

動脈管依存性心疾患に対する低用量PGE<sub>1</sub>-αCDの有用性の検討

加藤 太一<sup>1,2)</sup>, 久保田勤也<sup>1)</sup>, 牛田 肇<sup>1,3)</sup>  
西川 浩<sup>1)</sup>, 大橋 直樹<sup>1)</sup>, 松島 正氣<sup>1)</sup>

社会保険中京病院小児循環器科<sup>1)</sup>,

現 名古屋大学大学院医学系研究科小児科<sup>2)</sup>, 現 愛知県厚生連昭和病院小児科<sup>3)</sup>

Key words :

PGE<sub>1</sub>-CD, 低用量, 動脈管依存性心疾患, ductal shock

## Evaluation of Low-dose PGE<sub>1</sub>-αCD Administration for Patients with Ductus-dependent Congenital Heart Disease

Taichi Kato,<sup>1,2)</sup> Kinya Kubota,<sup>1)</sup> Hajime Ushida,<sup>1,3)</sup> Hiroshi Nishikawa,<sup>1)</sup>  
Naoki Ohashi,<sup>1)</sup> and Masaki Matsushima<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatric Cardiology, Social Insurance Chukyo Hospital,

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine,

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Showa Hospital, Aichi, Japan

**Background:** In Japan, ductus-dependent congenital heart disease is being treated more often by lipo-PGE<sub>1</sub> (lipo) than by PGE<sub>1</sub>-αCD (CD) because lipo causes fewer adverse effects than CD and has a long-acting property. Some studies have demonstrated that patients with such heart disease were treated by a lower dose of CD than the level previously recommended. However, the efficacy and adverse effects of low-dose CD have not yet been proved.

**Patients and Methods:** Between January 1998 and December 2003, we treated 57 patients with ductus-dependent congenital heart disease in our hospital. Administration of CD at a dose of less than 20 ng/kg/min was defined as low-dose CD. We retrospectively assessed the efficacy and adverse effects of low-dose CD in these patients.

**Results:** Low-dose CD was effective in 88.9 (40/45) of the patients. Of the 40 patients receiving low-dose CD, the initial dose and maintenance doses of CD were  $5.7 \pm 3.9$  ng/kg/min and  $5.5 \pm 4.0$  ng/kg/min, respectively. Apnea was reported in 7.9% (3/38) of the patients, and none required respiratory support.

**Conclusion:** Low-dose CD is effective for ductus-dependent congenital heart disease without inducing serious adverse effects. Our results suggest that CD can be used for more patients with ductus-dependent congenital heart disease when its low-dose administration is taken into account.

### 要 旨

背 景：2003年10月にPGE<sub>1</sub>-αCD(以下CD)は動脈管依存性心疾患に対する効能追加がなされ、その使用法につき再考する必要がある。しかしCDを低用量で投与した際の有効性、副作用に対する大規模な検討はまだなされていない。

方 法：1998年1月～2003年12月に当科にて動脈管依存性心疾患として加療した57例を対象にCDを20ng/kg/分以下で用いた(低用量CD)場合の有効性、副作用を後方視的に検討した。

結 果：低用量CDを試みた45例中40例(88.9%)で有効であり、有効例において開始量は $5.7 \pm 3.9$ ng/kg/分、維持量 $5.5 \pm 4.0$ ng/kg/分であった。投与開始時に挿管されていなかった38例中3例(7.9%)で無呼吸を認めたが人工呼吸管理を要した症例はなかった。

結 論：従来、本邦ではlipoを選択されてきた動脈管依存性心疾患において、有効性が高く、重篤な副作用が少ない低用量CDは第一選択となり得ることが示唆された。

平成18年1月10日受付

平成18年7月10日受理

別刷請求先：〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65

名古屋大学大学院医学系研究科小児科 加藤 太一

Table 1 Diagnoses of patients

Group Pul (N=23)		Group Syst (N=19)	
PPA	7	HLHS	8
TOF, PA, PDA	4	VSD, IAA	4
SV, PA	3	VSD, CoA	4
TOF	2	DORV, CoA	2
Ebstein's anomaly	2	APW, IAA	1
DORV, PA	1		
cTGA, VSD, PA	1		
DORV, PS	1	Group Mix (N=15)	
Ebstein's anomaly PS	1	TGA	15
TA with absent pulmonary valve	1		

