

5.3.5. CYP2D6

CYP2D6 は成人肝の総 CYP 含量のたった 2% であるが、それでもなお多数の市販薬の代謝に関して関与している (図 1)。それは重要な遺伝的多型を持つので、薬物代謝への CYP2D6 の広範な寄与はかなりの重要性を持っている (コーカサス人の 5~10% が低代謝群である)。胎児期の CYP2D6 の機能的な発現を証明する文献的エビデンスは存在しない。胎児肝が在胎 12 週以後に CYP2D6 の mRNA を発現したが、数人の研究者が CYP2D6 のタンパクと酵素活性を検出できなかった。興味深いことに、Treluyer らが調べられた胎児肝の 30% で CYP2D6 タンパクを検出し、これら陽性試料のほとんどは自然流産と人工中絶の後に得られた胎児肝であった。

出生直後に、CYP2D6 タンパクと活性は増加し始める。mRNA 値が、生後 1 カ月で成人値の 2, 3 倍に増加しその増加はかなりの個体間変動を持ち、タンパク濃度の増加と関係しない。

限定されたデータは、生後 1 カ月からの CYP2D6 の発達的な発現について利用できる。タンパク濃度が 1 カ月から 5 歳の肝で成人濃度のおよそ 3 分の 2 であることが報告された。しかしながら、もう 1 つの研究は、1 歳以上と未満の乳幼児の CYP2D6 のタンパク濃度が有意な違いがないことを報告し CYP2D6 の発達は 1 歳までに完成することを支持する。

5.3.6. CYP2E1

CYP2E1 は成人肝で中程度 (7%) に存在する (図 1)。薬物代謝へのその限定された

寄与にもかかわらず (図 1)、CYP2E1 は毒物学的に重要ないくつかの重要な化合物 (エタノールと喫煙による前発がん物質) を代謝する。

CYP2E1 の胎児の発現は疑わしいままである。いくつかの研究が胎児の CYP2E1 mRNA とタンパクを検出できなかった。しかしながら、Carpenter らが胎児の肝試料で低濃度の mRNA と活性を見出した。

生後に、CYP2E1 タンパクと活性値は mRNA レベルで有意な増加を伴わず生後 24 時間以内に急速に増加する。1 カ月までは、mRNA 濃度の増加はタンパクと活性の増加と関連する。活性、タンパクと mRNA レベルがおよそ 1 歳までに成人レベルに到達するように、徐々に増加する。

5.3.7. CYP3A サブファミリー

CYP3A サブファミリーは量的に成人肝で最も豊富な CYP 酵素である (図 1)。特に、CYP3A4 が多種多様な薬物基質と内因性化合物を代謝し、薬物代謝で最も重要な CYP 酵素を構成する (図 1)。このファミリーの重要なメンバーが CYP3A4、CYP3A5 と CYP3A7 である。CYP3A4 は主要な成人の肝酵素であるが、胎児の肝においては低濃度で検出されている。CYP3A5 は成人と胎児の肝で非常に低く、そして種々の発現を示す。胎児と乳幼児群での CYP3A5 の肝発現に関しては限定された情報が利用可能である。成人群で、個体の約 30% が CYP3A4 と CYP3A5 両方を発現し、CYP3A5 を発現しているそれらの個人でこの酵素は肝組織での総 CYP3A 発現の 50% を占める。CYP3A5 陽性肝の似かよったパーセンテージが乳幼

児群で指摘された。タンパク濃度が生後 1 週間以内に急上昇し、1 歳まで不変のままである。

CYP3A5 は、CYP3A4 と比較して一般により低い触媒能とより低い種々の部位選択性を示す。しかしながら、より高い触媒活性が両方の酵素によって代謝されるいくつかの基質で CYP3A5 で気づかれている。多分、CYP3A 基質の臨床での薬物動態の変動は、CYP3A4 と比較し、その発現パターンと CYP3A5 の部位選択性と触媒能力における相違に、関連しているかもしれない。CYP3A7 は、CYP3A の胎児型として存在し総胎児肝 CYP 酵素含量の約 30% を占める。CYP3A4 と CYP3A7 は、これらの酵素が類似の機能特性を共有することを示唆する。それらのヌクレオチド配列のコード領域で高い同一性 (95%) を示し、2 つの酵素での親密な類似性という条件のもとで、CYP3A7 と CYP3A4 は重なる基質特異性を共有するが、重要な差異がある。例えば、Ohmori らが、発現系における CYP3A4 と CYP3A7 の間に、内因性 (デヒドロエピアンドロステロンの 16α -水酸化、テストステロンの 6β -水酸化) と外因性 (カルバマゼピン 10,11-エポキシ化、ゾニサミドの還元) 基質と抑制ポテンシャル (トリアゾラム、トリアセチルオレアンドマイシン) の代謝で質的に異なる触媒能を報告した。Shimada らは、成人肝ミクロゾームで活発に代謝しているが胎児肝ミクロゾームでは弱いテストステロン 6β -水酸化能を報告した。 6β -水酸化は成人における CYP3A4 の仲介するテストステロン代謝の重要な経路であるが、CYP3A7 では不完全に触媒される。総肝 CYP3A タンパクの発

現は乳幼児の発達を通じて比較的变化ないままで続く。しかしながら、CYP3A7 から CYP3A4 への発達的な切り替えが生後早期に起こり、CYP3A7 酵素レベルの減少と同時に CYP3A4 酵素レベルが増加する。この発達的な切り替えの薬物動態への影響は未知のままである。CYP3A4 との比較での CYP3A7 の基質特異性の大規模な質的な、そして量的な評価が幼児の薬物代謝における胎児 CYP3A7 から CYP3A4 へのこの出生後のスイッチの影響を明らかにするのに役立つであろう。

胎児肝は生後 1 週までにピークに達する本質的な CYP3A7 活性を発現する。その後、CYP3A7 活性値が生後 1 年間で有意に減少し、成人値は胎児肝の約 10% にすぎない。成人での CYP3A7 タンパクの検出は不明瞭のままであり、Kuehl らは CYP3A7 の残余の発現はプロモーター領域多型性によるかもしれないことを提案している。胎児肝は限られた CYP3A4 活性 (大人のおよそ 10%) を示す。活性は 1 カ月までに成人値の 30~40% に、そして 1 歳までに成人値に達するように生後次第に増加する。胎児の CYP3A4 mRNA は比較的 low 値で、生後 1 週後の安定値になるように生後急速に増加する。他の CYP 酵素と同じように、相関関係は生後 1 カ月間 CYP3A4 mRNA とタンパク値との間にほとんど存在しない。乳幼児群でのミダゾラムクリアランスは生後の *in vitro* における CYP3A4 活性増加を確かにする。新生児における、ミダゾラム全身クリアランスとその一次代謝産物である 1'-ヒドロキシ-ミダゾラムの産生は特に未熟児で著しく減少している。しかしながら、3 カ月までに、ミダゾラムクリアラン

スは約5倍に増加する。

5.3.8. CYP4A サブファミリー

胎児肝は、おそらく脂肪酸の $\omega / \omega - 1$ 水酸化におけるそれらの役割のために、豊富なレベルのCYP4A酵素を発現する。タンパク濃度が乳幼児ではほぼ不変の状態であるが、成人期までに減少する。さもなければ、このCYPサブファミリーの個体発生は主として未知のままである。

