

「ズファジラン」[®] (isoxsuprine) の胎児・新生児に及ぼす影響

国立小児病院未熟児新生児科

内 藤 達 男

「ズファジラン」[®] (Duvadilan[®]) (isoxsuprine, 以下, ISXと略す)は, 現在, β -stimulantsの流産防止剤の一として, 世界的にも広く用いられている。しかし, 意外にも, 胎児・新生児に対する影響については, ほとんど研究されていないのが現状のようである。

今回, われわれは, (1)「ズファジラン」が胎児・新生児に与える影響に関する文献的考察, (2)主に一般産科医院で「ズファジラン」がどの程度使われているかのアンケート調査, および(3)某病院産科で「ズファジラン」がどのように投与され, 出生した新生児がどのような状態であったかのretrospectiveな検討等を行ったので報告する。

I. 「ズファジラン」[®]が胎児・新生児に及ぼす影響に関する文献的考察:

1979年に, Brazy一派がISXの胎児・新生児に与える影響に関するretrospectiveな検討の結果を発表するまで, 文献上の報告の多くは, ISXによる母体の頻脈や低血圧に伴う胎児の頻脈に関するものであった。Brazyらは, 1981年には, 母体血中および臍帯血中のISX濃度と新生児の合併症の発生率の相関を, Prospectiveに詳細に検討し, ISXの“toxicity”としての可能性として, 低血圧, 低血糖症, 低カルシウム血症, および腸閉塞などの新生児の合併症を重視した(表1)。ふり返って本邦では, 極く最近(1981年)松田らが, 「ズファジラン」の大量療法の新生児への影響について検討し, Brazyらの研究の追試を行っているのが唯一の報告のようである。

ISXの胎児・新生児に及ぼす影響は上記合併症の他に, (1)肺サーファクタント生成促進の可能性(今のところ動物実験の域), (2)特発性呼吸窮迫症候群の発生率の減少, (3)胎児発育促進等が

考えられている。また, ISXは, アプガールスコア, 新生児死亡率, 長期の追跡調査の結果(ISXのlong-term effect)には影響を及ぼさないとされている。

以上, 要するに, 現時点では, ISXの胎児・新生児に及ぼす影響に関しては, Brazy一派の研究を越えるものではなく, 今後は, 彼らの成績を追試する意味をも含めて, より広い検討の必要性が示唆された。

II. 「ズファジラン」[®]が早期陣痛発来防止の目的で, 現在どの程度使われているか, またその新生児への影響に関するアンケート調査:

目 的

「ズファジラン」[®]が, 東京都内外の極く限られた地域ではあるが, どの程度投与されているか, また, 妊娠中に「ズファジラン」を投与されたにもかかわらず出生した新生児がどのような状態であったかをアンケートで調査すること。

対 象

東京都内外(世田谷区, 渋谷区, 目黒区, 杉並区が中心で, これに横浜, 川崎, 埼玉県の極く一部の施設が加わる)の産科施設, 一般産科医院159施設(89%), 一般病院産科20施設(11%), 計179施設を対象とした(アンケート回収率278施設中64%)。

結果および結論

東京都内外の極く限られた施設に対するアンケート調査なので, 断定的なことは言えないが, 概ね以下のようなことが判明した。(1)「ズファジラン」は, 昨年, 同様の対象でアンケート調査した「インダシン」[®]よりもかなり広く使われていること(約70%の施設)(表2)。

(2)投与方法は, 点滴静注と経口投与の組合せが多

い。(3)「ズファジラン」投与が無効に終わった経験を50%の施設がもっていた。(4)「ズファジラン」投与による未熟児・新生児への悪影響の経験または、印象はほとんどなかった。以上のようなことから、「ズファジラン」が、児にとって安全な薬剤であると解釈することができるが、またその悪影響が深く認識されていないとも解釈され得る。さらに、文献にあるような投与方法(すなわち、相対的大量投与方法)をとっていないためとも考えられる。今後、これらの点についてさらに細かい検討が必要であろう。

Ⅲ. 某病院産科での「ズファジラン」[®]の投与状況と新生児の出生時の状態：

目 的

「ズファジラン」について、それが実際にはどのように投与されているかを、某病院産科での昭和49年から昭和55年の7年間の病歴よりretrospectiveに調査したのでその結果を報告する。

