

メフェナム酸によるPDAの薬物学的閉鎖療法 —臨床効果と血漿濃度—

岩手医科大学小児科

米沢俊一, 藤原哲郎

研究目的

未熟児のPDAに対して従来より、インドメサシンが薬物学的閉鎖療法として使用されてきたが、我々はインドメサシンと同様にプロスタグランディン合成阻害作用を持つメフェナム酸(MA)を使用し良好な成績をおさめている。

昨年度研究ではMAの臨床効果、特にPDAの閉鎖とMAの血漿濃度との相関について検討したが、今回は例数を増してPDAの収縮効果と血漿濃度について検討した。

対象および方法

対象は在胎週25日から35週(平均30週)、出生体重810から2,190g(平均1,459g)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スコア(最高値10点、3点以上を臨床的PDAとする。)3点以上の未熟児15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の血漿濃度の採血時間と測定方法、薬物動力学的分析は昨年度研究で報告したとおりである。

動脈管に対する収縮効果判定はCVDスコアにて行い、MA投与前、2回目、3回目投与前、最終投与24時間後にスコアリングし、投与前より2点下降したものをresponse、2点下降しなかったものをnon-responseとした。さらに最終判定時、スコアが1点以上をnonclosureとした。

結果

Table 1に示す如く、MA初回投与でresponseしたものの8人、2回目2人、3回目4人で最終的にMAにresponseしたものの14人、closureしたものの10人と良好な成績を得た。

ここで、初回投与でのresponse(R)群(8人)とnon-response(n-R)群(7人)についてM

A投与後4時間目の血漿濃度をみたところ(Fig. 1), R群は全例血漿濃度が $0.35 \mu\text{g}/\text{ml}$ の上昇を示したが、n-R群は4例が検出限界以下($0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$)であり血漿濃度の上昇はみられず、両群の血漿濃度に有意($P < 0.05$)な差を認めた。

次に初回投与でのresponse群(8人)を最終的にclosureしたものの4人(C群)とclosureしなかった4人(n-C群)について、経時的血漿濃度、MA投与時の生後時間(MA time)、薬物消失半減期($T_{1/2}$)、分布容量(Vd)を検討したところ、Fig. 2に示す如く、経時的血漿濃度はC群がn-C群より高く、特にMA投与後16~32時間にかけて有意に高かった。

MA timeではC群がn-C群より有意($P < 0.05$)に早期投与(全例生後123時間以内)であった。 $T_{1/2}$ ではC群が有意($P < 0.05$)に長かった。Vdは一定の傾向はなかった。

初回投与時でのnon-response群7例の検討では一定の傾向は得られなかった。なお、3回投与してnon-responseであった1例について検討してみると、血漿濃度は初回投与から上昇し最高値 $8.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ まで上昇していたが、投与時間が生後162時間でCVDスコアが6点、心エコー図でLA/AO = 1.98、LSTI = 0.20で15例中最も重症型のPDAであった。

最後にMAの副作用であるが臨床的に問題となったのは尿量の減少でFig. 3に示すように、初回投与後4時間時の血漿濃度とMA投与前後の12時間の尿量減少度は有意な相関を示すが、利尿剤(furosemide, 1mg/kg)の1回投与(15例中5例)により改善した。

また、前回報告したようにMAの吸収は患児の胃内容排出時間に影響され、児の胃液貯留が少ない方が吸収良好であった。

結 論

1. MAによりPDAの薬物学的閉鎖を得るためには血漿濃度を一定レベル(2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)まで上げて長時間維持する必要がある、3回投与が望ましい。さらにMAの投与時期は生後早期(5日以内)