5.4. 肝の発達的变化

5.4.1. 肝の解剖学および機能的な発達
肝は出生前後の発達の間、劇的な解剖学および生理学的变化を来す。Ringらが胎児肝の解剖学および機能的な発達に関して素晴らしい概説を提供している。短い要約として、肝胆道形態発生と区画された小葉ユニットへの肝の組織化は在胎最初の10週に生じる。これらの変化は、在胎5から6週における造血の開始とたんぱく合成（粗面小胞体とゴルジ体の増加により）の劇的な増加を伴う。在胎10週までに、滑面小胞体は脂質と炭水化物代謝のために増加した肝容量とともに増加する。第1三期の基本的な肝小葉構造の形成の後に、肝細胞の過形成と肥大が残りの胎児期を通して直線的な肝成長をもたらす。

出生時、実質細胞は肝のすべての他タイプの細胞より数の上で多いが、乳幼児肝は成人肝より20%少ない肝細胞を含み、乳幼児肝細胞は成人の肝細胞の大きさのたった2分の1である。細胞の過形成と肥大は肝が青年期までに十分成長するまで続く。成人肝小葉は、3つの機能上異なった区分に分けられる。これらの機能的な相違は、

門脈周囲領域から細葉の中心周囲領域まで横断する血液としてのシヌソイドの血液の組成の相違に対する適応反応に関連しているかもしれない。さらに、帯状の領域の肝細胞の遺伝子発現の本質的な変化は腺房の帯状の機能的な相違の一因になる。胎児肝において、肝細胞機能は小葉を横切っているように均一に分布し、小葉の帯状の機能的な差異は出生後の発達でのみ起こる。

出生前後での肝の著しい生化学および形態学的変化に加えて、著しい血行力学的変化が胎児期(Ringらを参照)と生後に起こる出生時、臍帯血流の途絶により、乳幼児肝はそれ自身の未熟な、不十分に酸素化された門脈と肝動脈血の供給の上に依存するようになる。門脈と動脈血管供給の両方の構築の劇的な変化は、乳幼児発達の間に起こる。

成人と比較して、新生児肝は解剖学および機能的に未熟である。肝細胞機能と胆道上皮機能の両方が一般に新生児は不完全である。

生後の肝の発達は、一般的に細胞の量的な分布、肝造血の停止、細胞容積の変化と酵素活性と肝細胞と胆道上皮の合成と代謝能の著しい変化に特徴づけられる。

これらの解剖学および機能学的な変化は、発達している乳幼児の薬物排泄の量的と質的な特徴の両方に重要な影響を持つ。肝発達と成熟が肝の薬物排泄にどのような影響を与えるかは、研究が必要である。

5.4.2. 肝細胞におけるCYP酵素の発達の分布

肝細胞の分布とCYP酵素の発現が新生児の発達の間に変化する。例として、CYP3A

サブファミリーの酵素は胎児肝で均一に、そして多量に発現する。生後の発達のために、CYP3A タンパクの肝細胞での発現は肝小葉の小葉中心領域に移り、そして成人期までに、CYP3A の発現は門脈周囲の肝細胞では発現は最小で主に小葉中心と帯状の肝細胞に限られる。胎児肝の CYP2C サブファミリータンパク発現は極わずかだが、CYP2C 酵素の劇的な生後の増加は生後の第1週の間で全ての肝細胞で観察される。CYP3A サブファミリーと同じように、CYP2C 酵素の発現は成人期への成熟とともに、小葉中心と帯状の肝細胞へ次第に集中する。さらに、CYP1A2 酵素が主に小葉中心の肝細胞で発現するのに伴って CYP1A2 タンパク質が生後数週後にのみ検出される。

乳幼児発達での肝細胞の CYP 酵素分布の変化の基礎となっているメカニズムは、未知のままであるが、*in vivo* で観察される見かけ上の CYP 酵素活性に影響を与えるかもしれない。乳幼児と成人の間の薬物代謝・排泄の効率におけるどんな相違も、肝の CYP 発現のレベルにおける相違だけではなく、肝小葉のこれらの酵素の分布パターンに関連しているかもしれない。

5.5. 第二相反応の発達

CYP 酵素と同じように、抱合反応が薬物代謝における鍵となる役割を果たす。第二相反応で薬物基質を内因性物質により抱合することによって薬物の親水性と腎（あるいは胆汁）排泄を促進する。

乳児に重要な抱合反応は、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、アセチル化、グルタチオン抱合、メチル化とアミノ酸抱合である。第

二相酵素の発達上の発現はほとんど研究しなかったが、一般に発達変化と胎児や乳児の抱合酵素の発現は酵素特異的である。表2と表3が第二相酵素の発達の発現の利用可能な文献を要約している。

第二相酵素が種々の内因性物質を代謝する。それ故、これらの酵素は成長、発達と細胞機能において重要な生理学および生化学的な過程の調節と恒常性を保つために働く。基質利用能と酵素活性が生後限定されるので、薬物が第二相酵素の内因的機能を抑制し、発達期の乳児に原因不明で軽微な有毒作用をもたらす可能性があるかもしれない。発達期の胎児と乳児で長期の薬物暴露後に臨床的に重大副作用をもたらす可能性がある。

5.5.1. グルクロン酸抱合

ウリジン 5'-ニリン酸 (UDP) -グルクロン酸転移酵素 (UGT) は、それらの基質にグルクロン酸を抱合させる。18以上の異なった酵素が、2つのファミリー、UGT1A と UGT2B に分けられ、配列相同性によって、ヒトで同定されている。UGT1A ファミリーのメンバーは一つの遺伝子転写の選択的スプライシングから作られる。それと対照的に、別個の遺伝子が UGT2 ファミリーの種々のメンバーを生じさせる。

多数の薬物、薬物代謝産物と内因性物質が UGT 酵素によって代謝と解毒される。UGT1A ファミリーの典型的な基質が単純フェノール類、エストロゲン、ビリルビン、1級アミンとオピオイドであるのに対して、UGT2 酵素はオピオイド、胆汁酸と内因性ステロイドのグルクロン酸抱合を触媒する。個々の UGT 酵素が広範囲で重複する基質

表 3. 肝第二相酵素の蛋白質と活性レベルの発達の発現の文献的要約

Enzyme	Measure	Fetus		Neonate		Infant			Children		Adult	Units and notes	Reference
		<30wk	>30wk	<24h	1-7d	8-28d	1-3mo	3-12mo	1-5y	5-15y			
Glucuronide conjugation	Activity				0.07		0.64	0.99			0.76	Bilirubin (nmol/min/mg protein)	174
	Activity	0.001			0.059						1.1	Bilirubin (nmol/min/mg protein)	175
	Activity				0.75		2.4	3.6			7.2	1-Naphthol (nmol/min/mg protein)	174
Sulfation	Activity				0.64						7.5	1-Naphthol (nmol/min/mg protein)	175
	Activity	0.34			0.68						0.56	5-Hydroxytryptamine (nmol/min/mg protein)	175
	Activity	0.61									0.62	2-Naphthol (nmol/min/mg protein)	176
Glutathione conjugation	Activity				0.21						1.1	p-Nitrophenol (nmol/min/mg protein)	177
	Activity	0.098									0.029	Dopamine (nmol/min/mg protein)	177
	Activity	0.098									13	mg/mg cytosolic protein	178
Acetylation	Protein abt1		9.0				Birth to 85wk	14.3				mg/mg cytosolic protein	178
	Protein abt2		0.93				Birth to 85wk	2.3				mg/mg cytosolic protein	178
	Protein mu		0.1				Birth to 85wk	0.43				mg/mg cytosolic protein	178
	Protein pi		0.53				Birth to 85wk	0.21				mg/mg cytosolic protein	178
Acetylation	Activity										3.0	Benzol(a)pyrene (nmol/min/mg protein)	179
	Activity										1.8	2-Naphthol (nmol/min/mg protein)	180
	Activity										2.6 (slow) 12 (fast)	Procalnamide (nmol/h/mg protein)	181

d = day; h = hour; mo = month; wk = week; y = year.