Group Pul: Congenital heart disease (CHD) with ductus-dependent pulmonary circulation, Group Syst: CHD with ductus-dependent systemic circulation, Group Mix: CHD requiring ductus as inter-circulatory mixing pathway, PPA: pure pulmonary atresia, TOF: tetralogy of Fallot, PA: pulmonary atresia, PDA: patent ductus arteriosus, SV: single ventricle, DORV: double-outlet right ventricle, cTGA: corrected transposition of great arteries, VSD: ventricular septal defect, PS: pulmonary stenosis, TA: tricuspid atresia, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, IAA: interruption of aortic arch, CoA: coarctation of aorta, APW: aortopulmonary window, TGA: transposition of great arteries

## はじめに

1975年に動脈管依存性先天性心疾患に対してElliotらがPGE<sub>1</sub>の動脈管開存効果を報告した<sup>1)</sup>。本邦においてはまずPGE<sub>1</sub>-αCD(以下CD)が保険適用外でありながら使用され、その効果から保険審査機関をパスしていた。しかしながら1988年にlipo-PGE(以下lipo)が開発され保険適用になってからはCDの保険での使用は一切不可になった。低用量で使われるlipoのほうが無呼吸発作をはじめとした副作用の発現率が低く安全と考えられてきている一方、lipoでは効果がないがCDでは効果があるという症例が続出し、学会などからの要望もあり、2003年10月にCDの動脈管依存性心疾患に対する使用が効能追加となった。その後、2005年6月には薬価収載、7月から販売に至り、ようやく保険での使用が可能になった。こうした状況のなか、lipoとCDの使用法につき再考すべき時が来たと考えられる。

2001年の小児心不全薬物治療ガイドラインにおいてはlipoの標準的投与量は5ng/kg/分であるのに対し、CDの投与量は10~100ng/kg/分、あるいは初期量として50ng/kg/分と設定されている<sup>2)</sup>。また、2005年にわれわれの施設を含めた国内13施設での動脈管依存性心疾患に対するCDの使用実態調査が報告されたが、そこでのCDの投与法は開始用量として平均59.1ng/kg/分で、50~100ng/kg/分での投与が43.6%を占めていた<sup>3)</sup>。小児心不全薬物治療ガイドラインにはCDの投与量について、より少量(10ng/kg/分)で有効なこともあり有効最低限への

減量が奨められるとも記載されているが、われわれの施設では以前より、動脈管依存性心疾患に対してCDを投与開始から20ng/kg/分以下の低用量で用いてきた。われわれの低用量での投与は従来の投与法に比べ有効性は保ちつつ、安全な使用が可能と考えられたため、その投与法、効果、副作用などの経験を経済性も含め報告する。

## 対象と方法

対象は1998年1月~2003年12月に当科にて動脈管依存性心疾患として加療した71例のうち、実際は動脈管に依存していなかった症例7例、搬送入院後ほどなく死亡した2例、家族が治療を希望されなかった2例、製剤変更を途中でした3例を除いた57例について後方視的に検討した。このうちductal shock症例は4例であった。これらの症例はその病態により動脈管依存性肺血流型(以下Pul群)23例、動脈管依存性体血流型(以下Syst群)19例(うちductal shock症例4例)、肺体血流混合型(以下Mix群)15例に分けられた。それぞれの群の疾患についてはTable 1の通りである。またこれらの症例は動脈管の開存維持に用いたPGE<sub>1</sub>製剤の種類により、CDを用いたCD群とlipoを用いたLipo群に分けた。

本研究ではCDを20ng/kg/分以下の用量で開始、維持する用法を「低用量CD」と表現し、Pul群、Mix群はSpO<sub>2</sub>の80%以上への上昇を、Syst群は適正な尿量をそれぞれ手術時まで維持できたことをもって有効と判定した。この基準で低用量CDの有効性の評価を行ったうえで、低

Table 2 Initial and maintenance doses of CD

	Initial dose (ng/kg/min)	Maintenance dose (ng/kg/min)
Group Pul (N=17)	4.8±2.1	5.4±2.7
Group Syst (N=11)	6.0±5.0	6.1±5.1
Group Mix (N=12)	6.6±4.9	4.9±4.7
Ductal shock (N=4)	101.7±145.2	224.5±225.8

Groups Pul, Syst and Mix in this table do not include patients who were unresponsive to low-dose CD. Data are means±SD.

