

P D A の薬物療法に関する研究

① 基礎的研究

東京女子医科大学付属心臓血圧研究所小児科
門 間 和 夫

研究目的

未熟児動脈管開存症に対する薬物収縮治療がプロスタグランジン生成阻害剤により可能となり、1976年以来その目的でインドメサシンが専ら用いられて来た。しかしインドメサシンでは未熟児に於いては腎機能抑制、出血傾向、核黄疸等の副作用を生じることがあり、副作用のすくない薬剤の発見が望まれてきた。プロスタグランジン生成阻害剤は略全て抗炎症剤として用いられており、未熟児動脈管開存症の収縮治療薬剤も抗炎症剤のなかで探すのが理論的に正しい。1976年以後に毎年新しい抗炎症剤が開発されているので、インドメサシンより良い薬剤を発見出来る事が期待される。

研究方法

各種非ステロイド抗炎症剤の胎生期動脈管収縮作用の動物実験による研究。

現在日本で入手できる非ステロイド抗炎症剤50種全てについて胎生期動脈管収縮作用をつぎのように研究した。妊娠満期(21日)のWistar種ラットに薬を胃内注入し4時間後に頸椎脱臼法と帝王切開で取り出した胎仔を-80度Cのドライアイス・アセトン中に投入して瞬時に全身急速凍結法で固定し、凍結した胸部を凍結マイクロームで切り主肺動脈と動脈管の内径を実体顕微鏡とマイクロメーターで計測する。各薬について3投与量以上を調べ、投与量-作用曲線により作用の強さを定量的に表す。重要な薬については投与後1, 4, 8, 24時間の作用の強さを調べ作用の時間経過を明らかにする。この大規模な実験は3年前から行っており、58年度には現在日本で入手できる非ステロイド抗炎症剤50種全てについて投与4時間後の胎生期動脈管収縮作用を調べ終えた。

研究結果と未熟児動脈管開存症の収縮治療薬剤に関する考察

私達の研究の結果、非ステロイド抗炎症剤の臨床常用量による動脈管収縮作用は各薬剤毎に異なる事が判明した。即ちインドメサシン・フルルビプロフェン・メフェナム酸などは強い動脈管収縮作用があり、アスピリン・フェナセチンなどはこの作用が弱く、サリチルアミドと大部分の塩基性抗炎症剤にはこの作用が無かった。私達の調べた全ての薬剤の動脈管収縮作用の程度を分類して表1に示す。

この研究で明らかになった事は、インドメサシン以外にも強力な動脈管収縮作用のある薬剤が15種発売されている事である。そこでこれらの強力な動脈管収縮作用のある抗炎症剤の特徴をまとめたのが表2である。

各薬剤の添付文書上に乳児への用量・注意・副作用等の記載のあるのは、このうちインドメサシン・メフェナム酸・ジクロフェナック・Naの3薬剤だけであり、その他の薬剤については記載が無い、あるいは安全性未確認と記載されている。前の3薬剤についても未熟児での薬物体内動態・副作用のデータのあるのはインドメサシンだけである。メフェナム酸については岩手医大で研究が始められている。その他の薬剤の未熟児でのデータは全く無い。

これらの薬剤のひとつ・成人の副作用をみると、成人でも抗炎症剤の長期投与により腎機能の低下が生じることがある。この腎機能の低下は抗炎症剤のプロスタグランジン生成抑制によるものでどの抗炎症剤にも内在する作用と考えられている。しかしこの点で注目されるのは、理論的にも腎機能障害が少ないと考えられ、臨床的にも他の抗炎症剤よりも腎機能障害が少ないと報告されている、プロドラッグの一種であるスリダクである。そ

ここで我々はインドメサシンにかわる薬剤としてスリンドクを用い、未熟児動脈管開存症の薬理学的閉鎖治験をつぎの如くおこなうことを提唱したい。動脈管開存症を伴う未熟児に胃チューブによりスリンドク $1\text{mg}/\text{Kg}$ を1日3回8時間毎に1-2日

投与する。投与前と投与後には理学所見および心エコー図により動脈管開存症への効果を判定する。また投与前後に尿量と血清クレアチニンと尿素窒素を測定し腎機能への影響を調べる。(昭和58年10月未熟児新生児研究会一盛岡で発表)

