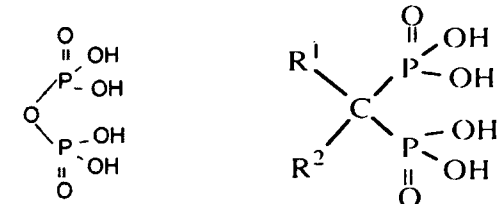


骨代謝マーカー

- 骨形成マーカー
 - オステオカルシン(OC)
 - 骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)
 - I型プロコラーゲンN型プロペプチド(PINP)
 - I型プロコラーゲンC末端プロペプチド(PICP)
- 骨吸収マーカー
 - ハイドロキシプロリン(Hyp)
 - ハイドロキシリジン(Hyl)
 - galactosyl hydroxylysine (Gal-Hyl)
 - glucosyl galactosyl hydroxylysine(Glc-Gal-Hyl)
 - ピリジノリン(PYD)
 - デオキシピリジノリン(DPD)
 - I型コラーゲン架橋N末端テロペプチド(NTX)
 - I型コラーゲン架橋C末端テロペプチド(CTX)
 - I型コラーゲンC末端テロペプチド(ICTP)
 - 骨シアロ蛋白(BSP)
 - 酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRACP)

ビスフォスフォネート

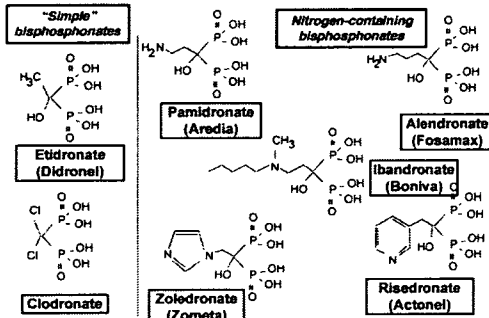


無機ピロリン酸

ビスフォスフォネート

ビスフォスフォネートは生理的な石灰化抑制物質である無機ピロリン酸のアナログである

ビスフォスフォネートの分類

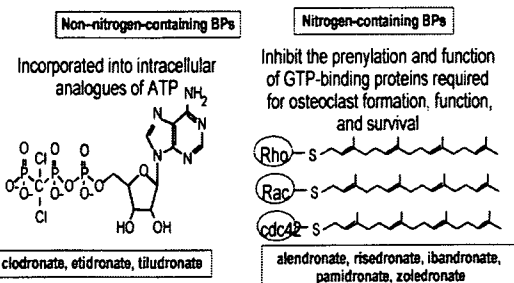


Russell, R. G. G. Pediatrics 2007;119:S150-S162

Relative potency of bisphosphonates to inhibit bone resorption

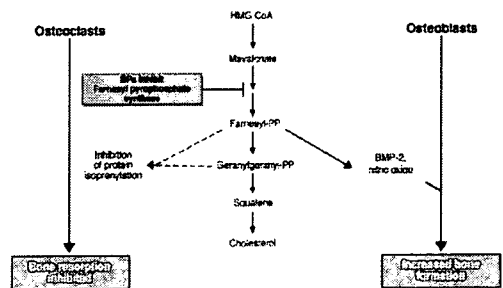
(N J Shaw, et al. Arch Dis Child 2005;90:494-499の表に Neridronateを入れて作成)

ビスフォスフォネートの作用点



Russell, R. G. G. Pediatrics 2007;119:S150-S162

Nitrogen-containing Bisphosphonatesの作用



(Lindsay. JCI 2002;110:1239-41)

メバロン酸代謝のFarnesyl pyrophosphate synthaseを阻害する。その結果として、細胞内の蛋白のプレニル化とコレステロールの産生を阻害する

骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療
(Frank Rauch, Francis H Glorieux. Lancet 2004; 363: 1377-85)

| | n | Age at start (years) | Age at end (years) | Drug protocol | Significance test |
|----------------|-----|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| Disorders | | | | | |
| Phosphonate #* | 6 | 1-17 | 2-17 | Cyclic pamidronate | 0.001 (Wilcoxon, paired data) |
| Control #† | 36 | 1-16 | 1-16 | Cyclic pamidronate | Reference |
| Phosphonate # | 8 | 2-7.6 | 7.6 | Cyclic pamidronate | Reference |
| Control # | 8 | 4-13 | 10-13 | Cyclic pamidronate | Reference |
| Phosphonate # | 14 | 1-14 | 16-17 | Cyclic pamidronate | Reference |
| Control # | 14 | 1-14 | 16-17 | Cyclic pamidronate | Reference |
| Phosphonate # | 19 | 1-17 | 19-19 | Cyclic pamidronate | Reference |
| Control # | 7 | 1-15 | 1-17 | Cyclic pamidronate | Reference |
| Phosphonate # | 46 | 1-17 | 16-16 | Cyclic pamidronate | Reference |
| Control # | 6 | 14-13 | 14-13 | Cyclic pamidronate | Reference |
| Phosphonate # | 48 | 2-12 | 19-17 | Cyclic pamidronate | Reference |
| Control # | 169 | 0-14.7 | 0-14 | Reference | Reference |
| Phosphonate # | 27 | 0-17 | 1-17 | Reference | Reference |
| Control # | 113 | 0-14.5 | 1-14 | Reference | Reference |
| Phosphonate # | 47 | 1-13 | 7-10 | Reference | Reference |
| Control # | 18 | 1-17 | 1-17 | Reference | Reference |
| Phosphonate # | 8 | 1-14 | 7-12 | Reference | Reference |
| Control # | 13 | 0-13 | 1-13 | Reference | Reference |

2004年の総説で、3例を超える報告が18件あった。
2003年から2007年までは報告は、36件あった

2つの鍵となる論文

1) Cyclic Administration of Pamidronate in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta (Glorieux, et al. NEJM 1998; 339: 947-52)

⇒世界中にビスフォスフォネート治療を広めた論文
Pamidronate治療の用量の参考文献になっている

2) Intravenous Neridronate in Children with Osteogenesis Imperfecta: A Randomized Controlled Study (Gatti, et al. JBMR 2005; 20:758-63)

⇒小児に対する無治療群とのランダム化比較試験
イタリアではNeridronateが認可されたと記述

Cyclic Administration of Pamidronate in Children With Severe Osteogenesis Imperfecta
(Glorieux, et al. NEJM 1998; 339: 947-52)

【背景】重症骨形成不全症に対する有効な治療法がない

【研究の種類】観察研究

【方法】3-16歳の重症骨形成不全症の児30人に、パミドロンートを4-6ヶ月ごとに、平均6.8±1.1mg/kg/年、1.3-5.0年間経静脈投与した時の、臨床上的変化、生化学的変化、骨密度の変化を調べた

【結果】骨折回数が1.7回/年の減少(p<0.001)、骨代謝マーカーの改善、骨密度の改善、骨折治癒・成長率・成長板の所見は変化なかった、疼痛・疲労は全員で改善した

【結論】パミドロンートの周期的経静脈投与は、重症骨形成不全症の臨床所見、骨吸収、骨密度を改善する

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF 30 CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA BEFORE PAMIDRONATE TREATMENT AND THEIR TREATMENT SCHEDULES *

| PATIENTS | No. | Age | Height | SERUM ALKALINE PHOSPHATASE | URINARY TYPE I COLLAGEN N/Telopeptide | PAMIDRONATE TREATMENT | | |
|--------------|-----|------|------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---------|---------|
| | | | | | | CYCLES | DOSE | CYCLES |
| | | yr | cm | U/L† | nmol BCE/creatinine | days | mg/kg‡ | no. |
| Girls | | | | | | | | |
| Prepubertal | 7 | 5.2 | 91.2±30.2 | 280±96 | 900±158 | 7.27±151 | 6.0±0.9 | 5.4±1.0 |
| Pubertal | 7 | 13±2 | 162.3±26.5 | 297±101 | 691±231 | 7.47±297 | 6.8±0.7 | 5.6±1.4 |
| Boys | | | | | | | | |
| Prepubertal | 5 | 6.2 | 94.6±7.5 | 416±228 | 1403±1037 | 796±419 | 6.3±0.6 | 5.7±1.5 |
| Pubertal | 5 | 14±2 | 117.2±22.7 | 357±153 | 891±338 | 784±282 | 7.5±1.6 | 6.1±1.7 |
| All children | 20 | 9.4 | 101.7±21.8 | 340±158 | 961±618 | 768±282 | 6.8±1.1 | 5.7±1.7 |

*Data-missing values are in parentheses (SD).
†The normal value for serum alkaline phosphatase is <300 U per liter in various duration of type I collagen N-telopeptide the normal value is 957±432 nmol of bone collagen equivalents (BCE) per mmole of creatinine before puberty and 714±376 thereafter.
‡One cycle was defined as one three-day infusion period.
論文上容量は、成人の量と骨代謝マーカーから設定したとなっており、平均6.8mg±1.1mg/kg/年となっている⇒以後の論文では9mg/kg/年となっている (Glorieux, et al. NEJM 1998; 339: 947-52)

