

	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>ボセンタンは、2005年5月現在、米国、EU加盟国（25カ国）を含む計39カ国で承認されている。</p> <p>欧米において、12歳以上の肺動脈性肺高血圧症（PAH）を対象とした無作為割付プラセボ対照比較試験が実施された。その結果、運動耐容能、PAHの重症度、及び呼吸困難指数を改善し、臨床症状悪化までの時間を有意に延長することが認められた（参考文献1）。また、12歳以上の原発性肺高血圧症を対象としたボセンタンの長期投与により、生存率を有意に改善することが示された（参考文献2）。</p> <p>小児PAH患者を対象とした臨床成績として、海外での薬物動態試験の成績（19例、3～15歳）が報告されている。この試験では体重に応じて用法・用量が調節され、健康成人の薬物動態特性と類似した結果が得られた（参考文献3）。また、小児PAHを対象とした長期投与試験成績においては（86例、0～18歳）、投与後1年及び2年の生存率の改善が認められ、小児においても安全に投与可能であることが示された（参考文献4）。</p> <p>以上より、ボセンタンは、小児PAH患者においても成人患者と同様の有効性及び安全性が認められ、小児医療における有用性が示されているものと考ええる。</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。</p>	
<p>4. (1) 適応疾病 の重篤度 等</p>	<p><u>別添2</u> (イ) ①の該当性 について</p>	<p>該当する。</p>
	<p><u>別添2</u> (イ) ②の該当性 について</p>	<p>該当する。</p>
	<p><u>別添2</u> (イ) ③の該当性 について</p>	<p>該当せず。</p>

	<p>評価理由</p> <p>肺高血圧症の病態は、肺動脈圧の上昇、肺血管抵抗の上昇により、右心室の負荷（右室肥大、拡張）をきたし、最終的には右心不全に陥る重篤な疾患である。</p> <p>米国 NIH の原発性肺高血圧症（PPH）疫学調査によると、成人と小児を合わせた 194 例における生存率（中央値）は 2.8 年であった。一方、小児のみを対象とした生存率（中央値）は僅か 10 ヶ月であり、小児肺高血圧症の予後は極めて悪い。また、現在肺高血圧症治療に使用されているボセンタン、エポプロステノールが発売される以前の調査では、小児肺高血圧症の 1 年後、3 年後、5 年後の生存率は、それぞれ 66%、52%、35%と報告されている（参考文献 5）。</p> <p>根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。</p>	
<p>4. (2) 小児科領域における医療上の有用性</p>	<p><u>別添 2</u> (ウ) ①の該当性について</p>	<p>該当しない。持続的静脈内投与の製剤として、現在エポプロステノールが小児における肺動脈性肺高血圧症の適応を取得している。ただし、経口投与が可能な製剤で小児において承認されているものはない。</p>
	<p><u>別添 2</u> (ウ) ②の該当性について</p>	<p>該当する。</p>
	<p><u>別添 2</u> (ウ) ③の該当性について</p>	<p>該当する。</p>

	<p>評価理由</p> <p>肺動脈性肺高血圧症は極めて予後の悪い疾患であるが、日本国内では、小児において有効性及び安全性が確立した治療薬は存在しない。</p> <p>小児肺動脈性肺高血圧症を対象としたボセンタンの海外臨床試験においては、体重に応じて用法・用量を設定し、成人と同様の薬物動態特性が得られ（参考文献 3）、また投与後 2 年の生存率の改善が示された（参考文献 4）ことから、小児の肺動脈性肺高血圧症に対しても高い有用性が期待できる。</p> <p>また、ボセンタンの用量を適正化することにより、臨床現場においてボセンタンが適切に使用されるものとする。</p> <p>なお、現在小児における肺動脈性肺高血圧症の適応を取得しているエポプロステノールは持続静脈内投与の製剤であり、小児において経口投与ができる本剤の有用性は高い。</p> <p>根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。</p>
<p>5. 優先度</p>	<p>有効成分中の 位</p>
<p>6. 参考情報</p>	<p>なし</p> <p>根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。</p>

学会名： 日本小児循環器学会

医薬品名： ボセンタン水和物

7. 連絡先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 日本小児循環器学会 中川雅生、佐地 勉 滋賀医科大学小児科 〒520-2192 大津市瀬田月輪 TEL 077-548-2228 FAX 077-548-2230 masao@belle.shiga-med.ac.jp
--------	--

