

クエン酸シルデナフィル

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名	一般名:クエン酸シルデナフィル、商標名:バイアグラ
b. 剤型	フィルムコート錠
c. 現在日本で市販されている剤型で対応可能か?	
d. 対象年齢	小児等に対する適応はない(勃起不全)。
e. 効能・効果、対象疾患	肺高血圧症に対する適応はない。 成人と同一か否か: いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか: はい(成人勃起不全)
f. 年間症例数の予想 (5 万例を超えるか?)	
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・開発企業	ファイザー株式会社にて開発ならびに販売
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認: 有(勃起不全) 承認年月日: 1999年1月25日 小児での承認: 無 開発状況: 小児での開発は実施されていない
c. 海外での開発・販売企業	ファイザー社(Pfizer Inc.)
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認: 有(勃起不全) 承認年月日: 小児での承認: 無 開発状況: (勃起不全) 小児での開発は実施されていない。 (肺高血圧症) 小児での臨床試験を実施する予定である。
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商標名	バイアグラ錠
b. 効能・効果、対象疾患	勃起不全
c. 用量・用量	勃起不全: 通常、成人には1日1回シルデナフィルとして25mg～50mgを性行為の約1時間前に経口投与する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	【慎重投与】 1. 陰茎の構造上欠陥のある患者 2. 持続勃起症の素因となり得る疾患のある患者 3. 他の勃起不全治療薬を投与中の患者 4. 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者 5. 高齢者(65歳以上) 6. 重度の腎障害のある患者 7. 肝障害のある患者 8. チトクロームP450 3A4を阻害する薬剤を投与中の患者 9. カルペリチドを投与中の患者 10. 多系統萎縮症のある患者
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういった現実的な問題があるのか	
4. 海外添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)	
米国の状況	
EUの状況	
5. エビデンスのレベル	
Cochrane Review の評価	肺高血圧症におけるシルデナフィルに関するレビューはない。
Cochrane Review の採用文献	
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Klings E S et al. Current management of primary pulmonary hypertension. Drugs 61(13):1945-1956, 2001 原発性肺高血圧症の最近の管理	肺動脈性高血圧(PPH)は1年に100万人当たり1-2人の頻度で発生する稀な病気である。PPHは肺圧の上昇と二次的に原発性血管障害を導く。その原因は不明であるが環境要因と遺伝要因が関わる疾患であると考えられている。本論文では、PPHの最新の分類と診断及び治療についてレビューする。分類は突発性、家族性、結合組織硬化性、HIV感染性、門脈性等である。PPHは平均生存期間が2.8年で、診断や治療が難しい。それはPPHが初期の段階でも亜急性的であるので正確な診断が困難であるからである。症状は活動時の進行性呼吸困難である。PPH患者の肺動脈は初期の肥厚から網状の繊維化像を示す。この

	ような特徴的な所見は全身性動脈硬化症、HIV、門脈性高血圧、ある種の毒素でもみられる。診断は心電図、胸部 X 線検査、心エコー検査及び肺機能検査等の二次検査を行う。PPH は組織学的特徴として網状の繊維化であり、この障害の治療は困難であるが、抗凝固薬、血圧降下薬、移植など新しい治療法により症状、血行動態、死亡率などの改善がみられる。例えば、カルシウム拮抗薬、エボプロステノンなどである。強心薬も移植の橋渡しとして使用される。また、ホスホエステラーゼ阻害薬シルデナフィル(肺血管内 NO[一酸化窒素]増加作用)及びエンドセリン-1 受容体拮抗薬などの新規薬剤が治療の重要な位置を占めてきている。将来、家族や移植片培養からの遺伝情報による血管病変の病理解明により、PPH 症患者の治療オプションが広がるだろう。
Adatia Ian et al. Recent advances in pulmonary vascular disease Curr Opin Pediatr 14:292-297, 2002 肺血管疾患における最近の進歩	10 年ほど前までは肺動脈高血圧の治療はジゴキシン、利尿薬、カルシウム拮抗薬、ワルファリン抗凝固薬に限られていた。近年、血管生物学と分子遺伝学の進歩により臨床に適した治療が急速に取り入れられるようになった。家族性原発性動脈高血圧と多くの散発的原発性動脈高血圧は、骨形態形成蛋白質受容体 2 をコード化する染色体 2q33 が関与していることが明らかにされている。更に、血管作動性メディエーターが発見、定義され、ヒト疾患の治療薬として研究されている。プロスタサイクリン、エンドセリン受容体遮断薬、シルデナフィル、NO(一酸化窒素)は、肺動脈高血圧の遺伝的、環境的引き金により生じる肺循環への損傷を制限し、時には逆転させる有望な薬剤である。