特異性を表す。従って、いくつかの異なった UGT 酵素は一つの基質の代謝に関与するかもしれないが、それらの関与はその基質の全体的な代謝に対して量的なかかわりをもつ。

例えば、UGT1A10 はフェノールの基質に対して UGT1A9 より 5~10 倍少ない活性しかないが、UDP1A9 より非常に高い効率で多くのステロイドをグルクロン酸抱合する。従って、個々の UGT 酵素の発現レベルにおける差異が乳児のグルクロン酸抱合含量の報告の著しい違いを説明するかもしれない。

UGT 酵素の個体発生は十分に記述されていない。グルクロン酸抱合の個体発生の上に概説で、deWildt らがそれぞれの個々の酵素あるいはファミリーの発達変化について、臨床的に有用な一般化ができないことを示した。弱い基質特異性、遺伝的多型の未知の影響と発達での個々の酵素の活性を検査する特異的標識基質の欠如が胎児と乳児で個別の UGT 酵素成熟と薬物代謝に対するその影響の評価を妨げている。in vitro の代謝データの不足は胎児と乳児のグルクロン酸抱合能の入手される臨床データの解釈をよりわかりにくくする。しかしながら、deWildt らが UGT 酵素の個体発生に関する既知の情報を要約し、表 4 がそれらの概説から作られている。

一般に、乳児のグルクロン酸抱合能は薬物排泄が長引いたり、薬物蓄積の危険があるように低下している。これは胎児期と生後早期での肝 UGT 酵素の低値を検出した免疫学的研究結果と一致している。出生が UGT 酵素発現の増加を引き起こし、生後 3 カ月までに、UGT 酵素の全ての成分が

存在しているが、その活性は低い（成人値の約 25%）。さらに UGT 酵素基質としてモルヒネを使った in vivo の薬物動態研究が、未熟児と正期産児でグルクロン酸抱合経路の未熟性によるモルヒネクリアランスの減少と変動しやすさを証明したそれらの所見を裏付けている。

ほんの少数の UGT 酵素だけの個体発生過程は調べられた。胎児肝は成人と比較して UGT1A1 タンパクと活性の低い免疫学的定量値を発現する。生後に、UGT1A1 活性とタンパクレベルが並列に劇的に増加し、3~6 カ月で成人値に達する。男性ホルモンの代謝に関係する UGT-2B17 酵素は、それぞれ胎児と乳幼児の肝ミクロゾームで成人値の 3 と 13% のテストステロングルクロン酸抱合活性を示す。これは UGT2B17 が生後に発現し発達的な増加をするのを示唆する。UGT1A6 mRNA の胎児肝発現が在胎 20 週に証明された。興味深いことに、胎児と成人の肝ミクロゾームは同程度のセロトニングルクロン酸抱合作用があり、最近 UGT1A6 がこの神経伝達物質の代謝に関連することが分かった。最終的に、モルヒネは UGT2B7 の報告されている標識基質である。在胎 15~27 週における胎児肝ミクロゾームが成人肝ミクロゾームの 10~20% の活性でモルヒネグルクロン酸抱合作用を示した。体重あるいは allometric モデルに従ってモルヒネクリアランスが換算されたかどうかによって、モルヒネグルクロン酸抱合が月齢の早い乳児に低下していて 6~30 カ月までに成人値に成熟することを臨床研究が示唆する。

表 4. ウリジン 5'-ニリン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT)の発達の側面

UGT enzyme	Age	Activity	Postulated probe substrates
1A1	Fetus	Very low	Bilirubin, ethinyloestradiol
	Neonate	Large increase	
	3-6 months	Adult levels achieved	
1A3	Fetus	30% adult activity	Estrone, norbuprenorphine
	Neonate	30% adult activity	
1A4	Neonate	Unknown	Androstenediol, imipramine, amitriptyline
1A6	Fetus	1-10% adult activity	Paracetamol (acetaminophen), naproxen, 1-naphthol, 2-naphthol
	Neonate	10% adult activity	
	6 months	50% adult activity	
1A9	Neonate	Unknown	Estrone, propofol
1A10	Neonate	Unknown	Mycophenolic acid
2B4	Neonate	Unknown	Hyodeoxycholic acid
2B7	Fetus	10-20% adult activity	Androsterone, codeine, naloxone, propranolol, lorazepam, nonsteroidal anti-inflammatories, epitestosterone
	>2 months	Adult levels	
2B15	Neonate	Unknown	Androgen steroids
2B17	Fetus	<10% adult activity	Androsterone, testosterone, dihydrotestosterone
	Neonate	10% adult activity	

5.5.2. 硫酸抱合

硫酸抱合は薬物と内因性物質の代謝と排泄でのもう一つの重要な第二相経路である。硫酸転移酵素は無機硫酸塩の抱合を触媒する細胞内可溶性タンパクのファミリーで、ヒドロキシル官能基を含む物質に 3'-phosphoadenosine-5'-sulfophosphate (PAPS) の供与体を抱合させる。それぞれの硫酸転移酵素が UGT 酵素のそれらと重複する異なった基質特異性を示す。異なった硫酸転移酵素の数は未知であるが、それらは大きくカテコール硫酸転移酵素とフェノール硫酸転移酵素に分類され、それぞれドーパミン (SULT1A3) と p-ニトロフェノール (SULT1A1) の硫酸抱合をする。カテコール硫酸抱合転移酵素がフェノール型と比較して胎児期早期に発達する。Rechard らは、SULT1A3 タンパクと活性が胎児期早期には有意に高値で、胎児期後期および新生児期にはかなり減少し、成人肝でその欠損を証明した。同様に、SULT1A1 活性とタンパクは乳児肝と比較

して胎児組織でより高値を示した。

一般に、胎児は有意に高い硫酸転移酵素活性を示すが、活性の程度は基質依存性である。一例として、リトドリンの胎児肝硫酸抱合が成人肝の約 1.5 倍の活性を示す。他方、胎児の 2-ナフトールの硫酸抱合は成人活性のほんの 3 分の 1 で、活性 (最高 2 オーダー以上の相違) において著しい変動を示した。胎児、乳児と成人肝細胞質での硫酸転移酵素は、ヒドロキシルアミンとヒドロキサム酸モデル化合物に対する活性の有意差を証明できず、このことはこれらの化合物に対する硫酸転移酵素の年齢に依存性発現の欠如を示唆している。デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合に関係している硫酸転移酵素は胎生 25 週で肝発現の低値を示すが、生後早期の成人値に達するまで胎生後期に急速に増加する。

UGT 酵素と同じように、in vitro と in vivo の臨床データの正確な解釈が個々の硫酸転移酵素と特定の指標基質の同定によりなされる。いずれにせよ、重要な肝硫酸

