

「小児麻酔における医薬品の適正使用状況およびスガマデクスの小児における有用性の検討」

研究分担者 日本小児麻酔学会 鈴木 康之 国立成育医療研究センター 手術集中治療部

研究要旨

日本麻酔科学会がホームページに掲載している医薬品のガイドライン改訂第3版で小児麻酔薬分野として24品目が掲載されている。その24品目について本邦の添付文書で小児適応の記載について検討した。小児の適応を明確に示されている薬品は14品目（58.3%）にすぎなかった。スガマデクスは深い筋弛緩状態でも投与でき、かつ迅速な回復が得られる画期的な筋弛緩回復剤である。今回小児のロクロニウム持続投与患者において深い筋弛緩状態からの回復の効果をみた。スガマデクスは小児においても深い筋弛緩状態からの回復に有効であった。

共同研究者

糟谷 周吾 国立成育医療研究センター
手術集中治療部

ムの持続投与をおこなった患者で深い筋弛緩状態からスガマデクス投与による回復時間の検討をおこなったので、同時に報告する。

A. 研究目的

研究1)

日本麻酔科学会は適切な麻酔医療の提供を目的として、いくつかのガイドラインを制定している。2010年度の研究では医薬品ガイドラインに示された品目のうち小児の適応および小児のエビデンスの記載についての検討をおこなった。今回は2012年3月30日に改訂3版として小児麻酔薬が掲載された。今回その品目について添付文書を参照し、小児適応の現状を調査した。

研究2)

スガマデクスは2011年に本邦で認可され、米国に先駆けて使用できるようになった数少ない薬品の一つである。ロクロニウム等のアミドステロイド骨格をもつ非脱分極性筋弛緩薬の拮抗薬として有用性が期待されている。一方で小児での使用経験が少なく、有効性や安全性の検討された報告は少ない。今回我々はロクロニウ

B. 研究方法

1) 研究1

日本麻酔科学会が出している麻酔薬、麻酔関連薬使用ガイドライン¹⁾が2012年3月に改定され、第3版に小児麻酔薬の項目として24品目が加わった。これらの薬品は海外で既に小児の適応があり、論文や教科書に記載されエビデンスレベルも引用されている。それらの薬品の添付文書を参考に小児適応の状況について検討した。

2) 研究2

対象は2010年3月より2012年1月までの国立成育医療研究センターにて全身麻酔下に手術を受けたASA1および2分類で、ロクロニウムで筋弛緩後気管挿管をおこない、麻酔の維持をプロポフォール、レミフェタニル、ロクロニウムの持続投与をおこなった患者。年齢は1か月から11か月、12か月から23か月、2歳か

ら7歳、8歳から15歳、16歳以上の5つの群に分けた。

方法は通常の小児麻酔のプラクティスを順守しておこなった。前投薬は生後6か月以上の患者に対して麻酔担当医が必要と判断した場合、ジアゼパム 0.7mg/kg(最大10mg)を投与した。剤形は年齢によりシロップ、坐剤、錠剤で投与した。

麻酔導入は酸素、笑気、セボフルラン 5-8%をマスクで吸入し、入眠後静脈ルートを確認、細胞外液型の輸液(VeenDもしくはVeenF)を10ml/kg/hrでおこない、アトロピン 0.1mg/kg(max 0.5mg)、プロポフォール 1-2mg/kg、フェンタニル 2mcg/kg 投与後、プロポフォール 200mcg/kg/min、レミフェンタニル 0.5mcg/kg/minの持続投与を開始した。笑気、セボフルランは中止し、筋弛緩モニター(TOF Watch SX)で尺骨神経を15秒間隔でTOF(train-of-four)刺激をおこない測定した。呼気中のセボフルラン濃度が0.5%未満になり、安定したacceleromyogramが測定できていると判断したところで、ロクロニウム 1mg/kgを投与し、この時間をTRとした。筋弛緩状態から回復しTOF刺激でT1が0になった時間をTOとして記録した。

年長児で麻酔導入前に静脈ルートが確保されている患者に対してはアトロピン 0.01mg/kg(max 0.5mg)、プロポフォール 2mg/kg、フェンタニル 2mcg/kg 投与し、プロポフォール 200mcg/kg/min、レミフェンタニル 0.5mcg/kg/minの持続投与を開始した。TOF Watchで15秒ごとにTOF刺激をおこない、ロクロニウム 1mg/kgを投与しその時間をTR、T1が0になった時間をT0として記録した。

気管挿管後麻酔が安定したところで手術を開始し、麻酔深度はプロポフォール 100-150mcg/kg/min およびレミフェンタニル 0.1-0.5mcg/kg/minで調整し、TOF WatchでTOF刺激を15秒毎に行い、T1が出現した時間

をT1として記録した。T1出現時よりロクロニウム 7mcg/kg/minで持続投与を開始し、TOF刺激にてT2が出現したら持続投与量を1-2mcg/kg/min上昇させた。またT1が消失し0になったら、持続投与量を1-2mcg/kg/min下げる方法でTOF刺激を15秒間隔でモニターし、T1のみ出現する筋弛緩状態を維持するようにロクロニウムの持続投与量を調節した。

手術終了後プロポフォール、レミフェンタニル、ロクロニウムの持続投与を中止し覚醒させ、同時にロクロニウムによる筋弛緩作用はスガマデックス 4mg/kgを投与(TS)にて回復させ、TOF比が0.9以上になった時点(T0.9)を記録し確認したところで抜管した。

C. 結果

研究1)