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1		トラクリア錠	ボセンタン水和物	Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension.	RubinLJ 他	N Engl J Med 364(12): 896-903, 2002		試験方法: 無作為化プラセボ対照二重盲検比較法。対象は肺高血圧症患者(原発性または強皮症合併) 213例で、年齢12歳以上。ボセンタン低用量(62.5mgを1日2回、4週間、その後125mgを1日2回に増量)、ボセンタン高用量(62.5mgを1日2回、4週間、その後250mgを1日2回に増量)、またはプラセボを投与。投与期間は第1期16週間、第2期12週間。主要評価項目は運動耐容能(6分間歩行距離)の変化。 結果: ベースラインから投与第16週の6分間歩行距離の変化は、ボセンタン群で統計学的に有意に増加した(プラセボ群との差44m, $p<0.001$)。また、呼吸困難指数(Borg scale)及びWHO重症度分類を改善するとともに、投与28週間における臨床症状悪化までの時間を延長し、プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた($p=0.002$)。	
2		トラクリア錠	ボセンタン水和物	Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension.	McLaughlin VV 他	Eur Respir J 25: 244-249, 2005		方法: 原発性肺高血圧症患者(12歳以上)を対象に、生存率及び代替療法の手一タが、1999年9月(プラセボ対照比較試験開始時)から2002年12月31日まで収集されたデータに基づき集計された。観察された36ヵ月までの生存率はKaplan-Meier法により求められ、ヒストリカルコントロールとしては1991年に報告された米国NIHによる疫学データを使用した。 結果: Kaplan-Meier生存率は12ヵ月時点で96%、24ヵ月時点で89%であったのに対し、NIHの疫学データでの生存率はそれぞれ69%及び57%であった。また、12ヵ月後及び24ヵ月後にボセンタン単独療法で生存していた患者の割合はそれぞれ85%及び70%であった。予後を悪化させる因子としては、投与前のWHO機能分類がクラスIV及び6分間歩行距離が中央値(358m)以下であることが推測された。 結論: ボセンタンによる治療は進行したPPH患者において生存率を改善することが認められた。	

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
3		トラクリア錠	ボセンタン水和物	Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension.	Barst RJ 他	Clin Pharmacol Ther 73: 372-382, 2003		小児の肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者19例(3~15歳)を対象にボセンタンの薬物動態が検討された。 試験方法: オープンラベルにてボセンタンを12週間投与した。初回投与時に単回投与の薬物動態、第12週最終投与時に反復投与の薬物動態が検討された。 結果: 小児における薬物動態特性は、既に得られている健康成人における薬物動態特性と差異はなかった。反復投与時のAUCは3496~6124 ng·h/mLで、健康成人のAUC4586 ng·h/mLと類似した結果であった。消失半減期は、反復投与時5.3~6.0hで、健康成人との差は認められなかった。また、体重、年齢、エポプロステノールの併用は、ボセンタンの薬物動態に影響を与えなかった。	小児におけるボセンタンの薬物動態は成人の薬物動態と類似していることを明らかにしたが、EUJにおいて対象年齢が12歳以上で、12歳未満の小児における安全性と有効性は立証されていないとする根拠とされた論文
4		トラクリア錠	ボセンタン水和物	Effects of long-term Bosentan in children with pulmonary arterial hypertension.	Rosenzweig EB 他	J Am Coll Cardiol 46: 697-704, 2005		方法: 小児PAH患者86例(0~18歳)を対象に、レトロスペクティブで長期投与時の臨床効果の評価。 結果: 打ち切り時点で、ボセンタン投与継続68例(79%)、投与中止13例(15%)、死亡5例(6%)であった。投与期間の中央値は14ヵ月。WHO機能分類クラスが改善した患者は46%、不変の患者は44%であった。また、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗の有意な改善は認められた。生存率のKaplan-Meier推定値は、1年後で98%、2年後で91%であった。 結論: 小児PAHに対してボセンタンが有効かつ安全であることが示された。	
5		トラクリア錠	ボセンタン水和物	Pulmonary arterial hypertension in children.	Rosenzweig EB 他	Pediatr Pulmonol 38: 2-22, 2004		(総説) 小児の肺動脈高血圧症の病態、疫学、臨床経過、診断、治療法についてのレビュー。	

