

PDE5阻害薬 クエン酸sildenafil の 肺動脈性肺高血圧症治療へのpotentialsとconcerns

佐地 勉

東邦大学医療センター大森病院小児科学第一講座

Key words :

pulmonary hypertension , sildenafil ,
prostacyclin , phosphodiesterase
(PDE) inhibitor , cyclic GMP

Potentials and Concerns Regarding Phosphodiesterase 5 Inhibitors for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Tsutomu Saji

First Department of Pediatrics, Toho University, Omori Medical Center, Tokyo, Japan

The year 2004 was a historical one in research into the mechanisms and novel treatments of pulmonary arterial hypertension. Comprehensive editorial comments and reviews have been reported in journals including JACC, Circulation, Chest, and NEJM. Sildenafil is one of the leading PDE5 inhibitors, and published papers regarding its efficacy seem to have reached near-evidence. However, because continuing therapy is essential for the treatment of PAH, safety and long-term follow-up data are necessary, but they have not been established. There are three major pathways in the field of the PAH treatment, that is, prostanoids (beraprost, treprostinil, iloprost, and epoprostenol), endothelin-1 antagonists (bosentan, sitaxsentan, ambrisentan), and PDE5 inhibitors. Therefore, we have reached the point where well-designed trials and the selection of these drugs for individual patients are critical in determining prognosis. We try to review here the possibilities and concerns of PDE5 inhibitors in the field of pediatric PAH, which has been referred to as an open Pandora's box.

要 旨

Sildenafilを代表としたPDE5阻害薬の肺動脈性肺高血圧 (PAH) への治療の報告は飽和状態にあり、あとは計画されたエビデンスレベルの高い治療成績の結果が待たれるところである。しかしPAHの治療はほぼ永続的に継続されるものであり、長期予後の改善がどこまで可能かは今後の経過観察データをわれわれが報告していかななくてはならない。PAHの治療薬に関しては、prostanoids経路、PDE5阻害薬(sildenafil)、エンドセリン受容体拮抗薬(bosentan : tracleer, sitaxsentan : thelin, ambrisentan)の3つのおもな経路が確立されたことが、今後の治療方針の大きな柱になることは間違いない。この選択を間違えないようにエビデンスを積み重ねていく作業に入っているといても過言ではない。本稿では“Pandoraの箱を開けた”と称される、PDE5阻害薬の小児科領域での“可能性と懸念”について述べるが、PAHの研究成果の詳細はそれらの総説、reviewを参考にしていきたい。

PDE5阻害薬の治療的根拠 (Fig. 1)

2004年は、肺動脈性肺高血圧 (pulmonary arterial hypertension : PAH) の発症メカニズムと治療を考えるうえでepoch的な年であった。この年にはJournal of the American College of Cardiology (JACC)¹⁾, Circulation²⁾, Chest³⁾, New England Journal of Medicine (NEJM)^{4), 5)}と相次いで総説が発表され、その中でphosphodiesterase (PDE5) 阻害薬が取り上げられている。通常、肺血管の拡張反応はcyclic guanosine 3', 5' monophosphate (cGMP) の調節によ

り保たれている。例えば一酸化窒素 (nitric oxide : NO) の血管拡張性反応は可溶性guanylate cyclase (GC) を介したcGMPの産生に寄与するところが多い。いったんcGMPが産生されると、cGMP kinaseが活性化され、Kチャンネルが開口し、Caチャンネルが閉鎖し血管弛緩が起きる。PDEは選択的にcAMPやcGMPを阻害し、非活性型の5'AMPと5'GMPを産生するため、その活性は極めて短時間である。cAMP特異的PDE阻害薬のうち、PDE1阻害薬のtheophyllinや、PDE3阻害薬のmilrinone, amlinone, orlinoneには選択的な肺血管拡張作用はほと

