

「小児麻酔における医薬品の適正使用状況および小児における非脱分極型筋弛緩薬ロクロニウム  
持続投与量ならびに筋弛緩回復薬スガマデクスの有用性の検討」

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で公表している医薬品のガイドラインは 2009 年改訂され第 3 版となっている。2010 年度は本ガイドライン中の掲載薬品について小児における適応およびエビデンス記載について検討した。その結果 64% で小児での適応についての記載があり、約半数で小児のエビデンスが示されていた。2012 年に本ガイドラインに小児麻酔薬として 24 品目が追加記載された。2012 年度の研究においては小児麻酔薬においては本邦の添付文書で小児の適応が示されているものは 24 品目中 14 品目のみであった。

2011 年度は非脱分極性筋弛緩薬としてロクロニウムの持続投与に関する小児容量を検討した。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。

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。2012 年度はロクロニウム持続投与患者において、スガマデクスによる深い筋弛緩状態からの回復効果をみた。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が短時間で有効であった。

### 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

### 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。2012 年度の研究では 2012 年 3 月 30 日に改訂 3 版<sup>1)</sup>に小児麻酔薬として追加掲載された 24 品目について本邦の添付文書を参照し、小児適応の現状を調査した。

研究 2) 我が国の小児における筋弛緩薬はアミ

ノステロイド系で中時間作用型のベクロニウムおよびロクロニウムが主となり、特にロクロニウムに関しては投与後の効果発現までの時間が短く、早く筋弛緩効果が得られるため小児においても麻酔導入時の気管挿管の筋弛緩として、多く用いられている。その一方で、作用発現時間が長く、作用持続時間が長いパンクロニウムは使用頻度が下がり、2012 年 1 月にて販売供給が中止、4 月 1 日より薬価削除となった。集中治療分野においては重症患者の安定化を図るため、ミダゾラムなどの鎮静薬や塩酸モルヒネなどの鎮痛薬と一緒に筋弛緩薬の持続投与をおこなってきた。小児集中治療領域でも長年パンクロニウムを 0.08mg-0.1mg/kg/hr の持続投与を施行してきた。しかし、パンクロニウムの供給がなくなった現在、ロクロニウムの適切な持

続投与量に関して小児のデータはほとんどない。そこで、2011年に我々は小児患者で手術を受けるASA分類1、2の患者を対象に麻酔中にロクロニウムの持続投与をおこない、適切な量の検討をおこなった。

スガマデクスは2010年4月に本邦で認可され、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筋弛緩回復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<sup>2)</sup>。我々はロクロニウムの持続投与をおこなった小児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。

## B. 研究方法

### 1) 研究1

2010年度の研究は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<sup>3)</sup>が2009年11月に改定され、第3版となった。そこから小児の使用適応についての記載を抽出し、そのエビデンスを確認した。更に本ガイドラインが2012年3月に追加改定され、第3版に小児麻酔薬の項目として表の24品目が加わった。この薬品は海外では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。最終年度の2012年度にはそれらの薬品の本邦における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、レミフェンタニル、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保、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)により回復させた。TOF Watch で TOF 比が 0.9 以上になった時点(T0.9)を記録し、十分な自発呼吸および麻酔覚醒状態を確認したところで抜管した。その後、再筋弛緩状態がないか回復室で 30 分以上観察した。またスガマデックス投与によるアナフィラキシー等の副作用発現がないか注意深く観察した。

### C. 結果

研究 1) 第 3 版の改訂にともない新規に加えられた品目では筋弛緩の拮抗薬であるスガマデックスナトリウムがあり、小児の適応および投与量のエビデンスが示されていた。催眠鎮静薬では 16 品目のうち 13 品目の薬品について小児適応の記載があり、そのうちエビデンスの記載があったものがデックスメドミディン、フルマゼニル、ミダゾラムの 3 品目のみであった。鎮痛薬、拮抗薬では 19 品目中 12 品目で小児の適応の記載があり、その中でエビデンス記載のあるのは 10 品目（オキシコドン、ナロキソン、塩酸ペチジン、塩酸ペンタゾシン、オキシコドン、クエン酸フェンタニル、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ブトヌファロール酒石酸塩、フルルビプロフェンアキセチル）であった。静脈麻酔薬においては 5 品目中ケタミン、デックスメドミディン、ドロペリドール、プ

