

# PDAの薬物療法に関する研究 臨床的研究

岩手医科大学小児科学教室

嶋田 泉 司, 藤原 哲 郎

## はじめに

プロスタグランディン (PG) 合成阻害剤が胎児動脈管収縮作用を有することが明らかとなり, 現在インドメサシンによる薬物的動脈管閉鎖療法が未熟児動脈管開存症 (PDA) の治療にもちいられ, 有効性が確認されている。しかし, インドメサシン以外のPG合成阻害剤による動脈管閉鎖療法の試みはアスピリンによる報告があるのみである。

PG合成阻害剤であるメフェナム酸 (MA) を未熟児PDA (classical PDA) の動脈管閉鎖療法に使用し, その効果をCardiovascular dysfunction Score (CVD Score) (Yeh T.F. et al.: J. Pediatr., 98:137, 1981) 心エコー図, Pulsed Doppler Echocardiography (PDE) にて検討した。

## 対象・方法

典型的心雑音 (胸骨左縁上部, 左鎖骨下の収縮期または連続性雑音), Bounding pulse, Hyper の症状がすべてみられる未熟児PDAをclassical PDAとした。1982年10月より1983年3月までに岩手医大NICUに入院したclassical PDA 10例にMA

による動脈管閉鎖療法を試みた (表1)。出生時体重  $1,533 \pm 29$  (平均  $\pm$  SD) g, 在胎  $30.3 \pm 1.7$  週であった。呼吸窮迫症候群 (RDS) は8例あり7例にサーファクタントTA補充療法を行った。サーファクタント補充RDSの動脈血肺胞内酸素分圧比 ( $a/APO_2$ ) は補充  $0.28 \pm 0.09$  より補充3時間後に  $0.64 \pm 0.26$  上昇し ( $P < 0.001$ ) 以後高い値を維持した。平均気道内圧 (MAP) は補充前  $9.2 \pm 1.8$  cmH<sub>2</sub>O より補充3, 12時間後にそれぞれ  $5.6 \pm 1.0$  ( $P < 0.01$ ),  $4.9 \pm 1.1$  ( $P < 0.001$ ) cmH<sub>2</sub>O へ低下した。

動脈管閉鎖の目的でポンタールシロップ® (三共, Park-Davis) を蒸留水にて10倍に希釈しMAとして  $2.0 \text{ mg/kg}$  を経管胃内投与した。効果がみられない場合は同量を8~24時間毎に原則として3回まで投与した。MAの禁忌は, 腎不全 (血清クレアチニン  $1.8 \text{ mg/dl}$  以上), 血小板減少 ( $5 \text{ 万/mm}^3$  以下), 出血傾向, 交換輸血を考慮しなければならない高ビリルビン血症, 壊死性腸炎の存在時とした。

MAの初回投与は生後  $58.1 \pm 48.5$  時間で, 合計27回の投与が行われた (表1)。症例3は, 3

表1. 対象患児の臨床データ

Case	GA (wks)	BW (g)	Sex	Apgar (1')	Age at S (hr)	Onset of PDA (hr)	Age at 1st MA (hr)	No of doses	Age at last MA (hr)	Age at extubation (hr)
1*	27	1110	F	7	4.5	15	18	2	42	82
2*	29	1316	M	3	2.5	33	35.5	1	35.5	168
3*	30	1260	M	2	2.5	36	38.5	4	86.5	206
4*	31	1420	F	7	10.0	14	32	2	54	124.5
5*	31	1450	M	1	3.0	18	43	2	67	114.5
6*	31	1780	M	4	5.0	12	21	3	48	156
7*	32	1854	F	4	4.5	8	12	4	76.5	142
8**	33	2100	F	6	-	48	161	3	185	254
9	28	1360	M	5	-	30	92	3	140	235
10	31	1680	F	9	-	16	128	3	152	n-CPAP

