

核黄疸 (アルブミンとビリルビンの相互作用) メフェナム酸の影響について

神戸大学・小児科 中 村 肇

研究目的

未熟児の特発性呼吸窮迫症候群の治療成績の向上とともに、PDAの発症が臨床的に問題となり、その治療のために各種薬剤の投与が試みられている。今回、これら薬剤のうち広く用いられているメフェナム酸のビリルビン・アルブミン結合に及ぼす影響について、その安全性について検討した。

研究方法及び研究成果

1. in vitro におけるメフェナム酸のビリルビン・アルブミン結合に及ぼす影響

0.25Mビリルビン・0.45Mアルブミン (Bil/Alb モル比 0.56) の混合液を作成し、各種濃度のメフェナム酸 (2.5~25 μ M) を添加し、Unbound bilirubin (UB) の変化を測定した。

メフェナム酸非添加時の値を1とし、その比をプロットした図1より、 $K_d = 1.36 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ の値が得られた。この値は、Sulfisoxazole の $K_d = 1.72 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ よりもかなり高値で、しかも Maximal displacement factor を求めたところ、メフェナム酸では 4.02 と Sulfisoxazole の 2.21 よりも著しく高値を示していた。

2. 未熟児に対するメフェナム酸投与前後における Unbound bilirubin の変化

PDA治療のため、メフェナム酸 (ポンタール・シロップ®) を 2 mg/kg 体重を経口投与した 5 症例について、投与前後における TB, UB, UB/TB 比並びに Bilirubin titration curve より、ビリルビン結合能に及ぼす影響について検討した。

メフェナム酸投与後 2 時間目の血清で、5 例中 2 例において、UB 値及び UB/TB 比の軽度上昇を認めたと、逆に UB 値、UB/TB 比の低下していた症例もあり、生体に及ぼす薬剤効果を明らかにすることができなかった (表 1)。投与前後の血清にビリルビンを添加し描いた Bilirubin titration curve より血清のビリルビン結合能について検討したところ、症例 1 の

みが投与後の Bilirubin titration curve は投与前に比し、左方へ偏位し、その勾配も若干急峻となり、メフェナム酸の効果が疑われた。

3. Gunn rats によるメフェナム酸投与前後における Unbound bilirubin の変化。

ヒト未熟児におけると同様に、Gunn rats にメフェナム酸を経口的に 20mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg 投与し、投与前後における TB, UB, UB/TB 比、並びに Bilirubin titration curve について検討した。投与量により 3 群に分け、各群 5 匹づつの平均値 \pm 1SD を表 2 に示した。

投与前後における血清中の TB, UB, UB/TB に関しては、いずれの投与量においてもメフェナム酸の競合物質としての効果は明らかでなかった。

図 2 に示した Bilirubin titration curve では 20mg/kg, 50mg/kg 投与群ではメフェナム酸投与後も変化しなかったが、100mg/kg 投与群では投与前に比し、投与後 2 時間、4 時間でその Bilirubin titration curve は急峻となり、血清総ビリルビン値の上昇に比し、UB 値の上昇がより著しい成績を得た。

以上の如く、Gunn rat によるモデル実験では、未熟児への投与量の 50 倍に当たる 100mg/kg 投与によりはじめてアルブミンのビリルビン結合能に変化を及ぼすことを知った。

結 論

1. Gunn rats モデル実験では、未熟児に対する投与量の 25 倍までは、ビリルビン・アルブミン結合に変化を与えなかった。

2. 臨床例では 5 例中 1 例で、アルブミンのビリルビン結合能をわずかに低下させた。

3. メフェナム酸大量投与時あるいは、他の競合物質との共存下ではメフェナム酸の影響が現われる可能性があり、血清総ビリルビンとともに血清 Unbound ビリルビン値のチェックを必要とす

ると考えられた。

表1.
Effects of mephenamic acid on unbound bilirubin
in premature infants.

Case no.	GA wks	BW gm	Age of MA days	Conc. $\mu\text{g/dL}$	TB (mg/dL)		UB ($\mu\text{g/dL}$)		UB/TB ($\times 10^{-5}$)		A1b (g/dL)	
					Pre	2hrs	Pre	2hrs	Pre	2hrs	Pre	2hrs
1.	28	848	3	3.15	5.1	5.5	0.08	0.13	1.6	2.3	3.2	3.1
2.	26	760	1	0.95	6.0	6.0	0.47	0.44	7.8	7.3	2.9	2.9
3.	30	1315	5	-	4.4	3.5	0.24	0.24	5.5	6.9	-	-
4.	32	1750	5	-	7.5	7.5	0.36	0.48	4.8	6.4	2.6	2.6
5.	30	1715	2	0.46	11.1	10.5	0.61	0.57	5.5	5.4	3.2	3.0

* Administered 2 mg/kg per os.

