。また、投与開始から48時間後の血中濃度を24回測定した。350-1,000mg/m²のいずれにおいても10⁻⁷M/Lレベル以下であった。

3) 副作用 (表4, 5, 図2)

i) 骨髄抑制

ヘモグロビンの低下(10g/dl未満)の頻度は、A群27%, B群33%, C群100%であった。A, B群間では有意差なく、C群のみが有意に高かった。ヘモグロビン値の変動は、A, B群は2週間以内に回復したのに対して、C群では2週間では回復が見られなかった。

白血球減少(2,000/ μ l未満)の頻度は、A群73%, B群71%, C群100%で、有意差はなかった。各群の白血球数の変動では、A, B群間では有意差なく、C群で有意に低く、立ち上がりも悪かった。

血小板減少(5万/ μ l未満)の頻度は、A群0%, B群23%, C群100%で、A, B群間では有意差があったが、C群は治療前より有意に低値であるため、投与法に

表3 各群のMTX血中濃度 (M/l)

	MTX(mg/m ²)	開始6時間後	24時間後	48時間後
A群	350 (n=1)			0.70×10 ⁻⁷
	400 (n=1)			0.70×10 ⁻⁷
	450 (n=2)			0.20, 0.90×10 ⁻⁷
	500 (n=2)	1.15, 4.44×10 ⁻⁵	1.65, 4.30×10 ⁻⁷	0.52, 0.58×10 ⁻⁷
B群	500	2.60×10 ⁻⁵ (n=1)	2.50×10 ⁻⁵ (n=1)	0.54 - 3.82×10 ⁻⁷ (n=16) (1.48±0.95)
C群	700 (n=1)			0.50×10 ⁻⁷
	1000 (n=1)			0.72×10 ⁻⁷

表4 各投与法の臨床毒性発現頻度 (検査)

	投与回数	ヘモグロビン値 <10g/dl	白血球数 <2000/μl	血小板数 <5万/μl	ビリルビン値 >2.0mg/ml	GOT >200IU/ml	GPT >200IU/ml
A群	13	3 (27%)	8 (73%)	0 (0%)	3 (27%)	0 (0%)	3 (27%)
B群	39	* [14 (33%)] **	30 (71%)	* [9 (23%)] **	12 (29%)	7 (14%)	12 (29%)
C群	5	* [5 (100%)]	5 (100%)	* [5 (100%)]	3 (60%)	0 (0%)	0 (0%)
計	57	22 (38%)	43 (74%)	26 (45%)	18 (31%)	7 (12%)	15 (26%)

* ; p<0.05 ** ; p<0.01

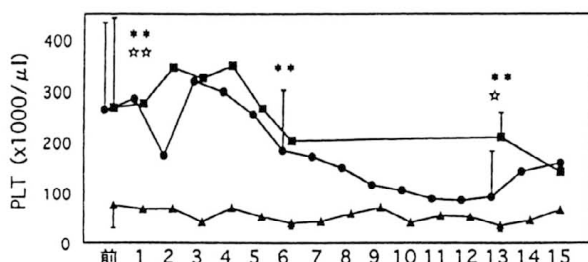
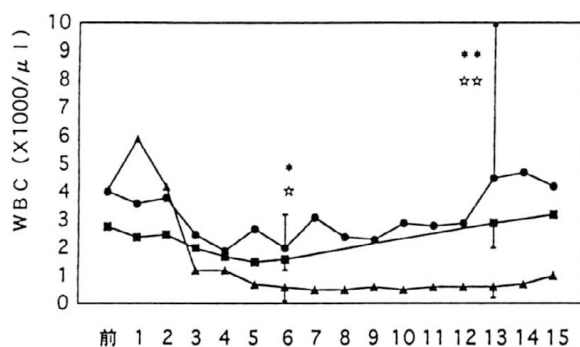
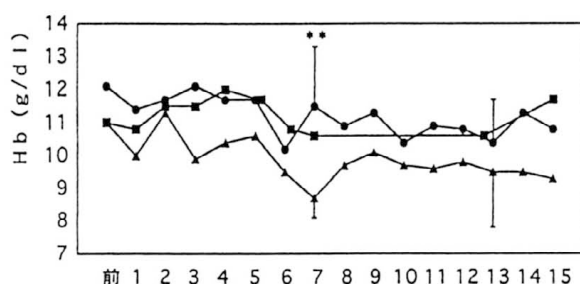


図2 MTX投与後のヘモグロビン,白血球数,血小板数の変動

■ ; A群, ● ; B群, ▲ ; C群, * ; p<0.05,

** ; p<0.01 (A C群間)

☆ ; p<0.05, ☆☆ ; p<0.01 (B C群間)

よる差とはいえない。血小板数の変動では、B群はMTX投与後10日目ごろより低値となったが、14、15日目には回復した。

C群は投与前より有意に低く、2週間後においても回復がみられなかった。

ii) 肝機能障害

MTX投与後ビリルビン値2.0mg/ml以上の上昇がC群で多くみられた。GOT値、GPT値の200IU/ml以上の上昇はB群に多かったが、各群間に有意差はなかった。ビリルビン値、GOT値はともに、2週以内に改善した。GPT値は3週後においても200IU/ml以下にならなかった例が2回あった。トランスアミナーゼによる肝機能障害の程度とMTX投与量の間には関連はみられなかった。

iii) 消化器症状

嘔吐はA群に有意に多くみられたが、これは制吐剤を併用しなかったためと考えられた。

下痢、腹痛は、各群に有意差はなかったが、C群が60%と頻度が高かった。またB群では軽症が多かったが、C群には重症例が多かった。

口内炎はC群が60%と高く、A群とC群間で有意差があった。口内潰瘍のため経口摂取困難となったのは、C群の3回にみられた。その期間は4-7日間であった。高カロリー輸液を必要としたものはなかった。

