

Review

小児循環器専門医のための総説シリーズ 5

小児期肺動脈性高血圧の正しく的確な治療戦略

佐地 勉, 中山 智孝, 高月 晋一, 池原 聡,
嶋田 博光, 直井 和之, 佐藤 真理, 松裏 裕行
東邦大学医療センター大森病院小児医療センター小児科

**The Real World of Medical Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension
—Small Evidence, but Heavy Cornerstone—**

Tsutomu Saji, Tomotaka Nakayama, Shinichi Takatsuki, Satoshi Ikehara,
Hiromitsu Shimada, Kazuyuki Naoi, Mari Sato, and Hiroyuki Matsuura
Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Toho University,
Medical Center Omori Hospital, Tokyo, Japan

A variety of pulmonary vasodilators are now on the market; however, little is known about their use in children, as over the past two decades, only a limited number of clinical pediatric trials have been conducted in the US and EU. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease characterized by sustained elevation of pulmonary vascular resistance and pressure, resulting in refractory right ventricular dysfunction. Clinical trials using agents that act on three major pathways, prostacyclin PGI₂/cAMP, NO/cGMP activation by phosphodiesterase (PDE)-5 inhibitors, and suppression of the activity of endothelin (ET)-1 by ET receptor antagonists (ERAs), have been performed mainly in adults. Most pediatric cardiologists treat PAH in children by conversion of normal adult dosages. However, such dosage modification in children is not always safe or effective. In addition, management of pediatric PAH is complex because of the variety of formulations, classes, and nature of the three major types of agent. The current trend in drug therapy for PAH recommends a so-called combination therapy; however, any pulmonary vasodilative agent has not been approved by their efficacy and safety for background disease-related PAH. PGI₂ or epoprostenol (Flolan, GSK) has been recommended in NYHA-FC III and IV. However, some cases have been withdrawn from continuous infusion of Flolan in combination with inhaled PGI₂ (iloprost, treprostinil), subcutaneous PGI₂ (treprostinil), oral PGI₂ (beraprost), ERA (bosentan, ambrisentan), or PDE5-I (sildenafil, tadalafil). Careful consideration and assessment of PK/PD and interactions of each class of drug are essential in children with PAH on a case-by-case basis. Clinical trials of bosentan, ambrisentan, sildenafil, and tadalafil for children have been conducted in Japan since 2012; however, no conclusive results have been obtained till date. In general, the efficacy and side effects seem to be similar to those in adults. Other critical drugs used in the treatment of PAH include sGC agonists; riociguat, a Rho-kinase inhibitor; Fasudil macitentan Opsumit, and inhaled iloprost, all of which have undergone clinical trials in adults. This chapter presents the current standard for medications used for pediatric PAH.

小児期 PAH の薬物療法を行うにあたって、臨床医は小児は成人と異なり様々な特色があることを再認識しなければならない。すなわち、代謝酵素活性 (p450 など)、受容体の濃度 (密度) や感受性、器官の機能発達 (特に腎臓と肝臓、心筋代謝)、体脂肪の容積、蛋白 (アルブミン) 結合率、血中蛋白濃度、分散容積、薬物動態 PK や薬力学 PD、一定の年齢だけ反応する臓器 (動脈管など)、薬理遺伝子的背景、遺伝子多型などによる個人差、特異体質、薬物相互作用、生体内活性物質 (サイトカイン、ホルモン、伝達物質、カテコラミンなど) の影響である。特に小児期の重症疾患に対しては、“Right drug for the Right patient at Right time” という諺に準じて、その個人に見合った慎重な case by case の薬剤選択を心掛けなくてはならない。小児期の肺高血圧治療薬には、NO-cGMP 経路、PGI₂-cAMP 経路、エンドセ

リン受容体拮抗薬 (ERA) の三大肺血管作動薬を使用する。小児では、世界的にもほとんどが off-label の状態で使用されている。しかし肺血管拡張作用以外の、細胞増殖抑制作用、線維化・肥大抑制作用、抗酸化ストレス・抗炎症作用を秘め、長期にわたって血管壁に抗リモデリン作用を発揮する薬剤を選択したい。また特発性 (遺伝性、家族性) と二次性肺高血圧 (左心不全、膠原病関連、呼吸器関連、肺血栓塞栓関連、そして新生児期肺高血圧など) では、3 大治療薬が持つ PDE5 阻害作用、PGI₂ 産生促進作用、エンドセリン受容体拮抗作用などの有効性もそれぞれ異なると予想される。本稿では、治療薬の小児期でのエビデンスを紹介しながら、最適の治療法を推奨したい。

Keywords: pulmonary arterial hypertension, pediatric patients, prostacyclin, phosphodiesterase5-inhibitor, endothelin receptor blockade

はじめに

1995 年、最初の静注用 prostacyclin (PGI₂) 製剤である epoprostenol が米国で肺動脈性高血圧 (PAH) の治療薬に承認されて以来、世界的に治療の概念が一変し、特発性肺動脈性高血圧 (IPAH) の 5 年生存率は、一気に 1980 年代の 20% 前後から 70~90% 前後へと飛躍的に改善した。

さらに、1992 年の PGI₂ に続き、1998 年には一酸化窒素 (NO) と、2 つの肺循環に関わる分子がノーベル医学・生理学賞を受賞した。そして 1988 年に遡る、日本人による endothelin (ET) の画期的な発見を加えた“治療薬の Big 3 の確立”は、旧来の内科治療で散々苦虫を噛みしめ、成すすべもなく目の前の症例を失ってきた担当医にとっては一筋の光明と言っても過言ではない。PGI₂ と NO は、共に心臓血管系臨床薬理学者が同じ教室で開始し継続してきた研究成果に端を発し、ノーベル賞へとつながった歴史的な発見である。ET もまた、筑波大学に集結していた臨床薬理学のエキスパート達が極めた結果である (表 1)。

その後も、この 3 つの物質の主な細胞内 signal 伝達経路と治療薬の開発、つまり cAMP 経路と cGMP 経路の活性化と ET 経路の阻害、それ以外にも sero-

tonin transporter, Rho kinase や Ca チャネル (transient receptor potential channel: TRPC), K チャネル (KCNK3), soluble guanylate cyclase (sGS) 賦活, statin, PPAR γ や骨髄の血管内皮前駆細胞 (EPC) の動態が研究されてきた。さらには BMPR2, eNOS, PGI₂ 合成酵素, kinase 阻害薬 (抗腫瘍薬), apoptosis 誘導薬, 遺伝子導入等の先進的な再生治療も模索されている。

この領域の臨床薬理学的な発展に我々が呼応すべきは“臨床医の技量”であろう。各薬物の短期的な血管拡張機能増強に加え、潜在的な細胞生物学的有用性そしてアポトーシス誘導・細胞増殖抑制作用を考慮し、かつ薬物相互作用に十分に配慮し、副作用の少ない組み合わせ、cost-utility, cost-efficiency を考えた最良の治療法を追求してほしいと考える。重篤な疾患ゆえ、安直な過剰投与は心拍出量を増加させ末梢血管抵抗も減少させるので、避けるよう心掛けたい。考慮すべきは、PAH 発症時は肺血管の 70% がすでに機能を失っており、急性拡張反応も概ね 10% しかない肺循環をいかに改善し、肺血管を復活させるかであって、単に拡張できるかという血管拡張療法ではないことを忘れてはならない。

表 1 肺血管拡張薬の発達の歴史

Prostacycline (PGI ₂)
1976 年 Moncada, Vane らにより発見 [1982 年 Bergstrom, Samuelson, Vane がノーベル賞受賞] (Moncada S, et al: Prostaglandins 1976; 12: 715, Pharmacological Rev 1979; 30: 293).
Nitric Oxide (NO)
1980 年 Furchgott RF らにより (Nature 1980; 288: 373) 発表され PGI ₂ を研究していた Moncada, Palmer によりさらに研究が推進された。
EDRF が NO 誘導体 (Ignaro LJ, et al: J Pharmacol Exp Ther 1981; 218: 739), また EDRF が NO という気体 (Palmer RMJ, et al: Nature 1987; 327: 524) であると同定された。
Endothelin (ET)
1988 年 3 月 31 日 Yanagisawa M らにより; A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells (Nature 1988; 332: 411) として Endothelin が発表された。

I. 薬理作用を考慮した基本的治療薬

この疾患の発症には、遺伝的背景を持つ肺血管壁の細胞増殖性肥厚、すなわちアポトーシス抵抗性の細胞増殖と、正常内皮細胞のアポトーシス亢進を背景とした、肺血管内皮細胞機能障害が heterogeneous に関わっている。

治療薬としては、表2に示す主に3系統の薬剤が基本である。

短期的には“**体血管よりも肺血管により選択的に作用するか**”が鍵となり、理想的には急性効果のみならず長期投与によって異常に増殖した血管壁細胞のアポトーシス誘導や、リモデリングの還元作用、そして閉塞血管の血管新生・血管再生を潜在的に有する薬剤が期待できる。

一般的に血管拡張薬は phosphodiesterase (PDE) 5 阻害薬 (PDE5-I) 以外は肺選択性が強くなく、つまり肺血管抵抗以上に体血管抵抗の低下があり、結果的に左室圧が下がりすぎるため、左室容量がより減少しすぎないような配慮が必要である。つまり、体血管拡張により afterload mismatch を来し、より左室の圧排・縮小を増悪させ、冠血流も減らす結果となるので注意する。重症例では背中合わせに位置する“**左右両心室機能不全**”であり、管理上、重症 PAH では右心不全に加え左心不全も考慮する。上記の血管拡張薬の単独使用での管理は不十分なことが多く、肺血流の改善による急激な左心還流血の増加に、いかに左室拡張能が耐えうるかも問題である。過剰すぎない水分管理も必要である。新しい治療薬の登場により、個々の症例の心機能、PAH の程度や、血管拡張反応性

表2 肺高血圧の内科治療薬

① Prostacyclin 系 ; PGI ₂	
経口	Beraprost, 長時間作用型 Beraprost (東レ科研), *NS-304 (agonist) 日本新薬
静注	Epoprostenol (GSK, Actelion), Treprostinil (持田)
皮下注	Treprostinil (持田)
吸入	*Iloprost (Bayer), **Treprostinil (持田)
② NO-cGMP 賦活	
経口	Phosphodiesterase5 阻害薬 (PDE5-I) Sildenafil (Pfeizer), Tadalafil (日本新薬) Soluble GS 刺激薬 Riociguat (Bayer)
吸入	Nitric Oxide (NO)
③ Endothelin 受容体拮抗薬	
経口	Bosentan (Actelion), Ambrisentan (GSK), Macitentan (Actelion)

* 本邦では開発中, ** 未開発

から見た最良の選択が要求される。結局は心不全の管理が上手いか下手かであり、“**右心不全と左心不全の違い**”が正しく理解されているかどうかも重要である。

II. 治療法の経緯と現状

IPAH の治療について、30 年ほど前は、digitalis と利尿薬だけで、平均生存期間が僅か 3~6 ヶ月であった。1990 年代には平均 2 年 8 ヶ月となり、1992 年の経口 PGI₂ である beraprost (BPS) (慢性動脈閉塞症への承認) の開発後は 3 年 6 ヶ月¹⁾ にやや延長した。1999 年からの epoprostenol の登場後は平均生存期間が 7~8 年になり、最近の経口肺血管拡張薬の Big 3, つまり PGI₂, PDE5-I²⁾, や ET 受容体拮抗薬 (ERA)³⁾ の 2 種ないし 3 種の combination 療法、追加療法 add-on により、この 5 年間で 5 年生存率は世界的にも 90% 近くに改善してきた。一方、10% 以下の頻度で、肺血管拡張療法や抗心不全療法では NYHA-III~IV から離脱できず、“**肺移植施設へ照会**”する症例が必ず存在する。生体肺葉移植は、**ABO 血液型一致が適合**が必須であり、全患者の 37.5% 程度しか適応にならない。一方、小児期は臓器の提供者も少ない。

小児期 PAH における薬物療法の研究成果は極めて限られており、多くは症例研究、後方視的観察である。その結果、小児 PAH への薬物療法のエビデンスは IIb~III がほとんどであり、成人量からの用量推定 extrapolation に頼らざるをえないことが多いが、これは基本的に危険である。つまり、一部の成人症例の治療経験から、小児例について治療薬の選択や用量設定について、成人同様に言及するのは論外である。そのためにも、臨床評価ガイドラインを理解し、よくデザインされた小児の安全で有効な用量を設定する必要がある⁴⁾。臨床試験に積極的に臨む姿勢がまだ小児科医に育っていないのが残念である。

III. 治療薬の特徴

A. PDE5 阻害薬 (PDE5-I)

1. Sildenafil (小児 IIb-C)

1990 年代初頭に開発されていた PDE5-I の prototype は、勃起不全 erectile dysfunction (ED) においては陰茎海綿体だけでなく“**肺循環へ好ましい作用がある**”, と囁かれていた。その原型となったのは、Zaprinast や Dipyridamole などの血小板に優位に作用する PDE3 阻害薬である。同時にこの頃心筋細胞と

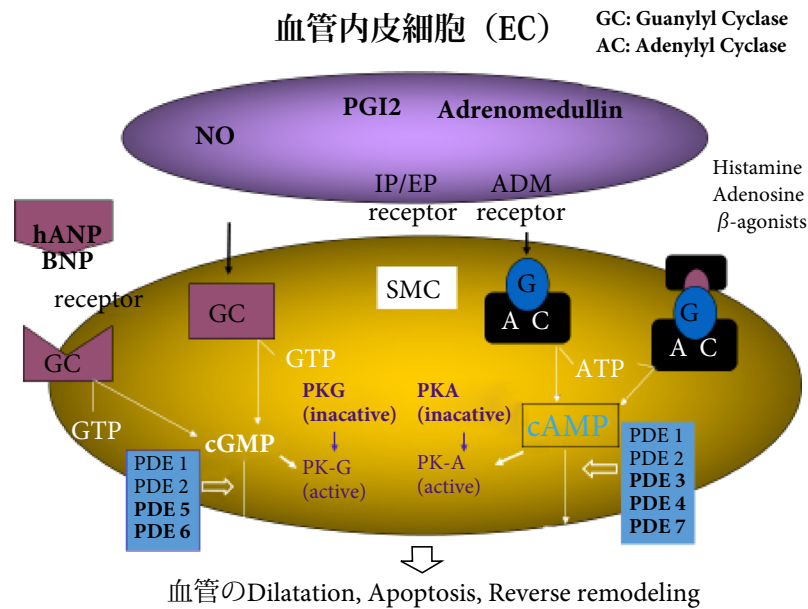


図1 血管内皮細胞 (EC) と平滑筋細胞 (SMC) の受容体と細胞内セカンドメッセンジャー (PDE: Phosphodiesterase)

血管壁に作用する PDE3 阻害 inodilator として amrinone, milrinone, eplerenone が開発されていた。Zaprinast は、NO 吸入の効果延長と増強効果という補助的作用があった。臨床の場で sildenafil (シルデナフィル) は ED に対して 1999 年 1 月に我が国で承認されたが、PAH には Revatio (レバチオ) として 2008 年 1 月 25 日に承認された。また tadalafil は Adcirca (アドシルカ) として 2009 年 10 月 16 日に承認された。近年の多剤併用療法では、この PDE5-I が肺血管選択性に優れ、全体的な有用性、安全性、安定性、薬物相互作用の程度、耐性のなさ、投与中断率等からみても、治療の中心的位置を占める^{5,6)}。