TABLE 2. CHANGES OBSERVED WITH PAMIDRONATE TREATMENT IN 30 CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA *

| PATIENTS | No. | BONE MINERAL DENSITY | Z SCORE | VERTEBRAL AREA | | | | METACARPAL CORTICAL THIN | | | | FRACURE SITE | | | |
|--------------|-----|----------------------|-----------|----------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------|----|
| | | | | MEASUREMENT | MEASUREMENT | MEASUREMENT | MEASUREMENT | MEASUREMENT | MEASUREMENT | MEASUREMENT | MEASUREMENT | MEASUREMENT | MEASUREMENT | | |
| | | g/cm² | SD | g/cm² | SD | g/cm² | SD | g/cm² | SD | g/cm² | SD | g/cm² | SD | g/cm² | SD |
| Girls | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prepubertal | 7 | 0.24±0.01 | 0.23±0.06 | -1.1±1.4 | -1.1±1.7 | 1.7±0.5 | 2.0±1.7 | 1.2±0.6 | 1.5±0.8 | 3.1±1.1 | 0.4±0.4 | 3.1±1.1 | 0.4±0.4 | | |
| Pubertal | 7 | 0.27±0.01 | 0.27±0.03 | -1.0±1.0 | -1.0±1.2 | 2.1±0.7 | 2.6±0.8 | 2.4±0.5 | 1.9±1.0 | 0.8±1.0 | 0.4±0.5 | 0.8±1.0 | 0.4±0.5 | | |
| Boys | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prepubertal | 5 | 0.27±0.01 | 0.24±0.04 | -1.1±1.1 | -1.1±1.3 | 2.4±1.5 | 2.9±1.7 | 2.1±0.7 | 2.1±1.0 | 1.1±1.0 | 0.7±0.4 | 1.1±1.0 | 0.7±0.4 | | |
| Pubertal | 5 | 0.26±0.01 | 0.24±0.04 | -1.0±0.9 | -1.0±1.1 | 2.2±0.6 | 3.4±1.1 | 2.7±0.6 | 2.9±2.0 | 2.4±1.0 | 0.5±0.5 | 2.4±1.0 | 0.5±0.5 | | |
| All children | 20 | 0.26±0.01 | 0.24±0.05 | -1.1±1.1 | -1.1±1.3 | 2.1±0.7 | 2.9±1.4 | 2.1±0.6 | 2.6±0.9 | 1.3±1.1 | 0.4±0.5 | 1.3±1.1 | 0.4±0.5 | | |

*The bone mineral density was defined as the density of the first through fourth lumbar vertebrae (the bone mineral density Z score is the distance between individual bone mineral density values and the mean value for age-matched healthy children) and the vertebral area is the overall area of the first through fourth lumbar vertebrae. Vertebral changes occurred in all the patients with treatment, and none in period 1 (p<0.001).
†The fracture site refers to the number of fractures per year during the two-year follow-up period.
‡The fracture rate before treatment was defined as the number of fractures per year during the two-year follow-up period.

(Glorieux, et al. NEJM 1998; 339: 947-52)

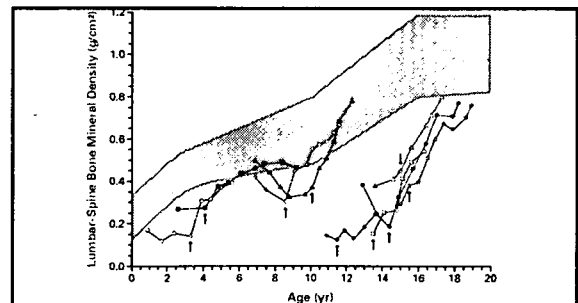
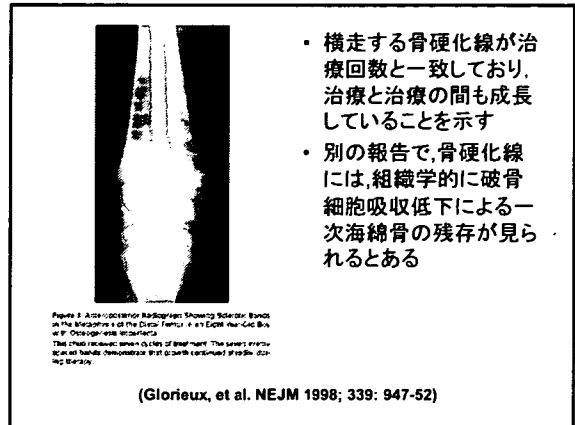
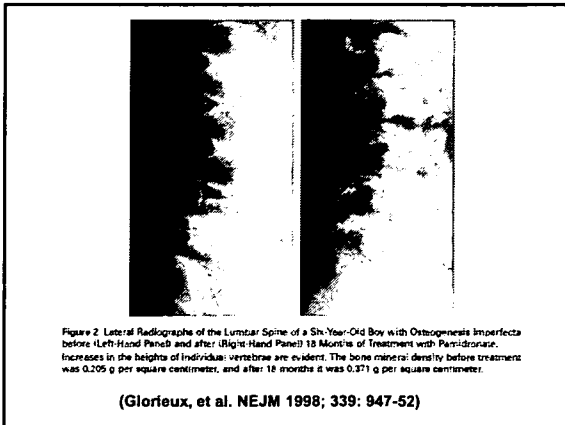


Figure 1. Changes in the Bone Mineral Density of the First through Fourth Lumbar Vertebrae in Nine Children with Osteogenesis Imperfecta Who Were Treated with Cyclic Administration of Intravenous Pamidronate for Two or More Years. The shaded area represents the normal range (mean ± 2 SD) for age-matched healthy children (data from Holmberg). The arrows indicate the initiation of treatment. Each symbol represents one measurement.

(Glorieux, et al. NEJM 1998; 339: 947-52)



- 横走する骨硬化線が治療回数と一致しており、治療と治療の間も成長していることを示す
- 別の報告で、骨硬化線には、組織学的に破骨細胞吸収低下による一次海綿骨の残存が見られるとある

Glorieuxのグループの報告

- 骨形成不全症に対するパミドロネート治療についての論文を2007年7月までに、Pubmedの検索では、22件報告している
- 22件すべて観察研究である
- 骨生検や骨密度など詳細に行い効果あることを報告している

Intravenous Neridronate in Children With Osteogenesis Imperfecta: A Randomized Controlled Study (Gatti, et al. JBMR 2005; 20:758-63)

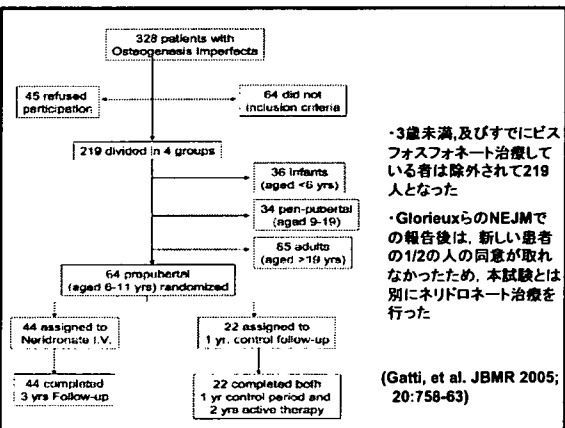
【背景】骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療は有望だが、ランダム化比較試験に乏しい

【研究の種類】ランダム化比較試験

【方法】思春期前の6-11歳の男児、6-9歳の女児の合計64人を最初の1年は無治療群と治療群(ネリドロネート2mg/kgを30分点滴を3ヶ月ごとに経静脈投与)を1:2でランダム化し、次の2年は両群とも治療を行い、骨密度、骨折率を比較する

【結果】最初の1年の骨密度の上昇に有意な差を認めた(p<0.001)。最初の1年のnon-vertebral fractureは両群に有意な差は認めなかった(p=0.2)が、総骨折数では有意な差を認めた(相対危険度0.36; 95%CI 0.15-0.87; p<0.05)

【結論】思春期前の子供骨形成不全症の児に対して、3ヶ月ごとのネリドロネート経静脈投与は、有意に骨密度を上昇させ、骨折率を下げる

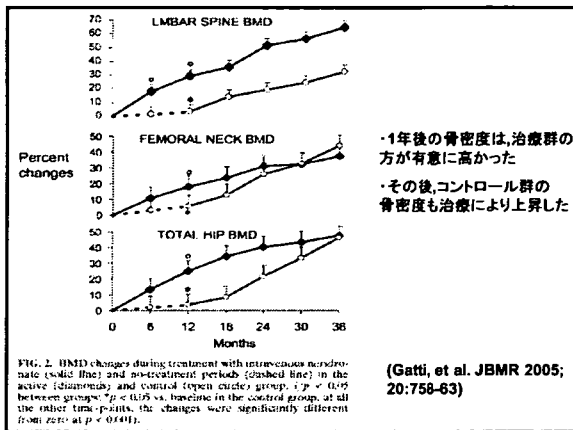


両群の特徴

TABLE 1. PRINCIPAL CLINICAL AND ANAGRAPHIC CHARACTERISTICS (MEANS ± SD) OF STUDY POPULATION AT THE BEGINNING OF THE PROSPECTIVE OBSERVATION

| | Control group | Active group |
|--|---------------|--------------|
| Patients (N) | 22 | 42 |
| Type of OI (I-III-IV) | 14-2-6 | 28-2-12 |
| Sex (Male-Female) | 13-9 | 20-22 |
| Age (years; mean ± SD) | 8.6 ± 2.4 | 9.0 ± 2.3 |
| Weight (kg; mean ± SD) | 27.8 ± 14.6 | 29.2 ± 12.1 |
| Height (cm; mean ± SD) | 120.8 ± 23.7 | 123.0 ± 22.0 |
| Lumbar spine BMD (mg/cm ²) | 356 ± 165 | 407 ± 178 |
| Femoral neck BMD (mg/cm ²) | 422 ± 221 | 481 ± 162 |
| Total hip BMD (mg/cm ²) | 508 ± 216 | 519 ± 190 |
| Total alkaline phosphatase (U/l) | 281 ± 77 | 298 ± 66 |
| Bone alkaline phosphatase (U/l) | 122 ± 31 | 130 ± 27 |

