

# The Roles of the Apoptosis in Chronic Lung Disease and Periventricular Leukomalacia

T. Yamazaki, M. Miyata, M. Kubota, M. Takeuchi,  
H. Mizutani and N. Kato

*Department of Pediatrics,  
Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan*

## Summary

Chronic lung disease (CLD) and periventricular leukomalacia (PVL) are major causes of morbidity in low-birth-weight (LBW) infants. To investigate the pathogenesis of the CLD and PVL, serum cytochrome c and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) which are considered to be markers of apoptosis were evaluated.

Serum cytochrome c concentration at postnatal days of 1-3 was significantly increased in infants with CLD. The levels of serum cytochrome c and TNF- $\alpha$  in the early neonatal period were significantly increased in infants who developed to cystic PVL later.

These results supported the hypothesis that increased apoptosis has a pathogenic roles in the development of CLD and cystic PVL in LBW infants.

## Introduction

Chronic lung disease with prolonged oxygen dependence is now a well-recognized complication of preterm infants treated with oxygen and positive-pressure mechanical ventilation for a primary lung disorder. The introduction of new treatment modalities such as surfactant replacement therapy has led to an increase in the survival of extremely LBW infants and in the incidence of CLD [1]. Moreover, some of the infants with CLD are associated with chorioamnionitis and elevated levels of markers of intrauterine inflammation [2, 3]. It appears to begin

as a cascade of destruction and abnormal repair those results in acute lung injury, which is followed by the development of CLD.

The occurrence of PVL is directly related to the immaturity of the vascular supply to the central white matter of the preterm brain. Many pathophysiologic conditions may contribute to this cerebrovascular white matter stroke, but usually it results from decreases in systemic blood pressure. PVL may also result after the elaboration of vasoactive cellular byproducts such as cytokines in response to infection or inflammation.

To evaluate the inflammatory response in LBW infants with CLD and PVL, we measured the serum concentration of cytochrome c and TNF- $\alpha$  which are considered to be markers of apoptosis.

### Materials and Methods

Serum samples were collected on postnatal days of 0, 1-3, 5-7, 14, 28, 62 from 9 LBW infants with CLD, 6 LBW infants with cystic PVL and their matched controls who were admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) of Fujita Health University Hospital. Mean gestational ages and birth weights of the infants with CLD and their 9 matched controls were  $27.1 \pm 0.5$  weeks,  $962 \pm 122$ g and  $29.9 \pm 2.4$  weeks,  $1212 \pm 132$ g, respectively. Mean gestational ages and birth weights of the infants with PVL and their 15 matched controls were  $30.7 \pm 3.4$  weeks,  $1418 \pm 411$ g and  $30.7 \pm 1.7$  weeks,  $1265 \pm 412$ g, respectively. Serum levels of cyto-

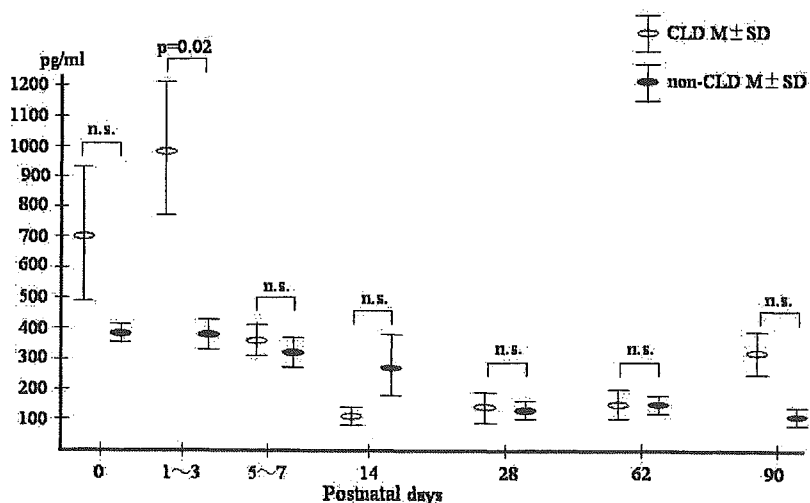


Figure 1. Postnatal changes in serum concentrations of cytochrome c in patients with and without CLD

chrome c and TNF- $\alpha$  were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Statistical analyses were performed by use of Mann-Whitney *U* test.  $P < .05$  was considered to be statistically significant.

## Results

Cytochrome c concentration at postnatal days of 1-3 in sera from infants with CLD was significantly increased compared with that from infants without CLD (Figure 1). There was no difference in the levels of TNF- $\alpha$  between those with and without CLD.

Serum concentration of cytochrome c in the early neonatal period was significantly increased in infants who developed to cystic PVL later compared with that of infants without PVL (Figure 2). Further, serum concentration of TNF- $\alpha$  in the early neonatal period was also markedly higher in infants who developed to cystic PVL later than that of infants without PVL (Figure 3). And in 1 case with PVL, the elevation of serum cytochrome c level was seen a few days before cyst formation.

## Conclusions

It is known that some of the proinflammatory cytokines have the potential to enhance apoptosis in organ tissues and endothelial cells. In particular, TNF- $\alpha$  is the major cytokine implicated in the development of apoptosis, either by signaling through TNF receptor or via other mechanisms. To evaluate apoptosis in LBW infants with CLD and PVL, we measured the serum concentration of cytochrome c which is mitochondrial protein. It has been shown that TNF- $\alpha$  causes rapid release of

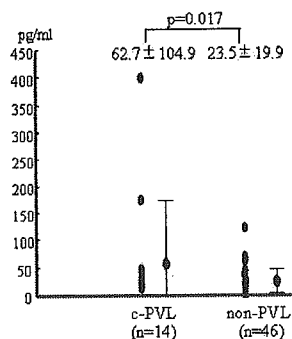


Figure 2. Serum concentrations of TNF- $\alpha$  in patients with and without PVL in the early neonatal period

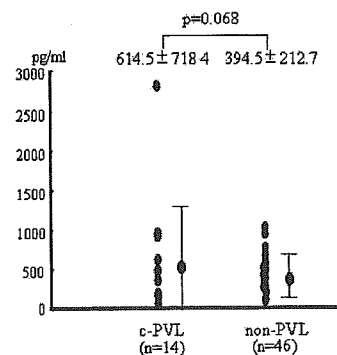


Figure 3. Serum concentrations of cytochrome c in patients with and without PVL in the early neonatal period

cytochrome c from mitochondria, and convergent evidence suggests that the release of cytochrome c from mitochondria is a critical step in the apoptotic process. Early during the apoptotic process, mitochondrial depolarization occurs, and cytochrome c is released from mitochondria into cytoplasm [4].

