

# 日本小児臨床薬理学会雑誌

第28巻

第1号

平成27年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol.28 No.1

2015

巻頭言	石崎 優子	
総説		
Niemann-Pick病C型治療薬開発に関するFull Cycle Translational Research	入江 徹美	1
原著論文		
ALK遺伝子再構成陽性の神経芽腫に対してクリゾチニブが安全、有効であった1例	富家 俊弥・他	7
新生児適応外医薬品リストの現状調査と適応外解決への提言 —平成14・15年度リスト薬品の平成26年添付文書記載—	河田 興・他	11
【第41回日本小児臨床薬理学会学術集会関連】		
特別講演		
臨床研究を巡る状況と行政の取り組みについて	河野 典厚	17
小児と成人，世界と日本，実務と学問，現在と未来	小野 俊介	18
「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」の活動について	中村 秀文	24
シンポジウム I：胎児期・新生児期の受動的薬剤曝露		
座長 伊藤 真也・神原 永長		29
中毒医療における薬剤師の関わり	神原 永長	30
胎児の薬物動態	渡邊 央美	34
服薬中の授乳	中島 研	35
新生児薬物離脱症候群	平野 慎也	36
小児薬物療法薬剤師セミナー		
難治性ネフローゼ症候群とリツキシマブ療法	亀井 宏一	41
アナフィラキシー症状出現時の対応	神谷 太郎	48
在宅医療を必要とするこどもたち —3次医療施設から見た小児在宅医療—	余谷 暢之	53
スポンサードセミナー 1		
小児の夜尿症の診断と治療	金子 一成	57
スポンサードセミナー 2		
小児における抗菌薬の適正使用とワクチンを考えるOverview（抗菌薬適正使用とワクチン）	田中 敏博	63
古くて新しい抗菌薬ペニシリン（ペニシリンは基本です！）	川村 尚久	64
市中感染症に対する抗菌薬（外来小児科医は抗菌薬をこう使う！）	中野 景司	65
小児重症感染症における抗菌薬使用の原則	笠井 正志	70
Hib・肺炎球菌ワクチンの普及は抗菌薬適正使用を促進する	西 順一郎	73

(表紙裏へ続く)

日見臨薬誌

Jpn J Dev  
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL  
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

<b>モーニングセミナー</b>	
ADHDの生物学 .....	根来 秀樹 ..... 77
<b>ランチョンセミナー 1</b>	
小児の慢性副鼻腔炎と喘息・咳嗽：病態から治療戦略まで .....	勝沼 俊雄 ..... 81
<b>ランチョンセミナー 2</b>	
Dravet Syndrome in 2014 .....	Charlotte Dravet ..... 85
Treatments of Patients with Dravet Syndrome & History of Orphan Drug Development in Europe (Stiripentol and Vigabatrin) .....	Catherine Chiron ..... 86
<b>投稿論文</b>	
極低出生体重児におけるリン酸補正液変更前後の血清リン値の比較 .....	滝 元宏・他 ..... 87
周術期に発生した小児入院患者における問題点 ―小児専門外科医がいない総合病院での検討― .....	杉山 理奈・他 ..... 95
<b>一般演題（抄録）</b>	
ビリルビンの生体内分布によるアセトアミノフェンのビリルビンdisplacement作用の評価 .....	杉野 政城・他 ..... 101
RSVによる急性細気管支炎乳児への3%高張食塩水吸入療法の有効性に関する 多施設共同非盲検無作為化比較 .....	森川 和彦・他 ..... 102
アセトアミノフェン誘発肝障害の新規 in vitro 評価系の構築 .....	石塚 洋一・他 ..... 103
デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としたエクソン・スキップ（First-in-Human）試験 .....	小牧 宏文・他 ..... 104
4種混合ワクチン（DTaP-siPV）の4回接種後の抗体価の推移 .....	田中 敏博 ..... 105
デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するステロイド治療の実態調査 .....	竹内 芙実・他 ..... 106
小児薬物療法における疑義照会の内容分析とその考察 .....	大村由紀子・他 ..... 107
小児腎機能障害患者に対する安全な薬剤投与にむけて： 小児腎機能及び腎毒性・腎排泄薬剤に対する意識調査 .....	原田 涼子・他 ..... 108
NICU病棟における薬剤師のかかわり .....	杉 理江・他 ..... 109
集中治療中の新生児・乳児におけるバンコマイシン投与時の血清クレアチニン値上昇に 関与する因子の検討 .....	前田亜梨沙・他 ..... 110
有機カチオントランスポーター Oct1/Slc22a1を介したビタミンB1の乳汁移行 .....	伊藤 直樹・他 ..... 111
トロント小児病院におけるPiperacillin/TazobactamのMICに関する検討 .....	田野島玲大・他 ..... 112
Pharmacokinetically Guided-Dosing of Melphalan: Example of a Test-Dose Approach in a 2-year-old Patient .....	Kana Mizuno ・他 ..... 113
Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation to Design an Optimal Dosing Strategy for oral Methadone Treatment in Neonatal Abstinence Syndrome .....	Tomoyuki Mizuno・他 ..... 114
平成27年度論文審査協力者への謝辞 .....	116
第43回日本小児臨床薬理学会のお知らせ .....	117
第33回日本TDM学会・学術大会のお知らせ .....	118
会 則 .....	119
投稿規定 .....	121
大西記念小児臨床薬理学会賞規約 .....	123
編集後記 .....	124

## 【巻 頭 言】

### 「ともに歩むー第41回日本小児臨床薬理学会学術集会開催して」

第41回日本小児臨床薬理学会学術集会は2014年10月3日（金）、4日（土）に本学会、学会との共催によるGRiP Road Showを10月5日（日）に、大阪国際会議場で開催いたしました。

私が本学会に参加させていただくようになったきっかけは、小児の適応外使用問題の解決に向けての取り組みにおける小児心身医学領域の担当者としてですが、それに先立つ1995年米国留学中に、子どもの精神疾患と薬物療法、そして米国の児童青年期の大きな問題であるSubstance abuseについて学ぶ機会がありました。当時は、米国における児童青年期の薬物療法の普及に驚くばかりで違法使用についても他人事の感がありました。しかし帰国後1990年代の終わりごろから、小児の発達障害やうつが社会的に注目されるようになり、やがて「日本の子どもの10%がうつ」とのセンセーショナルな報告がなされるようになりました。

小児の心身・精神領域は専門家が少なく、しかも「薬だけでは治らない」、「特効薬がない」領域でもあります。小児への向精神薬使用はほとんどが適応外であり、治験の実施は極めて困難な中、社会の趨勢に乗って日本国内でも小児への向精神薬の使用が増加していったのではないかと思います。この頃から、欧米では小児薬物、特に向精神薬の違法使用は既に社会的問題になっており、日本がその二の舞になってはいけなく、薬物の効果と限界を見極める必要があると考えておりました。そのような中、厚生労働省研究班の活動に参加するようになり、「適応外使用」の問題の重要性に気づきました。違法使用問題について言及する以前に、適正使用を勧める必要があるのだ、と。薬物の適正使用なくしては、必要な薬物を使用できないばかりか、子どもにとって必要のない薬物の使用を止める明確な基準がないことになりかねません。

この問題に取り組む中で、ともに歩むことのありがたさを知りました。小児の向精神薬の適正使用に関しては、当時から、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会、日本小児神経学会と3学会合同で活動しています。しかしともすれば一向に進まない治験に対する関心を失いがちになることもありましたが、小児科の他領域での問題解決への取り組みを知り、他領域の先生方からご意見をいただくことにより、当初は打開策の見えなかったこの領域でも、適正使用に向けて前進しています。

このような経緯を経て、第41回学術集会のメインテーマは「子どもに必要な薬を見極めよう」とし、セッションは小児科のさまざまな領域の歩みをご紹介する内容とさせていただきました。昨年に続きまして優秀演題によるプレナリーセッションを組み、特別・招待講演として、「臨床研究を巡る状況と行政の取り組みについて」、「小児と成人、世界と日本、実務と学問、現在と未来、どのあたりに身と心を置こうか?」、「Global efforts in the development of child-appropriate medicines」と3つの魅力的なご講演をいただきました。シンポジウムでは、胎児期・新生児期薬物曝露問題に加えて、抗菌薬の適正使用とワクチンについても取り上げました。感染症、てんかん、発達障害、夜尿症と多彩なスポンサードセミナーと幅広い領域からの一般演題、と盛り沢山の内容をお楽しみいただけたと自負しています。

おかげさまで451名の方々にご参加いただき、学会を盛り上げていただきました。誠にありがとうございました。参加者の熱い思いを第42回に引き継ぎ、小児の薬物療法の発展のために、少しでもお役に立てましたら幸いです。

引き続き、小児薬物療法の発展に向けて、ともに歩み、ともに進むことを祈念しております。

第41回日本小児臨床薬理学会年会会長  
石崎 優子



# 総説

## Niemann-Pick 病 C 型治療薬開発に関する Full Cycle Translational Research

入江 徹美

熊本大学大学院生命科学研究部（薬学系）薬剤情報分析学分野

熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター

Full Cycle of Translational Research on Drug Development for Niemann-Pick Disease Type C

Tetsumi Irie

Department of Clinical Chemistry and Informatics, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

### はじめに

新生児・小児の薬物治療が抱える臨床上的の問題を解決するため、我々は臨床現場との協働作業により、解決すべき課題の優先順を定め、“therapeutic orphans”脱却に向けた橋渡し研究（translational research）を実施してきた<sup>1-3)</sup>。さらに、臨床現場で起こったことをもとに、基礎研究に立ち戻り、メカニズムの解明や新たな治療法の開発に結び付ける、通常の橋渡し研究とはベクトルが逆向きの橋渡し研究（reverse translational research）にも取り組んでいる<sup>4,5)</sup>。本稿では、小児稀少難病であるNiemann-Pick 病 C 型（NPC）の治療薬開発に焦点を絞り、最近の取り組みを紹介する。

### Translation from bench to bedside

NPC は、本邦で生存が確認されている患者が約 20 名の

常染色体劣性遺伝形式をとる稀少疾患である。痙攣、企図振戦、ジストニア等の進行性の中枢神経障害や筋緊張低下、肝障害・肥大、脾腫等の症状が認められ、いずれ気管切開が必要となり、寝たきりになる難病である。NPC は、lysosome 病の一種として難病・小児慢性特定疾患に指定されている<sup>6)</sup>。NPC では、cholesterol の細胞内輸送に関わる膜蛋白質 NPC1 または endosome で NPC1 と共存する分泌性蛋白質 NPC2 の遺伝的欠損に伴い、細胞内の late-endosome/lysosome に遊離型 cholesterol やスフィンゴ脂質類が異常に蓄積し、細胞機能が損なわれる（図 1）<sup>7)</sup>。

環状オリゴ糖シクロデキストリン（CD）は、分子内に疎水性の空洞を有する単分子的ホスト分子である。CD の空洞に他の分子（ゲスト分子）が取り込まれて包接複合体を形成すると、ゲスト分子の物理化学的性質は様々に変化する。分子カプセルと呼ばれる CD の超分子的な包接現象は、多方

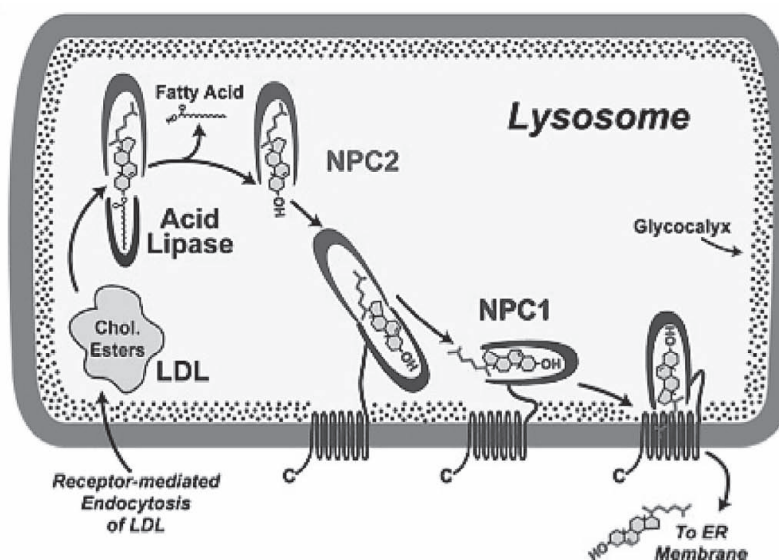


図 1. NPC 蛋白質を介した細胞内 cholesterol 代謝・輸送系<sup>7)</sup>

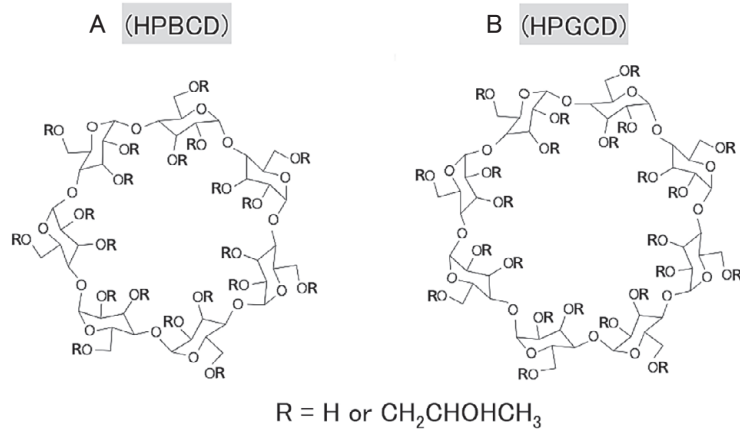


図 2. 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBCD) と 2-Hydroxypropyl-γ-cyclodextrin (HPGCD) の化学構造

面で有効利用されている。特に、医薬品開発においては、製剤特性の改善や drug delivery system (DDS) の構築などに広く応用されている<sup>8)</sup>。近年、CD と生体構成成分との分子間相互作用により誘起される様々な効果を疾病の治療に積極的に利用しようとする試みが注目されている<sup>9,10)</sup>。CD の医療への応用に関して、医薬品を構成する製剤添加物（脇役）から薬理活性成分（主役）へのパラダイムシフトが起こりつつある。

2-Hydroxypropyl-β-CD (HPBCD, 図 2A) は、グルコース 7 分子からなる環状構造の外部は親水性を示す。一方で、環状構造内側の疎水性空洞に疎水性物質を包接する特性を持つ。NPC 治療の標的分子の一つと考えられる cholesterol と HPBCD はモル比 1 : 1 もしくは 1 : 2 の包接複合体を形成し、生体内で cholesterol 輸送担体として機能すると考えられている<sup>11~13)</sup>。

近年、NPC 治療を目的とした探索研究において、候補化合物の可溶化剤として用いた HPBCD が *Npc1* 欠損マウスの病状を改善することが偶然見出された。詳細な機序は不明であるが、HPBCD は、*NPC1/2* 遺伝子が欠損した細胞において、cholesterol 転送・代謝障害（遊離型 cholesterol の蓄積、エステル型 cholesterol の欠乏）だけでなく、スフィンゴ糖脂質などの他の脂質や late-endosome/lysosome の脂質蓄積を改善することにより、治療効果を発揮することが示されている<sup>14)</sup>。さらに、複数の研究グループにより、HPBCD が病態モデル動物に対し NPC 治療効果を示すことが報告されている<sup>15,16)</sup>。

### Reverse translation from bedside to bench

HPBCD の製剤添加物としての豊富な臨床使用実績を背景として、上記の限られた基礎研究の成果に基づいて、2009 年に米国 FDA は、双子の NPC 患児に HPBCD の compassionate use を特認し、ミグルスタット（グリコシルセラミド合成酵素阻害剤）との併用での臨床使用が開始された。同年、本邦でも 2 名の NPC 患児（4 歳女児および 14 歳女子）に対して HPBCD 単独での臨床研究が開始された。HPBCD

の静脈内点滴投与により、肝脾腫の縮小傾向がみられ、投与開始半年間は神経症状もあまり進行せず脳波の改善傾向が見られたが、その後は、神経症状が再び進行した。当初、明らかな有害反応は見られなかったが、4 歳女児では治療開始から約 2 年後に誤嚥性肺炎に罹患した直後から、HPBCD 点滴投与後に発熱、炎症性マーカーの軽度上昇を伴う肺野の透過性低下のエピソードを繰り返すようになったため<sup>17)</sup>、現在では、HPBCD の静脈内投与は行われていない。その報告を裏付けるように、ブタに対して HPBCD を静脈内反復投与すると、肺の炎症反応や線維化が起こることが報告された<sup>18)</sup>。原因は不明であるが、HPBCD の長期大量投与の結果、肺の細胞膜上の lipid raft 構造の統合性が損なわれた可能性が考えられる<sup>19)</sup>。

HPBCD の静脈内投与が肺障害のために中止されたほぼ同時期に、神経症状の更なる改善効果を期待して、髄腔内（脳室内）投与が開始された<sup>20,21)</sup>。HPBCD の髄腔内（脳室内）投与開始 3 年以上を経過し、明らかな有害反応はなく中枢神経障害の進行が止まり、脳波、MRS (magnetic resonance spectroscopy)、PET (positron emission tomography) で脳機能の改善が認められている。2013 年、米国で HPBCD の髄腔内（脳室内）療法の第 I 相試験が始まり<sup>22)</sup>、2016 年から第 II b/ III 相試験が開始されている。HPBCD は、NPC に対する現行の治療薬候補として最も有力な化合物であると思われるが、使用が拡大するにつれ問題点が浮上し、米国における臨床試験では髄腔内（脳室内）投与による聴覚障害などが問題となっている<sup>23)</sup>。

このように NPC 治療を目指した HPBCD の臨床研究が先行していく一方で、HPBCD の適正使用に関する必要な情報は不足している。そこで我々は、HPBCD の臨床研究と並行して、臨床現場で得られた情報を基礎に立ち戻り解析し、HPBCD の至適投与条件（投与経路、投与量、有害事象の回避など）を確立するための基礎研究を開始した。HPBCD は、製剤添加物として医薬品に配合されて、長年ヒトでの使用実績があるが、NPC 患者に静脈内投与で用いられた投与量（2000-2500 mg/kg）は、製剤添加物としての

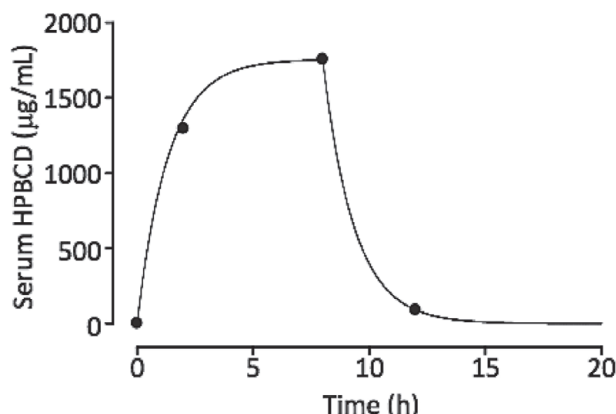


図3. NPC 女児に HPBCD を静脈内点滴投与時の血清中 HPBCD 濃度の時間推移<sup>27)</sup>

NPC 女児：5 歳，身長：105 cm，体重：15.1 kg.

HPBCD 投与量：40 g，5 g/h の速度で 8 時間静脈内点滴投与.

最高投与量と比較し約 10 倍高く，脳室内投与に関してはこれまでに投与実績はない。

*In vitro* 病態モデルにおいて，HPBCD は *Npc1* 欠損細胞の遊離型 cholesterol を減少させ，エステル型 cholesterol を増加させた。その効果には至適濃度が存在した。*In vivo* 病態モデルとしての *Npc1* 欠損マウスに HPBCD を投与すると，体重減少の抑制，肝臓中遊離型 cholesterol の減少及び延命効果が観察された。これまでの正常動物を用いた検討から，HPBCD の有害反応として，肺障害<sup>18)</sup>，聴覚障害<sup>23,24)</sup>，骨量減少<sup>25)</sup>などの可能性が指摘されている。我々は，HPBCD による臓器障害は，ヘテロ欠損および野生型マウスと比較し，*Npc1* ホモ欠損マウスにおいては軽減することを見出しており<sup>26)</sup>，少なくとも NPC 病態モデルで HPBCD 毒性の感受性が極端に高くなることはないと思われる。しかし，先に述べたように，NPC 患児において HPBCD 静脈内投与時の一過性の肺障害や髄腔内（脳室内）投与時の聴覚障害などが問題視されていることから，HPBCD 治療の安全性には更なるエビデンスの集積が望まれる。

次に，HPBCD の至適投与条件を確立するために，NPC 患児における HPBCD の静脈内あるいは髄腔内（脳室内）投与時の体内動態パラメータを算出した<sup>21,27)</sup>。図3は，HPBCD が NPC 女児に有効性を示す投与条件下で，HPBCD を静脈内点滴投与した際の血清中 HPBCD 濃度の時間推移を示す。黒丸は実測値を，実線は，HPBCD が 1-compartment model に従って血清中から消失すると仮定した理論曲線である。興味深いことに，定常状態における血清中 HPBCD 濃度は，*in vitro* および *in vivo* 病態モデルにおいて，HPBCD が有効性を示す至適濃度範囲とほぼ同程度であった。また，この曲線から求められる分布容積（254 mL/kg）およびクリアランス（189 mL/h/kg）は，それぞれ対応する健康女児の細胞外液量推測値（260 mL/kg）および糸球体濾過速度推測値（175 mL/h/kg）にほぼ一致した。NPC 女児に HPBCD を大量投与した場合においても，これまでの報告のように，HPBCD は静脈内投与後，速やかに

細胞外液中に分布し，糸球体濾過速度に匹敵する速度で血中から消失することが示唆される。言い換えると，1 症例ではあるが，対象となった NPC 女児において，健康女児の細胞外液量および糸球体濾過速度の推測値を用いて，静脈内点滴投与時の血中 HPBCD 濃度推移を予測可能であることは，HPBCD の投与設計に有益な情報である。

#### Full cycle of translation from bedside via bench to bedside

本邦における臨床研究や米国における大規模臨床試験において，HPBCD の投与により予期しなかった有害反応が認められたことから，さらに，HPBCD の作用機序解明並びに有効性・安全性に優れる候補化合物の探索を継続していく必要がある。我々は，熊本大学発生医学研究所江良沢実教授らとの共同研究により，NPC 患者由来の人工多能性幹細胞および *Npc1* 欠損マウスを用いて，CD ライブラリーを網羅的に探索した結果，2-hydroxypropyl- $\gamma$ -CD（HPGCD，図1B）が NPC 病態改善効果を有することを最近見出した<sup>28)</sup>。HPGCD はグルコース 8 分子からなる環状構造で，HPBCD よりもグルコースが 1 分子多いだけの同族体であるが，cholesterol との分子間相互作用の様式は大きく異なる。現時点では限られた知見ではあるが，HPGCD は HPBCD よりも安全性に優れ（図4A），NPC 患児由来の iPS 細胞から分化した神経前駆細胞における cholesterol の異常蓄積の改善効果はほぼ同等である（図4B）。今後は，HPGCD の臨床適応に向けた前臨床試験による更なる有効性・安全性評価や，基礎研究による作用メカニズム・毒性発現メカニズム等の検討を行い，HPGCD を臨床で問題なく使用できる環境を整備していく予定である。

#### おわりに

最近では，DDS の概念のもと，CD 分子を基本骨格として，標的組織への指向性の付与した誘導体<sup>29)</sup>や細胞内

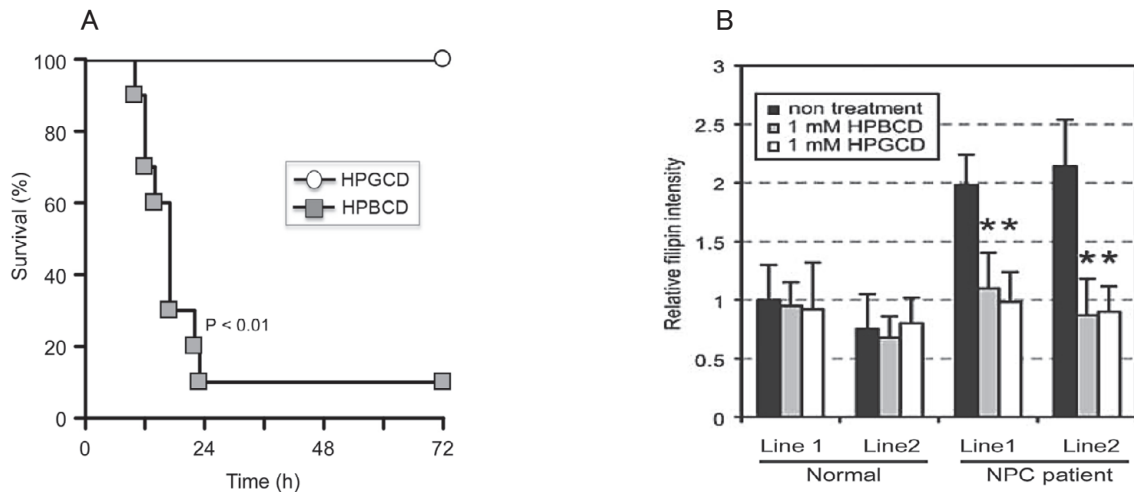


図4. HPBCDとHPGCD (8 mmol/kg) を正常マウスに皮下投与した際の生存曲線 (A) および NPC 患者由来の iPS 細胞から分化させた神経前駆細胞の cholesterol 蓄積に対する HPBCD と HPGCD (1 mM) の影響 (B)<sup>28)</sup>

lysosome 分画へ効率的・選択的に送達するように分子設計した誘導体<sup>30)</sup>などが構築されている。NPC 治療薬開発に関する translation research の循環がフル回転して、一日でも早く NPC 患者のもとへ有効で安全な治療薬が供給されることを願っている。

### 謝辞

本研究は、熊本大学大学院生命科学研究部薬剤情報分析学分野 石塚洋一先生、近藤悠希先生、同製剤設計学分野 有馬英俊先生、本山敬一先生、東大志先生、同薬物活性学分野 香月博志先生、同遺伝子機能応用学分野 甲斐広文先生、首藤剛先生、熊本大学発生医学研究所幹細胞誘導分野 江良沢実先生、曾我美南先生、熊本大学生命資源研究支援センター資源開発分野 中瀬直己先生、竹尾透先生、熊本大学医学部小児科 遠藤文夫先生、松本志郎先生、佐賀大学医学部小児科 松尾宗明先生、佐賀大学医学部附属病院薬剤部 藤戸博先生、持永早希子先生、山陰労災病院院長 大野耕策先生、鳥取大学生命機能研究支援センター 檜垣克美先生、武庫川女子大学薬学部 市川厚先生、西川淳一先生、岡田安代先生、日本食品化工株式会社 小川浩一様、和田幸樹様の全面的なご協力のもとに行われたものであり、心から感謝いたします。本研究の一部は、バイオテクノロジー研究推進会 (平成 23 年度)、JSPS 科研費 (課題番号: 23590642, 26460221) からの研究助成により行われたものであり、ここに厚く御礼申し上げます。

### 文献

- 1) 山崎俊夫, 入倉 充, 入江徹美. 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床試験. 小児外科. 2004;36:892-898.
- 2) Irikura M, Fujiyama A, Saita F, et al. Evaluation of the
- 3) Ogawa Y, Irikura M, Kobaru Y, et al. Population pharmacokinetics of doxapram in low-birth-weight Japanese infants with apnea. Eur J Pediatr 2015;174: 509-518.
- 4) Somekawa-Kondo T, Yamaguchi K, Ishitsuka Y, et al. Aminophylline, administered at usual doses for rodents in pharmacological studies, induces hippocampal neuronal cell injury under low tidal volume hypoxic conditions in guinea-pigs. J Pharm Pharmacol 2013;65: 102-114.
- 5) Tanaka K, Ishitsuka Y, Kurauchi Y, et al. Comparative effects of respiratory stimulants on hypoxic neuronal cell injury in SH-SY5Y cells and in hippocampal slice cultures from rat pups. Pediatr Int 2013;55:320-327.
- 6) 大野耕策編. ニーマン・ピック病 C 型の診断と治療. 医薬ジャーナル社. 2015.
- 7) Kwon HJ, Abi-Mosleh L, Wang ML, et al. Structure of N-terminal domain of NPC1 reveals distinct subdomains for binding and transfer of cholesterol. Cell 2009;137: 1213-1224.
- 8) Arima H, Hayashi Y, Higashi T, Motoyama K. Recent advances in cyclodextrin delivery techniques. Expert Opin Drug Deliv 2015;12:1425-1441.
- 9) Onishi M, Ozasa K, Kobiyama K, et al. Hydroxypropyl-β-cyclodextrin spikes local inflammation that induces Th2 cell and T follicular helper cell responses to the coadministered antigen. J Immunol 2015;194:2673-2682.
- 10) Yokoo M, Kubota Y, Motoyama K, et al. 2-Hydro-



- xypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin Acts as a Novel Anticancer Agent. PLoS One 2015;10:e0141946.
- 11) Irie T, Uekama K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins III. Toxicological issues and safety evaluation. J Pharm Sci 1997;86:147-162.
  - 12) Taylor AM, Liu B, Mari Y, Liu B, Repa JJ. Cyclodextrin mediates rapid changes in lipid balance in *Npc1*<sup>-/-</sup> mice without carrying cholesterol through the bloodstream. J Lipid Res 2012;53:2331-2342.
  - 13) López CA, de Vries AH, Marrink SJ. Computational microscopy of cyclodextrin mediated cholesterol extraction from lipid model membranes. Sci Rep 2013; 3:2071.
  - 14) Liu B, Turley SD, Burns DK, Miller AM, Repa JJ, Dietschy JM. Reversal of defective lysosomal transport in NPC disease ameliorates liver dysfunction and neurodegeneration in the *npc1*<sup>-/-</sup> mouse. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106:2377-2382.
  - 15) Vance JE, Peake KB. Function of the Niemann-Pick type C proteins and their bypass by cyclodextrin. Curr Opin Lipidol 2011;22:204-209.
  - 16) Vite CH, Bagel JH, Swain GP, et al. Intracisternal cyclodextrin prevents cerebellar dysfunction and Purkinje cell death in feline Niemann-Pick type C1 disease. Sci Transl Med 2015;7:276ra26.
  - 17) Matsuo M, Togawa M, Hirabaru K, et al. Effects of cyclodextrin in two patients with Niemann-Pick Type C disease. Mol Genet Metab 2013;108:76-81.
  - 18) Chien YH, Shieh YD, Yang CY, Lee NC, Hwu WL. Lung toxicity of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin infusion. Mol Genet Metab 2013;109:231-232.
  - 19) Matsuo M, Arima H, Irie T. Reply: lung toxicity of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin infusion. Mol Genet Metab 2013; 109: 233.
  - 20) Aql A, Liu B, Ramirez CM, et al. Unesterified cholesterol accumulation in late endosomes/ lysosomes causes neurodegeneration and is prevented by driving cholesterol export from this compartment. J Neurosci 2011;31:9404-9413.
  - 21) Matsuo M, Shraishi K, Wada K, et al. Effects of intracerebroventricular administration of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in a patient with Niemann-Pick Type C disease. Mol Genet Metab Rep 2014;1:391-400.
  - 22) Ottinger EA, Kao ML, Carrillo-Carrasco N, et al. Collaborative development of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin for the treatment of Niemann-Pick type C1 disease. Curr Top Med Chem 2014;14:330-339.
  - 23) Ward S, O'Donnell P, Fernandez S, Vite CH. 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin raises hearing threshold in normal cats and in cats with Niemann-Pick type C disease. Pediatr Res 2010;68:52-56.
  - 24) Crumling MA, Liu L, Thomas PV, et al. Hearing loss and hair cell death in mice given the cholesterol-chelating agent hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. PLoS One 2012;7:e53280.
  - 25) Kantner I, Erben RG. Long-term parenteral administration of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin causes bone loss. Toxicol Pathol 2012;40:742-750.
  - 26) Tanaka Y, Ishitsuka Y, Yamada Y, et al. Influence of *Npc1* genotype on the toxicity of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, a potentially therapeutic agent, in Niemann-Pick Type C disease models. Mol Genet Metab Rep 2014;1:19-30.
  - 27) Tanaka Y, Yamada Y, Ishitsuka Y, et al. Efficacy of 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in Niemann-Pick Disease Type C Model Mice and Its Pharmacokinetic Analysis in a Patient with the Disease. Biol Pharm Bull 2015;38:844-851.
  - 28) Soga M, Ishitsuka Y, Hamasaki M, et al. HPGCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pickdisease type C during disease modeling with iPS cells. Stem Cells 2015;33:1075-1088.
  - 29) Motoyama K, Hirai Y, Nishiyama R, et al. Cholesterol lowering effects of mono-lactose-appended  $\beta$ -cyclodextrin in Niemann-Pick type C disease-like HepG2 cells. Beilstein J Org Chem 2015; 1:2079-2086.
  - 30) Tamura A, Yui N.  $\beta$ -Cyclodextrin-threaded bio-cleavable polyrotaxanes ameliorate impaired autophagic flux in Niemann-Pick type C disease. J Biol Chem 2015;290:9442-9454.

## 原著論文

ALK 遺伝子再構成陽性の神経芽腫に対して  
クリゾチニブが安全、有効であった1例富家 俊弥<sup>1,2)</sup>, 松野 良介<sup>3)</sup>, 外山 大輔<sup>3)</sup>, 秋山 康介<sup>3)</sup>, 塚田 大樹<sup>3)</sup>, 花村 麻衣子<sup>3)</sup>, 磯山 恵一<sup>3)</sup>,  
向後 麻里<sup>1,2)</sup>, 佐々木 忠徳<sup>1)</sup>

1) 昭和大学薬学部 病院薬剤学講座, 2) 昭和大学藤が丘病院 薬局

3) 昭和大学藤が丘病院 小児科

Safety and Efficacy of Crizotinib for a Patient with ALK Gene Rearrangement Positive Neuroblastoma : A Case Report

Toshiya Fuke<sup>1,2)</sup>, Ryosuke Matsuno<sup>3)</sup>, Daisuke Toyama<sup>3)</sup>, Kosuke Akiyama<sup>3)</sup>, Hiroki Tsukada<sup>3)</sup>, Maiko Hanamura<sup>3)</sup>,  
Keiichi Isoyama<sup>3)</sup>, Mari Kougo<sup>1,2)</sup>, Tadanori Sasaki<sup>1)</sup>

1) Department of Hospital Pharmaceutics, Showa University

2) Department of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital

3) Department of Pediatrics, Showa University Fujigaoka Hospital

## 要旨

神経芽腫は小児がんの中では白血病, 脳腫瘍に次いで最も頻度の高い腫瘍の一つである。その中でも高リスク群に属する進行期神経芽腫は, 多くの化学療法に対して抵抗性を示し, 予後不良である。近年, 神経芽腫の原因として *Anaplastic Lymphoma Kinase(ALK)* 遺伝子の異常が報告され, 神経芽腫の約 10% に *ALK* 関連遺伝子変異が認められている。

クリゾチニブは *ALK* 融合タンパク質のチロシンキナーゼ活性を阻害する分子標的薬である。Children's Oncology Group の第 1 相試験では, *ALK* 遺伝子変異が認められる神経芽腫の患児において, 有害事象を殆ど認めず, かつ有効な結果が得られた。

今回, 進行期神経芽腫で多剤併用化学療法が無効で, 経過中に *ALK* 遺伝子再構成を認めた患児に対してクリゾチニブを用い, 有効性と有害事象をモニターしたので報告する。クリゾチニブ開始 4 ヶ月後の時点では重篤な有害事象を認めず, 病態安定を維持している。なお, 本治療に関しては昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会の承認および患者と保護者の自由意思による文書同意を得ている。

## 緒言

神経芽腫は小児がんの中では白血病, 脳腫瘍に次いで最も頻度の高い腫瘍の一つである。90% の患者は診断時年齢が 5 歳未満であり, 思春期以降の発症は高リスク群である進行期神経芽腫に属し, 予後不良である<sup>1,2)</sup>。神経芽腫の原因として従来は *MYCN* 遺伝子の増幅が知られていたが, 近年は *Anaplastic Lymphoma Kinase(ALK)* 遺伝子の異常がその原因として報告され, 神経芽腫の約 10% に *ALK* 関連遺伝子変異が認められている<sup>3,4)</sup>。

今回, 進行期神経芽腫で多剤併用化学療法が無効で,

経過中に *ALK* 遺伝子再構成を認めた 19 歳の症例に対して *ALK* 阻害薬であるクリゾチニブを用い, 有効性と有害事象をモニターしたので報告する。なお, 本治療に関しては昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会の承認および患者と保護者の自由意思による文書同意を得ている。

## 症例

患者: 19 歳, 女児

主訴: 背部痛, 両股関節痛

出生・分娩歴および発育・発達歴: 問題なし

既往歴: 気管支喘息, 熱性けいれん

家族歴: 母; シェーグレン症候群・関節リウマチ, 弟; 気管支喘息

アレルギー歴: 薬物; なし, 食物; そば, 納豆

現病歴: 1 年程前から左側腹部痛, 背部痛, 両股関節痛を繰り返す, 食欲低下, 体重減少 (6kg 減) を認めた。その後, 症状が増悪したため前医を受診した。検査にて多発骨転移, 左副腎に石灰化を伴う巨大腫瘍, 肝転移が認められた。左副腎の針生検より低分化型神経芽腫と診断され当院紹介受診し, 精査加療目的にて入院となった。

入院時所見:

身長 161.8cm, 体重 52.4kg, 血圧 98/82 mmHg, 心拍数 85 /min, 呼吸数 20 /min, 体温 36.5 °C, 顔色良好, 咽頭発赤なし, 頸部表在リンパ節腫脹なし, 心雑音なし, 呼吸音清, 腹部軟, 圧痛なし, 肝臓触知せず, 鼠径部リンパ節触知なし, 上肢 MMT (左 / 右) 5/5, 下肢 MMT (左 / 右) 4/5, 右大腿背側 触覚および痛覚の低下, 左膝関節痛 (+)

血液学的所見: Table 1. に詳細を示す

尿所見: 比重 = 1.050, 蛋白 (-), 潜血 (2+), 糖 (-), 沈渣異常なし

骨髄所見: hypocellular marrow (低形成), 大型の腫瘍細

Table1. 入院時検査所見

<ul style="list-style-type: none"> <li>末梢血</li> <li>赤血球</li> <li>ヘモグロビン 7.4 g/dL</li> <li>ヘマトクリット 23.1 %</li> <li>血小板 31.6 x 10<sup>4</sup> /<math>\mu</math>L</li> <li>白血球 4700 /<math>\mu</math>L</li> <li>分類(%)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>好中球 60.0</li> <li>好酸球 2.0</li> <li>好塩基球 0</li> <li>リンパ球 25.0</li> <li>単球 5.0</li> <li>骨髄球 2.0</li> </ul> </li> <li>血液生化学                             <ul style="list-style-type: none"> <li>総蛋白 7.1 g/dL</li> <li>アルブミン 3.8 g/dL</li> <li>BUN 10.0 mg/dL</li> <li>クレアチニン 0.41 mg/dL</li> <li>総ビリルビン 0.4 mg/dL</li> <li>直接ビリルビン 0.1 mg/dL</li> <li>AST 36 IU/L</li> <li>ALT 12 IU/L</li> <li>TG 90mg/dL</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LDH 632 IU/l</li> <li>フェリチン 274 ng/mL</li> <li>NSE 261 ng/mL</li> <li>proGRP 17.9 pg/mL</li> <li>CEA 0.8 ng/mL</li> <li>CA19-9 6.1 U/mL</li> <li>CA15-3 9.6 U/mL</li> <li>CA125 14.0 U/mL</li> <li>シフラ 0.8 ng/mL</li> <li>sIL-2R 434 U/mL</li> <li>Na 140.0 mEq/L</li> <li>K 4.3 mEq/L</li> <li>Cl 102.0 mEq/L</li> <li>免疫学                             <ul style="list-style-type: none"> <li>CRP 4.24 mg/dL</li> <li>IgG 1195 mg/dL</li> <li>IgM 128 mg/dL</li> <li>IgA 214 mg/dL</li> <li>HBsAg (-)</li> <li>HBsAb (-)</li> <li>HCV (-)</li> <li>HIV (-)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿所見                             <ul style="list-style-type: none"> <li>HVA/cre 314 <math>\mu</math>g/mg cre</li> <li>VMA/cre 270 <math>\mu</math>g/mg cre</li> <li><math>\beta_2</math>-MG 1.6 mg/L</li> </ul> </li> <li>骨髄検査                             <ul style="list-style-type: none"> <li>有核細胞数 9.6 x 10<sup>4</sup> /<math>\mu</math>L</li> <li>巨核球数 62.5 /<math>\mu</math>L</li> <li>分類(%)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>赤芽球 24.2</li> <li>顆粒球 58.8</li> <li>リンパ球 11.2</li> <li>単球 2.4</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
---	---	--

胞が認められる

染色体検査所見：左腸骨 46XX [2], 右腸骨 46XX [16]/65 (2n), XX, +der(1)del(1)(p)add(1)(q32), add(4)(q21), +5, +7, +13, +15, +20, +13mar [1]

病理組織検査所見：neuroblastoma poorly differentiated type, Periodic acid-Schiff stain(PAS) 染色(-), Neuron Specific Enolase(NSE)(+), Neurofilament(-), クロモグラニン A(+), CD56(+), MIC-2 遺伝子(-), epithelial membrane antigen(EMA) 抗原(-)

N-MYC 遺伝子所見：100 細胞中異常細胞は 9.0% (FISH 法), MYCN 増幅なし

遺伝子診断：Ploidy ; Diploidy + Hyperdiploidy(DNA index=1.36)

胸部レントゲン・心エコー・心電図所見：問題なし

腹部 CT 所見：左副腎由来の神経芽腫，多発リンパ節転移，肝転移（右葉・多発），多発骨転移，脊柱管内進展（特に第 2.4 腰椎，仙骨レベルで顕著），右肺中葉部位に小結節を認める。

骨シンチグラフィ所見：頭蓋骨に複数，胸骨，胸椎，肋骨（両側多発），左上腹部（臓器特定不能），腰椎（第 2.4 で顕著），骨盤骨（仙骨，両側腸骨，恥骨，坐骨），両側大腿骨骨幹近位部への集積

診断：低分化型神経芽腫，多発転移

International Neuroblastoma Staging System (INSS): stage IV  
リスク分類：高リスク群

## 経過

確定診断後，Japan Neuroblastoma Study Group(JNBSG) 高リスク群のプロトコール<sup>5)</sup>に基づき，寛解導入化学療法として第 4，36 病日に Cyclophosphamide(CPA)/Vincristine/Pirarubicin/Cisplatin(CDDP)を 2 コース施行した。その後，第 64 病日に Ifosfamide/Etoposide(VP-16)/Carboplatin(CBD CA)を 1 コース，第 84，122 病日に Irinotecan(CPT-11)/VP-16/CBDCA を 2 コース施行した。その時点での Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)ガイドライン Ver.1.1<sup>6)</sup>による効果判定は安定 (Stable Disease:SD)であった。経過中に ALK 遺伝子の再構成が確認され，第 154 病日より ALK 阻害剤であるクリゾチニブ 280mg/m<sup>2</sup>/日服用開始となった。クリゾチニブの副作用対策として血液障害においては投与規制因子である好中球数，血小板数，ヘモグロビン(Hb)量，肝機能障害においてはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)値，アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)値，QT 延長においては心電図上の補正 QT 時間(QTc)，間質性肺炎においては胸部 X 線写真，シアル化糖鎖抗原 KL-6，肺サーファクタントプロテイン(pulmonary surfactant protein-D:SP-D)をモニターした。その後，1 ヶ月は，画像，検査値ともに著変を認めず経過したが，第 180 病日（クリゾチニブ開始後 26 日目）に脊柱管内伸展の増悪を認めた。よって，放射線を 30Gy 照射し，第 201 病日（クリゾチニブ開始後 47 日目）に CPA/Vincristine/Therarubicin/CDDP を 1 コース施行した。

第 300 病日（クリゾチニブ開始後 146 日目）において

は、画像上、著変認めず、尿中ホモバニリン酸クレアチニン補正 (homovanillic acid:HVA/cr) の上昇は認めるものの、バニルマンデル酸クレアチニン補正 (vanillylmandelic acid:VMA/cr) および神経特異エノラーゼ (neuron specific enolase:NSE) の上昇は認めず、全身状態も安定していた。副作用においては、第214病日 (クリゾチニブ開始後60日目) 以降に一過性の汎血球減少を認めたが、回復した。また、AST, ALTは第214病日 (クリゾチニブ開始後60日目) 以降に一過性の上昇を認めたが、改善した。クリゾチニブ投与前日に測定した補正QT時間 (QTc) は0.35であったが、投与開始直後は0.4~0.45と延長を認めた。間質性肺炎の指標であるSPD, KL-6, 胸部画像所見においては、異常を認めなかった。

## 考察

神経芽腫は小児がんの中では白血病、脳腫瘍に次いで多く、頭蓋外腫瘍としては最もよく見られる固形腫瘍である。神経芽腫の約70%で診断時に転移がみられ、予後は診断時年齢、臨床病期、生物学的因子と強く相関する<sup>1,7,8)</sup>。報告されている予後不良因子には、年齢 (≥1歳または1歳6ヵ月)、病期 (INSS分類) 3または4、病理組織 (国際分類不良型)、血中NSE (≥100 ng/mL)、MYCN増幅あり、DNA ploidy 2倍体または4倍体、1番染色体短腕 (1p36) の欠失、11番染色体長腕 (11q) の欠失、17番染色体長腕 (17q) の増加などがある<sup>9,10)</sup>。本症例においても、年齢、病期、病理組織、血中NSE、DNA ploidyなどの予後不良因子が認められたことから、予後不良が予測された。

神経芽腫の治療方針は、国際基準のINSSにより層別されたリスクグループに基づいて決定される<sup>7)</sup>。INSS分類stage IVの進行期神経芽腫に対してJNBSGでは寛解導入療法としてCDDP, Vincristine, Pirarubicin, CPAの高用量多剤併用を5-6コース行い、寛解導入率として93%の成績を示している<sup>11)</sup>。本症例においても上記化学療法を2コース施行したがRECISTガイドラインVer.1.1<sup>6)</sup>による効果判定はSDであり、治療効果がないと判断された。また、他の多剤併用化学療法も実施したがいずれも治療効果が認められなかった。

神経芽腫の原因として従来はMYCN遺伝子の増幅が知られていたが、近年はALK遺伝子の異常がその原因として報告されている。家族性神経芽腫の20家族のDNAを分析した結果、8家族においてALK遺伝子の突然変異が認められた。また、非遺伝性の神経芽腫においても、194例のうち約12%にALK遺伝子の変異が見られた<sup>12)</sup>。この変異により、ALKの構成的リン酸化が起こり、細胞内信号伝達の調節不全およびALK突然変異神経芽細胞の無秩序な増殖に至る<sup>4)</sup>。このように最近の研究結果より、ALK突然変異またはALK遺伝子増幅が認められる神経芽腫の治療において、ALKキナーゼの阻害は効果が期待できると考えられる。

クリゾチニブは標的キナーゼのATP結合ポケット内の競合的結合によってアミノピリジン構造を有し、タンパク質キナーゼ阻害剤として機能する。ALK融合蛋白は二量体化

することで恒常的に活性化し、下流にある多数のシグナル伝達因子を活性化することで細胞周期、増殖及び生存を促進する<sup>13)</sup>。クリゾチニブはALKを阻害することで、これらの因子の活性化を抑え、腫瘍細胞の増殖及び腫瘍血管新生を抑制することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。Children's Oncology Group(COG)の多施設共同第1相試験よりALK遺伝子変異が認められる未分化大細胞リンパ腫と神経芽腫の患児79名において、クリゾチニブを1日2回28日間服用したところ、有害事象を殆ど認めなかった。神経芽腫27人の患者のうち、3人で完全奏功を認め、7人は疾患の進行が認められなかった<sup>14)</sup>。現在COGは第2相試験を進めているが、クリゾチニブの投与量は上記の第1相試験より至適用量として280mg/m<sup>2</sup>が推奨されている。高リスク神経芽腫はJNBSGが推奨する抗がん剤多剤併用による強力な治療を行ってもその長期生存率は30~50%であり満足できるものではない<sup>10)</sup>。抗がん剤多剤併用療法に抵抗性を示す症例に対して、ALK遺伝子の再構成が認められた場合、全身への副作用が少なく、治療効果の期待できるクリゾチニブを用いることはその有益性が期待できると考えられる。

本症例においても、治療開始後5ヵ月の時点からクリゾチニブ単剤療法 (280mg/m<sup>2</sup>/日) およびクリゾチニブ+多剤併用化学療法を実施した。クリゾチニブ開始4ヵ月後において、RECISTガイドラインVer1.1<sup>6)</sup>による効果判定上、病態安定を維持していた。また、脊椎腫瘍の進展は認められたが、骨および肝転移は一部改善を認めている。一方、クリゾチニブの重大な副作用として、血液障害、血中ビリルビン増加を伴うAST, ALT上昇、間質性肺炎、QT間隔延長が報告されている。また、添付文書上NCI-CTCAEによるグレードに準じて投与中止が規定されている<sup>15)</sup>。本症例においても、間質性肺炎、肝機能障害、QT延長、血液障害をモニターした。第214病日 (クリゾチニブ開始後60日目) 以降に一過性の汎血球減少およびAST, ALTの上昇を認めたが、多剤併用化学療法後の10日前後であり、多剤併用化学療法による影響と考えられた。QTcにおいては、クリゾチニブ開始後若干の延長を認めたが、投与中止基準の0.5以上の延長は認めず、問題ないと判断した。

複数回に亘る多剤併用化学療法による副作用の出現や患者の全身状態などから考えると、より侵襲性の低い治療を実施できた可能性がある。また、重篤な副作用をモニタリングする事でより安全に治療を遂行する事が可能となった。今後、ALK遺伝子再構成を認める神経芽腫に対してクリゾチニブを用いる際には、クリゾチニブの有効性と同時に間質性肺炎やQTC延長などの安全性をモニタリングすることが重要である。

## 文献

- 1) Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Bagatell R. Neuroblastoma. Lancet 2007;369:2106-2120.
- 2) London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for



- neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6459-6465.
- 3) Bown N, Cotterill S, Lastowska M, et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999;340:1954-1961.
  - 4) George RE, Sanda T, Hanna M, et al. Activating mutations in *ALK* provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature* 2008;455:975-978.
  - 5) 高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第II相臨床試験 Ver1.2. 日本神経芽腫研究グループ 2011.
  - 6) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
  - 7) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11:1466-1477.
  - 8) Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001;92:2451-2461.
  - 9) Poremba C, Hero B, Goertz HG, et al. Traditional and emerging molecular markers in neuroblastoma prognosis: the good, the bad and the ugly. *Klin Padiatr* 2001;213:186-190.
  - 10) Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:289-297.
  - 11) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:190-197.
  - 12) Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of *ALK* as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008;455:930-935.
  - 13) Hallberg B, Palmer RH. Crizotinib—latest champion in the cancer wars?. *New Engl J Med* 2010;363:1760-1762.
  - 14) Mossé YP, Lim MS, Voss SD, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2013;14:472-480.
  - 15) 医薬品インタビューフォーム「ザーコリカプセル 200mg, 250mg」2012年5月改訂, ファイザー株式会社:7,32-35.

