

# 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

## 研究目的

サーファクタント(S)補充療法を受けた呼吸窮迫症候群(RDS)では、補充後急速な肺機能の改善がみられるが、生後24~36時間に肺機能の低下傾向を示す症例がある。S補充RDSでは肺機能の改善に伴い生後早期(生後24~36時間以内)に動脈管を介する左右短絡の増加がみられることより、この時期の肺機能低下傾向は左右短絡による肺浮腫による可能性がある。また、動脈管を介する大量の左右短絡の持続は、未熟児にまん性肺疾患、壊死性腸炎、頭蓋内出血(特に脳室内出血)などの重篤な合併症をもたらすといわれている。以上より、S補充RDSに対する生後早期の動脈管閉鎖療法はRDSの治療をさらに容易なものとし、その予後を改善すると考えられる。

メフェナム酸(MA)は未熟児動脈管に対し強い収縮作用を有し、生後早期の投与においても重篤な副作用がみられず、未熟児動脈管閉存症の閉鎖療法に有効な薬剤である。

我々は、S補充RDSに対し生後早期(生後24時間)にMAによる動脈管閉鎖療法を実施し、早期動脈管閉鎖療法がS補充後の肺機能、その後の臨床経過に及ぼす効果について検討する。

## 対象・方法

### ①対象

サーファクタント-TA補充量の研究プロトコールによりS補充療法が行われたものとする(表1)。出生児体重1000g未満のS補充RDSは現在、補充医療後の血行動態について検討中であり対象より除外した。

### ②薬物学的動脈管閉鎖療法

MAは、1回投与量2.0mg/kgを経過胃内投与とし、生後24, 36, 48時間に投与を行う。MA投与の禁忌は、腎不全(血清クレアチニン1.8mg/dl以上)、出血傾向、血小板減少(50,000/ $\mu\text{m}^3$ 以

下)、交換輸血を考慮しなければいけない高ビリルビン血症、壊死性腸炎の存在時とする。

### ③肺機能の評価

動脈血・肺泡気酸素分圧比(a/APO<sub>2</sub>)、平均気道内圧(MAP)を計測、記録する。a/APO<sub>2</sub>は、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)、吸入酸素濃度(FiO<sub>2</sub>)、動脈血炭酸ガス分圧(PaCO<sub>2</sub>)より下記式にて計算する。

$$a/APO_2 = \frac{PaO_2}{(760-47) \times FiO_2 - PaCO_2 / 0.8}$$

MAPは、Pneumogard 1230A<sup>®</sup>(Novametric)にて記録する。

### ④動脈管を介する左右短絡の評価

心エコー、超音波パルスドップラ法による検索を経時的に行う。また、Cardiovascular dysfunction score(CVD score, Yeh TF et al, J. Pediatr. 98:137, 1981)を記録する。心エコー図より右室収縮期時間(RSTI)、左室収縮期時間(LSTI)、左房大動脈径比(LA/Ao)を記録し、血行動態の変化、左右短絡量の評価を行う。PDEにて主動脈又は、右肺動脈におけるPDAを介する左右短絡血流の有無を検索する。

心エコー、PDEは、S補充前、生後12, 24, 36, 48, 60, 72, 96時間に行う。24, 36, 48時間の記録はMA投与前30分以内に行う。生後96時間以後は、PDAの症状がみられた場合に検索を行う。

### ⑤臨床経過、予後の評価

下記項目について検討する。

- 1) 生後72時間以後のlarge shunt PDAの発生の有無、抜管時期、酸素投与期間
- 2) 合併症の有無

頭蓋内出血(脳エコーによる検索)、気管支肺異形成症(BPD)、壊死性腸炎、未熟児網膜症などの合併症について検討する。

表1

MORIOKA TA SURFACTANT DOSE STUDY  
Protocol April, 1984

Criteria for entry

- 1) Clinical diagnosis of RDS without evidence of other major cardiopulmonary disease/anomaly.
- 2)  $FiO_2$  0.40 or more
- 3) Ventilator support required
- 4) Birth weight 1000-2000 g; AFD
- 5) Age at S  $\leq$  12 hr

