

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
14				Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension 原発性肺高血圧患者における吸入イロプロストと経口シルデナフィルの併用効果	Wilkins Heinrike et al.	Circulation 104:1218-1222. 2001		早期肺高血圧(PPH)患者5例における吸入イロプロストと経口シルデナフィルを併用した場合の有効性についてクロスオーバー試験法により検討した。試験は吸入イロプロスト、シルデナフィル、イロプロストとシルデナフィル併用の順に行い、投与量はイロプロスト8.4~10.5μg、シルデナフィル25~100mgとし、それぞれの薬物投与後120分間の肺血管圧(PAP)を経時的に測定した。シルデナフィルは初回25mg投与から30分後に25mg、効果が認められない場合さらに30分後に50mgを投与した。測定終了後、血行動態パラメータが正常値に回復後、次の薬剤での試験を開始した。シルデナフィル投与試験後のイロプロスト投与は30分後に実施し、これを併用試験とした。吸入イロプロストとシルデナフィル単独投与時の効果と比較した場合、イロプロスト、シルデナフィルのPAP平均減少幅は9.4±1.3、6.4±1.1とイロプロスト投与群で有意な減少幅が認められた(P<0.05)。シルデナフィル群での平均PAP値の減少幅は1回目の25mg投与後で最も大きかった。一方、併用試験でのPAP平均減少幅は13.8±1.4と、イロプロスト単独投与の9.4±1.3と比較して有意に大きかった(P<0.009)。試験中、心拍数、全身血圧の変化、重篤な副作用は認められなかった。これらの結果から、早期肺高血圧患者における吸入イロプロストと経口シルデナフィルの併用は有用であることが示唆された。	
15				Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension HIV関連肺高血圧患者におけるシルデナフィル	Schumacher Yorck O et al.	AIDS 15(13):1747-8. 2001		HIV感染を伴う肺高血圧患者2例におけるシルデナフィルの効果について検討した。患者1は41歳の男性、患者2は38歳の女性で、日和見感染症状は認められなかった。シルデナフィル投与前の肺高血圧症状は両患者共中等度であり、投与2時間以内肺血管圧は患者1で20%、患者2で22%低下した。患者2の肺圧は投与9時間後には投与前の値に戻ったが、患者1では低値を維持した。経過確認中の副作用は認められず、肺圧の減少度は動物実験の結果に類似していた。成人及び幼児の原発性肺高血圧の治療においてシルデナフィルの有効性を予測する意見があり、これを踏まえて患者1ではシルデナフィル50mgを1日2回投与した。超音波心臓検査を3カ月間継続したところ、患者1の肺血管圧はシルデナフィル投与中に投与前の20%を維持した。患者の臨床症状は著しく改善し、呼吸困難は回復し、運動許容能の改善も認められた。これらの結果から、HIV感染肺高血圧患者治療においてシルデナフィルの有用性が示唆されたが、この結果を確認するためにには更なる試験実施が必要と考えられた。	

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
16				Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension 原発性及び続発性肺高血圧症に対するシルデナフィル	Watanabe Hiroshi et al.	Clin Pharmacol Ther 71:398-402, 2002		<p>原発性肺高血圧症患者1例(40歳)と膠原病による続発性肺高血圧症1例(45歳)を対象に、まず急性の血行力学的効果を評価するために心カテーター法施行時に経口シルデナフィル50mgを投与し、3カ月後再度心カテーター法を行って(最終投与の15時間後)、長期の血行力学的効果を評価した。また、その心カテーター法施行時に経口シルデナフィル50mgを投与し、長期投与後の急性の血行力学的効果も評価した。結果、シルデナフィルは大動脈圧には影響がなかったが、肺動脈圧を有意に低下させ、心係数を高めることにより肺血管抵抗を低下させた。経口25mg 1日2回の長期維持療法は副作用なしに患者の臨床状態を著明に改善し、ニューヨーク心臓協会心機能分類がクラスIIIからクラスIIに回復した。長期投与後もシルデナフィルの急性効果は十分に維持され、耐性はなかった。以上、シルデナフィルは肺高血圧症患者において良好な長期の血行力学的効果及び安全性を有し、肺血管拡張薬として有用であり、今後これらの結果を確認するより大規模な試験が必要である。</p>	

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
17				Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide 経口シルデナフィルは肺動脈高血圧患者にとって有効な特定肺血管拡張薬である 吸入NO(一酸化窒素)との比較	Michelakis Evangelos et al.	Circulation 105:2398-2403, 2002		悪篤肺高血圧症(PHT)の患者の予後は不良である。予後の評価と治療の指導のため、吸入一酸化窒素(iNO)が使用されている選択的肺血管拡張薬の短期血液動態試験を実施した。5型ホスホジエステラーゼ阻害薬であるシルデナフィルの経口投与がiNOの安全で有効な代替治療であるとの仮説を立てた。心臓移植が考慮されている患者13例(44±2歳、男性4例、女性9例)を検討した。原発性PHT 9例、肺動脈高血圧2例、続発性PHT 2例であった。血液動態とcGMP血漿値を、ベースライン時、iNO(80 ppm)、シルデナフィル(75 mg)、iNO+シルデナフィルの各ピーク効果時に測定した。結果、肺血管抵抗の低下は、iNO(-19±5%)とシルデナフィル(-27±3%)で類似していたが、シルデナフィル+iNO(-32±5%)はiNO単独よりも有効であった。シルデナフィル単独及びシルデナフィル+iNOは心臓独では(-0.2±2.0%)上昇はみられなかった。肺毛細血管腔内圧は、iNOでは上昇したが、シルデナフィルでは低下傾向であった(+15±6% 対 -9±7%)。全身動脈圧は各群とも類似しており、投与による低下はなかった。cGMPレベルは、iNOとシルデナフィルで同程度に上昇したが、併用では相乗作用によりcGMPレベルが上昇した。以上、シルデナフィル単回経口投与は、iNOと同等かつ有効な選択的肺血管拡張薬であることが示された。シルデナフィルは、心拍出量を上昇させ、楔入圧を上昇させないことから、iNOよりも優れている可能性が示唆された。	

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
18				Sildenafil in the management of primary pulmonary hypertension 原発性肺高血圧症の治療管理におけるシルデナフィ	Singh B et al.	Indian Heart J 54:297-300, 2002		通常の薬利療法が困難である原発性肺高血圧症患者2例におけるシルデナフィの使用例を報告する。症例1(30歳女性)はカルシウム拮抗薬(アムロジピン)、ワルファリン、ジゴキシン、利尿薬による通常の治療を開始した。アムロジピンは1日1回2.5mgから1日2回15mgへと漸増した。初期は機能的用量の増加を示したが、これは短期的で、ニューヨーク心臓協会機能クラスIV度へと次第に悪化した。この段階で、経口プロスタサイクリン類似薬であるベラプロスト(1日4回10μg)を追加投与し、毎2週毎週に漸増し、最大耐量の1日240μgまで投与した。2か月後も改善がみられず、シルデナフィ1日3回の投与を開始し、1日4回100mgまで漸増した。アムロジピンは減らし、利尿薬は継続した。患者は改善し、利尿薬及びシルデナフィ併用療法を5か月継続した後、心エコー検査で44mmHgの肺動脈圧を示した。症例2例は最高量の経口カルシウム拮抗薬(アムロジピン、1日2回15mg)及び抗凝薬による治療を開始した。治療開始から6週目に心カテーテル法をくり返したところ、心エコー検査または肺血管抵抗になんらの改善もみられず、次第に置症心不全、低酸素血症を発現した。シルデナフィを1日3回経口投与したところ顕著に改善がみられ、投与量を漸増していった結果、心エコー検査で右室収縮期血圧が約130mmHgから88mmHgまで減少した。この患者2例は通常の治療法に対し効果なであったが、シルデナフィにより臨床的改善を示した。従って、原発性肺高血圧症におけるシルデナフィは、極めて有効であるが示された。	