# 新生児適応外医薬品リストの現状調査と適応外解決への提言 —平成14・15年度リスト薬品の平成26年添付文書記載—

河田 興<sup>1)</sup>, 藤村 尚子<sup>2)</sup>, 平野 慎也<sup>3)</sup>

1) 国立病院機構京都医療センター 小児科, 2) 国立病院機構京都医療センター 薬剤科

3) 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科

Off-label and Unlicensed Drug Treatments in Neonatal Intensive Care in Japan

Kou Kawada<sup>1)</sup>, Naoko Fujimura<sup>2)</sup>, Shinya Hirano<sup>3)</sup>

1) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

2) Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

3) Department of Neonatal Medicine, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal Child Health

## 要旨

新生児適応外医薬品について、平成14・15年度の新生児適応外薬のリスト119品目と追加の39品目について、平成26年2月における添付文書の記載に基づき、適応外使用の実態を検討した。抗菌薬、抗ウイルス薬を除く93品目のうち、平成16年度までに6品目が承認され、さらに小児では7品目、新生児では3品目について承認された。抗菌薬、抗ウイルス薬26品目(21項目)のうち3品目が承認された。追加の39品目では1品目であった。まず、本邦の添付文書上で新生児の用法・用量に記載がない薬剤のなかで、代替薬のない有効な薬剤について、現状の添付文書記載の変更が望まれる。

## 研究目的

新生児適応外医薬品について、平成14・15年度の「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」報告書(主任研究者大西鐘壽, 分担研究者伊藤進)に、未熟児新生児における新生児未承認薬(現行での適応外薬)のリスト119品目と追加の39品目が明示された。この報告以降10年余りの年月が経過して、このリストの一部薬剤で適応外使用の解決がなされた。

薬剤の適応外使用とは、添付文書にある「承認を受けた効能または効果」および「承認を受けた用法および用量」以外の薬剤の使用である。未熟児・新生児医療において使用される薬剤は、適応外使用の方が一般的であることがこれまで示されてきた<sup>1)</sup>。新生児未承認薬(現行の適応外薬)については平成9年2月に初回調査が実施され<sup>2)</sup>、平成14年度のアンケート調査<sup>3)</sup>と平成15年度に追加の調査結果<sup>4)</sup>が示された。平成14年度のリストの「承認を受けた効能または効果」および「承認を受けた用法および用量」以外と思われる新生児医療において汎用される93品目(表1)、同様の抗菌剤抗ウイルス剤26品目(表2)、平成15年度の追加の39品目(表3)である。

日本未熟児新生児学会(現日本新生児成育医学会)の

薬事委員会を中心に適応外使用解決のための優先順位表(プライオリティリスト)を作成し、早期承認が望まれる医薬品名、剤形を中心に、継続的に調査を実施してきた。その調査結果を元に、主に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を中心に適応外使用解決の道を進めてきた。今回の調査を通じて、この10年余りの未熟児・新生児領域の適応外薬使用解決の現状を把握し、新たな方向性と道筋を見つけることがこの調査の目的である。

なお、本研究では「承認を受けた効能または効果(いわゆる適応症)」の有無を薬剤ごとに確認検討することは非常に煩雑困難であるため、新生児などで「承認を受けた用法および用量」があるものを承認として検討した。

## 方法

平成26年2月における添付文書の記載に基づいて、適応外使用の実態を検討した。新生児適応外薬のリスト119品目(表1 93品目, 表2 抗菌薬・抗ウイルス薬26品目)と平成15年度の追加の39品目(表3)について、平成26年2月に医薬品医療機器総合機構ホームページの添付文書情報で「低出生体重児・新生児」、「小児」への1. 用法・用量の記載あり, 2. 慎重投与, 3. 安全性未確立, 4. 記載なし・不詳, 5. 投与しないことが望ましい, 6. 禁忌, に分類した。さらに(1)使用の商品名, (2)必要性, (3)他の対象疾患, 特殊な使用など, および(4)その他の新生児未承認薬, について確認した。なお, 可能な限り, 臨床研究, 承認申請状況についても情報を収集し確認した。

## 結果

表1にリストされた抗菌薬・抗ウイルス薬を除く適応外薬93品目は主に未熟児や仮死などで使用されるNICUでの治療薬である。表1の右側に添付文書情報の1~6の記載を記した。その93品目のうち, 表1下段の6品目が平成16年度までに新生児で承認された。さらにそれ以降で平成27年2月までに小児への使用が承認されたものは, 7品目

表1. H14年度の新生児適応外薬とH25年度添付文書記載(93品目)

薬品名	商品名(例示)	承認薬もしくは開発状況(代置薬)	添付文書記載	適応疾患
カフェイン	クエン酸カフェイン 無水カフェイン	治験終了申請中		未熟児無呼吸
フェノバルビタール静注用 静注用ロラゼパム 亜鉛製剤	本邦には錠剤のみあり 硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、グルコン酸亜鉛など:医薬品なし試薬のみ 酢酸亜鉛 ポラブレジンク	ノーベルパール なし ノベルジン (プロマック)	1 3 4	新生児けいれん 新生児けいれん ウイルソン病
経ロリン製剤	補正用電解質液コンクライト-P: 静注用	ホスリボン	1	低リン血症性くる病
リドカイン塩酸	キシロカイン注		4	
インスリン	ノボリンR・U、ヒューマリンR		4	
トリクロホスナトリウム	トリクロリールシロップ		2	
ドバミン塩酸 ドブタミン 乳酸カルシウム ミタゾラム アルギニングルタメート	イノバン ドブテックス 乳酸カルシウム ドルミカム アルギメート	臨床研究終了申請 アルギU	4 1 4 3	鎮静 高アンモニア血症
アルブミン製剤 イソプロテレノール 遺伝子組換え型グルカゴン製剤 フロセミド プロプラノロール塩酸	アルブミン プロタノール-L注 グルカゴンGノボ ラシックス注、フロセミド細粒 インデラール注		3 4 2 2 3	
ベクロメタゾンプロピオン酸 ヘパリンナトリウム ATP アトロピン アミドトリゾ酸	ベコタイド50 ノボヘパリン・ヘパリン注N・ヘパリンナトリウム注「シミズ」 アデホス-L 硫酸アトロピン注 ガストログラフィン	(キューバル)	3 4? 4 3? 2	
ウリナスタチン ウロキナーゼ エビネフリン カンノレン酸カリウム ガンマグロブリン	ミラクリット ウロキナーゼ ボスミン注 ソルダクトン注 ベニロン、ヴェノグロビンH	ベニロンなど	3 3 2 3 3	血液型不適合
グリセロール グルコン酸カルシウム コロルプロマジン塩酸 ケタミン塩酸 酢酸オクレオチド	グリセオール カルチコール コントミン ケタラール サンドスタチン注	臨床試験中	4 3 4 4 3	ジアゾキサイド抵抗性高インスリン血症
ジアゼパム(静注) シメチジン 臭化バンクロナウム スピロラクトン チアミールナトリウム	ホリゾン、セルチン注 タガメット注 ミオブロック アルダクトンA イソゾール	ロクロリウム臭化物(エスラックス)	4 3 3 3 4	
チオベンタールナトリウム テオフィリン 酢酸デキサメタゾン リン酸デキサメタゾンナトリウム ニトログリセリン	ラボナール テオドールドライシロップ デカドロンA注 デカドロン注 ミスロール注	アブネカット	4 1 4 4 2	未熟児無呼吸発作
人ハプトグロビン ヒドロコルチゾン コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム 塩酸ピリキサル	ハプトグロビン コートリル錠 ソルコーテフ 水溶性/ハイドロコートン注射液 7デロキサール、ピロミジン散		3 4 4 4 2	

続く

注) 添付文書「新生児」記載(平成25年度)	
1	用法・用量の記載あり
2	慎重投与
3	安全性未確立
4	記載なし・不詳
5	投与しないことが望ましい
6	禁忌

表1. (続き) H14年度の新生児適応外薬とH25年度添付文書記載(93品目)

薬品名	商品名(例示)	承認薬もしくは開発状況(代替薬)	添付文書記載	適応疾患
塩酸ピロキシシ ファモチジン フェンタニール プロスタグランジンE2 マンニトール	ビーシックス注 ガスター注 フェンタネスト プロスタルモンE錠 マンニトール	フェンタニル	2 3 2 ?? 4	麻酔導入
コハク酸ブレドニゾロンナトリウム リン酸ベタメサゾンナトリウム ベタメサゾン 総合アミノ酸製剤 VIII因子製剤	ブレドニン注 リンデロン(0.4%)注 リンデロン(0.01%)シロップ アミゼットB[注]アミゼットB:100 mL中L-イ ソロイシン850 mg, L-ロイシン コンファクトF	ブレアミンP	2 2 2 1 4?	低蛋白血症
IX因子製剤 XIII因子製剤 AT-III クロモグリク酸ナトリウム 腹膜透析用電解質液	ノバクトM フィプロガミン アンスロビンP、ノイアート インタール吸入液		4 3 3 4 4	
総合アミノ酸製剤 脂肪乳剤 微量元素製剤 リン酸一カリウム アスバラギン酸カリウム	アミバレン[注]アミバレン:100 mL中L-ロイ シン1.4 g, L-イソロイシン イントラファット・リポス・リビット エレメンミック コンクライトP アスバラK注	イントラリビット	3 1 3 4 5	
総合ビタミン剤 高カロリー輸液用総合ビタミン剤 G-CSF 重炭酸ナトリウム トラゾリン塩酸	バンビタン ソービタ、マルタミン、ネオラミンマルチ ノイトロジン、グラン メイロン イミダリン注	なし	4 4 3 2	
バルプロ酸ナトリウム フェニトイン フェノバルビタール フェノバルビタール フェノバルビタールナトリウム	デバケン アレビアチン注 フェノバル筋 10%フェノバルビタール散 ワコビタール坐薬	ホストイン	3 3 4 4 2	てんかん重積状態
ベントバルビタール 抱水クロラール ミルリノン メシル酸ガベキサート メシル酸ナフオモスタット	ネンブタール注射液 エスクレ坐薬 ミルリール注 FOY フサン	なし	4 3 4 3	
アセタゾラミド 抱水クロラール ドキサプラム メフェナム酸 NO	ダイアモックス注 抱水クロラール末 ドプラム ボンタールシロップ 工業用一酸化窒素ガス	臨床試験 アイノフロー	3 4 5 2 1	審査中 遷延性新生児肺高血圧症
アミノフィリン(静注) テオフィリン(経口) ビタミンK2メナテレン製剤 ビタミンK2メナテレン製剤 プロスタグランジンE1 総合アミノ酸製剤	アブニシオン注 アブネカット ケイツーN ケイツーSyr 注射用プロスタグランジン20 µg ブレアミンP		1 1 1 1 1 1	未熟児無呼吸発作 未熟児無呼吸発作 ビタミンK欠乏性疾患予防 ビタミンK欠乏性疾患予防 動脈管依存性疾患における動脈管開存 低蛋白血症時のアミノ酸補給

注) 添付文書「新生児」記載(平成25年度)	
1	用法・用量の記載あり
2	慎重投与
3	安全性未確立
4	記載なし・不詳
5	投与しないことが望ましい
6	禁忌

(アルギU<sup>®</sup>, ノーバルバール<sup>®\*</sup>, ノバルジン<sup>®</sup> Cap, リン酸Na補正液<sup>®\*</sup>, フェンタニル<sup>®</sup>, アイノフロー<sup>®\*</sup>, ホストイン<sup>®</sup>)であった。この調査終了後、クエン酸カフェイン(レスピア<sup>®\*</sup>), ミダゾラム(ミダフレックス<sup>®</sup>)はその後平成26年度中に新生児, 小児で承認が得られた。\*で示す3品目につ

いては新生児で承認された。

製剤が市場から撤退したものにミオブロッグ<sup>®</sup>(→エスラックス<sup>®</sup>), デカドロン<sup>®</sup> A注, コンクライトP<sup>®</sup>(→リン酸Na補正液<sup>®</sup>), イミダリン<sup>®</sup>(→アイノフロー<sup>®</sup>), ネンブタール<sup>®</sup>などが確認された(カッコ内は想定される代替薬)。



表2. H14年度抗菌剤抗ウイルス剤とH25年度記載（26品目）

薬品名	商品名（例示）	添付文書の記載 <sup>注)</sup>
アシクロビル	ゾピラックス	1
アルベカシン	ハベカシン	3
アルベカシン		
アンピシリン	ピクシリン	1
アンフォテリシンB	ファンギゾン	3
アンフォテリシンB	(アンビゾーム)	3
イミペナム	チエナム	3
イミペナム		
エリスロマイシン	エリスロシン	2
ゲンタマイシン（筋注）	ゲンタシン注	3
ゲンタマイシン（静注）		
セファゾリン	セファメジン α	3
セフトキシムナトリウム	クラフォラン	3
セフスロジン	—	
セフメタゾール	セフメタゾン	3*
ノルフロキサシン	バクシダール	3*
ノルフロキサシン		
パニペナム・ベタミプロン	カルベニン	3
ピペラシリン	ベントシリン（ゾシン）	3(3)
フルコナゾール	ジフルカン	1
ホスホマイシン（内服）	ホスミシン	4
ホスホマイシン	ホスミシン注	3
ミコナゾール	フロリードF注	3
ムピロシンカルシウム	バクトロバン鼻腔用	3
ガンシクロビル	デノシン（バリキサ）（ホスカルネット）	3(3)(3)
ピリメタミン・サルファドキシシン合剤	—	

注) 添付文書「新生児」記載（平成25年度）

1	用法・用量の記載あり
2	慎重投与
3	安全性未確立
4	記載なし・不詳
5	投与しないことが望ましい
6	禁忌

3\* 小児で1, 新生児で3

表2も同様右側に添付文書情報の1～6の記載を記した。表2の抗菌薬・抗ウイルス薬26品目（21項目）のうち低出生体重児・新生児への用法・用量の記載あり3品目、慎重投与1品目、安全性未確立13品目、記載なし・不詳3品目、投与しないことが望ましい1品目、禁忌0品目であった。抗菌薬・抗ウイルス薬では3品目が承認された。

表3も同様右側に添付文書情報の1～6の記載を記した。表3の追加薬品リスト39品目中12品目について、平成15年度から平成26年の間の添付文書上の新生児への記載内容の変化があった。そのうちの8品目が「記載なし・不詳」から「慎重投与」もしくは「安全性未確立」への変更であった。用法・用量の記載のあったものは1品目であった。

### 考案

現行での「未承認薬」は海外で製剤があり国内で製剤

がない場合に相当しており、試薬や健康食品などの代用がない限り、国内では個人輸入しないと薬品が使用できない。一方、現行の「適応外薬」は国内で製剤があるものが承認された適応や用法・用量が承認されていないものである。一般に健康被害が生じた際に補償がされなかったりする問題や保険審査で不適切な使用と認定される可能性がある。また、十分な根拠として用法・用量の基準なく使用されることで効果や安全性に関しての情報が不十分である問題がある。

新生児での未承認薬、適応外薬の使用が問題にされて、平成9年に未承認薬（現在の適応外薬）調査が実施されて、10余年の月日が経過した。その間の適応外使用に対する対応は遅々としたもので抜本的な改善を考慮すべき時期にある。今回は平成14・15年度にリストされた適応外薬の現状を調査した。

表3. 平成15年度追加薬と平成25年度添付文書記載

薬品名	商品名(例示)	添付文書の記載 <sup>注)</sup>
アムリン	カルトニック	3
アルプロスタジルアルファデクス	アピスタンディン	3
安息香酸ナトリウム	局法	4
ウルソデオキシコール酸	ウルソ顆粒 5%	4
塩化レボカルニチン	エルカルチン	4
塩酸オルプリン	コアテック	3
塩酸プロカインアミド	アミサリン	4
塩酸ベラパミル	ワソラン	5
塩酸メキシレチン	メキシチール	3
塩酸モルヒネ	塩酸モルヒネ注射薬	2
塩酸ラニチジン	ザンタック注	3
肝不全用アミノ酸	アミノレバン	3
濃グリセリン・果糖	グリセオール	4
グリセリン酸カルシウム	グリセリン酸カルシウム	4
コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム	ソル・メドロール	4
酢酸フレカイニド	タンボコール	3
ジアゾキサイド	ジアゾキサイド	1
ジクロロ酢酸ナトリウム	リバオール内服	4
ジソピラミド	リスモダン注	3
硝酸イソソルビド	ニトロール注	3
セコバルピタールナトリウム	アイオナル・ナトリウム	2
フェニル酢酸ナトリウム	試薬	なし
メシル酸フェントラミン	レギチーン	4
リン酸ピリドキサル	ピリドキサル	2
50% 糖液		4
塩化カリウム		4
塩化ナトリウム		4
アスパラK		5
硫酸銅	試薬	
硫酸マグネシウムブドウ糖	マグセント	4
窒素 (N <sub>2</sub> )	工業用	なし
アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム	ユナシン	3
塩酸セフォゾプラン	パンスボリン	3
塩酸リンコマイシン	リンコシン	2.3
セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム	スルペラゾン	3
ベンジルペニシリンカリウム	結晶ペニシリン G カリウム	3
メロニダゾール	メロニダゾール、フラジール	3
メロペネム三水和物	メロペン	3
塩化メチルロザニリン	ピオクタニン	?

注) 添付文書「新生児」記載(平成25年度)

- |   |              |
|---|--------------|
| 1 | 用法・用量の記載あり   |
| 2 | 慎重投与         |
| 3 | 安全性未確立       |
| 4 | 記載なし・不詳      |
| 5 | 投与しないことが望ましい |
| 6 | 禁忌           |

3\* 小児で1, 新生児で3

表1にリストされた抗菌薬・抗ウイルス薬を除く適応外薬93品目は主に早産児や仮死などで使用されるNICUでの治療薬である。一部未承認薬が含まれる。その93品目のうち、6品目が平成16年度までに新生児で承認され、さらにそれ以降で承認されたものは7品目で、うち3品目が新生児での用法・用量の記載があった。カフェイン、ミダゾラムはその後の新生児、小児でそれぞれ承認、酢酸オクレオチドでは臨床研究結果によっては今後の承認の可能性があった。

表2の抗菌薬・抗ウイルス薬では3品目が承認された。抗菌薬についてはモデル&シミュレーションやPopulationPKなどを利用して適切な用量設定が可能であることから、その新生児での適応外使用の解決方法は他の薬剤と異なる可能性がある。

表3の追加薬品リスト39品目中8品目が「記載なし・不詳」から「慎重投与」もしくは「安全性未確立」への変更であった。新生児用法・用量の記載されたのは1品目であった。

H14年度の報告書以降で追加リストされた表3の平成15年度の薬剤は循環器領域や代謝領域の薬剤が含まれており、その一部で領域学会等からの働きかけによる対応と添付文書上の記載の改善があった。ここには新生児以外の他領域の関係関連学会と協調して解決するものが多く含まれていた。

さらに、今回の検討とともにこの10余年の間に開発された新生児への使用が想定される薬剤についての検討が必要である。その多くは承認前もしくは承認早期に新生児への臨床試験が実施されるべきもので、承認までの過程の変更が望まれる。新生児への治験を省略することで早期に市場へ薬剤が登場するメリットとひきかえに、いつまでたっても用法・用量さえ決まらない適応外使用のデメリットを真面目に勘案するべきである。添付文書の改訂についてもメーカーからの改訂の要望がない限り記載の変更は行われない現状は大きな問題である。市販後に適切な使用実態と有効性、安全性について調査が実施されれば速やかに添付文書へ情報を反映させるべきである。

けいれん重積で承認されたホスフェニトインは2歳以上での適応はあるものの、新生児けいれんでの使用は適応外使

用になる。新たにDICへの適応で開発され、その有用性が成人では明らかになっているトロンボモジュリン製剤では新生児での用法・用量も記載はなく、適切な用法・用量の設定が望まれている。このような薬剤について今後の適応外使用解決のプライオリティリストへ追加を検討する必要がある。さらに血管腫へのβブロッカーや未熟網膜症への抗VEGF抗体、乳び胸水に対してのオクトレオチドなど試行のように今後明確なエビデンス構築を試みられるべきものをどう抽出・対応するかの検討も必要である。

規制当局の動向に注意しつつ、新たなリストから効果的に承認を行える仕組みづくりが喫緊の課題である。

本研究は厚生労働科学研究費補助金医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究 (H25- 医薬 - 指定-013) (研究代表者中村秀文) の分担研究 特殊集団、特に新生児における治験・適応拡大についての研究 (研究分担者 平野慎也) として実施したものである。

## 文献

- 1) 大西 鐘壽. 【医薬品適応外使用の現状と課題】 医薬品適応外使用をめぐる取り組み 医薬品適応外使用をめぐる学会の取り組み 日本小児臨床薬理学会. 薬事 1998;40:3243-3248.
- 2) 藤村 正哲. 未承認薬物療法の現状と問題. 日本新生児学会雑誌 1998;34:700-704.
- 3) 平成14年度分担研究報告書 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(伊藤進) 小児医薬品調査研究班による研究報告書 厚生科学研究費補助金 (厚生労働省医薬安全総合研究事業) (主任研究者大西鐘壽)
- 4) 平成15年度分担研究報告書 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(伊藤進) 小児医薬品調査研究班による研究報告書 厚生科学研究費補助金 (厚生労働省医薬安全総合研究事業) (主任研究者大西鐘壽)

## 特別講演

# 臨床研究を巡る状況と行政の取り組みについて

河野 典厚

厚生労働省医政局研究開発振興課 治験推進室長

Overviews of Medicinal Research and Development in Japan and the Government's Challenges

Noriatsu Kono

Director, Office of Clinical Trial Promotion, Research and Development Division,  
Health Policy Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare

我が国では約10年前に米国に比べ約2.5年のドラッグラグが存在し、PMDAの審査体制強化など様々な対応方策を講じてきている。その結果、承認審査に要する期間は欧米と遜色ないレベルに短縮するとともに、我が国での臨床開発に要する期間の短縮も見られる。昨今の医薬品開発は抗がん剤などのアンメットメディカルニーズ分野において活発に行われる傾向が見られるが、医薬品開発の成功確率はより難しくなるとともに、グローバル展開の傾向も見られる。厚生労働省は、これまでも「臨床研究・治験活性化5ヵ年計画2012」に基づく各種取り組み、早期・探索的臨床試験拠点及び予算上の臨床研究中核病院の計15ヶ所の拠点の整備、医療法に基づく臨床研究中核病院の個別承認制度創設など、様々な取り組みを講じている。また、政府としては、平成25年6月に日本再興戦略を閣議決定し、世界最先端の医療等が受けられる社会を実現するために医療分野の研究開発の司令塔機能を創設するとともに、質の高い臨床研究・治験が確実に実施される仕組みを構築していくこととしている。この中でも、臨床研究中核病院等は重要な役割を果たすことが期待されており、文部科学省による「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」との一体的事業運営を一層充実させることとしている。今後の小児医薬品開発にあたっては、このような医薬品開発を巡る状況の変化も十分考慮し

ていく必要がある。

その一方、昨今、高血圧症治療薬に関する臨床研究事案をはじめとする様々な臨床研究事案が明らかとなった。当該臨床研究事案に関する論文については、複数の学術誌において取り消し等が相次ぐとともに、これら論文の学会ガイドラインへの引用や製薬企業による広告を通じて、医師の処方行動に影響を与え患者にも影響を及ぼしている。これらの事案は、我が国の臨床研究に対する国内外からの信用を失うものであり、新たな治療手段や新薬開発等への影響や、日本再興戦略等の政府全体の取り組みへの影響が懸念される。このような状況を踏まえ、厚生労働省は「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」を設置し、平成26年4月に検討会報告書を公表している。同報告書においては、臨床研究の質の観点、被験者保護の観点、利益相反管理・透明性確保の観点から様々な指摘をするとともに、「臨床研究に関する倫理指針」見直しや臨床研究に係る法制度の必要性についての検討などを提言している。提言を踏まえ、厚生労働省は指針の見直しを進めるとともに、平成26年4月に「臨床研究に係る制度のあり方に関する検討会」を開始し、臨床研究の信頼回復のための具体的方策及び法制度の必要性についての検討を進めている。



# 小児と成人，世界と日本，実務と学問，現在と未来

小野 俊介

東京大学大学院 薬学系研究科

Pitfalls of Drug Development: Infants vs. Adults, Globe vs. Japan, Business vs. Academics, and Present vs. Future

Shunsuke Ono

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

## 1. 世界の医薬品開発・市場の現在

現在の医薬品研究開発は、商品としての薬のグローバル市場を前提に、多くの場合国境が意識されることなく実施される。国境どころか、お客さんの顔・ニーズさえも塗りつぶされかねない勢いである（例：医薬品の用量設定）。現在私たちが生きているグローバル社会は、財もサービスも資本も人も地球全体でフラフラと動き回るといふ、これまで誰もその全体像を正しく描写することに成功したとは思えない複雑で厄介な代物である。

グローバル企業は、世界のあらゆる市場を睨みながら、利潤を生みだせるならばどの国・地域へも躊躇なく参入する主体である。「医薬品に関して、日本は輸入超過の状態が延々と続いていて問題だ」といった時代錯誤の重商主義的な主張に則って行動するグローバル企業の経営者など存在しない。（政策論としても、そうした主張は眉唾モノなのだ。）例えば「アステラス、武田薬品工業は日本企業、グラクソは英国企業、ファイザーは米国企業」といった資本国籍の色合い、すなわち最良筋（応援してくれる国）は存在するが、だからといって最良筋（国）にのみご奉仕することを企業の第一義的な使命と考える殊勝な企業は存在しない。そんなグローバル製薬企業がもし存在したら、おそらくあつという間に倒産するだけである。

一方、各国のほとんどの消費者・小児を含む患者には、国境を跨ぐ移動の自由が事実上ない。地面に足を縛られ、歴史的背景及び所与の地政学的な条件の下で、それぞれの国・地域の一員としての人生を送る。そうした人々（政府を含む）にとって、成層圏あたりを飛び回るグローバルプレイヤーを自らの国・地域に惹きつけ、生産活動への投資をしてもらい、雇用も創ってもらい、さらに商品をできるだけ安い価格で供給してもらうことは、自身の生死をかけた闘いである。

例えば米国人（米国政府）は「資金は豊富にありますよ。患者資源もふんだんにありますよ。皆保険制度をつくりましたから、うまくすれば医薬品市場のパイも膨らみますよ」と言いながら成層圏を漂うグローバル企業を呼び寄せようとする。欧州人（欧州各国の政府）は、「ケチで何が悪い。製薬企業の皆さん、もっと医薬品を値下げしなさい」としみつられたことを言いながらも、高価な抗がん剤（例えば薬剤費が1千万円／投与レジメンを越すような薬剤）が完全に自国の医療（市場）から一切消え去る事態に至るところまでは腹を

括れずにいる（企業との様々な交渉の余地を残している）。特許や知財制度をイノベーションの源泉として神聖視する国の人々もいれば、逆にそれを快く思わない途上国などの人々もいる。新薬の研究開発を国威発揚の一環と考える国の人、単なる経済政策のツールの一つと（本心では）思っている国の人もある。

成層圏のあたりを漂うグローバル企業に向かって、そんなふうには声を発することができる国民はまだ幸せである。国全体が内戦や災害で疲弊して、新薬へのアクセスなど夢のまた夢、といった環境で生きる国々の人々も依然存在する。未だにHIVを含む種々の感染症に苦しむサブサハラの人々にとって、医薬品アクセス問題とはすなわち国家・社会の存亡がかかった闘いでもある。

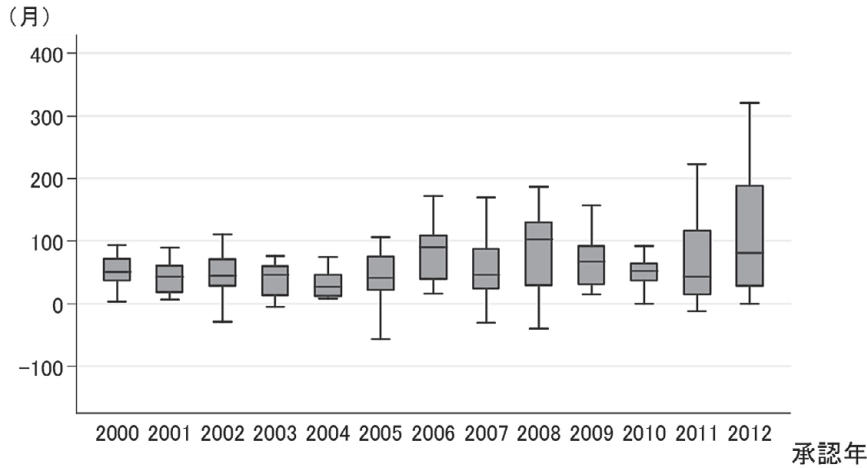
これほどまでに異なる環境に我々人類の同朋が置かれていることを理解しているのであれば、医薬品の価値、すなわち医薬品をめぐる倫理を十把一絡げの言葉で語ったり、企業の新薬開発のあるべき姿を模範的なデファクトスタンダードの視点があたかも存在するかの如く語ることなど、恐ろしくてとてできぬはずである。

## 2. ドラッグラグは合理的判断の産物

日本での新薬の発売開始が欧米から遅れることを一般にドラッグラグと称する。1990年代からこの言葉がはやり言葉としてメディア、学会、政府・国会で取り上げられ、1990年代後半以降の公的な政策や日本国内の民間企業の活動の多くが「ドラッグラグの解消を目指して」といった掛け声で実施されたのである。

ところで図1をご覧ください。これは新有効成分含有医薬品、すなわちピカピカの新薬のドラッグラグ（米国の上市からの遅れ）が過去十数年どのように推移してきたかを示したグラフである。このグラフの作成は難しくない。ただ単に日米両国の承認日を比較するだけのことである。だが、こうした推移を冷静に評価する学会のシンポジウムなどがほとんど開かれないのは不思議なことではある。

図1を見れば一目瞭然だが、新薬のドラッグラグは解消されていない。日本での新薬の上市は、中央値で見ると、欧米での上市からずっと遅れ続けており、その傾向は過去十数年、あまり変わらない。近年、新薬の日本への導入に関して様々な誘導政策がとられていることを反映して、上市時期のパラつきが大きくなっていることも見て取れる。



- ・ 事実：新薬承認時期の遅れは、変わらない。
- ・ 製薬企業の新薬の開発行動は、変わっていないことが推測される。  
(東大医薬品評価科学(延山, 小野) 推定)

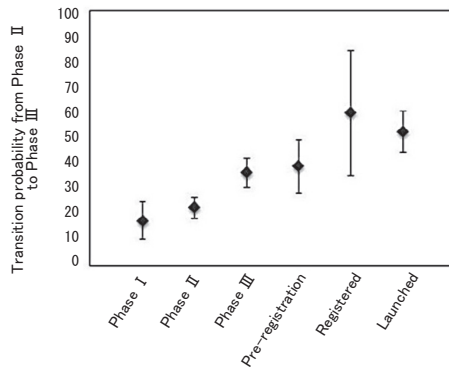
図1. 日米の新薬承認ラグの推移

仮説：ドラッグラグは不確実性下の期待利益最大化行動の帰結

$$\max_{n, \ell} \sum_{i=1}^n E_i(l, \mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n P_i(l, \mathbf{x}) \{R_i(l, \mathbf{x}) - C_i(l, \mathbf{x})\}$$

E: 日本での期待利益, P: 意思決定者が認識する成功確率, R: 日本での予想売上, C: 日本での開発費用,  $\ell$ : 日本での開発の遅れ(ラグ), X: その他の外生変数(例: 競合薬の開発状況), I: 企業の開発候補品目

モデルの一部を実証



モデルからの比較静的的な合意(予想)

例えば

- ・ 期待売上高がもともと大きい品目では、ラグが大きくなる。
- ・ 予想開発費用がもともと大きい品目では、ラグが小さくなる。

図2. なぜドラッグラグが生じるか

製薬企業が日本での開発を遅らせるのは、それが企業にとって有利だからだろうと推察される。ビジネスにおいて自らに不利な選択肢を選ぶ企業は通常は生き残らない。新薬開発における企業の最大の懸念は狭義の開発の直接費用ではなく、開発の成功・失敗そのものである可能性が高い。

図2に新薬の日本における相移行成功率(第II相から第III相へ、第III相から申請へ)が、欧米からの開発の遅れと正の関係にあることを示す分析結果を示す<sup>1)</sup>。成功率は、見事にドラッグラグ(米国からの承認の遅れ)と正に相関していることが分かる。

厳密な因果関係の推論は容易ではないが、仮に企業が

新薬開発過程においても将来の期待利益を最大化するべく開発行動を選択しているとすれば(実際、多くのグローバル企業は正味現在価値(net present value)によって開発ポートフォリオを決めているはずである)、日本での開発を欧米から遅らせることがその目的達成に役立っているのかもしれない。正確には、ただ単に日本での臨床開発プロジェクトを神棚に上げて(遅らせて)、お祈りをしていれば成功率が上がるわけではない。欧米などで先行収集された様々な結果を日本での開発に上手に活用することで、上市の遅れによる損失を上回る将来の期待利益が生まれる状況が存在する可能性が高いということである。

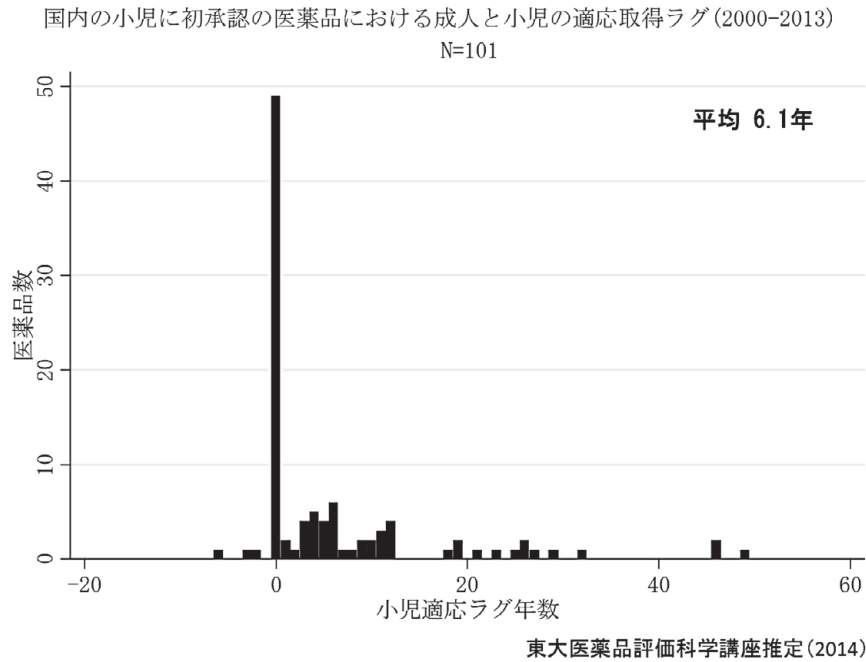


図3. 小児医薬品ラグの状況 (2000-2013年に日本で小児効能を取得した品目)

企業は期待利益の最大化(あるいは企業の生き残り確率の最大化)を基準に合理的に行動するものとされる。さらに近年日本の規制当局は「国際共同試験の受け入れ促進」を旨とするガイダンスをいくつも提示したのだから、企業がそのような戦略に飛びつくのは誰もが予想したとおりである。その結果、国際共同試験の日本人症例比率は10%程度と低いまま定着しているが、それに対して一般論(安全性への漠とした懸念)以上の警戒が医療提供者や薬剤疫学者から出ていないことは不思議に思える。ここでも、国際共同試験を含むデータパッケージを提出することにより承認審査が優遇される(すなわち成功率が上がる)という制度的背景をフルに活かした企業行動の議論が、日本人顧客における有効性・安全性の議論、日本人への薬の最適化をどこまで図るかといった議論に常に先立っている本末転倒の雰囲気がある。

図2について若干追加説明する。ここでの説明はむろんモデルに基づく説明に過ぎないが、現実に政府(や民間企業自身の)旗振りによっても新薬のドラッグラグが無くならないという現実を説明するメカニズムとしては相当に有力だと筆者には思える。図2の事実(欧米からの開発の遅れと日本での成功確率に正の相関があること。つまりドラッグラグが大きければ大きいほど、日本での新薬の開発がうまくいくこと)は、期待利益を最大化することが目的としたモデルではなく、例えば「企業の人々は(将来の利潤よりも)自分たちが関与しているプロジェクトが失敗せずに次相に続くことを最優先させる」というモデルにおいてもおそらく説明可能である。不確実性下の判断が要求される新薬開発において、将来の利潤を冷静に計算するよりも、目先のプロジェクトの継続を優先するというモデルも十分に興味深く、魅力的で、また、筆

者の知りうる限り、企業の開発マンの行動パターンとそう大きく食い違うものではないと思うが、いかがだろうか。

### 3. 日本の小児適応取得の遅れ(小児ラグ)

日本と欧米のドラッグラグは新薬を開発する製薬企業の経済合理性(あるいはリスク回避性向)の顕れではないかと考えると現実がうまく説明できるのだが、ここでは視点を変えて、小児における適応取得が成人での適応取得からどのくらい遅れるかを見たドラッグラグ(本稿では「小児適応ラグ」と略称する)に着目しよう。小児適応ラグの発生はどのようなメカニズムで説明することができるだろうか。その前に日本における小児適応ラグの状況を図3で確認する。

図3は2000年1月1日から2013年12月31日に日本国内で小児適応を初めて取得した医薬品のうち、成人と小児の適応症が一致した101品目(成分ベース)を対象に観察された小児適応ラグである。最近では多くの品目について成人の承認時に同時に小児の適応を取得することが多いことがわかるが、必ずしもすべての品目でそのような状況にあるわけではないらしい。成人適応取得から数十年経ってからの小児適応が承認される品目には、未承認薬検討会議等で政策的に承認取得が誘導された品目であることが推察される。

企業行動との関係で特に興味深いのは、成人の承認後数年から10年程度で承認される小児適応である。これらの適応取得は、いわゆる新薬の再審査期間中に行われた効能・効果、用法・用量の一部変更承認の形をとることが多く、小児用の新規剤型が追加されることもある。これらは医薬品の商品としてのライフサイクルマネジメントとして、すなわち企業の販売戦略の一環として実施されているという側面がある。

欧米においては、小児の適用取得（を目指すこと）に対して様々な特典（特許期間の6か月延長等）を企業に与えたり、あるいは、小児治験の実施を一定の範囲で義務付けるといったアメとムチの経済的なインセンティブの与えることで小児適用拡大を図りつつある。日本という国もグローバル戦略の一部分を占める以上（さほど大きいパーツではないが）、日本での小児適応取得に係る企業行動もそうした文脈において解釈することが自然であろう。とすれば、例えば「日本での小児適応取得（のタイミング）は、米国での商売に悪影響が出るか否かで決まる」という仮説が我々の検証すべき課題であり、仮説の是非を知った上で政府は業界に対するインセンティブの付与を考えなければならないのである。

現状は、しかし、登場するプレイヤーの行動を考慮した上での政策的対応は取られてはいない。逆に、「米国に追いつくために、米国と同じ施策を、米国のミニチュア版で実施する」と要約される施策が蔓延しているのが日本の姿である。もしかしたらそのような政策は、日本の産業・患者にとっては、まったく逆効果（あるいは予期せぬ好ましくないトレードオフが発生している）かもしれない。が、先述のとおり、成層圏から虎視眈々と世界のマーケットを狙うグローバル企業にとっては、日本の政策の一貫性の無さ・実効性の無さなど、気に留める必要すらないのであろう。そのようにして今の世界は動いている。

#### 4. 薬効評価における陥穽（誰が誰の幸せを考えているか問題）

産業論を離れ、次に薬効評価そのものの現状と将来を考えたい。科学としての薬効評価の営みにも様々な陥穽・ブラックホールが存在し、それら自体が実に興味深い社会科学的な研究対象なのだが、最近流行のいわゆる「レギュラトリーサイエンス」は必ずしもそうした陥穽・ブラックホールを積極的に見つけ出し、面白い方向に進化していないのが残念に思える。薬効評価の陥穽の中でも最も伝統的なものをここに紹介する。

##### 4.1 そもそも患者とは誰？あなたとは誰？

「患者を幸せにする」。医療業界、製薬業界の一員として、あなたはこれまでの職業人人生においてどれほどの台詞を口にしてきただろうか。メディア、学会で大安売りされている台詞だが、「言うは易く、行は難し」である。少なくとも私（筆者）には、そもそもこの台詞であなたが言いたいことがさっぱりわからないのだ。

あなたの言う「患者」とはいったい誰だろう。「佐藤一郎さん（32歳、男性、会社員、宮崎県在住、中肉中背）」とか「山田花子さん（以下略）」といった、この世に存在する特定の誰かだろうか。あなたが思い浮かべたそのヒトはそもそも患者であって、健康なヒトはそこには含まれないのだろうか。顔と名前は一致しないのだけど、どこかそのあたり（例えば埼玉県）にいるはずの肺がんや乳がんの患者さんのことを漠然と考えているのか。あるいは700万人くらい存在するといわれる糖尿病の日本人患者さん全員の集合のことだろ

うか。性別、年齢、疾患の遺伝子型などは考えているのか、いないのか。日本に不法滞在している外国人は含まれているのだろうか。

いや、日本などというちっぽけな国だけを考えていてはダメで、太平洋を渡ったアメリカの患者のことも考えるべきなのか。しかしアメリカ人全員を気にし始めると、気配りをすべき人の数が一気に3億人ほど増えるのだけど、大丈夫かしら。先進国のことばかり考えていて良いわけはあるまい。例えば平均寿命42歳とされるシエラレオネの600万人は見捨てるのか。いろんな人のことを考えるのが面倒になって、「人間たるもの、全人類70億人の幸せを考えるべき」と能天気主張する業界人も多いのである。

しかし、70億人を同時に（できるなら同じレベルに）幸せにすることが、本当に今私たちがこの場で考えるべき医薬品の開発や薬効評価の倫理なのだろうか。これは現実の諸施策によってそれが可能かどうかとは別の観点からの本質的な疑問である。資源の制約条件が存在しない神の国では、おそらく経済学も、オペレーションズリサーチも、そして、帰結主義的な倫理の体系も存在しないだろうから、「70億人の幸せを考える」と平然と主張しても夢想家扱いされることはなからうが、私たちが住むこの世界（命が有限で、貧しく、いつも「何か足りない」と呻いている人間が満ち溢れた世界）では「もう少し文脈を特定してから主張しましょうか」と注意される可能性が高い。

医薬品のあるべき姿の昨今の議論が不毛で無意味なものに終わりがちな理由がもう一つある。それは、倫理の問題を論じる「あなた」が誰なのかもさっぱりわからないことである。例えば「小児適応ラグを解消するために国際共同開発をさらに進めるべき」と主張する「あなた」って誰だろう。「難癖つけるな。私は私に決まっているではないか」とおっしゃる方々は、では、ご自分の講演や主張の際に「私が『国際共同試験を推進すべき』と主張する根拠は、私が『木村太郎（自分の本名）』であることです」ときちんと言ったことがあるだろうか。そして、その場合の『木村太郎』の視点とは一体何だろう。もし私が「今日の講演では『小野俊介（50歳）』の倫理的視点から小児医薬品開発の諸問題を論じます」とあらかじめ断って講演を始めたらどうだろう。おそらく皆さんは顔を見合わせて、会場をそっと出ていくのではなからうか。しかし、医薬品関係の学会やシンポジウムにおける講演者のほとんどはそんな感じで「べき論」を語る。自らの倫理スタンスを宣言することなく、勝手に自分の信念を援用して、「こうすべき」「ああすべき」と語り、聴衆はそれに疑問の声を差し挟まない。奇妙なことである。

もっともらしいことを主張しても、それが一体誰の言葉かがわからない。これでは真っ黒い「顔無し」が何かを主張しているのと同じである。これが現在の医薬品の世界の典型的な倫理の議論の仕方である。

「あなたや私って、いったい誰？」問題を、単に倫理の構造問題（すなわちメタ倫理）とレッテル貼りして無視してはいけない。この問題は現に国民の健康に重大な影響を与えているのだから。例えばドラッグラグ。欧米人が先行して



副作用を体験してくれるおかげで、日本に登場した時点で新薬はとても安全になっている<sup>2,3)</sup>。安全性に関するこうしたトレードオフを私たちがまともに議論したことがないのは、誰もがあたかも「世界の医薬品の警察官（でも顔は無い）」にでもなった気分が高みの見物をしているからだ。新薬のグローバル開発に伴い、医薬品の日本人への最適化（例えば、日本人に最適な用量の設定）を、あたかも「愚かな努力」であるかのように語る業界人も同様である。

健康問題を論じる大人たちだけでない。製薬企業への就職が非常に困難になった薬学生は、近年の薬学生の就職難を呑気に語る今の大人たち（すなわち製薬企業や大学に籍を持つ人たち）に向かって「あなたたちはいったいどの面下げて若者の就職難を語っているのですか？」と叫びたいことだろう。あなたって、誰なのさ？

顔の無い、真黒なヒトの仮面を巧妙に使い分けて、一人一人違う顔をした人間社会の「べき論」に無責任に口を突っ込む悪質な業界人に自分になってはいないか、あらためて自分の倫理的な主張の仕方を振り返ってみよう。

#### 4.2 薬効評価も真っ黒い「顔無し」が行っている

「薬効評価は科学」と誰もが信じている。仮にその通りであったとしても、科学の前提と方法を正しく適用しなければ科学のご利益など得られるはずがない。例えばランダムサンプリングの問題を考えてみよう。現在最も流行している頻度論に基づく統計学の教科書には、母集団からランダムサンプリングして得られたサンプルを手掛かりにした様々な推定の手法が述べられている。が、不思議なことに、医薬品の治験でランダムサンプリングが行われた事例を私は一度も見ることがない。それどころか「小野さんはランダムサンプリングにこだわる変人だから近寄るな」という風評すら立てられかねない奇妙な雰囲気すらこの医薬品業界にはある。

治験のモニターは、薬が効きそうな被験者をうまくエンターリーしてくれる施設を「良い施設」として選定する。余計な副作用が出そうな患者（例：お年寄り、併用薬あり、comorbidityあり）は被験者に入って欲しくないというスタンスを隠そうとすらしらない。そのようなやり方で実施された治験で得られたモデルの母数（平均値など）とは一体何なのかが誰にも説明できないのである。小児の適用外使用に悩む先生方は、まさにこの問題の究極の被害者であり続けてきたことになる。医薬品業界は、こうした問題を論じることなく何十年間も逃避しているわけだが、これは近年の研究不正疑惑など霞んでしまうほど危険で悪質な行為にも見える。

ランダムサンプリングをしなくても一切気にならない業界人の頭の中を推察するに、ここでも顔のない真っ黒な「患者」のことを、顔のない真っ黒な「あなた」が無責任に考える構図を疑うことのない不思議な伝統が居座っているのだろうと考えられる。「この薬は『誰か』には効くことが分かったのだから、それで十分でしょ？」と聞き直して言う感じだ。研究者や企業にその『誰か』を突き止める義務があるとはまったく考えてはいないらしい。現実には決して存在しない平均値のプロファイルを持った『誰か』に薬が効くことさえ業界の慣習に

従って示せば、それで新薬開発のプロとしての社会的責任は果たせていると思っているのだろうか。いやいや、なんともお気楽なことである。このままでは、この先何百年たっても、小児の患者は浮かばれない。

医薬品業界人が無責任にいう『誰か』とは、通常薬効評価では、社会統計学者ケトラーによれば「平均人」のことである。ケトラーさんは「平均人」に物理学的な重心（例えば金槌の重心）と同様な社会的地位を与えるべきと主張した相当の変人だが、医薬品業界人のあなたも変人度においてはケトラーさんと同レベルであることを自覚すべきである。小児科の先生方は、現在の医薬品業界に溢れかえる無自覚なケトラーさんたちをもっと厳しく変人扱いし、批判すべきだろうと筆者は考えるが、いかがだろうか。

#### 4.3 社会における薬の価値も真っ黒い「顔無し」が決めている

治験成績などの薬効評価から数歩進んだ承認審査の後半では薬食審の委員の面々が、そして保険収載の段階では中薬審の委員の面々が、承認・保険適用の可否を議論するとされているが、ここでも一体誰が何を決めているのかが分からない状況である。最近だと、エリスロポエチン注のがん患者への効能追加が審議会で拒否された例、抗肥満薬（セチリスタット）が保険収載を拒否された例がある。

重要な社会的判断を任されているのだから、せめて賛成・反対の投票とその結果の公表は行うべきであろうが、その程度の姑息な対応でこの状況の根本問題が解決するわけではない。エリスロポエチン注やセチリスタットの判断の結果は、薬食審や中薬審の委員の「誰か」の判断というわけではなからう。エリスロポエチン注の承認を拒否した薬食審の委員の誰かに「この薬の承認を止めたのはあなたですか？」と直球で質問したら、すべての委員はおそらく「いやいや、よしてくれよ。『私』が止めたわけではない」と答えるだろう。誰か特定のヒトの判断と紐づけられることを極度に避けるのが日本流でもある。これらの判断は誰の好みがどのように反映された判断かが分からない。特定の『誰か』の個人責任を問うといった危険な話をしているのではなく、意思決定の構造の話である。判断を行う主体（の好み）を何ら設定しない、腰が引けた態度が筆者にはとても気持ちが悪いのだが、どうもそうは思わない人たちの方が多いらしい。そんな中で何かが決められ、決定事項が執り行われる。実に不思議な世界である。

「薬効評価は科学であって、各人の好みの出番などないはずだ」とおっしゃる方には、表4をご覧頂こう。表4の3つのお薬は明らかに何か大切ところが異なっている。実際に多くの人たちに好みを尋ねると、6割程度の方々が「薬1が好き」、3割程度が「薬2が好き」、1割程度が「薬1が好き」と答える。（ちなみに生物統計家は薬3が好きで、開発薬事系の人々は薬1が好きである。）現在の薬効評価で流行している方法では薬1, 2, 3が区別されず、平均的には同じプロファイルと位置付けられてしまう可能性、あるいは、単に期待値（平均値）の推定精度の問題に落ち込んでしま

薬 1	Aさん	Bさん	Cさん
有効性	10	10	10
安全性	-5	-5	-5

薬 2	Aさん	Bさん	Cさん
有効性	30	0	0
安全性	-15	0	0

薬 3	Aさん	Bさん	Cさん
有効性	30	0	0
安全性	0	-7.5	-7.5

表 4. どの薬が好きか

う可能性が高い。

「表 4 はリスクベネフィットを考慮することで評価されているはずだ」と主張する方々は、実は自分たちが今リスクベネフィット評価と称してやっていることのほとんどが、有効性の平均値 10 と安全性の平均値 -5 を見比べて、悩ましげに頭をひねっているだけであることに気づいて頂きたい。それではどこにもたどり着けないのである。繰り返すまでもなく、その手のリスクベネフィット評価も顔無しが顔無しを相手にした類の意味不明の代物である。

社会における医薬品の価値評価を行いたいのであれば、そこで注目・評価すべきは医薬品ではない。注目・評価すべきは、薬を飲んだ人間の姿である。それも一人ではなく、複数の、すべてが顔と実名を持つ私たちの同朋たち全体。だから我々医薬品業界人は、そうした多くの人たちの健康状態や幸せの評価を行うために必要な学問を学ぶ必要がある。必要な学問は医学や薬学ではない。豊饒な歴史を持つ社会科学である。例えば経済学系の学問（厚生経済学、社会選択論等）はそのための方法論や考え方を具体的に提示してくれる。言うまでもなく、社会や個人の状態の善し悪しを論じるには、倫理が必要となる。

自分たちの判断や決定を、胸を張って「こういうものです」と他人に理解できるように説明し、同意（あるいは反意）を得るには、一定の技術が必要である。倫理はそのために最も重要な技術という側面もある。

## 5. まとめ(次世代の薬効評価の土台をつくろう)

自分の職業や所属組織に〇〇というラベルを貼って、「〇〇の立場から」を語るのが大好きな日本人だが、立場主義を振りかざして「べき論」を一席ぶってみても、役に立つことはほとんどない。「小児科医の立場から」「規制当局の立場から」「製薬企業の立場から」って、そもそも一体何だろう？「患者の立場から」という一見無敵の表現もよく目にするが、こういった現状の立場主義は「小野俊介の立場から」というのと同じくらい意味不明である。まずは議論の仕方を工夫することから始めよう。あなたの本当に言いたいことは何だろう。あなたの信じる「善いこと」ってどんなことだろう。あなたはどんな社会に住みたいのか。これらを皆で共有するための言葉と伝達能力を持つ日本の医療人・産業人は実は少ない。

い。

医薬品開発や医学のアウトプットで見た世界の中での日本人（人）の相対的な位置は低下し続けている。グローバル企業は、国境なく、企業の存続を目的に動くのみ。このような状況では「この苦境をどうにかしなければ！」と焦って叫びたくなるのが人情だが、焦ってもどうにもならないことの方が多いのだ。例えば、たかだか 1 億人の日本人が、日本に住み、日本語を話し、経済的に豊かに、事もあろうにそこそこ健康に暮らしているという事実（現在のグローバル新薬開発者や研究者にとって、これらはすべて致命的な短所になりうる）にイライラしてみたところで、「あのね、この世界は製薬企業や医学研究者のためにあるわけじゃないのよ」と良識ある一般人にたしなめられるだけである。

一方で我々の世代でどうにかした方が良いことは確実に存在する。新薬開発・承認の規制の世界に放置されている大穴（ブラックホール）がその代表である。有効性・安全性といった言葉が定義されぬまま薬が承認されていること、頻度論の根っこのランダムサンプリングを実施せず、母集団なる概念を事実上無視していることなどは、新薬開発を科学の営みと考えたい私（あなた）にとってとても恥ずかしいことである。小児適用の問題がいつになっても片付かない理由の一つはむしろそこにある。恐ろしいことに「薬の製造販売の承認」という行政行為の意味も共通理解無きまま放置されている。最近のプロポフォール注の例で分かるとおり、薬のプロを自認する方々のほとんどが、「禁忌」と称する欄が本当のところ何を意味するのかを、社会における規範・倫理・制度とのつながりを踏まえて胸を張って説明できない（私もできない。すみません。）という情けない有様である。

グローバル資本主義が世界の市場を席卷し、コスモポリタニズムと多元主義の狭間で誰もが翻弄される現代。お月様に手が届かないことを嘆くのではなく、すべてを時代のせいにするのでもなく、医薬品のプロとして解決すべきことを一つずつ解決していくよりほかに道はない。

## 文献

- 1) Hirai Y, Yamanaka Y, Kusama M, Ishibashi T, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of the success rates of new drug development in Japan and the lag behind the US. Health Policy 2012;104:241-246.
- 2) Yamada T, Kusama M, Hirai Y, Arnold F, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of pharmaceutical safety-related regulatory actions in Japan: do tradeoffs exist between safer drugs and launch delay? Annals Pharmacotherapy 2010;44:1976-1985.
- 3) Yamada T, Watanabe Y, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. Factors associated with spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013;22:468-476.

# 「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」の活動について

中村 秀文

国立成育医療研究センター臨床研究開発センター開発企画部開発企画主幹

Regulatory Science Research on Facilitating Pediatric Drug Development in Japan

Hidefumi Nakamura

Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development

## 研究の背景、これまでの取り組みと本研究の検討の流れ

「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」研究班は、大西鐘壽先生(平成10年-15年度)、松田一郎先生(平成16-18年度)の厚生労働科学研究班活動<sup>1,2,3)</sup>、さらに「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」(研究代表者:香川大学小児科学教室教授伊藤進先生,平成19-22年度)<sup>4)</sup>から引き継がれる形で、平成23年度から3年の予定で開始された。これら長期にわたる研究班活動には、日本小児科学会薬事委員会のメンバーの多くと、関連学会の代表専門委員が参加し、小児科関連学会横断的に小児医薬品の適応外・未承認薬問題の解決や適正使用推進、安全性の問題への対応等について取り組んできた。また、これらの研究班活動は、厚生労働省による「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」等への要望提出や、関連学会間での情報共有・連携のプラットフォームとしても活用されてきた。

今回の3年間の研究では、小児医薬品の早期実用化を進める際の障害や、国内外での取り組みについての検討を踏まえて、小児医薬品早期開発推進のための具体的提言を含む、リフレクションペーパー作成の作業を進めている。本稿では、この研究班での2014年9月時点までの活動状況について概説する。

本研究班での検討の流れを、図1に示す。以下の課題についてリフレクションペーパーあるいはガイドラインを作成することを目標としている。

1. 実施可能性のある開発方法論の検討、専門学会との意見調整
2. 小児剤形・用量等の検討
3. 薬理学的手法の小児臨床試験への応用
4. 小児におけるバイオ医薬品等の開発
5. 特殊集団、特に新生児における治験・適応拡大
6. 小児医薬品開発における倫理的配慮
7. 製薬企業としての開発推進のための方策

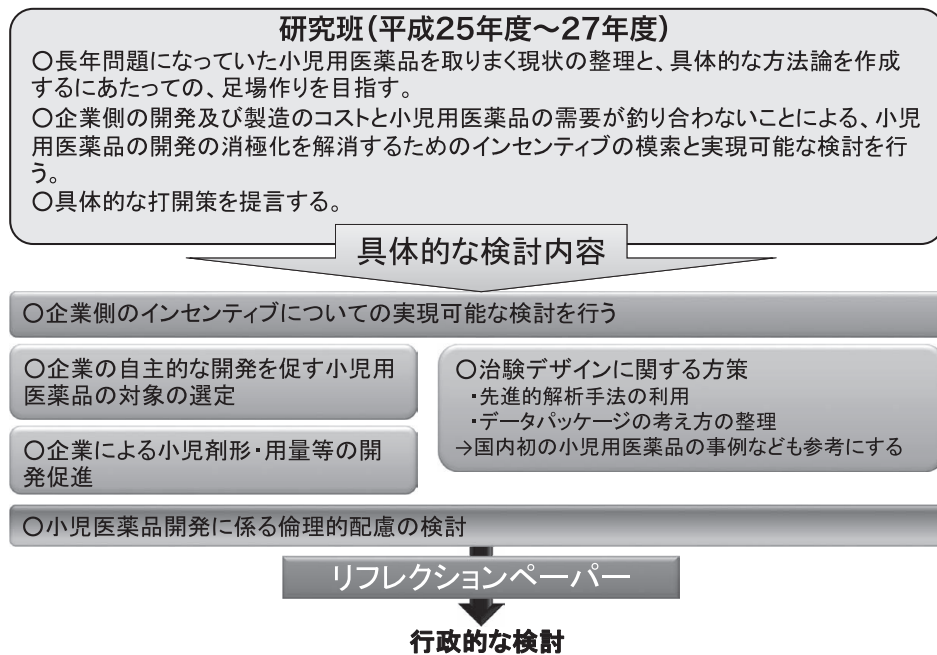


図1. 小児用医薬品の開発促進に向けた検討の流れ



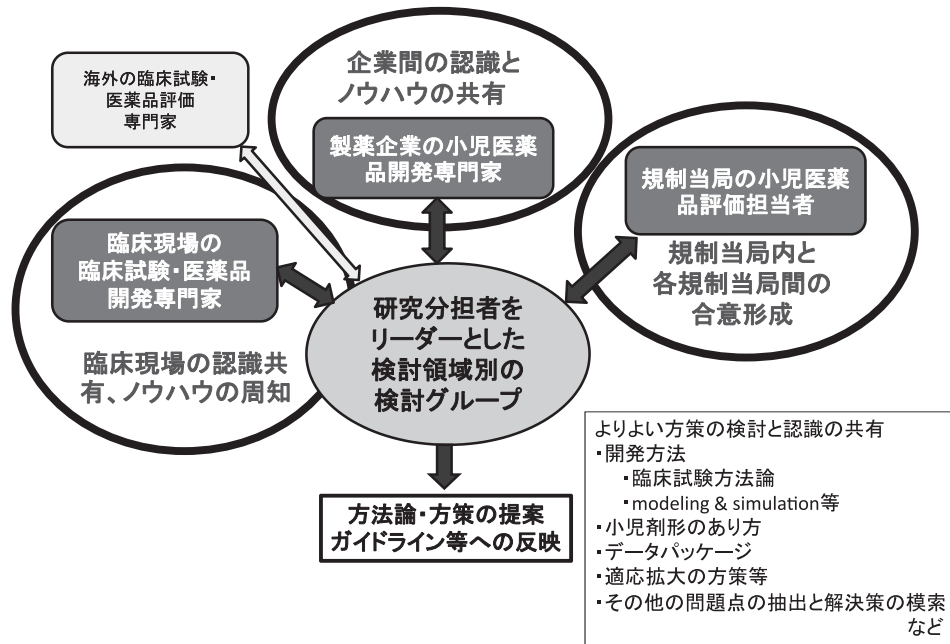


図2. 研究体制と研究課題

図2に示すように、アカデミアの医師・薬剤師のみならず、日本製薬工業協会の関係部会からも代表を迎え、また規制当局からも研究協力者もしくはオブザーバーが参加し、以下のようなマイルストーンで作業を進めている。

**平成25年度**

研究協力者を選定し、検討内容の詳細を決定した上で、国内外の現状について情報収集を開始し、特に新しい取り組み・方法論とそのメリットや限界などについて検討する。

**平成26年度**

これらの情報・検討を基に、具体的な方法論・方策の検討を進め、関連学会・業界との意見聴取・調整などを行う。方法論・方策・ガイドラインなどの案をまとめる。

**平成27年度**

2年間の検討を踏まえて、具体的報告や提案をリフレクションペーパーとして纏め、また残された課題についてのとりまとめも行う。

研究分担ごとに、研究分担者が作業目標を決定し作業取り纏めと報告書作成を進め、研究協力者は、専門領域の資料・情報を提供するとともに、分担して検討や資料作成などを行う。研究代表者の中村は、すべての研究分担班の作業の調整と総括を行っている。

**各分担研究の概要**

研究分担者は以下のメンバーとなっている。

- 中川 雅生 滋賀医科大学付属病院臨床研究開発センター（現、京都きづがわ病院）
- 石川 洋一 国立成育医療研究センター病院薬剤部
- 矢野 育子 京都大学大学院薬学研究科

森 雅亮 横浜市立大学市民総合医療センター小児科（現、東京医科歯科大学）

平野 慎也 大阪府立母子総合医療センター新生児科

松井 健志 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター

尾崎 雅弘 日本製薬工業協会（ユーシービージャパン）

秋山 裕一 日本製薬工業協会（協和発酵キリン）

各研究分担の内容について以下に示す（以下、敬称略）。

中川は、医薬品審査の経験と臨床現場での治験実施及び支援の経験から、小児科医の立場から実施可能性のある開発方法論の検討を行う。また日本小児科学会薬事委員長でもあることから、本研究での検討内容、方法論や方策等について、専門学会代表者との意見交換・意見調整等を行い、日本小児科学会薬理担当理事である森とともに、専門学会関係者との調整を行う。リフレクションペーパーには、以下のような内容を盛り込む方向で検討を進めている。

1. 法制化を見据えたインセンティブと義務化
2. 小児用医薬品として開発の必要性を検討するための枠組み構築
3. PMDAと行政の役割
4. 学会あるいはアカデミアの役割
5. 製薬企業の役割
6. 小児用医薬品開発のためのインフラ整備と人材育成

これら検討を開始する準備として、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の導入前後における、我が国における新規承認適応（適応拡大を含む）における小児適応の割合を調べたところ、2001年4月から2010年3月まででは小児適応を持つものは17.5%であったが、2010

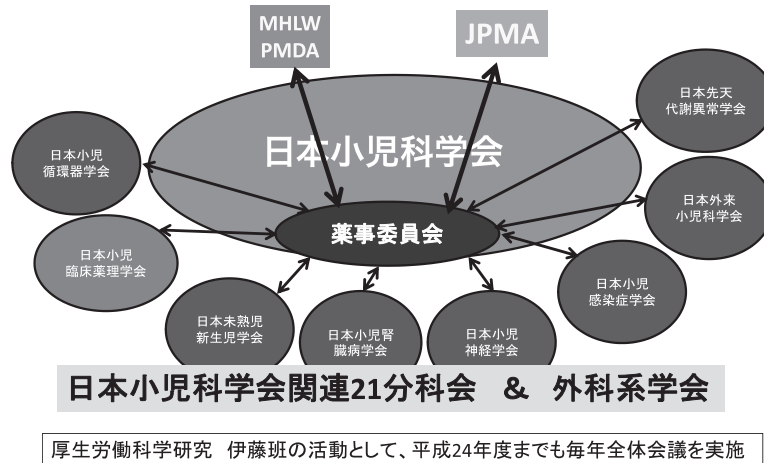


図3. 日本小児科学会 関連学会の取り組み

年4月以降は年度によるが24.6%–32.8%といずれの年度でも増加していた。また2010年4月–2013年12月までに承認された適応で、国内治験が実施されたものは55品目と、2004年7月–2007年1月の18適応に比べて増加していることが明らかになった。このように、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の開始に伴い、小児医薬品開発は、一部の医療上の必要性が高い医薬品については進むようになったことが、数字の上でも明らかになった。ただし、この検討会の検討対象は、米・英・独・仏・豪・加の6カ国で承認されている医薬品が中心となることから、依然として欧米に比べて開発が遅れる「ドラッグラグ」が存在することは明確である。この事実も踏まえて、我が国におけるインセンティブ、義務化、新たな枠組み構築等についての検討を進める。

