

使用が行われてきた。この現状に基づきミダゾラムを中心としたガイドライン（案）が作成され、臨床現場では使用されてきた³⁾。そこで、これらの保険適応のない薬の使用に関し、どうすべきかを課題としてここ数年間活動した。この中で静注用のフェノバルビタールが医師主導治験により承認され、さらにホスフェニトインも2012年に発売された。前者に関しては我が国でのエビデンスを確立すべく現在共同研究を行っており、今後これら2剤をガイドラインのなかで、どのように位置づけていくのか問題になる。ミダゾラムについても2010年秋に治験が開始された。将来的に静注用ロラゼパムの治験も企画されている。これらの変化の中で、小児のてんかん重積状態、けいれん重積状態の治療ガイドラインの整備が必要になってくると考えられる。

てんかんの治療に関しては、近年新規抗てんかん薬が次々導入され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」によりドラッグラグ解消の動きが促進されている。この動きの中で、オーファンドラッグとして、Dravet症候群に対するスチリペントールが承認申請され、同じくオーファンドラッグとして、Lennox-Gastaut症候群に対するルフィナミドの治験も順調に進捗していることは明るい話題である。今後點頭てんかんにピガバトリンが使用可能になれば我が国の小児の代表的な難治てんかん治療は欧米にかなり近づくことになる。しかし、現在の仕組みでは欧米で承認されているが我が国では未承認の薬を速やかに導入するというスタンスで進んでいる。これではいつまでも欧米の後を追うことになるため、今後は新薬の開発の早い時期から国際共同治験などに積極的に参加する方向性が必要である。また、新薬だけでなく費用と有効性のバランスを考慮して、有効性が高く比較的安価な従来の抗てんかん薬を適切に使用していくこと（資料4）、またケトン食療法や小児への適応症も含めて承認された迷走神経刺激療法などの治療にも薬事委員会として関与する必要がある。

AD/HDの治療薬に関しては、メチルフェニデートの徐放剤であるコンサータ錠とアトモキセチン塩酸塩を中心にAD/HDの薬物療法をどのように行うべきか検討してきた。また小児期から治療をはじめ18歳に達した患者の処方継続に関する活動を行った結果、両剤とも18歳以上の処方継続が認められた。海外ではこれら2剤以外にAD/HDに対する治療薬が承認されているが、我が国ではそれらの薬をどう考えるかなど、AD/HD治療については、従来から共同して推進してきた日本小児精神神経学会、日本小児心身医学会との連携を密に活動していく必要がある。本報告書のそれぞれの学会からの報告も参照されたい。

E. 結論

最近小児神経疾患に対するいくつかの新たな薬の承認がえられ、現在申請中、治験中、治験開始予定の薬もある。今後これらの薬の使用ガイドライン、さらにこれらの薬を含めた対象疾患の治療ガイドラインの作成に向けて努力する必要がある。

F. 参考論文

1. 山本仁, 林雅晴. エダラボン小児使用例に関する全国調査. 脳と発達 2008; 40: 333-336.
2. 鳥山哲志, 景山元嗣, 木村史典, 山田輝昭, 石橋昭. エダラボン（ラジカット注30mg）の小児脳梗塞に対する市販後調査結果. 小児科臨床 2008; 61: 155-164.
3. 大澤真木子. 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(H14-小児-004) 厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業 平成16年度総括・分担研究報告書 2005年3月
4. Hayashi K, Osawa M, Aihara M et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 366-372.
5. 皆川公夫, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態に対するmidazolam持続点滴療法の有用性.

脳と発達 1998; 30: 290-294.

6. 皆川公夫. 小児のけいれん重積状態治療における midazolam の有用性. てんかん研究 2005; 23: 2-13.
7. 大塚頌子. 日本における vigabatrin の使用実態調査. 脳と発達 2011; 43: 61-64.
8. 日本てんかん学会薬事委員会報告 (委員長: 大澤真木子). Vigabatrin の使用実態調査. てんかん研究 2011; 28: 526-528.
9. てんかん治療ガイドライン 2010 監修 日本神経学会 編集 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会 医学書院, 東京, 2010.
10. 宮島祐、田中英高、林北見 編著. 小児科医のための注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断治療ガイドライン. 中央法規, 2007.
11. Hattori H, Yamano T, Hayashi K et al. Effectiveness of lidocaine infusion for status epilepticus in childhood: a retrospective multi-institutional study in Japan. Brain Dev 2008; 30: 504-512.

G. 研究発表

第 53 回日本小児神経学会総会 イブニングセミナー2(薬事委員会) 脳性麻痺のボツリヌス治療—問題症例検討会— (座長: 根津敦夫、足立昌夫)
2011 年 5 月 27 日

1. 根津敦夫. 小児脳性麻痺の上肢痙縮治療
2. 足立昌夫. 小児の軽症下肢痙縮に対するボトックス投与—幼少例に対する早期投与と併用リハビリテーションについての考察—
3. 吉田菜穂子, 廣田陽代, 岩見美香, 小嶋保二. 重症心身障害および脳性麻痺における頸部・上肢帯・上肢へのボツリヌス治療の有用性

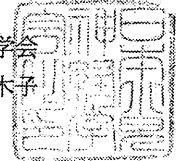
平成 23 年 10 月 17 日

ファイザー株式会社
代表取締役社長
梅田 一郎 殿

一般社団法人日本てんかん学
理 事 長 兼 子



一般社団法人日本小児神経学会
理 事 長 大澤 真木子



要 望 書

(ホストイン®静脈 750mg の早期製造再開について)

