

中止後の対応

対応内容

()	出現症状が試験薬の作用である可能性も念頭におき、適切な治療法を選択する。
()	家族に試験薬の投与を中止したことを説明する。

中止症例であって、中止以後の診療が本試験の制約を受けなくなって以後も、所定の検査、症例調査表の作成、フォローアップなど、すべて本試験の研究対象として継続する。「中止とは本試験の試験薬を投与することを中止するのみであり、本試験の調査対象としては継続される」。

退院時評価

脳室内出血

脳室内出血	なし	・	あり
-------	----	---	----

出血ありの場合最終 Grade 及びその Grade に達した時期

右	I	II	III	IV	月日		時刻	
左	I	II	III	IV	月日		時刻	

動脈管開存症

動脈管開存症	なし	・	あり
--------	----	---	----

動脈管開存症“あり”のとき 初発日令 () 治癒日令 ()

治療 (重複回答可)

観察のみ・水分制限・プロスタグランジン合成阻害剤投与・Ligation

壊死性腸炎

壊死性腸炎	なし	・	あり
-------	----	---	----

壊死性腸炎“あり”のとき

初発日令	
症状（重複回答可）	腹部膨満・血便・腸壁内気体・腸穿孔
治療（重複回答可）	絶食・ドレーン留置・開腹手術

消化管穿孔

消化管穿孔	なし	・	あり
-------	----	---	----

消化管穿孔“あり”のとき

初発日令	
治療（重複回答可）	絶食・ドレーン留置・開腹手術

脳室周囲白質軟化症

脳室周囲白質軟化症	なし	・	あり
-----------	----	---	----

脳室周囲白質軟化症“あり”のとき、その退院時所見

1. 痙攣	なし	・	あり
2. まひ	なし	・	あり
3. 脳室拡大	なし	・	あり
その他の神経学的問題（状態を記載のこと）			

入院中の死亡

死亡日令	
------	--

死因*	
死亡とドキサプラムあるいはアミノフィリンとの因果関係	関連なし 関連ある可能性小 関連ある可能性中 関連ある可能性大 明らかに関連あり
判断した理由	

説明書

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業
低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィリンの安全性・有効性
に関するランダム化比較試験

低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィ リンの安全性・有効性に関するランダム化比較試験

に参加のお願い

この文書は、国の研究費（厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業）で実施
しています「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィリンの安
全性・有効性に関するランダム化比較試験」について説明しております。この研究では該
当する赤ちゃんで保護者のご同意がある方に、ドキサプラムあるいはアミノフィリンとい
う薬を投与することを計画しています。なぜこういう研究が必要なのか、赤ちゃんにはど
ういう効果があるのか、副作用はどうかなど、以下の説明をお読みいただき、医師の説明
を聞かれ、十分納得いただければ同意書に署名（又は記名・捺印）をお願いいたします。
なお、もしご同意いただかず、この研究にご参加いただけない場合でも、赤ちゃんには当
科で行っている最善の治療をさせていただきますので、何ら赤ちゃんに不利益になること
はありません。

低出生体重児の無呼吸発作について

予定日より早く生まれた赤ちゃんは、呼吸をするように命令する脳の呼吸中枢などの
働きが、成熟児に比べて未熟なため、呼吸を長い時間止めてしまう発作（「未熟児無呼吸発
作」といいます）が起きることがあります。「未熟児無呼吸発作」は出生直後から生後 1 週間
以内に始まり、赤ちゃんの出生予定日の約 1 ヶ月前（受胎後週数 36 週）頃まで続く病気で
す。「未熟児無呼吸発作」が起ると肺での酸素と炭酸ガスの交換が十分でなくなるため、
赤ちゃんが低酸素状態に陥り、発達途上にある脳に障害をもたらしたり、頭蓋内出血の引
き金になったり、あるいは諸臓器の機能を損ない、死亡の原因となったり、将来的に脳性
まひを引き起こすなどの恐れがあります。脳の呼吸中枢などの機能が成熟するにつれて自

然に治っていきますが、それまでの間、赤ちゃんに後遺症を残さないために有効でかつ安全に治療してあげることが赤ちゃんにとっても大切であると私たちは考えています。

この「未熟児無呼吸発作」にはいろいろな治療法があります。まずは、原因の除去、体温の調節、低濃度酸素投与や物理的刺激療法などを行います。これで十分にコントロールできない場合には薬物療法が、さらには持続陽圧呼吸（CPAP）法や機械的人工換気療法などが行なわれます。しかし、これらの治療法には一長一短があり、中でも人工換気療法は長くなると人工呼吸器により肺を損傷し慢性肺疾患という、長期間の酸素投与や人工呼吸が必要になる病気を引き起こしたり、感染、喉頭・気管の狭窄など予後を大きく左右する合併症が起こしたりすることがあります。

そこで、人工換気療法をなるべく避けるために、より赤ちゃんに負担が少ない治療法として、呼吸中枢などを刺激する作用を持った薬が投与されます。これにはアミノフィリン、テオフィリンやカフェインなどのキサンチン製剤や、ドキサプラムという薬があります。

キサンチン製剤は、これまで国内外で「未熟児無呼吸発作」の治療に早い時期から、多くの赤ちゃんに用いられており、その有効性や薬物動態についてもよく研究されています。しかし、これらを使っても十分に効かない例が30～40%あることも経験的にわかっています。また、この薬が脳の低酸素性障害を助長する恐れがあることが指摘されているなどの問題点もあります。