(Gatti, et al. JBMR 2005; 20:758-63)



Height and spine projected area

TABLE 2. PERCENT CHANGES (MEAN ± SD) IN HEIGHT AND DVA-DERIVED ANTERO-POSTERIOR PROJECTED AREA OF LUMBAR SPINE AND NUMBER OF PATIENTS IN WHOM VERTEBRAL STAGE ROSE FROM INITIAL 1 TO EITHER 2 OR 3 DURING YEARS 1 AND 2-3

| Time (months) | Control group (n = 22) | Active group (n = 42) | Between group p [†] | |
|---------------|------------------------|-----------------------|------------------------------|-------|
| Year 1 | Height | 0.92 ± 1.68% | 2.64 ± 2.97% | <0.01 |
| | Spine area | 1.57 ± 3.23% | 6.68 ± 8.05% | <0.05 |
| | Tanner >1 | 0 | 6 | |
| 2-3 | Height | 4.12 ± 4.11% | 3.58 ± 3.43% | |
| | Spine area | 14.18 ± 4.24% | 12.57 ± 5.97% | |
| | Tanner >1 | 4 | 7 | |

[†]p < 0.05 vs. zero
^{††}For values adjusted for baseline BMD, sex, and GFD (p)

(Gatti, et al. JBMR 2005; 20:758-63)

TABLE 3. FRACTURE INCIDENCE DURING THE OBSERVATION PERIOD: NUMBER OF PATIENTS OR NUMBER OF EVENTS PER PATIENT-YEAR

| Year | Control group (22 patients) | | | Active group (42 patients) | | |
|------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------------|--------------------------------|-----------------|
| | Fractures | Fractures per patient (95% CI) | No. of patients | Fractures | Fractures per patient (95% CI) | No. of patients |
| 2-3 | No | 0.2 (0.0-0.3) | 22 | No | 0.2 (0.0-0.3) | 42 |
| >1 | No | 16 (82.7%) | 19 | No | 24 (57%) | 31 |
| 0/1 | No | 16 (82.7%) | 18 | Yes | 11 (26%) | 23* |
| 0/2 | Yes | 4 (18.3%) | 11 | Yes | 5 (12%) | 18 |
| 0/3 | Yes | 4 (18.3%) | 11 | Yes | 5 (12%) | 18 |

* Fracture rate adjusted for sex, GFD, and baseline p < 0.05

TABLE 4. NUMBER OF FRACTURES AND NUMBER OF PATIENT-YEARS (PYR) DURING THE PROSPECTIVE STUDY AND DURING THE CONTROL OBSERVATION PERIOD

| Fracture type | Prospective controlled observation (2 years) | | Prospective + retrospective observation (3 years) | |
|------------------|--|-------|---|-------|
| | No. | PYR | No. | PYR |
| Distal forearm | 1 | 171.8 | 1 | 171.8 |
| Proximal forearm | 0 | 171.8 | 0 | 171.8 |
| Wrist | 0 | 171.8 | 0 | 171.8 |
| Hand | 0 | 171.8 | 0 | 171.8 |
| Other | 0 | 171.8 | 0 | 171.8 |

(Gatti, et al. JBMR 2005; 20:758-63)

Neridronate is an amino-bisphosphonate structurally similar to alendronate and pamidronate, differing only in the number of methyl groups of the side-chain: five for neridronate, three for alendronate, and two for pamidronate.⁽¹⁴⁾ It has been studied for the treatment of Paget's disease of bone⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ and recently registered in Italy for the treatment of OI on the basis of the clinical trials reported in the past and here.

論文のIntroductionよりイタリアでは骨形成不全症に対するネリドロネートの認可が通ったと記述
(Gatti, et al. JBMR 2005; 20:758-63)

他のAdamiのグループの報告

- Intravenous Neridronate in Adults with Osteogenesis Imperfecta (Adami, et al. JBMR 2003; 18:126-130)**
 ⇒ 前述の論文と同時平行の研究。成人の骨形成不全症23人の男性、23人の閉経前女性を前述の論文と同様にランダム化比較試験を行い、骨密度、骨折率を比較し、骨密度の有意な上昇と骨折率の有意な低下を報告。
- Early Bisphosphonate Treatment In Infants with Severe Osteogenesis Imperfecta (Antoniazzi, et al. JP 2006; 149:174-9)**
 ⇒ OI III型と出生時に診断されネリドロネート投与された群(A群)、6ヶ月に診断されネリドロネート投与された群(B群)、年齢・重症度を合わせたHistorical control群(C群)と比較し、最初の6ヶ月ではA群の骨折率が有意に低く、12ヶ月ではA群、B群が有意に低かった。診断後すぐにビスフォスフォネート投与を行い効果があったという論文

他の小児に対するcontrolled trials

- Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: 2-year randomized placebo controlled study (Sakkars, et al. Lancet 2004; 363:1427-31)**
 ⇒ 二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験にて34人のOI患者を2群(olpadronateとプラセボ)にわけ、長管骨の骨折率で評価した論文。ハザード比0.69(95%CI:0.52-0.91)と有効。
- Controlled trial of pamidronate in children with type III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement (Letocha, et al. JBMR 2005; 20:977-86)**
 ⇒ ランダム化比較試験にて18人のOI患者を2群(パミドロネート群と無治療群)にわけ、1年後の脊椎骨密度Z値、高さ、面積で評価した論文。Z値(p<0.001)、高さ(p=0.014)、面積(p=0.003)と有意であった。骨折は上肢は有意(p=0.04)であったが、下肢は有意でなかった(p=0.09)。成長、運動能力、歩行、疼痛は両群で有意な差はなかった。
- Two-Year Clinical Trial of Oral Alendronate Versus Intravenous Pamidronate in Children with Osteogenesis Imperfecta (DiMeglio, et al. JBMR 2006; 21:132-140)**
 ⇒ 2年間の前向きランダム化(末梢確保が困難、胃腸症状で群が変更となった者が2人いた)比較試験。2年後の骨密度は共に上昇したが、2群で有意差なかった。

日本での報告

- 骨形成不全症に対するビスフォスフォネートの効果
(藤原麻由, 日本小児科学会雑誌 2002;106:1427-33)
 - 骨形成不全患者の全国調査結果:2次調査結果
(清野佳紀 他, 平成8年度厚生省研究班「小児運動性疾患の介護等に関する研究」分担研究報告書「ハイリスク児の健全育成のシステム化に関する研究」)
 - 骨形成不全症IIA型に対するパミドロネート治療
(木里頼子 他, 日本小児科学会雑誌 2005;109:43-8)
 - 骨形成不全症の診療ガイドライン
(田中弘之 他, 日本小児科学会雑誌 2006;110:1468-71)
- 他 商業誌などに症例報告が散在

ビスフォスフォネートの副作用

- インフルエンザ様症状(発熱, 筋肉痛, 頭痛, 関節痛)
⇒一過性で, 多くの報告で初回投与に有意に多い
- 低カルシウム血症
⇒一過性である
- 骨軟化症
- 大理石病
⇒ビスフォスフォネートの投与量が通常より多かった
- 顎骨壊死
⇒腫瘍に伴う場合が多い
- 小児への投与の長期的な安全性は不明
⇒パミドロネートでは, 使用後観察研究の報告がある
- 腎機能障害 その他, 催奇形性が不明 等

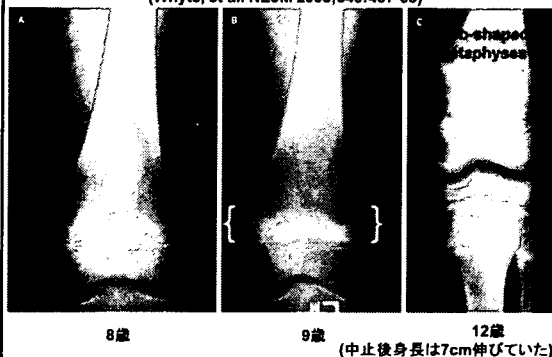
Bisphosphonate-Induced Osteopetrosis

(Whyte, et al. NEJM 2003;349:457-63)

- 原因不明の骨代謝高回転型の児に7歳より10歳1/2歳まで, 最終的に約60mg/kg/年使用した
(単純に計算すると, Glorieuxらの報告の量の約7倍だが, 少しずつ増量した影響が約4倍の使用と記述している)
- レントゲン上骨濃度が上昇し, ビスフォスフォネート治療を中止した
- 11歳の時に脊椎分離症になり, 12歳の時の精査で大理石病と診断 (レントゲン, 骨生検などで診断)

