

## 薬剤による動脈管収縮の研究

(分担研究： 新生児の循環適応に関する研究)

門 間 和 夫\*

### 要 約

ラット胎仔動脈管に対するインドメサシン、ベーターメサゾン、単独と併用の収縮効果を調べた結果、この2薬剤の併用により、極めて強力な動脈管収縮が生じる事が判明した。

見出し語： 動脈管。インドメサシン、ベーターメサゾン。

### 研 究 方 法

妊娠満期(21日)及び満期以前(19日)のラットにインドメサシンまたはベーターメサゾンを投与し、一定時間後に帝王切開で胎仔を取り出し、ただちに全身急速凍結法で固定し、その動脈管の内径を凍結マイクロームと実体顕微鏡で計測した。次の実験を行った。

実験1。ベーターメサゾン投与量の検討。インドメサシン1mg/kgにベーターメサゾン各投与量を併用し、4時間後の動脈管収縮度を調べた。

実験2。ベーターメサゾン投与時間の検討。インドメサシン1mg/kg投与4時間とベーターメサゾン1mg/kg投与後様々な時間経過とを併用して、動脈管収縮度を調べた。

実験3。インドメサシンとベーターメサゾン併用後の動脈管収縮の時間経過を、1, 4, 8, 24時間後に調べた。

実験4。インドメサシン1mg/kg, ベーターメサゾン10mg/kg, 単独投与又は併用後4時間で、

親と胎仔から採血し、薬剤血中濃度を測定した。

### 結 果

実験1の結果は図1と図2に示す如くで、インドメサシン1mg/kg, ベーターメサゾン1mg/kgの単独投与での21日胎仔の動脈管収縮はわずかで、動脈管/主肺動脈内径比は56%と71%であった。この両薬剤を併用すると動脈管収縮は非常に強くなり、内径比は17%になった(図1)。ベーターメサゾンの量を変えて併用の効果を見ると、図2に示す如く、1mg/kgで併用の最大効果が得られた。この際の胎仔/親の薬剤血中濃度比は、インドメサシン、ベーターメサゾンとも0.3であった。併用の効果は19日胎仔でも認められた。

実験2の結果、インドメサシン投与4時間後の動脈管収縮に対するベーターメサゾン併用の効果は同時投与で最も大きく、24時間前の投与では全く効果がなく、却って逆効果が生じた。