キサンチン製剤以外の薬として用いられているのがドキサプラムです。ドキサプラムは、日本では1976年に、麻酔後の呼吸抑制ならびに覚醒遅延、中枢神経系抑制剤による中毒および遷延性無呼吸の鑑別診断に対する効能・効果を取得し発売認可されたお薬です。「未熟児無呼吸発作」に対しては欧米では約20年前から投与報告があり、安全域が広く、副作用も少なく、有効性が高いとされていました。しかし、わが国での追試では嘔気・嘔吐などの消化器症状がしばしばみられることや、多発性胃穿孔や壊死性腸炎など重い副作用の報告があったため、1995年に製薬会社が、新生児・未熟児に対しては禁忌とドラッグインフォメーションを自主改訂しました。しかし、これと前後して薬物動態に関する研究が進み、従来の1/10程度の低い用量の投与で「未熟児無呼吸発作」に有効で、しかも副作用もごく軽いものがわずかにみられるのみであることが分かり、その後もわが国の主な新生児医療施設の約60%が必要不可欠な薬剤として使用し続けていることが全国調査で分かっています。そこで、日本未熟児新生児学会薬事委員会はドキサプラムの有効でかつ安全な使用法を検討し、1998年には「未熟児無呼吸発作」に対するドキサプラムの投与指針が発表されています。しかし、薬事法上は依然として新生児・未熟児には禁忌（投与してはいけない薬物）となっています。

そこで低出生体重児の無呼吸発作に対して安全で、有効な薬剤であると私たちが考え、投与指針に従って使用するドキサプラムが、有効にかつ安全に使えることを、広く使われているキサンチン製剤と比較検証する試験を計画しました。ドキサプラムの安全性や有効性を科学的・倫理的に裏づけし、法的にも「未熟児無呼吸発作」の治療薬として認めてもら

おうと計画しています。

この研究には日本の第一線の新生児医療機関が 施設参加しています。

実際には赤ちゃんにどういうことをするのですか？

同意をいただければ、研究事務局に登録して赤ちゃんに投与する試験薬の指定を受けます。試験薬は、ドキサプラムあるいはキサンチン製剤であるアミノフィリンのどちらかです。どちらもすでに国内においてその製造および販売が承認されている薬で、薬剤の安全性は保証されています。赤ちゃんにどちらの薬が投与されるかの確率はそれぞれ 50%で、どちらになるかは第三者によって決められ、私たちにも判りません。これはランダム化法といって、臨床研究の方法として世界的に基準とされている方法です。

(薬の投与)

無呼吸発作と診断され、薬物の投与が必要と判断された場合にはドキサプラム（商品名ドプラム）あるいはアミノフィリン（商品名アプニション）が投与されることになります。

・ドキサプラムが投与されることになった赤ちゃんは、まず、ドキサプラム 1.5mg/kg を 1 時間かけて静脈内に投与（負荷投与）します。そのあと 0.2mg/kg/時間の速度で投与します（維持投与）。効果が十分でない場合には 0.5mg/kg/hr までの間で、徐々に増量することがあります。

・アミノフィリンが投与されることになった赤ちゃんは、5 mg/kg を 1 時間かけて静脈内に投与（負荷投与）します。そのあと 12 時間ごとに 2.5mg/kg を 1 日 2 回にわけて静脈内に投与（維持投与）します。

赤ちゃんの体に薬がどれだけ入っているかを確認するために、どちらの場合も血液中の投与薬剤の濃度を負荷投与後 24 時間の時点で測定することとしています。

(効果の判定)

薬が効いているかどうかの判断は、薬を投与する前 8 時間の無呼吸発作の頻度と投与後 16～24 時間、40～48 時間、64～72 時間、88～96 時間、160～168 時間の無呼吸発作の頻度を比較することによって判定されます。薬を投与していても無呼吸発作が増悪した場合には人工呼吸療法など、必要で最善の治療を行います。

赤ちゃんには研究に参加されなくても赤ちゃんの診療に必要な程度の通常行う検査は行います。小さな赤ちゃんですので、時にはこの試験と関係なくとも他の病気が発症することがあります。その場合主治医の判断でこの試験を中止する場合があります。それからは通常の診療をします。予期できないあらゆる事態に際して、赤ちゃんの治療を最優先して判断し決定します。中止となった場合でも、予定されていた検査は続きます。

赤ちゃんが退院された後、病院で決めている普通の外来フォローアップ計画に組み込んで、1歳半と3歳で赤ちゃんの検診をさせていただきます。ご協力をよろしくお願いいたします。

もう一度まとめますと

同意された場合：

低出生体重児の無呼吸発作と診断されて、ドキサプラムが赤ちゃんに投与される確率は50%で、アミノフィリンが投与される場合が50%です。今までの研究結果から推定すると、どちらのお薬も同じように無呼吸発作に対して有効で安全に使用できるのではないかと考えています。また、決まった検査事項の実施に御協力いただきます。診療結果の一部を研究班に報告いたします。

同意されない場合：

従来から当科で行っている最善の治療を行います。その場合でも検査などはすべて当科に入院されている他の同じような体重の赤ちゃんと同じです。

(研究への参加、拒否および撤回の自由)

赤ちゃんをこの研究へ参加させるかどうかは保護者の自由意志による判断で決めます。参加に同意された後であっても、いつでも辞退することができます。研究への参加を拒否したり同意を撤回したりした場合でも、赤ちゃんが不利な取り扱いを受けることがないことを保証します。またその後も継続して医師による最善の治療が受けられます。

(研究に必要なお子さんの診療情報を研究班事務局に提供させていただきます)

研究に参加いただいた場合、お子さんの診療記録など研究に必要な診療情報を、研究結果の解析を目的として研究班事務局に提供させていただきます。この情報には個人を特定する内容は含んでいません。また研究結果は個人を特定するような形で発表することはありません。

(疑問などの相談は?)