ロポフォールの 4 品目で小児の適応の記載があり、エビデンスは 4 品目全部で示されていた。吸入麻酔薬の分類では 9 品目のうち小児適応およびエビデンスが示されているものは 6 品目（笑気、セボフルラン、イソフルラン、ハロタン、一酸化窒素、酸素）であった。筋弛緩薬・拮抗薬の分類においては、8 品目中 5 品目で小児の適応が示されており、エビデンスの記載のあるものがエドロホニウム、スキサメトニウム、パンクロニウム、ベクロニウム、ロクロニウムの 5 品目であった。輸液・電解質液においては 13 製剤のうち、小児の適応が示されていたものが 10 製剤でエビデンスが示されていたものがグリセリン、ナトリウム製剤、D-マンニトールの 3 製剤であった。循環作動薬では 40 品目のうち、23 品目で小児の適応の記載があり、そのうちエビデンスの記載のあるものは硫酸アトロピン、アミノフィリン水和物、アルプロスタジル、イソプレナリン塩酸塩、エスモロール塩酸塩、エチレフリン塩酸塩、オルプリノン塩酸塩水和物、ジゴキシシン、ジルチアゼム塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、トラゾリン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、フェントラミンメシル酸塩、硫酸マグネシウム、メキシレチンの 15 品目であった。

2012 年 3 月に追加設定された小児麻酔薬 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、デックスメドミジン塩酸塩、プ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。

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 |

ロクロニウム 1mg/kg 投与後、筋弛緩モニターで 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 を維持できるロクロニウムの持続投与量およびスガマデックス 4mg/kg 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 力月       | 12~23 力月      | 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      |

スガマデックス投与によりアナフィラキシー等の過敏反応を起こした症例はなく、また抜管後の観察において、臨床的に再筋弛緩状態となる症例はなかった。

#### 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、効能効果に於ける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。2010年の調査では、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、2012年改訂追加記載された小児麻酔薬

においては、小児のエビデンスが示されているが、小児適応に関して本邦の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。

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。

また海外では普及している術中の人工膠質輸液製剤の普及が我が国では遅れている。今後膠質輸液製剤が小児で比較的高用量で使用されることになれば、小児の腹部外科手術や肝臓移植手術、心臓外科手術などの術中アルブミン製剤の使用量の削減に貢献することになる<sup>3),4)</sup>。2010年には6%ヒドロキシエチルデンプン130/0.4の膠質輸液製剤の小児の有用性と安全性の多施設共同治験を行い、小児において50ml/kg投与の有用性と安全性が確認され2013年中に認可の予定である。

研究2)成人のロクロニウムの持続投与量に関する研究は高木らがセボフルラン麻酔時およびプロポフォールの麻酔時にそれぞれ、3.4~3.9 mcg/kg/min、7.5~7.7 mcg/kg/minと報告している<sup>6)</sup>。小児において詳細な検討された文献はなく、今回のこの研究において小児の年齢を1か月から11か月、1歳から23か月、2歳から7歳、8歳から15歳、16歳以上と5群にわけて、それぞれの持続投与量を調査した。

今回我々はロクロニウムの初回投与量として1mg/kgを用いた。1歳未満の乳児においては1mg/kg投与することにより、筋弛緩状態が得られる時間は58秒と16歳以上の89秒よりも作用発現時間が短い。同様に12か月から23か月児においても55秒と短い、2歳から7歳、8歳から15歳と年長になるにしたがって、作用発現時間が長くなる。この理由として、乳児の心拍出量が多く、薬物の移行速度が速いためと考

えられている<sup>5)</sup>。

その一方で筋弛緩からの回復にはT1が出現するまでの時間を年齢ごとに比較すると、12か月未満の乳児では58分と長く、その後12か月から23か月が37分、2歳から7歳が35分、8歳から15歳が29分と短くなり、16歳以上で43分と長くなるという結果だった。筋弛緩の持続時間に関しては神経筋接合部の感受性の年齢変化として、新生児や乳児ではアセチルコリンレセプターの構築が未熟なため感受性が低く、同量投与で長時間作用する。また、体重あたりの細胞外液量が低年齢ほど多い、小児では感受性は成人と同じになるが、分布容積が大きくなるので同量で作用時間が短くなると説明されている。

一方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<sup>6)</sup>。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%と増量が必要ながわかった。

2012年度に検討したスガマデクスの有効性の検討では、どの年齢においても概ね100秒以内に(最大240秒)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。各年齢群でみると、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

日本麻酔科学会の医薬品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明確に示されている薬品は 58.3%にすぎなかった。

小児におけるロクロニウムの持続投与量検討の結果、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%と増量が必要なことがわかった。