1) 薬物相互作用

Sildenafil は肝臓の P450 CYP3A4 で 79%, CYP2C9 で 20% が代謝される。tadalafil はほとんどが CYP3A4 で代謝されるため、両者とも多くの薬剤との相互作用に注意して治療継続をしなければいけない。たとえば bosentan との併用で、sildenafil の AUC は 0.4 に、 C_{max} も 0.4 に低下する。一方、tadalafil の AUC は 0.6、 C_{max} は 0.7 と sildenafil に比し若干影響が少ない。ACE-I, ARB, β 遮断薬, サイアザイド, Ca 拮抗薬などとの併用では概ね血圧低下が観察されるので、特に冠疾患合併症例、冠血流低下には注意する。その意味では tadalafil は sildenafil よりも bosentan との相互作用が若干弱く、用量調節や副作用による心不全増悪が回避できる理論上の可能性はあるが、臨床上の差は報告されていない。1 日 1 回投与が 2~3 回投与に比し優れ

た効果を発揮したという確証もない。 β 遮断薬は CYP-3A4 を介して、sildenafil の排泄を低下させ生物学的活性を増加させる⁷⁾。

PDE の subtype はこれまでに 11 種類が確認されている。sildenafil, vardenafil と tadalafil は ED に対して承認されている PDE5-I で、特異的に細胞内 cGMP が上昇する。cGMP 産生系は細胞内では cAMP 産生系との直接的な cross talk はないが、病的心筋では存在すると報告されている (図 1)。組織内分布は、肺血管、陰茎海面体のほか、消化管の平滑筋細胞、血管平滑筋や血小板で、PDE6 よりはかなり弱い網膜、噴門括約筋にも分布する。そのため、PDE5-I の副作用として青色視野や胃食道逆流現象があるが、tadalafil は PDE5 の選択性が比較的高い。視野の異常が出現しやすい PDE6 には、sildenafil, vardenafil の選択性が低く、青色視野が出ることもある。

2) 成人領域の知見

成人 PAH への経口 sildenafil による SUPER-1 試験 (12 週間)、とその延長試験 SUPER-2 (平均 1,242 日) では、NYHA-FC や 6 分間歩行距離 (6MWD) の改善が長期間継続している。この試験では、20mg×3 回/日が有効かつ死亡例が少なかったが、用量設定別の比較試験ではないので、80mg×3 回/日の長期効果は論じられない⁸⁾。成人 PAH では、bosentan 治療に sildenafil を追加すると、16 週間後では右室心筋量、BNP、6 分間歩行距離 (6MWD)、心拍出量 CI が改善している (SERAPH 研究)⁹⁾。結論として、sildenafil

fil は bosentan や PGI2 と併用すると症例によっては更に有効であるとしている^{10,11)}。

成人で sildenafil と NO 吸入は V/Q mismatch を改善させるが、PGI2 は V/Q mismatch を悪化させ、かえって酸素化が悪くなることもある¹²⁾。成人では、心拡張不全、収縮不全、収縮能が保たれた心不全 (preserved systolic function) の治療にも一部で長期効果が認められている¹³⁾。その他、抗癌剤心筋症 (Doxorubicin) の予防・治療、抗癌剤の抗腫瘍効果増強、Duchenne 型ジストロフィー合併心筋症でも有効性の報告がある¹⁴⁾。

成人 ED 症例では、1) 血圧低下はごく僅かであり、2) 運動時間、酸素消費量や冠動脈の flow reserve、左前下行枝の flow velocity、上腕動脈の血流依存性拡張 FMD がいずれも増加、3) 心不全における最大運動時心拍数、大動脈 stiffness、肺動脈血圧/肺血管抵抗値は低下する¹⁵⁾。肥大した右室心筋では、正常では出現していないはずの PDE5 活性が増加しており、PDE5-I 投与による cGMP を介する cross talk により、肥大と収縮様式も改善してくるとされる¹⁶⁾。

3) 小児領域の知見

海外での小児 PAH の適応については 2011 年 5 月欧州 EMA (European Medicines Agency) で承認されているが、米国 FDA の承認は得られていない。現在日本で小児期の臨床試験が開始されているが、PAH への用法・用量は、

① 20kg 以下：10mg×3 回/日

② 20kg 以上：20mg×3 回/日

で行われている。

小児 PAH14 例 (IPAH; 4 例, CHD-PAH; 10 例, 中間年齢 9.8 歳) における平均 10.8 ヶ月観察後の PVR は、15 Wood・U から 12 Wood・U に低下していたとする結果がある¹⁷⁾。

Barst らによる dose ranging study (16 週の STARTS-1, 延長試験の STARTS-2) における用量設定 (/回) は、

① 8kg 以上～20kg: 10mg

② 20kg 以上 45kg 未満：20mg

③ 45kg 以上：40mg

であり、各 1 日 3 回投与では、中等用量が有効かつ安全で、高用量つまり 8kg 以上 20kg: 20mg, 20kg 以上 45kg 未満：40mg, 45kg 以上；80mg の 1 日 3 回では死亡率が高いという結果だった¹⁸⁾。特に、高用量は長期使用で 1～17 歳の PAH による死亡例が多いので“要注意”との勧告が FDA から提出された¹⁹⁾。

それに対して米国胸部疾患学会 (ATS) は、小児も成人も更なる長期予後の成績と用量の調査が必要で

はないかと述べている。すなわち低用量の症例においては、有意に高い risk は見られていないからである²⁰⁾。Peak VO₂ は中等用量で有意に改善、平均肺動脈血圧 mPAP は高用量、肺血管抵抗 PVR は中等用量と高用量で低下している。しかし、STARTS-1 の延長試験である STARTS-2 では、3 年後に sildenafil 単独療法の高用量群の生存率が 88% と有意に低く、高用量の HR は 3.5 倍と高かった。EMA では低用量は推奨するが高用量を推奨しない形で 2011 年に承認されているが、FDA では 2012 年に 1 歳から 17 歳の小児への慢性的使用自体に強い警告が出され、否定的に論じていた^{21,22)}。

Sildenafil 高用量の Risk

最新の米国小児科学会 AAP の見解では、禁止はしないが、極めて慎重な低用量の投与 cautious use が必須であると警告するように変化してきた²³⁾。これに反して、PPHN (Pediatric Pulmonary Hypertension Network) は、cautious use が必須であるとしているが^{24,25)}、sildenafil を突然中止することは危険であり、“注意して少量で使用する”と推奨しなおしている。その証拠に、小児期の bosentan 単独療法で悪化した症例への sildenafil 追加療法は、増悪を改善できるとの論文もある²⁶⁾。

表 3 に、体重別の使用量を示す²⁷⁾。

4) 合併症 PAH への有用性

a. 先天性心疾患 (CHD)

数少ない CHD 術後の使用に関して、使用量 0.9±0.3mg/kg/回の急性負荷 1 時間後での試験結果では、mPAP/SAP 比が低下する症例、SpO₂ が増加する症例、mPAP が低下する症例の 3 種類が観察されている²⁸⁾。

また、小児期 CHD 術後の PAH に対して、0.5mg/kg, 1.0mg/kg, 1.5mg/kg, 2.0mg/kg/回をそれぞれ 4 時間毎に胃チューブから注入した研究では、各用量での dose-effect はなく、PAP が選択的に低下し、4 つの投与量では同じ結果であった²⁹⁾。さらに、Fontan 術後の 27 症例 (年齢；16 歳から 32 歳)、に対する 0.7mg/kg/回投与の 1 時間後の観察では、peak VO₂, peak exercise CO, peak exercise pulmonary blood

表 3 Sildenafil の用量^{18,25)} (中～高用量は推奨されない)

臨床試験 START-1 での 1 回投与量 (各 3 回/日投与)			
体重	低用量	中等用量	高用量
>8～20kg	適用なし	10mg	20mg
>20～45kg	10mg	20mg	40mg
>45kg	10mg	40mg	80mg

flow index が改善している³⁰⁾。二重盲検長期試験でも Fontan 症例の運動耐容能が改善している³¹⁾。また Fontan 術後の蛋白漏出性胃腸症にも効果があるとの報告がある³²⁾。

b. 新生児期 PH

新生児の BPD 合併 PAH への投与では、PAP の低下はあるが酸素化の改善はないとの報告がある³³⁾。先天性横隔膜ヘルニア合併 PPHN (n=7) では、NO 吸入不応例においても、生存例 5 例では呼吸器の設定が顕著に改善し、右心拍出量は増加し、PVR, PAP とも投与後 1.5~4 時間は低下した³⁴⁾。PPHN と CHD 合併 PAH, 術後 PAH に対する静注用 sildenafil の臨床試験での有用性も報告されている³⁵⁾。また肺疾患合併乳児の PAH に対しても、88% の症例で効果があり、酸素化の低下はなかったとの報告がある³⁶⁾。ラットの実験的胎児横隔膜ヘルニアへの sildenafil 胎内投与試験では、肺血管床の増加、右室肥大大改善、肺の eNOS 活性が増強した³⁷⁾。

5) 副作用

小児 193 例の文献 review で、0.3~8 mg/kg/日の投与において、低血圧 5.9%, 勃起 2.6%, 鼻閉 2.3%, 頭痛 1.6%, 眩暈 1.2%, 顔面紅潮 1.2% などが見られている³⁸⁾。

PDE5-I の class に共通する blurred vision, light sensitivity, color tinge 以外の副作用で重要なのが非動脈炎性虚血性視神経症 Non arteritic ischemic optic neuropathy (NAION) である。50 歳以上の成人では 10 万人中 5~10 例とされているが、小児では報告がない。成人でも糖尿病、高血圧、高脂血症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群に圧倒的に多く合併する³⁹⁾。難聴 (感音性) は、10 万人に 2~5 人とされているが、sildenafil 服用後も難聴の危険性が報告されている⁴⁰⁾。

PDE5-I は血小板中の PDE5 に作用して cGMP の増加を介して血小板の活性化を抑制する。つまり出血傾向が生じる。これは、鼻甲介組織が多量に PDE5 を含むこと、鼻の粘膜血管拡張、分泌及び粘液線毛クリアランスに NO が関与していることから、PDE5-I が鼻甲介の血流を増加させる可能性がある。特に warfarin, PGI₂ 投与下では出血傾向が強くなる。成人では勃起 erection が 10% で報告されているが、2~3 歳の幼児や若年小児でも時に経験される⁴¹⁾。併用も含めた最も多い副作用は、消化管症状 (嘔気、逆流等) (22%) で、次いで自然の勃起 (22%) である。併用療法では、より副作用が強いとされる⁴²⁾。

2. Tadalafil (小児 IIb-C)

1) 成人領域の知見

成人 ED での peak plasma concentration は 2 時間で到達し、T_{1/2} は 17.5 時間と長い⁴³⁾。成人 PAH (平均 53~54 歳) では PHIRST-1 (16 週), と PHIRST-2 試験 (52~68 週) が行われ、20 mg/日より 40 mg/日の投与群が若干 NYHA-FC の増悪が少なかったが、概ね両群とも 6MWD は 52 週後も保たれていた^{44, 45)}。また 13 歳から 42 歳までの Eisenmenger 症候群 (ES) 23 例では 90 分後の急性効果 (PVR 低下; 24.8±8.5 から 19.2±8.2 Wood-U) と、12 週後の亜急性効果があったとされている⁴⁶⁾。

Bosentan の追加 add-on による付加的効果は成人でも証明できなかった^{44, 47)}。

2) 小児領域の知見

小児で唯一の臨床試験における設定用量は平均 1.0±0.4 mg/kg/min であり、全 33 例中 29 例は sildenafil 3.4±1.1 mg/kg/日からの薬剤変更であった。理由の多くは sildenafil 20 mg×1 日 3 回投与と比較して、成人で tadalafil 40 mg/1 日 1 回投与の利便性のみである。mPAP, PVRI, Rp/Rs は tadalafil に移行後少量であるが有意に改善していた。また 33 例中 2 例が副作用のため中断されていたが、持続時間が長い分かえって副作用も長くなる傾向がある⁴⁸⁾。小児に対する錠剤の粉碎に関しては安定性が問題となるが、少なくとも 4 週間までは温度、湿度、光に対して安定との報告がある⁴⁹⁾。

最近の小児期の報告では、tadalafil 0.97±0.41 mg/kg の投与は薬理学的に適切な血漿中濃度に達し、年齢 (平均 3.58 歳) や bosentan 併用、eGFR に左右されなかったとの結果がある⁵⁰⁾。

3. Vardenafil (III-C) (PAH に未承認)

肺動脈選択性は低く、PH に対して良好とする報告はない。新しい PDE5 modulator としての、udenafile, mirodenafil, avanafil は PAH に対する報告がない⁵¹⁾。成人での冠動脈疾患においても、PDE5-I 投与による運動時間の低下や増悪はない⁵²⁾。最近では、PAH のみならず、冠動脈疾患、高血圧、糖尿病などで酸化ストレス減少や血栓凝固能抑制、神経疾患の回復にも効果を示すとされている⁵³⁾。PDE5-I 製剤の特徴を表 4 に示す。そして、PDE5-I の全身臓器に及ぼす作用と副作用を図 2 に示す。

成人 PAH において、3 種の PDE5-I の中で最も即効性があるのは vardenafil、肺循環に選択性があるのは sildenafil と tadalafil、最も QTc が延長するのは vardenafil、酸素化が改善されるのは sildenafil のみで

あった。3種類のPDE5-Iの各用量に対するPVRの変化率を図1に示す⁵⁹⁾。視力への影響⁶⁰⁾、聴力への影響⁶¹⁾については、成人ではある程度の結論が出ているが、幼少時期では十分注意して使用すべきと思われる⁶²⁾。肺血管拡張作用については投与後最大作用時間と肺血管拡張能の図3を参照されたい。

1) Sildenafil と Tadalafil の比較

成人PAHのnaïve症例では6MWDにおいてsildenafil; +47m, tadalafil; +44mでほとんど差がなかった。sildenafilで効果がない症例はtadalafilに変更するとよいという質の高いエビデンスは全くない⁶²⁾。

小児期の後方視的な比較では、6MWDの前後のSpO₂がtadalafilで若干高いとの報告があるが、副作

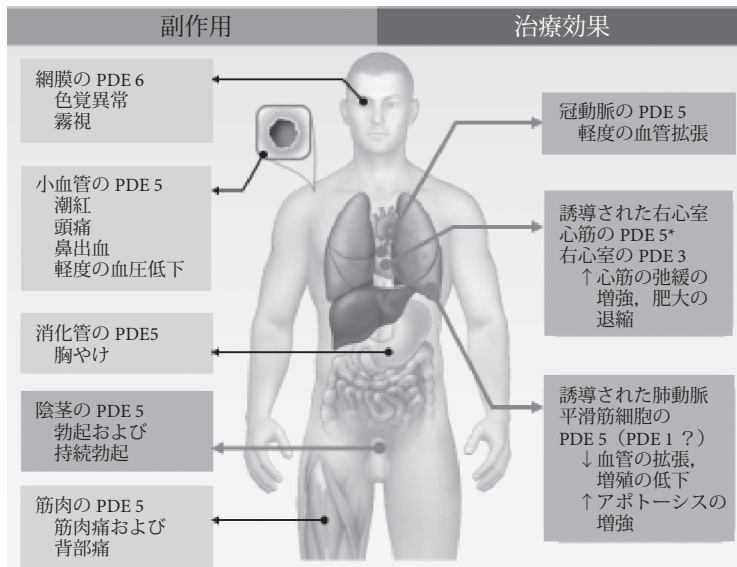
用の頻度なども現時点では基本的にはほぼ同様と考えてよい。

種類は同じであるが若干sildenafilに副作用が多く、視覚異常が有意に多いとの意見もある。腎障害に関しては、tadalafilは便中排泄60%、尿中排泄35%であり、腎不全合併時若干影響を受ける。sildenafilはほとんど(80%)が便中排泄である。tadalafilはambrisentanとの併用ではほとんど血中濃度に変化はないが、bosentanとの併用では血中濃度が40%低下する。一方bosentanの血中濃度は全く変化しない。またsildenafilはbosentanとの併用で血中濃度が63%低下するが、bosentanの血中濃度は50%増加する。