この研究について疑問な点や不明な点があった場合、いつでも主治医にご相談ください。

以上の説明をお読みいただき、医師の説明を聞かれ、十分納得のうえで研究にご協力いただける場合は、同意書に署名(又は記名・捺印)下さい。

説明日 平成 年 月 日
説明者 _____ 病院 _____ 科 医師 _____
同席者 _____

同意書

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業

低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィリンの安全性・有効性に関するランダム化比較試験

同 意 書

病院

科 殿

私は“低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムおよびアミノフィリンの安全性・有効性に関するランダム化比較試験”について、その目的、必要性、方法、予想される効果および副作用について十分な説明を受け、その内容を理解しました。さらにいつでも中止の申し出ができることも確認しましたので、子どもに代わり自らの自由意志により子どもを試験に参加させることに同意します。またそれに伴い、必要最低限の検査をうけること、ならびに診療記録など研究に必要な診療情報を、研究者に提供することについても同意します。

平成 年 月 日

子ども(母)の氏名: _____ (分娩年月日 年 月 日)

(まだ名前が付いていない時は、お母さんの氏名と分娩年月日)

保護者署名: _____

「続柄: 父、 母、 その他 ()」

厚生労働科学研究費補助金研究報告書（小児疾患臨床研究事業）
分担研究報告書

ドキサプラムの薬物動態に関する研究

分担研究者 入江 徹美 熊本大学大学院医学薬学研究部 教授

研究要旨 従来の報告に比べ1/10程度の低投与量で未熟児無呼吸発作治療を行い、投与量と血清中濃度の関係、および未熟児無呼吸発作に対する有効血清中濃度、さらに、その体内薬物動態を解析した。従来の報告より低濃度での未熟児無呼吸発作に対する有効性が示唆された。定常状態におけるケトドキサプラムとドキサプラムの血中濃度比（K/D比）は患児間でばらつきが大きかった。ドキサプラムの薬物動態パラメータ（CL、Vd、ke、T1/2）は従来の報告と同様にばらつきが大きかったが、受胎後週数、採血時体重はクリアランスに影響を及ぼすことが示唆された。低酸素血症動物モデルを用い、アミノフィリンおよびドキサプラムの中枢神経障害の可能性について血清生化学的および病理組織学的観点から比較検討したところ、アミノフィリン投与により中枢性の細胞障害が引き起こされる可能性が示唆された。

A. 研究目的

低出生体重児におけるドキサプラムの体内動態を明らかにすることである。さらに未熟児無呼吸発作によって惹き起こされる低酸素血症状態におけるアミノフィリンおよびドキサプラムの中枢神経系に及ぼす影響を検討するため、低酸素血症動物モデルを用いて、アミノフィリンおよびドキサプラムの中枢への影響を、血清生化学パラメータの変化や、中枢神経、特に記憶や情動を司り、低酸素による傷害を受けやすい海馬の形態学的変化の観点から比較検討した

B. 研究方法

2001年から2005年までに国内11施設においてドキサプラムが投与され、採血が行われた低出生体重児75名の血中濃度を測定し、その体内動態を解析した。

麻酔下の雄性Hartleyモルモットを気管内挿管後、換気量を調節し、動脈血酸素分圧を40 - 60 mm Hgに維持した低酸素血症モデルを作成した。薬剤は鎖骨下静脈より、アミノフィリン（5, 10, 20 mg/kg, 1.0 mL/kg）（ネオフィリン[®]注, エーザイ）、塩酸ドキサプラム（5, 10, 20 mg/kg, 1.0 mL/kg）（ドプラム[®]注, キッセイ）または生理食塩水（1.0 mL/kg）を投与した。鎖骨下動脈から採血後、血清生化学パラメータを測定した。また、両薬剤投与による脳組織の病理組織学的変化について検討を加えた。

C. 研究結果

ドキサプラムは、低用量（0.2~1.0 mg/kg/hr）かつ

低血清中濃度（0.217-2.006 mg/L）で未熟児無呼吸発作に対して有効であった。今回の検討では、従来報告されているドキサプラムの有効血漿中濃度域（0.5~5.0 mg/L）よりも低濃度での有効性が確認された。中毒域の指標として血清中のドキサプラムとその活性代謝物であるケトドキサプラムの合計濃度を検討したが、従来の報告で中毒域とされている4または9 mg/Lを越えるものはなかった。ドキサプラムによる消化器系の副作用は認められなかった。ドキサプラムとケトドキサプラムの血清中濃度比（K/D比）は患児間でばらつきが大きかった。また、生後1ヶ月以内ではK/D比が高値を示す傾向が見られた。ドキサプラム群、テオフィリン併用群間で薬物動態パラメータの値に差は認められなかった。ドキサプラムのクリアランス・血清中濃度は、従来の報告と同様に患児間のばらつきが大きかった。また、クリアランスと受胎後週数および採血時体重との間には相関関係が認められた。さらに、児の腎機能の指標である尿素窒素、血清クレアチニン値はクリアランス変動に影響している可能性が示唆された。