平成16年12月1日受付

別刷請求先：〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

平成17年6月17日受理

東邦大学医療センター大森病院小児科学第一講座 佐地 勉

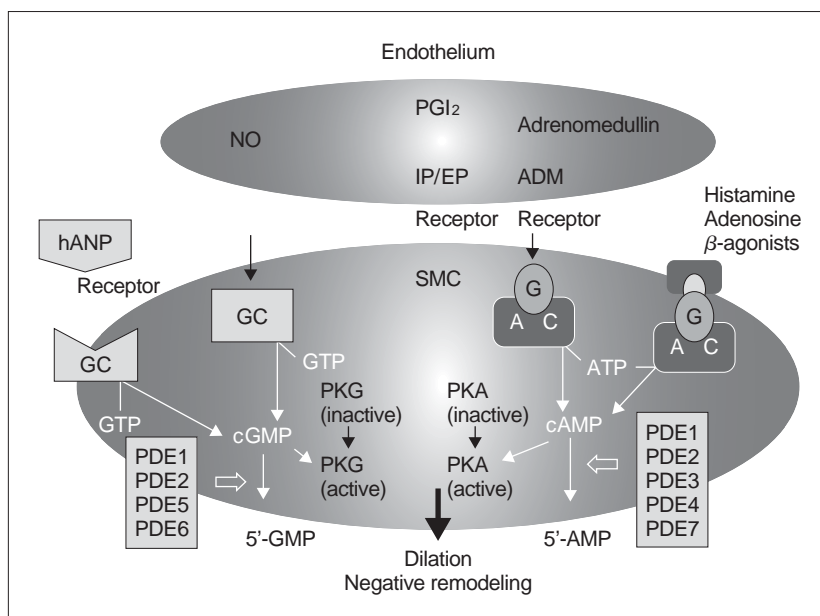


Fig. 1 Schematic illustration of intracellular signaling pathway of nitric oxide, prostacyclin, hANP, and phosphodiesterase, and production and degradation of cAMP and cGMP.

GC: Guanylyl cyclase, AC: Adenylyl cyclase

んどない。

正常の肺血管にはcGMPが豊富でPDE5が多く分布し、PAHでは肺血管選択的なPDE5の蛋白増加と、PDE5の遺伝子発現とその活性が亢進していることが報告されてきた。それは、PDE5は肺循環に豊富に存在し、肺でのcGMPの加水分解に関与している、PDE5はPAHで増加している、sildenafilは、強力なPDE5阻害薬で肺のcGMPを増加させる、cGMPは肺循環の血管のtonusと発育に関連している、であり、そしてPDE5阻害薬がPAHに効果がある理由が理論的にいくつか存在する⁶⁻⁸⁾。これまで、歴史的にdipyridamole, E4021 (Eisai), zaprinast, DMPPOなどのPDE5阻害薬が実験的PHに対して急性効果と慢性効果があると報告されてきた。しかし、いずれも選択性については問題があり、全身的作用の懸念のために臨床応用は難しかったのである。

ACCPでの結果発表

American College of Chest Physician (ACCP)において、Pfizer社から、初めてsildenafil (Viagra)のmulticenter trialの結果が発表された⁹⁾。278症例のphase III randomized, placebo controlled trialで、sildenafil 20, 40, 80mg × 3回/日の12週間投与の結果である。その結果、肺動脈圧 (pulmonary arterial pressure: PAP)は2.7 ~ 5.1mmHg低下、6分間歩行距離 (6MWD)の45 ~ 50mの増加があっ

た。また運動誘発性呼吸困難の抑制と入院率の改善もみられている。そして、副作用に対する耐容性も十分であった。そして、この結果から後述する異なった3つのPDE5阻害薬のsildenafil, vardenafil, tadalafilは肺血管に対して異なった血行動態を示す可能性が推測できる¹⁰⁾。

しかし、sildenafilは依然として米国でもオフラベルであり、食品医薬品局 (FDA)で審査中で、使用開始にあたってはインフォームドコンセントと注意深い長期の観察が必要である(注: 2005年6月に承認された)。