24品目のうち我が国の添付文書で小児の適応が示されているのは14品目(亜酸化窒素、アセトアミノフェン、ケタミン塩酸塩、ジアゼパム、スキサメトニウム塩化物水和物、セボフルラン、ドロペリドール、チオペンタール、フェンタニルクエン酸塩、ベクロニウム臭化物、抱水クロラル、ミダゾラム、モルヒネ塩酸塩水和物、ロクロニウム臭化物)であった。ドロペリドールは小児においては2歳以下禁忌となっていた。

残り10品目(アトロピン硫酸塩、イソフルラン、クロニジン塩酸塩、デクスメトミジン塩酸塩、ピバカイン塩酸塩水加物、プロポフォール、プロマゼパム、リドカイン塩酸塩、レミフェンタニル塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩水和物)は「小児における安全性は確立していない」との記載があった。

研究2)

対象となった年齢および男女比、体重、身長を表1に示した。

ロクロニウム 1mg/kg 投与後、筋弛緩モニタ

一で TOF 刺激を 15 秒毎におこない、T1 が消失し 0 となるまでの時間を TR-T0 とした。ロクロニウム投与時刻から筋弛緩状態が徐々に回復し、TOF 刺激で T1 が出現するまでの時間を

TR-T1 とした。T1 を維持できる持続投与量およびスガマデックス投与後 TOF 比で 0.9 に筋弛緩状態から回復するまでの時間 TS-T0.9 を各年齢群に分けて表 2 に示した。

表 1 各年齢群の患者数、背景

年齢	0~11 か月	12~23 か月	2~7 歳	8~15 歳	16~24 歳
人数	6	10	18	9	4
男:女	5:1	7:3	14:4	8:1	3:1
体重(kg)	8.5±0.99	9.5±1.2	15.5±3.5	29.6±7.2	50.3±3.4
身長(cm)	68.7±4.4	74.9±3.2	100.7±14.3	134±9.9	156.5±3.7

表 2 各年齢群における TR-T0, TR-T1, 持続投与量および TS-T0.9

年齢	0~11 か月	12~23 か月	2~7 歳	8~15 歳	16~24 歳
TR-T0 (sec)	58±19	55±14	60±23	74±38	89±3
TR-T1 (min,sec)	58m16s± 28m13s	37m37s± 12m49s	35m23s± 8m13s	29m36s± 11m13s	43m17s± 14m3s
持続投与量 (mcg/kg/min)	6.7±1.5	9.1±2.8	11.1±2.7	11.7±4.3	7.8±0.5
TS-T0.9(sec)	82±50.1	79±32.4	71±35.9	84±56.5	98±18.5

D. 考案

研究 1)

諸外国ではエビデンスに基づいて承認されており、すでに一般的に使用されて時間が経過した医薬品であっても、日本での認可が認められていないものがある。また、効能・効果についての適応範囲も一度決められて添付文書の内容の改定は容易なものではない。日本麻酔科学会においては、適応外使用に関して明確な根拠を与えるという意味においてガイドラインの位置づけは添付文書に匹敵する重要なよりどころであるとしている。前回の調査では、麻酔関連の薬品において、95 品目中の 61 品目(64.2%)で小児適応について記載されており、44 品目(46.3%)において小児のエビデンスが記載されていた。この数値は小児のエビデンスの記載が比較的多いことを示している。また、今回改訂された小

児麻酔薬においてはエビデンスが示されているが、小児適応に関して添付文書に記載されているものは 24 品目中 14 品目 (58.3%) で残り 10 品目に関しては「小児においては安全性が確立されていない」となっていた。今後麻薬系鎮痛薬のレミフェンタニルの小児適応拡大に関しては 2013 年度中に臨床試験の予定である。その他新薬においては小児の臨床試験も同時に施行し、小児適応も含めての安全性、有効性の確認が必要と思われる。

研究 2)

前回報告の通り、ロクロニウムの持続投与量を比較すると、年齢ごとに 1 歳未満が 6.7mcg/kg/min、12 か月から 23 か月が 9.1mcg/kg/min、2 歳から 7 歳が 11.1mcg/kg/min、8 歳から 15 歳が 11.7mcg/kg/min、16 歳以上で

7.8mcg/kg/min であった。16 歳以上の投与量に関しては高木らの成人の報告と一致していた²⁾。今回の検討の結果 12 か月未満の乳児の持続投与量は成人の 77%と少量となり、1 歳から 2 歳未満が 115%と増加し、2 歳から 15 歳で 141%から 150%と増量が必要であった。

今回検討したスガマデクスの有効性においての検討ではどの年齢においても 240 秒以内に TOF 比で 0.9 まで回復しており、その後の観察において臨床的に再筋弛緩状態となる症例はなかった。また、アナフィラキシー等の副作用出現例もなかった。各年齢ごとにみると 12 か月未満で 82 ± 50.1 秒、1 歳から 2 歳未満で 79 ± 32.4 秒、2 歳から 7 歳で 71 ± 35.9 秒、8 歳から 15 歳で 84 ± 56.5 秒、16 歳以上で 98 ± 18.5 秒であった。小児においては各年齢群において個体差が大きく、群間の差は見られなかった。16 歳以上の群ではばらつきが少ない結果となった。

E. 結論

日本麻酔学会のガイドラインにおいて、小児麻酔分野で使用されている医薬品においては既にエビデンスが示されているものの、我が国においては添付文書上で小児適応が明確に示されている薬品は 58.3%にすぎなかった。スガマデクスの深い筋弛緩状態からの回復効果に関しては成人同様に有効であった。TOF 比 0.9 まで回復する時間は小児では個体差が大きかった。