貴社におかれましては、日頃治療薬の提供を通して医療に貢献していること大変感謝申し上げます。

貴社創製の抗てんかん薬であるホスフェニトイン注射剤は、フェニトイン注射剤が持つ安全性の欠点を補う優れた医薬品として、当学会では、医療上の必要性から国内でも早く使用できるよう第9回未承認薬使用問題検討会議に取り上げてもらい、また、開発後は厚生労働大臣に対し、日本における早期承認の要望書を出してきました。お陰さまで本年7月1日に承認され、我々としましても、国内で本剤が使用できることになると大変期待しておりました。

ところが最近になり、貴社（米国）よりライセンスを受け国内で本剤の開発を行ってきましたノーベルファーマ社より、本剤の供給元である貴社（米国）の製造委託先における製造トラブルにより供給が遅れ、国内での安定供給が困難なため薬価基準収載を延期したとの報告を受けました。

我々としましては、この優れた医薬品である本剤が1日でも早く医療の現場に提供できるよう、願っており、本剤の製造が早急に再開でき、国内での安定供給ができるよう格段のご高配をして頂きますよう、心からお願いする次第です。

今後も優れた医薬品をご提供して頂けるよう、貴社の益々のご発展を願っております。

以上

2011. 10. 14



東京都渋谷区代々木3丁目22番7号
新宿文化クイントビル
電話 03(5309)7800
ファクシ 03(5309)9893

ファイザー株式会社

平成23年10月13日

一般社団法人 日本小児神経学会
理事長 大澤 真木子 先生

フォスフェニトイン製造供給に関するご要望書について

謹啓 仲秋の候 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は弊社製品につき格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

10月3日付け貴学会と日本てんかん学会様の連名で賜りましたご要望書におけます標記につきご報告申し上げます。

フォスフェニトインの供給問題につきましては、昨月来ノーベルファーマ様よりファイザー日本法人である弊社にも御連絡いただいております。本件におきましては同剤の製造販売承認取得者であり、また販売元であるノーベルファーマ様はもとより、学会様、臨床医の皆様、患者様、厚生労働省様にも多大なご迷惑が及んでいると理解しており、大変遺憾に感じております。当該製品の製造・供給契約につきましてはPfizer CentreSource(カラマズー、ミシガン州 米国)とノーベルファーマ様を契約当事者として締結されておりますため、製造・供給体制に関しまして弊社が直接調整することが困難な現状がございますが、すでにノーベルファーマ様とPfizer CentreSource 間で原因の究明と安定供給に対する具体案について繰り返し会議、討議が進んでいると聞き及んでおります。日本法人としては微力ではございますが、Pfizer CentreSource に対して日本における医療ニーズを伝えることにより本件の収束に向けて尽力していく所存でございます。

何卒ご理解賜ります様お願い申し上げます。

謹白

ファイザー株式会社
代表取締役社長

梅田 一郎

平成24年1月19日

厚生労働大臣 小宮山洋子 殿
厚生労働省医薬食品局 木倉敬之 局長 殿
厚生労働省医薬食品局審査管理課 赤川治郎 課長 殿

日本小児神経学会 理事長 大澤真木子
日本てんかん学会 理事長 兼子 直

要望書

Dravet 症候群の治療薬スチリペントールの早期承認について

厚生労働省におかれましては、常々薬事行政に関し一方ならぬご尽力をいただき、誠にありがとうございます。このたびはDravet (ドラベ) 症候群に対するスチリペントールの早期承認に関し、お願い申し上げます。

Dravet症候群は乳児重症ミオクロニーてんかんとも呼ばれますが、乳児期に発症する代表的な難治てんかんであり、発熱などの体温上昇に伴い、てんかん重積状態を頻発します。幼児期にはそれに加えてミオクロニー発作も出現します。幼児期早期までは発達は正常ですが、その後しだいに発達が退行し、最終的にはほとんどの患者で重度の知的障害を呈します。成人期に至っても、大多数の患者においては、我が国で使用可能な抗てんかん薬では、けいれん発作が抑制されない重篤な疾患です。2007年に欧州でDravet症候群の特効薬として、スチリペントールが承認され、同年我が国の未承認薬使用問題検討会議で、速やかに我が国への導入が必要な薬と見なされました。その後2010年にオーファンドラッグとして、我が国の治験が開始されました。特殊な難治てんかんですので、治験のエントリー条件に合う患者数は限られておりましたが、この薬に対する臨床現場の大きな期待を背景に、治験は順調に進捗し、2011年12月末に承認申請を行うことが出来たとの情報を得ました。Dravet症候群は知能予後、発作予後共に不良な難治てんかんですが、経過中、突然死や脳症を発症する患者が少なからず存在し、そのときにけいれん発作を伴うことも多く認められます。このことから、Dravet症候群においては、出来るだけ早期に発作、特に長時間続くけいれん発作を抑制することが重要だと考えられます。スチリペントールは欧州では特にけいれん発作に著効し、けいれんの持続時間を有意に短縮することが知られています。そこでスチリペントールをなるべく早期に開始することが、Dravet症候群の患者の予後を改善するために重要だと考えられます。我が国のDravet症候群の患者は、発作が完全に抑制されない状態で、特効薬であるスチリペントールの承認を待ちわびております。これらの患者の診療に日夜奮闘する臨床現場も、早期承認を目指して困難な治験に取り組んで参りました。

何卒一日も早くこの薬を承認いただきますように、心からお願い申し上げます。

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科学事業：伊藤班

日本小児精神神経学会・日本小児心身医学会・日本小児神経学会 3 学会合同研究

メラトニンならびにラメルテオン小児使用例に関する全国調査

皆様、小児神経疾患の診療にご多忙な毎日をお過ごしのことと存じます。

ところで、メラトニンは、体のリズム、特に睡眠のリズムをコントロールすると考えられており、睡眠相後退、視覚障害や Rett 症候群、注意欠陥多動性障害、広汎性発達障害をもつ小児の睡眠潜時の短縮に有効との報告がなされています。また、現在までに重篤な副作用の報告はありません。米国では、一般のドラッグストアで時差ぼけ等のサプリメントとして市販されていますが、日本ではいくつかの医療施設において倫理委員会の承認、患者または家族の承諾を得た上で試薬が使用されています。