用量CDの有効例とLipo群において開始量，維持量について比較検討を行った。また，ductal shock症例を除いたCD群の症例で病態別の投与量の比較を行った。低用量CDの副作用，経済性についても併せて検討を行った。

数値データは平均±標準偏差で表し，CD群とLipo群の比較にはMann-WhitneyのU検定を，CD群においてPul群，Syst群，Mix群間の比較にはKruskal-Wallis検定を，またそれぞれの群を構成する症例数のばらつきについてFisher's exact probability testおよび $\chi^2$ 独立性の検定を行った。

## 結 果

### 1. 低用量CDの有効性

低用量CDはductal shock症例4例を除いたCD群45例のうち40例(88.9%)の症例で有効であった。特に5ng/kg/分以下の超低用量で維持管理し得た症例はCD群45例中28例(62.2%)であった。ductal shock以外での低用量CD無効例5例のうち3例(Pul群1例，Syst群1例，Mix群1例)は低用量で開始したものの動脈管の開存が得られず20ng/kg/分を超える用量を要した。また，1例は右側動脈弓を伴うファロー四徴症(Pul群)の症例で，低用量CD使用中SpO<sub>2</sub>の低下を認め，カテーテル検査ではすでに動脈管が閉鎖していることを確認した。もう1例は純型肺動脈閉鎖の患児(Pul群)でカテーテル治療前(肺動脈弁穿破，バルーン拡大)は3ng/kg/分の低用量で管理できていたがカテーテル治療後に一時的に増量を要した。

### 2. 低用量CDとlipoの使用状況

今回対象となった57例中49例がCD群，残り8例がLipo群であり，このうちductal shock4例はすべてCD群であった。疾患のタイプ別ではPul群23例中20例がCD群，3例がLipo群，Syst群19例中16例がCD群(うちductal shock症例4例)，3例がLipo群，Mix群15例中13例がCD群，2例がLipo群であり，これらの各群間の症例数には有意なばらつきは認めなかった。また症例の男女数に

ついてはCD群が男児26例(うちductal shock2例)，女児23例(うちductal shock2例)，Lipo群が男児7例，女児1例であった。CD群とLipo群の男女数のばらつきにも有意差は認めなかった。20ng/kg/分以下の低用量CDで管理し得た40例(以下低用量CD群)とLipo群の投与量を比較すると，開始量はそれぞれ5.7±3.9ng/kg/分(2~20ng/kg/分)，3.6±1.2ng/kg/分(2~5ng/kg/分)，維持量は低用量CD群が5.5±4.0ng/kg/分(0~20ng/kg/分)，Lipo群が3.1±1.8ng/kg/分(0~5ng/kg/分)であった。開始量，維持量においてLipo群のほうがやや少ない傾向にはあるものの低用量CD群とLipo群の間に有意差は認めなかった。またPGE<sub>1</sub>を経過によって中止し得た症例が3例あり，完全大血管転位の症例で当初は動脈管の開存維持のためにPGE<sub>1</sub>を投与したものの，次第に高肺血流になったために中止し，根治術に至るまで再開をしなかった1例(CD群)と，Ebstein奇形で出生後しばらくは肺血流維持のためにPGE<sub>1</sub>を使用して動脈管を開存させる必要があったものの，肺血管抵抗の低下とともに順行性の肺血流が増加して動脈管が不要になったために中止し得た2例(CD群，Lipo群各1例)であった。これら3例はいずれも肺血管抵抗の低下作用よりも動脈管開存の効果が患児の状態維持に役立ったと考えられた。

PGE<sub>1</sub>の開始時日齢は低用量CD群が7.3±11.5日(0~55日)，Lipo群が6.8±12.4日(0~36日)で両群間に有意差は認めなかった。また，在胎日数は低用量CD群で270.8±14.8日(203~294日)，Lipo群で276.6±7.4日(266~290日)，出生体重は低用量CD群で2,848.8±613.2g(1,220~4,330g)，Lipo群で2,804.0±369.5g(2,140~3,280g)でこれらのデータに両群間で有意差は認めなかった。

なおductal shock症例では，CDの開始量，維持量はそれぞれ101.7±145.2ng/kg/分(9~318ng/kg/分)，224.5±225.8ng/kg/分(30~500ng/kg/分)，CD開始時日齢は4.0±2.5日(2~7日)，在胎日数は278.3±8.1日(271~289日)，出生体重は3,161.5±428.9g(2,820~3,728g)であり，全例低用量CDでは維持は行われなかった(Table 2)。

Table 3 Number of patients at each maintenance dose of CD

	Group Pul (N=20)	Group Syst (N=16)	Group Mix (N=13)
5 ng/kg/min	11*	8	10
5< 20 ng/kg/min	8*	3	2
20 ng/kg/min<	1	5**	1

\*: Includes one patient who was unresponsive to low-dose CD.