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
19				Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension 原発性肺高血圧症患者におけるNO(一酸化窒素)吸入に対する急性肺血管拡張反応へのシルデナフィルの影響	Lepore John J et al.	Am J Cardiol 90:877-880, 2002		シルデナフィルがヒトにおいて肺血管拡張作用を有し、吸入NO(一酸化窒素)の肺血管拡張作用を増強し、NO吸入中止後の肺高血圧のリバウンドを予防することが、症例報告で示唆されてきた。本稿では、Massachusetts General Hospitalに来院した原発性肺高血圧症者9例に対してシルデナフィル50mgを単独で経口投与した際と吸入NOと併用した際の血液動態作用について報告する。これらの患者は、原発性肺高血圧を少なくとも1年間以上呈した血液動態作用について報告する。これらの患者は、投与前の最大25mmHgという基準を満たしていた。投与前の最大呼吸時、5分間の90%O ₂ 呼吸後、5分間の80ppm NOガス呼吸後、更に、NO呼吸中止5分、10分、15分後に血液動態(肺動脈圧、肺血管抵抗)を測定した。更に、シルデナフィル投与1時間後、NO吸入中、NO呼吸中止5分、10分、15分後に測定した。結果、原発性肺高血圧症患者9例へのシルデナフィル単独投与は、肺と全身の血管抵抗を引き起こし、心係数を増大させた。NO吸入と併用投与した際には、シルデナフィルはNOの肺血管拡張作用を増強・延長させ、シルデナフィル非存在下でNO吸入後に発生するリバウンドである肺血管収縮を予防した。	
20				Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension 重症肺高血圧症におけるイロプロスト吸入剤の補助療法としての経口シルデナフィル長期投与	Ghofrani Hossein A	J Am Coll Cardiol 42(1):168-164, 2003		[内訳]イロプロスト吸入剤投与中でその効果が減弱した肺高血圧症に対するシルデナフィル経口投与併用効果を検討した。[方法]イロプロスト長期投与療法施行中の12例を対象に、イロプロスト投与は継続したまま、シルデナフィルを12ヶ月間経口投与した。[結果]イロプロスト投与前の6分間歩行距離は217±31mで、イロプロスト投与開始により最初の3ヶ月で305±28mに改善したが、その後悪化し、18±4ヶ月後は256±30mであった。シルデナフィル併用投与により歩行距離は3ヶ月後に346±28mと改善し12ヶ月後も効果は持続していた(349±32m, p=0.002)。ニューヨーク心臓協会機能分類もシルデナフィル投与により改善し、肺血管抵抗も有意な改善を認めた(p=0.036)。併用療法中2例が肺炎で死亡したが、その他の重篤な有害事象は認めなかった。[考察]プロスタノイド投与中にもかかわらず症状が悪化した肺高血圧症患者に対して、シルデナフィル併用投与は運動適応能力と肺血行動態を改善するものと思われる。	

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
21				第3回肺高血圧症治療研究会 一般演題 1 (Session 1-1) 肺高血圧症に対するシ ルデナフィル治療の臨床的検討	渡辺 裕司 他			肺高血圧症患者7例を対象に、シルデナフィル25 mgを1日2回経口投与し、その急性効果と3か月 後の心血行動態の変化を心臓カテーテル検査法 により検討した。シルデナフィルの急性効果は、大 動脈圧を低下させず、肺動脈平均圧を低下させ、 心係数の増加、肺血管抵抗は低下した。早期効果 として、自覚症状の著明な改善と運動耐用量の改 善がみられた。以上の結果から、大規模な多施設 共同研究によりシルデナフィルの有効性をさらに 検証することが必要であるとともに、長時間作用型 製剤の開発も重要な課題と思われた。	
22				第3回肺高血圧症治療研究会 一般演題 2 (Session 1-2) 続発性肺高血圧症に対 するSildenafilとBeraprost Sodiumの急性 効果の比較	石倉 健 他			続発性肺高血圧症2例に対して、1日目にはシル デナフィル50mgを、2日目にはベラプロスト40μ gを投与し、その急性血管反応の比較を行い、治 療効果について検討した。総肺血管抵抗はともに 同等の低下を認めるものの、シルデナフィル経口 投与ではベラプロストに比べ収縮期血圧を低下さ せず、平均肺動脈圧を低下させた。シルデナフィ ルはベラプロストと比べ作用時間が長く、より選択 的に肺動脈圧を拡張させるため、続発性肺高血圧 症にも有効な薬剤であると認められた。	
23				Intravenous sildenafil (Viagra(R)) and pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease 先天性心疾患を有する小児における静注 シルデナフィル(Viagra)と肺血管抵抗	Schulze-Neick I et al.	Eur Heart J 22:76, 2001		先天性心疾患患者における肺血管抵抗(PVR)の 増加は術後罹患率や死亡率に対して依然として有 意なリスク要因であり、これは肺内皮における一酸 化窒素(NO)の産生不可に起因している。NOの吸 入やその他の内因性NO産生を促す方法が有効で あることは知られているが、それらの作用は一定 でない。今回、先天性心不全及び肺高血圧症を有 する小児11例(0.32~15.4歳)を対象にルーチンの 術前ルーチン検査時の肺血管抵抗に及ぼす ホスホジエステラーゼ5阻害薬であるシルデナフィ ルの作用を検討した。ルーチン血行動態を測定 し、血管造影前に低濃度のFIO ₂ (0.65)換気状態で シルデナフィル(0.33mg/kg/10分及び 0.66mg/kg/10分)静注前後にNO(20ppm)を吸入さ せた。PVRはフィックの原理により測定した。その 結果、シルデナフィルはNOよりもPVRに大きな低 下をもたらし(P<0.06)、特にPVRがやや上昇した患 者に顕著であった。以上、シルデナフィルは肺高血 圧症において補足的治療選択肢となり得る有効な 肺血管拡張薬であることが示された。	