転移酵素活性が胎児と乳児で発現し、それは硫酸抱合が乳幼児に効率的な経路であることを示唆する。成人に広くグルクロン酸抱合される幾つかの薬物に対して、硫酸転移酵素と UGT 酵素が重複する基質特異性を示すので、硫酸抱合は胎児と乳児での主要な経路になっている。例えば、未熟児分娩の治療薬のリトドリン、 β_2 -アドレナリン受容体の作動薬が、成人の硫酸抱合とグルクロン酸抱合によるのと同じように両方で代謝される。乳児でのリトドリンの広範な硫酸抱合が、成人と比較してグルクロン酸抱合の低値にもかかわらず薬物の効率的な排泄をもたらす。従って、他の抱合経路 (UGT のような) が生後まで十分発達しないので、硫酸抱合が胎児と新生児でのホメオスタシスと解毒作用における重要な役割を演じている。

5.5.3. グルタチオン抱合

グルタチオン-S- 転移酵素 (GST) が多種多様な親電子的または活性化された脂溶性物質とアルキル化剤とのグルタチオン抱合に関連するタンパクファミリーを代表する。薬物を代謝するそれらの能力に加えて、アルキル化物質にグルタチオンを共有結合させるのでこれらの酵素は保護機能を提供する。最高5つの異なった複合の基質特異性を持っている GST のファミリーが存在する。少なくとも3つの遺伝子座 (GST1、GST2、GST3) が酵素のこのファミリーのミュー、アルファ、シータとパイクラスからなる。これらの酵素の組織特異性と時間依存性発現の複雑なパターンが観察されたが、肝は GST タンパクを最も多量に発現する。

胎児肝は成人と比較して GST 酵素発現はより制限された、異なるパターンを示す。GST3 活性値の低下とともに GST1 活性の緩やかな増加が胎児期に観察される。アルファとパイクラス両者の GST 酵素が在胎16と24週の間肝細胞で強く発現するが、アルファークラスの GST 酵素が乳児と成人肝で優位に占めている。6カ月まで、肝細胞性パイクラス GST 酵素は存在せず、毛細胆管の上皮細胞にのみ存在している。文献はミュークラス GST 発現についての矛盾する情報を報告している。Metaらが在胎30週までの胎児肝でミュークラス GST 発現を証明したが、Pacifci が検討した胎児肝での発現を確認できなかった。それに加え、シータクラス GST 酵素が成人肝では発現するが、胎児期では発現していなかった。

個々の GST 酵素が発達の独立した比率と変化をもって成熟する。発達での GST 酵素発現プロファイルにおける量的な、そして質的な差異が乳児の GST 基質物質代謝の効率に影響を与える。例えば、ミュークラス GST 酵素が優先的に benzo-[a]pyrene-4,5-oxide を抱合する。胎児肝のミュークラス GST 酵素欠損により、benzo-[a]pyrene-4,5-oxide に対する GST 活性は成人の半分になる。もう1つの研究で、クロロジニトロベンゼンに対する活性が類似しているにもかかわらずクロラムフェニコールに対して早期産児肝が胎児肝より60%活性が高いことを示した。これらのデータは、発達の異なった変化をする違った GST 酵素がこれらの2つの基質を代謝することを示唆する。同様に、胎児肝が成人肝より7倍低いスチレンオキシドのグ

ルタチオン抱合活性をもつ。それでも、**1-chloro-2,4-dinitrobenzene** に対して胎児と成人肝は類似の GST 酵素活性をもつ。興味深いことに、**Faulder** らが総 GST 活性に関して有意な発達上の変化を見出せなかった。

GST 酵素の発達上の発現に関するデータは不明確のままであるが、GST 酵素の発達変化が基質依存性で、乳児で比較的良好に発達していることを示唆している。個々の GST 酵素の発達上の発現における量的な、そして質的な差異の臨床の重要性は未知のままであるが、これらの差異は毒性と発癌性に関係している。

5.5.4. アセチル化

N-アセチル転移酵素 (NAT) は広く組織分布している。これらの酵素は NAT の基質へアセチル-C₆H₄-O-A のアセチル基を転移する。2つのヒトの遺伝子、**NAT1** と **NAT2**、が同定され、それぞれの酵素系が異なる基質特異性を持つ。**NAT1** と **NAT2** 遺伝子のいくつかの異なる対立形質が存在するが、**NAT2** だけが多型活性を持つ。**NAT2** 酵素の遺伝的多型は NAT 活性の報告されているように広範な個人間変動をもたらし、一般集団でアセチル化の代謝の遅い群と速い群はほぼ半々存在する。

肝 NAT 酵素の個体発生過程はほとんど注目されていない。胎児と乳児の **NAT1** と **NAT2** 成熟の比率における量的な相違を示唆する NAT 活性の基質依存性発達変化が報告されている。**NAT** 活性が第 1 半期間に発達し、在胎 9~12 週でさえ胎児肝は異なる NAT 酵素により特殊ないくつかの基質のアセチル化作用することができる。

しかしながら、**NAT** 酵素活性は成人と比較して胎児肝で有意に低値で、肝外臓器が胎児での **NAT** 基質の包括的な代謝に非常に寄与している。

いくつかの研究が乳幼児でのアセチル化作用の生後の成熟を検討した。一般に、正期産児のアセチル化能は限られていて、未熟児ではさらに限定される。**NAT2** 活性に関して、1歳未満の児が一般に遅いアセチル化代謝群である (83%)。遺伝的に速いアセチル化代謝群である多くの乳児は、基質に依存して、2~4歳 (48%の遅いアセチル化代謝群) までに速いアセチル化代謝群になるように、表現型分布での年齢依存性変化が起こる。

アセチル化表現型の成熟のその比率における基質依存性の差異は、異なる **NAT2** 酵素が関連していることを示唆する。そして、これらは分類されるであろう。 **NAT** 酵素の個体発生過程を解明するにはもっと多くの研究が必要であるが、一般に、乳幼児のアセチル化能力は不十分で、成人値になるのに少なくとも 1 年かかる。

5.6. 代謝産物プロフィールに対する発達の影響

多くの薬物が多数の経路で代謝される。抱合と **CYP** 酵素の個体発生の比率と変化の酵素特異的差異があり、物質代謝の異なる経路の相対的な寄与は、乳幼児の発達の間主要な代謝経路の変化を生じて、乳幼児期で変化する。これは幼児と成人間の異なる代謝産物プロフィール、薬理活性、あるいは毒性のある代謝産物がいつ生産されるかの重大な関係に導くかもしれない。テオフィリンの代謝はどのように酵素成熟の

比率と変化が代謝産物プロフィールの薬理学上の重要な変化に導くかの珍しい例を示す。

成人は、テオフィリンを 3 - メチルキサンチンと尿酸誘導体へ代謝されるが、N-脱メチル化経路 (CYP1A) が新生児期から本質的に未成熟のため正期産と未熟児はテオフィリンを主にカフェインに代謝し、また未変化体のままテオフィリンを尿に排泄する。新生児はカフェインの排泄が非常に悪い (早期産児では 3 6 ~ 1 4 4 時間の半減期である)、カフェインの重要な蓄積は、同時に起こる副作用を、考慮する必要がある。CYP1A2 の成熟に伴って、乳幼児のクリアランスが 4 から 5 カ月までに成人値に近づき、代謝産物のパターンも類似してくる。従って、代謝経路成熟の比率、変化と程度を考慮に入れないと乳幼児の薬物治療管理中に副作用を発症させる。