In the present study, serum cytochrome c concentration in the early neonatal period was significantly increased in LBW infants with CLD. And, the levels of serum cytochrome c and TNF- $\alpha$  were also markedly increased in infants who developed to cystic PVL later.

These results supported the hypothesis that increased apoptosis has a pathogenic roles in the development of CLD and cystic PVL in LBW infants. And it is suggested that serum cytochrome c and TNF- $\alpha$  may be possible new markers for CLD and cystic PVL. Although further studies are necessary, anticytokine or antiapoptotic therapies may improve the prognosis of LBW infants with CLD and cystic PVL.

## References

1. BN Manktelow, ES Draper, S Annamalai, D Field: Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85, F33-35, 2001
2. KL Watterberg, LM Demers, SM Scott, S Murphy: Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*, 97, 210-215, 1996
3. BH Yoon, R Romeo, JK Jun, KH Park, JD Park, F Ghezzi, BI Kim: Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 177, 825-830, 1997
4. RM Kluck, E Bossy-Wetzel, DR Green, DD Newmeyer: The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science*, 275, 1132-1136, 1997.

# Modulations of Doxapram Hydrochloride on Cardiac Depolarization and Repolarization During the Treatment of Apnea of Prematurity

T. Hata<sup>1</sup>, M. Miyata<sup>2</sup>, H. Mizutani<sup>2</sup>, M. Takeuchi<sup>2</sup>, M. Kubota<sup>2</sup>, Y. Sano<sup>2</sup> and T. Yamazaki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pathophysiology, School of Health Science, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine, Fujita Health University, Toyoake, Japan

## Summary

Doxapram hydrochloride, a respiratory stimulant, has several undesirable side effects were presented that second-degree atrioventricular block and QT prolongation during high-dose administration. Hence, we evaluated details of validity and cardiac depolarization and repolarization times during low-dose. Subjects were 15 premature low birth weight infants. Cardiac intervals were calculated from ECG recordings, were compared before and after administration. Doxapram hydrochloride at the infusion of low-dose did not develop QT and PR prolongation, arrhythmias or conduction disorders.

## Introduction

Doxapram hydrochloride, an analeptic agent and powerful respiratory stimulant, has been used more recently for controlling apnea unresponsive to methylxanthines alone. Additionally, several undesirable side effects were presented that second-degree atrioventricular (AV) block and QT prolongation (1,2). However, the former report prescribed this agent for the patient in high-dose (1mg/kg/min) administration. Recently, some investigators reported that safety and efficiency of low-dose (0.2mg/kg/min) administration. Hence, we evaluated details of validity and cardiac depolarization and repolarization times, during low-dose administration.

## Materials and Methods

Participants in the study were 15 premature low birth weight infants (gestational age  $30.1 \pm 2.2$  weeks, birth weight  $1312 \pm 285$ ), without underlying disease, who were admitted to neonatal intensive care unit. During quiet sleep, continuous ECG recordings and respiration waves using an impedance pneumogram over 60 seconds in normal sinus rhythm were performed at before and 24 hours after administration of this agent. Cardiac intervals, as atrial depolarization time (Pd), AV conduction time (PR), ventricular excitation interval (RR), ventricular depolarization time (QRS), ventricular repolarization time (QT) were measured, using the analytical program Acknowledge ver. 3.9 (CA. USA) and Mat Lab (CA. USA), were compared before and after administration. Furthermore, if doxapram hydrochloride influences atrial depolarization and repolarization, prolongation or shortening of AV conduction time occurs. Then, we analyzed dependence of PR, QRS and QT on preceding RR intervals by slopes of linear regression lines. For statistical analysis, paired Student's *t*-test was used.

## Results

The changes in ECG were described in Table 1. However, these were within the physiologically acceptable range for newborn ECG. No abnormalities were observed that exceeded standard ranges, including AV block and QT longer than 440 msec. We examined correlations between: Pd and PR; preceding RR and PR; preceding RR and QRS; and preceding RR and QT. No significance was observed in slopes of linear regressions in Table 2.

## Conclusion

In healthy subjects, the QT interval is related positively to the RR interval. Several factors including ion channels and autonomic nervous activity are known to alter the QT-RR relationship (3). The AV conduc-

*Table 1. The average of ECG intervals before and after administration of doxapram hydrochloride.*

	Before	After	p value
RR (sec)	$0.432 \pm 0.046$	$0.437 \pm 0.046$	<0.001
Pd (sec)	$0.062 \pm 0.009$	$0.059 \pm 0.008$	<0.001
PR (sec)	$0.096 \pm 0.015$	$0.092 \pm 0.016$	<0.001
QRS (sec)	$0.074 \pm 0.009$	$0.076 \pm 0.009$	<0.001
QT (sec)	$0.268 \pm 0.041$	$0.275 \pm 0.007$	<0.001

Table 2. The slope of the regression lines before and after administration of doxapram hydrochloride.

	Before	After	p value
PR/Pd	0.688±0.172	0.649±0.203	0.413
RR/PR	0.081±0.176	0.067±0.191	0.779
RR/QRS	0.052±0.149	0.025±0.093	0.524
RR/QT	0.304±0.278	0.246±0.202	0.453

tion is modulated from the interrelationship between ventricular rate and action potential duration. Families of potassium channels help to control the outward flow of potassium ions at cardiac cells, especially during depolarization, repolarization and maintenance of the resting membrane potential.