\*\*: Includes four patients with ductal shock.

### 3. 病態別のCDの投与量

低用量CDが有効であった40例のうち、Pul群は17例、Syst群は11例、Mix群は12例であった。これらの症例と ductal shockの症例のCDの投与量をTable 2 に示した。低用量CD有効例においてPul群、Syst群、Mix群の3群間で開始量、維持量に有意差は認めなかった。Table 3 にはCD群全体(49例)の投与量別の症例数を示した。ductal shockの症例を除いて、どの群でもCDはほとんどの症例で20ng/kg/分以下の低用量で手術までの管理が可能であった。低用量CDが有効であった40例における投与量の推移をFig. 1 に示すが、40例中29例は開始量と同量もしくはより少ない量で維持を行えた。なお、Syst群においてはductal shockの症例では非ductal shock症例に対して有意に大量のCDの投与を要した。

### 4. 低用量CDの副作用

低用量CDの40例中、医療上の対処を要しなかったものも含めて12例(30.0%)で13事象の副作用を認めた。これらの詳細についてはTable 4 にまとめた。PGE<sub>1</sub>の副作用においてもっとも問題になるのは無呼吸であるが、低用量CDの症例でも最小で2.4ng/kg/分の用量で認められた。低用量CDのうち当科でのCD投与前にすでに挿管管理が前医などにより開始されていた症例は2例であり、投与開始時に挿管されていなかった38例中3例(7.9%)で無呼吸を認めた。これらの3例に対する対応であるが、人工呼吸管理を要した症例はなかった。2例はテオフィリンの静注にて改善。1例は10ng/kg/分で無呼吸を認めたが、刺激を行いつつ減量していったところ、6.4ng/kg/分まで減量したところでほぼ消失した。そのほかにカテーテル治療前には低用量使用で無呼吸のみられなかった純型肺動脈閉鎖症(Pul群)の1例で、カテーテル治療後にCDを一時的に増量した際に無呼吸を呈し、30ng/kg/分まで増量したところで人工呼吸管理を要した。

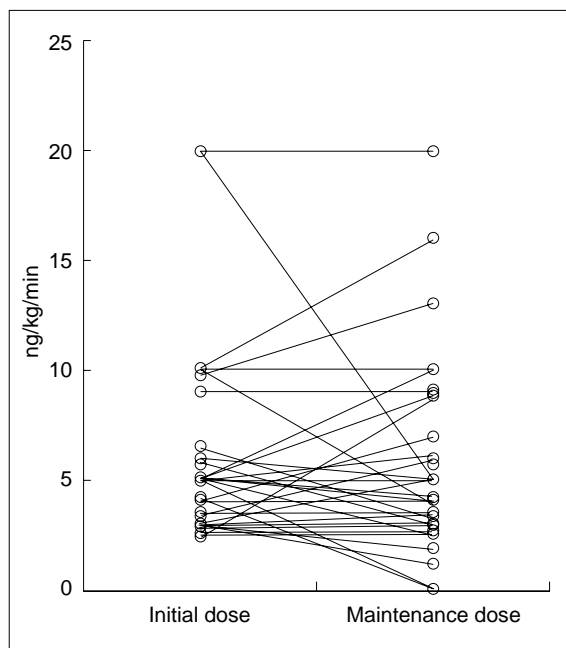


Fig. 1 Transition of CD dosages in the low-dose CD treatment.

