

# 未熟児動脈管開存症の薬物療法に関する基礎的研究

東京女子医科大学付属心臓血圧研究所小児科 門 間 和 夫

## 研究目的

未熟児動脈管開存症の薬物療法としてインドメサシンが用いられているが、その効果は必ずしも全ての症例に良く効くのではなく、更に良い薬物療法の開発が望まれる。私達は既に1981年に糖質ステロイドホルモンに動脈管収縮作用のある事を発見して報告した(1)。ここでは未熟児動脈管開存症の薬物療法の基礎実験として、ステロイドホルモンとインドメサシンの併用の動脈管収縮作用を研究した。

## 研究方法

未熟児動脈管開存症の動物モデルとして、妊娠19日(妊娠期間21日)のラット胎仔動脈管を用いた。いままでの私達の研究により、この動脈管は薬物投与前には太く拡大していて、主肺動脈と下行大動脈と同じ内径を持つ事が判っている。ステロイドホルモンは親ラットの背中への筋肉内注射により、インドメサシン(5 mg/kg)は親ラットに胃チューブにより投与した。胎仔動脈管の検査は私達が従来用いてきた全身急速凍結法(1)を用いて行った。動脈管の収縮度は動脈管/主肺動脈の内径比によりあらわした。薬物を投与しないコントロールではこの値は1.0である。以下の測定値は平均±標準誤差であらわし、( )は測定個体数である。

## 研究結果

### 1. インドメサシンの動脈管収縮作用

この実験では親ラットの体重kg当たり10mgのインドメサシンを投与して4時間後の動脈管収縮作用を調べた。妊娠満期、即ち21日には胎仔動脈管はインドメサシンにより強く収縮して $0.24 \pm 0.03$  (n=37)となる。妊娠19日にはインドメサシンによる収縮はごく弱く、 $0.76 \pm 0.04$  (n=17)の収縮を生じるだけである。なお薬物を投与しないコントロールでは $0.93 \pm 0.02$  (n=26)である。図1に動脈管の矢状面の断面を示す。インドメサシン

でごくわずかな動脈管収縮を生じている。

### 2. ステロイドホルモンの動脈管収縮作用

ベーターメサゾン(リンデロンR, 塩野義), プレドニソロン(プレドニンR, 塩野義), ハイドロコチゾン(ソルコーテフR, Shering)についてそれぞれ単独の動脈管収縮効果を調べた。

#### A. 単独投与4時間後の効果の比較

それぞれの投与後に生じた動脈管収縮は図2に示す如くで、ベーターメサゾン10mg/kgが最も強力であり、次にプレドニソロン10mg/kgが強く、ハイドロコチゾン100mg/kgが弱い収縮作用を示した。しかし図2に示す如く、その収縮の程度はさして強くない。

B. 以上の3種のステロイドホルモンを妊娠17日と18日に投与し、19日の動脈管収縮度をしらべた。いずれも胎仔動脈管の収縮を生じたが、その効果は比較的弱く、ベーターメサゾンで $0.65 \pm 0.03$  (n=15), プレドニソロンで $0.74 \pm 0.03$  (n=18), ハイドロコチゾンで $0.81 \pm 0.03$  (n=14)であった。

C. ベーターメサゾンについて、投与の時間を変えて効果を調べた。ベーターメサゾン10mg/kgの投与時間を1時間前から48時間前まで変えてその効果を調べた結果は、図3に黒丸で示したとおりである。即ちその効果は投与4時間後に最も強く、24時間後には弱くなり、48時間後には効果が無くなった。

D. ベーターメサゾンについて、投与量を変えて4時間後の効果を調べた。ベーターメサゾン0.1, 1, 10(mg/kg)の3投与量でいずれも0.5乃至0.6の中程度の収縮が生じた。この点は更に検討する必要がある。

### 3. インドメサシンとベーターメサゾンの併用の効果

インドメサシンとベーターメサゾン(10mg/kg)の併用で4時間後に強い動脈管収縮が生じた(図1, 2, 3)。動脈管/主肺動脈の比は $0.32 \pm 0.04$  (n=15)となった。ベーターメサゾンの量

をへらしてもこの作用はあり、ベーターメサゾン 1 mg/kgの併用では  $0.39 \pm 0.03$  ( $n=18$ )であった。ベーターメサゾン 0.1 mg/kgではインドメサシンを併用しない場合と同じであった。

