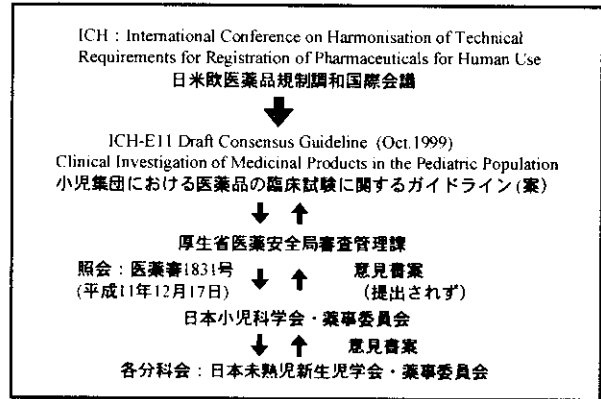


表 2. 新生児未承認医薬品の問題

第45回日本未熟児新生児学会

「小児集団における医薬品の臨床試験に関する
ガイドライン(案)ICH-E11」と小児医薬品の将来

日本未熟児新生児学会薬事委員会
藤村正哲、伊藤 進、板橋家頭夫
榎原真人、近藤裕一、中村秀文



ICH-E11案に対する、日本未熟児新生児学会薬事委員会の意見

- 1) 実際に子どもに処方される医薬品は、このガイドラインの関門を通過するとの仕組みができなければならない。
- 2) 医薬品の開発に当たって、関連医学会の専門的意見が反映されるような機構を整備する必要がある。具体的には小児医療及び専門学会代表によって構成される「小児医薬品開発諮問委員会(仮称)」を設置し、許認可当局の判断に医療上の専門的意見を反映させるようにすることが重要である。
- 3) 有効性を小児においても独自に証明すべき医薬品については小児臨床試験は成人の認可と同時にしくは前に終了しておくべきである。
- 4) 小児患者に使用される見込みがあり、あるいは発売後に小児への使用実態がある場合、開発当初から小児臨床試験を実施することが必要である
- 5) 安全性上の懸念があつて小児臨床試験を遅らせる場合はその懸念の実効性について具体的に証明しなければならない。小児臨床試験の明確な計画と試験の開始時期を示して初めて、成人の試験は開始を許可されるものとする。
- 6) 臨床試験の対象となった超低出生体重児などに代表される新生児は、その発達・行動などについて少なくとも学齢期までフォローアップすることが必要である。

日本小児科学会へ提出した
本学会薬事委員会意見書の骨子 平成12年3月

基本的な考え方

- ・小児年齢について安全性の確立した医薬品による治療を受けることは子どもの基本的な権利であり、それは保証される必要があるということが本学会の基本的視点
- ・小児医薬品開発を進めるとの決意だけでなく、それを「実現することの保証」を盛り込むことが必要
- ・社会からの看過あるいは無視を許さない歯止めが必要

日本小児科学会へ提出した本学会薬事委員会意見書の骨子
主な項目

1.4 一般原則

「小児年齢における開発計画の必要性が認定された場合の、成人の疾患に対する開発との関係」

- ・小児医薬品開発諮問委員会設置の提案 (⇒不採用)

すべての開発予定医薬品は、開発に先立って小児患者における医薬品の有効性と安全性に関する知見の必要性について小児医療担当者に諮問されるべきである

- ・全体開発計画の中に小児開発計画を明記の提案 (⇒不採用)

小児患者における開発計画が必要であると認定された場合、全体開発計画の中に小児開発計画を明記する。しかる後に当該医薬品の開発開始が許可される。

	具体例
2.3 臨床試験の(開始)時期	
2.3.1 小児に多い症状又は小児特有の疾患に対する医薬品	
2.3.2 成人及び小児患者の重篤な又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品	
2.3.3 その他の病状や状態の治療を目的とした医薬品	
・小児医薬品開発諮問委員会(仮称)の設置 (⇒不採用)	医薬品の開発に当たって、3分類のいずれに該当するかどうかの判定が重要である。そのため開発当初から関連医学会の専門的意見が反映されるような機構を整備する。具体的には小児医療及び専門学会代表によって構成される「小児医薬品開発諮問委員会(仮称)」を設置し、許認可当局の判断に医療上の専門的意見を反映させるようにすることが重要である。
・有効性を小児においても独自に証明すべき医薬品については、小児臨床試験は成人の認可前に終了しておくべきである (⇒一部採用)	

<p>2.3.3 その他の病状や状態の治療を目的とした医薬品</p> <p>小児患者に使用されるであろうが、前項に比べて緊急性の低い医薬品の場合、小児における臨床試験は臨床開発の種々の段階で始めることが可能であり、安全性の懸念があるならば、成人での十分な市販後の経験を積んだ後でもよい。企業は、小児臨床試験の明確な計画と、それを何時始めるかに関する選択の理由を持つべきである。小児集団におけるこれらの医薬品の臨床試験は、通常第II相又は第III相まで始められない。ほとんどの場合、承認申請時は小児に関する成績は限られたものであるが、市販後にはより多くの成績が期待される。-----</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本項では具体的な歯止めなしに小児臨床試験を遅らせることを是認するニュアンスがある。 ⇒「小児患者に使用される見込みがあり、あるいは発売後に小児への使用実態がある場合、小児臨床試験を実施することが必要となる」という文章とすべきである。(⇒一部でニュアンスを緩和) ・このカテゴリーの医薬品の試験開始時期は、成人でphase IIが終了した時点を目処とする。(⇒不採用) ・安全性上の懸念があって小児臨床試験を遅らせる場合はその懸念の実効性について具体的に証明しなければならない。小児臨床試験の明確な計画と試験の開始時期を示して初めて、成人の試験は開始を許可されるものとする。(⇒不採用) 	<p>具体例</p>
---	------------

<p>2.4.3 安全性 (追加)</p> <p>臨床試験の対象となった超低出生体重児などに代表される新生児は、その発達・行動などについて少なくとも学齢期までフォローすることが必要である。(⇒不採用)</p> <p>2.5 小児患者の年齢区分</p> <ul style="list-style-type: none"> ・早産児 (pre-term newborn infants) ・正期新生児 (term newborn infants) (0から27日) 正期産児 (⇒採用) ・乳児 (infants and toddlers) (28日から23ヶ月) 2歳未満の乳幼児 (⇒採用) ・幼児・学童 (children) (2歳から11歳) ・青年 (adolescents) (12歳から16歳又は18歳) 思春期青少年 (12歳から18歳) (⇒青少年) 	<p>具体例</p>
--	------------

<p>結語</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ICH E-11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドラインの案」に対して、小児科学会薬事委員会に対して日本未熟児新生児学会薬事委員会としての意見を提出した。 ・我々の考え方を本発表でまとめた。 ・我々の具体的な提案は採用されない結果となっているが、今後の小児医薬品開発における本学会の立場を明記する意味で、考え方の骨子をここに記録する。

表 3. 新生児における医薬品の off-label 問題の総括と今後の課題

<p style="text-align: center;">小児未承認薬問題解決のための目標</p> <hr/> <p style="text-align: center;">1. 小児のための治験環境整備</p> <p>治験内容に小児への適応が含まれている場合、当該薬品に関するメーカーの専売権（成人を含めて）を強化・期間延長等の優遇措置を講じる、税を軽減する。</p> <p>小児科学会、小児臨床薬理学会など医療担当側は、「小児臨床治験ネットワーク（仮称）」を設立して、小児治験が円滑・迅速に進むよう取り組む。</p>	<p style="text-align: center;">小児未承認薬問題解決のための目標</p> <hr/> <p style="text-align: center;">2. 治験申請時</p> <p>申請メーカーには、小児にも必要な薬品であるかどうか明示させる。 「不必要」とする場合、その理由を明示させる。</p> <p>厚生省は、申請案件の小児治験要否を関係専門家組織（日本小児科学会など）に諮問し、その結果によって小児治験の要否を決定し、そのようにメーカーを指導する。</p>
<p style="text-align: center;">小児未承認薬問題解決のための目標</p> <hr/> <p style="text-align: center;">3. 治験方法</p> <p>治験・適応拡大のための実施要綱において、小児治験の特性を認める。</p> <p>成人と小児で適応が同一の場合、成人データを小児に外挿することを可とする。</p> <p>既存文献を審査して、適格な薬品は添付文書に小児適応を加える。</p>	<p style="text-align: center;">これからの小児担当学会の課題</p> <hr/> <p>「小児臨床試験ネットワーク」を学会から発案して、医薬安全局・製薬メーカーと相談し、いずれは「財団」に作り上げてゆくことは、小児治験の将来に向けた基礎を作るうえで必要な事業のひとつではないか。</p>
<p style="text-align: center;">これからの臨床試験の課題</p> <hr/> <p>これからの臨床試験はICH-GCPに準拠する。 米英の水準に追いつくためには抜本的努力を必要とする</p> <p>臨床試験の科学性は徹底的に追及する必要がある。 プロトコルの設計（計画）、症例数、生物統計専門家の参加、優秀な臨床機関のリクルート、他施設共同臨床研究グループの組織化など。</p> <p>臨床試験のインフラストラクチャーを確立することが急務である。 治験事務局（製薬メーカー、施設）の整備 ⇒臨床試験支援業務 施設治験事務局への治験資金の確保 CRC(clinical research coordinator)の確保 ⇒医師の治験業務を分担 生物統計専門家の育成</p>	<p style="text-align: center;">小児臨床試験に内在する困難な課題</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ・ インフォームド コンセント ・ placebo controls ・ ボランティア リクルートの是非 ・ 採血回数と採血量