石川は、これまでも薬剤師の立場から小児剤形や用量等の検討を行ってきたが、さらに薬学専門家、小児専門薬剤師や製薬企業等の専門家と連携し、最新の知見も踏まえ適切な小児剤形についての検討のとりまとめを行う。また、現場薬剤師との意見交換・意見調整を行う。技術的な面については別途検討を進めており、この班ではレギュラトリーサイエンスの側面から、小児剤形の在り方についての欧米でのガイドラインや取り組みを踏まえて、日本での指針作成に繋がる検討を進める。具体的には、以下を含む検討を行う。

1. 製薬企業が小児剤形開発を行う際の留意点、開発のタイミング、開発に至らない事由等についての検討とそれに対してレギュラトリーサイエンスの観点から対応可能な課題の抽出
2. 製薬企業による小児用剤形開発推進のための行政的・法的枠組みの検討（小児剤形開発に係る指針の検討、適切なインセンティブの検討なども含めて）

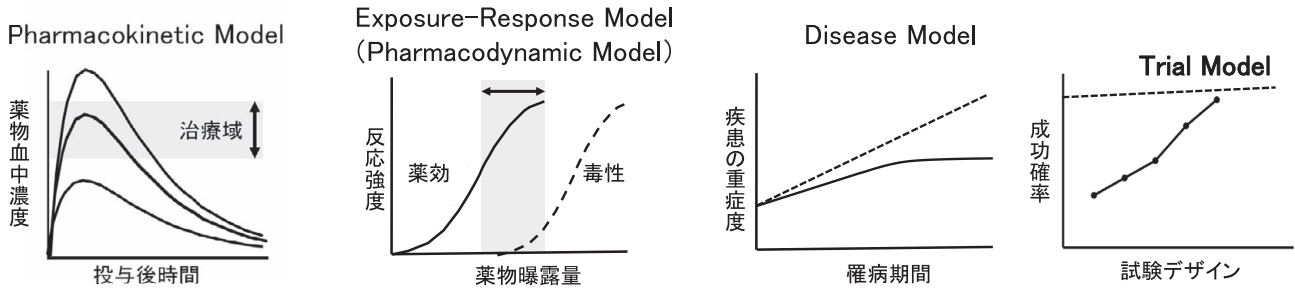
さらに、日本薬剤学会との連携も進めており、第1回PVM研究会「小児のための製品価値最大化」（2014年2月10日）、第29回年会ラウンドテーブルセッション5「小児患者さんのための製品価値最大化」（2014年5月21日）で、

製薬企業の剤形技術者等との意見交換・発表も行った。日本薬剤学会のPVMフォーカスグループでは、現在十分な取り組みが行われていない小児を対象とした製剤開発について、患者の保護者やコメディカルの先生の現状課題を紹介した上で、情報を一元化したうえで、患者志向性の高い製剤設計指針などを臨床現場へ発信する作業も進めており、この活動にも積極的に関わっていく予定である。また、2016年10月6日には、本学会学術集会でも講演いただいた、デュッセルドルフ大学の小児剤形研究者であるBreutkreitz先生の講演会及び意見交換も行う予定である。今後、製薬協製剤研究部会などと、企業の小児用製剤についての意見交換を目的とした会議も行い、問題点の集約を進めていく。

矢野は、これまでの研究成果も踏まえて、新しい薬物動態学的手法の小児臨床試験への応用について検討する。本分担任では、PMDA・製薬協のメンバー、福田剛史先生（シンシナティ小児医療センター）とも連携して、「小児におけるファーマコメトリクス活用」について検討を進めている。医薬品開発に用いられるモデルには1) Pharmacokinetics Model, 2) Exposure-Response Model (薬力学モデル), 3) Disease Model, 4) Trial Modelがある(図4)。特に疾患の進行と薬物暴露と効果の関係が成人と同様と仮定できれば、PKデータのみで有効性を成人から小児に外挿出来るという考え方がFDAから提唱されており<sup>5)</sup>、日本でもほぼ同じ考え方で開発が行われていることが、尾崎を中心とした分担研究「製薬企業としての開発推進のための方策の検討」で明らかになりつつある<sup>6)</sup>。

小児新薬開発におけるシミュレーション (Modeling and Simulation) は以下のように活用できると考えられる：1) 試験計画の時点での、小児用量設定（成人や海外データからの外挿やPBPKの活用）、2) 試験計画開始前の試験デザインの検討（採血時間、症例数、剤形等に関するトライアルシミュレーション）、3) 臨床試験結果を踏まえたPopulation PKモデルを活用した変動要因の検索やExposure-Response解析、4) 承認用量の決定（試験で用





疾患の進行と薬物曝露と効果の関係が成人と同様と仮定できれば、PKデータのみで有効性を外挿可能である。(ICH11 及び FDA Pediatric Study Decision Tree)

図 4. 医薬品開発において用いられるモデル (Model Based Drug Development)

いられていない用量も含む)。この研究分担班でリフレクションペーパーに盛り込む検討項目案としては以下を考えている。

1. 医薬品開発とファーマコメトリクス
2. 臨床試験計画における M&S
3. 小児成熟度分類/アロメトリック式/ PBPK / サンプルサイズ
4. 新薬開発における M&S の活用具体例
5. オルメサルタン/エベロリムス/ソタロール/アルガトロン/日本の状況 等
6. 今後の課題

本研究分担の検討の参考とするために、2014年10月14日から19日の予定で、米国における先進的な小児臨床試験ネットワークである Pediatric Trial Network の視察を行う。具体的には Duke Clinical Research Institute (Danny Benjamin MD PHD, Chair, Pediatric Trials Network) と、このネットワークのファーマコメトリクス担当であるカリフォルニア大学サンディエゴ校 (Edmund Capparelli, PharmD, Chair of the Pharmacometrics Core of the Pediatric Trials Network) を訪問し、視察と意見・情報交換を行う予定である。

森は、小児リウマチ領域などの生物学的製剤の開発経験を持ち、また小児薬物療法検討会議における報告書作成経験も持つ。この経験を生かして、小児におけるバイオ医薬品等の開発を推進するための方法論・方策の検討を行う。小児リウマチ領域におけるバイオ医薬品については小児治験が比較的進んでおり、また欧州でもリウマチ関連の治験ネットワークが大きな成果を上げている。これら小児医薬品開発が比較的うまく進んでいる小児リウマチ領域での開発の現状と成功要因等を検討し、他の領域における国内インフラの強化のための参考とすることを目指している。具体的には、以下を行う予定である。

1. 最近成功した、治験の詳細についての検討
2. 本邦と欧米での開発から承認・販売までのプロセス
3. 何故、小児リウマチ領域では、世界に先駆けて、もしくは世界と同時に医薬品開発が進められるのかのノウハウ、経緯の調査

4. 成人領域の学会との連携体制
5. 他領域の参考となるような、具体的成功例の成功の鍵、ノウハウを可能な限り明らかにする

平野は、新生児科領域における臨床試験の経験と、小児治験支援の経験を生かして、欧米で積極的に進められている新生児における治験・臨床試験の国内外における現状を調査し、新生児領域における医薬品開発推進の方策等について、国内外の新生児臨床試験関係者と連携して、以下について検討を行う。

1. 最近行われた新生児治験の状況、問題点、我が国での新生児治験状況調査
2. 小児医療施設（新生児集中治療室をもつ総合周産期母子医療センター+地域周産期母子医療センター）の現状調査
3. 海外での新生児臨床研究の状況把握
4. EudraCT および clinicaltrials.gov を活用しての新生児臨床試験の現状調査
5. 国内で今まで行われた新生児での治験での問題点の整理
6. 製薬企業の動き、取り組み
7. 新生児での臨床試験を行う上での特化した問題点、留意点の整理
8. 新生児医療に従事する医師への新生児対象の新薬開発、臨床試験について海外との gap の現状認識および新薬開発、治験についての啓発

松井は研究倫理専門家であり、小児科領域の臨床試験倫理審査の経験も生かし、近いうちに行われるとされている ICH E-11 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」の再検討も念頭に、小児医薬品開発における倫理的配慮についての検討を行う。海外の最新状況も踏まえて、指針のたたき台となるものを作っていただきたいと考えている。具体的には、以下も含めた検討を行う予定である。

1. 主要ガイドライン等の翻訳
2. 倫理的配慮に関する検討・概念分析
3. 「小児」への配慮の視点・あり方  
・「賛意 assent」とは何か

・「代諾 proxy consent」とは何か

4. 「弱者 vulnerable people」に対する配慮のための視点・あり方

・「弱者性 vulnerability」とは何か

リフレクションペーパーの基本構造は以下を考えている。

1. 小児対象臨床研究の倫理的行動基準（位置づけ：誓約・宣言に近いもの）
2. Points to consider: 子どもを対象とする臨床研究において考慮すべき事項
  - ・研究者が考慮すべきポイント
  - ・倫理審査において考慮すべきポイント
3. 社会として考慮すべきポイント
4. Guiding Recommendations

2014年10月に叩き台案の検討を行う予定である。

製薬協からは、小児治験グループの代表として尾崎・秋山が参画し、他の製薬企業関係者とも連携して、製薬企業としての開発推進のための方策の検討を行い、また他の研究分担者と連携した検討も行う。また、製薬協としてのテーマ以外に、他の研究分担者の研究協力者を決定いただき、多方面で検討にご協力いただくことになっている。PMDAからも研究協力者・オブザーバーに、協力いただいております。企業・規制当局・アカデミアの間で忌憚ない意見を交換し、我が国でどのような体制を築いていけばよいかの方向性を見極めたいと考えている。

## 今後の検討の予定

今年度と来年度は以下の予定で検討を進めていくこととしている。

1. 平成26年4月以降 各分担班会議
2. 平成26年9月末時点で 3研究分担班で、リフレクションペーパー骨格案ほぼ確定
3. 平成27年1月 全体班会議・小児科関連分科会との意見交換・情報交換会議
4. 平成27年度前半に向けて、リフレクションペーパー初案作成を目指す。
5. 平成27年度には、小児関連学会代表委員のからの意見募集。
6. 平成27年1月 全体班会議・小児科関連分科会との意見交換・情報交換会議
7. 平成27年2-3月 リフレクションペーパー取り纏め。

## 終わりに

我が国の小児医薬品には未だにドラッグラグが存在しており、その解決のためには産・官・学が連携した取り組みが重要であると考えられる。今回の検討を踏まえて作成される、

提言、ガイドライン、リフレクションペーパーの内容が、我が国における小児医薬品開発の推進に活用されることを祈っている。

## 謝辞

本研究は、前述の研究分担者と多くの研究協力者、そして小児関連学会代表委員の先生方のご協力によって進められている。この場を借りて、深謝いたします。

## 引用文献

- 1) 大西鐘壽. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品等医療技術リスク評価研究事業「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 (H15-リスク-004)」平成15年度研究報告書. 平成16年4月
- 2) 松田一郎. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究 (H16-医薬-一般-001)」平成18年度研究報告書. 平成19年4月
- 3) 伊藤 進. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究 (H19-医薬-一般-008)」平成19-21年度総合研究報告書. 平成22年3月
- 4) 伊藤 進. 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究 (H22-医薬-一般-004)」平成22-24年度総合研究報告書. 平成25年3月
- 5) Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy MD, et al. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs. *Pediatrics* 2011;128:e1242-e1249.
- 6) 尾崎雅弘, 秋山裕一. 製薬企業としての開発推進のための方策の検討. 中村秀文 (研究代表者) 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 (医薬品等規制調和・評価研究事業)「小児医薬品の早期実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究 (H25-医薬-指定-013)」平成26年度研究報告書. 平成27年3月 pp. 125-147.

## シンポジウム I

### 胎児期・新生児期の受動的薬剤曝露

伊藤 真也<sup>1)</sup>, 神原 永長<sup>2)</sup>

1) トロント小児病院・トロント大学, 2) 医療法人徳洲会 八尾徳洲会総合病院 治験センター

Secondary Drug Exposure in the Fetus and Neonates

Shinya Ito<sup>1)</sup>, Hisanaga Kambara<sup>2)</sup>

1) Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto

2) Yao Tokushukai General Hospital Department of Clinical Research Center

小児の臨床薬理学という立場で見ると、妊婦あるいは授乳婦の薬剤使用は健康な胎児・新生児へ薬剤曝露が起きるという点で特殊である。しかも、直接的な研究が困難であり例えば胎児での薬物動態や薬物代謝酵素・トランスポーターの発達などは不明な点が多い。国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センターの渡邊 央美先生にはこの点を解説していただいた。胎児ではまず循環経路が出生後とは大きく違い、また薬物代謝酵素もほとんど未発達の状態なため、胎児自体の体重あたりのクリアランスは新生児期よりさらに低い。ただし妊娠中は母親の薬物代謝・排泄器官が母体・胎児ユニットの薬剤クリアランスの大半を担っている。ここまではわかっているが、では出生前の薬剤曝露がその後の薬物代謝やトランスポーターの発達に影響があるのかどうかなどわからないことも多い。授乳を介しての薬剤曝露も妊娠同様にリスクの評価が難しいと言われる領域だが、それでも最近は LactMed など有用な情報源が使えるようになり大分便利になってきた。この点に関しては、国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センターで毎日このような患者さんからの質問に対応している中島研先生にお話ししていただいた。診療現場というのは、当たり前だが、すべての患者さんに一律に対応するなどということが出来る筈もなく、きわめてパーソナルな空間・時間と言える。とにかく経験を重ねていくことが大事だが、妊娠と薬情報センターがすでに 2500 件の授乳と薬に関する相談をこなしたということで、このようなサービスの需要の多さを感じさせる。さらに小児医療の現場からは大阪府立母子保健総合医療センター新生児科の平野慎也先生に新生児離脱症候群のお話しをお願いした。日本では北米に比べ数は少ないものの、診断・治療に丁寧に対応しておられることが印象深かった。私と一緒に座長をしていただいた医療法人徳洲会八尾徳洲会総合病院治験センターの神原永長先生には中毒医療専門の薬剤師としての立場でお話ししていただいた。トロントでも妊婦の薬剤急性中毒の例はそれほど珍しくはないが、胎児への影響という点では多くがわかっているわけではない。中毒医療専門家と妊娠中の薬剤安全性の診療・研究に携わっているものの緊密な連携がますます重要になる。

# 中毒医療における薬剤師の関わり

神原 永長

医療法人徳洲会 八尾徳洲会総合病院 治験センター

A Role of a Pharmacist in Acute Drug Intoxication

Hisanaga Kambara

Yao Tokushukai General Hospital Department of Clinical Research Center

## 要旨

近年、薬剤師の専門性が高くなり、その特性をいかし救急医療現場、ことに中毒医療現場でも活躍するようになってきた。徳洲会グループでは1977年より薬剤師が中心となり中毒症例収集活動を開始し集積した症例を元に、8年後に徳洲会中毒センターが設置され、中毒研究会を発足するとともに、薬剤師が中毒医療現場で情報提供を行うようになった。徳洲会グループの薬剤師による中毒医療活動の内容を紹介する。これ契機に中毒医療に興味を持って活動して頂ければ幸いである。

## 1. 緒言

近年、薬剤師の業務は多様化しており専門性もより高くなってきている。救急医療現場での薬剤師のニーズも高まり、2009年には日本臨床救急医学会が「救急認定薬剤師制度」を創設し、また、2011年には日本中毒学会が学会認定の「クリニカル・トキシコロジスト制度」を発足させた。化学物質の専門家である薬剤師が救急医療の中でもこと中毒医療において情報提供を行うことは、薬剤師の専門性を発揮して活躍する分野のひとつとして多方面から期待されている<sup>1)</sup>。

徳洲会グループは1977年より薬剤師を中心に中毒症例収集を開始し、1985年には徳洲会中毒センターを茅ヶ崎徳洲会病院（現、湘南藤沢徳洲会病院）に設置、1987年には中毒研究会を発足させ、教育・臨床・研究を基本理念とし活動を行っている。

医療機関では薬の専門家としてあらゆる薬品の情報を発信する医薬品情報管理業務（DI業務）も薬剤師の職能のひとつである。中毒医療においても急性薬物中毒症例搬入時に薬剤師がDI業務の一環として中毒医療情報の提供を行い、起因物質の鑑別、治療法の提案、場合によっては簡易分析や他施設に分析依頼等を行っている。今回筆者は、急性薬物中毒症例搬入時に薬剤師がどのようにDI業務を行い、情報を発信しチーム医療の一員として参加しているかを徳洲会グループの中毒医療活動を例に紹介する。

## 2. 最近の小児領域における中毒の統計

日本中毒情報センターの「2013年の受診報告」<sup>2)</sup>によると、1年間に34,024件の問い合わせがあり、その内1歳～12歳までの小児の間合せ件数は27,694件であり、全体の81.4%を占めている。中でも1歳～5歳の幼児の誤飲・

誤食が最も多く19,705件、次いで1歳未満の乳児の誤飲・誤食が6,997件であった。また、少数ではあるが6歳～12歳で自殺企図による問い合わせが8件あった。5歳未満の乳幼児の誤飲・誤食を起因物質でみると、最も多いのが家庭用品で62.5%、次いで医薬品32.1%、食品・その他1.9%、自然毒1.8%、工業用品1.5%の順であった（図1）。一方、2012年の消費者庁消費者安全調査委員会の報告では、5歳以下の子供が誤って医薬品を飲んでしまう事故が8,388件あり、吐き気や腹痛などを訴えたのが869件。約半数が錠剤で、1～2歳児が72%を占めている。それを受け厚生労働省は2013年1月、子供が使いにくい製品開発（「チャイルドレジスタンス」という手法の検討）を製薬業界に通知しているが反映には少し時間がかかりそうである<sup>3)</sup>。

## 3. 八尾徳洲会総合病院の小児領域における中毒の統計

2000年～2007年の8年間に当院に搬送された急性薬中毒症例は全部で888症例であった。年間約100件であり3日に1件の計算になる。その内0歳～14歳の小児科領域の年齢の症例は114件で全体の12.8%であった。発生経

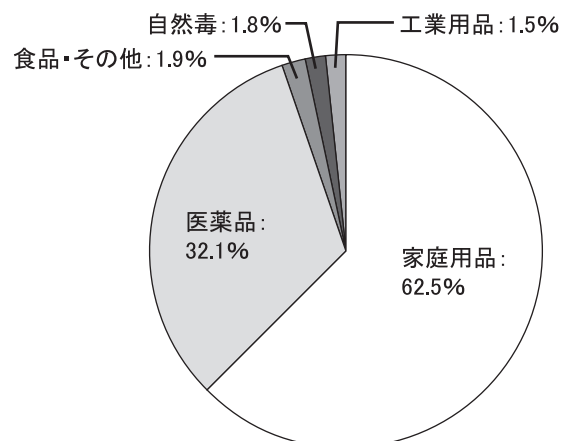


図1. 小児における起因物質別中毒

最も多いのが家庭用品で62.5%、次いで医薬品32.1%、食品・その他1.9%、自然毒1.8%、工業用品1.5%の順であった。（日本中毒情報センターの「2013年の受診報告」）



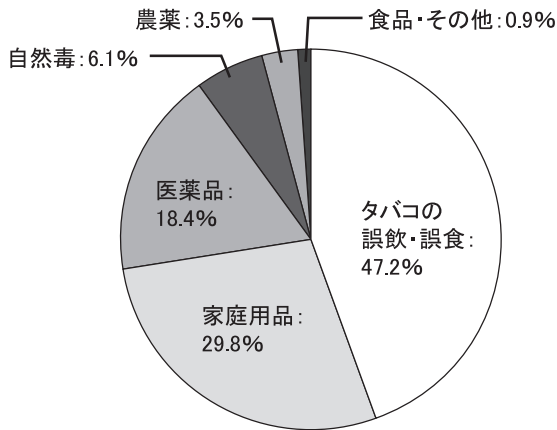


図2. 八尾徳洲会総合病院の小児における起因物質別中毒  
タバコの誤飲・誤食が47.2%，次いで家庭用品29.8%，医薬品18.4%，自然毒6.1%，農薬3.5%，食品・その他0.9%であった。（2000年～2007年の8年間）

路別に見ると、ハチ、ケムシ、アリ、ハムスターなどの動物、昆虫による咬刺傷である経皮経路が7症例あり、その他は全て経口の症例であった。発生状況では成人では大半を占める自殺が3例、その他は全て誤飲・誤食による不慮の事故であった。起因物質別にみると、タバコの誤飲・誤食が47.2%，次いで家庭用品29.8%，医薬品18.4%，自然毒6.1%，農薬3.5%，食品0.9%であった（図2）。

#### 4. 徳洲会グループ病院での中毒医療活動

徳洲会グループは主に一次、二次救急を24時体制で受け入れていることから中毒搬送症例に遭遇する機会も多い。徳洲会薬剤部では1977年より全国のグループ病院に中毒担当薬剤師を配置し、症例収集と、迅速な情報提供ができるようにシステムの整備を行ってきた。全体で年平均約1,000例の症例が毎年集積されている。中毒医療に関する迅速且つ適切な情報提供、統一的データ収集による症例収集を行い、得られたデータをもとに中毒治療法の分析と新たな治療方法の開発に努めると共に、中毒医療に関わる研究、教育を促進することを目的として活動を行っている。具体的なおもな活動内容を（表1）に示す。

#### 5. 中毒患者搬入時の薬剤師の活動

先に述べたように全国の徳洲会グループ病院には中毒担当薬剤師を配置し、中毒患者搬入時に情報提供活動等を行っている。薬剤部に中毒疑い患者搬送の連絡が入ったからの薬剤師が行う活動を（図3）に示す。

##### (1) 中毒起因物質の確認

多くの徳洲会グループ病院では、医事課あるいは救急外来ホットラインより急性薬物患者搬入の連絡を受けた場合、

表1. 徳洲会中毒研究会の活動内容  
徳洲会研究会は基本理念である「臨床」「教育」「研究」を基本理念に活動を行っている。

徳洲会における中毒症例の実態の把握
急性中毒症例搬入時の情報提供
中毒症例収集方法の統一化・統計・分析
中毒治療法の分析と検討
中毒医療に関連する学会への参加・発表
中毒医療に関する研究会・学術集会の開催
中毒医療に関する教育の促進
急性中毒に関する啓蒙活動の充実

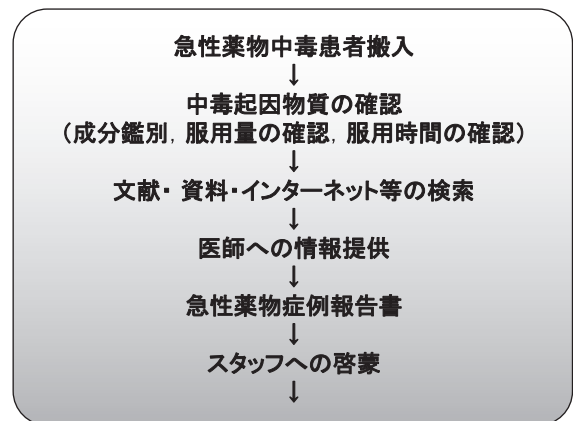


図3. 急性薬物中毒搬入時の薬剤師の活動

徳洲会グループ病院の多くは薬剤部に中毒担当薬剤師を設置しているが、情報を共有することで担当者以外の薬剤師も中毒医療に対応できるように教育している。

同時に薬剤部にも連絡が入るシステムになっている。連絡を受けた薬剤師は救急外来に直接出向き情報を収集するところから始まる。（もちろん中毒担当薬剤師がいる場合は担当薬剤師が対応する）。

救急現場での中毒医療の情報収集で大切な項目が3点ある。まず始めに起因物質に対して、「何を？」「いつ？」「どれだけ？」の情報収集を行うことである。目の前の患者が何によって曝露し中毒症状を起こしているのか、どれだけの量の物質に曝露し、どのくらい時間が経過しているのか、それによって同じ起因物質でも治療方針が全く変わってくるのである。

次いで発生経路、発生場所、発生状況、患者の意識レベル、呼吸状態などの情報収集を行う。場合によっては患者から発するにおいや吐物、血液も利用する場合がある。起因物質の同定には救急隊や患者の近隣者からの情報収集も大切である。

起因物質が鑑別できれば次にその物質についての情報を収集する。例えば内服の医薬品を大量に服用した場合であれば、添付文書からの情報から収集となるであろうし、得て



表 2. 八尾徳洲会総合病院薬剤部で使用している主な参考図書・参考資料  
 当院ではインターネットの情報のほか医薬品情報管理室に参考図書・参考資料を常設している。

<ul style="list-style-type: none"> <li>・急性中毒情報ファイル</li> <li>・急性中毒処置の手引き</li> <li>・日本中毒情報センターホームページ</li> <li>・症例で学ぶ中毒事故とその対策</li> <li>・日本中毒学会 HP (急性中毒の標準治療)</li> <li>・お母さんのための中毒 110 番</li> <li>・中毒症のすべて</li> <li>・中毒百科</li> <li>・急性中毒診療ハンドブック</li> <li>・医薬品急性中毒ガイド</li> <li>・シリーズ急性中毒</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・今日の治療薬</li> <li>・日本医薬品集</li> <li>・急性中毒標準診療ガイド</li> <li>・中毒症のすべて</li> <li>・これだけは知っておきたい中毒診断 Q &amp; A</li> <li>・中毒治療に役立つ迅速 検査法</li> <li>・中毒情報データベース</li> <li>・中毒研究</li> <li>・わかりやすい病院実務実習テキスト</li> <li>・病院薬剤師会の演習問題</li> </ul>
---	---

など

の知れない物質であれば、次に示すインターネット上のありとあらゆる手段で情報を収集となるので症例によっても様々である。また、学生時代に薬学部で勉強した基本的な薬物動態の ADME (吸収・分布・代謝・排泄) や薬物血中濃度曲線などの薬物動態学や薬理学, 薬用植物や有機薬科学, 分析化学等, 場合によっては薬の歴史まで紐解いて, 薬剤師特有の知識をフルに活用して情報を収集, そして情報提供に繋げていくことが大切である。ここが他の医療職には真似できない薬剤師の醍醐味であると思われる。

### (2) 文献・資料・インターネット等の検索

中毒医療の情報提供において薬剤師の能力を発揮するには知識の多さではなく、どこにどのような情報があるのか、あるいはその情報の信頼度の高低を見極める力が必要である。インターネットなどでも情報は収集できるが、あまりにも多くの情報が氾濫しているため情報の正当性を見極めなければならない。例えば、学術文献を検索した時にその文献のレベルを客観的に評価できる PICO, PECO や分析, 統計などの EBM の概念を踏まえて迅速に対応できる能力が必要である。当院で使用している参考図書, 参考資料を (表 2) に示す<sup>4)</sup>。代表的な中毒医療情報としては, 福本真理子, 中毒物質情報の収集・評価・提供 月刊薬時 Vol.53 No6 にまとめられているので参考頂きたい<sup>5)</sup>。

### (3) 医師への情報提供

救急現場で対応にあたっている医師は少ない情報の中で診療せざるを得ないことが多い。現時点での患者の状態はもちろんのこと、次にどのような治療を施行したら、あるいはこのままの状態だと、どうなっていくかという近い未来を予測できる情報を望んでいる。まず、起因物質についての情報が入ればその時点で直ぐに一次情報として提供する。その後、随時、情報を入手すればその都度情報提供することが大切である。もちろん全てを完璧な状態で情報提供したいところであるが、一刻を争う現場では正しい情報を出来るだけ迅速に提供することが望まれる。また、中毒患者の搬入

は深夜の当直帯に搬送されることは多いので、救急現場でも必ずしも上級医師が対応できる環境ということでもない。場合によっては情報提供にとどまらず、診療方針に対して具体的な意見を述べられることも必要になってくることもある。

### (4) 急性薬物症例報告書

徳洲会グループ病院では、今後の中毒医療に活用するため中毒症例が搬入する毎に症例報告書を作成しデータベース化し保管している。中毒症例は 1 症例ごとに状況が異なることが多く、同起因物質でも治療も予後も異なることが少なくない。一つの症例でも大事なデータとなるのである。全国の徳洲会グループ病院の中毒症例がデータベース化をして保管されているので、同起因物質の中毒症例が搬入されても、過去の症例の情報が検索でき参考資料として活用することが可能である。また、研究分野ではコホート研究の素材としても利用され今後の治療法の検討に活かされている。

### (5) スタッフへの啓蒙

各病院で対応した中毒症例に関して、その日の終礼等で報告を行い薬剤部スタッフと情報の共有をするとともに、中毒担当薬剤師に報告する。中毒担当薬剤師だけでなくスタッフ全員が把握することにより知識の向上と対応の必要性を認識するシステムをとっている。中毒担当薬剤師は対応した薬剤師が作成した急性中毒症例報告書をもとに全てを完結し、PC にデータを入力し徳洲会中毒センターへデータを送信する。そうすることによって徳洲会グループ全体で情報を共有できるシステムとなっているのである。

一方、中毒担当者から成る中毒研究会では定期的に研究会を開催し、症例検討会や講演会を行い、意欲的に研鑽を積んでいる。また、研究会で発表された内容を研究会で検討し前向きな研究を行うなどし、特殊症例や希少症例、統計報告等を関連学会で報告している。

## 6. 起因物質鑑別に難渋した事例

次に起因物質同定に難渋した特殊な事例を幾つか紹介する。

(1) 医療用医薬品の場合は空ヒートや残薬、薬ビンから鑑別は容易であるが、一般医薬品の場合はそうもいかないことがしばしばある。空箱や包装などからも鑑別するが、一般医薬品の場合では主たる商品名は同じでも成分や分量が違う場合がある。また、同じ商品名でも製薬会社の違いでも同様のことが言える。患者が思いこんでいる商品名と違う薬品を服用している場合や、通称名で呼ばれているものでも数種類の違った成分のものも少なくはない。患者からの情報ではパファリンをたくさん飲んだとのこと。しかし家族に空ヒートを自宅に取りに帰ってもらうと医療用医薬品のパファリンではなく一般医薬品のパファリンであることが判明した。医療用はアスピリンであるが、一般薬はアセトアミノフェンが主薬である。また、一般医薬品のパファリンも数種類存在しそれぞれ成分・分量が異なるので、同じ名称でも留意することが大切である。

(2) 農薬ビンを持参しているがラベルの一部が剥がされて商品名が解らないケースである。農薬の場合は商品によっても作物によっても希釈度が異なる。ラベルの一部が残っていたので確認すると希釈表（適用害虫と使用方法、適用作物と使用方法）が残っていた。インターネット等で絞り込み商品名が判明した。

(3) かなり年代物の農薬ビンを持参された。ラベルもすっかり残っているので商品名は直ぐに判明した。しかし、どこを調べても情報はヒットしない。当時、インターネットがあまり普及していない時代でもあったが、農薬に関して古い資料を調査して行くとなりに対する毒性が強いため1969年に製造が中止され、1971年には販売が禁止されていた有機リン系農薬と判明した。時代の変遷が影響を与える例である。

(4) 海外旅行をした時に購入したといういかにも如何わしい小瓶を内服したケースがあった。当初は今でいう危険ドラッグだと思われ、インターネット検索をして如何わしいサイトで商品名は判明したものの、成分は全く判明しなかった。その後、患者の様態が改善したので調査は打ち切った。

(5) ご自宅の改築のため納屋で寝泊まりしていた男性。意識不明で搬送されたが、中毒かどうか判断できない状

況であった。婚約者の父親が獣医で犬や猫で良く似た症状で搬送されることがあるとの情報があり家族に納屋を調べてもらうと、開封されていないくん蒸剤である臭化メチルのボンベ缶があった。開封されていないにも関わらず中身が空になっているものが数本あり、何かの原因で一瞬に漏れだしたとのことで、臭化メチルの中毒と考え治療を行った。

## 7. おわりに

中毒医療は救急医療の中で薬剤師が化学物質の専門家として職能を発揮できる分野の一つと言えよう。また、最近では、救急医療は救急外来での初期治療からHCU, ICUへの繋がりのあるチーム医療へと発展している<sup>6)</sup>。一方、小児領域においても小児の誤飲防止対策などもより専門性の深い知識が要求される。その中で薬剤師がより幅広い専門的知識を持ち、医療現場で情報を発信することでチーム医療の一員として信頼を得て、患者のため、社会のための医療に役立ち活躍ができることを期待する。

## 謝辞

この論文を書くにあたり、このような機会をお与え頂きました関西医科大学小児科学講座 石崎優子先生、また、資料を提供頂いた徳洲会中毒研究会、八尾徳洲会総合病院の皆様様に深く感謝の意を申し上げます。

## 文献

- 1) 森 博美. 中毒医療に求められる薬剤師業務, 32年間の経験から. 月刊薬事 2011;53:775-779.
- 2) 日本中毒情報センター. 2013年受診報告. 中毒研究 2014;27:241-273.
- 3) 消費者安全調査委員会. 消費者安全法第31条第3項に基づく経過報告, 子供による医薬品誤飲事故 2014年12月19日.
- 4) Kambara H.: Present conditions and problems of the poisoning medical care education of the vocational training core curriculum at Group Tokushukai Hospital, Chudoku Kenkyu. 2012 Mar;25(1):49-55.
- 5) 福本真理子. 中毒物質情報の収集・評価・提供. 月刊薬事 2011;53:803-806.
- 6) Ihara K1, Unei H, Iwasaki Y, Yashiki M, Tanigawa K, Kihira K, Ozawa K. Active involvement of pharmacists in initial treatments for acute poisoning and overdosed patients in the intensive care unit, Chudoku Kenkyu. 2003;16:433-400.

## 胎児の薬物動態

渡邊 央美

国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター

Maternal-Fetal Pharmacokinetics

Omi Watanabe

Japan Drug Information Institute in Pregnancy, National Center for Child Health and Development

胎児の薬物動態は、出生後の新生児～成人とは大きく異なる。

まず、胎児に薬物が投与される経路は、基本的に臍帯静脈である。母親の全身循環血中に存在する薬物が、胎盤を介して胎児血中に入る。よって、胎児の薬物摂取量は、母親の薬物動態と、薬物の胎盤通過性に影響を受ける。薬物の胎盤移行性に関わる因子としては、分子量、脂溶性、電離度、組織蛋白結合性などの物理化学的特徴、胎盤における薬物代謝、胎盤の血流があげられる。

また、胎児循環は特殊であるため、出生前の薬物分布は出生後と大きく違う。臍帯静脈から胎児に入った血流の多く(60-80%)は肝臓に流れ、残りは静脈管を通過して下大静脈に短絡する。右心房に入るときには臍帯静脈血は下半身から戻った血液と混じっていること、卵円孔と動脈管を通じて全身循環へ短絡することが薬物分布に影響する。胎児の血清蛋白は成人と比較して薬物との結合度が低いため、非結合型薬物の割合が増加する。また、胎児の体水分率が高いことも薬物分布に影響するが、妊娠16週の体水分率は約94%であるのが妊娠40週では約76%に減少するので、胎児期の間にも変化がある。脳における薬物分布は、相対的に脳血流が多いこと、血液脳関門が未熟であること、脳の

組成としてミエリン含有量が少なく水分量が相対的に多いことに影響を受ける。

胎児に摂取された薬物の多くは母体に戻って代謝を受けるので、胎児自身の薬物代謝の寄与は少ない。胎児期の肝臓に多く発現しているのはCYP3A7で、生後1週間でピークに急速に減少する。CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4は胎児期にはほとんど存在しない。また、胎児期のグルクロニルトランスフェラーゼ活性は大変低い。

薬物の主な排泄経路は胎盤であり、薬物は臍帯動脈から胎盤を通過して母体血中に戻り、代謝・排泄される。一部の薬剤は、胎児の腎によって羊水中に排泄されるので、嚥下によって再吸収される可能性がある。

また、胎児の薬力学も小児や成人とは大きく異なると考えられる。しかし、胎児期の薬物受容体の発現についての情報は少なく、薬物が作用部位に到達したとしても、実際の薬理作用がどの程度起こるかはわからない。

胎児の薬物動態、薬力学については、倫理的、手法的な問題から、調べられていないことが多い。母体の治療のために投与された薬剤の胎児への影響を評価するためのみならず、胎児疾患の薬物療法を有効に行うためにも重要であるため、さらなる研究が望まれる。

# 服薬中の授乳

中島 研

国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター

Use of Medications in Breastfeeding Mothers

Ken Nakajima

National Center for Child Health and Development

授乳期の母親が薬剤を使用すると、児は母乳を介して薬剤に曝露されることとなるが、児は母親と異なり代謝能力が未熟であることから、薬剤の影響が懸念される。もともと薬剤の使用はリスクとベネフィットを併せ持っており、そのバランスを考慮しながら使用していくものだが、母親には病気を治療するメリットがあるのに対し、児にとっては直接的なメリットはない。妊娠中に母親が薬剤を使用すると、多くの場合胎盤を通じて胎児は薬剤に曝露してしまうが、出産後は母親が薬剤を使用しても母乳をあげさえしなければ、児は薬剤に曝露されることはない。こうしたことから、授乳期には薬剤の使用が制限されるか、薬剤を使用する場合には授乳そのものを制限される例が多くみられる。実際に添付文章上では「授乳中での婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。」といった記載がなされる場合が多い。

しかしながら、母乳による感染予防や慢性疾患の発症予防、IQへの好影響など児にとってのメリットや、母親にとってのメリット、母子関係の構築といったメリットが広く知られるようになり、薬剤を使用しながらも授乳を行いたいという要望が多くなってきている。授乳期の薬の使用については、母乳中への薬剤の移行性や、副作用報告の内容、薬剤の特

性などからリスクを判断する。かつてはアメリカ小児科学会が発表していた総説が利用されていたが、現在ではWeb上で利用可能なLactMedが広く利用されている。

日本においては、2005年10月に厚生労働省の事業として妊娠と薬情報センターが開設された。妊娠中の薬剤の使用についてエビデンスに基づく情報の提供やカウンセリングを行い、授乳と薬の情報も併せて提供してきた。2007年12月からは授乳と薬に関する情報をまとめたウェブページを公開しており、さらに2012年2月より電話による直接相談を開始した。2014年7月までに約2,500件の相談に応じており、現在では電話がつながりにくい状況になっている。相談する内容や時期は様々であり、母親や児の状態に合わせた対応が必要となる。こうした中、主治医と調剤を行う薬剤師との間で授乳と薬に関する考え方や指示が異なり、母親が混乱する例が認められている。また、ネット上にあふれる様々な情報にも母親は振り回されている例も多い。

本シンポジウムでは服薬中の授乳についての情報や妊娠と薬情報センターでの取り組み内容を紹介し、授乳と薬に関する問題についてどのように対応していくべきなのか考えてみたい。



# 新生児薬物離脱症候群

平野 慎也

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科

Neonatal Abstinence Syndrome

Shinya Hirano

Department of Neonatal Medicine, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

## はじめに

新生児薬物離脱症候群は、新生児期に薬物の投与中止によって引き起こされるさまざまな症状を来す症候群である。特に妊娠前、妊娠中に母体に投与されていた薬物の移行が、出産を機に胎盤循環から切り離され新生児から消失していく過程であられる離脱症状で、約24時間後から離脱症状は出現するといわれている。

新生児離脱症候群の病因、頻度、症状、マネージメント、短期・長期予後、ならびに我々が経験した症例について報告する。

## 新生児薬物離脱症候群

新生児薬物離脱症候群を来す代表的な薬物はオピオイドと呼ばれるもので、オピオイド受容体に結合し作用する薬物である。その作用はG蛋白を介して神経細胞の過分極が生じ神経伝達系が抑制されると考えられている。オピオイドにはモルヒネ、コデインなどのアヘンに含まれるもの、ナロキソン、フェンタニルなどの合成された薬物がある。その他オピオイド麻薬以外の薬物および嗜好品等も少なくなく(表1)<sup>1)</sup>、最近では、抗うつ剤である塩酸パロキセチン、塩酸セルトラリンなどの選択的セロトニン再吸収阻害剤の投与が増加の傾向にある。

新生児薬物離脱症候群の正確な頻度は不明であるが、米国からの報告では、2000年から2009年にかけて、病院での出生1,000に対し、母親のオピエイトの使用が1.19から5.63の約4.7倍に、それに伴って新生児薬物離脱症候群を発症した新生児は1.20から3.39に増加したという報告<sup>2)</sup>や、米国フロリダ州の病院で、2005年から2011年にかけて新生児薬物離脱症候群で新生児集中治療室に入院した児は10倍になったという報告<sup>3)</sup>が見られる。また、選択的セロトニン再吸収阻害剤が投与された新生児の30%が新生児薬物離脱症候群を発症したとの報告もされている<sup>4)</sup>。我が国でも正確な実態の把握はされていないが、平成5年、6年と磯部らにより、抗てんかん薬・精神神経用薬による新生児薬物離脱症候群の調査がおこなわれており厚生省の班研究の結果として報告されている<sup>5)</sup>。それによると、平成5年度は、大学病院80施設および主要なNICU111施設を対象に行われ(回収率63.4%)、17施設より42例の報告があった。平成6年度は再調査と磯部のスコアを用いた新生児薬物離脱症候群の前方視的調査の結果が報告されており(大学病院80施設および主要なNICU175施設を対象)、平成5年度の42症例を含む77症例が報告されている。

新生児薬物離脱症候群の症状については、発症のタイミング、重症度はそれぞれの児、母体の妊娠経過によってさまざまである。母体の内服薬、服薬時期、服薬期間、薬の

表1. 新生児薬物離脱症候群を来す代表的な薬物(文献1より)

催眠・鎮静剤	バルビツール系	バルビタール, フェノバルビタール, フェノバルビタールナトリウム, アモバルビタール, アモバルビタールナトリウム, ペントバルビタールカルシウム, ペントバルビタールナトリウム, チアミラールナトリウム, チオペンタールナトリウム
	非バルビツール系	フルニトラゼパム, ニトラゼパム, プロモバレリル尿素
抗てんかん薬		フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン, バルプロ酸ナトリウム
抗不安薬		クロルジアゼポキシド, ジアゼパム, メダゼパム
向精神病薬		クロルプロマジン, ブロムペリドール
抗うつ薬		ノルトリプチリン, イミプラミン, クロミプラミン, フルボキサミン, 塩酸パロキセチン水和物, 塩酸セルトラリン
非麻薬性鎮痛薬		ペンタゾシン
気管支拡張薬		テオフィリン
嗜好品		アルコール, カフェイン

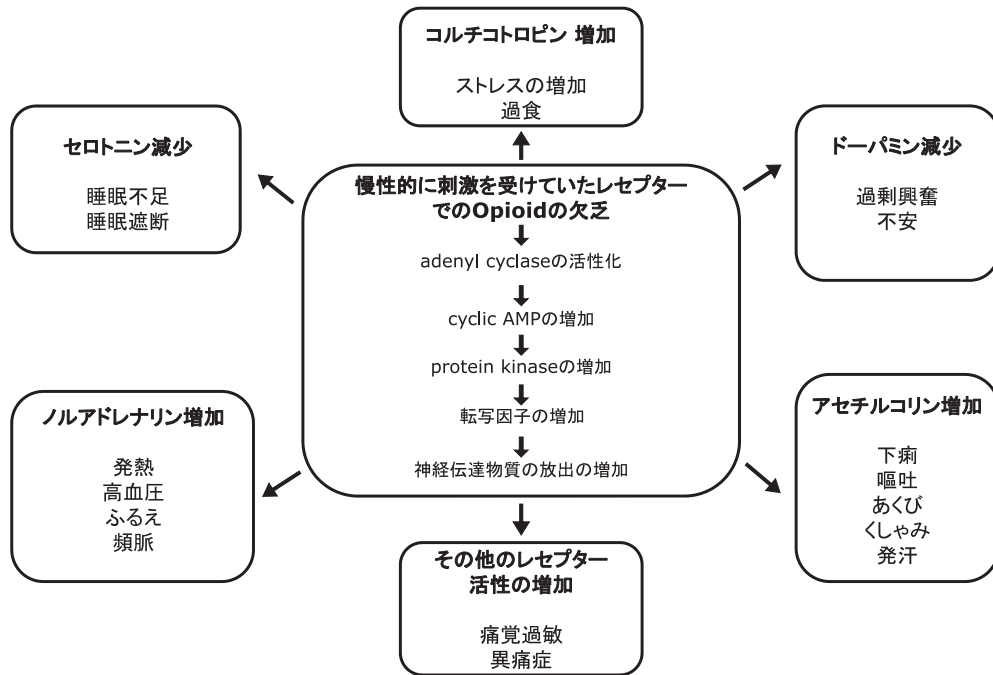


図1. 新生児薬物離脱症候群のメカニズムのシェーマ（文献9より）

種類、薬の半減期、栄養状態、胎盤通過性や代謝などの影響を受け、また新生児側でも在胎期間、薬の曝露時期、曝露期間、曝露量、発育状況、遺伝子なども関係している。その症状は、中枢神経系、消化器系、自律神経系の多岐におよぶ。中枢神経症状として痙攣は6%程度<sup>6)</sup>、脳波異常も30%程度に見られたという報告<sup>7,8)</sup>も見られる。

図1に新生児薬物離脱症候群のメカニズムのシェーマ<sup>9)</sup>を示すが、その病態生理は非常に複雑であり完全には解明されていない。慢性的に薬物に曝露されている状況がcAMPをアップレギュレートし、複雑なメカニズムによりさまざまな神経伝達物質が産生、放出され症状を来す。新生児薬物離脱症候群の症状は、非特異的な症状も多く、その他の中枢神経障害、感染症、低血糖症や低カルシウム血症などでも見られることがあるので鑑別診断のための検査が必要である場合もある。

遺伝子との関係では、オピオイドレセプターである $\mu$ レセプターとカテコラミンの代謝に関わるCOMT (catechol-O-methyltransferase) の変異は、薬物治療を要するあるいは治療のための入院期間が長くなるような児と関係していた<sup>10)</sup>との報告や、 $\mu$ レセプターの遺伝子多型と成人のオピオイド依存性との関係<sup>11)</sup>や、また、 $\mu$ レセプターのプロモータのエピジェネティックな修飾が新生児薬物離脱症候群の重症度と関係している<sup>12)</sup>などの報告が見られる。

新生児薬物離脱症候群の症状や重症度、治療の介入・中止のタイミングなど、その管理においては多くのスコアリングシステムが用いられている。海外ではFinneganスコア<sup>13)</sup>、Lipsitzスコア<sup>14)</sup>が使用されており、我が国ではそれらをもとにした磯部らのスコア<sup>15)</sup>が用いられている。それぞれの項

目の点数が高いほうが重症であるとされ、合計点をスコア化し経時的に評価することとなっている。たとえば、Finneganのスコアでは、34の項目があり、生後初日は1時間毎に、2日目は2時間毎に、それ以後は4時間毎に点数をつける。7点以下は経過観察し、8点以上になれば薬物療法をするなどである。前述した磯部らの平成6年度のスコアリングシステムを用いた前方視的調査<sup>5)</sup>では、早産児、神経疾患あるいは感染症合併例やアンフェタミン常用者を除いた61例にてその症状の頻度が、抗てんかん薬と精神神経用薬服用の場合にわけて報告されている（表2）。症状としては中枢神経系の症状が多いが、多呼吸や哺乳不良も高い頻度で見られている。また、症状の発現については、在胎期間が35週未満の早産児ほど、新生児薬物離脱症候群としての症状は発症しにくいとの報告がある<sup>16,17)</sup>。その原因として、中枢神経の発達が未熟、子宮内での薬物の曝露期間が短い、あるいは薬の蓄積する脂肪組織が少ないなどが推測されている。

新生児薬物離脱症候群の治療の目的は、児が適切に環境に適応することにおかれる。適切な体重増加、適切な睡眠覚醒状態、そして適切な活動性の確認が必要である。治療としては、まずは保存的に優しいケアを行う。おくるみの使用や、児のペースでの授乳、部屋を暗くすることや音を立てないなどの刺激を抑える、母子同室でのカンガルーケア、可能であれば母乳栄養など医療スタッフがチームを組んで母子を支援することがまずおこなわれるべきである。

サポータティブな治療がうまくいかない場合や依然として症状が強い場合、そして痙攣などの重篤な症状があらわれた場合などに薬物による治療が考慮される。治療薬としては欧

表2. 新生児薬物離脱症候群症状と所見（文献5より）

		抗てんかん薬内服 40 例 症例数 (%)	精神神経用薬 21 例 症例数 (%)
A. 中枢神経系	筋緊張増加	10 (25)	3 (14.3)
	筋緊張低下	5 (12.5)	4 (19.0)
	不安興奮状態	11 (27.5)	6 (28.6)
	安静時の振戦	13 (32.5)	4 (19.0)
	興奮時の振戦	19 (47.5)	8 (38.1)
	易刺激性	23 (57.5)	7 (33.3)
	けいれん	2 (5)	1 (4.8)
	無呼吸発作	6 (15)	3 (14.3)
	多呼吸	13 (32.5)	5 (23.8)
B. 消化器系	下痢	0 (0)	1 (4.8)
	嘔吐	6 (15)	4 (19.0)
	哺乳不良	8 (20)	9 (42.9)
C. 自律神経系	多汗	3 (7.5)	3 (14.3)
	発熱	3 (7.5)	4 (19.0)
D. その他		2 (5)	1 (4.8)

米では第一選択としてモルヒネが使われることが多いようであるが、わが国では、主にジアゼパムとフェノバルビタールが使用されている。ジアゼパムは8時間毎に1～2mg/回、フェノバルビタールは16mg/kgを負荷し維持量として2～8mg/kg/dayが使用される事が多い。

新生児薬物離脱症候群の児の長期予後については、まだまだ不明な部分も多い。子宮内でオピオイドに曝露されていた児では、生後18ヵ月および3歳時の発達予後が不良である<sup>18)</sup>という報告の一方で、選択的セロトニン再吸収阻害剤による新生児薬物離脱症候群の児では、2歳から6歳時の予後において認知能力や発達スコアへの影響はなかった<sup>19)</sup>や、妊娠中の選択的セロトニン再吸収阻害剤の服薬と児の自閉症スペクトラムとの関係は見いだせなかった<sup>20)</sup>などの報告が見られている。アメリカ小児科学会の薬物乱用に関する委員会報告<sup>21)</sup>では、現在のところオピオイドに関して長期予後は発育には影響がなく、行動には影響あり、認知に関しては一致した見解はないとされている。

我々の施設でも、精神疾患を合併し、そのコントロールのために抗精神病薬を内服している母体が増加してきている。その中で経験した新生児薬物離脱症候群の1例を報告する。

#### 【症例提示】

母は32歳で2経妊2経産。自然流産1回。精神状態のコントロール不良のため人工流産が1度ある。既往歴として妊娠糖尿病、肥満、26歳からの全般性不安障害あり。喫煙歴あり。当院は妊娠7週相当で初診となっている。

母体は妊娠前からパロキセチン塩酸塩、プロマゼパムを内服しており、当院初診時にはパロキセチン塩酸塩が増量、妊娠25週にはエチゾラムが頓用で追加された。妊娠35週5日には、精神状態の悪化が見られ、バルプロ酸が追加、妊娠36週1日に精神状態コントロールのため入院した。妊

娠36週3日には自傷行為がみられ選択的セロトニン再取込阻害薬であるセルトラリン、リスパリドンが追加された。妊娠36週6日には精神状態不安定となり、妊娠37週2日に予定帝王切開にて分娩にいたった。

児は、出生体重3,564g(+2.3SD)、頭囲35.2cm(+1.4SD)、身長48.8cm(+0.4SD)、Apgar scoreは1分8点/5分9点であった。出生直後から啼泣あり自発呼吸も速やかに確立したが、生後12分、呻吟はないものの陥没呼吸がみられSpO<sub>2</sub>の低下もみられたため酸素投与が開始された。生後55分には鼻翼呼吸および浅表性の呼吸が出現し、マスクによる陽圧呼吸補助が開始された。生後80分には血液ガスにてpCO<sub>2</sub>の上昇がみられたため気管挿管による人工呼吸管理が開始された。母体は全般性不安障害にて多数の薬を内服していたため、出生後は磯部らの薬物離脱症候群チェックリストを用い、注意深く経過観察をおこなった。図2に磯部らのチェックリストによるスコアの経過と、投薬、栄養の経過を示す。生後24時間以内にスコアは12点に達した。痙攣も見られたため、フェノバルビタールの投与を開始した。日齢3より胃管よりレギュラーミルクの授乳を開始、日齢11には自律哺乳となり日齢16には全量経口で摂取可能となった。日齢がたつにつれスコアは低下し、日齢7にはフェノバルビタールは減量でき、日齢12にはしっかりと覚醒し、日齢21には中止することができた。同様に表3には、磯部らのチェックリストの症状と日齢の経過を示した。入院時のスコアは傾眠、筋緊張低下の2点であったが、日齢1には傾眠、筋緊張低下、安静時の振戦、易刺激性、そして急に出現し消失する数分間の頻脈、多呼吸、上肢を手漕ぎ様に回転するけいれん様の動きが見られ、スコアは12点となり、フェノバルビタールを16mg/kg負荷投与後5mg/kg/dayで維持投与し、けいれん、易刺激性は消失した。その後も傾眠傾向、易刺激性、筋緊張低下、安静時振戦がみられていたが(スコア4点～7点)、日齢8頃に

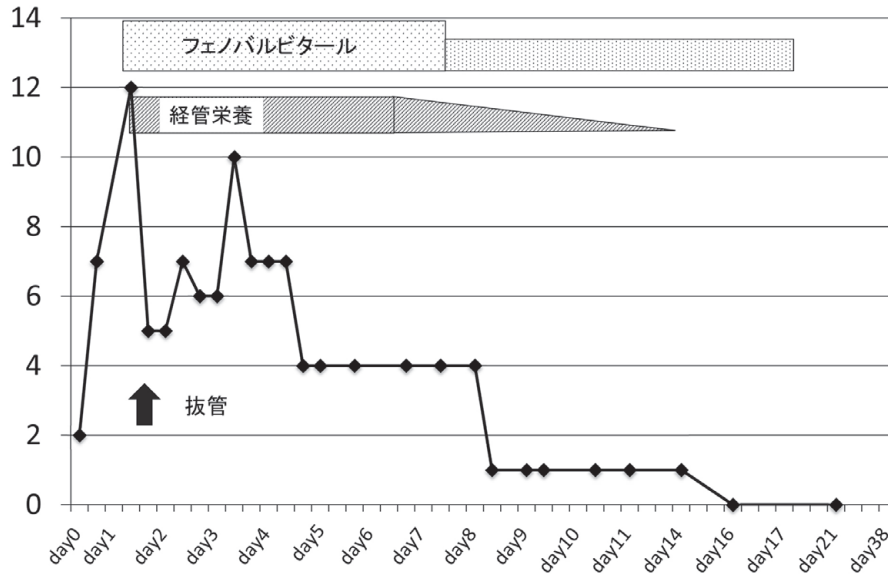


図 2. 自験例の磯部らのチェックリストによるスコアと、投薬、栄養の経過

表 3. 自験例の磯部らのチェックリストの症状とスコアおよび日齢の経過

症状\日齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
傾眠	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
筋緊張低下	1	1	1	1						
筋緊張亢進				1	1					
不安興奮状態		3		3						
安静時の振戦		3	3	3	3	3	3			
興奮時の振戦										
易刺激性			2	2	2	2	2			
痙攣		5								
無呼吸発作										
下痢										
嘔吐										
哺乳力不足					2	2	2	2	2	2
多呼吸										
多汗										
発熱										
頻回の欠伸										
表皮剥離										
徐脈					1	1				
	2	2	7	12	5	5	7	6	6	10
					7	3	4	4	4	4
									1	1
										1
										1

は傾眠傾向のみ(1点)となり、日齢12には覚醒がみられた。以後は中枢神経症状もみられず順調に体重も増加し、母の実家あるいは自宅への外泊をおこない、家族および地域関係機関による支援体制を確認し日齢39に退院となった。児は退院後10ヵ月時点で発達発育は良好である。

まとめ

一般的な新生児離脱症候群の病因、マネジメント、短期・長期予後、ならびに我々が経験した症例について報告した。我が国では外国に比べ麻薬常用者の頻度が低く、むしろ抗てんかん薬や精神神経疾患のための薬を服用している妊婦からの出生児の新生児薬物離脱症候群が問題とな



る。早期発見には、妊婦の常用薬物を的確に把握しておくこと、および発症の可能性のある児、発症した児においては、チェックリストスコアを用いて経時的にフォローし、長期的な発達発育についてもフォローアップし、情報共有していくことが必要である。

## 文献

- 1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群 平成22年3月 厚生労働省
- 2) Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, Krans EE, McAllister JM, Davis MM. Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States 2000–2009. *JAMA* 2012;307:1934–1940.
- 3) Napolitano A, Theophilopoulos D, Seng SK, Calhoun DA. Pharmacologic management of neonatal abstinence syndrome in a community hospital. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:193–201.
- 4) Levinson–Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:173–176.
- 5) 磯部健一, 石井真美, 日下隆. 薬物内服中の母親から出生した新生児の管理の現状 厚生省心身障害研究「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」平成6年研究報告書 1995;60.
- 6) Herzlinger RA, Kandall SR, Vaughan HG Jr. Neonatal seizures associated with narcotic withdrawal. *J Pediatr*. 1977;91:638–641.
- 7) van Baar AL, Fleury P, Soepatmi S, Ultee CA, Wesselman PJ. Neonatal behavior after drug dependent pregnancy. *Arch Dis Child* 1989;64:235–240.
- 8) Pinto F, Torrioli MG, Casella G, Tempesta E, Fundarò C. Sleep in babies born to chronically heroin addicted mothers. A follow up study. *Drug Alcohol Depend* 1988;21:43–47.
- 9) Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 2014;134:e547–e561.
- 10) Wachman EM, Hayes MJ, Brown MS, et al. Association of OPRM1 and COMT single-nucleotide polymorphisms with hospital length of stay and treatment of neonatal abstinence syndrome. *JAMA* 2013;309:1821–1827.
- 11) Mague SD, Blendy JA. OPRM1 SNP (A118G): involvement in disease development, treatment response, and animal models. *Drug Alcohol Depend* 2010;108:172–182.
- 12) Wachman EM, Hayes MJ, Lester BM, Terrin N, Brown MS, Nielsen DA, Nielsen DA, Davis JM. Epigenetic variation in the mu-opioid receptor gene in infants with neonatal abstinence syndrome. *J Pediatr* 2014;165:472–478.
- 13) Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975;2:141–158.
- 14) Lipsitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. A pragmatic evaluation of its efficacy. *Clin Pediatr* 1975;14:592–594.
- 15) 磯部健一, 河田興, 日下隆, 他. 新生児離脱症候群の管理と薬物代謝; 抗痙攣剤と向精神薬. 周産期学シンポジウム 1996;14:65–75.
- 16) Doberczak TM, Kandall SR, Wilets I. Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *J Pediatr* 1991;118(6):933–937.
- 17) Dysart K, Hsieh HC, Kaltenbach K, Greenspan JS. Sequela of preterm versus term infants born to mothers on a methadone maintenance program: differential course of neonatal abstinence syndrome. *J Perinat Med* 2007;35:344–346.
- 18) Hunt RW, Tzioumi D, Collins E, Jeffery HE. Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiate in utero. *Early Hum Dev* 2008;84:29–35.
- 19) Klinger G, Frankenthal D, Merlob P, et al. Long-term outcome following selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol* 2011;31:615–620.
- 20) Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med* 2013;369:2406–2415.
- 21) Behnke M, Smith VC. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. Committee on Substance Abuse; Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2013;131:e1009–1024.

