

メフェナム酸によるPDAの薬物学的 閉鎖療法—薬物動力学的観察—

岩手医科大学小児科

米 沢 俊 一, 藤 原 哲 郎

目 的

未熟児動脈管開存症(PDA)に対してプロスタグランディン合度阻害剤であるインドサシンが薬物学的閉鎖療法として使用されているが,最近我々はインドメサシンと同様のPG合成阻害剤であるメフェナム酸(MA)を未熟PDAの動脈管閉鎖療法に使用し良好な成績を得ている。

今回,MAのPDAに対する臨床効果とその血漿濃度とに相関があるかどうかの検討と未熟児におけるMAの薬物動力学的観察を目的として本研究を行った。

対象および方法

対象はTable 1に示す如く1983年10月より1984年7月までに岩手医大NICUに入院した在胎週25週から33週(平均30週),出生体重810gから2,100g(平均1,409g)の未熟児でYehらの提唱した未熟児PDAの臨床診断基準であるCVD score 3点以上,およびエコー図や超音波Puls-Doppler法(PDE)でPDAの確認された12例に対して,MA(ポンタールシロップ®)を蒸留水にて10倍希釈しMAとして2mg/kgを12時間毎3回,経管胃内投与した。

MAの血漿濃度測定は投与後4時間毎,3回目以降は4,8,12,24,48,72時間後にそれぞれ毛細血管をヘパリン加毛細管で約0.3ml採取した。

MAの測定法は血漿100μlに2N-塩酸と内部標準としてフルルビプロフェンを加え,N-ヘキサキソで2回抽出し,高速液体クロマトグラフィーにて分析,定量した。

薬物動力学的解析は最後投与後の消失相を修正マルカート法で修正曲線にして,シングルコンパートメントモデルで行った。

動脈管に対する収縮効果判定は最終投与24時間後にCVD scoreと心エコー図,PDEにて判定し,

CVDscoreで心雑音が消失し2点以下となり,心エコー図にて改善し,PDEで短絡が消失したものをclosure群(A群),一度closureしてその後の経過で再開通したものをreopen群(B群),CVDscoreが2点以下にならなかったものをnon-closure群(C群)とした。

結 果

Table 1に示す如く,出生体重,在胎週,初回MA投与の生後時間について,A,B,C,3群の統計学的有意差を検討したところ,出生体重,在胎週では有意差を認めなかった。しかし,MA投与の生後時間でA群がB,C群に対して,危険率5%以下で有意に早期であった。

次にTable 2に示す如く薬物学的観察値すなわち薬物消失半減期(T50)分布容量(Vd),血中濃度曲線下面積(AUC),濃度ピーク値について,A,B,C,3群に有意差があるかどうかを検討したが,個々の変動が大きく有意差は認められなかった。しかし,B群でAUCが小さい傾向にあった。

未熟児におけるMAの薬物動力学的観察では,以下結果が得られた。

1. 出生体重,在胎週,MA投与の生後時間のそれぞれとVdおよびT50とは有意な相関は得られなかった。
2. 薬物の吸収に影響を及ぼす因子として初回MA投与前後の12時間の胃液貯留と初回投与後4時間のMAの血漿値との相関を検討したところ, $r = -0.625$ ($P < 0.05$)の負の相関を示した。
3. MAの副作用としてFig. 1に示す如く,初回投与前後12時間での尿量減少度と初回血漿濃度ピーク値の相関を検討したところ, $r = 0.620$ ($P < 0.05$)で正の相関を示した。