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固体差が大きかった。

## 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 医薬品ガイドライン  
<http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>
- 2) Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110:284-94
- 3) Paul M: A randomized, controlled study of fluid management in infants and toddlers during surgery: hydroxyethyl starch 6% (HES 70/0.5) vs lactated Ringer's solution: *Pediatric Anesthesia*13:603-608:2003
- 4) Hanart C : Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery : Albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4: *Crit Care Med* 37:696-701:2009
- 5) Woelfel SK, Brandom BW, Cook DR, et al. Effects of bolus administration of Org-9426 in children during nitrous oxide-halothane anesthesia. *Anesthesiology*

1992 ; 76 : 939-42

- 6) 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

「表皮内神経線維が関連する痒みへの薬剤効果 —保湿剤、抗アレルギー剤—」

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**

神経線維の表皮内侵入・増生は、外的刺激により容易に興奮する痒み過敏状態を惹起するため、難治性痒みの一因であると考えられている。本研究では、保湿剤であるヒルドイド、抗アレルギー剤であるノイロトロピン (NTP) について表皮内神経に対する影響を検討した。本研究の結果から、保湿剤は予防的に塗布することで効果的に表皮内神経線維の増生を抑制することにより、痒みを減弱することが示唆された。また、抗アレルギー剤である NTP は表皮角化細胞における Sema3A の発現を誘導することで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明らかとなった。

**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**

神経線維の表皮内侵入・増生は、外的刺激により容易に興奮する痒み過敏状態を惹起するため、難治性痒みの一因として考えられている。このような表皮内神経の稠密化は、ドライスキンを呈する皮膚疾患（乾皮症、アトピー性皮膚炎 (AD)、乾癬など）や実験動物（ドライスキンモデルマウス、AD モデルマウス）においても認められている<sup>1)</sup>。これまで我々は、表皮角化細胞が発現する神経伸長因子 (nerve growth factor; NGF、アンフィレギュリン、ゼラチナーゼ) と神経反発因子 (semaphorin 3A; Sema3A、anosmin-1) の発現バランスが表皮内への神経線維の侵入・増生を制御することを明らかにした<sup>2-4)</sup>。本研究では、保湿剤であるヒルドイド、抗アレルギー剤であるノイロトロピン (NTP) について表皮内神経に対する影響を検討した。

**B. 方法**

1. 保湿剤の表皮内神経線維に対する影響

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。

表皮内神経増生抑制効果の評価：アセトン処理直後および 24 時間後にワセリン、ヒルドイド 100 mg/site を塗布し、アセトン処理 48 時間後のマウス皮膚を採取した。Protein gene product 9.5 (PGP9.5)、NGF、Sema3A に対する抗体を用いて免疫染色を行い、表皮内神経線維数表皮内における NGF および Sema3A 発現変動について解析した。

2. NTP の表皮内神経線維に対する影響

(1) ラット後根神経節細胞 (DRG) の軸索伸長に対する NTP の影響

DRG の培養：Poly-D-Lysine と laminin でコートした 96 ウェルプレートに 20 ng/ml NGF 含有 DMEM/F2 培地を加え、DRG を播種した。

サブスタンス P (SP) 遊離抑制効果：培養 5 日後、10-300 mNU/mL の NTP とともに、100 nmol/L

のカプサイシン添加、もしくは非添加の条件で 10 分間培養した。各ウェルから培地を採取し、培地中の SP の濃度を競合的 ELISA 法により評価した。

神経伸長抑制効果の評価：培養 5 日後、10-300 mNU/mL となるよう NTP を培地に添加し、24 時間および 48 時間後の神経線維長を計測し、定量化した。コントロール群には PBS を添加した。

MTT 法：DRG 細胞を無血清培地で培養後、10-300 mNU/mL の NTP を添加した。コントロール群には PBS を添加した。MTT 溶液 100 mL を加え、37°C で 4 時間インキュベート後、560 nm の吸光度を測定した。

(2) ドライスキンモデルマウスの表皮内神経線維に対する NTP の影響

ドライスキンモデルマウスの作製：実験 1 参照。

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 PGP9.5 陽性神経線維の表皮における分布を解析した。

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°C 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。

(3) AD モデルマウスの搔破行動抑制効果の検討

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（ビオスタ 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。

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。ビ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. 保湿剤の表皮内神経線維に対する影響

