

未熟児動脈管開存症の治療法に関する 基礎的研究

(11670797)

平成11-12年度科学研究費補助金（基盤研究C2）
研究成果報告書



平成13年3月

研究代表者 門間和夫
(東京女子医科大学循環器小児科教授)

未熟児動脈管開存症の治療法に関する
基礎的研究
(11670797)

平成11-12年度科学研究費補助金（基盤研究C2）
研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 門間和夫
(東京女子医科大学循環器小児科教授)

未熟児動脈管開存症の治療法に関する基礎的研究 (11670797)

平成11-12年度科学研究費補助金(基盤研究C2) 研究成果報告書 平成13年3月

研究代表者 門間和夫 (東京女子医科大学循環器小児科教授)

目次

1. 研究組織
2. 研究経費
3. 研究成果
4. 研究論文目録
5. 研究論文
 - A. 主論文
 - B. 副論文
 - C. 参考論文

未熟児動脈管開存症の治療法に関する基礎的研究 (11670797)

研究組織 研究代表者 門間和夫 (東京女子医科大学循環器小児科教授)
研究分担者 松岡瑠美子 (東京女子医科大学循環器小児科助手)

研究経費 平成11年度 1700 千円
平成11年度 1400 千円 計 3100 千円

研究成果

胎生期の動脈管の拡張の機序は胎児循環の最大の問題点であり、動脈管開存症の治療とも関係して臨床上も重要な問題である。

この私達の研究では胎生期の動脈管の拡張の機序として一酸化窒素(NO)が極めて重要であることを確定した(論文1,2)。

従来の研究では胎生期動脈管の拡張は低酸素とプロスタグランジンEによることまで、確定していた。私達の研究では以下の如く、一酸化窒素(NO)による拡張の生理的重要性を証明した。即ち、ラット胎生期の満期前(胎生期は妊娠15日から21日迄):妊娠19日に於いて、一酸化窒素が主に動脈管の拡張を行なっている。この時期にはプロスタグランジンEは拡張作用を行っていない。ところが妊娠満期:21日にはプロスタグランジンEが主に動脈管を拡張していて、一酸化窒素の拡張作用は軽度である。即ち、妊娠の時期によって一酸化窒素とプロスタグランジンEの役割が変化することが判明した。妊娠満期ではプロスタグランジン合成阻害薬(インドメサシン)と一酸化窒素合成阻害薬の併用で、非常に強い動脈管収縮が生じることが判明した。

これに相当する現象が臨床でも存在する。即ち臨床上、妊娠中のインドメサシン服用による胎児の動脈管収縮は妊娠末期に強く、妊娠24週以前には無い。妊娠24週以後はインドメサシンによる胎児動脈管の収縮は次第に強くなる。従ってラットの実験で得られた現象はヒトでもあり、ヒトの妊娠24週までは一酸化窒素が動脈管を拡張しており、24週以後はプロスタグランジンEが次第にその役割を担う。

この研究を臨床に敷衍すると、未熟児動脈管開存の治療にプロスタグランジン合成阻害薬(インドメサシン)が無効の場合に、インドメサシンと一酸化窒素合成阻害薬の併用が有効と推定される。従ってこの研究は新しい治療の基礎となる重要な研究である。

研究発表

(1) 学会誌等

主論文

(1) Momma K, Toyono M: The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. *Pediatric Research* 46(3):311-315, 1999

(2) 門間和夫: 動脈管開存症。小児科診療1999; 62: 1695-1699

副論文

(3) Momma K, Tomita S: Accelerated maturation of fetal ductus arteriosus by maternally administered vitamin A in rats. *Pediatric Research* 53:626-632 1998

(4) Momma K, Matsuoka R: Aortic arch anomalies associated with chromosome 22q11 deletion (CATCH 22) *Pediatric Cardiology* 20:97-102 1999

(5) Momma K, Ando M, Matsuoka R, Joho K.: Interruption of the aortic arch associated with deletion of chromosome 22q11 is associated with a subarterial and double committed ventricular septal defect in Japanese patients. *Cardiol Young* . 1999;9: 463-467

(6) Momma K, Ando M: Anomalies of the aortic arch and arterial duct induced by small doses of bis-diamine in fetal rats. *Cardiology in the Young* 8:172-179 1998