Bisphosphonate-Induced Osteopetrosis

(Whyte, et al. NEJM 2003;349:457-63)



顎骨壊死

(Woo, et al. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. Ann Intern Med 2006;144:753-61)

- 顎骨壊死の94%の人がゾレドロネート, パミドロネート, または両方で治療されている
- 85%の人が多発性骨髄腫または乳癌の患者であり, 4%の人が骨粗しょう症である
- 癌患者の骨壊死の有病率は6-10%である
- 骨壊死は, 時間と量に関係している可能性がある
- 60%の人が歯槽の手術後に起こっており, 40%の人が感染に関係していた
- 予防法は, ビスフォスフォネート使用前に口腔内の感染症を治療しておくことである
- 治療法は, 疼痛と感染の制御と壊死した骨のデブリードマンである

ビスフォスフォネートの長期的な安全性について

実際には, 今後の蓄積が重要であるといえな

- ビスフォスフォネートの長期経過でまとまった報告は, 成人でも10年である
(Bone, et al. Ten Year's Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. NEJM 2004;350:1189-99)
- ビスフォスフォネートが海綿骨の増殖を抑えて, 石灰化を促すことで短期的に骨強度を増すが, 骨吸収を抑えることで骨形成も抑えることになり, 長期的に逆に骨が脆くなる可能性もあり, 注意が必要である
(Ott. Editorial: Long-Term Safety of Bisphosphonates. Jcem 2005;90:1897-99)
- 小児へのパミドロネートを使用中止後8年まで尿中に検出できたという報告もある
(Papapoulos, et al. Prolonged Bisphosphonate Release after Treatment in Children. NEJM 2007;356:1075-6)

骨吸収不全症に対するパミドロネート治療後の報告

- パミドロネート投与前後で骨生検をし、骨吸収を選択的に抑制し、骨皮質幅を増加させた
(Rauch, et al. The effect of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. JCI 2002;110:1293-9)
- 最大9年の経過観察で、骨密度、骨代謝、疼痛で良好な結果を示し、重要な副反応が見られなかった
(Astrom, et al. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child 2002;86:356-64)
- パミドロネート投与中に発生した骨折と骨切り術における治療過程を観察した研究で、自然の骨折では治療が遅滞しなかったが、骨切り術後の回復はパミドロネート群で遅れることが示唆されている
(Munns, et al. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. JBMR 2004;19:1779-86)

パミドロネート観察研究で、同様の報告が蓄積されてきている

骨形成不全症へのビスフォスフォネート治療に対する意見

- Do Bisphosphonates Make Children's Bone Better or Brittle? (Marini. NEJM 2003; 349: 423-426) ⇒大理石病の報告後、NEJMのPerspectiveに掲載された2003年時の状況。ビスフォスフォネートは骨代謝亢進の限局した領域への短期的な効果は明らかである。小児におけるランダム化比較試験がなく、ビスフォスフォネートの使用には注意が必要である。低用量で投与期間が長いことで有害事象が蓄積するかもしれない。骨密度は骨量重を反映しているが、骨強度を反映しておらず、骨強度を評価する方法が必要である。
- Should children with osteogenesis imperfecta be treated with bisphosphonate? (Marini. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006;2: 14-15) ⇒小児に対するランダム化比較試験報告後の2006年時の状況。脊椎でのベネフィットは、小児OI患者に対するビスフォスフォネート治療を正当化するが、筆者達は使用を2-3年に限定し、総用量を13mg/kgまでとし、脊椎の評価指標を経過観察している。
- Experience with Bisphosphonates in Osteogenesis Imperfecta (Glorieux. Pediatrics 2007;119: s163-165) ⇒第一人者の現在の意見。中等症から重症のOIに対してのパミドロネート使用はリスクよりベネフィットが上回ると考えられる。治療をいつ終了するかと軽症のOIに対する使用についてはまだ不明である

海外での臨床試験(インターネットで発見したもの)

- Zoledronic Acid in Children (1-17 Years) with Severe Osteogenesis Imperfecta (Phase II 米国9都市10病院)
 - Pamidronate to Treat Osteogenesis Imperfecta in Children (Phase III バージニアとモンリオール)
 - A multicentre, randomized, open-label, parallel, efficacy and safety study of intravenous Zoledronic Acid compared to intravenous Pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta (国際試験。詳細は不明)
- ⇒ゾレドロン酸(ゾメタ)の臨床試験はノバルティスがスポンサーだが、パミドロネート(アレディア)の臨床試験はノバルティスはスポンサーとなっていない

骨形成不全症へのビスフォスフォネートの適応についてノバルティスへメールで質問しました

- スイス本社に確認していただきたくところ、
- パミドロネート(アレディア)での適応拡大は考えていない
 - 海外でゾレドロン酸(ゾメタ)の臨床試験をしている
 - 臨床試験の結果によっては、承認されることもあるしされないこともある

ゾレドロン酸の小児への使用報告

SHORT-TERM SAFETY ASSESSMENT IN THE USE OF INTRAVENOUS ZOLEDRONIC ACID IN CHILDREN

The clinical side effects of the present new bisphosphonate zoledronic acid in children are unknown. In this study of 31 children with various bone disorders, the frequency of pyrexia, headache, hypocalcaemia, and hypophosphataemia was 85%, 74%, and 82%, respectively. No renal side effects were detected after up to 3 consecutive infusions. (J Pediatr 2001;145:701-4)

- 小児へのゾレドロン酸使用での、急性の副作用に対する報告
- 34人(平均10.5歳 2-17歳)の、骨吸収が亢進していることが証明されている人を対象にゾレドロン酸を投与
- 短期間の副反応についてまとめた報告

対象-骨形成不全症の人はいませんでした (Wolfgang, et al. JP 2004;145:701-704)

Table 1. Characteristics of the study population

| Diagnosis | Details | n | Total n |
|--|---|---|---------|
| Site-specific avascular necrosis | Slipped capital femoral epiphysis | 7 | 12 |
| | After fracture (femoral neck, tibia) | 3 | |
| | Irradiated iliac reamplant | 2 | |
| Perthes disease | | 2 | 11 |
| | Poorly healed fracture site (tibiae, femur) | 2 | |
| Nonunion of fractures (tibia, femur) | | 3 | 7 |
| | Pseudarthrosis/neurofibromatosis | 2 | |
| | Chronic epiphys | 1 | |
| Steroid-induced osteoporosis and bone pain | Juvenile chronic arthritis | 1 | 3 |
| | Gonadotropin release | 1 | |
| | Fibrous dysplasia | 1 | |
| McCune-Albright syndrome | Fibrous dysplasia | 1 | 1 |

ゾレドロネートの小児への投与量

(Wolfgang, et al. JP 2004;145:701-704)

- 小児への投与量のデータがないため、成人での malignancy-induced hypercalcemia に対する用量設定に基づき (Body, et al. JBMR 1999;14:1557-61), 0.05mg/kg を初期投与量として3ヶ月ごとの投与とした
- 低カルシウム血症の経験から、最初の投与は 0.02mg/kg または 0.025mg/kg を6週ごとに投与し、その後3ヶ月ごとの投与とした
- 50mlの生理食塩水に溶いて30分で投与した

初回投与時の副反応(1)

(Wolfgang, et al. JP 2004;145:701-704)

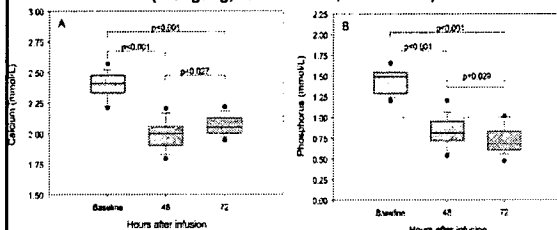
| | |
|------------|-----|
| インフルエンザ様症状 | 85% |
| 発熱 | 68% |
| 骨痛 | 44% |
| 嘔気・嘔吐 | 41% |
| 一過性の関節浮腫 | 3% |
| 副反応なし | 15% |

(10%は以前にパミドロネート投与)

- 低カルシウム症状はなかった
- 0.05mg/kg群と0.02-0.025mg/kg群での初期副反応の出現に有意な差は認めなかった

初回投与時の副反応(2)

(Wolfgang, et al. JP 2004;145:701-704)



投与後のカルシウム

74%が <2.1mmol/l

41%が <2.0mmol/l

投与後のリン

82%が <1mmol/l

53%が <0.8mmol/l

初回投与と3回目投与の比較

(Wolfgang, et al. JP 2004;145:701-704)

Table II. Longitudinal changes in total calcium and inorganic phosphorus profile (in mmol/L) and renal function between first and third infusions (n = 14)

| | First infusion (0.025 mg/kg) | Third infusion (0.05 mg/kg) | P value |
|---|---------------------------------|--------------------------------|------------|
| Preinfusion Ca | 2.42 (0.10) | 2.37 (0.08) | .182 |
| Ca at 48 h | 1.97 (0.11) | 2.13 (0.15) | .001 |
| % Ca fall | 17.77 (5.77) | 10.16 (6.50) | .013 |
| Preinfusion P | 1.50 (0.13) | 1.38 (0.27) | .319 |
| P at 48 h | 0.78 (0.18) | 1.06 (0.26) | .001 |
| % P fall | 54.59 (15.63) | 23.53 (10.63) | <.001 |
| Creatinine ($\mu\text{mol/L}$) [*] | 49.64 (10.07) | 46.79 (13.20) | .293 |
| Urea (mmol/L) [*] | 4.79 (1.25) | 5.06 (0.99) | .464 |

*Concentrations of creatinine and urea were taken before the first infusion and 2 days to 5 months after the third infusion (end of treatment).