PDEの阻害とタキフィラキシー

細胞内のsecond messengerである、cyclic nucleotideのcAMPとcGMPは、刺激に対して細胞内での反応を伝達する役割を担っており、その細胞内濃度はadenylate cyclaseやGCによる合成と、PDEsによる代謝の両経路によって調節されている。その中で、PDE5 isozymeはcGMPに特異的に作用し、結果的にさまざまな臓器で血管平滑筋 (vascular smooth muscle cells: VSMC)の弛緩と血管拡張を来す。またNOの遊離を促進しcGMP増加を介して血管弛緩的に作用する。

しかし、PDE5の持続的な阻害によるcGMPの半永久的な増加は、例えばリン酸化PDE5の持続的な増加やPDE5のover expressionを介して、おそらくタキフィラキシーを誘導する疑いがあることに注意すべきである。

そして、cGMPはPDE3, 4を阻害するためcAMPも上

Table 1 Characteristics and main distribution of the PDE superfamily¹²⁾

Name	Characteristic	Primary tissue distribution
PDE1	Ca ²⁺ -Cam-stimulated	VSMC, brain, lung, heart
PDE2	cGMP-stimulated	VSMC, adrenal cortex, brain, heart, liver Cop. cav. olfact, bulb
PDE3	cGMP-inhibited	VSMC, heart, lung, liver, immunocytes, platelet, pancreas
PDE4	cAMP-specific	VSMC, immunocytes lung, brain, myocytes
PDE5	cGMP-specific	VSMC, lung, corp.cav., platelet, skeletal muscle
PDE6	Photoreceptor	Retina
PDE7	cAMP-high affinity	Skeletal muscle T-cell
PDE8	cAMP-high affinity	Widely expressed, most in testis, liver, kidney, ovary, intestine, colon
PDE9	cGMP-high affinity	Broadly expressed, liver, kidney
PDE10	Dual substrate	Broadly expressed, in mouse most in brain, testis
PDE11	Dual substrate	VSMC, testis, brain, corp. cav., skeletal muscle, prostate

Others: PDE1, 4, 5 in Inguinal vein, iliac artery, PDE3, 4, 5 in mesenteric artery

昇する交差反応も有するとの報告もある¹¹⁾。

PDE superfamilyの分布と機能

PDE superfamilyでは現在11のisozymeが知られている (Table 1)²⁾。その中でPDE5はcGMP特異的で、血管平滑筋、平滑筋、肺、海綿体、血小板に多く分布する。ヒト陰茎でのcGMP関連のPDEはPDE5(70%)、とPDE3(30%)である。肺は特にPDE5とPDE3, 4が多く分布しているため、選択的なPDE5阻害作用のターゲットとなる。

PDE5阻害薬の種類¹²⁾

本来はアレルギー性喘息に対して開発されていた zaprinast(xanthin阻害薬), dipyridamol(融合pyrimidine系)がPDE5阻害薬の先駆的な薬剤であった。1996年, CohenがPDE5阻害薬として開発されていたEisaiのE4021が、低酸素性PHに対してNO吸入と同じ程度の作用を持ち、低酸素PH ratへの長期投与が右室圧上昇や肺動脈のremodelingを予防したと報告したのが最初である。1999年には日本でもsildenafil(Pfizer)が抗erectile dysfunction (ED)薬として一般に承認されて以後、2004年にはvaldenafil (Bayer)も日本で承認され、tadalafil(Icos/Lilly)やPfizerの phase I~IIの薬剤を含め、現在10種以上の薬剤が後を追って開発されている。Table 2 にFDAでEDに承認されている3つのPDE5阻害薬の薬理学的動態をsildenafilと比較して示す。今後さらに検討される領域と思われる。

Sildenafilとvaldenafilは脂肪の多い食事では吸収が遅れるという結果があるが、tadalafilは食事に影響されないとされている。PAHに対する作用はvaldenafilが最も速く、肺循環への選択性はsildenafil, tadalafilにはあるが、

