

# PDAの薬物治療に関する基礎的研究

東京女子医科大学循環器小児科 門 間 和 夫

はじめに

インドメサシンによる未熟児動脈管開存症の治療法はその成績が必ずしも確実でないし、まだ不明な点が残されている。私達の基礎的研究は最終的には臨床上のより良い治療法を確立する事を目的としているが、本年度には動脈管の薬剤による収縮の基礎的研究により、次の2つの点が解明された。研究方法としては、基本的には初年度と同じ方法を用いた。即ちWistar種のラットを用い、全身急速凍結法と実体顕微鏡を用いて、胎仔と新生仔の動脈管を観察、計測した。以下2つの研究についてその方法と研究結果を別々に述べる。

## (1) インドメサシンによる胎生期動脈管収縮とその血中濃度

〔目的〕 未熟児動脈管開存症の治療目的でのインドメサシンの血中濃度と動脈管収縮の相関を調べる目的で、次の実験を行った。

〔方法〕 妊娠末期のラットに0.1, 1, 10mg/kgのインドメサシンを胃内注入し、その8時間後の胎仔動脈管の収縮と胎仔インドメサシン血中濃度を測定した。

〔結果〕 0.1mg/kgの投与では胎仔インドメサシン血中濃度は0.21 $\mu$ g/mlとなり、動脈管/肺動脈内径比(対照で1.05)は0.84であった。1mg/kgの投与では胎仔インドメサシン血中濃度は1.3 $\mu$ g/mlとなり、動脈管/肺動脈内径比は0.43であった。10mg/kgの投与では胎仔インドメサシン血中濃度は17.3 $\mu$ g/mlとなり、動脈管/肺動脈内径比は0.24であった。

〔考察〕 臨床でインドメサシン0.2乃至0.3mg/kgを経口投与乃至静脈内注射すると、静脈内注射直後の高い値はべつとして、6~12時間後に0.5~1 $\mu$ g/ml程度のインドメサシン血中濃度が得られた場合に動脈管収縮効果が得られるとの報告が多い。私達の実験結果のグラフに臨床上の血中濃度測定の結果を記入すると、図1となる。即

ち臨床上のインドメサシン血中濃度は動脈管収縮の点では最大効果以下の濃度である。臨床常用量の10倍量を用いれば、より強力な動脈管収縮作用が期待される。ただし腎機能抑制などの副作用も増えるであろう。インドメサシン以外の抗炎症剤、例えばスリダクがこの意味で、より強力に使用出来るかどうか、臨床的検討が待たれる。この研究は日本新生児学会雑誌に投稿中である。

## (2) 出生後及び胎生期の動脈管の収縮形態

〔目的〕 インドメサシンその他の抗炎症剤に經胎盤性胎生期動脈管収縮作用がある事が明らかになった。この現象を更に解明し、臨床診断に役立つ形態的特徴を明らかにするため、この実験を行った。

〔方法〕 妊娠21日(満期)のWistar種ラットにインドメサシン10mg/kgを胃内注入し、1, 2, 4, 8, 24時間後の胎仔動脈管形態を全身急速凍結法で研究した。薬剤投与無しに帝王切開で出生したラット新生仔を37度の保温器で生かし、1, 2, 4, 8時間後の動脈管形態を同じ方法で研究した。

〔結果〕 薬剤投与無しに帝王切開で出生したラット新生仔の動脈管は、生後30分で収縮ははじめ、60乃至90分で内径が1/10以下となり、機能的に閉鎖した。この出生後の収縮では動脈管全長にわたり、均一な収縮が生じた。従って生後90乃至120分には、動脈管全体が閉鎖して、動脈管の肺動脈端と大動脈端は殆ど平らになった。インドメサシン投与による經胎盤性胎生期動脈管収縮は1時間後には軽度で、4時間後には全長に生じるが中央部に強く生じ、動脈管内腔が砂時計状の形態を呈した。8時間後及び24時間後には動脈管収縮は大動脈端のみ残り、肺動脈端は拡張して、極端な場合には大動脈端に膜型の狭窄を形成した(図2)。この特異な収縮形態は出生後2~4時間は持続して認められた。

〔考察〕 インドメサシン投与による特異な經胎

盤性胎生期動脈管収縮形態は、動脈管収縮による肺動脈圧上昇に関係していると推定される。最近未熟児動脈管がインドメサシンで閉じる際の動脈管の形態が超音波断層検査で観察され始めている。

従ってこの基礎実験と臨床観察との対比が臨床観察を一層正確にする一助になろう。この研究は英文で米国から発行されている *Pediatric Research* に accept され、1985年5月号に掲載予定である。