\* S-treated RDS

\*\* no S-treated RDS

回のMA投与後PDAの症状が消失したが、再び症状が出現したため51時間後に4回目の投与が行われた。症例7は初回MA投与後一時尿量の減少がみられ、32時間後に2回目のMA投与が行われ、以後8、12時間毎に3、4回目の投与が行われた。

水分摂取量は保育器内にて生後24時間以内50～60ml/kg/day, 24～48時間60～80ml/kg/day, 48時間以降80～100ml/kg/dayとし、光線療法時はさらに20ml/kg/dayを加

えた。

MA投与後、一時尿量の減少傾向がみられたが、重篤な副作用はみられなかった。症例5, 7, 8が初回MA投与後それぞれ8, 14, 10時間後に尿量が低下(1.0ml/kg/hr以下)したためフロセミド1.0mg/kgの静注をうけた。症例3, 9の血清クレアチニンがそれぞれ2.0mg/dl, 2.1mg/dlと一過性に上昇したが他に特記する異常はみられなかった。ジギタリスの投与はおこなわれなかった。

表2. 未熟児動脈管開存症のCardiovascular dysfunction score (Yebs, 1981)

Score	0	1	2
Heart rate/min	<160	160-180	>180
Heart murmur	None	Systolic murmur	Murmur continue to diastole
Peripheral pulse	Normal	Bounding brachial	Bounding brachial and dorsal pedis
Precordial pulsation	None	Palpable	Visible
Cardiothoracic ratio	<0,60	0,60-0,65	>0,65

CVD scoreは表2の5項目の各スコアの合計点数で表わされるが、MA投与前、投与後24時間に記録した。また、MA投与前後の心エコー図よりLA/AO, 左室収縮期時間(LSTI)を計測した。PDE(アロカSSD720, 5MHz mechanical scanner, UGR 23 Doppler Unit)にて主肺動脈におけるPDAの短絡血流の有無を検索した。正常未熟児16例(出生時体重1,512±303g, 在胎30.8±1.7週)の生後24～96時間の心エコー図よりのLSTI, LA/AOを対照とした。

### 結 果

CVD scoreはMA投与前4.9±0.5よりMA投与後1.2±1.4と低下した(P<0.001)。MA投与前CVD scoreは全例4点以上であったが、投与後9例が2点以下となった(表3)。症例3は3回のMA投与後CVD scoreは1点に低下したが

再び3点に上昇し4回目のMA投与が行われた。その後CVD scoreは1点に低下し再上昇はみられなかった。

MA投与後の心エコー図は投与後25.1±9.2(10～45)時間に記録されたが、記録時のCVDscoreは投与24時間後と同じであった。LA/AOは投与前1.40±0.28より投与後1.06±0.18へ低下した(P<0.01)。投与前のLA/AOは対照(0.94±0.14, n=20)に比し高値を示した(P<0.001)。LSTIはMA投与前0.27±0.04より投与後0.33±0.04と上昇した(P<0.001)。投与前のLSTIは対照(0.35±0.03, n=31)よりも低値を示した(P<0.001)。症例3および8の3回目のMA投与後のLSTIが対照の-2SDより低く、LA/AOは+2SDより高値を示した。症例3においては、4回目のMA投与後LSTIは0.20より0.26へ上昇し、LA/AOは1.48より1.18へ低下した(図1)。PDEを実施した5例(症例4, 5,

表3. メフェナム酸投与前後のCardiovascular dysfunction score (CVD score), 動脈血肺胞内酸素分圧比 (a/APO<sub>2</sub>) 人口呼吸器換気条件

Case	CVD score		a/APO <sub>2</sub>		MAP(cmH <sub>2</sub> O)		FiO <sub>2</sub>		IMV(cpm)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	5	1	0.68	0.78	3.6	3.0	0.23	0.23	5	0
2	4	1	0.63	0.77	3.5	3.4	0.25	0.25	5	5
3	5	1	0.63	0.97	5.2	4.4	0.25	0.22	10	5
4	5	0	0.55	0.64	5.1	3.8	0.25	0.25	5	5
5	4	0	0.69	0.78	6.0	4.5	0.23	0.23	10	5
6	5	0	0.43	0.57	7.1	4.3	0.40	0.28	20	10
7	5	1	0.50	0.67	4.6	4.6	0.25	0.25	5	5
8	6	5	0.51	0.71	4.0	3.7	0.23	0.22	5	5
9	5	2	0.78	0.84	5.0	5.2	0.25	0.28	5	5
10	5	1	0.74*	0.80	4.0*	-	0.23*	0.21	0*	0