iv) 発熱および感染症

発熱はB群の21%、C群の40%にみられた。B群およびC群で敗血症が1回ずつ生じた。いずれも抗生剤大量治療によく反応した。

表5 各投与法の臨床毒性発現頻度（症状）

	投与回数	嘔吐	下痢、腹痛	口内炎	発熱	敗血症
A群	13	9 (82%)	2 (18%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
B群	39	12 (29%) *	10 (24%)	12 (29%) *	9 (21%)	1 (2%)
C群	5	1 (20%)	3 (60%)	3 (60%)	2 (40%)	1 (20%)
計	57	22 (38%)	15 (26%)	16 (28%)	11 (19%)	2 (3%)

* ; $p < 0.05$ ** ; $p < 0.01$

考 察

MTX 葉酸代謝経路の FH_2 (dihydroforate) を FH_4 (tetrahydro-forate) に還元する DHFR (dihydroforate-reductase) に強く結合し代謝経路を停止させる。その結果、プリン、ピリミジン合成が停止し、最終的に DNA の合成が阻止される。しかし、腫瘍細胞は長時間の MTX との接触により、MTX に対して耐性を獲得する。その機構として、MTX の腫瘍細胞への取り込みの障害、Polyglutamate への変換の低下、DHFR をコードしている遺伝子の増幅により DHFR の過剰産生が生じることが報告されている⁵⁾。MTX の腫瘍細胞への取り込みは、通常量 (30mg/m²) では active transport のみであるが、細胞外濃度が 10^{-5}M/L 以上の高濃度になると passive transport でもおこる事が指摘されている⁶⁾。

HD-MTX 療法は、MTX の血中濃度高濃度にする事により、passive transport で大量に細胞内へ取り込ませることで、MTX 通常量に耐性を獲得した腫瘍細胞の耐性機構を克服することができる。しかしながら、正常細胞の葉酸代謝を回復させ、副作用を予防するために行われる CF 投与が、腫瘍細胞までも救助してしまう危険性がある^{7,8)}。佐々木ら⁹⁾は MTX の腫瘍選択毒性を最大にするために CF 最小適正救助法を開発し、治療成績を向上させた。それ故、CF 救助を行わない最大 MTX 投与は、腫瘍細胞の殺効果を最大に向上させる。

今回、CF 救助なしで、MTX の最も有効な投与法を確立するため、MTX の投与量を増加し (225–1,000mg/m²)、持続投与時間を変えて、安全に投与できる MTX 最大量を検討した。

臨床効果は、すべて MTX 従来量 (225mg/m²) に耐性を持った再発例に行い、1 例が長期間の寛解が維持できた。MTX の投与量の増加と接触時間の延長により耐性が克服されたと考えられる。

MTX 500mg/m²で、6 時間法と 24 時間法で血中濃度を比較したところ、いずれも $1 \times 10^{-5}\text{M/L}$ レベルであった。これは Bratlid¹⁰⁾、Borsi¹¹⁾ の報告 (MTX 500mg/m², CF rescue) と同等またはそれ以上であった。血中濃度が同等ならば、接触時間の長い 24 時間法がより高い殺細胞効果が期待される。殺細胞効果をあらわすには $1 \times 10^{-6}\text{M/L}$ 以上の濃度が必要であり¹²⁾、MTX 500mg/m²で

の血中濃度は治療効果が十分期待できるものと思われる。副作用出現の指標として、48 時間後の血中濃度を測定したが、24 回すべて $1 \times 10^{-6}\text{M/L}$ 未満であり、安全域であった。

臨床毒性についても投与量、投与法を変えて比較検討した。骨髓抑制ではヘモグロビン、白血球、血小板すべてにおいて 225–500mg/m² (6 時間法) と 500mg/m² (24 時間法) との間に有意差はなかったが、550–1,000mg/m² (24 時間法) では頻度または程度のいずれかで有意に骨髓抑制が強かった。肝機能障害は MTX 投与量、投与法との間に有意な差はなかった。臨床症状においては、500mg/m²までは比較的軽微であったが、これより多くなると強い副作用が発現した。吉岡ら¹³⁾は、MTX 500mg/m²に対し CF 救助を 1 回行っているが、この報告と比較しても副作用の発現頻度はほぼ同等であった。以上より、24 時間法で、CF 救助をせずに安全に投与できる MTX の最大量は、500mg/m²と考えられた。

Djerassi¹⁷⁾は MTX 30mg/kg (ほぼ 600mg/m²) までは、CF 救助なしで投与可能としている。しかし、実際に CF 救助なしで投与されているのは、225mg/m²の中等量静注¹⁴⁾までで、それ以上の報告は見当たらない。今回の我々の CF 救助なしの条件での研究で、MTX 最大投与量は 24 時間法で 550mg/m²以上 (C 群) では毒性が強いが、500mg/m² (B 群) は安全に行える可能性が見いだされた。MTX 従来量 (225mg/m²) に耐性を持った再発例に長期寛解がみられたことは、臨床効果の増強を示唆するものである。

この MTX 500mg/m² (non-CF) 24 時間法は、現在、小児癌・白血病研究グループの、白血病治療プロトコール (ALL-941) に取り入れられ、多数例での検討が重ねられている。

文 献

- 1) Djerassi I, Farber S, Abir E, Neikirk W. Continuous infusion methotrexate in children with acute leukemia. Cancer 1967; 20: 233–242.
- 2) Fujimoto T, Hasegawa K, Take H, et al. Maintenance therapy and pharmacokinetics of intermittent High-Dose Methotrexate in acute child-