Galie Nazzareno et al. Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension. Prog Cardiovasc Dis 45(3): 213-224, 2002 肺動脈高血圧症の新しい治療法	数年前まで肺動脈高血圧症(PAH)の「伝統的」治療法は、経口抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、ジゴキシン、酸素であった。1990 年代の 3 件の無作為化試験により、エボプロステノールの持続静注が重症 PAH 患者における機能的残気量、心肺血行力学、生存率を改善することが示された。最近では、トロンボキサン阻害薬 terbogrel、プロスタサイクリン誘導体トレプロスチニル、ベラプロスト、イロプロスト、エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンに関する 1100 例以上の患者を対象とした臨床試験が行われている。6 分間の歩行距離により運動能力を評価した結果、terbogrel 以外の全ての薬剤が、程度は異なるが平均運動能力を改善した。しかしながら、これらの試験は合併する臨床イベント、QOL、血行力学に対する効果、対象とした PAH 患者の重症度と病因がそれぞれ異なっている。死亡率に対して効果を認めた臨床試験はなく、それぞれ個々の患者において予測不可能と思われる副作用が認められる。現在、上記の薬剤に加えてシルデナフィル、sitaxentan、ambisentan、L-アルギニンなどの新薬の臨床試験が行われている。これらの新しい治療法が利用可能になれば、個々の患者のリスクとベネフィットの比較を考慮した最も適した治療法を選択できるようになるであろう。
Wilkins M.R. et al. Developments in therapeutics for pulmonary arterial hypertension Minerva Cardioangiol 50: 175-187, 2002 肺動脈性高血圧の治療法の開発	肺動脈性高血圧の治療法についての概説。最近、一次性肺動脈性高血圧の病因に関して、患者の多くに BMPR2 及び ALK-2 遺伝子の突然変異が認められることが報告されている。これらの遺伝子は TGF-β 受容体スーパーファミリーをエンコードし、その完全性が正常な肺血管構造及び機能維持に重要である。また、肺血管に対して選択的に作用する経口薬剤にボセンタン及びシルデナフィルがある。シルデナフィルは 5 型ホスホジエステラーゼ(PDE5)の選択的阻害薬であり、PDE 活性の阻害が肺血管の緊張に重要であることが in vitro 試験において示されている。また、シルデナフィルは動物及びトロンボキサン作動薬の U46619 またはプロスタグランジン F2α により収縮したヒトの肺動脈圧を濃度依存性に低下させることが報告されている。健康人にシルデナフィル 100mg を 11%酸素吸引の 1 時間前に事前に経口単回投与したところ、低酸素症への昇圧反応が有意に低下したが、全身血圧に対する作用は認められなかった。また、イロプロスト吸入投与及びシルデナフィル経口投与の血行動態に対する作用を比較した場合、肺動脈圧低下作用はイロプロストの方が強かったが、作用はシルデナフィルで長時間持続した。更に、両薬剤を併用したところ、全身循環には影響は認められず、肺循環に対する相乗作用が認められた。
Rubin Lewis J Therapy of pulmonary hypertension: Targeting pathogenic mechanisms with selective treatment delivery Crit Care Med 29(5):1086, 2001 肺高血圧の治療:選択的治療による病理メカニズムのターゲッティング	最近開発されているサイクリックグアノシン 1 リン酸(cGMP)の選択的ホスホジエステラーゼ阻害薬(PDE5)の内、最も注目されているのは男性の勃起不全を治療するシルデナフィルである。予備研究で、シルデナフィルによる PDE5 阻害は肺動脈高血圧の治療に有用と思われた。PDE5 阻害薬の経口あるいは静注は実験的急性肺血管収縮の iNO の血管拡張作用を相乗的に延長させた。シルデナフィル単独あるいは他の治療様式との併用を適切にデザインした臨床試験が、本剤の作用評価に要求されている。病原機序をターゲットとした肺動脈高血圧の治療に対する新しいアプローチが開発されつつある。iNO と PDE5 阻害薬の併用に加え、エンドセリン-1 遮断薬とプロスタノイドを併用は研究に値する。これらの研究によって 2,3 年以内にはより効果的でより忍容性に優れた肺動脈高血圧の治療が出現するであろう。
Lodato Robert F Viagra for impotence of pulmonary vasodilator therapy?	PDE-5 は cGMP を特異的に不活化し、シルデナフィルやザブリナストのような薬剤により阻害される。肺高血圧症動物モデルにおいて、ザブリナストによる肺血管の選択的拡張、NO(一酸化窒素)による肺血管拡張の持続時間及びその程度の増強が報告されているが、シ