図3に示す如く、インドメサシンとの併用で、ベーターメサゾンの作用は投与後1時間から8時間までは明らかに有り、24時間後では殆ど無くなった。

#### 4. インドメサシンと他の糖質ステロイドホルモンの併用

プレドニソロン10 mg/kg、及びハイドロコチゾン100 mg/kg併用の効果を4時間後にしらべた結果を、図2に示した。プレドニソロンとインドメサシンの併用は強い動脈管収縮を生じた。ハイドロコチゾンとインドメサシンの併用の効果は、ベーターメサゾン、或いはハイドロコチゾンの場合よりも軽度であった。

### 考 察

ステロイドホルモンの作用機序のうち動脈管収縮と関係のある作用には(1)抗炎症作用の機序として重要な phospholipase A2の抑制及びプロスタグランディンやロイコトリエンの生成抑制、(2)UCSFの研究者(2)により明らかにされたプロスタグランディンEに対する胎仔動脈管の感受性を低くする作用、(3)肺の surfactant合成酵素の誘導のような成熟に関係する蛋白の合成がある。私達の研究の結果はステロイドホルモンをインドメサシンの大量投与と併用すると未熟なラット胎仔動脈管の収縮をインドメサシン単独投与よりも強く生じたので、ステロイドホルモンの動脈管収縮作用は(1)によるのではないと思われる。又同じ理由から(2)の機序も違うと思われる。インドメサシンの10 mg/kgの投与では胎仔の血中インドメサシン濃度は  $10 \mu\text{g/ml}$ 程度の高い値に達し、恐らくそのプロスタグランディンEの生成は殆ど完全に抑制されてしまうと推定されるからである。従ってステロイドホルモンの動脈管作用として(3)の機序を考えざるをえないが、その内容は不明である。

この研究の結果を臨床にあてはめて考えると、未熟児動脈管開存症の治療に際して、インドメサシンの効果の無い、あるいは効果の少ない例にステロイドホルモンを併用する事により、動脈管閉

鎖率を高める事が出来ると思われる。その場合のステロイドホルモンの効果は投与後1~8時間に生じるであろう。またステロイドホルモンの効果は1日、又2日の後には無くなるであろう。従ってこの目的でのステロイドホルモンは1日に3~4回投与する事が必要になるであろう。

ステロイドホルモンの投与量については、私達の実験ではそれぞれのステロイドホルモンの親から胎仔への移行率がわかっていないので、答えは得られない。恐らく通常の抗炎症作用を期待して用いる量で良いと推定される。肺 surfactantを誘導する際の投与量(ベーターメサゾンまたはデキサメサゾン0.2 mg/kg)もこの考えを支持する。ステロイドホルモンを併用する治療法の最大の難点は感染の誘発である。ステロイドホルモンで感染を誘発する危険は増大するし、気管内そう管と人工呼吸を行うと呼吸器からの感染の危険は大きい。従って抗生物質を併用して感染を防ぐ事も必要になるであろう。こうした難点を考慮すると、ステロイドホルモン以外に同じ作用、即ちインドメサシンと併用して強い動脈管収縮作用のある薬剤があれば、その方が望ましい。この点の研究が更に必要である。

### 結 語

インドメサシンと糖質ステロイドホルモンの併用は、それぞれ単独の場合よりも強力な動脈管収縮作用を持つ事が世界で初めて明らかにされた。ステロイドホルモンの副作用の点が未解決であるが、この点が解決すればこの併用は臨床に應用出来ると思われる。

### 文 献

1. Momma, K., Nishihara, S. and Ota, Y. : Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. *Pediatr. Res.* 15 : 19, 1981.
2. Clyman, R. I., Mauray, F., Roman, C., Rudolph, A. M. and Heymann, M. A. : Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to prostaglandin E<sub>2</sub>. *J. Pediatr.* 98 : 126, 1981.

