

“Management of the child with a serious infection or severe malnutrition : guidelines for care at the first-referral level in developing countries”には、「paracetamolは、39°C以上の発熱を呈している2ヵ月以上の小児で、高熱のために苦しんでいる場合に限って投与されるべきである。意識がしっかりしていて元気のある子どもはparacetamolを使用によって恩恵を受けないようである。用量は15 mg/kgを6時間毎に用いる」と書かれている。このガイドは発展途上国の子どもたちを想定して作成されたものであるが、paracetamolは解熱薬、鎮痛薬の項に掲載され、その用量は「10～15 mg/kg、1日4回まで」と記されている。マラリア、髄膜炎、麻疹、敗血症、腸チフス、中耳炎、化膿性関節炎・骨髄炎、デング熱の項には、39°C以上の高熱や疼痛への対症的支持療法として「paracetamolを投与せよ」との記載がある。

- 3) 米国小児科学会は勧告やガイドラインを出していない

Mayoralらの調査⁵⁵⁾によると、実際には解熱薬の使用に関する米国小児科学会のガイドラインや勧告はないにもかかわらず、調査対象となった米国の小児科医161人のうち29%が米国小児科学会の勧告にしたがって解熱薬を使用している、と回答した。

- 4) 英国、The Working Group of the Royal College of Paediatrics and Child Healthによる小児の鎮痛に関するガイドライン⁵⁶⁾

英国ではLloyd-Thomas ARが小児の鎮痛に関する総説のなかでThe Working Group of the Royal College of Paediatrics and Child Healthによるガイドライン(Southall DP (ed.) : Prevention and Control of Pain in Children: A Manual for Healthcare Professionals. Report of the Working Party of the Royal College of Paediatrics and Child Health. BMJ Publications, London, 1997)を引用し、アセトアミノフェンの用量を表に示している。

	初回用量 mg/kg	維持用量 mg/kg	投与間隔 (hr)	1日最大用量
経口 解熱 鎮痛	20	10	4～6	Neonates: 60 mg/kg/24hr Infants: 90 mg/kg/24hr Children: 90 mg/kg/24hr
経直腸 新生児	20	15		Neonates: 60 mg/kg/24hr Infants: 90 mg/kg/24hr Children: 90 mg/kg/24hr
解熱	30	15	6～8	
鎮痛	30	20	6～8	

- 5) フランスの片頭痛の診断と治療のためのガイドライン⁵⁷⁾

成人の片頭痛の治療に対しては非ステロイド系抗炎症薬、アスピリン(単剤またはメクロプラミドとの併用)、トリプタン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミンと並んで、アセトアミノフェン単剤の使用が推奨されている。一方、小児では、10歳以上の場合に、アセトアミノフェン単剤あるいはメクロプラミドとの併用が推奨されている。

- 6) 米国神経学会の片頭痛の薬物治療に関する診療ガイドライン⁵⁸⁾

アセトアミノフェンは“probably effective”であり、小児片頭痛の急性治療では考慮されるべき薬剤であると書かれている。

- 7) 未熟児、新生児、乳児に対するアセトアミノフェンの用量・用法に関するガイドライン⁵⁹⁾

早産や正期産の新生児では、クリアランス時間が延長しているために、投与間隔を8～12時間とすること、また経直腸的な吸収が低下していることから、経直腸での投与量は高用量が推奨されている。

年齢層	経口			経直腸			1日最大用量 mg/kg/day	最長投与期間 hr
	初回 mg/kg	維持 mg/kg	投与間隔 hr	初回 mg/kg	維持 mg/kg	投与間隔 hr		
早産 28～ 32W	20	15	12	20	15	12	35	48
32～ 36W	20	20	8	30	20	8	60	48
0～ 3M	20	20	8	30	20	8	60	48
>3M	20	15	4～ 6	40	20	6	90	72

8) 新生児の痛みの予防と管理のための consensus statement⁶⁰⁾

経口 10～15 mg/kg; 経直腸 20～30 mg/kg

1日最大用量：早産児 28～32週 = 40 mg/kg;
早産児 32～36週 = 60 mg/kg; 正期産(日齢 10未満) = 60 mg/kg; 正期産(日齢 10以降) = 90 mg/kg

9) 小児のアセトアミノフェン中毒について(米國小児科学会)⁶¹⁾

用法・用量が適正であるかぎり、アセトアミノフェンの有効性及び安全性は十分に確立されているといえる。広く小児に使用されてきたアセトアミノフェンは、用法・用量が適正でなければ、中毒が起こる可能性もある。アセトアミノフェン中毒の症状は非特異的である。診断や治療が遅れないよう、アセトアミノフェン中毒の可能性を認識しておく必要がある。

アセトアミノフェンの過量服薬による小児の肝障害の危険因子として、以下の要因が挙げられている。不適切な用量を投与された 10 歳未満の小児、過量摂取から症状発現までの時間が長いこと、N-アセチルシステイン投与開始の遅れ、誤って過量摂取を繰り返すこと、肝障害を起こしうる薬剤との併用、成人向け薬剤の小児への使用などである。また、誤って過量投与する原因としては、添

付文書を読まない、添付文書の内容が理解できない、用量の測り間違い、アセトアミノフェンが含まれている市販薬を気づかずに併用していた、などが挙げられている。

D. 考案

1. 国内の使用実態

国内の文献や我が国の教科書等の記載から国内での使用実態をまとめると以下のようになる。

- 1) 国内における、小児の発熱に対するアセトアミノフェンの使用状況は、海外と大きく異なるものではない。1回 10～15 mg/kg、必要に応じて 4～6 時間以上あけて繰り返し投与されている。添付文書上、坐剤の用量は「1 歳未満アセトアミノフェンとして 50 mg、1 歳～3 歳未満 50～100 mg、3 歳～6 歳未満 100 mg、6 歳～12 歳未満 100～200 mg」と表に記載されている。これは概ね 5～10 mg/kg に相当する。20%ドライシロップ、シロップの添付文書には「通常、小児にアセトアミノフェンとして 1 回の投与に体重 1kg あたり 10mg を発熱時に用時懸濁して経口投与する。(中略)ただし、1 回の最高用量は体重 1kg あたりアセトアミノフェンとして 15mg を限度とし」と記載されている。つまり国内の添付文書上は坐剤では経口投与に比べて低用量に設定されている。一方、海外では、経直腸投与の場合、経口投与の場合と同じ用量、あるいは経口投与よりも高用量を用いることが多いのに対し、国内での坐剤の標準的な投与量はむしろ低用量である。
- 2) 小児の一般的な疼痛、頭痛、片頭痛、抜歯後の痛み、手術後の痛みに対して、アセトアミノフェンは海外とはほぼ同様に国内でも使用されている。
- 3) 新生児、未熟児に対する鎮痛目的の使用は、国内ではまだ一般的とはいえないようである。少なくとも国内の新生児学の教科書にはアセトアミノフェンに関する記載がない。
- 4) 副作用としては、海外では問題とされていない低体温が懸念される傾向がある。しかし国内