一方、メラトニン受容体作動薬のラメルテオン（商品名ロゼレム）は、メラトニン受容体に睡眠覚醒リズムを調節する機能があることから、従来の睡眠薬がもたらす鎮静による睡眠と異なり、夜間の生理的睡眠を誘発させる睡眠導入剤として、2010 年 7 月本邦で上市されました。保険適応が承認された効能・効果は 20 歳以上の成人の不眠症における入眠困難の改善ですが、メラトニンが薬品として承認されていないことから、同薬の小児睡眠障害への適応拡大が望まれます。

こうした経緯を踏まえ、日本小児神経学会薬事委員会の協力を得て、小児メラトニン・コンソーシアムが設立され、従来から継続しております 3 学会合同研究の一環として、日本小児神経学会評議員の先生方を対象に、「メラトニンならびにラメルテオン小児使用例に関する全国調査」を行うことになりました。

つきましてはご回答を、2012 年 1 月末日までに福水（下記連絡先）宛のメールに添付下さいますようお願い申し上げます。ご多忙かと存じますが、メラトニン作動薬を小児疾患での治療の選択肢に加えるため、何卒ご協力下さいます様、お願い申し上げます。

Q 1) 小児神経疾患(キャリーオーバー例・成人例も含めて)患者においてメラトニンならびにラメルテオン(ロゼレム) 使用の経験がおありですか？

メラトニン

はい

いいえ

ラメルテオン (ロゼレム)

はい

いいえ

Q 2) メラトニンを使用されている方にお聞きします。メラトニンはどのような形で使用していますか？下記の選択肢より選んで下さい。

a) サプリメント 1. 患者が個人輸入

2. 医師が個人輸入

b) 試薬

c) 両方

Q 3) メラトニン使用にあたっての倫理的配慮に関して、a)~c)、d)~f)から一つずつ選び、さらにそれがサプリメントか試薬であるかをお選びください。

サプリ 試薬

a) 家族あるいは患者本人から文書による承諾を得た。 () ()

b) 家族あるいは患者本人に口頭で説明し承諾を得た。 () ()

c) 家族あるいは患者本人に特別な説明は行わず使用。 () ()

d) 施設の倫理委員会に諮って使用が承認された。 () ()

e) 施設の責任者に諮って使用が承認された。 () ()

f) 倫理委員会あるいは施設責任者に諮らず使用した。 () ()

Q 4) ラメルテオン使用経験のない方にお尋ねします。ラメルテオンを今後使用する予定がありますか？以下のうちからひとつ選んでください。

a) 興味があり、今後使用予定である。

b) 興味はあるが、小児の適応がないので使用するつもりはない。

c) 興味はなく、今後使用するつもりもない。

d) 現時点ではまだわからない。

Q 5) A)使用された疾患 B)使用された睡眠障害(重複解答可)の症例数(概数で結構です)をお尋ねします。

A)

メラトニン

ラメルテオン

a) 広汎性発達障害

例

例

b) 注意欠陥多動性障害

例

例

c) 視覚障害

例

例

d) Rett 症候群	例	例
e) 脳性麻痺（重症心身障害児含む）	例	例
f) a)～e)の患者以外（疾患名を記載)
	例	例
B) 1)睡眠覚醒リズム異常（睡眠相後退など）		
	例	例
2)不眠	例	例
3)その他の睡眠障害（具体的に記載：)
	例	例

ご協力ありがとうございました。なお集計結果の報告を希望される先生には、後日、電子メールで結果のご報告を申し上げます。（ ）内にアドレスをご記載ください。

（ ）

平成 23 年 12 月 26 日

日本小児神経学会 薬事委員会
 (小児メラトニン・コンソーシアム)

* 回答返送・連絡先

〒183-8553 府中市武蔵台 2-9-2 東京都立府中療育センター

小児科 福水道郎

TEL: 042-323-5115 FAX: 042-322-6207

e-mail: michio.fukumizu@maine.edu

2011年12月8日

厚生労働大臣 小宮山洋子 殿

日本小児神経学会理事長 大澤真木子

日本てんかん学会理事長 兼子 直

フェノバルビタールの薬価引き上げの要望

厚生労働省におかれましては、常々薬事行政に関し一方ならぬご尽力を賜り、心から感謝申し上げます。特にてんかん診療に格別のご配慮をいただきありがとうございます。

さて、てんかん治療の主流をなすのは、抗てんかん薬による薬物療法であります。近年4つの新規抗てんかん薬をご承認いただいたことにより、てんかん診療に新たな選択肢が広がりつつあることは、我が国のてんかん診療の向上のために喜ばしく、大変感謝申し上げます。

一方、従来の抗てんかん薬にもそれぞれの特徴があり、長所も短所も熟知した使い慣れた薬として重要なものが多くあります。さらに古い薬であるために薬価が低く抑えられており、医療費の削減にもつながる利点にもなっております。しかし、従来の抗てんかん薬は薬価があまりにも低いために、製薬企業においてはほとんど採算ベースにのらないという事態に陥り、市場から撤退する動きも予想されます。フェノバルビタールは1944年に我が国で発売開始されて以来、長年使い続けられてきた代表的な抗てんかん薬であります。効果のスペクトラムは広く、昔から様々な発作型に用いられてきました。最近では乳児早期の難治なてんかん症候群を始めいくつかの難治てんかんにも有効性を発揮することが明らかになってきました。この薬なしには発作のコントロールが不可能な患者が少なからず存在します。このように臨床現場では、かけがえのない抗てんかん薬としていまだに使用し続けられている薬です。この抗てんかん薬が採算の問題のために、販売中止に追い込まれることになれば、我が国のてんかん診療にとり大きな痛手と考えられます。また、従来の抗てんかん薬と新たに承認された新規抗てんかん薬を必要に応じて使い分けながら、バランスの良い適切な抗てんかん薬療法を行っていくことは、てんかん診療のあるべき姿であり、全体として医療費の削減にもつながると存じます。