今後の検討課題

- 骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療が許容される文献の検索
- 世界の流れを考慮すると、臨床試験を日本で行うとすれば、パミドロネートでなくゾレドロネートと考えられる
- ゾレドロネートの小児への用量の報告をさらに検索する
- ビスフォスフォネートの副反応の報告、成人での蓄積をまとめる
- ノバルティスの人と交えて話をする(あまりやる気がなさそう、さらに海外での臨床試験の報告が出ないと身動きが取れないか?)

● 気管支喘息発作治療としての 持続吸入療法 ～その有用性と問題点～

国立成育医療センター
総合診療部 臨床研究フェロー
前川貴伸
2007年7月17日

本日の内容

- 気管支喘息の病態・疫学
- 気管支喘息の治療戦略
- 持続吸入療法について
- Isoproterenol持続吸入療法
- Albuterol持続吸入療法

● 気管支喘息の病態・疫学

気管支喘息とは

- 喘息は気道の慢性炎症性疾患
- 多くの細胞や細胞成分が役割を演じる
- 慢性炎症によって軌道過敏性が亢進し、反復する喘鳴、胸部圧迫感、咳が特に夜間や早朝に起こる。(GINA 2002)
- 病理像は、気道の粘膜、筋層にわたる可逆性の狭窄性病変と、持続性炎症および気道リモデリングと称する組織変化からなる (JPGI 2005)

気道閉塞のメカニズム

喘息における気流制限に寄与する因子

- 気道壁リモデリング 線維化
- 急性気管支収縮 (平滑筋の収縮)
- 炎症による気道壁増殖
- 慢性的な粘液線維形成 (粘液高分泌および炎症性産物)
- 直接的・間接的な気道過敏性

正常 喘息による気道閉塞

©: Stockert / ProGlobe. All rights reserved.

喘息治療のStep

Controller(長期管理薬)

Reliever(発作治療薬)

慢性の炎症 発作の準備状態

普通の状態

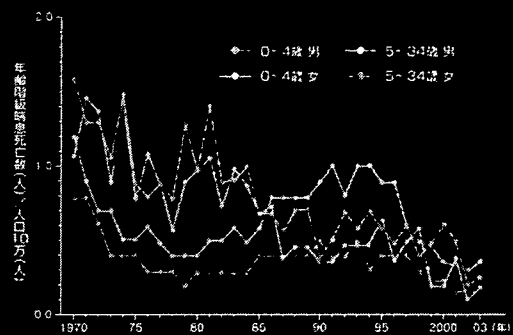
● 小児喘息は減っているか？

A. 小児喘息は、増えている

1. 小児喘息は、20年間で2倍に増加
2. 期間有症率：小学生14%、中学生9.24%
(International study of asthma and allergies in childhood: ISACC
による質問紙を用いた期間有症率調査、2005)
3. ECRHS調査で、11.3%
4. やっと国際比較ができるようになった
5. 発症年齢の低年齢化
6. 低年齢ほど男児が多い
7. 皮膚炎、鼻結膜炎合併率は、約50%

● 小児喘息死は減っているのか

喘息死亡率の推移 (0~4歳および5~34歳, 1970~2003年)



小児喘息死(1998-2004)

1. 喘息死亡率は、全年齢において順調に減少してきたが、最近2年間でやや増加の兆候あり(厚労省報告)
2004年 小児気管支喘息死 39名
2. 死亡前1年間の喘息重症度(判別できる症例)
重症27%、中等症15%、軽症15%、不明43%
3. 死亡前1ヶ月の薬物治療
 β 2刺激薬内服(40%)、 β 2刺激薬MDI(50%)
キサンチン製剤(70%)、ステロイド全身投与(16%)
吸入ステロイド(38%)
4. 既往
喘息入院(56%)、意識障害を来すほどの発作(16%)、
インプロテノール持続点滴あるいは持続吸入歴(15%)
気管内挿管を要するほどの発作(9%)
5. 要因
①予期し得ぬ急激な悪化(70%)
②適切な受診時期の遅れ(50%)
③ β 2刺激薬MDIへの過度依存(24%)

Matsui, 日小ア誌20(3),2006 喘息死委員会レポート2005

喘息死と吸入 β 2刺激薬

- 成人気管支喘息死亡例の検討
- β 2刺激薬の過度の使用が死因・誘因と考えられる症例：4.2%(1986-1991)、3.5%(2001-2004)
- 吸入ステロイド使用率：19.2%(1986-1991)、49.1%(2001-2004)
- 吸入 β 2刺激薬MDI使用率：>70%(1986-1991)、58.7%(2001-2004)

(Nakazawa, 喘息19(4),2006)

● 気管支喘息の治療戦略

気管支喘息の治療戦略

- 急性期治療
- 長期管理

気管支喘息の治療戦略

● 急性期治療

- ・より高い有効性、選択性、安全性
- ・より簡便、より高い経済的効率

軽症発作～中発作

長期作用型 β 2刺激薬、より β 2選択性の高い薬剤開発、急性期ステロイド吸入併用、ステロイド内服併用、自宅初期治療へのシフト、患者発作自己管理の向上

大発作～重積発作

より気管支拡張作用の強い薬剤、より β 2選択性の高い薬剤、より効率的な薬剤投与経路、より効率的な既存治療への追加治療

気管支喘息の世界的治療戦略

● 急性期治療

大発作～重積発作

Albuterol持続吸入療法 (Standard)

Albuterol以外の β 刺激薬:

- Levalbuterol
- *Ralston ME, Comparison of levalbuterol and racemic albuterol combined with ipratropium bromide in acute pediatric asthma: a randomized controlled trial. J Emerg Med. 2005*
- *Carl JC, Comparison of racemic albuterol and levalbuterol for treatment of acute asthma. J Pediatr. 2003*
- Isoproterenol ??
- *Hanania NA, The role of intrinsic efficacy in determining response to a beta2-agonist in acute severe asthma. Respir Med. 2007*

気管支喘息の治療戦略

● 急性期治療

大発作～重積発作

追加治療の選択:

- Aminophylline 静脈内投与
- Ipratropium (アトロVENT) 併用
Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. Chest 2003
- Magnesium吸入あるいは静脈内投与
Cochrane Library 2005, Silverman RA, Chest 2002
- 挿管人工呼吸管理 + β 2刺激薬 *Cochrane Library 2005*
- HELIOX (Helium + Oxygen) *In K, Kim, Pediatrics 2005*
- Ketamine iv + β 2刺激薬 *Joseph, Ann Emerg Med 2005*

● 持続吸入療法の歴史

Beta刺激薬の歴史

- 20世紀以前は抗コリン作用を有する植物 (Belladonna alkaloids)が経験的に知られており、呼吸困難に対して使用されていた。



Beta刺激薬の歴史

- 1900年 高峰譲吉によるAdrenalinの精製
- 1903年 BullowaとKaplanによる気管支喘息患者へのAdrenalin皮下注射が報告
- 1941年 Isoproterenolが最初の β 受容体刺激薬として開発された。
- 1950年代 IsoproterenolのMDIが治療として使用されるようになる。
- 1967年 Landsらが β 受容体が心刺激作用を有する β_1 受容体と気道拡張作用を有する β_2 受容体に分類されることを報告 (Nature, 214, 1967)。以後 β_2 受容体選択性薬剤の開発が進む。

Beta刺激薬の歴史

- 1972年 Woodらが気管支喘息重積発作に対するIsoproterenolの経静脈的投与の有用性を報告。
- 同時期、Albuterolが治療として用いられるようになる。1970-1980年にかけては両者の使用報告が散見。

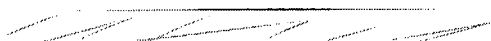
Beta刺激薬の歴史

- 1960年～1970年にかけて、喘息死の増加が社会問題となり、高容量Isoproterenol MDIと喘息死の関連が指摘される。
Inman, SpeizerらによるEnglandでの喘息死の疫学調査 (BMJ, 1, 1968)
- また、Isoproterenol持続静脈内投与での致死的不整脈、死亡例の報告が相次ぐ。
Maguire, J Allergy Clin Immunol. 78, 1986 他
- これをきっかけにIsoproterenolは治療薬として衰退、代わって β_2 受容体選択性の高い薬剤開発がすすむことになる。

つまり

- 歴史的経緯からして、Isoproterenolを治療として用いるのはNonsenseであると考えられている。
- ただし、Isoproterenol吸入と喘息死の関連はコントロールの問題であり、急性期の治療に対する有用性を否定するものではない。
- また持続吸入療法としての使用はされていない。

● 持続吸入療法の実際



気管支喘息発作治療ガイドライン

- NAEPP (US guideline)2002
- GINA (global initiative for asthma) 2005
- BTS (British guideline)
- JPGL (Japanese guideline) 2005