文献に記載のある低体温はいずれも特別な処置を必要とせずに自然に回復しており、重篤なものではない。国内文献で報告されている副作用（皮疹、アナフィラキシー、肝障害、中毒、無顆粒球症など）については、いずれも既知のものである。日本人に現れやすい、あるいは日本人特有の副作用はみられない。

2. 有効性の総合評価

小児の発熱に対するアセトアミノフェンの有効性については、多数の臨床試験がなされている。2002年に行われたコクランレビュー³⁸⁾では、アセトアミノフェンが物理的な方法と比較して解熱効果が高いかどうか、また熱性痙攣のリスクを減少させるかどうかについての十分なエビデンスはないと評価されている。同時に筆者らは、アセトアミノフェンの解熱効果については結論づけできないが、これは十分な症例数を有する科学的な比較試験による信頼できるデータが少ないためであり、アセトアミノフェンの小児の発熱に対する有効性を否定するものではない、と述べている。すなわち、解熱効果に関するランダム化プラセボ対照比較試験は多数あるが、試験によって研究デザインや有効性の評価基準が異なることがメタ・アナリシスを困難なものとしている。レビューの対象となった12文献のうち9つの臨床試験^{2,3,4,7,8,9,10,11,12)}において、アセトアミノフェンはプラセボまたは物理的な方法と比較して投与後6時間以内に有意な解熱効果があることが示されている。残り3つの臨床試験^{1,5,6)}では、アセトアミノフェンの効果はプラセボや物理的な方法と比較して有意差がないと結論づけられている。それらを個々に見ていくと、Kramerら⁷⁾はウイルス感染による発熱患者について、発熱や他の症状の持続期間を、Doranら⁸⁾は水痘患者が痂皮化するまで、または治癒するまでの期間を、Brandtsら⁹⁾は熱帯熱マラリア患者が発熱なくなるまでの期間を、それぞれ比較検討している。これら3つの臨床試験では、原疾患の症状消失または治癒までの期間を指標として評価しており、アセトアミノフェンによる短期的な解熱効果を評価し

ているのではない。臨床の現場で解熱薬を使用する目的は、発熱にともなう患者の不快感の軽減である。原疾患の有病期間を短縮することではない。したがって、前に示した9つの臨床試験の成績から、アセトアミノフェンが小児の発熱に対して有効と判断できる。

こうした臨床試験においては患者の全身状態に関する質的評価がなされることは少なく、客観的な指標である体温の変動をもって評価されることが多い。アセトアミノフェンの効果が現れるまでの、とくに初めの30分間は、体を冷やす方法のほうが体温をより早く低下させることがわかっている。したがって、薄着にして身体を冷やすといった物理的な方法と合わせてアセトアミノフェンを用いることにより、効果的な解熱を図ることができると考えられる。実際には、発熱に堪えうる患者もいることから、通常は発熱による不快感が強い患者に対して限定的に解熱薬が使用されている。

近年、アセトアミノフェンは臨床試験において、他薬剤の解熱効果を検証するための対照薬剤として用いられている。アセトアミノフェンの解熱効果はすでに確立されたものと認識されていることがうかがわれる。

アセトアミノフェンの鎮痛に対する有効性については、小児を対象とした臨床試験が多いとはいえない。成人では術後の疼痛に対する有効性が証明されているが、小児では有効性を肯定する論文と否定する論文が混在している。咽頭痛や片頭痛に対する有効性を示す論文はある。アセトアミノフェンの鎮痛効果は、痛みの原因や痛みの強さによって一定しないようであるが、概ね軽度から中等度の痛みに対してアセトアミノフェンは有効と考えられる。

アセトアミノフェンの有効性に関する臨床試験における用量は、1回10～15 mg/kgの単回投与あるいは反復投与であることが多いことから、「体重1kgあたり1回10 mg～15 mgを使用する。使用間隔は4～6時間以上とし、1日総量として60 mg/kgを限度」とする用量・用法において、乳児、幼児、小児において適切な解熱・鎮痛（軽度及び

中等度の疼痛に対する)を得ることができると判断した。

3. 安全性の総合評価

国内外の文献では、アセトアミノフェンの副作用が成人と比べて、小児で特に重篤、あるいは頻度が高いと危惧されるデータはない。コクランレビュー³⁸⁾で取り上げられている比較試験においても軽微な有害事象しか報告されておらず、プラセボ投与群やスポンジなどを用いた冷却法の群と安全性に関する差は見られないとされている。その他の文献情報を含めて総合的に判断すると、アセトアミノフェンは「体重 1kg あたり 1回 10 mg ~ 15 mg を使用する。使用間隔は 4 ~ 6 時間以上とし、1日総量として 60 mg/kg を限度」とする用法・用量の範囲内であれば、小児に対して安全性が高い薬物であるといえる。

国内論文では、海外では問題とされていない低体温が副作用として懸念されているが、報告のなかの低体温を呈した症例はいずれも特別な処置をせずに自然に復している。したがって、低体温は少なくとも重篤な副作用とは考えられない。

小児薬物療法ハンドブック³⁹⁾では、肝毒性があることを理由に、投与回数を 1日 4回までと制限する記載がある。しかし 1回 15 mg/kg、1日 4回投与であれば 1日総量 60 mg/kg となり妥当であるが、1回 10 mg/kg で上限 1日 4回では十分な解熱が得られないかもしれない。一方、海外での教科書では「5回を超えない(最大 1日 5回)」との記載が散見される。日本人で特にアセトアミノフェンの肝障害が起きやすいという科学的根拠はないことから、ドイツやフランスの添付文書上の記載と同様、1日総量 60mg/kg までの投与は問題ない(従って最大 1日 5回投与はかまわない)と判断した。

過量投与によってもっとも危惧すべき肝障害は致死的なことがあるため、肝障害を起きやすくする併用薬剤(カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、リファンピシンなど)や病態(絶食・低栄養状態・摂食障害などによるグル

タチオン欠乏、アルコールの大量摂取、脱水など)については十分に注意喚起し、過量投与した際の肝障害の軽減等にはアセチルシステインの投与が有効であることについても、詳しく添付文書に記載するべきである。

4. 用法・用量の妥当性

海外添付文書の記載、代表的教科書の記載、国内外の論文の記載等から総合的に判断して、「体重 1kg あたり 1回 10 mg ~ 15 mg を使用する。使用間隔は 4 ~ 6 時間以上とし、1日総量として 60 mg/kg を限度」という投与量は、我が国の乳児、幼児、小児に対しても妥当であると判断できる。