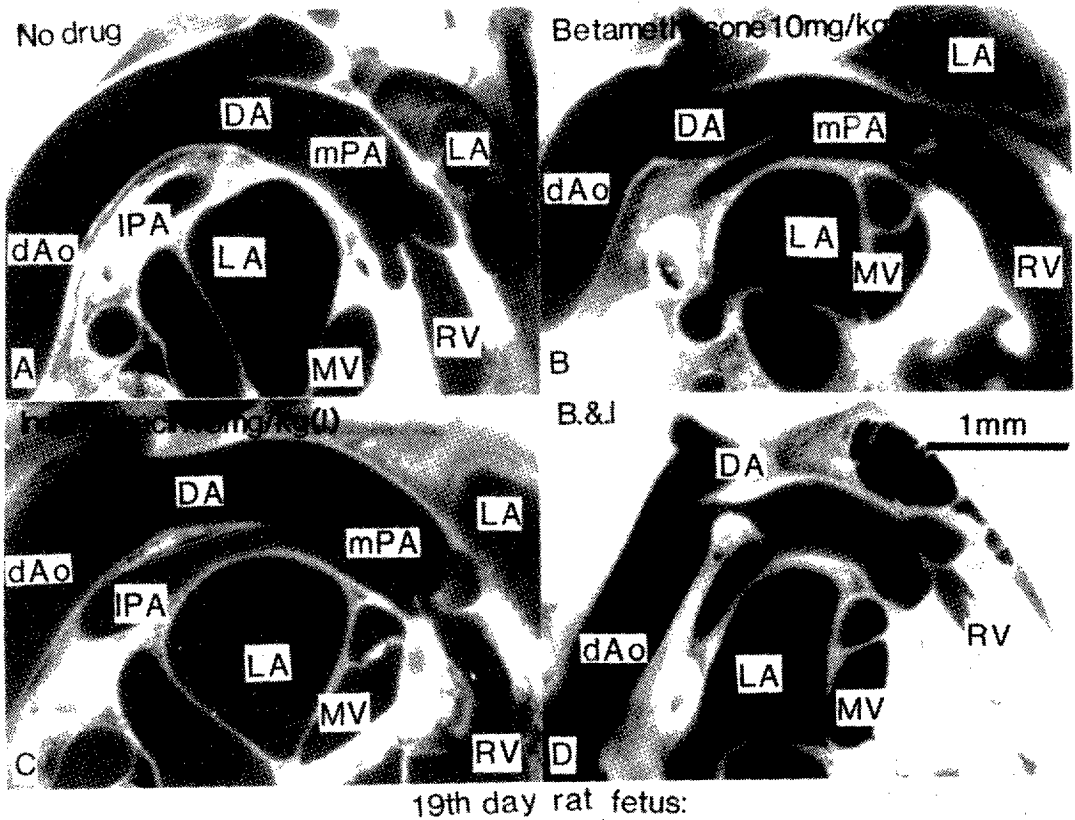


図1. ラット胎仔動脈管の矢状断面写真。いずれも在胎 19 日の胎仔の全身急速凍結法による。DA：動脈管，dAo：下行大動脈，LA：左房，mPA：主肺動脈，MV：僧帽弁，RV：右室。対照 (No drug) に比べて，Betamethasone と Indomethacin を投与した場合にはわずかな動脈管の収縮があり，この両者の併用 (B&I) で強い動脈管収縮が生じている。