に使用するのが望ましい。

2. MAの副作用として尿量減少を伴うが、腎不全症例は皆無であり、インドメサシンより安全である。

Table 1 Clinical effect of MA on PDA

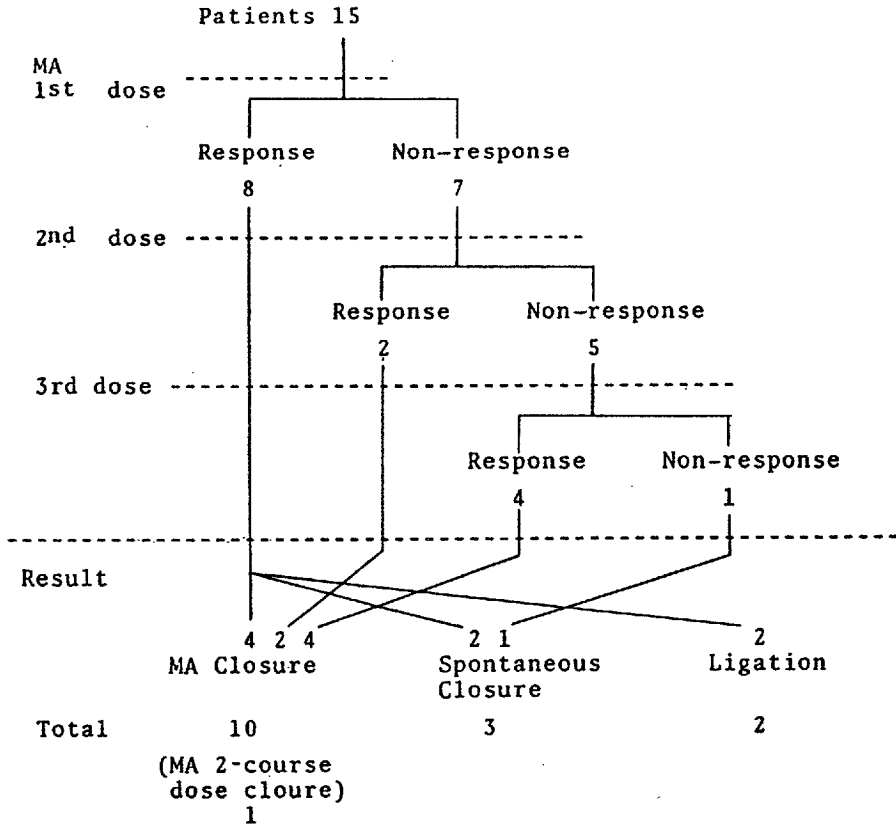


Fig.1 初回投与での Response 群と Non-response 群の4時間後の血漿濃度の差

MA level 収縮反応	<0.20 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$	total
Response群	0	8	8
Non-response群	4	3	7
total	4	11	15

FISHER'S EXACT TEST ($P < 0.05$)