逆に、異なる代謝プロフィールにもかかわらず、異なる代謝経路が成人での排泄の主要な経路であるが、乳幼児でよく発達した代謝経路が効率的な薬物排泄を可能にする。例えば、乳幼児で非常に活性の高い硫酸転移酵素は、成人集団ではそれらで代謝される薬物の大多数はグルクロン酸抱合であるにもかかわらず、効率的に薬物を硫酸抱合により排泄する。パラセタモール (アセトアミノフェン) とリトドリンの両者は成人では主にグルクロン酸抱合で代謝されるが乳幼児では硫酸抱合でなされる。排泄全般にわたって年齢に関係した変化は観察されないが、代謝産物レベルで乳幼児と成人の間の量的な差異がある。特定の排泄経路の優位は乳幼児の発達の異なった段階において変化する。その排泄の主要な経路が不完

全に発達している薬物への乳幼児の暴露後におこる副作用の可能性は、乳幼児で効果的に薬物を排泄するための有効な経路であるが、その代わりに経路の効率に依存するであろう。

5.7. 肝代謝の発達上発現の個体間差

薬物動態学が遺伝と環境の影響により、かなり本質的な個体間と個体内の差異をしばしば生じさせる。個々のクリアランス経路の発達の比率と変化の個人間の差異は、主として乳幼児患者に観察される腎と肝の排泄経路における変化を大部分説明する。乳幼児でのフェニトイン薬物動態が優れた例を示す。出生時、フェニトインを代謝する正期産児の能力は成人の能力のたった 3 0 % である。血漿半減期は長く、半減期での著しい変化が生後 3 日に観察される。生後日齢が進むにつれて、血漿半減期と個人差の程度の両者が減少する。出生での CYP 酵素発現の範囲における差異が広範な個人間差の一因になるが、成人値への急速な成熟が半減期と関連する個人間差の量的な減少をもたらす。この差の重要性を理解することは、乳幼児の薬物排泄能を決める時に不可欠である。

薬物代謝酵素がある特定の薬物あるいは内因性化合物の暴露により誘導あるいは抑制を受ける。酵素誘導が成人と比較して乳幼児で比較的より大きい強さと速度で起こる。外因性化合物の子宮内あるいは生後の暴露後の酵素誘導と抑制が、さらに薬物代謝酵素の成熟の比率と変化の変動を増加させる。例えば、抗てんかん剤の子宮暴露は乳児でのアミノピリンの N-脱メチル化を高める。代謝酵素の誘導が乳幼児でのテオフィリン

薬物動態で観察される広範な患者の個人内変動を説明する。バビツール酸塩のような誘導物質が CYP2C 発達のパターンを変える。CYP2C 基質であるジアゼパムを投与された新生児は、同時にバビツール酸塩を投与された児（ 18 ± 1 時間）と比較してジアゼパム単独投与例（ 31 ± 2 時間）で半減期を延長させた。酵素誘導物質 / 抑制物質の前あるいは同時の暴露の可能性は乳幼児の薬物排泄能のどのような評価においても考慮する必要がある。

薬物代謝での遺伝的多型が、薬物動態で著しい個人格差をきたす、増強、減少し、あるいは変わらない酵素活性をもたらす。いくつかの第一相そして第二相酵素、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 を含めて、UGT と NAT が遺伝的多型を示す。

もしこれらの多型が代謝クリアランスを低下させ、薬物排泄を遅延させるなら、このような多型は乳幼児への薬物の慢性暴露による副作用の危険度を増加させるかもしれない。薬物代謝での遺伝的多型と酵素誘導あるいは抑制の可能性は乳幼児の排泄能の評価をより複雑にする。

5.8. 肝代謝酵素の発達発現の調節

種々の第一相と第二相酵素は成熟の比率と変化において著しい差異を示す。多くの場合、mRNA、タンパクと活性値の発達変化が個々の酵素と関連していない（表 1 と図 2）。個体発生過程での酵素発現を調節するメカニズムはほとんど不明のままであるが、多くの酵素での劇的な生後の発達は分娩という刺激がこれらの酵素の発現と活性化に主要な役割を果たしていることを示唆する。

これらの薬物代謝酵素の多くが内因性化合物の代謝と恒常性に寄与するので、CYP 酵素の調節パターンは体の正常な生化学的なプロセスの成熟に関連しているかもしれない。

CYPs と抱合酵素の発現は調節の翻訳後（すなわち基質に依存する安定化、リン酸化反応）、翻訳（すなわち mRNA の安定性）と転写（すなわち遺伝子発現の活性化あるいは抑制物質の除去）のレベルにおいておそらく制御されている。成人肝で、構成酵素発現の転写調節が考えられた。転写調節がまだ不完全にしか分かっていないが、いくつかのヒト CYP 酵素の 5'-フランキング領域が決定され、いくつかの一般に信じられている転写制御因子結合部であった。このようなサイトは肝核因子（HNF）、CAAT / エンハンサー結合タンパク、AP-1 と糖質コルチコイド受容体（GRE）シス作用性成分を含む。それ故、これらの酵素の成熟の間の転写調節はこのような転写因子の発達上の発現により、異なった転写因子が酵素発現をコントロールするために発達の種々の段階において優位になるかもしれない。

いくつかの研究が CYP2E1 の発達上の調節、エタノール代謝での CYP 酵素の重要性を検討している。胎生早期の肝（<在胎 18 週間）と後期の胎児は mRNA、タンパクあるいは活性の定量可能な値を示さなかった。CYP2E1 遺伝子の 5' 領域のメチル化ステータスにおける顕著な相違がこれらの研究に記載されている。そして、特定の 5' 残余のメチル化が胎児期の CYP2E1 転写の欠如を説明するかもしれないことを示唆している。

分娩の最初の数時間の内に、CYP2E1 タンパク質と活性レベルが劇的に上昇して、そして生後1週までに最大のレベルに達する。CYP2E1 タンパクの安定化は生後の第1週間に mRNA の同様な増加を伴わない、酵素タンパクと活性の急速で劇的な上昇を説明するかもしれない。生後1カ月から1歳まで、酵素タンパクと活性が CYP2E1 発現の転写活性を示す mRNA と一致して増加する。CYP2E1 転写の活性化が HNF-1 α によって一部 コントロールされ、CYP2E1 遺伝子のメチル化の減少と関連するかもしれない。さらに、乳幼児と成人の CYP2E1 が転写後調節性メカニズム(すなわち基質によって引き起こされたタンパク安定化)のために酵素誘導をきたすかもしれない。

CYP2E1 の成熟の調節が胎児と乳幼児で薬物代謝酵素の発達での成熟に関与する可能性が高く調節プロセスの複雑さを例示する。

6. 腎クリアランス

腎クリアランスは非常に多くの水溶性の薬物とそれらの代謝産物の排泄に貢献する。薬物代謝酵素と同じように、腎クリアランス機能は薬物排泄の効率に影響を与える成熟変化に依存している。糸球体濾過、尿細管分泌と尿細管再吸収プロセスが薬物の腎クリアランス (CL_R) を決定する (方程式 5) :

$$CL_R = CL(\text{糸球体濾過}) + CL(\text{尿細管分泌}) - CL(\text{尿細管再吸収})$$

そしてこれらのプロセスのそれぞれが独立したレートと発達のパターンを示す。糸球体濾過が糸球体血液供給から糸球体濾液へ遊離薬物の一方向拡散により、腎血流と循

環中の薬物の血漿タンパク結合率に依存している。尿細管での再吸収と分泌作用は能動的な輸送機構をともなう双方向性のプロセスであり、さらに尿細管の再吸収に関しては、受動的な輸送プロセスもある。