# 小児薬物療法薬剤師セミナー

## 難治性ネフローゼ症候群とリツキシマブ療法

亀井 宏一

国立成育医療研究センター 腎臓リウマチ膠原病科

Refractory Nephrotic Syndrome and Rituximab

Koichi Kamei

Department of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

### 小児の特発性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法

小児のネフローゼ症候群は、10万人あたり約5人の発症率(年間約1000人)で、高度蛋白尿により低蛋白血症、浮腫、乏尿、体重増加などをきたす疾患である。ステロイド(プレドニゾロン)で80~90%が1ヶ月以内に寛解する(→感受性)が、そのうち約40%はステロイド減量・中止とともに再発を繰り返す頻回再発型ネフローゼ症候群(このうち85%がステロイド依存性)となり、成長障害、高血圧、肥満、骨粗しょう症、緑内障・白内障、糖尿病などのステロイドの副作用が問題となる。一方、ネフローゼ症候群全体の10~20%を占めるとされるステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は、免疫抑制薬に反応しない場合は慢性腎不全に進行する。

小児特発性ネフローゼ症候群ガイドライン2013によると、頻回再発型ネフローゼ症候群に対してはシクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンの3剤の免疫抑制薬が推奨されている。その中でも最も使用されることの多いシクロスポリンは、頻回再発型またはステロイド依存性ネフローゼ症候群に非常に有効であり、ほとんどの症例でステロイドを減量中止することが可能である。しかし、多くの症例で投与中止後再発することが問題となる。当院のデータだと、シクロスポリン投与患者27名のうち、投与中無再発だった11名中、中止後に再発がなかったのはわずか3名であった。一方、投与中に再発した患者は、中止後は全例再発していた。また、副作用として最も問題となるのが、腎毒性であるが、そのほか、多毛、歯肉腫脹、感染症、神経毒性(白質脳症)などが問題となることがある。一方、免疫抑制薬の中では最古の1970年頃よりネフローゼに対して使用されているシクロホスファミドは、投与終了後、しばらく寛解を維持できるのがメリットであるが、1年で50%、2年で80%が再発する。また、ステロイド依存性や低年齢児では効果が乏しいことが示唆されている。さらに、性腺毒性(無精子症)が問題となるため、総投与量を300mg/kg未満とする必要があり、生涯で1クールしか使えず、思春期以降では使いにくい。脱毛や白血球減少症なども問題となる。我が国で開発されたミゾリビンは、副作用が少なく比較的 safely 使用できるという利点があるが、効果も不十分であることが指摘されている。高用量の

有効性が報告されているが、エビデンスは十分でない。

こういった既存の免疫抑制薬が無効なステロイド依存性/頻回再発型ネフローゼ症候群患者の存在や、既存の免疫抑制薬が副作用のために継続できない患者が少なからず存在するため、再発予防のための新規薬剤の開発が必要とされていた。

### 1. ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

リツキシマブは、ヒト免疫グロブリンの定常部領域(IgG1κ)とマウス抗CD20抗体の可変部領域からなるキメラ型の抗CD20モノクローナル抗体である。以前より承認されていたCD20陽性のB細胞性リンパ腫/リンパ球増殖性疾患、Wegener肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に加えて、本年8月より難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型またはステロイド依存性)に対して新たに適応が取得された。世界で初めての難治性ネフローゼ症候群に対する試みは、ドイツからであった<sup>1)</sup>。難治性の特発性血小板減少性紫斑病(ITP)とネフローゼ症候群を合併した16歳男児で、ITPに対しリツキシマブを使用したところ、ネフローゼ症候群も寛解した。一方、我が国からは、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)で腎不全となり、腎移植後EBウイルスによるリンパ球増殖症(PTLD)とFSGS移植後再発を起こした12歳の男児が、PTLDに対しリツキシマブの投与を行ったところ、FSGS移植後再発も軽快した<sup>2)</sup>。これらのケースレポートをふまえて、我々は、ステロイド依存性ネフローゼ症候群小児患者に対するリツキシマブ単回投与のPilot研究を施行した。対象は20歳未満とし、既存の免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチルなど)投与下にもステロイド依存性ネフローゼ症候群の基準を満たした患者とした。リツキシマブ単回投与で、全例ステロイドからの離脱が可能となり、投与前後6ヶ月の再発回数は $2.8 \pm 1.2$ 回→ $1.1 \pm 1.1$ 回( $p=0.02$ )と有意に減少し、ステロイド離脱期間も $7.0 \pm 13.5$ 日→ $68.0 \pm 30.7$ 日( $p=0.0005$ )と有意に増加した。平均プレドニゾロン投与量も、投与直前に比べて投与後2-5ヶ月で有意に減少した。しかしながら、12名中9名で1年未満に再発を認め、その時期はB細胞

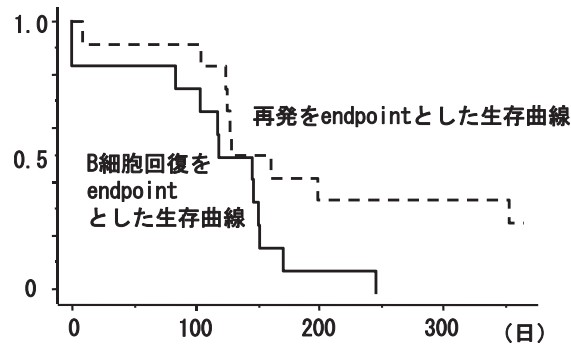


図1. リツキシマブ投与後の末梢血 B 細胞回復と再発

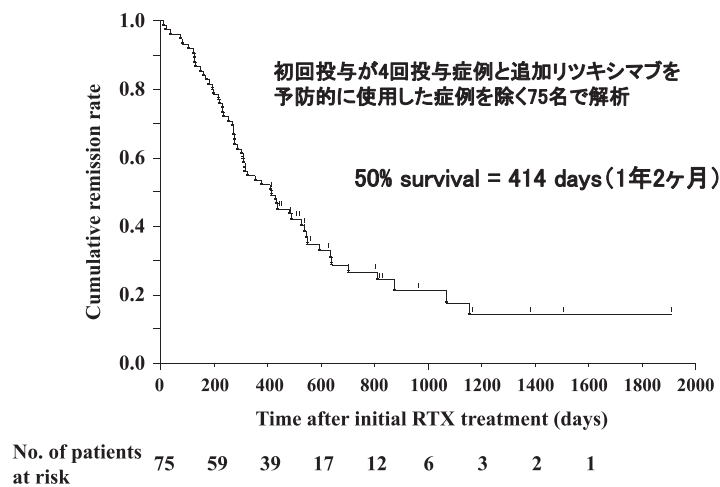


図2. 初回再発をエンドポイントとした生存曲線 (Kaplan-Meier)

の回復期と一致した (図1)。以上より、リツキシマブはステロイド依存性ネフローゼ症候群に有効でステロイドからの離脱を可能とするが、単回投与でその後免疫抑制薬を中止すると、その効果は B 細胞依存性で一過性であることが分かった<sup>3)</sup>。

リツキシマブの承認に向けて、我々は飯島一誠先生を代表研究者として医師主導治験 (小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験) を施行した。全国 9 施設の大学病院・小児病院による多施設共同研究で、既存の免疫抑制薬投与中の頻回再発型またはステロイド依存性患者を、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> 週 1 回 4 回投与の実薬群とプラセボ群に割り付けて比較したところ、治験薬投与後初回再発までの期間、および頻回再発型に至るまでの期間は、いずれも実薬群の方が有意に長いことが証明された<sup>4)</sup>。この研究により、難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法はついに承認され、保険診療が可能となった。

一方、リツキシマブ療法の問題点である効果が一時的であることについて、リツキシマブ単回投与後のミコフェノール酸モフェチル維持療法の試みも報告されている。リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> (最大 500mg) 投与後に免疫抑制薬を漸減中止したステロイド依存症 7 名 (A 群) とリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> (最大 500mg) 投与後にミコフェノール酸モフェチル (平

均 27 mg/kg) を継続投与したステロイド依存症 9 名 (B 群) を比較したところ、A 群は 7 名中 6 名が 1 年以内に再発したのに対し、B 群は 9 名中 3 名であり、有意差を認めた。リツキシマブ単回投与後のミコフェノール酸モフェチルによる維持療法は、有意に無再発期間を延長し、再発回数、ステロイド使用量を減らしえた<sup>5)</sup>。さらに、リツキシマブ療法を施行した免疫抑制療法下ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) 患者の長期予後について、当院で 2007 年 2 月～2012 年 12 月にリツキシマブ投与を施行して 1 年以上観察し得たステロイド依存症 81 名 (男児 57 名、女児 24 名、投与時年齢中央値 12.3 歳、ステロイド抵抗性の既往 40 名、観察期間中央値 37 ヶ月) の調査によると、76 名 (94%) がステロイド離脱 (残り 5 名も PSL 5mg/日未満) で、再発回数は平均 4.7 回/年→1.0 回/年とその有効性が多数例で確認できた。B 細胞枯渇期間は中央値 162.5 日 (39-311 日) であったが、その後 58 名 (72%) の患者が中央値 414 日で再発し (図2)、リツキシマブ追加投与を 52 名 (64%) で要した。最終観察時、免疫抑制薬を離脱できたのは 8 名 (10%) のみであった。リツキシマブ後免疫抑制薬内服しなかった患者、ステロイド抵抗性の既往のある患者は、リツキシマブ投与後早期に再発することが示された (図3、図4、表1)。

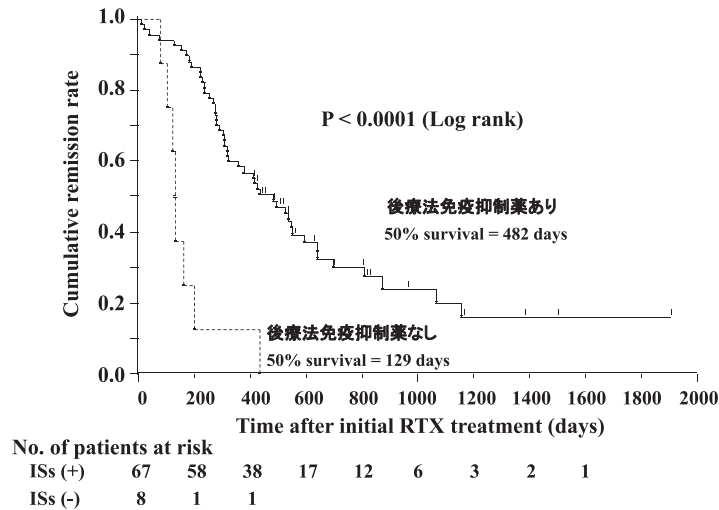


図3. 初回再発をエンドポイントとした生存曲線 (Kaplan-Meier)

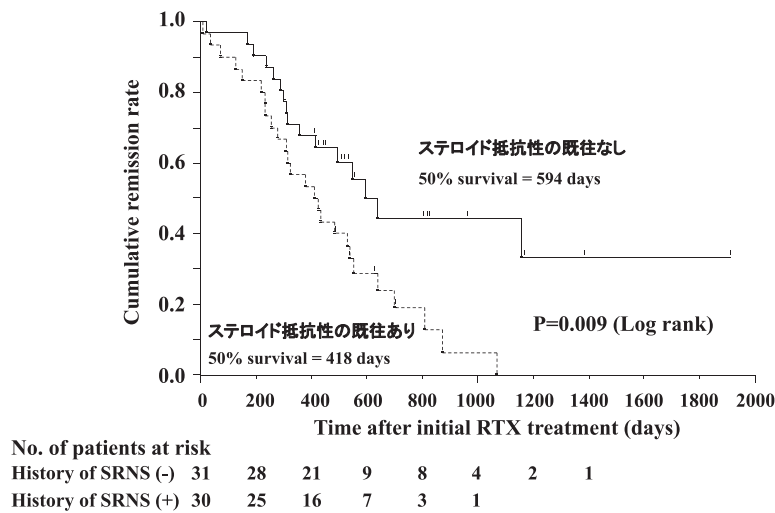


図4. 初回再発をエンドポイントとした生存曲線 (Kaplan-Meier)

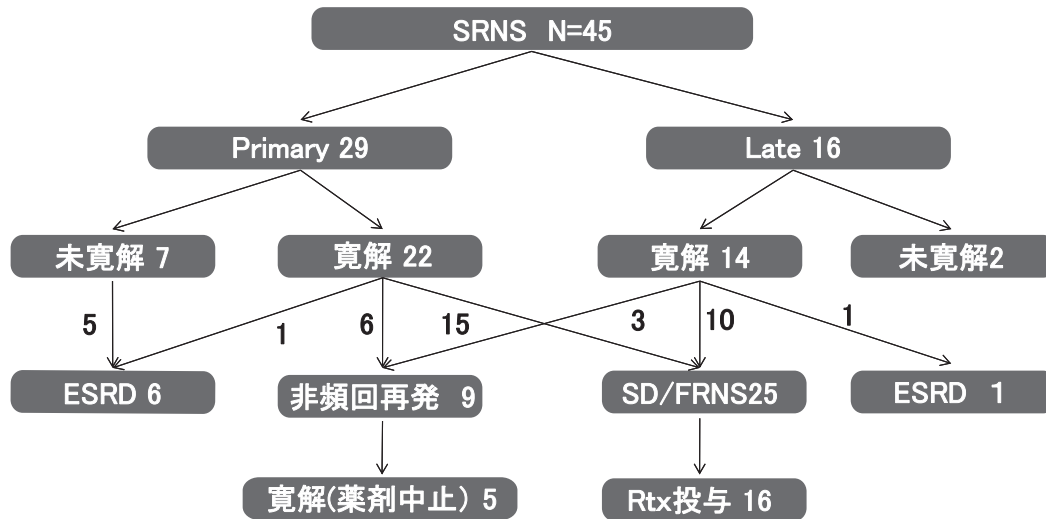
表1. リツキシマブ単回投与後初回再発に寄与する因子 (Cox 比例 Hazard 解析)

初回にリツキシマブ4回投与患者, 2度目のリツキシマブを予防投与した患者, 初回リツキシマブ後免疫抑制薬を中止した患者を除いた67名で解析。ステロイド抵抗性の既往はリツキシマブ療法後のリスクファクターであることが示された。

	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Gender (boy)	1.63	0.84 - 3.48	0.15	1.36	0.48 - 4.52	0.58
Age at onset (< 5 years)	1.79	1.00 - 3.25	0.05	2.77	0.92 - 8.68	0.07
Age at the initial RTX treatment (< 12.3 years)	1.74	0.98 - 3.15	0.06	1.00	0.34 - 2.53	1.00
Renal biopsy (FSGS compared with MGA)	0.75	0.22 - 1.86	0.57	0.36	0.07 - 1.36	0.14
History of steroid resistance	2.30	1.23 - 4.47	0.01	2.89	1.05 - 8.48	0.04
Duration of disease ( $\geq 4.3$ years)	0.95	0.53 - 1.69	0.86	1.23	0.26 - 5.29	0.79
Total number of relapses before the initial RTX treatment ( $\geq 13$ )	0.70	0.39 - 1.24	0.22	0.44	0.10 - 1.80	0.25
Number of relapses in a year before the initial RTX treatment ( $\geq 4$ )	1.07	0.59 - 2.01	0.83	1.97	0.82 - 4.94	0.13
Duration of B cell depletion (< 171 days)	1.31	0.66 - 2.64	0.44	0.91	0.34 - 2.53	0.86

Each value was categorized by dividing using median values.  
 HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval; MGA, minor glomerular abnormalities;  
 FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; RTX, rituximab





SRNS:ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、SDNS:ステロイド依存性ネフローゼ症候群  
FRNS:頻回再発ネフローゼ症候群、ESRD:末期腎不全、RTx:リツキシマブ

図5. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の長期予後 (当センター)

表2. シクロスポリン・ステロイドパルス療法に抵抗性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群でリツキシマブ療法を施行した10名の患者背景

Patient	Age (yr)	Sex	Renal biopsy	Diagnosis of SRNS	History of remission	Duration of proteinuria (mo)	Data at RTX treatment		
							Serum albumin (g/dl)	eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Urinary protein creatinine ratio (g/gCr)
1	11	F	FSGS	At onset	N	11	2.1	72.0	8.7
2	14	M	FSGS	Late	Y	11	1.6*	166.6	20.6*
3	2	M	FSGS	At onset	N	4	1.9*	126.9	284.1*
4	12	F	MGA	At onset	N	23	2.7	173.0	2.6
5	5	M	FSGS	At onset	Y	12	2.0	62.8	5.1
6	2	F	FSGS	At onset	N	3	2.0*	136.0	140.5*
7	7	F	FSGS	Late	Y	6	1.4	155.8	29.3
8	14	M	FSGS	At onset	N	63	2.9	45.0	7.7
9	10	F	MGA	At onset	Y	41	2.4	112.4	3.4
10	2	F	DMP	At onset	N	10	1.9	170.9	4.3

DMP : Diffuse Mesangial Proliferation

\*, Under daily intravenous albumin infusion.

## 2. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は、近年の治療技術の向上により末期腎不全に陥る症例は少なくなったが、完全寛解後ステロイド依存性または頻回再発型に移行していることが多い(図5)。我々は、ステロイド・シクロスポリン・ステロイドパルス・血漿交換などの治療に抵抗性のCollapsing FSGSの2歳男児例に対し、リツキシマブ後ステロイドパルス療法を行うことで完全寛解させることに成功した<sup>6)</sup>。その後、我々は、シクロスポリン+ステロイドパルス療法というステロイ

ド抵抗性ネフローゼ症候群の標準治療に対し抵抗性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対し、リツキシマブ投与後定期的なステロイドパルス+シクロスポリン±代謝拮抗薬による多剤併用療法により、10名中7名が完全寛解、1名が不完全寛解という良好な成績が得られたことを報告した(表2, 表3)<sup>7)</sup>。その後、当センターではデータを蓄積し、現在まで23名の患者へ治療を行い、13名(57%)が完全寛解、5名(22%)が不完全寛解、5名(22%)が無効という成績を残している。

表 3. シクロスポリン・ステロイドパルス療法に抵抗性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群でリツキシマブ療法を施行した 10 名の治療成績

Patient	No of doses of RTX <sup>a)</sup>	No of courses of MPT <sup>b)</sup> until CR	Treatment except for MPT after RTX	Outcome	Time until CR (d)	B cell recovery after RTX treatment (d)
1	2	1	PSL, CsA	CR	379	288
2	4	(4) <sup>c)</sup>	PSL, CsA, MZR	NR	-	unknown
3	4	2	PSL, CsA	CR	150	69
4	1	1	PSL, CsA, MMF	CR	41	unknown
5	2	(26) <sup>d)</sup>	PSL, CsA, MMF	PR	-	175
6	1	6	PSL, CsA, MMF	CR	156	156
7	1	1	PSL, MMF	CR	55	118
8	1	(1) <sup>c)</sup>	PSL, CsA, MZR	NR	-	unknown
9	1	5	PSL, Tac, MMF	CR	91	231
10	1	3	PSL, CsA, MMF	CR	75	115

a), Single dose means 375 mg/m<sup>2</sup>.

b), One course of MPT means 30 mg/kg/d of intravenous methylprednisolone for consecutive 3 days.

c), Patient 3 and 11 discontinued MPT as they progressed to ESRF.

d), Patient 7 is still continuing MPT now.

PSL : プレドニゾロン  
CsA : シクロスポリン  
MZR : ミゾリピン  
MMF : ミコフェノール酸モフェテル

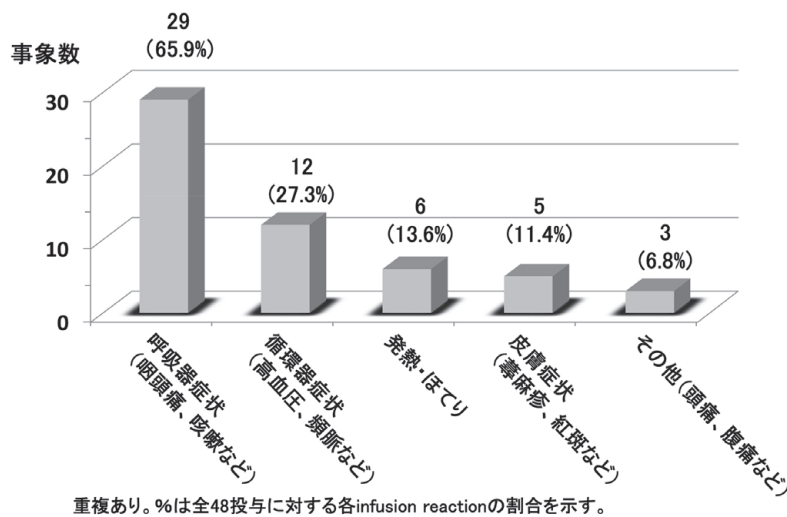


図 6. Infusion reaction 内訳 (48 投与中)

### 3. リツキシマブの副作用

リツキシマブで最も頻度の高い副作用は、infusion reaction (モノクローナル抗体輸注後、24 時間以内に発現する治療関連非血液毒性の総称) である。機序は、CD20 陽性細胞が細胞障害を来す際に産生・放出された TNF- $\alpha$  や IL-6 などのサイトカインが、一過性の炎症やアレルギー反応を起こすことによるものと推察されている。当センターで、2006 年 2 月から 2010 年 6 月までの 92 投与の解析によると、実に 48 投与 (52%) で infusion reaction が発症していたが、全例 grade 2 以下の軽症であった。頻度は呼吸器症状が非常に多く (図 6) <sup>8)</sup>、発症時期は 2.0  $\pm$  2.7 時間で、87% が 3 時間未満に発症していた。

一方、晩期で問題となる合併症は無顆粒球症である。当

センターで 2006 年 2 月から 2013 年 4 月までの 111 名 202 回のリツキシマブ療法 (投与回数は 224 回) のうち、11 名 (202 治療回数のうち 5.2%) に無顆粒球症 (好中球 < 500/mm<sup>3</sup>) を発症していた。無顆粒球症発症はリツキシマブ投与後 54-195 日 (中央値 66 日) で、11 名中 10 名に感染症を合併していた。無顆粒球症発症症例は、非発症症例に比べて有意に低年齢であった (中央値 6.4 歳 vs 12.5 歳, p=0.0009) <sup>9)</sup>。死亡例はいなかったが、リツキシマブ投与後は、感染症および好中球の推移に注意する必要がある。さらに、ニューモシスチス肺炎 <sup>10)</sup>、間質性肺炎、多巣性白質脳症など致命的な合併症の報告もあり、承認後も専門医の管理のもと注意して使用する必要のある薬剤であると言える。

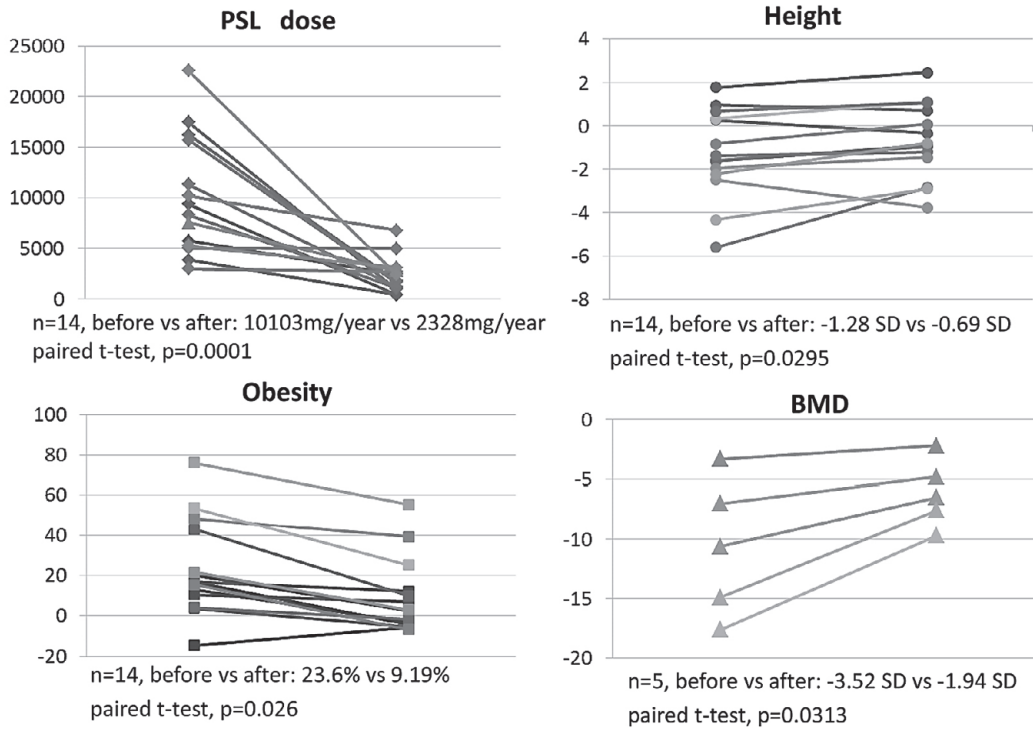


図7. リツキシマブの身長・体重・骨密度への効果

表4. 各免疫抑制薬の特性

	作用点	
	T cell	B cell
シクロスポリン	+++	-
シクロフォスファミド	+	++
ミゾリピン	+	++
MMF	+	++
リツキシマブ	-	+++

#### 4. 難治性ネフローゼ症候群の治療戦略

リツキシマブにより、難治性ネフローゼ症候群患者での再発予防、ステロイド離脱が可能となることで、身長、肥満度、骨量(BMD)などに好影響をもたらすことも報告されている(図7)<sup>11)</sup>。免疫抑制薬の種類が増え、難治性ネフローゼ症候群に対する戦略の幅が広がったといえる(表4)。免疫抑制薬の選択については、疾患の病勢、年齢、腎組織所見(例:シクロ腎毒性)、過去の免疫抑制薬の使用既往、社会的な状況(例:受験など)などを総合的に考え、適材適所で決定していかなければいけない。また、病勢に応じて免疫抑制薬をstep up, step downすることを常に考えておく。再発予防そのものが最終目標ではない。大切なのは、ステロイドの永続的な副作用を蓄積させないことである。できるだけ長期入院、長期安静は避けることも重要である。常に幼児期

→学童期→思春期→成人という成長していく時期を考えながら、長期的な視野でネフローゼの子の診療にあたる必要があると筆者は考えている。

#### 参考文献

- 1) Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:794-797.
- 2) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1660-1663.
- 3) Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1321-1328.
- 4) Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1273-1281.
- 5) Ito S, Kamei K, Ogura M, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric

- patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1823-1828.
- 6) Kaito H, Kamei K, Kikuchi E, et al. Successful treatment of collapsing focal segmental glomerulosclerosis with a combination of rituximab, steroids and ciclosporin. *Pediatr Nephrol* 2010;25:957-959.
  - 7) Kamei K, Okada M, Sato M, et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1181-1187.
  - 8) Kamei K, Ito S, Iijima K. Severe respiratory adverse events associated with rituximab infusion. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1193.
  - 9) Kamei K, Takahashi M, Fuyama M, et al. Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:91-96.
  - 10) Sato M, Ito S, Ogura M, et al. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28:145-149.
  - 11) Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K. Impact of rituximab on height and weight in children with refractory steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1373-1379.



# アナフィラキシー症状出現時の対応

神谷 太郎

昭和大学医学部 小児科学講座

Management of Food-Induced Anaphylaxis

Taro Kamiya

Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

## はじめに

近年、食物アレルギーを認める小児は増加傾向にあり、2012年、東京の調布市の小学校で給食を摂取後、アナフィラキシーで死亡した児童の報道があるなど、世間でもひろく認識されるようになってきている。食物アレルギーの症状は、発疹といった軽度の症状からアナフィラキシーショックといった生命を脅かす症状まで多彩であり、迅速な対応が必要である場合がある。集団生活において児のQOLを保つためには、保護者のみでなく周囲の人間も正しい知識を習得する必要がある。

一方、生活の中でアクシデントを100%避けることは難しく、原因食物を摂取し、症状が出現した場合に正しく対応できるよう、その指導をおこなうことが医療従事者として重要である。そこで、まず食物アレルギーについて解説し、症状出現時の対応をいかに指導するか、特にアドレナリン自己注射薬(エピペン®)の使い方の指導について解説していきたい。

## 食物アレルギーとは

食物アレルギーの定義は、「原因食物を摂取した後に免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状(皮膚・粘膜・消化器・呼吸器・アナフィラキシー反応など)が惹起される現象」とされている<sup>1)</sup>。

## 食物アレルギーの疫学

我が国の食物アレルギーの有症率は、乳児期では5~10%との報告があり、学童期にかけ減少していく<sup>2,3)</sup>。アナフィラキシーの既往のある児童生徒は0.5%程度とされている<sup>4)</sup>。自然経過では、卵・小麦・牛乳の主要抗原に関しては、6歳までに80~90%が耐性を獲得していくといわれている<sup>5)</sup>。

## 食物アレルギーの症状

食物アレルギーの臨床型分類では、①即時型②新生児・乳児消化管アレルギー③乳児アトピー性皮膚炎④特殊型(食物依存性運動誘発アナフィラキシー、口腔アレルギー症候群)と分類されるが、本項では即時型を中心に解説していく<sup>1)</sup>。

《皮膚症状》<sup>1)</sup>

即時型反応の80%以上におこる症状であり、蕁麻疹・紅斑および眼球や口唇腫脹といった粘膜症状が認められる。

この皮膚症状は、かゆみなどをとめない外見上は重症にみえることも多いが、それだけでは生命を脅かすことはない。

《気道粘膜の症状》<sup>1)</sup>

時として重篤な経過をとることもあるので、注意深く観察する必要がある。初期の段階では違和感(いがいが感など)を訴える程度であるが、嘔声や犬吠様咳嗽など声帯周囲の腫脹を示す症状となる場合もあり、さらには気道閉塞へと変化する可能性もある症状であることを認識しなければならない。

《呼吸器症状》<sup>1)</sup>

単発の咳嗽ではじまり、次第に連続して認められ、さらには喘鳴をともなって呼吸苦をうったえるようになる。

《消化器症状》<sup>1)</sup>

腹痛、嘔吐を認めることが多く、下痢もみとめることがある。症状は軽度なものは嘔吐をしたあとに落ち着くこともあるが、激しい腹痛を伴う場合アドレナリンの投与が有効である。

《アナフィラキシー》<sup>6,7)</sup>

アナフィラキシーの定義では、「アレルゲン等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与え得る過敏反応」とし、アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合を、アナフィラキシーショックとする。

その診断基準として、1)皮膚症状(全身の発疹、掻痒または紅斑)、または粘膜症状(口唇・舌・口蓋垂の腫脹など)のいずれかが存在し、急速に(数分~数時間以内)発現する症状で、かつa)呼吸器症状(呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症)、b)循環器症状(血圧低下、意識障害)の少なくとも1つを伴う、2)一般的にアレルゲンとなりうるものへの曝露の後、急速に(数分~数時間以内)発現するa)皮膚症状(全身の発疹、掻痒または紅斑)、または粘膜症状(口唇・舌・口蓋垂の腫脹など)、b)呼吸器症状(呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症)、c)循環器症状(血圧低下、意識障害)、d)持続する消化器症状(腹部痙攣、嘔吐)の症状のうち2つ以上を伴う、3)当該患者におけるアレルゲンへの曝露後の急速な(数分~数時間以内)血圧低下を認めた場合アナフィラキシーショックと診断する。

アナフィラキシーの重症度評価(表1)では、グレード1ではアナフィラキシーと判断せず、グレード2以上の症状を複数認めたり、グレード3の症状を認める場合はアナフィラキシーとする。ここでは、グレード1の症状が複数あってもアナフィラキシーと診断はしないものの、経過によってグレー

表1. アナフィラキシーの重症度評価

グレード		1 (軽症)	2 (中等症)	3 (重症)
皮膚症状	赤み・じんま疹	部分的、散在性	全身性	—
	かゆみ	軽度	強い	—
顔の粘膜症状	眼、鼻、口など	まぶた、唇の腫れ、口の違和感、くしゃみ、鼻汁、鼻閉	顔全体の腫れ	—
消化器症状	腹痛	弱い (がまんできる)	明らかな	強い (がまんできない)
	嘔吐・下痢	嘔気、単回	複数回	繰り返す
呼吸器症状	咳	単発	連続、咳込み	犬の遠吠え様
	喘鳴、呼吸困難	—	弱い (聴診器で聴取)	明らかな喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ
喉の粘膜症状	喉の違和感	喉のかゆみ、違和感	飲み込みづらい	締め付けられる感覚 声嘎れ
全身症状	血圧低下	—	—	あり
	意識状態	やや元気がない	明らかに元気がない、横になる、寒気	意識低下、ぐったり、意識消失

日本アレルギー学会Anaphylaxis対策特別委員会. アナフィラキシーガイドライン. 2014. より引用

ド2, グレード3に急速に進行する場合がありますことを念頭に十分観察が必要である。

### 食物アレルギーの治療<sup>1)</sup>

現段階で食物アレルギーの確立された治療方法はなく、原因食物の摂取を制限するのみである。一部の専門施設で経口免疫療法が行われており、耐性獲得が得られる症例があるものの、経過中にアナフィラキシーを伴うこともあり、日常診療でおこなう治療ではない。

食物アレルギー児の日常生活の目標は、必要最小限の食物除去を行うことであり、食べることのできる食材をしっかりと判断することである。これは、血液検査等で陽性のため除去をおこなうのではなく、正しい診断のもとに食物制限を行う必要がある。一方で、摂取により重篤な症状をおこすことがあるものに関しては、十分な対応が必要となってくる。その診断は、十分な問診と免疫学的検査等でうたがう食材を判断し、最終的には食物経口負荷試験にておこなわなければならない。また、食物アレルギーの自然経過としては、寛解することも多く、時期を逸さず食物経口負荷試験を行い耐性獲得を判断する必要がある。この負荷試験を行ううえで、プロバビリテイクがある程度目安になり、特異的IgE値と負荷試験の陽性率を推測できる<sup>8,9)</sup>。

さらに、除去の必要な児に対しては、除去にともなう栄養指導も必要であり、代替食品を積極的に使用することや、交差抗原性を認める食材の除去といったことが必要である。

### アナフィラキシーへの対応<sup>7)</sup>

先にも述べた通り食物アレルギーの症状は、軽度の症状からアナフィラキシーへ急速に進行し、速やかな対応が必要となることがある。このため、日本アレルギー学会からアナフィラキシーへの対応を示した「アナフィラキシーガイドライン」が2014年11月に作成され、公開されている。

([http://www.jsaweb.jp/modules/journal/index.php?content\\_id=4](http://www.jsaweb.jp/modules/journal/index.php?content_id=4))

アナフィラキシーへの初期対応としては、まず横に寝かせ、下肢を挙上させるようにし、全身状態を確認するとともに、人を集める。また必要に応じて心肺蘇生を行う。

治療の第一選択薬は、アドレナリンであり、アナフィラキシーと診断した場合は、医療機関では速やかに0.1%アドレナリンを0.01mg/kgを筋肉注射する。アドレナリンは、投与後速やかに効果を現すが、その効果は15分程度で消失するため繰り返し投与が必要な症例もある。

このアドレナリンは医療機関でなければ投与はできないものの、我が国では、アドレナリン自己注射薬(エピペン<sup>®</sup>)が、2003年に蜂毒に対するアレルギー反応に承認され、2005年に薬剤・食物に起因するアナフィラキシーに拡大され使用できるようになっている。さらには、それまで本人および保護者しか投与できなかったものを、2008年に学校・幼稚園での緊急時における職員による投与、2009年に救命救急士による投与、2011年に保育所における職員による投与が可能になった。

このほか症状出現時の薬剤として、経口の抗ヒスタミン薬・β刺激薬が処方されることが多い。その効果発現までには

表 2. 一般向けエピペン<sup>®</sup>の適応

エピペン<sup>®</sup>が処方されている患者でアナフィラキシーショックを疑う場合、下記の症状が一つでもあれば使用すべきである。

消化器の症状	・繰り返す吐き続ける	・持続する強い（がまんできない）おなかの痛み
呼吸器の症状	・のどや胸が締め付けられる ・持続する強い咳込み	・声がかすれる ・ゼーゼーする呼吸 ・犬が吠えるような咳 ・息がしにくい
全身の症状	・唇や爪が青白い ・意識がもうろうとしている	・脈を触れにくい・不規則 ・ぐったりしている ・尿や便を漏らす

日本小児アレルギー学会 (<http://www.jspaci.jp>)

時間を要し、抗ヒスタミン薬は、皮膚の症状の緩和に有効であるものの、ほかの症状を和らげることは難しい。また、β刺激薬も喘鳴等の症状には効果があるものの、その他の症状には効果はない。(吸入薬は吸入後ただちに効果が出現)ステロイド剤にいたっては、効果発現までに数時間を要し、2相性の反応を抑える可能性はあるものの十分なエビデンスはない。何れにしても、これらの薬剤は数分で進行するアナフィラキシーに対応はできない。

### アドレナリン自己注射薬（エピペン<sup>®</sup>）の使い方

患者へアドレナリン自己注射薬（エピペン<sup>®</sup>）を処方するうえで、薬剤の効果、適切な投与のタイミングや方法を理解してもらう必要がある。

エピペンの投与のタイミングは、重症度評価では、グレード3では確実に投与しなければならないが、グレード2でも進行により生命に危険が起こる可能性がある場合には投与したほうがよい。また、日本小児アレルギー学会より一般向けの適応がしめされており、消化器症状（繰り返す吐き続ける、持続する強い腹痛）、呼吸器症状（のどや胸が締め付けられる、声がかすれる、犬が吠えるような咳、持続する強い咳き込み、ゼーゼーする呼吸、息がしにくい）、全身症状（唇や爪が青白い、脈を触れにくい・不規則、意識が朦朧、ぐったり、便や尿をもらす）を認める場合には速やかにエピペン<sup>®</sup>を投与するようとしている。(表2)

先にも述べたとおり、アナフィラキシーは急速に進行するので、それまでの経験から、「誘発症状は軽く終わるだろう」、「今の症状が軽いのですぐ落ち着くだろう」、「内服がきくだろう」と経過を見てしまい、投与の判断が遅れると生命の危険を伴う可能性があるため、いままでの症状のいかんにかかわらず、投与することを指導することが大切である。実際には、投与による有効性は80%以上であり、添付文書上では、肺水腫、呼吸困難、不整脈などが重大な副作用として記載されているが、軽微な副作用のみとめるのみと報告されており、投与せずに生命の危機に陥るほうがデメリットが大きいと考える<sup>10)</sup>。

《エピペン<sup>®</sup>のうちかた》(図1)

①エピペン<sup>®</sup>をケースから取り出す

②トレーナーでないことを確認する

トレーナーをケースに入れてあった症例もあった

③利き手にしっかり握る(グーで)



①エピペン<sup>®</sup>をケースから取り出す



②トレーナーでないことを確認



③利き手にしっかりにぎる



④反対の手でストッパーをはずす



⑤患者をしっかり固定する



図 1. アドレナリン自己注射（エピペン<sup>®</sup>）の使い方

つつい反対の手でもち、利き手でストッパーを外してしまいが、持ちかえる動作が増えるので、その時に反対に所持し自分にうってしまうこともありえる

④反対の手でストッパーをはずす

⑤患者をしっかり固定する

児が暴れてしまった結果、投与できなかつたり、針による裂傷をおこしてしまうこともある。また、ぐったりしているからといって動かないわけではないのでこの固定は重要である

⑥打つ前に声をかける

⑦エピペン<sup>®</sup>を注射する

投与部位は、大腿の前外側に垂直になるようにふりおろさず押し当てる

⑧数秒間維持し、垂直に抜く





図 2. 食物アレルギーに関する資料やウェブサイト

- ⑨ ニードルカバー（オレンジのキャップ）がでているか確認する
- ⑩ 投与部位を揉む  
 なでる程度になっていることもあり、しっかり揉むように指導する  
 この一連の過程を、トレーナーを用いて反復練習を行うことが大切であることをしっかり説明することが重要である。

### 指導のために

成人では、患者を対象に説明をしていくが、小児では保護者に説明を行ったうえで、児の年齢に応じて教育していく必要がある。幼児では、投与する保護者を対象に指導を行わなければならないが、生活の場である保育園や幼稚園の職員・教員にも必要であれば指導をおこなう。この場合でも、児に対しても「エピペン®」がどのようなものであるかは説明する。小学校高学年になると児本人が使用できるように指導が必要になってくる。

しかしながら、医師であっても投与のタイミングを必ずしも理解しておらず、アナフィラキシーショックにおいても4人に1人が投与すべきタイミングと認識していないという報告もあり指導をする側も正しく理解しなければならない<sup>11)</sup>。

薬剤師においても、「小児薬物療法認定薬剤師制度」が創設されており、小児領域の薬剤師の育成を目指すなかで、正しい指導の実践を目標としている。また、日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 (jspiaad.kenkyuukai.jp) では、「小児アレルギーエデュケーター」制度を創設し、2013年には薬剤師も取得することが可能となっており、小児アレルギー領域といった細分化された領域の患者教育を行うための薬剤師の育成も行われている。

われわれの施設では、アレルギーを専門としている医師により月1回アドレナリン自己注射薬（エピペン®）を処方された家族を対象に、2時間ほどのレクチャーを行っている。レクチャーでは、食物アレルギーの理解、症状の把握、薬剤の効果・副作用、薬剤の投与のタイミングといった内容で

行っている。  
 いずれにしても、一度の説明で理解できるものではないので、家でトレーナーを用いて繰り返し練習をおこなってもらい、外来や薬局に来た時などに投与のタイミングの確認や実際にトレーナーを用いて実演してもらうことも大切である。

このほか、アドレナリン自己注射薬（エピペン®）に関して使用のタイミングや投与方法などを解説したHP (<http://www.epipen.jp>) や、(独)環境再生保全機構 (<http://www.erca.go.jp>) から食物アレルギーに関して解説してある「ぜん息よぼうのためのよくわかる食物アレルギー対応ガイドブック2014」<sup>12)</sup>、「ぜんそく予防のために食物アレルギーを正しく知ろう」 ([http://www.erca.go.jp/yobou/pamphlet/form/00/archives\\_24514.html](http://www.erca.go.jp/yobou/pamphlet/form/00/archives_24514.html))

といった資料もあるので患者へ紹介ができる。(図2)

### 最後に

食物アレルギーでは、アナフィラキシーといった生命を脅かす症状がみとめられることがあり、日常生活においてアナフィラキシーへの唯一の治療薬はアドレナリン自己注射薬（エピペン®）である。医療従事者は、そのことを十分に理解しなければならず、患児および保護者さらには関わる全ての人々に正しく指導しなければならない。何れにしても、“投与する機会がない”といった予防が大切であり、その環境をととのえるのは言うまでもない。

### 文献

- 1) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会作成. 食物アレルギー診療ガイドライン 2012. 協和企画, 東京, 2012.
- 2) 海老澤元宏, 杉崎千鶴子, 池田有希子, 田知本寛. 食物アレルギーの最前線 乳児期食物アレルギーの有病率に関する疫学調査. アレルギー 2004;53:844.
- 3) 今井孝成, 板橋家頭夫. 学校給食における食物アレ



- ルギーの実態. 日小児誌 2005;109:1117-1122.
- 4) 平成25年度文部科学省：学校生活における健康管理に関する調査. 2013.
  - 5) 今井孝成. 食物アレルギー診療ガイドライン2012～診断のポイント～. アレルギー 2014;63:164-169.
  - 6) 海老澤元宏. アナフィラキシーガイドライン初期対応と再発予防の重要性. アレルギー 2015;64:24-31.
  - 7) 日本アレルギー学会 Anaphylaxis 対策特別委員会. アナフィラキシーガイドライン. 2014.  
([http://www.jsaweb.jp/modules/journal/index.php?content\\_id=4](http://www.jsaweb.jp/modules/journal/index.php?content_id=4))
  - 8) Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1272-1274.
  - 9) Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. Usefulness of wheat and soybean specific IgE antibody titers for diagnosis of food allergy. Allergol Int 2009;58:1562-1571.
  - 10) 海老澤元宏, 西間三馨, 秋山一男, ルビー・パクンカーン. アナフィラキシー対策とエピペン®. アレルギー 2013;62:144-154.
  - 11) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏. アナフィラキシー症状におけるアドレナリン投与のタイミングに関する意識調査. アレルギー 2013;62:1515-1521.

# 在宅医療を必要とする子どもたち — 3次医療施設から見た小児在宅医療 —

余谷 暢之

神戸大学大学院医学研究科 先端緩和医療学分野

Medically Complex Children with Special Health Care Needs Requiring Home-based Care

Nobuyuki Yotani

Department of Palliative Medicine Kobe University Graduate School of Medicine

## 要旨

新生児医療や救急医療の発展に伴い、医療的ケアを抱えて在宅医療を行う子どもが増えている。在宅重症児の疾患別割合をみると悪性腫瘍の患者の割合はそれほど高くなく、神経学的後遺症を有する児の割合が高いという特徴がある。在宅移行後3年程度は病状も含めて不安定な状態が続き、病院と自宅が中心の生活となるが、退院後3年を超えると徐々に病状や在宅環境が整うことで自宅から地域へと活動の幅が広がっていく。小児においては在宅重症児の数も限られており、病期に合わせて各地域で顔の見える連携が取ればより効果的な在宅支援が可能になるといえ、薬剤師もチームの一員として担う役割が期待されることである。

## 1. なぜ今小児在宅医療なのか

医療的ケアを抱えて在宅医療を行う子どもが増えてきている<sup>1)</sup>。増加している背景として、3次医療施設の視点からは以下の3つの要因が考えられる。

### ①新生児医療の発展

胎児超音波診断技術の進歩や出生前診断など胎児早期から病気の診断が可能になり、治療の選択肢が増えている。また新生児医療の発展に伴い、わが国は世界で最も低い新生児死亡率を実現する一方で、12か月以上の長期入院を必要とする患者が出生1万人に対して2.2人いるという現実もある。

### ②救急医療、集中治療に伴う問題

重篤な小児患者に対する救急医療体制はここ数年で整備され、小児重症患者を小児集中治療室(PICU)へ集約し治療を行うことで治療成績も向上している<sup>2)</sup>。その一方で集中治療の過程で、気管切開や在宅人工呼吸を必要とする患者は年々増加傾向にある(図1)。

### ③高度医療に伴う後遺症

高度先進医療を受けた結果として、在宅で医療的ケアを必要とする児の割合は増加傾向にある。たとえば脳腫瘍は白血病に次ぐ2番目に多い小児がんであるが、

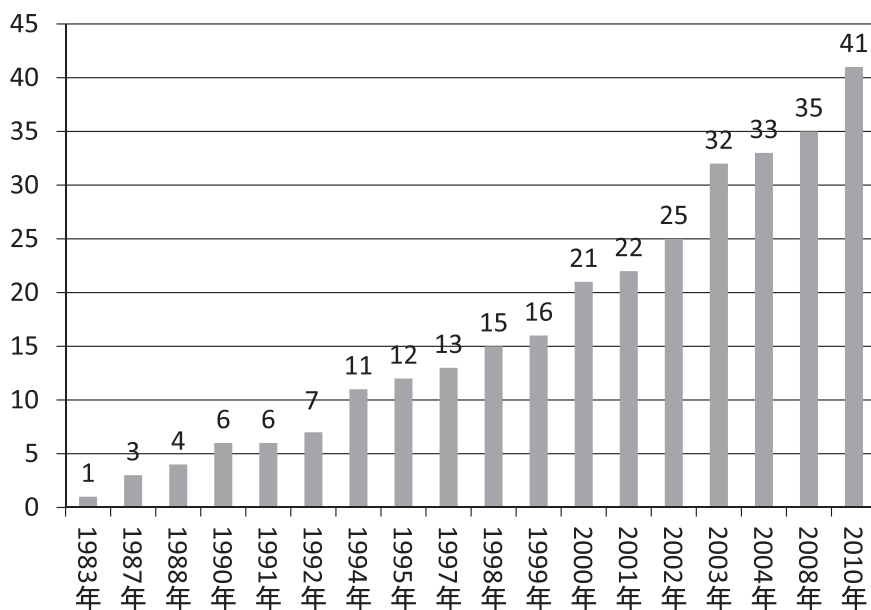


図1. 国立成育医療研究センターにおける在宅人工呼吸患者数の年次推移

脳腫瘍患者は神経学的後遺症を遺すこともあり、また脳幹部腫瘍など根治が難しい疾患もある。肝移植や腎移植などの移植医療も目覚ましい進歩を遂げているが、移植後は免疫抑制剤内服を必要とし、また移植に伴う合併症で気管切開を必要とする患者もいる。

## 2. 在宅医療を要するこどもの実態

在宅医療を必要とするこどもたちは、生命を脅かす疾患を抱えながら生活をしている。生命を脅かす疾患は大きく以下の4つの分類に分けられる<sup>3)</sup>。

- ① 治る見込みはあるが失敗するかもしれない疾患  
例：進行性の悪性腫瘍、重度の心疾患
- ② QOLを保つのに長期間の集中治療を要する疾患  
例：HIV感染症、筋ジストロフィー
- ③ 進行性の疾患で診断がつくと緩和的な治療しかない疾患  
例：13トリソミー、18トリソミー
- ④ 病状は進行しないが、合併症に対してとても脆弱な疾患  
例：重度の脳性麻痺、低酸素性脳症

2011年度の国立成育医療研究センター総合診療部、神経科外来における医療的ケアを必要とする児の疾患別割合は、①2%②9%③15%④74%で重症児の多くは重度の脳性麻痺や低酸素性脳症の患者であった。カナダにおいて緩和ケアを受けている子どもの対象疾患別割合でも、悪性腫瘍は22.1%で、神経疾患が39.1%、先天異常や周産期における疾患が22.1%、その他16.7%との報告がある<sup>4)</sup>。在宅医療を要するこどもたちの疾患分布においては、悪性腫瘍の割合はそれほど高くなく、脳性麻痺や低酸素性脳症といった神経学的後遺症を有する児の割合が高いという特徴があるといえる。

## 3. 在宅医療を必要とするこどもの一般的な臨床経過

医療的ケアを要して在宅医療を行うこどもの臨床経過についてはまとまった報告は少ない。武井ら<sup>5)</sup>が行った重症児の生存分析によると、生来の超重症児の生命予後は30歳未満、準超重症児の生命予後は35歳との報告があるが、退院してからの生活については不明な点が多い。国立成育医療研究センターにおいて訪問看護を利用している児のサービスの利用状況について検討を行ったところ、利用者の約40%が開始後3年以内に訪問看護サービスを終了していることが分かった。終了の理由は①死亡②安定③転居であった。つまり退院後3年程度までは病状も含めて不安定な状態が続き、病院と自宅が中心の生活となるが、退院後3年を超えると徐々に病状や在宅環境が整うことで自宅から地域へと活動の幅が広がっていく可能性が考えられた(図2)。

## 4. 在宅を支える家族の介護負担

われわれは以前に都内の小児病院2施設、療育センター6施設の外来を受診している在宅重症児を対象とし、医療的ケアを必要とする在宅重症心身障害児(者)の介護負

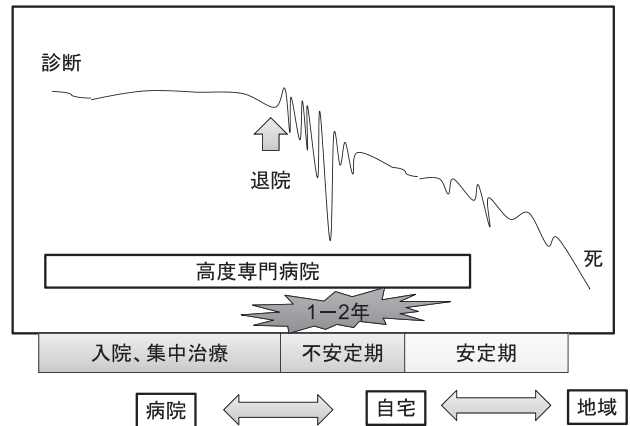


図2. 在宅移行後の経過

担に影響を与える因子について検討を行った<sup>6)</sup>。ケアの情報、家族の状況および社会資源の項目と介護負担との関連について15歳未満・15歳以上の2群に分けて比例オッズモデルを用いて解析を行った結果、15歳未満において介護負担の程度は年上の兄弟がいることと正の相関を認め(OR=3.65)、15歳以上においては気切人工呼吸管理と正の相関を(OR=15.16)、年下の兄弟がいることと負の相関を認めた(OR=0.04)(表1)。これらの結果から、年上の兄弟がいる家庭では、重症児が生まれる前に児のいない生活が成り立っているために重症児との生活に対して介護者が負担をより高く感じる可能性がある一方で、年下の兄弟がいる家庭では、兄弟がケアの担い手として協力が得られやすい可能性が考えられた。

つまり、在宅重症児の介護負担に影響する因子として、患者自身が必要とする医療的ケアだけでなく家族背景も大きく影響する可能性があり、在宅重症児の生活を考える際には家族構成も念頭に入れて介護状況を確認した上で、社会資源の調整などを行っていく必要があると考えられる。

## 5. これからの小児在宅医療(海外と比較して)

イギリスにおいては全土に40か所以上の小児専門ホスピスがある。ホスピスの入居条件はたとえばイギリスの小児ホスピスの先駆けであるHelen Houseでは「進行性の生命を脅かす疾患に罹患しており、25歳までに亡くなること」となっている。ホスピスの役割として亡くなる前の緩和的対応だけでなく、レスパイトケア的な役割も担っている。また地域の保健センターの緩和医療部門の保健師が、地域の生命を脅かす疾患に罹患しているこどもたちを把握し病院とホスピスも含めたコーディネーターとして存在している。

一方、アメリカ合衆国においては先端医療への投資から緩和的対応についてはあまり積極的でない現状があったが、慢性疾患を持つこどもが増加するにつれて、小児ケアも急性期ケアから慢性期ケアにシフトし緩和的対応にも目が向けられるようになってきている<sup>7)</sup>。緩和医療の対応につい

表1. 「介護負担がより高いこと」の関連因子 - 医療的ケア, 家族構成 -

	15歳未満		15歳以上		
	Cr-OR (95% CI)	Adj-OR (95% CI)	Cr-OR (95% CI)	Adj-OR (95% CI)	Adj-OR (95% CI)
気管切開(あり)	0.45*(0.11 to 1.86)	0.65 (0.15 to 2.75)	0.24* (0.03 to 1.89)	0.06** (0.003 to 0.99)	0.12(0.01 to 1.21)
マスク人工呼吸(あり)	1.00(0.18 to 5.64)		0.77 (0.11 to 5.35)		
気管切開+人工呼吸(あり)	1.00(0.25 to 3.96)		9.59* (1.61 to 57.3)	33.9** (0.93 to ∞)	15.2(1.64 to 140.1)
胃瘻栄養(あり)	1.00(0.03 to 38.6)		0.71 (0.17 to 2.87)		
経鼻胃管栄養(あり)	1.32(0.37 to 4.66)		0.36* (0.08 to 1.50)	0.96 (0.15 to 6.08)	
経鼻十二指腸栄養(あり)	1.28(0.40 to 4.13)		3.59* (0.51 to 25.4)	4.05 (0.27 to 61.0)	
在宅酸素(あり)	NA		2.22* (0.52 to 9.42)	0.14 (0.01 to 3.31)	
心疾患(あり)	1.65(0.50 to 5.53)		5.07* (0.76 to 33.9)	5.81 (0.34 to 98.4)	
てんかん(あり)	1.00(0.22 to 4.52)		0.51 (0.13 to 2.07)		
年上の同胞(あり)	3.65*(1.04 to 12.8)	3.37 (0.94 to 12.1)	1.45 (0.32 to 6.56)		
年下の同胞(あり)	0.77(0.23 to 2.55)		0.16* (0.03 to 0.78)	0.03** (0.003 to 0.32)	0.04(0.01 to 0.36)
祖父母の協力(あり)	2.00(0.49 to 8.10)		NA		
母子家庭(あり)	0.50(0.07 to 3.47)		0.78 (0.11 to 5.43)		
介護者が1人(vs. 2人以上)	1.53(0.31 to 7.70)		0.53 (0.11 to 2.59)		

\* p<0.3  
\*\* p<0.1

和手帳 (医療)	20	年	月	日	作成	記載者:	( )
年齢:				No:			
性別:				体重:			
病名		病院連絡先 (主病院以外)					
1	1						
2	Dr. Tel:						
3	2						
4	Dr. Tel:						
5	手術歴						
6	1						
7	2						
8	3						
9	4						
10	5						
入院歴 (直近のもの)							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
通常のバイタルサイン							
HR:	RR:	BT:	SpO2:	BP:	/		
姿勢	寝たきり・座位・立位・その他:						
移動	寝返り・ハイハイ・いざり・歩行・その他:						
医療機器:							
Allergy	薬:	食べ物:	アレルギー: 有・無				
感染症:							
HBV	有・無	HCV	有・無	HIV	有・無		
MRSA	有・無	ESBL	有・無				

A	上気道狭窄	無・有	airway
	吸引回数:	回	気管切開
B	喘息	無・有	コントローラー:
	発作薬:		
	酸素	無・有	投与方法 ( ) L
人工呼吸器	無・有	設定モード: SIMV・BiPAP・CPAP・その他	
	PIP/PEEP: /	RR: 回	吸気時間: 秒/酸素 L
普段の聴診所見:			
C	心疾患	無・有	水分制限: 無・有 ( )
	PH: 無・有/程度:	普段のEF: %	
	酸素投与: 無・有/	L	CTR %
E	痙攣	無・有	
	発作型:	頻度:	
	対応方法:		
F	栄養内容	水分率: ml/day	摂取カロリー: kcal/day
	経管栄養: 無・有 / NG・ED・胃瘻・腸瘻	サイズ:	
	経口摂取: 不可能・可能 / 形態・量:		
G	GERD	無・有	対応法:
排便:		排尿:	
よくある症状		対処方法	
1			
2			
3			
4			
5			
備考			

図3. 和 (なごみ) 手帳: 医療のページ

ではイギリスと異なり、緩和医療部門の医師や看護師が往診する在宅ホスピスを中心の対応がなされている。

日本においては小児ホスピス設立へ向けた活動がいくつかの地域で行われ始め、小児緩和ケアに対する注目が集まりつつあるがまだまだ未整備な現状がある。

また医療的ケアを必要とする児は、病院、療育センター、学校など多くの施設がかかわることが多いが十分に連携が取れていない現状もある。東京都多摩地区では、こういった

重症児の情報をスムーズに伝えられるように連携手帳である「和 (なごみ) 手帳」の運用を試験的に行うなどの取り組みを行っている (図3)。

在宅重症児が増えているといっても、各地域別にみるとその人数は限られている。国立成育医療研究センター外来で指導管理料を算定している在宅人工呼吸患者は現在45名で、うち病院のある世田谷区在住児が18名と最も多い。しかし世田谷区の地域別 (世田谷区は5つの地域から成る)



分布をみると各地域に1-7名程度であり、さらに町丁別に見ると各町では0-3名となる。

また先に述べたように、在宅移行後の3年ほどは病院と自宅の往復が中心の生活であるが、その後安定期に入ると地域が中心の生活となる。不安定期は在宅往診や訪問看護、訪問薬局などが有用であるが、安定期に入ると訪問してもらいが必要がなくなり、自分で受診できる、かかりつけ医やかかりつけ薬局、療育施設が必要となることが多い。小児においては在宅重症児の数も限られており、病期に合わせて各地域で顔の見える連携が取ればより効果的な在宅支援が可能になるといえる。

## 6. 小児在宅における薬剤師の役割

重症児の多くは経管栄養を必要としており、薬剤の溶解方法などに困難を抱えているケースが少なくない。また重症児になればなるほど多数の内服薬を必要とし、受診機関が増えれば重なる内服薬があることもある。お薬手帳からpolypharmacyにならないようにフィードバックを行うなど小児在宅医療において薬剤師の担う役割は大きい。小児在宅を支えるチームの一員として担う役割が期待されるのである。

## 文献

- 1) Dybwik K, Tollali T, Nielsen EW, Brinchmann BS. "Fighting the system": families caring for ventilator-dependent children and adults with complex health care needs at home. *BMC Health Serv Res* 2011;11:156.
- 2) 武井健吉, 清水直樹, 松本尚, 他. 小児重症患者の救命には小児集中治療施設への患者集約が必要である. *日救急医学会誌* 2008;19:201-207.
- 3) Himmelstein BP, Hilden JM, Boldt AM, Weissman D. Pediatric palliative care. *NEJM* 2004;350:1752-1762.
- 4) Widger K, Davies D, Drouin DJ, et al. Pediatric patients receiving palliative care in Canada: result of a multicenter review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:597-602.
- 5) 武井理子, 武智信幸, 鈴木康之, 他. 重症心身障害児(者)の生命予後について, *日本重症心身障害学会誌* 2007;32:147-149.
- 6) Yotani N, Ishiguro A, Sakai H, Ohfuji S, Fukushima W, Hiroto Y. Factor-associated caregiver burden in medically complex patients with special health care needs. *Pediatr Int* 2014;56:742-747.
- 7) Liberman DB, Pham PK, Nager AL. Pediatric advance directives: patient's knowledge, experience, and preferences. *Pediatrics*. 2014;134:e436-443.