表2.
Effects of mephenamic acid on Unbound bilirubin values in Gunn rats.

Dose	TB (mg/dL)			UB ($\mu\text{g/dL}$)			UB/TB ($\times 10^{-5}$)		
	Before	2 hrs	4 hrs	Before	2hrs	4 hrs	Before	2 hrs	4 hrs
20 mg/kg	5.7 ± 1.0	5.2 ± 0.8	5.0 ± 0.7	0.96 ± 0.34	0.86 ± 0.28	0.79 ± 0.26	16.5 ± 3.8	16.2 ± 3.0	15.4 ± 3.2
50 mg/kg	4.9 ± 0.7	4.8 ± 0.7	4.5 ± 0.7	1.09 ± 0.26	0.82 ± 0.10	0.90 ± 0.14	20.8 ± 5.2	17.3 ± 1.9	20.3 ± 4.7
100 mg/kg	5.4 ± 1.0	5.4 ± 1.1	4.8 ± 0.8	1.06 ± 0.29	0.87 ± 0.20	0.92 ± 0.25	19.4 ± 3.5	16.2 ± 3.3	18.7 ± 4.4

Displacing effect of mephenamic acid in vitro

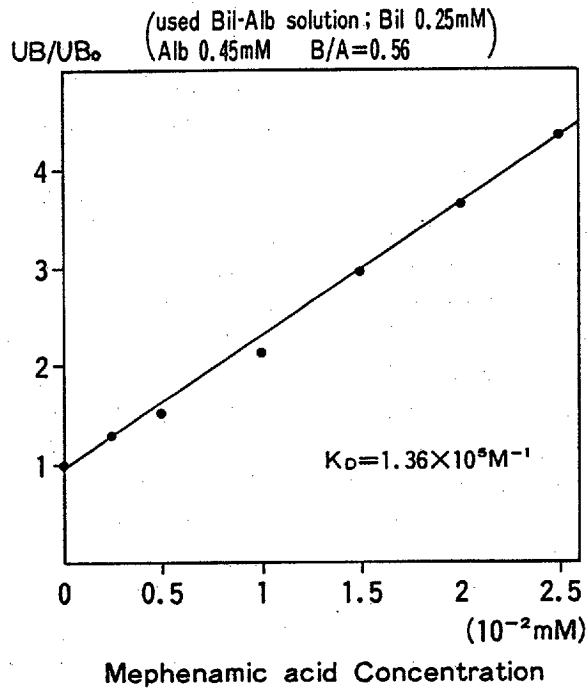


图 1.

Effects of Mephenamic Acid on Bilirubin Binding Affinity of Gunn Rats' Sera

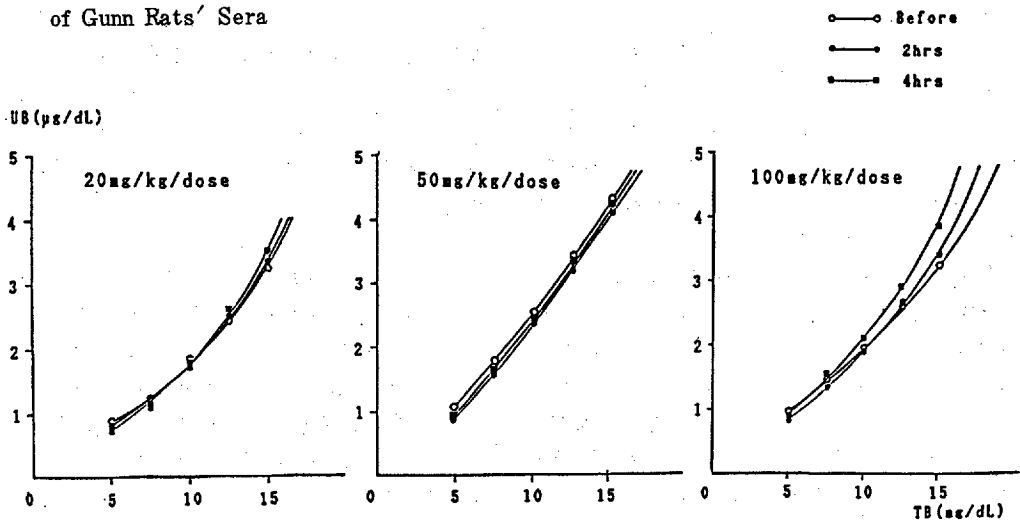
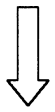


图 2.



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

未熟児の特発性呼吸窮迫症候群の治療成績の向上とともに、PDA の発症が臨床的に問題となり、その治療のために各種薬剤の投与が試みられている。今回、これら薬剤のうち広く用いられているメフェナム酸のピリルピン・アルブミン結合に及ぼす影響について、その安全性について検討した。