1) 1回用量について

1回 10 ~ 15 mg/kg という用量は、フランス、ドイツの添付文書情報と一致し、海外の教科書の記載とも概ね一致する。ただし海外の教科書では、発熱と鎮痛に対する用量を分けて、鎮痛に対する 1回用量を多めに記載しているものもある。たとえば、Nelson's Textbook of Pediatrics 第 17 版⁴⁰⁾では、「小児の鎮痛」の章の表では、鎮痛に対する用量として「経口 10 ~ 15 mg/kg、4 時間毎; 経直腸 20 ~ 30 mg/kg、4 時間毎; 経直腸 35 mg/kg、6 ~ 8 時間毎」と記載されている。一方、同じ Nelson の教科書巻末の薬用量一覧には「発熱及び軽度から中等度の疼痛に対して乳児及び 12 歳未満の小児には 1回 10 ~ 15 mg/kg を 4 ~ 6 時間毎に経口または経直腸投与」と書かれている。

一方、Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice 第 3 版⁴⁰⁾では「術前初回用量: 30 mg/kg、経直腸で 1回投与。救急(高用量: アテンディングまたはフェローのみが処方できる): 40 mg/kg、経直腸で 1回投与。一般: 10 ~ 15 mg/kg/回、経口または経直腸、必要に応じて 4 時間毎」と記載されている。ここでは術前や救急の場合に高用量を用いることがあるが、それらは経験豊富な医師に使用が

限られる例外的な扱いとなっている。

解熱のための用量は、鎮痛に対しては不十分であるとする論文もあり、Birminghamら²⁹⁾は薬物動態学的見地から経直腸投与の初回用量は1回40 mg/kgとすべきだと主張している。しかし今のところNelsonの教科書⁴⁴⁾では「術中に30～40 mg/kg経直腸投与し、6時間以上あけて2回目を経口投与するのがよい」という意見もあるが、2回目以降の適切な用量や投与間隔に関する確たるデータがまだない」という書きかたになっている。

鎮痛を目的としてアセトアミノフェンを経直腸投与した際の薬物動態学的データをもって、経直腸投与では吸収が不安定で遅延することを理由に、1回量を高用量にし、投与間隔を延長すべきであるとする海外の文献がある。経口投与と経直腸投与の用量を別に設定している教科書もある。たとえば、Pediatric Dosage Handbook 第12版⁴⁸⁾では「経口：10～15 mg/kg/回、必要に応じて4～6時間毎に投与」「経直腸：10～20 mg/kg/回、必要に応じて4～6時間毎に投与」と書かれている。一方でNeonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice 第3版⁵⁰⁾のように一般使用の場合には、経口用量と経直腸用量を同量とするものもある。

これらを総合的に評価すると、現時点では添付文書上で解熱と鎮痛とを分けて、あるいは経口薬と坐剤を分けて用量を設定するに足る十分なエビデンスがあるとは言い難い。したがって、解熱、鎮痛の目的を問わず、一般的には「1回10～15 mg/kgを4～6時間毎に経口または経直腸投与」は妥当といってよいだろう。しかし、鎮痛を目的とした場合、とくに経直腸投与の場合には1回用量が不十分であるかもしれない。

2) 1日最大用量について

フランスとドイツでは、1日最大用量60 mg/kg/day（ドイツでは坐剤で50 mg/kg/day）が推奨されている。海外の教科書や論文におい

ては、60 mg/kg/dayを超える1日最大用量の記載もあるが、それらの数値は一定していない。Nelsonの教科書⁴⁴⁾では乳児60 mg/kg/24hr；小児90 mg/kg/24hrと記されている。Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice 第3版⁵⁰⁾では「1日総量4gまたは75 mg/kgのいずれか低いほうを超えないこと」と記されている。Berdeら⁴³⁾は総説のなかで「1日総投与量は経口、経直腸を問わず小児では100 mg/kg以下、乳幼児では75 mg/kg以下、正期産児と32週以上の早産児では60 mg/kg以下」と書いている。一方、小児では60 mg/kg/日をわずかに上回る量を数時間から数日かけて投与されたことによる亜急性のアセトアミノフェン中毒の報告もある。国内での使用経験や使用実態を勘案し、安全性を考慮して、1日最大用量60 mg/kgと設定した。

ドイツの添付文書では坐剤の1日最大用量が50 mg/kg/日とされているが、一般に、海外の教科書や文献では経直腸投与の場合の1回用量は経口投与と同量であるか、それよりも多く20～35 mg/kgと設定されることもある。1日最大用量は経口投与、経直腸投与の場合も同じように示されている。ドイツの添付文書のように、坐剤の1日最大用量を抑えたほうがよいとする文献はなかった。

3) 未熟児、新生児への投与

未熟児、新生児に対するアセトアミノフェンの投与については、その用量や投与間隔の記載が文献、教科書、ガイドラインによって異なり、一定の結論が出ているといえない。

4) 添付文書の記載整備の必要性

本薬品については、細粒、ドライシロップ、シロップ、坐剤と小児に必要なとされるすべての剤形がそろっており、新たな剤形開発の必要性はないと考えられる。すでに小児への適応のあるドライシロップ、シロップ、坐剤だけでなく、末や細粒、錠も実際には臨床現場で小児に処方されている。したがって、小児に処方される

可能性のあるすべての製剤について、添付文書の記載整備が必要である。

E. 結論

小児医療を行うに当たり必要と考えられる、アセトアミノフェンの処方等に関する概要は、現時点でのエビデンス情報に基づき、以下のようにすることを提案する。

効能・効果	小児科領域における解熱及び鎮痛
用法・用量	通常、乳児、幼児及び小児にアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 10 mg ~ 15 mg を使用する。使用間隔は 4 ~ 6 時間以上とし、1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。ただし、成人の用量を超えない。
効能・効果及び用法・用量に関する参考情報	<p>1) 上記の効能・効果及び用法・用量が、小児に使用される可能性のある末、細粒、ドライシロップ、シロップ、錠、坐剤の添付文書に適切に反映されることが適当である。</p> <p>2) 現行の添付文書の使用上の注意欄には「低出生体重児、新生児及び 3 ヶ月未満の乳児に対する使用経験がなく、安全性は確立していない」との記載がある。低出生体重児、新生児、3 ヶ月未満の乳児に対するアセトアミノフェンの使用に関しては、国内の文献や教科書レベルでの記載は見あたらないが、海外の文献では鎮痛を目的としたアセトアミノフェン投与に関する報告やガイドラインが存在し、新生児学の教科書 <i>Avery's Disease of the Newborn</i> 第 8 版⁹⁾には鎮痛を目的とした使用方法が記載されている。一方、3 ヶ月未満の乳児の発熱については、その原因が重症感染症であるおそれがあるため、安易にアセトアミノフェンを投与して解熱を図ることは厳に慎むべきである。以上のことから、使用上の注意に次のように記載することを提案する。</p> <p>「国内では、低出生体重児、新生児及び 3 ヶ月未満の乳児に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。」</p> <p>3) アセトアミノフェン過量投与による肝障害は、非常に重篤であり、時に致死的であるが、他方、早期にアセチルシステインを投与することにより治療が可能である。添付文書の使用上の注意には、すでに肝障害に関する注意喚起の記載があるが、過量投与の際に使用する薬剤について情報提供されることが望ましい。したがって、使用上の注意に以下のような記載を追加することを提案する。</p> <p>「アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインが有効である。」</p>

F. 参考論文

- 1) Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, et al.: Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991; 337: 591-594.
- 2) Walson PD, Galletta G, Braden NJ, et al.: Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 9-17.