Am J Respir Crit Care Med 163: 312-322, 2001 肺血管拡張治療のバイアグラ？	ルデナフィルでも同様の報告がなされている。肺高血圧症患者において、シルデナフィルは NO 吸入と同様の効果がみられ、両薬剤の併用で、どちらかの単独時よりより有効であった。ジピリダモールとシルデナフィルの併用により、NO 吸入中止に関連した肺高血圧のリバウンドを減弱することができる。シルデナフィル単独長期服用により、重症肺高血圧症患者の運動能力、QOL の改善がみられる。本誌に、シルデナフィルのブタにおける血行動態とガス交換への効果が報告されており、シルデナフィルは、肺動脈圧を低下させ、心拍出量を増加させたが、肺シャント流量をも増加させ、その結果、PaO ₂ を低下させた。心拍出量の増加の機構は、シルデナフィルにより心臓 cGMP が増加し、PDE-3 を cGMP が阻害し、cAMP が増加して心収縮がみられると考えられる。新規の強力な cGMP 特異的 PDE-5 阻害薬は、現在の肺血管拡張剤療法の限界を克服する新しい方法となる。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容	
対象とする年齢の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
二重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Ghofrani Hossein Ardeschir et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. Lancet 360:895-900, 2002 肺線維症および肺高血圧症に対するシルデナフィルの臨床効果:無作為割り付けコントロール試験	内容]肺線維症による肺高血圧症患者に対するシルデナフィル、NO、エボプロステロールの急性効果を検討した。[方法]無作為割り付けコントロールオープン試験により、16 例を対象に、各 8 例に NO 吸入後エボプロステロール(平均 8.0ng/kg/分)静注またはシルデナフィル 50mg 経口投与を行った。[結果]肺血管抵抗係数は NO により 21.9%低下(95%の信頼区間で-14.1 から-36.2%)し、エボプロステロールでは 36.9%(同様に-24.4%から-59.6%)、シルデナフィルでは 32.5%(同様に-10.2%から-59.6%)低下した。肺/全身血管抵抗比が低下したのは NO とシルデナフィルのみであった。多重不活ガス排泄測定で、投与前は換気血流(V/Q)面積低下を認め、プロスタサイクリンはこれを増加させるとともに動脈血酸素飽和度を低下させた。NO とシルデナフィルは V/Q を是正するとともに酸素分圧を上昇させた。副作用は認めなかった。[考察]シルデナフィルは重篤な肺線維症における肺高血圧症患者に対して、選択的に肺血管を拡張させガス交換を改善した。
Zhao L et al. Sildenafil Inhibits Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension Circulation 104:424-428, 2001 シルデナフィルは低酸素症誘発性肺高血圧を抑制する	ヒト及びマウス低酸素症誘発性肺高血圧に対する PDE5 阻害薬シルデナフィルの作用について、無作為化二重盲検プラセボ対照試験により検討した。健康人 10 例を対象とし、シルデナフィル 100mg またはプラセボを投与し、1 時間後に 11%酸素を 30 分間吸入させた。肺血管圧(PAP)を心臓カテーテルにより測定したところ、プラセボ群で 56%の PAP 上昇が認められたが、この作用はシルデナフィル投与により阻害された。全身血圧に対するシルデナフィルの有意な効果は認められなかった。一方、正常マウス及び内皮 NO(一酸化窒素)合成酵素(eNOS)欠損マウスより単離した灌流肺において、シルデナフィルは低酸素肺血管収縮を減弱した。さらにシルデナフィル 25mg/kg/日を 3 週間経口投与したマウスでは、左心収縮期血圧の有意な低下(p<0.05)及び左室肥大の若干の抑制、肺血管リモデリングの抑制が認められ、これらの作用は eNOS マウスでは減弱された。これらの結果から、シルデナフィルはヒト及びマウス低酸素症誘発性肺高血圧に対する抑制効果を有し、eNOS-NO-cGMP 経路の関連が示唆された。
Ghofrani Hossein Ardeschir et al. Combination Therapy with Oral Sildenafil and Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension Ann Intern Med 136:515-522, 2002 重篤な肺高血圧症に対する経口シルデナフィルと吸入イロprostによる併用治療	肺高血圧症に対する経口シルデナフィル単独及び吸入イロprostとの併用での安全性と有効性を、無作為化オープン対照比較試験で検討した。重篤な肺動脈高血圧症(n=16)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(n=13)または左肺動脈の形成不全による肺高血圧症(n=1)を有する患者 30 例に、吸入 NO(一酸化窒素)とエアゾール化イロprost(吸入量 2.8 µg)を与えた。その後無作為に 4 群に分け、経口シルデナフィル 12.5mg、経口シルデナフィル 50mg、シルデナフィル 12.5mg+吸入イロprostまたはシルデナフィル 50mg+吸入イロprostのいずれかを投与した。肺血管弛緩作用(肺血管抵抗の最大低下と心臓インデックスの増加)はシルデナフィル 50mg+吸入イロprostが最も強く、次いでシルデナフィル 12.5mg+吸入イロprostであった。イロprost単独及びシルデナフィル 50mg はほとんど同等の効果であったが、併用投薬より弱く、シルデナフィル 12.5mg と NO が最も効果が弱かった。シルデナフィル 50mg+吸入イロprostを投与された患者における肺血管弛緩作用の最大変化率は-44.2%で、NO に対する反応の-14.1%と比較して、有意に大きかった。シルデナフィル 50mg+吸入イロprostの投与により血管弛緩作用は 3 時間以上持続したが、全身動脈圧と動脈の酸素化は維持されていた。重篤な副作用はみられなかった。以上、経口シルデナフィルは強力な肺血管弛緩作用を示し、重篤な肺動脈高血圧症及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症において吸入イロprostと相乗的に作用して強い肺血管弛緩を起こした。