子どもの医薬品—これからの課題

- ・ プロトコルの設計 (計画)
- ・ 症例数
- ・ 生物統計専門家の育成
- ・ 優秀な臨床機関のリクルート
- ・ 他施設共同臨床研究グループの組織化
- ・ 施設治験事務局への治験資金の確保
- ・ CRC(clinical research coordinator)の確保
⇒医師の治験業務を分担

新生児未承認薬の効能別分類

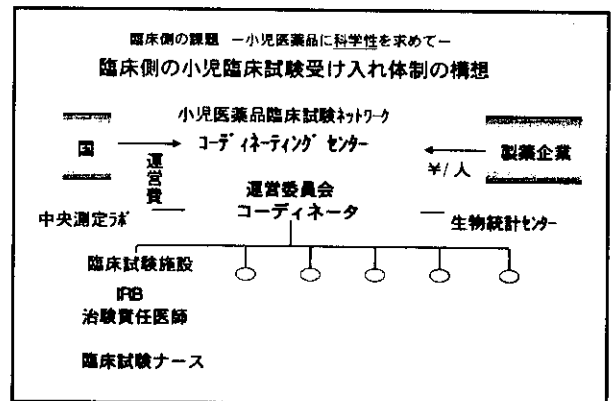
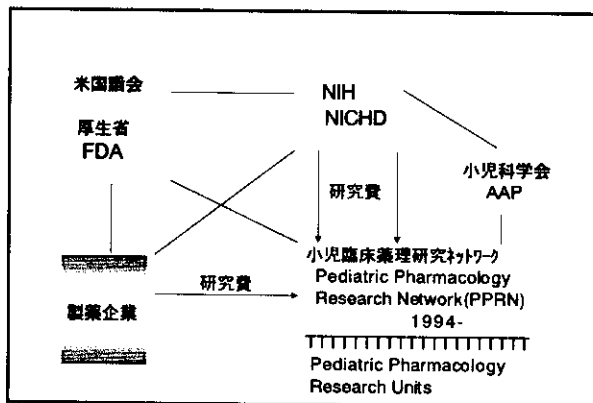
	慎重投与	安全性未確認	記載なし	投与しないこと	禁忌	計
n	11	14	44	2	2	73
蘇生用緊急薬剤	3	0	0	1	0	4
呼吸器系	2	0	1	0	1	4
強心剤	0	0	4	0	0	4
血管拡張剤	2	0	5	0	0	7
利尿剤	1	0	2	0	0	3
PDA治療剤	0	1	1	1	0	3
抗痙攣剤	0	0	6	0	0	6
脳浮腫治療剤	0	0	1	0	0	1
鎮静筋弛緩剤	0	1	1	0	1	3
抗生剤、化学療法剤	1	4	9	0	0	14
抗ウイルス剤、抗真菌剤	0	3	1	0	0	4
輸液栄養剤	2	1	1	0	0	4
消化器系薬剤	0	0	4	0	0	4
血液作用薬剤	0	3	5	0	0	8
ステロイド剤	0	1	3	0	0	4

なぜ新生児の医薬品は放置されてきたか

- ・薬の市場として新生児は規模が小さく、製造業者にとっては臨床試験を実施しようという経済的動機が乏しい。
- ・国の審査当局に小児専門学会、専門医の意見が反映されにくい。
- ・関係する学会もこの問題に有効な働きかけができていない。
- ・新生児の臨床試験は実施しにくい。
- ・臨床試験を実施する効果的な仕組みもない。

日本のこれからの課題

- 添付文書記載の必要性を明示
→新生児に処方される医薬品の実態調査
- 科学性の確立
→新生児臨床薬理学研究施設の拡充
→小児臨床試験ネットワーク設立
- 製薬メーカーの責任とイニシアチブ
→社会・学会・行政からの要請と指導
→企業として取り組める環境作り
- 小児医薬品承認ガイドラインの作成
→GCPに準拠しつつ、小児用医薬品の認可条件を確立する



Pediatric Pharmacology Research Network(PPRN)

事業の最終ゴール

1. To provide the clinical data on new drugs and drugs already on the market that are necessary for U.S. Food and Drug Administration approval for use in children.
2. To investigate the pharmacology of new molecular entities and biopharmaceuticals for use in children.

Pediatric Pharmacology Research Network(PPRN)

- The mission of the PPRU Network is to facilitate and promote pediatric labeling of new drugs or drugs already on the market.
- In this process the Network strives to foster cooperative and complementary research efforts among academia, industry, and health professionals.
- The overall goal of the PPRU Network is the safe and effective use of drugs in children.

Pediatric Pharmacology Research Network(PPRN)

- Conducts studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in children.
- Provides a locus for pre- and post-marketing clinical trials in children conducted by pediatric clinical pharmacologists in collaboration with the pharmaceutical industry and contract research organizations.
- Serves as an advisory body to the pharmaceutical industry, regulatory agencies, health professionals and the public on the appropriate use of drugs in children.

Pediatric Pharmacology Research Network(PPRN)

1. Network Steering Committee

Principal Investigators, NICHD プログラム・コディネータ, FDA委員
プロトコル作成・実施、論文発表、ネットワーク運営

2. Advisory Board

CDER-FDA, AAP薬事委員会、臨床薬理学会小児科委員、製薬協

3. Data Safety and Monitoring Committee

非治験臨床試験で機能

4. Utilization Review Committee

PPRNへの参加要件 (1)

1. 小児病院又は同格施設、十分な小児年齢患者数があること
2. 施設内の各科の協力があること
3. 施設の主任研究者は実績のある小児臨床薬理専門家であること
4. GCP実施施設であること
5. 小児臨床薬理研究施設(GLP準拠)を有すること
6. 臨床試験実施に際してのdata management systemを提示すること

PPRNへの参加要件 (2)

7. 基礎・臨床のPK/PD研究、小児臨床薬理研究を実施できる能力の提示
8. 小児医薬品評価研究テーマをPPRNへ提示できること
9. PPRN network 臨床試験に参加すること
10. 小児臨床薬理、小児臨床試験実施の研修プログラムの提示
(看護婦、薬剤師 etc の研修内容の詳細)

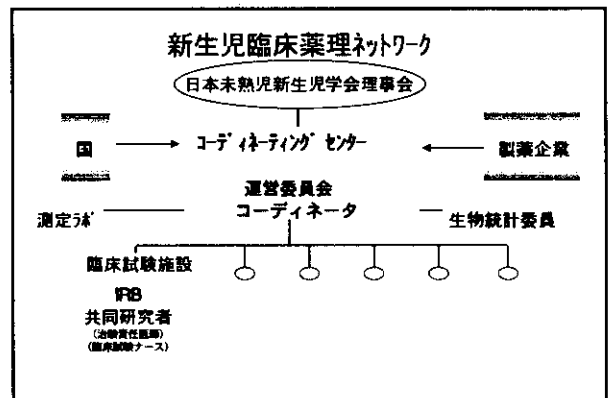
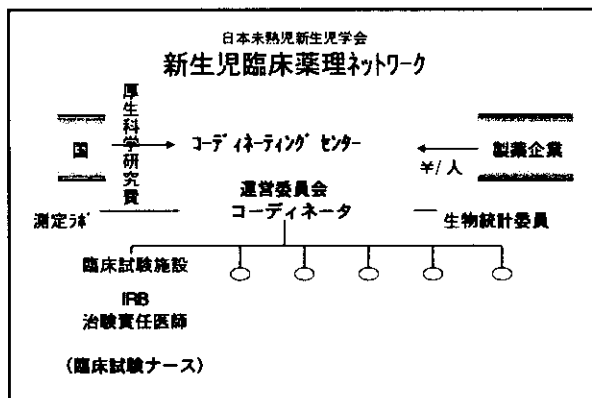
Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU)

1. 主任研究者 Principal Investigator (PI)
小児科に対するPPRU患者の最終責任者
2. 臨床サイト PPRU自身が入院ベッドと外来を持つことが望ましい
3. 研究室 実験・測定設備、データ解析、Technician.
4. Nurse Coordinator, Research Nurse PPRUに最重要
研究計画の実行中継、データ収集 etc
5. Patient Recruiter
6. 共同研究者= 臨床薬理学専門家 (or in training)
小児科医、Pharm. D.(臨床薬理学Ph.D.)
7. Data Coordinator データ管理とPPRUへの報告(重要)
8. 薬局 PPRUとの協力関係

PPRUに供与されるNIH研究費

研究費 NIH研究費は5年契約で人件費、経費、その他
Max: 30万ドル(3500万円) / 年

管理費	時間	給与
主任研究者 (PI)	25%	25%
秘書	25%	25%
消耗品、コピー、電話、旅費 (PI, 共同研究者、Nurse Coordinator)		
研究室		
Director	25%	25%
Technician	30%	30%
実験・測定設備費は本来施設の負担、+5万ドル/5年まで		
Research Nurse	100%	100%
臨床薬理学専門家	50%	50%
Data Coordinator	25%	25%