Randomization

- High dose 100 mg·PL/kg
- Low dose 50 mg·PL/kg

結果・考察

現在、プロトコールが終了していないことより、5例(出生時体重 $1478 \pm 399$  g, 在胎週 $30.2 \pm 2.3$ , 平均 $\pm 1SD$ )の心エコー図PDE所見についてのみ報告する。生後5時間以内にS補充が行われ、生後24時間以降にMAによる動脈管閉鎖療法が行われたRDS 8例(出生児体重 $1233 \pm 153$  g, 在胎週 $28.4 \pm 1.6$ )の心エコー図所見を対照とした。

対照群のLSTIはMA投与前低値を示したが、プロトコール群においてはLSTIの低下はみられず、生後36, 48時間にも正常未熟児域を示した(図1)。LA/Aoは対象群のMA投与前値に比しプロトコール群では生後36, 48時間に低値を示す傾向がみられた(図2)。

動脈管を介する左右短絡増加時に、LSTIは低

値を示し、LA/Aoは高値を示すと考えられる。プロトコール群においては、生後のLSTI, LA/Aoに大きな変化がみられなかったが、MA投与後動脈管が収縮し、動脈管を介する左右短絡の増加がみられなかったものと考えられる。このことは、経時的PDE所見よりも明かである(図3)。生後60時間以降に2例にPDE上左右短絡が認められたが、PDEによる検索では短絡量の評価は困難であり、動脈管の左右短絡の持続が臨床経過に及ぼす影響については短絡量を考慮した検討が必要と思われる。

以上、経時的心エコー図、PDE所見より、生後24時間にMA投与を受けたS補充RDSにおいては、生後早期に動脈管を介する左右短絡の消失、減少がみられたと考えられた。今後症例を追加し、その効果につき稿をあらためて報告する。

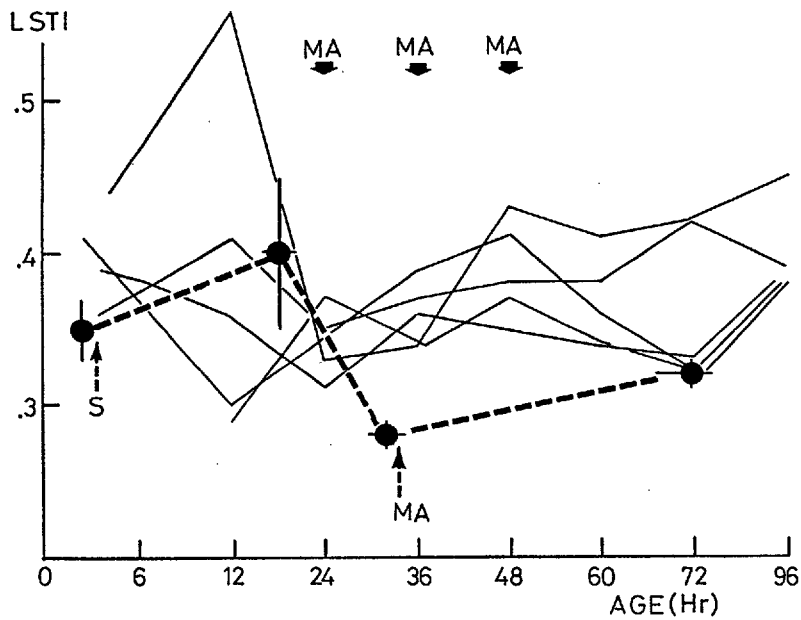


図1. メフェナム酸 (MA) 早期投与例と対照群の左室収縮期時間の左室収縮期時間  
 — = MA 早期投与例  
 ● = 対照群 (平均 ± 1 SD)  
 ↑ = 対象群のサーファクタント (S), MA 投与時間 (平均)