モルモットを用い低酸素血症下、生理食塩水投与群（対照群）、アミノフィリン投与群、ドキサプラム投与群において総クレアチンキナーゼ値や他の血清生化学パラメータに差は認められなかったが、脳由来クレアチンキナーゼ値のみがアミノフィリン投与群で有意に上昇した。また、脳組織の病理組織学的検討から、アミノフィリン投与群で海馬神経細胞数の有意な減少ならびにニッスル顆粒の減少傾向が認められた。

このことから、アミノフィリン投与により中枢性の細胞障害が引き起こされる可能性が示唆された。

D. 考察

今回の検討では、ドキサプラムの投与により無呼吸発作がほぼ消失した有効血清中濃度は0.217-2.006 mg/Lで、その時の投与量は1.0 mg/kg/hr以下であったことから、従来の報告と比較し1/10程度の低用量・低濃度での未熟児無呼吸発作に対する有効性が示唆された。さらに、90%の児が0.5 mg/kg/hr以下の投与量で有効であったことより、ドキサプラム投与のみで無呼吸発作を治療する場合は、0.5 mg/kg/hrをドキサプラム投与量のカットオフ値とすることが望ましいと考えられる。臨床現場では、ドキサプラムが無効の児に対しては、持続陽圧呼吸や機械的人工換気などの呼吸管理やメチルキサンチン類の併用が行われている。今後は、これらの治療への移行を判断する基準となる投与量を設定する上で、本研究は有益な指針を与えるものと考えられる。ドキサプラムには、過敏症、糖代謝異常、肝壊死、および腹部膨満、胃残渣増加、嘔吐等の消化器系や、頻脈、血圧上昇、房室ブロック等の循環器系の副作用の報告がある。ドキサプラムとその活性代謝物であるケトドキサプラムの総血漿中濃度は、しばしばドキサプラムの副作用発現の危険を伴う血中濃度の指標として用いられており、Barbéらはドキサプラムとケトドキサプラムの総血漿中濃度が9 mg/L以上の児で重篤な副作用が発現することを報告している。今回の検討においては、ドキサプラムとケトドキサプラムの総血清中濃度が9 mg/L以上になった症例はなく、また、ドキサプラム群についてはすべての児において副作用と考えられる症状も確認されなかった。従って、本試験で実施された低用量・低濃度ドキサプラム療法は安全性が高いものと考えられる。しかし、MaillardらはQT延長の副作用を認めた児におけるドキサプラムとケトドキサプラムの総血漿中濃度は、1.5-4 mg/Lという治療域内でも観察されたことを報告している。このことから、この点においては、今後さらに検討を要する。定常状態におけるケトドキサプラムとドキサプラムの血清中濃度比であるK/D比は生後1ヶ月未満でばらつきが大きくなる傾向が認められ、特に生後数日間では高値を示す児がいた。Huonらは生後数日間においてはケトドキサプラムの血漿中濃度が高値を示す児がいることを報告している。これらは、未熟児・新生児の代謝が未

発達であることとの関連性を示唆している。さらに、生後数日間は、ケトドキサプラムを代謝する酵素が未発達である可能性も考えられる。また、新生児においては成人では検出されないドキサプラム代謝物が尿中に見られることが報告されており、新生児におけるドキサプラムの代謝は、代謝能だけでなく質的にも成人と異なっている可能性も考えられる。未熟児・新生児におけるドキサプラムの代謝経路、及び未だ解明されていないドキサプラムからケトドキサプラムへの代謝酵素について今後研究していく必要がある。

本研究で得られたドキサプラムの薬物動態パラメータは、Beaudryらの新生児の報告とほぼ一致した。クリアランスは健常成人値とほぼ同等であったが、半減期は健常成人の約2倍であった。成人と新生児における薬物動態の違いは、肝での薬物代謝が未発達であるだけでなく、糸球体ろ過速度が遅いことも影響しているものと思われる。このことは、ドキサプラムのクリアランスが、児の受胎後週数と採血時体重、さらに腎機能の指標である尿素窒素および血清クレアチニンに大きく影響されることから支持される。Jamaliらは、ドキサプラムの動態パラメータと血清クレアチニン値には相関関係が見られないことを報告しており、これは今回の結果と異なる。一般的に新生児の血清クレアチニン値は生後まもなく劇的かつ一過性に上昇すること、また血清クレアチニン値には生後日齢のみならず人工換気の有無などが影響することが知られており、新生児の血清クレアチニン値は様々な要因で著しく変動する。Jamaliらの報告では血清クレアチニン値は0.29-1.14 mg/dL (range) と値が狭い範囲に分布していたのに対し、今回の我々の検討では0.2-3.3 mg/dL (range) と比較的広範囲に分布しており、この血清クレアチニン値の分布の違いが結果に影響している可能性がある。また、我々の研究においては、成長に伴いクリアランスが変動する児が認められた。受胎後週数が小さい児では、腎機能指標の変化に相関したクリアランスの変動が認められた。しかし、受胎後週数の大きい児では腎機能指標の増減の幅が小さく、日齢に伴い腎機能指標値が減少するにつれ、クリアランスも減少する傾向が認められた。このことにより受胎後週数の大きな児では腎機能以外の因子が影響している可能性が示唆された。しかし、今回の検討からはクリアランス増減の変換時期およびその諸因子を明確にすることは出来なかった。腎機能のドキサプラム消失に及ぼす影響に関しては、今後さらに