アセトン処理後に認められる表皮内神経線維数の増加は、アセトン処理 24 時間後に塗布するよりもアセトン処理直後に塗布することでより強い表皮内神経線維の増生抑制効果が認められた。アセトン処理後の表皮 NGF 発現の増加は、ワセリン群と比較して、ヒルドイド群で有意な抑制効果が認められた。一方、これら保湿剤塗布による表皮 Sema3A 発現に対する影響は認められなかった。

### 2. NTP の表皮内神経線維に対する影響

(1) NTP は DRG 細胞におけるカプサイシン誘導性 SP 遊離を濃度依存的に抑制した。さらに、NTP は DRG 細胞における NGF 誘導性神経伸長を濃度依存的に抑制した。これら効果は MTT assay により NTP の細胞毒性によるものではないことを確認した。

(2) 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ものの、Sema3A mRNA 発現を有意に増加した。

(3) 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。その一方で、生理食塩水投与群と比較して有意に搔破行動回数が減少した。



## D. 考察

本研究の結果から、保湿剤はドライスキンで認められる表皮 NGF 発現の増加を抑制することで表皮内神経線維の増生を抑制することが明らかとなった。また、保湿剤を塗布するタイミングが早期である方が、強い表皮内神経線維の増生抑制効果を示すため、痒みに対する予防効果が高い可能性が示唆された。

加えて、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した。さらに我々は、培養 DRG 細胞を用いた研究から、NTP が DRG 細胞における SP 遊離を抑制し、さらに神経伸長も抑制することを明らかにしている。従って、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 Sema3A による神経反発作用を介して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、皮膚炎スコアに対しては影響せずに、搔破行動を抑制したことから、NTP は表皮内神経線維が関与する痒みに対して止痒効果を発揮する可能性が示唆された。

## E. 結論

保湿剤の予防的な塗布は、効果的に表皮内神経線維の増生を抑制することができ、止痒効果が高めることが示唆された。また、抗アレルギー剤である NTP の痒み抑制の機序には、表皮内神経線維の増生抑制、SP 遊離抑制、加えて表皮 Sema3A の発現誘導が関与することが示唆された。

## 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 Tominaga M, Ozawa S, Ogawa H, Takamori K. A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite

formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2007; **46**: 199-210.

- 3 Tengara S, Tominaga M, Kamo A, Taneda K, Negi O, Ogawa H, Takamori K. Keratinocyte-derived anosmin-1, an extracellular glycoprotein encoded by the X-linked Kallmann syndrome gene, is involved in modulation of epidermal nerve density in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2010; **58**: 64-71.
- 4 Tominaga M, Ozawa S, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 2007; **48**: 103-11.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1)Kamo A, Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits the increase in intraepidermal nerve density in the acetone-treated mouse dry skin model. *Clin Exp Dermatol* 2013. in press.
- 2)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.
- 3)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.
- 4)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.
- 5)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.
- 6) Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Topical application of emollients prevents dry skin-inducible intra-epidermal nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 62: 64-66, 2011.
- 7) Tominaga M, Takamori K. Mechanisms regulating epidermal innervation in pruritus of atopic dermatitis. *Skin Biopsy. Intech*. 2011.
- 8) Tengara S, Tominaga M, Kamo A, Taneda K, Negi O, Ogawa H, Takamori K. Keratinocyte-derived anosmin-1, an extracellular glycol-protein encoded by X-linked Kallmann syndrome gene, is involved in modulation of epidermal nerve density in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 58: 64-71, 2010.
- 9) Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K, Kajiwara N, Saito H, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine interleukin-31 by human mast cells. *J Immunol* 184: 3526-34, 2010.
- 10) Taneda K, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Clin Exp Dermatol* 35: 73-77, 2010.
- 11) Tominaga M, Takamori K: Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. *Expert Rev Dermatol* 5: 197-212, 2010.
2. 学会発表
- 1) 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
- 2) 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
- 3) Kamata Y, Tominaga M, Kamo A, Tengara 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
- 4) 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
- 5) 加茂敦子, 富永光俊, 高森建二. 光線療法の出番は? 第17回アトピー性皮膚炎治療研究会, 東京, 2012年2月
- 6) 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
- 7) 加茂敦子, 富永光俊, 根木 治, Suhandy Tengara, 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
- 8) Suhandy Tengara, 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
- 9) 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
- 10) Tominaga M, Takamori K. Matrix metalloproteinase-8 is involved in dermal nerve