F. 参考論文

- 1) 日本麻酔科学会ホームページ指針・ガイドライン
<http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>
- 2) 高木俊一、尾崎眞、岩崎寛、他. Org9426 (臭化ロクロニウム) 持続注入時における麻酔薬との相互作用. 麻酔 2006;55:963-70

「アトピー性皮膚炎の病態に対するノイロトロピンの効果」

研究分担者 日本小児皮膚科学会 高森 建二 順天堂大学医学部附属浦安病院 皮膚科

研究要旨

アトピー性皮膚炎（AD）等に認められる難治性痒みの一因に、表皮内神経線維の増生があげられる。ノイロトロピン（NTP）は、臨床研究により止痒効果が報告されているが、その表皮内神経線維に対する影響は報告されていない。これまで我々は、培養ラット後根神経節細胞を用いた実験により、NTPがカプサイシン誘導性のサブスタンス P 遊離と、神経伸長因子誘導性の軸索伸長を抑制することを報告した。本研究では、動物モデルを用いて、表皮内神経線維と痒みに対する NTP の影響を検討した。ドライスキンモデルマウスを用いた検討により、NTP は表皮角化細胞由来の神経反発因子発現を増加させることにより表皮内神経線維の増生を抑制することが示唆された。さらに、AD モデルマウスを用いた検討では、バリア機能や皮膚炎に対する NTP の影響は認められなかったが、痒みを示す搔破行動に有意な減少が認められた。以上のことから、NTP は表皮内神経線維の増生を抑制し、止痒効果を発揮することが示唆された。

共同研究者

富永 光俊 順天堂大学大学院医学研究科
環境医学研究所
加茂 敦子 順天堂大学大学院医学研究科
環境医学研究所

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎（AD）に代表される難治性痒みの一因に神経線維の表皮内への侵入・増生があげられる¹⁾。表皮内神経線維は、外部の起痒刺激により容易に興奮するため、痒み閾値の低下を誘導する。これまで我々は AD 患者皮膚において神経反発因子であるセマフォリン 3A (Sema3A) の発現低下を報告し、表皮内への神経線維の侵入・増生には、Nerve growth factor (NGF) 等の神経伸長因子や Sema3A 等の神経反発因子の表皮における発現バランスが関与することを明らかにした¹⁾。

ノイロトロピン（NTP）は、ワクシニアウイ

ルス接種家兎炎症皮膚抽出液で、主に帯状疱疹後疼痛などの、慢性的に続く痛みに対して用いられてきた²⁾。一方で、NTP は好酸球の浸潤を抑制するなどの抗アレルギー作用を有することも知られており、臨床試験の結果から、湿疹、皮膚炎、蕁麻疹、透析患者の痒みに対する効果も報告されている³⁾。しかしながら、NTP の止痒効果の詳細なメカニズムは明らかになっていない。これまで我々は、ラット後根神経節細胞（DRG）を用いた検討により、NTP がカプサイシン誘導性のサブスタンス P（SP）遊離と、NGF 誘導性の軸索伸長を抑制することを報告し⁴⁾、NTP の生体における表皮内神経線維増生抑制作用の可能性を示唆しているが、その明確な証拠は得られていない。

そこで本研究では、ドライスキンモデルマウスの表皮内神経線維と表皮角化細胞由来の軸索ガイダンス分子発現に対する NTP の影響、そして AD モデルマウスの搔破行動に対する影響

を検討し、NTP の痒み抑制メカニズムについて解析を行った。

B. 方法

1. ドライスキンマウスの表皮内神経線維に対する NTP の影響

(1) ドライスキンモデルマウスの作製

ICR マウスの背部を剃毛し、3 日後にアセトン溶液をしみ込ませたコットン (2 × 2 cm) を剃毛した皮膚に 5 分間置くことでドライスキンモデルマウスを作製した。コントロールマウスには滅菌水処理を行った。

(2) 表皮内神経線維増生抑制効果の評価

アセトン処理直後、8、16、24、32、40 時間後に NTP 200 NU/kg を腹腔内注射した。コントロール群には生理食塩水を用いた。アセトン処理 48 時間後のマウス皮膚を採取し、神経線維のマーカである Protein gene product 9.5 (PGP9.5) 陽性神経線維の表皮における分布を解析した。

(3) 表皮 NGF と Sema3A 発現の評価

アセトン処理後 48 時間後のマウス皮膚を 0.025% トリプシンに浸漬し、4℃で一晩処理することにより表皮のみを分離採取した。採取した表皮から RNA を採取し、リアルタイム RT-PCR 法により各 mRNA 発現量を解析した。

2. AD モデルマウスの搔破行動抑制効果の検討

(1) AD モデルマウスの作製

NC/Nga マウスの背部を除毛し、4% SDS によるバリア破壊後、同部位にコナヒョウヒダニの虫体成分含有軟膏 (ピオスタ AD; 100 mg/site) を週 2 回、3 週間塗布することで作製した。病態は、皮膚炎の程度 (発赤、乾燥、擦創、浮腫、各 3 点満点、計 12 点)、経皮水分蒸散量 (TEWL)、搔破行動回数で評価した。

(2) AD 病態に対する NTP の影響

AD モデルマウス作成後、皮膚炎スコアが

5 点以上のマウスを抽出した。ピオスタ塗布を継続しながら、NTP 200 NU/kg を週 3 回、計 3 週間腹腔内注射した。コントロール群には生理食塩水を用い、皮膚炎スコア、TEWL、搔破行動回数について検討した。