要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	バイアグラ(レバチオ®(REVATIO):肺動脈性肺高血圧症の適応症に関する外国での商標名) (クエン酸シルденаフィル)
	関係企業	海外: Pfizer Inc. 国内: ファイザー株式会社
	剤形・規格	フィルムコート錠 バイアグラは 25 及び 50mg 錠(青色菱形) 肺動脈性肺高血圧症で米国にて承認取得したレバチオ®(REVATIO)は 20mg 錠(白色円形)
	効能・効果	バイアグラ(VIAGRA): 勃起不全 レバチオ (REVATIO): 肺動脈性肺高血圧症
	用法・用量	肺動脈性肺高血圧症: シルденаフィルとして 20mg を 1 日 3 回経口投与する。 小児には、0.25~1mg/kg を 1 日 3 回投与する。
	対象年齢	乳幼児から成人未満肺動脈性肺高血圧症:
	その他	外国では小児の肺動脈性肺高血圧症について検討中
別添1の類型	1) 2) (イ) ① 3) (ア)	

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	米国) <u>肺動脈性肺高血圧症：2005年6月3日</u> (欧州では2005年10月頃承認見込み)
	販売名	<u>レバチオ(REVATIO)／肺動脈性肺高血圧症(バイアグラ(VIAGRA)／勃起不全)</u>
	関係企業名	海外:Pfizer Inc. 国内:ファイザー株式会社
	剤形・規格	フィルムコート錠 バイアグラは25及び50mg錠(青色菱形) <u>肺動脈性肺高血圧症で米国にて承認取得したレバチオ®(REVATIO)は20mg錠(白色円形)</u>
	効能・効果	レバチオ(REVATIO):肺動脈性肺高血圧症(バイアグラ(VIAGRA):勃起不全)
	用法・用量	<u>肺動脈性肺高血圧症：シルデナフィルとして20mgを1日3回経口投与</u>
	対象年齢	<u>肺動脈性肺高血圧症：成人</u>
	その他	外国で小児の肺動脈性肺高血圧症について検討中

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	該当せず
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当せず
	現時点まで得られているエビデンスについて 小児の肺動脈性肺高血圧に対する有効性を示した論文はまだ多くはない。しかし、参考文献 23 のように小児の先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧にも有効であることを示した論文は存在する。 以下は、成人での臨床試験に基づいたエビデンスである。 外国でファイザー社が行った肺動脈性肺高血圧患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験成績が 2004 年 10 月に開催された American College of Chest Physicians 学会にて発表され、欧米の承認申請資料とされた。 本試験は、米国、南米、欧州、アジア等で計 53 施設にて、18 歳以上の原発性肺高血圧症及び膠原病を伴う二次性肺高血圧症患者、心不全の外科的治療を受けた肺高血圧症患者にて実施された。エントリーされた症例数は 277 例（男性 68 例、女性 209 例）、平均年齢 49 歳であり、175 例は原発性肺高血圧症、84 例は膠原病を伴う二次性肺高血圧症、また、18 例は心不全の外科的治療を受けた肺高血圧症患者であった。