- growth: Implications for possible application to pruritus from *in vitro* models. 71<sup>st</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Phoenix, Arizona, USA May 4-7, 2011.
- 11) Tominaga M, Tengara 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. 6<sup>th</sup> World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011.
- 12) Kamo A, Tominaga M, Tengara S, Negi O, Taneda K, Takamori K. Effects of UV-based therapies, corticosteroid ointment and emollients on intraepidermal nerve fibers of acetone-treated mice. 6<sup>th</sup> World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011.
- 13) Tengara S, Tominaga M, Kamo A, Taneda K, Negi O, Ogawa H, Takamori K. Thymic stromal lymphopoietin and tumor necrosis factor- $\alpha$  reduces the production of semaphorin 3A in cultured keratinocytes. 6<sup>th</sup> World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011.
- 14) Negi O, Tominaga M, Taneda K, Kamo A, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behaviors and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. 6<sup>th</sup> World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011.
- 15) 根木 治、富永光俊、加茂敦子、Suhandy Tengara、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反発因子 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
- 16) 加茂敦子、富永光俊、根木 治、Suhandy Tengara、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
- 17) 富永光俊、川崎広明、重永綾子、加茂敦子、高森健二、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
- 18) Suhandy Tengara、富永光俊、加茂敦子、種田研一、根木治、高森建二. ケラチノサイト由来 anosmin-1 はアトピー性皮膚炎における表皮内神経密度調節に關与する. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010年4月
- 19) 加茂敦子、富永光俊、高森建二. ドライスキンモデルマウスにおける表皮内神経線維に対する紫外線療法の影響. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010年4月
- 20) 種田研一、富永光俊、根木治、加茂敦子、Suhandy Tengara、加茂敦子、高森建二. 乾癬の痒みのメカニズム—表皮内神経とオピオイドシステムの影響—. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010年4月
- 21) 富永光俊、高森建二. アトピー性皮膚炎における知覚神経線維の基底膜侵入メカニズムの解明. 第15回日本病態プロテアーゼ学会学術集会, 大阪, 2010年8月
- 22) 加茂敦子、富永光俊、高森建二. 表皮内神経に対する光線療法、ステロイド軟膏、保湿剤の効果. 第20回国際痒みシンポジウム, 東京, 2010年10月
- 23) Suhandy Tengara、富永光俊、加茂敦子、種田研一、根木治、高森建二. ケラチノサイト由来 anosmin-1 はアトピー性皮膚炎における表皮内神経密度調節に關与する. 第20回国際痒みシンポジウム, 東京, 2010年10月
- 24) Tominaga M, Takamori K. Histological characterization of cutaneous nerve fibers containing gastrin-releasing peptide in NC/Nga mice, an atopic dermatitis model. 第35回日本

研究皮膚科学会, 和歌山, 2010年12月

- 25)Tengara S, Tominaga M, Kamo A, Negi O, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Thymic stromal lymphopoietin and tumor necrosis factor- $\alpha$  reduces the production of semaphorin 3A in cultured human epidermal keratinocytes. 第35回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010年12月
- 26)Kamo A, Tominaga M, Ngi O, Tengara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Anti-nerve growth effects of topical photo(chemo)therapy, corticosteroid ointment and emollient in acetone-treated mice, an dry skin model. 第35回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010年12月
- 27)Negi O, Tominaga M, Taneda K, Kamo A, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. 第35回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010年12月
- 28)Taneda K, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurons. 第35回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010年12月
- 29)川崎広明、富永光俊、重永綾子、加茂敦子、小川秀興、高森建二、山倉文幸. アトピー性皮膚炎モデル・Nc/Nga マウスの皮膚における6-ニトロトリプトファン含有タンパク質の生成. 第32回トリプトファン研究会, 滋賀, 2010年12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。適応外使用薬品、未承認薬、医師主導治験候補薬、診療報酬制度と医療材料の問題点を尋ねた。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。治療に必要な未承認薬や適応外医薬品の適応拡大をめざし、今後も調査・研究を継続していくことが必要である。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も望まれる。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プレイ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 新生児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与ガイドライン
- ビタミンK：日本小児胆道閉鎖症研究会でもとりあげられている。
- ③ 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：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。
- ④ 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。
- ⑤ 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

③ 非イオン系ヨード造影剤 嚥下機能検査

嚥下機能検査、気管支造影に非イオン性水溶性造影剤を用いることは認められておらず、安全性の面から適応の拡大が望まれている。

④ 低残渣経腸栄養剤：在宅経腸栄養における適応拡大

診療報酬改定で小児においては成分栄養剤のしぼりはなくなった。

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

問題解決できず、製造販売元のロッシュが製造中止。

② 抗 GD2 抗体、GM-CSF

小児腫瘍グループ (COG) は、ハイリスク神経芽細胞種に対して行った抗 GD2 抗体による免疫療法のフェーズ 3 臨床試験の結果について、再発リスクが減少し、全生存率が 20% 改善したと発表した。