\*=nasal CPAP

FiO<sub>2</sub> = 吸入酸素濃度, IMV = 間欠的強制換気法, MAP = 平均気道内圧

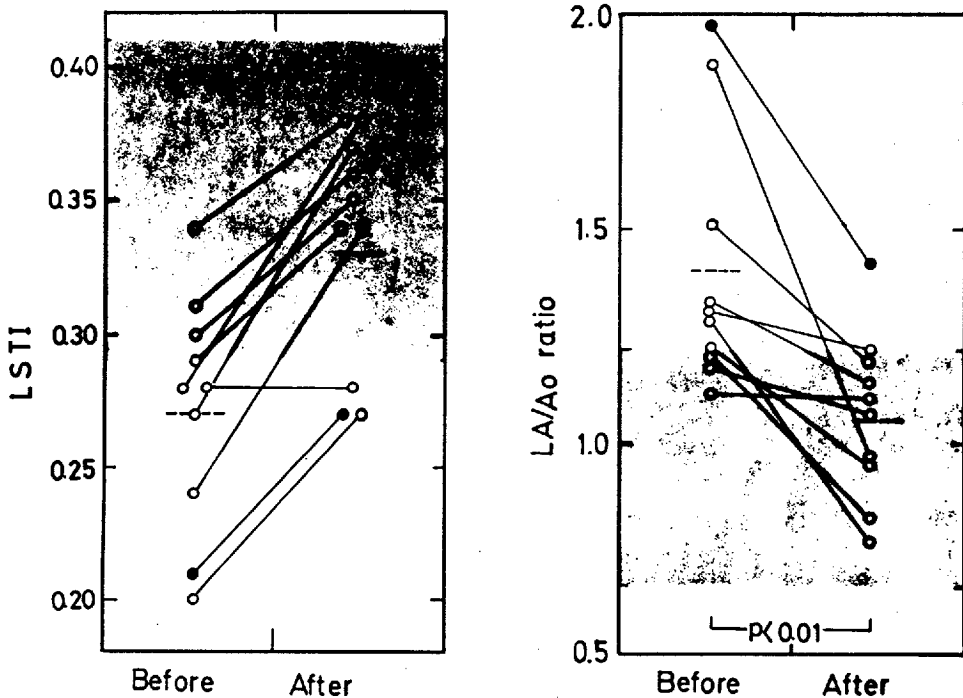


図1, メフェナム酸投与前後の左室収縮期時間 (LST1), LA/Ao  
黒丸は症例8を示す。

▨ = 対照の平均 ± 2 SD

6, 8, 10)においてMA投与前, 動脈管を介する左右短絡が認められた。投与後, 症例8を除く4例に短絡の消失が確認された。

MA投与前症例10を除く9例が挿管のうえ, 間欠的強制換気法(IMV)による管理を受けていた。 $a/APO_2$ はMA投与前 $0.62 \pm 0.11$ より投与後 $0.76 \pm 0.10$ と上昇( $P < 0.001$ ), MAPは $4.9 \pm 1.1$  cmH<sub>2</sub>Oより $4.1 \pm 0.6$  cmH<sub>2</sub>O, IMV(c.p.m)は $7.0 \pm 5.1$ より $4.5 \pm 7.4$  ( $P < 0.05$ )と低下した。吸入酸素濃度( $FiO_2$ )に有意の差はみられなかった(表3)。MA投与後 $77.4 \pm 27.7$ 時間に抜管が可能となった(表1)。症例10は, nasal CPAP, 酸素投与がMA投与後23時間で不要となった。気管支肺異形成症(BPD), 脳室内出血, 上衣下出血は全くみられなかった。