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
24				Sildenafil is a Pulmonary Vasodilator which Augments and Prolongs Vasodilatation by Inhaled Nitric Oxide in Patients with Pulmonary Hypertension シルデナフィルは肺高血圧症の患者において吸入一酸化窒素による血管拡張を増加かつ持続させる肺血管拡張薬である	Lepore John J et al.	Circulation 100(18 suppl): 1-240. 1999		選択的肺血管拡張薬である吸入一酸化窒素(NO)は、血管平滑筋細胞(cGMP)を増加させる。シルデナフィルは、PDE5によりcGMP異化作用を抑制する。iNO、シルデナフィル及びiNO+シルデナフィルの血行動態への影響を評価するため、21例の肺高血圧患者(平均PA 49±2 mmHg)で検討した。13例の肺毛細血管楔入圧は≤12(肺動脈疾患)、8例では>12(うつ血性心不全)であった。患者は、各iNO期間後の15分の洗い出しにより、50mgの錠剤シルデナフィルの前後に、>90%O ₂ と80 ppm iNOを吸入した。その結果、iNOとiNO+シルデナフィルは、平均PA、肺血管抵抗、肺血管抵抗/体血管抵抗比を低下させた。シルデナフィルは、平均PAと肺血管抵抗を低下させたが、肺血管抵抗/体血管抵抗比を低下させなかった。iNO+シルデナフィルは、それぞれ薬剤単独の場合よりも、肺血管抵抗を低下させた。心係数を上昇させた。平均動脈圧は、iNO、シルデナフィル、iNO+シルデナフィルにより未変化のままであった。マイクログロメラー右室(肺動脈疾患)及び左室(うつ血性心不全)カテーテル法では、収縮期及び拡張期機能がiNOまたはシルデナフィルで未変化のままであることを示した。iNOの肺血管拡張効果の0.1/2はシルデナフィルにより持続した(19.4±3.2対4.5±1.3分)。以上より、(1)iNO及びiNO+シルデナフィルは選択的肺血管拡張薬である、(2)シルデナフィルは非選択的肺血管拡張薬である、(3)シルデナフィルはiNOの肺血管拡張効果を増加かつ持続させる、(4)iNOとシルデナフィルは心室収縮または拡張機能を変化させない、と結論した。	

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
25				Sildenafil in Primary Pulmonary Hypertension 原発性肺高血圧症におけるシルデナフィル	Sanjay Prasad et al.	N Engl J Med 343(18):1342, 2000		21歳の男性が3年間にわたる悪化する呼吸困難と4か月にわたる休息なしには90mm以上は歩けない病歴で入院した。身体検査で肺性高血圧症の兆候が明らかとなった。胸部レントゲン撮影で、原発性肺高血圧症と関連する典型的な変化がみられた。右心室の拡張がみられ、肺-動脈収縮期圧は120mmHgであったが、左心室は機能を維持していた。CTスキャンで近位及び分節肺動脈の大きな弛緩がみとめられた。心筋の酸素消費は、7分間の運動後に15.1ml/kg/分であった。エポプロスタノールの持続注入と肺移植を断つたために、シルデナフィルによる治療を初回量50mg1日1回から開始し、忍容性は良好であった。用量を調節し100mg1日5回の維持量に到達したが、副作用はみられなかった。唯一の併用薬は抗凝固薬のワルファリンであった。3か月の追跡で、状態は劇的に改善し、通常のエアロビクス運動を1時間できるようになった。肺-動脈収縮期圧は90mmHgで、心筋の酸素消費は12分間の運動後に20.3ml/kg/分であった。治療前クレアチニン値は183nmol(正常値は51以下)であった。cGMP値が、治療過程の追跡でクレアチニン値当たり33.5nmolに低下していた。	

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
26				Progress in, and future prospects for, the treatment of primary pulmonary hypertension 原発性肺高血圧症の治癒における進歩と将来の展望	Wilkins Martin R et al.	Heart 88:603-4, 2001		過去数年、原発性肺高血圧症(PPH)はプロスタサイクリンにより治療されてきた。もし治療しなければ、PPHは予後が悪く平均生存期間は2.5年である。プロスタサイクリン注入は、PPH及びび強皮症の二次性肺高血圧症患者において運動耐性と肺血行動態の改善をもたらす。しかし、静注プロスタサイクリンには投与の難しさの他に、慢性血管アクリシスによる感染症のリスクや嘔吐、全身性低血圧症、めまい、失神、潮紅、頭痛などの副作用がある。現在、経口投与で有効なプロスタサイクリン誘導体の開発が進められている。新規治療法として興味を持たれているのは、エンドセリン受容体拮抗薬とシルデナフィルのようなホスホジエステラーゼ(PDE)5型阻害薬である。肺には、NO(一酸化窒素)とナトリウム排泄増加ペプチドの血管作用を仲介する環状GMPを代謝するPDE5が豊富である。動物実験において、低酸素曝露前のPDE5阻害は低酸素による肺高血圧症とそれに続く血管リモデリングを減弱した。内皮のNO合成酵素を遺伝的に欠くマウスにおいてもPDE5阻害薬は反応を示し、環状GMPの他の作用にも好ましい効果を及ぼしていると考えられている。ヒトにおけるシルデナフィル100mgの単回経口投与は、健康人において11%酸素に対する圧応答を阻害した。症例報告で、PPH患者に経口シルデナフィルがプロスタサイクリンの代替として用いられ、初期の成功を収めている。PPH患者におけるシルデナフィルの今後の評価が期待される。その他、家族性PPH患者における遺伝的変異もみだされており、今後その方面からのアプローチも期待される。	

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
27				Long-term treatment with oral sildenafil in a thalassaemic patient with pulmonary hypertension 肺高血圧症を併発したサラゼミア症患者の経口シルデナフィール投与による長期間治療	Littera R et al.	Blood 100(4):1516, 2002		経口シルデナフィールの長期間投与により、併発していた肺高血圧症の回復が認められたサラゼミア症患者(34歳、男性)の症例報告。患者は中間βサラゼミア患者で18歳時に脾摘出の既往歴があり、32歳時より通常輸血及び鉄キレート療法を開始していた。肺高血圧症症状が認められたため、シルデナフィール25mgを1日2回、1カ月間経口投与し、その後投与量を1回50mgに増量した。15カ月後に右室の大きさが正常状態に回復した。呼吸機能には若干の制限的換気パターンが認められたが、全身血圧は正常であり症状の改善が認められた。シルデナフィール投与により一過性の鼻粘膜充血が認められた以外の副作用は認められず、安全であった。以上の結果より、シルデナフィールは選択的な降圧作用を有し副作用発現リスクが低いこと、経口投与が可能であることから、肺高血圧症の通常治療法における選択剤の一つと成り得ることが示唆された。またシルデナフィールのサラゼミア症患者のうつ血性心不全発症リスクの低下作用については更に検討する必要がある。	
28				Sildenafil improves right-ventricular parameters and quality of life in primary pulmonary hypertension シルデナフィールは原発性肺高血圧における右心室パラメーターとQOLを改善する	Zimmermann A T et al.	Intern Med J 32:421-429, 2002		長期シルデナフィール単独治療で原発性肺高血圧が改善した初めての症例報告。患者は39歳の非喫煙男性で、3年前から易疲労感、咳、呼吸困難があった。心疾患や呼吸器疾患の病歴はなかった。心エコー検査で右心室のサイズと機能は正常であったが、右心室拡張と右心室収縮期の上昇があった。ニフェジピンで12カ月間治療するも改善はみられなかった。ワルファリン抗凝薬は患者が拒否した。経口シルデナフィールを使用する承諾を得た。ベースラインで120mmHgであった右心室収縮期圧は、シルデナフィール50mg服用30分後に95mmHgに低下した。患者は50mg 1日3回の服用を続けた。4週後の心電図に変化はなかったが、シルデナフィール服用を50mg 1日4回にするとやや改善を見た。右心室のサイズも縮小した。治療前と治療中のアンケート結果を比較した結果、QOLの改善の持続が証明された。患者はシルデナフィールにより一時的頭痛、消化不良、潮紅をみたが、忍容性は良好であった。肺血管拡張に及ぼすシルデナフィールの有益作用が長期にわたり維持されるか否か、更に、タキフィランが起り得るか否かを確認するための長期試験の必要に加えて、最適な用量・用法、既存治療との付加的役割を評価するための試験も必要もある。	