- hood leukemia. Acta Hemat Jap 1977; 40: 119-132.
- 3) 木村禧代二, 太田和雄, 小山淳, 他. 大量メソトレキセート, ロイコボリン救助療法の急性白血病及び悪性リンパ腫に対する効果. 癌と化学療法 1982; 9: 421-432.
- 4) 佐々木邦明, 藤本孟男. Enzyme kinetic 法による MTX の測定法. 医学のあゆみ 1978; 105: 1006-1009.
- 5) 藤本孟男. 大量 MTX/LV 救助療法. 金丸龍之介, 小西敏郎編. BIOCHEMICAL MODURATION の基礎と臨床. 医学書院.
- 6) 佐々木邦明, 藤本孟男. Methotrexate 超大量-CF rescue 療法: MTX-pharmacokinetics, および排泄動態と安全投与の条件. 日本癌治療会誌 1979; 14: 988-996.
- 7) Djerassi I, Kim JS. High-dose methotrexate for remission mainenance in acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. Methotrexate in Cancer Therapy, editors K.Kimura and Y.M.Wang. Raven Press, New York, 1986; pp.141-147.
- 8) 横山 隆, 藤本孟男, 日吉保彦, 他. 中枢神経系白血病の予防治療研究-Methotrexate 大量静注法と頭蓋放射線療法の randomized controlled study (Phase III) —. 臨床血液 1982; 23: 1863-1870.
- 9) 佐々木邦明, 村上正, 藤本孟男. 小児白血病の治療と成績—臨床薬理動態に基づく小児造血器腫瘍の治療: 大量 Methotrexate 療法と Citrovorum factor 最小適正救助療法. 小児内科 1984; 16: 218-223.
- 10) Bratlid D, Moe PJ. Pharmacokinetics of high doses methotrexate treatment in children. Eur J Clin Pharmacol 1978; 14: 143-147.
- 11) Borsi JD, Moe PJ. Comparative study on the pharmacokinetics of methotrexate in a dose range 0.5g to 33.6g/m² in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1987; 60: 5-13.
- 12) Tsurusawa M, Niwa M, Katana N, Fujimoto T. Methotrexate cytotoxicity as related to irreversible S phase arrest in mouse L1210 leukemic cell. Jpn J Cancer Res 1990; 81: 85-90.
- 13) 吉岡真由美, 宮田廣, 山本隆, 牧淳. Methotrexate の中—大量療法における安全投与についての研究. 小児科臨床 1989; 42: 2507-2513.
- 14) 畑江芳郎, 畑山由起子, 西基, 他. ALL 患児の Methotrexate 外来治療後の血中濃度低下遷延例. 臨床血液 1991; 32: 1503-1507.

第33回日本新生児学会総会のお知らせ

会 期: 1997年(平成9年)7月13日(日), 14日(月), 15日(火)

会 場: 大宮ソニックスティ (埼玉県大宮市桜木町1-441)

会 頭: 小川 雄之亮 (埼玉医科大学総合医療センター小児科教授)

演題メ切: 1997年(平成9年)3月15日(土)必着

詳細は「日本新生児学会雑誌」32巻3, 4号(1996年9, 12月発行)をご覧ください

事務局: 〒350 埼玉県川越市鴨田辻道町1981

埼玉医科大学総合医療センター小児科学教室

T E L : 0492-25-7811 (内線3321)

F A X : 0492-26-1424

資 料

小児薬物療法の実態調査結果

— 日本小児科学会薬事委員会委員と前委員長に対するアンケート調査 —

近年、我が国はいわゆる先進工業国の中では他に類を見ない速さで少子化が進行し、しかも全く歯止めが効かない状態で、「深刻で静かなる危機」に直面していることが繰り返し指摘されている。これに対して平成6年12月に文部、厚生、労働、建設の4大臣会合により「今後の子育て支援のための施策の基本的方向について」（エンゼルプラン）が策定された。我が国の少子化の原因は種々あげられているが、今後は「子どもの利益が最大限尊重されるよう配慮する」という基本的視点に立って施策が推進されることになった。また、米国では1994年、FDAにより小児の薬理学的研究を推進するために、FDA rule 21 CFR 201において従来のwell-controlled, randomized clinical trials以外の方法で小児疾患への薬物療法の適応が得られる道が開かれようとしている現状である。この機会に、永年未解決になっている小児薬物療法のtherapeutic orphanからの脱却が実現することを切に願って、本邦における小児薬物療法の実態を把握した調査結果を報告したい。

まず本調査結果が発表されるに至った経緯の概要を述べる。昭和61年、日本小児科学会理事会により日本小児科学会薬事委員会の設置が決定され、日本未熟児新生児学会、日本小児神経学会、日本先天代謝異常学会などの日本小児科学会の各分科会と日本小児科医会から推薦された委員で組織された。本邦において成人で使用されている薬物の大部分が「小児ではその有効性と安全性が確認されていない」と付記されており、端的に言えば小児、特に未熟児・新生児において日常的に使用されている薬物が、極めて稀ないしは特殊な疾患に対して使用されている薬物と同様 therapeutic orphanの状態におかれており、この解決を主たる目的として種々活動が行われてきた。平成4年、第5回国際臨床薬理学会が横浜で開催された折に、小児薬理学の問題として指摘されたものの1つに、全登録薬剤のうち小児における有効性と安全性が確認されている薬剤は、米国では約6%、本邦では約10%と極めて低いことである。要するに、それは不採算性や小児に対して治験を実施する上での倫理的問題をはじめとする種々の困難さなどの理由で従来よりほとんど放置されていたといっても過言ではない状態にあることが報告された。平成6年、委員長の理事就任にともなう薬事委員長の交替を機に今回のアンケート調査が実施されることになった。本邦における小児薬物療法の実態の全貌を可及的かつ能率的に調査するために、日本小児科学会の各分野を代表する薬事委員と前委員長を調査対象とし、2回にわたって行ったものである。