調 査 事 項

(1)「ズファジラン」の投与方法および投与量。(2)「ズファジラン」の投与例数の年度別推移とその結果。(3)妊娠月齢別投与例数。(4)「ズファジラン」投与例における未熟児・成熟児の出生数と新生児の状態。

結果および結論

この病院の産科では、比較的「ズファジラン」がよく使われている(5年間で、371例に投与)が、その投与量は文献にある量よりも比較的少なく(点滴静注量10~30 $\mu\text{g}/\text{分}$ 、または、経口投与量30~60 $\text{mg}/\text{日}$)、そのためか、「ズファジラン」投与後48時間以内に娩出された新生児28例(早産児25例、正期産児3例、平均出生体重1904g、平均在胎週33週)に悪影響を与えた様子は、過去7年間になかったと推測される(表3)。低血糖症、低カルシウム血症、低血圧などの児の合併症は、実際には、血糖や血清カルシウム、血圧が測定されていなかったため、これ

らの合併頻度は不明であったが、少なくとも、けいれんなどの神経症状を呈したものはなく、また腸閉塞症状を起こした例もなかった。また、「ズファジラン」投与例の児に、死産や生後間もなくの死亡が多いようにみえるが、これは、古い年次の症例であることを考えると、新生児管理の問題が主因で、「ズファジラン」による死亡率の増加ではなさそうである。今後、より詳細な検討が必要であると思われた。

Ⅳ. 結 語：

流早産防止剤として母体に投与された「ズファジラン」[®](isoxsuprine)は、母体血中濃度に比例して経胎盤性に胎児に移行し、結果的に“drug-free interval”が短かくて出生してしまつた未熟児や成熟児(正期産児)に、ある一定の臍帯血中濃度(2 ng/ml)以上で、直接的ないしは間接的に関与して、低血圧、低血糖症、低カルシウム血症、腸閉塞などの合併症をより多くひきおこし得ることが、最近のBrazyらの一連の詳細な研究で明らかにされてきた。しかし、これらの成績を追試し、その妥当性を証明するような研究は今のところ皆無に近く、今後に残された課題であろう。

一方、本邦でも、現在、実地医家の間で、「ズファジラン」の投与がかなり普及していることを今回のアンケート調査である程度知ることができた。今後、「ズファジラン」が、流早産防止薬として、今まで通り、広く使われていくとするならば、産科医と小児科医の共同で、投与量をも考慮しながら、Brazyらの結果を追試していく必要がある。このことは、今後増えていくであろうperinatal centerの一つの役目でもであると考える。Brazyらが、使用上のガイドラインの中で示している如く、(1)「ズファジラン」投与中は、母体に副作用が起こらないかを注意深く監視することはもちろん、(2)投与方法によらず、「ズファジラン」療法を受けて出生した新生児(とくに未熟児)に対しては、おこり得る合併症を予測し、直ちに治療され得るように出生後直ちに小児科医にみせるべきであることを強調したい。

(表 1.)

母体の ISX 投与による未熟児・新生児の合併症			
合併症	発生機序	母体血中または臍帯血中 ISX 濃度との関係	コメント
頻 脈	多分、ISX の心筋への直接作用	(点滴静注量が 0.25 mg/min を越えると胎児に頻脈が来る)	必ずしも母体の頻脈や低血圧に伴って来るとは限らない
低 血 圧*	末梢血管拡張 母体の低血圧からの二次的	臍帯血中濃度と発生率が正の相関。 10 ng/ml 以上では 89% に出現。	33 週未満の未熟児は ISX の血圧降下作用を受けやすい。この低血圧は死因に最も関係あり。
低血糖症* ($<40\text{mg/dl}$)	ISX による肝の糖新生促進による肝グリコゲンの枯渇	ISX の臍帯血中濃度と相関せず。	35 週未満で出生した未熟児に有意に多い。
低 Ca 血症* ($<7.5\text{mg/dl}$)	ISX による副甲状腺機能低下?	臍帯血中濃度 $>10\text{ ng/ml}$ で 100% に出現。	母体の血中 Ca 濃度には変化なし。
腸 閉 塞*	ISX の腸管への直接的な弛緩作用	臍帯血中濃度とは相関せず。	壊死性腸炎ではない。 ISX 投与中止後、48 時間以上経過してもおこる。
特発性呼吸* 窮迫症候群	肺サーファクタントの肺胞への遊離(放出)の増加?	臍帯血中 $<2\text{ ng/ml}$ では稀。 10 ng/ml を越えるとかえて発生率増。	今のところ、データはすべて動物実験による。