Table 4 Adverse effects of low-dose CD

Hyponatremia	3/40 (7.5%)
Apnea	3/38 (7.9%)
Diarrhea	2/40 (5.0%)
Fever	2/40 (5.0%)
Phlebitis	1/40 (2.5%)
Bloody stool	1/40 (2.5%)
Abdominal distension	1/40 (2.5%)

### 5. 低用量CDとlipoの経済性の比較

今回のわれわれの低用量CDとlipoを用いた症例について平均の維持量(低用量CD: 5.5ng/kg/分, lipo: 3.1ng/kg/分)を、仮に3kgの患児に対して24時間使用した場合の費用を試算した。計算のもとになる薬価は最終の改定のあった2004年4月時点でのものを用い、CDの費用

は20 $\mu$ g製剤をもとに120.4円/ $\mu$ g, またlipoの費用は10 $\mu$ g製剤をもとに705.7円/ $\mu$ gとして, バイアル数は考慮せず $\mu$ gあたりで計算した. 低用量CDでは24時間あたり2,860.7円, lipoでは24時間あたり9,450.7円とCDはlipoの30.3%の費用であり, 低用量のCDで管理しうる患児についてはlipoを用いる場合よりもCDを用いたほうが医療費を抑制できる可能性が示唆された.

## 考 察

Lipolは従来より無呼吸発作, 発熱, 下痢といった副作用はあるものの, 肺での失活を防ぐべく脂肪粒子を担体として用いているためCDに比べて少ない用量にて効果が得られ, 副作用も少なく安全な薬剤であるとされてきた<sup>4, 5)</sup>. また, 副作用がCDより少ないというほかに持続時間が長く得られるという特徴も有していることが知られている<sup>6, 7)</sup>. このことは点滴のライントラブルを含め何らかの原因で静脈投与が中断されたときも動脈管の開存維持に時間的余裕があることを意味する反面, 調節性が悪いという側面も併せ持つ.

われわれは効果が現れるまでに時間のかかるlipo<sup>8)</sup>に比べCDは短時間で効果が現れる印象を持つと同時に, lipoの不応例にもCDでは有効な例があることや, 効果の持続が短いために短絡手術後の高肺血流を避けたいときなどに調節性が良いという点にも着目してきた. 当初はlipoより多いとされているCDの副作用をできるだけ減らすために用量を徐々に減らしていったところ今回の報告のように従来提唱されてきた量よりも少ない量で効果が得られ, かつ副作用も少ない印象を持ち, 以降われわれの施設では動脈管依存性心疾患において低用量のCDをductal shockなどの状況を除いて用いるに至った.

基礎研究においてはlipoのCDに対する優位性を示した報告はいくつかあり, 古橋らはラットでの単回投与において動脈管の拡張作用はCDよりもlipoのほうが強く, かつ効果の持続時間も長かったとし<sup>9)</sup>, 江角らはラットの同じく単回投与において血漿中のPGE<sub>1</sub>代謝物を比較したところlipoのほうがCDよりもPGE<sub>1</sub>の未変化体が残る比率が経時的に高いと報告した<sup>10)</sup>. PGE<sub>1</sub>はウサギやネコを用いた実験では肺を1回通過することにより90~95%の活性を失うことが報告されているが<sup>11)</sup>, 古橋, 江角の報告においてはlipoはPGE<sub>1</sub>が脂肪粒子に溶解, 保護されることで肺での不活性化を抑えることができるため, lipolにおいて動脈管の拡張作用が持続することやCDよりも代謝されにくいという性質が結果として現れたと推測されている<sup>9, 10)</sup>.

しかしながら肺でのPGE<sub>1</sub>の不活性化については, モ

ルモットの摘出肺を用いた研究で肺循環系を1回通過した際のPGE<sub>1</sub>の不活性化率が濃度依存性に低下することや<sup>12)</sup>, ヒトにおいて肺高血圧患者では正常肺動脈圧患者に比べてPGE<sub>1</sub>の肺内での代謝が低下することが報告されており<sup>13)</sup>, ヒト新生児における持続的低用量投与においてCDとlipoの不活性化率の差が従来考えられていたものと異なる可能性は否定できない.

海外におけるエタノール可溶性PGE<sub>1</sub>の臨床例に対する検討においては1984年にHallidie-Smithらが52例の動脈管依存性心疾患の患児に投与量を変えて使用した報告をしているが<sup>14)</sup>, このなかには提示されている症例でPGE<sub>1</sub>を10ng/kg/分以下で投与された16例は全例有効であった. これら16例では無呼吸を含めた副作用は認めず, 副作用の出現は用量依存性であることも示唆されている. また, 1995年にKramerらは動脈管依存性心疾患患児に対する低用量のPGE<sub>1</sub>の有効性を検討した報告で初期投与量としては15ng/kg/分で十分であり, 無呼吸の副作用は10ng/kg/分以下では少なかったとしている<sup>15)</sup>.