たまたま平成7年秋、「新生児の動脈管開存症へのメフェナム酸投与」が新聞誌上で報道された。しかし、これに準ずる未熟児・新生児医療における薬物療法の適応外医薬品問題は枚挙に暇がないほど存在し、これはまったく氷山の一角であることは新生児医療に携わる者の間では共通の認識である。日本未熟児新生児学会の理事会はこの問題を重視し、かつ深刻に受け止めただけに薬事委員会を設置し、委員長に藤村正哲先生が選任され、本邦における新生児の未承認薬使用に関する調査が行われその実態が明らかにされた。これを踏まえて、日本未熟児新生児学会から「新生児の適応外医薬品に関する要望書」が日本小児科学会鴨下重彦会長へ、「新生児未承認薬使用調査結果」が新生児委員会へ提出された。この成績も資料として100頁に掲げた。

1. 患児の救命や治療に不可欠であり且つ国際的に適応が確立しているが、本邦では種々の理由で（例えば、成人で別の疾患への適応が認められているに過ぎないか、または成人では適応が認められている）小児では認められていない薬物を挙げて下さい。

	非適応薬剤名	適応薬剤名
動脈管依存性先天性心疾患	アルプロスタジルアルファデクス リマプロストアルファディクス	アルプロスタジル
動脈管開存症	メフェナム酸	インドメタシンナトリウム
新生児遷延性肺高血圧症	トラゾリン	
慢性肺障害	リン酸デキサメタゾンナトリウム	
肺高血圧症	ベラプロストナトリウム	
未熟児無呼吸発作	アミノフィリン	

	テオフィリン	
未熟児貧血	エポエチン ベータ	エポエチン アルファ
サイトメガロウイルス感染症	ガンシクロビル ^(※1)	
ヘリコバクターピロリ感染症	抗生物質各種 メトロニダゾール 次没食子酸ビスマス 次硝酸ビスマス	
クループ症候群	ラセミ型エピネフリン	
気管支喘息	L体 塩酸イソプレナリン (持続吸入) ^(※2)	
心停止	エピネフリン (気管内投与)	
骨髄移植	メルファラン トブラマイシン (腸内殺菌)	
特発性血小板減少性紫斑病	ガンマーグロブリン (大量) ^(※3) ダナゾール セファランチン	
再生不良性貧血	抗リンパ球グロブリン	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
急性非リンパ性白血病	ウベニメクス ^(※4)	
白血病	塩酸ドキシルピシン	
ウエスト症候群	リン酸ピリドキサル	
熱性けいれん	ジアゼパム (錠, 散, 細粒, シロップ)	ジアゼパム (坐薬)
けいれん重積	塩酸リドカイン	
高乳酸血症	ジクロル酢酸ナトリウム	
高度肥満症	マジンドール ^(※5)	
思春期遅発症	エストラジオール貼付剤	
ネフローゼ症候群	レバミゾール	
掌蹠角化症		タカルシトール ^(※6) エトレチナート ^(※7)

(※1) 後天性免疫不全症候群, 臓器移植, 悪性腫瘍に合併した場合は適応。

(※2) DL体は吸入 (3~10分) の適応あり。

(※3) 他剤が無効で, 著明な出血傾向があり, 外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合に適応。

(※4) 小児に対する安全性は確立していない。

(※5) 小児は禁忌。

(※6) 小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

(※7) 25歳以下の患者, 特に幼・小児には慎重投与 (過骨症及び骨端の早期閉鎖が現れることがある)。

2. 成人, 小児ともに認められているが, 小児では注意して使うというように使用書が曖昧になっていて実際の使用に困難をきたす薬物を挙げて下さい。

ニューキノロン系抗菌剤

抗生剤各種

脂質代謝改善剤: プラバスタチンナトリウム, プロブコール等

プロトンポンプ阻害薬: オメプラゾール等

H₂受容体拮抗薬: ファモチジン, シメチジン等

マイナートランキライザー

非ステロイド系消炎鎮痛剤

アシクロビル

(コメント)

- ・ 治験のプロトコールで一般的に小児は除外されるので, データがなく, 添付文書に曖昧にして記載せざるを得ないのが現状である。製薬会社は自由主義経済なので, 採算性が重要な課題になる。

- ・ ほとんどの薬剤が小児までは許されても、新生児・未熟児には「使用経験がない」という記載が多い。
- ・ 「小児に対する安全性は確認されていない」という但し書きは、実際に小児に使用したとき問題が起これば、法的な問題に発展する可能性がある。新しく発売された抗生物質のかなりのものが該当する。
- ・ 「小児に対する安全性は確立されていない」または「使用経験が少ない」と記載のある薬剤は多数ある。しかし、実際には繁用されるべき薬剤である。
- ・ すべての薬剤があてはまる（特に新生児・未熟児に対する投与の際に困る）。