## 考 案

極小未熟児, 特にRDSにはPDAが高頻度に見られ肺浮腫, 心不全, 無呼吸発作のため長期の呼吸管理をしいられる症例も多い。また, PDAは未熟児のBPD, 脳室内出血, 壊死性腸炎の原因の一つと考えられることより, 安全で確実な動脈管閉鎖療法の確立が急がれる。

PDAは心雑音, hyperactive precordium, bounding pulseの症状や, 胸部X線像の肺浮腫, 心拡大により診断される。また, PDAの左右短絡量の評価には, スコアリングシステムや心エコー図が利用されている。しかし, RDSの急性期や水分制限, 人工呼吸器による管理の行われているときは, 診断, 短絡量の評価が困難な症例も多い。このことより, PDAの短絡量の評価が比較的容易な心雑音, hyperactive precordium, bounding pulseの症状がすべてみられるclassical PDAについてMAの動脈管閉鎖療法の効果を検討した。

動脈管を介する左右短絡量が多いほどCVD scoreは高値を示し, LA/AOは上昇, LSTIは低下する。MA投与後CVD score, LA/AO

は低下し, LSTIが上昇したが, MA投与により動脈管が収縮し短絡血流が消失または減少したためと考えられた。このことは, PDEにて, 5例中4例に短絡血流の消失がみられたことより明らかである。また,  $a/APO_2$ が上昇, MAP, IMVの回数が低下したが, MA投与後肺浮腫が軽減し肺機能が改善したものと考えられた。CVD scoreは3点以上がSignificant PDAとされる。MA投与前は全例4点以上であったが, 投与後10例中9例は2点以下となり, 心エコー図上もMAによる動脈管閉鎖療法は有効と考えられた。重篤な副作用は一例もみられなかった。

臨床常用量においてMAはインドメサシンに比し強い動脈管収縮作用を有することが動物実験にて証明されているが, 未熟新生児においても同様の作用を有することが今回の結果で明らかである。MAは小児の解熱剤として広くもちいられ比較的安楽な薬であり, シロップ製剤もあることより使用しやすい利点を有する。また, 蒸留水にて10倍に希釈することにより滲透圧も201mOsm/lと低く未熟児消化管に及ぼす影響も少ない。血中の蛋白結合率もインドメサシンの90%に対し48%と低いことより, 今回の投与量(常用量の約3.3分の1)にては核黄疸をおこす危険性も低いと考えられる。以上よりMAは未熟児PDAの動脈管閉鎖療法に有用な薬剤と考えられる。現在, MAによる動脈管閉鎖療法の限界, 副作用, MAの薬物動態について検討中である。

## 結 語

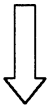
未熟児PDA(classical PDA)10例に対し, MAによる動脈管閉鎖療法を実施した。10例中9例が臨床症状, 心エコー図, PDEより動脈管閉鎖療法は有効と考えられた。重篤な副作用は一例もみられなかった。

MAはインドメサシン同様, 未熟児PDAの薬物的閉鎖療法に有用な薬剤と考えられた。



## 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



はじめに

プロスタグランディン(PG)合成阻害剤が胎児動脈管収縮作用を有することが明らかとなり、現在インドメサシンによる薬物学的動脈管閉鎖療法が未熟児動脈管開存症(PDA)の治療にもちいられ、有効性が確認されている。しかし、インドメサシン以外のPG合成阻害剤による動脈管閉鎖療法の試みはアスピリンによる報告があるのみである。

PG合成阻害剤であるメフェナム酸(MA)を未熟児PDA(classical PDA)の動脈管閉鎖療法に使用し、その効果を Cardiovascular dysfunction Score(CVD Score)(Yeh T.F.et al.:J. Pediatr.,98:137,1981)心エコー図,Pulsed Doppler Echocardiogra-phy(PDE)にて検討した。