実験3の結果は図3に示す如くで、インドメサシンとベーターメサゾンの併用による強力な動脈

\* 東京女子医科大学心研小児科

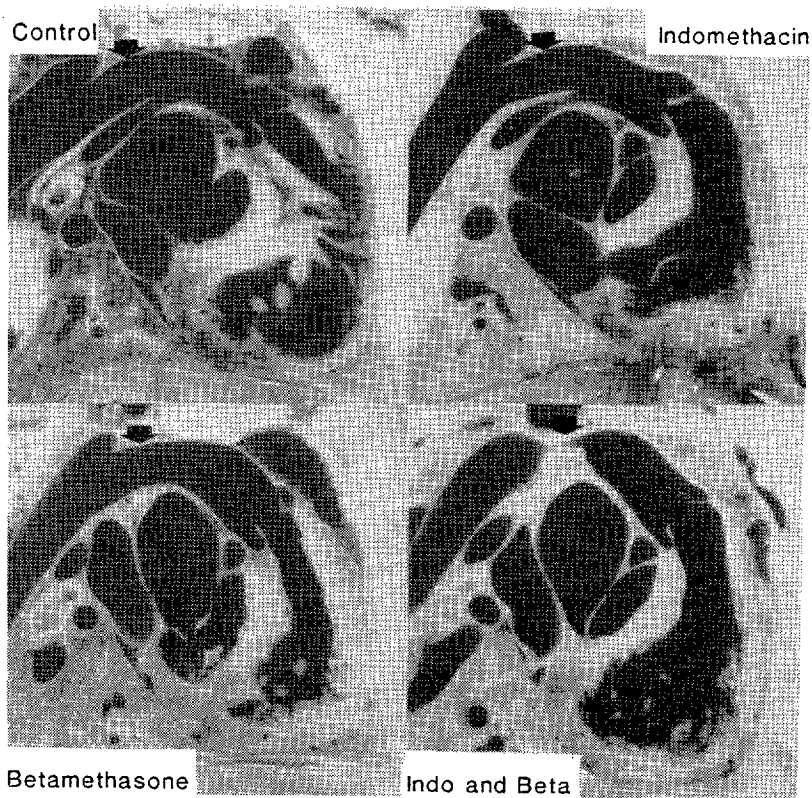
管収縮は併用後1時間から8時間にわたり認められた。

#### 考 察

臨床上未熟児の動脈管開存症の薬物治療にインドメサシンが用いられているが、その効果は100%満足すべきものではない。私達の研究ではベーターメサゾン併用により、動脈管収縮が非常に強くなる事が示された。親と胎子の薬剤の血中濃度比は30%なので、この実験で用いたインドメサシン1 mg/kgとベーターメサゾン1 mg/kgは、臨床上0.3 mg/kgに相当する。従ってこの薬剤併用により、未熟児の動脈管開存症の治療効果が良くなる事が期待出来る。

#### 文 献

1. Momma, K. : Increased constriction of the ductus arteriosus (DA) with combined administration of indomethacin (IN) and betamethasone (BM) in fetal rats. *Circulation Supplement, Part II*. Vol 78(4) : II - 244, 1988.
2. Momma, K. and Takao, A. : Increased constriction of the ductus arteriosus with combined administration of indomethacin and betamethasone in fetal rats. *Pediatric Research* (accepted).



Combined effect of Indomethacin(1 mg/kg) and Betamethasone(1 mg/kg)  
4 hours after administration to 21st day pregnant rat.

➡ Ductus Arteriosus

図1. ラット胎仔に於ける右室・肺動脈・動脈管・下行大動脈の断面写真。対照(左上)では動脈管(矢印)は太い。インドメサシン単独(右上)とベーターメサゾン単独(左下)では動脈管はわずかに収縮している。インドメサシンとベーターメサゾンの併用(右下)では高度の動脈管収縮が生じている。

DOSE OF BETAMETHASONE IN CONSTRICTION OF DUCTUS ARTERIOSUS OF NEAR TERM FETAL RATS.