3. 日本で過去に使用されていたが不採算などの理由で輸入が中止となり、しかも現在外国では頻繁に使用されている薬物を挙げて下さい。

静注用フェノバルビタール：新生児仮死の脳障害予防やけいれん重積に対して

Diazoxide：新生児低血糖症に対して

抗毒素血清

メルファラン静注：抗癌剤

ハイパースタット静注

ipecac：催吐剤

気管支造影剤

クロラムブシル：ネフローゼ症候群に対する免疫抑制剤

4. 長期投与の薬物で1回の受診で2週間分しか処方できない薬物を挙げて下さい。

- ・ 鉄剤：鉄欠乏性貧血症なら30日投与可、未熟児貧血での適応はなし。
- ・ テオフィリン製剤：喘息では30日投与が認められているが小児喘息は対象外。
- ・ 気管支拡張剤：喘息では30日投与が認められているが小児喘息は対象外。
- ・ 抗アレルギー剤：ケロイド肥厚性瘢痕に対してのみトラニラストの30日投与が認められた。
- ・ 去痰剤：適応により30日投与可能。ただし小児喘息は不可。
- ・ 漢方：すべて不可
- ・ 塩酸メチルフェニデート：注意欠陥障害に対する有効性が報告されているが、適応がとれていない。
- ・ ジアゼパム：脳脊髄疾患における筋緊張軽減を目的とした場合には長期投与不可。高血圧症における不安・緊張抑うつ及び筋緊張の軽減や、うつ病における不安・緊張に対しては30日投与が可能。
- ・ カリウム製剤：長期投与不可。適応には“強心配糖体などの連用時のK補給”と記載されており、その強心配糖体は30日投与が認められている。
- ・ S T合剤：抗生物質および化学療法剤のうち30日投与が認められているのは抗結核剤に限られる。
- ・ エリスロマイシン：抗生物質および化学療法剤のうち30日投与が認められているのは抗結核剤に限られる。
- ・ 抗けいれん剤（坐剤）：長期投与不可。外用は原則5日。
- ・ 止血剤：長期投与不可。
- ・ ジキタリス製剤：心不全に対する強心剤は30日投与可能。
- ・ 球形吸着炭：慢性腎不全に対する解毒剤は30日投与可能。
- ・ ビタミンD製剤：くる病、骨軟化症、骨粗鬆症で30日投与可能。（偽性）副甲状腺機能低下症では90日投与可能。
- ・ 酢酸シプロテロン：性早熟症で90日投与可能。
- ・ フロリネフ：副腎性器障害、副腎皮質機能不全に対して90日投与可能。
- ・ 抗悪性腫瘍剤：30日投与が認められている。
- ・ 糖尿病剤：30日投与が認められている。
- ・ 亜鉛剤：市販品なし。従って医師の裁量に任されている。

5. orphan drugsで健康保険適応の拡大を望む薬物を挙げて下さい。

- ・ エリスロポエチン：再生不良性貧血
- ・ 抗リンパ球グロブリン：再生不良性貧血
- ・ ペラプロストナトリウム：肺高血圧症

- ・ 塩化レボカルニチン
- ・ オールトランスレチノイン酸：急性骨髄性白血病
- ・ t-PA（組織型プラスミノゲンアクチベータ製剤）：溶血性尿毒症症候群
- ・ ドロキンドパ：起立性低血圧

（以下未発売薬）

- ・ ジアゾキサイド：難治性低血糖
- ・ felbamate：Lennox-Gastaut 症候群
- ・ prozac：Gilles de la Torette 症候群
- ・ ソマトメジンC：胆汁排泄促進効果

6. 財政的に裕福な都道府県では健康保険で認められているがそれ以外の都道府県では認められていない薬物や検査があり地域差が起きていることが指摘されています。このことについてご存知でしたら具体的な事例を挙げて下さい。

- 1) 投与自体が認められる地域とそうでない地域がある
 - ・ リン酸ヒドロコルチゾンナトリウムの髄腔内投与
 - ・ シタラビン大量療法
- 2) 認められる投与量に地域差がある
 - ・ G-CSF
 - ・ クロモグリク酸ナトリウム点鼻液
 - ・ その他の抗アレルギー剤
 - ・ プロピオン酸ベクロメタゾン鼻用
- 3) 検査回数が制限される地域がある
 - ・ CRP 定性（新生児・未熟児）
 - ・ 血中総ビリルビン測定（新生児・未熟児）
 - ・ 血糖測定（新生児・未熟児）
 - ・ 頭部超音波断層（新生児・未熟児）
 - ・ 白血球数・血液像（白血病）
- 4) その他
 - ・ 小児慢性特定疾患で認められる疾患の種類や入院・通院の別

7. 小児における薬物血中濃度測定健康保険適応範囲は現在のままでよいかご意見をお聞かせ下さい。また小児においてモニタリングが是非必要な薬物を挙げて下さい。

- 1) 適応対象疾患の拡大が望まれる薬剤
 - ・ テオフィリン（未熟児無呼吸発作）
 - ・ サリチル酸系製剤（川崎病等）
- 2) 特定薬剤治療管理料の算定回数の拡大が望まれる薬剤
算定可能な薬剤すべてにおいて回数の拡大が望まれるが、特に希望の多いものとしては
 - ・ テオフィリン
 - ・ 抗てんかん剤
 - ・ アミノ配糖体抗生物質
 - ・ ジギタリス製剤
- 3) その他
 - ・ 抗てんかん剤においては「複数薬剤200/100算定可」となっており、3剤以上の血中濃度測定も可であるが点数が2剤と同じになってしまう。3剤以上測定時の点数の引き上げが望まれる。
 - ・ 特定薬剤治療管理料における4ヵ月以後の点数半減（免疫抑制剤、抗てんかん剤を投与している患者を除き4月以降50/100）の撤廃が望まれる