その他の臨床試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Abrams D et al.	小児一次肺高血圧は稀な疾患で、予後は良くない。重度の運動制限を呈して生存は 1 年

Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. Heart 84:e4, 2000 小児期原発性肺高血圧患者における選択的肺血管拡張薬としてのシルデナフィル	以下である。薬物療法としては最初にカルシウム拮抗薬で上昇した肺動脈圧の低下に向けられる。最近ではプロスタサイクリン長期療法の有用性が示されている。心肺移植術が重度の治療無反応例での治療オプションである。呼吸困難、チアノーゼそして低心拍出量を呈した4歳の少女の症例を示す。初期治療のプロスタサイクリンは漸次減量し、シルデナフィルによる維持療法が実施された。3ヶ月後で運動能に高い改善を示し、副作用無しに良好な生活の質が維持された。この良好な初期成績より、シルデナフィルはこの種の患者群での治療における補助薬になると考えられる。
Atz Andrew M et al. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal Anesthesiology 91(1):307-310, 1999 吸入NO(一酸化窒素)離脱に対するシルデナフィルの改善効果	NO(一酸化窒素)は細胞内サイクリックグアノシン1リン酸(cGMP)を増加させ平滑筋弛緩を惹起させる。シルデナフィルはcGMPを選択的に加水分解するホスホジエステラーゼ5の阻害薬で、本剤が体内のcGMPを増加することによってNOの肺血管弛緩作用を強化し、もしくは急激なNO離脱によるcGMPの枯渇を防ぎ、離脱症状を改善するのではないかという仮定のもとに3例の小児肺静脈閉鎖症にて本剤の効果を検討した。その結果、吸入NO離脱によって再発した肺性高血圧はシルデナフィルのcGMP増加作用によって2例において改善が認められたが、1例では消化吸収障害のため本剤の用量に伴ったcGMPの増加と改善効果は見られなかった。
Atz Andrew M et al. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises J Thorac Cardiovasc Surg 124(3):628-629, 2002 シルデナフィルは術後肺高血圧の発症に対する吸入NO(一酸化窒素)作用を増強させる	患者は先天性僧帽弁狭窄症の9カ月男児で、16-mm心臓代用弁を用いて上部輪状弁の交換手術を受けた。術後支援のため、ドーパミン7μg/kg/min、ミルリノン0.75μg/kg/min、ベクロニウム(筋弛緩薬)0.1mg/kg/h、フェンタニル(鎮静薬)20μg/kg/hの投与及びpH7.5以上、PO2 200mmHg以上の換気調節を実施した。左動脈圧は17mmHg、肺動脈圧は77/44mmHg(平均54mmHg)、全身血圧は91/38mmHg(平均57mmHg)であった。手術2時間後のNO(一酸化窒素)吸入により、平均肺動脈圧は選択的に31%減少し、濃度は20ppmで持続した。これらの処置にも関わらず、気管内吸入中に肺高血圧が再発した。臨床症状が術後4日間持続し、経鼻胃管によりシルデナフィル(0.3mg/kg)投与を施行した結果、心拍数、酸素飽和、全身性血圧への変化を伴わずに、肺動脈圧減少が顕著となった。シルデナフィル(0.3mg/kg)がその後4時間毎に投与された。気管内吸入またはその他の刺激中に、肺高血圧イベントは起こらなかった。術後7日目にベクロニウムを中止し、NOを20ppm×4日間、15ppm×3日間、10ppm×1日間、5ppm×5日間、3ppm×1日間と徐々に減少させ、15日目に4時間におよんで完全に中止した。この経過期間中、平均全身血圧は60%~70%を維持した。術後21日目で抜管し、シルデナフィルは術後22日目に中止した。リバウンド現象は以後36時間みられず、術後23日目に肺動脈カテーテルを外し、翌日、ICUから退室となった。
Bigatello Luca M et al. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide Anesthesiology 92(6): 1827-9, 2000 シルデナフィルによる吸入一酸化窒素の反応増強	シルデナフィルの全身投与に伴うNO吸入により回復した開存性卵円孔(PFO)を介する肺高血圧及び静脈血シャントが原因の重度の低酸素血症の一例を報告する。症例は52歳の重度間質性肺線維症、クローン病及び急性肺血栓塞栓症を有する女性患者が感染症と考えられる急性呼吸不全を呈した。ノルエピネフリン注入が低血圧の治療に使用され、シャント確認の為にインドシアニン希釈試験が施行された。肺動脈の低下、PFOによる血液流量の回復、右室負荷の除去そして肺移植術施行ができる様に患者を安定化させる為に、経口シルデナフィルと同時のNO吸入がなされた。体血圧に影響せず、PA圧は急速に低下し、NO中止後ベースライン値に戻った。本薬の25mgの投与により、NO吸入のみで得られる同様なPA圧低下が見られ、投与後のNO吸入再開で更に低下した。シャントの改善が見られ、PaO2もNO+本薬でそれぞれの単独より上昇した。しかしながら、患者は肺感染の悪化と実質浸潤の進展により死亡した。本例において、本薬によりNO作用の一時的強化が示された。可逆性右・左心シャントに伴う肺高血圧及び低酸素血症の治療に対し、本薬の低用量はNO吸入の有用な補助薬である事が示された。この使用は本症例では安全性の問題は無かったが、重篤な患者においての強力な血管拡張薬の使用は常に注意を有する。