表4 PDE5-IのPAHへの薬理学的効果の比較⁵⁴⁻⁵⁹⁾

	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil (PAHに適応外)
T1/2 半減期 (健康成人)	3~5 時間 3.7	14~15 時間 17.5 (20mg), 15 (40mg)	3.9~4.8 時間 (ED) 3.3~3.9
効果発現開始	14~20 分	16 分 (ED) (20mg)	16 分
T _{max} (時間)	1 (0.5~2) 0.83	3	0.66~0.92
持続時間 ED PAH 成人	4	36 データなし	>4 (動物モデル)
PDE 5:6 の選択性	6.8 (10)	780	16
視覚異常	2~5%	0.8%	0.1~1%未満
薬物相互作用 (AUC/C _{max})			
Clarithromycin	2.3/2.4	データなし (併用禁忌)	データなし
Grape fruit Juice	0.8 to 2.6	データなし	データなし
CYP3 A4 Inducers		影響あり	データなし
Bosentan	0.4/0.4	0.6/0.7	
肺選択性	あり	あり	なし
酸素化改善	あり	悪化リスク少	なし
高脂肪食でのΔC _{max} (%)	29%低下	変化なし	18~50%低下
QT 延長	6 msec (50mg)	2.8 msec (100mg)	8 msec (10mg)
AE による治療中断率 (ED にて)	2.5%	≧2.0%	1~2%
併用禁忌薬	硝酸薬	硝酸薬, α遮断薬*	硝酸薬, α遮断薬, NO 供与体
副作用の特徴	頭痛, 顔面紅潮, 胸焼け, 鼻閉, 下痢 3%, めまい 2%	頭痛, 顔面紅潮, 浮動性 めまい, 背部痛 4.6%, 四肢 痛 2.8%, 筋痛 5%	頭痛, 顔面紅潮, 胸焼け, CK 上昇 2%, Flu 症状 3%, 副鼻 腔炎 3%, めまい 2%
食事	関連する	関連しない	関連しない
便中/尿中排泄 (%)	81/13	61/36	91~95/2~6
代謝	肝臓 (Active)	肝臓 (Inactive)	肝臓 (Active)
頭痛	16%	27.6%	6.8~22%
顔面紅潮	10%	6.2%	5~13%
消化不良	7%	4.3%	0.7~6.7% (嘔気 2%)
鼻閉	4%	3.1%	1~6%
視覚異常	3%	0.6%	?
その他	発疹 (1%未満), 稀に, 鼻出血, 尿路感染, 持続勃起等		副鼻腔炎 2.8~17% Flu 症状 0.01% めまい 0.11% CK 上昇 0.52%

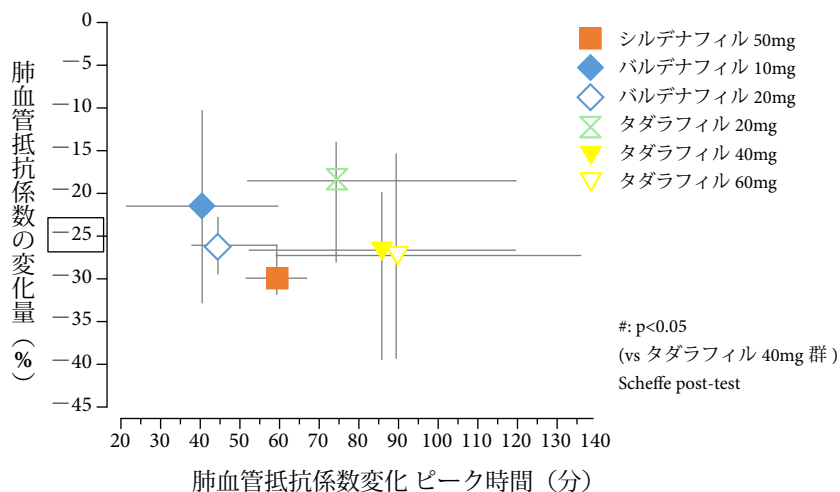
*硝酸塩または NO 供与剤, sGC 刺激薬, CYP3A4 を強く阻害するかまたは強く誘導する薬剤



From Archer SL, Michelakis ED: Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Pulmonary Arterial Hypertension. N Eng J Med 2009; 361: 1864-1871. Copyright (c) 2009 Massachusetts Medical Society. Adapted with permission from Massachusetts Medical Society.

図2 PDE5-Iの全身諸臓器に及ぼす治療効果（右側）と副作用（左側）

各種 PDE 阻害薬の急性効果の比較



From Ghofrani HA, 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, Copyright (c) 2004. Adapted with permission from Elsevier.

図3 異なる PDE5-I の負荷後最大血管拡張時間（横軸）と変化率（縦軸）（文献 59 参照）

2) QT 延長作用

心電図上の QTc は PDE5-I 使用で 4~8 msec 程度延長するが torsade de pointes を生じた報告はない。vardenafil 投与で比較的延長し、QT 延長症候群やある種の抗不整脈薬（Class IA; quinidine, procaineamide と Class III; amiodarone, sotalol）との併用、flu-

roquinolone 投与で注意が必要である⁴⁸⁾。我が国では sildenafil と vardenafil は QT 延長症例には禁忌とされている。

小児の PAH や ES における有用性と副作用の比較では、服用回数以外の臨床効果は概ね差がないと考えてよい⁶²⁾。最近では、Tandem mass spectrometer に

よる測定が可能となり、50 μ L で bosentan, ambrisentan, sildenafil と tadalafil を同時に 5 分間で計測できるようになったと報告されている⁶³⁾。3 剤の肺血管拡張作用に関する実験では、tadalafil のみが有意に低酸素誘導性 PH を軽減し、また血管壁のサイトカイン産生、特に TNF- α と IL-1 β の発現を軽減させ抗炎症作用を発揮している⁶⁴⁾。

4. NO 刺激薬 Riociguat

成人領域では、soluble guanylate cyclase (sGS) 刺激薬である riociguat (アデムパス) が、有意に PAH (PATENT-1 試験, PATENT-2 延長試験) と CTEPH (CHEST-1 試験) に効果があることが示された。すなわち PVR ($p < 0.001$), NT-proBNP ($p < 0.001$), WHO-FC ($p = 0.003$), 増悪までの時間 time to clinical worsening ($p = 0.005$) と呼吸困難の Borg dyspnea score ($p = 0.002$) が改善している。Riociguat は急性効果では、NO 吸入よりもさらに、mPAP 低下, PVR 低下, CO 増加が強かった。小児領域への臨床試験の開発は未定であるが、強く望まれる^{65, 66)}。

B. Endothelin (ET) 受容体拮抗薬 (ERA)

1988 年 3 月 31 日付 Nature 誌に Yanagisawa らが発表した⁵⁸⁾ ERA については、最終的に Roche 社の Ro-0203 (bosentan) だけが安全で高い有効性が認められるとして開発されてきた⁶⁷⁾。ETA と ETB 受容体拮抗薬の bosentan (トラクリア) は 2005 年 4 月に我が国で満を持して承認された。その後、2010 年 7 月には ETA 受容体選択的拮抗薬である ambrisentan (ヴォリブリス) が承認された⁶⁸⁾。未だに A または B 受容体阻害薬のどちらがどの疾患のどの重症度に有効かは結論が出ていない⁶⁹⁾。

1. Bosentan

現時点で ERA は、PAH の first-line もしくは、add-on として広く認められた治療薬である⁷⁰⁾。その中でも bosentan は、ETA 受容体と ETB 受容体の双方に作用する両受容体拮抗薬 dual receptor antagonist である。

投与後の最高血中濃度到達時間 C_{max} : 3~4 時間とされている。半減期 ($T_{1/2}$): は 62.5 mg/l 回投与で 4.3 時間 (3.7~5.0), 125 mg/l 回投与では 3.6 時間 (3.0~4.3) との資料がある (社内資料)。また sildenafil との同時投与では血中濃度が変化する “drug interaction” がある。

1) 成人領域の見解

成人では既に海外の数ヶ国で PAH 治療薬として承認され、現在世界で 28,000 症例以上に使用されてい

るという。我が国成人例における臨床試験の結果でも有用と評価され、2005 年 4 月に承認されている⁷¹⁾。対象となる疾患は特発性 PAH と、膠原病 (強皮症) 性 PAH⁷²⁾, CHD 合併 PAH (ES)⁷³⁾ 等のいわゆる二次性 PAH である。現時点で小児領域での承認はなく所謂 “off-label” であるが、徐々に小児領域での有用性のエビデンスも蓄積されてきた^{74, 75)}。

ET は、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞、心筋細胞に作用し、細胞増殖、肥大、血管収縮に作用し、また血管透過性亢進、催炎症作用を持っている^{76, 77)}。血中では、PAH、強皮症、肺線維症等で上昇しており、PAH では予後、重症度と密接に関連している。健常状態では、血管内皮細胞上の ETB 受容体は一酸化窒素、PGI₂ 産生を介して血管平滑筋には弛緩性に作用している。一方 ETA 受容体は血管収縮、細胞増殖・肥大性に作用し、二つの受容体により血管の tonus が保たれている。PAH ではこの、内皮細胞上の ETB 受容体の濃度が減少し、血管平滑筋細胞の ETB 受容体が増加して、血管収縮性・細胞増殖性優位に作用している。

CHD では ET-1 の血中濃度と術前・術後の肺動脈圧が相関し⁷⁸⁾, Down 症候群では有意に術後の ET-1 濃度が nonDown 症例より高い ($n = 16$)。そして術後 24 時間以内に術前まで低下しない症例が多い⁷⁹⁾。小児腎疾患と慢性非透析症例では著しく血中 ET-1 濃度が高い⁸⁰⁾。成人では、bosentan は蛋白尿や ET-1 の産生を抑制する効果があるとされる報告が多い。CHD-PAH や IPAH では血中 ET-1 が高いが、人工心肺装着開心術では、大動脈遮断解除後から有意に肺静脈血で高値となり、術後 12 時間あたりまで持続する。この ET-1 の肺からの産生もしくは過剰な遊離が術後の肺合併症・肺再灌流障害 reperfusion injury の一因と考えられている⁸¹⁾。

PAH 世界シンポジウム (2003 年イタリア, ベニス) において、bosentan の PAH 治療における有効性のエビデンスのグレードは「A (複数の無作為割付比較試験またはメタアナリシスデータ)」と認められ、NYHA-III の患者には第一選択薬として推奨されている。

WHO-III~IV で既存の治療薬に加えた短期 (16 週) の治療成績でも有意な効果が得られている (The Cochrane Database of Systematic Reviews. Liu C, Chen J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. The Cochrane Database of Systematic Reviews (<http://www3.interscience.wiley.com/cochrane>, 2004)。

表5 FUTURE-1試験で使用された小児投与量の目安

体重 (kg)	初期用量 (4週間)		維持用量 (その後)	
10≤~≤20	31.25mg	1日1回	31.25mg	1日2回
20<~≤40	31.25mg	1日2回	62.5mg	1日2回
>40	62.5mg	1日2回	125mg	1日2回

また小児ではないが、眼底メラノーマの手術後に血中高ET値を伴うPAHクリーゼを来した症例も経験されている⁸²⁾。ERAにはメラノーマの腫瘍増殖をin vitroで抑制する作用も指摘されている。

2) 小児期の知見

本邦では2005年4月に成人PAHでNYHA-III、-IVに承認されたが、小児へのbosentan使用の臨床試験はBarst RJらによる2003年が最初である⁸³⁾。

欧州での小児の用量設定は表5に示す量である(BREATHE-3)。PAH全19例(内訳はPAH10, CHD-PAH: 9)(WHO-II~III)の、12週後の治療結果では、mPAPは平均-8mmHg低下、COは0.5L/min増加、PVRは-300dyne (SVRも-426dyne)低下していた。1例に心不全増悪、1例に肝機能上昇が見られた。薬物動態特性は成人とほぼ同様であった。T1/2半減期は、反復投与時5.3~6.0時間で健康成人とほぼ同様であった。Epoprostenol使用によってもbosentanの薬物動態には影響がなかった⁸⁴⁾。

米国では、12歳以上でBW40kg以下の症例では、初回・維持とも62.5mg1日2回が望ましいとされている。さらに長期の試験では、全86症例、平均11.5歳、PGI2併用44例、併用なし42例、平均14ヶ月の後方視的観察で、死亡5例(6%)、mPAPは-7mmHg低下、PVRは-5Wood-U低下、継続投与は68例(79%)であり、一方13例(15%)で使用が中止されていた。WHO-FC改善は46%、不変44%であった⁷⁵⁾。

さらに欧州での後方視的試験の結果は、平均8.3歳、全40例(内39例はNYHA-III~IV)、平均12.7ヶ月の観察で、19例(95%)では病状が安定したが、12例ではPGI2の併用が必要であった⁸⁵⁾。小児(n=10)と成人(n=20)で、CHD-PAH症例(87%はES)へのbosentanの効果を検討した研究では、短期(4ヶ月)では効果は同様であったが、長期(2.7年)では徐々に効果が減弱していた。特に使用前が重症の小児例では顕著であった⁸⁶⁾。

また他の報告でCHD-PAHでは、全7例、平均年齢3.8歳で、8.6ヶ月の観察後、右室圧は96±11mmHgから71±26mmHgに低下し、NYHA-FCも平均2.6から1.7に低下している⁸⁷⁾。

安全性に関しては(FUTURE1試験・FUTURE2

試験)、欧州の市販後調査によれば、2~11歳146例と12歳以上4443例の比較で、有意な肝機能異常は2.7% vs. 7.8%、投与中断率14.4% vs. 28.1%と12歳以上では有害事象が多いと結論している。多くの肝障害は投与開始後4~8週以内に多く見られる⁸⁸⁾。薬理的なrisk-benefitから考察すると、体重30kg未満では、2m/kg×2回/日を推奨している報告がある(FUTURE1)⁸⁹⁾。

Bosentan 併用による薬物相互作用については、(10例、年齢39~77歳)、62.5mg、1日2回投与の4週間後には、sildenafil (100mg/日)のclearanceが2倍に増え、AUCが55.4%ないし50%減少した。125mg×2回/日投与ではさらにclearanceが増加し、AUCを低下させた。逆にsildenafilはbosentanのC_{max}を42%増加させた^{90,91)}。

Tadalafilとの相互作用については、全15例、年齢19~52歳、bosentan 125mg×2回/日とtadalafil 40mg/日投与10日後の検討で、tadalafilのAUCは0.59、C_{max}は0.73に低下し、一方bosentanはAUC; 1.13、C_{max}: 1.20と増加していた。つまりbosentanはtadalafil血中濃度を41.5%低下させた⁹²⁾。

豪州での全7例の報告ではbosentanにsildenafil (6例)、epoprostenol (4例)が加えられているが、3年で100%、5年で75%の生存率であり、増悪を遅延できるとしている⁹³⁾。

欧州での小児40例(IPAH20例、APAH20例)、平均8歳の1年間の観察では、IPAHの60%がepoprostenolの併用を必要とした。一方APAHは概ね改善していた⁹⁴⁾。

2. Ambrisentan

選択的なETA受容体拮抗薬であり、WHO-II、-IIIのPAH(第1群)に有効である。我が国においても2010年9月に成人PAHに承認されている。ETB受容体に比べETA受容体に77倍選択性が高く、90%以上のETA受容体に取り込まれ、ETBには10%以下である。1日1回投与である。

1) 成人領域の知見

成人においては2004年のATSでPhase-IIIの結果(ARIES-1: 5mgか10mg, ARIES-2: 2.5mgか5mg)として、6MWD, WHO-FC, Borg Scale, SF-36の改善が報告された結果、5mgないし10mgが推奨された⁹⁵⁾。

成人では、24週間の臨床試験(ARIES-1, -2)で12週後; 33.5±43mと24週後; 46.8±52.7mの6MWDの改善と、BNP低下が長期に持続したと報告された。国内試験では48週後; +59.6m, 84週後; +57.7m