C. 結果

1. NTP は、生理食塩水投与群と比較して、アセトン処理後に認められる表皮内神経線維の増生を有意に抑制した。さらに、NTP は表皮における NGF mRNA 発現に対する影響は認められなかったが、Sema3A mRNA 発現レベルの有意な増加を誘導した。

2. NTP は、生理食塩水投与群と比較して、AD モデルマウスの皮膚炎スコア、TEWL に対して影響は認められなかった。一方で、生理食塩水投与群と比較して有意な搔破行動の改善を認めた。

D. 考察

本研究の結果から、NTP はドライスキンマウスにおいて、表皮 Sema3A mRNA 発現を誘導し、表皮内神経線維の増生を有意に抑制することが明らかになった。これまで我々は、培養 DRG を用いた実験から、NTP が DRG の SP 遊離を抑制し、さらに軸索伸長も抑制することを明らかにしている。このことから、NTP は表皮内神経線維に直接的に作用するだけでなく、表皮角化細胞にも作用し、間接的に表皮内神経線維の増生を抑制する可能性が示唆された。

AD モデルマウスを用いた検討では、NTP が皮膚バリア機能、皮膚炎スコアに影響は与えないが、搔破行動に対し抑制的に影響を与えることを明らかにした。以上の結果から、NTP は表皮内神経線維に対し抑制的に作用し、痒み抑制的に作用する可能性が示唆された。

E. 結論

NTP は表皮内神経線維の増生が関連する難

治性痒みに対して、神経線維とともに表皮ケラチノサイトに作用し、痒み抑制的に影響を与えることが明らかになった。

F. 参考論文

1. Tominaga M, Takamori K. Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. *Expert Rev Dermatol* 2010; 5: 197-212.
2. Yoshii H, Suehiro S, Watanabe K, Yanagihara Y. Immunopharmacological actions of an extract isolated from inflamed skin of rabbits inoculated with vaccinia virus (neurotropin); enhancing effect on delayed type hypersensitivity response through the induction of Lyt-1+2- T cells. *Int J Immunopharmacol* 1987; 9: 443-51.
3. Yago H, Fujita Y, Kaku H, Naka F, Nishikawa K, Kawakubo H, Nakano K, Matsumoto K, Suehiro S. Study on pruritus in hemodialysis patients and the antipruritic effect of neurotropin: plasma levels of C3a, C5a, bradykinin and lipid peroxides. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1989; 31: 1061-7.
4. Taneda K, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Neurotropin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 73-7.

G. 研究発表

1. 論文発表

Kamo A, Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Neurotropin inhibits the increase in intraepidermal nerve density in the acetone-treated mouse dry skin model. *Clin Exp Dermatol* 2013. in press.

Negi O, Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Taneda K, Suga Y, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 66:37-43, 2012.

Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Matrix metalloproteinase-8 is involved in dermal nerve growth: Implications for possible application to pruritus from in vitro models. *J Invest Dermatol* 131: 2105-12, 2011

Taneda K, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic itch. *Br J Dermatol* 165: 277-284, 2011

Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Inhibitory effects of UV-based therapy on dry skin-inducible nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 62: 91-97, 2011

Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Topical application of emollients prevents dry skin-inducible intraepidermal nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 62: 64-66, 2011

Tominaga M, Takamori K. Mechanisms regulating epidermal innervation in pruritus of atopic dermatitis. *Skin Biopsy. Intech.* 2011

2. 学会発表

Tominaga M, Kawaski H, Shigenaga A, Kamo A, Kamata Y, Yamakura F, Takamori K. Identification of nitrotryptophan-containing proteins in the lesional skin of atopic NC/Nga mice. 日本研究皮膚科学会第 37 回年次学術大会, 沖縄, 2012 年 12 月

Kamo A, Tominaga M, Kamata Y, Takamori K. Effects of excimer lamp irradiation on rat dorsal root ganglion nerve fibers: implications for possible application to intractable pruritus. 第 37 回日本研究皮膚科学会, 沖縄, 2012 年 12 月

Kamata Y, Tominaga M, Kamo A, Tenggara S, Takamori K. Regulatory mechanisms for semaphorin 3A in human epidermal keratinocytes. 日本研究皮膚科学会第 37 回年次学術大会, 沖縄, 2012 年 12 月

Kamo A, Tominaga M, Kamata Y, Takamori K. Effects of excimer lamp radiation on rat dorsal root ganglion nerve fibers. 第 22 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2012 年 10 月

加茂敦子、富永光俊、高森建二. 光線療法の順番は? 第 17 回アトピー性皮膚炎治療研究会, 東京, 2012 年 2 月

富永光俊. 抗ヒスタミン薬の効く痒みと効かない痒み. 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012 年 6 月

加茂敦子、富永光俊、根木 治、Suhandy Tenggara、種田研一、高森建二. ドライスキンマウスの表皮内神経線維に対する紫外線療法、保湿・保護外用剤の影響. 第 10 回コ・メディカル形態機能学会, 愛知, 2011 年 9 月

Suhandy Tenggara、富永光俊、高森建二. Increased production of granzyme A in the lesional skin of patients with atopic dermatitis. 第 36 回日本研究皮膚科学会, 京都, 2011 年 12 月

根木 治、富永光俊、高森建二. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. 第 36 回日本研究皮膚科学会, 京都, 2011 年 12 月

Tominaga M, Takamori K. Matrix metalloproteinase-8 is involved in dermal nerve growth: Implications for possible application to pruritus from in vitro models. 71st Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Phoenix, Arizona, USA May 4-7, 2011