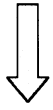
* Brazy, J. E., (1979, 1981) の報告による。
(注) ISX の投与方法 (Brazy, J. E., et al.)
最初, loading dose として, ISX 5 mg を, 5~15 分以上かけてゆっくり静注し, その後 0.5 mg/min. のスピードで点滴静注。2~4 時間後に子宮の収縮が減弱または消失した時には, 0.25 mg/min. とスピードを半減し, さらに, 20~22 時間続行し, その後 36~38 週まで経口投与 (20 mg を 4 時間毎, または 30 mg を 3 時間毎) を続ける。なお, 点滴静注時に, ①母体の頻脈 ($>120/\text{分}$), ②低血圧 (拡張期圧が 15 mm Hg 以上低下), ③胎児モニターで $>160/\text{分}$ の頻脈または deceleration が出現した時は中止または半減。

(表 2.)

「ズファジラン」® の投与経験に関する アンケート結果		(参考)「インダジン」® の投与経験 (昨年度研究)
項 目	施 設 数	施 設 数
1) 現在使っている	122 (68%)	16 (13%)
2) 以前は使ったが 現在は使っていない	32 (18%)	10 (8%)
3) 使用した経験はない	23 (13%)	97 (78%)
4) 今後使ってみたい	2 (1%)	1 (1%)

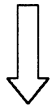
(表3.)

「ズファジラン」投与例と新生児						
年度	症 例		「ズ」投与法・量		新 生 児	
	症 例	氏 名	点滴静注 ($\mu\text{g}/\text{分}$)	経 口 ($\text{mg}/\text{日}$)	在胎週	出生時体重 (g)
分娩前まで「ズファジラン」を投与していた症例						
49	1	山 ○	?		37	2400
50	2	伊 ○	10		36	2200
	3	丸 ○	10	30	32	1670
51	4	戸 ○	10		28	1350
	5	渚 ○	20		24	550
	6	石 ○	10		36	590
	7	鳥 ○	20	30	34	2750
	8	加 ○	20	30	35	2100
53	9	小 ○	20	60	33	2700
54	10	杉 ○	20		33	2000
					36	2750
「ズファジラン」中止から分娩までの間隔が48時間以内の症例						
50	11	遠 ○	10	30	28	1100
	12	北 ○	10		35	2450
51	13	都 ○	10	30	37	2900
	14	高 ○	10		32	1700
	15	原 ○	20	60	24?	680
	16	松 ○	10		27?	780
	17	石 ○		30	35	2370
	18	田 ○		30	36	2650
	19	島 ○	20		35	2350
52	20	川 ○	30	60	38	2500
53	21	竜 ○	20		36	2900
	22	川 ○	20		28	900
	23	山 ○	20		27	1000
54	24	増 ○		60	31	1820
	25	小 ○	20	60	36	2350
	26	新 ○	20		36	2600
中止後、48時間以上経過して分娩に至った症例						
49	27	加 ○	20	30	29	1600
50	28	鹿 ○	10		27	1300
	29	白 ○	10		29	2250
51	30	善 ○	10	30	36	2300
	31	岡 ○	20	30	30	1850
	32	本 ○	20	30	37	2150
	33	藤 ○	20	60	27	1100
52	34	養 ○	20		37	2350
53	34	養 ○	20		37	2350
54	35	神 ○	20		37	3100



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



「ズファジラン」R(Duvadilan R)(iso-xsuprine,以下,ISX と略す)は,現在, -stimulants の流早産防止剤の一として,世界的にも広く用いられている。しかし,意外にも,胎児・新生児に対する影響については,ほとんど研究されていないのが現状のようである。

今回,われわれは,(1)「ズファジラン」が胎児・新生児に与える影響に関する文献的考察,(2)主に一般産科医院で「ズファジラン」がどの程度使われているかのアンケート調査,および(3)某病院産科で「ズファジラン」がどのように投与され,出生した新生児がどのような状態であったかの retrospective な検討等を行ったので報告する。