表 6 ERA の Profile^{87, 88, 101)} (成人)

	Bosentan	Ambrisentan	Macitentan
開発	Actelion	Myogen, GSK	Actelion
日本における承認	2005.4 (成人)	2010.7 (成人)	2015.3 (成人)
比較的 ETA 選択性 (ETA>ETB)	20:1 ETA/ETB 阻害薬	77:1 ETA 選択的阻害薬 選択性×260 倍	ETA/ETB 阻害薬
用量・用法	62.5mg×2 回/日 1 ヶ月後から 125mg, 2 回/日	5 または 10mg/日 1 回/日	10mg 1 回/日
Peak 血漿中濃度		1hr	
T _{max}	3~4hr (125mg)	2hr (5mg)	5hr (10mg)
T _{1/2}	5.4hr 4.3hr (62.5mg), 3.6hr (125mg)	13.6hr (5mg)	12.4hr (10mg)
代謝	CYP2C9/3A4, 胆汁排泄	非腎臓性排泄 肝 p450 (CYP) に 関連しない (グルクロン酸抱合)	CYP3A4
Warfarin との相互作用	あり	なし	なし
Sildenafil との相互作用	あり	なし	なし
催奇形性	あり	あり	あり
精子数減少	あり	あり	あり
副作用			あり
肝機能障害	あり	稀	稀
重篤	肝機能障害 (1.3%) 汎血球・ 白血球・好中球・血小板の減少・ 貧血・心不全	貧血 (4%), 体液貯留 (12%) 心不全, 間質性肺炎	貧血 (4%)
その他	(10%以上): 頭痛, 筋痛, Hb 減少	(10%以上): 血管浮腫, 発疹, 頭痛, 鼻閉, 咯血, 紅潮	(5%以上): 頭痛 (5%以下): 浮動性めまい, 鼻閉, 浮腫など
臨床試験	BREATH-1, -2, -3, -4, -5 国内試験	ARIES-1, -2, AMB-220, -222 国内試験	SERAPHIN 国内試験

であった⁹⁶⁾。この結果、国内では開始用量 5mg/日、最大量 10mg/日、となっている。

その後の延長試験 ARIES-E においても、2 年間の観察で、6MWD が 5mg: +23m, 10mg: +28m 改善している⁹⁷⁾。

2012 年 6 月 EMA において、成人特発性肺線維症 IPF (WHO-PAH 分類第 3 群) の臨床試験 (ARTEMIS IPF 試験) においては、呼吸機能の増悪を理由に ambrisentan の使用が禁止されている。このため暫くは第 1 群の PAH のみに使用されるべきとされている。Sildenafil, tadalafil や warfarin との併用による薬物動態 PK への影響はない。海外試験では肝機能異常 (正常上限の 3 倍以上) は 1 年間: 2%, 2 年間: 3.9% であった。妊婦への使用は禁忌である。末梢浮腫、鼻閉、副鼻腔炎、顔面紅潮などが主な副作用である⁹⁸⁾。

2) 小児期の知見

小児では、後方視的な症例検討で、PK、有効性、安全性、忍容性が評価されている。

小児における症例検討では、総症例数 38 例、bosentan からの切り替え 15 例、add-on 23 例、投与量は; <20kg: 開始量 2.5mg, 維持量 5mg, 20~

40kg: 開始量 2.5~5mg, 維持量: 5~10mg, >40kg: 開始量 5mg, 維持量 5mg, でいずれも 1 日 1 回としている。平均投与量は 0.19±0.1mg/kg/日であった。用量 5~10mg/日の投与では、肝機能上昇例はなく、C_{max}, AUC とも成人と同様であった。末梢浮腫は小児では稀であり、最も多いのは鼻閉であった⁹⁹⁾。現在小児領域では国内で 8~17 歳の PAH 症例 (I-PAH, CVD-PAH, CHD 根治術後 PAH) への臨床試験が行われている。Peak 濃度 (C_{max}) は成人で経口投与 1.5 時間後で、T_{1/2} は 9~15 時間である¹⁰⁰⁾。Bosentan は CYP2C9, CYP3A4, sitaxsentan は CYP2C9 で代謝される。一方 ambrisentan は CYP によって全く代謝されない。

表 6 に 3 種類の ERA の特徴を示す¹⁰¹⁾。

3. Sitaxsentan (開発中止)

選択的 ETA 受容体拮抗薬 (ETA>ETB: 6000~6500 倍) である sitaxsentan の検討では、小児・成人を含む 20 例の IPAHA, CHD-PAH で、12 週後運動耐容能と血行動態が改善した¹⁰²⁾。STRIDE-1 (100mg と 300mg の比較試験), STRIDE-2 (50mg と 100mg との比較試験) や bosentan との比較試験の STRIDE-2X

において 100mg/日の投与が治療中断率、臨床的増悪率、肝機能上昇率、1 年生存率において有意に良好であることが示されたが、その後開発が中止されている。小児での開発も進められていない^{103, 104)}。

C. Prostacyclin (PGI₂)

我が国で開発された経口 PGI₂ の Beraprost (BPS, Dornar 科研, Procylin アステラス) (1992 年 1 月製造承認), 同徐放錠 (2007 年 10 月承認) に加え, 静注の epoprostenol (Flolan, GSK) (1999 年 1 月承認), treprostinil (Treprost) (持続皮下注, 持続静注; 持田), (海外では吸入, 経口もあり), iloprost (吸入; 本邦臨床試験中, Bayer) (海外では静注もあり) がある。

1. Epoprostenol (PGI₂; Flolan, GSK; Actelion)

1) 小児領域の知見

我が国の小児 26 例の初期の検討では, 使用後も mPAP と肺体血管抵抗比 Rp/Rs は低下が緩やかだが, 心拍出量は開始後 1 年, 平均投与量 15.7 ± 3.1 ng/kg/min でほぼ正常値に戻ってくる。こういった症例には肺血管選択性の高い PDE5-I の追加 add-on 療法が有用である¹⁰⁵⁾。

米国の Stanford と Denver からの小児 PAH77 例 (iPAH; 47, CHD-PAH; 24 を含む), (平均 7.7 歳, 観察期間 4.3 年) の治療の結果では, 37 例が PGI₂ 継続管理, 17 例が PGI₂ off, 16 例が死亡, 5 例が心肺移植を受け, K-M 生存率は 5 年で 70%であった。使用量は, 1 年; 31 ng/kg/min, 2 年; 34 ng/kg/min, 3 年; 34 ng/kg/min, 4 年; 34 ng/kg/min であり, これは小児でも世界的な平均的使用量と考えられる¹⁰⁶⁾。

2) PGI₂ Dosing

小児での報告は少ないが, 1990 年代後半の Epoprostenol 治療が盛んに開始された頃の研究によれば, 米国では成人で平均 17 ヶ月後は 40 ± 15 ng/kg/min で, MacLaughlin と Rich は optimal dose は $22 \sim 45$ ng/kg/min であり, 多すぎると臨床的増悪をきたすような高心拍出量状態になると警告している^{107, 108)}。

欧州の研究では, 通常 1 ng/kg/min で開始し, 12 時間ごとに 1 ng/kg/min 増量し, 10 ng/kg/min まで増やしたら退院して臨床症状を観察し, 3 ヶ月で平均 14 ± 4 ng/kg/min, 1 年目は 21 ± 7 ng/kg/min そして平均 41 ± 17 ヶ月後では 32 ± 10 ng/kg/min だったと報告している¹⁰⁹⁾。英国からの小児例の報告では平均年齢 5.4 歳, 使用後平均 27 ヶ月の時点で, iPAH 25 例に対する平均使用量は 32.5 ($10 \sim 63$) ng/kg/min である。

また ES を含む PAH 全体 (35 例) の使用量も 29.6 ± 15.2 ng/kg/min ($6 \sim 63$ ng/kg/min) であった¹¹⁰⁾。

我が国における使用実態調査 (1994.4 以後の使用開始で 2006.3 まで, 73 症例) では, 平均使用量は開始時 2.0 ± 0.8 , 6 ヶ月後は 11.2 ± 6.4 ng/kg/min, 12 ヶ月後は 14.9 ± 4.6 ng/kg/min であった。特に NYHA-IV で開始した症例は 1 年後 9.8 ± 5.8 ng/kg/min と増加が緩やかであった。平均歩行距離は 389.7 ± 79.6 m から 462.7 ± 93.5 m と増加している。肺出血は 2 例と少ない¹¹¹⁾。別の統計では, 開始時は $1 \sim 2$ ng/kg/min, 3 ヶ月後; 6.7 ± 2.4 , 1 年後; 16.2 ± 3.1 ; 2 年後; 26 ± 9.4 , 3 年後 30.3 ± 1.7 ng/kg/min であった¹¹²⁾。

国立循環器病センター小児科からの報告では, 7 例 (1999.1~2005.8) で, 10 歳代 5 名, 10 歳未満 2 名で, 平均 11.4 ± 3 歳, PVR $12.8 \sim 40.7$ Wood·U, mPAP は $52 \sim 87$ mmHg, 投与開始時使用量; 2.0 ± 0.7 , 1 ヶ月目; 6.6 ± 1.8 , 5~12 週目; 7.5 ± 2.2 , 25~52 週目; 10.6 ± 6.3 ng/kg/min であった¹¹³⁾。一方, 本邦成人での使用量の報告では, 開始量; 1.6 ± 1.0 , 1 週間後 4.0 ± 2.5 , 1 ヶ月後; 6.3 ± 3.1 , 3 ヶ月後; 12.1 ± 6.2 , 6 ヶ月後; 17.7 ± 10.9 , 1 年後 24.3 ± 11.4 ng/kg/min であった¹¹⁴⁾。

米国からの報告では, 1987~2008 年の間に 104 例の iPAH 89 例, FPAH 15 例を epoprostenol で治療し, その内 14 例が経口または吸入製剤に移行できたと報告しており, 少量での維持, つまり the lowest effective dose が基本であろう¹¹⁵⁾。

3) 成人領域の知見

PGI₂ が承認され, 治療が一般的になった当初の成績では, PGI₂ の急性効果として, 5.5 ng/kg/min 投与により, mPAP は 18%低下するが, AoP は 32%も低下しており, PGI₂ の血管拡張作用は肺血管よりもより体血管優位であることがわかる¹¹⁶⁾。慢性効果の使用量は, 1 年目 17.6 ± 11.2 , 2 年目 36.7 ± 21.2 , 3 年目 52.9 ± 30.2 であったが, これは経口 PDE5-I や ERA が併用されていない頃の使用量である。PVR は, 各々 22.1 と 15.6 , 3 年目には 14.6 Wood·U と低下している¹¹⁷⁾。

PGI₂ 増量の調整法は, 2 ヶ月で平均 $1 \sim 2$ ng/kg/min の速度で増量し, 平均 330 日から 700 日の期間では, $2 \sim 62$ ng/kg/min の使用量であったとされていることが多い¹¹⁸⁾。また平均 16.7 ± 5.2 ヶ月観察した 27 例の 1998 年の NEJM の論文では, 月平均 2.4 ng/kg/min の増量速度であった¹¹⁹⁾。

現在の推奨用量 recommended dose は epoprostenol が $2 \sim 40$ μ g/kg/min (DIV), treprostinil $2 \sim 50$ μ g/kg/min (DIV, SC, Inh), iloprost; 5 μ g 吸入, $6 \sim 9$ 回/

表7 エポプロステノール Epoprostenol 持続静注の推奨用量設定¹¹⁸⁻¹²⁰⁾

	開始時用量	増量	最適維持用量
ESC ガイドライン ¹⁾	2~4 ng/kg/min	副作用（潮紅，頭痛，下痢，脚の痛み）に応じた幅で増量	20~40 ng/kg/min
AHA ガイドライン ²⁾	2 ng/kg/min	PAH の臨床症状と副作用を確認しながら増量	25~40 ng/kg/min
肺高血圧症治療ガイドライン ³⁾ （日本循環器学会）	1~2 ng/kg/min	副作用と容認性を考慮しつつ，1~2 ng/kg/min ずつ徐々に増量	20~40 ng/kg/min

1) Galiè N, et al: Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537

2) McLaughlin VV, et al: Circulation 2009; 119: 2250-2294

3) 肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改定版）

日¹²⁰⁾である。

すなわち，ESC2009 と AHA2009 の治療 guideline での推奨用量は ESC で，開始量 2~4 ng/kg/min で維持量 20~40 ng/kg/min¹²¹⁾，AHA では開始量 2 ng/kg/min で，維持量 25~40 ng/kg/min である¹²²⁾。日本循環器学会のガイドラインでも概ね 20~40 ng/kg/min とされている¹²³⁾（表7）。米国でも 1990 年代後半までに行われていた 100~150 ng/kg/min の大量使用は，cost-efficacy や cost-economy，cost-utility そして咯血，肺出血，動悸などの重篤な副作用の発症から考えても適切ではない¹²⁴⁾。

4) Flolan からの離脱 Weaning/Transition

NY の Columbia 大学からの報告では，1987~2008 年に 104 例（IPAH89 例 FPAH 15 例）を epoprostenol で治療し，14 例が経口または吸入製剤に移行できたと報告した。そのうち 13 例は平均 7±3.4 年（1.2~11.8）使用後であった。epoprostenol 使用開始は発症後平均 14 ヶ月後で，77% は NYHA-II，15% は NYHA-III，mPAP; 58±21 mmHg，PVRi; 24±20 Wood-U，CI; 3.9 ± 2.1 L/min/m²，使用量は，併用経口薬が承認される前の症例が多いため，33~137 ng/kg/min であった¹¹⁵⁾。1999 年 1 月の承認後，epoprostenol からの離脱や treprostinil への変更が可能な症例もそろそろ見られてきている¹²⁵⁾。

少数例の報告だが，離脱の適正な時期は，mPAP，PVR，CO が正常範囲まで改善したら，吸入 PGI₂ 製剤や皮下注製剤，もしくは経口薬を用いた併用療法で安全に離脱できるが，あくまで経験論が主体であり長期の経過観察と用心深い心構えが必要である。いずれにしても経口薬がこれほどまでに開発されてきた現状においては，epoprostenol からの設定維持量に関して lowest effective dose での管理は基本であろう。

著者らの小児例でも離脱症例が出始めている¹²⁶⁾。経口 bosentan を追加することで epoprostenol からの離脱または減量できた症例も報告されている。小児 IPAH で年齢 8.5~17.5 歳，WHO-FC: 2.3±0.5 で epo-

prostenol 使用平均 7.6±2.3 年の症例に経口 bosentan を追加したところ，平均 2.0±0.4 年で 8 例中 3 例において中止が可能であり，5 例では 86±37 ng/kg/min から 29±31 ng/kg/min に減量できている¹²⁷⁾。静注 epoprostenol から，吸入 iloprost や吸入 treprostinil，および PDE5-I や ERA 併用などへの離脱もそろそろ一部の症例で可能になったと思われる。患者の精神的負担の軽減が得られる。

5) 副作用

a. 甲状腺炎 thyroiditis

Epoprostenol 使用中には破壊性もしくは自己免疫性甲状腺炎を主とする甲状腺疾患を合併することがある。著者らの経験例¹²⁸⁾では，小児期~若年発症の IPAH（年齢 5~38 歳の 5 例，PAH 発症時平均年齢 20 歳，甲状腺疾患発症時年齢；24.3 歳，epoprostenol 開始後平均 3.0±1.3 年，調査対象 16 例の使用量；23.9±12.0 ng/kg/min）で，使用中の 44% に自己免疫性甲状腺炎が報告された。BMPr2 変異は 0 例であり，機能亢進 3 例（13，16，18 歳），機能低下 2 例（33，40 歳）であった。

米国の報告でも，小児 78 症例中 8 例（12%）（PAH 診断時平均年齢：10.7 歳，全例女性，発症年齢；14.1 歳）に認められ，全例 epoprostenol が使用されていた。使用開始後平均 2.4 年後（0.5~4.5 年）。5 例は心不全が増悪したが，3 例は無症候であった。検査を施行した 3 例で BMPr2 変異が陽性であった。8 例中 3 例は他の自己免疫疾患を合併していた。心不全増悪時には甲状腺機能への十分な注意が必要である¹²⁹⁾。

b. 血流感染

PGI₂ 使用中は血流感染 blood stream infection (BSI) の頻度が高くなる。これは皮下ルートを使った持続静注による局所からの侵入に加え，PGI₂ 自体に易感染性を生じる原因がある。ある報告では，123/1146 例（11%）の頻度で発症し，treprostinil のほうが epoprostenol より有意に頻度が高く（0.36 vs. 0.12/1000 例），多くはグラム陰性桿菌であった¹³⁰⁾。

また他の報告でも, treprostinil; 0.938 vs. epoprostenol; 0.118/1,000 治療期間 ($p=0.037$)¹³¹⁾, および treprostinil; 1.13 vs. DIV epoprostenol; 0.42/1,000 治療期間 ($p<0.001$) と, いずれの報告もやや treprostinil 使用に多いとされている^{132, 133)}.