Table 2 Pharmacokinetic onset and duration of activity of PDE5 inhibitors in adult^{12, 57)}

	Sildenafil	Valdenafil	Tadalafil
Tmax	1 hr	0.7–1 hr	2 hr
T1/2	3–5 (4) hr	4–5 hr	17.5 hr
Onset	14–20 min	16 min	16 min
Duration	4 hr	4 hr	36 hr

Table 3 Selectivity of PDE isoforms in different PDE inhibitors^{14–16)}

	Sildenafil	Valdenafil	Tadalafil
PDE1	280–281	70–180	>30,000
PDE2	>30,000	6,200	>100,000
PDE3	16,200	>1,000	>100,000
PDE4	7,680	6,100	<100,000
PDE5	3.5	0.14	6.7
PDE6	34–38	0.6–3.5	1,260–1,300
PDE7–10	2,610	>580	>100,000
PDE11	2,730	162	37

valdenafilにはないとされ、SaO₂の改善はsildenafilだけと報告しているものもある¹³⁾。

さらに、Table 3 には3種類のPDE阻害薬のisozyme活性への作用を示した。

Sildenafil(Viagra, Pfizer) の肺血管選択性^{12, 17)}

Sildenafilは代表的なPDE5阻害薬であり、1998年に初めて世に出た。sildenafilは動物および低酸素¹⁸⁾や、トコ

ンボキサン作動薬のU46619またはプロスタグランジン F2 α により収縮したヒトの肺動脈圧を濃度依存性に低下させることが報告されている。PHではすでにprostacyclin (PGI $_2$)による10年にわたる治療成績が周知であるが、PGI $_2$ の最大の問題点は全身血管へも拡張作用が強く“肺血管選択性”が低いことである。sildenafilは経口摂取後急速に吸収され、Tmaxは1時間でT1/2は概ね4時間である(Table 3)。

PH治療で最も重要なことは、肺血管への選択性である。sildenafilにも若干全身血管への拡張作用があり、正常成人でもわずかな血圧低下がある。NOとの併用では 増強作用と 効果持続延長作用、 NO中止後のrebound防止作用もある。

ヒトPAHへの治療¹⁹⁻²⁵⁾

SildenafilがヒトPAHに効果があることが学会報告され始めたのは1999年頃からであったが、誌上報告されたのは2000年以後である。わが国では、浜松医科大学の臨床薬理学の渡邊裕司先生からの報告がある¹⁹⁾。

現在では、成人、小児を問わず多くのPAH、例えば特発性PAHや二次性PAH¹⁹⁾、全身性疾患として術後PAH^{20, 21)}に効果があるとされる。Ghofraniは慢性血栓塞栓性PH(chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH)を6カ月治療した結果、平均肺動脈圧(mPAP)を15%、肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance : PVR)を30%低下、心係数(CI)を17%増加させ、6MWDも増加していたと報告した²²⁾。その他門脈高血圧(肝硬変、PAH)²³⁾、膠原病(PAH)、新生児(PPHN)、HIVへの効果をはじめとして臨床応用が続々と報告されている^{24, 25)}。また持続PGI $_2$ (Flolan)静注療法に難治性のPAHに対してもさらなる効果が望める。中期的には二重盲検交差試験による6週間後の有効な結果が出されている。最も最近の報告はJACCに掲載されたインドからの報告であり、エンドポイントが6週間のrandomized, double-blind, crossover designの研究である。これによると22例(12~65歳)のPAHで、運動時間は44%増加し、CIは 2.8 ± 0.9 l/m 2 ~ 3.45 ± 1.1 l/minへ増加、PAIは 105.23 ± 17.82 mmHg~ 98.5 ± 24.38 mmHgへ低下、質問によるQOLも改善している²⁶⁾。

肺循環と換気血流比

PGI $_2$ はV/Q mismatchを誘発する可能性が高いが、NO吸入ではV/Q matchingは一般には改善する。実験的には、肺内右-左短絡が増加し結果的にPAIは下がったがSaO $_2$ も低下したとの報告がある。