Doxapram hydrochloride is believed to inhibit some kinds of K<sup>+</sup> channels dependent on concentration, and to depolarize cell membrane of the carotid body chemoreceptor (4). There may be a difference in K<sup>+</sup> channels among species or cells. However, the mechanism of AV block and prolonged QT observed in the previous studies may be clarified as a dose-dependent channel inhibitory effect, if doxapram inhibits K<sup>+</sup> channel in myocardial cells (5).

Recently, Yamazaki showed that low-dose continuous intravenous infusion of doxapram hydrochloride for apnea of prematurity was effective without severe side effects (6). The agent is promising for treating apnea in newborn and premature infants.

Based on this background, we evaluated the effects of low-dose doxapram hydrochloride on the cardiac conduction system by comparing noninvasive bio-signals before and after drug administration in waking conditions with comparable autonomic nerve activities. From this evaluation, we believe that doxapram hydrochloride had no undesirable effects on myocardial depolarization or repolarization.

## References

- (1) De Villiers GS, Walele A, Van der Merwe PL, et al. Second-degree atrio-ventricular heart block after doxapram administration. *J Pediatr.* 1998;133:149-50.
- (2) Maillard C, Boutroy MJ, Fresson J, et al. QT interval lengthening in premature infants treated with doxapram. *Cli Pharmacol Ther.* 2001;70:540-545.
- (3) Magnano AR, Holleran S, Ramakrishnan R, et al. Autonomic nervous: Influence on QT interval in normal subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1820-1826.
- (4) Anderson-Beck R, Wilson L, Brazier S, et al. Doxapram stimulates dopamine

- release from the intact rat carotid body in vitro. *Neurosci Lett.* 1995;187:25-8.
- (5) Sadanaga T, Ogawa S, Okada Y, et al. Clinical evaluation of use-dependent QRS prolongation and reverse use-dependent QT prolongation of Class I and Class III antiarrhythmic agents and their value in predicting efficacy. *Am Heart J.* 1993;126:114-121.
- (6) Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, et al. Low-dose dexapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. *Pediatr Int.* 2001;43:124-127.



適応 ● 未熟児無呼吸発作



- ③ アミノフィリン・テオフィリン
- ④ カフェイン
- ⑤ ドキサプラム

藤田保健衛生大学小児科教授 山崎俊夫

### メチルキサンチン製剤 (アミノフィリン・テオフィリン・カフェイン)

メチルキサンチン製剤は未熟児無呼吸発作治療の第1選択薬として用いられることが多い。これには、アミノフィリン (商品名: アプニション®)、テオフィリン (商品名: テオロング®, テオドール®, テオコリン®など)、カフェイン (商品名: 無水カフェイン®) がある。アミノフィリンは体内で代謝されテオフィリンとなるため、有効性や安全性に関してはテオフィリンと同等と考えればよい。

現在、わが国で未熟児無呼吸発作の治療薬として保険適応を取得しているのは静注用アミノフィリン製剤であるアプニション®のみであり、逆に米国ではクエン酸カフェイン (商品名: Cafcit®) のみが認可されている。したがって、わが国で未熟児無呼吸発作の治療に用いる際にはアプニション®を優先すべきであろう。

しかし、臨床薬理学的見地からメチルキサンチン製剤の有効性、安全性を比較すると、アミノフィリンとカフェインのどちらを新生児に投与するかについてはいまだ議論の多いところで

ある。

すなわち、アミノフィリンはカフェインに比べ有害事象の頻度は高いが、現在まで広く使用されており、薬物動態に関する研究も多く、血中濃度の測定が容易である、静注製剤があるので投与しやすい、などの利点がある<sup>1)</sup>。それに対して、カフェインには有害事象はほとんど認められず、安全域が広いという利点がある。しかし、アミノフィリンに比べ半減期が極めて長く、クリアランスが低いいため、体内へ蓄積する可能性があるが、血中濃度の測定が容易でないことや、現在わが国には静注製剤がなく、経口薬のみであるため、経管栄養開始前には投与しにくいなどの欠点がある<sup>1)</sup>。

一方、メチルキサンチン製剤に共通する問題点としては、これらに不応の未熟児無呼吸発作例が30~40%存在することが挙げられる。また、メチルキサンチン製剤は、脳虚血の際に神経保護作用を持つアデノシンに対して拮抗性があるため、組織の低酸素性障害を助長する恐れが指摘されており、今後、成長や発達に及ぼす影響について検討が必要とされる<sup>2)</sup>。

\*藤田保健衛生大学小児科  
(〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98)

## ドキサプラム

メチルキサンチン製剤を投与しても十分な効果が得られない未熟児無呼吸発作に用いる。ドキサプラムは呼吸刺激剤であり、未熟児無呼吸発作に対しては約20年前から投与報告がある。当初は安全域が広く、副作用も少ないため有効性が高いとされていた<sup>3, 4)</sup>。

しかし、わが国では多発性胃穿孔や壊死性腸炎などの重篤な有害事象の報告があったため、1995年に新生児・未熟児に対しては禁忌とされた。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程度の低用量の投与で未熟児無呼吸発作に有効かつ副作用も軽微であることがわかり<sup>5-7)</sup>、日本未熟児新生児学会薬事委員会により投与指針が発表されている(表<sup>8)</sup>。

ドキサプラムは、実際にはメチルキサンチン

製剤と併用したまま投与することが多い。これはテオフィリンの血中濃度とドキサプラムが有効性を発揮する血中濃度との間に負の相関があることや、メチルキサンチン製剤の作用が呼吸中枢への直接作用が主であるのに対して、ドキサプラムは末梢化学受容体を介する間接作用が中心であり、両者の作用機序が異なることなどの理由による。この投与方法でメチルキサンチン製剤に抵抗性のある未熟児無呼吸発作の約80%に有効である<sup>9)</sup>。

現在、厚生労働科学研究「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性に関する研究」班で、アプネカットとの無作為比較対照試験が進行中である。

### 表 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム(ドプラム<sup>®</sup>)の投与指針

低出生体重児に投与する場合には以下のことに留意し、治療の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ慎重に投与すること。