- 3) Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, et al.: Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 803-811.
- 4) Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992; 146: 622-625.
- 5) Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, et al.: Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989; 114: 1045-1048.
- 6) Brandts CH, Ndjave M, Graninger M: Effect of paracetamol on parasite clearance time in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1997; 350: 704-709.
- 7) Friedman AD, Barton LL: Efficacy of sponging vs acetaminophen for reduction of fever. Sponging Study Group. *Pediatr Emerg Care* 1999; 6: 6-7.
- 8) Agbolosu NB, Cuevas JE, Milligan P, et al.: Efficacy of tepid sponging versus paracetamol in reducing temperature in febrile children. *Annals of Tropical Pediatrics* 1997; 17: 283-288.
- 9) Aksoylar S, Akşis S, B Çağlayan S, et al.: Evaluation of sponging and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr Japonica* 1997; 39: 215-217.
- 10) Steele RW, Tanaka PT, Lara RP, et al.: Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever. *J Pediatr* 1970; 77: 824-829.
- 11) Kinmonth A, Fulton Y, Campbell MJ: Management of febrile children at home. *BMJ* 1992; 305: 1134-1136.
- 12) Brewer, Jr. EJ: A comparative evaluation of indomethacin, acetaminophen, and placebo as antipyretic agents in children. *Arthritis Rheum* 1968; 11: 645-651.
- 13) Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E et al.: Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind

- randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 102-107.
- 14) Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, et al.: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704-711.
- 15) Shachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther*. 1993; 53:593-601.
- 16) Bertin L, Pons G, d'Athis P et al : Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 811-814.
- 17) Howard CR, Howard FM: Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision: The effect on pain. *Pediatrics* 1994; 93: 641-646.
- 18) Shah V, Taddio A, Ohlsson A: Randomized controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F209-211.
- 19) Bremerich DH, Neidhart G, Heimann K, et al.: Prophylactically-administered rectal acetaminophen does not reduce postoperative opioid requirements in infants and small children undergoing elective cleft palate repair. *Anesth Analg* 2001; 92: 970-12.
- 20) Anderson B, Kanagasundaram S, Woollard G: Analgesic efficacy of paracetamol in children using tonsillectomy as a pain model. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24: 669-673.
- 21) Lin Y, Sussman HH, Benitz WE: Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Pediatric Anaesthesia* 1997; 7: 457-459.
- 22) Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, et al.: Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997; 87: 244-252.
- 23) van Lingen RA, Deinum HT, Quak CME, et al.: Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 509-515.
- 24) van Lingen RA, Deinum HT, Quak JME, et al.: Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 59-63.
- 25) 木俣肇、他:アセトアミノフェンシロップの解熱効果。小児科診療 1994; 57: 494-500.
- 26) 石黒信久、他:小児に対するアセトアミノフェンシロップ AP134 の使用経験。小児科臨床 1993; 46: 2973-2978.
- 27) 植田浩司、他:小児急性上気道炎等に伴う発熱に対するアセトアミノフェンシロップ (AP134) の臨床評価 第3相臨床試験。臨床と研究 1993; 70: 3637-3640.
- 28) 市橋治雄、他:アセトアミノフェンシロップ AP134 の小児急性上気道炎に対する臨床評価 封筒法による至適用量の検討。小児科診療 1993; 56: 1640-1649.
- 29) 坂口正実、他:小児の発熱に対するアセトアミノフェンシロップ製剤 AP134 の臨床的効果の検討。小児科診療 2000; 63:143-150.
- 30) 黒須義宇、他:小児の発熱に対するカロナール細粒の使用経験。基礎と臨床 1984; 18: 3157-3163.
- 31) 木村昭彦、他:小児に対するアセトアミノフェン細粒の解熱効果。小児科 1986; 27: 241-245.
- 32) 大塚親哉、他:小児の発熱に対する TP-882 (アセトアミノフェン坐薬) の臨床効果について。小児科臨床 1991; 44: 1293-1299.
- 33) 木村昭彦、他:アセトアミノフェン坐剤の解熱効果。小児科臨床 1989; 42: 1611-1617.
- 34) 塙賢二:乳幼児に対するアセトアミノフェン坐剤の解熱効果。基礎と臨床 1987; 21: 5397-5402.
- 35) 高木誠一郎、他:アセトアミノフェン坐剤の血中濃度と臨床的効果。小児科診療 1985; 48: 2436-2439.