以上の理由から、フェノバルビタールに対し適切な薬価引き上げをお認めいただきますように心からお願い申し上げます。

「優先順位表・チェックリストの作成等」

研究分担者 日本小児血液学会・日本小児がん学会 牧本 敦 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

研究要旨

小児血液腫瘍分野において必要かつ有望や未承認薬や適応外医薬品の適応拡大を目指し、厚生労働省「第2回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に新たな優先順位で薬剤を要望すると同時に、独自に治験・臨床試験を推進する2方向の活動を行った。

研究協力者（50音順）

沖本 由理	千葉こども病院	血液腫瘍科
加藤 俊一	東海大学医学部	小児科
嶋 緑倫	奈良県立医科大学	小児科
杉山 正彦	東京大学医学部	小児外科
陳 基明	日本大学板橋病院	小児科
富澤 大輔	東京医科歯科大学	小児科
堀部 敬三	名古屋医療センター臨床研究センター	
正木 英一	国立成育医療センター	
	放射線診療部	
麦島 秀雄	日本大学医学部	小児科

A. 研究目的

小児の血液・腫瘍疾患に用いられる医薬品は、主に成人領域で開発された薬剤が多く、年齢に関わりなくその適応疾患名によって承認されている。しかしながら、小児患者に対しては「安全性は確立されていない」「慎重投与」と明記されるなど、十分な安全性情報が存在しないのが現状である。

さらに当該分野では、良性血液腫瘍から悪性固形腫瘍まで、幅広い疾患を対象とするのみならず、治療に伴う悪心嘔吐や感染症、免疫不全などの多くの合併症に対する治療薬も必要となるため、このような薬剤を含めると、上記の問題は非常に幅広い領域にわたる。

本研究では、このような小児血液・腫瘍疾患分野において、なお残存する未承認薬、適応外医薬

品、保険未収載の医療技術などの臨床導入と適応拡大を目的として、様々な方向から実効性のある研究活動を行って行政への反映を図る。

B. 研究方法

1. 適応外薬・未承認薬問題

厚生労働省「第2回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、以下の薬剤を含む優先順位表を提出した。

1. グルカルピターゼ
2. L-アスパラギナーゼ
3. イソトレチノイン（13-cis retinoic acid）
4. ミファミルチド
5. イリノテカン
6. ノギテカン
7. テモゾロミド
8. ピノレルピン
9. ピラルピシン

2. 治験・臨床試験推進

従来より、学会内で必要と考えられている薬剤の治験と臨床試験を推進するよう、他の研究班と協働して医師主導治験、研究者主導臨床試験を行うと共に、関係企業に働きかけ、治験実施と症例登録推進を促した。

C. 結果

1. 適応外薬・未承認薬問題

当該分野では9薬剤の検討がなされており、現在、企業への開発要請が出されると共に、ワーキンググループでの検討がなされている最中である。

2. 治験・臨床試験推進

以下の薬剤に対する企業主導治験の準備および実施に積極的に協力した。

(1) 現在実施中の企業治験

- ① カスポファンギン（抗真菌剤）
- ② アプレピタント（制吐剤）
- ③ クロファラビン（抗悪性腫瘍剤）

(2) 現在準備中の企業治験

- ① エルウィナーゼ
- ② ムラミル酸ペプチド

(3) 研究者主導臨床試験の推進

平成19年度厚生労働科学研究（がん臨床研究事業）牧本班にて、適応外薬剤の塩酸ノギテカンを含む併用療法の臨床試験を実施しており、この併用療法に関する高度医療申請を行った（条件付承認）。また、平成20年度厚生労働科学研究（医療技術実用化総合研究事業）牧本班にて、テモゾロミド、経口エトポシド、ビノレルピンを含む併用療法の臨床試験を実施しており、本治療についても高度医療申請の相談を実施した。これらは、公的研究費を用いた信頼性の高いデータを還元することで、2課長通知を利用した適応拡大も目標とする。また、従来から行っている新規発症患者を対象とした併用療法の多施設共同臨床試験も継続中である。

D. 考察

小児血液・腫瘍疾患領域への必要な薬剤導入と適応外使用薬剤の適応拡大について、必要な方略を検討し、根拠情報の収集、治験および臨床試験への支援と協力、行政との共同歩調など、多方面からの活動を支援、または直接実行して成果を上げてきた。

しかし、依然、適応外医薬品問題が解決したとは言い難い状況であり、厚生労働省の新プロジェクト「医療上の必要性の高い医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」等の行政事業を利用し、今後も問題を図っていく。

E. 結論

小児血液・腫瘍疾患領域に含まれる疾患とそれに関連する薬剤は多岐にわたるため、適切な戦略を持って問題解決に当たる必要がある。

F. 研究発表

1. 堀部敬三， 牧本敦， 他.