#### 1. 適応

種々の治療(一般療法、キサンチン製剤による薬物療法、CPAP療法など)に抵抗性の未熟児無呼吸発作

#### 2. 投与方法

生理的食塩水、ブドウ糖液などで希釈して静脈内に持続的に点滴投与する。  
0.2mg/kg/hの速度から開始し、効果が十分でない場合には徐々に増量する。  
投与量は1.0mg/kg/hを超えないこと。

#### 3. 使用上の注意


有害反応、とくに嘔気、嘔吐、腹部膨満、消化管出血などの消化器症状、振戦、痙攣などの易刺激性が現れた場合にはすみやかに減量あるいは中止など適切な処置を行うこと。生後1週未満および乏尿期には極低用量で用いること。

なお、現在のところドキサプラムは新生児・未熟児には禁忌とされているので、投与にあたっては保護者からのインフォームドコンセントをとること。


(文献8より引用)

■参考文献

- 1) 山崎俊夫. “呼吸賦活剤”. 新生児呼吸管理ABC. Neonatal Care春季増刊. 長谷川久弥編. 大阪, メディカ出版, 2001, 208-13.
- 2) Schmidt, B. Methylxanthine therapy in premature infants: Sound practice, disaster, or fruitless byway? J. Pediatr. 135, 1999, 526-8.
- 3) Sagi, E. et al. Idiopathic apnoea of prematurity treated with doxapram and aminophylline. Arch. Dis. Child. 59, 1984, 281-3.
- 4) Aplan, G. et al. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity unresponsive to aminophylline. J. Pediatr. 104, 1984, 634-7.
- 5) Bairam, A. et al. Low-dose doxapram for apnoea of prematurity. Lancet. 5, 1986, 793-4.
- 6) Kumita, H. et al. Low-dose doxapram therapy in premature infants and its CSF and serum concentrations. Acta. Paediatr. Scand. 80, 1991, 786-91.
- 7) Brion, LP. et al. Low dose doxapram for apnea unresponsive to aminophylline in very low birth weight infant. J. Perinatol. 11, 1991, 359-64.
- 8) 山崎俊夫ほか. 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム (ドプラム®) の投与指針. 日本未熟児新生児学会雑誌. 10 (2), 1998, 105-9.
- 9) Yamazaki, T. et al. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. Pediatrics International. 43, 2001, 124-7.



コラム 【各薬剤】投与にあたってのポイント一覧



**アミノフィリン**

商品名：アブニション®

●未熟児新生児領域での対象疾患

早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）

●臨床ですぐ利用できる投与量と投与方法

初回投与量4～6mg/kg, 維持投与量2～6mg/kg/dを1日2～3回に分け, 緩徐に静注.

臨床症状, 血中濃度に応じて適宜増減.

●投与にあたっての注意点

投与前には二次性無呼吸の除外診断を行う. 二

次性無呼吸を呈する患者には, 原疾患に応じ適切な処置を行う.

●考えられる副作用

ショック, アナフィラキシーショック, 痙攣, 意識障害, 消化管出血, 肝機能障害, 頻呼吸, 高血糖症, 神経過敏, 頻脈, 不整脈, 嘔吐, 腹部膨満, 低カリウム血症, 低ナトリウム血症など.

●投与後の観察ポイント

血中濃度を5～13μg/mLに保つ. 副作用が発現した場合には減量, または中止し, 血中濃度を測定する.

### テオフィリン

商品名：テオコリン<sup>®</sup>，テオドール<sup>®</sup>

●未熟児新生児領域での対象疾患

未熟児無呼吸発作（保険未承認）

●臨床ですぐ利用できる投与量と投与方法

テオコリンは4mg/kg/dを経口で分2投与，テオドールは8mg/kgを1日1回投与。

●投与にあたっての注意点

アミノフィリンと同じ。

●考えられる副作用

アミノフィリンと同じ。

●投与後の観察ポイント

アミノフィリンと同じ。

### カフェイン

商品名：カフェイン<sup>®</sup>，無水カフェイン<sup>®</sup>

●未熟児新生児領域での対象疾患

未熟児無呼吸発作（保険未承認）

●臨床ですぐ利用できる投与量と投与方法

カフェイン<sup>®</sup>または無水カフェイン<sup>®</sup>として，初回10～12.5mg/kg，以後，維持量として24時間ごとに2.5～3mg/kgを投与。

●投与にあたっての注意点

キサントシン系薬剤，中枢神経興奮薬との併用で

併用薬の代謝・排泄を遅延させ，過度の中枢神経刺激作用が現れることがある。

●考えられる副作用

頻脈，不整脈，虚脱，瞳孔散大，低ナトリウム血症，消化器症状（悪心，嘔吐など），精神神経症状（振戦，痙攣，昏睡），呼吸器症状（呼吸促進，呼吸麻痺など）など。

●投与後の観察ポイント

上記の副作用に注意。有効血中濃度は5～20 μg/mLとされる。

### ドキサプラム

商品名：ドプラム<sup>®</sup>

●未熟児新生児領域での対象疾患

未熟児無呼吸発作（保険未承認）

●臨床ですぐ利用できる投与量と投与方法

0.2mg/kg/hの速度から開始し，効果が十分でない場合には徐々に増量する。投与量は1.0mg/kg/hを超えないこと。

●投与にあたっての注意点

血中濃度は投与量に相関して高くなるが，生後1週未満の児ではそれ以降の児と比べ，同じ投与

量でも高値になるので極低用量の投与がすすめられる。

●考えられる副作用

消化器症状（嘔気・嘔吐，腹部膨満，胃残渣の増加，壊死性腸炎，消化管穿孔など），神経症状（易刺激性，痙攣など），高血圧。

●投与後の観察ポイント

有害反応，とくに嘔気，嘔吐，腹部膨満，消化管出血などの消化器症状，振戦，痙攣などの易刺激性が現れた場合には，すみやかに減量あるいは中止など適切な処置を行うこと。

## 新生児の薬物療法 —最近の話題について—

藤田保健衛生大学 小児科

山崎 俊夫

Key Words : Pharmacotherapy, Indomethacin, Aminophylline, Doxapram, Palivizumab

### はじめに

新生児の薬物療法において重要なのは、発達薬理学的特性をよく理解した上で、安全かつ有効な薬物の使用をすることである。そのためには、それぞれの医薬品の新生児への用法・用量が確立している必要があるが、残念ながらわが国で新生児に汎用されている医薬品の実に80%は、新生児に対する用法・用量が添付文書に記載されていない。その結果、我々は日常的に医薬品の適応外使用を余儀なくされている。