- 36) 館延忠、他：小児の発熱に対するアンヒバ 200 の解熱効果。医学と薬学 1984; 11: 226-230.
- 37) 二宮恒夫：小児科領域におけるアンヒバの解熱効果。現代の診療 1983; 25: 929-932.
- 38) Meremikwu M, Oyo-Ita A: Paracetamol for treating fever in children (Review) . The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 2. Art No.: CD003676
- 39) Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; 1. Art No.: CD004602.
- 40) Thomas M, Del Mal C, Glasziou P: How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? Br J Gen Pract 2000; 50: 817-820.
- 41) Perrott DA, Piira T, Goodenough B, et al: Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever. A meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 521-526.
- 42) Temple AR: Pediatric dosing of acetaminophen. Pediatr Pharmacol 1983; 3: 321-327.
- 43) Berde CB, Sethna NF: Analgesics for the treatment of pain in children. N Engl J Med 2002; 347: 1094-1103.
- 44) Bursch B, Zeltzer LK: Pediatric Pain Management.; Powell KR: Fever.; Gal P, Reed MD: Medications.; Rodgers, Jr GC, Matyunas NJ: Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed): Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition. Elsevier Science, Philadelphia, 2004: pp358-366, 839-841, 2432-2502, 2366-2367.
- 45) Lorin MI: Pathogenesis of fever and its treatment. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Jones, Jr MD (edited) : Oski's Pediatrics Principles and Practice 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006: pp916-918.
- 46) Tenenbein M: Toxic Ingestions and Exposures. In: Rudolph CD, Rudolph AM (ed.) : Rudolph's Pediatrics, 21st edition. McGraw-Hill, New York, 2003: pp 360.
- 47) Adam HM: Management of fever. In: Hoekelman RA, Adam HM, Nelson NM, Weitzman ML, Wilson MH (edited) : Primary Pediatric Care 4th edition, Mosby, St. Louis, 2001: pp 337-341.
- 48) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM (ed) : Lexi-Comp's Pediatric Dosage Handbook 12th edition. Lexi-Comp, Hudson Ohio, 2005, pp39-41.
- 49) DiMaggio TJ and Gibbons MAE: 34. Neonatal Pain Management in the 21th Century. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (ed) : Avery's Disease of the Newborn 8th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: pp438-446.
- 50) Lulic-Botica M, Biglin K, Aranda JV: Drug Formulary for the Newborn.; Manzi SF, Arnold A, Patterson A: Pediatric Drug Dormulary. In: Yaffe SJ, Aranda JV (ed.) : Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: pp.861, 890.
- 51) 吉田一郎。解熱薬。In: 吉田一郎：小児薬物療法ハンドブック。中外医学社，東京，2001: pp198-206.
- 52) 五十嵐隆。渡辺博、木津純子編：新 小児薬用量改訂第 4 版、診断と治療社、東京、2006: pp 78, 232-234, 341.
- 53) 日本小児科学会薬事委員会：小児に対する解熱剤投与法に関する見解、日本小児臨床薬理学会誌 1996; 9: 101-103.
- 54) World Health Organization, Department of Child and Adolescent Health and Development: Management of the child with a serious infection or severe malnutrition : guidelines for care at the first-referral level in developing countries. World Health Organization, Geneva, 2000: pp57-73, 135-143.

- 55) Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, et al.: Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2000; 105: 1009-1012.
- 56) Lloyd-Thomas AR: Modern concepts of paediatric analgesia. *Pharmacology & Therapeutics* 1999; 83: 1-20.
- 57) Geraud G, Lanteri-Mine M, Lucas C et al.: French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004; 26: 1305-18.
- 58) Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al: Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. Report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 63: 2215-2224.
- 59) Arana A, Morton NS, Hansen TG: Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaestheol Scand* 2001; 45: 20-29.
- 60) Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 173-180.
- 61) American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001; 108: 1020-1024.
- 3) 関口進一郎：外来小児科領域：日本外来小児科学会における小児薬物検討会議検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況。第33回日本小児臨床薬理学会（2006年11月30日，横浜）
- 4) 関口進一郎：アセトアミノフェンの「小児科領域における解熱及び鎮痛」報告書。厚生労働省第3回小児薬物療法検討会議（2006年12月12日）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/12/dl/s1212-7g.pdf>

G. 研究発表

- 1) 関口進一郎：アセトアミノフェンの「小児科領域における解熱」報告書作成中間サマリー。厚生労働省第2回小児薬物療法検討会議（2006年8月29日）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/08/dl/s0829-2g.pdf>
- 2) 関口進一郎：小児薬物療法検討会議報告書作成に参加して。財団法人日本公定書協会平成18年度普及啓発事業 厚生労働科学研究費補助金「医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業」小児医薬品エビデンス評価セミナー（2006年11月3日，東京）

五苓散座薬に関する基礎的研究

分担研究者 日本小児東洋学会 宮川 三平 聖徳大学児童学科

研究要旨

五苓散座薬は、小児の嘔吐に対する治療薬として期待されている。すなわち従来のドンペリドン(ナウゼリン®)座薬に比して同等以上の臨床効果が期待され、かつ副作用の少ないのが特徴である。また点滴などの治療を少なくできる可能性があり、医療経済的にも有用であると考えられている。今回は、五苓散座薬の有効成分に関する基礎的検討を行った。方法として、吉川らの方法に従いメタノール抽出した沢瀉成分残渣について、水で煎じ、凍結乾燥した分画を水分負荷雄性日本白色種ウサギに投与した。結果として投与後50分の時点で尿排泄速度に明瞭な変化が観察された。さらに、尿排泄速度に変化が確認された残渣について、投与量を変え、投与したところ、用量依存的に尿排泄速度が増加した。以上より五苓散座薬の有効成分は、沢瀉成分の内、水溶性の分画であることが明らかとなった。

共同研究者

田代 真一 昭和薬科大学 病態科学教室

春木 英一 春木医院

研究協力者

阿部 祐司 春日部市立病院 臨床検査科

A. 研究目的

五苓散座薬は、小児の嘔吐に対する治療薬として期待されている。今回は、五苓散座薬の有効成分に関する基礎的検討について水分負荷雄性日本白色種ウサギを用いた。

B. 研究方法

吉川らの方法に従いメタノール抽出した沢瀉成分残渣について、水で煎じ、凍結乾燥した分画を水分負荷雄性日本白色種ウサギに投与した。

C. 研究結果

沢瀉のメタノール抽出残渣について、水で煎じ、凍結乾燥した分画を水分負荷雄性日本白色種ウサギに投与してみたところ、投与後50分の時点で尿排泄速度に明瞭

な変化が観察された。さらに、尿排泄速度に変化が確認された残渣について、投与量を変え、投与したところ、用量依存的に尿排泄速度が増加した。

D. 考案

今回五苓散のうち沢瀉の有効成分だと考えられてきたアリソール類を含むメタノール(MeOH)抽出エキスと、さらに精製を進めた酢酸エチル(EtOAc)抽出分画を、それぞれ水に肉眼的には沈殿を生じない程度に可能な限り溶解・懸濁し、水分負荷雄性日本白色種ウサギに静脈内投与してみた。しかし、従来、有効成分だと考えられてきたアリソール類が含まれる、メタノールエキスや、そこから抽出した酢酸エチル層の投与では、尿排泄速度に変化がみられなかった。一方、もともと五苓散や沢瀉は水で煎じて用いることから、メタノール抽出残渣について、水で煎じ、凍結乾燥した分画を投与してみたところ、投与後50分の時点で尿排泄速度に明瞭な変化が観察された。さらに、尿排泄速度に変化が確認された残渣について、投与量を変え、投与したところ、用量依存的に尿排泄速度が増加した。以上のことから、従来、五苓散を経口的に、あるいは坐薬として投与したときの動態の検索に用いた成分は、水によく溶ける成分であった。その成分が有効成分であるか否かはまだ明らかではないが、同じ分画に存在するものであることが判明した。今後、真の有効成分を同定する事により、より正確な動態の検

討を可能にしたい。

E. 結論

水分負荷雄性日本白色種ウサギにおいて、少なくとも50分から60分のうちに尿排泄速度を上げる作用は、五苓散の成分のうち、沢瀉のメタノール抽出後の残渣である水溶性の分画に認められた。