プラセボを対照に、シルденаフィルを 20mg、40mg、80mg を 1 日 3 回それぞれ経口投与している。80mg 投与群については開始用量を 40mg とし、1 週間 40mg を投与後に 80mg に増量している。投与後の来院は 4 週、8 週、12 週目を設定し、12 週目来院時の 6 分間歩行距離を主要評価項目としています。投薬前の 6 分間歩行距離（ベースライン）は 106m から 505m の範囲で、平均 344m であった。肺動脈圧の範囲は 25～116mmHg であり、平均 53mmHg であった。 主要評価項目である 6 分間歩行距離では、投薬前と 12 週目の距離との差を比較しており、シルденаフィル投与群の 20mg では 45m、40mg では 46m、及び 80mg では 50m とそれぞれ延長していた。一方、プラセボ投与群では歩行距離の延長は認められず、逆に若干距離の短縮を示した。また、プラセボ投与群との比較においては、本剤は統計学的な有意差（ $p < 0.0001$ ）をもって歩行距離の延長を示しました。12 週目のこの歩行距離の延長は、自覚症状の改善とも相まって日常生活の質を向上させた。 有効性で用量間に大きな差がないことから、外国では成人の肺動脈性肺高血圧症患者への推奨用量は 20mg 1 日 3 回経口投与するとされ、米国では 2005 年 6 月に承認された。	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	該当する
	別添2 (イ) ②の該当性 について	高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。予後はきわめて不良であり、原発性肺高血圧症では確定診断後の平均生存期間は2.8年、5年生存率は34%との報告がある。原発性肺高血圧症の発症頻度に関しては、米国立衛生研究所(NIH)の調査結果では1～2/100万人と言われている。本邦における原発性肺高血圧症の患者数は、財団法人難病医学研究財団の協力の基に厚生労働省健康局疾病対策課が作成した統計資料によると、平成15年度特定疾患医療受給者証交付件数として700人と報告されている。
	別添2 (イ) ③の該当性 について	該当せず
	<p>評価理由</p> <p>肺高血圧症の病態は、肺動脈圧の上昇、肺血管抵抗の上昇により、右心室の負荷(右室肥大、拡張)をきたし、最終的には右心不全に陥る重篤な疾患である。</p> <p>米国 NIH の原発性肺高血圧症 (PPH) 疫学調査によると、成人と小児を合わせた194例における生存率(中央値)は2.8年であった。一方、小児のみを対象とした生存率(中央値)は僅か10ヵ月であり、小児肺高血圧症の予後は極めて悪い。</p> <p>薬物療法は根治治療ではなく病態の進行を抑え、症状を改善する治療法であり、肺移植を必要とする患者にとっては移植を待つ期間を薬物療法でコントロールし維持していくことは大変重要である。しかしながら、これらの薬物治療には問題点もあり、例えば、NO吸入は患者が常に吸入マスクを装着していなければならないことから臨床応用は広くない。プロスタサイクリン製剤の内服では副作用として生活のレベルを損なうほどではないが、頭痛、食事時の顎の痛み、下痢、歩行時の足の痛みなどが生じる。更に、薬剤が奏効しない例もあり、その際には持続静注が選択され、持続注入ポンプを使用することになる。</p> <p>シルデナフィルは海外で成人の肺動脈性肺高血圧症患者に対して実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において、有効性が示され、安全性にも問題が少ないと考えられた。</p>	