厚生科学研究補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成12年度研究報告書

小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究
（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科学 教授）

小児医薬品調査研究班による研究報告書

1. 日本未熟児新生児学会

研究課題「未熟児・新生児医薬品の問題点把握及び対策に関する研究」

（小児医薬品調査研究班代表委員）

藤村 正哲（大阪府立母子保健総合医療センター、病院長）

（研究協力者）

研究課題「静注用インドメタシン市販後調査成績の解析」

板橋家頭夫（埼玉医大総合周産期母子医療センター、小児科助教授）

研究要旨 静注用インドメタシン（INDO）の市販後調査で得られた 2255 例の低出生体重児のデータを解析し、本薬品の未熟児動脈管開存症（PDA）に対する閉鎖効果および副作用としての乏尿、低血糖に関与する臨床的諸因子を検討した。その結果、INDO 投与による PDA 閉鎖効果には、出生前の母体要因も関わっていることが明らかとなった。投与時期については、PDA が顕性化するより以前で、早い時期のほうが効果が得られやすいことが示唆された。また、乏尿や低血糖などの副作用を減らすには、INDO 投与前に十分な尿量を確保し、血糖値をあげておくことが必要であると考えられた。

A. 研究目的

静注用インドメタシン（以下 INDO）は全例調査方式で 3000 例を目標に市販後調査が実施されており、現在最終の集計作業に入っている。今回、より安全で有効な投与方法を臨床にフィードバックすることを目的に、INDO の効果や副作用としての乏尿および低血糖に関わる諸因子を中心に市販後調査成績を解析した。

スコア) 別閉鎖率、3) 投与開始日齢別閉鎖率、4) 閉鎖に関連する臨床的諸因子、5) 乏尿 (1ml/kg/時間未満) および低血糖 (40mg/dl 未満) のリスク推定、6) 乏尿、低血糖に関連するリスク因子の抽出。

統計学的解析は one-way ANOVA、カイ二乗検定、Student T 検定、ロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

B. 研究方法

1994 年 12 月～2000 年 5 月までに集積された出生体重 2500g 未満の児の調査票から、死亡等により判定が不能であった 49 例を除外し、さらに持続投与 138 例を除いた 2255 例を解析の対象とした (表 1)。

主な解析項目は以下のとおりである。1) 在胎週数別および出生体重別の閉鎖率、2) cardiovascular dysfunction score (以下 CVD

表1 INDO 投与症例の背景

在胎週数	28.3±3.3 週
出生体重	1139±433 g
子宮内発育遅延	389/2255 (17.3%)
母体インドメタシン投与*	141/2221(6.3%)
母体感染症	102/2255(4.5%)
母体ステロイド投与*	451/2231(20.2%)
人工肺サーファクタント投与	1628/2255(72.1%)
初回 INDO 投与日齢	5.5±8.6
INDO 投与回数	2.5±2.3 回
閉鎖症例	1876/2255(83.2%)
動脈管結紮術	136/2255(6.0%)
死亡	248/2255(11.0%)

*不明例を除外

C. 研究結果

1) 在胎週数別 PDA 閉鎖率

在胎 28 週以上 30 週未満の児で閉鎖率が 89.9% と最も高く、これに比べて在胎 24 週未満 (76.8%, $p<0.01$)、24 週以上 26 週未満 (76.3%, $p<0.01$)、26 週以上 28 週未満 (84.2%, $p<0.01$) および 34 週以上 (63.9%, $p<0.01$) の児で有意に閉鎖率が低かった。

2) 出生体重別 PDA 閉鎖率

出生体重 1000~1250g の児の閉鎖率が 87.1% と最も高く、これに比べて出生体重 500g 未満 (75.7%, $p<0.01$)、500~750g (77.7%, $p<0.01$)、および 2000g~2500g (65.8%, $p<0.01$) の児が有意に低かった。

3) CVD スコア別 PDA 閉鎖率

CVD スコア 0 点の閉鎖率は 96.6%、1 点の場合は 90.3%であった。CVD スコア 2 点以上の場合ではこれらに比べ有意に低率 (82~85%, $p<0.01$) で、7 点以上では 74.4%とさらに低下した。

4) 投与開始日齢別 PDA 閉鎖率

日齢 0、1、2 の閉鎖率は約 90%と最も高く、次に日齢 3~6 (約 85%) で、日齢 7 以後 (約 70%) の閉鎖率はこれらの日齢に比べて有意に低率であ

った ($p<0.01$)。

5) PDA 閉鎖に関連する臨床的諸因子

INDO 投与による PDA 閉鎖に関わる諸因子を解析するにあたっては、まず調査票でえられた項目について PDA 閉鎖の有無により 2 群に分けて比較検討し、 $p<0.10$ で“有意”あるいは“傾向”があった因子を抽出した。つぎに、それらの因子を独立変数、PDA 閉鎖を従属変数としてロジスティック回帰分析を行い、表 2 に示したものが関連する有意な因子として検出された。この結果から、INDO の効果が得られやすいのは、「母体重症妊娠中毒症」、「人工肺サーファクタント投与症例」で、「母体感染症」や「子宮内発育遅延」、「より遅い時期の INDO 投与」、「より CVD スコアが高い場合の INDO 投与」では閉鎖する確率が低下することが示された。

表2 PDA 閉鎖に関わる因子

因子	オッズ比 (95%CI)	p
母体感染症	0.5986 (0.3724; 0.9620)	0.0340
母体重症妊娠中毒症	3.8075 (1.5072; 9.6186)	0.0047
子宮内発育遅延	0.6210 (0.4693; 0.8218)	0.0009
人工肺サーファクタント投与	1.3570 (1.0352; 1.7789)	0.0271
CVD スコア	0.8719 (0.8176; 0.9299)	0.0000
初回 INDO 投与日齢	0.9702 (0.9584; 0.9821)	0.0000

6) INDO 投与による乏尿、低血糖のリスク推定

INDO 投与前後の乏尿および低血糖症例の変化についてクロス集計表を用いて相対リスクを推定すると、INDO 投与による乏尿の相対リスクは 4.475 (95%CI 3.305; 6.6059, $p=0.0000$)、低血糖は 3.304 (95%CI 2.106; 5.181, $p=0.0000$) であ

った。

7) 乏尿、低血糖に関連する臨床的諸因子

表3、4には、5)と同様の手順を経てロジスティック回帰分析を行ない得られた乏尿、低血糖に関連する有意な因子をあげた。表3の結果から、INDO投与後に乏尿のリスクを増加させるのは、「母体インドメタシン投与」や、「INDO投与前の血清クレアチニン値がより高い」場合であり、一方、「投与前尿量がより多い」場合や、「PDAの閉鎖が得られた」場合は、乏尿のリスクが低下することが示された。また、表4の結果からは、INDO投与後に低血糖のリスクを増加させるのは「より在胎週数が大きい」場合で、「出生体重が大きい」ほど、「INDO投与前の血糖値がより高い」ほど低血糖のリスクが減少することが示された。

表3 乏尿に関連する因子

因子	オッズ比 (95%CI)	p
PDA閉鎖	0.5853 (0.4093;0.8371)	0.0033
投与前尿量 (ml/kg/時間)	0.6742 (0.6114; 0.7436)	0.0000
投与前血清 Cr (mg/dl)	1.6005 (1.2635; 2.0274)	0.0001
母体インド メタシン投 与	1.6762 (1.0720; 2.6209)	0.0235

表4 低血糖に関連する因子

因子	オッズ比 (95%CI)	p
在胎週数 (週)	1.1311 (1.0536; 1.2143)	0.0007
出生体重 (100g毎)	0.8412 (0.7515; 0.8940)	0.0000
投与前血糖 値 (mg/dl)	0.9875 (0.9828; 0.9923)	0.0000

D. 考察とE. 結論

INDOによるPDAの薬学的閉鎖療法は未熟児新生児医療にとって欠かすことのできない治療法である。本薬品はオーファンドラッグの指定を受け、20数名の低出生体重児に対する治験を経て発売された。しかしながら、INDOは乏尿、低血糖、消化管出血、消化管穿孔など重篤な副作用を有する薬品である理由もあって、厚生省より約3000例を目標に全例調査を義務づけられており、現在、最終集計中である。このような多数例のデータを臨床に携わる者の視点から解析し、本薬品のより安全で有効な使用方法を検討し、それを臨床にフィードバックすることは極めて意義深いことと考えられる。

今回の解析は、INDOのPDA閉鎖効果に関わる諸因子の検出、および比較的頻度の高い副作用としての乏尿と低血糖に着目して行なわれた。この解析結果から、INDO投与によるPDA閉鎖には出生前の母体要因も関わっていることが明らかとなった。さらに、投与時期については、PDAが顕性化するより以前で、生後早期のほうが効果が得られやすいことが示唆された。また、乏尿や低血糖などの副作用を減らすには、インドメタシン投与前に十分な尿量を確保し、血糖値をあげておくことが必要であると考えられた。

F. 研究発表

学会発表

1. 板橋家頭夫, 藤村正哲, 梶原真人, 中村秀文, 近藤裕一, 伊藤進, 仁志田博司, 大野勉, 小川雄之亮. 静注用インドメタシン市販後調査成績の解析. 第45回日本未熟児新生児学会 2000年11月、新潟.
2. 板橋家頭夫. シンポジウム「新生児薬物療法をめぐる諸問題」インドメタシン. 第42回日本未熟児新生児学会 1997年11月、沖縄.