## Ductal Constriction of Premature Fetal Rat by Glucocorticoid and Indomethacin

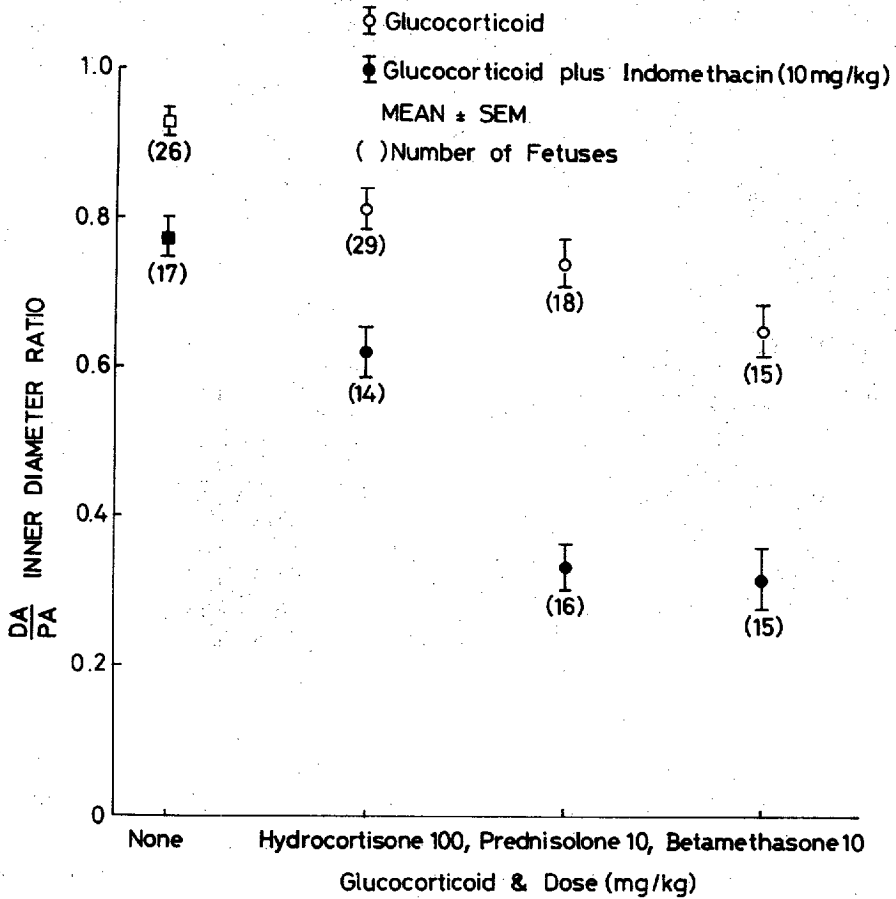


図2. 未熟なラット動脈管(妊娠19日)に対する3種のス��ロイドホルモン単独, 及びインドメサシン併用の動脈管収縮作用。

プレドニソロン10mg/kg及びベータメサゾン10mg/kgは, 単独で軽度の動脈管収縮(白丸)を生じ, インドメサシン10mg/kgとの併用で高度の収縮を生じる(黒丸)。

Constriction of Premature Ductus by Indomethacin and/or Betamethasone  
 (10 mg/kg, -4 hrs) (10 mg/kg, -1~48 hrs)

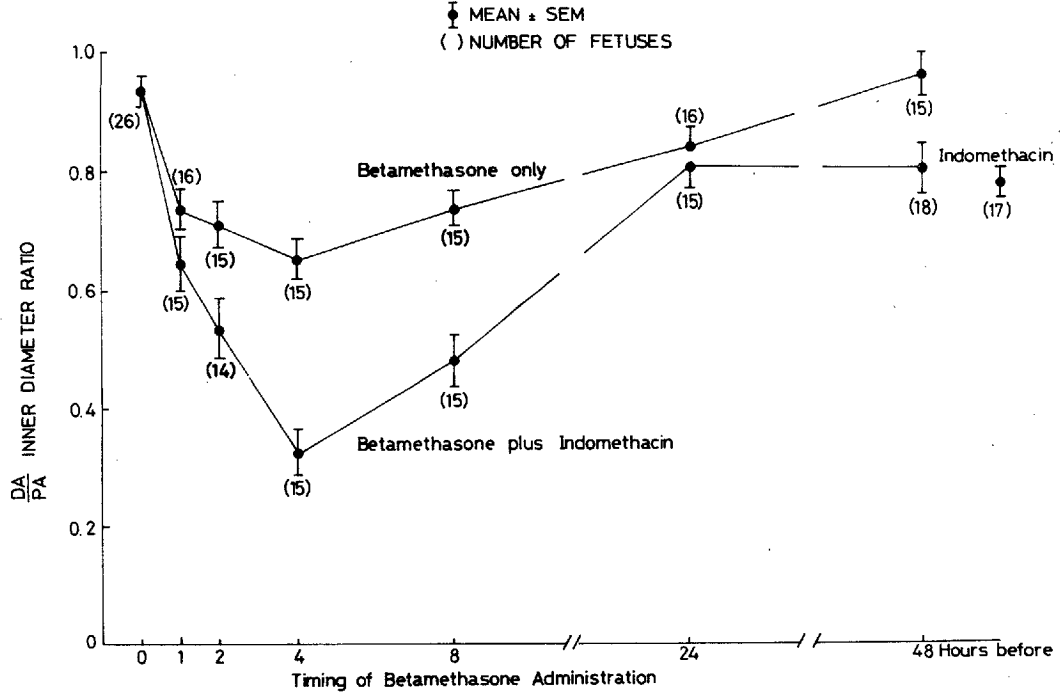


図3. 未熟なラット動脈管(妊娠19日)に対するベーターメサゾン10mg/kg単独,及びインドメサシン併用の動脈管収縮作用。  
 ベーターメサゾンの投与時間を1時間前から48時間前まで検討した。インドメサシンは常に4時間前に投与した。ベーターメサゾンの効果は投与後1時間から8時間まで明瞭に認められた。

↓ **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

#### 研究目的

未熟児動脈管開存症の薬物療法としてインドメサシンが用いられているが、その効果は必ずしも全ての症例に良く効くのではなく、更に良い薬物療法の開発が望まれる。私達は既に1981年に糖質ステロイドホルモンに動脈管収縮作用のある事を発見して報告した(1)。ここでは未熟児動脈管開存症の薬物療法の基礎実験として、ステロイドホルモンとインドメサシンの併用の動脈管収縮作用を研究した。