8. 1～7以外の問題についてのご意見をお聞かせ下さい。

1) 適応拡大あるいは早期認可が望まれる

- ・ ミダゾラム：抗けいれん剤
- ・ クエン酸フェンタニル：抗けいれん剤
- ・ ヘパリン製剤：チューブ内凝血防止
- ・ ウロキナーゼ：チューブ内凝血防止
- ・ 腎不全用アミノ酸製剤（アミュー顆粒）
- ・ 塩化レボカルニチン
- ・ クロラムブシル
- ・ レバミゾール

2) 健康保険適応が望まれる処置・技術等

- ・ 肺サーファクタントの投与手技料
- ・ 新生児・未熟児に対する1日200ml未満の輸液
- ・ 母乳中および児の血液中の薬物濃度測定（母乳栄養中の児で、母親が長期間薬物を内服している場合）
- ・ Peak Flow Meter（最大呼気流量測定器）の保険購入

3) 適応でありながら査定を受けた例

- ・ MTX大量投与時にMTXの血中濃度が高く、使用書に従ってロイコボリンレスキューを行ったが、保険で認められなかった。
- ・ ノイトロジンを使用して急性白血病と書いたら、急性リンパ性白血病でないという理由で認められなかった。

4) その他

- ・ 大人用と小児用のアンプル・バイアルがある場合、小児用は使用頻度が少なく病院もなかなか購入してくれない。そこで大人用を用いたりすると、保険で削られる。
- ・ 各種製剤の開発にあたり、原則として小児への適応項目を明記して平均して開始する。小児・新生児・未熟児に安心して良い薬を早く使えるようにしてほしい。「安全性は確認されていない。」という表現から、〇〇例中〇〇例には副作用がなく、「成人と同様安全であると予想される。」くらいの表現にしてほしい。そのためには厚生省がモニター病院を決め、開発段階から小児の安全性の確認を義務づけたほうがよい。
- ・ 小児の散剤処方トラブルは、今後院外処方の増加とともに増加することが懸念される。実態調査と対策が早急に必要である（抗痙攣剤、降圧剤等）。例えばフェニトインの原末と10倍散の取り違いによる中毒をよく聞く。
- ・ 輸血に関する事項として 1)コバルト照射 2)CMVスクリーニングを日赤で行う体制 3)小児用の少量バッグの導入
- ・ native vitamin Dが不採算という理由のために製造中止になった。
- ・ フェノバルビタールやヒドロキシジンのシロップ剤には添付文書に小児用量の記載がない。また、注意欠陥障害に対する塩酸メチルフェニデート（実際は適応外）、さらに重症筋無力症に対する塩化アンペノニウム、臭化ジスチグミン、ネオスチグミン、臭化ピリドスチグミンの4剤すべてが、添付文書に小児用量の記載がない。このように、日常一般に使用されている薬物でありながら、小児用量が明確でないものが少なくない。

日本小児科学会薬事委員会委員

委員長：大 西 鐘 壽

飯倉 洋治，牛山 允，北川 照男，小林 陽之助，辻本 豪三，藤本 孟男

松尾 宣武，松平 隆光，三浦 寿男，美濃 真，門間 和夫，安田 正

担当理事：一色 玄，松田 一郎

☞ 小児薬物療法の実態調査結果に関連する資料として本邦の主要な91新生児施設において1995年の任意3か月間に新生児へ未承認薬が実際に使用された実態を示す成績を参考のために次頁に掲げた。

資料

この資料は新生児医療連絡協議会の協力で日本小児科学会新生児委員会が行った91施設における3か月間の使用実態調査結果のまとめである。

新生児未承認薬使用調査結果

薬品名	使用施設数	3か月平均使用回数	年間予想使用回数
カフェイン	10	9.6± 3.7	38
ネオフィリン（静注）	71	8.5± 7.6	34
テオコリン	42	8.9± 6.7	36
ドブラム ^(*)	55	4.5± 4.5	18
テオドール シロップ	1	15.0	60
ネオフィリン（経口）	2	3.5	14
ポンタール シロップ	47	3.0± 1.9	12
クリノリル	2	1.0	4
ヴェノピリン	2	5.5	22
リナーセン	18	3.6± 2.7	14
キシロカイン	22	1.3± 0.5	5
ルビアール	1	14.0	56
ネンブタール	1	5.0	20
ステロイド（静注）	63	2.5± 1.7	10
ステロイド（経口）	12	2.5± 1.6	10
ステロイド（吸入）	10	1.7± 1.1	7
抗アレルギー薬（経口）	4	7.8± 11.0	31
抗アレルギー薬（吸入）	9	1.7± 0.7	7
ミラクリッド	1	1.0	4
ミリスロール	35	2.2± 2.7	9
イミダリン	28	1.3± 0.7	5
プロスタンデイン	37	2.3± 1.5	9
プロスタグランジンE ₂	3	2.7± 2.1	11
工業用一酸化窒素ガス	14	1.6± 0.8	6
ドルナー	1	1.0	4
モダシン	24	3.8± 4.6	15
フルマリン	27	9.0± 14.1	36
タケスリン	2	3.0	12
コスモン	1	5.0	20
チエナム	25	3.8±	15
バクシダール ^(*)	1	1.0	4
ゾビラックス	23	1.4± 0.7	6
デノシン	3	1.0	4
アミカシン	1	5.0	20
エリスロマイシン	2	3.0	12
ペントシリン	1	30.0	120
バンコマイシン	1	5.0	20
ハベカシン	1	5.0	20
フェンタネスト ^(*)	26	2.9± 3.1	12
カルベニン	1	3.0	12
ジフルカン	1	3.0	12
ドルミカム	2	3.5±	14
安息香酸（静注）	1	1.0	4
イノバン	1	16.0	64