F. 参考論文

小児科領域における五苓散注腸または座薬の臨床応用に関するアンケート調査結果 日本小児東洋医学会事務局・東京女子医科大学腎臓小児科 宮川三平・伊藤克己 日本小児東洋医学会誌、Vol.22 2007, in press

G. 研究発表

『五苓散座薬に関する基礎的研究』厚労省松田班班会議、2007/2/16

小児が摂取する各種サプリメントが心身に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 日本小児運動スポーツ研究会 村田 光範 和洋女子大学客員研究員

研究要旨

我が国のアマチュアスポーツではドーピングという考えがあまりなかったが、2003年の静岡国民体育大会からドーピング検査が導入され、今後は青少年の関わるスポーツについても、ドーピングの概念が持ち込まれることが予想される。そこで、昨年度までに三度にわたり実施した全国のスポーツ少年団を対象としたサプリメントやドーピングに関する意識調査結果を踏まえ、ドーピング対策を多角的に考察した。その結果、指導者をはじめ、子どもを診療する医師もドーピングに関する知識を十分にもって対応する必要があることが考えられた。

研究協力者

橋本 令子 和洋女子大学家政学部健康
栄養学科

市販薬・サプリメントを扱う側からジュニアスポーツにおけるドーピング対策を考えることを目的とした。

B. 研究方法

ドーピング対策を考える背景としての意識については、すでに報告してある全国のスポーツ少年団を対象としたサプリメントやドーピングに関する意識調査結果を用いた。

また、ドーピング検査や2007年禁止リスト等の文献は財団法人日本体育協会の資料を用いた。

(倫理面への配慮)

この研究を進めること自体には、特に倫理面への配慮をする必要はないと考えている。

A. 研究目的

「ドーピングは、スポーツと医科学、双方の倫理に反する。」とIOC医事規程で定められている。ドーピングとは、「競技力向上を目的として禁止物質あるいは禁止方法を使用することであり、また、禁止物質が競技者から採取した検体中に存在すること」である(平成15年度国民体育大会ドーピング・コントロール規定及び関連規則集、財団法人日本体育協会、2003)。

世界アンチ・ドーピング規定(The World Anti-Doping Code)においても、「ドーピングは、スポーツ精神に根本的に背反するものである。」と述べられている。世界アンチ・ドーピング機構(World Anti-Doping Association)では、少なくとも年1回の頻度で禁止リストを国際基準として適宜公表している。

この世界的なアンチ・ドーピングの動きの中で、ジュニアスポーツ界においても国民体育大会(国体)にドーピング検査が導入されるなど、今後も青少年の関わる多くのスポーツ活動にドーピングの概念が持ち込まれることが予想される。

そこで、全国のスポーツ少年団を対象としたサプリメントやドーピングに関する意識調査結果を踏まえ、医療薬・

C. 研究結果

ドーピングは禁止薬物あるいは禁止方法を使用することであるが、サプリメントの使用方法にも注意が必要であることはいうまでもない。サプリメントとは、本来、摂取した食事で不足した栄養(栄養素)を補助する目的で使用される食品を指す。また、薬と違う点は製造、販売の規制が厳しくない点である。一般に、日本で販売されているサプリメントには特に問題はないと言われている。しかし、海外製品の中には、成分が不明なものや禁止物質が表示されていないこともある。我々がこれまでに実施した意識調査により、ドーピング的意味合いで使用している団員(子ども)・指導者・保護者が少なくともいることが示唆されたのである。ここで、表1～3にそのアンケート結果を

示した。表1より、サプリメントの使用がスポーツ少年団の間でも定着化しつつあることが示された。サプリメントとドーピングの関連性も考慮しながら、アンチ・ドーピングについて考えなければならない現状であることが明らかとなった。

表1 サプリメント使用状況 (橋本、2007)

	使用している	使用していない	無記入
団員	17.6%	81.0%	1.4%
n=2304			
指導者 保護者*	20.6%	79.0%	0.4%
n=2929			

※指導者・保護者はサプリメントを団員(子ども)に使用させているかの回答。

表2 ドーピングの知識 (橋本、2007)

	知っている	知らない	無記入
団員	41.8%	57.2%	1.0%
n=2304			
指導者 保護者	23.5%	70.0%	6.5%
n=2929			

表3 競技力に効果のある薬に対する意識 (橋本、2007)

	使いたい	使いたくない	わからない	無記入
団員	29.7%	52.3%	16.6%	1.3%
n=2304				
指導者 保護者*	8.5%	76.2%	14.7%	0.6%
n=2929				

※指導者・保護者は薬を団員(子ども)に使わせたいかの回答。

次に、ドーピング・コントロールについて考えることとする。1960年のローマオリンピックでの事故をきっかけに、1967

年にIOC医事委員会が発足し、ドーピング・コントロールが始まった。表4にIOC医事委員会によるドーピング禁止物質の分類と禁止方法について概要を示した。

表4 ドーピング禁止物質の分類と禁止方法 (IOC医事委員会、1999)

I 禁止物質の種類
A. 興奮剤
B. 麻薬性鎮痛剤
C. タンパク同化剤
D. 利尿剤
E. ペプチドホルモン、類似物質およびその同族体
II 禁止方法
A. 血液ドーピング
B. 薬理的、化学的、物理的操作
III 一定の規制の対象となる薬物の種類
A. アルコール
B. カンナビノイド類
C. 局所麻酔剤
D. コルチコステロイド (副腎皮質ステロイド)
E. β 遮断剤

世界的なアンチ・ドーピングの動きの中で、ジュニアスポーツ界においても2003年の静岡国体よりドーピング検査が導入された。国体でのドーピング検査は「競技会検査」と「競技外検査」が行われてきたが、現在は事前通告なしのドーピング検査が実施されている。ここで、世界アンチ・ドーピング規程国際基準(2007.1.1発効)による2007年禁止リストを表5に示した。

表5 2007年禁止リスト(財団法人日本体育協会アンチ

I 常に禁止となる物質と方法 (競技会検査及び競技外検査)
禁止物質 S1. 蛋白同化薬 S2. ホルモンと関連物質 S3. ベータ2作用薬 S4. 抗エストロゲン作用を有する薬物 S5. 利尿薬と隠蔽薬 禁止方法 M1. 酸素運搬能の強化 M2. 化学的・物理的操作 M3. 遺伝子ドーピング
II 競技会検査で禁止対象となる物質・方法
禁止物質 S6. 興奮薬 S7. 麻薬 S8. カンナビノイド類 S9. 糖質コルチコイド
III 特定競技において禁止される物質
P1. アルコール P2. ベータ遮断薬
IV 指定物質
吸入ベータ2作用薬(クレンプテロールを除く)/プロベネシド 興奮薬 カンナビノイド類/糖質コルチコイド類/アルコール/ベータ遮断薬
V 2007年監視プログラム
興奮薬: 競技会検査 - プロピオン、カフェイン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピプラドロール、プソイドエフェドリン、シネフリン 麻薬性鎮痛薬: 競技会検査 - モルヒネ/コデイン比 注) 監視プログラムの物質は禁止物質ではない。ただしスポーツ界で誤用されやすいものとしてモニターされている。