Tominaga M, Tenggara S, Kamo A, Takamori K. A role of matrix metalloproteinase-8 in dermal nerve growth: implications for possible application to pruritus involving skin nerve from in vitro models. 6th World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011

Kamo A, Tominaga M, Tenggara S, Negi O, Taneda K, Takamori K. Effects of UV-based therapies, corticosteroid ointment and emollients on intraepidermal nerve fibers of acetone-treated mice. 6th World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011

Tenggara S, Tominaga M, Kamo A, Taneda K, Negi O, Ogawa H, Takamori K. Thymic stromal lymphopoietin and tumor necrosis

factor-a reduces the production of semaphorin 3A in cultured keratinocytes. 6th World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011

Negi O, Tominaga M, Taneda K, Kamo A, Tenggara S, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behaviors and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. 6th World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011

根木 治、富永光俊、加茂敦子、Suhandy Tenggara、種田研一、高森建二. アトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Nga) の痒み・皮膚炎に対する神経発因子 Sema3A の外用療法の検討. 第 74 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2011 年 2 月

加茂敦子、富永光俊、根木 治、Suhandy Tenggara、種田研一、高森建二. ドライスキンマウスの表皮内神経線維に対する保湿剤、ステロイド軟膏、紫外線療法の影響. 第 7 回 加齢皮膚医学研究会, 宮崎, 2011 年 7 月

富永光俊、川崎広明、重永綾子、加茂敦子、高森建二、山倉文幸. トリプトファン残基のニトロ化はアトピー素因に関連するか?—アトピー性皮膚炎モデル・Nc/Nga マウスの皮膚での生成. 第 84 回日本生化学会. 2011 年 9 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

2. 実用新案登録

3. その他

「小児外科領域における適応外医薬品ならびに医療機器における問題点」

研究分担者 日本小児外科学会 吉田 英生 千葉大学大学院医学研究院 小児外科

研究要旨

小児外科領域における適応外医薬品ならびに医療機器の問題点について調査を行った。治療ガイドラインや研究班治療プロトコルに記載されている薬剤の多くは、小児への適応はないが、臨床的に必要な医薬品として使用されていることが明らかとなった。小児適応拡大を推進していく必要がある。また、在宅呼吸管理・栄養管理を推進するにあたり、薬剤・医療機器・備品に対する診療報酬改定が望まれる。

A. 研究目的

小児外科領域で使用している医薬品・医療機器について、コンパッシュネートユースの使用、適応外医薬品の使用、病院負担の多いディスポーザブル製品や医療機器について検討を行う。

B. 研究方法

日本小児外科学会保険診療委員会を中心に調査を行う。

C. 結果

- 1) コンパッシュネートユース医薬品について
13-シス-レチノイン酸：神経芽腫（維持療法）
ω3系脂肪酸含有脂肪乳剤：長期中心静脈栄養関連肝障害の予防、改善
- 2) ガイドラインとそこに記載のある適応外使用薬品
 - ① 胆道閉鎖症術後ステロイド療法プロトコール
ステロイド：術後ステロイド投与に関する多施設ランダム化試験終了
 - ② 小児潰瘍性大腸炎ガイドライン
シクロスポリン：成人では臨床治験が進んでいる。
メサラジン（アサコール）：ペンタサは小児適応拡大が認められたが、アサコール

は小児適応がない。

タクロリムス：小児においても難治性症例に使用されているが、小児適応はない。
インフリキシマブ：小児症例において治験が開始された。

③ 小児クローン病ガイドライン

インフリキシマブ：小児症例において治験が開始された。

④ 難治性小児悪性固形腫瘍

イリノテカン：公知申請事前評価終了

3) 小児薬物療法根拠情報収集事業候補薬

① タクロリムス 小児潰瘍性大腸炎

② シクロスポリン 小児潰瘍性大腸炎

4) 未承認検討委員会への対応が望まれる医薬品

① 13-シス-レチノイン酸

② 抗GD2抗体、GM-CSF

③ ω3系脂肪酸含有脂肪乳剤

5) 保険制度との関係で費用が嵩み困っている
ディスポーザブル製品や医療機器

① 在宅人工呼吸・在宅酸素に伴う周辺機器・備品
呼吸器、吸引チューブ、精製水、洗浄用アルコールなど

パルスオキシメーター使用料

② 在宅中心静脈栄養、在宅経腸栄養に伴う備品

D. 考案

小児外科領域における使用薬品・使用機器の問題点について会員より意見を求めたところ、その多くは小児科サブスペシャリティ分科会で指摘されたものである。候補薬品としては、小児がん治療プロトコール、炎症性腸疾患ガイドライン、そして呼吸管理や栄養管理に関連するものがあげられた。これらの薬剤は長期に用いられるものも多いことから適応の拡大と並行して安全性の情報収集も大切である。また、多くの施設から、在宅医療に伴う周辺機器・備品の病院負担の問題が指摘された。また、会員から早急の認可を求められたものとして ω 3系脂肪製剤があがった。欧米では長期中心静脈栄養関連肝障害の予防・治療の有効性が認められており、我が国においても自己輸入による使用例が増加しており、その有効も報告されている。

E. 結論

小児薬物療法においては、薬事法に基づく情報より医療現場における使用実態が先行している。小児薬物療法をより有効で安全なものとするためには、各小児関連学会がまとまって情報を共有し、使用実態、エビデンス評価を行い、制度改善を要求していくことが重要である。