SildenafilでもV/Q mismatchが起こる可能性があるた

め、特に術後無気肺の合併や肺疾患に伴うPHには注意を要する²⁴⁾。しかし、V/Q mismatchが起こらないとする報告もある²⁷⁻²⁹⁾。

Sildenafilの急性効果

初期から急性効果の報告が増加し、低酸素性肺血管弯縮の予防^{18, 30)}や、PAHでのmPAPの低下が認められた。Mikelakisは13名のPAHで経口sildenafilは吸入NO単独よりも、mPAP、PVR、肺毛細血管楔入圧の低下と、CI、酸素飽和度の増加がより顕著にみられたと報告した³¹⁾。

また吸入NOと併用した急性効果では吸入NOの効果が延長し^{31, 32)}、また併用では単独よりも大きな改善度が得られ、また吸入NOからの離脱時にreboundの予防ができた³³⁾。さらにiloprost吸入との併用でも、単独よりも大きな改善がみられている^{11, 34)}。一方、持続静注Flolanの不応例に追加した場合でも付加的効果が認められることは、臨床上極めて有用である³⁵⁾。

慢性効果

急性効果に加え、crossover試験における慢性効果、Flolan不応例での追加効果も認められている^{34, 36, 37)}。それにはPVR低下、mPAP低下、CI増加、右室機能やQOL改善も含まれている³⁷⁻³⁹⁾。とにかく、長期投与においても煩雑な操作が不要で経口投与できることが魅力である。

cGMPとcAMPのcross talk

Flolan不応例での併用効果³⁷⁾から、cAMPとcGMPのcross talkが存在する可能性もある。つまりcGMPはPDE3の活性を阻害し、間接的にcAMPの濃度を高める作用があるからである。また、FlolanがNO-cGMP経路を刺激する可能性もある²⁴⁾。一方、心筋細胞にも若干のPDE5Aが存在しPDE5阻害薬が心筋の β 交感神経活性にも好影響を与えることも考えられる。

心行動態への影響と抗心不全作用

健常成人では、sildenafil 100mg投与後の仰臥位収縮期血圧の低下は6.8mmHgであり、仰臥位拡張期血圧では10.2mmHgの低下であった⁴⁰⁾。tadalafil 20mg/dayの心拍数への影響もほとんどない⁴¹⁾。心電図への影響は、sildenafil 50mg投与後のQT間隔はQTcでmax. QTcは平均3ms, min. QTcは平均7msの増加程度であり有意差はなく、QT dispersionも変化ない。tadalafil 100mg投与後のQTc変化も3.5msであった。valdenafil 10mgでも平均変化は7~9msであった⁴²⁾。

末梢血管のVSMCにおけるPDE5阻害作用によりcGMPがupregulateされ、NOが産生されて、心不全患者でも内皮機能の一部であるflow-mediated dilatation (FMD)が改善される⁴³⁾。また冠動脈疾患やtype II糖尿病で安静時の血行動態が改善する。

副作用 特に網膜

基本的にはすべての平滑筋細胞弛緩、血管拡張に起因するものである。最も多くの用量依存性の副作用は、顔面紅潮、頭痛(16%)と、頻度は下がるが鼻閉感、鼻詰まり、めまい、低血圧、一過性の筋痛症である。消化不良、胸焼け、胃食道逆流関連の疾患は、PDE5が下部食道に分布しているための食道下部括約筋の弛緩によるものである。その他は視覚異常(彩視症と光感受性増強)であり、成人では3%とされている。眼科的なかすみ目と光覚の増加は恐らく網膜に存在するPDE6活性の部分的阻害に関連すると思われる⁴⁴⁾。拍動性の眼球動脈血流が平均110分後に最大増加することとも関連するとされている⁴⁵⁾。