その予防として, 持続静注に際して溶解液の連結管を保護した閉鎖式 Hub システムを使ったり¹³⁴⁾, pH をアルカリ化することによって BSI 合併率を減らすことができる. また epoprostenol の溶解液を treprostinil の溶解液として使用することで頻度を減らせるとの報告もある¹³⁵⁾. 持続静注施行中の PAH に対する BSI の予防には, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee of the Centers for Disease Control and Prevention (HICPAC/CDC) のガイドラインが有用である¹³⁶⁾.

c. 肺出血・咯血

Epoprostenol に関しては, 重篤な肺出血・肺出血の危険性がある. 成人の検討では, 平均 33.5 歳で, 52 症例中 8 件 (13.5%) に出血の既往があり, 6 件は肺出血で, うち 3 例は重篤な呼吸不全があった. 平均濃度は, $60.0 \pm 36 \text{ ng/kg/min}$ (使用 699 日の時点) と現在の推奨用量を超える濃度であった¹³⁷⁾.

主に成人剖検例の検討では, PGI₂ 治療を受けていた症例は叢状病変 plexiform lesion の所見の頻度が有意に高く, また中膜・内膜肥厚の所見の改善は長期治療群においてさえもほとんど見られていない. 更に注意すべきは 1 ヶ月以内の短期治療群で 3/10 例, 平均 47 ヶ月使用した長期使用群では実に 10/12 例にびまん性肺出血の所見が認められていた. 22 例中 4 例は血小板減少を示していたが, これらは PGI₂ の長期使用例の特徴と思われる¹³⁸⁾.

また, 剖検例での plexiform lesion は PGI₂ 未使用例や男性患者ではほとんど見られていない. いずれの報告でも血管周囲にマクロファージや T リンパ球などの炎症性細胞浸潤が認められており, これも PGI₂ 使用の特徴と思われる¹³⁹⁾.

6) Epo AS と Epo GM の比較

従来の epoprostenol GM (Epo GM) (Flolan, GSK) は緩衝剤として glycine 緩衝剤と付形剤として mannitol を使用していたが, 最近新しい製剤 epoprostenol sodium AS (Epo AS) (米国; Velettri, Actelion) が承認された. これは緩衝剤としての arginine と付形剤として sucrose を用いた製剤である. その特徴は室温で安定で 30°C 以下では冷却の必要がなく, epoprostenol のように室温で 8 時間以内, または 2~8°C で 24 時間との制限がないのが特徴である.

両剤をランダム化比較試験で検討した EPITOME-1 試験の結果では, 安全性, 忍容性, 有効性も遜色ないと結論されている¹⁴⁰⁾. EPITOME-2 試験では Epo GM から Epo AS に安全に同量投与で移行できた¹⁴¹⁾.

我が国でも安全性と忍容性が EPITOME4 試験で検討され, 良好な移行が可能であった¹⁴²⁾.

2. Treprostinil (米国; Remodulin, Treprost)

Treprostinil には, 静注, 皮下注, 吸入製剤がある. Epoprostenol に比べて, 静注での排泄半減期 T_{1/2} は 4.4 時間, 分布半減期は 45 分と長い. 室温保管で良くまたポンプも小さく, カセット容器製剤であり溶解の調整が不要で交換も楽である. 用量設定が増えても足痛以外の副作用は少ない. 小児における後方視的研究 (3~17 歳: 平均 11 歳), では, epoprostenol からの変更は安全で可能であり, 副作用が少ない. しかし 17 例中 1 例で血流感染 BSI を併発していた¹⁴³⁾.

小児例 (IPAH; 27 例, CHD-PAH; 52 例) において皮下注は末梢血中の CD34⁺ endothelial progenitor cell (EPC) を増加させる. これは PDE5-I, ERA では変化が認められなかったもので, PGI₂ の作用と思われる. 血中では endothelial colony forming cells (ECFC) が増加し, 高細胞増殖作用と血管新生 angiogenesis の増強が期待されると解釈される¹⁴⁴⁾.

小児期においても静注から皮下注に移行できた報告がある¹⁴⁵⁾. すなわち epoprostenol が使用できない制限があるときは treprostinil が代替えとなり得る.

皮下注製剤における成人期治療中断率 (59%) の約半数は疾患の増悪が理由であり, そして 3 分の 1 は注射部位の痛み (92% の症例が感じている) を主にした副作用である¹⁴⁶⁾. 小児でも静注 epoprostenol (27 $\mu\text{g/kg/min}$) から皮下注 treprostinil (目安 22 $\mu\text{g/kg/min}$) へ移行できた症例がある¹⁴⁷⁾. また, IPAH に対しても, 1~4 年の生存率は 91~72% で, 悪化は 14% しかなかった.

Treprostinil の吸入は, 小児期でも 1 日 4 回 (6 μg /呼吸の 3~9 回/日) で, 有効であったとの報告も相次いでおり, 吸入による咳は中止する理由にはならなかったと述べられている¹⁴⁸⁾. treprostinil の吸入療法は, 成人で皮下注が痛みのため継続できない時に使用されている¹⁴⁹⁾. 皮下注の半減期は 1.38 時間であり, 静脈内投与では 0.87 時間である¹⁵⁰⁾.

既に sildenafil や bosentan を投与されている成人の IPAH 難治例に吸入 treprostinil を追加するプラセボ対照の TRIUMPH 試験の結果でも吸入の有用性が証明されている¹⁵¹⁾.

3. Iloprost (米国 ; Ventavis)

吸入での半減期 T1/2 は 20～25 分であるため、6～9 回/日の吸入が必要である¹⁵²⁾。

全身血管抵抗には影響せず、静注 PGI₂ と違い gas 交換や肺内 shunt も改善する。

小児では CHD-PAH (15 例) での術後 PVR の低下が報告されている。吸入製剤では iloprost の持続時間 30～45 分、そして Trep の 60～120 分は何れも効果持続時間が短い、6～9 回/日の吸入は煩雑で、有効性の判断も不確実となる¹⁵³⁾。

その他、CHD 術後 PAH の crisis 予防としては、0.5 μg/kg/min の吸入で、12 例中 8 例は、mPAP が 48±15 mmHg から 30±8 mmHg に低下し、動脈血酸素飽和度も、82±17 から 93±12% に増加している¹⁵⁴⁾。小児での吸入 iloprost の成績は少ないが、小児でも効果は吸入 NO と同じ程度で、時に気管支攣縮が起こりうる。併用により epoprostenol の必要量が減少し、bosentan や sildenafil の併用にも十分耐容可能であるが、一部では慢性投与で増悪が経験される¹⁵⁵⁾。他にも 22 例の小児で急性効果と慢性効果が観察されている。急性効果では、吸入 NO と同じ効果が得られているが、気管支攣縮の影響で FEV1.0 が 5% 低下、MMF が 10% 低下した。また慢性効果では、NYHA の改善 35%、不変 50%、増悪 15% であった。9 人の静注 PGI₂ 症例中 8 例が吸入 iloprost に移行できている¹⁵⁶⁾。さらに、28 試験を分析した小児領域での systematic review では、主に術後や新生児 PPHN、急性負荷反応における PAH が対象であったが、その効果は吸入 NO に匹敵するものである。個々の症例での有効量の設定はなされていないが、有効であることは間違いない¹⁵⁷⁾。CHD-PAH の小児における吸入 iloprost を用いた急性負荷試験では、0.5 μg/kg 投与で、18 例中 13 例で効果を示し、PVR は 9.3±4.6 から 4.6±2.7 Wood・U へ低下、Rp/Rs も 0.54±0.37 から 0.24±0.14 へと著明に低下している¹⁵⁸⁾。小児では、30～50 ng/kg/min (10 分間吸入/2 時間毎) の報告もある¹⁵⁹⁾。

4. Beraprost (BPS)

臨床的に経口 BPS は極めて利便性が高い。ALPHABET 研究では 12 週間の 6MWD は改善したが、その後の 9 ヶ月、12 ヶ月後の 6MWD は改善せず、心行行動態も改善していなかった。しかし臨床の現場では患者の運動能改善を始め自覚症状の改善が認められる¹⁶⁰⁾。半減期は 35～40 分であり、効果が一時的で持続することが少ない。少数であるが小児例での使用例が報告されている¹⁾ が、BPS の持続製剤は

小児期での報告がない¹⁶¹⁾。

5. NS-304

新規開発中の NS-304 (経口) は PGI₂ 受容体 agonist であり、経口でも半減期 T1/2 は 10 時間で、MRE-269 のプロドラッグである¹⁶²⁾。この NS-304 は beraprost や iloprost が EP3 受容体を介して血管拡張するのと異なり、IP 受容体を介して特異的かつ持続的に拡張反応を来す¹⁶³⁾。また beraprost や iloprost の胃の機能や壁運動への影響も見られない¹⁶⁴⁾。小児への臨床試験の予定はない。

IV. 治療開始に際して

A. 急性血管拡張試験 AVT

PDE5-I 以外の血管拡張薬による急性薬物負荷試験では、体血圧のほうが肺血圧よりも低下するため、心拍出量は増加しても、血圧低下、反応性頻脈、低酸素血症には十分注意すべきであろう¹⁶⁵⁾。吸入 100% 酸素単独よりは NO 吸入+100% O₂ のほうが効果が大きい¹⁶⁶⁾。

AVT では、肺動脈圧の低下だけにとらわれず、肺体血管抵抗比 Rp/Rs、肺体血圧比 Pp/Ps に注目すべきである¹⁶⁷⁾ (表 8)。

平均年齢 7.5±5.9 歳、36 例における sildenafil 0.5 mg/

表 8 PAH の急性血管拡張試験 AVT に用いる薬剤

			効果
PGI ₂ ¹⁶⁸⁾	静脈	1～2 ng/kg/min, 10～15 分毎に増加	PA 圧低下少ない
	cAMP 経路	濃度の高い負荷は血圧低下の危険	心拍出量増加強い
			体血圧低下>肺血圧低下 ガス交換増悪あり
NO ¹⁶⁹⁾	吸入	5～20 ppm, 10 分間	体血圧低下しない
	cGMP 経路		PA 圧低下のみ 速効性、消失も早い 稀に rebound あり
Iloprost ¹⁷⁰⁾	吸入	2.5～5.0 μg/回	選択的 PA 圧低下 心拍出量不変 個人差が大きい
酸素	吸入	100%, 10 分間	速効性、消失も早い PA 圧低下、体血圧 軽度低下
Fasudil ¹⁷¹⁾	吸入	30 mg, 10 分間	PA 圧、肺血管抵抗 低下
	Rho kinase 阻害	心拍出量、全身血圧 不変	

kg 投与後の平均 PVR の低下は、11.6%に見られている。しかし 21 例 (58%) でしか血中 sildenafil は検出できなかったとされている¹⁷²⁾。

B. 最良の選択

主に用いられるのは PGI₂、PDE5-I と ERA の 3 系統の薬剤である。一般に NYHA-II では経口 PDE5-I と我が国で処方可能な PGI₂ 誘導体の BPS から開始する。心機能の適応や全身血圧など通常 3~6 ヶ月観察し、効果なければ ERA の bosentan (トラクリア) か ambrisentan (ヴォリブリス) の追加 add-on、または NYHA-II か III で、AVT の拡張反応がなければ静注 PGI₂ の早期の併用を考慮する。

単剤か併用かの決定は症例ごとに異なる。いずれも増悪したら回復するまで数ヶ月~数年要することを考慮し、積極的に有効な製剤を選択してゆく。NYHA-III ないし-IV に進展しないように管理する。3 種類の併用のほうが必ずしも効果があるとは限らない¹⁷³⁾。さらに副作用も 3 倍ないし 3 種類となるし、薬物相互作用もある。却って 6MWD が低下したり、NYHA-FC が増悪する症例があることを忘れてはいけない。

また、経口薬群と epoprostenol 群を比較してみると、RV stroke work index と、肺 capacitance で判定した右室機能は、経口薬群では改善せず、epoprostenol 群のみ改善するとの報告がある¹⁷⁴⁾。

さらに、治療の結果 RVEF が 0.35 以上に上昇するか、または維持できている症例は予後が良い。PVR が 8 Wood-U 以下に低下しても右室機能が低下する症例は予後不良との報告もある¹⁷⁵⁾。

最近では、tandem mass spectrometer を用いた薬物濃度測定精度が向上し、併用療法における pharmacokinetics や drug interaction がより正確に予測可能となっているので、どの症例にどの薬をどのくらい使用するという tailor-made の服薬デザインを決定できると予想される⁶³⁾。

C. 治療戦略

ACCP 治療アルゴリズム (2009) では、WHO/NYHA 機能分類に従って薬物療法を選択する。今では“発症させない”か、または治療開始は可能な限り早ければ早いほどよいと個人的には感じる。治療薬の基本は PGI₂、PDE5-I、ETA であり、欧米では monotherapy で開始し、3~6 ヶ月観察後有効性がなくなれば combination therapy とする方法が主流である。最初から併用療法で開始している施設もあるが、

現状では優れたエビデンスに欠ける。

NYHA-II 以上が治療対象だが、NYHA-I でも遺伝性 PAH が検査で確定でき、または増悪傾向があれば NYHA-II 以下の発症前に治療を開始するのも得策である。また、ALK-1 陽性を示す HHT-PAH は予後が悪いので、早い時期に開始するべきと思われる¹⁷⁶⁾。

心不全急性期には、右心不全と左心不全の両心不全が存在し、全身臓器の血液灌流量低下による諸症状を改善する。通常、欧米でも日本でも、カテコラミン DOB と PDE3-I が併用される。右心系由来の不整脈の出現に注意し、少量から始め観察する。

D. 治療薬の代表的副作用⁴¹⁾

小児の市販後調査による、3 主要治療薬の副作用を見てみると、上位 3 兆候は、ERA は肝機能障害 62%、心不全 11%、失神 8.6%、epoprostenol では、肺出血 13.1%、心不全 9.7%、咯血と右心不全共に 8%、sildenafil では心不全 12.4%、低血圧 11.2%、呼吸困難 10.1% (4 位は咯血 8%) であった。特に epoprostenol と sildenafil の肺出血と、sildenafil と bosentan の心不全は要注意である。すなわち、2 ないし 3 種併用はそれなりに副作用の頻度も多いということである。薬物療法開始前には、10 種の質問事項を確認してから開始するようにしている (表 9)。

E. 外来での管理

NYHA-I~IIs の外来レベルであれば、経口で開始可能な薬剤を選択する。

我が国では、まず経口 PGI₂ 製剤と同時に PDE5-I、または ERA を併用し、3~6 ヶ月観察し、効果がなければ 2~3 者併用とする。併用により心指標が低下することもあるので注意する¹⁷³⁾。