③ ω3 系脂肪酸含有脂肪乳剤

欧米では長期中心静脈栄養関連肝障害に対する予防・改善の報告が多数みられる。わが国における個人輸入使用症例においても有効・著効例の報告がふえている。

5) 保険制度との関係で費用が嵩み困っている  
ディスプレイ製品や医療機器

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

小児適応が認められている医薬品だけでは治療の選択肢は少なく、臨床現場で十分かつ必要な治療が行えないため、小児では適応外、未承

認薬であることを承知しながら使用せざるを得ない状況にある。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る。これらの薬剤は長期に用いられるものも多いため適応の拡大と並行して安全性の情報収集も大切である。候補薬品のうち幾つかは、企業治験、公知申請、医師主導治験等によって問題解決に向けて動いているが、今後も根拠情報の収集作業を行い、使用実態、エビデンス評価を行っていく必要がある。また、現行の診療報酬制度では、在宅医療における患者負担・病院負担がおおきいためその推進を妨げている。行政への働きかけを行いながら、成果が挙げられるよう調査・研究を継続していくことが必要である。

#### 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、著書

1. 吉田英生、照井慶太、佐藤嘉治：短腸症候群とHPN. 臨床栄養.117:656-664,2010
2. 吉田英生、照井慶太、佐藤嘉治、他：小児短腸症候群における栄養管理を中心とした治療戦略. 外科と代謝・栄養.44:319-325,2010
3. 吉田英生：小児の中心静脈栄養；投与量.栄養・評価と治療.27:346-353,2010
4. 吉田英生：「小児外科」ナースの外科学第5版. p.493-508 中外医学社 2010
5. 吉田英生：「中心静脈栄養」小児臨床栄養学. p.393-403 診断と治療社 2011
6. 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

7. 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
8. 森井真也子 : 小児における腸管不全合併肝障害に対する $\omega$ 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. 齋藤 武、吉田英生 「難治性潰瘍性大腸炎の治療」 第 10 回日本小児 IBD 研究会  
2010 年 2 月 7 日 東京
2. 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
3. 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  |
|--|--|----------------------|----------|-----------|------|
| Kikuchi A, <u>Makimoto A</u> , et al.  | A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome | I Int J Hematol      | 90       | 492-500   | 2009 |
| Kimura T, <u>Makimoto A</u> , et al  | Pharmacokinetic and Pharmacodynaminc Investigation of Irinotecan hydrochloride in Pediatric Patients with Recurrent or Progressive Solid Tumors                      | Int J Clin Pharmacol |          |           | 2009 |
| 牧本 敦   | 青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？：臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス   |                      |          |           | 2009 |
| 牧本 敦   | 小児がん、がん化学療法・分子標的治療 update  |                      |          |           | 2009 |
| 牧本 敦   | 小児がん、新臨床腫瘍学  |                      |          |           | 2009 |
| Takatsuki S, Nakamura R, Haga Y, Mitsui K, Hashimoto T, Shimojima K, <u>Saji T</u> , Yamamoto T  | Severe pulmonary emphysema in a girl with interstitial deletion of 2q24.2q24.3 including ITGB6   | Am J Med Genet A     | 152A (4) | 1020-1025 | 2010 |
| Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, Teri M, Honda A, Takeuchi T, Shibuta S, Suenaga T, Suzuki H, Higashi K, Yasukawa K, Suzuki Y, Sasago K, Kemmotsu Y, Takatsuki S, <u>Saji T</u> , Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Kishi F, Ouchi K, Sato Y, | Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease   | Hum Mol Genet        |          |           | 2010 |