一般に、糸球体濾過で多くの薬物が腎排泄される。ただ限られた数の薬物だけが能動的な尿細管分泌あるいは再吸収される。出生時、腎の解剖学的そして機能的未熟性は糸球体と尿細管機能を限定させ、非能率的な薬物排泄と半減期の延長を来す。腎糸球体と尿細管機能の急速な発達が生後に起こり、腎の薬物排泄を著しく高める。生後の腎成熟がジゴキシンの腎クリアランスによって実証されている。糸球体濾過と能動的な尿細管分泌経路がそれぞれ未熟児、生後1週未満の正期産児、3カ月児と1.5歳児で報告された0.624、1.97、5.33そして8.67L/h/1.73m² (10.4、32.9、88.9そして144.44のml/min/1.73m²) のジゴキシンのクリアランスと平均腎クリアランスで示されている。

6.1. 腎の解剖学の発達

成長している腎臓は胎児と幼児の発達の間薬の除去を変える深遠な構造的な、そして機能的な変更を経験します。発生期の腎ネフロンは在胎8週に発達を始め、在胎36週までその数を増加し続ける。在胎34と36週の間ネフロンの糸球体の形態上の変化が胎児の糸球体機能の重要な成熟をもたらす。36週で、腎発生は完成し、新しいネフロンは作られない。尿細管成長が在胎36週から成人までもつばら腎容積の著しい増加の一因になる。在胎36週の前に、GFR の増加は主に糸球体数の増加に帰

せられる。ネフロン十分な機能を持っている在胎36週において、GFRは成人値のおよそ5%に過ぎず、腎血流量は減少している。GFRは胎児の発達の段階を反映し、在胎27週と43週の間生まれた新生児でのGFRと在胎の間に正の相関関係がある。従って、不完全な腎発生が未熟児で糸球体と尿管機能低下させるので、在胎が腎機能に顕著な影響を与える。

尿管発達が胎児と乳幼児の成熟を通じて成人まで継続する。成人と比較して、尿管機能が限定された尿管の大きさと量、未熟児ではさらに低下した状態であるために乳幼児において非常に低下している。同様に、不十分な尿管周囲血流、エネルギーを供給している生化学的なプロセスの未熟さ、尿濃縮能の低下とより低い尿pHがさらに乳幼児での尿管機能を妨げる。これらの経過のそれぞれが発達の独立した比率を来す。腎成熟が生後1歳までに完成するまで、尿管機能の発達は一般に、機能的な糸球体と尿管のアンバランスのために、GFRよりいっそう遅れる。

6.2. 腎の機能的な発達

一般に、腎の機能的な成熟は腎血流量、糸球体濾過率の改善と尿管と尿管のプロセスの成長と成熟と関係する。表5が腎機能パラメータの個体発生を要約する。それぞれの腎機能の評価が体重(1kg当り)あるいは体表面積(m^2 あるいは $1.73m^2$)に標準化するか、絶対値として示されている。従って、表5がいくつかの体の大きさの測定で調整された腎機能に関連する一貫性のなさのために腎機能評価を混乱させる。成長と成熟プロセスが、乳幼児発達期の腎

機能発達に影響を与える。データ標準化が測定されたパラメータを年齢と体の大きさに関係する差異を最小にするように考えられているが、乳幼児での不一致が体表面積と体重の変化の間に存在する。

表5で示された情報の検討で、腎機能の年齢で特定される成熟の明らかな記述を許す絶対的クリアランスが出生時一般に低い腎機能を示し、それは1歳以内に成人値に近づくような急激な発達をする。同様に、体表面積で標準化された腎機能が1歳までに成人値に急速に成熟する。他方、体重で標準化された腎機能が成人値への不規則な発達を示し、成熟傾向を余り示さない。表5で示された情報の評価と解釈の上で注意すべき点である。

6.2.1. 糸球体濾過値

腎の微小血管系の血管収縮と減少した腎血流量が正期産児と成人の間のGFRにおける主な差異の一因になる。分娩が腎血管の抵抗の劇的な減少と心拍出量と腎血流量の両者の増大を引き起こす(表5参照)。これらの循環上の変化と糸球体透過性と濾過面積の予想される増加は生後早期のGFRでの急激な上昇を導く。出生時、腎血流量は心拍出量のたった5~6%であり、1歳までに成人値(15~25%)に達する。さらに、有効腎血漿流量はp-アミノ馬尿酸塩(PAH)の低用量負荷で見積もられたクリアランスにより一般に求められている。表5が2歳以後に成人値に達する腎血漿流量の生後1年での急速な増加を示す。しかしながら、IAHクリアランスは生後の腎血

表5. In vivo での発達的な腎クリアランスの生理的決定要素の評価

Parameter	Probe	Fetus		Neonate			Infant			Children			Adult		Notes	References	
		<30wk	>30wk	<24h	1-7d	8-28d	1-3mo	3-12mo	1-5y	5-15y	20-50y						
Plasma flow	PAH					148.5	200.7	441	561	691	655	ml/min/1.73m ²	284,285				
						228	265	441	561	691	655	ml/min/1.73m ²	286				
GFR	Inulin	20	45	83		39	47	58	103	127	127	127	ml/min/1.73m ²	287			
						38.5	48	70.2	110	127	127	127	ml/min/1.73m ²	10			
						20	33	48	70.2	110	127	127	ml/min/1.73m ²	285,289			
	Creatinine	0.6-0.96	0.96-1.3			18.7	26.3	37.9					ml/min/1.73m ²	284			
						1.9	4.9	4.54					ml/min	265,279			
						23.7	30.4	60.1					ml/min/kg	270			
Clearance	Mannitol					20.8	46.6	12.5	17.7	26	60.1	ml/min/1.73m ²	290				
						12.5	17.7	26	60.1	291	ml/min/1.73m ²	291					
	Gentamicin					0.102	0.122	45	49.7	69.3	93.2	128	131	132	ml/min/1.73m ²	286	
						0.181	0.295	0.058	0.043	0.1	0.084	0.107	0.118	50	163	133	Lh (preterm)
	Vancomycin					0.058	0.043	0.1	0.084	0.107	0.118	50	163	133	Lh (full term)	293	
						0.062	0.108	0.1	0.084	0.107	0.118	50	163	133	Lh/kg (preterm)	294	
	Tubular secretion	PAH					1.2	0.79	0.60	1.05	1.53	73.7	73.7	79.8	mg/min/1.73m ²	295	
							0.60	1.05	1.53	73.7	73.7	79.8	mg/min/1.73m ²	285			
							83.5	132.5	38	21.4	51.3	50.8	66.1	76.1	mg/min/1.73m ²	286	

d = day; GFR = glomerular filtration rate; h = hour; mo = month; PAH = p-aminohippurate; wk = week; y = year.