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成12年度研究報告書

小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究
（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科学 教授）

小児医薬品調査研究班による研究報告書

2. 日本小児循環器学会

研究課題「小児期抗心不全薬の使用状況とその適応拡大」

（小児医薬品調査研究班代表委員）

佐地 勉（東邦大学第一小児科）

代理委員 中澤 誠（東京女子医大心研循環器小児科、教授）

（研究協力者） 石川司郎（福岡市立こども病院感染症センター循環器内科、部長）

越後茂之（国立循環器病センター小児科、部長）

相羽純子（東京女子医大心研循環器小児科、講師）

松裏裕行（東邦大学第一小児科、講師）

青墳裕之（千葉こども病院循環器、部長）

村上智明（北海道大学小児科）

研究要旨 本邦および欧米において、以下に列記した小児期抗心不全薬の使用状況とその適応拡大に関する文献の要旨を記載し、この領域における現下の動向を明らかにした。

I. アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、II. 強心薬、III. Phosphodiesterase（PDE）阻害剤、IV. α 遮断薬、V. β 遮断薬、VI. Ca拮抗薬、VII. 交感神経刺激薬、VIII. 硝酸剤、IX. 利尿薬、X. その他の血管拡張薬

I. アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬

現在わが国では多く種類のACE阻害薬が市販されている。心不全に対する有効性については衝撃的なCONSENSUS studyから、一般に認められるところとなった。しかし、小児期心不全での使用経験は少なく、その有用性や問題点が検討された薬剤は以下に示す如くcaptopril, enalapril, cilazaprilに限られる。それらの報告はいずれも適応を選べばACE阻害薬は有効であるとの結論となっている。

1. イミダプリル（商品名：タナトリル；田辺）

1) 田中 隆、田中 啓治、笠神 康平、丸山 光紀、清宮 康嗣、高野 雅充. うっ血性心不全に対する塩酸イミダプリルの急性効果. 臨床と研究 74: 236-240, 1997.

用量：10mg 1x/day (adult)

肺動脈楔入圧18mmHg以上のうっ血性心不全8例(平均年齢 59.4±15.6歳,43~86歳、急性心筋梗塞2例、拡張型心筋症2例、弁膜症4例)に塩酸イミダプリル10mgを単回経口投与し、その前後で心カテーテル検査にて心血行動態を評価した。収縮期血圧は最高15%(8時間後, 127±16vs108±20mmHg, p<0.01), 末梢血管抵抗は最高21%(8時間後, 1628±808vs1208±516dyne/sec/cm⁵, p<0.05)低下したが反射性の頻拍は生じず、むしろ心拍数は低下傾向を示した(8時間後, 91±20vs80±21bpm, p<0.1)。肺動脈楔入圧は6時間後には最高23%(22.9±4.2vs17.6±4.7mmHg, p<0.01)の低下を示した。心係数は19%増加(8時間後, 2.73±0.97vs3.11±0.94,

p<0.05)し、一回拍出係数、一回仕事係数も有意に増加したが、double productはむしろ24%減少(8時間後、11440±2240vs8620±2580,p<0.05)した。本剤投与に起因すると思われる重篤な副作用や臨床検査値の異常は出現しなかった。以上から、本剤のうっ血性心不全に対する急性効果は前負荷、後負荷の軽減、心拍出量の増大、心筋酸素需要量の減少をもたらし、非常に有効である。

2、エナラプリル (商品名：レニベース；萬有)

- 1) Seguchi M, Nakazawa M, Momma K. Effect of enalapril on infants and children with congestive heart failure. *Cardiol Young* 2: 14-19, 1992.

用量：0.24±0.10 mg/kg/day(0.11~0.8mg/kg/day)分2

心内修復術後、大動脈弁逆流もしくは僧帽弁逆流残存の為に心不全をきたした先天性心疾患23名(A群;平均年齢5.9歳,0.1~17歳)および拡張型心筋症の小児11例(B群;平均年齢9.1歳,1~17歳)にエナラプリルを0.24±0.10 mg/kg/day(0.11~0.8mg/kg/day)分2にて投与した(投与期間17±9日,7~44日)。投与後、左室拡張末期径(LVDd)、左室短縮率(LVFS)、左室駆出時相(LVSTI)は両群においていずれも有意な改善を示した。

LVDd： A群 39±12→37±12mm(p<0.05), B群 58±12→53±10mm(p<0.05)

LVFS： A群 0.26±0.10→0.30±0.10(p<0.05), B群 0.12±0.09→0.14±0.08(p<0.05)

LVSTI： A群0.44±0.14→0.33±0.11(p<0.05), B群 0.47±0.07→0.39±0.09(p<0.01)

また両群において肝腫大、胸部レントゲン心胸郭比、NYHAのいずれにおいても有意な改善を示した。副作用は3ヶ月乳児(心内膜症欠損症術後左側房室弁逆流残存)で投与翌日に乏尿、血清BUN、クレアチニンの上昇を認めたが投与中止後1日後に回復した他、4例で高K血症(>5mEq/l)を認め、いずれもスピロラクトン中止により正常化した。全例で重篤な低血圧は認めなかった。エナラプリルは小児の僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全、拡張型心筋症による心不全の治療に有効であった。

- 2) Leversha AM, Wilson NJ, Clarkson PM, Calder AL, Ramage MC, Neutze JM. Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. *Arch Dis Child* 70: 35-39, 1994.

用量：0.30(0.04-0.94)mg/kg/day

小児心不全症例63名(平均年齢4歳、中央値5.4ヶ月、9生日~17.2歳)に対しエナラプリルの効果、適用量について評価した。対象の内訳は左右短絡性心疾患15例、左心機能障害例14例、術後症例23例、弁逆流12例、高血圧3例。test dose(5kg以下0.1mg,5-10kg0.2mg,10kg以上1.0-2.5mg)投与後、1週で平均0.16(0.04-0.46)mg/kg/dayまで増量、引き続き最大投与量平均0.30(0.04-0.94)mg/kg/dayまで増量した。全体として39名(58%)が有効、20名(30%)が不変、8名(12%)が副作用のため投与中止となった。有効例全体の投与量(平均0.36mg/kg/day)は不変例(平均0.24mg/kg/day)に比して有意に多かった。群別有効例では左右短絡性心疾患4/15例、左心機能低下症例8/14例、術後症例19/23例、弁逆流7/12例、高血圧1/3例。腎不全は低年齢、低体重、左右短絡性心疾患が危険因子であった。左心機能障害例、弁逆流、術後症例におけるエナラプリルの有効率は69%で症候性の副作用は4%であったのに対し、左右短絡性心疾患群は27%にすぎず、特に4ヶ月以下の乳児では腎不全に陥る危険性も高いので厳重な注意が必要である。

3、カプトプリル (商品名：カプトリル；三共、プリストル)

- 1) Scammell AM, Arnold R, Wilkinson JL. Captopril in treatment of infant heart failure: a preliminary report. *Int J Cardiol* 16: 295-301, 1987.

用量：初回0.25-維持3.5mg/kg/day 3x

肺高血圧を伴った左右短絡性先天性心疾患で重症心不全をきたした乳児18例(平均週齢2.3週(4-41週)、平均体重3.25kg(2.07-4.91kg))に対して、平均週齢10.2週よりcaptopril 0.25mg/kg/day分3より開始、維持量3.5 mg/kg/day(平均2.47mg/kg/day)まで増量とした。全例について利尿剤およびジゴキシンを併用した。captopril投与前の体重増加は平均-7g/dayで

あったのに対し投与後は平均+13g/day($p<0.001$)であった。心拍数、呼吸数はそれぞれ投与前 136 ± 13 /分、 71 ± 9 /分に対し、投与後(21日後) 129 ± 15 /分($p<0.05$)、 61 ± 10 /分($p<0.05$)と有意に減少した。血清尿酸、クレアチニン値は有意な変化を認めなかった。2例が初回増量後に低血圧を認めたが服用を中止せず漸増とした。白血球減少、発疹、蛋白尿などの副作用は全例で認めなかった。captoprilは肺高血圧を伴った左右短絡のある先天性心疾患で心不全症状の改善、体重増加が期待でき、安全に用いることが出来る。

- 2) Shaw NJ, Wilson N, Dickinson DF. Captopril in heart failure secondary to a left to right shunt. Arch Dis Child 63: 360-363, 1988.

