

## PDE5阻害薬 クエン酸シルデナフィル の肺動脈性肺高血圧症治療への potentialsとconcerns

東邦大学医学部大森病院医療センター小児科学第一講座  
佐地 勉

本号、梅原論文「両方向性グレン手術後の肺循環不全に対し経口シルデナフィルが有効であった1小児例」への Editorial Commentとして、この5年間に紙上を賑わせてきたphosphodiesterase (PDE) 5 阻害薬の肺動脈性肺高血圧 (pulmonary arterial hypertension: PAH)への効果を再評価する。

この症例の問題点は、次の点に集約される。それは、術後のreperfusion injuryに伴うPH、左右不均等肺循環PH、一酸化窒素(NO)吸入、硝酸薬の効果増強またはwithdrawal PHに対する付加的抑制効果、小児例への投与、についてである。幸いにも症例のPHは平均20mmHg、啼泣時30mmHgと比較的軽症、軽度であり、致命的なcrisisを来すほどのPHでなかったことから、効果判定が容易であったと思われる。またあらかじめ術後肺循環の適応は予測されていたが、シルデナフィルがその適応を容易にしたか、もしくは早めたことも考えられる。長期的な効果、副作用の出現などは結論が出される前の段階である。現在まで、さまざまな状況においてPAHの改善が原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension: PPH)や術後PHの症例検討、case control study等で散発的に報告されてきた。

2004年、major journals 4誌に発表された総説にはmechanism, geneticsに加え、PDE5治療薬の問題点が述べられている<sup>1-5)</sup>。そして、2004年10月27日にAmerican College of Chest Physicianのmeetingでreleaseされた最初のシルデナフィル(Viagra)の278症例に対する12週間のclinical trialの優れた結果からも、今後のevidenceの第一歩となることは間違いない<sup>6)</sup>。

日本小児循環器学会は厚生労働科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(班長:大西鐘壽;高松短期大学)の平成15年度研究課題において、「クエン酸Sildenafil(Viagra)の小児および若年期肺高血圧に対する有用性と安全性に関する研究」として、安全性と有効性、使用方法等について研究を重ねてきた(本誌委員会報告参照)。その結果、いまだevidenceは必ずしも高いとはいえないが、有効性に関しては極めて期待できる薬剤と考えられた<sup>7)</sup>。

最後に、PDE6受容体を有する網膜をはじめとする眼科的異常、心血管系に対する相互作用等、PDE5阻害薬の小児領域の安全性には十分注意しつつ、至適薬用量設定、副作用等の経験を集積する慎重さが必要と思われる。

### 【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): 89S-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) Rubin LJ: Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126 (1 Suppl): 7S-10S
- 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) 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にて発表
- 7) 佐地 勉: クエン酸Sildenafil(Viagra)の小児および若年期肺高血圧に対する有用性と安全性に関する研究. 厚生労働科学研究, 小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(主任研究者:大西鐘壽)平成15年度研究報告書, 2003, pp126-135