### Indomethacin Pl. C. vs DA Constriction in Rat Fetus(8 hrs.21st d)

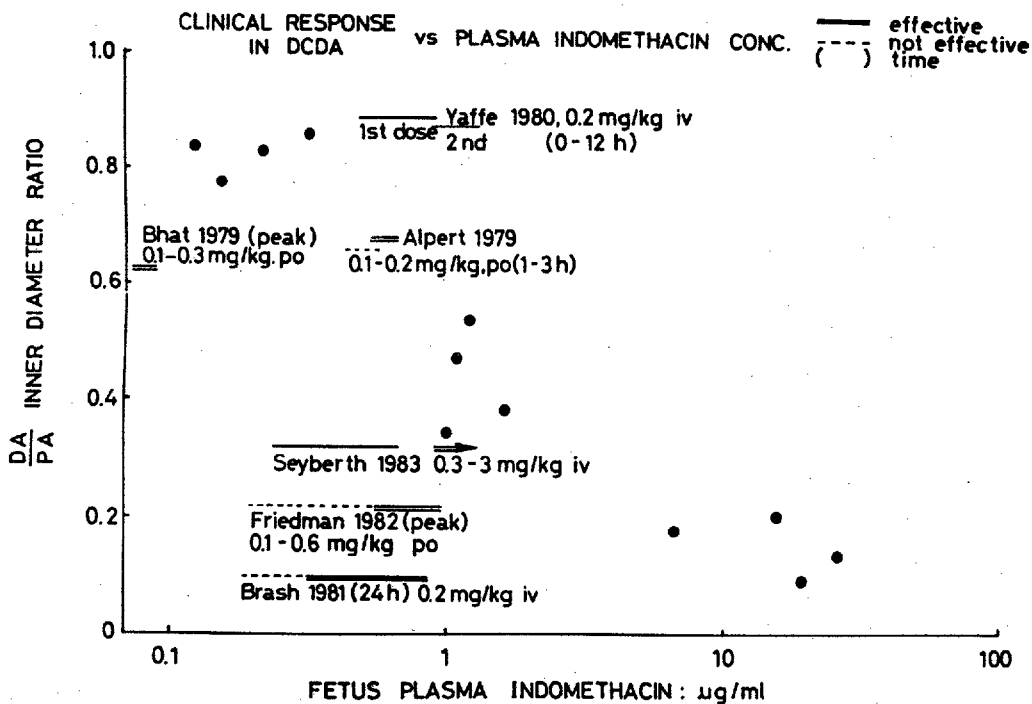


図 1

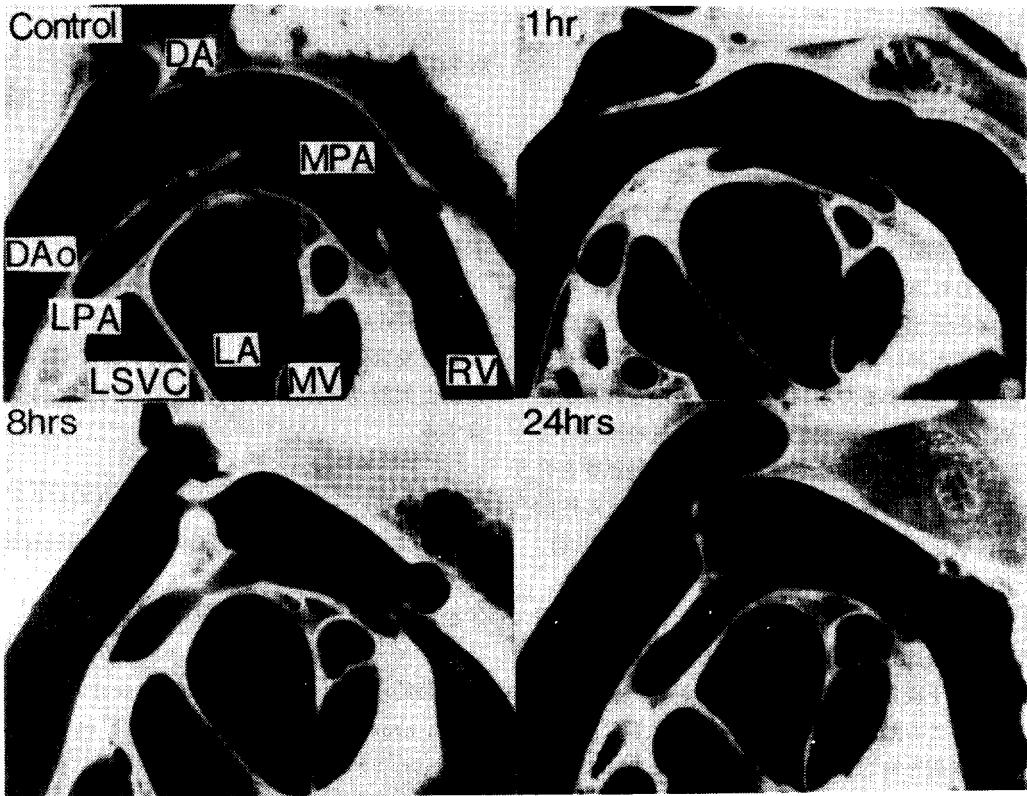
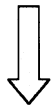


图 2



**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

インドメサシンによる未熟児動脈管開存症の治療法はその成績が必ずしも確実でないし、まだ不明な点が残されている。私達の基礎的研究は最終的には臨床上のより良い治療法を確立する事を目的としているが、本年度には動脈管の薬剤による収縮の基礎的研究により、次の2つの点が解明された。研究方法としては、基本的には初年度と同じ方法を用いた。即ち Wistar 種のラットを用い、全身急速凍結法と実体顕微鏡を用いて、胎仔と新生仔の動脈管を観察、計測した。以下2つの研究についてその方法と研究結果を別々に述べる。