ここでは、わが国で新生児に認可されている主な薬剤と関連する疾患の薬物療法についての最近の話題を紹介するとともに、現在、新生児には適応外ではあるが必要性が高く、ここ数年以内に進展が見込まれるものの動向について述べる。

### I. 肺サーファクタント

呼吸窮迫症候群 (RDS) の治療薬である肺サーファクタントは新生児に適応が認められている代表的な医薬品である。わが国で発売されているS-TAや、欧米で主に使われているSurvantaは

ウシ由来の蛋白含有サーファクタント製剤であり、その有効性については周知の事実である。

最近では、肺サーファクタントを動物やヒト由来ではなく、リコンビナントのSP-Cを主成分とするペプチド型のものや、化学合成による蛋白非含有の合成肺サーファクタント製剤などが作られ、基礎研究や臨床成績<sup>1)</sup>などが報告されている。これらの合成サーファクタントのRDSへの有効性が証明されれば、安全性や、生産性の面から今後開発が進む可能性があると思われる。

### II. インドメタシン

動脈管開存症 (PDA) に対する静注用インドメタシンは、わが国では投与全症例が市販後調査の形で集計・解析されており、昨年、板橋ら<sup>2)</sup>が2,538例の結果をまとめている。

その結果、動脈管の閉鎖率は81.2%、再開通率は6.1%で、腎・電解質異常が40.1%に起こり、反応が不良や再開通した600例のうち、外科的に結紮されたものが26.3%だった。

また、動脈管の閉鎖率は、妊娠に誘発された高血圧や、児にRDSがあると有意に高くなり、治療開始時のCVD scoreが高いほど、初回治療日齢が増すほど低かった。さらに、再開通率は、初回治療日齢が増えるほど高く、在胎期間が増えるほど有意に低くなり、腎・電解質異常は、母体に

別刷請求先：〒470-1192

愛知県豊田市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

藤田保健衛生大学 小児科

山崎 俊夫

(21) 21

2005年2月15日

インドメタシンによる陣痛抑制が行われていた場合や、絨毛膜羊膜炎の存在、投与前に兎にすでに腎・電解質異常が存在した場合には有意に高くなり、動脈管が閉鎖したものではありません。低くなるのが分かった。

一方、投与にかかる時間は最近では以前より長くなっていると思われる。bolus infusionした場合と、36時間かけて静注した場合とで脳、腎、腸管の血流をみた研究<sup>3)</sup>では、動脈管の閉鎖率に差はないものの、bolus infusionでは臓器血流が2時間もの間低下すると報告していることから、副作用の軽減のためには持続投与するのが良いと考えられる。

また、投与回数に関しては、4回以上投与しても、3回以下の場合と閉鎖率、再治療率、結紮率に差はなく、やや再開通率を下げ、重度のICHや腎障害がやや減少する反面、CLDの発症率が上昇する可能性があるため、3回までの投与でよいという<sup>4)</sup>。

さらに、最近試みられているインドメタシンの予防的投与についての19のランダム化比較試験での2,872例の解析<sup>5)</sup>では、副作用の発生率に差はなかったが、予防的投与群では症候性PDAや動脈管結紮、grade3, 4の重症IVHが減少したが、神経学的発達予後が検討されていないため、その点について今後の観察が必要としている。

また、2003年のCochrane Databases of Systematic Reviews<sup>6)</sup>でも、予防的投与により症候性PDAの減少や酸素投与期間の短縮がみられるが、同様に長期予後については不明であるとしている。

わが国でも、超低出生体重児へのインドメタシンの予防的投与が動脈管閉存症の発症率や脳質内出血を減少させ、ひいては発達予後を改善する可否かを検討する目的で、多施設ランダム化比較試験<sup>7)</sup>が行われている。現在はsecondary endpointとしての1歳半、3歳の発達予後の成績を集積中であるため、この結果が出ればこれまで懸案だっ

た長期予後に関する解答を世界に発信できるものと思われる。

一方、インドメタシンは臓器血流を低下させるが、同じcyclo-oxygenase阻害薬のイブプロフェンはそのような副作用が少ないのではないかという理由で、動脈管の閉鎖に用いた報告がみられる。しかし、動脈管の閉鎖率、死亡率、結紮率等には差はなく、乏尿の頻度は低下するが、CLDの頻度がやや上昇したという報告があるため、現在のところPDAの治療にはインドメタシンが第一選択薬とされる<sup>8)</sup>。

### Ⅲ. 未熟児無呼吸発作治療薬

未熟児無呼吸発作に対するアミノフィリンは、Kuzemkoら<sup>9)</sup>らの最初の報告以来約30年にわたり適応外使用が行われてきた。本年わが国で初めての未熟児無呼吸発作治療薬としての静注用アミノフィリンの発売は、新生児医療に携わる者にとって久々の大きな出来事であった。

しかし実際には、急性期には静注用アミノフィリンを用い、授乳量が増えると経口製剤に変更するのが一般的であるので、静注製剤と同時に認可されたものの、事情により現在のところ経口用アミノフィリン製剤が発売されていないことは早急な解決が待たれるところである。

一方、メチルキサンチンには、脳虚血の際に神経保護作用を持つアデノシンA1とA2aレセプターに治療濃度で拮抗作用があるため、虚血のある新生児に投与すると脳障害を助長する可能性があるとして、メチルキサンチンを投与した患者の長期の発達予後をみていく必要性が指摘されている<sup>10)</sup>。