	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。	
4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	該当しない。持続的静脈内投与の製剤として、現在エポプロステノールが小児における肺動脈性肺高血圧症の適応を取得している。ただし、経口投与が可能な製剤で小児において承認されているものはない。
	別添2 (ウ) ②の該当性について	該当しない
	別添2 (ウ) ③の該当性について	該当する
	<p>評価理由</p> <p>肺動脈性肺高血圧症は極めて予後の悪い疾患であるが、日本国内では、小児において有効性及び安全性が確立した治療薬は存在しない。現在小児における肺動脈性肺高血圧症の適応を取得しているエポプロステノールは持続静脈内投与の製剤であり、小児において経口投与ができる本剤の用量を適正化することにより、臨床現場で適切に使用されれば有用性は高い。</p>	
	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。	
5. 優先度	有効成分中の 位	

6. 参考 情報	外国で小児の肺動脈性肺高血圧症について検討中
	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。
7. 連絡 先	貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 日本小児循環器学会 中川雅生、佐地 勉 滋賀医科大学小児科 〒520-2192 大津市瀬田月輪 TEL 077-548-2228 FAX 077-548-2230 masao@belle.shiga-med.ac.jp

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1				Current management of primary pulmonary hypertension. 原発性肺高血圧症の最近の管理	Klings E S et al.	Drugs 61(13):1945-1956, 2001		肺動脈性高血圧(PPH)は1年に100万人当たり1-2人の頻度で発生する稀な病気である。PPHは肺圧の上昇と二次的に原発性血管障害を導く。その原因は不明であるが環境要因と遺伝的要因が関わる疾患であると考えられている。本論文では、PPHの最新の種類と診断及び治療についてレビューする。分類は突発性、家族性、結合組織硬化性、HIV感染性、門脈性等である。PPHは平均生存期間が2.8年で、診断や治療が難しい。それはPPHが初期の段階でも血圧的であるので正確な診断が困難であるからである。症状は活動時の進行性呼吸困難である。PPH患者の肺動脈は初期の肥厚から網状の繊維化を示す。このような特徴的な所見は全身性動脈硬化症、HIV、門脈性高血圧、ある種の毒薬でもみられる。診断は心電図、胸部X線検査、心エコー検査及び肺機能検査等の二次検査を行う。PPHは組織学的特徴として網状の繊維化であり、この障害の治療は困難であるが、抗凝固薬、血圧降下薬、移植など新しい治療法により症状、血行動態、死亡率などの改善がみられる。例えば、カルシウム拮抗薬、エタプロステニンなどである。強心薬も移植の橋渡しとして使用される。また、ホスホエステラーゼ阻害薬シルデナフィル(肺血管内NO一酸化窒素増加作用)及びエンドセリン-1受容体拮抗薬などの新規薬剤が治療の重要な位置を占めてきている。将来、家族や移植片培養からの遺伝情報による血管病変の病理的解明により、PPH症患者の治療オプションが広がるだろう。	
2				Recent advances in pulmonary vascular disease 肺血管疾患における最近の進歩	Adatia I et al.	Curr Opin Pediatr 14:292-297, 2002		10年ほど前までは肺動脈高血圧の治療はジゴキシン、利尿薬、カルシウム拮抗薬、フルアラニン抗凝固薬に限られていた。近年、血管生物学と分子遺伝学の進歩により臨床に適した治療が急速に取入れられるようになった。家族性原発性肺動脈高血圧と多くの散発的原発性肺動脈高血圧は、骨形態形成蛋白受容体2をコード化する染色体2q33が関与していることが明らかになっている。更に、血管作動性メチルエーターが発見、定義され、ヒト疾患の治療薬として研究されている。プロスタサイクリン、エンドセリン受容体遮断薬、シルデナフィル、NO(一酸化窒素)は、肺動脈高血圧の遺伝的、環境的引き金により生じる肺循環への損傷を制限し、時には逆転させる有望な薬剤である。	

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
3				Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension. 肺動脈高血圧症の新しい治療法	Galie Nazzareno et al.	Prog Cardiovasc Dis 45(3): 213- 224, 2002		数年前まで肺動脈高血圧症(PAH)の「伝統的」治療法は、経口抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、ジゴキシン、酸薬であった。1990年代の3件の無作為化試験により、エボプロステノールの持続静注が重症PAH患者における機能的残気量、心肺血行力学、生存率を改善することが示された。最近では、トロンボキサン阻害薬terbogrel、プロスタサイクリン誘導体トドロスタテニル、ベラプロソト、イロプロソト、エンドセリン受容体拮抗薬ボゼンタンに関する1100例以上の患者を対象とした臨床試験が行われている。8分間の歩行距離により運動能力を評価した結果、terbogrel以外の全ての薬剤が、程度は異なるが平均運動能力を改善した。しかしながら、これらの試験は合併する臨床イベント、QOL、血行力学に対する効果、対象としたPAH患者の重症度と病因がそれぞれ異なっている。死亡率に対して効果を認めた臨床試験はなく、それぞれ個々の患者において予測不可能と感われる副作用が認められる。現在、上記の薬剤に加えてシルデナフィル、sitaxentan、ambisentan、L-アルギニンなどの新薬の臨床試験が行われている。これらの新しい治療法が利用可能になれば、個々の患者のリスクとベネフィットの比較を考慮した最も適した治療法を選択できるようになるであろう。	