これらの論文においては脂肪を担体として用いないという点でCDと同様の製剤であるエタノール可溶性PGE<sub>1</sub>でも低用量が有効であり, かつ副作用が少ないことが臨床的に経験されてきていると思われる. われわれが行ってきたCDの低用量投与を今回まとめた結果, CDによる治療はショック例やCDに対する反応の乏しい一部の症例ではTable 2, 3のごとく高用量の投与が必要であったものの, lipoの標準的な投与量5ng/kg/分とほぼ同等の低用量での治療がほとんどの症例で可能であり, Pul群, Syst群, Mix群と基礎となる病態が異なってもその効果に大きな違いはみられなかった. ただし, ductal shockの症例では高用量のCDを要した. 副作用の点でも従来のCDの投与量を中心とした小川らの報告において25.5%とされた無呼吸の発症頻度<sup>3)</sup>が低用量CDでは7.9%と低く, 重篤な副作用の頻度は少ないと思われた. またlipoの症例数が少なく, かつさらにlipoをより低用量で投与することを試みていないため一概には言えないものの, 経済性においてもPGE<sub>1</sub>に限った場合CDが優れている可能性が示唆された.

低用量CDの有効性を考えるのにあたって, もう一つの重要な点は動脈管依存性心疾患の患児における管理法の進歩が挙げられる. PGE<sub>1</sub>の導入当時に比べ心臓超音波やバルスオキシメータといった機器の普及で患児の小さな変化を検知し, 動脈管の開存の程度をきめ細かく評価できるようになったことは, 以前より低用量での管理を可能にするのに大きく寄与していると考えられる. また, PICカテーテルなどの長期に安定して投与が可能な方法が開発されたことは, 作用持続時間の長

Group Pul: Initial dose 5 ng/kg/min  
 Unless closure of the ductus arteriosus occurs, this dose can be reduced gradually.

Group Syst: Initial dose 20–30 ng/kg/min (for patients with ductal shock)  
 5 ng/kg/min (for patients without ductal shock)  
 If the ductus arteriosus does not open, especially in patients with ductal shock, this dose may be increased.

Group Mix: Initial dose 5 ng/kg/min

Fig. 2 Protocol of low-dose CD treatment.

いlipoの有用性より、短く調節性の優れたCDが使いやすくなった背景である。

これらの結果より2003年10月にCDの動脈管依存性心疾患に対する投与が承認された現在、われわれの施設では動脈管依存性心疾患においてPGE<sub>1</sub>製剤については改めてCDを第一選択としており、その投与プロトコルをFig. 2に示す<sup>16)</sup>。以下に実際に使用する際の注意点につき述べる。ductal shockの症例を除けば、初期投与量に有意差がなかったことから、まずは5ng/kg/分から開始し、効果がなければ増量、開存が得られれば漸減する方針をとっている。ただし、Syst群は例外であり、今回の症例のなかで一部開始時に比べて大きく減量した症例があったものの、多くのSyst群では動脈管が狭小化したときの全身状態への影響が他の群に比べて重大であるため積極的には減量はしていない。また、ductal shockの症例においては20–30ng/kg/分で投与しつつ動脈管の開存が十分でなければ速やかに増量しており、状態により高用量で投与を開始することもある。経過中の投与量の調節については特に効果の減弱が認められた場合経験上少なくとも2倍前後の大幅な増量をしたほうが効果は現れやすいと考えている。減量時、SpO<sub>2</sub>は多少低下しても70%の後半～80%であり、臨床症状の悪化を認めなければ用量を変えずに投与を続けている。また、他院より紹介された時点でlipoが使用されていたときに調節性などを考慮してCDに変更するときは、動脈管の開存が得られていたlipoの用量と同量のCDでもほとんどの症例で開存を維持できる印象を持っている。投与ルートは効果の持続がCDは短時間であることを考慮してできる限りPIカテーテルを用いた投与を行っている。

2000年1月～2002年6月に調査された国内13施設でのCDの使用状況の統計では、97例110件中31件(28.2%)が20ng/kg/分以下の低用量使用例であった<sup>3)</sup>。その報告後も日本小児循環器学会などで低用量CDの有用性の報告がいくつかみられており<sup>17, 18)</sup>、今後その有用性の認識が広がっていくものと思われる。