National Asthma Education and Prevention Program: NAEPP

- EPR(Expert Panel Report)3を反映させて2007年に全面改訂予定。
- SABA持続吸入の適応:
 - Severe Attackの場合の初期治療
 - 初期治療で改善なしor悪化する場合の継続治療
 - 初期治療最大4時間に対するPoor Responder
- 20分毎の反復吸入と同格。
- 初期治療・追加治療においてIpratropium(アトロベント)が推奨されている。

GINA 2005

- 重症気管支喘息発作に対する β 2刺激薬の間欠吸入と持続吸入との優劣は、議論の余地がある(conflicting)。
- 持続静脈内投与の有用性を支持する根拠はない。

British Guideline on the Management of Asthma



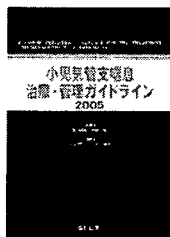
Evidence level 1+

- 喘息急性発作に対する β 2刺激薬持続吸入は、少なくとも間欠吸入と同等の効果が認められる。また、重症あるいは初期治療不応例などの末梢気道閉塞が強い症例に対してはより効果がある。
- しかし、ほとんどの急性発作は β 2刺激薬間欠吸入にしっかり反応してくれる。



JPGL2005

- イソプロテレノール持続吸入療法を採択している。
- 経験的に使用され、経験的に容量設定がなされてきたが、経験的に有用であると考えられている。



ここまででわかること

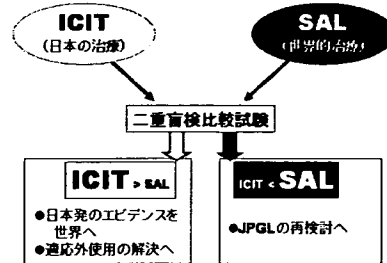
- イソプロテレノール持続吸入は経験的治療であるが、経験的に安全で有用である。
- ケースシリーズは十分な蓄積があるが、後ろ向き検討に限られる。
- ベネトリン持続吸入は世界標準治療であるが、イソプロテレノール持続吸入を続けてきたため、日本での症例蓄積は非常に限定的である。

厚生労働省科学研究費補助金
研究事業

● 小児気管支喘息重症発作に対する
イソプロテレンール持続吸入療法の
検討: サルブタモール持続吸入を対
照とした多施設共同盲検ランダム化
比較試験

目標

(研究課題番号19110101)



研究計画立案のためにやるべきこと **Albuterol**

- Background Research
- 主要評価項目の選定
- 安全性評価の方法の検討
- それぞれの治療の実施可能性の検討

Background Research

- 薬剤特性、薬物動態
- 治療薬用量設定
- それぞれの治療の有用性
- それぞれの治療の有害事象

効果発現時間および持続時間

イソプロテレンール
(Isoproterenol)

作用発現時間:
吸入開始後速やかに現れる
アスブール®液 IF

持続時間: 吸入後約2時間
Martindale 34th edition Pharmaceutical Press

半減期: $t_{1/2\alpha}$ 2.5-5分 (小児への肺内投与時)
 $t_{1/2\beta}$ 3-7時間 (小児への肺内投与時)
標準化各物投与後の血清中濃度を測定
(MICROMEDEX Healthcare Series 10)
(Kobayashi et al Clin Pharmacol 1974 16:785)

サルブタモール
(Salbutamol)

作用発現時間:
吸入後5-10分
ベネトリン®吸入液 添付文書「臨床成績」

持続時間: 吸入後1-4時間
ベネトリン®吸入液 添付文書「臨床成績」

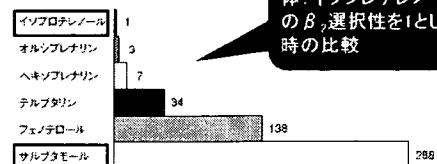
半減期: $t_{1/2}$ 4.6-5時間
Vendor's Product Information (MICROMEDEX Healthcare Series 10)

薬理的データ
 β_2 受容体選択性

in vitro 試験

β_1 受容体: 摘出心房筋刺激作用

β_2 受容体: 摘出気管筋弛緩作用



ベネトリン®吸入液 IF「有効薬理に関する項目」

Isoproterenol

- β 作用を有するが、 α 作用(末梢血管収縮)をもたないため、末梢血管は拡張し、各組織循環は増大する。
- L体の血管系に対する作用はdL体の2倍。

Isoproterenolの体内動態

持続静脈内投与ですが..

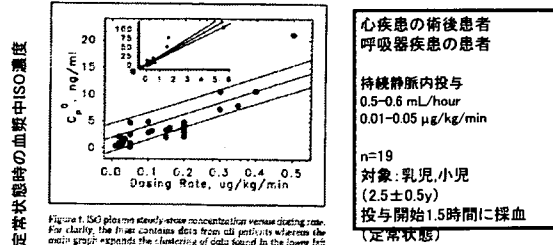


Figure 1. ISO plasma steady-state concentration versus dosing rate. For clarity, the inset contains data from all patients whereas the main graph expands the dosing rate of data found in the lower left portion of the inset. There is a linear relationship between steady-state plasma concentration and dosing rate with $P < 0.0001$ and $r = 0.95$. The slope is equal to 22.0 whereas the y-intercept is not significantly different from 0 ($P < 0.54$). The dashed lines represent the 95% confidence intervals of the linear regression.

Reyes, et al. J Clin Pharmacol 1993; 33: 29

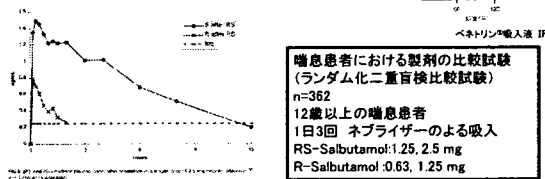
心疾患の術後患者
呼吸器疾患の患者

持続静脈内投与
0.5-0.6 mL/hour
0.01-0.05 $\mu\text{g/kg/min}$

n=19
対象: 乳児, 小児
(2.5 \pm 0.5y)

投与開始1.5時間に採血
(定常状態)

Albuterolの体内動態(1)



喘息患者における製剤の比較試験
(ランダム化二重盲検比較試験)
n=362
12歳以上の喘息患者
1日3回 ネブライザーによる吸入
RS-Salbutamol: 1.25, 2.5 mg
R-Salbutamol: 0.63, 1.25 mg

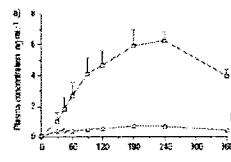
| | LEV 0.31 (n = 67) | | LEV 0.63 (n = 67) | | RAC 1.25 (n = 67) | | RAC 2.5 (n = 67) | |
|---------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | (R)-albuterol | (S)-albuterol | (R)-albuterol | (S)-albuterol | (R)-albuterol | (S)-albuterol | (R)-albuterol | (S)-albuterol |
| C _{1h} (ng/mL) | 2.01 (1.61) | 2.67 (1.67) | 2.69 (1.71) | 4.74 (2.21) | 2.91 (1.63) | 4.21 (1.73) | 6.21 (1.73) | 7.91 (1.58) |
| T _{1/2} (hr) | 6.45 (1.46) | 6.46 (1.18) | 6.92 (1.51) | 6.83 (1.61) | 6.33 (1.66) | 6.33 (1.66) | 7.91 (1.58) | 7.91 (1.58) |
| AUC _{0-12h}} (ng·h/mL) | 1.35 (0.25) | 2.55 (0.75) | 1.65 (1.53) | 16.5 (5.06) | 5.02 (1.19) | 23.0 (11.2) | 23.0 (11.2) | 23.0 (11.2) |
| C _{max} (ng/mL) | 0.303 (0.106) | 0.571 (0.171) | 0.553 (0.205) | 1.26 (0.734) | 1.06 (0.47) | 1.06 (0.47) | 2.30 (1.12) | 2.30 (1.12) |

Data represented are mean (SD).
C_{1h}: 1-hour plasma concentration; T_{1/2}: apparent terminal elimination half-life; AUC_{0-12h}: area under the curve; C_{max}: maximum plasma concentration.

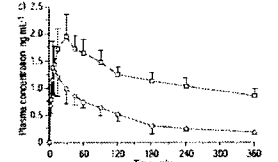
Nelson, et al. J ALLERGY IMMUNOL 1998; 102: 943

Albuterolの体内動態(2)

健康成人に4mgを経口投与した際の血漿中濃度

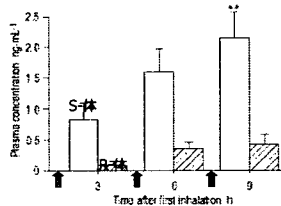


健康成人に0.8mgを吸入した際の血漿中濃度



Schmekel, et al. Eur Respir J 1999; 13: 1230

Albuterolの体内動態(3)

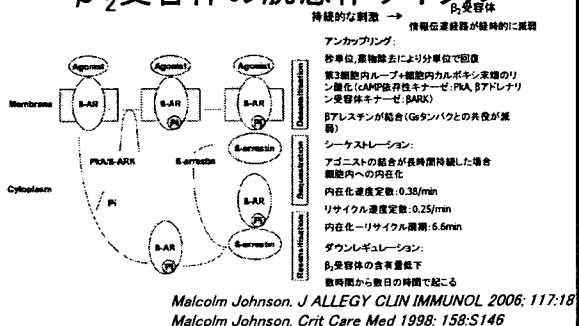


蓄積性
被験者: 6名(全て女性)
吸入量: 0.8 mg x 3
スケジュール: 3時間おきに3回吸入
採血: 吸入前と次回吸入直前

Fig. 5. S and R albuterol plasma concentrations after three repeated inhalations of 0.8 mg of Albuterol in 6 healthy volunteers every 3 h. Data are presented as mean (SD). C_{1h}: 1-hour plasma concentration; T_{1/2}: apparent terminal elimination half-life; AUC_{0-12h}: area under the curve; C_{max}: maximum plasma concentration.

