

PDAの薬物療法に関する研究

埼玉医科大学小児科 宮路 大

研究目的

未熟児のPDAの薬物学的閉鎖を目的として従来主として用いられてきたインドメサシンは、重篤な副作用として腎機能抑制作用があり使用に際して厳重な注意が必要である。門間による動物実験で明らかにされた様に、プロスタグランディン生成阻害剤の中でスリダクは腎機能障害が非常に少なく動物管収縮作用が十分に認められる。我々はスリダクが腎機能の未熟な未熟児のPDAに用いるのに最適な薬剤と考え、昨年度の研究でPreliminary Studyを発表した。本年度は症例数を増してその効果のみをみた。

対象及び方法

当院未熟児センターに入院した未熟児で、症候性PDAがあり水分制限と利尿剤による治療に反応しない症例にスリダクを投与した。スリダクは胃チューブより1—2mg/kgを1日3回8時間ごとに3日間投与して1クールとし、無効例には最大3クールまで投与した。投与前後の理学的所見および心エコー図により効果判定をし、投与前後に尿量、クレアチニン、BUN、APTT、PT、GOT、GPT、血小板数などを検査して、腎機能、肝機能、血液凝固に対する影響をみた。対象は9例で、在胎週数27—33W(1383±424)、RDSは5例ですべてIVHを伴った。スリダク投与開始は日令5—16(9.2±3.7)、1例のみ3クール目に3mg/kgを用いた。(表1)

結果

スリダク投与前後の心肺動態の変化は、HR、

RRは有意に低下し、CTRも測定不能の症例以外は減少を示した。心雑音もLevine 3/6以上から1例を除き2/6以下となった。LA/AO比は測定しえたすべての症例で投与後に著しく低下した。症例6の23W、616gの児は投与後の測定は不能であった。以上から9例すべてにスリダク投与は有効と考えられた。27W、1476gの症例2は後にPDAの再開通による外科的結さつ術を行った(表2)。投与前後の腎機能の変化は、クレアチニン、BUN、尿量ともに有意の変化はなかった(表3)。血液凝固能、血清電解質は投与前後で有意な変化はなく、GOT、GPTは2例に一過性の軽度上昇(<100 IU/ml)を認めたがすぐに正常化した。γ-GTPは1例に投与前186、投与後364mU/mlとやや高値を示したが、その後の検査で正常化した。スリダク投与後の血中濃度として4回投与後4時間の値をみると、1mg/kgでは活性物質であるSulindac Sulfideは0.31μg/mlであり、2mg/kg投与後の1.62、1.67、1.65と比してほぼ1/5であり、これが症例2で後に外科的結さつ術を必要とした一因かもしれない。

考案

スリダクを未熟児の症候性PDAの薬物学的閉鎖に用いて9例すべて有効であった。インドメサシン使用時に認められる尿量低下などの腎機能抑制は認めずこの点では安心して使用できる薬剤と考えられた。投与量は2mg/kg、1日3回、3日間が現在のところ勧められる。

表1

スリンダク投与法と血中濃度

症例	RDS	IVH	投与開始(日)	量(mg/kg)	血中濃度($\mu\text{g/ml}$)		
					SO	S	SO ₂
1	+	+	12	1			
2	+	+	5	1	1.49	0.31	0.33
3	-	-	10	2	6.64	1.62	1.61
4	-	-	7 (1クール)	2	5.64	1.67	0.53
			14 (2クール)	2	6.53	1.65	3.77
			17 (3クール)	3	16.20	5.63	10.09
5	+	+	9	1			
6	+	+	7 (1クール)	2			
			10 (2クール)	2			
			14 (3クール)	2			
7	+	+	12	2			
8	-	-	16	2			
9	-	-	5 (1クール)	2			
			10 (2クール)	2			
計	5/9	5/9	9.2 \pm 3.7 (1クール)				

(Sulindac : SO, Sulindac Sulfide : S, Sulindac sulfone : SO₂)

表2

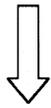
心肺動態の変化

症例	HR(/min)		R.R.(/min)		CTR(%)		心雑音(grade/VI)		LA/AO	
	前	后	前	后	前	后	前	后	前	后
1	134	140	66	53	65	63	4	2	1.73	1.25
2	160	148	47	50		54	3	3	1.60	1.25
3	150	135	50	42	58	52	4	0	1.30	0.70
4	180	150	60	40	52	49	4	2	1.67	1.70
	180	176	40	46			3	3		
	176	150	46	40	50	49	3	0	1.60	0.80
5	162	136	46	42			4	0	1.70	1.10
6	180	180					4	3	1.40	
	180	150					3	1		
7	168	150	76	50	58	50	4	0	1.63	1.20
8	150	136	73	46	58	53	4	0	2.00	0.86
9	190	154	64	34	59	51	5	0	1.30	1.00

表 3

腎機能の変化

症例	Creatinine(mg/dl)		BUN(mg/dl)		尿量(kg/day)	
	前	后	前	后	前	后
1	1.3	1.7	15	15	98	59
2	1.3	1.6	32	30	79	106
3	1.5	1.8	24	21	98	123
4	1.8	1.3	24	17	80	64
					70	79
	0.8	1.2	5	12	79	71
5	0.6	1.2	16	16	104	76
6					106	112
7	0.8	1.1	18	11	128	139
8	0.7	0.9	15	11	103	137
9	1.1	0.4	8	9	75	80



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

未熟児の PDA の薬物学的閉鎖を目的として従来主として用いられてきたインドメサシソは、重篤な副作用として腎機能抑制作用があり使用に際して厳重な注意が必要である。門間による動物実験で明らかにされた様に、プロスタグランジン生成阻害剤の中でスリンダクは腎機能障害が非常に少なく動物管収縮作用が十分に認められる。我々はスリンダクが腎機能の未熟な未熟児の PDA に用いるのに最適な薬剤と考え、昨年度の研究で Preliminary Study を発表した。本年度は症例数を増してその効果をみた。