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
29				Sildenafil in secondary pulmonary hypertension 二次性肺高血圧症に対するシルデナフィル	Cubillos-Garzon LA et al.	Int J Cardiol 89:101-102, 2003		[内容]心屋中隔欠損症による二次性肺高血圧症の女性に対するシルデナフィル経口投与の臨床効果を検討した。[症例報告]症例は44歳の女性。2年前からの機能分類IIIの呼吸困難歴と8ヶ月前からの頻回のチアノーゼ。精査にてIII/IV段階の肺高血圧症、心エコーで右心房と心室拡張と右心室中隔欠損。収縮期肺動脈圧は120mmHgであったが左心収縮機能は保たれていた。患者が外科的処置を拒否したため、シルデナフィル25mg/日経口投与を開始し100mg/日まで漸増投与した。副作用は認めず、収縮期血圧は安定していた。4か月後、機能分類IIに改善し、チアノーゼも消失した。安静時末梢動脈血酸素飽和度は86%と改善し、有酸素運動が可能となり、収縮期肺動脈圧は74mmHgと36%の低下を認めた。[考察]本例において、シルデナフィルにより収縮期肺動脈圧の低下とともに臨床的改善を認めた。さらに本剤によるプロスタグランドI ₂ が期待される。	
30				Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension シルデナフィルは急性肺高血圧を伴う覚醒仔羊における肺血管拡張薬である	Weimann Jorg et al.	Anesthesiology 92:1702-12, 2000		シルデナフィルの肺・体血管拡張作用を検討した。トルンボキササン類似体のU46619誘発性の急性肺高血圧の覚醒子ヒツジに本薬の12.5, 25及び50mgを投与して、肺・体性血行動態への作用を調べた。更に本薬とザプリナスト(PDE5阻害薬)のNO吸入による肺血管拡張作用に及ぼす影響の比較及び本薬誘発性の肺拡張へのL-NAME(内因性NO生成インヒビター)の作用を試験した。本薬の累積用量(12.5, 2.5及び50mg)により、肺動脈圧はそれぞれ21.28と42%の低下を示し、肺血管抵抗はそれぞれ19, 23と45%低下した。体動脈圧は最大用量で12%のみ低下した。本薬ではなく、ザプリナストによる吸入NOによる肺血管系の拡張能への増強作用は認められなかった。本薬ではなく、ザプリナストによりNO吸入中止後の肺血管拡張期間の有意な延長が見られた。L-NAME注入より本薬誘発性の肺血管拡張は阻止された。本薬は急性肺高血圧ヒツジの動物モデルにおいて選択的肺血管拡張薬であり、NO依存性機序を介して肺血管拡張を誘発する。ザプリナストとは異なり、本薬はNO吸引による肺血管拡張作用の延長作用を示さなかった。	

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
31				Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension 噴霧したシルデナフィルは急性肺高血圧症の仔羊における選択的肺拡張薬である	Ichinose F et al.	Crit Care Med 29:1000-1005, 2001		吸入NO(一酸化窒素)の有無に関わらず、エアゾールシルデナフィルの吸入によってヒツジ肺高血圧モデルで肺血管拡張を起こるかどうかについて検討した。シルデナフィル10mg及び30mg含有エアゾールは選択的に肺動脈圧をそれぞれ21±3%、28±3%減少させた。シルデナフィル10mgと2ppm及び5ppm NOを同時吸入している間、肺動脈圧はそれぞれ35±3%、43±2%減少した。シルデナフィルの吸入の結果、全身酸素化の指標もなく、右-左肺内シャントの増加もなく、右-左シャントを減少させるNO吸入能力も損傷されなかった。吸入シルデナフィルは吸入NOの肺血管拡張作用を増強する選択的血管拡張薬である。	
32				Intravenous Sildenafil Lowers Pulmonary Vascular Resistance in a Model of Neonatal Pulmonary Hypertension 新生児肺性高血圧モデルにおけるシルデナフィル静注による肺血管抵抗性低下作用	Shekerdemian Lara S et al.	Am J Respir Crit Care Med 165:1098-1102, 2002		5型ホスホジエステラーゼ(PDE-5)阻害薬シルデナフィル静注による肺血管抵抗性低下作用をブタ新生児肺性高血圧モデルを用いて検討した。子ブタ18匹の気管内にヒト胎便を注入し肺性高血圧を惹起した。このうち6匹にはシルデナフィルを2時間静注し、6匹にはNO(一酸化窒素)を2時間吸入させ、6匹は対照群とした。ブタモデルにおいて、胎便吸入により肺血管抵抗性は70%増加し、酸素化指標は100%以上増加した。対照群においてはその後肺血管抵抗の上昇が認められたが、NO吸入群では2時間の処置後に肺血管抵抗性は40%減少した。シルデナフィル静注群では点滴開始1時間後から肺血管抵抗性の上昇が完全に抑制された。シルデナフィル及びiNO処置による全身血行動態への影響は認められなかった。またシルデナフィル投与により心拍出量は30%増加したが、酸素化への影響は認められなかった。以上より、ブタ新生児肺性高血圧モデルにおいてPDE-5阻害薬シルデナフィルは、NOと同等以上に選択的かつ有用な肺血管拡張作用を有することが示唆された。	