## スポンサードセミナー1

## 小児の夜尿症の診断と治療

金子 一成

関西医科大学 小児科学講座

Current Management of Nocturnal Enuresis in Children

Kazunari Kaneko

Department of Pediatrics, Kansai Medical University

## 要旨

夜尿症の有病率は小学校1年生で10%程度と頻度の高い疾患である。一般に夜間尿量の多い多尿型、膀胱容量の少ない膀胱型と両者がみられる混合型の3病型に大別される。夜尿症の治療は、まず生活指導を行い効果が認められなければ薬物療法やアラーム療法を考慮する。すなわち、多尿型には、バソプレシンの誘導体・デスマプレシンをを用いた抗利尿ホルモン療法を、膀胱型には夜尿アラームを用いたアラーム療法や抗コリン薬の内服を、混合型にはこれらの併用を行う。デスマプレシン製剤は、V2受容体に対して高い選択性を有し、抗利尿作用が長時間持続する。本邦では、尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症(≠多尿型夜尿症)に対して2012年に経口剤が口腔内崩壊錠として追加承認された(ミニリンメルトOD錠<sup>®</sup>)。しかし重篤な副作用として、水中毒や低Na血症が報告されているので抗利尿ホルモン療法を行うにあたっては、患者と家族に対して厳重な水分摂取管理の必要性を十分に説明・指導する。

**【Key word】** 夜尿症, 多量遺尿型, 排尿機能未熟型, デスマプレシン, 抗利尿ホルモン療法

## はじめに

夜尿症は「5歳を過ぎて週に2回以上の頻度で、少なくとも3か月以上連続して夜間睡眠中の尿失禁を認めるもの」と定義される。夜尿症の小児が医療機関を受診するのは、ほとんどが小学校入学後である。7歳児の夜尿症の有病率は10%程度とされ、その後年間約15%ずつ自然治癒していき、成人に至るまでにはほぼ全例が治癒する<sup>1)</sup>。また性差は約2:1で男児に多い。

## I. 小児の夜尿症の病因と病態

## 1. 病因

夜尿症は「覚醒障害を基盤として、抗利尿ホルモン(anti-diuretic hormone: ADH)の日内変動の欠如や排尿機構発達遅れの遅れが加わって起こる」と考えられている<sup>2)</sup>。覚醒障害の詳細は不明であるが、脳幹の機能異常が示唆されている<sup>1)</sup>。家族集積性が高く、片親に夜尿症の既往がある場

合40%に、また両親に夜尿症の既往がある場合70%の子どもに夜尿症が出現する。責任遺伝子の検討も行われてきたが、明らかな原因遺伝子は特定されていない。

## 2. 基本病態

夜尿の有無は、①夜間睡眠中の尿意による覚醒があるか否か、および②覚醒のない場合には夜間尿量と膀胱容量のバランスが適切か否か、で決まる。すなわち夜間尿量が多くても、覚醒してトイレで排尿するか(小児の約10%は覚醒排尿が見られる)、膀胱容量が夜間尿量を上回れば、夜尿は認められない。また膀胱容量が小さくても夜間尿量がそれ以下であれば夜尿はみられない。この考え方に基づいて本邦の小児科医は夜間尿量と膀胱容量のバランスに基づいて夜尿症の病型分類を行うことが多い<sup>3~5)</sup>。すなわち夜間尿量の多い型(多尿型, 多量遺尿型)、膀胱容量の少ない型(膀胱型, 排尿機能未熟型)、そして両者の要素がみられる型(混合型)である(図1)。

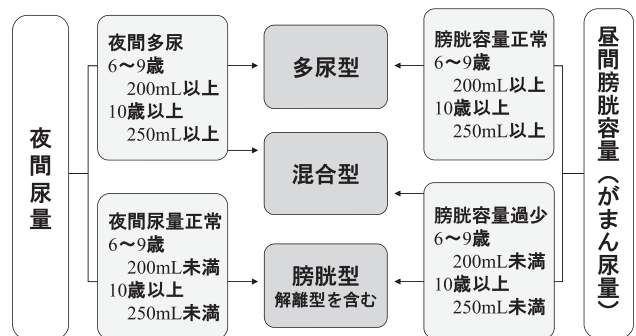


図1. 小児の夜尿症の病型分類

夜間尿量は夜尿量(夜尿をした日の使用前後のオムツの重量差で計測)と起床時排尿量を足したものとする。昼間膀胱容量は昼間に精一杯がまんした上で排尿した際の1回排尿量とする。また解離型(昼間膀胱容量は低下していないが、夜間のみ膀胱容量が低下しているタイプ)を除外するために夜尿のない日の起床時の尿量を測定し、夜間最大蓄尿量を推測する。

1) 多尿型 (多量遺尿型)

下垂体後葉からのADH分泌量は通常、夜間に増加するが、夜尿症児の約1/3は夜間ADH分泌量が不十分で、睡眠中に希釈尿を大量に産生している(低浸透圧多尿型)。またADHの日内変動が認められても摂取塩分量や蛋白量が過剰なため溶質利尿で多尿型夜尿症を呈するものも存在する(正常浸透圧多尿型)。

2) 膀胱型 (排尿機能未熟型)

膀胱・尿道機能には、蓄尿機能と排尿機能があり、膀胱や尿道だけでなく神経排尿反射回路(大脳、脊髄、末梢神経)によって制御されている。この排尿反射路において、何らかの理由で副交感神経作用が優位となり、膀胱平滑筋収縮が強い一方、尿道括約筋による排尿抑制が不十分で夜尿を呈するものが膀胱型(排尿機能未熟型)と考えられ、夜尿症児の約1/3を占める。この型の患児は昼間遺尿の合併率が高い。また一部には昼間の膀胱容量は正常で、夜間睡眠中のみ膀胱容量が少なくなる亜型(膀胱型II型または解離型)の患者もいる。

3) 混合型

多尿型と膀胱型の両要素を併せ持つタイプで、夜尿症児の約1/3にみられる。

II. 小児の夜尿症の臨床所見

夜尿症の小児患者の多くは夜尿以外の症状を有さないが、一部は随伴症状を有し、それが診断や治療に有用なことがある。

1. 昼間遺尿

夜尿症の小児患者の10-20%に認められる。昼間遺尿に加えて突然の尿意切迫感、残尿、頻尿などを合併しているようであれば、過活動性膀胱や神経因性膀胱などの下部尿路疾患を念頭におく。

2. 遺糞, 便秘

夜尿症児の5%程度に遺糞が認められる。遺糞は頑固な便秘によることが多く、その場合、脊髄疾患に起因する神経因性膀胱の鑑別を要する。また筆者らの経験では便秘の小児の20%強に夜尿が見られる<sup>6)</sup>。便秘による大腸・直腸容積の増大が膀胱を圧迫し、機能的膀胱容量を小さくするため便秘の小児には夜尿が多いものと思われる<sup>6)</sup>。実際、便秘のある夜尿症患者に便秘の治療をただけで約2/3の夜尿が消失する<sup>1,6)</sup>。

3. 発達障害

近年、発達障害と診断される小児が増えている。とくに注意欠陥多動性障害(ADHD)の頻度は、学齢期で3~9%におよぶ。ADHDの小児は約20%に夜尿を伴い、同年齢の小児よりも有病率が高い(オッズ比2.7<sup>1)</sup>)。

III. 小児の夜尿症の診断と検査

夜尿症児の一部は、泌尿器科的疾患、内分泌疾患、脊髄疾患や精神疾患の一症状として夜尿を呈していることがある。したがって初診時には問診、身体所見、検査所見から

これらの基礎疾患を除外する(表1)。基礎疾患を除外したら、病型診断を行う。

1. 夜間尿量の測定

夜尿症の小児の夜間尿量は夜尿量(夜尿をした日の使用前後のオムツの重量差で計測)と起床時排尿量を足したものととする。

2. 膀胱容量の測定

機能的膀胱容量は昼間に精一杯がまんした上で排尿した際の1回排尿量で判断する。また前述の解離型(夜間睡眠中のみ膀胱容量が小さい膀胱型の亜型)を除外するために夜尿のない日の起床時の尿量を測定し、夜間最大蓄尿量を推測する。

3. 病型診断

夜間尿量、尿浸透圧や尿比重、そして機能的最大膀胱容量から病型分類を行う(図1)。

IV. 小児の夜尿症の治療

表1に示したような器質的疾患が除外できたら、病型によらず、まずは生活指導を行う。筆者の経験では、生活指導のみで10%程度の症例は夜尿が消失する。

1. 生活指導

1) 中途覚醒を強制しない

夜間に起こして排尿させると夜間蓄尿量を低下させるだけでなく、夜間の尿量をむしろ増やす可能性がある。

2) 飲水制限

摂取水分の日内リズムを形成するために、午前中に十分摂取(朝食、昼食に各々300-350ml)し、午後からは控える。そして夕方以降は200ml程度に厳しく制限し、就寝2時間前からは水分摂取を禁止する。

3) 排尿抑制訓練

膀胱型や混合型の夜尿症には機能的膀胱容量拡大を目的に、排尿抑制訓練を行わせる。具体的には、学校から帰宅後、尿意を感じた際に排尿をぎりぎりまで抑制させる。

4) 宿泊行事への対応

学校の宿泊行事の欠席がいじめの契機とならないよう、できるだけ参加させる。当日は緊急回避的に学校の先生に中途覚醒による排尿誘導を依頼しても構わない。

2. 病型別の薬物療法

生活指導による治療効果を2週間観察して夜尿回数が半分以下に減少しなければ、薬物療法やアラーム療法を考慮する。その際、国際小児尿禁制学会(International Children's Continence Society: ICCS)の診療ガイドラインでは、図2に示したように、病型分類をすることなくエビデンスの高い治療法、すなわちデスマプレシンを用いた抗利尿ホルモン療法か夜尿アラームを用いたアラーム療法を患児や保護者の希望に合わせて行うことが推奨されている<sup>7)</sup>。一方、わが国では長年、夜尿症の小児に対して病型分類に基づいて診療してきたデータの蓄積があり、より良い治療成績を期待して、下記のように病型に応じた治療法が行われることが多い。

表 1. 夜尿症小児の診察項目とその意義

診察項目	除外すべき疾患
<b>I. 問診</b>	
<b>1) 家族歴</b>	
尿崩症, 尿路結石	腎性尿崩症, シスチン尿症, 高カルシウム尿症, 原発性シュウ酸尿症
<b>2) 発達歴・既往歴</b>	
身体発育の遅れ, 排尿自立時期, てんかん, 尿路感染症, 学校検尿での異常	発達障害, てんかん, 糖尿病, 腎尿路奇形に伴う反復性尿路感染症
<b>3) 現病歴</b>	
二次性夜尿症, 極端な排尿回数, 口渇・多飲の有無, 10歳以上の昼間遺尿, 睡眠時無呼吸, 療育環境の変化, 排尿抑制時の腹痛, 遺糞・便秘, 昼間多尿	中枢性尿崩症, 糖尿病, 腎尿路奇形(尿管異所開口), 心因性多飲症, 脊髄疾患による膀胱直腸障害, 過活動性膀胱
<b>II. 身体所見</b>	
成長(身長・体重の標準偏差), 腰仙部の皮膚異常(正中部の膨隆や陥凹), 足部や足趾変形(尖足, 凹足や槌趾など), 間断ない尿漏れ	中枢性尿崩症, 脊髄披裂, 脊髄係留症候群, 尿管異所開口
<b>III. 検査</b>	
<b>1) 一次検査(初診時, 全例に行うべき検査)</b>	
尿検査(定性, 沈渣鏡検, 浸透圧, 尿カルシウム・クレアチニン比)	糖尿病, 尿崩症, 尿路感染症, 特発性高カルシウム尿症
腹部超音波検査	潜在性二分脊椎, 腎尿路奇形, 尿路結石, 神経因性膀胱
<b>2) 二次検査(必要に応じて行うべき検査)</b>	
血液検査(腎機能, 血糖値, 電解質濃度, ADH濃度, 浸透圧)	腎機能障害, 尿崩症, 糖尿病
尿培養	尿路感染症
腰椎 X 線検査, 膀胱尿道造影, 尿流動態検査, 膀胱鏡	潜在性二分脊椎, 膀胱尿管逆流現象などの腎尿路奇形, 神経因性膀胱, 慢性膀胱炎, 尿管異所開口
頭部 CT, 脊髄(特に腰髄・仙髄) MRI, 脳波, 無呼吸モニター	脳腫瘍, 脊髄係留症候群, てんかん, 睡眠時無呼吸症候群

## 1) 多尿型

## ●抗利尿ホルモン療法

デスマプレシンを用いた抗利尿ホルモン療法は、夜尿症に用いられる薬物の中で最も高いエビデンスを有しており、前述のように、ICCSのガイドラインではアラーム療法とともに第一選択治療として推奨されている<sup>6)</sup>。デスマプレシン製剤であるデスマプレシン酢酸塩水和物は、1967年に合成された arginine vasopressin の誘導体で、合成ペプチドである。バソプレシン V1 受容体に対して高い選択性を有し、昇圧作用をほとんど有さず、用量に依存して抗利尿作用が長時間持続する。本邦では、尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症(多くは多尿型夜尿症に該当する)に対してスプレー製剤(デスマプレシン・スプレー 10 協和<sup>®</sup>)が承認されていたが、2012年3月に経口剤が口腔内崩壊錠として追加承認された(商品名:ミニリンメルト OD 錠<sup>®</sup>:以下,本剤)。本剤はすでに70以上の国と地域で承認を受け、夜尿症に対して広く使用されている<sup>7)</sup>。従来のデスマプレシンのスプレー製剤に比較したときの本剤の利点と

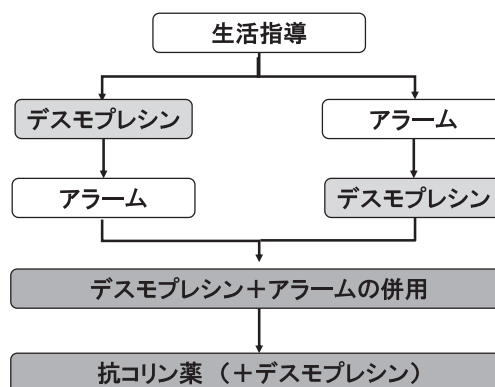


図 2. 国際小児尿禁制学会の推奨する治療アルゴリズム  
 デスマプレシン: デスマプレシンを用いた抗利尿ホルモン療法, アラーム: 夜尿アラームを用いたアラーム療法。



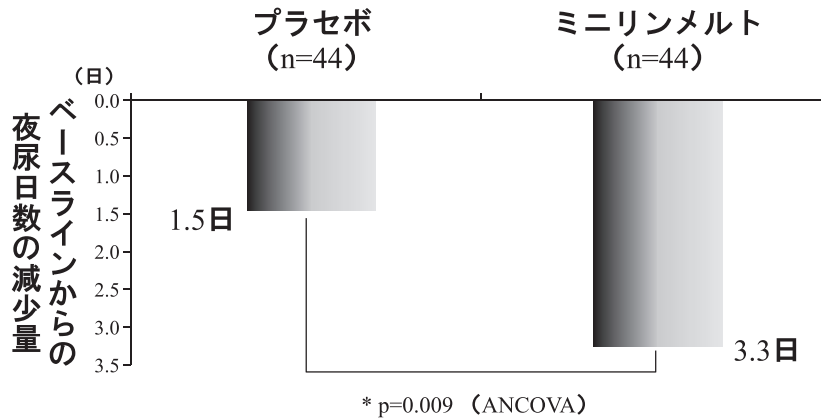


図3. ミニリンメルト OD 錠の国内臨床試験結果

尿浸透圧低下型の夜尿症症例（平均年齢 8.1 歳，年齢範囲 6-11 歳）を対象として実施されたプラセボを対照とする漸増法。1 日 1 回就寝前に 120  $\mu$ g（又はプラセボ）を 2 週間投与し，十分な効果が認められた場合は同用量を更に 2 週間継続する一方，十分な効果が認められなかった場合には 240  $\mu$ g（又はプラセボ）に増量して 2 週間投与した。副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1 例（発現率 2.2%），2 件で，腹痛，倦怠感各 1 件（2.2%）であった。（フェリング・ファーマ(株)社内データ）

しては，①経口薬なので，服薬が簡便であること，②水なしで服用できること，③宿泊行事での携帯が容易であること，④アレルギー性鼻炎患者でも有効性が低下しないこと，⑤点鼻剤に比べて後述する低ナトリウム血症（水中毒）のリスクが少ないという報告があること，などが挙げられる<sup>8)</sup>。

本剤は，尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症に対して，1 日 1 回就寝前にデスマプレシンとして 120  $\mu$ g，経口投与する。そして 1 か月程度経過を観察して効果不十分な場合には，就寝前の投与量を 240  $\mu$ g に増量する。なおデスマプレシン 240  $\mu$ g を本剤で経口投与した場合，従来のスプレー製剤を 2 噴霧（20  $\mu$ g），鼻粘膜に噴霧した時とはほぼ同等の薬物動態となる。本剤の有効性については，尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症患者を対象にしたわが国での二重盲検試験でも効果が確認された。すなわち投与開始後 3-4 週目において，14 日間あたりの夜尿日数は，本剤投与群で平均 3.3 日減ったのに対して，プラセボ投与群では平均 1.5 日であり，本剤投与群において有意な夜尿日数の減少を認めた（図 3）。

抗利尿ホルモン療法が有効な場合，3-6 か月後に投与を中止する。その際，漸減中止すると，即時中止するよりも再発率が低いという報告があるので<sup>9)</sup>，筆者は隔日投与を 2-4 週間，週 2 回投与を 2-4 週間，週 1 回投与を 2-4 週間と投与間隔を徐々に長くして段階的に中止している。

抗利尿ホルモン療法の重篤な副作用として，水中毒，およびそれによる低ナトリウム血症が知られている。重症の低ナトリウム血症では，脳浮腫をきたし，痙攣や昏睡，死亡も起こりうる。したがってデスマプレシン製剤の投与にあたっては，厳重な水分摂取管理が必要であることを患者と家族に十分に説明・指導する。具体的には，①服薬の 2-3 時間前，あるいは夕食後から翌朝迄の飲水は極力控える（200ml

以内），②過度に飲水した場合は服薬しない，③発熱，胃腸炎など水分補給が必要となる急性疾患を合併した際には服薬を中止する，④水中毒を示唆する症状（倦怠感，頭痛，悪心・嘔吐など）があらわれた場合には速やかに医師に連絡する，⑤他院や他科を受診する際には，本剤を服薬中であることを担当医師に報告する，などが挙げられる。筆者はこれらの注意点が理解できるとと思われる小学校入学以降の患者を抗利尿ホルモン療法の対象としている。

## 2) 膀胱型

### ●抗コリン薬

機能的膀胱容量を拡大する目的で抗コリン薬（副交感神経遮断薬）である塩酸オキシブチニン（ボラキス<sup>®</sup>）や塩酸プロピベリン（バップフォー<sup>®</sup>）を用いる。膀胱型の約 50% 程度で有効である。初回投与量は，前者が 2mg，後者は 10mg で，就寝 1 時間前に内服させる。8 歳以降で副作用がみられない場合，前者は 4mg，後者は 20mg に増量する。小児においては比較的副作用は少ないが，口渇，便秘が報告されている。

### ●三環系抗うつ薬

夜間の尿浸透圧が濃縮されている多尿型（正常浸透圧多尿型）に対する内服薬として古くから三環系抗うつ薬が用いられている。尿意覚醒作用や抗コリン作用，尿量減少作用などが推測され，有効率は 40-50% であるが，再発率は 80% という報告もある。塩酸クロミプラミン（アナフラニール<sup>®</sup>），塩酸イミプラミン（トフラニール<sup>®</sup>），塩酸アミトリプチン（トリプタノール<sup>®</sup>）が使用される（この順で効果が強い）。年齢に関係なく 10mg を基準量とし，就寝前に内服する。効果が認められない場合，20-25mg に増量する。副作用発現率は 10-40% で，消化器症状と不眠などが多いが，重篤な肝障害や心毒性，悪性症候群の報告もあるため，近年は使用さ

れない傾向にある。

### 3) 混合型

前述の薬剤の併用療法（例：抗利尿ホルモン療法と抗コリン薬の併用）を行うが、併用療法は副作用も増強するため十分な注意が必要である。

### 3. アラーム療法

夜間、睡眠中に排尿が起こると、排尿開始時にアラームのスイッチが入り、患児を音や振動で覚醒させるもので、欧米では治療の中心となっている。有効率は65-70%、中止後の再発率は30-60%である。この治療原理は覚醒排尿を促すのではなく、膀胱の排尿抑制力を高め膀胱容量を増加させることにあるとされるが、その詳細な機序は不明である。アラーム療法は主に欧米で行われてきた治療のため、用いる機器も輸入品が多かったが、最近、わが国のベンチャー企業がコードレスタイプのピスコールと呼ばれる商品を開発、販売しており筆者の患者でも約10名に試みているが好評である（商品紹介ホームページ：<http://www.pisscall.jp/>）。

## おわりに

夜尿症は直接生命に危急のおよぶ疾患でないため、医師は安易に「経過観察」あるいは「自然治癒」といった言葉を口にしがちである。しかし夜尿症のこどもとその親は日々の生活の中で悩み傷ついて受診していることが多い。したがって診療にあたっては本人と親の疑問や不安を受け止めることが基本である。その上で、夜尿症の病因を理論的に説明し、具体的な対処法を示し、治癒までの見通しを示すことが重要である。また表1に示したように、問診や身体所見および初診時の一次検査で器質的疾患の存在が疑われる場合には、速やかに専門医（小児泌尿器科医、小児腎

臓病専門医、小児脳外科医、小児心身症専門医あるいは小児内分泌専門医）に紹介すべきである。

## 文献

- 1) Hjalmas K, Arnold T, Bower W, et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004;171:2545-2561.
- 2) 金子一成. 夜尿症. *小児内科* 2008;40:964-968.
- 3) 赤司俊二. 夜尿症. *小児科診療* 2003;11:2067-2072.
- 4) 帆足英一. 夜尿症, 遺尿, 遺糞. *小児内科* 2003;35:841-846.
- 5) Kaneko K. Treatment for nocturnal enuresis: the current state in Japan. *Pediatr Int* 2012;54:8-13.
- 6) 藤井喜充, 八十嶋さくら, 武輪鈴子, 他. 小児の便秘症が夜尿症に及ぼす影響. *夜尿症研究* 2014;19:13-18.
- 7) Neveus T, Eggert P, Evans J, et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol* 2010;183:441-447.
- 8) 金子一成. デスマプレシンによる夜尿症治療. *日経メディカル* 2012;10:127-128.
- 9) Marschall-Kehrel D, Harms TW, Enuresis Algorithm of Marschall Survey Group. Structured desmopressin withdrawal improves response and treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. *J Urol* 2009;182:2022-2026.

## スポンサードセミナー2

# 小児における抗菌薬の適正使用とワクチンを考える Overview (抗菌薬適正使用とワクチン)

田中 敏博

JA 厚生連 静岡厚生病院 小児科/渡航ワクチン外来

Overview : Appropriate Antibiotics Use and Vaccines

Toshihiro Tanaka

Department of Pediatrics, Shizuoka Kosei Hospital

医師であれば、殊に小児科医であれば、日常診療において感染症と無縁ではられない。熱が出た、咳が出る、耳が痛い、下痢がひどい……と、来院する患者の多くが何らかの病原体との関わりを持っていることから、日々感染症から目をそらすことはできない。

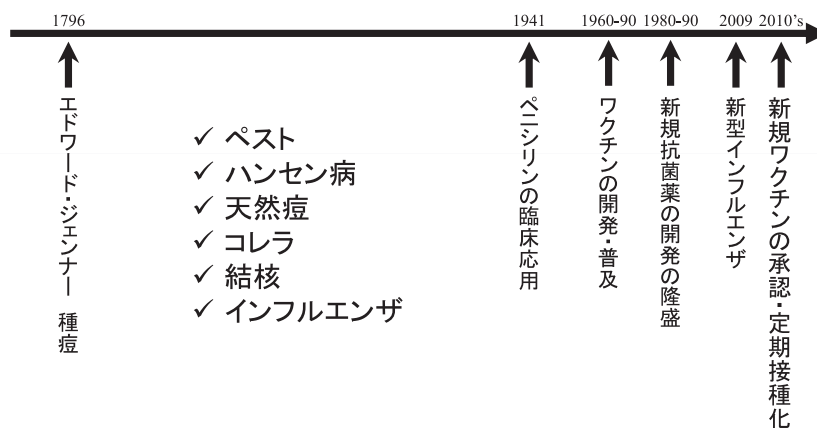
ワクチンと抗菌薬は、現代医療における感染症と対峙するための二大ツールと言っても過言ではなかろう。18世紀末に種痘から始まったワクチンは予防に、第二次世界大戦中にペニシリンの臨床応用で産声を上げた抗菌薬は治療に、時を重ねる中で絶大な力を発揮してきた(表)。

我々は、ワクチンや抗菌薬が存在することが前提となっている時代に感染症診療に従事している。感染症が蔓延し、

人々が、社会が苦しめられていた時代には、それらのツールを使いこなすことが当然であったであろう。しかし、かつて大流行し、猛威を振るっていた様々な感染症がコントロールされてきている現在、以前と同じようにツールを用いるばかりでいてよいはずがない。時代は、ワクチンや抗菌薬をどのように用いるか、はたまた用いるか用いないか、を常に考えるべき段階へと確実に変化を遂げている。臨床薬理学的アプローチこそが求められていると言えよう。

本セミナーでは、「小児における抗菌薬の適正使用とワクチンを考える」をテーマに、4名のエキスパートを招いた。掘り下げたディスカッションが展開された様子がイメージとして伝わることを期待したい。

表. 感染症に立ち向かう



## 古くて新しい抗菌薬ペニシリン（ペニシリンは基本です！）

川村 尚久  
大阪労災病院 小児科

Penicillin which is Old Antibiotic, but is New (Penicillin is First Line Therapy Now)

Naohisa Kawamura  
Department of Pediatrics, Osaka Rosai Hospital

ペニシリンは、1928年英国のAlexander Flemingにより発見された。14年後の第二次世界大戦中に初めて医療現場に導入され、その抗菌作用に人々は驚愕した。しかし臨床で一般にペニシリンが使用される頃にはすでにペニシリンが不活化される酵素も確認されており、微生物と抗菌薬の耐性化の戦い、人類と細菌の終わりのない戦いが始まったのである。抗菌薬の開発には、莫大な費用と時間がかかる。また、多くの抗菌薬に対する耐性菌の分離頻度は、その使用量に伴って増加してきたことも事実である。したがって、抗菌薬の使用量を控えることにより、耐性菌の分離頻度をある程度抑制することは可能である。そのため抗菌薬の適正使用は世界共通の課題であり、それぞれの領域で現場が適正使用を実践することが、問題解決に向けた一番重要なポイントである。

様々な作用機序を持つ多くの抗菌薬が開発されてきたが、現在でもペニシリンは使用されつづけている。その理由はペニシリンの最大の特徴である抗菌活性の強さ、選択性の高さ、安全性、単純な代謝経路等が挙げられる。ペニシリン系抗菌薬は抗菌活性の主体が細菌に特有の細胞壁合成阻害であり、殺菌的であり、今日でもその存在価値が高いのである。一方、長期にわたり世界中で広く使用されてきたために、耐性菌の蔓延、副作用、アレルギーという事態についても広く認知されている抗菌薬でもある。小児科領域においても、こうしたことを克服するために、合成ペニシリン、 $\beta$

ラクタマーゼ耐性抗菌薬、スルバクタム(SBT)やクラブラン酸(CVA)などの $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬との合剤の小児用内服/注射剤の開発、免疫不全患児や重症感染症に罹患した患児に対する抗緑膿菌作用を持つペニシリン注射剤の高用量投与、異なる作用機序をもつ抗菌薬との併用療法等、様々な製剤や投与方法が成人領域と同様に試みられてきている。

わが国でも、抗菌スペクトラムが広いが高価である新規抗菌薬が小児科領域においても、1980年代より使用され続けてきた。その結果、1990年代には耐性菌の蔓延化を招き、2000年代の臨床現場では耐性菌に対する特別な対応が迫られるようになり、新規の抗菌薬の開発も見込めない手詰まり状態に陥った。これらのことを考えると、古くからエビデンスのある抗菌薬のペニシリンの使用はもっと評価されるべきである。一方、演者が小児科医になった1980年代に比べ、2010年代になって細菌性髄膜炎などの侵襲性感染症は激減してきている。これはもちろん新しい抗菌薬の効果でも抗菌薬の適正使用でもなく、Hibワクチンや肺炎球菌ワクチン導入のおかげであることは明らかである。今後、小児科領域における外来や入院診療では予防接種の普及とともに、基礎疾患や障害のある、遷延化、慢性化、難治性化傾向のある感染症に向き合う場合、感染症制圧に各種ペニシリン製剤の性質を十分に理解したうえでの適正使用が求められる。



# 市中感染症に対する抗菌薬（外来小児科医は抗菌薬をこう使う！）

中野 景司<sup>1,2)</sup>

1) ぐんぐんキッズクリニック, 2) 関西医科大学 小児科学教室

How to Use Antibiotics for Pediatric Outpatient

Keiji Nakano<sup>1,2)</sup>

1) GG Kids Clinic, 2) Department of Pediatrics, Kansai Medical University

## 緒言

2009年と2010年、小児科領域では久しぶりに小児適応のある広域経口抗菌薬が2剤相次いで上市された。テビペネムピボキシル（商品名：オラペネム小児用細粒、以下TBPM-PI）とトスフロキサシン（商品名：オゼックス小児用細粒、以下TFLX）である。それまで小児科外来で安全に使用できる抗菌薬はペニシリン系とセフェム系、マクロライド系を大きな柱として、それに数種の抗菌薬を加えた程度であったため、両剤の登場は小児感染症分野では画期的であった。

発売当初は両剤の乱用が懸念されたが、昨今の抗菌薬適正使用の呼びかけが功を奏してか、心配されたほど処方量は増えていないようである。それぞれのメーカーも良い抗菌薬であることを承知しているので短期的利益のためにはどんどん売りたいが、抗菌薬は使われるほど耐性化するという深い矛盾も理解しており、営業担当者のセールストークも歯切れが悪い。

小児の肺炎球菌やインフルエンザ菌による感染症の治療には前パートのペニシリン系抗菌薬の有効性が見直されており、各種感染症ガイドラインもそれに則して整備されている。良識ある小児科医の潜在意識として上記薬剤は安易に処方すべきでない「禁断の薬剤」に位置づけられているようにさえ感じる。

今回のセミナーのテーマはあくまで「適正使用」であり、治療上必要な薬剤の使用を制限することが目的ではない。適正使用のためには開業小児科医の診療の特徴と思考過程を分析し、第一線の現場における無理のない適正使用法を考えてみたい。また、本パートではペニシリン系抗菌薬では効果不十分であった場合の次の一手についても、それぞれの薬剤の性質と各種感染症ガイドラインを踏まえて解説する。

## 開業小児科医の実情

最近の小児科外来では、子どもたちに不要な薬剤はできるだけ処方しない傾向にある。抗菌薬だけでなく、風邪薬さえもである。

風邪の大半を占めるウイルスに抗菌薬が効かないことは薬理学的に明らかであり、近年様々な疾患や体質に関係するとされている腸内細菌叢にも悪影響を与えることが判っているにもかかわらず、まだまだ多くの医師が風邪に抗菌薬を「処

方してしまう」現状がある。

なぜ処方してしまうのか。それには様々な要因が関与するが、大別するとリスク管理上の問題と経営上の問題とに分けられる。どちらも開業小児科医には重要な問題である。

リスク管理といえば、訴訟リスクがその最たるもので、仮に抗菌薬を処方しなかった患児が不幸な転帰を辿った場合、「抗菌薬を処方してくれれば、こんな事にはならなかったのでは」という気持ちになるのは親心としては理解しやすい。現実的には、急激に悪化する感染症に対して経口抗菌薬がどれ程の効果があるか疑問であるが、それを法廷で証明することは極めて難しい。後ろ盾のない開業医には勝っても負けても訴訟自体に負のイメージが残る。

一方、後者の経営上の問題も無視できない。現在の保険診療では（開業医は特に）、多くの患者を診察しなければ経営的に安定しない。診療できる患者数と時間には限りがあるので、自ずと一人当たりの時間は決まってくる。その中で、患児の病状と前述のリスクとを総合的に判断して治療方針を決定しなければならない。時間の制限がなければ、不要だということを丁寧に説明すべきである。最近は様々な迅速検査が普及しており、不要である根拠を示すためにそういった検査を利用することもできる。しかしながら、それらに割く時間がなく、「多少便が緩くなる程度なら処方しておくか」と考えてしまう。さらには、頑張って抗菌薬を処方しない努力をしたにもかかわらず「あの小児科は抗菌薬をくれないから風邪がなおらない」と悪評が立ってしまうと、善良なる小児科医の心も折れてしまう、というのが開業医の本音であろう。

## 感染症診療における開業医の役割

「診療所はお薬をもらう所」というイメージはまだまだ根強いが、薬をあまり処方しなくなった昨今、小児科開業医の役割は何か。

ひとつは重症患児のスクリーニングである。抗菌薬を安易に（保険的に）処方するのではなく、重症化の兆候をいち早く捉え、適切な施設へ適切な時期につなぐ。これが最も必要なリスク管理であると筆者は考える。

もうひとつは、軽症～中等症の患児を自院で適切に治療することである。そのためには服薬コンプライアンスを高める努力と、感染症診療については耐性菌を増やさない、作らない努力が必須だ。

どちらにも共通することは、今回のシンポジウムの大きい

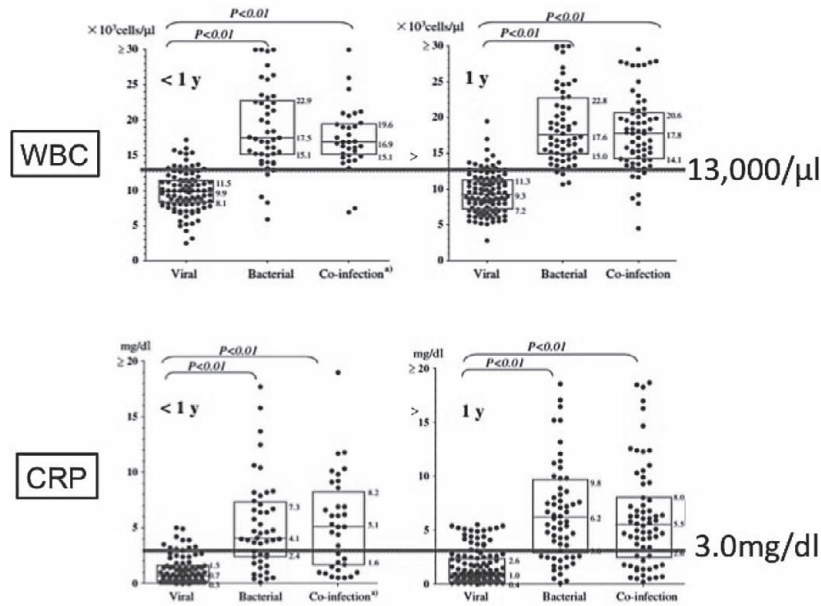


図 1. WBC 数と CRP 値のカットオフライン

テーマ「抗菌薬の適正使用」が重要ということである。

抗菌薬を適正に使用するためには①細菌感染の存在が確実（或いは疑いが濃厚）であること②病型診断と原因微生物の推定が適切であること③推定菌に感受性のある抗菌薬を選択すること④所定の投与期間を守ること、が肝心である。

これら全ては感染症診療の基本であるが、多忙な開業小児科医にとって容易なことではない。実は①が最も難しいが、最近では院内で迅速に検査ができる白血球・CRP測定器が普及してきているので、スクリーニングに有用である。次項で説明したい。

ある程度の感染源が推定でき、上記検査などで細菌感染の疑いが濃厚となれば、様々な感染症治療ガイドラインを用いて②→③→④と治療を進めることが容易になっている。

### 白血球数と CRP 値を指標にした細菌感染スクリーニング

岡田ら<sup>1)</sup>は、細菌性肺炎とウイルス性肺炎とで白血球数および CRP 値を比較したところ、白血球数は 13,000/μl、CRP 値は 3.0mg/dl にカットオフラインを見出し、これより高値であれば細菌性肺炎の確率が高いことが示された。(図 1) この検討では肺炎が対象であり、消化管感染症や尿路感染症など他の感染症については言及していないが、感染症のスクリーニングとして一定の指標にはなると思われる。

現在、国内の検査機器メーカーから数種類の測定機器が販売されている。どの機種も概ね 100 μl 以下の全血で検査ができるので、血糖測定用の穿刺針を用いて指先や手掌から少ない痛みで採取でき、5 分前後で結果が出るので、重症細菌感染症のスクリーニングに非常に有用である。(図 2)

### 外来診療における感染症ガイドラインの利用

小児科外来に受診する感染症の殆どがウイルス感染との報告があるが、重要な細菌感染症も幾つか存在する。本項では気道感染症を中心にガイドラインに掲載されている治療法を紹介したい。

#### 1. 溶連菌性咽頭炎

特徴的な咽頭所見と迅速検査により、診断は比較的容易である。セフェム系抗菌薬も有効であるが、より狭いスペクトラムのアモキシシリン（以下 AMPC）で十分除菌可能である<sup>2)</sup>。(図 3) ベータラクタム系抗菌薬に対するアレルギーをもつ症例にはマクロライド系抗菌薬が推奨されているが、近年マクロライド耐性が進んでおり、しばしば治療に難渋する。

#### 2. 急性中耳炎

まず患児の身体所見などをスコアリングし、重症度判定を行う。(図 4)

5 点以下が軽症、12 点以上が重症で、その間が中等症と定義されているが、小児科外来でよくみるのは「鼻風邪で発熱している保育園児（2 歳未満）を診察して、鼓膜を観察すると発赤を認めた」というシチュエーションであるが、すでにこの程度で 6 点以上を獲得し中等症となる。よって今回は中等症の治療フローを示す。軽症・重症については各自参照されたい<sup>3)</sup>。

アルゴリズムとしては、「3 日間治療を試して効果判定。効果があれば 2 日追加、効果が乏しければ治療を変更して 3 日間」の繰り返しである。ここでも主役は AMPC で、効果不十分な場合にベータラクタマーゼ阻害薬であるクラブラン酸の合剤（クラブラン酸アモキシシリン、以下 CVA/AMPC）を用いたり、鼓膜切開を併用したりすることで、広域セフェム

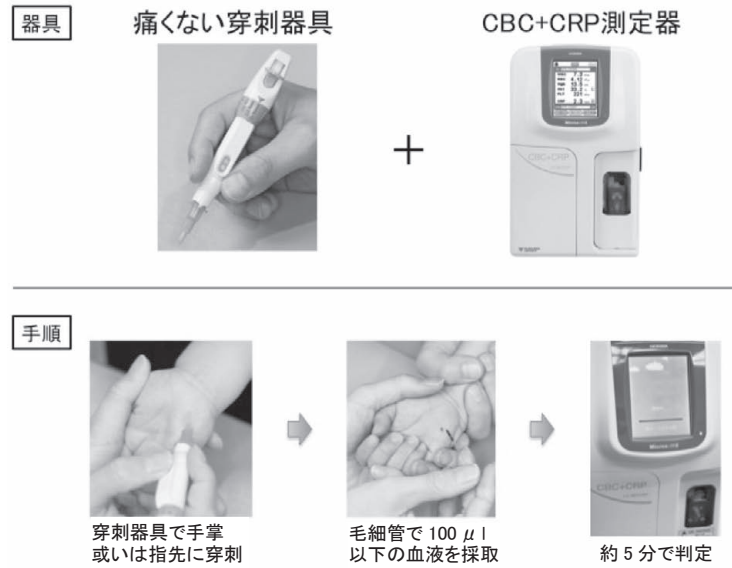


図 2. 外来での迅速血液検査

診断: 迅速検査および特徴的な咽頭所見



治療

- ① AMPC : 30-40mg/kg/日 1日2-3回 po 10日間
- ② セフェム系 : 9-18mg/kg/日 1日3回 po 5日間
- ①②無効例には AMPC/CVA : 96.4mg/kg/日 1日2回 po 10日間

図 3. 溶連菌性咽頭炎の診断と治療

重症度判定: 点数表の点数を加算して決定

年齢	(0)	(3) 24ヶ月未満	
耳痛	(0)	(1) 痛みあり	(2) 持続性高度
発熱	(0)	(1) 37.5~38.4°C	(2) >38.5°C
啼泣・不機嫌	(0)	(1) あり	
鼓膜発赤	(0)	(2) 鼓膜一部	(4) 鼓膜全体
鼓膜膨隆	(0)	(4) 部分的	(8) 鼓膜全体
耳漏	(0)	(4) 鼓膜観察可能	(8) 鼓膜観察不可能

【7項目の合計】 軽症: 5点以下 中等症: 6~11点 重症: 12点以上

図 4. 急性中耳炎の重症度判定

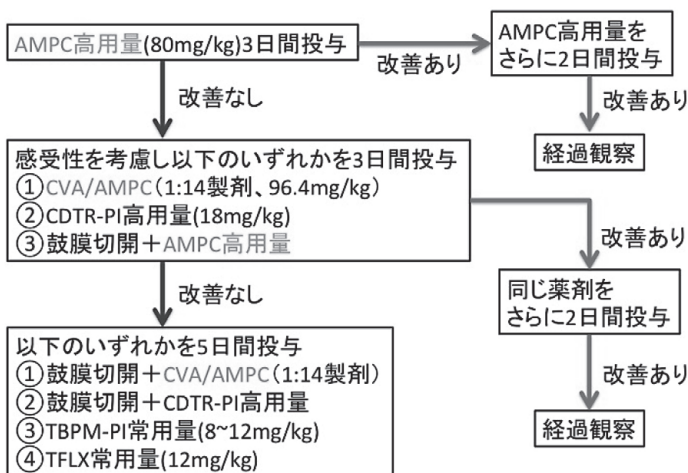


図 5. 急性中耳炎の治療 (中等症)

の使用を控えることが可能になる。(図 5)

### 3. 肺炎

肺炎は小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 に掲載されている治療を照会する<sup>4)</sup>。中耳炎同様、肺炎も重症度判定を行い、治療方針を決定する(図 6)。軽症のスコアリング項目をご覧いただければお分かりいただけると思うが、どれか一つでも逸脱すると外来での治療は難しくなる。さらに開業医が初期治療を行う場合、通常は原因菌が不明であるため、ガイドライン上の「軽症・原因菌不明」の治療を行うことになる。(図 7)

2か月~5歳児は中耳炎と同じく肺炎球菌とインフルエンザ菌がターゲットとなるため、AMPCが第一選択となる。広域セフェムも選択肢として挙げられているが、中耳炎同様、必要に迫られるケースは多くない。

6歳以上の児では肺炎マイコプラズマが原因菌とし

	軽症	中等症	重症
全身状態	良好		不良
チアノーゼ	なし		あり
呼吸数	正常		多呼吸
努力呼吸	なし		あり
胸部X線の陰影	一側肺の1/3以下		一側肺の2/3以上
胸水	なし		あり
SpO <sub>2</sub>	>96%		<90% ★
循環不全	なし		あり ★
人工呼吸管理	不要		必要 ★
判定基準	上記すべてを満たす	軽症でも重症でもない場合	★のいずれか1つを満たす

図6. 肺炎の重症度判定

<p><b>2か月～5歳</b>                      AMPC po or SBTPC or 広域セフェム po</p> <p>【耐菌性が疑われる場合】</p> <p>① AMPC 増量 po or CVA/AMPC po or 広域セフェム増量 po                      ② TBPM-PI po or TFLX po</p> <p>(①での再発例など他の経口抗菌薬が期待できない症例に使用)</p> <p><b>6歳以上</b>                      マクロライド po or テトラサイクリン po</p>
--

図7. 肺炎（軽症・原因菌不明）の治療

<p><b>テビペネム ピボキシル</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>略語：TBPM-PI</li> <li>商品名：オラペネム</li> <li>メーカー：明治製薬ファルマ</li> <li>適応症：肺炎，中耳炎，副鼻腔炎</li> <li>特徴                             <ul style="list-style-type: none"> <li>一初の経口カルバペネム系抗菌薬</li> <li>一抗菌スペクトラム：他のカルバペネム同様，広域スペクトラムを有している。</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>トスフロキサシントシル酸塩水和物</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>略語：TFLX</li> <li>商品名：オゼックス</li> <li>メーカー：大正富山医薬品</li> <li>適応症：肺炎，コレラ，中耳炎，炭疽</li> <li>特徴                             <ul style="list-style-type: none"> <li>一小児適応のある第3世代ニューキノロン</li> <li>一抗菌スペクトラム：グラム陰性菌に加え，肺炎球菌を主としたグラム陽性菌にも活性を保持する。マイコプラズマにも有効。</li> </ul> </li> </ul>
<p>両薬剤ともに，BLNAR や PRSP に対して高い抗菌活性を保持</p> <p>↓</p> <p>各種ガイドラインでは耐性化が疑われるケースに対してのみ使用を認めている</p>	

図8. 近年発売された小児用経口広域抗菌薬の特徴

での順位が上がるため，マクロライドが第一選択となる。近年マイコプラズマのマクロライド耐性が進んでいるため，状況に応じてテトラサイクリン系抗菌薬を選択する必要があるが，その副作用には十分注意が必要である。

### 小児適応のある新しい抗菌薬

近年発売された小児適応のある抗菌薬の特徴を図に示す。両剤ともに広域スペクトラムを有し，特にBLNARや

PRSPに対して高い抗菌活性を保持している。そのため，その適応は肺炎・中耳炎などの深部感染症や重症感染症に限られている。

上記のガイドラインでも登場するが，いずれも耐性化が疑われるケースに対してのみ使用を認めている。(図8)

### まとめ

筆者は3年前に小児科クリニックを開業した。それまでは



大学附属病院および市中の総合病院で勤務していたが、思えばいい加減な抗菌薬の処方をしていた。最も大きな理由のひとつは、「一人の患児の経過をきちんと治るまで把握できていなかった」ということがあげられる。独立開業すると、いい加減な診療は全て自分に返ってくる。

抗菌薬を漫然と処方していた過去があると、処方しないことに漠然とした不安を伴う。その不安を乗り越えて、徐々に処方するハードルを上げていく地道な作業を繰り返すと、これまで必要と考えていた症例にも実は必要なかったと気づくことが多い。作用する対象が存在しないのに抗菌薬を処方をするのは、副作用のリスクだけを押し付けていることに他ならない。

抗菌薬不要論が持ち上がると必ず、「子どもは変化が早いから、抗菌薬を処方せずに重症化したらどうするのだ」という反論が起こる。確かにごく稀には急激な経過をたどる症例があるが、適切な観察と必要な対応の指示により「念のための抗菌薬」は減らすことができる。

多忙を極める開業医が「念のため処方」に陥らないため

には、一にも二にも「子ども達を守るために耐性菌を増やさない」という高い意識を持ち続ける小児科開業医が増えることと同時に、社会全体に向けても啓発活動を地道に続けていく必要がある。

## 文献

- 1) Okada T, Morozumi M, Sakata H, et al. A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2012;18:832-840.
- 2) 砂川慶介, 尾内一信. 小児感染症治療ハンドブック 2013-2014. 診断と治療社, 東京, 2012.
- 3) 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会. 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013, 金原出版, 東京, 2013.
- 4) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員. 小児呼吸器感染症ガイドライン 2011, 協和企画, 東京, 2011.

# 小児重症感染症における抗菌薬使用の原則

笠井 正志

長野県立こども病院 小児集中治療科

Antibiotic Use for Severe Sepsis and Septic Shock in Children

Masashi Kasai

Department of Critical Care Medicine, Nagano Children's Hospital

## 要旨

既存の抗菌薬に対する薬剤耐性化が世界規模で広がってきている。“重症だからこそ”抗菌薬の過剰使用を避け、感染症診療の原則に従って適正使用し、あわせて小児重症感染症の管理を安全かつ適切に行う“場”としての小児ICUの普及が重要である。

## 序文

severe sepsis や septic shock などの小児重症感染症に使用する抗菌薬治療に関する randomized, controlled, clinical trial (RCT) は存在しない。本邦では ESBL (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase) 産生グラム陰性菌による市中感染の報告が相次ぎ、また海外では (一部本邦でも)、*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) や New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM) など、ESBL に対して切り札ともいえるカルバペネムに対する耐性菌が出現している。薬剤耐性菌が蔓延している状況下における、小児重症感染症に対する抗菌薬治療について、1) 本邦小児集中治療領域における使用状況調査結果、2) 小児重症感染症診療の原則、3) 抗菌薬適正使用、の主に3点について私見を交えて論説する。

### 1) 本邦小児集中治療領域においてどのような抗菌薬が使われているのか、そしてそれは適切なのか。

小児重症感染症の抗菌薬治療に関する randomized, controlled, clinical trial は存在しない。しかし良質な観察研究などを元にした現場にとって使いやすいガイドラインやマニュアルは必須である。「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007 (以下『GL2007』と略)」では、人工呼吸管理や循環不全を伴う肺炎を「最重症」例と定義し、これに対する原因微生物不明時の初期抗菌薬としてカルバペネム系抗菌薬単独あるいはマクロライド系抗菌薬との併用を推奨している<sup>1)</sup>。しかし、ガイドラインの普及度や有効性に関しての検討は行われていない。そこで「最重症」肺炎例を多く扱うと予測される本邦の小児集中治療室 (Pediatric Intensive Care Unit : PICU) を対象に小児肺炎の診療内容に関しての多施設調査を行い、カルテデータを元に後方視的に微生物、初期抗菌薬の使用実態、死亡率などを検討した<sup>2)</sup>。2009年度1年間、対象施設で管理された「最重症」肺炎は、市中肺炎43例 (RSウイルス抗原陽性例やインフル

エンザウイルス抗原陽性例など明らかなウイルス感染症は除外した)、院内肺炎40例であった。死亡率は市中肺炎1例 (1/43 ; 1.5%)、院内肺炎6例 (6/40 ; 15%) であった。過去の報告における死亡率10~25%とほぼ同様であった。市中肺炎、院内肺炎とも最も使用されていた抗菌薬は ampicillin sulbactam (SBT/ABPC) であった。検出菌が判明した症例で適切率を検討した。市中肺炎での全体での適切率は80% (12/15) で、院内肺炎の適切率は82% (19/23) であった。最重症肺炎83例に対して、小児呼吸器感染症ガイドライン2007 (GL2007)<sup>3)</sup> の推奨通りにカルバペネム系薬を初期抗菌薬として処方していたのは、7例 (7/83 ; 8.4%) であった。この結果は、我が国の小児集中治療現場における肺炎診療において、GL2007が十分に利用されていない可能性を示唆していると考えられた。

重症感染症における経験的治療の選択は急性重症度のみならず慢性併存病変や抗菌薬治療歴、保菌歴なども含めて総合的に判断する必要がある。ガイドラインを遵守した場合の死亡率は1例 (14%) であり、非遵守の6例 (6/83 ; 7.7%) と統計学的差異はなかった ( $p = 0.9053$ )、という結果であった。重症感染症に対して、ガイドライン通りに治療した群の方が低い生存率であったという報告もあり、ガイドラインに沿った治療を行うべきかどうか議論が生じている<sup>4)</sup>。ガイドライン通りではなく、患者が有する耐性菌リスクや状態を鑑み、感染症診療の原則に沿うこと重要であると考えられる。

### 2) 小児重症感染症における抗菌薬使用原則とは

小児重症領域では、以下に述べるような誤りが散見される。①不十分な投与量 (例、炎症反応が下がってきたから、投与量を減らす)。②標準的な教科書を参考にしないで、不十分もしくは過剰な治療期間。③外科的処置が必要な感染症を抗菌薬だけで治療しようとする。④起因菌、感受性結果が判明しても初回投与した広域抗菌薬が「効いている」からという理由で最適な抗菌薬に変更 (De-escalation) をあえてしない。

上記のような誤りに陥らないためにも、感染症診療の原則に基づいて診療する。丁寧な問診と身体診察を参考に、超音波などの簡易な画像診断や感染臓器からの急性期検体のグラム染色を積極的に活用しつつ、「予想される起炎菌は何か」「感染巣はどこか」など、厳密に適応を検討し抗菌薬を決定する。問診の際のポイントとなるのは、年齢、基礎疾

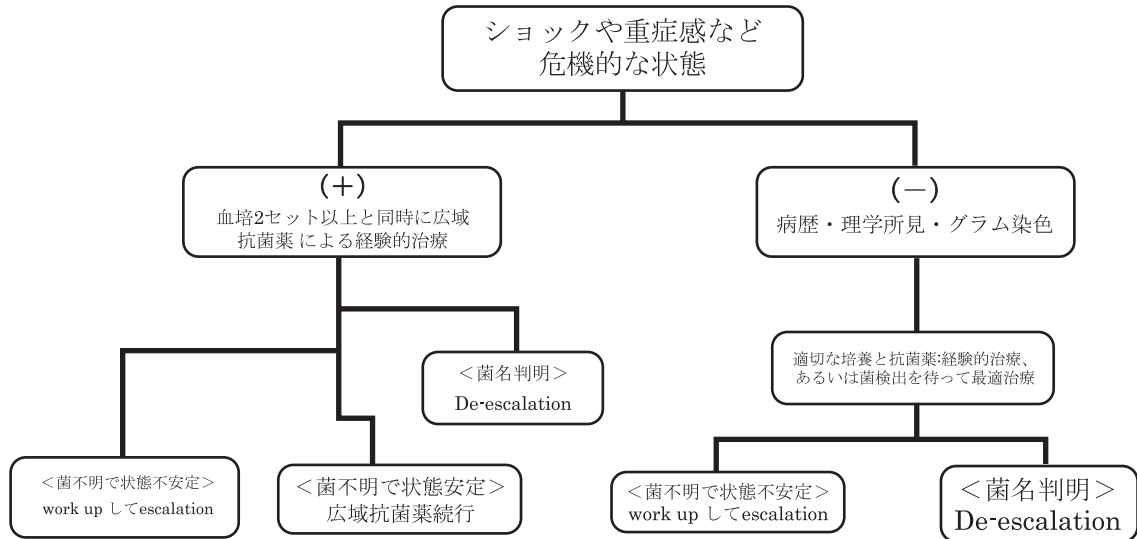


図1. 小児重症感染症での抗菌薬判断フロー

表1.