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
4				Developments in therapeutics for pulmonary arterial hypertension 肺動脈性高血圧の治療法の開発	Wilkins M.R. et al. Minerva Cardiol 50: 175-187, 2002			肺動脈性高血圧の治療法についての概説。最近、一次性肺動脈性高血圧の病因に関して、患者の多くにBMPR2及びALK-2遺伝子の突然変異が認められることが報告されている。これらの遺伝子はTGF-β受容体スーパーファミリーをエンコードし、その完全性が正常な肺血管構造及び機能維持に重要である。また、肺血管に対して選択的に作用する経口薬剤にボセンタン及びシルデナフィールがある。シルデナフィールは5型ホスホジエステラーゼ(PDE5)の選択的阻害薬であり、PDE活性の阻害が肺血管の緊張に重要であることがin vitro試験において示されている。また、シルデナフィールは動物及びヒトにシルデナフィール100mgを11%酸素吸引の1時間前に事前に経口単回投与したところ、低酸素症への昇圧反応が有意に低下したが、全身血圧に対する作用は認められなかった。また、イロプロスト吸入投与及びシルデナフィール経口投与の血行動態に対する作用を比較した場合、肺動脈圧低下作用はイロプロストの方が強かったが、作用はシルデナフィールで長時間持続した。更に、向薬剤を併用したところ、全身循環には影響は認められず、肺循環に対する相乗作用が認められた。	
5				Therapy of pulmonary hypertension: Targeting pathogenic mechanisms with selective treatment delivery 肺高血圧の治療: 選択的治療による病理メカニズムのターゲティング	Rubin Lewis J Crit Care Med 29(5):1086, 2001			最近開発されているサイクリックGアジニリン酸(cGMP)の選択的ホスホジエステラーゼ阻害薬(PDE5)の内、最も注目されているのは男性の勃起不全を治療するシルデナフィールである。予備研究で、シルデナフィールによるPDE5阻害は肺動脈高血圧の治療に有用と思われた。PDE5阻害薬のINOのあるいは静注は実験的高性肺血管収縮のINOの血管拡張作用を相対的に延長させた。シルデナフィール単独あるいは他の治療様式との併用を適切にデザインした臨床試験が、本剤の作用評価に要求されている。病原機序をターゲットとした肺動脈高血圧の治療に対する新しいアプローチが開発されつつある。INOとPDE5阻害薬の併用に加え、エンドセリン-1遮断薬とプロスタノイドを併用は研究に値する。これらの研究によって2.3年以内にはより効果的でより忍容性に優れた肺動脈高血圧の治療が出現するであろう。	

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
6				Viagra for impotence of pulmonary vasodilator therapy? 肺血管拡張治療のバイアグラ?	Lodato Robert F	Am J Respir Crit Care Med 163: 312-322, 2001		PDE-5はcGMPを特異的に不活化し、シルデナフィルやザプリナストのような薬剤により阻害される。肺高血圧症動物モデルにおいて、ザプリナストによる肺血管の選択的拡張、NO(一酸化窒素)による肺血管拡張の持続時間及びその程度の増強が報告されているが、シルデナフィルでも同様の報告がなされている。肺高血圧症患者において、シルデナフィルはNO吸入と同様の効果がみられ、両薬剤の併用で、どちらかの単独時よりより有効であった。ジピリダモールとシルデナフィルの併用により、NO吸入中止に関連した肺高血圧のリバウンドを減弱することができる。シルデナフィル単独長期服用により、重症肺高血圧症患者の運動能力、QOLの改善がみられる。本誌に、シルデナフィルのブタにおける血行動態とガス交換への効果が報告されており、シルデナフィルは、肺動脈圧を低下させ、心拍出量を増加させたが、肺シャント流量も増加させ、その結果、PaO ₂ を低下させた。心拍出量の増加の機構は、シルデナフィルにより心臓cGMPが増加し、PDE-3をcGMPが阻害し、cAMPが増加して心収縮がみられると考えられる。新規の強力なcGMP特異的PDE-5阻害薬は、現在の肺血管拡張剤療法の限界を克服する新しい方法となる。	
7				Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. 肺線維症および肺高血圧症に対するシルデナフィルの臨床効果:無作為割り付けコントロール試験	Chofrani Hossein Ardeschir et al.	Lancet 360:895-900, 2002		内容]肺線維症による肺高血圧症患者に対するシルデナフィル、NO、エボプロステロールの急性効果を検討した。[方法]無作為割り付けコントロールオープン試験により、16例を対象に、各8例にNO吸入後エボプロステロール(平均8.0ng/kg/分)静注またはシルデナフィル50mg経口投与を行った。[結果]肺血管抵抗係数はNOにより21.9%低下(95%信頼区間で-14.1から-36.2%)し、エボプロステロールでは36.9%(同様に-24.4から-59.6%)、シルデナフィルでは32.5%(同様に-10.2から-59.8%)低下した。肺/全身血管抵抗比が低下したのはNOとシルデナフィルのみであった。多量不活ガス排泄測定で、投与前は換気血流(V/Q)面積低下を認め、プロスタサイクリンはこれを増加させるとともに動脈血酸素飽和度を低下させた。NOとシルデナフィルはV/Qを是正するとともに酸素分圧を上昇させた。副作用は認めなかった。[着察]シルデナフィルは重症肺線維症における肺高血圧症患者に対し、選択的に肺血管を拡張させガス交換を改善した。	