Wilkens Heinrike et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension Circulation 104:1218-1222, 2001 原発性肺高血圧患者における吸入イロプロストと経口シルデナフィルの併用効果	早期肺高血圧(PPH)患者5例における吸入イロプロストと経口シルデナフィルを併用した場合の有効性についてクロスオーバー試験法により検討した。試験は吸入イロプロスト、シルデナフィル、イロプロストとシルデナフィル併用の順に行い、投与量はイロプロスト8.4~10.5μg、シルデナフィル25~100mgとし、それぞれの薬物投与後120分間の肺血管圧(PAP)を経時的に測定した。シルデナフィルは初回25mg投与から30分後に25mg、効果が認められない場合さらに30分後に50mgを投与した。測定終了後、血行動態パラメータが正常値に回復後、次の薬剤での試験を開始した。シルデナフィル投与試験後のイロプロスト投与は30分後に実施し、これを併用試験とした。吸入イロプロストとシルデナフィル単独投与時の効果を比較した場合、イロプロスト、シルデナフィルのPAP平均減少幅は9.4±1.3、6.4±1.1とイロプロスト投与群で有意な減少効果が認められた(P<0.05)。シルデナフィル群での平均PAP値の減少幅は1回目の25mg投与後で最も大きかった。一方、併用試験でのPAP平均減少幅は13.8±1.4と、イロプロスト単独投与の9.4±1.3と比較して有意に大きかった。

	った(P<0.009)。試験中、心拍数、全身血圧の変化、重篤な副作用は認められなかった。これらの結果から、早期肺高血圧患者における吸入イロprostと経口シルデナフィルの併用は有用であることが示唆された。
Schumacher Yorck O et al. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension AIDS 15(13):1747-8, 2001 HIV 関連肺高血圧患者におけるシルデナフィル	HIV 感染を伴う肺高血圧患者 2 例におけるシルデナフィルの効果について検討した。患者 1 は 41 歳の男性、患者 2 は 38 歳の女性で、日和見感染症状は認められなかった。シルデナフィル投与前の肺高血圧症状は両患者共中等度であり、投与 2 時間以内に肺血圧は患者 1 で 20%、患者 2 で 22%低下した。患者 2 の肺圧は投与 9 時間後には投与前の値に戻ったが、患者 1 では低値を持続した。経過確認中に副作用は認められず、肺圧の減少度は動物実験の結果に類似していた。成人及び幼児の原発性肺高血圧の治療においてシルデナフィルの有効性を予測する意見があり、これを踏まえて患者 1 ではシルデナフィル 50mg を 1 日 2 回投与した。超音波心臓検査を 3 カ月間継続したところ、患者 1 の肺血圧はシルデナフィル投与中に投与前の 20%を維持した。患者の臨床症状は著しく改善し、呼吸困難は回復し、運動許容能の改善も認められた。これらの結果から、HIV 感染肺高血圧患者治療においてシルデナフィルの有用性が示唆されたが、この結果を確認するためには更なる試験実施が必要と考えられた。
Watanabe Hiroshi et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension Clin Pharmacol Ther 71:398-402, 2002 原発性及び続発性肺高血圧症に対するシルデナフィル	原発性肺高血圧症患者 1 例(40 歳)と膠原病による続発性肺高血圧症患者 1 例(45 歳)を対象に、まず急性の血行力学的効果を評価するために心カテーテル法施行時に経口シルデナフィル 50mg を投与した。次いで、経口 25mg 1 日 2 回の維持投与を行い、3 カ月後再度心カテーテル法を行って(最終投与の 15 時間後)、長期の血行力学的効果を評価した。また、その心カテーテル法施行時に経口シルデナフィル 50mg を投与し、長期投与後の急性の血行力学的効果も評価した。結果、シルデナフィルは大動脈圧には影響がなかったが、肺動脈圧を有意に低下させ、心係数を高めることによって肺血管抵抗を低下させた。経口 25mg 1 日 2 回の長期維持療法は副作用なしに患者の臨床状態を著明に改善し、ニューヨーク心臓協会心機能分類がクラス III からクラス II に回復した。長期投与後もシルデナフィルの急性効果は十分に維持され、耐性はなかった。以上、シルデナフィルは肺高血圧症患者において良好な長期の血行力学的効果及び安全性を有し、肺血管拡張薬として有用であり、今後これらの結果を確認するより大規模な試験が必要である。