ま と め

今回の結果から、以下のことが言える。

1. MAのPDAに対する収縮効果とその血漿濃度とは一定の関係は得られなかった。
2. MAのPDAに対する収縮効果を期待するに

は生後早期投与が望ましい。

3. 未熟児における薬物の吸収、代謝、排泄は個体差が大きい。
4. MA投与前後の胃内容流出障害と尿量減少度は血漿濃度を予想しうる有用な指標となる。

Table 1. Characteristics of the patient population

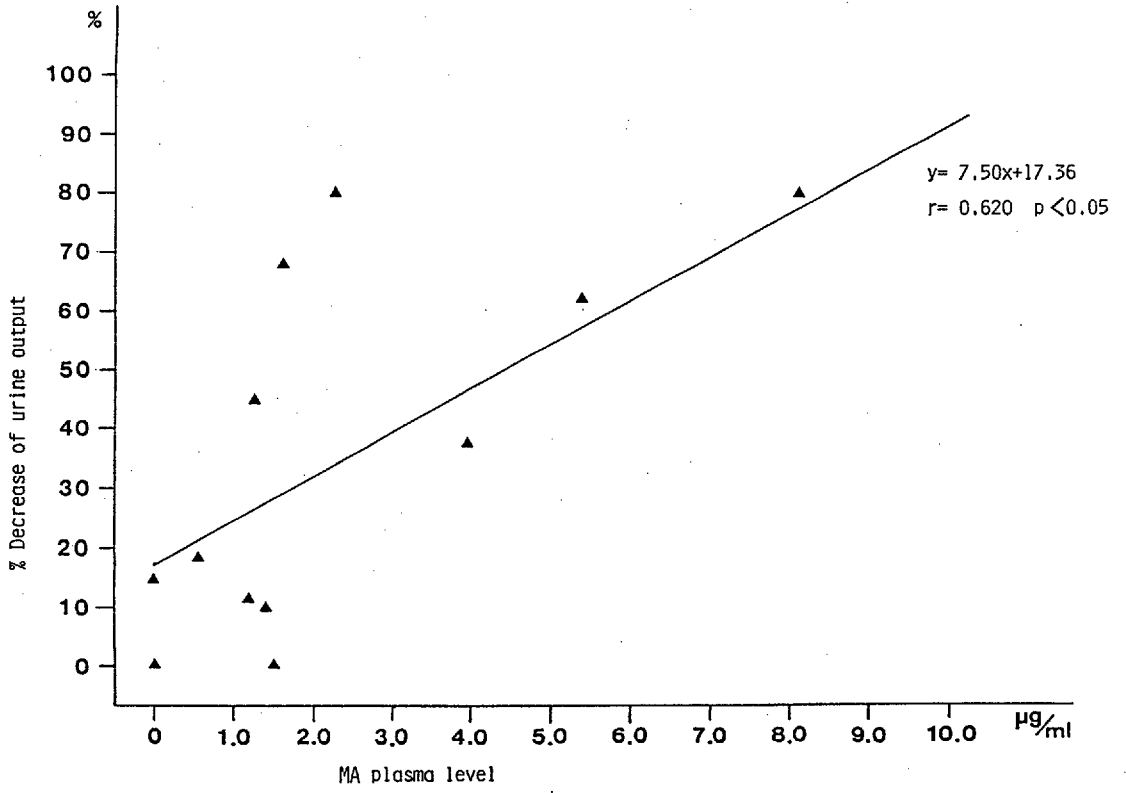
	Whole group	Closure group(A)	Reopen group(B)	Non-Closure Group(C)
No. of patient	12	7	2	3
B.W. (g)	1409 (810 - 2100)	1344 (810 - 1900)	1715 (1390 - 2040)	1373 (880 - 2100)
G.A. (wk)	30 (25 - 33)	30 (25 - 32)	31 (29 - 32)	29 (27 - 33)
Age MA-given (hr)	153 (25 - 432)	71 (25 - 128)	396* (360 - 432)	144* (123 - 162)
Sex (M/F)	6 / 6	4 / 3	1 / 1	1 / 2
No. of RDS	4	3	0	1
				Mean (Range)

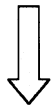
* P<0,05 closure vs reopen, closure vs non-response

Table 2. Pharmacokinetics of the patient population

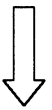
	Whole group	Closure group(A)	Reopen group(B)	Non-response group(C)
No. of patient	12	7	2	3
T ₅₀ (hr)	16.8 (5.5 - 52.5)	19.3 (5.5 - 52.5)	12.8 (7.7 - 18.0)	13.5 (12.9 - 14.0)
Vd (L/kg)	1.473 (0.493 - 3.075)	1.362 (0.557 - 2.631)	2.022 (1.384 - 2.659)	1.365 (0.493 - 3.075)
AUC (hr·ug/ml)	168 (29 - 445)	229 (29 - 445)	73 (57 - 88)	232 (59 - 324)
Peak plasma level (ug/ml)	5.14 (1.236-8.986)	5.50 (1.236-8.986)	2.09 (1.956-2.240)	6.32 (2.160-8.510)
				Mean (Range)

Fig. 1 % Decrease of urinary output VS Peak plasma level
for 12hrs post first MA dose





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



目的

未熟児動脈管開存症(PDA)に対してプロスタグランジン合度阻害剤であるインドサシンが薬物学的閉鎖療法として使用されているが、最近我々はインドメサシンと同様のPG合成阻害剤であるメフェナム酸(MA)を未熟PDAの動脈管閉鎖療法に使用し良好な成績を得ている。

今回、MAのPDAに対する臨床効果とその血漿濃度とに相関があるかどうかの検討と未熟児におけるMAの薬物動力的観察を目的として本研究を行った。