表 9 肺高血圧治療薬を投与開始する前に注意すべき確認事項

質問項目	主に関連する薬剤
1. 低酸素の増悪	(V/Q ミスマッチ) PGI ₂
2. 実質性肺疾患、間質性肺炎	PGI ₂
3. 甲状腺疾患	PGI ₂
4. 肝機能障害	ERA
5. 低血圧、めまい、ふらつき	ERA
6. 網膜疾患、視力低下	PDE5-I
7. 難聴	PDE5-I
8. 逆流性食道炎、GER	PDE5-I, ERA
9. 出血傾向 (咯血、肺出血)	PGI ₂ , PDE5-I (ERA 血小板減少)
10. 片頭痛、慢性頭痛	PGI ₂ , PDE5-I, ERA

成人では、併用療法 combined therapy が必ずしも単独療法 monotherapy よりも勝るとは限らないとの報告がある¹⁷⁷⁾。経口薬で心不全の改善なく、胸部レントゲンの CTR, SpO₂, BNP, 6MWD, エコー上の PAP, Tei Index, AcT/ET, 組織ドプラー指標 E' などから観察し, NYHA-IIIm から脱しきれない時は静注 PGI₂ を開始する。静注 PGI₂ 治療開始は, The sooner, the better で早いほうがよいと考えている。著者らは, NYHA-IIIm でも酸素負荷に反応せず, PCW 造影で“枯れ枝様細動脈”で“毛細血管の綿あめ様陰影”cotton ball appearance, または capillary filling が乏しい場合は, 開始している。重症例ほど PGI₂ の不全心筋への適応時間が長いと、緩やかな増量で進めてゆく。決して性急な治療薬の変更や増量をしてはならない。

現在までの臨床試験の方法と endpoint の設定では, systematic review の結果が示すように, “ERA, PDE5-I, PGI₂ のどのクラスの薬剤を用いても, 12~16 週間後の結果には有意差はない”との印象が強い。つまり, 各疾患別に最も適切な治療薬の推奨はまだなく, endpoint を生存率としたり, 新たな study design と endpoint を設定しない限り, その疾患に特異的な真の有効性は証明しえない¹⁷⁸⁾。

F. 期待される肺血管拡張以外の作用

代表的 PAH 治療薬は, 血管拡張作用に加え, 同時に抗炎症, 抗サイトカイン, 抗血栓, 抗増殖, 抗線維化, 抗腫瘍性, 抗 remodeling 作用, remodeling 修復作用等, 様々な生物学的作用を有している。短期の肺血管拡張効果以上に 2~3 ヶ月以後の慢性効果が期待される。

PAH の成因には, 炎症-変性 (代謝障害)-腫瘍性増殖に伴う内膜肥厚が大きく関与している。その中で PGI₂ は抗炎症作用を発揮し, PAH の病理で観察される血管周囲の細胞浸潤には良い影響を与えている。多くの PGI₂ 製剤は, 樹状細胞, 単球, マクロファージ, 内皮細胞, 好酸球を調節し, また IL-10 活性を亢進させ, T 細胞数も減少させ, TH1/Th2 比も変化させる。ERA にも, 抗炎症作用があり, PDE5-I の tadalafil にもサイトカイン産生抑制作用も報告されている¹⁷⁹⁾。

G. 薬物治療のポイント

治療による PVR の低下に伴い, 中~長期的には酸素に対する AVT や毛細血管形態の改善, 肺血流シンチの血流増加が確認される。肺血管に選択的でなく, 体血管に比し優位な拡張作用を持たない薬剤は, 体血

管の拡張増強による一時的な心拍出量増加があっても, 右心房・右心室への還流静脈血増加に反応できる肺血管の血流依存性拡張反応が弱い中等~重症例では, 肺動脈圧の低下が生じず逆に上昇することが観察される。中期の治療の goal は体循環とのバランスである Rp/Rs 比の低下が最も重要であり, 両心室の拡張能改善, CI の正常化と, 6MWD, ADL の回復, 究極的には生命予後の延長である¹⁸⁰⁾。成人では, NYHA-I~II, 6MWD; 380~400m, VO₂>15 ml/kg/min, RAP<8 mmHg, CI; 2.5~3.0 L/min/m² が目安である。

治療薬の選択には, 右心カテーテル時の AVT における PAP, PVR, CO の変化, PCW 造影の小動脈の形態等が, 目安となる^{181, 182)}。

V. どう選択するか?

肺血管拡張薬には使用順序に定説はない。また monotherapy 単剤の増量か, combination 併用療法か, についても病状が重症ゆえに試行錯誤の状況である。その症例の WHO/NYHA 機能分類, 重症度, 右心不全の程度, に従って肺循環の正常化を図る。NYHA I-II の軽症例では, 経口 PGI₂ 製剤の Beraprost の長時間作用型徐放製剤 (Berasus: 60 μg×2/日・成人) と, 経口 PDE5-I の Revatio (20 mg×3 錠/日・成人) で開始する。その他少量のループ利尿薬, K 保持利尿薬, 抗血小板薬, 低血圧がなければ ACE 阻害薬を用いる。頻脈傾向や頻脈性不整脈が懸念される時は経口ジギタリスを用いるが, 静注による急性効果として PVR が上昇することがあるので注意する。心不全の増悪時には, 入院の上 DOB 1~2 ng/kg/min と PCW を下げる意味で PDE3-I (Olprinon, または Milrinone) で補助し, 静注 PGI₂ を 0.5~1 ng/kg/min で慎重に開始する。

小児では, BMPR2 または ALK1 遺伝子変異のある症例は治療への反応が不良であるとの報告もあるが, 使用薬剤の異なる時代での検討が多く, 確実な比較対照試験が必要である¹⁷⁶⁾。その他, ALK6, CBLN2, Smad8, KCNK3, Notch3 変異などの小児領域の報告と治療反応性も検討課題である^{183, 184)}。

最近発表されたオランダ, ニューヨーク, デンバーの 3 施設の治療効果の比較検討では, 1, 3, 5 年生存率が, 100~96~90% (NY), 95~87~78% (Denver), 84~71~62% (オランダ) と施設により若干差があるが, 多因子解析では, Hazard Ratio は単独療法 (全体の 35%) を 1.0 とした時, 二種併用 (34%) は 0.156, 三種併用 (17%) は 0.094 と低く, NYHA-III~IV は

表 10 主要 3 大肺血管拡張薬の治療効果の相対 Risk (RR)

(Macchia A, Am Heart J, 2007; 153: 1037-1047)

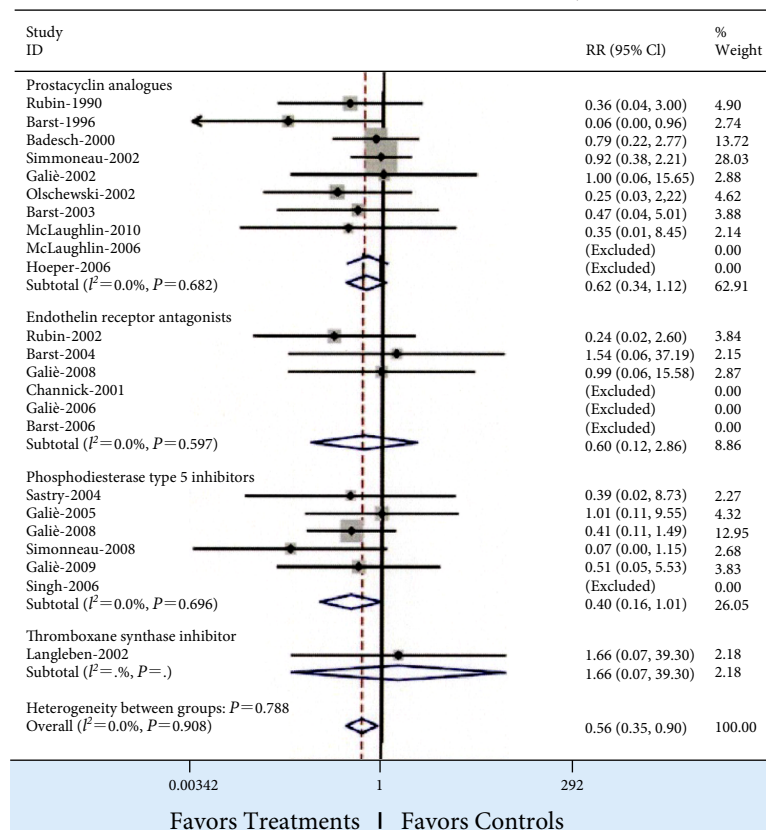


表 11 主要 3 大肺血管拡張薬の臨床評価項目への Odd-Ratio と改善度

	(Odd Ratio) ERA	PDE5-I	Prostanoids
Mortality	0.6	0.3	0.52
6MWD 増加	+31.8m	+38.9m	+27.9m (Combination; +23.9%)
Hospitalization	0.34	0.48	0.42 (Combination; 0.64)
mPAP (mmHg)	-2.7	-3.6	-3.8
PVR (mmHg/L/min)	-218	-225	-256

I~II に比して 3.251 と高かった¹⁸⁵⁾。

各薬剤による治療後の mortality の相対危険率 RR は PGI2; 0.62, ERA; 0.60, PDE5-I, 0.40 と、どの薬剤でも改善を示し、全般改善度は 0.56 に低下する。各薬剤間の有意差は認められていない¹⁷⁸⁾ (表 10)。そして各併用療法の risk の比較も確実ではない。

さらに最新の systematic review & meta-analysis で

は¹⁸⁶⁾、

- 1) 入院率低下と 6MWD 増加は monotherapy での開始で明白。しかし combination 治療の 6MWD 増加はより少ない
- 2) 効果がない場合は、combination となるよう一剤追加する
- 3) Guideline で推奨しているように monotherapy で始めるべき

と述べられており、表 11 に示すように必ずしも combination 療法が良いとは限らない。個々の症例の data と特性をよく観察し、決定する繊細さが求められる。

VI. 全身管理の留意点

A. 酸素療法

CHD-PAH では、安静時には認められなくとも、労作時・睡眠時に低酸素が明らかになる。治療としての酸素は、長年議論を呼んでいた部分であるが、いくらかの利点が観察されている。つまり酸素療法の結果、SpO₂ の上昇、mPAP の低下、CI の増加、PVR

の低下、右左短絡の減少、が見られるため投与が勧められる。さらに労作時の SpO₂ 低下の軽減、姿勢（仰臥位）による夜間 SpO₂ 低下の軽減、5 年生存率の改善がある。心不全増悪による入院率も低下、活動範囲の増加、成長の促進、神経発達の促進、睡眠の質の向上にもつながる。しかしいずれも良くデザインされた trial の成績ではなく、また諸外国では cost のことを考え投与しない施設もある¹⁸⁷⁾。

B. 生活管理・指導

脱水の回避、過度の労働と激しい運動、精神的ストレスの軽減、高地滞在の回避、睡眠不足、末梢血管拡張薬の過量投与、妊娠の回避、貧血は正、奇異性血栓塞栓症の回避、非心臓手術での麻酔による末梢血管拡張の注意、甲状腺機能の観察、心エコー指標の経時的観察が必要である^{188, 189)}。一般感染症やインフルエンザ等の予防接種を勧める。

VII. 治療経過

英国の研究では、小児 216 例の IPAH+FPAH の生存率は、IPAH 1 年；85.6%，3 年；79.9%，5 年；71.9%，APAH 1 年；92.3%，3 年；83.8%，5 年；56.9% であった。特に術後 CHD-PAH の予後は最悪の結果であった。また epoprostenol+sildenafil+bosentan は最高の combination と報告している¹⁹⁰⁾。治療効果の判定には BNP よりも NT-pro BNP がより症例の臨床指標や血行動態指標と相関していた¹⁹¹⁾。小児 IPAH (51 例、平均年齢 11.6 歳) の予後判定には、組織 doppler による三尖弁の心筋早期拡張期弛緩速度 early diastolic myocardial relaxation velocity (Em) が、血漿中 BNP 値や mPAP とよく相関した。特に三尖弁 Em が ≤8 cm/s 以下では予後不良であった¹⁹²⁾。小児の予後予想には、TIMP-1 (tissue inhibitors of metalloproteinases-1) (Hazard ration; 1.25), apolipoprotein-AI, RV/LV 拡張末期径比、そして診断年齢が生存期間と相関していたとの報告もある¹⁹³⁾。

昭和 50 年代の九州大学での検討では、発症から死亡までの平均生存期間は 18 ヶ月¹⁹⁴⁾ であった。1996～1997 年の小児期 PPH28 例では、1 年；56%，3 年；33%，5 年；17%¹⁹⁵⁾ と当時は不良であった。2000 年の全国調査成績では、発症後平均生存期間は 3 年 5 ヶ月 ± 3 年、であるが、1994 年からは経口 PGI₂ が使用され始めた時期で、約 60% に Beraprost が使用されていた¹⁹⁶⁾。2001～2006 年の UK での統計では、epoprostenol, sildenafil, bosentan の併用療法も

含まれる IPAH では、1 年；85.6%，3 年 79.9%，5 年；71.9% であり、ACHD の中で CHD 術後の強い PAH はやはり予後が最悪であると述べている¹⁹⁷⁾。

肺移植については、英国の小児 PAH の肺移植適応例の特徴は、診断時平均年齢 3.7 歳、待機リスト掲載 3.6 年後、WHO-FC; 3.5, 最低 SpO₂; 76.5%, 6MWD; 154 m であった¹⁹⁸⁾。

VIII. 特殊な状況下の治療

A. Eisenmenger 症候群 (ES)

経口 sildenafil は運動耐容能、肺血行動態を改善させるが、小児領域での臨床試験の結果がまだ集積されておらず、用量が設定されていない。目安として 1～2 mg/kg/日、分 3 が妥当である。これ以上の高用量ではかえって予後が悪くなる危険性があり、注意喚起が発表されている^{17, 199)}。

経口 bosentan について、小児では sildenafil とか epoprostenol との併用の研究がある。維持量は 31.2～250 mg/日と幅広い。小児での肝機能障害は 3～4% と成人に比し稀である^{73, 81, 194)}。

静注 epoprostenol は当初から ES にも使用されている。開始量は 1～2 ng/kg/min であるが、経口 PGI₂ 薬を最初に投与し効果が不完全になってから epoprostenol を開始する形が多くなったため、平均維持量は 20～40 μg/kg/min と思われる。経口 PGI₂ にて効果不十分な症例は、いつまでも経口薬に固執することなく、NYHA-III 以前に静注開始に踏み切るべきであろう¹⁰⁷⁾。

根治手術施行後の PAH に対しても、sildenafil, bosentan, 吸入 iloprost, DIV-PGI₂ または併用療法が有効な症例があるが²⁰⁰⁾、通常 CHD-PAH は極めて予後不良である¹⁷⁰⁾。

Down 症候群の ES では、bosentan に対する効果は明らかではないとされているが、聞き取りの判定が困難が要因とする意見もある²⁰¹⁾。ESC の ES に対する治療推奨レベルを表 12 に示す。

B. Fontan 術施行例

Fontan 術後の酸素化不良や肺循環不全に対する、吸入 NO の効果は実証済であるが、経口または静注の血管拡張薬投与は、換気不全の領域がある場合は V/Q ミスマッチにより低酸素を誘発する²⁰²⁾。Sildenafil に関しては、0.33～0.5 mg/kg/min の静注投与で十分な肺血管拡張が得られている。PLE に対しても²⁰³⁾、そして plastic bronchitis に対しても一部の症

表 12 Eisenmenger 症候群に対する治療の推奨度 (成人領域) [文献 112]