また、キサンチン製剤に不応の無呼吸発作が約30～40%存在するため代替する薬剤が必要となるが、これには塩酸ドキサプラムがある。

ドキサプラムは、重篤な有害事象の報告<sup>11) 12)</sup>があったため現在わが国では新生児には禁忌とされているが、日本未熟児新生児学会の薬事委員会がまとめた新生児適応外医薬品<sup>13)</sup>の中で必要性

表1 ドキサプラムの薬物動態

分布容積 (Vd, L/kg)	4.3±2.0 (0.25-8.9)
クリアランス (CL, L/kg/h)	0.62±0.44 (0.11-2.00)
消失速度定数 (ke)	0.17±0.08 (0.07-0.42)
半減期 ( $t_{1/2}$ , h)	4.9±2.0 (1.6-10.2)

が高いものの上位にあげられている。

筆者らはこのような現状を打開するために、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究として「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」を行った<sup>14)~18)</sup>。

その結果、わが国の58.3%の施設が禁忌となった後もドキサプラムを使用していること、未熟児無呼吸発作に対するエビデンス研究では、有効率は60~80%で、低用量投与(0.2~1.0mg/kg/hr)では有害事象は軽微なもののみで有効率に差はないこと、また、テオフィリンと比べても有効率、有害事象に差はないことなどが分かった。

また、動物実験やヒトの低出生体重児での生理学的検討でこれまで十分明らかにされていなかった作用機序なども判明した。

さらに、早産低出生体重児におけるドキサプラムの薬物動態(表1)や、有効血中濃度が従来言われていた値より低いことや、受胎後週数が進むにつれて消失速度定数が上がることなどが分かった。

現在、これらの結果を、日本小児科学会から厚生労働大臣宛の「ドキサプラムの未熟児無呼吸発作への適応拡大に関する要望書」と合わせて厚生労働省に提出予定である。

#### IV. パリビズマブ

##### (抗RSウイルスヒト化モノクロナル抗体)

RSウイルス感染予防のためのパリビズマブの使用はわが国では2003年のシーズンから始まり、現在は3シーズン目を迎えている。

早産児、BPD児に対するRSウイルス感染症の予防効果については、これまでの2シーズンのパ

リビズマブ投与群5,903例と、非投与群5,541例の調査結果を楠田が発表している。

その結果、全呼吸器感染による入院率は、在胎26~35週でパリビズマブ投与群が非投与群に比べ有意に低く、入院の月齢は8ヶ月がピークで、投与後30日以上経つと予防効果が減弱することなどが分かった。

また、2003~2004年のシーズンにRSウイルス感染で入院したものの頻度は、検査未実施でRSウイルス感染が証明されていないものを含めても2.2%で、これはこれまでの外国の報告と比較すると、スペインより低率で、米国の成績に匹敵するもので、パリビズマブによるRSウイルス感染予防の有効性が示されている。

#### V. 主な新生児適応外医薬品の動向

表2に、2002年に日本未熟児新生児学会が「小児医薬品調査研究班」に提出した新生児適応外医薬品の中で早期の解決が必要とした優先順位表<sup>19)</sup>を示す。

アミノフィリン、ドキサプラムについては前述のとおりで、カフェインについては、すでにエビデンス研究<sup>20)</sup>が行われている。乳児に禁忌とされている麻酔剤のフェンタニルについては昨年度から医師主導大規模治験が始まり、塩酸リドカイン、ミダゾラムについては日本小児神経学会が中心となって対応が始まっている<sup>21)</sup>。静注用フェノバルビタール、ベクロメサゾンについては後述する。

#### VI. 静注用フェノバルビタール

フェノバルビタールは新生児痙攣の治療薬として最も基本的な薬剤であるが、わが国では経口薬、筋注製剤、坐剤のみしか発売されておらず、これらは新生児に使用するにはコンプライアンスの面で劣っているため静注用製剤に対する要望が強い。

エビデンス研究<sup>22)</sup>では、新生児痙攣の1/3に有効で、フェニトインとのランダム化比較試験で

2005年2月15日

表2 小児医薬品調査研究班による優先順位表（日本未熟児新生児学会提出，2002年）

薬品名	適応疾患	医療上の重要性等	備考
アミノフィリン（経口，静注）	無呼吸発作	重要	2004年静注製剤が許可・販売された
テオフィリン（経口，静注）	無呼吸発作	重要	適応外
カフェイン（経口，静注）	無呼吸発作	重要	米国で承認・販売
フェノバルビタール（静注）	新生児痙攣・鎮静	抗痙攣剤として最も基本的薬剤，重要	医師主導大規模治験が開始
ドキサプラム（静注）	無呼吸発作	第2選択薬として重要	新生児に禁忌，適応拡大の要望書提出
メフェナム酸（経口）	動脈管開存症	第2選択薬または経口薬として重要	新生児の用量の記載なし
ベクロメサゾン（吸入）	慢性肺疾患	治療・予防薬がない現状で有望	フルチカゾンで臨床試験の準備中
フェンタニル（静注）	鎮痛・鎮静剤・麻酔剤	血圧変動が少なく新生児手術に必須	乳児に禁忌，医師主導大規模治験が開始
ニトログリセリン（静注）	新生児遷延性肺高血圧症	第2選択薬として重要	新生児の用量について記載なし
塩酸トラゾリン（静注）	新生児遷延性肺高血圧症	第2選択薬として重要	海外では承認されている
プロスタグランジンE1（静注）	動脈管依存性先天性心疾患	高用量投与に必要，リポ化製剤は適応	現在は承認されている
G-CSF（静注）	好中球減少症	重要	海外では承認されている
塩酸リドカイン（静注）	新生児痙攣	第2選択薬として重要	小児神経学会と関連
ミダゾラム（静注）	鎮静・新生児痙攣	重要	海外では承認されている

は同等の効果があること，正期産重症仮死児に高用量の予防投与をすると3歳時の神経予後を有意に改善することなどが明らかになっている。今年度から医師主導大規模治験が始まったため今後の進展に期待したい。