F. 参考論文

1. 仁尾正記、吉田英生：シンポジウムⅡ「ここがおかしい小児保健診療」日本小児外科学会雑誌 48：12-13,2012
2. 吉田英生「短腸症候群」新臨床栄養学第2版、p.544-550 医学書院 2012
3. 森井真也子「小児における腸管不全合併肝障害に対する ω 3系脂肪製剤投与の検討」外科と代謝・栄養 46：159-166,2012

G. 学会発表

1. 照井慶太、吉田英生「長期間の中心静脈栄養管理を要した腸管不全症例の検討」

第9回日本在宅静脈経腸栄養研究会
2012.10.20 名古屋

2. 佐藤由美、吉田英生「小児クローン病患者の栄養管理」

第9回日本在宅静脈経腸栄養研究会
2012.10.20 名古屋

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

〈書籍・雑誌〉

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saji T, Sonobe T, Hamaoka K, Ogawa S	Safety and effectiveness of intravenous immunoglobulin preparations for the treatment of Kawasaki disease	Progress in Medicine	32	1369-1375	2012
Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, Honda T, Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Suzuki Y, Yasukawa K, Ebata R, Higashi K, Saji T, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Ouchi K, Kishi F, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Sato Y, Honda A, Kobayashi H, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Murata Y, Sasago K, Takahashi A, Kamatani N, Kubo M, Tsunoda T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T	Japan Kawasaki Disease Genome Consortium: US Kawasaki Disease Genetics Consortium: A genome-wide association study identifies three risk loci for Kawasaki disease	Nat Genet	44	517-521	2012
Chida A, Shintani M, Yagi H, Fujiwara M, Kojima Y, Sato H, Imamura S, Yokozawa M,	Outcome of Childhood Pulmonary Arterial Hypertension in BMPR2 and ALK1 Mutation Carriers	Am J Cardiol			2012

Onodera N, Horigome H, Kobayashi T, Hatai Y, Nakayama T, Fukushima H, Nishiyama M, Doi S, Ono Y, Yaukouchi S, Ichida F, Fujimoto K, Ohtsuki S, Teshima H, Kawano T, Nomura Y, Gu H, Ishiwata T, Furutani Y, Inai K, <u>Saji T</u> , Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T					
Chida A, shintani M, Nakayama T, Furutani Y, Hayama E, Inai K, <u>Saji T</u> , Nonoyama S, Nakanichi T	Missense Mutations of the BMPR1B(ALK6) Gene in Childhood Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	Circulation Journal	76	1501-1508	2012
Sasaki Y, Ozawa T, Katayanagi T, Matsuura H, <u>Saji T</u> , Yoshihara K, Koyama N, Watanabe Y	Bidirectional Glenn procedure for an infected modified Blalock-Taussig shunt	Gen Thorac Cardiovasc Surg	60	355-358	2012
<u>Saji T</u> , Matsuura H, Hasegawa K, Nishikawa T, Yamamoto E, Ohki H, Yasukouchi S, Arakaki Y, Joo K, Nakawzawa M	Comparison of the Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Furuminant and Acute Myocarditis in Children	Circ J			2012
Sawa T, Kimura S, Hosono N, Fujita K, Toshizawa S, Harada Y, Sugiyama Y, Matsuyama K, Sohka T, <u>Saji T</u> , Yamaguchi K, Tateda K	Diagnostic Usefulness of Ribosomal Protein L7/L12 for Pneumococcal Pneumonia in a Mouse Model	Journal of Microbiology	51 (1)		2013

佐地勉、門間和夫、柴田俊満、近藤千里、松田暉、安井久喬、栗山喬之	小児期原発性肺高血圧症の全国調査結果—肺移植適応患者の実態調査（第1報）—	小児循環器学会雑誌	16	230-237	2012
佐地勉、高橋啓	免疫抑制薬の臨床応用実践論 第38回 川崎病への新規治療法	炎症と免疫	20	86-93	2012
佐地勉、小林徹	川崎病 up to date 3 治療の進歩 冠動脈瘤への挑戦の軌跡と展望	小児科	53	1785-1794	2012
佐地勉	エビデンスから探る川崎病の最適治療法 Update ·IVIG 不応例の新知見と今後の治療戦略—序:ここまで来た冠動脈瘤撲滅作戦とその後	小児科臨床	66	5-7	2013
佐地勉	エビデンスから探る川崎病の最適治療法 Update ·IVIG 不応例の新知見と今後の治療戦略—4. 抗 TNF α 製剤の有用性と安全性を探る	小児科臨床	66	33-43	2013
佐地勉	Down 症候群に合併する肺高血圧の意義	日本小児循環器学会雑誌	29	3-10	2013
中山智孝、佐地勉	知っておきたい内科症候群 II. 循環器 《先天性疾患》 アイゼンメンジャー症候群	内科(増大号)	109	1052-1054	2012
Inoue Y, Otsuki T, Nakamura H, Nakagawa E, Usui N;	Efficacy,safety,and pharmacokinetics of fosphenytoin injection in Japanese patients	臨床医薬	28	623-632	2012
Nakamura H, Kawashima H, Azuma R, Sato I, Nagao K, Miyazawa K	Pharmacokinetics of the H2 blocker roxatidine acetate hydrochloride in pediatric patients,in comparison with healthy adult volunteers	Drug Metab.Pharmacokinet	27	422-429	2012
中村秀文	シリーズ小児医療第2回 小児の臨床試験	あいみつく	33-3	44 (2) -46 (4)	2012
渡邊裕司、景山茂、楠岡英雄、藤原康弘、小野俊介、斉藤和幸、中村秀文、山本晴子、笠井宏委、川島弓枝、米盛勸、山本学、栗原千絵子、中島唯善、青木寛、可知茂男、鈴木	医師主導治験の現状と課題	臨床評価	40	5-18	2012