漿流量を過小評価する。成人では、PAHは腎で全て排泄される腎血漿流量を決めるための効果的な指標である。生後3カ月では、PAHの腎排泄はたった60%であり、5カ月までに95%になる。腎血流量の増加と腎臓内の血流の再分配は、生後早期のGFRの急激な上昇を導く。正期産児での、イヌリンあるいはクレアチンクリアランスによって決定されたGFRは、一般的にたった10~15 ml/min/m² (2~4 ml/分) であるが、生後に急速に成熟する。1~2週までに、GFRは20~30 ml/min/m² (8~20 ml/分) で、6カ月までに成人値 (73 ml/min/m²あるいは127 ml/分; イヌリン) に近づく。その腎クリアランスがGFRによってなされる薬物では、糸球体濾過効率の急速な改善は腎薬物クリアランスの増加と重大な薬物の蓄積の危険度の減少を導く。

出生時、直接的な均衡が正期産児で在胎週数とGFRの間に存在する。さらに、GFRの増加は出生後の年齢よりむしろ修正月齢と関連する。これは、腎血管抵抗と血流の生後変化に加えて、出生直後の腎の解剖学的成熟度がGFRの発達に影響を与えることを示唆する。従って、平均して未熟児は非常に低いGFR値 (5~10 ml/min/m²あるいは0.7~2 ml/分) を示し、正期産児と比較してGFRのそれほど劇的でない増加が生後1から2週 (10~12 ml/min/m²あるいは2~4 ml/分) で生じるので、不完全な腎発生が生後発達のより遅い変化をもたらす。生後1週後に、GFRの増加が未熟児と正期産児で同じ比率で起こるが、生後5週でさえGFRの絶対値は早期

産児でより低値のままである。糸球体濾過効率の発達におけるこの機能的遅延は生後早期での未熟児の薬物排泄能の概算で最も考慮する点である。

表5は、利用可能なデータで、未熟児 (37週未満) と正期産児 (37週以上) でのGFR発達指標としてゲンタマイシン、クレアチニン、イヌリンとマンニトールクリアランスを示している。尿細管分泌はゲンタマイシン腎排泄のマイナーな経路で、ゲンタマイシンクリアランスはGFRとよく関連する。GFRの指標としてのクレアチンクリアランスは、クレアチニンが腎糸球体濾過と尿細管濾過両者によるので、いくぶん不正確であるかもしれない。以前より報告されているように、尿細管発達が糸球体濾過率に遅れ、この糸球体と尿細管のアンバランスは乳幼児クレアチンクリアランスに影響を与えている。同様に、乳幼児クレアチニン濃度は生後早期において母親のクレアチニン濃度を反映するかもしれない。それ故、高い初期の母親からのクレアチニン負荷によって生後早期の段階でGFRの過大評価をするかもしれない。しかしながら、最近の研究が、GFRの適切な基準としてクレアチンクリアランスを支持し、血清クレアチニン濃度とGFRの間に良い相互関係を見いだした。イヌリンは、しばしばGFRの指標として使用されるが、イヌリンクリアランスの信頼できる測定には24時間静脈内持続イヌリン点滴を必要とする。典型的に、GFRの指標としてのマンニトールクリアランスは一回のボラス静脈投与後に測定される。

6.2.2. 尿細管機能

尿細管の解剖学および機能的な未熟性が出生時存在する。一般に、尿細管の不完全な解剖学的発達、発達する乳幼児での受動的な再吸収と能動的な分泌作用の両者に影響する。尿細管の成長と量の増加、尿細管輸送システムの成熟と腎の分泌領域への血流の再分布が乳幼児の発達期における尿細管輸送機能の増加をおそらく説明するであろう。

尿細管成熟が完成するおよそ 1 歳まで糸球体尿細管のアンバランスが存在するので尿細管発達は GFR と比較して多少遅れる。薬物と内因性化合物が尿細管能動輸送システムの基質になる。しかしながら、限られた情報が尿細管上皮での薬物輸送体システムの発達について利用できる。機能上、腎はペニシリン系抗生物質、スルホンアミド、セファロスポリンとフェノールスルホフタレインのような有機弱酸の排泄能の低下を示す。

例えば、腎の主な有機陰イオン輸送システムのための基質である、PAH の高投与での尿細管分泌作用は出生時に成人値のたった 20~30%であり、7~8カ月までに成人値に近づく(表 5 参照)。これらの結果は、PAH 輸送経路の基質であるフロセミドの *in vivo* 排泄と一致した。すなわち未熟児と正期産児のフロセミドの半減期はそれぞれ 19.9 と 7.7 時間であり成人の 0.5 時間と比較して長い。尿細管輸送機能の変化の *in vivo* の報告以外に、文献はヒトの乳幼児での個別の腎輸送タンパクの個体発生と腎排泄能におけるそれらの影響に関する情報を欠いている。

主に腎によって排泄される薬物のために、未熟な腎クリアランス機能が一般に薬物の

非能率的な排泄と体でのそれらの長期の停滞時間(すなわちより長い半減期)を示すであろう。腎尿細管機能が薬物の排泄で重要であるとき、糸球体濾過の発達と尿細管機能の不均衡(すなわち糸球体尿細管アンバランス)はその薬物の腎クリアランスにおいて変化しやすく、複雑な効果を持っているかもしれない。例えば、低い GFR が尿細管再吸収能力のより大きい低下に影響されるので、投与された薬物に対する乳幼児腎クリアランス値が成人値を超えるかもしれない(方程式 5 参照)。ある物質への子宮内あるいは乳幼児への暴露の後に続く尿細管輸送システムの刺激は乳幼児腎機能の評価により複雑さを加える。輸送体発現の誘導が尿細管の輸送機能を増加させ、誘導されていない乳幼児と比較して糸球体尿細管アンバランスの効果を少なくするかもしれない。最終的に、乳幼児の尿 pH は成人値より一般により低値である。尿 pH が有機弱酸と塩基の再吸収に影響を与え、腎薬物排泄能における差異は尿 pH での差異によるかもしれない。

7. 薬物輸送体

文献は乳幼児に特定の薬物輸送体の個体発生過程に関する情報に欠ける。少数の研究が動物モデルで種々の輸送体の個体発生を報告し、読者にこれらの参考文献が示される。しかしながら、他の腎と肝のクリアランス機能と同じように、薬物輸送タンパクの個体発生過程における差異がヒトの乳幼児と動物モデルの間におそらく存在する。多剤耐性薬物輸送体は別として、ヒトの胎児と乳幼児での薬物輸送体の個体発生過程に関する研究は見いだされなかった。

輸送体の多剤耐性ファミリーは2つの遺伝子、MDR1 と MDR3 によってコード化される。MDR1 遺伝子は、広範囲の両親媒性疎水性化合物を輸送するエネルギー依存性排出ポンプであるP糖タンパクをコード化する。成人組織で、P-糖タンパクが排出の機能を持っている臓器（結腸、腎、肝、副腎、胎盤）の上皮と血液-組織障壁サイト（血液、辜丸）で発現される。P-糖タンパクの発現パターンは薬物や内因性化合物の輸送におけるこのタンパクの役割と障壁機能や臓器特異性薬物の感受性に対する役割を示唆する。

少数の研究が胎児におけるP-糖タンパク質の個体発現を検討した。P-糖タンパク発現が7週の胎児で検出され、成人と胎児の間の組織分配における差異が観察された。P糖タンパク mRNA とタンパクが、在胎11~14週までに肝胆道系と腎尿細管で、在胎28週で胃や消化管で、在胎13週までに副腎で、そして在胎28週で脳に検出された。興味深いことに、Schumacher と Mollgard は発達の8週に脳微小血管の内皮でP-糖タンパク発現を証明した。乳幼児発達におけるこの輸送体の発現は、さらなる研究が必要である。