	Class	Level
WHO-FC III への Bosentan	I	B
他の ERA, PDE-5I, PGI ₂	IIa	C
喀血(-)で肺血栓や心不全のある人への 抗凝固薬	IIa	C
SatO ₂ の上昇と症状軽快のある吸入 O ₂	IIa	C
Ht>65%で過粘度による症状のある人への 脱血	IIa	C
併用療法	IIb	C
CCBは無効	III	C

例で効果がある²⁰⁴⁾。Fenestration を併用すると更に効果が望める。

最近の小児と成人 (28 症例, 平均 14.9±5.1 歳, SRV; 15, SLV; 8, 2 心室; 5 例, Fontan 術後平均 11.3 年, 平均体重 48.3kg, SpO₂; 92.3%) の二重盲検プラセボ比較試験において, 20mg×3 回/日の経口投与 6 週間間隔の cross-over 試験で, 最大分時換気量と VE/VCO₂ が有意に改善し, 換気効率と運動耐容能の改善が認められている²⁰⁵⁾。

Failed Fontan 術後症例 (10 症例, 平均 12 歳; 4~33 歳, 術後平均 7.8 年後) への bosentan 通常量投与の 16 週間後の評価では, SpO₂ と 6MWD は有意ではなかったが 5 例で改善したと報告している²⁰⁶⁾。Fontan 術後症例では, 血中 ET-1 が高く CVP 値と相関している。小児の研究では, 8 症例, 平均年齢 1 歳, 右心バイパス症例において, 0.5~1mg/kg×2 回/日から最大 3mg/kg/日まで増量した結果, bosentan 前の mPAP は 21.2±7.2mmHg から平均 8 ヶ月後 11.9±4.1mmHg に低下, PVR も 5.7±3.3 Wood・U から 1.3±0.4 Wood・U に改善, SpO₂ も 6MWD も改善していた²⁰⁷⁾。一方, 成人における 42 症例 18~56 歳, 平均 29 歳の Fontan 術後症例に対する bosentan の効果を観察した研究では, NYHA, 6MWD, CI, NT-pro BNP, SF-36 とも有意な変化はなく 6 ヶ月間の投与は有用ではなかったと結論されている²⁰⁸⁾。

Failed Fontan 症例 (10 症例, 平均 12.2±6.1 歳) の剖検例では, 肺胞内肺動脈壁の ET-1 RNA とタンパクレベル, ETA, ETB 受容体とも発現が増強しており, 肺循環不全への ET-1 の関連性が疑われる²⁰⁹⁾。

おわりに

初代 PGI₂ である epoprostenol は, 1976 年に英国で発見され, その PGI₂ は 1983 年にノーベル医学・

生理学賞を受賞し, そして臨床では米国で 1995 年に承認されてから, 早 20 年が経過しようとしている。これはその後の PAH の治療の歴史を変える重要な端緒となった。

症例間の治療薬への反応の差についても研究が進んでいる。BMPR2 関連遺伝子変異や PGI₂ の promotor 領域における遺伝子多型が, 治療効果の違いに関わっているとする意見もある²¹⁰⁾。

今もいくらかの新薬が臨床試験中であり, 近々臨床に場に届けられるであろう。歴史を変える新たな次世代の治療薬が子ども達の元へ来ることを願う。

引用文献

- 1) Saji T, Ozawa Y, Ishikita T, et al: Short-term hemodynamic effect of a new oral PGI₂ analogue, beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 244-247
- 2) 佐地 勉: 肺高血圧・心不全に対する PDE5 阻害薬. *Annual Review 循環器* 2007, 山口 徹, ほか編集, 中外医学社, 2007, pp 218-224
- 3) 佐地 勉: 肺高血圧症治療における bosentan の役割. *Annual Review 循環器* 2008, 山口 徹, ほか編集, 中外医学社, 2008, pp 289-296
- 4) Rosenzweig EB, Barst RJ: Pulmonary arterial hypertension in children: A medical update. *Curr Opin Pediatr* 2008; **20**: 288-293
- 5) Archer SL, Michelakis ED: Phosphodiesterase Type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1864-1871
- 6) Schwartz BG, Kloner RA: Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation* 2010; **122**: 88-95
- 7) Chaumais M-C, Perrin S, Sitbon O, et al: Pharmacokinetic evaluation of sildenafil as a pulmonary hypertension treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; **9**: 1193-1205
- 8) Rubin L, Badesch DB, Fleming TR, et al: SUPER-2 Study Group: Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension The SUPER-2 Study. *Chest* 2011; **140**: 1274-1283
- 9) Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al: Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**: 1292-1297
- 10) Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al: Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; **24**: 1007-1010
- 11) Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al: PACES Study Group: Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; **149**: 521-530
- 12) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al: Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension

- sion: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 895–900
- 13) Andersen MJ, Ersboll M, Axelsson A, et al: Sildenafil and diastolic dysfunction after acute myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction (SIDAMI) trial. *Circulation* 2013; **127**: 1200–1208
 - 14) Kukreja RC, Sallum FN, Das A: Cyclic guanosine monophosphate signaling and phosphodiesterase-5 inhibitors in cardioprotection. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 1921–1927
 - 15) Hutter AM: Role of the cardiologist: Clinical aspects of managing erectile dysfunction. *Clin Cardiol* 2003; **27** (Suppl. I): I-3–I-7
 - 16) Nagayama T, Hsu S, Zhang M, et al: Sildenafil stops progressive chamber, cellular, and molecular remodeling and improves calcium handling and function in hearts with pre-existing advanced hypertrophy caused by pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 207–215
 - 17) Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al: Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; **111**: 3274–3280
 - 18) Barst RJ, Ivy D, Gaitan G, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; **125**: 324–334
 - 19) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>
 - 20) Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al: Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet): Implications of the U.S. Food and Drug administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**: 572–575
 - 21) Revatio (Sildenafil): Drug Safety Communication-FDA clarifies warning about pediatric use for pulmonary arterial hypertension. (08130/2012) (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm317743.htm>)
 - 22) Drug Safety Communication (/Drugs/DrugSafety/ucm390876.htm)-FDA03/31/2014 (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>)
 - 23) Advocacy in action. Warning on sildenafil modified to reflect pediatric cardiology expert opinion. AAP News (originally published online July 15, 2014) at Pfizer on September 3, 2014 (<http://aapnews.aappublication.org/>)
 - 24) McElhinney DB: A new START for Sildenafil in pediatric pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; **129**: 1905–1908
 - 25) Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al: STARTS-2 Investigators: STARTS-2 Long-term survival with oral Sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; **129**: 1914–1923
 - 26) Douwes JM, Roofthoof MT, Van Loon RL, et al: Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral center. *Heart* 2014; **100**: 224–230
 - 27) Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, et al: Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009; **23**: 379–384, 384.e1–384.e2
 - 28) Uhm JY, Jhang W-K, Park J-J, et al: Postoperative use of oral sildenafil in pediatric patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2010; **31**: 515–520
 - 29) Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, et al: Effects of escalating doses of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in children with pulmonary hypertension and congenital cardiac defects. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; **21**: 203–207
 - 30) Giardini A, Balducci A, Specchia S, et al: Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J* 2008; **29**: 1681–1687
 - 31) Goldberg DJ, French B, McBride MG, et al: Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the Fontan operation. *Circulation* 2011; **123**: 1185–1193
 - 32) Uzun O, Wong JK, Bhole V, et al: Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: e39–e4
 - 33) Nyp M, Sandritter T, Poppinga N, et al: Sildenafil citrate, bronchopulmonary dysplasia and disordered pulmonary gas exchange: Any benefits? *J Perinatol* 2012; **32**: 64–69
 - 34) Noori S, Friedlich P, Wong P, et al: Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *Neonatology* 2007; **91**: 92–100
 - 35) Fraise A, Butrous G, Taylor MB, et al: Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive Care Med* 2011; **37**: 502–509
 - 36) Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, et al: Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009; **154**: 379–384, 384.e1–384.e2
 - 37) Luong C, Ray-Perra J, Vadivel A, et al: Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Circulation* 2011; **123**: 2120–2131
 - 38) Huddleston AJ, Knoderer CA, Morris JL, et al: Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in pediatric patients. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 871–882
 - 39) Laties AM: Vision disorders and phosphodiesterase type5 inhibitors; a review of the evidence to date. *Drug Saf* 2009; **32**: 1–18
 - 40) Khan AS, Sheikh Z, Khan S, et al: Viagra deafness-sensorineural hearing loss and phosphodiesterase-5 inhibitors. *Laryngoscope* 2011; **121**: 1049–1054
 - 41) Maxeey DM, Ivy DD, Ogawa MT, et al: FDA postmarketing reported side effects and adverse events associated with pulmonary hypertension therapy in pediatric patients. *Pediatr Cardiol* 2013; **34**: 1628–1636
 - 42) Roldan T, Deiros L, Pomero JA, et al: Safety and tolerability of targeted therapies for pulmonary hypertension in children. *Pediatr Cardiol* 2014; **35**: 490–498
 - 43) Curran MP, Keating GM: Tadalafil. *Drugs* 2003; **63**: 2203–2212, discussion, 2213–2214
 - 44) Oudiz RJ, Brundage BH, Galie N, et al: Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**: 768–774
 - 45) Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al: Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group: Tadalafil therapy for pulmo-

- nary arterial hypertension. *Circulation* 2009; **119**: 2894–2903
- 46) Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, et al: Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome. *Circulation* 2006; **114**: 1807–1810
 - 47) Barst RJ, Oudiz RJ, Beardsworth A, et al: Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group: Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011; **30**: 632–643
 - 48) Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD: Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012; **33**: 683–688
 - 49) 下田浩欣, 松浦克彦, 伊藤善規: タダラフィル錠 (アドシルカ錠 20mg) 粉碎時の安定性に関する試験. *日病薬誌* 2010; **46**: 1374–1376
 - 50) Kohno H, Ichida F, Hirono K, et al: Plasma concentrations of Tadalafil in children with pulmonary arterial hypertension. *Ther Drug Monit* 2014; **36**: 576–583
 - 51) Bell AS, Palmer MJ: Nobel phosphodiesterase type5 modulators: A patent survey (2008–2010). *Expert Opin Ther Patents* 2011; **21**: 1631–1641
 - 52) Thadani U, Smith W, Nash S, et al: The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 2006–2012
 - 53) Vlachopoulos C, Loakeimidis N, Rokkas K, et al: Cardiovascular effects of phosphodiesterase type5 inhibitors. *J Sex Med* 2009; **6**: 658–674
 - 54) Levin YD, White RJ: Nobel therapeutic approaches in pulmonary arterial hypertension: Focus on Tadalafil. *Drugs Today (Barc)* 2011; **47**: 145–156
 - 55) Schwartz BG, Kloner RA: Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation* 2010; **122**: 88–95
 - 56) Wrishko RE, Dingemans J, Albert Yu, et al: Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subject. *J Clin Pharmacol* 2008; **48**: 610–618
 - 57) Kloner RA: Therapy for erectile dysfunction in the cardiac patient. *Cardiology special edition* 2004; **10**: 16–18
 - 58) Seftel AD: Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetic, and efficacy profile. *Clin Cardiol* 2004; **27** suppl I: I-14–I-19
 - 59) Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al: Differences in hemodynamic and oxygenation response to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1488–1496
 - 60) Laties AM: Vision disorders and phosphodiesterase type5 inhibitors; a review of the evidence to date. *Drug Saf* 2009; **32**: 1–18
 - 61) Khan AS, Sheikh Z, Khan S, et al: Viagra deafness-sensorineural hearing loss and phosphodiesterase-5 inhibitors. *Laryngoscope* 2011; **121**: 1049–1054
 - 62) Sabri MR, Beheshtian E: Comparison of the therapeutic and side effects of Tadalafil and Sildenafil in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2014; **35**: 699–704
 - 63) Yokoyama Y, Tomatsuri M, Hayashi H, et al: Simultaneous microdetermination of bosentan, ambrisentan, sildenafil, and tadalafil in plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry for pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *J Pharm Biomed Anal* 2014; **89**: 227–232
 - 64) Tsai BM, Turrentine MW, Sheriden BC, et al: Differential effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary artery cytokine expression. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 272–278
 - 65) Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al: First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; **33**: 717–721
 - 66) Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al: PATENT-1 Study Group: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; **369**: 330–340
 - 67) 後藤勝年, 佐地 勉: エンドセリンの発見—後藤勝年先生に聞く—. *心臓* 2008; **40**: 882–898
 - 68) Frampton JE: Ambrisentan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; **11**: 215–226
 - 69) Opitz CF, Ewert R: Dual ET_A/ET_B vs. selective ET_A endothelin receptor antagonism in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 2006; **36** Suppl 3: 1–9
 - 70) Galie N, Seeger W, Naeije R, et al: Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43** Suppl S: S81–S88
 - 71) Sasayama S, Kunieda T, Tomoike H, et al: Effects of the endothelin receptor antagonist Bosentan on hemodynamics, symptoms and functional capacity in Japanese patients with severe pulmonary hypertension. *Circ J* 2005; **69**: 131–137
 - 72) Ramirez A, Varga J: Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Treat Respir Med* 2004; **3**: 339–352
 - 73) Christensen DD, McConnell ME, Book WM, et al: Initial experience with Bosentan therapy in patients with Eisenmenger's syndrome. *Am J Cardiol* 2004; **94**: 261–263
 - 74) Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; **73**: 372–382
 - 75) Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al: Effects of long-term Bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 697–704
 - 76) Levin ER: Endothelins. *N Engl J Med* 1995; **333**: 356–363
 - 77) Lucher TF, Barton M: Endothelin and endothelin receptor antagonist. *Circulation* 2000; **102**: 2434–2440
 - 78) Ishikawa S, Miyauchi T, Sakai S, et al: Elevated levels of plasma endothelin-1 in young patients with pulmonary hypertension caused by congenital heart disease are decreased after successful surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **110**: 271–273
 - 79) Kageyama K, Hashimoto S, Nakajima Y, et al: The change of plasma endothelin-1 levels before and after surgery with or without Down syndrome. *Paediatr Anaesth* 2007; **17**: 1071–1077