Schmekel, et al. Eur Respir J 1999; 13: 1230

β_2 受容体の脱感作サイクル



健常成人における血漿中albuterol濃度と心拍数の関係

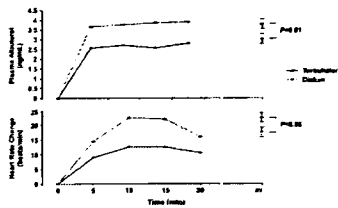


FIG. 6. Comparison of systemic effects with 2.5% racemic albuterol levels were measured at 0, 10, 15 and 20 minutes after the attainment of steady state of 1.25 mg albuterol four to six times with the use of the 100 inhaler or Salbutamol Inhaler. Significant differences were seen between the 2 patients with the Liberator inhaler. * indicates a significant difference between the 2 patients with the Liberator inhaler. * indicates a significant difference between the 2 patients with the Liberator inhaler. * indicates a significant difference between the 2 patients with the Liberator inhaler. * indicates a significant difference between the 2 patients with the Liberator inhaler.

Lipworth, et al. Eur J Clin Pharmacol 1997;53:45-9

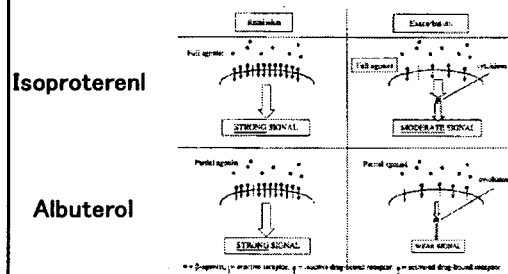
イソプロテレノール持続吸入 ～有用性～

- 方法: 17ケースシリーズ (後方視的検討に限られる)
- 対象: 症例数は11例～271例(小幡、国立小児病院)。のべ900例以上。多くは間欠ベネトリン吸入不応例。ステロイド投与、アミノフィリン投与にばらつきあり。
- 評価項目: ほぼ前例Woodの喘息臨床スコアを評価している。他にバイタルサイン、血液ガス、臨床的改善(起坐呼吸、入眠可能など)など。PIスコアの導入は国内ではなし。

イソプロテレノール持続吸入 ～有用性～

- 薬剤: アスプール、プロタノールL
- 用量(Isoproterenol換算): 2ケースシリーズで大量アスプール療法(約0.1mg/kg/h)。その他多くは0.01-0.04mg/kg/h。用量毎に層別比較している研究があるが、後方視的。
- 平均治療時間18.5～60時間、最長380時間。
- 評価: 治療無効としたNegative Studyなし。

Full Agonist



Hanania, Resp Med, 2007

イソプロテレノール持続吸入 ～有害事象～

- 2つの大量アスプール療法でのケースシリーズで吐き気が30%に報告されており、明らかに頻度が高い。
- 重大なものとして、心筋梗塞1例(時期不明、Takamasu,1998)、Burgada症候群様心電図異常1例(Hamamichi,2001)、心筋障害・うつ血性心不全(開始後48時間,Miyoshi,1999)、頻拍性不整脈(Nonomura,1993)など症例報告がなされている。
- 薬剤血中濃度に関する考察はない。

イソプロテレノール持続吸入 ～有害事象～

- 徐脈の報告が認められる。
- 1例(開始3日目、BNP上昇、Nakamura,アレルギー2007)、4例/37持続吸入および3例/43非持続吸入で徐脈(Itazawa,日小ア誌2006)、5例/11例で徐脈(Ann,日小誌,2006)など報告が増えている。
- 徐脈にいたる機序は?不明
- Isoprenarineは心臓の刺激伝導系に作用して心拍数を増加する。その作用部位は上位中枢にあり、洞機能を亢進し、房室伝導を促進する作用が強い。また、Full agonistは受容体のDown Regulationを引き起こしやすい。

イソプロテレノール持続吸入

～検討課題～

- 安全性の理論的根拠を示せるのか？
- 薬物動態では分布相での半減期はごく短時間(2.5-5分)であるが、消失相での半減期は3-7時間(Kadar et al, 1974)である。蓄積効果を無視できるのかどうか疑問が残る。
- Hananiaや上川らは急性期にDown regulationを起した状態で気管支拡張に必要な β_2 受容体の十分なシグナリングを行うために固有活性(Intrinsic efficacy)の強いFull agonistが有用であるとしているが、副反応の検討はなされていない。

Albuterol持続吸入

～有用性～

- 方法:サルブタモール間欠吸入を対照とした3つの比較試験あり。(Moler 1988, Papo 1993, Khine 1996) 全年齢での持続吸入療法を評価したメタ解析として、2003年にCochraneのレビューあり。
- 対象:中等症以上の気管支喘息発作(WCS>5;Papo, PI>8;Khine)
- 介入:Albuterol持続吸入0.3 mg/kg/h vs 間欠
- 評価項目:2時間での臨床スコアの改善を主要評価項目としている。スコアはそれぞれ適格基準として用いたスコアリングを使用。

Albuterol持続吸入

～安全性～

- サルブタモール持続吸入は国内では系統的な報告はすくない。その中での副反応報告はない。
- 前方視的な観察研究が2編、1993年Robertらが19例、1996年Vickiらが17例に対する持続吸入療法の副反応の観察報告を行っている。特にRobertの報告では用量が軒並み3mg/kg/h以上と非常に高容量での持続吸入時の副反応の検討となっているが、CK上昇、K低下以外、重篤な不整脈はなかったと結論。
- 他に重篤な有害事象報告がみあたらない。

Albuterol持続吸入

～安全性～

- 薬理的な検討では、間欠反復吸入でのAlbuterolの血中濃度と副反応の相関をみた研究がある。Albuterol血中濃度19.8-24.0ng/mlの範囲内では明らかな副反応との相関は認められなかった。
- 蓄積効果についてはAlbuterol持続吸入での血中濃度上昇(Lin, Chest 1993)の報告を認めるが、臨床的な有害事象との相関は示されていない。

Albuterol持続吸入

～安全性～

- 現時点ではAlbuterolの持続吸入の安全性、特に蓄積性についての根拠は少ないと考えられる。
- 多くのAlbuterol持続吸入を1アームとする臨床研究は2~3時間を治療評価時間としており、その意味でも長期治療に関する安全性についての根拠は乏しいといえる。

研究計画立案のためにやるべきこと

- Background Research
- 主要評価項目の選定
- 安全性評価の方法の検討
- それぞれの治療の実施可能性の検討

現在、分担研究者の先生とともに
これらを検討中

● 現在進行中・・・

考察

～治療に関する問題点～

- 薬剤特性、薬物動態
インプロも蓄積性が問題になるかもしれない。Albuterolは長期使用の安全性が問題である。この点での評価を行うためにはシミュレーション設定では少しつらいところがある。
- 治療薬用量設定
設定根拠はいずれも明確ではないので、過去の経験に基づいた用量設定での評価が妥当であろう。

考察

～評価項目の選定～

- 有効性評価項目
- 気管支喘息の“臨床的改善”を表現するよい代替エンドポイントがない。過去の気管支喘息発作の臨床研究を振り返ると、ピークフローの実施可能性が低い年齢では、ほぼ全例臨床的スコアリングを代替エンドポイントとして用いている。
- 比較可能性を考えると、スコアリングについての候補はPISコアとmodified CAS(Clinical Asthma Score)であろう。これらはどちらもスコアリングが可能となるような観察が必要となる。

考察

～今後の展望～

- 歴史的経緯からして、イソプロテノール持続吸入の安全性評価について示すことが大切である。
- また、目的をもった前向き研究を実施するためにもよい目標(主要評価項目)を吟味して診療にあたる必要がある。このスタンスは他の臨床研究にも通じると考える。
- もちろん、同時進行で急性期治療として使用する薬剤も変化しつつある。AlbuterolのR体(Levalbuterol)の使用報告も一例である。喘息治療もUpdateしてゆく必要がある。

まとめ

- 双方の持続吸入療法が臨床現場で治療として確立するまでの経緯を知ることができた。
- それぞれの治療の有用性が異なる方法で示されてきた。
- 安全性については双方に解決されるべき問題点があることが明らかとなった。