詳細な検討が必要と思われる。

一方、対象児をドキサプラム群とテオフィリン併用群に分けて検討を行った場合、Tay-Uybocora、Jamaliらの報告と同様に薬物動態パラメータは両群間で差は認められなかった。このことより、ドキサプラムとテオフィリンには薬物動態学的相互作用は認められないことが再確認された。今回は、テオフィリン併用時のドキサプラムの安全性及び有効性といった薬力学的相互作用は検討していない。テオフィリンは、ドキサプラムに比べ半減期が長く長時間血中に残存することや、代謝物であるカフェインも無呼吸発作に対する薬理作用を有することから、今後これら併用群に関する更なる検討を要する。

未熟児無呼吸発作治療の第二選択薬として適応外使用されているドキサプラムは、第一選択薬アミノフィリンと比較して、無呼吸発作の抑制効果にはこれまで臨床上有意な差はないと報告されてきた。しかしながら、本研究で得られた結果より、患児の長期予後に影響を与える可能性のある中枢神経系に対する安全性を考慮すると、両薬剤の優先的選択について再考する必要があると考えられる。

E. 結論

コクランライブラリーで報告されているメタアナリシスでは、未熟児無呼吸発作に対するドキサプラムとテオフィリンの短期有効性には差が無いことが立証されている。しかし、メチルキササンチン製剤はアデノシン拮抗作用を有し、組織の低酸素性障害を助長することから、児のその後の発育などの長期予後に影響しうる中枢障害を引き起こす懸念がある。一方、ドキサプラムにおいても成長後に発達障害が認められたという報告がある。この2つの薬剤の安全性並びに有用性を調査するうえで、両薬物の長期的に見た安全性・有効性を明らかにすることは急務であり、未熟児無呼吸発作の薬物療法における解決すべき問題点は多い。

今回の結果より、ドキサプラムは低用量で未熟児無呼吸発作治療に安全に使用でき、有効血清中濃度域は従来の報告と比べ低濃度であることが示唆された。しかし、低投与量でも血清中濃度が高値を示す児がいることや、児個々での治療期間中の動態パラメータの変動要因を明らかにすることは出来なかった、従って、今後も引き続きデータを集積して母集団薬物動態解析を行い、パラメータの予測性を向上させる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Fukuda, E. Yukawa, G. Kondo, T. Maeda, T. Shin-o, Y. Kondo, T. Imamura, M. Irikura, and T. Irie, Population pharmacokinetics of theophylline in very premature Japanese infants with a pnoea, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **30**, 591-596 (2005).

2. 学会発表

- 1) 近藤裕一、川瀬明彦、福田照美、近藤元三、湯川榮二、入倉 充、入江徹美、新生児医療センターにおけるバンコマイシンの投与設計について、第 32 回日本小児臨床薬理学会 2005 年 10 月、東京。
- 2) 入倉 充、福田照美、近藤裕一、川瀬明彦、入江徹美、新生児医療センターにおける適応外使用医薬品の使用動向調査、第 32 回日本小児臨床薬理学会 2005 年 10 月、東京。
- 3) 中島禎子、山崎俊夫、入倉 充、入江徹美、低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究、第 32 回日本小児臨床薬理学会 2005 年 10 月、東京。
- 4) 入倉 充、福田照美、近藤裕一、川瀬明彦、山崎俊夫、入江徹美、低出生体重児におけるドキサプラムの体内動態およびその治療有効濃度の再評価、第 50 回日本未熟児新生児学会 2005 年 12 月、名古屋。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ドキサプラムの作用機構解明に関する研究

分担研究者 畑 忠善 藤田保健衛生大学 衛生学部 助教授

研究要旨 動物実験からはドキサプラム高用量投与により心拍数及び呼吸回数の増加が観察され、心室興奮周期は短縮するものの、房室伝導時間、心筋の再分極時間に延長が確認された。薬理的、物理的迷走神経遮断後に本剤を投与すると、さらに房室伝導時間、心筋再分極時間の延長が観察された。これより本剤の心臓刺激伝導系に対する作用は呼吸迷走神入力への亢進ではなく、直接的な薬理作用による事が示唆された。またヒトにおいては、未熟児無呼吸発作治療における低用量投与療法は平均心拍数を増加する事なく無呼吸回数を減少し、心臓刺激伝導系に対して抑制作用を示さなかった。

A. 研究目的

未熟児無呼吸発作（Apnea of Prematurity: AOP）は早産低出生体重児にみられる最も問題となる合併症の一つである。その原因として呼吸に関する自律神経系（Autonomic nervous system:ANS）や呼吸に関わる作業筋の未熟性が考えられている。AOPの治療において薬物療法は重要な位置を占め、その一つとして呼吸促進剤のドキサプラムが用いられている。

本剤は呼吸中枢を刺激する作用と呼吸筋に作用し換気量を増大することにより呼吸機能を改善すると考えられているが、過去に重篤な心臓刺激伝導系に対する抑制等の有害事象の報告があり、わが国では新生児には禁忌とされている。しかし、我々の昨年度までの研究では、ドキサプラムを低用量で投与すればほとんど有害事象はなく、しかもAOPに有効であり、わが国の主要な新生児医療施設の60%以上が現在も使い続けているという現状が明らかになっている。これまで我々はドキサプラムをさらに安全に使用するために、本剤が生体に及ぼす影響について基礎的研究を続けている。