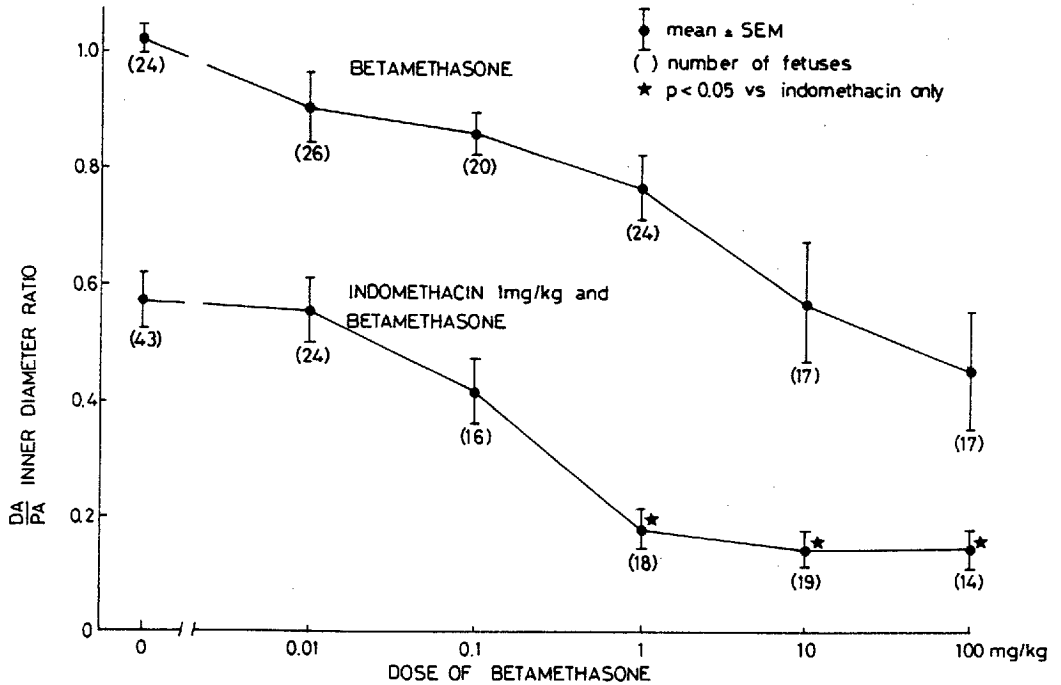


図2. インドメサシン1mg/kgとベーターメサゾン併用の動脈管収縮効果を、併用するベーターメサゾン量を変えて検討した。横軸は併用したベーターメサゾンの量、縦軸は動脈管の収縮度。投与4時間後。

DURATION OF CONSTRICTION OF DUCTUS ARTERIOSUS OF NEAR TERM FETAL RAT BY INDOMETHACIN AND BETAMETHASONE.

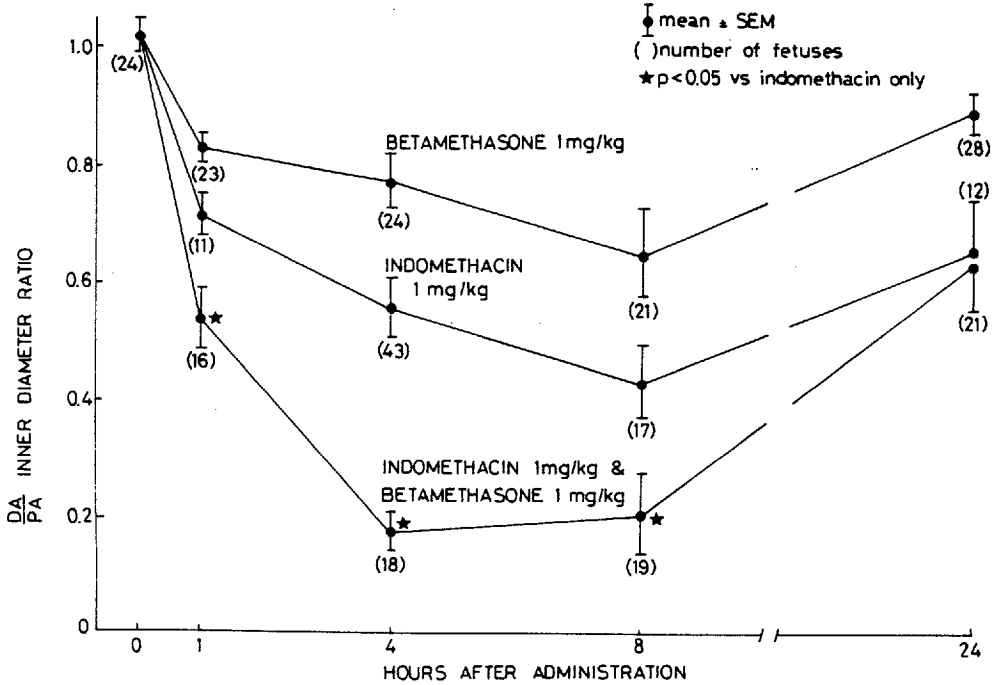


図3. インドメサシン 1 mg/kg の単独投与, 又は併用後の動脈管収縮の時間経過。



**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



#### 要約

ラット胎仔動脈管に対するインドメサシン,ベーターメサゾン,単独と併用の収縮効果を調べた結果,この2薬剤の併用により,極めて強力な動脈管収縮が生じる事が判明した。