用量：初回0.25-0.5mg/kg/day分3、維持0.88-2.5 mg/kg/day (平均1.3mg/kg/day)

肺高血圧を伴う左右短絡性先天性心疾患で心不全により体重増加不良が認められた乳児(平均年齢3ヶ月、1~7ヶ月、平均体重3100g) 20例に対し、Captopril 初回量0.25-0.5mg/kg/day分3、維持量0.88-2.5mg/kg/day (平均1.3mg/kg/day) を投与した。投与前に全例frusemide (2.2-8.5mg/kg/day)、spironolactone (1.5-10mg/kg/day)、12例がdigoxin (0.01mg/kg/day) を投与されていた。開始後1例が腎不全により2日後に投与中止となった。残り19例で体重増加は投与前48g/週に対し、102g/週 ($p<0.02$) と有意であったがそのうち6例は変化がみられなかった。呼吸数は有意に減少した(投与前68回/分、後60回/分 ($p<0.05$))。2例に低血圧、2例に腎不全を認め、減量または中止によりいずれも回復した。白血球減少、血清尿酸値の上昇、電解質異常は認められなかった。spironolactone 投与継続に関わらず腎不全を呈した2例を除いて高K血症は認めなかった。

- 3) Shaddy RE, Teitel DF, Brett C. Short-term hemodynamic effects of captopril in infants with congestive heart failure. Am J Dis Child 142: 100-105, 1988.

用量：0.5mg/kg/dose 1回投与

左右短絡性先天性心疾患で心不全を来した乳児に対するCaptopril投与直後の血行動態に及ぼす効果について10例の乳児(月齢 5.2 ± 3.1 ヶ月、体重 5.1 ± 1.7 kg)に心カテーテル検査を施行、captopril 0.5mg/kgを投与し、前後の血行動態について評価した。平均大動脈圧(前 61 ± 10.5 mmHg、後 48.9 ± 10.3 mmHg, $p<0.001$)、平均肺動脈圧(前 27.2 ± 13.4 mmHg、後 21.9 ± 8.3 mmHg, $p<0.05$)はそれぞれ有意に減少した。酸素消費量は5例で増加、3例で減少し一定の傾向はみられなかった。肺体血流比は体血管抵抗が20単位/m²以上であった7例全例で減少、体血管抵抗は減少し、体血流量は増加(3例は不変)、肺血流量は平均17.7%の減少が認められた。体血管抵抗が20単位/m²以下であった3例では肺体血流比はむしろ増加、体血管抵抗は増加した。captoprilは左右短絡性心疾患で体血管抵抗が高い症例においては肺体血流比を減少、体血流量を増加させる作用がある。

4、キナプリル(商品名：コナン；吉富)

- 1) Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. J Am Coll Cardiol 22: 1557-1563, 1993.

用量：10-20mg/day分2

NYHA(II)~(III)度の心不全患者224名に対して、10週間以上塩酸キナプリル(最初の1週間10mg/day分2、以後20mg/day分2)の投与を一重盲検試験にて行った後、塩酸キナプリル継続投与群(Q群：114名)とプラセボ群(P群：110名)に分け、16週間後に運動耐容能、NYHA心機能分類、心不全症状、QOLについて二重盲検プラセボ対照試験を行った。塩酸キナプリル継続投与群はプラセボ群に比し運動耐容能(運動時間の変化P群：-16sec,Q群：+3sec, $p=0.015$)、NYHA($p=0.004$)、QOL、心不全症状の改善を認めた。心不全の悪化により対象から離脱した症例

は23例(P群：18例、Q群：5例、 $p < 0.001$)であった。副作用により対象から離脱した症例は一重盲検時で20例(突然死9例、低血圧4例他)二重盲検時で12例(P群：5例、Q群：7例)であった。P群では投与中止後から4～6週後に心不全の進行が徐々に認められた。キナプリルは中等度の心不全患者において臨床症状の安定化に有効であり、離脱、中止により緩徐な症状の悪化を認める可能性がある。

5、シラザプリル(商品名：インヒベース；エーザイ)

- 1) Mori Y, Nakazawa M, Tomimatsu H, Momma K. Long-term effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor in volume overloaded heart during growth: a controlled pilot study. *J Am Coll Cardiol* 36: 270-275, 2000.

用量：0.03～0.04mg/kg/day

大動脈弁逆流または僧帽弁逆流により慢性的に左室容量負荷状態にある先天性心疾患(術後を含む)24名(平均年齢3.9歳、4ヶ月～16歳)をACE阻害剤投与群12名(シラザプリル投与群9名、維持投与量0.03～0.04mg/kg/day；エナラプリル投与群3名、維持投与量0.15～0.4mg/kg/day)および非投与群12名に分け、長期経過(平均3.4年、1.1～8.8年)後の心拡大、心肥大および左心機能の変化について心エコー法を用いて比較した。左室拡張末期径(Z値)は非投与群で $+0.73 \pm 0.85$ から $+1.14 \pm 1.04$ に増大したが、投与群では $+0.82 \pm 0.55$ から $+0.57 \pm 0.58$ へ縮小した。また、左室心筋量(対正常値)は非投与群で $167 \pm 46\%$ から $204 \pm 59\%$ に増加したのに対して投与群では $221 \pm 93\%$ から $149 \pm 44\%$ に減少した。左室短縮率は非投与群で 0.33 ± 0.06 から 0.31 ± 0.05 へ減少したのに対し投与群では 0.30 ± 0.07 から 0.34 ± 0.06 へ改善した。ACE阻害剤は成長発育段階にある小児における左心容量負荷疾患においても心拡大および心肥大の進行を効果的に抑制しうると考えられた。

- 2) 清水 隆、信太 知、小田川 泰久、衣川 佳数、三浦 正次. 小児心不全症例および高血圧症例におけるcilazaprilの使用経験. *小児科臨床* 47: 335-340, 1994.

用量：0.019±0.005mg/kg/day

小児心疾患20例(平均年齢5歳4ヶ月)にcilazapril 0.01-0.043mg/kg/dayを投与した。心機能低下群(5例)のうち3例で駆出率の有意な改善が得られた。房室弁逆流症を伴う複合心奇形の心不全症例13例のうち9例で臨床的改善を認めた。高血圧例2例は共に有意な収縮期血圧の低下を認めた。有効例における平均投与量は 0.019 ± 0.005 mg/kg/dayであり、cilazaprilは小児期高血圧症、心不全の治療に0.02mg/kg/dayの投与で効果が得られると考えられた。

- 3) 間峽介、瀬口正史、中沢誠、門間和夫. 小児におけるシラザプリルの至適用量に関する検討. *発達薬理・薬物治療研究会誌* 6: 24-25, 1993.

用量：0.01-0.04mg/kg/dose 1回投与

先天性心疾患患児のうち術後血行動態が安定し、肝障害、腎障害のない症例12例(3ヶ月～13歳)について、0.01mg/kg(I群:n=4)、0.02mg/kg(II群:n=4)、0.04mg/kg(III群:n=4)、を1回投与し投与後24時間にわたりACE活性、シラザプリラート血漿濃度、血漿レニン活性(PRA)、血圧、心拍数、血清電解質を測定した。I群、II群でのACE活性抑制率はそれぞれ最高で20.7%、16.7%であったのに対しIII群では2時間で77%、12時間後でも35%抑制していた。シラザプリラート血漿濃度(Cmax)はI群1ng/ml、II群で1例を除き1ng/ml未満(1例は23.3ng/ml)、III群で2例が30ng/ml以上、残り2例が6ng/ml台であった。PRAはI群で変化無く、II群で1例に上昇、III群で3例が上昇した。血圧、心拍数、血清K、尿素窒素、クレアチニンについては有意な変化は認められなかった。小児においては成人からの換算量(0.02mg/kg)よりも投与量を多くする必要があると思われる。

6、テモカプリル(商品名：エースコール；三共)

- 7、リシノプリル(商品名：ロンゲス；塩野義)は小児領域の文献なし

II. 強心薬

1. ジゴキシン（商品名：ジゴシン；中外製薬）

- 1) 高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編集. 発達心臓病学. 改訂二版、中外医学社、1997.
- 2) Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP, eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2001.
- 3) Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR eds. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1998.
- 4) 木口博之：小児におけるジゴキシンの投与量・投与方法に関する研究 第I編 従来の投与量、投与方法におけるジゴキシン血中濃度について. 日本小児科学会雑誌 83：668-674, 1979.
- 5) 木口博之：小児におけるジゴキシンの投与量・投与方法に関する研究 第II編 新しい投与方法について. 日本小児科学会雑誌 83：675-681, 1979.