8. 未熟児

この概説で示された情報の大部分が正常産児に関連している。未熟児（在胎37週未満）は正常産児と比較して著しく異なった薬物動態の特徴を示す。一般に、不完全な胎児発達は、さらに排泄と新生児の他の生化学的そして生理学的プロセスの臓器の解剖学的そして機能的な未熟さを悪化させる。これはさらに未熟児の薬物排泄能を低下さ

せるであろう。分娩が多く、薬物代謝酵素の発達を引き起こすが、他の生化学的そして生理学的プロセスの未熟さが未熟児に代謝酵素成熟の比率と代謝クリアランスを妨げるかもしれない。不完全な腎発生と腎機能が正常産児と比較して未熟児の薬物腎排泄を低下させるであろう。最終的に、未熟児は血液脳関門の未発達、消化管と薬物より低い血漿タンパク結合、乳幼児での薬物暴露の程度に影響を与えるすべてのプロセスの未発達のような追加の関心を提供する。

9. 薬力学

小児科の患者の薬物治療評価における暗示的な仮定は乳幼児と成人が薬物濃度と反応の間で同等の関係を示すということである。ほとんど薬力学研究はこの仮定を実証するために乳幼児で行なわれなかった。受容体濃度、本質的な活性と薬物に対する親和性における年齢特異的な差異が、異なる濃度-反応関係をもたらすかもしれないが、薬物受容体親和性と密度に関する大きい薬物動態と薬力学の差異が報告されている。ただ年齢関連の薬力学の差異がしばしば小児の薬物研究における年齢関連の薬物動態の差異から区別されることができないという一部の理由で、乳幼児での薬物動態と薬力学との関係は文献でほとんど検討がなされていない。クリアランスの機能と発達の成熟の十分な理解が、臨床に関連する薬力学の差異を決める助けとなるであろう。

10. クリアランス機能の発達変化の関連

一般に、発達する乳幼児での全身クリアランス機能は非能率的である。薬物排泄は延長し、血漿半減期が伸び、そして潜在的な

慢性の薬物暴露による蓄積がある。薬物排泄が乳幼児で危険にさらされる程度は、その排泄、この経路の相対的な成熟と排泄の代替の十分に発達した経路の有効性への特異的経路の寄与に依存する。クリアランス機能の未熟さが薬物有害反応の可能性を高める飽和された排泄と非線形、用量依存性の薬物動態に導くかもしれない。古典的な例はクロラムフェニコールのグルクロン酸抱合の乳幼児の減少した能力のために広く引用された「グレーベビー」症候群である。同様に、代謝産物プロフィールが発達とともに変化し、この特質を認識しないと副作用を発症させるかもしれない。N-脱メチルテオフィリン、3-メチルキサンチンへの低下は、新生児においてメチル化された代謝産物、カフェインの生成を増加させる。新生児はカフェイン排泄能力が低く、この代謝産物は有毒な濃度になるかもしれない。ほとんど薬物動態の情報が利用できない時、全身クリアランス機能の発達上側面への注意深い熟慮は発達する乳幼児の薬物投与計画に対して安全で、効果的設定に重要である。さらに、クリアランス経路の成熟での広範な個人間変動、乳幼児での薬力薬理学の限定された理解と薬物副作用の可能性は、一般的な成長と発達に小児患者の薬物治療の管理に必要な要素として慎重で勤勉な治療の結果分析を行わなければならない。全身クリアランス機能の個体発生過程の薬物動態と臨床の結果のいっそう明確な解釈を得るための継続的でいっそう集約的な努力が、乳幼児への薬物使用のためにいっそう有効なガイドラインと特異的な勧告を確立する助けとなるであろう。

小児循環器用薬剤の臨床応用の拡大にむけた、安全性有用性の情報収集と評価
—塩酸 Sildenafil (Viagra) の小児期および若年期肺動脈性
肺高血圧に対する有用性と安全性に関する調査研究—

分担研究者 佐地 勉 東邦大学医学部第一小児科教授

研究要旨 大西班研究では、小児循環器領域においてこの2年間に IVIG 単回大量療法（川崎病）、と PGE1-CD（動脈管開存）の適応が得られた。また現在シナジス（心疾患）、アスピリン（川崎病）、が審査中であり、今後も、IVIG（心筋炎）、タンボコール（不整脈）、レニベース（心不全）、ボセンタン（成人で審査中）、シルデナフィル（肺高血圧 PH、成人 ED で承認）の小児期への適応を考慮し研究中である。

今回臨床上のニーズが高く、他に有効な治療薬が少ない肺動脈性肺高血圧（PH）における治験薬の一つとして、成人において勃起不全 ED に適応がある PDE 5 阻害薬の PH における使用調査研究を行った。尚米国では 2004,10,27 American College of Chest Physician の Annual Meeting で 278 例の成人例 PH への報告があり、その後 FDA に申請され、本年夏から秋には承認される可能性があるとされている。

研究協力者

中川 雅生（日本小児循環器学会 薬事
委員長）
（滋賀医科大学小児科）

静注用 PGI2 持続静注療法は投与経路と在宅管理の煩雑さもある。クエン酸 Sildenafil は PGI2 の無効例や、静脈内カテーテル留置困難な新生児、乳幼児の PH 治療には欠かせない製剤であり、早期の承認が期待される。

A. 研究の目的

近年、成人領域において勃起不全 (ED) 改善薬として承認されているクエン酸 Sildenafil (Viagra) が本来は肺血管に効果を示す phosphodiesterase-5 (PDE5) の選択的阻害薬であることから、肺動脈性肺高血圧 (PH) 患者に投与され著しい効果を挙げている。クエン酸 Sildenafil も心筋虚血誘発、血圧低下作用等の心血管系への副作用が懸念され慎重投与が叫ばれているが PH にも極めて有用な薬剤である。

必要性：現況では、PH に対して静注用 PGI2 以外には長期的に有効な薬剤はないが、しかし

B. 方法

- ① 既に使用されている学会、研究会での報告例の情報収集と、Pfeizer 製薬の協力による海外での使用調査、安全性調査、副作用報告の収集と研究データの作成
- ② Check List の刷新
- ③ 全国調査

C. 期待される成果

全国の小児期若年期肺高血圧の治療施設の医師に参加して頂き、各々の患者への有効性、安全性を中心とした情報を収集し、臨床薬理学的な情報を検討する。これは現在小児循環

器学会学術委員会でアンケート用紙を作成中である。これにより内科的治療に反応不良の症例への投与の補助的役割を果たす事が可能である。

D. 計画、方法等

全国の小児病院、循環器専門病院、大学附属病院、の小児循環器を専門とする医師20名によるネットワーク(NW)を形成し、情報を on time で交換する機構を作成する。

E. 中間結果

B-①の調査の結果は、Check List 内で訂正、加筆した。これまでに文献検索上、4つの施設（長崎大学、東京女子医科大学医、東邦大学、久留米大学、日本赤十字医療センター）で、30 を越える使用症例が調査された。これらの施設を中心に今後更にネットワークを拡充し、有効性、安全性、問題点の把握、情報収集を徹底し、臨床応用にむけたデータ解析を推進する予定である。

以下に文献的に得られた情報に基づいた研究成績を記載する。