長期の投与においても副作用はいずれも軽微とされている。

しかし、眼科系疾患を持つ高齢者や視力が極めて低い新生児や乳幼児に対する、視力や網膜への影響は十分注意するべきである。そして一部には、非動脈性前方虚血性視神経症がある⁴⁶⁾。

まだまだ長期的な網膜への作用に関する安全性は確認されていないのが現状である⁴⁷⁻⁴⁹⁾。

Sildenafilやvaldenafilの視覚異常の副作用は11%程度と報告されているが、tadalafilでは0.1%以下であり、PDE6阻害作用は強くない。tadalafilはPDE11の阻害作用もあり、これは骨格筋に多く分布するが、ヒトでの症状は問題とならない⁵⁰⁾。

Tadalafilでは他の副作用に加え、腰痛と筋肉痛がsildenafil, valdenafilに比し多いが、視覚異常はほとんど報告されていない。これはPDE6よりもPDE5に対する選択性がより高いためであろう。

その他

Aspirin やwarfarinの併用でも凝固因子、プロトロンビン時間、部分トロンボプラクテン時間に対する影響はほとんどないが、100mg投与後にコラーゲン凝集が遅延し、出血時間が延長した報告がある⁵¹⁾。

他の臓器異常を有している症例では、頭蓋内出血、食道静脈瘤出血、鼻血、痔出血が投与により起こっているため、血小板に対する影響も必ずしも楽観できない。腎臓、肝臓疾患には十分注意を要する。強直性間

代性痙攣、一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)、てんかん発作、一過性失語症の報告もある¹⁴⁾。

結 語

肺血管壁細胞のsecond messengerをターゲットとしたPAHの治療に対する新しいアプローチが開発されつつある。3種類のPDE5阻害薬(sildenafil, valdenafil, tadalafil)とNO吸入、エンドセリン-1受容体拮抗薬(bosentan, sitaxsentan, ambrisentan)、PGI₂(epoprostenol, iloprost, beraprost, treprostinil)等の併用は今後の臨床研究を活性化させるであろう。

今後の小児科領域の課題として、術後PH crisisや、術後Fontan循環、NO吸入や硝酸薬との併用による付加的効果、小児例への投与、剤型、有用性、安全性が挙げられる。計画されたエビデンスレベルの高い治療成績の報告が待たれるところである。しかしPAHの治療はほぼ永続的に継続されるものであり、長期予後の改善がどこまで可能かは今後の経過観察データをわれわれが報告していかななくてはならない。

また、将来的には3つのPDE5阻害薬のおおのこの特徴を考慮し、症例にみあったPAHの治療メニューが施されることが望まれる。

【参考文献】

- 1) Rubin LJ, Galie N: Pulmonary arterial hypertension: A look to the future. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 89-90S
- 2) Newman JH, Fanburg BL, Archer SL, et al: Pulmonary arterial hypertension: Future directions: Report of a National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases workshop. *Circulation* 2004; 109: 2947-2952
- 3) Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126 (Suppl)
- 4) Humbert M, Sitbon O, Simonneau G: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-1436
- 5) Farber HW, Loscalzo J: Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-1665
- 6) Francis SH, Lincoln TM, Corbin JD: Characterization of a novel cGMP binding protein from rat lung. *J Biol Chem* 1980; 255: 620-626
- 7) Hanson KA, Ziegler JW, Rybalkin SD, et al: Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity. *Am J Physiol* 1998; 275: L931-941
- 8) Haning H, Niewöhner U, Bischoff E: Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors, in King FD, Oxford AW (eds): *Progress in Medical Chemistry*, 41. Elsevier Science B. V., 2003, pp249-307
- 9) Ghofrani HA, and the Sildenafil 1140 Study Group: Efficacy