今回は有害事象報告のあった心臓刺激伝導系に対する影響について検討する。実験動物に対するドキサプラム高用量投与が発現させる心臓刺激伝導系および呼吸頻度への影響を検討する。さらに呼吸迷走神経系の関与を取り除く為に物理的・薬理的手法を用いた迷走神経遮断・抑制を行い、ドキサプラムの付加作用による心臓刺激伝導時間の変化、心周期

と各種伝導時間の関係性を評価し、有害事象の発現機序を推測しようとする。

ヒトでは未熟児における無呼吸発作に対する低用量治療時の心臓刺激伝導系に対する影響を生体信号記録（心電図、呼吸、脈波）の記録から解析を行い、ドキサプラム低用量投与療法の有効性と安全性について検証する。

B. 研究方法

①ウレタン麻酔した12～14週齢の雄のウイスター系ラット(n=8)を用い、皮下に挿入した電極で心電図を、腹部に固定した変位トランスデューサーで呼吸波を、Biopack Systems社MP150ポリグラフ記録装置を用いて400Hzのサンプリングレートで連続記録を行う。次に両側頸部迷走神経束を切離し、呼吸迷走神経反射による心臓迷走神経枝への反射伝達回路を遮断したモデルと、経静脈的にアトロピン（1mg/kg）を全身に投与し薬理的な迷走神経活動抑制モデルの二種を作成した。対照群において、ドキサプラム高用量投与（10mg/kg, iv）後の呼吸循環調節に対する影響を心電図（心拍数、房室伝導時間：PR、心筋再分極時間：QT）の計測および呼吸波（頻度、振幅）から観察した。その後、迷走神経系遮断による変化を記録し、さらにドキサプラム負荷投与後の影響を心電図と呼吸曲線記録から、心拍数、呼吸数の変化、そして各種の心臓刺激伝導時間（房室伝導時間、心室筋再分極）について比較検討を行った。なお、動物実験に当たっては本学の倫理委員会の承認を受け、動物愛護の精神に乗っとり実験を

行った。また、動物の飼育、ならびに死体の処理には十分な倫理的配慮を行った。

②未熟児無呼吸発作に対するドキサプラム低用量投与の心臓刺激伝導系に対する影響

対象は藤田保健衛生大学病院 NICU 病棟に入院した 16 例の早産低出生体重児、平均在胎週数は 32.3 ± 1.3 週、平均出生時体重は 1578 ± 257 g、平均 Apgar score は 8.1 ± 1.1 (1 分)、 8.9 ± 0.6 (5 分) であった。すべての患児は脳室内出血、先天性心疾患など呼吸循環機能に影響を与える合併症や、感染、低体温など無呼吸を誘発する合併症を有さなかった。

AOP の薬物療法としてはドキサプラムのみを使用した。未熟児無呼吸発作の定義およびドキサプラムの投与基準は表 1 に従い、 0.2mg/kg/hr で投与した。

表 1

<p><u>未熟児無呼吸発作の定義</u></p> <p>1)20 秒間以上持続する無呼吸</p> <p>2)20 秒未満の無呼吸であっても 100 回/分未満の徐脈や 90%未満の酸素飽和度の低下を伴うもの</p> <p><u>塩酸ドキサプラムの投与基準</u></p> <p>8 時間で 4 回以上の無呼吸発作があったもので以下のものは除く</p> <ul style="list-style-type: none"> ・閉塞性の無呼吸発作・機械的人工換気療法(nasal CPAP も含む)を行っている場合、または装着中止後 6 時間未満 ・二次性の中樞性無呼吸発作
--

我々は無呼吸発作を有する患児に対して低用量 (0.2mg/kg/hr) 療法を行ない、投与前と 24 時間後の無呼吸発作回数の減少について、さらに有害事象の発現について十分な評価を行った。

心電図記録から心房脱分極時間 (Pd)、房室伝導時間 (PR)、心室筋脱分極時間 (QRS)、心室筋再分極時間 (QT) を計測した。投与前後の変化について、刺激伝導時間が新生児の生理的範疇に保たれているかに注目して評価

を行なった。さらに先行心周期に依存する各種伝導時間をそれぞれの相関 (先行 RR-Pd 関係、先行 RR-PR 関係、先行 RR-QT 関係) について、線形回帰直線のスロープ値について統計学的な検討を行った。なお検定には paired Student's *t*-test を用いた。

本研究の遂行にあたって、研究計画は主任研究者、分担研究者によって構成される研究諮問委員会による承認を受けるとともに、本学の倫理委員会の承認を受けた。また、文書による患者・代諾者への説明と同意を実施し、新生児臨床試験に関する倫理的なガイドラインは、GCP、ICH-E11 にのっとりその条項を遵守した。

さらに、具体的な臨床試験に際しては対象の適格条件を厳密にするとともに、試験実施後も有害事象発症時は、直ちに主任研究者、分担研究者、研究諮問委員会および厚生労働省へ報告の上、家族にも説明して試験を中止することとした。