投与量

経口維持量	新生児	0.01mg/kg/日
	乳児及び2歳未満で体重10kg以下	0.02mg/kg/日
	幼児（1～6歳）	0.015mg/kg/日
	学童	0.01mg/kg/日

ただし筋注または静注の場合には、経口投与量の3/4量とする。

経口飽和量

新生児	0.04mg/kg
乳児及び2歳未満で体重10kg以下	0.08mg/kg
幼児	0.06mg/kg
学童	0.04mg/kg

急速飽和法：飽和量の1/2を初回に投与し、次いで6～8時間毎に飽和量の1/4を2回投与する。

投与方法I：

鬱血性心不全、不整脈、心筋炎、川崎病などでジゴキシンを用いて治療をした100例のジゴキシン血中濃度をSmithらの方法に基づいたフランス原子力庁製³H-Digoxin Radioimmunoassay kit（ミドリ十字社）を用いて測定。血中濃度測定時期は維持中（経口投与5日以上）78例、急速飽和時に継続して測定10例、乳児例を中心に初回投与時に測定したが、急速飽和例を含めて21例。維持中に測定した78例は各年齢にわたって0.8～2.0ng/mlが至適有効血中濃度といえる。急速飽和法の血中濃度の推移については初回投与後5時間では1～4ng/mlであった。飽和完了後には急速に血中濃度は上昇し、1.5～7.0ng/mlまでになっていた。このうち5.1ng/ml、5.4ng/ml、6.2ng/mlという血中濃度を示した3例はすべて乳児例で、ジギタリス中毒と考えられる不整脈が出現した。

投与方法II：

新投与方法：従来の飽和量の1/2を負荷投与し、次いで12時間後より従来の維持量を分2で投与、②はじめから維持量を投与で血中濃度、臨床効果の比較を行った。血中濃度は維持量投与方法では初回投与では平均血中濃度0.58ng/mlと十分な血中濃度が得られなかったが、投与3日から4日目位で血中濃度1～2ng/mlの至適血中濃度に達した。新投与方法では初回投与時に平均2.38ng/mlという血中濃度が得られ、翌日はやや血中濃度は低下するが、すぐに1～2ng/mlの至適有効血中濃度になった。臨床効果の比較はいろいろのめやすがあるが、今回は総合したものとして、機嫌がよくなった日を改善した日とし、それまでの日数を検討した。従来の急速飽和法は平均2.8日、維持量投与方法は2.8日、新投与方法2.0日であった。平均改善日数には大きな差がみられなかった。初回から維持量を投与する方法は重症心不全に用いるには無理であり、軽度の心不全もしくは潜在性の心不

全に対したり、心筋炎に伴う心不全に対しては安全で用いてもよい方法といえる。重症の心不全においては、従来の急速飽和投与方法では非常に高い血中濃度となり、かなりジギタリス中毒の危険があり、維持投与方法では血中濃度の上がりが悪いのでその中間的な方法としての投与方法は安全でわかりやすく、十分満足すべき臨床効果を得られる投与方法であることがわかった。

2、デノパミン（商品名：カルグート；田辺製薬）

本邦で開発された経口の選択的 β 1刺激薬（partial agonist）である。サイクリックAMP産生能や心拍数増加作用がfull agonistに比べ少ないとされる。元来、心拍数が多い小児では投薬にあたり動悸を副作用として訴える患者が少なく、高肺血流量型循環不全、開心術後の心不全には有効例が多い。しかし、長期内服には生命予後改善作用には有効性が確認されていない。現時点では、小児では急性心不全、慢性心不全の急性増悪期に限定した使用が適当と考えられる。

- 1) 石川司朗：経口デノパミンによる小児心不全治療、Therapeutic Research 12: 2562-2568, 1991. Ishikawa S, Sunagawa H, and Honda S. Treatment of the congestive heart failure in the young with congenital heart disease by denopamine: A new oral β 1- adrenoceptor agent. Circulation (Suppl II) 80: II-489, 1989.

目的：乳幼児を中心とした先天性心疾患の心不全に対する経口デノパミンの臨床効果と、デノパミン静注負荷試験による血行動態および神経体液性因子への影響も検討した。

対象：先天性心疾患患児の心不全125例、年齢0ヶ月～18才、心室中隔欠損などの左右短絡型心奇形による心不全32例、術後低心拍出型の心不全93例。

投与量：平均1.1(0.7～3) mg/kg/day（3回/日）、平均投薬期間 10.4週（1日から14ヶ月）

体内薬物動態：血中濃度が最高になる内服後1～1.5時間後の血中濃度は11.3（3.9～17.1）ng/ml

効果：経口投与による自覚症状または臨床所見の改善84%（無効16%）、デノパミン静注負荷（1.5または4 μ g/kg/min）により、両心房圧、平均肺動脈圧、肺血管抵抗値の低下し、体循環抵抗は変化しなかったが、左右短絡型心奇形でもQp/Qsは変化しなかった。大腿動脈圧は上昇し心拍出量は増加した。また、血中エピネフリン、ノルエピネフリン、ANP濃度は低下した。レニン・アンジオテンシン系は変化しなかった。

副作用：経口内服による副作用には動悸3 / 69例、腹部膨満4 / 69例、発疹1 / 69例、有意な不整脈は認めなかった。

総括：乳幼児を中心とした先天性心疾患の心不全に対する経口デノパミン（平均1.1 mg/kg/day）は症状の改善に有効であった。作用機序として心拍出量増加と肺血管抵抗低下作用が考えられた。循環動態の改善は内因性の交感神経の活動を低下させ、心房伸展負荷が軽減した。長期投薬については不明だが、心不全症状改善に有効と結論された。

- 2) 岡嶋 進、神谷哲郎：小児期心不全に対するカルグート治療成績、Therapeutic Research 12: 2569-2573, 1991.

目的：小児期心不全患者でデノパミンの有用性と安全性をオープン臨床試験で検討すること。

対象：5施設、先天性心疾患術前22例、術後8例、心筋炎後あるいは心筋症4例の心不全34例、年齢1ヶ月～17才（平均45.5ヶ月）

投与量：1mg/kg/day（3回/日）、平均投薬期間 3ヶ月以上、経口投与。

体内薬物動態：検討なし

効果：心不全重症度スコア全体も有意に改善、著明改善2.9%、中等度改善47.1%、軽度改善20.6%、不変29.4%。とくに、治療後呼吸数が有意に低下し、喘鳴、水泡性ラ音、努力性呼吸、持続性咳嗽の改善が著しかった。

副作用：副作用は34例中2例（5.9%）で、心室性頻拍（1例）、心房性頻拍（1例）ともに内服中止し、適切な処置で消失した。

総括：小児期心不全における経口デノパミン（1.1 mg/kg/day）は副作用も少なく、症状改善（とくに呼吸器症状）に有効であった。

3) 和田行雄. 小児心臓外科領域におけるデノパミンの使用経験. Therapeutic Research 12: 2552-2557, 1991.

目的: 小児心臓手術後のカテコラミン持続点滴から早期にデノパミン経口投与に移行した20症例における有効性と安全性を検討した。

対象: 小児心臓手術例20例(開心術18例、非開心術2例) 年齢2生日~7才(1ヶ月未満4例、1歳未満6例、1歳以上10例) (体重3.0~20.0kg)

投与量: 術後平均48.9(20~210)時間後より開始し、1mg/kg/day(3回/日) 経口、経管投薬
平均投薬期間: 平均3.9ヶ月(4日~10ヶ月)

体内薬物動態: 平均血中濃度15.8ng/ml(6.5~92.3)

効果: 血圧、心拍数は手術前後で有意の差はない。NYHA分類による評価および術後1ヶ月の臨床症状は改善傾向を示した。しかし、外科処置による回復期であるため、本剤の症状改善に關与した程度の判定は不明瞭である。

副作用: 経過中PSVTが1例、肝機能障害3例を経験したが、4例とも本薬剤との因果関係は否定的。

総括: 小児心臓手術後の心不全管理ににおける経口デノパミン(1mg/kg/day)は臨床効果の判定に困難はあるが、有意な副作用もなく、有用かつ安全と考えられた。

4) 沢田陽子、富田 英、轟 伊佐雄、東館義仁、我妻善孝. 心不全患児に対するDenopamineの臨床効果について. 小児科臨床 43: 1141-1143, 1990.

目的: デノパミンの小児に対する投与量と安全性を確認する。

対象: 先天性心不全11例、特発性心筋症1例、年齢2ヶ月~15歳

投与量: 0.4~3mg/kg/day(3回/日) 経口投与、11例はジギタリスを併用

平均投薬期間: 平均4ヶ月(1ヶ月~9ヶ月)

体内薬物動態: 平均最高血中濃度 11.3~51.7ng/ml、1~3mg/kg/day(n=8)

効果: 有効率75%(胸写CTR低下1例、カテコラミンからの離脱3例、心拍出量増加1例、心不全、呼吸不全症状の改善4例、無効3例)

副作用: 有意なものなし。

総括: 小児の慢性心不全に対するデノパミンのジギタリスとの併用は有効であった。カテコラミンからの離脱が可能となった症例があり、徐脈性不整脈を有する患児の心不全管理にも有効であった。デノパミンは乳幼児で1~2mg/kg/day、学童で0.5mg/kg/dayで臨床効果が得られる。

III. Phosphodiesterase (PDE) 阻害剤

1. ミルリノン(商品名: ミルリーラ; 山之内製薬)

1) 吉村幸浩、中山至誠、大岩博. 小児開心術後腹膜透析施行患者に対するmilrinoneの投与経験.

ICUとCCU 22: 609-614, 1998.