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
33				Beneficial effects of phosphodiesterase 5 inhibition in pulmonary hypertension are influenced by natriuretic Peptide activity 肺高血圧症におけるホスホジエステラーゼ5阻害の薬効はナトリウム利尿薬ベブチドに影響される	Zhao Lan et al.	Circulation 107:234-237. 2003		[内容]シルデナフィルの効果に対するナトリウム利尿薬ベブチド受容体(NPR)を、NPRに結合するグアニリルシグラーゼであるNPR-A次型マウスを用いて検討した。[方法]NPR-A同型接合マウス(NPR-A+/+)と低酸素血症により肺高血圧症を起こす無発現変異体(NPR-A-/-)マウスを用いて検討した。[結果]シルデナフィルは上記遺伝子型ともに肺出還流肺に対する急性低酸素症による昇圧反応を抑制した。この効果は心房性ナトリウム利尿薬ベブチドの存在により(NPR-A+/+)では増強され、(NPR-A-/-)では増強されなかった。In vivoにおいては、NPR-A変異体の右心室収縮期血圧(RVSP)はNPR-A+/+マウスより高く、シルデナフィル投与により低下を示した。低酸素による肺血管管腔化と素状態でRVSPと右心室重量(RVW)が増加し、シルデナフィルによりNPR-A+/+マウスのRVSPとRVWは低下したが、NPR-A-/-マウスではRVSPのみ低下を示した。低酸素による肺血管管腔化とNPR-A-/-マウスではわずかであった。[考察]低酸素による肺高血圧症に対するホスホジエステラーゼ5阻害において、ナトリウム利尿薬ベブチドは特に右心室肥大と血管リモデリングに対して影響を与えた。	
34				Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension 低酸素誘導性肺高血圧の治療標的としてのホスホジエステラーゼ5	Sebkti A et al.	Circulation 107:3230-3235. 2003		PDE5は肺高血圧治療における新規な治療標的である。本研究では、正常および低酸素状態の肺におけるPDE5の分布と、肺動脈圧(PAP)および肺組織におけるシルデナフィルのPDE5阻害効果を検証した。Sprague-Dawleyラットを、42日間低酸素状態(10% O ₂)に曝露した。この間、PAPは20mmHgから漸進的に40mmHgまで上昇して10~14日目にplateauに達し、正常空気に戻した後、正常値に回復した。PDE5免疫活性は、正常肺では動・静脈内脈平滑筋細胞に、低酸素誘導性肺高血圧後の肺では筋性動脈抹消(直径<25μm)で認められた。シルデナフィル(25または75mg/kg/d)は、低酸素状態曝露前の投与では、容量依存的にPAP上昇と血管筋性化を抑制(80~90%の軽減、P<0.0001、および28.4±5.0%の軽減、P<0.001)した。低酸素曝露後14日目の投与開始では、シルデナフィルはPAPを有意に低減(30%の軽減、P<0.0001)し、また肺動脈の筋性化を一部改善(39.9±4.9%の軽減、P<0.001)した。	

小児神経疾患治療薬剤の適応拡大に向けた方略

日本小児神経学会

分担研究者 大澤 真木子 東京女子医科大学小児科

研究要旨 厚生労働省「薬物療法根拠情報収集事業」のため、小児神経の領域における適応外使用医薬品を検討した。小児神経学会薬事委員会委員および協力者に依頼して小児プライオリティの定義に従って、ボトックスR注100(ボツリヌス菌毒素)、ミタゾラム、ステロイドホルモン、塩酸リドカイン、ジアゼパム注腸薬、フェノバルビタールのその他計11品目を選定し、前6品目を中心に、更に米、英、独、仏4カ国の承認状況ならびに各薬剤の効能・効果のエビデンス、国内での実態調査等について要約表を作成した。幸い、ボトックスR注100(ボツリヌス菌毒素)は厚生労働省第1回小児薬物療法検討会議で取り上げられることになった。小児の精神神経領域における薬剤については、3学会合同で検討をくわえた。これについては別途報告する。

厚生労働省の、「未承認薬問題検討会議」が「欧米諸国で承認されているが国内では未承認の医薬品について、欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、臨床上の必要性和使用の妥当性を科学的に検証するとともに、当該未承認薬について確実な治験実施につなげる事により、その使用機会の提供と安全確保とはかること」の目的で開催されている。

共同研究者

伊藤 正利 滋賀県立小児保健医療センター
根津 敦夫 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科
山野 恒一 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学
吉川 秀人 宮城県立子ども病院神経科

研究協力者

服部 英司 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学
林 北見 石垣 景子 中野 和俊
平野 幸子 東京女子医科大学小児科

A. 研究目的

小児科領域において治療に用いられる医薬品の中には、臨床での使用頻度がかなり高い医薬品でも適応外使用薬にとどまっているものが数多くある。厚生労働省は、これらを解決するために、昨年度から「未承認薬問題検討会議」を、本年度より新たな事業として「小児薬物療法根拠情報収集事業」を立ち上げた。この事業では行政、医療の専門家、医療機関及び製薬企業が連携して、

可能な限り新たな臨床試験を実施せずに、用法・用量の明確化、添付文書へのエビデンスの提供や効能効果などの追加を可能とすることを目的としている。そのため、適応外使用医薬品の情報収集および処方実態調査が必要となる。今回、本小児科神経学会にも、同事業の対象とする医薬品の選定と情報収集がもためられた。そのエビデンスと要望の強いものを今年度5品目以上選定し、評価することを目的とした。また、「未承認薬問題検討会議」において取り上げるべき薬剤についても検討した。

B. 研究方法

a. 小児薬物療法根拠情報収集事業

日本小児神経学会においては、過去の評議員アンケート、小児神経学会におけるワークショップの結果、また海外における承認状況、効果についての証拠などを踏まえて、別添のような順位で6薬剤を中心に情報を収集した。

適応外使用医薬品の評価に際しては、厚生労働省より指定された以下の類型分類および優先度決定の基準にしたがった。

(1) 類型分類

1) 国内に同一有効成分の医薬品はあるが、必要な剤型

が無いもの

2) 国内に同一有効成分及び同一剤型の医薬品はあるが、小児(あるいは特定の年齢群)の必要な適応(新規適応)が無いもの

(ア) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応はある(用量や安全性の評価がある程度されている)

- ① 成人や他年齢群でも新規適応がない
- ② 成人や他年齢群では新規適応がある

(イ) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応もない

- ① 成人や他年齢群でも新規適応がない
- ② 成人や他年齢群では新規適応がある

3) 国内に同一有効成分、同一剤型及び同一適応の医薬品はあるが、小児(あるいは特定の年齢群)の用量が不明確のもの

(ア) 海外(米、英、独、仏など、承認審査に係る薬事規制が我が国と同等と考えられる国)の添付文書でも明確な用量記載がない

(イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある

4) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの

(2) 優先度決定の基準

以下の(ア)に記載されているレベルのエビデンスがあり、かつ、(イ)のいずれかを満たす医薬品について、(ウ)の観点も加味して優先度を決定する。

(ア) エビデンスレベル

① アメリカ、イギリス、ドイツ及びフランスなど承認審査に係る薬事規制が我が国と同等と考えられる国で承認された効能・効果及び用法・用量を持つ医薬品が原則

② 1でない場合、複数の第 III 相試験がある、あるいは多くの世界的に認められた教科書に標準的治療として記載されている等、エビデンスが十分にあると考えられる医薬品

(イ) 適応疾病の重篤度等

- ① 適応疾病が重篤であり、生命に重大な影響がある疾患
- ② 適応疾病が重篤であり、病気の進行が不可逆及び / 又は 日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

③ その他(例: 適応疾病は重篤ではないが日常生活に著しい影響を及ぼす疾患)