|   |   |               |             |           |      |
|---|---|---------------|-------------|-----------|------|
| Newburger JW, Baker AL, Shulman ST, Rowley AH, Yashiro M, Nakamura Y, Wakui K, Fukushima Y, Fujino A, Tsunoda T, Kawasaki T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T |   |               |             |           |      |
| Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, Ogawa S, Katoh H, Sakamoto N, Hamaoka K, <u>Saji T</u>  | Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children                             | Ped Int       | 52          | 876-882   | 2010 |
| JCS Working Group   | Guidelines for Diagnosis and management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008) | Circ J        | 74 (9)      | 1989-2020 | 2010 |
| 佐藤真理、麻生敬子、中山智孝、松裏裕行、小原明、 <u>館野昭彦</u> 、 <u>佐地勉</u>   | ヨウ化カリウムによる治療を長期間施行したバセドウ病の3例  | 日本小児科学会雑誌     | 114 (11)    | 1713-1717 | 2010 |
| <u>佐地勉</u> 、高月晋一  | 川崎病の心血管障害   | 小児科診療 小児の治療指針 | 73 (suppl)  | 364-367   | 2010 |
| <u>佐地勉</u> 、中山智孝  | 特発性肺動脈性肺高血圧   | 小児科診療 小児の治療指針 | 73 (suppl)  | 368-371   | 2010 |
| <u>佐地勉</u> 、藤原摩耶、渋谷和俊   | 特集 肺動脈性肺高血圧症 肺動脈性肺高血圧の成因と病態   | 循環器内科         | 67 (5)      |           | 2010 |
| <u>佐地勉</u> 、 <u>監物靖</u>   | 小児膠原病と肺動脈性肺高血圧  | 小児科           | 51 (8)      | 1031-1038 | 2010 |
| <u>佐地勉</u>  | 特集: 臓器移植 V.小児臓器移植 小児臓器移植(心臓・肺)の現状と展望  | 日本臨牀          | 68 (12)     | 2303-2310 | 2010 |
| 小林徹、 <u>佐地勉</u>   | 川崎病(心合併症を含む)  | 小児臨床          | 63          | 618-622   | 2010 |
| 松裏裕行、 <u>佐地勉</u>  | 小児心筋・心膜疾患の疫学  | 小児内科          | 42 (5)      | 662-665   | 2010 |
| 長谷川慶、原田涼子、直井和之、 <u>監物靖</u> 、沢友歌、高月晋一、小原明、 <u>佐地勉</u> 、 <u>本山治</u> 、 <u>河村毅</u> 、 <u>相川厚</u>   | O-111の集団感染により発症し腹膜透析困難を呈した溶血性尿毒症症候群の1例  | 日本小児腎不全学会雑誌   | 30          | 124-126   | 2010 |
| <u>佐地勉</u> 、中山智孝  | III.疾患に対する薬剤の選び方・使い方 C.循環器疾患 肺動脈性肺高血圧.必携 小児の薬の使い方(『小児内科』『小児外科』編集委員会共編)                            | 小児内科          | Vol. 42 増刊号 | 440-444   | 2010 |
| <u>佐地勉</u> 、 <u>監物靖</u>   | 小児膠原病と肺動脈性肺高血圧  | 小児科           | 51 (8)      | 1031-1038 | 2010 |

|  |   |                                    |                 |           |      |
|--|---|------------------------------------|-----------------|-----------|------|
| H. Nakamura  | Current situation and critical points for peadiatric research in Japan. Innovative Medicine: The Science and the Regulatory Framework | Pharmaceuticals Policy and Law     | 12              | 117-124   | 2010 |
| 黒川美佐男, 中村和市, 細井一弘, 水間秀行, 上出良一, 小野寺博志, 吉田武美, 下村和裕, 中村秀文, 笹木修, 木村敬, 成松鎮雄, 永山隆, 大野泰雄, 景山明彦, Charles Humfrey, 本間正充, 岸本康弘, 三分一所 厚司, 庄司龍雲, 津田雅之, 原田寧, 前田昭夫, 望月正隆, 西嶋正弘 | 第5回医薬品評価フォーラムー国際的に未解決な毒性試験の諸問題ー   | 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス (財団法人 日本公定書協会) | Vol. 41, No. 11 | 878-890   | 2010 |
| Okazaki K, Kondo M, Kubota M, Kakinuma R, Hoshino A, Kimura H, <u>Itoh S.</u>  | High-dose lorazepam for convulsive status epilepticus in an infant with holoprosencephaly   | Pediatr Int                        | 52              | 664-667   | 2010 |
| Kondo M, Kuikata T, Okazaki K, Yasuda S, Isobe K, <u>Itoh S.</u>   | Relation between infusion rate of indomethacin and cerebral blood flow velocity   | Pediatr Int                        | 52              | 616-621   | 2010 |
| 細木興亜, 長尾みづほ, 藤澤隆夫, <u>宇理須厚雄</u>  | 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                       | 24              | 675-684   | 2010 |
| 石崎優子, 宮島祐, 大塚頌子, 深井善光, 永井章   | 日本小児心身医学会員の18歳以上の発達障害患者に対する薬物治療の意識と実態に関する調査   | 日本小児臨床薬理学会雑誌                       | 23              | 126-129   | 2010 |
| 宮地泰士, 宮島 祐, 石崎優子, 深井善光, 永井章, 石崎朝世, 田中 鞏  | わが国における注意欠陥多動性障害 (AD/HD) 児に対する薬物療法実態調査  | 小児の精神と神経                           | 50 (4)          | 419-427   | 2010 |
| <u>近藤達郎</u> , 森内浩幸   | ダウン症候群患者への塩酸ドネベジル療法   | 日本小児科学会雑誌                          | 114             | 15-22     | 2010 |
| Liu J, Zhang Z, Bando M, ITOH T, Deardorff M, Li J, Clark D, Kaur M, <u>Kondoh T</u> , Kline A, Chang C, Vega H, Jackson L, Spinner N, Shirahige K, Krantz I     | Genome Wide DNA Methylation Analysis in Cohesin Mutant Human Cell Lines   | Nucleic Acids Research             | 38 (17)         | 5657-5671 | 2010 |