千恵子, 中山智紀, 近藤恵美子, 星順子					
伊藤進, 吉川徳茂, 板橋家頭夫, 岩田敏, 宇理須厚雄, 越前宏 俊, 大浦敏博, 大塚 頌子, 河田興, 佐地 勉, 佐藤淳子, 中川 雅生, 中村秀文, 牧 本敦, 森雅亮	ピボキシル基含有抗菌薬投与 による二次性カルニチン欠乏 症への注意喚起	日本小児科学会雑誌	116	804-806	2012
日下隆, 近藤昌敏, 近藤裕一, 平野慎也, 山崎俊夫, 小谷野耕 佑, 中村信嗣, 安田 真之, 磯部健一, 伊 藤進	新生児血性疾患に対する γ - グロブリン療法に適応拡大へ の取り組み	日本周産期・新生児医 学会雑誌	48	448	2012
中村信嗣, 小谷野耕 佑, 安田真之, 日下 隆, 磯部健一, 山崎 俊夫, 平野慎也, 近 藤裕一, 近藤昌敏, 伊藤進	リネゾリドの新生児医療機関 への実態調査(未熟児新生児領 域における適応外使用医薬品 に関する研究)	日本周産期・新生児医 学会雑誌	48	387	2012
國方淳, 安田真之, 中村信嗣, 小谷野耕 佑, 日下隆, 磯部健 一, 山崎俊夫, 平野 慎也, 近藤裕一, 近 藤昌敏, 伊藤進	新生児領域における未承認 薬・適応外薬の用量・用法の研 究	日本未熟児新生児学会 雑誌(抄録)	24	644	2012
安田真之, 中村信嗣, 小谷野耕佑, 日下隆, 磯部健一, 平野慎也, 近藤裕一, 近藤昌敏, 伊藤進	未熟児新生児領域における適 応外使用医薬品に関する研 究; リネゾリド(LZD)の新生 児医療機関への実態調査	日本未熟児新生児学会 雑誌(抄録)	24	645	2012
岡崎薫, 近藤昌敏, 日下隆, 伊藤進	高速液体クロマトグラフィー (HPLC)によるフロセミド (F) 血中濃度測定法の開発	日本未熟児新生児学会 雑誌(抄録)	24	646	2012
伊藤進	小児における薬物の使い方. 最 新ガイドライン準拠	小児科診断・治療指針		1098-1104	2012
日下隆, 伊藤進	第4章 早産児・新生児の発熱. 小児の発熱 A to Z	診断・治療の Tips と Pitfalls		35-36	2012
日下隆, 伊藤進	第5章 生後1~3ヶ月の発熱 A to Z	診断・治療の Tips と Pitfalls		37-38	2012

伊藤進	小児への医薬品適応外使用の現状と問題点	今日の治療指針		105-106	2012
伊藤進、神内済	副作用各論 重大な副作用 新生児薬物離脱症候群. 医薬品副作用学 (第2版) 薬剤の安全使用アップデート	日本臨床 (増刊号)	70	626-629	2012
河田興、古家信介、宮城雄一、中野彰子、小林鐘子、太田明、桐野友子、伊藤進、福岡憲泰	新生児へのゾニサミド使用と薬物動態	日本小児臨床薬理学会雑誌	24	98-100	2011
伊藤進	小児の薬理と薬剤の特徴・基礎知識. こどものからだの生理と日常ケアの根拠	こどものケア	7	67-76	2012
伊藤進	資料統計、用語編 (Part VII) 資料統計・用語 新生児の薬物療法と薬用量. 周産期医学必須知識 (第7版)	周産期医学 (増刊号)	41	1082-1085	2011
伊藤進	治療総論 小児の薬用量はどうやって決めるのですか. 添付文書に小児の用量がきさいされていなときはどうしますか	疑問解決 小児の診かた 小児内科	43	344-346	2011
Ijichi S, Kusaka T, Okada H, Fujisawa T, Kobara H, Itoh S	Terminal ileitis caused by yershinia pseudotuberculosis mimicking Crohn disease in childhood	J Pediatr Gastroenterol Nutr	55	125	2012
Konishi Y, Okubo K, Kato I, Ijichi S, Kusaka T, Isobe K, Itoh S, Kato M, Konishi Y	A developmental change of the visual behavior of the face recognition in the early infancy	Brain Dev	34	719-722	2012
Kato I, Kusaka T, Nishida T, Koyano K, Nakamura S, Nakamura M, Konishi Y, Kunikata J, Jinnai W, Yasuda S, Okada H, Itoh S, Isobe K	Extrauterine environment influences spontaneous low-frequency oscillations in preterm brain	Brain Dev			2012
Okada H, Kusaka T, Koyano K, Kunikata J, Iwase T, Yasuda S, Isobe K, Itoh S	Influence of bilirubin photoisomers on unbound bilirubin measurement in clinical settings	Ann Clin Biochem	49	595-599	2012