(ウ) 小児科領域における医療上の有用性

① 既存の治療法・予防法が無い

② 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている

③ 本邦で広範に使用され、用法・用量等を適正化することによる臨床現場への影響が大きい。

また、米・英・独・仏の承認認可状況、添付文書の情報などは、製薬企業に協力を依頼した。

b. 未承認薬検討会議の検討対象は、「医療上特に必要性が高いと認められるもの」であり、具体的には、(1) 適応疾病の重篤性と(2) 医療上の有用性が以下の基準を満たし、米・英・独・仏のいずれかですでに要望される適応(効能、効果、対象年齢など)について承認されている医薬品が対象となる。

(1) 適応疾病の重篤性

- ① 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)
- ② 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患等

(2) 医療上の有用性

- ① 既存の治療法・予防法がない
- ② 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている
- ③ 欧米において標準的治療法に位置付けられている等

これらの背景にあつて、日本小児神経学会評議員に対して、アンケート調査を行った。

この際、日本に剤形が無くても、成分が医薬品として認められているものはこれに該当しないこと、(座薬はあるので、ジアゼパムの注腸は該当せず)最近、オクスカルバマゼピンを提出し、認められたこと、今後、フォスフェニトインを要望する予定であることを述べた。

C. 結果

a. 小児薬物療法根拠情報収集事業

評価結果としては別添表 1、2 のごとく

1) ボトックス[®]注 100 (ボツリヌス菌毒素)、2) ミダゾラム、3) ステロイドホルモン、4) 塩酸リドカイン、5) ジアゼパム注腸薬、6) フェノバルビタール、7) ロラゼパム、8) 免疫グロブリン、9) クロラゼフ酸、10) ラジカット、11) ノイキノンの順となり、それらにつき収集した資料を添付した。

b. 未承認薬

アンケート結果として、ピバガトリン、フルナリジンが、最も重要と回答された。

D. 考察と結論

欧米での承認は確実にとれており、その薬剤の特殊性から、早期に承認が必要と結論したボトックス[®]注、及び欧米では類似の他の薬剤が使用されているために我々が求める効能効果での承認がないが、本邦の適応外使用では、もっとも頻用されている薬剤であるミダゾラム、さらに、本邦で開発されたために、欧米での承認はなく、また小児科領域においては症例が比較的少ないが、重篤な後遺症が残りやすく、他の治療法がないエダラボンについて解説をくわえる。

1) ボトックス[®]注 100 (ボツリヌス菌毒素)

脳性麻痺とは「新生児期までに生じた非進行性脳病変に基づく、永続的かつ変動しうる運動障害・姿勢異常」であり、その症状は満2歳までに発現する。本邦での発生率は、周生期医療の進歩によって、1960年代の約0.2%から1980年代には約0.1%に低下したものの¹⁾、その後高齢出産率・未熟児出生率の増加などによって停滞している。発生率は他の先進国でも同様であり、今後も約0.1%のまま推移し大きな改善は予想されない。

脳性麻痺の痙縮症状は、ほとんどの症例で認められる異常な筋緊張状態であり、麻痺とともに障害の大きな原因となっている。近年脳性麻痺の重症例の割合が増加傾向を示す中で、脳性麻痺の痙縮治療は、運動姿勢改善の目的だけでなく介護のしやすさという視点からも、より重要視されている。特に未熟児出生が原因となる脳性麻痺の割合は近年増加しているが、その場合の痙縮は両下肢に強く現れる特徴があるため尖足姿勢となり、起立・歩行困難の大きな要因となる。現在の理学療法や短下肢補装具などでの対応では不十分なため、歩行器や車椅子を必要とする場合が多く、

しばしば5歳以降に尖足拘縮の整形外科的手術を要す。そのため、下肢痙縮を改善させる新たな治療法の開発は、医学的・社会的にみて極めて重要である。

A型ボツリヌス毒素は、1990年代から脳性麻痺児の下肢痙縮治療に試みられた。その有用性・安全性は高く評価され、1998年以降英国、フランス、ドイツはじめ欧州・豪州の65カ国で承認されている。A型ボツリヌス毒素は、ボツリヌス菌が産生する神経毒素の1つで、1981年米国 Scott 博士によって初めて臨床応用された。その除神経作用は臨床的有用性が高く、1989年には眼瞼痙攣・斜視を適応症として米国でその製剤が承認された。本邦では1996年に眼瞼痙攣、2001年に片側顔面痙攣と痙性斜頸に対して承認を得、高い治療実績を上げている。

A型ボツリヌス毒素による脳性麻痺小児の下肢痙縮に対する治療成績は、ランダム化二重盲検プラセボ試験(1999年 Flett らによる20症例、1999年 Sutherland らによる20症例、2000年 Koman らによる114症例、2000年 Ubhi らによる40症例)において^{2,5)}、いずれも有意な痙縮と歩行機能の改善を示している。またオープンラベル試験(1994年 Cosgrove らによる26症例、1999年 Boyd らによる197症例、2001年 Koman らによる9センター207症例)においても^{6,8)}、同様の有効性が示されている。Sutherland と Koman の報告は米国における臨床成績であり、米国でも多くの使用実績をみている。製剤販売元の米国アラガン社の報告では、米国とカナダにおいて脳性麻痺小児の下肢痙縮に対し、2004年一年間で約43500人がこの治療を受けた(ただしA型ボツリヌス毒素の下肢痙縮治療はまだ米国FDAの適応承認は得られていない)。

長期治療成績の報告はまだ少ないが、2006年 Molenaers らは、A型ボツリヌス毒素療法が整形外科的手術の施行症例数を有意に減少させた後方視的研究の報告を行った⁹⁾。すなわち7歳までに手術を施行された脳性麻痺児は、理学療法のみ行われた170例では27%、A型ボツリヌス毒素療法を併用された132例では10%であった。

A型ボツリヌス毒素療法の安全性は高く、2004年 Naumann らによる検証報告にでも確認されている¹⁰⁾。

すなわち 2003 年までの様々な疾患におけるランダム化コントロール試験の報告を検証したところ、副作用出現は治療 1425 例での約 25%に対しコントロール 884 例では約 10%であったこと、その内容は軽度から中等度の一時的かつ局所的なもので作用機序に関連したものであったこと、全身的な副作用の事例はなかったことなどが報告されている。脳性麻痺小児に限った報告では、2003 年 Bakheit が欧州 17 センター 758 症例の 1594 治療における安全性が報告されている。

A 型ボツリヌス毒素の製剤ボトックス®注 100 は、1 瓶中に 100 単位(1 単位はマウス腹腔内投与 LD50 値)を含有する。脳性麻痺小児の下肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素の用法・用量は、承認国においては共通する確立したものになっている。対象年齢は 2 歳以上。罹患している腓腹筋の内側及び外側頭のものそれぞれ 2 カ所に投与する(すなわち 1 側下肢に 4 箇所、両側下肢で計 8 箇所)。推奨総投与量は 4 単位/kg 体重(両側の場合は 6 単位/kg 体重)とする。2 ヶ月以内に頻回投与しない。この投与によって、10 から 14 日後に効果(下腿の痙縮が軽減)が発現し、約 3 ヶ月間持続する。そして下肢痙縮による尖足姿勢が改善し、踵が着地した立位姿勢がとりやすくなる。