D. 考察

我が国のアマチュアスポーツの中にはドーピングという考えがあまりなかったが、国体にドーピング検査が導入されたことを踏まえ、今後は青少年の関わるスポーツにはドーピングの概念が持ち込まれることが予想される。

スポーツ少年団においても、サプリメント摂取が定着化しつつあるように、今後はドーピング的意味合いを含めたサプリメント摂取に注意しなければならない。アンチ・ドーピング使用可能薬リスト(2007年1月改定版)では、ビタミン剤は禁止されていないことが明記されている。しかし、強壮剤などを配合した製剤や外国製品には禁止物質を含むものが多いことから、摂取に対しては細心の注意が必要である。滋養強壮保健薬も医薬品ではないものが市販されている。禁止物質やモニター物質を含むものが多い。漢方を含むものなどは組成が不明であることが多い。われわれが実施したアンケート結果では、実際に使用しているサプリメントの種類にはビタミン剤などをとっている子どもも多くみられた。しかし、特に子どものうちは、栄養(栄養素)はできる限り食事から摂るべきであると考えている。

結果でも示したように、治療のために医師から処方される薬物にも禁止物質が含まれていることがわかる。例えば、喘息の内服薬・吸入薬、痛風でのプロベネシド(尿酸排泄剤)、高血圧のβ遮断剤・利尿剤などである。特に、スポーツ活動を行う子どもを治療する際は医師の細心の注意が必要とされる。治療目的使用の適応措置(TUE)を受けることのできる薬物もあるが、必要に応じてドーピングに詳しいスポーツドクターの判断も求められるであろう。

競技者の能力を高めるための薬物には使用が禁止されているものが多い。これまで以上に健全なスポーツを発展させるためにも、子どもを取り巻く環境を整え、安全で健康的なスポーツ活動ができる支援をしたいと考えている。

E. 結論

従来、小児科領域では本研究で調べたような薬物の作用とスポーツ活動との関連性を考慮することはほとんどなかったと思われる。しかし、日常的に小児に対して処方される薬物にドーピング作用をもつ禁止薬物が含まれている可能性がある。また、ドーピング的意味合いを持つサ

プリメントの使用も考慮しなければならない。指導者・保護者だけでなく、子どもを診療する医師もドーピングに関する知識を十分に持って対応する必要性が明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

橋本令子：第7章資料編「ジュニア期スポーツにおけるサプリメント摂取の現状とその影響—サプリメント、スポーツドリンク・食生活に関するアンケート調査—」、ジュニアスポーツのための医・科学ハンドブック、pp.48-57、財団法人日本体育協会日本スポーツ少年団、2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・
管理手法に関する研究 — 小児心肺蘇生時に用いられる薬剤について

分担研究者 小児救急医学会 阪井 裕一 国立成育医療センター手術集中治療部部長

研究要旨

国際的な 2005 年ガイドラインに準拠した小児の心肺蘇生を実施するにあたってわが国で未だ公的に使用できない薬剤を再検討した。その結果相変わらずアミオダロンは未だ導入されていない事が再確認された。また、血圧上昇作用のあるバゾプレシンがカテコラミン不応性ショックなどにも効果が認められるという報告が多いにもかかわらず未だ適応症として低血圧性ショックが含まれていない。今後の検討課題と考える。

共同研究者：

羽鳥 文磨 国立成育医療センター総合
診療部救急診療科

はじめに

昨年度までの報告では小児心肺蘇生時のアミオダロン投与を初め、小児救急分野での国際標準ガイドラインに則った薬物療法ができない日本の現状が明らかとなった。特にアミオダロンについては電氣的除細動に抵抗する心室細動、心室性頻拍に対してリドカインよりも優先するべき薬剤とされているにもかかわらずわが国にはアミオダロンの内服薬しかないので、国際標準の治療を行えない事を指摘したが今回はさらにこれ以外での重要な薬剤について検討した。

A. 研究目的

昨年度までの薬物調査結果以外に小児の心肺停止時やショック時の治療薬として重要な薬剤について検討する。

B. 研究方法

国際蘇生連絡協議会 (ILCOR:International Liaison Committee on Resuscitation) の 2005 年国際コンセンサス (CoSTR:2005 International Consensus on CPR and ECC Science with Treatment Recommendations) に準拠

した小児 2 次救命処置 (PALS:Pediatric Advanced Life Support) のプロバイダーマニュアルおよび日本小児救急医学会理事評議員への聞き取り調査による調査を実施。

C. 研究結果

2005 年ガイドラインで小児の心停止時に用いられる薬剤を表 1 に示す。また、ショックの治療時に用いられるべき薬剤を表 2 に示す。小児救急医学会評議員への聞き取り調査で表 1、2 に掲載されている薬剤のうちで本邦において使用できない薬剤はアミオダロン (amiodarone) のみであり、使用経験が少ないのはバゾプレシンであった。

D. 考案

小児の心肺蘇生に使用される薬剤のうちアミオダロンについては、わが国ではいまだに静脈内投与が出来ない薬剤として昨年検討した。(引用) 今回の検討では、小児のショックあるいは心停止時にも使用されてよいその他の薬剤として、バゾプレシンをあげることが出来た。しかし、現在わが国ではバゾプレシンは効能又は効果の項に著しい低血圧あるいはショックとしての記載がなくショックあるいは心停止時の使用は適応外となっている。

バゾプレシンは脳下垂体後葉から分泌される抗利尿作用のあるホルモン (antidiuretic hormone: ADH) でありかつ血圧上昇作用があるとされている。バゾプレシン受容体は、V1a 受容体、V1b 受容体、V2 受容体の 3 種類があり、V1a 受容体は主として血管平滑筋、心筋、肝、脳、

腎、副腎、血小板などに分布し平滑筋収縮などに関与しているとされている。V1b 受容体は V3 受容体とも呼ばれ、主に下垂体前葉 ACTH 分泌細胞に分布し ACTH 分泌促進作用がある。V2 受容体は主に腎の集合管に分布し水吸収を亢進し尿濃縮作用に関与している。血圧上昇は主として V1a 受容体を介するものであり、カテコラミン受容体である α および β 受容体を介さないためにカテコラミン抵抗性の低血圧ショックに効果があるとされている。ILCOR の 2005 年国際コンセンサスにおいては小児の心停止におけるバゾプレシン投与を強く推奨する根拠は未だ乏しいとされているが、幾つかの研究では自己心拍再開には効果的であることを示している。また、わが国の報告でもカテコラミン不応性ショックに対して有効であったとの報告もある。