	起炎菌	抗菌薬
市中発症	肺炎球菌, インフルエンザ菌, 黄色ブドウ球菌, 髄膜炎菌	セフトキシム±バンコマイシン
院内発症	「SPACE」, 黄色ブドウ球菌 (MRSA)	抗緑膿菌活性のある抗菌薬±バンコマイシン

「SPACE」: *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter* など, 院内感染で問題となる菌の総称

患の有無と種類, 発症の場所(市中か院内か)である。続いて, 感染フォーカスを探索する。時間に制約がある状況であることなので, 素早く情報収集を行う。その情報を元に必要な画像検査を追加する。しかし, 重症であればあるほど, バイタルサインの安定化と治療も平行して行うことが重要で, 画像検査に過剰に時間をかけることは望ましくない。集中治療室(Intensive Care Unit; ICU)在室中は, 患者の急な全身状態悪化の原因として, 感染症を常に意識する必要がある。しかし, ICUにおける感染症以外の発熱原因として, 術後, 処置後, 中枢性発熱(脳梗塞, 頭蓋内出血), 副腎不全, 輸血後, 血栓性静脈炎, 血腫, 薬剤性(麻酔薬など)などがある。発熱のみを感染症の存在の指標としてはならない。同様のことが, 検査データ(白血球数, CRP, プロカルシトニンなど)にも言える。検査データを治療するのではなく, 患者を治療することが肝要である。

初期抗菌薬を検討する際には, 「何を選ぶか」に意識が集中しがちであるが, Pharmacokinetics・Pharmacodynamics (PK・PD) を考慮した投与量や投与間隔の検討も重要である。日本では, 小児あるいは新生児に保険適用の得られた薬剤は限定されており, また, 添付文書に記載されている投与量が海外の成書等での標準使用量と異なっている場合がある。Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy<sup>5)</sup> や Pediatric dosage handbook<sup>6)</sup> などの国際的に標準的なマニュアルを参考に標準量・間隔を選択する。

### 抗菌薬治療の実際

小児重症感染症を診る際のフローを以下の図1に示す。ポイントはショックや重症感など危機的な状況であるか, 否かである。危機的な状況ということは, 発症から時間が経過し, かなり体内で菌量が増加しているため, 一刻も早く血液培養採取と同時に抗菌薬投与が必要となる。感染症によって生命の危機が迫っているにも関わらず, まったく起炎菌が想定できない場合は, カルバペネム系薬とバンコマイシンを併用しても構わない。しかし, 感染症疑いのすべてでそのように振る舞う必要はない。むしろ小児ではそのようなケースは極めて少ないと考えられる。

<第一のステップ「ショックの場合」> 「とにかく早く, とにかく当てる」。

②初期抗菌療法の有効性が, 患者の生命予後に影響する重要な因子である。「ショック発見から1時間以内に(有効な)抗菌薬を体内に入れる」を目標にする。初期蘇生と平行しながらになるので, 詳細な病歴やフォーカス診断は困難である。患者の状況がショックである場合は, リスクの高い「一発狙い」はしない。考えるべきことは, 「市中発症」か「院内発症」かである。原則的に投与量は「髄膜炎」である。初期抗菌薬選択は, 以下の表1を参照する。不要なデバイスは「抜く」。侵襲的な医療器具は, 集中治療において必須のものである。しかし, 往々にして

これらも「無駄」に長期化しやすい。常に必要性を検討し、早期に抜去するように心がける。

＜第二ステップ「ショックを呈していない感染症」, 「ある程度落ち着いてから」＞

初期蘇生もある程度一段落したあとに、病歴、理学所見、グラム染色など情報を収集しまとめる。第一ステップでのカバー漏れやスペクトラムの外れがないかを再度確認する。

＜第三ステップ＞再評価

培養結果を正しく判断し、積極的に「De-escalation」する。その菌に対して効果の高い（感受性結果で「S」）、臨床的に有効性が証明されている抗菌薬を選択する。ただし、臨床的に改善していない、重症な免疫不全がある場合は、起炎菌を捕らえきれていない場合もあるため、「De-escalation」しない方が安全である。

### 3) 抗菌薬適正使用：未来の子ども達に抗菌薬を残すために

既存の抗菌薬に対する薬剤耐性化が世界規模で拡がってきている。抗菌薬に対する耐性を有する菌（以下、耐性菌）は今後増加すると考えられる。耐性菌に対する戦略は、「耐性菌を作らない」と「耐性菌を広げない」ことが二本柱となる。「耐性菌を作らない」ためには、不適切に抗菌薬を使用しないことが肝要である。そのためには理にかなった感染症診療を実践することにつきる。

今後、耐性菌を完全になくすことはおそらくできない。また特定の抗菌薬を使えば確実に重症感染症を救命でき、かつ耐性菌を増やさないという強いエビデンスのある抗菌薬は出現しないであろう。これまでは耐性菌が出れば、より「強い（広い）」抗菌薬使用することで対応してきた。しかしどうやらこの方法では今後対応していくのは難しくなりそうである。これまでの方法とは違うやり方で、耐性菌とうまくつきあっていくしか方法がない。新規抗菌薬の開発を期待したいが、開発には10年近くかかる。その間は、現存の抗菌薬をうまく使い、できるだけその効力を有する期間を長引かせることに一層意識を高める必要がある。

先述のごとく、グラム陰性菌の薬剤耐性は喫緊の問題である。現状で最強のグラム陰性菌活性を有するのはカルバペネムである。我々がやるべきことは、このカルバペネムの有効性を高く維持することである。そのためには、根拠なく安易に使用しないことを心がける。「カルバペネムにしかできないことは何か。それ以外の抗菌薬ができる可能性はないか」を常に考える。小児感染症においてカルバペネムにしかできないことは、端的にいうと「セファロスポリン耐性グラム陰性菌による感染症（疑い）」である。たとえば、ESBL、アシネトバクターなどのブドウ糖非発酵菌（の一部）である。あえて付け加えるとすれば、起炎菌不明な状況で発生する院内発症の重症感染症（発熱性好中球減少症やショック症

例）である。それ以外では他の薬剤で十分対応できる。

### 4) まとめ 今後の展望

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae* type b ; Hib) や肺炎球菌は小児重症感染症の主要な原因菌である。2013年4月にHib及び肺炎球菌に対するワクチンが定期接種化され、日本でのこれら重要な原因菌による重症感染症が減少している<sup>7)</sup>。その動向に関しては今後の疫学情報に注目する必要がある。いずれにしても抗菌薬の不要な投与、過剰な使用を避け、適正使用することは重要である。重症感染症とりわけショックなどの循環不全を伴う例では、抗菌薬治療と同時に、呼吸/循環をはじめとする全身臓器管理、さらには感染巣の外科的コントロールがおこなわれてはじめて治療が完遂できる。このような管理を安全かつ適切に行う“場”として、小児ICUの普及も望まれる。また小児領域における抗菌薬適正使用に関する国内からのエビデンス発信は少ない。今後、わが国で抗菌薬を適切に使用し、耐性菌と正しくつきあっていくためにも、本邦小児科医が協調し、多施設共同でより良質な観察研究や介入研究を行い、未来の小児医療や子ども達のために自国のエビデンスを世界へ発信していくことが必要である。

### 文献

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 原因微生物不明時の初期抗菌薬療法. 小児呼吸器感染症ガイドライン 2011. 第1版. 東京: 協和企画, 2012.
- 2) 笠井 正志, 尾内 一信, 志馬 伸朗, 他. 小児呼吸器感染症ガイドライン 2007 上の最重症肺炎に対するわが国小児集中治療領域における注射用抗菌薬使用状況. 小児感染免疫, 2013;24:443-449.
- 3) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 原因微生物不明時の初期抗菌薬療法. 小児呼吸器感染症ガイドライン 2007. 第1版. 東京: 協和企画, 2012.
- 4) Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11: 181-189.
- 5) Bradley JS, Nelson, JD. 2012-2013 Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy (19<sup>th</sup> edition) . American Academy of Pediatrics. 2012.
- 6) Takemoto CK, Eds. Pediatric & neonatal dosage handbook 20th edition, Lexi-Comp, Inc., OH, 2013.
- 7) 侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014年8月現在 IASR Vol.35 pp.229-320:2014年10月号



## Hib・肺炎球菌ワクチンの普及は抗菌薬適正使用を促進する

西 順一郎

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 微生物学分野

Hib and Pneumococcal Conjugate Vaccine Promote Antimicrobial Stewardship

Junichiro Nisihi

Kagoshima University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Microbiology

## 要旨

Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン (PCV) の導入により、わが国の髄膜炎・菌血症など小児重症細菌感染症の患者数は大幅に減少している。ウイルス感染症がほとんどである小児科外来の発熱患者に対して、これまで抗菌薬が不必要に投与されることが多かったが、重症細菌感染症のリスク軽減により、抗菌薬を投与せずに注意深く観察しながら経過をみる余裕が小児科医に生まれている。また、ペニシリン耐性株が多かった PCV7 タイプの肺炎球菌が減少することで、肺炎球菌のペニシリン感受性も改善している。両ワクチンの接種率を今後も高く維持することが、小児の診療における抗菌薬適正使用につながると考える。

## 緒言

抗菌薬はその他の薬剤と異なり、投与された抗菌薬で誘導・選択された薬剤耐性菌が周囲のヒトや環境に伝播するという特殊性を持つ。したがって、目の前の患者の治療だけでなく、病院や地域で新たな耐性菌を作らない、将来にわたって限られた医療資源を有効活用するという視点が必要となる。最近の小児診療では、抗菌薬適正使用の意義を理解した医師が増加し、さらにイムノクロマト法による迅速抗原検査が普及したことにより、抗菌薬適正使用が進んでいる。本稿では、最近導入された Hib・肺炎球菌結合型ワクチンが、抗菌薬適正使用に与える影響について、おもに小児の外来診療を想定して述べる。

## 1. Hib・肺炎球菌ワクチンの導入と侵襲性細菌感染症の減少

インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) ワクチン (アクトヒブ<sup>®</sup>) と 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (Pneumococcal conjugate vaccine: PCV7, プレベナー<sup>®</sup>) は、わが国ではそれぞれ 2008 年 12 月と 2010 年 2 月に導入され、2010 年 11 月から開始された国の「子宮頸がん予防ワクチン等緊急接種促進事業」による公費補助により 2011 年には全国的に普及した。2013 年 4 月には両ワクチンとも定期接種となり、同年 11 月には PCV7 は 13 価の PCV13 (プレベナー 13<sup>®</sup>) に置き換えられた。

その結果、わが国の Hib・肺炎球菌による小児侵襲性感染症は大きく減少している。とくに侵襲性 Hib 感染症は激減

しており、厚労科研「庵原・神谷班」の 10 道県の全数調査によると、2013 年の 5 歳未満人口 10 万人あたりの罹患率は 2008～2010 年の平均に比べて髄膜炎は 7.7 から 0.2 へ、菌血症は 5.2 から 0.1 へと、いずれも 98% 減少した (図 1)<sup>1)</sup>。全数調査を行っている鹿児島県でも減少傾向が顕著であり、2013 年以後 Hib 感染症はみられていない (図 2)。ワクチンの効果のない無莢膜型インフルエンザ菌 (non-typable *H. influenzae*, NTHi) による侵襲性感染症も散発していたが、現在増加傾向にはない。

侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease, IPD) の罹患率にも減少がみられ、2013 年は 2008～2010 年の平均に比べて、菌血症は 52% (22.2 → 10.6)、髄膜炎は 73% (2.8 → 0.8) 減少した (図 3)<sup>1)</sup>。2013 年は、菌血症ではやや緩徐な減少傾向であり (10.6 → 9.7)、髄膜炎ではむしろ微増しているが (0.8 → 1.1)、これは後述する肺炎球菌の serotype replacement (血清型置換) を背景としている。2013 年 11 月に PCV7 が PCV13 へ置き換えられたことにより、今後さらに IPD の減少が期待されている。また、

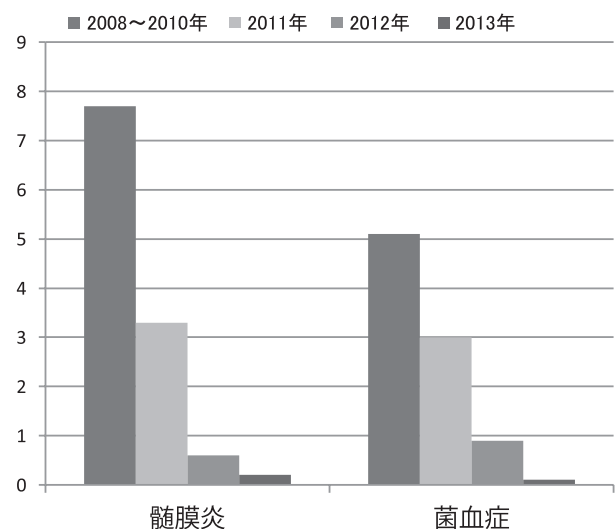


図 1. 小児侵襲性 Hib 感染症の 5 歳未満人口 10 万人あたりの罹患率

「庵原・神谷班」による 1 道 9 県 (北海道, 福島, 新潟, 千葉, 三重, 岡山, 高知, 福岡, 鹿児島, 沖縄) の全数調査<sup>1)</sup>

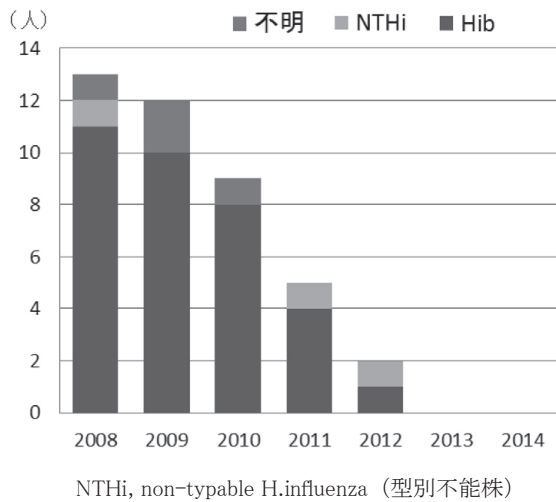


図2. 鹿児島県の小児侵襲性インフルエンザ菌感染症患者数の年別推移

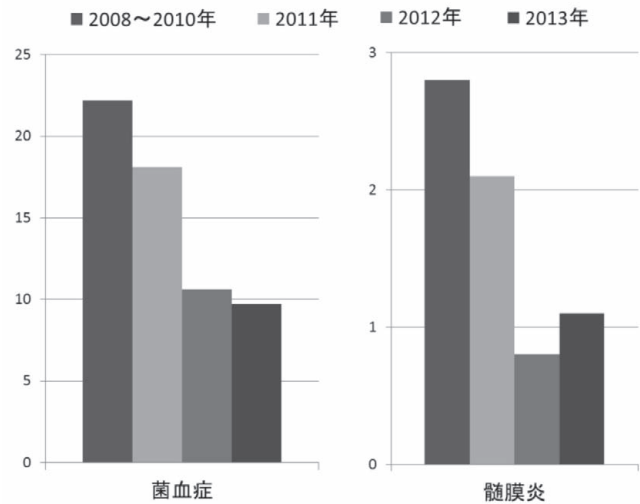


図3. 小児侵襲性肺炎球菌感染症の5歳未満人口10万人あたりの罹患率

「庵原・神谷班」による1道9県（北海道，福島，新潟，千葉，三重，岡山，高知，福岡，鹿児島，沖縄）の全数調査<sup>1)</sup>

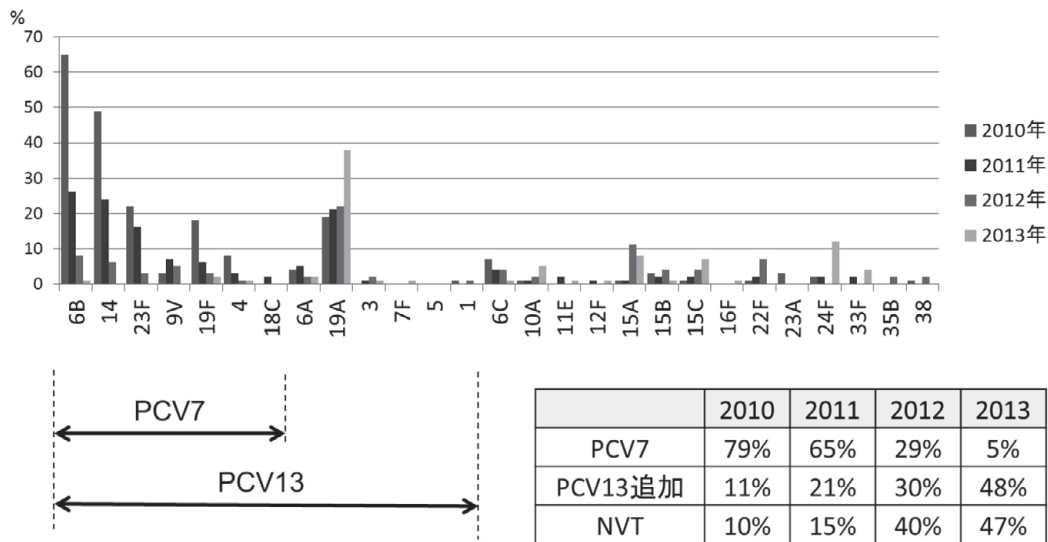


図4. 侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型の頻度と推移

「庵原・神谷班」会議資料より著作作図。図内の表は、各期におけるワクチンタイプの血清型の占める割合を示す。NVT：非PCV13タイプ

肺炎球菌性肺炎の入院患者も減少していることが報告されており，市中肺炎を予防する効果もみられている（第46回日本小児呼吸器学会 高橋幸子他 2013年11月）。

## 2. 肺炎球菌の serotype replacement とペニシリン耐性株の減少

2000年にPCV7が導入された米国では，その数年後にはPCV7に含まれない莢膜型である19Aや7FによるIPDの増加がみられた<sup>2)</sup>。わが国でも，図4に示すように，2010

年から2013年にかけてIPD原因菌におけるPCV7タイプの割合が79%から5%に大幅に減少した一方で，PCV7に含まれないタイプの株が急増した。PCV13に含まれないタイプも増加しており，PCVについてはその限界を認識し保護者に情報提供することが望まれる。外来診療においては，PCV13をスケジュール通りに接種した児においても，PCV13に含まれない血清型の株によるIPDのリスクが残っていることに留意する必要がある。

わが国では，小児に経口第3世代セフェム薬が汎用され

たこともあり、ペニシリン結合蛋白 (PBP) の遺伝子変異を伴うペニシリン耐性肺炎球菌の増加がみられた。Morozumiらは、ペニシリン耐性遺伝子、とりわけ高度耐性遺伝子がPCV7タイプの株に集積していることを報告している<sup>3)</sup>。ワクチン普及によるPCV7タイプの減少は、そのままペニシリン耐性株の減少を意味している。実際に、宮城県の2歳未満の小児から分離された肺炎球菌のペニシリン高度耐性株 (PRSP) が、2011年29.2%から2012年14.5%と減少していることが報告されている<sup>4)</sup>。このようにワクチンが耐性菌を駆逐したことは、抗菌薬適正使用の観点からも意義のあることと思われる。本来、肺炎球菌による下気道感染症は、セフェム系薬やカルバペネム系薬でなくペニシリン系薬で十分治療できるが、ペニシリン耐性菌の減少によりさらに治療しやすくなると考えられる。

### 3. 細菌性髄膜炎の減少と抗菌薬投与

Hib ワクチンとPCV が導入される前の小児細菌性髄膜炎の原因菌の頻度は、全国アンケートによるとインフルエンザ菌53%、肺炎球菌24%であった<sup>5)</sup>。鹿児島県の2001～2009年の調査でも、インフルエンザ菌65%、肺炎球菌28%と両菌種が多数を占めていた。

乳幼児の細菌性髄膜炎は、病初期では発熱以外に特徴的な症状がなく、小児科医にとっても早期診断はきわめて困難だった。肺炎球菌感染症では炎症反応が強く、末梢血の白血球数の上昇でスクリーニングすることはある程度可能だったが、髄膜炎の過半数を超えるHib髄膜炎では、発熱当日の白血球数が $15,000/\mu\text{l}$ 以上となるのは25%にすぎず、多くが見逃されてしまう<sup>6)</sup>。経口抗菌薬には髄膜炎の予防効果はないが、医師は髄膜炎への進展をおそれて、発熱を呈する乳幼児に経口抗菌薬を過剰に投与する傾向があった。ワクチンの普及で乳幼児の細菌性髄膜炎のリスクが大きく軽減したことで、このような過剰な抗菌薬投与の必要性は少なくなると考えられる。

### 4. Occult bacteremia (潜在性菌血症) の減少と抗菌薬投与

生後3か月から36か月 (3歳未満) の小児で、比較的全身状態がよく、病巣不明の $39^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱がみられた場合には2～5%の頻度で、occult bacteremia (潜在性菌血症) がみられることが知られている。多くは自然軽快するが、一部は敗血症や髄膜炎などの重症感染症に進展することがある。末梢血の白血球数 $15,000/\mu\text{l}$ 以上で血液培養陽性の頻度が高くなるが、わが国の調査ではその頻度は13.1%と報告され、原因菌は肺炎球菌87%、Hib13%だった<sup>7)</sup>。PCV が導入される前の米国では、このような基準をみたす乳幼児では、血液培養後にセフトリアキソン筋注などの抗菌薬投与が推奨されていた<sup>8)</sup>。

Hib ワクチン・PCV7 の普及後の米国では、2000年代になってoccult bacteremiaの頻度は3～4%から1%未満に減少している<sup>9)</sup>。さらに、血液培養の真の陽性率は0.25%

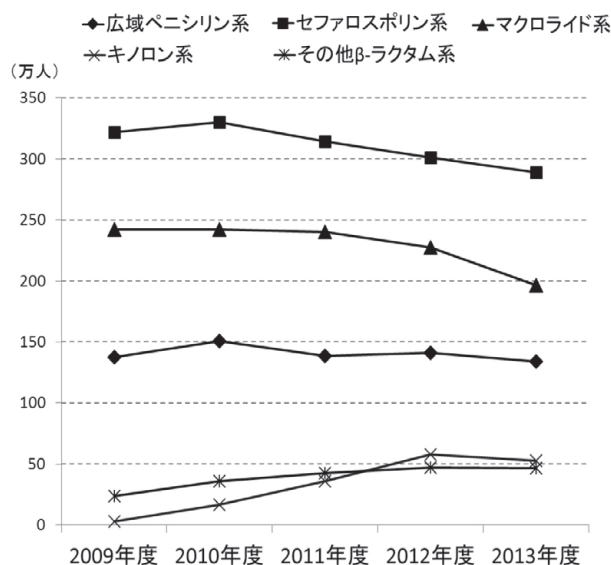


図5. 経口抗菌薬が処方された推計実患者数 (5歳未満) の推移

日本医療データセンター (JMDC) データより作図 (Meiji Seika ファルマ株式会社協力)

マクロライド系にはリンコマイシン系、その他βラクタム系にはフェロペネムとカルバペネム系が含まれる。

と低下し、特に肺炎球菌の検出率は0.17%にすぎない<sup>10)</sup>。一方、コアグラウゼ陰性ブドウ球菌などのコンタミネーション (汚染) の割合が1.9%と多くなっている。したがって、両ワクチンが接種され全身状態の悪くない患児では血液培養は必ずしも必要なく、経過観察してもよいのではないかという意見がみられている<sup>10)</sup>。両ワクチン普及後のわが国でのoccult bacteremiaの頻度に関する報告はまだみられないが、大きく減少していることが予想される。わが国でも以前はoccult bacteremiaの可能性を考え、外来で経口抗菌薬を投与することがしばしば行われたが、今後その必要性も減ってゆくと考えられる。

### 5. Hib ワクチン・PCV 普及後の小児外来診療

以上のように、両ワクチンによって細菌性髄膜炎や菌血症など重症細菌感染症が大幅に減少したことに伴って、ウイルス感染症がほとんどである小児科外来の発熱患者に対して、不必要な抗菌薬投与をせずに注意深く観察しながら経過をみる余裕が小児科医に生まれている。さらに、A群レンサ球菌、アデノウイルス、インフルエンザウイルスなどを検出するイムノクロマト法による迅速診断キットが普及し、抗菌薬が必要な感染症と必要のないウイルス感染症の鑑別がより容易になったことの影響も大きい。

わが国で経口抗菌薬が処方された推計実患者数 (5歳未満) の推移を、レセプトデータによる日本医療データセンター (JMDC) のデータベースをもとに図5に示す。2010年から13年にかけて、セファロスポリン系とマクロライド系の経口抗

菌薬を処方された5歳未満の患者数には緩やかではあるが減少傾向がみられており、抗菌薬適正使用が進みつつあることがうかがえる。一方、通常の初期治療には用いるべきではない経口のキノロン系薬やカルバペネム系薬も一定の割合を占めており、今後の課題であると思われる。

Hibワクチン・PCVの普及は、侵襲性細菌感染症のリスクを減らすことを通じて、抗菌薬適正使用を促進する大きな力になることが期待される。今後もワクチン接種率を高く維持することが重要である。

## 謝辞

本研究は、平成26年度厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」(研究代表者 庵原俊昭)の支援を受けている。

## 利益相反自己申告

なし

## 文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」平成25年度 総括・分担研究報告書. 2014;pp.7-13.
- 2) CDC. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59:258-261.
- 3) Morozumi M, Chiba N, Okada T, et al. Antibiotic susceptibility in relation to genotype of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae* responsible for community-acquired pneumonia in children. *J Infect Chemother* 2013;19:432-440.
- 4) Ozawa D, Yano H, Hidaka H, et al. Twelve-year survey (2001-2012) of the antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates from otorhinolaryngology clinics in Miyagi Prefecture, Japan. *J Infect Chemother* 2014;20:702-708.
- 5) 新庄正宜, 岩田敏, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 砂川慶介. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009~2010). *感染症学雑誌*. 2012;86:582-591.
- 6) 武内一, 深澤満, 抗菌薬適正使用のための外来小児科ワーキンググループ. インフルエンザ菌・肺炎球菌髄膜炎の早期スクリーニングの可能性. *日本小児科学会雑誌*. 2006;110:1401-1408.
- 7) 西村龍夫, 吉田均, 深澤満. 小児科開業医で経験した occult bacteremia 23例の臨床的検討. *日本小児科学会雑誌*. 2005;109:623-629.
- 8) Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 2000;36:602-614.
- 9) Joffe MD, Alpern ER. Occult pneumococcal bacteremia: a review. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:448-454.
- 10) Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2009;16:220-225.



## モーニングセミナー

## ADHD の生物学

根来 秀樹

奈良教育大学 教育学部 障害児医学分野

The Biology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Hideki Negoro

Department of Medicine for Children with Handicap, Nara University of Education

## 1. はじめに

注意欠如・多動症 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: 以下 ADHD) は不注意, 多動性, 衝動性を三主症状とする発達障害で, DSM-5 によるとほとんどの文化圏で子どもの約 5% に生じるとされている<sup>1)</sup>。ADHD は発達障害の中でも比較的, 生物学的研究が多くなされている疾患であるため, ADHD に生物学的背景が存在するという認識は, 小児神経科・児童精神科臨床に関わっている者の大多数の共通のものとなってきている。現在 ADHD の病因として主に考えられているのは神経科学の領域では, ドーパミンやノルアドレナリンを中心としたモノアミンの調整障害であり, 脳の機能としては, 皮質-背側線条体を中心とした実行機能障害と皮質-腹側線条体を中心とした報酬系の障害, 及び皮質-小脳を中心とした時間処理 (タイミングを取る時に重要な役割を果たすとされる) の障害である。

本稿では最初に ADHD に関する遺伝学や脳形態画像・機能画像, 神経科学の研究を概説し, その後我々がおこなってきた精神生理学的研究である事象関連電位 (event-related potentials: ERPs) と近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy: NIRS) の研究を紹介する。

なおそれら ADHD の生物学をもとに, ADHD 治療薬の薬理作用についても解説する。

## 2. ADHD の生物学

## 遺伝学

アメリカで有名な精神医学の教科書であるカプランのテキストブック<sup>2)</sup> にはいくつかの研究がレビューされ, 双生児研究による ADHD の一致率は二卵性双生児より一卵性双生児に高く, また ADHD の兄弟を持つと ADHD の有病率は, 一般人口の 2 倍になる, ADHD 児の生物学的な親は ADHD 児の養父母に比べ ADHD である割合が高いと記載されている。他の多くの研究も ADHD に遺伝負因があることを示唆している。

また遺伝子研究からはドーパミン神経系, ノルアドレナリン神経系に関わる遺伝子変異が多く報告されており, これら二つの神経系の機能不全が ADHD 発症に関わっていることが示唆されるが, 報告されている個々の遺伝子のオッズ比をみ

ると効果は決して大きくはなく, 発症の原因遺伝子というよりはむしろ脆弱性に関する遺伝子であると推測される。

## 形態画像

Valera ら<sup>3)</sup> は, 小児・思春期 ADHD 患者の脳の容積に関する 21 研究をメタ解析し, 全脳, 右脳や脳梁膨大部, 小脳, 小脳虫部, および小脳後下虫部・小葉の各脳部位における脳容積を ADHD 患者と健常者間で比較検討している。その結果, ADHD 患者ではこれらの脳部位が有意に小さいことが認められ, 特に小脳後下虫部・小葉に関しては ADHD 患者と健常者間でより大きな差があることが認められた。また同様に左右前頭深部白質, 前頭葉, 前頭前野の各脳容積についてもメタ解析を行い, ADHD 患者ではこれらの部位での脳容積も有意に小さいことが認められたと報告している。

## 機能画像

小児の研究で, Sonuga-Barke は<sup>4)</sup> ADHD 児と定型発達児に対し, 9 つの神経心理学的課題を用い, ADHD 児に実行機能障害, 遅延を感受 (嫌悪) する機能の障害 (報酬系が関与するとされる), 時間処理の障害 (側頭葉, 小脳の関与) が存在することを示唆している。筆者は, 過去の成人 ADHD 患者の機能画像の代表的な研究を課題毎のグループに分けてレビューし<sup>5)</sup>, ADHD には実行機能の異常, 報酬系の異常を指摘する報告が多く, またタイミングを取るときに重要な役割を果たすとされている小脳の異常を指摘する報告もあった。これは, 成人, 小児と対象は違うものの, Sonuga-Barke のいう 3 つの系の機能不全と同様である。よって, ADHD の病態理解にはこの 3 つの系の機能不全の理解が必須である。

しかし, Sonuga-Barke の研究結果<sup>4)</sup> では, ADHD 児にはそれぞれ 3 つの系のうち, 二つまたは三つの重複障害である場合もあるが, 単独の障害の場合も多いとしていることからわかるように, 同じ ADHD 患者であっても脳の機能障害はバリエーションがある可能性は高いので, 今後の研究に期待したい。

### 事象関連電位 (event-related potentials: ERPs)

光や音、あるいは自発的な運動といった特定の事象や刺激に関連して一過性に生じる脳電位で、被験者の覚醒レベルや認知機能を反映して変動する成分を ERPs という。

現在まで様々な ERPs が知られているが、もっとも研究が多く出されているのは P300 であろう。P300 は大脳の認知、意思決定、感覚・刺激処理系などに関連する電位として、現在認知症や統合失調症などの評価に応用されていて、認知・情報処理の最終段階に出現するとされる<sup>6)</sup>。

その他、注意関連電位として注目されているのが、早期陰性成分である MMN (mismatch negativity) と Nd (Negative difference) である。MMN は、先行刺激の感覚記憶を利用して行う刺激弁別過程で、特に意識野以外の変化を素早く検出する機構であり、無意識的な自動処理を反映し、Nd は意識的・能動的な注意機能を反映しているとされる。

過去の報告では、ADHD 児群は健常児群より P300 の振幅が低下しており、潜時が延長しているという報告が多い<sup>7)</sup>。Nd については Jonkman LM ら<sup>8)</sup> が Nd と同様の成分と考えられている PN を検討しているが、ADHD 児群は健常児群より PN の振幅が低下しており methylphenidate (MPH) の投与により振幅が増加したと報告している。MMN についても ADHD 児群は健常児群に比べると聴覚刺激において MMN の振幅が低下しているという報告がある。しかし MMN に関しては、異なった結果を報告している研究者もあり、結果が一定していない<sup>9,10)</sup>。

筆者ら<sup>11)</sup> は、ADHD 児群と年齢、性、IQ をマッチさせた健常児群について P300、MMN、Nd を測定し検討し、それぞれの振幅が健常児群に比べ、ADHD 児群で有意に低振幅であった。この成績から、ADHD においては、まず P300 の障害があることから、少なくとも情報処理過程の最終段階で何らかの障害が存在することが示された。そして MMN や Nd の異常からは、さらに手前の刺激の弁別過程における障害によるものであることが示唆される。ADHD は注意機能に関して、無意識的な自動処理にも、意識的な能動的処理にも障害がある可能性がある。

さらに筆者ら<sup>12)</sup>、methylphenidate 徐放性製剤 (OROS-MPH) の服用で ADHD 症状が改善した ADHD 児 10 人において、OROS-MPH 服用後に P300 と MMN のデータが改善したことを報告した。このことから、治療薬の客観的な効果判定に ERPs が利用できるかもしれないと考えている。

### 近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy : NIRS)

NIRS は、近赤外線の散乱光を用い、ヘモグロビン濃度の変化を測定することで、主に大脳皮質における脳血流量の変化を知ることができる技術である。使用する近赤外線は非侵襲的であるため被験者の子どもに害はなく、光ファイバーを装着した軽いキャップを冠るだけでよいので、拘束性が少なく、子どもでも自然な日常環境下で測定することができる。

筆者ら<sup>13)</sup> は NIRS を用い、ADHD 児群と定型発達児群に

おいて、前頭葉賦活課題である Stroop 課題を用い、NIRS で脳血流量の変化を測定することにより、ADHD に前頭前野の機能不全が存在することを報告した。対象児と親に半構造化面接を行い、DSM - IV に従って 2 名の児童精神科医が ADHD の診断を行った。このようにして ADHD と診断された児のうち、過去に薬物治療を受けたことがない児 20 名を対象群とした。また対照群 20 名として、年齢、性別、IQ をマッチさせた定型発達児群を用いた。

Stroop 課題の刺激課題中、ADHD 児群の oxy-Hb の変化量は、対照群の変化量より有意に少なかった。その差は特に前頭前野の下部で大きかった。これらは ADHD 児の前頭前野の機能不全を表している可能性がある。筆者らは NIRS で測定した oxy-Hb 変化量は、ADHD の症状を評価するために客観的な指標になるかもしれないと考えている。

さらに筆者ら<sup>14)</sup> は atomoxetine の服用で ADHD 症状が改善した ADHD 児 10 人において、atomoxetine 服用後に特に前頭前野の下部で oxy-Hb の変化量が増加したことを報告した。このことから、ERPs に加え、NIRS も治療薬の客観的な効果判定に利用できるかもしれないと考えている。

### 生物学のまとめ

いくつもの研究から、ADHD は明確な神経生物学的基盤や遺伝要因と複雑な病因を持ちあわせた脳の障害であることが示唆されている。遺伝的、環境的要因の組み合わせが脳の解剖学的・機能的な脆弱性をもたらす、行動および認知の機能不全を引き起こし、これらの異常から ADHD の症状が生じると考えられる。

## 3. ADHD の生物学と薬理作用

### ADHD の生物学と薬理作用

ADHD におけるドーパミンとノルアドレナリンの調整障害については、それを示唆する研究がいくつか報告されているが、この仮説は元々、ADHD 治療薬の作用から推測されたものである。事実日本で使用可能な ADHD 治療薬である OROS-MPH 錠と atomoxetine は、ドーパミンやノルアドレナリンのトランスポーターに対する作用が認められていて、それら作用が ADHD の症状を緩和させると考えられている。よって既述した ADHD の生物学を理解することは ADHD 治療薬の薬理作用を理解する一助になるだろう。さらに OROS-MPH 錠については依存性についての理解、特殊な製剤上の特性を理解することも重要である。

### OROS-MPH 錠の依存性について

Kollins らのレビューによると<sup>15)</sup>、動物実験では MPH の静脈内投与において、依存性物質で観察される知見と同じいくつかの知見が得られたという。また同じレビューで、ヒトでも MPH を静脈内投与すると、経口投与した場合より乱用のリスクが高いと述べられている。OROS-MPH 錠の成分である MPH には依存性があると考えられるため、添付文章にもあるように十分な注意が必要である。

しかし、現在までの、依存における研究の多くは健常人

対象であり、ADHD患者での知見は十分とはいえない。また動物実験では静脈内投与や腹腔内投与などが多く、ヒトでの研究でも静脈内投与が多く、治療目的での経口投与と単純に同じ解釈はできないなど、今後も解決すべき問題点が多く残っている。

OROS-MPH錠は徐放システム（OROS）を採用しているので、依存性に関して短時間作用型 MPH 製剤（IR-MPH）と同等なのかどうかは今後の研究の蓄積が必要である。

依存性にどのような因子が強く関わってくるかについて、Volkowら<sup>16)</sup>は覚醒剤の研究で、静脈内投与や鼻腔から吸入する場合（いわゆるスニッフィング）におこりうる細胞外ドーパミン（線条体、特に側坐核における）の急激な上昇（率）が乱用の大きなリスク要因であると報告している、これは数少ない大事な所見である。

OROS-MPH錠とIR-MPHでの依存・乱用のリスクを、12人の健常成人を対象にSpencerらが比較研究している<sup>17)</sup>。彼らは両剤の単回の投与時の際の最高血中濃度とドーパミントランスポーターの最大占有率を同等にするように用量を設定し、それらの最高血中濃度とドーパミントランスポーターの最大占有率に達する時間と乱用に関係する効果の実感や多幸感などを自己記入式で調査している。するとOROS-MPH錠はIR-MPHに比べ、最高血中濃度とドーパミントランスポーターの最大占有率に達するのに3倍の時間がかかり、効果の実感や多幸感は有意に低かったという。

それではOROS-MPH錠を粉碎し、IR-MPHのように使用する場合はどうだろうか。高によると<sup>18)</sup>、OROS-MPH錠を万が一粉碎しても、添加物のポリエチレンオキッドにより微量の水分で即座にゲル化し塊になるため、スニッフィングを用いての使用やIR-MPHと同等の使用は不可能であるという。

#### 臨床における薬物療法の留意点

OROS-MPH錠もatomoxetineも投与初期や増量期には、副作用として食欲低下があらわれることが多いが、ほとんど自然軽快することを保護者と子どもに伝えておくことは過度な不安を与えないために重要である。なお臨床的にはこの副作用はOROS-MPH錠に多い印象がある。

さらに、投与初期は副作用をなるべく少なくするために、少量から処方を開始する。副作用を観察しながら、個々によって違う至適用量まで増量していくことを保護者と子どもに始めに必ず説明しておく、来院毎に増量することに納得を得やすい。さらに食欲低下が出現した場合、カロリーの不足分はおやつ、夕食を多めに食べる、土日に休薬するなどで補う。

以上で改善しない場合は、可能なら減量、さらに中止や変薬を考慮する。

#### 薬物療法のまとめ

OROS-MPH錠もatomoxetineも、いくつかの小児ADHD患者を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験で、主要なADHD症状評価尺度であるADHD-RSやIOWA Conners rating scaleをプラセボに比較して有意に改善させている。

臨床治験においては、OROS-MPH錠は副作用として食

欲低下や腹痛、悪心などの消化器系症状や頭痛、初期不眠が多く、atomoxetineもほぼ同様ながら、不眠ではなく逆に傾眠が多かった。この結果は実臨床でも同様の印象である。また頻度は少ないものの、MPHなどのstimulantsは交感神経作用を有するアミン型の構造物に類似しているため心血管系の副作用には、常に一定の注意が必要である。

MPHには依存性があるため、OROS-MPH錠に関しても乱用者や乱用の可能性のある患者に処方しないなどの十分な注意が必要である。

今後はIR-MPHとOROS-MPH錠の製剤システムとしての違いを整理した、かつ健常人だけではなくADHD患者でのエビデンスが蓄積されることを期待している。それらが蓄積されることにより、ADHD患者におけるOROS-MPH錠の依存性の問題についてより臨床的な知見が得られるだろう。

#### 4. 小児ADHDの環境調整

子どもが幼ければ、幼いほど、本人が気をつける、努力するという考えには無理がある。その場合は保護者や教員が積極的に環境調整するべきだ。そのためには保護者・教員に「ADHD」という発達障害の基本的知識を、医学的知識を含めて知ってもらうことが重要である。筆者は既述したADHDの生物学を簡単に説明する。来院時には既に、発達障害がある子どもの問題行動の原因について、教師（学校）側は「親のしつけの問題や愛情不足」だと考え、家族は学校で特に問題行動が著明になるので、「学校（担任教師）側の指導力のなさ」だと考えている場合がある。このような対立構造がある場合、ADHDの生物学を説明することはどちらの責任でもないことを明らかにするために重要である。

続けて、心理検査などアセスメントで得られたその子の特性を説明し、その子どもの得意なところは伸ばし、苦手なところをフォローするという協働姿勢に転換することができる場合も多い。

#### 5. まとめ

ADHD児の対応としては、不適応を少しでも改善させる環境調整やトレーニング等の心理社会的治療が大切である。それらが導入しづらい場合、学校や家庭内で問題行動が多い場合は同時に薬物療法を考慮する。

少しでも早い介入により、思春期以降のセルフエスティームの低下が小さくおさえられ、さらに二次障害や併存障害の発現が少なくなる印象が強い。

#### 文献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual disorders, Fifth Edition, (DSM-5). American Psychiatric Association, Washington, D.C., 2013 (高橋三郎, 大野裕監訳, 染矢俊幸, 神庭重信, 尾崎紀夫, 三村将, 村井俊哉訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル 第1版, 医学書院, 東京, 2014.)

- 2) Sadock BJ and Sadock VA Eds. Kaplan&Sadock's SYNOPSIS OF PSYCHIATRY NINTH EDITION. 2003 (注意欠陥障害. カプラン臨床精神医学テキスト 第2版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2008)
- 3) Valera EM, Faraone S, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61: 1361-1369.
- 4) Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:345-355.
- 5) 根来秀樹: おとなの ADHD と methylphenidate の薬理. *精神科治療学*, 2013;28(3):279-286.
- 6) Näätänen R. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral and Brain Sciences* 1990;13:201-233.
- 7) Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, et al. Continuous-processing-related event-related potentials in children with Attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40:964-980.
- 8) Jonkman LM, Kemner C, Verbaten MN, et al. Effects of methylphenidate on event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder children in auditory and visual selective attention tasks. *Biol Psychiatry* 1997;41:690-702.
- 9) Kemner C, Verbaten MN, Koelega HS, et al. Event-related brain potentials in children with attention-deficit and hyperactivity disorder: effects of stimulus deviancy and task relevance in the visual and auditory modality. *Biol Psychiatry* 1996;40:522-534.
- 10) Kilpelainen R, Partanen J, Karhu J. Reduced mismatch negativity suggests deficits in preattentive auditory processing in distractible children. *Neuroreport*. 1999;10:3341-3345.
- 11) Ito N, Iida J, Iwasaka H, et al. Study of Event-related potentials in Attention-deficit/ hyperkinetic disorder. *Japanese Journal of child and Adolescent Psychiatry*, 2003;44:101-111.
- 12) Sawada M, Iida J, Ota T, et al. Effects of osmotic-release methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by event-related potentials. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:491-498.
- 13) Negoro H, Sawada M, Iida J, Ota T, Tanaka S, Kishimoto T. Prefrontal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010;41:193-203.
- 14) Ota T, Iida J, Nakanishi Y, et al. Increased prefrontal hemodynamic change after atomoxetine administration in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:161-170.
- 15) Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;68:611-627.
- 16) Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, et al. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:932-940.
- 17) Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, et al. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 2006;163:387-395.
- 18) 高忠石. コンサータ錠開発の歴史, 製剤特性及び特徴. *現代のエスプリ*. 至文堂. 2010;513:87-95.



## ランチョンセミナー1

## 小児の慢性副鼻腔炎と喘息・咳嗽：病態から治療戦略まで

勝沼 俊雄

東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科

Chronic Sinusitis and Asthma, Cough in Children

Toshio Katsunuma

Department of Pediatrics, Jikei University Daisan Hospital

## 要旨

喘息児はしばしば鼻炎、慢性副鼻腔炎を合併する。そして病態的に、上気道炎症と下気道炎症は相互に影響を及ぼし合う。従って臨床的には、上気道に対しても、下気道に対しても、ともに適正な対応を行えば気道症状全体が改善される。双方に必要な治療を施すべきである。

**Key words;** Pediatric asthma, allergic rhinitis, chronic sinusitis

## はじめに

喘息児はしばしば鼻炎・副鼻腔炎を合併する。喘息から見た合併頻度はアレルギー性鼻炎（AR）で60～80%以上、慢性副鼻腔炎は40～60%と推測されている<sup>1)</sup>。近年は、同一の気道アレルギー炎症における上気道の表現型がアレルギー性鼻炎であり、下気道の表現型が喘息であるとの仮説も提唱されている<sup>2)</sup>。いわゆる“one airway, one disease”と呼ばれる概念である。このようにアレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎の存在は、喘息コントロールの不安定化・難治化、慢性咳嗽の主要な原因となり得る。本稿では文献の考察を加えつつ筆者の考えを述べさせて頂く。

## 鼻炎と喘息との関連

鼻炎は喘息の病態と関連するのだろうか？

文献的に、①疫学的、②解剖学的、③生理学的、④免疫学的、⑤病態学的、⑥治療学的側面から両者の密接な関連性が示されている<sup>3)</sup>。

①は既述の通り、相互合併頻度の高さや、アレルギー性鼻炎患者における高い喘息発症リスクを論拠とする。②は気道全般に渡る上皮の同一性、③は共通の自律神経支配に基づく。④としては、両者に共通する主要なエフェクター細胞として、マスト細胞、好酸球、T細胞等の関与がある。⑤としては両者に共通する病態として気道閉塞が挙げられる。⑥ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド、抗原特異免疫療法は両疾患にとって主要な治療である。

近年、Ohtaらは日本人の喘息患者（16歳以上）における鼻炎と喘息との関連を報告した<sup>4)</sup>。その報告によると、喘

息患者の2/3が鼻炎を合併しており、喘息症状の不安定化に関与していた。

このように、鼻炎と喘息との関連を示唆する報告は多い。

## 鼻炎（上気道）が喘息（下気道）へ影響するメカニズムと根拠

では鼻炎（上気道）はどのように喘息（下気道）へ影響するのだろうか？

大別すると、表1に示す通り5種ほどの機序・根拠が想定される。すなわち、①鼻-気管支反射（Nasobronchial reflex）<sup>5,6)</sup>、②ライノウィルスの影響<sup>7,8)</sup>、③後鼻漏刺激<sup>9)</sup>、④T細胞の上気道から下気道への移動、⑤鼻炎治療による喘息の改善効果<sup>10)</sup>である。

①は鼻～鼻咽頭への物理的刺激の下気道収縮効果と、アトロピン投与による抑制が根拠となっている。②は喘息にとっての主要な増悪因子であるライノウィルスの感染受容体ICAM-1発現が、鼻粘膜の抗原曝露によって増強されることが根拠となっている。③は後鼻漏中の炎症性細胞やメディエーターが直接下気道を刺激するという説であるが、反論もある。

一方で、下気道から上気道への波及効果も示唆されている。Becky Kellyらによれば肺区域に対する抗原チャレンジは、鼻粘膜の炎症レベルにも波及したという<sup>11)</sup>。

## 慢性副鼻腔炎と喘息との関連

慢性副鼻腔炎に関しても、喘息増悪因子としての重要性が指摘されている。副鼻腔症状と下気道症状とを結びつけ

表1. アレルギー性鼻炎が喘息に影響を与えるメカニズム・根拠

- ◆ 鼻-気管支反射（Nasobronchial reflex）
- ◆ RV（ライノウィルス：Th2炎症⇒ICAM-1発現増強）
- ◆ 後鼻漏刺激
- ◆ T細胞移動（上気道⇒下気道）
- ◆ AR治療⇒喘息の改善

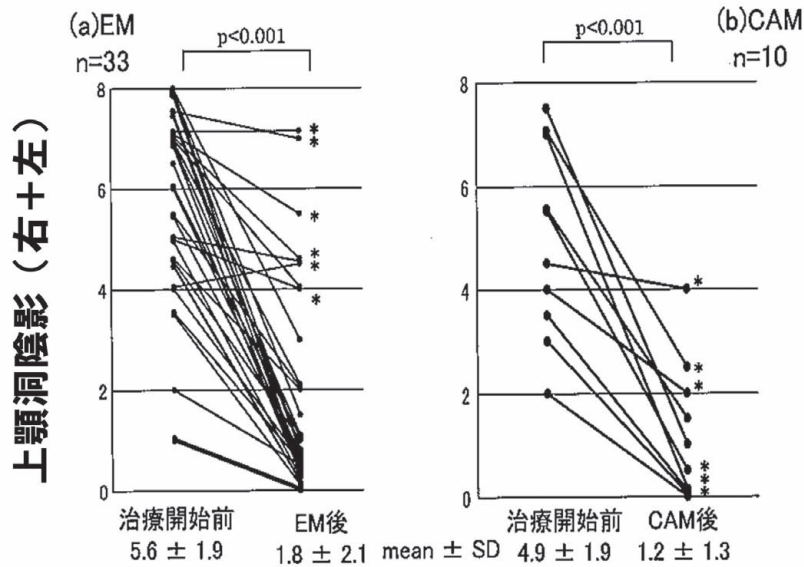


図 1. マクロライド少量長期療法による上顎洞所見の変化。

るメカニズムに関しても、いくつかの仮説が示されている。

その第一は、後鼻漏中の炎症性細胞やメディエーターが直接下気道を刺激するという説であり、主に動物実験の結果から導き出された<sup>12)</sup>。一方で、放射性同位元素を用いたヒトの研究においては、後鼻漏の下気道への直接的な吸引・侵入は認められておらず<sup>13)</sup>、この仮説は確定的といえない。

第二は、副鼻腔から咽頭に至る鼻汁通過（流出）経路と気管支との間の神経反射である。すなわち、副鼻腔の活動性炎症が副鼻腔、鼻腔、咽頭の神経受容体を介して、副交感神経作動性に気道収縮反射を惹起するという仮説である。

その他にも、副鼻腔炎性の鼻閉による日常的な口呼吸が、低温で乾燥した空気の慢性的吸入を惹起し、そのために気道過敏性が亢進する、という仮説などがあるが、いまだ確定的なメカニズムは不明である。

副鼻腔炎の活動性と気道過敏性との関連性も指摘されている。

Okayamaらは慢性副鼻腔炎患者にメサコリン吸入テストを行い、慢性副鼻腔炎患者においてもメサコリン反応性、すなわち気道過敏性の亢進を認めた<sup>14)</sup>。そしてこの気道過敏性は、副鼻腔炎治療後有意に改善したと報告している。Buccaらは、副鼻腔炎を合併した喘息患者を対象に、副鼻腔炎の増悪期と治療後の回復期にヒスタミン吸入テストを行って気道過敏性亢進の成因を検討した<sup>15)</sup>。結論として彼らは、後鼻漏の咽頭刺激による咽頭-気管支反射を介した気道過敏性の亢進を指摘している。

このように、副鼻腔炎が気道過敏性の亢進を招き、喘息症状の悪化に関与している可能性は十分推測できるし、筆者の喘息診療においても頻繁に遭遇する病態といえる。

### マクロライド少量長期療法

副鼻腔炎の内科的治療としては、抗生物質、去痰剤、鼻腔ステロイド噴霧等の併用が行われる。抗生物質としてはペニシリン系、セフェム系、マクロライド系などが用いられる。これらの抗生物質を常用量で用い、1～2週間連用する方法が標準的抗菌治療といえる。

近年、エリスロマイシン・クラリスロマイシンなどマクロライド系抗生物質の少量長期投与方法（ML療法：抗菌的使用量の1/3～1/4を数ヶ月間用いる）が注目を集めている。その作用機序としては、抗菌作用よりもむしろ、気道炎症細胞からのIL-8産生抑制効果、細菌機能抑制、繊毛運動亢進作用など免疫・細胞機能修飾作用が想定されている<sup>16～20)</sup>。

筆者らは当科において慢性副鼻腔炎と診断され、ML療法が施行された児童37名（男児20名、女児17名、4-14歳）を対象にML療法（エリスロマイシン10 mg/kg/day、クラリスロマイシン3 mg/kg/day）の有効性を検討するため、同療法前後における画像所見と臨床症状の変化を評価した<sup>21)</sup>。

その結果、画像、臨床症状のスコアは有意な改善を認め、画像所見では92%、臨床症状は68%での症例で改善した（図1）。重篤な副作用はなく、改善後は薬剤を間欠的に減量することにより再発を抑制できた。われわれはML療法を小児慢性副鼻腔炎に対する有用な治療方法と考え、日常診療においても導入している。

### 小児の慢性咳嗽

慢性咳嗽は、喘息の徴候としても重要であるし、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎は、その主要な原因になりうる。本稿の主題に強く関連するため、要点のみ述べて頂く。小児（15歳以下）では「4週間以上」持続する咳嗽と定

## 小児慢性咳嗽診断チャート

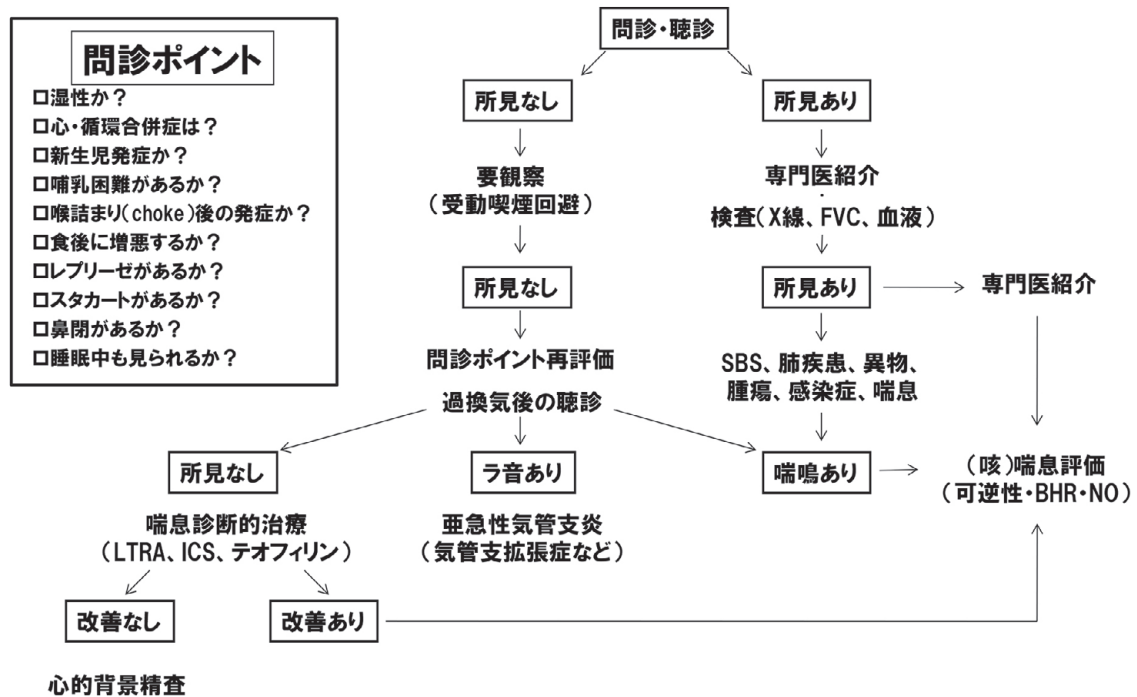


図 2. 小児慢性咳嗽への対応

義される。以下、慢性咳嗽を呈する主な疾患を列記し、概説する。

- ① 気道感染後慢性咳嗽 (post infectious cough; PIC)
- ② 喘息性咳嗽
- ③ 副鼻腔気管支症候群 (sino-bronchial syndrome; SBS)
- ④ 咳喘息 (cough variant asthma)
- ⑤ 胃食道逆流現象 (gastro esophageal reflux disease; GERD)
- ⑥ 心因性・チック

①は高頻度と考えられている。気道上皮細胞傷害後の咳感受性亢進によると想定されている。②はコントロール不良な軽症喘息の症状としての慢性咳嗽である。③は後鼻漏刺激に基づく慢性咳嗽である。④は小児では稀である。⑤は成人慢性咳嗽の30～40%に認められるとする報告もあるが、小児はそれ程ではないといえる。⑥は4～5歳以上では、しばしば遭遇する咳嗽である。夜間、あるいはゲーム等に夢中な時には認めず、特徴な咳(霧笛様、犬吠様、キンキンした咳等ととえられる)を呈する。

### 小児慢性咳嗽への対応と治療

小児慢性咳嗽への対応に関する筆者の考えを図2にまとめた。

筆者は問診、診察に引き続き、胸部・副鼻腔X線写真、鼻粘膜診を行う。胸部X線により、図に示すような画像診断が可能となる。また副鼻腔X線により、副鼻腔(上顎洞)炎を診断できるため、SBSを疑うことができる。気道過敏性

を示すアレルギー性鼻炎患者の70-90%は好酸球性気管支炎(アトピー咳嗽とオーバーラップすると考えられている)を合併しており、鼻粘膜の診察は重要である。

以上までに診断がつかなければ、呼吸機能検査を行う。さらには $\beta_2$ 刺激薬吸入後に再度、呼吸機能検査を行う。咳喘息では $\beta_2$ 刺激薬吸入により症状の改善が認められるし、喘息では気道の可逆性が認められる。吸入前後で1秒量の改善率が12%(200 mL)以上のとき、一般に可逆性ありと評価する。測定が可能な施設においては、気道過敏性検査や呼気NO測定によって、より一層信頼性の高い診断が可能となる。心因性咳嗽は、診察中にも特有の咳嗽を示すことが多く容易に疑える。ただし、誤診を回避するため最低限の鑑別は必要である。

成人の慢性咳嗽において、咳喘息は最も重要な原因疾患と考えられるが、小児においては極めて稀と考える。この点、日常の小児咳診療におかれてはご注意願いたい。

### 最後に

実際に筆者の日常診療において、「長引く咳」「スッキリしない喘息」に関するご相談は少なくない。そしてそういったケースでは、無視できない頻度でオフラベル域の過量な吸入ステロイド薬、麻薬性鎮静性鎮咳薬、経口ステロイド等の投与がなされている。しかし、筆者の経験から申し上げます、大半は鼻炎や副鼻腔炎の合併症例である。鼻粘膜や副鼻腔(上顎洞)にはほんの少しの関心を抱けば見落とすことのない、ありふれた合併症である。抗ヒスタミン薬やステロイド

鼻噴霧, ML療法でまもなく問題が解決する例がほとんどなのである。

小児の「慢性咳嗽」, 「難治喘息」診療に当たっては, 常に鼻・副鼻腔への意識を抱くことが肝要と考える。

## 文献

- 1) de Benedictis FM, Bush A. Rhinosinusitis and asthma: epiphenomenon or causal association? *Chest* 1999;115:550-556.
- 2) Bergeron C, Hamid Q. Relationship between Asthma and Rhinitis: Epidemiologic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2005;1:81-87.
- 3) Ciprandi G, Passalacqua G. Allergy and the nose. *Clin Exp Immunol* 2008;153:22-26.
- 4) Ohta K, Bousquet P-J, Aizawa H, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 2011;66:1287-1295.
- 5) Kaufman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:626-630.
- 6) Koskela H, Tukiainen H. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J* 1995;8:2088-2093.
- 7) Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Passalacqua G, Bagnasco M, Canonica GW. Allergen-specific challenge induces intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 or CD54) on nasal epithelial cells in allergic subjects: Relationships with early and late inflammatory phenomena. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1653-1659.
- 8) Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Bagnasco M, Canonica GW. Evidence of intracellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells in acute rhinoconjunctivitis caused by pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:738-746.
- 9) Irvin CG. Sinusitis and asthma: an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:521-533.
- 10) Watson WT, Becker AB, Simon FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97-101.
- 11) Becky Kelly EA, Busse WW, Jarjour NN. A comparison of the airway response to segmental antigen broncho-provocation in atopic asthma and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:79-86.
- 12) Brugman SM, Larsen GL, Henson PM, Honor J, Irvin CG. Increased lower airway responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:314-320.
- 13) Borden PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:82-88.
- 14) Okayama M, Iijima H, Shimura S, et al. Methacholine bronchial hyper-responsiveness in chronic sinusitis. *Respiration* 1998;65:450-457.
- 15) Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:52-59.
- 16) Lin HC, Wang CH, Liu CY, Yu CT, Kuo HP. Erythromycin inhibits beta2-integrins (CD11b/CD18) expression, interleukin-8 release and intracellular oxidative metabolism in neutrophils. *Respir Med* 2000;94:654-660.
- 17) Fujita K, Shimizu T, Majima Y, Sakakura Y. Effects of macrolides on interleukin-8 secretion from human nasal epithelial cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:199-204.
- 18) Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al. Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:266-271.
- 19) Nagata T, Mukae H, Kadota J, et al. Effect of erythromycin on chronic respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an experimental murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2251-2259.
- 20) Takeyama K, Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Konno K. Effect of macrolide antibiotics on ciliary motility in rabbit airway epithelium in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 1993;45:756-758.
- 21) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 衛藤義勝, 尾尻博也. 小児慢性副鼻腔炎におけるマクロライド少量長期療法の検討. *日児誌* 2009;113:498-502.