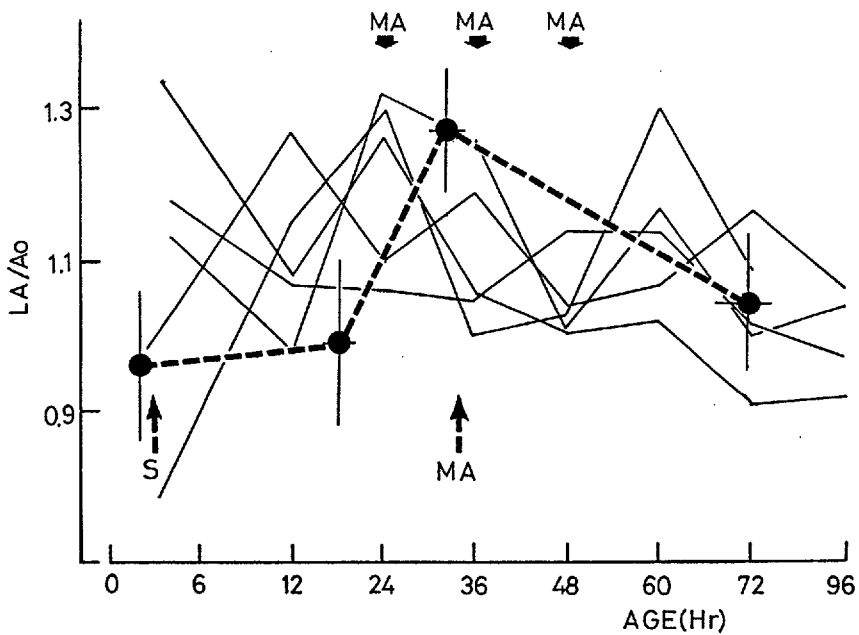


図2. MA 早期投与例と対照群の左房大動脈径比 (LA/Ao)

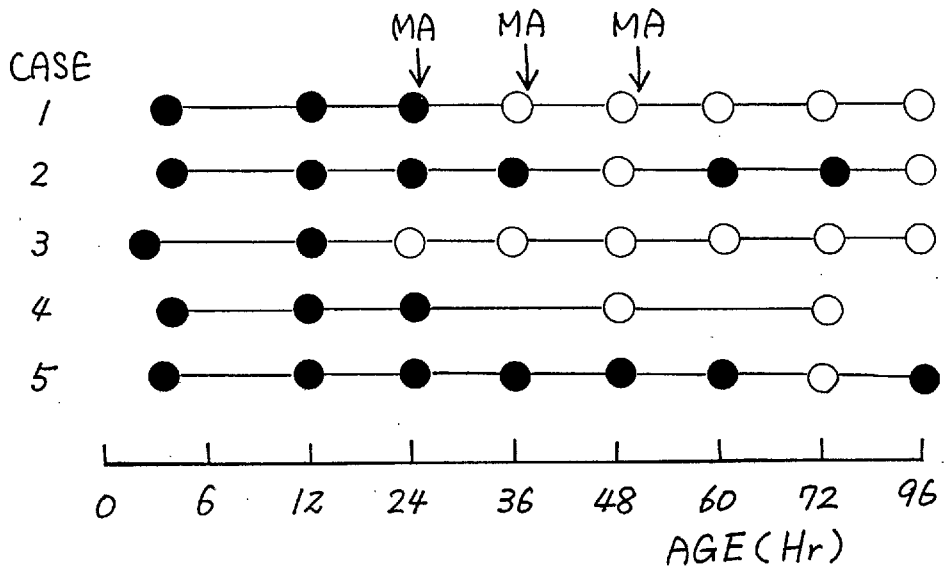
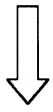
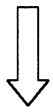


図3. MA早期投与例の超音波パルスドップラー  
(PDE)所見  
●=左右短絡あり  
○=左右短絡無し



## 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

サーファクタント(S)補充療法を受けた呼吸窮迫症候群(RDS)では、補充後急速な肺機能の改善がみられるが、生後 24～36 時間に肺機能の低下傾向を示す症例がある。S 補充 RDS では肺機能の改善に伴い生後早期(生後 24～36 時間以内)に動脈管を介する左右短絡の増加がみられることより、この時期の肺機能低下傾向は左右短絡による肺浮腫による可能性がある。また、動脈管を介する大量の左右短絡の持続は、未熟児にまん性肺疾患、壊死性腸炎、頭蓋内出血(特に脳室内出血)などの重篤な合併症をもたらすといわれている。以上より、S 補充 RDS に対する生後早期の動脈管閉鎖療法は RDS の治療をさらに容易なものとし、その予後を改善すると考えられる。

メフェナム酸(MA)は未熟児動脈管に対し強い収縮作用を有し、生後早期の投与においても重篤な副作用がみられず、未熟児動脈管開存症の閉鎖療法に有効な薬剤である。

我々は、S 補充 RDS に対し生後早期(生後 24 時間)に MA による動脈管閉鎖療法を実施し、早期動脈管閉鎖療法が S 補充後の肺機能、その後の臨床経過に及ぼす効果について検討する。