|  |   |                               |         |         |      |
|--|---|-------------------------------|---------|---------|------|
| Oikawa M, Kuniba H,<br><u>Kondoh T</u> , Kinoshita A,<br>Nagayasu T, Niikawa<br>N, Yoshiura KI | Familial Brain Arteriovenous<br>Malformation Maps to<br>5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11:<br>Linkage Analysis with<br>Clipped Fingernail DNA on<br>High-density SNP Array | Eur J Med Genet               | 53 (5)  | 244-249 | 2010 |
| 近藤達郎   | QOL 向上のための塩酸ドネペ<br>ジル療法   | ダウン症候群児・者の<br>ヘルスケアマネジメ<br>ント |         | 179-187 | 2010 |
| 宮島 祐   | 注意欠陥／多動性障害の診断と<br>治療  | 小児神経学の進歩                      | 第 39 集  | 91-104  | 2010 |
| 宮島 祐   | 4 章：現代のトピック；病弱特<br>別支援学校の新たな対象 4. 発<br>達障害  | 病弱・虚弱児の医療・<br>療育・教育 改訂 2 版    |         | 121-130 | 2010 |
| 宮島 祐   | 14. 精神：注意欠陥多動性障害<br>の薬物療法   | 小児の治療指針                       |         | 802-805 | 2010 |
| 宮島 祐   | フローチャートでみる私の処方<br>Ⅶ. 精神・神経疾患の処方 3.<br>注意欠陥／多動性障害  | 小児科臨床                         | 63 (4)  | 776-784 | 2010 |
| 宮島 祐   | 特集：小児の発達の診かた；注<br>意欠陥多動性障害の早期発見と<br>鑑別診断  | 小児内科                          | 42 (3)  | 435-439 | 2010 |
| 田中 肇、 <u>宮島 祐</u>  | ADHD 治療薬の実践と問題点   | 脳と発達                          | 42 (3)  | 213-216 | 2010 |
| 宮島 祐   | 特集：発達障害の疑問に答える<br>2：診断・治療編 Q&A どの<br>場合に薬物療法を行うのでしょ<br>うか？  | 教育と医学                         | 687     | 30-35   | 2010 |
| <u>宮島 祐</u> 、石田 悠  | 特集；小児の精神疾患；ADHD<br>を中心に ADHD の薬物療法  | Pharma Med                    | 28 (11) | 29-32   | 2010 |
| 宮地泰士、 <u>宮島 祐</u> 、<br>石崎優子、他  | わが国における注意欠陥多動性<br>障害児に対する薬物療法実態調<br>査   | 小児の精神と神経                      | 50 (4)  | 419-427 | 2010 |
| 木実谷貴久、 <u>関口進一郎</u>  | 注意すべき薬剤相互作用   | 小児科診療                         | 73 増    | 912-921 | 2010 |
| 三輪雅之   | 混ぜてはいけない薬剤の組み合<br>わせ  | 小児科診療                         | 73 増    | 922-923 | 2010 |
| 木実谷貴久、 <u>関口進一郎</u>  | 医薬品副作用被害救済制度、生<br>物由来製品感染等被害救済制<br>度、予防接種健康被害救済制度   | 小児科診療                         | 73 増    | 924-925 | 2010 |
| 横田俊平、森 雅亮、<br>武井修治   | 『GUIDELINE 膠原病・リウマチ<br>改訂第 2 版－治療ガイドライン   |                               |         |         | 2010 |