Michelakis Evangelos et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide Circulation 105:2398-2403, 2002 経口シルデナフィルは肺動脈高血圧患者にとって有効な特定肺血管拡張薬である吸入 NO(一酸化窒素)との比較	重篤な肺高血圧症(PHT)の患者の予後は不良である。予後の評価と治療の指導のため、吸入一酸化窒素(iNO)が使用されている選択的肺血管拡張薬の短期血液動態試験を実施した。5 型ホスホジエステラーゼ阻害薬であるシルデナフィルの経口投与が iNO の安全で有効な代替治療であるとの仮説を立てた。心肺移植が考慮されている患者 13 例(44±2 歳、男性 4 例、女性 9 例)を検討した。原発性 PHT 9 例、肺動脈高血圧 2 例、続発性 PHT 2 例であった。血液動態と cGMP 血清値を、ベースライン時、iNO(80 ppm)、シルデナフィル(75 mg)、iNO+シルデナフィルの各ピーク効果時に測定した。結果、肺血管抵抗の低下は、iNO(-19±5%)とシルデナフィル(-27±3%)で類似していたが、シルデナフィル+iNO(-32±5%)は iNO 単独よりも有効であった。シルデナフィル単独及びシルデナフィル+iNO は心係数(各々 17±5%と 17±4%)を上昇させたが、iNO 単独では(-0.2±2.0%)上昇はみられなかった。肺毛細血管楔入圧は、iNO では上昇したが、シルデナフィルでは低下傾向であった(+15±6% 対 -9±7%)。全身動脈圧は各群とも類似しており、投与による低下はなかった。cGMP レベルは、iNO とシルデナフィルで同程度に上昇したが、併用では相乗作用により cGMP レベルが上昇した。以上、シルデナフィル単回経口投与は、iNO と同等かつ有効な選択的肺血管拡張薬であることが示された。シルデナフィルは、心拍出量を上昇させ、楔入圧を上昇させないことから、iNO よりも優れている可能性が示唆された。
Singh B et al. Sildenafil in the management of primary pulmonary hypertension Indian Heart J 54:297-300, 2002 原発性肺高血圧症の治療管理におけるシルデナフィル	通常の薬剤療法が困難である原発性肺高血圧症患者 2 例におけるシルデナフィルの使用例を報告する。症例 1(30 歳女性)はカルシウム拮抗薬(アムロジピン)、ワルファリン、ジゴキシン、利尿薬による通常の治療を開始した。アムロジピンは 1 日 1 回 2.5mg から 1 日 2 回 15mg へと漸増した。初期は機能的用量の増加を示したが、これは短期的で、ニューヨーク心臓協会機能クラス IV 度へと次第に悪化した。この段階で、経口プロスタサイクリン類似薬であるベラプロスト(1 日 4 回 10 µg)を追加投与し、毎 2 週毎に漸増し、最大耐量の 1 日 240 µg まで投与した。2 カ月後も改善がみられず、シルデナフィル 1 日 3 回の投与を開始し、1 日 4 回 100mg まで漸増した。アムロジピンは減らし、利尿薬は継続した。患者は改善し、利尿薬及びシルデナフィル併用療法を 5 カ月継続した後、心エコー検査で 44mmHg の肺動脈圧を示した。症例 2 例は最高量の経口カルシウム拮抗薬(アムロジピン、1 日 2 回 15mg)及び抗凝血薬による治療を開始した。治療開始から 6 週目に心カテーテル法をくり返したところ、心エコー検査または肺血管抵抗になんらの改善もみられず、次第に重症心不全、低酸素血症を発現した。シルデナフィルを 1 日 3 回経口投与したところ顕著に改善がみられ、投与量を漸増していった結果、心エコー検査で右室収縮期血圧が約 130mmHg から 68mmHg まで減少した。この患者 2 例は通常の治療法に対し効果なしであったが、シルデナフィルにより

	臨床的改善を示した。従って、原発性肺高血圧症におけるシルデナフィルは、極めて有効であるが示された。
Lepore John J et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension Am J Cardiol 90:677-680, 2002 原発性肺高血圧症患者におけるNO(一酸化窒素)吸入に対する急性肺血管拡張反応へのシルデナフィルの影響	シルデナフィルがヒトにおいて肺血管拡張作用を有し、吸入 NO(一酸化窒素)の肺血管拡張作用を増強し、NO 吸入中止後の肺高血圧のリバウンドを予防することが、症例報告で示唆されてきた。本稿では、Massachusetts General Hospital に来院した原発性肺高血圧患者 9 例に対してシルデナフィル 50mg を単独で経口投与した際と吸入 NO と併用した際の血液動態作用について報告する。これらの患者は、原発性肺高血圧を少なくとも 1 年間以上呈し、肺動脈圧が最低 25mmHg という基準を満たしていた。投与前の大気呼吸時、5 分間の 90%O₂ 呼吸後、5 分間の 80ppm NO ガス呼吸後、更に、NO 呼吸中止 5 分、10 分、15 分後に血液動態(肺動脈圧、肺血管抵抗)を測定した。更に、シルデナフィル投与 1 時間後、NO 吸入中、NO 呼吸中止 5 分、10 分、15 分後に測定した。結果、原発性肺高血圧症患者 9 例へのシルデナフィル単独投与は、肺と全身の血管拡張を引き起こし、心係数を増大させた。NO 吸入と併用投与した際には、シルデナフィルは NO の肺血管拡張作用を増強・延長させ、シルデナフィル非存在下で NO 吸入後に発生するリバウンドである肺血管収縮を予防した。