再発・難治性T細胞性急性リンパ性白血病およびT細胞性リンパ芽球性リンパ腫に対するネララビンの第I相試験. 臨床血液 2011; 52: 406-415

2. 牧本敦, 小川淳. 難治性固形腫瘍に対する適応外薬剤の臨床試験. 2011; 43: 1159-1164

「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」

研究分担者 日本小児アレルギー学会 宇理須 厚雄 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 小児科

研究要旨

重症心身障がい児（者）（重症児（者））は喘鳴を呈する合併症をもっていることが多いため、気管支喘息の診断が困難なことが多い。また、肺機能検査、気道過敏性試験などの検査が実施できない症例が多く、診断のために実施できる検査に限りがある。吸入などの治療も効率よくできない。重症児（者）の喘息の診療は、非重症児（者）とは異なる点が多々ある。そのため、重症児（者）において適切な気管支喘息治療が行われにくいと危惧された。そこで、重症児（者）の喘息の適正な診療をすすめるためガイドライン作成にとりかかった。今年度はその要点を小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012 の「補遺1重症心身障がい児（者）の気管支喘息診療における注意点」として掲載するためにまとめた。

研究協力者

河野 陽一	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学
井上 壽茂	住友病院 小児科
岩田 力	東京家政大学家政学部児童学科
栗原 和幸	神奈川県立こども医療センター アレルギー科
海老澤元宏	国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
勝沼 俊雄	東京慈恵医科大学 小児科
近藤 直実	岐阜大学大学院医学研究科 小児病態学
西間 三馨	国立病院機構福岡病院
森川 昭廣	希望の家附属北関東アレルギー 研究所
西牟田敏之	国立病院機構下志津病院
岡田 邦之	埼玉医科大学小児科
佐藤 一樹	国立病院機構下志津病院 小児科
本莊 哲	国立病院機構福岡病院 小児科
藤澤 隆夫	国立病院機構三重病院 小児科
細木 興亜	国立病院機構三重病院 小児科

宮野前 健	国立病院機構南京都病院 小児科
多田羅勝義	徳島文理大学健康福祉学部看護科
大田 健	帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学

A. 研究目的

重症心身障がい児（者）（重症児（者））は喘鳴を呈する合併症をもっていることが多いため、気管支喘息の診断が困難なことが多い。また、肺機能検査、気道過敏性試験などの呼吸機能検査が実施できない症例が多く、診断のための検査に限りがある。吸入などの治療も効率よく実施できない症例が多い。そのため、重症児（者）において気管支喘息診療が適正に行われにくいと危惧される。

そこで、重症児（者）の喘息の適正な診療を進めるためガイドライン作成にとりかかった。今回はその要点を小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012 に掲載するためにまとめた。

B. 研究方法

日本小児アレルギー学会、日本小児呼吸器疾患

学会、日本重症心身障害学会の3学会の共同作業で重症心身障がい児(者)気管支喘息診療ガイドラインの作成作業を進めた。今年度は、その要点を小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012に掲載した。

C. 研究結果

平成23年10月発刊の日本小児アレルギー学会から発刊された小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012に「補遺1重症心身障がい児(者)の気管支喘息診療における注意点」として掲載した。

D. 考案

医療の発達に伴い重症児(者)は、今後増加してくると予想されており、それに伴い重症児(者)の喘息を診察する機会が増えてくると予想される。重症児(者)の基礎疾患の多様性や複合する合併症のために喘鳴を呈することが多い。気道の慢性炎症性疾患である喘息は、喘鳴の鑑別疾患の中で重要な疾患の一つであり、重症児(者)においても適切な治療が行われなければ、急性増悪による生命リスクばかりでなく、気道リモデリングによる呼吸機能の低下を招くおそれもある。しかし、重症児(者)では、患者の協力が必要な呼吸機能検査が実施できないことから喘息の診断は困難なことが多い。

重症児(者)の4割は、長期にわたり施設で療養している。よって、非重症児(者)と比べると、喘息発症に及ぼす環境因子が大きく異なると推測される。以上から、重症児(者)の喘息の診療は、非重症児(者)とは異なる点が多々ある。「補遺1重症心身障がい児(者)の気管支喘息診療における注意点」が重症児(者)の喘息の適切な診療に貢献できることを期待する。

E. 結論

重症児(者)の喘息の適切な診療を推進するため、「重症心身障害児(者)の気管支喘息診療における注意点」を作成した。

F. 参考資料

特になし

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表；

1. 細木興亜, 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 宇理須厚雄. 重症心身障がい児(者)と気管支喘息. 日本小児アレルギー学会誌 2010; 24: 675-84.
2. 細木興亜, 管秀, 高橋純哉, 他. 重症心身障がい者におけるアレルギー学的評価. アレルギー 2011; 60: 823-33
3. 細木興亜, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 重症心身障がい者における喘息の診断. 日本小児呼吸器会誌 2011; 22: 50-4
4. 岡田邦之. 重症心身障害児(者)気管支喘息の診断・治療の実態と問題点. ー重症心身障害児(者)施設へのアンケート調査より. 日小児呼吸器会誌 2011; 28: 41-5
5. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012; 補遺 重症心身障がい児(者)の気管支喘息診療における注意点、日本小児アレルギー学会

2. 学会発表

1. 岡田 邦之, 森川 昭廣, 長谷川 久弥, 細木 興亜, 佐藤 一樹, 第37回日本重症心身障害学会、シンポジウム 重症心身障害児者の喘鳴と気管支喘息、平成23年、徳島

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

補遺1 重症心身障がい児(者)の気管支喘息診療における注意 点

医療の発達に伴い重症心身障がい児(者)〔以下、重症児(者)〕は、今後増加していくと予想されており、それに伴い重症心身障がい児(者)の喘息を診察する機会が増えてくると考えられる。重症児(者)は、基礎疾患の多様性や複合する合併症のために喘鳴を呈することが多い。気道の慢性炎症性疾患である喘息は、喘鳴の鑑別疾患の中で重要な疾患の一つであり、重症児(者)においても適切な治療が行われなければ、急性増悪による生命リスクばかりでなく、気道リモデリングによる呼吸機能の低下を招くおそれもある。しかし、重症児(者)では、患者の協力が必要な呼吸機能検査が実施できないことから気管支喘息(以下、喘息)の診断は困難なことが多い。