- and safety of sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: Results of a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. ACCP, 2004 (presentation)
- 10 Rosen RC, Kostis JB: Overview of phosphodiesterase 5 inhibition in erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 9–18M
 - 11 Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al: Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515–522
 - 12 Seftel AD: Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetics, and efficacy profiles. *Clin Cardiol* 2004; 27 (Suppl): 114–119
 - 13 Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al: Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488–1496
 - 14 Refellmann T, Kloner RA: Therapeutic potential of phosphodiesterase 5 inhibition for cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 239–244
 - 15 Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, et al: Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings *in vitro*. *Am J Cardiol* 1999; 83: 3–12C
 - 16 Gresser U, Gleiter CH: Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil: Review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7: 435–446
 - 17 Cheitlin MD, Hutter AM Jr., Brindis RG, et al: Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation* 1999; 99: 168–177
 - 18 Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al: Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 424–428
 - 19 Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, et al: Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 398–402
 - 20 Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, et al: Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 628–629
 - 21 Laquay N, Levy ML, Vaccaroni L, et al: Use of oral sildenafil (Viagra) in pulmonary hypertension after cardiac pediatric surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 140–143
 - 22 Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al: Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139–1141
 - 23 Makisalo H, Koivusalo A, Vakkuri A, et al: Sildenafil for portopulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 945–950
 - 24 Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35–62S
 - 25 佐地 勉: 肺高血圧の治療, 現況と展望 - Sildenafil (PDE5 阻害薬) と ET-1 阻害薬による ED (endothelial dysfunction) への治療効果 - . 矢崎義雄, 山口 徹, 高木真一, ほか編: Annual Review 循環器 2004 . 東京, 中外医学社, 2004, pp216–221
 - 26 Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al: Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149–1153
 - 27 Dweik RA: Pulmonary hypertension and the search for the selective pulmonary vasodilator. *Lancet* 2002; 360: 886–887
 - 28 Kleinsasser A, Loeckinger A, Hoermann C, et al: Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 339–343
 - 29 Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al: Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900
 - 30 Jackson G, Chambers J: Sildenafil for primary pulmonary hypertension: Short and long-term symptomatic benefit. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 397–398
 - 31 Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al: Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: Comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398–2403
 - 32 Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al: Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 90: 677–680
 - 33 Atz AM, Wessel DL: Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999; 91: 307–310
 - 34 Wilkens H, Guth A, Konig J, et al: Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 1218–1222
 - 35 Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, et al: Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; 123: 1293–1295
 - 36 Bharani A, Mathew V, Sahu A, et al: The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2003; 55: 55–59
 - 37 Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al: A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2002; 54: 410–414
 - 38 Mehta S: Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: Exciting, but protection required. *Chest* 2003; 123: 989–992
 - 39 Zimmerman AT, Calvert AF, Veitch EM: Sildenafil improves right-ventricular parameters and quality of life in primary pulmonary hypertension. *Intern Med J* 2002; 32: 424–426
 - 40 Zusman RM, Morales A, Glasser DB, et al: Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999; 83: 35–44C
 - 41 Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT: Cardiovascular effects of tadalafil. *Am J Cardiol* 2003; 92: 37–46M

- 42) Alpaslan M, Onrat E, Samli M, et al: Sildenafil citrate does not affect QT intervals and QT dispersion: An important observation for drug safety. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 14–17
- 43) Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al: Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilatation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 845–851
- 44) Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al: ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 273–282
- 45) Sponkel WE, Paris G, Sandoval SS, et al: Sildenafil and ocular perfusion. *N Engl J Med* 2000; 342: 1680
- 46) Pomeranz HD, Smith KH, Hart WM Jr, et al: Sildenafil-associated nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 584–587
- 47) Zrenner E: No cause for alarm over retinal side-effects of sildenafil. *Lancet* 1999; 353: 340–341
- 48) Behn D, Potter MJ: Sildenafil-mediated reduction in retinal function in heterozygous mice lacking the γ -subunit of phosphodiesterase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 523–527
- 49) Travadi JN, Patole SK: Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A review. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 529–535
- 50) Padma-Nathan H, Giuliano F: Oral drug therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 321–334
- 51) Berkels R, Klotz T, Sticht G, et al: Modulation of human platelet aggregation by the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 413–421