投与量: 初回投与 50 μ g/kg(15min) 持続投与 0.4-0.5 μ g/kg/min

Milrinone(本剤)は陽性変力作用と血管拡張作用とを併せ持つ新たな心不全治療薬として使用されている。本剤は腎排泄性であるため腎機能低下例においては投与量の調節が必要とされているが、腹膜透析(PD)からの排泄性の有無は明らかではない。今回我々は、心内膜床欠損症兼ファロー四徴症の術後PDを要した1歳2ヶ月の小児例に対し本剤の投与を行い、そのPDからの排泄性を調べた。50 μ g/kg静脈注射後、0.4-0.5 μ g/kg/minの速度で持続投与をおこなった。血漿中濃度は1時間で333.9ng/mlと有効血中濃度を越え、24時間では663.2ng/mlに達した。PDからの排泄率は1時間あたり0.12-0.27%、24時間で4.07%と低値であった。本剤はPDからは排泄され難い薬剤といえ、PD施行症例に対する本剤の使用には投与量を減量し、副作用の出現に十分注意する必要がある。

2) 瀬口正史、西尾公男、横山岳彦、鬼頭秀行、長島正寛. 小児原発性肺高血圧症に対するミルリノン

の急性効果. 日本小児循環器学会雑誌 14: 49-53, 1998.

投与量: 初回投与 50 μ g/kg(1時間)、持続投与 0.5 μ g/kg/min

8歳の原発性肺高血圧症の女児における肺高血圧症の進行による心不全にミルリノンを使用した。0.5 μ g/kg/分のミルリノンによって脈圧の増加とチアノーゼの改善、四肢末梢の循環不全の改善が得られ、尿量も増加した。ミルリノンは肺血管抵抗の低下と心拍出量の増加が得られる新しい心不全治療薬として注目されており、本症例においても有効であった。原発性肺高血圧症による心不全の増悪した場合の薬物治療として選択されるべきであると思われたので報告する。

- 3) Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, Burke RP, Wessel DL. Milrinone: Systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. Crit Care Med 23: 1907-1914, 1995

投与量: 初回投与 50 μ g/kg(15分間)、持続投与 0.5 μ g/kg/min (30分間)

心臓手術を施行し、低心拍出状態にある新生児に対するミルリノンの静脈内投与の血行動態に及ぼす効果の評価を行った(前向きコホート試験)。心臓手術を行い、低心拍出を伴った(心係数 C.I.<3.0 L/min/m²) 10人の新生児を対象とした(日齢2-27日、平均5日、体重2.0-4.8kg、平均3.7kg)。診断の内訳は、大血管転位症6人(その中の2名はVSDを伴う)、ファロー四徴症2人、総動脈幹症1人、総肺静脈還流異常症1人であった。ミルリノンはまず、血行動態的にも安定した後、15分間かけて、50 μ g/kgを経静脈的に投与し、その後0.5 μ g/kg/minの持続投与(30分間)を行った。心拍数は最初の149 \pm 13回/分から50 μ g/kgを経静脈的に投与したのち163 \pm 12回/分と有意に上昇した。またその後持続投与の際には154 \pm 11回/分と有意に低下した。平均動脈圧は50 μ g/kgを経静脈的に投与したのち、66 \pm 12mmHgから57 \pm 10mmHgへと有意に低下した。しかし、持続投与中は59 \pm 12mmHg土佐らに低下はみられなかった。肺動脈圧の平均変化値はいずれも類似していた。C.I.は2.1 \pm 0.5L/min/m²から、投与後3.0 \pm 1.8と上昇し、持続投与中も3.1 \pm 0.6と維持していた。全身血管抵抗指数及び肺血管抵抗指数の両方とも投与後それぞれ、2136 \pm 432dyne \cdot sec/cm⁵.m²から1336 \pm 400、488 \pm 160から360 \pm 120へと有意に低下した。心臓手術を施行し、低心拍出状態にある新生児に対するミルリノンの静脈内投与は心室充満圧、体血圧、肺動脈圧の低下及び体血管抵抗、肺血管抵抗を減少させ、心拍出量を増加させる。また経過中、心筋酸素消費量の間接的測定値である心拍数 \cdot 収縮期圧積指数に変化はみられない。このstudyでミルリノンの短期投与は安全かつ効果的であるが、陽性変力作用及び血管拡張作用の相対的度合いについては、今後の検討が必要である。

- 4) Fisher DJ, Feltes TF, Moore JW, Marcus B, Johnson G. Management of acute congestive cardiac failure. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 2329-2366, 1998.

投与量: 初回投与0.75mg/kg (2-3回) 15分間 維持投与5-10 μ g/kg/min 初回投与50 μ g/kg 10-15分間 維持投与0.35-0.75 μ g/kg/min

ミルリノンはアムリノンにくらべ、10-30倍の効果のある薬剤である。アムリノン、ミルリノンのそれぞれの半減期は2.6-3.6時間及び0.8時間である。アムリノンは一部を除き、大部分が肝代謝であり、ミルリノンは腎代謝である。急性期投与では両者の薬剤は拍出量を改善し、右心室、左心室充満圧を低下させ、体血管抵抗も低下させる。アムリノンは当初の血管拡張としての作用のみならず、最近では左室の収縮性も高めることが明らかになってきている。ミルリノンの初期投与より、アムリノンの方が難しい。それはアムリノンが初回投与0.75mg/kg 15分間を2, 3回要し、その後維持投与5-10 μ g/kg/minであるのに対し、ミルリノンは初回投与50 μ g/kg 10-15分間の後、維持投与は0.35-0.75 μ g/kg/minである。両者とも深刻な副作用は認めないが、代表的なものには低血圧、血小板減少、心室性期外収縮がある。血管拡張剤の作用の側面があるため、血圧、拍出量のモニターをし、投与前に血管内のvolumeが十分であることを注意しなければならない。また、アムリノンは肝機能障害や消化器症状を引き起こす可能性がある。

2、アムリノン（商品名：カルトニック；山之内製薬、アムコラル；明治製菓）

- 1) 大橋秀隆、山口眞弘、今井雅尚、大嶋義博、瓦家伸晃、青山正人. 小児開心術におけるアムリノン. ICUとCCU 19: 17-23, 1995.

投与量：5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ （持続）

小児開心術症例10例において、開心術後にアムリノン5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の持続投与がおこなわれ、うち7例ではドパミンあるいはドブタミンの併用された。疾患の内訳は右肺動脈上行大動脈起始症1、高度肺高血圧症を伴う心室中隔欠損症3、右室型単心室2、僧帽弁閉鎖2、及び無脾症候群に伴う総肺静脈還流異常2例であった。高度の肺血管閉塞性病変のみられた右肺動脈上行大動脈起始症例では、PGE1とアムリノンの併用にて術後急性期を乗り切ることができた。心室中隔欠損4例のうち3例、及びフォンタン型手術の4例で肺血管拡張作用が認められた。術後も肺動脈絞扼あるいは肺動脈狭窄が残存する無脾症候群でのTAPVR修復術例では、体循環の改善が有意であった。

- 2) 大城研司、鷺淵孝雄、田和聖子、森由香. 小児の三尖弁閉鎖症根治手術中にアムリノンが著効した例. 臨床麻酔 18: 627-629, 1994.

投与量：初回投与 0.5mg/kg (bolus) 持続投与 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

アムリノンはPDEⅢの特異的阻害薬で、細胞内cAMP濃度を増加し、強心作用および血管拡張作用を発現する。種々の心不全症例では有用性が認められているが、小児における報告は少ない。今回、三尖弁閉鎖症（1c）根治手術中の2歳男児で人工心肺離脱後の低心拍出量、末梢循環不全状態にカテコラミンとアムリノンの併用により、劇的な血行動態の改善が得られた。小児心臓周術期の血行動態改善にアムリノンの有用性がうかがわれた。

- 3) Laitinen P, Happonen JM, Sairanen H, Peltola K, Rautiainen P. Amrinone versus dopamine and nitroglycerin in neonates after arterial switch operation for transposition of the great arteries. J Cardiothorac Vase Anesth 13: 186-190, 1999.

投与量：初回投与 2mg/kg 持続投与 7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

大血管転位症の新生児の術後にアムリノン単独（アムリノン群）とドーパミンとニトログリセリンとの組み合わせ（複合群）2群にて、有効性及び安全性の比較検討をすることが今回の目的である。またこれらは回帰的、無作為的、2重盲目的に行われた。全て大学病院の新生児集中治療室で行われた。計35名の大血管転位症の患児が選択された。16人にはアムリノンは初回投与として2mg/kg、次に持続投与として7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ をCPBから離脱する前に行われた。残り19人はドーパミン5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 及びニトログリセリン1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ が併用された。各グループで必要に応じてエピネフリンの投与が行われた。循環動態の評価はCPB離脱後4~18時間後に行った。

systemic blood flow indexはFickの原理を用い計算した。その結果、systemic blood flow indexはアムリノン群 1.7 ± 0.5 ($l/\text{min}/\text{m}^2$)、複合群 1.4 ± 0.4 「 $p < 0.04$ 」、systemic vascular resistanceはアムリノン群 26 ± 8 (Wood units $\times \text{m}^2$)、複合群 35 ± 12 「 $p < 0.02$ 」、oxygen extraction ratioはアムリノン群 0.34 ± 0.08 、複合群 0.28 ± 0.06 「 $p < 0.02$ 」、アムリノン群で血小板減少がみられたが出血などの合併症に両群間に違いはみられなかった。

エピネフリン投与はあるものの、ドーパミンとニトログリセリンとの組み合わせと比較して、アムリノン単独投与でもより高い心拍出量及びよりよい酸素化が得られた。

- 4) Berner M, Jaccard C, Oberhansli I, Rouge JC, Friedli B. Hemodynamic effects of amrinone in children after cardiac surgery. Intensive Care Med 16: 85-88, 1990.