重症児(者)の約4割は、長期にわたり施設で療養している。よって、非重症児(者)と比べると、喘息発症に及ぼす環境因子が大きく異なると推測される。以上から、重症児(者)の喘息の診療は、非重症児(者)とは異なる点が多々ある。重症児(者)の喘息の診療における注意点をまとめる。

1. 疫学と診療実態

日本全国の196重症児(者)施設に対しアンケート調査を行った。

喘鳴を呈する入所者は5歳未満34%に対して喘息と診断されている患者が28%、5歳から15歳ではそれぞれ38%に対して20%であった。一方、15歳以上では、喘鳴12%、喘息6%と非重症児(者)とほぼ一致していた。小児期で喘息と診断された患者の割合が一般の罹患率と比べ非常に高いことが判明し、診断の妥当性が疑問視されている。実際、重症児(者)の喘息の診断は、78%の施設が困難と回答している。喘息の診断根拠は喘鳴の有無、 β 刺激薬の反応性、前医の診断、アレルギー検査の順に多かった³⁾。

2. 診断

1) 重症児(者)における喘鳴の特徴

一般に、喘息の臨床診断は、発作性の呼吸困難、喘鳴、咳嗽の反復、可逆性の気流制限、他の心肺疾患の除外によってなされるが、重症児(者)ではこの基準だけでは診断できない。その理由として、①基礎にある器質的要因によってさまざまな修飾を受けるために喘鳴が必ずしも典型的な症候をとらない、②喘鳴、咳嗽を来す他の疾患の除外が容易でなく、原因が多岐にわたる上に重複することも往々にしてある、③喘息の診断に用いられる呼吸機能検査などを重症児(者)に施行することが困難であるなどが挙げられる。

診断のポイントは、咳嗽、喘鳴といった呼吸器症状から喘息を疑うこと、喘鳴に対して一般的な対応処置を適切に行うこと、その後、重症児(者)特有の疾患を考慮して除外診断を行

うことと考えられる。

2) 鑑別診断と診断手順

喘鳴が発生した際には、分泌物の吸引、気道確保(下顎挙上法、完全側臥位、経鼻エアウェイ、頭部後屈あご先挙上法など)、体位変換(患者個々の最適な体位、胸腔を広げる姿勢など)、緊張緩和(ポジショニング、冷却、音楽、筋緊張緩和薬など)の処置を行う。適切な処置により喘鳴が改善、消失することも往々にしてある。

重症児(者)における喘鳴の鑑別疾患を補遺1 表1に示す。上記の処置を施行するも喘鳴が持続する際は、これら鑑別疾患を念頭に置き、補遺1 図1のフローチャートに従って診断を進める。

吸気性、呼気性の確認、喘鳴発生時の状況の確認が原因解明のために、簡便かつ重要である。吸気性、呼気性の判別が困難な例では、気道狭窄以外の要因と上気道狭窄から鑑別を進めていく。重症児(者)における喘息の診断は、喘息以外の要因も常に考慮した鑑別が必要である。そのために、胸部レントゲンや胸部CTなどの画像検査、咽頭喉頭ファイバースコープ、気管支ファイバースコープの有用性も高く、診断困難な喘鳴が持続する場合は施行することが望ましい。

β_2 刺激薬吸入による臨床症状の明らかな改善を認めれば、喘息の可能性は高くなる。しかし、吸入による加湿だけで痰が取れて喘鳴の改善につながることもあり、逆に他の喘鳴を来す要因が重複しているために喘息があっても改善しないこともあるので、再現性を確認することが望ましい。喘息と診断して加療するも不応性であれば、喘息の診断に問題がないか、喘息以外の合併症がないかにつき再度検討を要する。

3) 検査

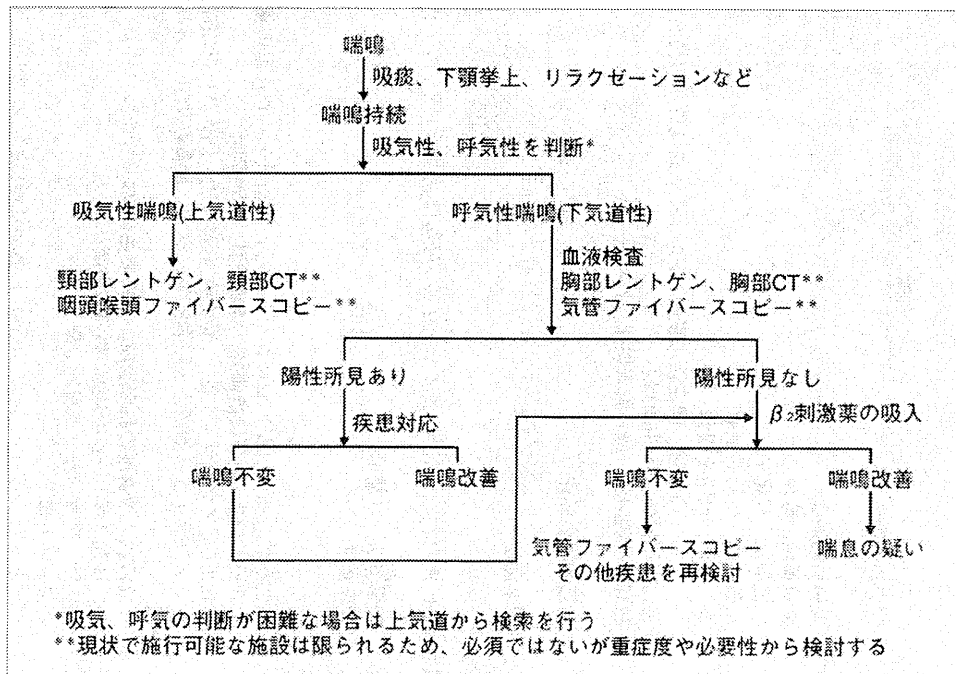
喘息診断のための検査については、重症児(者)では十分なエビデンスがそろった方法はなく、今後の検討が望まれる。