## VII. 吸入ステロイド

表2の優先順位表にある吸入ベクロメサゾンは慢性肺疾患（CLD）予防目的の薬剤だが，製造中止になったため，現在は対象薬はフルチカゾンに変わっている。

生後早期の全身性のグルココルチコイドの投与は，呼吸状態の改善とCLDの予防効果がある反面，急性期の内分泌学的，ならびに長期の精神運動発達への副作用が危惧されることから，現在，中村らによりフルチカゾン吸入によるCLD予防の多施設ランダム化比較試験が計画されている。彼らのpilot studyでは，生後早期から吸入ステロイドを投与したものは，対照に比べ有意に酸素や呼吸器からの離脱が早いことが示されている<sup>17)</sup>。

24 (24)

## VIII. 一酸化窒素（NO）吸入療法

NOは，米国では新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）への適応を得ているが，わが国では現在は医薬品ではなく，工業用ガスとしてしか認可されていないが，すでに欠くことのできないものとなっている。

これまでは新生児NO吸入療法研究会で多施設共同研究が行われてきたが，昨年からは戸荻らによりNO吸入療法の有効性および安全性を評価する治験が新たに開始されている。この対象は在胎34週以上の新生児で，NOを初回20ppmで開始し，その後徐々に減量するというプロトコルで，1年後位の新生児への適応獲得を目指している。

## おわりに

以上述べてきたように，わが国の新生児の薬物療法には依然多くの課題が残されており，その解決に向けて本学会の薬事委員会を中心に活発な活動が続けられている。しかし，根本的には行政サ



イドに、問題の認識と、解決に向けての施策がなければ進展はありえない。

このような中で、本年8月に厚生労働省が小児の用法、用量が確立していない医薬品を対象に、学会や医療機関、製薬会社と協力して適切な使用方法を定めていく方針を発表したことは、病氣と戦っている新生児にとってはもちろんのこと、我々医療関係者にとっても朗報だと思われる。

謝辞：本講演の機会を与えて下さいました堀内 勤会長、ならびに座長の労をおとり下さいました藤村正哲先生に深謝致します。

また、日本未熟児新生児学会薬事委員会、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究班の研究協力者の諸先生方、そして日頃、労苦を惜しまず共に診療・研究に従事している藤田保健衛生大学小児科の諸君と、少人数で昼夜献身的に看護にあたっているNICUのスタッフ一同に心から感謝致します。

#### 文 献

- 1) Spragg R G, Lewis J F, Walmrath H, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 884-892.
- 2) Itabashi K, Ohno T, Nishida H. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 203-207.
- 3) Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, et al. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Paediatr* 2002 ; 91 : 440-446.
- 4) Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004.
- 5) Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002 ; 3 : CD000174.
- 6) Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003 ; 2 : CD003745.
- 7) 藤村正哲, 平野慎也, 青谷裕文他. インドメタシン低用量早期予防投与による超低出生体重児脳室内出血の発症予防を目的とした多施設比較盲検試験の経過. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2001 ; 14 : 35-42.
- 8) Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003 ; 2 : CD004213.
- 9) Kuzemko JA, Paala J. Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophylline. *Arch Dis Child* 1973 ; 48 : 404-406.
- 10) Schmidt B. Methylxanthine therapy in premature infants : Sound practice, disaster, or fruitless byway? *J Pediatr* 1999 ; 135 : 526-528.
- 11) 汲田英樹, 篠原元子, 山崎俊夫他. 未熟児特発性無呼吸発作に対する doxapram 療法 第1編 doxapram の有効性と副作用について. *新生児誌* 1987 ; 23 : 458-463.
- 12) 丸山憲一, 小泉武宣, 宮崎全隆他. Doxapram 投与中に発症した新生児壊死性腸炎の1例. *新生児誌* 1992 ; 28 : 434-437.
- 13) 藤村正哲. 新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究. 厚生科学研究費補助金「小児等の特殊疾患群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究 平成13年度研究報告書」2002 : 109.
- 14) 山崎俊夫. 新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究. 平成13年度創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書 2002 : 125-131.
- 15) 山崎俊夫. 新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究. 平成14年度創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書 2003 : 106-115.
- 16) 山崎俊夫. 新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究. 平成13～15年度創薬等ヒューマンサイエンス研究総合研究報告書 2004 : 87-92.
- 17) 山崎俊夫. 新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究. 平成15年度創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書 2004 : 115-122.
- 18) 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試験. *小児外科* 2004 ; 36 : 892-898.
- 19) 大西鐘壽. 小児医薬品調査研究班による分科会別の最新の優先順位表. 厚生科学研究費補助金「小児等の特殊疾患群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究 平成13年度研究報告書」2002 : 81-108.

2005年2月15日

- 20) 大久保賢介, 河田 興, 伊藤 進. 臨床試験準備のためのエビデンス調査: 低出生体重児無呼吸発作に対する静注カフェイン (クエン酸カフェイン) の例. 小児外科 2004 ; 36 : 899-909.
- 21) 林 北見, 大澤真木子. ミダゾラム, リドカインの臨床試験. 小児外科 2004 ; 36 : 917-922.
- 22) 伊藤 進. 新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金「小児等の特殊疾患群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究平成15年度研究報告書」2004 : 107-123.

ORIGINAL ARTICLE

## Population pharmacokinetics of theophylline in very premature Japanese infants with apnoea

T. Fukuda\*§ MS, E. Yukawa† PhD, G. Kondo\* BS, T. Maeda\* BS, T. Shin-o\* BS, Y. Kondo‡ MD PhD, T. Imamura§ MS, M. Irikura§ PhD and Tetsumi Irie§ PhD

\*Department of Pharmacy, Kumamoto City Hospital, Kumamoto, †Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University, Fukuoka, ‡Neonatal Medical Center, Kumamoto City Hospital, Kumamoto and §Division of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

### SUMMARY

**Objective:** To estimate the population pharmacokinetics of theophylline in very premature infants using the non-linear mixed effects modelling.

**Method:** A total of 167 serum concentration measurements obtained from routine theophylline monitoring of 107 very premature Japanese infants were collected.