投与量：初回投与1mg/kg(bolus) 持続投与10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ~40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

心臓手術後の7例にて、アムリノンの血行動態学的効果を評価した。アムリノンは体重に基づき1mg/kgをbolusで投与し、その後10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で点滴を開始し、30分毎に20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ へと段階的に増量した。bolus投与の1時間後、また増量直前に血行動態データを収集し、アムリノンの血漿濃度を測定した。アムリノンの血中濃度は、0.7から2.3mg/lであった。

アムリノンをもっとも高速で点滴した後、全身血管抵抗は 20.0 ± 4.3 から 16.5 ± 4.6 mmHg/l/minまで減少し ($p < 0.05$)、平均動脈圧は 71.7 ± 9.5 から 62.6 ± 13.5 mmHgまで降下した ($p < 0.05$)。しかし、1回拍出量 (35.0 ± 7.5 ml/m²) 心係数 (3.10 ± 0.50 l/min/m²) の変化に統計学的有意差はみられなかった。薬剤の血漿濃度をより高くするため負荷投与量を増量した1例では、全身性の低血圧がみられた。アムリノンの血漿濃度と全身血管抵抗値の低下率の相関が確認できた ($r=0.70, p < 0.05$)。本試験の結果を総合し、開胸術後の小児症例において、アムリノンは原則的に血管拡張薬として作用すると考えられ、変力効果には疑問がある。従って、アムリノン投与は、重症性の心不全及び後負荷が上昇している小児症例のみに制限する必要がある。

- 5) Bailey JM, Miller BE, Kanter KR, Tosone SR, Tam VK. A comparison of the hemodynamic effects of amrinone and sodium nitroprusside in infants after cardiac surgery. *Anesth Analg* 84: 294-298, 1997.

投与量：5mg/kg(bolus)

小児の心臓手術後にアムリノンを使用すると心拍出量は増加する。in vitroにて陽性変力作用及び血管拡張作用を有することが証明されているが、臨床的にこれらの作用が心拍出量の増加につながることや小児の血管拡張作用として、血行動態的に有利であることは証明できていない。今回我々は10人の小児の術後患者におけるアムリノン及び硝酸ナトリウムの血行動態的の比較検討を行った。心拍出量は硝酸ナトリウム投与後、約20%の血圧低下の時点で、熱希釈法にて計測した。またアムリノンも同様に1.5mg/kgのbolus投与後に測定した。投与前には左房圧及び食道エコーを(8人)実施した。両者とも有意に血圧及びSVRIの低下をみた。しかしながらアムリノンでは有意に心拍出量の上昇をみた。これらは血圧低下と心拍出量の増加の比率は明らかにアムリノンで有意に効果的である。これらのことは低心拍出症候群においてアムリノンは有効であるだけでなく、小児の術後患者においても臨床的に有効な変力作用を有することが示唆される。

3、オルプリノン (商品名：コアテック；エーザイ)

- 1) Momoi N, Sato M, Sato K, et al. Hemodynamic effects of phosphodiesterase III inhibitor in patients with a large ventricular left-to-right shunt. *Jpn Circ J* 64: 249-253, 2000.

目的：大きな左右短絡を有する先天性心疾患患児におけるオルプリノンの血行動態に及ぼす効果。

対象：大きな心室中隔欠損 ($Q_p / Q_s > 2.0$) を有する小児10例 (年齢4.7ヶ月～20才ヶ月)

投与量：心臓カテーテル検査時にオルプリノン $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ を下大静脈に一回投与

効果：心拍数、心拍出量は増加し、左右心房圧、肺動脈/体動脈収縮期圧比、体血管抵抗値は低下した。しかし、肺血流量、肺血管抵抗値は変化しなかった。

総括：オルプリノンは大きな心室中隔欠損を有する小児において、強心作用と選択的(体循環)血管拡張作用を示した。よって、オルプリノンは大きな心室中隔欠損を有する患児に有効と考えられる。

- 2) 藤井弘史、大迫茂登彦、大谷 肇、今村洋二. 小児開心術例に対するオルプリノンの使用経験. *ICUとUUC* 22: 375-381, 1998.

目的：小児開心術症例3例における効果。

対象：肺高血圧を伴う大動脈弁狭窄、右肺動脈上行大動脈起始、Fontan術後の単心室の各1例

投与量：全例ドブタミンを併用。2例は人工心肺からの離脱に際し使用 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ と $83 \mu\text{g}/\text{kg}$ を人工心肺回路(血液希釈、対外循環下)から一回投与し、 $0.15 \sim 0.30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を持続静注した。もう一例は人工心肺離脱直後から $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続静注した。右肺動脈上行大動脈起始例の肺高血圧発作には間歇的一酸化窒素吸入療法を併用した。

効果：中心静脈圧低下、体血圧上昇、肺高血圧発作に対し、オルプリノンは間歇的一酸化窒素吸入療法による管理を容易にした。

総括：オルプリノンとドブタミンの併用で安定した術後血行動態を得られた。小児の至適投与量検

討が必要である。

- 3) 豊野学明、朴 仁三、中澤 誠、門間和夫. 術後先天性心疾患乳幼児における塩酸オルプリノンの有用性の検討. 日本小児循環器学会誌 5 : 316, 1999.

目的 : 乳幼児の開心術後例の循環動態と心機能に対する効果を検討。

対象 : 5才以下の乳幼児19例 (年齢17日~5才) で二心室修復術患者

投与量 : A群(10例) : 10 μ g/kg、B群(9例) : 20 μ g/kgを5分で静注。その前後で心拍数、呼吸数、収縮気圧、尿量、LVSF、mVcfc、LVESWS、peak E/Aを比較。30分後のオルプリノン血中濃度を測定。

効果 : 両群とも心拍数上昇、中心静脈圧低下、心筋収縮能・拡張能改善が認められた。血中濃度はB群でA群より有意に高値であったが、上記の血行動態指標には有意さを認めず、血中濃度と各血行動態指標にも相関はえられなかった。

総括 : 乳幼児の開心術後例において心拍数上昇、中心静脈圧低下、心筋収縮能・拡張能改善が認められたが、投与量と効果には相関はなかった。成人の有効血中濃度以下でもこれらの効果が認められた。

4、ピモベンダン (商品名 : アカルデー ; 日本ベーリンガーインゲルハイム)

- 1) 太田真弓、中沢 誠、門間和夫. 先天性心疾患の心不全におけるピモベンダン投与の経験. 日本小児科学会誌 103: 169, 1999.

目的 : 19例の先天性心疾患患児の心不全にピモベンダンを投与し効果・安全性・体内薬物動態を検討。

対象 : 先天性心疾患患児の心不全19例、年齢3ヶ月~25才、体重3.4~46kg、Fontan術後4例、Ebstein奇形2例、VSD2例、その他心内修復術術後5例、その他姑息術術後6例であった。

投与量 : 0.2~3.75mg/day (2~3回/日)

効果 : 年長児全例で自覚症の改善、年少児では他覚的に末梢循環の改善が見られた。

副作用 : 血圧低下、心拍数増加、不整脈等は認めない。

体内薬物動態 : ピモベンダンおよび活性代謝物 (UD-CG212) 血中最高濃度到達時間 : 1~1.5時間、血中最高濃度 : 成人値より低値である、個体差が著しい

総括 : 一部の症例で有効、副作用の発現が認めなかった。副作用に注意し、投与量の増量を検討する必要がある。

IV. α 遮断薬

1、プラゾシン (商品名 : ミニプレス ; ファイザー)

[適応] 高血圧、鬱血性心不全

[用量] 5 μ g/kg/doseを6-8時間毎で開始し25 μ g/kg/doseまで増量する(一日最大量20mg)。

[注意] "first dose phenomenon"と呼ばれる現象-すなわち初回投与時および増量時、内服30-90分後におこるめまい・失神・低血圧-が知られている。

- 1) Artman M. Pharmacological Therapy. In: Emmanouilides GC, Riemenshneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, p. 386, 1995.

Prazosinは拮抗的 α 1遮断薬であり α 2受容体には非常に弱い作用を持つのみである。その結果、体血管抵抗と体血圧の低下をもたらす。鬱血性心不全の患者に対しては前負荷を低下させ心拍出量を増加させる。prazosinは特に鬱血性心不全患児においては細動脈と静脈系の容量血管に作用するため混合型の血管拡張剤に分類される。経口投与で腸管よりの吸収は良好で最高血中濃度は2-3時間以内である。血漿半減期は2.5-4時間であるが多くの患児で12時間程度効果を持続する。prazosinは心室の収縮機能低下による鬱血性心不全患児に対し使用されてきた。prazosinの副作用は少ない。もっとも深刻な副作用は"first-dose phenomenon"、すなわち初回投与30-90分後に