C. 研究結果

①迷走神経活動の遮断・抑制はラットの心拍数を 320.7 ± 54.8 回/分から 394.2 ± 69.3 回/分へと有意 ($p < 0.05$) に増加させ、呼吸回数も 34.2 ± 33.1 回/分から 46.4 ± 17.3 回/分と有意 ($p < 0.05$) に増加させた。心電図記録から計測される心臓刺激伝導時間は表 2 に示すように、迷走神経遮断・抑制により刺激伝導系の伝導促進が生じ、各伝導時間は短縮する結果が得られた。

表 2

	対照群	迷走神経遮断後	p
HR(/min)	320.7 ± 54.8	394.2 ± 69.3	0.045
RW(/min)	73.2 ± 33.1	92.4 ± 17.3	0.017
RR(msec)	162.8 ± 17.1	141.2 ± 10.2	0.030
PR(msec)	4.3 ± 7.5	4.2 ± 5.6	0.045
QT(msec)	59.2 ± 4.6	57.8 ± 3.6	0.023

HR:心拍数 (/min)、RW:呼吸頻度 (/min)、RR:心周期 (msec)、PR:房室伝導時間 (msec)、QT:心室筋再分極時間 (msec)

迷走神経遮断・遮断後にドキサプラムを追加投与すると心拍数はさらに増加し、RR 時間は短縮するものの、反対に房室伝導時間 PR や心室筋再分極時間 QT は延長という興味深い結果を得た。

表 3

	迷走神経遮断後	追加投与後	p
HR(/min)	394.2 ± 69.3	468.2 ± 24.3	0.015
RW(/min)	92.4 ± 17.3	97.2 ± 10.5	0.031
RR(msec)	141.2 ± 10.2	128.7 ± 6.0	0.0008
PR(msec)	4.2 ± 5.6	4.6 ± 6.6	0.045
QT(msec)	57.8 ± 3.6	67.7 ± 4.1	0.0007

HR:心拍数 (/min)、RW:呼吸頻度 (/min)、RR:心周期 (msec)、PR:房室伝導時間 (msec)、QT:心室筋再分極時間 (msec)

②ドキサプラムの低用量投与は未熟児無呼吸発作の回数を 4.4±1.2 回/時から 1.0±1.4 回/時へと有意に (p<0.001) 減少させ、臨床的に有効性を示した。一方、投与前後の心電図記録から、平均心拍数は前 132±15 回/分から後 135±16 回/分と、ドキサプラムは心拍数を増加させる陽性変時作用を示さず、表 4 に示すように、各刺激伝導時間は新生児における生理的範疇を越える変化を示さなかった。

表 4

	前	後
RR(msec)	0.432 ± 0.046	0.437 ± 0.046
Pd(msec)	0.062 ± 0.009	0.059 ± 0.008
PR(msec)	0.096 ± 0.015	0.092 ± 0.016
QRS(msec)	0.074 ± 0.009	0.076 ± 0.009
QT(msec)	0.268 ± 0.041	0.275 ± 0.007

RR:心室興奮周期 (msec)、Pd:心房脱分極時間 (msec)、PR:房室伝導時間 (msec)、PR:房室伝導時間 (msec)、QRS:心室筋脱分極時間、QT:心室筋再分極時間 (msec)

心筋細胞の電気生理学的特性から、房室結節の刺激伝導時間や心室筋の再分極時間は先行

する心周期 RR 間隔に変調されることより、RR と PR、RR と QT との線形回帰直線の傾き (slope value) と、心房筋の脱分極時間 PR に対する Pd の関係を算出した。表 5 にドキサプラム投与前後の比較検定結果を示す。

表 5

Slope value	前	後	p
PR/Pd	0.68 ± 0.17	0.64 ± 0.20	0.413
RR/PR	0.08 ± 0.17	0.06 ± 0.19	0.779
RR/QRS	0.05 ± 0.14	0.02 ± 0.09	0.524
RR/QT	0.30 ± 0.27	0.24 ± 0.20	0.453

PR/Pd:房室伝導時間に対する心房筋脱分極時間の関係、RR/PR: 先行心周期に対する房室伝導時間の関係、RR/QRS: 先行心周期に対する心室筋伝導時間の関係、RR/QT: 先行心周期に対する心室筋再分極時間の関係

これよりドキサプラムは心周期と房室伝導及び心室筋の再分極時間の線形回帰直線の変化させない事が示された。

D. 考察

①ドキサプラムの高用量投与はラットの心拍数、呼吸数を増加させた。過去の研究から示されているように頸動脈小体等の神経細胞からドーパミンの放出を促進する作用を有することから、心臓交感神経緊張を促進し、呼吸中枢に対しても促進性の影響をもたらしているのであろう。次いで行った両側頸部迷走神経束切離による心臓迷走神経枝の遮断群、アトロピンの静脈投与による迷走神経遮断群において、予想されるように刺激伝導系に対する迷走神経入力が増弱する為に房室伝導時間、心室筋再分極時間が短縮した。ドキサプラムを追加投与すると洞周期は短縮し心室興奮回数は増加したにも関わらず、短縮していた房室伝導時間や心室筋の再分極時間は延長する結果を得た。これはドキサプラムは洞結節に対しては陽性変時作用を呈するものの、房室結節細胞および心室筋細胞の伝導性に対しては直接的な陰性変時作用を有することが推測

出来る。

推論として、ドキサプラムが頸動脈小体等の神経細胞の K-channel family に対して薬理的に抑制作用を有する事から、房室結節・心筋細胞に多く存在する同じ K-channel family の K-channel (IK1) を阻害することが予想された。