現在のバゾプレシンはわが国の添付文書上は下垂体性尿崩症と食道静脈瘤出血時緊急処置、腸管ガスの除去のみが適応になっているが低血圧ショックへの適応が認められることが望ましい。

E. 結論

バゾプレシンはカテコラミン不応性ショックに効果があることは多くの報告があるにもかかわらず、未だ適応症に入っていない。小児の心肺蘇生における標準的治療のためにも早急な対応が望まれる。

F. 参考論文

1. Mann K, Berg RA, Nadkarni V. Beneficial effects of vasopressin in prolonged pediatric cardiac arrest: a case series. *Resuscitation*.2002;52:149–156
2. Voelckel WG, Lindner KH, Wenzel V, et al. Effects of vasopressin and epinephrine on splanchnic blood flow and renal function during and after cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med*. 2000;28:1083–1088
3. Voelckel WG, Lurie KG, McKnite S, et al. Effects of epinephrine and vasopressin in a piglet model of prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2002;30:957–962

4. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2004;350:105–113
5. Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358:105–109
6. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG. Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet*. 1997;349:535–537
7. Guyette FX, Guimond GE, Hostler D, Callaway CW. Vasopressin administered with epinephrine is associated with a return of a pulse in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004; 63:277–282
8. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:17–24
9. 松本聡、松田憲昌、西村拓、他 3 名。蘇生後の持続する低血圧にバゾプレシンが著効した 2 症例。日救急医誌。2003; 14:706
10. 山下智之、吉本圭一、端野琢哉、他 2 名。カテコラミンに反応しない心不全におけるバゾプレシンの使用経験。麻酔 2003;52:1142
11. 清水真樹、岡田隆文、渡辺浩良、他 6 名。バゾプレシンの少量持続投与が奏功した敗血症性ショックの女児例。日児誌。2005;109:1295
12. 増谷聡、先崎秀明、石戸博隆、他 5 名。カテコラミン不応性ショックに対するピトレシン投与の有用性。日児救急医誌。2003;2:82
13. 森田正人、伊藤彰師、笹野寛、他 1 名。小児心臓手術後の敗血症性ショックにバゾプレシンが有効だった 2 症例。日小児麻酔学会誌。2003;9:109
14. 乾大資、福田純、大橋純他。敗血症性ショックに対してバゾプレシンが著効するも下血を認め

表 1

小児の心停止時に使用されるべき蘇生薬 (2005 年版

PALS プロバイダーマニュアルより)

- エピネフィリン (epinephrine)
- バゾプレシン (vasopressin)
- アミオダロン (amiodarone)
- リドカイン (lidocaine)
- マグネシウム (magnesium sulfate)
- アトロピン (atropine)
- カルシウム (calcium)
- 重炭酸ナトリウム (sodium bicarbonate)

表 2

小児のショック治療に使用される薬剤

- ドパミン (dopamine)
- エピネフィリン (epinephrine)
- ドブタミン (dobutamine)
- ミルリノン (milrinone)
- アムリノン (inamirinoe)
- ニトログリセリン (nitroglycerin)
- ニトロプルシド (nitroprusside)
- ノルエピネフィリン (norepinephrine)
- バゾプレシン (vasopressin)

小児リウマチ性疾患適応外医薬品の用法・用量に関する研究

分担研究者 日本小児リウマチ学会 横田 俊平 横浜市立大学小児科教授

研究要旨

小児薬物検討会議に議案として、優先順位の高かったメトトレキサートおよびシクロホスファミド静脈薬を提出した(現在最終報告書案を作成中)。また、厚生労働省小児薬物療法根拠情報収集事業で新たに検討をお願いしたい3品目を、小児リウマチ性疾患全般におけるプライオリティ・リストに改めて抽出した。

共同研究者

武井 修治 鹿児島大学 保健学科
村田 卓士 大阪医科大学 小児科
森 雅亮 横浜市立大学 小児科
今川 智之 横浜市立大学 小児科

A. 研究目的

- I. 小児薬物検討会議に議案として提出する、メトトレキサートおよびシクロホスファミド静脈薬の報告書案の作成
- II. 小児リウマチ性疾患全般におけるプライオリティ・リストの刷新

B. 研究方法

- I. 1) メトトレキサートおよびシクロホスファミド静脈薬について、本事業度にて作成した要約表から小児薬物検討会議議案書類を検討した。
- 2) この検討資料の作成にあたり、複数の小児リウマチ専門施設から上記2品目における使用実態調査を行った。
- II. 上記2品目を削除して、新たに小児リウマチ性疾患全般におけるプライオリティ・リストを作成した。

C. 研究結果

- I. 1) メトトレキサートおよびシクロホスファミド静脈薬について、本事業度にて作成した要約表から小児薬物検討会議議案書類を以下の項目ごとに、詳

細に再検討した(資料1～4)。

- ①医療上の必要性について
 - ②わが国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要
 - ③海外の承認状況および文献情報
 - ④国内での使用実態
 - ⑤有効性の総合評価
 - ⑥安全性の総合評価
 - ⑦用法・用量の妥当性
 - ⑧国内使用実態調査の必要性
- 最終案を現在作成中である。

- 2) この検討資料の作成にあたり、複数の小児リウマチ専門施設から上記2品目における使用実態調査を行った。

- ①メトトレキサート:74 症例
- ②シクロホスファミド静脈薬:103 症例

- II. 新たな小児リウマチ性疾患全般におけるプライオリティ・リストからの検討要請品目の抽出
- 以下のように、優先順位の高い3品目を抽出した(資料5)。

- ①メチルプレドニゾロン、②アザチオプリン
- ③ミゾリピン

D. 考察および結論

小児リウマチ学会で優先順位が高い2品目(メトトレキサートおよびシクロホスファミド静脈薬)について、小児薬物療法検討会議での検討を視野に入れて、関係資料

を整備した。長年にわたる詳細な検討が、今後同薬剤の適応外承認に繋がることを切に望んでいる。また、これに伴い、小児リウマチ性疾患におけるプライオリティ・リストを刷新した。

今後、掲載した薬剤について申請書類を作成していく一方、本学会での必要薬剤の抽出・使用実態調査を積極的に行っていく予定である。

E. 参考論文

資料1～4を参照。

F. 研究発表

<研究発表>

第110回日本小児科学会分野別ワークショップ2

<論文発表>

小児科あるいはリウマチ関連の欧米誌・和文誌に投稿予定。