## ランチョンセミナー2

# Dravet Syndrome in 2014

Charlotte Dravet

Marseille - France & Rome - Italy

The typical form of Dravet syndrome is characterized by epileptic seizures appearing in the first year of life, in a healthy infant, most often during a febrile episode. Later on, myoclonic and other seizure types appear, together with slowing down in development, behavioural and motor difficulties. The epilepsy is highly pharmaco-resistant.

In the incomplete forms some seizure types are not observed, mainly the myoclonic seizures and atypical absence seizures, and, sometimes, there are only clonic and tonic-clonic seizures.

Dravet syndrome is a channelopathy associated with mutations in the  $\alpha 1$  subunit of the sodium channel (SCN1A) in around 80% of the patients. They are mainly distributed in truncating and missense mutations. In approximately 12% of patients who are negative for SCN1A mutation, exonic deletions or chromosomal rearrangements involving SCN1A and contiguous genes can be found. Other mutations have

been recently reported in the negative cases.

From the second/third year of the life on, the cognitive skills become very slow, leading to an intellectual deficit of variable degree. In adulthood, epilepsy tends to be less severe but the motor impairment can worsen and the patients cannot live independently.

In the first year of life Dravet syndrome should be differentiated from simple febrile seizures and focal epilepsies. From the second year on, it should be differentiated from a myoclonic atonic epilepsy (Doose syndrome), a progressive myoclonic epilepsy (ceroid lipofuscinosis, mitochondrial encephalomyopathy) or a Lennox - Gastaut syndrome. When there is a family context of febrile seizures, the diagnosis of genetic epilepsy with febrile seizures + should be deemed, at least during the first stage of the disease, before the appearance of the complete symptomatology, and in the incomplete forms.

## Treatments of Patients with Dravet Syndrome & History of Orphan Drug Development in Europe (Stiripentol and Vigabatrin)

Catherine Chiron

Inserm U1129 & Necker Hospital, Paris, France

Dravet syndrome is a highly refractory epilepsy. Valproate and benzodiazepines are used as first line treatment, but are most often insufficient. Lamotrigine and carbamazepine must be avoided since they may aggravate seizures. Bromide, topiramate, levetiracetam and ketogenic diet may be beneficial as adjunctive therapy/procedure, together with fever management and personalized rehabilitation. Stiripentol (STP) (Diacomit®) was recently approved as adjunctive therapy with clobazam and valproate for Dravet syndrome patients in Europe, Canada, and Japan. Efficacy was demonstrated in two European double-blind randomized placebocontrolled trials and then confirmed in three observational studies performed in France, Japan and USA. In up to five years of long term use, STP effect on prolonged seizures was especially highlighted. Drowsiness, loss of appetite and weight loss are the most frequent adverse events of STP, which can be reduced by decreasing the dosage of comedications. STP inhibits cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C19) thus leading to clinically significant drug pharmacokinetic interactions with clobazam, but there is no impact of CYP2C19 polymorphisms. Experimental data established that STP is a GABAergic anti-convulsant,

with a different binding site from benzodiazepines and that displays with those a pharmacodynamic interaction. The recommended dose of STP is 50 mg/kg/day, with valproate and clobazam to be reduced to 15-20 mg/kg/d and 0.5 mg/kg/d respectively. Blood counts have to be controlled before treatment and twice a year.

Stiripentol and vigabatrin (VGB) are currently the only drugs approved in infantile epileptic encephalopathies, Dravet syndrome and Infantile spasms respectively. They followed a similar sequential strategy of development. First an observational study covering a large variety of refractory pediatric epilepsies permitted to detect an unexpected signal of efficacy in Infantile spasms (VGB) and Dravet syndrome (STP), and also gave the optimal dose. Second a randomized trial dedicated to these syndromes led to confirm efficacy on small sample sizes (41 for STP, 21 for VGB). The drug-drug interactions of STP and retinal toxicity of VGB significantly delayed both drugs development, but experimental studies showed that STP has a proper GABAergic effect and that taurine may protect retina from vigabatrin toxicity. Such an exploratory/confirmatory strategy is currently recommended in Europe for developing orphan drugs in pediatric epilepsy.

## 投稿論文

## 極低出生体重児におけるリン酸補正液変更前後の血清リン値の比較

滝 元宏<sup>1,2)</sup>, 鈴木 学<sup>2)</sup>, 清水 武<sup>2)</sup>, 中野 有也<sup>2)</sup>, 宮沢 篤生<sup>2)</sup>, 村瀬 正彦<sup>2)</sup>,  
櫻井 基一郎<sup>2)</sup>, 三浦 文宏<sup>2)</sup>, 水野 克己<sup>2)</sup>, 板橋 家頭夫<sup>2)</sup>

1) 財団法人 東京都保健医療公社 荏原病院 小児科, 2) 昭和大学 医学部 小児科学講座

Comparison of the Serum Phosphorus Level Before and After the Phosphate Solution Change  
in the Very and Extremely Low Birth Weight Infant

Motohiro Taki<sup>1,2)</sup>, Manabu Suzuki<sup>2)</sup>, Takeshi Shimizu<sup>2)</sup>, Yuuya Nakano<sup>2)</sup>, Tokuo Miyazawa<sup>2)</sup>, Masahiko Murase<sup>2)</sup>,  
Motoichirou Sakurai<sup>2)</sup>, Fumihiko Miura<sup>2)</sup>, Katsumi Mizuno<sup>2)</sup>, Kazuo Itahashi<sup>2)</sup>

1) Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation Ebara Hospital

2) Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

## 要旨

極低出生体重児では出生時のリンの貯蔵量が少ないため、少なくとも経腸栄養が確立するまでは、静脈的なリンの補正を必要とする。従来、新生児に対するリンの補正は、リン酸二カリウム補正液を用いて行われていた。しかし、リン酸二カリウム補正液はカリウムを含むため、容易に高カリウム血症を起こす新生児、特に極低出生体重児では使用することで、高カリウム血症による不整脈や突然の心停止のリスクが臨床上問題となっており、リンの補正に制限と限界があった。

しかし、2011年からリン酸ナトリウム補正液が承認され、極低出生体重児に対して早期からのリンの補正が可能となった。そこで今回われわれは、リン酸ナトリウム補正液の導入によるリンの補正の効果について検討した。

対象は2008～2013年の6年間に当院NICUに入院し、生存退院できた極低出生体重児179名である。当院では2011年7月にリン酸二カリウム補正液からリン酸ナトリウム補正液へ変更となった。2008年1月1日～2011年6月30日までに入院した前述対象児94名を「リン酸二カリウム補正液群 (K群)」, 2011年7月1日～2013年12月31日までの対象児85名を「リン酸ナトリウム補正液群 (Na群)」とし、調査期間は日齢0～14とし、後方視的に比較検討した。二群間比較では、「Na群」が、日齢1～7までの1日総リン投与量および1日平均総リン投与量 (K群:39mg/kg/day vs Na群:42.5mg/kg/day) において有意に多く、日齢3～7までの血清リン値および最低血清リン値 (K群:3.1mg/dL vs Na群:3.5mg/dL) が有意に高く、血清リン値で4mg/dL未満を認めた児 (K群:78% vs Na群:65%) が有意に少なかった。また、経静脈的リン投与開始日齢 (K群:日齢3 vs Na群:日齢2), 経静脈的リン投与日数 (K群:6日 vs Na群:9日), 累積経静脈的リン投与量 (K群:101mg/kg vs Na群:181mg/kg), 累積総リン投与量 (K群:542mg/

kg vs Na群:595mg/kg) もいずれも有意差を認めた。

以上の結果から、リン酸ナトリウム補正液の導入はリンを早期から必要量に投与することが可能であり、極低出生体重児の生後早期における低リン血症の補正に寄与すると考えられた。

## 緒言

早産極低出生体重児は、カルシウムやリンの体内備蓄の少なさを根底に、急激な発育に伴う需要増加による絶対的なカルシウム、リン不足になるといわれている<sup>1)</sup>。したがって、極低出生体重児に対しては出生後早期から可能な限り積極的なリンの補給が必要となり、静脈栄養推奨量は47～70mg/kg/dayとされている<sup>2,3)</sup>。この推奨量を満たす輸液を調製するためには、従来、本邦ではリン酸二カリウム (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) 補正液のみがリンの添加または補正用として使用可能であった。しかしながら、リン酸二カリウム補正液を用い十分なリン補充を行うと、同時にカリウムが3.03～4.52mEq/kg/day投与されることになる。これは低出生体重児の必要量で示されたカリウムの必要量2～3mEq/kg/day<sup>4)</sup> および推奨量2～4mEq/kg/day<sup>5)</sup>を上回ることになり、リン補充のためにリン酸二カリウム補正液を用いることで、高カリウム血症による不整脈や突然の心停止のリスクが臨床上問題となっていた。

2003年4月に新生児医療連絡会の会員施設の新生児医療関係者を対象に実施したリン酸二カリウム補正液の使用に関するアンケート調査の結果では<sup>6)</sup>、リン酸二カリウム補正液を使用している51施設中6施設 (12%) から計6例の高カリウム血症の事例が報告されている。また、実際にはカリウムの過剰投与を危惧してリン酸二カリウム補正液の使用を控えている施設があり、このような施設ではリンの補給が不十分となる。

以上のような低出生体重児の栄養管理の重要性および医

療上の課題のもと、日本小児科学会、日本未熟児新生児学会、日本小児外科学会、および日本腎臓学会からカリウムを含まないリンの補正用製剤の開発要望が厚生労働大臣に出されたことを背景に、リン酸ナトリウム補正液である「リン酸 Na 補正液 0.5mmol/mL」が開発され、2012年4月に大塚製薬から発売された。これまで国内においては、リン酸二カリウム補正液が、唯一リンの補正用電解質液として販売されていたが、カリウム塩をナトリウム塩に置き換えたことにより、高カリウム血症のリスクを低減でき、極低出生体重児に対して早期からのリン補充が可能となった<sup>7,8)</sup>。

そこで、今回われわれは、静脈投与によりリンの補給を必要とする極低出生体重児を対象にリン酸ナトリウム補正液とリン酸二カリウム補正液を比較し、早期からのリンの補正の効果について検討したので報告する。

## 対象と方法

対象として、2008年1月1日～2013年12月31日までの6年間に、昭和大学病院総合周産期母子医療センターで出生しNICUに入院した、出生体重1,500g未満の児は220名であった。そのうち、先天異常10名（Seckel症候群・18トリソミー・21トリソミー・クラインフェルター症候群・TRAPシークエンス・先天性ヘルペス感染症・先天性風疹症候群・先天性ネフローゼ症候群・先天性幽門閉鎖症）、脳室内出血Ⅲ<sup>9)</sup> 2名、壊死性腸炎1名、日齢14以内の転院6名、入院中の死亡22名の計41名については今回の対象から除外し、修正40週まで生存した179名を検討対象とした。

当院では2011年7月にリン酸カリウム補正液からリン酸ナトリウム補正液へ変更となった。2008年1月1日～2011年6月30日までに入院した前述対象児94名を「リン酸二カリウム補正液群、以下K群」、2011年7月1日～2013年12月31日までの対象児85名を「リン酸ナトリウム補正液、以下Na群」とし、調査期間は日齢0～14とし、後方視的に比較検討した。

当院でのリン酸補正液の投与方法は、リン酸カリウム補正液は100mlに対し1ml、リン酸ナトリウム補正液は100mlに対し4ml使用し、静脈栄養中のリン濃度はK群で0.31mg/ml、Na群で0.62mg/mlとなる。また、ナトリウム濃度は30mEq/L、カリウム濃度は10mEq/Lで、両群同様であった。また、出生時より、カルチコール<sup>®</sup>を5～6mL/kg/dayで開始し、ダブルルーメンカテーテルより、カルシウムを混注したラインとリンを混注したラインの同時投与を行っている。

当院での栄養管理においては、早期授乳を併用しながら、生後24時間以内に2.0g/kg/日以上のアミノ酸(AA)投与を開始するEarly aggressive nutrition(EAN)を導入し、経腸栄養とあわせて目標蛋白摂取量を3.5～4.0g/kg/日、目標エネルギー摂取量を120kcal/kg/日とした栄養管理法を行っている。EANを施行する際、高アンモニア血症(NH<sub>3</sub> ≥ 150 μg/dl)を伴った場合はAA投与量の減量を行った。脂肪乳剤に関しては、生後48時間以内に0.5～1.0g/kg/日の投与を開始し、最大投与量は2.0g/kg/日で、調査期

間内に変更は行わなかった。静脈栄養の終了は、完全強化母乳栄養となる授乳量が120ml/kg/日を超えた段階で考慮されており、本検討は後方視的に調査であったが、静脈栄養終了時の授乳量に関しても結果的に相違はなかった。

また、経腸栄養に関しても、授乳量の50%以上が母乳で与えられている場合には母乳に強化母乳パウダーを添加した強化母乳栄養を行い、それ以下の場合には低出生体重児用人工乳を主体とし、母乳強化は行っていない。母乳強化は、授乳量が50ml/kg/dayを超えた段階で母乳添加用粉末(HMS-1<sup>®</sup>)による1/4強化(1包/母乳120ml)を開始し、授乳量が100ml/kg/dayを超えた段階で1/2強化(1包/母乳60ml)し、その後数日を経た段階で完全強化(1包/母乳30ml)としており、同様に調査期間内では変更は行わなかった。

今回調査した項目は、診療録をもとに以下のとおりである。

a. 周産期背景：性別、在胎週数(週)、出生体重(g)、出生時身長(cm)、出生時頭囲(cm)、在胎期間別出生児身体発育標準値<sup>9)</sup>に対する出生体重SDスコア、出生時身長SDスコア、出生時頭囲SDスコア、アプガースコア(1分値/5分値)、Critical risk index for babies II (CRIB II)スコア<sup>10)</sup>、人工換気日数(日)、慢性肺疾患(chronic lung disease, 以下CLD)の有無、在宅酸素療法(home oxygen therapy, 以下HOT)導入の有無、脳室内出血(intraventricular hemorrhage, 以下IVH)の有無、脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia, 以下PVL)の有無、IVH予防投与も含めたインドメサシン投与の有無、動脈管開存症(patent ductus arteriosus, 以下PDA)結紮術の有無、未熟児網膜症(retinopathy of prematurity, 以下ROP)光凝固術の有無、敗血症の有無、児へのステロイド投与の有無、児への修正40週までの総ステロイド投与量(mg/kg)

CLDの診断は、修正36週以降になっても呼吸障害が遷延し、酸素投与や人工呼吸器のサポートが必要であり、胸部X線にて特徴的な所見を認める場合とした。

b. 栄養学的背景・血液検査所見：経静脈的リン投与開始日齢(日)、経静脈的リン投与日数(日)、累積経静脈的リン投与量(mg/kg)、1日平均経静脈的リン投与量(mg/kg/day)、累積総リン投与量(mg/kg)、1日平均総リン投与量(mg/kg/day)、経腸栄養開始日齢(日)、経腸栄養100ml/kg/day到達日齢(日)、最大体重減少率(%)、出生体重復帰日齢(日)、血清リンおよびカルシウム値(mg/dL)、最低および最高血清リンおよびカルシウム値(mg/dL)、血清リン値で4mg/dL未満を認めた児の割合、修正40週時血清ALP値(IU/L)

c. 修正40週時点の成長評価

修正40週時点の体重(g)、頭囲(cm)、身長(cm)およびこれらのSDスコア、EUGR発生率(標準値の10パーセント未満)、修正40週時点までの成長率(体重:g/kg/day、身長・頭囲:cm/week)

統計学的手法は、「K群」と「Na群」の2群間比較に



表1. 対象の周産期背景

中央値 (最小値～最大値)	K 群	Na 群	p 値
	n = 94	n = 85	
性別 (M : F)	48 : 46	31 : 54	0.05 <sup>c</sup>
在胎週数 (週)	29.5 (23.4 ~ 37.4)	29.4 (24.1 ~ 37.3)	0.21 <sup>b</sup>
出生体重 (g)	1159 (409 ~ 1495)	1093 (593 ~ 1499)	0.63 <sup>a</sup>
出生体重 SD スコア	-0.92 (-4.43 ~ 2.26)	-0.77 (-4.01 ~ 1.54)	0.41 <sup>b</sup>
出生時身長 (cm)	36.5 (26.8 ~ 44.3)	36.5 (29.0 ~ 43.0)	0.37 <sup>b</sup>
出生時身長 SD スコア	-0.75 (-3.84 ~ 2.41)	-0.66 (-3.70 ~ 2.70)	0.77 <sup>b</sup>
出生時頭囲 (cm)	26.8 (20.8 ~ 33.5)	26.0 (21.5 ~ 30.2)	0.61 <sup>a</sup>
出生時頭囲 SD スコア	-0.42 (-2.81 ~ 2.61)	0.02 (-2.82 ~ 1.55)	0.12 <sup>b</sup>
Apgar スコア (1)	5 (1 ~ 9)	4 (1 ~ 8)	0.44 <sup>a</sup>
Apgar スコア (5)	8 (1 ~ 10)	7 (1 ~ 10)	0.22 <sup>a</sup>
CRIB II スコア	7 (0 ~ 18)	7 (1 ~ 15)	0.33 <sup>a</sup>
人工換気日数 (日)	5 (0 ~ 162)	14 (0 ~ 123)	0.47 <sup>a</sup>
CLD	25 (27%)	28 (33%)	0.39 <sup>c</sup>
HOT 導入	11 (12%)	7 (8%)	0.44 <sup>c</sup>
IVH	10 (11%)	6 (7.1%)	0.40 <sup>c</sup>
PVL	3 (3.2%)	0 (0%)	0.10 <sup>c</sup>
インドメタシン投与	47 (50%)	43 (51%)	0.94 <sup>c</sup>
動脈管手術	7 (7.4%)	11 (13%)	0.22 <sup>c</sup>
ROP レーザー治療	7 (7.4%)	14 (17%)	0.06 <sup>c</sup>
敗血症	4 (4.3%)	4 (4.7%)	0.89 <sup>c</sup>
ステロイド投与	9 (9.6%)	10 (12%)	0.64 <sup>c</sup>
ステロイド総投与量 (mg/kg)	0 (0 ~ 298)	0 (0 ~ 46)	0.23 <sup>b</sup>

a : paired t test, b : Mann-Whitney test, c :  $\chi^2$  test

において、名義変数の比較には  $\chi^2$  適合度検定を行った。また、計量値において正規分布しているものは paired t test, 正規分布していないものは Mann-Whitney U 検定を行い、危険率 5% 未満 ( $p < 0.05$ ) を有意差ありと判定した。

## 結果

リン酸ナトリウム補正液導入前後の対象の周産期背景を表 1 に示す。導入前後の比較で 2 群間に有意差は認めなかった。年代間比較のため、対象の重症度評価の比較に Critical risk index for babies II (CRIB II) スコア<sup>10)</sup>を用いたが、2 群間で有意差は認めなかった。低リン血症と Refeeding syndrome あるいは晩期循環不全の関連を指摘する報告<sup>11,12)</sup>もあり、児へのステロイド投与の有無、児への修正 40 週までのステロイド総投与量 (mg/kg) についても検討したが、2 群間で有意差は認めなかった。

次に、導入前後の対象の栄養学的背景・血液検査所見を表 2 に示す。リン投与開始日齢、経静脈的リン投与日数、累積経静脈的リン投与量、1 日平均総リン投与量、累積総リン投与量いずれも有意差を認めた。さらに、「Na 群」は最低血清リン値が有意に高く、血清リン値で 4mg/dL 未満を認めた児が有意に少なかった。経静脈的カルシウム投与量も両群で相違はなかったが、「Na 群」は最低・最高血清カルシウム値がともに有意に低かった。修正 40 週時点の血清 ALP 値は 2 群間で有意差を認めなかった。

また、日齢 0 ~ 14 の経時的リン投与量について図 1 に示す。母乳・強化母乳・低出生体重児用ミルクでの経腸栄養によるリン・カルシウム投与量は両群で有意差を認めなかった。日齢 14 以降、経腸栄養量に関しても両群で有意差を認めなかった。1 日総リン投与量は「Na 群」が、日齢 1 ~ 7 まで有意に多かった。

表2. 栄養学的背景・血液検査所見

中央値 (最小値～最大値)	K群	Na群	p値
	n = 94	n = 85	
経静脈的リン投与開始日齢	3 (1～9)	2 (1～5)	< 0.01 <sup>a</sup>
経静脈的リン投与日数 (日)	6 (0～12)	9 (0～14)	< 0.01 <sup>a</sup>
累積経静脈的リン投与量 (mg/kg)	101 (0～447)	181 (0～683)	< 0.01 <sup>a</sup>
1日平均経静脈的リン投与量 (mg/kg/day)	20 (4～50)	22 (8～53)	0.11 <sup>b</sup>
累積総リン投与量 (mg/kg)	542 (25～928)	595 (258～988)	< 0.01 <sup>b</sup>
1日平均総リン投与量 (mg/kg/day)	39 (2～66)	42.5 (18～71)	< 0.01 <sup>b</sup>
経腸開始日齢	1 (0～4)	1 (0～7)	0.83 <sup>a</sup>
経腸栄養 100ml/kg/day 到達日齢	10 (4～27)	10 (4～25)	0.17 <sup>a</sup>
最大体重減少率 (%)	-10.1 (-23.1～0)	-10.2 (-19.4～0)	0.64 <sup>b</sup>
出生体重復帰日齢	12 (0～37)	12 (0～31)	0.95 <sup>a</sup>
最低血清リン値 (mg/dL)	3.1 (1.0～6.6)	3.5 (1.1～6.3)	< 0.05 <sup>b</sup>
最高血清リン値 (mg/dL)	6.0 (4.3～9.5)	6.0 (3.9～9.5)	0.79 <sup>b</sup>
低リン血症 (4mg/dL未満) 発症率	73 (78%)	55 (65%)	< 0.05 <sup>c</sup>
最低血清カルシウム値 (mg/dL)	8.7 (6.8～10.9)	8.3 (6.8～9.9)	< 0.05 <sup>b</sup>
最高血清カルシウム値 (mg/dL)	10.6 (9.4～14.6)	10.2 (8.1～12.9)	< 0.01 <sup>b</sup>
修正40週ALP値 (IU/L)	1266 (500～3782)	1273 (409～6240)	0.98 <sup>b</sup>

a : paired t test, b : Mann-Whitney test, c :  $\chi^2$  test

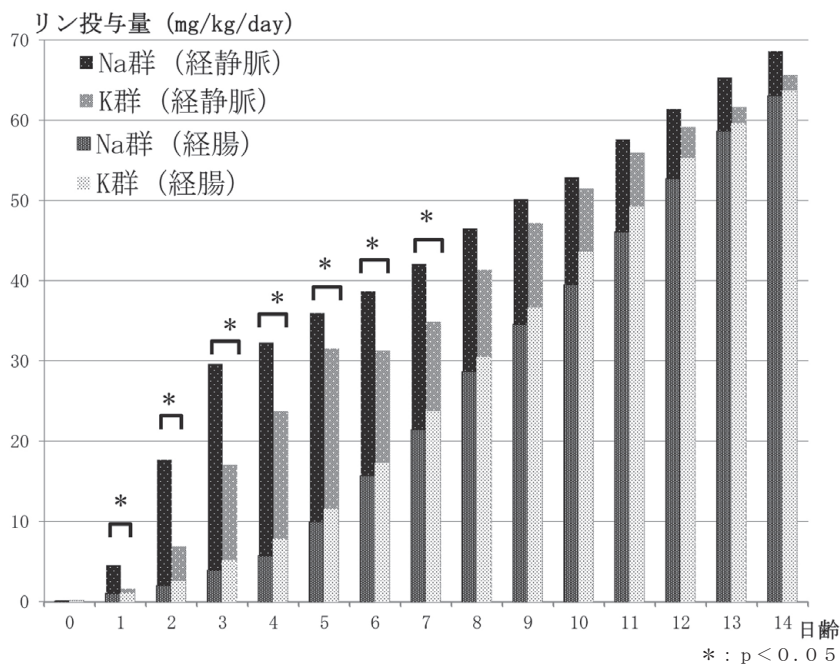


図1. 経時的リン投与量

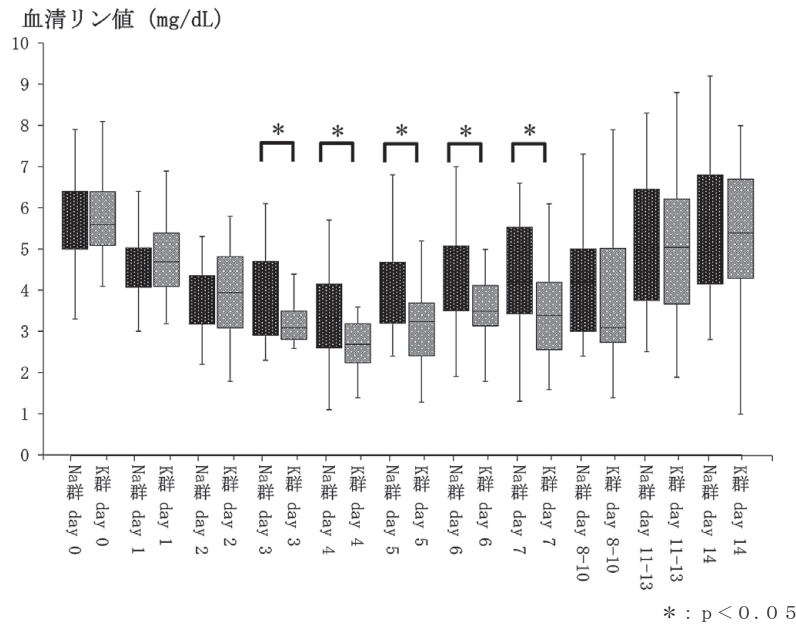


図2. 経時的血清リン値

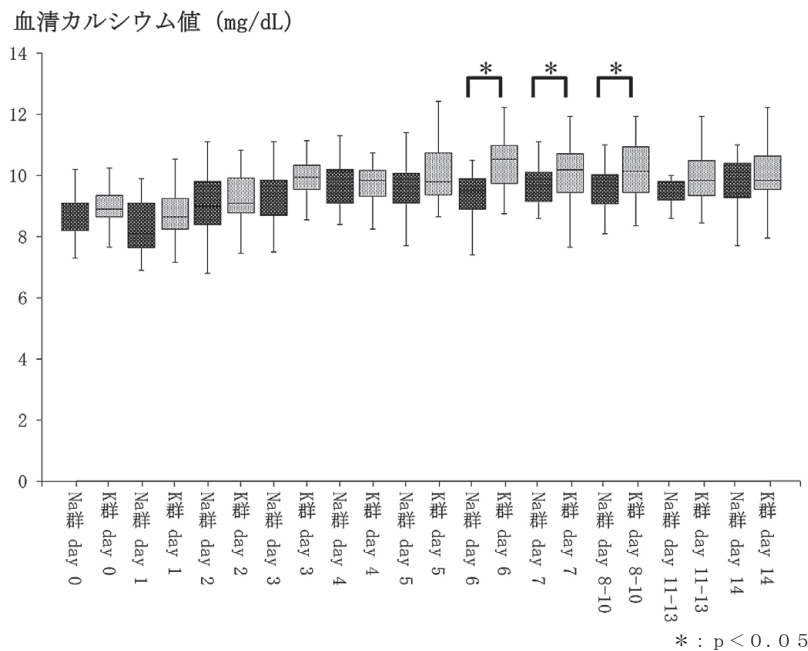


図3. 経時的血清カルシウム値

日齢0～14の経時的血清リン値を図2に、経時的血清カルシウム値を図3に示す。日齢3～7までの血清リン値および日齢6～10までの血清カルシウム値で有意差を認めた。

修正40週時点の成長評価を表3に示す。修正40週時点の身体計測値、EUGR発生率、修正40週時点までの成長率はいずれも2群間で有意差を認めなかった。なお、今回の検討症例にくる病様骨変化を呈したものはなかった。

### 考察

胎内でのミネラルの蓄積は、妊娠第3三半期でピークとなることが知られており<sup>13)</sup>、この時期を経ずに出生した低出生体重児ではリンの蓄積がわずかである。更に、経口摂取が進みにくく、出生後の発育に伴う需要増加も相まって、結果としてリンの摂取不足により未熟児代謝性骨疾患が発症する<sup>14)</sup>。

また、リンはアデノシン二リン酸(ADP)、アデノシン三リン酸(ATP)などのリン酸化を必要とするエネルギー代謝に必須である。また、赤血球中の2,3-ジホスホグリセリン酸(2,3-

表3. 修正40週時点の成長評価

中央値 (最小値～最大値)	K 群	Na 群	p 値
	n = 94	n = 85	
修正40週体重 (g)	2852 (1187 ~ 4010)	2804 (1700 ~ 3852)	0.51 <sup>b</sup>
修正40週体重 SD スコア	-0.72 (-6.38 ~ 2.92)	-0.74 (-4.43 ~ 2.19)	0.72 <sup>b</sup>
体重 EUGR 発症率	38 (40%)	34 (40%)	0.93 <sup>c</sup>
修正40週身長 (cm)	47.5 (35.8 ~ 54.1)	48.0 (39.2 ~ 54.2)	0.70 <sup>b</sup>
修正40週身長 SD スコア	-1.05 (-6.55 ~ 2.74)	-0.78 (-5.11 ~ 2.80)	0.75 <sup>b</sup>
身長 EUGR 発症率	43 (45%)	38 (45%)	0.98 <sup>c</sup>
修正40週頭囲 (cm)	34 (28.5 ~ 37.8)	34.5 (29.0 ~ 37.5)	0.79 <sup>b</sup>
修正40週頭囲 SD スコア	0.86 (-3.63 ~ 3.50)	0.86 (-3.28 ~ 3.25)	0.78 <sup>b</sup>
頭囲 EUGR 発症率	5 (5.3%)	4 (4.7%)	0.82 <sup>c</sup>
体重増加率 (g/kg/day)	28.6 (9.5 ~ 47.6)	26.7 (11.8 ~ 40.5)	0.11 <sup>b</sup>
身長増加率 (cm/week)	1.04 (0 ~ 1.77)	1.03 (0 ~ 1.97)	0.65 <sup>a</sup>
頭囲増加率 (cm/week)	0.82 (0 ~ 1.32)	0.76 (0.25 ~ 1.22)	0.23 <sup>a</sup>

a : paired t test, b : Mann-Whitney test, c :  $\chi^2$  test

DPG) 合成 (ヘモグロビンの酸素親和性を下げる), 神経組織におけるリン脂質やレシチン合成などの脂質代謝, リン緩衝系の酸塩基平衡など, 重要な機能を果たしている<sup>15)</sup>。多彩な生理活性を有するリンであるが, 血清リン濃度の低下で最も問題となるのがヘモグロビンの酸素親和度の上昇である。低リン血症では, 赤血球中の2,3-DPG濃度が低下する。2,3-DPGはヘモグロビンの酸素親和性を低下させる物質であるため, 2,3-DPGの欠乏はヘモグロビンの酸素解離曲線を左方へ移動させる<sup>16)</sup>。その結果, ヘモグロビンからの酸素の放出が抑制され, 末梢組織は低酸素状態に陥る。酸素の供給不足はクエン酸 (tricarboxylic acid ; TCA) 回路の機能不全, ATP産生障害を引き起こし, さまざまな臓器障害をもたらす。合併症として, 呼吸器不全, 心不全, 痙攣を伴う中枢神経異常, 赤血球および白血球機能不全, 人工呼吸器離脱困難などがある。低リン血症では乳酸アシドーシスが認められるが, TCA回路の機能不全によってアセチル補酵素A (CoA) の利用が低下し, ビルビン酸から産生される乳酸の量が増加するためである。特に1.0mg/dL以下の重症の低リン血症では, 重篤な生命にかかわる危険な合併症をすべての大きな臓器で引き起こす。とりわけ酸素依存度が高いエネルギー産生を行っている心筋に深刻な機能障害をもたらす, 急激な経過で死に至る<sup>17,18)</sup>。

母乳中に含まれるリンは平均14mg/dLであり, 経口摂取が進みにくい低出生体重児にとって, 出生後間もないうちに母乳や人工乳などを十分量摂取することは困難であり, 胎児期の供給量 (47 ~ 70mg/kg) と比較し, 絶対的に不足することになる<sup>19)</sup>。完全強化母乳 (1包 / 母乳30ml) となれば,

リンはHMS-1<sup>®</sup>で平均54mg/dL, HMS-2<sup>®</sup>で平均74mg/dLであり, 経腸栄養が, 完全強化母乳で100 ~ 120ml/kg/day以上になれば, 胎児期の供給量 (47 ~ 70mg/kg) に到達するが, 経腸栄養が確立するまでの間は, 早産極低出生体重児は静脈的に積極的なリン補給が必要である。

極低出生体重児の静脈栄養推奨量は47 ~ 70mg/kg/dayとされている<sup>2,3)</sup>。この推奨量を満たす輸液を調製するためには, 従来のリン酸ナトリウム補正液を用いると, 十分なリン補給を行うと同時にカリウムが3.03 ~ 4.52mEq/kg投与されることになり, リン酸ナトリウムを用いるかぎりでは, 出生時からの上記推奨量投与は実現困難である。リン酸ナトリウム補正液を用いれば理論上達成可能であり, 今回の検討でも血清リン濃度の補正効果が確認できた。この結果は, リン酸ナトリウム補正液が広く新生児におけるリン補給に有用な製剤となることが期待できる。また, リン酸ナトリウム補正液の添付文書には, 過量投与による副作用として「高リン血症」や「低カルシウム血症」が記載されているが, 本検討では認められなかった。

今回の検討ではリン酸ナトリウム補正液へ変更後, 急性期での血清リン濃度の補正効果は確認できたものの, 経腸栄養100ml/kg/day到達日齢や人工換気日数などの臨床的効果や修正40週の身体計測値や成長率には有意差を認めなかった。これは, リンは体内で約80%は骨に, 約9%は骨格筋に, 約10%は全身の軟部組織に存在し, 細胞外液中には約1%しか存在せず, リンの欠乏は細胞機能不全に直結するため, 生体はリン摂取低下の際には積極的に骨吸収を促進して血中リン濃度を維持し, リンを軟部組織に供給す



るので、1.0mg/dL以下の重症な低リン血症をきたすまでは、臨床症状を認めないことが多いためと思われた。

本検討の限界として、2群間の経静脈的リン投与量の差がわずかであり、血清リン濃度は、体内の約1%の領域での増減の観察でしかなく、リン出納を完全に反映しているかどうかは難しい。骨吸収の評価として、intact PTHなどの血液検査、% TRPなどの尿検査、さらにはDEXAを用いた骨塩量などの評価が必要と思われた。

また、水元ら<sup>12)</sup>が、生後1週間頃に重篤な低リン血症と低カリウム血症に起因した、徐脈、呼吸不全と溶血性黄疸を呈し、refeeding症候群を認めた、在胎29週、出生体重740g(-3.5SD)のSGA児の症例を報告している。Rossら<sup>11)</sup>は、10年間の極低出生体重児、2253名におけるrefeeding症候群の調査において、子宮内胎児発育遅延(intrauterine growth restriction; IUGR)を認めた児は、生後1週間以内に重篤な低リン血症(<2.5mg/dl)をより有意に認めた(11.4% vs 1%, 相対危険度12.06(95%信頼区間:6.82, 21.3))と報告している。IUGRを認めた児は様々な原因によって、発達における大切な時期に低酸素や低栄養に曝露されており、Refeeding症候群に陥るリスクを有すると結論付けている。SGA (small for gestational age) 児を含め、より低出生体重な児の救命率が上がっており、特に、出生体重400g未満の児のカルシウム、リン投与量は、これまでの推奨量では不足である可能性がある<sup>20)</sup>。超早産児やSGA児に対してどれくらいの投与量が適切であるかも不明である。

リン酸ナトリウム補正液に変更後、リンを補充できるようになったが、リン補充をこれまで以上に早期から使用するにあたって、長期的な予後改善の観点から、適切な投与量、投与開始日齢、カルシウムとのバランスなど、適切な経静脈的リン補充量を検討していくことが、これからの検討課題である。

## 結論

リン酸ナトリウム補正液はリン酸カリウム補正液と比較し、生後早期の低リン血症の補正において、リンを生後早期から多量に投与することが可能であった。リン酸ナトリウム補正液はリンを早期から必要量に投与することが可能であり、極低出生体重児の生後早期における低リン血症の補正には有用と思われた。しかしながら、現時点では、超早産児やSGA児に対しての適切な投与量や長期的な効果は不明であり、適切な経静脈的リン補充量を検討していくことが、これからの検討課題である。

なお、日本小児臨床薬理学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文献

- 1) 板橋家頭夫. 未熟児クル病(未熟児代謝性骨疾患). ホルモンと臨床 2001;49:893-899.
- 2) Koo WW, Tsang RC, Succop P, Krug-Wispe SK, Babcock D, Oestreich AE. Minimal vitamin D and high calcium and phosphorus needs of preterm infants

receiving parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989;8:225-233.

- 3) 三浦文宏. 未熟児代謝性骨疾患. Neonatal Care増刊. メディカ出版, 大阪, 2008;157-163.
- 4) 板橋家頭夫. 新生児の経静脈栄養ABC. 奥起久子編, 新生児輸液マニュアル. Neonatal Care増刊. メディカ出版, 大阪, 2003;137-157.
- 5) 板橋家頭夫. 低出生体重児の経静脈栄養. JJPEN 2001;23:379-386.
- 6) 北島博之. 補正用リン酸ナトリウム液の使用に関するアンケート結果報告. 第三回新生児栄養フォーラム. 2003年5月17日, 横浜.
- 7) 楠田聡, 北島博之, 平野慎也, 櫻井基一郎, 板橋家頭夫. 低出生体重児を対象としたリン酸ナトリウム補正液(OPF-102)の第Ⅲ相臨床試験報告. 日本未熟児新生児学会雑誌 2011;23(2):81-89.
- 8) 白石淳, 北島博之. 低出生体重児に対するリン酸補充の新戦略. 小児科臨床 2012;9:1587-1591.
- 9) 板橋家頭夫, 藤村正哲, 楠田聡, 他. 日本小児科学会新生児委員会報告 新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. 日本小児科学会雑誌 2010;114(8):1271-1293.
- 10) Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. CRIB II :an update of the clinical risk index for babies score. Lancet 2003;361:1789-1791.
- 11) Ross JR, Finch C, Ebeling M, Taylor SN. Refeeding syndrome in very-low-birth-weight intrauterine growth-restricted neonates. J Perinatol 2013;33:717-720.
- 12) Mizumoto H, Mikami M, Oda H, Hata D. Refeeding syndrome in a small-for-dates micro-preemie receiving early parenteral nutrition. Pediatrics international 2012;54:715-717.
- 13) 宮沢篤生. 第2章 栄養必要量. Jones E, King C編. 板橋家頭夫監訳. エビデンスに基づく早産児の栄養管理. メジカルビュー社, 東京, 2007;pp.22-35.
- 14) 板橋家頭夫. 未熟児代謝性骨疾患, 最新新生児栄養管理ステップアップブック, Neonatal Care増刊. メディカ出版, 大阪, 2008;pp.149-172.
- 15) 関口和人. なぜ, 身体にリンが必要?, 新生児輸液管理なるほどQ&A, Neonatal Care増刊. メディカ出版, 大阪, 2013;pp.85-89.
- 16) 真島吉也. 低リン血症, 高カロリー輸液のピットフォールとその対策. メディカルトリビューン, 東京, 1993;pp.42-43.
- 17) Mezoff AG, Gremse DA, Farrell MK. Hypophosphatemia in the nutritional recovery syndrome. Am J Dis Child 1989;143:1111-1112.
- 18) Thompson JS, Hodges RE. Preventing hypophosphatemia during total parenteral nutrition. JPEN 1984;8:137-139.

- 19) 福井千佳. 栄養管理, 仁志田博司, 楠田聡編. 超低出生体重児新しい管理指針, 3版. メジカルビュー社, 東京, 2006;pp.152-157.
- 20) 池田一也, 佐藤由紀, 横田百合子. 妊娠23週, 289gで出生した児の管理経験. 周産期医学 2001;31:1395-1399.

# 周術期に発生した小児入院患者における問題点 —小児専門外科医がいない総合病院での検討—

杉山 理奈<sup>1)</sup>, 嘉屋 道裕<sup>1,2)</sup>, 木村 緑<sup>1)</sup>, 角入 壽彦<sup>1)</sup>

- 1) 地方独立行政法人静岡県立病院機構 静岡県立総合病院 薬剤部  
2) 地方独立行政法人静岡県立病院機構 静岡県立総合病院 医療安全室

Investigation of Perioperative Problems Occurred during Hospitalization in Pediatric Patients

Rina Sugiyama<sup>1)</sup>, Michihiro Kaya<sup>1,2)</sup>, Midori Kimura<sup>1)</sup>, Toshihiko Kadoiri<sup>1)</sup>

- 1) Department of Pharmacy, Shizuoka General Hospital  
2) Department of Patient Safety, Shizuoka General Hospital

## 要旨

小児周術期治療において、どのような問題点が発生しているのかを明らかにする目的で本研究を行った。67名の患者カルテを後ろ向きに調査し、入院日から手術施行日までに発生した問題点（手術日までの問題点）と、手術施行日以降に発生した問題点（手術翌日以降の問題点）を比較検討した。患者一人あたり問題点記載数の中央値は手術日まで問題点の方が有意に多かった（手術日までの問題点 vs. 手術翌日以降の問題点 = 6 vs. 4  $P=0.0024$ ）。

## 緒言

小児は心身の発達途中にあるため、成人と異なり、患者ごとに様々な反応を示す。これまで、小児治療における問題点としては服薬コンプライアンスやコンプライアンスに影響を与える要因に関して、多角的な視点で研究されてきた<sup>1~7)</sup>。しかし、小児患者に対する治療は服薬コンプライアンス以外にも様々なことが問題となる。特に入院治療は外来治療に比べて量と質の両面で濃厚な治療が行われるため、多くの問題が発生する。以前我々は小児入院患者の内科治療中に発生する問題点について報告した<sup>8)</sup>。その報告では薬剤に関する問題点の発生割合や発生時期、その他薬剤とは直接関係のない問題点が多く発生しており、小児治療の複雑さを示した。しかし、外科的治療を受ける患者については未解明である。

そこで、外科的治療を受ける小児入院患者にどのような問題点が発生したのかを解明する目的で本研究を行った。

## 対象および方法

### 【対象】

地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院（以下、当院）の小児科病棟がある3B病棟に2012年8月から2013年3月までに手術施行予定で入院となった、15歳未満の患者を対象とした。

### 【研究登録除外条件】

治療、ケア、情報収集などを通じて、入院患者と関わるのは医師、看護師、および、日常的に病棟業務を行う時間を持つ薬剤師であると考えた。特定の職種の介入がないことによる評価内容への影響を避けるために、①医師、看護師、薬剤師の3職種全ての職種から直接介入が行われていない患者を除外した。さらに、同一患者の複数回の評価と手術予定で入院したが、結果的に手術を行わずに転院または退院となった患者の評価を除外するために、②「過去に、出生後からの正常経過観察目的以外の当院入院歴がある患者」、③「手術目的で入院したが、何らかの理由で手術が当院で施行されなかった患者」の2項目を除外条件とした。また、手術後の患者の状態が十分に把握できないため、④「日帰り手術となった患者」の合計4項目を除外条件として設定した。

### 【入院中に発生した問題点】

当院は電子カルテシステムを採用しており、診療情報を多職種で共有している。本研究では診療録を調査して、患者のプロブレムリストとして挙げた項目と治療や入院療養を阻害し、新たに特別な指示・対応が必要となった記載を入院中の問題点として定義した。各問題点を分類表(表1)に従っ

表1. 入院中の問題点の分類表

	A群：患者背景	B群：症状・状態	C群：薬剤	D群：検査・処置・手術	E群：態度・言動・認識	F群：その他
1	アレルギー・副作用	手術後の 一般的症状・状態	相互作用・副作用	検査値異常	患者自身に由来	食事・経口摂取
2	投薬時の問題点	手術後の 異常症状・状態	用法・用量・剤形	実施・継続	保護者・付き添い由来	入院環境
3	生活習慣・発達・ 体質・治療歴	新規症状発生・ 症状遷延	コンプライアンス	検査・処置・手術のトラブル	手術部位への反応・行動	家庭環境・ 家族状況
4	その他	その他	他院処方・OTC	その他	その他	その他
5			その他			

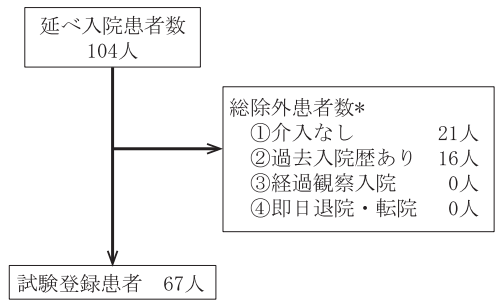


図 1. 試験登録患者フローチャート

\*複数の除外条件に該当する患者の場合は最も若い番号の項目に割り振られている。

表 2. 患者背景

項目名	区分	例数	基本統計量
年齢分布	中央値 (min~max)		5歳9ヶ月 (1歳1ヶ月~14歳7ヶ月)
性別	男性	36	53.7%
	女性	31	46.3%
診療主科	頭頸部・耳鼻咽喉科	46	68.7%
	整形外科	8	11.9%
	形成外科	7	10.4%
	消化器外科	3	4.5%
	眼科	1	1.5%
	産婦人科	1	1.5%
	脳神経外科	1	1.5%
入院日数	中央値 (min~max)	67	6 (2~13) 日
手術日	中央値 (min~max)	67	2 (1~5) 日
食事開始症例		67	
開始までの経過日数	中央値 (min~max)		1 (1~4)
内服・外用開始症例		64	
開始までの経過日数	中央値 (min~max)		3 (1~6)
注射開始症例		67	
開始までの経過日数	中央値 (min~max)		2 (1~5)
1患者あたりの服薬指導回数	中央値 (min~max)	67	2 (1~4)
開始までの経過日数	中央値 (min~max)	67	2 (1~6)
疾患群分類	ICD10コード	患者数	
良性新生物	D16: 骨及び関節軟骨の良性新生物	1	
	D22: メラニン細胞性母斑	1	
	D23: 皮膚のその他の良性新生物	1	
	D27: 卵巣の良性新生物	1	
中耳及び乳様突起の疾患	H65: 非化膿性中耳炎	3	
	H68: 耳管炎及び耳管閉塞	1	
	H71: 中耳真珠腫	3	
	H72: 鼓膜穿孔	1	
	H80: 耳硬化症	1	
上気道のその他の疾患	H90: 伝音及び感音難聴	14	
	J31: 慢性鼻炎、鼻咽頭炎及び咽頭炎	1	
	J35: 扁桃及びアデノイドの慢性疾患	20	
	K35: 急性虫垂炎	3	
虫垂の疾患	K35: 急性虫垂炎	3	
ヘルニア	K42: 臍ヘルニア	1	
その他の関節障害	M20: 指及び趾<足ゆび>の後天性変形	1	
滑膜及び腱の障害	M67: 滑膜及び腱のその他の障害	1	
眼、耳、顔面及び頸部の先天奇形	Q12: 先天(性)水晶体奇形	1	
	Q17: 耳のその他の先天奇形	1	
	Q18: 顔面及び頸部のその他の先天奇形	3	
その他の先天奇形	Q82: 皮膚のその他の先天奇形	3	
頭部損傷	S02: 頭蓋骨及び顔面骨の骨折	1	
	S05: 眼球及び眼窩の損傷	1	
	S06: 頭蓋内損傷	1	
肩及び上腕の損傷	S43: 肩甲<上肢>帯の関節及び靭帯の脱臼、捻挫及びストレイン	1	
肘及び前腕の損傷	S52: 前腕の骨折	3	
手首及び手の損傷	S61: 手首及び手の開放創	1	
	S62: 手首及び手の骨折	1	
	S64: 手首及び手の神経損傷	1	
	S66: 手首及び手の筋及び腱の損傷	1	
自然開口部からの異物侵入の作用	T16: 耳内異物	1	



て分類し、入院日から手術施行日までに発生した問題点（手術日までの問題点）と、手術施行日以降に発生した問題点（手術翌日以降の問題点）として、職種ごとに集計した。同じ問題点が複数の職種によって記載されていた場合は、一つの記載として取扱い、最もカルテ記載時刻が早かった職種の問題点として集計した。

#### 【入院中の問題点の分類表】

問題点の分類表（表1）はA群からF群の6群からなり、各群は複数の小項目で構成されるように作成した。A群は患者自身が入院前から保持していた患者背景に起因した問題点で、4項目で構成した。B群は症状や状態に関連した項目で、手術同意書で一般的に起こる可能性があるとして説明している合併症および創部痛をB1、手術同意書で稀に起こると説明されている合併症および、一般的な合併症と説明されていても通常よりも重度、または症状が遷延しているとカルテ記載された合併症をB2、手術とは関係なく入院後に新規発生した症状に関連した問題点をB3とした。また、侵襲的な処置や投薬を必要とせず、経過観察や環境整備のみの対応を要したものや、B1からB3に該当しない問題点をB4とし、合計4項目で構成した。C群は入院中に使用した薬剤や、持参薬に関連した5項目で構成した。D群は検査や処置、手術に関連する4項目で構成し、E群では患者自身に対する問題点をE1、保護者や入院中の付き添いに対する問題点をE2、患者や家族の手術部位に対する反応をE3、それ以外に該当する場合や見舞い人などに起因した問題点をE4とした。F群は、いずれの群にも該当しない4項目で構成した。

#### 【統計解析】

手術日までと手術翌日以降の問題点の記載数に有意な差があるのかについて統計解析を行った。問題点の記載数は非正規性分布であったため、Mann-Whitney's U testを用いて行い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。

#### 【倫理的配慮】

後ろ向き研究であるため、患者から直接同意を得ることが困難であった。そのため、当院の倫理委員会の指示で当院ホームページ上に本研究の概略と目的、研究へ不参加の表明をするための方法などを情報公開し、同倫理委員会の承認を得て行った（受付番号：倫14-11-42）。

## 結果

#### 【試験登録患者概要】

図1で試験登録患者フローチャートを示した。期間中の延べ対象入院患者数は104人で、37人が除外条件に該当したため、試験登録患者数は67名であった。

#### 【患者背景】

患者背景を表2で示した。診療主科は合計7診療科で、頭頸部・耳鼻咽喉科の46例（68.7%）、整形外科の8例（11.9%）、形成外科の7例（10.4%）で全体の90%以上を占めていた。入院日数の中央値は6日（min：2日、max：13日）で、食事、内服または外用治療、点滴治療が開始された症例（割合）はそれぞれ、67例（100%）、

表3. 手術日までの問題点（%）

各群の割合は問題点の総記載数に占める割合を示しており、各セルの数値はそれぞれの群内に対する割合を示している。

\*問題点の記載数が手術日以降の問題点（表4）と比較して有意に多かった（ $P=0.0024$ ）

記載職種	医師	看護師	薬剤師	その他	合計
<b>問題点の総記載数：426項目（対象患者数：67人）</b>					
<b>*記載数中央値（min～max）：6（0～16）記載/患者</b>					
<b>A群割合：23.0%（98項目）</b>					
A1	3.1	2.0	10.2	0.0	15.3
A2	0.0	2.0	43.9	0.0	45.9
A3	11.2	8.2	12.2	0.0	31.6
A4	4.1	2.0	1.0	0.0	7.1
合計	18.4	14.3	67.3	0.0	100.0
<b>B群割合：37.8%（161項目）</b>					
B1	8.1	34.8	1.2	0.0	44.1
B2	2.5	4.3	0.6	0.0	7.5
B3	5.6	8.1	2.5	0.0	16.1
B4	4.3	27.3	0.6	0.0	32.3
合計	20.5	74.5	5.0	0.0	100.0
<b>C群割合：8.5%（36項目）</b>					
C1	0.0	0.0	5.6	0.0	5.6
C2	0.0	0.0	22.2	0.0	22.2
C3	2.8	13.9	11.1	0.0	27.8
C4	0.0	11.1	19.4	0.0	30.6
C5	0.0	8.3	5.6	0.0	13.9
合計	2.8	33.3	63.9	0.0	100.0
<b>D群割合：7.3%（31項目）</b>					
D1	0.0	0.0	3.2	0.0	3.2
D2	12.9	58.1	3.2	3.2	77.4
D3	3.2	6.5	0.0	0.0	9.7
D4	9.7	0.0	0.0	0.0	9.7
合計	25.8	64.5	6.5	3.2	100.0
<b>E群割合：12.7%（54項目）</b>					
E1	3.7	46.3	11.1	0.0	61.1
E2	1.9	11.1	1.9	0.0	14.8
E3	0.0	22.2	0.0	0.0	22.2
E4	0.0	1.9	0.0	0.0	1.9
合計	5.6	81.5	13.0	0.0	100.0
<b>F群割合：10.8%（46項目）</b>					
F1	6.5	63.0	2.2	0.0	71.7
F2	0.0	13.0	0.0	0.0	13.0
F3	0.0	4.3	2.2	0.0	6.5
F4	2.2	6.5	0.0	0.0	8.7
合計	8.7	87.0	4.3	0.0	100.0