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
8				Sildenafil Inhibits Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension シルデナフィルは低酸素症誘発性肺高血圧を抑制する	Zhao L et al.	Circulation 104:424-428, 2001		ヒト及びマウス低酸素症誘発性肺高血圧に対するPDE5阻害薬シルデナフィルの作用について、無作為化二重盲検プラセボ対照試験により検討した。健康人10例を対象とし、シルデナフィル100mgまたはプラセボを投与し、1時間後に11%酸素を30分間吸入させた。肺血管圧(PAP)を心臓カテーテルにより測定したが、この作用はシルデナフィル投与により阻害された。全身血圧に対するシルデナフィルの有意な効果は認められなかった。一方、正常マウス及び内皮NO(-酸化窒素)合成酵素(eNOS)欠損マウスより異なった灌流肺において、シルデナフィルは低酸素肺血管収縮を減弱した。さらにシルデナフィル25mg/kg/日を3週間経口投与したマウスでは、左心収縮期血圧の有意な低下(p<0.005)及び左室肥大の若干の抑制、肺血管リモデリングの抑制が認められ、これらの作用はeNOSマウスでは減弱された。これらの結果から、シルデナフィルはヒト及びマウス低酸素症誘発性肺高血圧に対する抑制効果を有し、eNOS-NO-cGMP経路の関連が示唆された。	

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
9				Combination Therapy with Oral Sildenafil and Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension 重篤な肺動脈高血圧症に対する経口シルデナフィルと吸入イロプロストによる併用治療	Ghofrani Hossein Ardeschir et al.	Ann Intern Med 136:515-522. 2002		肺高血圧症に対する経口シルデナフィル単独及び吸入イロプロストとの併用での安全性と有効性を、無作為化オープン対照比較試験で検討した。重篤な肺動脈高血圧症(n=16)、慢性血栓性肺高血圧症(n=13)または左肺動脈の形成不全による肺高血圧症(n=1)を有する患者30例に、吸入NO(一酸化窒素)とエアゾール化イロプロスト(吸入量2.8µg)を与えた。その後無作為に4群に分け、経口シルデナフィル12.5mg、経口シルデナフィル50mg、シルデナフィル12.5mg+吸入イロプロストまたはシルデナフィル50mg+吸入イロプロストのいずれかを投与した。肺血管弛緩作用(肺血管抵抗)の最大低下と心臓インデックスの増加はシルデナフィル50mg+吸入イロプロストであった。シルデナフィル12.5mg+吸入イロプロストであった。イロプロスト単独及びシルデナフィル50mgはほとんど同等の効果であったが、併用投薬より弱く、シルデナフィル12.5mg+吸入イロプロストが最も効果が弱かった。シルデナフィル50mg+吸入イロプロストを投与された患者における肺血管弛緩作用の最大変化率は44.2%で、NOに対する反応の-14.1%と比較して、有意に大きかった。シルデナフィル50mg+吸入イロプロストの投与により肺血管弛緩作用は3時間以上持続したが、全身動脈圧と動脈の酸素化は維持されなかった。重篤な副作用はみられなかった。以上、経口シルデナフィルは強力な肺血管弛緩作用を示し、重篤な肺動脈高血圧症及び慢性血栓性肺高血圧症において吸入イロプロストと相乗的に作用して強い肺血管弛緩を起こした。	
10				Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. 小児期原発性肺動脈高血圧症における選択的肺血管拡張薬としてのシルデナフィル	Abrams D et al.	Heart 84:e4. 2000		小児一次肺高血圧は稀な疾患で、予後は良くない。重度の運動制限を呈して生存は1年以下である。薬物療法としては最初にカルシウム拮抗薬で上昇した肺動脈圧の低下に向けられる。最近ではプロスタサイクリン長期療法の有用性が示されている。心臓移植が重度の治療無反応例での治療オプションである。呼吸困難、チアノーゼそして低心拍出量を示した4歳の少女の症例を示す。初期治療のプロスタサイクリンは漸次減量し、シルデナフィルによる維持療法が実施された。3ヶ月後運動能に高い改善を示し、副作用無しに良好な生活の質が維持された。この良好な初期成績より、シルデナフィルはこの種の患者群での治療における補助薬になると考えられる。	