まとめ

- 米国ガイドライン(NAEP)の改訂が近いが、EPR3に基づく改訂が予想されたベネトリン持続吸入の位置づけに大きな違いはなく、国内の気管支喘息治療に外挿できる印象を受けた。
- 各施設にアンケートを配布し、薬剤部、病棟業務体制を確認中である。秋の喘息シーズンに向け、双方の治療が実施できる体制を確認、整備することが急務である。

リツキシマブのネフローゼ症候群への応用

2007年7月24日 勉強会

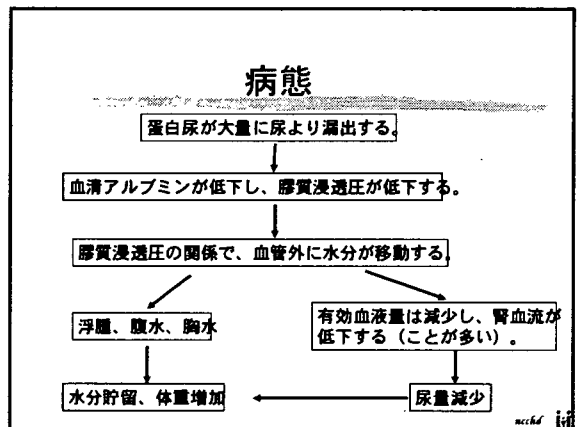
ネフローゼ症候群

- 肝での蛋白合成能を上回るほどの多量の蛋白が尿中に失われる結果低蛋白血症、浮腫が出現する疾患。
- 診断基準としては*ISKDCでは血清アルブミンが2.5g/dl以下で尿蛋白が夜間12時間尿について40mg/hr/m²以上が3日間持続すること。

*小児腎臓病国際共同研究班

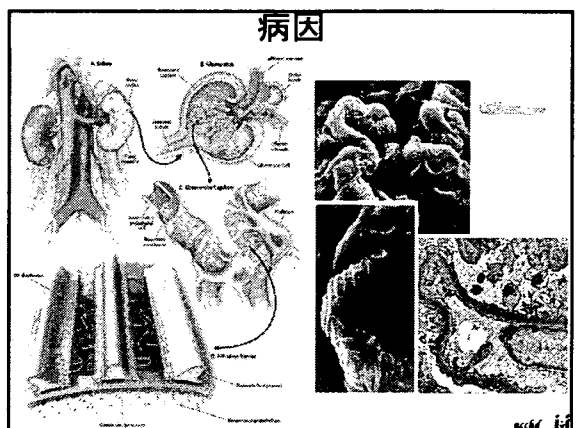
疫学

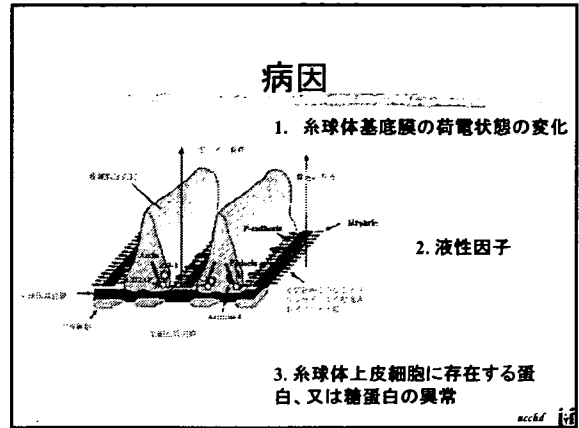
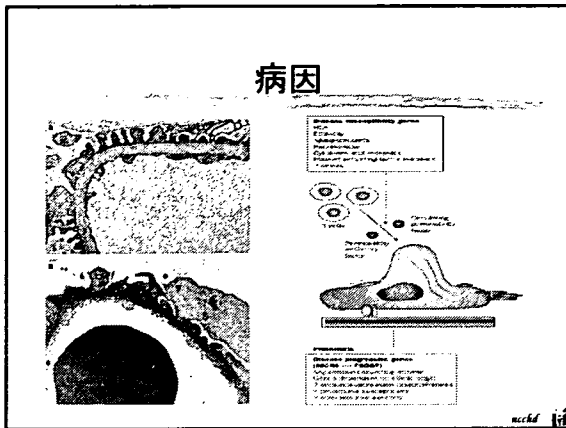
- 発症率
 - 年間2-5人/10万人
 - 日本では1300人/年
- 発症年齢
 - 好発年齢 2-7歳
 - 学童期も少なくない
- 男女比
 - 男:女=2:1



症状

- 浮腫
- 循環血漿量低下
- 乏尿
- 急性腎不全
- 血栓症
- 易感染性





治療

- 初発時(国際法)
 - PSL...60mg/m² 4週間 連日
 - 40mg/m² 4週間 隔日
- 再発時(難治性腎疾患研究会・厚生労働省班研究)
 - PSL...60mg/m² 蛋白尿消失後3日間連日
 - 60mg/m² 2週間 隔日
 - 40mg/m² 2週間 隔日
 - 30mg/m² 2週間 隔日

経過

ネフローゼ症候群
↓
ステロイド治療

ステロイド感受性(80~90%) ステロイド抵抗性(10~20%)

- 1/3 治療
- 1/3 非頻回再発
- 1/3 頻回再発

頻回再発... 発症後半年で2回の再発、もしくは任意の1年間に4回の再発

ステロイド依存性ネフローゼに対する治療

ステロイド依存性...ステロイド減量中又は中止後
2週間以内の再発が2回続くこと

- シクロfosファミド...無精子症
- シクロスポリン.....腎毒性
- ミゾリピン.....有効性に疑問

⇒ ステロイドの副作用が問題

ステロイドの副作用

- ・ 高血圧
- ・ 骨粗しょう症
- ・ 眼病変(白内障・緑内障)
- ・ 肥満
- ・ 成長障害
- ・ 糖尿病
- ・ 消化管潰瘍
- ・ 感染症
- ・ ステロイド離脱症候群

ステロイド抵抗性に対する治療

プレドニン 2mg/kg又は60mg/m² 連日4週間投与で寛解しないもの。
小児ネフローゼの約1~2割を占める。

前述の免疫抑制剤に加えて……

- ステロイドパルス
- 血漿交換
- LDLアフェレーシス



➡ 治療に反応しない場合腎不全へ
10年で約半数、15年で2/3が末期腎不全に陥る。

リツキサンとは

- 生物学的製剤(ヒト・マウスキメラ抗体)
- 抗CD20モノクローナル抗体
- B細胞性リンパ球を特異的に抑制
- B細胞性リンパ腫で承認
- 海外ではRAでも承認されている。
- 現在国内・海外でSLEに対する臨床試験が行われている。

リツキサンが有効であると思われる理由

- 免疫異常の関与
 - 1) CD25(IL-2受容体)陽性、CD69(活性化マーカー)陽性のT細胞の増加
 - 2) T細胞の抑制力が増加
 - 3) リンパ球由来の血管透過性因子が増加し、IL-10やIL-13が上昇
 - 4) 血清IgG、IgAが低下しIgMが増加する。

リツキサンが有効であると思われる理由

- 臨床的にも…
 - 1) 小児のネフローゼ症候群では30~60%にアトピー性皮膚炎を合併する。
 - 2) 麻疹感染により長期の寛解が得られる患者がいる。

TNFによって肝細胞やメサンギウム細胞から産生されるプロテアーゼ活性の亢進したヘモペキシンの血中濃度がMCNS再発時に増加。ヘモペキシンは糸球体基底膜の陰イオンサイトを減らしポドサイトの退縮をもたらす。

リツキサン-ネフローゼでの報告

| 文献(年) | 組織 | 年齢 | 前治療 | 投与回数 | 効果 |
|--|-------------|-------|--|----------------------------|-------------|
| Pediatr Nephrol (2004) Benz et al | SDNS (FSGS) | 16 | CPM2course, CyA, FK506 | 375mg/m ² × 4/週 | 12ヶ月寛解維持 |
| Pediatr Nephrol (2006) Gilbert RD et al | SDNS(MC) | 15 | LEVA, CPM, CyA, chlorambucil, FK, vincristine, α-globulin, AZP, sirolimus. | 375mg/m ² × 4/週 | 9ヶ月間寛解維持 |
| *European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) | | | | | |
| *ESPN(2006) Kemper et al | SDNS | 12~15 | CyA, CPM | 375mg/m ² × 4/週 | 7~13ヶ月間寛解維持 |
| *ESPN(2006) Dallochio et al | SDNS | 7 | CPM, CyA, FK, MMF | 375mg/m ² × 3/週 | |
| Am J Kidney Dis (2007) Francois H et al | SDNS | 23 | FK, MMF | 375mg/m ² × 2/週 | 9ヶ月間寛解維持 |
| Pediatr Nephrol (2007) Smith et al | SDNS (MCNS) | 14 | CPM, Leva, CyA, Chlorambucil, MMF, FK | 375mg/m ² × 1 | 10ヶ月寛解維持 |

リツキサン国内での使用状況

● リツキサンの承認状況

<国内>

- 2001年 悪性リンパ腫(B細胞)に対し承認された。
リツキサン375 mg/m²/回 静注 1週間間隔で4回
- 2004年 悪性リンパ腫で、リツキサン375 mg/m²/回 静注 1週間間隔で8回まで承認された。

<海外>

- アメリカとEUではRAに対し承認されている。
リツキサン1000 mg 静注 2週間間隔で2回