## 結 語

従来からの動脈管依存性心疾患の治療において適応のあったlipoはCDに比べて少ない用量にて効果が得られ、副作用も少なく安全な薬剤であるとされてきた。しかしCDは多くの症例でlipoと同等の5ng/kg/分程度の低用量であっても有効性が高く、重篤な副作用が少なかった。また、低用量CDで管理しうる患児についてはlipoを用いる場合よりも医療費を抑制できる可能性が示唆された。こうしたことから、従来、副作用などのためCDよりlipoを選択されてきた動脈管依存性心疾患においてCDは第一選択薬となり得、こうした疾患における医療費の削減にも寄与しうることが示唆された。

## 【参考文献】

- 1) Elliot RB, Starling MB, Neutze JM: Medical manipulation of the ductus arteriosus. *Lancet* 1975; 1: 140–142
- 2) 小児心不全薬物治療ガイドライン. *日小循誌* 2001; 17: 501–512
- 3) 小川 潔, 中澤 誠, 佐地 勉, ほか: 動脈管依存性先天性心疾患に対するプロスタグランジンE<sub>1</sub>・α-CDの有用性に関する調査. *日児誌* 2005; 109: 990–998
- 4) 門間和夫, 松本脩三, 長谷直樹, ほか: Lipo PGE<sub>1</sub>の動脈管拡張作用. *小児科臨床* 1986; 39: 2441–2449
- 5) Momma K: Lipo-PGE<sub>1</sub> treatment of the neonate with critical congenital heart disease and ductus-arteriosus dependent circulation. *Adv Drug Deliver Rev* 1996; 20: 177–180
- 6) 丹羽公一郎, 青墳裕之, 仲田勲生, ほか: リボPGE<sub>1</sub>の持続効果および蓄積性について 動脈管依存性心疾患にたいして. *日児誌* 1991; 95: 71–74
- 7) 山村英司, 小田川泰久, 安井 清, ほか: リボプロスタグランジンE<sub>1</sub>の新生児動脈管拡張作用の持続性. *日小循誌* 1992; 8: 436–440
- 8) 田内宣生, 山崎嘉久, 馬場礼三, ほか: 動脈管依存性先天性心疾患に対するLipo PGE<sub>1</sub>使用上の問題点. *日小循誌* 1993; 8: 626–630
- 9) 古橋忠和, 牛田和夫, 安部訓志, ほか: Lipo PGE<sub>1</sub>のラット新生仔における動脈管拡張作用. *基礎と臨床* 1986;

- 20 : 4296–4301
- 10 江角凱夫，三次孝一，関根貞夫，ほか： $^3\text{H}$ -Lipo PGE<sub>1</sub>の吸収，分布，代謝および排泄．基礎と臨床 1986；20：4399–4428
- 11 Ferreira SH, Vane JR: Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. Nature 1967; 216: 868–873
- 12 北村 諭：プロスタグランディンの作用と臨床応用への展望 呼吸器 ．現代医療 1977；9：27–33
- 13 荒井賢一：肺高血圧患者におけるプロスタグランジンE<sub>1</sub>の肺内代謝．麻酔 1995；44：536–541
- 14 Halliday-Smith KA: Prostaglandin E<sub>1</sub> in suspected ductus dependent cardiac malformation. Arch Dis Child 1984; 59: 1020–1026
- 15 Kramer HH, Sommer M, Rammos S, et al: Evaluation of low dose prostaglandin E<sub>1</sub> treatment for ductus dependent congenital heart disease. Eur J Pediatr 1995; 154: 700–707
- 16 松島正氣：異なるプロスタグランジンE<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>)製剤によって動脈管依存性心疾患治療効果に違いがあるのでしょうか？小児内科 2005；37：1602–1604
- 17 上田秀明，金 基成，林 憲一，ほか：PGE<sub>1</sub>・ $\alpha$ -CD製剤の低用量における動脈管開存の維持効果．日小循誌 2004；20：252
- 18 西原栄起，倉石建治，田内宣生，ほか：動脈管依存型先天性心疾患に対するPGE<sub>1</sub>-CD製剤の投与量(特に低用量での効果)の検討．日小循誌 2005；21：424