現時点では、血清IgE、血中好酸球数は重症児(者)喘息では正常であることが多く、喘息の診断根拠とならないという報告^{2,3)}がある。また、喀痰細胞診は診断の参考になる可能性はあるが、重症児(者)においてはその採取が困難であること、また施設入所中の重症児(者)ではその病態が非重症児(者)と大きく異なるために同様ではないと考えられる。最近、①重症児(者)の喘息において β_2 刺激薬吸入による可逆性をimpulse oscillometry (IOS)にて検出できたとの報告⁴⁾、②マルチプレス法にて測定した呼気NOが喘息群やアレルギー性鼻炎群で有意に上昇したとの報告がある⁵⁾。これら検査は重症児(者)の喘息のより正確な診断の補助となる可能性を有している。

補遺1 表1 重症心身障がい児(者)における喘鳴の鑑別疾患

分類	狭窄部位	原因	診断	対策
上気道性喘鳴	鼻咽頭部狭窄	アデノイド増殖症	頸部レントゲン、 上咽頭ファイバースコープ	耳鼻科的治療
		口蓋扁桃肥大	視診、上咽頭ファイバースコープ	耳鼻科的治療
		舌根沈下	臨床診断	体位療法、経鼻エアウェイ
		下顎後退	臨床診断	体位療法、経鼻エアウェイ
	喉頭部狭窄	喉頭軟化症	喉頭ファイバースコープ	気管切開、外科的治療
		頸部過伸展	臨床診断	体位療法、筋緊張緩和
下気道性喘鳴	気管狭窄	気管内肉芽	気管支ファイバースコープ	カニューレの種類、固定法の変更(カニューレ先端位置の変更)、愛護的吸引操作、外科的治療
		気管軟化症	気管支ファイバースコープ シネブロンコグラフィ	鎮静、持続陽圧呼吸、気管切開、外科的治療
		気管tubeや吸引tubeの物理的刺激	臨床診断	愛護的吸引操作
		胸郭変形(主に後湾の代償作用による頸部過伸展)	胸部レントゲン 気管支ファイバースコープ	理学療法
	気管支狭窄	喘息	β_2 刺激剤吸入による可逆性試験	薬物療法(β_2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、吸入ステロイド薬など)
		肺炎等の感染症	胸部レントゲン、血液検査	理学療法、抗菌薬
		胸郭変形(主に側彎による主気管支狭窄)	胸部レントゲン 気管支ファイバースコープ	理学療法
その他		分泌物貯留	臨床診断	口腔ケア、ベンゾジアゼピン系を中心とした抗てんかん薬の量調整や変更、摂食・嚥下機能訓練、持続吸引、気管切開
		副鼻腔炎	X線検査、CT	薬物療法(マクロライド等)、局所療法(鼻処置、副鼻腔自然口開大処置、ネブライザー治療、上顎洞穿刺・洗浄、副鼻腔洗浄)、外科的療法
		胃食道逆流	X線診断(透視、造影)、pHモニタリング、食道内視鏡	体位療法、栄養剤の粘度調節、薬物療法(プロトンポンプインヒビター、H ₂ 阻害薬)、空腸栄養、外科的治療
		誤嚥	臨床診断	食介助、経管栄養、外科的治療
増悪因子		てんかん	脳波	抗てんかん薬
		過筋緊張	臨床診断	ポジショニング、ベンゾジアゼピン系や抗痙縮剤等の薬物療法、ボツリヌス療法、外科的治療

補遺1 重症心身障がい児(者)の気管支喘息診療おける注意点



補遺1 図1 重症心身障がい児(者)における喘鳴の診断アプローチ

3. 治療

原則として、通常の喘息治療と同様に行う。

以下、重症児(者)における注意点を述べる。

1) 急性発作

- (1) 重症児(者)は、呼吸困難を適切に訴えることができないため、原則として喘鳴、咳嗽、陥没呼吸、SpO₂などの客観的症狀から発作強度を判断する。
- (2) 重症児(者)は健常人のバイタルサインや検査データの正常値に必ずしも当てはまらないため、患者個々の平常時の状態を基準とする。
- (3) 気管切開をしている患者や人工呼吸管理中の患者にβ₂刺激薬を吸入させる場合はチューブに接続できるスプレーサー(ACETMなど)を用いてもよい。
- (4) 重症児(者)はてんかんや中枢神経の合併症も多く、アミノフィリンの点滴静注やテオフィリン製剤の使用は慎重に行う。
- (5) 重症児(者)は呼吸不全に陥りやすい。人工呼吸管理を施行する場合は、開口の制限、口蓋の変形などの理由で挿管が困難な例も多く、非侵襲的鼻マスク人工呼吸器の使用も考慮する。
- (6) 発作のため筋緊張が亢進し呼吸不全に進行しやすい重症児(者)には、鎮静も考慮する。

2)長期管理と薬物療法

- (1)長期管理治療を行うも改善しない例には、漫然と長期間にわたり持続投与しない。
- (2)症状の改善が見られない場合には、再度鑑別診断を行って診断を確認した上で、治療をステップアップする。
- (3)長期管理治療により症状が改善したら一定期間後、漸減する。
- (4)長期管理の指標としては、症状以外に呼吸数、脈拍数などのバイタルサインやSpO₂も参考になる。患者個々の平常時の値を基準とするとよい。
- (5)吸入ステロイド薬については、ドライパウダーによる吸入は困難なため、ブデソニド吸入液をジェットネブライザーで吸入するか、pMDI製剤とフェイスマスクつき吸入補助器具を用いる。気管切開をしている患者や人工呼吸管理中の患者では、チューブに接続できるスパーサー(ACE™)を用いpMDI製剤を使用するとよい。しかし、気道内に直接薬剤が到達するため投与量を少なくできる可能性があることに留意して、臨床症状の評価をしながら、必要最小限の投与を心がける。
- (6)テオフィリン製剤は重症児(者)の喘息の約3割に使用され、使用頻度の高い薬剤であるが、中枢神経障害の合併、痙攣の誘発、抗痙攣薬などの薬剤との相互作用などの問題があり、安全性の面から慎重に投与する必要がある。