現在本邦では、脳性麻痺の小児下肢痙縮の予後は不良である。すなわち自立歩行困難と足関節拘縮による尖足変形が多くの場合にみられる。A 型ボツリヌス毒素の治療が施行されれば下肢痙縮は改善され、尖足変形は大幅に軽減させることができ、歩行機能の改善と介護援助の軽減を得ることができる。またより多くの症例で安定した自立歩行の獲得が可能となる。身体障害者手帳 2 級を要する小児脳性麻痺児の比率は減少し、また整形外科的手術件数も大幅に減少することが期待できる。脳性麻痺に対する理想的なマネジメントには、理学療法士による十分な訓練、介護者の献身、手厚い社会的援助、補装具や車椅子の作成、整形外科的手術費用など、多くの経費を要する。A 型ボツリヌス療法が下肢痙縮の適応に追加承認されれば、このような経費の節約にも大きく貢献できることが予想される。

2) ミダゾラム

(1) けいれん重積症は小児科領域において頻度の高い

救急疾患である。現在、日本でけいれん治療が適応症として認められ、一般的に使用されている静注製剤は、第 1 選択がジアゼパム(以下 DZP と略)、第 2 選択がフェニトイン(以下 PHT と略)、これらの治療が無効で発作の持続する、または発作の反復する状態に対して超短時間作用型バルビツレートであるペントバルビタール(以下 PTB と略)、またはチオペンタール、チアミラールを第 3 選択とすることが一般的である。それぞれの発作に対する「有効性」は高いことが知られているが、一方で、けいれん重積症治療薬に求められる「速効性」、「持続性」、「安全性」の点では一長一短である。臨床現場での「使用しやすさ」も含めたこの 5 つの要素を満たし、より安全に、より効果的に発作治療を行うことのできる薬剤が求められている。

諸外国のけいれん重積症治療ガイドラインをみても、1990 年代はじめまでは DZP、PHT、PTB に加えて、フェノバルビタール(以下 PB と略)静注が第 2 選択として取り上げられていた。その後、DZP の代わりにロラゼパム、PHT の代わりにフォスフェニトインを選択薬剤とするものが主流になっている¹³⁾。ミダゾラム(以下 MDL と略)を取り上げているガイドラインもあるが、その位置づけは医療機関到着前に点鼻や舌下投与で有効性を期待するものと、他剤無効例での選択肢としてである¹⁴⁾。難治性の症例に対する選択肢は PB が半数で、その他として PTB、MDL、プロポフォル、バルプロ酸の静注が挙げられている。PB(静注用)、ロラゼパム(静注)、フォスフェニトイン、バルプロ酸(静注)は現在のところ、いずれも日本に導入されていない。また、プロポフォルはけいれん治療の適応がない。

日本では 1990 年代後半からけいれん重積症、けいれん発作頻発状態に対する治療目的でミダゾラムを選択する施設が増加している。しかし、この薬剤はけいれん治療が適応症と認められておらず、適応外使用医薬品(off-label use)である。

MDL がけいれん重積症の治療選択肢として議論されるのは、諸外国の標準治療となっているロラゼパム、フォスフェニトインが使用できないという、日本の特殊な事情である。しかし、一方ではそれぞれの薬理学的特性から判断すると、MDL はロラゼパム + フォスフェニトインという治療手順と比較しても、決して遜色のない治療法である。その薬用量、有効性、安全性について十分な情報を集積

することによって、日本における標準的治療法となる可能性も示唆される。

(2) けいれん重積症治療薬の薬理学的作用と問題点

けいれん重積症では遷延する発作によって呼吸が抑制され、低酸素状態が持続している。急性脳炎・脳症、血糖電解質代謝障害など、原因疾患による身体への影響も考慮すべき要因である。重積症治療は速やかに発作を止め、再発を防止するとともに、呼吸・循環動態に対する影響を最小限にとどめるように配慮する必要がある。

日本で第1選択薬とされるDZPは速効性で有効性も高いが、水溶性でないために持続点滴静注は困難であり、半減期も短いため発作抑制効果が持続しない問題点がある。発作再発予防には引き続きPHTを静注する必要がある。呼吸抑制や血圧低下など循環動態への影響がある。PHTは不整脈をきたす恐れがあり、急速静注は禁忌である。また、血管痛が強いため、10数分かけて徐々に静注する必要がある。効果発現には20-30分かかるとされている。半減期が長いいため効果は持続するが、一方で調節性がよくない。静脈炎を起こしやすいために、乳幼児では反復使用するには静脈確保が困難となる。鎮静、催眠作用がないため、脳炎など意識の評価が必要な病態では有用である。PTBは速効性で、そのけいれん抑制効果は強力であり、持続点滴静注も可能である。一方、静脈麻酔薬であり、呼吸抑制、血圧低下作用が強く、気管内挿管・補助呼吸や昇圧剤による支持療法が必要となることが多い。このように、適応の認められている薬剤においても、個々の使用に当たって留意すべき問題は多い。

諸外国で第1選択とされているロラゼパムはDZPと同じベンゾジアゼピン系薬剤であるが、効果はほぼ同等かそれ以上とされている。DZPと比較して半減期が長く、発作抑制効果が持続する利点がある。フォスフェニトインはPHTをリン酸エステル化した誘導体で、静注後に体内で代謝されてPHTとなる。有効性、不整脈や血圧への影響は同等とされている。水溶性で血管刺激性が低く、PHTより速い速度で静注可能であるのが利点である。

MDLは1980年代後半に抗けいれん作用について報告された。日本での適応症は「麻酔前投薬、全身麻酔の導入および維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静」であり、けいれん治療は適応外使用にあたる。ベン

ゾジアゼピン系薬剤であり、その抗けいれん作用の機序はベンゾジアゼピン受容体に作用し、GABA受容体でのGABA親和性が増すことで、間接的にGABAの抑制作用を増強させる、とされている。水溶性であり、血管刺激性の強い添加物がないため、急速静注と持続静注が可能である。体内の生理的pHでは脂溶性となるため脳内移行も速やかであり、作用は速効性である。半減期は短いため静注後、持続静注中止後の効果消退は速やかである。副作用として呼吸抑制や血圧低下も報告されており、添付文書では気管内挿管を前提として慎重に呼吸、心拍、血圧のモニター下に使用することが記載されている。

(3) ミダゾラムの有効性と安全性

MDLのけいれん重積症治療に関する報告は、メタ分析1編、DZPとの比較対象研究1編、前方視的オープン試験1編、後方視的症例研究9編である。Gilbertら¹⁵⁾のメタ分析ではDZP、PB、PHTに対して抵抗性の難治性全身性けいれん重積症に対して、DZP、MDL、PTB、イソフルレン、およびチオペンタールを比較検討している。有効率はDZPが86%、他の4剤は100%であった。MDLの死亡率は0%で、他の4剤と比較して低かった。Singhiら¹⁶⁾の急性脳炎などを対象とした比較試験では、MDLの有効性はDZPと同等であったが、発作再燃と死亡率が高かった。その他の症例報告^{17) - 23)}ではおおむね75-100%の有効性が報告されている。鎮静催眠作用があるが、通常の用量では持続静注の間も意識は保たれ、経口摂取も可能であることも多い。昏睡レベルまで意識水準を抑制することを目標とした場合を除くと、呼吸抑制や血圧低下は軽度であった。一般的なbolus静注量は0.15-0.2mg/kg、持続静注量は0.1-0.3mg/kg/hrであった。有効血中濃度に言及した論文はない。