- 80) Blazy I, Dechaux M, Charbit M, et al: Endothelin-1 in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1994; **8**: 40–44
- 81) 川崎宗泰, 小山信弥, 吉原克則, ほか: 体外循環による血中エンドセリンと顆粒球エラスターゼの変動. *東邦医学会雑誌* 1997; **44**: 56–59
- 82) Sato K, Saji T, Kaneko T, et al: Unexpected pulmonary hypertensive crisis after surgery for ocular malignant melanoma. *Life Sci* 2014; **118**: 420–423
- 83) Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; **73**: 372–382
- 84) Carter NJ, Keating GM: Bosentan: In pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Paediatr Drugs* 2010; **12**: 63–73
- 85) Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, et al: Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006; **92**: 664–670
- 86) Van Loon RL, Hoendermis ES, Duffles MG, et al: Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: Does the beneficial effect persist? *Am Heart J* 2007; **154**: 776–782
- 87) Gilbert N, Luther Y-C, Miera O, et al: Initial experience with bosentan (Tracleer) as treatment for pulmonary arterial hypertension (PAH) due to congenital heart disease in infants and young children. *Z Kardiol* 2005; **94**: 570–574
- 88) Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al: Pharmacokinetics and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: The FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; **2009**: 948–955
- 89) Beghetti M, Hoepaer M, Kiery DG, et al: Safety experience with bosentan in 146 children 2–11 years old with pulmonary arterial hypertension: Results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008; **64**: 200–204
- 90) Paul GA, Gibbs SR, Boobis A, et al: Bosentan decreased the plasma concentration of sildenafil when co-prescribed in pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol* 2005; **60**: 107–112
- 91) Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, et al: Mutual pharmacokinetics interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; **64**: 43–50
- 92) Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, et al: Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; **48**: 610–618
- 93) Simpson CM, Penny DJ, Cochrane AD, et al: Preliminary experience with Bosentan as initial therapy in childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25**: 469–473
- 94) Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, et al: Resonse to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006; **92**: 664–670
- 95) Galie N, Badesch D, Pudiz R, et al: Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 529–535
- 96) Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al: Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; **117**: 3010–3019
- 97) Oudiz R, Galie N, Olschewski H, et al: ARIES Study Group: Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1971–1981
- 98) Frampton JE: Ambrisentan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; **11**: 215–226
- 99) Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, et al: Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2013; **48**: 27–34
- 100) Rubin LJ, Dufton C, Gerber MJ: Ambrientan for pulmonary arterial hypertension. *Future Cardiol* 2005; **1**: 425–432
- 101) Abman SH: Role of endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Annu Rev Med* 2009; **60**: 13–23
- 102) Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al: Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension; open label pilot study. *Chest* 2002; **121**: 1860–1868
- 103) Langleben D, Cacoub P, et al: ARreview of STRIDE-2 and STRIDE-2X: The case for selective endothelin receptor blockade. *Eur J Clin Invest* 2009; **39** Suppl 2: 27–31
- 104) Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al: STRIDE-2 Study Group: Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin—A receptor antagonist Sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2049–2056
- 105) Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, et al: Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children. *Circ J* 2007; **71**: 1785–1790
- 106) Siehr S, Ivy DD, Miller-Reed K, et al: Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: Long-term hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2013; **32**: 546–552
- 107) MacLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al: Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (Prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; **338**: 273–277
- 108) MacLaughlin VV, Shillington A, Rich S: Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; **106**: 1477–1482
- 109) Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, et al: Primary pulmonary hypertension: Current therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; **44**: 115–128
- 110) Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, et al: Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007; **93**: 739–743
- 111) 佐地 勉, 山田 修, 中山智孝, ほか: 小児肺動脈性肺高血圧症例におけるエポプロステノール治療の有効性と安全性の長期検討. *心臓* 2008; **40**: 34–43
- 112) 中山智孝, 嶋田博光, 高月晋一, ほか: 総説: 小児肺動脈性肺高血圧症におけるフローラン投与開始後の治療の現状. *Prog Med* 2005; **25**: 325–329
- 113) 岡田 博, 高田充隆, 森下秀樹, ほか: 小児におけるエポプロステノール (PGI₂) 持続静注療法時の投与

- 量の検討. *Jpn J Pharm Health Care Sci* 2006; **32**: 805–812
- 114) 佐藤 徹, 京谷晋吾, 二藤部丈司, ほか: フローランの増量法, 導入後の投与量設定について *Prog Med* 2005; **25**: 306–310
 - 115) Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, et al: Effectiveness of ransition from intravenous epoprostenol to oral/inhaled targeted pulmonary hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertedn-sion. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1485–1489
 - 116) Jones DK, Higenbottam TW, Wallwork J, et al: Treatment of primary hypertension with intravenous epoprostenol (Prostacyclin). *Br Heart J* 1987; **57**: 270–278
 - 117) Barst RJ, Rubin LJ, McGoon D, et al: Survival in priomary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; **124**: 409–415
 - 118) Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, et al: Primary pulmonary hypertension: Improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 343–349
 - 119) McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al: Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (Prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; **338**: 273–277
 - 120) Saggar R, Khanna D: Identifing and managing pulmonary hypertgension. *J Musculoskel Med* 2009; **26**: 417–422
 - 121) Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al: ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; **30**: 2493–2537
 - 122) McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; **119**: 2250–2294
 - 123) 日本循環器学会「循環器病の診断と診療に関するガイドライン (2012 年度合同研究班報告. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年後版) (班長中西宣文) www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012
 - 124) Roman A, Barberà JA, Escribano P, et al: Cost effectiveness of prostacyclins in pulmonary arterial hypertension. *Appl Health Econ Health Policy* 2012; **10**: 175–188
 - 125) Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, et al: Effectiveness of ransition from intravenous epoprostenol to oral/inhaled targeted pulmonary hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertedn-sion. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1485–1489
 - 126) 重光幸栄, 中山智孝, 直井和之, ほか: エポプロステノール持続静注療法から離脱に成功した肺動脈性肺高血圧症 2 例の臨床経過. *日小循環誌* 2012; **28**: 325
 - 127) Ivy DD, Doran A, Claussen L, et al: Weaning and discontinuation of epoprostenol in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension receiving concomitant bosentan. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 943–946
 - 128) Sato M, Aso K, Nakayama T, et al: Autoimmune thyroid disease in children and adlescents with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2010; **74**: 371–374
 - 129) Trapp CM, Elder RW, Garken AT, et al: Pediatric pulmonary arterial hypertension and hyperthyroidism: A potentially fatal combination. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 2217–2222
 - 130) Kitterman N, Poms A, Miller DP, et al: Bloodstream infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostanoids: Insight from the REVEAL REGISTRY. *Mayo Clin Proc* 2012; **87**: 825–834
 - 131) Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Ruiz-Cano MJ, et al: High incidence of blood stream infection due to gram-negative bacilli in patients with pulmonary hypertension receiving intravenous treprostinil. *Arch Bronconeumol* 2012; **48**: 443–447
 - 132) Kallen AJ, Ledeman E, Balaji A, et al: Bloodstream infections in patients given treatment with intravenous prostanoids. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; **29**: 342–349
 - 133) Centers for Disease Control and Preention (CDC): Bloodstream Infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—Seven sites, United States, 2003–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; **56**: 170–172
 - 134) Ivy DD, Calderbank M, Wagner BD, et al: Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patiетns receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; **30**: 823–829
 - 135) Rich JD, Glassner C, Wade M, et al: The effect of diluent pH on bloodstream infection rates in patients receiving IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; **141**: 36–42
 - 136) O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The hospital infection control and prevention, U.S. Pediatrics 2002; **110**: e5
 - 137) Ogawa A, Matsubara H, Sakuma M, et al: Risk of alveolar hemorrhage in patients with primary hypertension: Anticoagulation and Epoprostenol therapy. *Circ J* 2005; **69**: 216–220
 - 138) Pogoriler JE, Rich S, Archer SL, et al: Persistence of complex vascular lesions despite prolonged prostacyclin therapy of pulmonary arterial hypertension. *Histopathology* 2012; **61**: 597–609
 - 139) Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al: Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**: 261–272
 - 140) Chin KM, Badesch DB, Robbins IM, et al: Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study. *Am Heart J*

- 2014; **167**: 218–225
- 141) Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al: EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014; **167**: 210–217
 - 142) Tamura Y, Ono T, Fukuda K, et al: Evaluation of a new formulation of Epoprostenol sodium in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (EPITOME4). *Adv Ther* 2013; **30**: 459–471
 - 143) Ivy DD, Claussen L, Doran A: Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil. *Am J Cardiol* 2007; **99**: 696–698
 - 144) Smadia DM, Mauge L, Gaussem P, et al: Treprostinil increases the number and angiogenic potential of endothelial progenitor cells in children with pulmonary hypertension. *Angiogenesis* 2011; **14**: 17–27
 - 145) Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, et al: Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2011; **158**: 584–588
 - 146) Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al: Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; **28**: 1195–1203
 - 147) Vachieri J-L, Hill N, Zwicke D, et al: Transitioning from IV Epoprostenol to subcutaneous Treprostinil in primary arterial hypertension. *Chest* 2002; **121**: 1561–1565
 - 148) Krishnan U, Takatsuki S, Ivy DD, et al: Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Am J Cardiol* 2012; **110**: 1704–1709
 - 149) Channick RN, Olschewski H, Seeger W, et al: Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1433–1437
 - 150) Wade M, Baker FJ, Roscigno R, et al: Absolute bioavailability and pharmacokinetics of treprostinil sodium administered by acute subcutaneous infusion. *J Clin Pharmacol* 2004; **44**: 83–88
 - 151) McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al: Addition of inhaled Treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 1915–1922
 - 152) Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al: Aerolized iloprost randomized study group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; **347**: 322–329
 - 153) Hallioglu O, Dilber E, Celiker A: Comparison of acute hemodynamic effects of aerolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; **92**: 1007–1009
 - 154) Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, et al: Aerolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; **129**: 333–338
 - 155) Tissot C, Beghetti M: Review of inhaled iloprost for the control of pulmonary artery hypertension in children. *Vasc Health Risk Manag* 2009; **5**: 325–331
 - 156) Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al: Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 161–169
 - 157) Mulligan C, Beghetti M: Inhaled iloprost for the control of acute pulmonary hypertension in children: A systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 2012; **13**: 472–480
 - 158) Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, et al: Aerolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; **73**: 98–104
 - 159) Xu ZL, Zhu L, Liu X, et al: Iloprost for children with pulmonary hypertension after surgery to correct congenital heart disease. *Pediatr Pulmonol* 2015; **50**: 588–595
 - 160) Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al: Beraprost Study Group: Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 2119–2125
 - 161) 車谷 元: 経口ベラプロストナトリウム徐放性製剤 (ケアロード LA錠 60 μ g, ベラサス LA錠 60 μ g) の特徴および臨床試験成績. *日薬理誌* 2009; **133**: 101–110
 - 162) Kuwano K, Hashino A, Asaki T, et al: 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazinyl)butoxy]-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; **322**: 1181–1188
 - 163) Kuwano K, Hashino A, Noda K, et al: A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, 2-[4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, [4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy]acetic acid (MRE-269), on rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; **326**: 691–699
 - 164) Morrison K, Ernst R, Hess P, et al: Selexipag: A selective prostacyclin receptor agonist that does not affect rat gastric function. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; **335**: 249–255
 - 165) 佐地 勉: 原発性肺高血圧の治療の変遷と最新の考え方. *小児医診療* 1997; **1**: 35–45
 - 166) Barst RJ, Agnoletti G, Fraisse A, et al: NO Diagnostic Study Group: Vasodilator testing with nitric oxide and/or oxygen in pediatric pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol* 2010; **31**: 598–606
 - 167) 佐地 勉, 小澤安文, 橋口玲子, ほか: 総説; プロスタサイクリン (PGI₂) と肺高血圧. *小児科診療* 1993; **56**: 1845–1854
 - 168) Badesch DB, Abman SH, Aheam GS, et al: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidenced-based clinical practice guideline. *Chest* 2004; **126** Suppl: S35–S62
 - 169) Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al: Inhaled nitric oxide as screening agent for safety identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; **12**: 265–270
 - 170) Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al: Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension: A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**: 384–389
 - 171) Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, et al: Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart*

- Vessels 2010; **25**: 144–149
- 172) Apitz C, Reyes JT, Holtby H, et al: Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension. *L Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 1456–1462
 - 173) Tapon VF, Jing Z-C, Xu K-F, et al: FREEDOM-C2 Study Team: Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type5 inhibitor therapy (The FREEDOM-C2 study): A randomized controlled trial. *Chest* 2013; **144**: 952–958
 - 174) Brittain EL, Pugh ME, Wheeler LA, et al: Prostanoids but not oral therapies improve right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *Am J Coll Cardiol HF* 2013; **1**: 300–307
 - 175) Van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al: Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *L Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 2511–2519
 - 176) Chida A, Shintani M, Yagi H, et al: Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMP2 and Alk1 mutation carriers. *Am J Cardiol* 2012; **110**: 586–593
 - 177) Fox BD, Shimony A, Langleben D: Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011; **108**: 1177–1182
 - 178) Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, et al: Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: Why a new approach is needed. *Am Heart J* 2010; **159**: 245–257
 - 179) Dorris SL, Peebles S Jr: PGI2 is a regulator of inflammatory diseases. *Mediation of Inflammation* 2012; Article ID 926968, 9 pages, Hindawi Publishing Corporation
 - 180) McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al: Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62** Suppl: D73–D81
 - 181) Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure: Right ventricular function and failure: Report of a national heart, lung, and blood institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006; **114**: 1883–1891
 - 182) Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54** Suppl: S78–S74
 - 183) Chida A, Shintani M, Matsushita Y, et al: Mutations of NOTCH3 in childhood pulmonary arterial hypertension. *Mol Genet Genomic Med* 2014; **2**: 229–239
 - 184) Ma L, Chung WK: Chung WK: The genetic basis of pulmonary arterial hypertension. *Hum Genet* 2014; **133**: 471–479
 - 185) Willemijn MH, Zijlstra BSC, Johannes M, et al: Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 2159–2169
 - 186) Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, et al: Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2014; **145**: 1055–1063
 - 187) Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, et al: Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; **120**: 1547–1555
 - 188) Connelly MS, et al: Canadian Consensus Conference on adult congenital heart disease. 1996, Section XIII-Eisenmenger syndrome and pulmonary vascular obstructive disease. *Can J Cardiol* 1998; **14**: 426–428
 - 189) Therrien J, et al: Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: Recommendations for the management of adults with congenital heart disease, Part III, Section XV Eisenmenger syndrome. *Can J Cardiol* 2001; **17**: 1149–1152
 - 190) Haworth SG, Hislop AA: Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: The UK pulmonary hypertension service for children 2001–2006. *Heart* 2009; **95**: 312–317
 - 191) Takatsuki S, Wagner BD, Ivy DD: B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Congenit Heart Dis* 2012; **7**: 259–267
 - 192) Takatsuki S, Nakayama T, Jone PN, et al: Tissue Doppler imaging predicts adverse outcome in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2012; **161**: 1126–1131
 - 193) Wagner BD, Takatsuki S, Accurso FJ, et al: Evaluation of circulating proteins and hemodynamics towards predicting mortality in children with pulmonary arterial hypertension. *PLoS ONE* 2013; **8**: e80235
 - 194) 田崎 孝: 小児の原発性肺高血圧症—発症と治療—. *日児誌* 1988; **92**: 1474–1477
 - 195) 門間和夫, 岩崎順弥, 中沢 誠, ほか: 小児の原発性肺高血圧症. *日小循誌* 1988; **14**: 494–499
 - 196) 佐地 勉, 門間和夫, 柴田利満, ほか: 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). *日小循誌* 2000; **16**: 230–237
 - 197) Haworth SG, Hislop AA: Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: The UK pulmonary hypertension service for children 2001–2006. *Heart* 2009; **95**: 312–317
 - 198) Lammers AE, Burch M, Benden C, et al: Lung transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2010; **45**: 263–269
 - 199) Raposo-Sonnenfeld I, Otero-Gonzalez I, Blanco-Apalicio M, et al: Treatment with sildenafil, bosentan, or both in children and young people with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007; **60**: 366–372
 - 200) Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ, et al: Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; **99**: 1858–1865
 - 201) Duffels MGJ, Vis JC, Loon RLE, et al: Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am J Cardiol* 2009; **103**: 1309–1315
 - 202) Schlutz-Neick I, Hartenstein P, Li J, et al: Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation* 2003; **108** Suppl 1: II167–II173
 - 203) Uzun O, Wong JK, Bhole V, et al: Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann*

-
- Thorac Surg 2006; **82**: e39–e40
- 204) Haseyama K, Satomi G, Yasukochi S, et al: Pulmonary vasodilatation therapy with sildenafil citrate in a patient with plastic bronchitis after the Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; **132**: 1232–1233
- 205) Goldberg DJ, French B, McBride MG, et al: Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the Fontan operation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross over trial. *Circulation* 2011; **123**: 1185–1193
- 206) Ovaert C, Thijs D, Dewolf D, et al: The effect of bosentan in patients with a failing Fontan circulation. *Cardiol Young* 2009; **19**: 331–339
- 207) Hirono K, Yoshimura N, Taguchi M, et al: Bosentan induces clinical and hemodynamic improvement in candidates for right-sided heart bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **140**: 346–351
- 208) Schuurin MJ, Vis JC, van Dijk AP, et al: Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: A randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2013; **15**: 690–698
- 209) Ishida H, Kogaki S, Ichimori H, et al: Overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the pulmonary arteries of failed Fontan patients. *Int J Cardiol* 2012; **159**: 34–39
- 210) Stearman RS, Cornelius AR, Lu Xiao, et al: Functional Prostacyclin synthase promotor polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**: 1110–1120