表1 各種抗炎症剤臨床常用量の経胎盤性ラット胎仔動脈管収縮作用の強さ

1983・12. 門間和夫

動脈管収縮度	動脈管内径 主肺動脈内径	抗炎症剤
高度 (A群)	0.4~0.7	フルルビプロフェン, ジクロフェナック・Na, クリダナク インドメサシン, トルメチン, メフェナム酸, スプロフェン フェンブフェン, ケトプロフェン, ナプロキセン, イブプロフェン, プラノプロフェン, プロチヂン酸, フルフェナム酸, グラフェニン, フェノプロフェンCa
中等度 (B群)	0.7~0.9	スリンドク, ピロキシカム, フェニールブタゾン, サクシブゾン, オキシフェンブタゾン, アザプロパゾン, ケトフェニールブタゾン, クロフェゾン, フェプラゾン, サルチル酸コリン, フルフェナム酸A1, フロクタフェニン, フェンチアザク, チアプロフェン酸, メチアジン酸, ベーターメサゾン*
軽度 (C群)	0.9~1.0	アスピリン, サリチル酸ソーダ*, アスピリンアルミニウム アスピリンDLリジン*, ベノキサプロフェン, スルピリン アルクロフェナック, アセトアミノフェン, フェナセチン, アミノピリン, ブセチン, ブコローム, アンチピリン, イソ プロピルアンチピリン, ニコチノイルアミドアンチピリン, 塩酸チアラミド, ハイドロコチゾン*, プレドニソロン* サザピリン,
無し (D群)	1.0~1.1 (対照: 1.05 ± 0.02)	サリチルアミド, エトキシベンズアミド, サリチル酸アミド 酢酸ナトリウム, 塩酸チノリジン, 塩酸ベンジタミン, くえん酸ペリソキサール, メピリゾール, MK-447, ONO-3144, フェニルアセテルグリシンジメチルアミド

(1) 経口投与4時間後, *印は皮下注射4時間後

表 2 動脈管収縮作用の強い抗炎症剤

1984. 2. 門間和夫

薬	臨床常用 1 回量			錠剤・カプセル 以外の剤型	新生児・乳児 投与
	mg	mg/Kg	動脈管収縮		
インドメサシン	25-100	0.4 - 1.7	0.7 - 0.5	坐薬	用量記載あり
スリダク	50-100	0.8 - 1.7	0.8 - 0.6		安全性未確認
メフェナム酸	250-500	4 - 8	0.6 - 0.5	シロップ・散	体温低下に注意
ジクロフェナック Na	25- 50	0.4 - 0.8	0.5 - 0.4	散	体温低下に注意
フルルピプロフェン	40- 80	0.7 - 1.3	0.5 - 0.4	散	記載無し
イブプロフェン	100-200	1.7 - 3.3	0.8 - 0.7	散	記載無し
ケトプロフェン	25- 50	0.4 - 0.8	0.7 - 0.6	静脈内注射剤	安全性未確認
クリダナク	15	0.25	0.5		記載無し
トルメチン Na	100-200	1.7 - 3.3	0.5 - 0.4		記載無し
フェンブフェン	200	3.3	0.5		安全性未確認
ナプロキセン	100-300	1.7 - 5	0.5 - 0.4		安全性未確認
フルフェナム酸	50-200	1.8 - 3.3	0.4 - 0.3		記載無し
プラノプロフェン	75	1.3	0.3		記載無し
プロチゼン酸	200	3	0.7		記載無し
フェノプロフェン Ca	200-300	3 - 5	0.6		記載無し
グラフェニン	200	3	0.6		記載無し

動脈管収縮は妊娠満期のラットに臨床常用 1 回量を投与し、4 時間後の動脈管/主肺動脈比を計測した値、対照値は 1.05 である。

臨床常用 1 回量の mg/Kg 値は、常用 1 回量を 60 で除した値である。

新生児・乳児投与の記載は各薬の添付文書（文献）によった。

スリダクはプロドラックであり、成人（老人）で腎障害が他の抗炎症剤より少ないと報告されている。



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



研究目的

未熟児動脈管開存症に対する薬物収縮治療がプロスタグランジン生成阻害剤により可能となり、1976 年以來その目的でインドメサシンが専ら用いられて来た。しかしインドメサシンでは未熟児に於いては腎機能抑制、出血傾向、核黄疸等の副作用を生じることがあり、副作用のすくない薬剤の発見が望まれてきた。プロスタグランジン生成阻害剤は略全て抗炎症剤として用いられており、未熟児動脈管開存症の収縮治療薬剤も抗炎症剤のなかで探するのが理論的に正しい。1976 年以後に毎年新しい抗炎症剤が開発されているので、インドメサシンより良い薬剤を発見出来る事が期待される。