Ghofrani Hossein A Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension J Am Coll Cardiol 42(1):158-164, 2003 重症肺高血圧症におけるイロprost吸入剤の補助療法としての経口シルデナフィル長期投与	[内容]イロprost吸入剤投与中でその効果が減弱した肺高血圧症に対するシルデナフィル経口投与併用効果を検討した。[方法]イロprost長期吸入療法施行中の 12 例を対象に、イロprost投与は継続したまま、シルデナフィルを 12 ヶ月間経口投与した。[結果]イロprost投与前の 6 分間歩行距離は 217±31m で、イロprost投与開始により最初の 3 ヶ月で 305±28m に改善したが、その後悪化し、18±4 ヶ月後は 256±30m であった。シルデナフィル併用投与により歩行距離は 3 ヶ月後に 346±26m と改善し 12 ヶ月後も効果は持続していた(349±32m, p=0.002)。ニューヨーク心臓協会機能分類もシルデナフィル投与により改善し、肺血管抵抗も有意な改善を認めた(p=0.036)。併用療法中 2 例が肺炎で死亡したが、その他の重篤な有害事象は認めなかった。[考察]プロスタノイド投与中にもかかわらず症状が悪化した肺高血圧症患者に対して、シルデナフィル併用投与は運動適応能力と肺血行動態を改善するものと思われる。
その他(学会発表要旨など)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
渡辺 裕司 他 第 3 回肺高血圧症治療研究会 一般演題 1(Session 1-1) 肺高血圧症に対するシルデナフィル治療の臨床的検討	肺高血圧症患者 7 例を対象に、シルデナフィル 25mg を 1 日 2 回経口投与し、その急性効果と 3 か月後の心血行動態の変化を心臓カテーテル検査法により検討した。シルデナフィルの急性効果は、大動脈圧を低下させず、肺動脈平均圧を低下させ、心係数の増加、肺血管抵抗は低下した。長期効果として、自覚症状の著明な改善と運動耐用量の改善がみられた。以上の結果から、大規模な多施設共同研究によりシルデナフィルの有効性をさらに検証することが必要であるとともに、長時間作用型製剤の開発も重要な課題と思われた。
石倉 健 他 第 3 回肺高血圧症治療研究会 一般演題 2 (Session 1-2) 続発性肺高血圧症に対する Sildenafil と Beraprost Sodium の急性効果の比較	続発性肺高血圧症 2 例に対して、1 日目にはシルデナフィル 50mg を、2 日目にはベラプロスト 40 µg を投与し、その急性血管反応の比較を行い、治療効果について検討した。総肺血管抵抗はともに同等の低下を認めるものの、シルデナフィル経口投与ではベラプロストに比べ収縮期血圧を低下させず、平均肺動脈圧を低下させた。シルデナフィルはベラプロストと比べ作用時間が長く、より選択的に肺動脈圧を拡張させるため、続発性肺高血圧症にも有効な薬剤であると思われた。
Schulze-Neick I et al. Intravenous sildenafil (Viagra(R)) and pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease Eur Heart J 22:76, 2001 先天性心疾患を有する小児における静注シルデナフィル(バイアグラ)と肺血管抵抗	先天性心疾患患者における肺血管抵抗(PVR)の増加は術後罹患率や死亡率に対して依然として有意なリスク要因であり、これは肺内皮における一酸化窒素(NO)の産生不可に起因している。NO の吸入やその他の内因性 NO 産生を促す方法が有効であることは知られているが、それらの作用は一定でない。今回、先天性心不全及び肺高血圧症を有する小児 11 例(0.32~15.4 歳)を対象にルーチンの術前心カテーテル検査時の肺血管抵抗に及ぼすホスホジエステラーゼ 5 阻害薬であるシルデナフィルの作用を検討した。ルーチン血行動態を測定し、血管造影前に低濃度の FiO₂(0.65)換気状態でシルデナフィル(0.33mg/kg/10 分及び 0.66mg/kg/10 分)静注前後に NO(20ppm)を吸入させた。PVR はフィックの原理により測定した。その結果、シルデナフィルは NO よりも PVRI に大きな低下をもたらした(P<0.05)、特に PVRI がやや上昇した患者に顕著であった。以上、シルデナフィルは肺高血圧症において補足的治療選択肢となり得る有効な肺血管拡張薬であることが示された。
Lepore John J et al. Sildenafil is a Pulmonary Vasodilator which Augments and Prolongs Vasodilatation by Inhaled Nitric Oxide in Patients with Pulmonary Hypertension Circulation 100(18 suppl): I-240, 1999	選択的肺血管拡張薬である吸入一酸化窒素(iNO)は、血管平滑筋細胞(cGMP)を増加させる。シルデナフィルは、PDE5 により cGMP 異化作用を抑制する。iNO、シルデナフィル及び iNO+シルデナフィルの血行動態への影響を評価するため、21 例の肺高血圧患者(平均 PA 49±2 mmHg)で検討した。13 例の肺毛細血管楔入圧は ≤12(肺動脈疾患)、8 例では >12(うつ血性心不全)であった。患者は、各 iNO 期間後の 15 分の洗い出しにより、50mg の経口シルデナフィルの前後に、>90%O₂ と 80 ppm iNO を吸入した。その結果、iNO と iNO+シルデ