テオフィリン製剤は、吸入薬の投与が難しい重症児(者)にあっては、気管支拡張作用と弱いながらも抗炎症作用を併せ持つ経口薬として用いやすいが、痙攣誘発など中枢神経系、悪心、食欲低下などの消化器系への副作用を起こす可能性があり、これらに十分注意しながら投与する。薬物血中濃度のモニタリングは必須である。特にテオフィリンのクリアランスに影響を与える抗痙攣薬との相互作用に留意する。
- (7)重症児(者)においてβ₂刺激薬は、日常的に使用されることが多い薬剤である。β₂刺激薬は抗炎症効果を有さないので、単独で長期間投与すべきではない。長期管理薬として使用する場合は吸入ステロイド薬と併用する。
- (8)重症児(者)において誤嚥や慢性気管支炎などの合併、ベンゾジアゼピン系抗痙攣剤の投与、不十分な気道クリアランスにより、常に過剰な気道分泌物を伴う例が多い。喘息悪化時には、これがさらに悪化するため、分泌物の管理は、発作時・長期管理の両方において重要である。頻繁な喀痰・鼻汁の吸引、スクイーピング、体位ドレナージなどの理学療法が重要である。
- (9)補助的な治療として、吸入療法と肺の理学療法を同時に行う肺内パーカッションベンチレーターや体外式の呼吸補助と理学療法の両方が実施可能な二相式体外式呼吸器などが利用可能となった。重症児(者)の喘息治療にも有用と考えられるが、報告が少なく更なる検討が必要である。

■文 献

- 1) 岡田邦之. 重症心身障害児(者)気管支喘息の診断・治療の実態と問題点—重症心身障害児(者)施設への

補遺1 重症心身障がい児(者)の気管支喘息診療における注意点

アンケート調査より. 日小児呼吸器会誌 2011; 28: 41-5

- 2) 細木興亜, 菅 秀, 高橋純哉, 他. 重症心身障がい者におけるアレルギー学的評価. アレルギー 2011; 60: 823-33
- 3) 細木興亜, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 重症心身障がい児(者)における喘息の診断. 日小児呼吸器会誌 2011; 22: 50-4
- 4) 細木興亜, 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 宇理須厚雄. 重症心身障がい児(者)と気管支喘息. 日小ア誌 2010; 24: 675-84

「先天代謝異常症関連領域における適応外医薬品および国内未承認医薬品の検討」

研究分担者 日本先天代謝異常学会 大浦 敏博 仙台市立病院、東北大学 小児病態学分野

研究要旨

国内未承認医薬品の中で Buphenyl（高アンモニア血症）、Cystagon（シスチン蓄積症）、Cystadane（ホモシスチン尿症）、Zavesca（ニーマン・ピック C 型）の 4 医薬品の開発会社が決定した。治験開始に向けて学会と担当者間で国内患者調査、治験施設の選定、治験プロトコルの作成などについて協議を開始した。Buphenyl は平成 23 年 5 月より国内 5 施設で順次治験が開始され、Zavesca は承認申請中である。Cystagon、Cystadane についても PMDA との治験相談が行われ、現在臨床治験準備中である。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議第 2 回募集には学会として ADAGEN®（ADA 欠損症治療薬）、Carbaglu®（NAGS 欠損症治療薬）の 2 医薬品を要望した。

研究協力者（五十音順）

井田 博幸 東京慈恵会医科大学 小児科
奥山 虎之 国立成育医療センター臨床検査
部長
古賀 靖敏 久留米大学 小児科
清水 教一 東邦大学医学部 第二小児科
高柳 正樹 千葉県こども病院医療局長

尿素サイクル異常症患者における血中アンモニア濃度の低下作用。

② 医療上の必要性

本剤の投与により、尿素サイクル以外の窒素排泄系を利用してアンモニアが処理される。食事療法と本剤を併用することで高アンモニア血症発作を軽減、蛋白摂取量を増加できると期待される。

③ 学会の取り組み

本学会では平成 17 年 10 月に本剤の国内使用に関する要望書を厚生労働省に提出、平成 18 年 1 月第 7 回未承認薬問題検討会議で検討され「欧米臨床データおよび国内使用症例データ等を基に早期に承認申請が行われるべき。審査期間中に国内治験データ等が収集されるべき」と答申された。

現在、日本人 6 例を対象とした安全性試験、投与量の検討が先天代謝異常学会薬事委員会で行われ、その成果は日本小児科学会誌に投稿中である。

④ 進捗状況

シミック社が国内開発会社に決定し、平成 22 年 8 月より開発に向けて本学会との相談が開始された。10 月 1 日シミック社が PMDA と事前相談を行い、承認には国内治験が必須との回答があった。12 月 10 日シミック社と PMDA の治験相談

A. 研究目的

平成 21 年度に新たに取りまとめた先天代謝異常症領域における「医療上の必要性の高い未承認薬および適応拡大が望まれている医薬品」を対象に適応拡大、国内開発に向けての活動を行った。

B. 方法

本学会薬事委員会を中心にメール、理事会にて意見交換、情報収集を行った。また、企業側の要請に応え、適応拡大、国内開発に向けての助言を行った。

C. 結果

1. Buphenyl® (Sodium Phenylbutylate)

① 効能・効果