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
11				Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal 吸入NO(一酸化窒素)離脱に対するシルデナフィルの改善効果	Atz Andrew M et al.	Anesthesiology 91(11):307-310, 1999		NO(一酸化窒素)は細胞内サイクリックグアノシンリリン酸(cGMP)を増加させ平滑筋弛緩を惹起させる。シルデナフィルはcGMPを選択的に加水分解するホスホジエステラーゼ5の阻害薬で、本剤が体内のcGMPを増加することによってNOの肺血管弛緩作用を強化し、もしくは急激なNO離脱によるcGMPの枯渇を防ぎ、離脱症状を改善するのではないかと推定された。3例の小児肺動脈閉鎖症にて本剤の効果を検討した。その結果、吸入NO離脱によって再発した肺性高血圧はシルデナフィルのcGMP増加作用によって2例において改善が認められたが、1例では消化吸収障害のため本剤の用量に伴ったcGMPの増加と改善効果は見られなかった。	
12				Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises シルデナフィルは術後肺高血圧の発症に対する吸入NO(一酸化窒素)作用を増強させる	Atz Andrew M et al.	J Thorac Cardiovasc Surg 124(3):628-629, 2002		患者は先天性僧帽弁狭窄症の9カ月男児で、16-mmHg心臓代用弁を用いて上部輪状弁の交換手術を受けた。術後支援のため、ドーパミン7μg/kg/min、ミルリノン0.75μg/kg/min、ベクロニウム(筋弛緩薬)0.1mg/kg/h、フエンタニール(鎮静薬)20μg/kg/hの投与及びpH7.5以上、PO2 200mmHg以上の換気調節を実施した。左動脈圧は17mmHg、肺動脈圧は71/44mmHg(平均54mmHg)、全身血圧は91/38mmHg(平均57mmHg)であった。手術2時間後のNO(一酸化窒素)吸入には20ppmで持続した。これらの処置にも関わらず、気管内吸入中に肺高血圧が再発した。臨床症状が術後4日間持続し、経鼻胃管によりシルデナフィル(0.3mg/kg)投与を施行した結果、心拍数、酸素飽和、全身性血圧への変化を伴わずに、肺動脈圧減少が顕著となった。シルデナフィル(0.3mg/kg)がその後4時間毎に投与された。気管内吸入またはその他の刺激中に、肺高血圧イベントは起こらなかった。術後7日目にベクロニウムを中止し、NOを20ppm×5日間、3ppm×1日間と徐々に減少させ、5ppm×5日間、3ppm×3日間、10ppm×1日間、15ppm×4日間、3ppm×1日間と完全に中止した。この経過期間中、平均全身血圧は60%~70%を維持した。術後21日目で抜管し、シルデナフィルは術後22日目に中止した。リバイブメント現象は以後36時間みられず、術後23日目に肺動脈カテーテルを外し、翌日、ICUから退室となった。	

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
13				Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide シルデナフィルによる吸入一酸化窒素の反応増強	Bigatello Luca M et al.	Anesthesiology 92(6): 1827-9, 2000		シルデナフィルの全身投与に伴うNO吸入により回復した閉存性肺動脈狭窄症(PFO)を介する肺高血圧及び肺動脈シャントが原因の重度の低酸素血症の一例を報告する。症例は52歳の重度間質性肺線維症、クローン瘻及び急性肺血栓症を有する女性患者が感染症と考えられる急性呼吸不全を呈した。ノルエピネフリン注入が低血圧の治療に使用され、シャント確認の為にインドシアニン希釈試験が施行された。肺動脈の低下、PFOによる血液流量の回復、右室負荷の除去として肺移植術施行ができた。患者を安定化させる為に、経口シルデナフィルと同時のNO吸入がなされた。体血圧に影響せず、PA圧は急速に低下し、NO中止後ペーシング値に戻った。本薬の25mgの投与により、NO吸入のみで得られる同様なPA圧低下が見られ、投与後のNO吸入再開で更に低下した。シャントの改善が見られ、PaO ₂ もNO+本薬でそれぞれの単独より上昇した。しかしながら、患者は肺感染の悪化と美質浸潤の進展により死亡した。本例において、本薬によりNO作用の一時的強化が示された。可逆性右・左心シャントに伴う肺高血圧及び低酸素血症の治療に対し、本薬の低用量はNO吸入の有用な補助薬である事が示された。この使用は本症例では安全性の問題は無かったが、重篤な患者においての強力な血管拡張薬の使用は常に注意を要する。	