②ヒトに対するドキサプラム低用量投与は患児の体表面心電図から判読する心臓刺激伝導系に対して抑制作用を示さず、無呼吸発作を減少させた。過去の有害事象の報告は高投与量を用いていた事、そして我々のドキサプラム高用量を用いた動物実験結果をふまえて、ドキサプラムによる刺激伝導遅延の発現機序は濃度依存性の K-channel 遮断作用に起因すると推測された。

E. 結論

ドキサプラムの有する K-channel 抑制作用は哺乳類の房室結節伝導時間、心室筋再分極過程を濃度依存性に抑制し、心臓刺激伝導障害を発現する可能性が示唆された。一方、ヒトにおいて、ドキサプラムは 0.2mg/kg/hr という低用量持続投与で新生児の刺激伝導系を遅延させる有害事象を発現させなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hata T, Matsuura H, Miyata M, Yoshitani Y, Nagaoka S, Sano Y, Suzuki K, Yamazaki T. Autonomic Modulation of Sinus and Atrioventricular Nodes in Premature Low-Birth-Weight Infants. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 28: 288-291. 2005
- 2) Hata T, Miyata M, Mizutani J, Takeuchi M, Kubota M, Sano Y, Suzuki K, Yamazaki T. Modulation of doxapram hydrochloride on cardiac depolarization and repolarization during treatment of apnea of prematurity. *International Proceedings. Asim K, Frank A C. (Eds). Journal of Perinatal Medicine.* 2005.

311-314.

3) Hata T. Comparison autonomic control between atrial septal defect and ventricular septal defect based on heart rate variability and respiration. *JACC. (Supple A)Vol, 47. 4.244. 2006.*

4) 松浦秀哲、宮田昌史、畑 忠善、長岡俊治、佐野葉子、鈴木研史、山崎俊夫
早産低出生体重児における洞結節および房室結節への自律神経入力が発達
藤田学園医学会誌、2005. 28 号. 2 巻 159-163.

2. 学会発表

- 1) Hata T. Comparison autonomic control between atrial septal defect and ventricular septal defect based on heartrate variability and respiration. *55th Annual Scientific Session. American College of Cardiology.* 2006.
- 2) Hata T, Miyata M, Mizutani J, Takeuchi M, Kubota M, Sano Y, Suzuki K, Yamazaki T. Modulation of doxapram hydrochloride on cardiac depolarization and repolarization during treatment of apnea of prematurity. *7th World Congress of Perinatal Medicine.* 2005.
- 3) Nagaoka S, Hata T, Eno Y, Hirata Y. Is Gravity involved in the Postnatal Developments of Heart Rate Variability? *56th International Astronautical Congress.* 2005.
- 4) 宮田昌史、畑忠善、水谷仁子、久保田真道、佐野葉子、鈴木研史、山崎俊夫：早産低出生体重児の呼吸循環動態の発達に関する研究第7報、第41回日本周産期新生児学会総会 2005
- 5) 宮田昌史、畑忠善、水谷仁子、久保田真道、佐野葉子、鈴木研史、山崎俊夫
塩酸ドキサプラムの心臓刺激伝導系に対する影響 第50回 日本未熟児新生児学会総会 2005
- 6) 畑忠善、長岡俊治、野村裕子：Autonomic modulation of sinus and atrioventricular

nodes in premature low birth weight infants、
第 82 回日本生理学会総会 2005

7) 野村裕子、畑忠善、西山順平、平田豊、長
岡俊治 Effects of doxapram HCl on the
cardiopulmonary system、第 82 回日本生理学
会総会 2005

8) Matsura H, Hata T, Shindo Y, Nomura H,
Nagaoka S. Autonomic control based on heart
rate variability in congenital heart
disease with increased pulmonary blood
flow. 第 83 回日本生理学会総会 2006

9) Shindo Y, Nomura H, Hata T, Nagaoka S.
Heart rate variability of rat under
sinusoidal rotation. 第 83 回日本生理学会
総会 2006

10) Eno Y, Hata T, Nagaoka S. Gravity and
cardiovascular regulation of fish. 第 83
回日本生理学会総会 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yamazaki T et al	The Roles of the Apotosis in Chronic Lung Disease and Periventricular Leukomalacia	Kurjak A, Chervenak FA	Proceedings of 7 th World Congress of Perinatal Medicine	Medimon	Italy	2005	437-440
Hata T et al	Modulations of doxapram hydrochloride on cardiac depolarization and repolarization during the treatment of apnea of prematurity	Kurjak A, Chervenak FA	Proceedings of 7 th World Congress of Perinatal Medicine	Medimon	Italy	2005	311-314

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山崎俊夫	③アミノフィリン・テオフィリン ④カフェイン ⑤ドキサプロラム	Neonatal Care	19	15-18	2006

山崎俊夫	新生児の薬物療法— 最近の話題について —	日本未熟児 新生児学会 雑誌	17	21-26	2005
Fukuda T, Irie T et al	Population pharmaco- kinetics of theophy- lline in very prema- ture Japanese infan- ts with apnoea	J Clin Phar- ma Therapeu- tics	30	591-596	2005
Hata T, Yamazaki T et al	Autonomic Modulati- on of Sinus and Atrioventricular Nodes in Premature Low-Birth-Weight Infants	Pacing and Clinical Electrophy- siology	28	288-291	2005

IV. 研究成果の刊行物・別冊