64例（95.5%）、67例（100%）であり、開始までに経過した入院日数の中央値（min～max）は順に、1（1～4）日、3（1～6）日、2（1～5）日であった。また、服薬指導に関する情報も表2で示した。治療対象となった疾患はInternational Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup>（ICD-10）の中項目グループ別に集計して示した。最も多かった疾患は中耳及び乳様突起の疾患で23例、次いで上気道のその他の疾患で21例であった。

#### 【手術日までの問題点】

表3では手術日までに発生した問題点を示した。問題点の総記載数は426項目、1患者あたりの記載数の中央値（min～max）は6（0～16）記載/患者であった。記載割合が大きい順に、B群（37.8%）、A群（23.0%）、E群（12.7%）、F群（10.8%）、C群（8.5%）、D群（7.3%）であった。

#### 【手術翌日以降の問題点】

手術翌日以降に発生した問題点の割合も同様に示した（表4）。問題点の総記載数は310項目、1患者あたりの記

表4. 手術翌日以降の問題点 (%)

各群の割合は問題点の総記載数に占める割合を示しており、各セルの値はそれぞれの群内に対する割合を示している。

\*問題点の記載数が手術日までの問題点(表3)と比較して有意に少なかった ( $P=0.0024$ )

記載職種	医師	看護師	薬剤師	その他	合計
問題点の総記載数: 310項目 (対象患者数: 67人)					
*記載数中央値 (min~max): 4 (0~22) 記載/患者					
A群割合: 7.1% (22項目)					
A1	0.0	0.0	13.6	0.0	13.6
A2	4.5	0.0	63.6	0.0	68.2
A3	4.5	0.0	9.1	4.5	18.2
A4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	9.1	0.0	86.4	4.5	100.0
B群割合: 33.5% (104項目)					
B1	8.7	18.3	0.0	0.0	26.9
B2	8.7	1.9	0.0	0.0	10.6
B3	8.7	14.4	1.9	0.0	25.0
B4	6.7	28.8	1.0	1.0	37.5
合計	32.7	63.5	2.9	1.0	100.0
C群割合: 14.8% (46項目)					
C1	0.0	4.3	10.9	0.0	15.2
C2	0.0	8.7	13.0	0.0	21.7
C3	2.2	21.7	10.9	0.0	34.8
C4	0.0	2.2	2.2	0.0	4.3
C5	4.3	6.5	13.0	0.0	23.9
合計	6.5	43.5	50.0	0.0	100.0
D群割合: 10.6% (33項目)					
D1	3.0	0.0	6.1	0.0	9.1
D2	15.2	42.4	0.0	0.0	57.6
D3	12.1	21.2	0.0	0.0	33.3
D4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	30.3	63.6	6.1	0.0	100.0
E群割合: 16.8% (52項目)					
E1	7.7	50.0	3.8	7.7	69.2
E2	5.8	9.6	3.8	3.8	23.1
E3	1.9	0.0	0.0	0.0	1.9
E4	0.0	3.8	0.0	1.9	5.8
合計	15.4	63.5	7.7	13.5	100.0
F群割合: 17.1% (53項目)					
F1	20.8	62.3	0.0	0.0	83.0
F2	0.0	1.9	0.0	0.0	1.9
F3	0.0	9.4	0.0	1.9	11.3
F4	0.0	0.0	1.9	1.9	3.8
合計	20.8	73.6	1.9	3.8	100.0

記載数の中央値 (min ~ max) は 4 (0 ~ 22) 記載/患者であった。記載割合が大きい順に、B群 (33.5%), F群 (17.1%), E群 (16.8%), C群 (14.8%), D群 (10.6%), A群 (7.1%) であった。

### 考察

今回の試験で除外条件①に該当した患者は全て、薬剤師が未介入であったために発生した(図1)。これは薬剤師の病棟活動時間が入院患者に対して過小なために発生したものであり、疾患や年齢、性別、主治医などの特定の背景との因果関係はない。さらに、服薬指導を拒んだ患者や主治医から服薬指導許可が下りない患者もいなかった。

表2で、患者背景を示した。登録患者に性別の偏りはなく、医療従事者の指示に従うのが時として困難な未就学の小児を中心として、広い年齢層の患者が対象となった。当院の小児科は内科的治療が専門であり、外科的治療が主となるときは他の専門科が診療主科になるため、本研究で、小児

科は診療主科として存在しない。なお、治療対象となった疾患数が試験登録患者数より多いのは、治療対象数が複数ある患者がいたためである。ここまでで示したように、様々な背景を持つ小児患者を対象に、入院中に発生する問題点を検証することが可能であった。

表3, 4では手術日までの問題点と手術翌日以降の問題点を示した。患者一人当たりの記載数では手術日までの問題点の記載数が有意に多かった ( $P=0.0024$ )。これはA群とB群の記載数が、手術日までの問題点としてよりも多くあったためと考える。それぞれの群の全体に対する割合の増減に着目すると、A群は手術日までに発生した問題点の記載割合 (23.0%) が手術日以降に発生した問題点の記載割合 (7.1%) を大きく上回っている。患者背景に起因する問題点を早期に発見して、食事や薬剤に対するアレルギー症状の回避や患者の服薬コンプライアンスを維持する服薬方法などを考慮した治療を提供しなければならないと考える。B群は入院期間中を通して最も回答割合が多かった。外科的治療を受ける小児患者を対象とした本研究においてB1に該当する問題点が多く記載されたのは当然の結果であるが、B3やB4に分類される問題点も多く発生していることは今後の入院管理に活かさなければならない。B4の多くは手術後の一過性の発熱や術後の疼痛制御に関する問題点であり、クーリングや経過観察のみを要した。さらに発熱症例の多くは無治療で速やかに解熱しており、創部感染や術後悪性高熱症と診断された症例はなかったため、術後の吸収熱や侵襲熱であったと思われる。しかし、有意な発熱であるかの鑑別ができるように職種間の情報共有を緊密にすると共に、患者や家族に対して十分な事前説明が必要である。術後疼痛制御が問題となった症例では使用薬剤の選定に難渋した場面も多くあった。疼痛管理の方法や消炎鎮痛剤が安全に使用できる年齢などの探究は小児治療全体の問題である。B4は特別な処置を伴わない観察主体のケアで対応できた問題点が主体であったが、治療や療養環境の提供に対する負担となっているのは間違いない。適切な人員配置を行うための診療報酬についても適切な判断が求められる。C群の全体に対する割合は入院後期で増加しており、C1やC3の割合が増加していた。周術期の治療で使用された薬剤は持参薬を除けば主に解熱鎮痛剤や抗生物質など限られた種類のみであったが内服開始後の副作用の早期発見やコンプライアンスの維持は外科治療でも重要な項目であることが理解できる。以前報告した内科的な治療では点滴ルートに関する問題点は重要な項目であった<sup>8)</sup>。しかし、本研究では点滴治療は手術前後の短期投与のみであったためにD群の全体に占める割合は少なかったと考える。点滴治療の有益性とそれに伴う有害事象を患者ごとに判断して適切な点滴治療を提供する必要がある。E群全体の割合や問題点の絶対数は入院中に大きな変化はないが、入院生活の後半になると保護者からの訴えが多くなるのは以前の報告と同様である。F群で最も多かったのは食事に関するF1の項目であった。本研究では頭頸部・耳鼻咽喉科領域の手術が多かった(表2)。嚥下時の咽頭部痛によって食事形態に考慮が必要な症例も

多かったことが大きな要因としてある。本研究では栄養士によるカルテ記載はなかったが、小児治療遂行に積極的なチーム医療が必要であると考えられる。

記載された問題点は職種ごとに大きく異なることも理解できる(表3, 4)。各職種が専門性を発揮して治療を行っていることの裏付けでもあるが、情報の共有が適切になされないと、安全な小児治療の提供が困難になるとも言える。積極的なチームカンファレンスなどを行っていき、より良い医療を提供しなければならない。今回の研究で、入院中にどのような問題点が発生するのかを明らかにした。今後は職種間での情報共有方法や鎮痛剤の年齢別アルゴリズムの確立を目指す。

## 文献

- 1) 藤岡寛, 上別府圭子. 小児慢性疾患患者における服薬の意志形成プロセスに関する質的研究. 小児保健研究 2009;68:654-661.
- 2) 木下博子. 服薬アドヒアランスを上げるための工夫・薬を飲めない子への対応. 小児科診療 2011;74:729-732.
- 3) 小嶋純, 米子真記, 栗山猛, 佐藤千明, 土田尚. 小児医療現場で起こっている危険 薬の味. 薬局 2011;62:2886-2890.
- 4) Stoltenberg I, Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets(ODMTs)-a novel solid oral dosage form for paediatric use. Eur J Pharm Biopharm 2011;78:462-469.
- 5) 原田綾子, 北村雅弘, 中川知哉, 樋崎雅也. 味覚センサを活用した医薬品開発研究(3)セフカペンピボキシル小児用細粒の飲み合わせ. PHARM TECH JAPAN 2012;28:741-745.
- 6) 嘉屋道裕, 浅井萌子, 原崎正士, 他. 小児服薬コンプライアンスの変化と剤形が与える影響. 日本小児臨床薬理学会誌 2012;25:167-171.
- 7) 嘉屋道裕, 浅井萌子, 原崎正士, 他. 小児における錠剤服薬コンプライアンスの変化と錠剤処方による改善効果の検討. 日本小児臨床薬理学会誌 2013;26:102-105.
- 8) 嘉屋道裕, 角入 壽彦. 内科治療中に発生した小児入院患者における問題点の検討. 日本小児臨床薬理学会誌 2014;27:141-145.

## 一般演題（抄録）

# ビリルビンの生体内分布による アセトアミノフェンのビリルビン displacement 作用の評価

杉野 政城, 岡田 仁, 日下 隆, 伊藤 進  
香川大学医学部附属病院 小児科

Evaluation of Bilirubin Displacement Effect by Acetaminophen in vitro

Masashiro Sugino, Hitoshi Okada, Takashi Kusaka, Susumu Itoh  
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa

### 目的

ヒト血清アルブミン (HSA) からビリルビン (BR) を遊離させる BR displacement 作用を持つ薬剤は、高間接 BR 血症の患児において核黄疸発症のリスクを増加させる。Sulfisoxazole (SI) の BR displacement 作用による早産児の核黄疸増加が歴史的に有名である。ゆえに新生児に使用する全ての薬剤はその BR displacement 作用を評価する必要がある。Acetaminophen (AAP) は、本邦でも静注薬の販売が開始され新生児の術後鎮痛薬として使用される可能性がある。船戸ら及び杉野らの報告で、AAP の glucose-oxidase-peroxidase (GOP) 法における displacement factor (KD) は SI と比べ非常に高値を示した。しかし AAP は蛋白結合率が低く、GOP 法の測定系に対して free radical accelerater (FRA) として作用するフェノール基を持っていることから、真の KD を示していないと考えられる。今回我々は、赤血球膜吸着ビリルビン (erythrocyte-bound bilirubin : E-B) 測定法と GOP 法を組み合わせた測定系と、FRA の阻害剤である tert-butyl-p-hydroxyanisole (BHA) を添加した際の KD の変化を評価することにより、AAP の真の BR displacement 作用を検討した。

### 方法

1. 3回洗浄濃厚赤血球と BR-HSA 溶液 (BR : HSA モル比 1.5) を混合しインキュベートした後、それぞれ SI と AAP を 0 ~ 5mM になるように添加。インキュベート後に遠心して得られた上清の total bilirubin (TB) と unbound bilirubin (UB) を UB-アナライザー (UA-2) で測定した。一方赤血球層は3回洗浄し HSA と混合してインキュベートし遠心して得られた上清を高速液体クロマトグラフィーを用いて

BR 測定し、Ht で補正し E-B とした。2. BR-HSA 溶液 (BR : HSA モル比 0.56) にそれぞれ SI 及び AAP を 0 ~ 5mM になるよう添加し、GOP 法で使用する緩衝液に BHA を添加した群と非添加群に分け UB を測定し KD を算出して比較検討した。

### 結果

1. SI 群では薬物濃度上昇に伴い TB 及び UB は有意に低下し、E-B の有意な上昇を認めた。AAP 群では薬物濃度上昇に伴い TB は有意に低下し UB の急激な上昇の後一定の値となったが、E-B は有意な変化を認めなかった。2. BHA 添加により SI 群での KD は非添加群との間に優位な変化を認めなかったが、AAP 群では非添加群と比較して優位に低下した。

### 考察

本測定系において、FRA なく BR displacement 作用を認める薬剤では TB 及び UB は低下し、E-B の上昇を認めた。FRA があり、BR displacement 作用のない薬剤では TB 低下、UB 上昇、E-B 変化を認めなかった。E-B 法における SI で認められた UB の低下は、BR : Alb モル比が高値のため凝集した BR が酵素に反応しないためと考えられた。In vivo で AAP が投与されている児での GOP 法での UB 値の評価には注意が必要と考えられた。

### 結語

AAP は BR displacement 作用を持たず、GOP 法の FRA である。BR displacement 作用の検討には少なくとも物理化学的測定系による評価が必要である。



# RSVによる急性細気管支炎乳児への3%高張食塩水吸入療法の有効性に関する多施設共同非盲検無作為化比較

森川 和彦<sup>1)</sup>, 三浦 大<sup>1)</sup>, 大森 多恵<sup>2)</sup>, 大塚 正弘<sup>2)</sup>, 高橋 弘剛<sup>3)</sup>, 小保内 俊雅<sup>4)</sup>, 石倉 健司<sup>1,5)</sup>, 本田 雅敬<sup>5)</sup>

- 1) 東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター, 2) 東京都立墨東病院 小児科  
3) 東京都立大塚病院 小児科・新生児科, 4) 東京都保健医療公社多摩北部医療センター 小児科  
5) 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科

Nebulized Hyperfonic Saline for RSV Bronchiolitis: A Multicenter Randomized Controlled Trial

Yoshihiko Morikawa<sup>1)</sup>, Masaru Miura<sup>1)</sup>, Tae Omori<sup>2)</sup>, Masahiro Otsuka<sup>2)</sup>, Hiroataka Takahashi<sup>3)</sup>,  
Toshimasa Obonai<sup>4)</sup>, Kenji Ishikura<sup>1,5)</sup>, Masataka Honda<sup>5)</sup>

- 1) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center  
2) Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital  
3) Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hospital  
4) Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation  
5) Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

## 背景

急性細気管支炎の治療は主に対症療法である。乳児への高張食塩水吸入療法 (HS) の有効性の報告がされているが、近年生理食塩水吸入療法 (NS) に比較して差がないとの報告も出てきている。RSウイルスが急性細気管支炎の主な病原微生物であるがこれに特化した報告はなく、また、医療行政や体制の異なる本邦における検討は未だなされていない。

## 目的

RSウイルスによる急性細気管支炎で入院したHSの生理食塩水吸入療法 (NS) に対する入院期間の短縮効果における優越性を検証した。

## 方法

2008年10月から2013年3月にかけて国内5施設からなる多施設共同非盲検ランダム化比較試験を実施した。RSウイルスによる急性細気管支炎のために入院加療を要するが人工呼吸器管理を必要としない12か月以下の乳児をHS群 (3% NaCl 2ml +  $\beta$  刺激薬 吸入1日4回) とNS群 (生理食塩水 2ml +  $\beta$  刺激薬 吸入1日4回) に無作為に割り

付け、治療を行った。ステロイド、アミノフィリン以外の併用薬療法については主治医判断で使用可能とした。主要評価項目は入院から退院基準 (解熱、酸素化の改善、良好な経口摂取) を満たすまでの時間とした。統計解析は生存時間解析を行った。

## 結果

128名のRSVによる急性細気管支炎と診断された乳児が登録され、HS群に63名 (平均月齢4.8か月, 男57.1%), NS群に65名 (平均月齢4.2か月, 男64.6%) が割り付けられた。両群の背景因子に有意な差はなかった。入院期間はHS群で4.7 ± 2.1日, NS群で4.6 ± 2.2日であり、明らかな差は認めなかった (P = .861)。退院後の再入院を2例認めたが、他の重篤な有害事象は認めず、治療は安全に治療できた。

## 結論

3%高張食塩水吸入療法はRSVによる急性細気管支炎の入院期間を短縮しなかった。  
(UMIN ID:UMIN000001700)

# アセトアミノフェン誘発肝障害の新規 in vitro 評価系の構築

石塚 洋一<sup>1)</sup>, 有富 航平<sup>1)</sup>, 富島 喜朗<sup>1)</sup>, 志水 大介<sup>1)</sup>, 阿部 名月<sup>1)</sup>, 近藤 悠希<sup>1)</sup>, 入倉 充<sup>2)</sup>, 入江 徹美<sup>1)</sup>

1) 熊本大学大学院生命科学研究部 (薬学系) 薬剤情報分析学分野, 2) 第一薬科大学 臨床薬理学分野

Development of a Novel in vitro Human Model of Acetaminophen Hepatotoxicity

Yoichi Ishitsuka<sup>1)</sup>, Kohei Aritomi<sup>1)</sup>, Yoshiro Tomishima<sup>1)</sup>, Daisuke Shimizu<sup>1)</sup>, Nazuki Abe<sup>1)</sup>,  
Yuki Kondo<sup>1)</sup>, Mitsuru Irikura<sup>2)</sup>, Tetsumi Irie<sup>1)</sup>

1) Department of Clinical Chemistry and Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

2) Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University

## 目的

アセトアミノフェンは、安全性の高い解熱鎮痛薬と考えられており、小児科領域でも汎用されている。一方、小児の誤飲などで過量服用された際には重篤な肝障害を誘発する。アセトアミノフェン誘発肝障害に対する現在唯一の治療薬であるN-acetylcysteine (NAC) は、肝障害発症後期には無効であることや催吐作用などの副作用から、臨床的には必ずしも十分な治療効果が得られておらず、病態機序の解明および新規治療法の開発が切望されている。

病態機序解明・治療薬開発には優れた病態モデルの開発が不可欠である一方で、ヒト培養肝細胞を用いた in vitro アセトアミノフェン誘発肝障害モデルの作成に際し、①ヒト初代培養細胞では安定供給が困難で、ロット間のバラツキが大きいこと、② HepG2 等のヒト肝細胞株では、通常の培養条件では薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) の発現が少なくアセトアミノフェンの毒性代謝物が産生されず肝細胞障害が誘発されない等の問題があり、研究の障壁となっている。

本研究では、これらの問題点を改善した in vitro モデルの作成を企図し、3次元培養 HepG2 細胞を用いたモデルの作成とその有用性評価を行った。

## 方法

スフェロイド形成による3次元培養 HepG2 細胞 (3D-HepG2) および通常の2次元培養したもの (2D-HepG2) にアセトアミノフェンや NAC を添加し、細胞生存率を WST-8 法および calcein AM-propidium iodide 二重染色で評価した。また、細胞内グルタチオン量の変化やミトコンドリア膜電位の変化を調べた。

## 結果

3D-HepG2 では、2D-HepG2 と比較して、CYP2E1 をはじめとする各種 CYP の mRNA 発現が顕著に高値を示した。また、2D-HepG2 では細胞障害を惹起しない濃度 (1-15mM) において、3D-HepG2 ではアセトアミノフェンの曝露用量・時間に依存的な細胞障害や細胞内グルタチオン量の減少が見られた。さらに、現在治療に用いられている NAC の用量依存的な細胞生存率改善効果が確認された。

## 考察

今回の結果から、3D-HepG2 では2D-HepG2 よりもアセトアミノフェン添加に対して鋭敏に反応し細胞障害が惹起されることが臨床で用いられる治療薬の効果が示された。本研究の結果より、3D-HepG2 モデルが in vitro アセトアミノフェン誘発肝障害モデルとなりうる可能性が示唆された。

# デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象としたエクソン・スキップ (First-in-Human) 試験

小牧 宏文<sup>1,2)</sup>, 永田 哲也<sup>4)</sup>, 齋藤 崇<sup>4)</sup>, 竹下 絵里<sup>1)</sup>, 立森 久照<sup>5)</sup>, 清水 玲子<sup>3)</sup>, 太幡 真紀<sup>2)</sup>  
玉浦 明美<sup>2)</sup>, 福田 昂一<sup>3)</sup>, 鈴木麻衣子<sup>3)</sup>, 佐々木征行<sup>1)</sup>, 武田 伸一<sup>3,4)</sup>

- 1) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部
- 2) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究推進部
- 3) 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター 臨床研究支援部
- 4) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所遺伝子疾患治療研究部
- 5) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神保健計画研究部

Exon 53 Skipping of Dystrophin Gene in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy:First-in-Human Study

Hirofumi Komaki<sup>1,2)</sup>, Tetsuya Nagata<sup>4)</sup>, Takashi Saito<sup>4)</sup>, Eri Takeshita<sup>1)</sup>, Hisateru Tachimori<sup>5)</sup>, Reiko Shimizu<sup>3)</sup>,  
Maki Ohata<sup>2)</sup>, Akemi Tamaura<sup>2)</sup>, Ko-ichi Fukuda<sup>3)</sup>, Maiko Suzuki<sup>3)</sup>, Masayuki Sasaki<sup>1)</sup>, Shin-ichi Takeda<sup>3,4)</sup>

- 1) Department of Child Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)
- 2) Department of Clinical Research Promotion, National Center Hospital, NCNP
- 3) Department of Clinical Research Support, Translational Medical Center, NCNP
- 4) Department of Molecular Therapy, National Center Hospital, National Institute of Neuroscience, NCNP
- 5) Department of Mental Health Policy and Evaluation, National Institute of Mental Health, NCNP

## 目的・背景

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) に対する核酸医薬品を用いた臨床試験が注目されている。我々はジストロフィン遺伝子エクソン 53 を標的としたエクソン・スキップ薬を開発し、小児を対象とした First-Human 試験を実施した。

## 方法・結果

2009 年より日本新薬株式会社と当センターで共同研究を実施し、エクソン 53 スキップを誘導する核酸配列を網羅的にモルフォリノ化合物で合成し、最適化のうえ配列を決定した。薬効薬理、安全性薬理、毒性、薬物動態などの非臨床試験にて有効性及安全性を評価した。プロジェクトマネージャー、臨床研究コーディネーター、研究者、医師、生物統計家などから構成する検討チームにより治験実施計画書を作成し、PMDA との事前面談、薬事戦略相談対面助言などを通して完成させた。対象患者はジストロフィン遺伝子の 43-52,45-52,47-52,48-52,49-52,50-52,52 のいずれかのエクソン欠失を有する 5 歳以上 18 歳未満の原則自力歩行不能な状態の DMD 男性で、除外基準は重度の心機能、呼吸機能低下を有する例などとした。主要評価項目は安全性、副次的評価項目は骨格筋のジストロフィン発現などを設定し

た。試験デザインは事前登録方式による単一施設非盲検試験、投与方法は 12 週間の週 1 回静脈内投与、投与量群をコホート 1 (1.25mg/kg 静脈内投与, 3 例)、コホート 2 (5mg/kg 静脈内投与, 3 例) コホート 3 (20mg/kg 静脈内投与, 3 ~ 4 例) の 3 つに設定した。実施病棟の決定、病棟スタッフ教育、緊急時対応チームの構成、緊急時対応訓練、安全性評価委員会の設置など実施体制整備を進めた。

2013 年 5 月に治験届、6 月より治験開始、患者レジストリーも利用し被験者のリクルートを行った。10 月初回投与を行い、試験薬投与を終了し、現在結果の解析を行っている。

## 考察

エクソン・スキップ薬は健常者での試験は実施困難であること、DMD は成人期になると重症度が増し安全性の面で懸念があること、骨格筋の採取が困難になることなどの理由で、今回小児患者を対象に First-in-Human 試験を実施した。患者レジストリーによって被験者を速やかにリクルートすることができた。

小児患者への配慮、疾患特異的な安全性評価の困難さへの対応を行いながら臨床試験を実施した。

## 4種混合ワクチン（DTaP-sIPV）の4回接種後の抗体価の推移

田中 敏博

JA 静岡厚生連 静岡厚生病院

Treatment of Serum Antibodies After 4 Doses of DTaP-sIPV Vaccination

Toshihiro Tanaka

Department of Pediatrics, Shizuoka Kosei Hospital

### 背景

弱毒ポリオウイルス（セービン株）を用いた不活化ポリオワクチン（sIPV）を含有する沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン（DTaP-sIPV）が、平成24年7月に承認された。sIPVを用いた混合ワクチンは世界的に例がない。一方、海外で使用されている強毒ポリオウイルスを用いたwIPVあるいはwIPVを含む混合ワクチンは、ポリオに対する免疫を持続させるため4-6歳時に追加接種を推奨している国が多い。

### 目的

4回のDTaP-sIPV接種で獲得した免疫の持続を評価し、4-6歳でのDTaP-sIPV追加接種の必要性を検討する。

### 方法

当科で実施したDTaP-sIPVの治験に参加した36名（試験群24名、対照群12名）を対象として、3歳（誕生日から6か月以内）の時点での抗体価および疾患罹患状況を調査、評価する。本研究に同意が得られて採取された血液を

用いて、阪大微生物病研究会において各成分に対する抗体価を測定する。なお本研究は、厚生労働科学研究（大石班）としての多施設共同研究に参加する形で実施し、そこに含まれない対照群（治験時に生ポリオワクチンを接種した群）を当科独自に対象に含めて進めるものである。

### 成績

試験群18名（平均3.1歳）、対照群11名（平均3.1歳）から同意を得て検体を採取した。中和抗体価（1:2<sup>n</sup>, n: 平均±標準誤差）は、試験群：対弱毒株1型9.4±1.9, 2型10.9±1.4, 3型8.7±2.1, 対照群：対弱毒株1型10.7±1.6, 2型8.6±1.4, 3型6.9±1.8である。

### 結論

3歳時には、試験群も対照群も、感染防御ラインを十分に上回る抗体価を示していた。一方で、治験時の4回目の接種後の抗体価の減衰は明らかである。本研究等の結果を踏まえて、DTaP-sIPVの接種方式、特に追加接種の必要性と至適な時期について、再検討していく必要がある。



# デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するステロイド治療の実態調査

竹内 芙実<sup>1)</sup>, 小牧 宏文<sup>2)</sup>, 中村 治雅<sup>3)</sup>, 木村 円<sup>1)</sup>, 米本 直裕<sup>4)</sup>, 武田 伸一<sup>5)</sup>

- 1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部
- 2) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床研究推進部/小児神経診療部
- 3) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部  
/独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床研究推進部
- 4) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神薬理研究部
- 5) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部  
/独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部

## Trends in Steroid Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy in Japan

Fumi Takeuchi<sup>1)</sup>, Hirofumi Komaki<sup>2)</sup>, Harumasa Nakamura<sup>3)</sup>, En Kimura<sup>1)</sup>, Naohiro Yonemoto<sup>4)</sup>, Shin'ichi Takeda<sup>5)</sup>

- 1) Department of Clinical Research Support, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry
- 2) Department of Child Neurology/Department of Clinical Research Promotion, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
- 3) Department of Clinical Research Support, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry /Department of Clinical Research Promotion at the National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
- 4) Department of Psychopharmacology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry
- 5) Department of Clinical Research Support, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry /Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

## 背景と目的

ステロイド薬は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) に対して唯一、有効性が認められる薬剤として位置づけられており、欧米のガイドラインではプレドニゾロン 0.75mg/kg/日の連日投与が推奨されている。我々は、神経筋疾患患者登録 Remudy の患者情報を解析し、本邦DMD患者におけるステロイド治療の有用性を検討した<sup>1)</sup>。しかしながら実際は、ステロイド薬の用法・用量は地域や施設等で異なることが欧米の研究で報告されている。今回我々は、本邦のステロイド治療の実態調査を実施した。

## 方法

Remudy に登録されている5～20歳のDMD患者を対象として、患者家族向け (有効性と有害事象)、主治医向け (ステロイド治療歴、同治療の用法・用量、開始年齢、併用薬等) の質問用紙を郵送し、回答は郵送または Web 経由で回収した (回収期間 2013年12月～2014年6月)。

## 結果

640人中282人から回答を得た (回収率44%)。回答者の居住地域は全国37都道府県、通院施設は73施設 (ナショナルセンターおよび国立病院機構19、大学病院24、その他総合病院など30) であった。ステロイド薬使用状況は、現在使用中167人 (59%)、過去に使用歴あり25人 (9%)、未使用90人 (32%) であった。ステロイド薬使用中患者の開始時の用法は連日45人 (27%)、年齢：中央値9歳)、

隔日93人 (56%)、中央値10歳)、月10日投薬/20日休薬14人 (8%)、中央値11歳)、週2日1人 (1%)、中央値18歳)。開始時用量の中央値 (mg/kg/day) はそれぞれ、連日0.68、隔日0.37、月10日投薬/20日休薬0.26、週2日1.21であった。患者家族から報告された有害事象は、満月様顔貌126人 (66%)、体重増加90人 (47%)、多毛80人 (42%)、身長発育遅延46人 (24%)、情緒不安定46人 (24%) が続いた。

## 考察

本邦においても実際に使用されている用法は一樣ではなく、欧米のガイドラインで推奨されている連日投与に比し隔日投与が多く用いられていた。また、用量は推奨量に比して低用量の傾向が認められた。有害事象に対する懸念から、より慎重なステロイド治療が行われていることが示唆された。プレドニンの薬事承認 (2013年9月)、本邦のDMD診療ガイドライン発刊 (2014年6月) により、DMDに対するステロイド治療は今後普及していくと考えられ、最適の用法・用量に関する更なる臨床研究が求められる。

## 文献

- 1) Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, et al. Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. J Neurol 2013;260:3023-3029.

## 小児薬物療法における疑義照会の内容分析とその考察

大村 由紀子, 西前 麻央, 水野 敏子, 内川 清次  
東京都立小児総合医療センター 薬剤科

Analysis of Direct Audit in Childhood Pharmacotherapy

Yukiko Omura, Mao Saizen, Toshiko Mizuno, Seiji Uchikawa  
Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

### 背景・目的

薬剤師による疑義照会は、薬剤師法第二十四条にも規定されている薬剤師の重要な業務である。小児の薬物療法では、児の発達段階によって薬物代謝や排泄機能が異なり体重や体表面積により投与量が異なること、年齢により使用できる剤形が異なることなどから、成人の薬物療法における疑義照会とは違った視点が求められると言える。疑義のある事例を減らすことで薬物療法をより適切なものとするため、実際にどのような内容の疑義照会が行われているかを調査したので報告する。

### 方法

2013.4～2014.3の調査期間内に東京都立小児総合医療センター薬剤科で実施した疑義照会を調査し、集計した。調査項目は照会年月日、勤務体制、業務別分類、外来・入院、診療科もしくは病棟名、年齢、体重、疑義内容、結果、疑義の経緯とした。

### 結果

調査期間内の全疑義照会件数 3,262 件のうち、薬学的理由によらない形式的なものを除く 2,730 件を調査対象とした。このうち疑義照会により処方変更が行われたものが 1,666 件 (61.0%)、変更なしが 1,064 件 (39.0%) であった。

変更が行われた 1,666 件のうち、薬用量関連が 726 件 (43.6%)、剤形・規格関連 209 件 (12.5%)、処方重複 (同

効薬含む) 193 件 (11.6%)、注射薬関連 (処方量と溶解指示コメント不一致、配合変化等) 136 件 (8.2%)、用法関連 133 件 (8.0%)、薬品違い 76 件 (4.6%)、日数・回数関連 43 件 (2.6%)、抗がん剤関連 26 件 (1.6%)、相互作用 6 件 (0.4%)、その他 118 件 (7.1%) であった。また薬用量関連 726 件のうち投与量過多又は過少 402 件、剤形・規格関連 209 件のうち錠・Cap から散、粉碎への変更が 85 件、注射薬関連 136 件のうち処方量と溶解指示コメント不一致による変更が 89 件あった。

### 考察

電子カルテでは患児の体重から投与量を推定し許容範囲を超えた場合ワーニングが出るが、処方変更が行われた疑義照会のうち約 4 割が薬用量に関するものであったことから、ワーニングが十分機能していないことがうかがわれる。また件数は少ないものの成分量と製剤量の間違いによるものが 18 件あった。小児の薬物療法には欠かせない倍散製剤では成分量と製剤量の間違いによって容易に千倍もの薬用量過誤が生じるおそれがあり、成分量と製剤量の換算間違いについては一層の注意喚起が必要と考える。

その他、患児の年齢に適切でない剤形の変更や、体格に合わせた注射薬の投与量とその溶解、採取量指示コメントの不一致等、小児ならではの疑義照会が多いことが判明した。

# 小児腎機能障害患者に対する安全な薬剤投与にむけて： 小児腎機能及び腎毒性・腎排泄薬剤に対する意識調査

原田 涼子<sup>1)</sup>，石倉 健司<sup>1,2)</sup>，篠塚 俊介<sup>1)</sup>，濱田 陸<sup>1)</sup>，幡谷 浩史<sup>1)</sup>，金子 徹治<sup>2)</sup>，森川 和彦<sup>2)</sup>，  
友常 雅子<sup>2)</sup>，内川 清次<sup>3)</sup>，大森 多恵<sup>4)</sup>，高橋 弘剛<sup>5)</sup>，濱崎 祐子<sup>6)</sup>，本田 雅敬<sup>1)</sup>

1) 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科，2) 同 臨床研究支援センター，3) 同 薬剤科，  
4) 東京都立墨東病院 小児科，5) 東京都立大塚病院 小児科，6) 東邦大学医学部 小児腎臓学講座

Ensuring Safe Drug Administration to Pediatric Patients with Renal Dysfunction

Ryoko Harada<sup>1)</sup>，Kenji Ishikura<sup>1,2)</sup>，Shunsuke Shinozuka<sup>1)</sup>，Riku Hamada<sup>1)</sup>，Hiroshi Hataya<sup>1)</sup>，Tetsuji Kaneko<sup>2)</sup>，Kazuhiko Morikawa<sup>2)</sup>，  
Masako Tomotsune<sup>2)</sup>，Seiji Uchikawa<sup>3)</sup>，Tae Omori<sup>4)</sup>，Hirotake Takahashi<sup>5)</sup>，Yuko Hamasaki<sup>6)</sup>，Masataka Honda<sup>1)</sup>

- 1) Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
- 2) Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
- 3) Pharmacy, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
- 4) Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital
- 5) Department of Pediatrics Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hospital
- 6) Department of Pediatric Nephrology, Tokyo University Faculty of Medicine

## 背景・目的

小児では年齢・性別ごとに血清クレアチニン (Cr) 基準値が異なるため、腎機能低下に気づきにくい。また関与する医療者の「腎毒性薬剤」や「腎排泄性薬剤」への認識が十分でなく、過量投与の可能性がある。小児科医・薬剤師の小児腎機能障害および腎毒性・腎排泄性薬剤に対する認識を明らかにし、小児腎機能障害患者に対する薬剤過量投与予防を目的とする。

## 方法

2013年10月から11月までの1か月間都立病院5施設ならびに保健医療公社1施設で小児医療に従事している全医師、薬剤師を対象とし調査した。

## 結果

送付数470名（医師293名，薬剤師177名），有効回答数276名：59%（医師145名：49%，薬剤師134名：76%）であった。

**腎機能障害の認識** 医師の88%，薬剤師の94%が腎機能の評価に血清Cr値を使用していた。各年齢のCr基準値の正答率は医師：4歳49%，8歳43%であり，12%が「わからない」と回答した。一方薬剤師の正答率は4歳15%，8歳14%であり，67%が「わからない」と回答した。

**腎毒性薬剤・腎排泄性薬剤に対する認識** 腎毒性薬剤

のうちアシクロビル，AT II受容体拮抗薬は医師の認識は50%に満たず低かった。腎排泄性薬剤のうちアシクロビル，ACE阻害薬，H2受容体拮抗薬，オセルタミビルの医師の認知度は50%に満たず，特にH2受容体拮抗薬，オセルタミビルはそれぞれ28%，16%と認識が低かった。一方，H2受容体拮抗薬の薬剤師の認知度は90%と医師と比較して有意に高かった。

**薬剤性腎機能低下の経験** 薬剤投与による腎機能低下の経験は医師143名中67名（47%）に認め，そのうち85%は腎機能低下を予想したうえで必要があり使用していた。

**安全管理対策** 医師139人中137人（99%）が安全管理対策として①電子カルテ上のアラート，②腎機能障害患者における薬物投与に関するパンフレット，③腎機能障害患者における薬物投与に関する講習会が有効であると回答し，中でも電子カルテ上のアラートが79%と最も多かった。

## 結論

薬剤によっては腎機能低下時に減量を要することの認知度が低く，安全な薬剤投与のために医師と薬剤師の積極的な連携が重要と考えられた。小児のCr基準値の認識も十分とはいえず，血清Cr基準値の普及が必要であった。小児腎機能障害患者への安全な薬剤投与システムの構築が必要である。

## NICU 病棟における薬剤師のかかわり

杉 理江, 平澤 裕美子, 若杉 幸代, 川崎 恵美, 大井 康史, 吉田 昭昌, 大倉 裕祐, 琢磨 律儀  
独立行政法人 岡山医療センター

The Contribution of Pharmacist on the Preparation of Injection Medicine in NICU  
Pharmacist Intervention for the Drug Therapy in NICU

Rie Sugi, Yumiko Hirasawa, Sachiyo Wakasugi, Emi Kawasaki, Yasushi Ooi, Akimasa Yoshida, Yusuke Ookura, Ritsugi Takuma  
Department of Pharmacy, National Hospital Organization Okayama Medical Center

### 目的

当院の高カロリー輸液の無菌調製は、ICU、NICUを除くすべての病棟を対象として行ってきた。NICUにおいては、注射指示変更が頻回にあるため介入が難しく、今まで医師、看護師により混注が行われていたのが現状である。

新生児の患者に対する薬剤の投与量は体重などの変化に合わせて、医師の精密な計算により決定されるが、患者の体重は極軽く、日々の変化も大きいため、投与量は極微量であり、正確な計量と複雑な混注操作が必要となる。

さらに、未熟児は易感染で重篤化しやすいため成人に比べてより清潔な混注操作を行わなければならない。上記のようなリスクをふまえ、NICU病棟の混注業務への薬剤師の介入について医師から要望があった。今回、医師、看護師の負担軽減を目的に、NICU病棟における薬剤師の介入の一助として混注業務を開始したので報告する。

### 方法

2013年9月より、薬剤管理指導業務として投与量、投与速度、配合変化等の確認を開始した。2014年3月、NICU病棟内で無菌調製業務を行うためクリーンベンチを設置し、

2014年4月から、24時間持続投与の点滴を対象に週1回無菌調製業務を開始した。

### 結果

薬剤管理指導業務件数は、2013年9月～3月で1月平均19.2件であった。

2014年4月11日～5月23日の期間の毎週金曜日にNICUにおいて無菌調製業務を行った。無菌調製算定件数は13件、1日平均2.2人であった。混注操作にかかった時間は1日平均80分であった。

### 考察

混注業務に薬剤師がかかわることで、より清潔な環境下での混注操作が可能となった、また、薬剤師が薬剤投与前に、投与量、投与速度、投与ルート、配合変化について確認できることで、より安全な薬物療法が行えるようになったと考える。現在は、週1日の業務だが、今後、平日行う業務として時間が確保できれば医師、看護師の負担軽減がつながると思われる。



## 集中治療中の新生児・乳児におけるバンコマイシン投与時の血清クレアチニン値上昇に關与する因子の検討

前田 亜梨沙<sup>1)</sup>, 福島 史織<sup>1)</sup>, 御手洗 芙美<sup>1)</sup>, 近藤 裕一<sup>2)</sup>, 川瀬 昭彦<sup>2)</sup>, 近藤 元三<sup>3)</sup>, 喜多岡 洋樹<sup>3)</sup>  
近藤 悠希<sup>1)</sup>, 石塚 洋一<sup>1)</sup>, 入倉 充<sup>4)</sup>, 入江 徹美<sup>1,5)</sup>

- 1) 熊本大学大学院 生命科学研究部 (薬学系) 薬剤情報分析学分野,  
2) 熊本市市民病院総合周産期母子医療センター 新生児科, 3) 熊本市市民病院 薬剤課  
4) 第一薬科大学 臨床薬理学, 5) 熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター

Risk Factors for Serum Creatinine Level Rise in Patients Treated with Vancomycin in Neonatal Intensive Care Unit

Arisa Maeda<sup>1)</sup>, Shiori Fukushima<sup>1)</sup>, Fumi Mitarai<sup>1)</sup>, Yuichi Kondo<sup>2)</sup>, Akihiko Kawase<sup>2)</sup>, Genzo Kondo<sup>3)</sup>,  
Hiroki Kitaoka<sup>3)</sup>, Yuki Kondo<sup>1)</sup>, Yoichi Ishitsuka<sup>1)</sup>, Mitsuru Irikura<sup>4)</sup>, Tetsumi Irie<sup>1,5)</sup>

- 1) Department of Clinical Chemistry and Informatics Graduate School of Pharmaceutical Sciences  
2) Department of Neonatal Medical Center, Kumamoto City Hospital  
3) Department of Pharmacy, Kumamoto City Hospital  
4) Laboratory of Evidence-Based Pharmacotherapy, College of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University  
5) Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

### 目的

バンコマイシン (VCM) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症に有効である一方、副作用として腎障害が知られている。過去の研究において成人では高トラフ濃度、高用量投与、長期投与などがリスク因子としてよく知られているが、それ以外にも全身状態や多剤併用などの因子が報告されており、TDMの実施だけでは、VCMによる腎障害を完全に予測することは困難である。新生児集中治療室 (NICU) には、全身状態が不良な患児や多剤併用が実施されている患児が多いにも関わらず、NICUにおけるVCM腎障害に関する情報は少ない。

そこで本研究ではNICUに入院している新生児・乳児を対象とし、VCM投与中の腎機能低下のリスク因子を明らかにすることを目的として検討を行った。

### 方法

熊本市市民病院総合周産期母子医療センター新生児科において、1999年3月から2011年6月までにVCMが投与され、TDMが実施された患児105名を対象とし、診療録より情報を収集した。VCM投与期間中、SCr値が0.3mg/dL以上上昇した患児を「腎障害あり」とし、Naranjo有害事象因果関係判定スケールを用いてVCMと腎障害の因果関係の解析を行った。また、ロジスティック回帰分析によりVCM投与中の腎機能低下に関する因子を推定した。

### 結果・考察

対象患児の中で、SCr値の推移のデータが得られた患児は78名であり、このうち19名(24.4%)が「腎障害あり」と判定された。この19名をNaranjo有害事象因果関係判定スケールに基づいて分類した結果、definite 0名(0%)、probable 2名(2.6%)、possible 13名(16.7%)、doubtful 4名(5.1%)であった。VCMと腎障害の因果関係がpossible以上の患児を「VCMとの因果関係が否定できない腎障害あり」、その他の患児を「VCMによる腎障害なし」として、両群の患者背景およびVCMのトラフ濃度を比較した結果、「VCMとの因果関係が否定できない腎障害あり」と分類された群では「インドメタシン併用」と「フロセミド併用」が有意に多く、「トラフ濃度の最高値」が有意に高かった。また、ロジスティック回帰分析の結果、「アミノグリコシド系抗菌薬併用」、「インドメタシン併用」、「フロセミド併用」がリスク因子として抽出された。

本研究の結果より、VCM投与中の腎障害の発現はTDMだけでは予測できない可能性が示唆された。今回抽出された因子はいずれも成人において薬剤性腎障害のリスク因子となることが知られている。NICUにおいてもこれらの薬剤を使用している患児にVCMを投与する際には、血中濃度がコントロールできていても腎機能低下に十分注意すべきであると考える。

# 有機カチオントランスポーター Oct1/Slc22a1 を介した ビタミン B1 の乳汁移行

伊藤 直樹<sup>1)</sup>, 伊藤 晃成<sup>2)</sup>, 鬼頭 朋子<sup>3)</sup>, 高田 龍平<sup>4)</sup>, 岡 明<sup>1)</sup>, 楠原 洋之<sup>3)</sup>, 鈴木 洋史<sup>4)</sup>

1) 東京大学医学部附属病院 小児科, 2) 千葉大学大学院薬学研究院 生物薬剤学研究室,  
3) 東京大学大学院 薬学系研究科分子薬物動態学教室, 4) 東京大学医学部附属病院 薬剤部

Organic Cation Transporter 1 (Oct1/Slc22a1) Contributes to the Thiamine Secretion into Milk

Naoki Ito<sup>1)</sup>, Kosei Ito<sup>2)</sup>, Tomoko Kito<sup>3)</sup>, Ryuhei Takada<sup>4)</sup>, Akira Oka<sup>1)</sup>, Hiroyuki Kusuhara<sup>3)</sup>, Hiroshi Suzuki<sup>4)</sup>

1) Department of Pediatrics, the University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, the University of Tokyo  
2) The Laboratory of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University  
3) The Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo  
4) Department of Pharmacy, the University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, the University of Tokyo

## 背景

乳腺では授乳期にトランスポーターの一種である Bcrp/Abcg2 (breast cancer resistance protein/ATP-binding cassette G2) が誘導され、基質薬物およびビタミン B2 の乳汁分泌に関わることが知られている。一方、乳腺では Bcrp 以外の輸送体の発現誘導も報告されているが、機能との関連は不明である。今回、ラットおよびヒトの乳腺で授乳期に発現誘導の報告のある有機カチオントランスポーター Oct1/Slc22a1 に着目し、輸送基質の一つであるビタミン B1 の乳汁移行への関与を野生型と Oct1/2 ダブルノックアウトマウスで比較した。

## 方法

野生型 FVB 系列マウス (以下 WT マウス) より、出産前および授乳期に乳腺組織を採取し、RNA を調製した。各種 Oct ファミリー mRNA 発現の定量はリアルタイム PCR 法にて行った。WT マウスならびに Oct1/2 ダブルノックアウトマウス (以下 DKO マウス) について経日的に乳汁サンプルを採取した。一部の動物については母体血液と乳汁サンプルを同時に採取した。サンプルに含まれるチアミン濃度を液体クロマトグラフィー / タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) にて測定した。

## 結果

Oct1 は出産前にはほとんど乳腺組織に発現していないものの出産後に誘導され、授乳期間中は出産前に比較して 10 倍以上の高レベルを維持した。一方、同ファミリーに属する Oct2, Oct3 については出産後に発現が低下する傾向が認められた。授乳中ビタミン B1 濃度 (平均±標準誤差) は授乳期間 (出産後 1-21 日) を通じて WT マウスに比べて DKO マウスで有意に低値であった ( $1808 \pm 176\text{nM}$  (n=11) vs.  $165 \pm 27\text{nM}$  (n=12),  $p < 0.0001$ )。さらに乳汁中濃度 - 血漿中濃度の比 (M/P 比) についても WT マウスに比べて DKO マウスで有意に低値であった ( $4.68 \pm 0.87$  (n=3) vs.  $0.34 \pm 0.09$  (n=3),  $p = 0.0078$ )。

## 考察

マウスでのビタミン B1 の乳汁分泌に Oct1 の関与が示された。授乳期における乳腺での Oct1 mRNA 誘導は、今回示したマウスをはじめラットやヒトでも報告されている。乳汁中ビタミン B1 の栄養学的意義については不明だが、少なくともこれら哺乳類では子孫維持に必須な機能として種を超えて保存されている可能性がある。

# トロント小児病院における Piperacillin/Tazobactam の MIC に関する検討

田野島 玲大<sup>1)</sup>, 竹内 正宜<sup>2)</sup>, Timberlake Kathryn<sup>3)</sup>, Boodhan Sabrina<sup>3)</sup>, 伊藤 真也<sup>2)</sup>

- 1) トロント小児病院 臨床薬理部門 / 横浜市立大学附属病院 小児科, 2) トロント小児病院 臨床薬理部門  
3) Antimicrobial Stewardship Program, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

MIC evaluation Piperacillin/Tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in The Hospital for Sick Children

Reo Tanoshima<sup>1)</sup>, Masanobu Takeuchi<sup>2)</sup>, Kathryn Timberlake<sup>3)</sup>, Sabrina Boodhan<sup>3)</sup>, Shinya Ito<sup>2)</sup>

- 1) Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada  
Department of Pediatrics, Yokohama City University Hospital  
2) Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada  
3) Antimicrobial Stewardship Program, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

## はじめに

Piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ) は  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬であり、緑膿菌に抗菌作用をもつため好中球減少性発熱の治療に用いられる。PIPC/TAZ の治療効果判定には MIC 以上の血中濃度を保てる時間の割合 (% T>MIC) が重要であり、50%以上が必要とされている。近年トロント小児病院における緑膿菌の PIPC/TAZ に対する MIC が高値となっており、効果不十分な症例が増えている。現在の投与計画では効果が不十分である可能性がある。

## 目的

院内の PIPC/TAZ の至適投与量、投与間隔を再検討する。

## 方法

年齢を以下の4グループに分けた：a. 2ヶ月から5ヶ月, b. 6ヶ月から23ヶ月, c. 2歳から5歳, d. 6歳から12歳。上記の4グループそれぞれに関して、院内の MIC 分布と文献上の PIPC/TAZ の PK パラメータ (分布容積, クリアランス) に従いモンテカルロシミュレーションにより10,000人の患者を発生させた。それらの各患者に対して院内の PIPC/TAZ の通常投与量 (80mg/kg を8時間ごと30分投与 [1日量240mg/kg]) における % T>MIC と、% T>MIC が50%を超える患者の割合 (Cumulative Fraction of Response:CFR) を計算した。

その結果に従い、用法・用量を変更しシミュレーションを

行った。シミュレーションは R (version.3.0.1) , Microsoft Excel を用いて行った。

## 結果

PIPC/TAZ 80mg/kg 8時間ごと30分投与における CFR は a, b, c, d 群でそれぞれ 82.2%, 58.3%, 43.3%, 39.0% であり、至適とされる90%をいずれも下回った。そこで1回投与量、投与回数を最大100mg/kg 6時間ごと (1日量400mg/kg) まで増加させ同様のシミュレーションを行った。また、1回の投与時間を30分から最大4時間投与まで延長させたシミュレーションも行った。投与量、投与時間を多くした方が CFR は高い傾向にあった。最も CFR が高い値を示したのは100mg/kg を6時間ごとに3時間かけて投与した群であり、a, b, c, d 各群の CFR は 94.1%, 92.6%, 92.0%, 91.6% であった。

この結果を踏まえて院内での PIPC/TAZ 投与量について検討を行った。a 群に関しては80mg/kg 6時間ごと30分投与で CFR 90.0% を得られているためその投与計画を採用した。b, c, d 群に関しては100mg/kg 6時間ごとを採用したが、投与時間を長くすると他の薬剤投与が不可能となるため30分投与とした。

## 結論

今回の結果現在の投与計画では量、回数とも不十分で、シミュレーションにより増加する事の根拠が得られた。今後増量後の実際の効果を評価する必要がある。

# Pharmacokinetically Guided-Dosing of Melphalan: Example of a Test-Dose Approach in a 2-year-old Patient

Mizuno K<sup>1)</sup>, Fukuda T<sup>1,3)</sup>, Dong M<sup>1)</sup>, Annaisie E<sup>2)</sup>, Vinks A<sup>1,3)</sup>

1) Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA

2) University of Cincinnati Cancer Institute, College of Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

3) Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Cincinnati, OH, USA

**Introduction:** High dose melphalan in combination with hematopoietic stem cell transplantation is the standard curative therapy for children with several malignant diseases such as neuroblastoma or acute myeloid leukemia. The current dosing strategy at our institution is according to weight; 4.7mg/kg for children with less than 10kg body weight (BW) or 140mg/m<sup>2</sup> body surface area for children weighing over 10kg. As higher toxicity was noted in patients younger than 2 years and age-related melphalan pharmacokinetics (PK) data are lacking, the bone marrow transplant team expressed an interest in developing a sparse sampling strategy for individualized dosing. The objective of this study was to identify the lowest possible test dose to estimate the optimal full melphalan dose using a PK model-based sparse sampling strategy.

**Methods:** Our first patient was a 2-year-old girl (9.9kg, BSA of 0.46m<sup>2</sup>). Optimal sampling times to characterize melphalan PK and exposure (AUC) were determined with ADAPT5. Melphalan pediatric population PK parameters were obtained from the literature (Nath et al. *Br J Clin Pharmacol*, 64:151-164, 2007). Mean population PK model parameters were adjusted by allometric scaling of body weight (MW\Pharm, version 3.80, Medi Ware, Groningen). Individual PK profiles were simulated using candidate test doses while considering the lower limit of quantification of the melphalan LC/MS/MS assay, validated at 2 ng/mL. Individual PK parameters were estimated using Bayesian estimation module in MW\Pharm.

**Results:** D-optimal sampling time points (one for each parameter in the 2-compartment model) were identified at: 5 min, 30 min, 1.5 and 4 hours after the end of infusion. The PK simulation analysis showed that at least 10 mg (approximately 20% of the standard dose) would be required to maintain a

Melphalan concentration above the lower limit of quantification in 90% of patients at the last sampling point at 4 hours post-infusion. Based on these results, a test dose of 12 mg was administered to the patient. Melphalan concentrations were measured at 5 min, 32 min, 2.05 and 5.18 hours and were all well above the detection limit. Individual post-hoc Bayesian parameters estimates were: CL 6.2 L/h, Vc 2.6 L, Q5.1 L/h and Vp 7.1 L. The observations were very close to the model predicted PK parameters for a female patient with a body weight of 9.9kg. Based on the estimated parameters, a full dose of 56 mg was estimated to provide the target AUC of 9 mg.h/L as proposed by Nath et al. (*Br J Clin Pharmacol*, 64:151-164, 2007)

**Conclusions:** This case study provides proof of concept for the application of model-based PK dosing of melphalan in children. The identification of the lowest possible test dose to subsequently estimate a personalized full dose is attractive and appears clinically feasible. Our next step is to develop a melphalan dry blood spot test for real time bedside management of melphalan.

日本語要約 (文責 水野佳奈, 福田剛史)

同種造血幹細胞移植を伴うメルファラン大量化学療法は、種々の小児悪性腫瘍に対する重要な治療戦略の一つである。しかし、この大量化学療法には副作用の懸念があり、特に2歳未満の患者でより高頻度に認められていることから、小児における治療法の最適化が求められている。この報告では、医師から薬物曝露量管理に基づく投与量提案の要望のあった小児一症例(2歳, 体重: 9.9kg, BSA: 0.46m<sup>2</sup>)を例として、小児における母集団薬物動態解析に基づく投与設計および個々の体内動態予測の手法について紹介する。



# Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation to Design an Optimal Dosing Strategy for oral Methadone Treatment in Neonatal Abstinence Syndrome

Tomoyuki Mizuno<sup>1)</sup>, Jason R Wiles<sup>2)</sup>, Barbara Iseman<sup>3)</sup>, Meredith E Tabangin<sup>4)</sup>, Laura P Ward<sup>2,5)</sup>,  
Henry Akinbi<sup>2,5)</sup>, Tsuyoshi Fukuda<sup>1,5)</sup>, Alexander A Vinks<sup>1,5)</sup>

- 1) Division of Clinical Pharmacology
- 2) Perinatal Institute, Division of Neonatology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center
- 3) Department of Pharmacy, University of Cincinnati Medical Center
- 4) Division of Biostatistics and Epidemiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center
- 5) Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA

**Background:** Neonatal abstinence syndrome (NAS) is a drug withdrawal syndrome as a result of chronic intrauterine exposure to a variety of substances including opioids, antiepileptics, ethanol, nicotine and caffeine. Methadone or morphine are used as the first line drugs to treat opioid-induced NAS. Management of NAS is highly variable and the majority of treatment protocols have not been validated. In addition, pharmacokinetic (PK) data for the medications used are limited.

**Objective:** To characterize the PK of oral methadone in neonates and develop a PK model to design a new dosing strategy.

**Methods:** A total of 66 blood concentrations collected from 20 patients by dried blood spot sampling were available for analysis. Population PK analysis was performed by nonlinear mixed effect modeling with NONMEM. Methadone plasma concentration-time profiles were simulated based on the developed population PK model using Monte Carlo Simulation.

**Results:** Plasma concentrations of methadone showed large inter-individual variability. A one-compartment model with first-order absorption was found to best describe the PK data. An optimized dosing strategy including a loading dose was derived based on the simulated PK profiles.

**Conclusion:** The PK data collected in this study showed that the current methadone dosing protocol can be improved by including a loading dose and an accelerated tapering phase. The optimized dosing regimen would decrease the incidence of drug accumulation and shorten the length of hospitalization. These findings will facilitate future studies which should aim to implement individualized dosing strategies using point-of-care methadone concentration monitoring, establish pharmacogenetic stratification and develop predictive biomarkers of therapeutic response.

日本語要約 (文責 水野知行, 福田剛史)

新生児薬物離脱症候群 (NAS) は、子宮内での慢性的な薬物曝露とその退薬に起因して、主に生後間もない新生児に発症する中枢・自律神経系の機能障害である。米国では、全体の5.9%の妊婦において、何かしらの違法な薬物使用が認められると報告されており、深刻な問題と捉えられている。オピオイドに起因するNASの薬物治療にはモルヒネやメサドンが第一選択薬として使用されているが、それらの最適な投与方法は未だ十分に確立されていない。我々は、NASの治療目的でメサドンが投与された20名の新生児から得られた血中濃度データを用いて母集団薬物動態モデルを構築し、モデルに基づいた血中濃度推移のシミュレーションを新たな投与方法の考案に応用した。