Ijichi S, Kusaka T, Okada H, Tada S, Isobe K, Itoh S	Cellular cholesterol levels in platelets before and after liver transplantation in a child with Alagille syndrome complicated by severe hypercholesterolemia	J Pediatr Gastroenterol Nutr			2012
宇理須厚雄、岡田邦之、河野陽一、佐藤一樹、多田羅勝義、長谷川久弥、藤澤隆夫、細木興亘、本莊哲、官野前健、近藤直実、西間三馨、西牟田敏之、濱崎雄平、森川昭廣、大田健	重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン 2012	日小ア誌	26	674-684	2012
宇理須厚雄、岡田邦之、河野陽一、佐藤一樹、多田羅勝義、長谷川久弥、藤澤隆夫、細木興亘、本莊哲、官野前健、近藤直実、西間三馨、西牟田敏之、濱崎雄平、森川昭廣、大田健	重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン 2012	日本小児呼吸器疾患学会雑誌	23 (2)	206-216	2012
宇理須厚雄、岡田邦之、河野陽一、佐藤一樹、多田羅勝義、長谷川久弥、藤澤隆夫、細木興亘、本莊哲、官野前健、近藤直実、西間三馨、西牟田敏之、濱崎雄平、森川昭廣、大田健	重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン 2012	日本重症心身障害学会誌			2012
小松崎匠子、大浦敏博、坂本修、高柳正樹、田中藤樹、奥山虎之、遠藤文夫、松原洋一	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 6 症例に対するフェニル酪酸ナトリウムの使用経験	日本小児科学会雑誌	116 巻 5 号	842-848	2012
田中敏章、内木康博、堀川玲子	ターナー症候群におけるエストロゲン貼付剤によるエストロゲン少量療法から開始した二次性徴の成熟と成人身長への影響	日本成長学会雑誌	18	21- 28	2012
Yokota SI, Toita N, Yamamoto S, Fujii N, Konno M.	Positive Relationship Between a Polymorphism in Helicobacter pylori Neutrophil-Activating Protein A Gene and Iron-Deficiency Anemia	Helicobacter			2012

Koseki N, Teramoto S, Kaiho M, Gomi-Endo R, Yoshioka M, Takahashi Y, Nakayama T, Sawada H, Konno M, et al.	Detection of human bocaviruses 1 to 4 from nasopharyngeal swab samples collected from patients with respiratory tract infections	J Clin Microbiol	50 (6)	2118-2121	2012
<u>Kawashima H</u> , Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima	Treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children	Scand J Infect Dis	44	941-947	2012
Kashiwagi Y, <u>Kawashima H</u> , Akamatsu N, et al	Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease by cytokine profiling	Ther Apher Dial	16	281-283	2012
<u>Kawashima H</u> , Morichi S, Okumara A, et al.	National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children	J Med Virol	84	1151-1156	2012
<u>Kawashima H</u> , Kashiwagi Y, Ioi H, et al.	Production of chemokines in respiratory syncytial virus infection with central nervous system manifestations	J Infect Chemother	18	827-831	2012
Ishida Y, Miyajima T, Shimura M, Morichi S, Morishima Y, Ioi H, Oana S, Yamanaka G, <u>Kawashima H</u> , Hoshika A.	[Successful treatment of congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir]	No To Hattatsu	44	55-59	2012
Nakayama T, Kashiwagi Y, <u>Kawashima H</u> , et al.	Alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine (WIV) enhanced inflammatory cytokine productions	Vaccine	30 (26)	3885-3890	2012
Nakamura H, <u>Kawashima H</u> , Azuma R	Pharmacokinetics of the h(2) blocker roxatidine acetate hydrochloride in pediatric patients, in comparison with healthy adult volunteers	Drug Metab Pharmacokinet	27	422-429	2012

Takahashi Y, Fukusato T, Inui A, Fujisawa T.	[Pediatric nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis]	Nihon Rinsho	70	1827-1834	2012
Nagasaka H, Miida T, Inui A, et al.	Fatty liver and anti-oxidant enzyme activities along with peroxisome proliferator-activated receptors γ and α expressions in the liver of Wilson's disease	Mol Genet Metab	107	542-547	2012
Komatsu H, Inui A, Sogo T, Fujisawa T.	[Clostridium perfringens]	Nihon Rinsho	70 (8)	1357-1361	2012
Komatsu H, Inui A, Sogo T, et al.	Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission: experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers	J Infect Dis	206	478-485	2012
Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, Shimizu T, Yoden A, Ushijima K, Uchida K, Kaneko H, Abukawa D, et al	Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis	J Pediatr Gastroenterol Nutr	53	34-39	2011
石崎優子、宮島祐、 大塚頌子	日本小児心身医学会員医師に 対する向精神薬の小児におけ る治験に関する意識集約調査	日本小児臨床薬理学会 雑誌	25 (1)	83-85	2012
近藤達郎	ダウン症候群	今日の小児治療指針 第 15 版		179	2012
近藤達郎、森淳子、 谷川仁美、深町亮、 青木繁、松本正、福 田雅文	みさかえの園むつみの家総合 発達医療福祉センターの現状	長崎県小児科医会会報	28	40-44	2012
近藤達郎	ダウン症者へのアリセプト療 法についての最近の動向	長崎県小児科医会会報	28	45-47	2012
近藤達郎	ダウン症児への生活支援	小児歯科臨床	8	8-14	2012
大坪善数、後田洋子、 近藤達郎、森内浩幸	塩酸ドネペジル療法により日 常生活能力と成長率の改善が みられた Down 症候群の 1 例	日本小児科学会雑誌	116 (8)	1239-1243	2012
土居美智子、近藤達 郎、森藤香奈子、本 村秀樹、増崎英明、 松本正、森内浩幸	染色体異常児家族への告知に 関しての家族・医師へのアンケ ー調査から見えてくるもの ーより良い告知の目指してー	日本周産期・新生児医 学会雑誌	48 (4)	897-904	2013