- (7)門間和夫、中西敏雄：純型肺動脈弁閉鎖症：右室低形成、冠状動脈奇形、手術方法。
日本小児循環器学会雑誌 2000；16（6）：891-898
- (8)佐々木康、門間和夫：妊娠後期ビタミンA投与後の仔ラットの出生後動脈管収縮速度。
日本未熟児新生児学会雑誌2000；12（2）：97-101
- (9)門間和夫：出生時の循環器の適応生理。小児科。2000；41（13）：2225-2231
- (10)門間和夫：成人先天性心疾患診療ガイドライン。Japanese Circulation Journal 2000；
64.suppl.IV.:1167-1204
- (11)Murakami T, Nakazawa M, Momma K, Imai Y.: Impaired distensibility of neo-aorta after
arterial switch procedure. Ann Thorac Surg.2000;70:1907-10
- (12)Momma K, Toyoshima K.:Constriction of ductus arteriosus by selective
cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors in fetal rats. Circulation 2000;102.Suppl.II:557
- (13)門間和夫：薬剤による動脈管収縮：2剤併用の相乗効果。日本新生児学会雑誌2000；
36（2）：201
- (14)豊島勝昭、門間和夫：特異的COX-2阻害薬（NS-398）の動脈管収縮作用。日本新生
児学会雑誌2000；36（2）：201
- (15) Momma K:Accelerated maturation of the ductus arteriosus with retinoic acid in the
fetal rat. In Clark EB, et al.(Eds.): Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart
Disease.Futura, Armonk,NY,2000. pp 261-264
- (16) 門間和夫：染色体22q11欠失症の臨床。小児科臨床2000；53：1597-1603
- (17) 門間和夫。先天性肺動脈疾患：胎生期の形態と出生後のリモデリング。日本小児
循環器学会雑誌2000；16：96-103
- (18) 門間和夫：A型大動脈離断と縮窄を伴う第5弓遺残の複合。日本小児循環器学会雜
誌2000；16：37-39
- (19) 門間和夫：新生児重症先天性心疾患のカテーテル治療。日本新生児学会雑誌
1999；35（4）：748-750
- (20) Chino Y,Minagawa T, Kohno Y, Fukushima K, Momma K: Vasodilating effect and
tissue accumulation of prostaglandin E1 incorporated in lipid microspheres on the
rat ductus arteriosus.Jpn J Pharmacol 1999; 81:107-114
- (21) Momma K, Matsuoka R, Takao A, Imai Y.:Tetralogy of Fallot associated with
chromosome 22q11 deletion in adults. Cardiol Young 1999;9.suppl 2:24
- (22) 門間和夫、松岡瑠美子：先天性心疾患の分子生物学。日本小児循環器学会雑誌
1999；15：430-435

(2) 口頭発表

- (1) 米国心臓学会。American Heart Association；2000：11.Momma K, Toyoshima
K.:Constriction of ductus arteriosus by selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors
in fetal rats.
- (2) 日本新生児学会：2000。7,門間和夫：薬剤による動脈管収縮：2剤併用の相乗効
果。
- (3) 日本新生児学会：2000。7,豊島勝昭、門間和夫：特異的COX-2阻害薬（NS-398）の動
脈管収縮作用。

(3) 出版物

- (1) Momma K:Tetralogy of Fallot and Truncus arteriosus. In Crawford MH, DiMarco JP
(eds.) Cardiology, Mosby, London, 2001.Chapter 7:8: pp 1-10
- (2) Momma K:Approach to the cyanotic neonate. In Moller JH, Hoffman JIE (Eds.):
Pediatric Cardiovascular Medicine, Churchill Livingstone, New York, 2000. pp 249-
254
- (3) 門間 和夫 内科学。第7版。先天性心疾患：動脈管開存,他.1999.朝倉書店、

pp 550-564

- (4) 門間 和夫 内科学書. 第5版. 先天性心疾患：動脈管開存,他.1999.中山書店、pp 1231-1233
- (5) 門間和夫：新生児の適応生理：循環。小川雄之亮、他編集：新生児学、第2版、メジカ出版、2000：pp 179-186
- (6) 門間和夫（編著）：小児心臓外科ICUマニュアル。中外医学社，東京、2001。pp 1-143
- (7) 高尾篤良、門間和夫,他（編著）：臨床発達心臓病学、第3版、中外医学社，東京，2001。pp 1-935

以下に主な論文と著書を掲載する。