**Results:** The final pharmacokinetic parameters were  $CL \text{ (mL/h)} = [6.98 \cdot \text{body weight (BW) (kg)}^{2.17} + 0.244 \cdot \text{post-conceptional age (weeks)}] \cdot 1.24^{\text{oxygen support}}$ ,  $Vd \text{ (L)} = 0.492 \cdot \text{BW (kg)}$  and  $F = 0.660$ , respectively. Clearance was increased by 24% for patients receiving oxygen support. The inter-individual variabilities in clearance and apparent volume of distribution were 15.6% and 80.4%, respectively, and the residual variability was 34.2% as a coefficient of variation.

**Conclusion:** Application of the findings in this study to patient care may permit selection of an appropriate initial maintenance dosage to achieve target theophylline concentrations, thus enabling the clinician to achieve the desired therapeutic effect in very premature Japanese infants.

**Keywords:** apnoea, NONMEM, population analysis, premature infants, theophylline

### INTRODUCTION

Apnoea of prematurity is defined as the cessation of breathing for over 20 s with or without bradycardia or cyanosis. Approximately 25% of premature infants who weigh <2500 g experience at least one apnoeic episode during the first 10 days of life. For those under 1000 g at birth, the incidence approaches 84% (1). Apnoea of prematurity can occur spontaneously and appears to be due to immaturity of the infant's neurologic and respiratory systems.

Current approaches to management of neonatal apnoea include appropriate treatment of predisposing conditions and administration of theophylline or caffeine (2–4). Theophylline has a narrow therapeutic window (5). Generally, a plasma concentration of at least 5 mg/L is necessary to produce therapeutic effects. Toxicity, which may occur at plasma concentrations above 13 mg/L, generally affects the central nervous system and the cardiovascular system. Side-effects include tachycardia, jitteriness, irritability, vomiting, abdominal distension and feeding intolerance, seizures, hyperglycaemia and electrolyte imbalances (6). Furthermore, plasma concentrations of theophylline may vary widely at the same dosage levels, often unpredictably, depending on the degree of prematurity, postnatal age (PNA), and rate of development (7).

Population pharmacokinetic approaches offer a sophisticated and convenient means of studying the disposition of drugs in premature infants. Several groups have studied the kinetics of theophylline in non-Japanese infants and premature neonates (8–11). We conducted a population analysis of

Received 1 July 2005, Accepted 19 September 2005

Correspondence: E. Yukawa, Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University, 22-1 Tamagawa-Cho, Minami-Ku, Fukuoka 815-8511, Japan. Tel.: +81 92 541 0161; fax: +81 92 553 5698; e-mail: yukawa@daiichi-cps.ac.jp

retrospective, routine monitoring data for very premature Japanese infants. The predictive performance of derived models was compared with the models of Moore *et al.* (8) and Lee *et al.* (9) using a separate group of patients of similar demographic and clinical profile to the test subjects.

## METHODS

### Patients and drug administration

Data were obtained retrospectively from medical records and routine theophylline monitoring of 107 patients admitted to the Kumamoto City Hospital Neonatal Medical Center. Eligible patients were <34 weeks gestational age (GA), had received theophylline for apnoea of prematurity and had at least one theophylline serum concentration measurement. Demographic information on the study patients is shown in Table 1. Theophylline was given mostly twice daily, but occasionally three times a day, either as a nominal 20 min aminophylline intravenous infusion, or by oral administration (Neophyllin<sup>®</sup> injection and milk suspension of powder). Typical loading and maintenance doses were 4 mg/kg (theophylline equivalents), and 2 mg/kg/day, for infants weighing <1000 g, and 6 mg/kg and 4 mg/kg/day, for those weighing more than 1000 g, respectively.

### Theophylline assay

Serum theophylline concentrations were measured by fluorescence polarization immunoassay [TDX<sup>™</sup>-theophylline [Abott] (Random); Dainabot Co., Ltd, Tokyo, Japan]. The within-day and

between-day imprecision (CV%) of this method was <5%, and the assay was linear between 0.82 and 40.0 mg/L. There was no significant cross-reactivity between theophylline metabolites, or other drugs in neonatology.

### Population modelling

Data analysis was performed using the NONMEM program (version V, level 1.1), developed by Beal and Sheiner (12), on a Hewlett Packard computer (HP Apollo 9000 model 712/60; Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA). A one-compartment model with bolus i.v. or very rapid oral administration ( $ka = 100$ ), and first-order elimination was employed using the subroutines ADVAN2 and TRANS2 in the PREDPP module with double precision. The fundamental pharmacokinetic structural parameters were total body clearance, apparent volume of distribution and bioavailability ( $F$ ) from the oral compartment.

The interpatient variability in the two fundamental pharmacokinetic parameters was assumed to obey a model with proportional error according to the following equation:

$$P_j = P'_j(1 + \eta_j) \quad (1)$$

where  $P'_j$  represents population mean parameters (CL and Vd),  $P_j$  represents the individual parameters for patients  $j$  and  $\eta_j$  is an independently distributed random variable with mean zero and variance  $\omega^2$ .

The residual variability was also modelled with proportional error according to the following equation:

Characteristic	Modelling population	Validation population
Number of patients (M/F)	107 (55/52)	12 (3/9)
Number of observations (M/F)	167 (91/76)	23 (7/16)
Intravenous	40	6
Oral	127	17
Oxygen support	151	21
Postnatal age (days)	25.3 ± 16.2 (2–104)	30.4 ± 20.2 (5–71)
Gestational age (weeks)	27.8 ± 1.9 (22.3–33.1)	29.7 ± 4.0 (25.3–45.4)
Body weight (kg)	1.017 ± 0.358 (0.414–2.794)	1.28 ± 0.357 (0.574–2.1)
Dose (mg/day)	4.49 ± 2.81 (1.8–30.0)	5.57 ± 2.14 (2–10)
Concentration (µg/mL)	5.7 ± 2.9 (1.1–18.8)	7.4 ± 1.7 (3.8–9.5)

Mean ± standard deviation (range).

Table 1. Summary of patient data