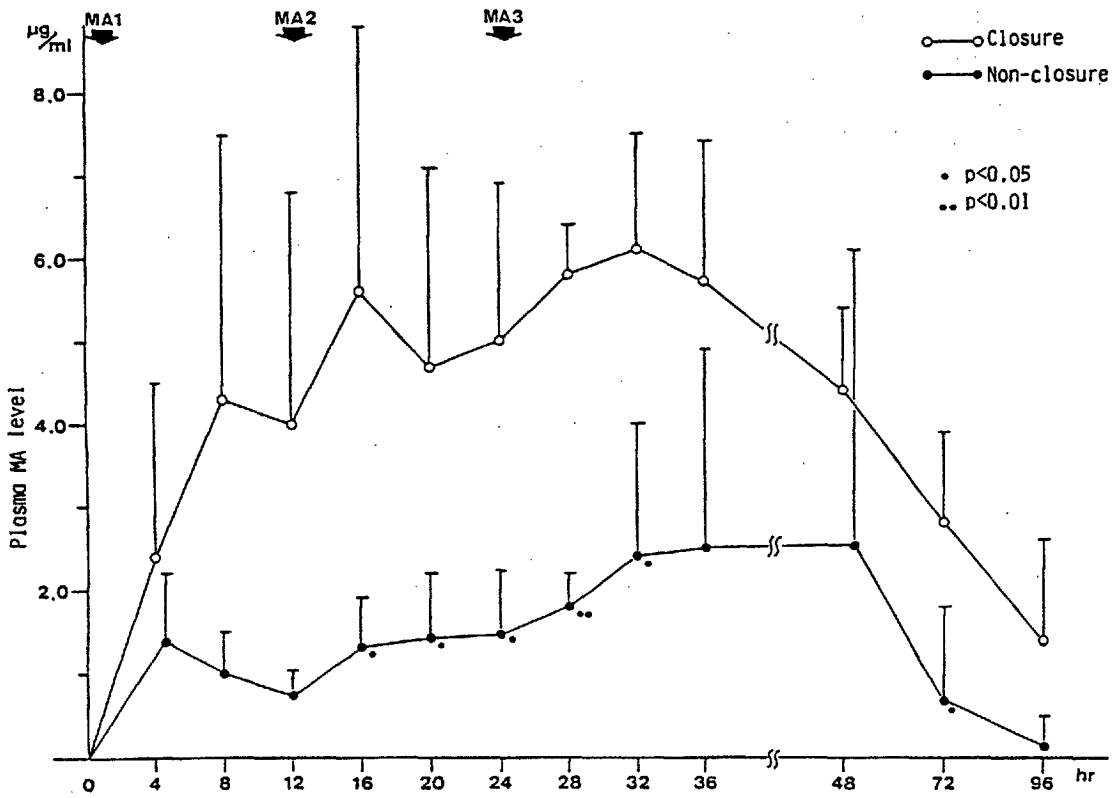


Fig.2 MA plasma level curve of Initial response group

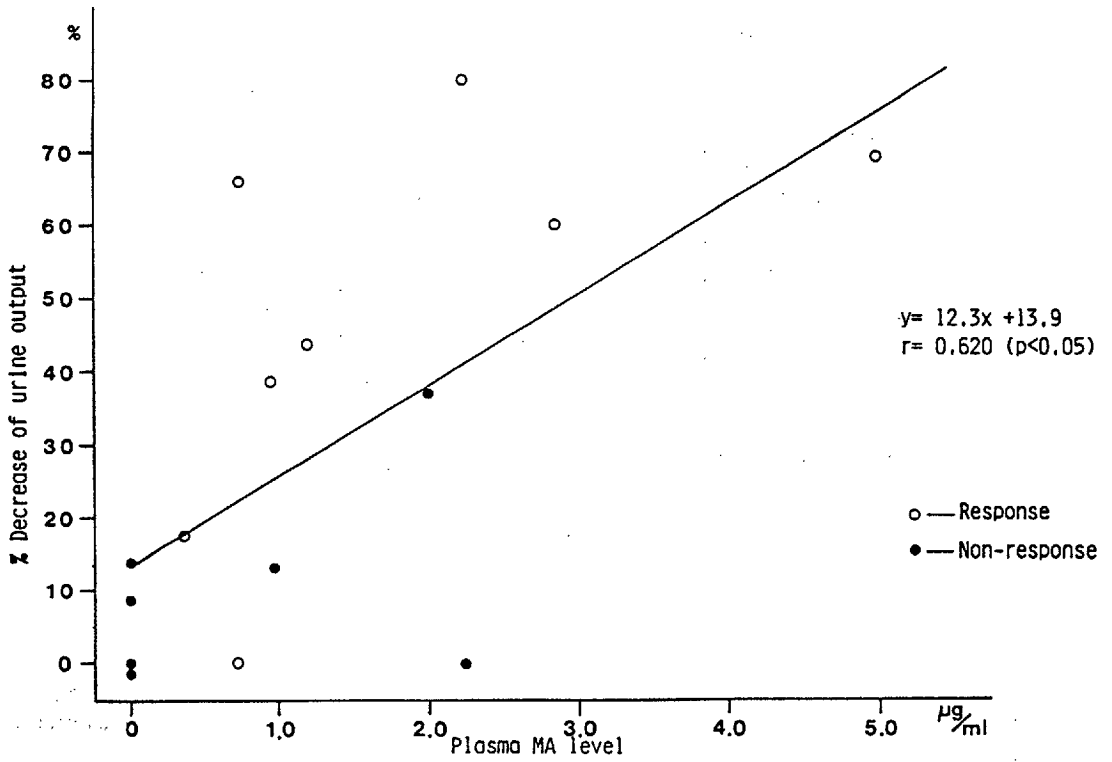


Fig.3. % Decrease of urine output vs Plasma MA level at 4hr after the first MA dose

Urine outputs were measured for a period of 12 hours before and after the first dose of MA

↓ **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 に対して従来より、インドメサシンが薬物学的閉鎖療法として使用されてきたが、我々はインドメサシンと同様にプロスタグランジン合成阻害作用を持つメファナム酸(MA)を使用し良好な成績をおさめている。

昨年度研究ではMAの臨床効果、特にPDAの閉鎖とMAの血漿濃度との相関について検討したが、今回は例数を増してPDAの収縮効果と血漿濃度について検討した。