(*)は新生児に使用禁忌のもの、その他は適応外使用のもの、抗菌・抗ウィルス薬は新生児に安全性未確認のもの

日本小児科学会新生児委員会

委員長：小川雄之亮

石塚 祐吾，井村 総一，大西 鐘壽，奥山 和男，小田 良彦

小宮 弘毅，柴田 隆，竹内 徹，多田 裕，戸苅 創

南部 春生，仁志田博司，橋本 武夫，藤原 哲郎，山内 芳忠

担当理事：中村 肇

小児に対する解熱剤投与方法に関する見解

日本小児科学会理事会から薬事委員会へ諮問された“解熱鎮痛消炎剤の再評価の問題”について薬事委員会委員ならびに解熱剤に関する専門提言者として吉田一郎委員（久留米大学小児科）はこれを機に小児薬理学の基本的視点から検討を行った。この理念により作成された文書を「小児に対する解熱剤投与方法に関する見解」として日本小児科学会理事会へ提出した。

以下の文書はその後、参考文献をつける等の手直しをしたものである。

I 薬剤の名称

解熱には、解熱剤の他にも消炎解熱剤とか解熱鎮痛消炎剤というようなさまざまな薬剤が使用されている。これらの薬剤は作用の強弱がみられるとともに消炎作用を併せ持つものなどがあり、薬理作用上差異がある。解熱を目的に使用する場合、混乱を避けるためにも、また今回の質問の趣旨から判断しても呼称は“解熱剤”とするのが妥当と考えられる。

II 使用薬剤

解熱作用を有する薬剤には種類により安全性に大きな差がある。このことは当然投与回数に深く関係するため、小児の解熱剤という場合、使用薬剤が何であるかが重要である。基本的に小児への使用が国際的に認可されている解熱剤はアセトアミノフェン¹⁻⁵⁾とイブプロフェン³⁻⁵⁾の2剤であり、その他（ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、インドメタシンなど）は安全性の立場から、欧米では原則的に小児用解熱剤としては薦められていない。

III 適 応

小児に解熱剤を投与することの利点と欠点については多くの議論⁶⁻⁸⁾があり未解決の問題も存在するが、臨床の現場では発熱時やむを得ず解熱剤を必要とすることがあるのも事実である。ただし、いたずらに発熱のみにとらわれず、全身状態を把握し、水分補給などの重要性を介護者に説明することが何よりも大切である。一般に38.5℃もしくは39℃以上の発熱の場合が解熱剤の適応であるが、これは患児の状態により異なる。最近、欧米では予防接種時、あらかじめ解熱剤を併用することによ

り、予防接種の副反応として発熱を予防する試みがなされている^{9,10)}。これらは解熱剤の適応が必ずしも発熱時のみではないことを示している。一方、わが国では小児用解熱剤であるアセトアミノフェンの適応が急性上気道炎のみに限定されており^{11,12)}、これは欧米での記載とは大きく異なり、適応範囲を限定する理由が不明である。

IV 投与方法、回数

解熱剤は発熱時のみに使用する“屯用”が原則である。ただし医師が必要と判断すれば一定の時間ごとに投与してもよいというのが教科書レベルで確認されている。

例えば小児用解熱剤の第一選択薬であるアセトアミノフェンでは、小児の臨床薬理学的立場から半減期を考慮して、その投与間隔は6時間ごとに1日4回もしくは4時間ごとに1日6回までは使用可とする方法が一般的である^{3,5)}。

国際的に権威のある代表的な参考書とされるNelsonの小児科学書³⁾では、アセトアミノフェンの場合、必要と考えられれば4時間ごともしくは6時間ごとの連続投与（内服）が認められている。代表的な薬理学書であるGoodman and Gilmanのテキスト¹³⁾でも、アセトアミノフェンの場合、小児では10mg/kgを1日5回までは投与可、10日以上は使用しない。ただし、医師の勧告があれば例外的に認めると記載されている。

一方わが国では、アセトアミノフェンの坐剤の場合に1日1回の使用とされており、この点で欧米とは大きく異なる。小児におけるアセトアミノフェンの使用の歴史はイブプロフェンよりはるかに古く¹⁴⁾、その代謝についても発達的に十分検討されている¹⁵⁾。本剤は安全性の立場から小児用解熱剤の第一選択薬とされているのに、アセトアミノフェンの坐剤が1日1回、末・顆粒は2回、イブプロフェンの坐剤・顆粒が1日2回までとされ、アセトアミノフェン坐剤の1日の使用回数のほうが少ない^{11,12)}ことも理解に苦しむ点である。

Nelsonの小児科学書³⁾やGoodman and Gilmanの薬理学書¹³⁾でも、解熱剤の使用にあたっては、当然のことながら患児を診察、治療している主治医の判断による裁量権に重きが置かれている。

したがって屯用で1日2回までとする使用法は、欧米での一般的見解とは大きく異なるものである。

V 解熱剤の効果

少なくとも1℃以上のすぐれた解熱効果を有する薬剤が望ましい。一方、解熱効果が強すぎるため、低体温やショックなどを生じやすい薬剤もあるため^{11,12,16)}、上述のように小児では適切な解熱効果を有する薬剤の選択が特に必要である。

VI 解熱剤の併用

解熱剤を使用する場合には一種類を用いるのが原則である。ただしやむを得ない場合には二剤を用いる場合がある。例えばアセトアミノフェンとアセチルサリチル酸を併用すれば、アセトアミノフェンもしくはアセチルサリチル酸の単独使用時に比較して、体温の下がり方では有意差がなかったが、6時間後の体温で有意差が見られたとの報告がある^{17,18)}。ただし、わが国では外来を中心にアセトアミノフェンとメフェナム酸のシロップ剤の併用が多いと思われる。こうした解熱剤の併用に関しては「投与経路の異なる併用」も含めてデータの集積が少なく賛否両論があり、また批判的な意見もあるため、今後検討を要する問題である。