副作用については呼吸抑制のために気管内挿管、呼吸管理を要した症例もあるが、MDLとの因果関係について明確に言及したものはない。添付文書の記載によれば、呼吸抑制、血圧低下、不整脈などの重篤な副作用以外に、悪心・嘔吐などの消化器症状、興奮、せん妄、めまいなどの神経症状、長期使用後の離脱症状などが挙げられている。

(4) ミダゾラム使用の問題点と課題

文献検討によって、MDL のけいれん治療における有効性は明らかである。DZP、PHT が無効の症例についても一定の有効性が認められている。また、副作用についても添付文書に記載された範囲であり、けいれん重積症という全身状態不良な状態においても、注意深い支持療法の下に安全に使用できている。このように、経験的には MDL の有用性は明らかである。

3. エダラボン

小児の脳梗塞（急性期）はけいれん重積、あるいは麻痺などで発症し、残念ながら、しばしば、麻痺などの後遺症を残し、生涯何らかの障害を背負って行く事になる。

脳梗塞については、成人例は多いが小児では少ないため、現状では治療薬の小児用量も設定されておらず、安全性情報も十分ではない。このため成人で承認されている治療薬があり、臨床効果が期待できても、小児は使用を躊躇せざるを得ない場合もある。世界に先駆け 2001 年に三菱東京製薬（現三菱ウェルファーマ）から発売されたフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボン（商品名ラジカット）もそのような薬剤のひとつである。エダラボンは発売から今年で 4 年を経過した薬剤で、成人の脳梗塞に対して年間約 30 ～ 40 万人に処方されている。発売当初から小児の虚血性脳疾患をはじめとした領域での開発要望が高い薬剤である。エダラボンの小児脳梗塞に対する使用経験は現在まで以下の 6 つの報告がある。小児の脳梗塞に対する臨床効果も期待されており、小児に適用するにあたって懸念される副作用の報告は現在のところない。以上より、小児脳梗塞の治療法確立のためにもエダラボンが臨床現場で早く使えるようになることを切望する。また、会社側も小児の脳梗塞を対象とした用量設定試験を市販後臨床試験として実施したいとの計画があるようで、本学会としては、是非とも小児の適応拡大を進めて頂きたい。未承認薬候補になったピバガトリンは難治性の West 症候群にたいし、フルナリジンは、交代性片麻痺に対して、患者さん家族が個人輸入をして使用している薬剤である。前者は日本で治験が開始されていたが、視野狭窄の副作用のため企業が治験を中止し、後者はかつて本邦で使用されていたが、適応外使用であったため、見直しに際して企業から申請されなかった薬剤である。今後さらに検討を

要する。

E. 結論

厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」及び「未承認薬問題検討会議」に対して、日本小児神経学会関連で使われている適応外医薬品の検討をおこなった。

F. 参考論文

- 1) 江部高廣、乳幼児保健活動における障害児の把握状況。脳性麻痺 1985;4:25-39。
- 2) Flett PJ et al. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. J Pediatr Child Health 1999; 35: 71-77.
- 3) Sutherland DH et al. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. Gait Posture 1999; 10: 1-9.
- 4) Koman LA et al. Botulinum toxin A neuromuscular blockade in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: a randomized double-blind placebo controlled trial. J Pediatr Orthop 2000; 20: 108-115.
- 5) Ubhi T et al. Randomized double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. Arch Dis Child 2000; 83: 481-487.
- 6) Cosgrove AP et al. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1994; 36: 386-396.
- 7) Boyd RN et al. Medium-term response characterization and risk factor analysis of botulinum toxin A in the management of spasticity in cerebral palsy. Eur J Neurol 1999; 6: s37-45.
- 8) Koman LA, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockage in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. Pediatrics 2001; 108: 1062-1071.
- 9) Molenaers G et al, The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral

- palsy. *J Bone Joint Surg* 2006; 88: 161-170.
- 10) Naumann M et al. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 981-990.
 - 11) Bakheit AMO. Botulinum toxin in the management of childhood muscle spasticity: comparison of clinical practice of 17 treatment center. *Eur J Neurol* 2003; 10: 415-419.
 - 12) 厚生労働科学研究「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」、小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究。平成14年度総括分担研究報告書。
主任研究者 大澤真木子
 - 13) Treiman DM: Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. *Epilepsia* 34 (suppl 5) :S17-S23, 1993
 - 14) Allderedge BK: Status epilepticus. *Antiepileptic Drugs* (ed 5) . Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2002, pp160-168
 - 15) Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol* 14:602-609, 1999
 - 16) Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 17:106-110, 2000
 - 17) Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 21:991-994, 1993
 - 18) Koul RL, Aithala GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 76:445-448, 1997
 - 19) Lohr Jr A, Werneck LC. Comparative non-randomized study with midazolam versus thiopental in children with refractory status epilepticus. *Arq Neuropsiquiatr* 58:282-287, 2000
 - 20) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 22:239-242, 2000
 - 21) 浜野晋一郎、田中学、望月美佳、杉山延喜、衛藤義勝：小児けいれん重積症に対する midazolam 治療の臨床的検討。脳と発達 35;304-309, 2003
 - 22) 皆川公夫、渡邊年秀：小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する8年間の midazolam 静脈治療成績の検討。脳と発達 35;484-490, 2003
 - 23) 吉川秀人、山崎佐和子：小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法の検討。
てんかん研究 22:180-185, 2004
 - 24) 余玲理ほか、脳梗塞を発症した新生児に対するエダラボン(ラジカット)の使用経験(国立舞鶴病院 母子医療センター)：第47回日本未熟児新生児学会(2002年11月,大阪)
 - 25) 西口将之ほか、同名半盲、純粹失読を呈した小児脳梗塞の1例：小児科 Vol.44, No.12, 2009,2003
 - 26) 福原淳示ほか、サッカーの練習中に発症した小脳梗塞の12歳男児例(都立墨東病院小児科)：日大医誌 Vol. 63 (6) , p282, 2004
 - 27) 大杉浩一ほか、インフルエンザB型感染経過中に左中大脳動脈梗塞を合併した6歳男児例(浜松医科大学医学部小児科ほか)：第46回日本小児神経学会総会(2004年7月,東京)
 - 28) 長谷川泰浩ほか、水痘罹患5ヵ月後に、左半身不全麻痺を来たした9歳男児の一例(大阪府立急性期・総合医療センター小児科)：第108回日本小児科学会(2005年4月,東京)
 - 29) 矢野喜昭ほか、小児急性片麻痺の2症例(愛媛県立中央病院小児科,愛媛整肢療護園小児科)：第47回日本小児神経学会総会(2005年5月,熊本)