VII 解熱剤の副作用

サリチル酸製剤による重篤な副作用が、「ライ症候群とサリチル酸製剤との関連性について」¹⁹⁾として記載されている。ライ症候群とアスピリンとの関係を除けば、散発的な副作用の症例報告がみられるにすぎず、わが国における実体は不明である。今後検討すべき課題であろう。

最 後 に

小児用解熱剤は小児の日常診療の現場で最も頻繁に使用される薬剤のひとつであり、基本薬といえる。今回、このような基本薬においてすら使用上の混乱がみられたことは遺憾である。一般に、小児は成人に比し薬理学的にも異なる点が少なくなく、成人での薬物治療の原則をそのままあてはめることはできない。副作用などの点で成人よりもより注意深い配慮が必要である。しかし小児では薬剤の使用量が少ないことに加え、シロップなどの小児向きの剤形の開発が手間のかかるうえに収益性が低いため、これらの検討に重きがおかれていなかったのが現状である。今後は少なくとも基本的な薬剤に関しては、健全な小児医療を行うためにも小児臨床薬理学的立場からの十分な検討が必須と考えられる。

そのためには本学会が行政や製薬会社に積極的に働きかける必要がある。

文 献

- 1) Black SB, Grossman M. Fever infants and young children. In: Rudolph's Pediatrics 19th ed. Rudolph AM, ed. Prentice-Hall International Inc., Connecticut, 1991; pp.545-546.
- 2) Avery ME, First LR, Huang A. Infectious disease. In: Pediatric medicine. Avery ME, ed. First LR, Williams & Wilkins, Baltimore, 1989; pp.1013-1139.
- 3) Kliegman RM, Behrman RE. Fever. In: Nelson textbook of pediatrics. Behrman RE, ed. W. B. Saunders Com., Philadelphia, 1992; pp.647-648.
- 4) 市橋治雄. 小児解熱剤の選択と使い方. 小児科臨床 1991; 44: 3047-3052.
- 5) Editorial. Management of childhood fever. Lancet 1991; 338: 1049-1050.
- 6) 中尾光善, 山下文雄. 発熱と解熱剤の新しいメカニズム. 日児誌 1990; 94: 1099-1102.
- 7) 永井正則. 発熱の生理—最近の話題. 小児内科 1993; 25: 449-458.
- 8) 彼末一之, 松村 潔. 症候の生化学(3)発熱. 代謝 1991; 28: 213-219.
- 9) Uhari M, Hietara J, Viljanen MK. Effect of prophylactic acetaminophen administration on reaction to DTP vaccination. Acta Paediatr Scand 1988; 77: 747-751.
- 10) Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reaction to DTP vaccination. Am J Dis Child 1988; 142: 62-65.
- 11) 日本製薬団体連合会. 医療用医薬品再評価結果のご案内. No.42, 平成6年度(その2)
- 12) 日本医薬情報センター編. 医療薬日本医薬品集1995年8月版. 東京: 薬業時報社, 1995
- 13) Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 17th ed. Gilman AG, Goodman LS, ed. Rall TW, et al. Macmillan Publishing Com., New York, 1985; pp.674-715.
- 14) Cornely DA, Ritter JA. JAMA 1956; 160: 1219-1221.
- 15) 李海喆. 高速液体クロマトグラフィーによる acetaminophen の抱合能の生後発達と pharmacok-

- ineticsおよびその病態生理に関する研究. 名古屋市立大学医学会雑誌 1978; 29: 342-364.
- 16) Dux, Groslop I, Garty M, et al. Anaphylactic shock induced by diclophenac. Br Med J Clin Res Ed 1983; 286: 1861.
- 17) Steele RW, Young FS. Oral antipyretic therapy. Evaluation of aspirin acetaminophen combination. Am J Dis Child 1972; 123: 204-206.
- 18) Taylor JP, Gustafson TL, Johnson CC, et al. Antipyretic use among children during the 1983 influenza season. Am J Dis Child 1985; 139: 486-

488.

- 19) ライ症候群とサリチル酸製剤との関連性について. 日児誌 1985; 89: 1471-1472.

日本小児科学会薬事委員会委員

委員長: 大西 鐘壽

飯倉 洋治, 牛山 允, 北川 照男

小林陽之助, 辻本 豪三, 藤本 孟男

松尾 宣武, 松平 隆光, 三浦 寿男

美濃 真, 門間 和夫, 安田 正

担当理事: 一色 玄, 松田一郎

第39回日本小児神経学会総会についてのお知らせ (第1報)

第39回日本小児神経学会総会を下記のように開催いたします。

会 期 1997年(平成9年) 6月5日(木)・6日(金)・7日(土)

会 場 名古屋国際会議場(名古屋市熱田区熱田西町1-1)

演題募集要項

脳と発達28巻6号(1996年(平成8年)11月発行)に掲載予定です。多数の演題をお寄せ下さい。なお、学会運営等に関してご意見がございましたらお知らせ下さい。学会期間中に予定されている研究会や集会等がございましたら、抄録集に掲載いたしますのでお知らせ下さい。

インターネット上にホームページ(<http://www.med.nagoya-u.ac.jp:8888/home.j.html>)を開設しました。ご参照下さい。

第39回日本小児神経学会 会長 渡 辺 一 功

事務局 〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65
名古屋大学医学部小児科学教室
TEL. 052-741-2111(内線2309)
FAX. 052-731-6137