シルデナフィは肺高血圧症の患者において吸入一酸化窒素による血管拡張を増加かつ持続させる肺血管拡張薬である	ナフィルは、平均 PA、肺血管抵抗、肺血管抵抗/体血管抵抗比を低下させた。シルデナフィは、平均 PA と肺血管抵抗を低下させたが、肺血管抵抗/体血管抵抗比を低下させなかった。iNO+シルデナフィは、それぞれの薬剤単独の場合よりも、肺血管抵抗を低下させ、心係数を上昇させた。平均動脈圧は、iNO、シルデナフィ、iNO+シルデナフィにより未変化のままであった。マイクロマノメーター右室(肺動脈疾患)及び左室(うっ血性心不全)カテーテル法では、収縮期及び拡張期機能が iNO またはシルデナフィで未変化のままであることを示した。iNO の肺血管拡張効果の t1/2 はシルデナフィにより持続した(19.4±3.2 対 4.5±1.3 分)。以上より、(1)iNO 及び iNO+シルデナフィは選択的肺血管拡張薬である、(2)シルデナフィは非選択的肺血管拡張薬である、(3)シルデナフィは iNO の肺血管拡張効果を増加かつ持続させる、(4)iNO とシルデナフィは心室収縮または拡張機能を変化させない、と結論した。
その他 (Commentary, Editorial, News etc.)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Sanjay Prasad et al. Sildenafil in Primary Pulmonary Hypertension N Engl J Med 343(18):1342, 2000 原発性肺高血圧症におけるシルデナフィ	21 歳の男性が 3 年間にわたる悪化する呼吸困難と 4 カ月にわたる休息なしには 90m 以上は歩けない病歴で入院した。身体検査で肺性高血圧症の兆候が明らかとなった。胸部レントゲン撮影で、原発性肺高血圧症と関連する典型的な変化がみられた。右心室の拡張がみられ、肺-動脈収縮期圧は 120mmHg であったが、左心室は機能を維持していた。CT スキャンで近位及び分節肺動脈の大きな弛緩がみとめられた。心筋の酸素消費は、7 分間の運動後に 15.1ml/kg/分であった。エボプロスタノールの持続注入と肺移植を断ったために、シルデナフィによる治療を初回量 50mg1 日 1 回から開始し、忍容性は良好であった。用量を調節し 100mg1 日 5 回の維持量に到達したが、副作用はみられなかった。唯一の併用薬は抗凝固薬のワルファリンであった。3 カ月の追跡で、状態は劇的に改善し、通常のエアロビクス運動を 1 時間できるようになった。肺-動脈収縮期圧は 90mmHg で、心筋の酸素消費は、12 分間の運動後に 20.3ml/kg/分であった。治療前クレアチニン ml 当たり 183nmol(正常値は 51 以下)であった cGMP 値が、治療過程の追跡でクレアチニン ml 当たり 33.5nmol に低下していた。
Wilkins Martin R et al. Progress in, and future prospects for, the treatment of primary pulmonary hypertension Heart 86:603-4, 2001 原発性肺高血圧症の治療における進歩と将来の展望	過去数年間、原発性肺高血圧症(PPH)はプロスタサイクリンにより治療されてきた。もし治療しなければ、PPH は予後が悪く平均生存期間は 2.5 年である。プロスタサイクリン注入は、PPH 及び強皮症の二次性肺高血圧症患者において運動耐性と肺血行動態の改善をもたらす。しかし、静注プロスタサイクリンには投与の難しさの他に、慢性血管アクセスによる感染症のリスクや嘔吐、全身性低血圧症、めまい、失神、潮紅、頭痛などの副作用がある。現在、経口投与で有効なプロスタサイクリン誘導体の開発が進められている。新規治療法として興味を持たれているのは、エンドセリン受容体拮抗薬とシルデナフィのようなホスホジエステラーゼ(PDE)5 型阻害薬である。肺には、NO(一酸化窒素)とナトリウム排泄増加ペプチドの血管作用を仲介する環状 GMP を代謝する PDE5 が豊富である。動物実験において、低酸素曝露前の PDE5 阻害は低酸素による肺高血圧症とそれに続く血管リモデリングを減弱した。内皮の NO 合成酵素を遺伝的に欠くマウスにおいても PDE5 阻害薬は反応を示し、環状 GMP の他の作用にも好ましい効果を及ぼしているとみなされている。ヒトにおけるシルデナフィ 100mg の単回経口投与は、健常人において 11%酸素に対する圧反応を阻害した。症例報告で、PPH 患者に経口シルデナフィがプロスタサイクリンの代替として用いられ、初期の成功を収めている。PPH 患者におけるシルデナフィの今後の評価が期待される。その他、家族性 PPH 患者における遺伝的要因もみだされており、今後その方面からのアプローチも期待される。
Littera R et al. Long-term treatment with oral sildenafil in a thalassemic patient with pulmonary hypertension Blood 100(4):1516, 2002 肺高血圧症を併発したサラセミア症患者的の経口シルデナフィ投与による長期間治療	経口シルデナフィの長期間投与により、併発していた肺高血圧症の回復が認められたサラセミア症患者(34 歳、男性)の症例報告。患者は中間 β サラセミア患者で 18 歳時に脾摘出の既往歴があり、32 歳時より通常輸血及び鉄キレート療法を開始していた。肺高血圧症症状が認められたため、シルデナフィ 25mg を 1 日 2 回、1 カ月間経口投与し、その後投与量を 1 回 50mg に増量した。15 カ月後に右室の大きさが正常状態に回復した。呼吸機能には若干の制限的換気パターンが認められたが、全身血圧は正常であり症状の改善が認められた。シルデナフィ投与により一過性の鼻粘膜充血が認められた以外の副作用は認められず、安全であった。以上の結果より、シルデナフィは選択的な降圧作用を有し副作用発現リスクが低いこと、経口投与が可能であることから、肺高血圧症の通常治療法における選択肢の一つと成り得ることが示唆された。またシルデナフィのサラセミア症患者的のうっ血性心不全発症リスクの低下作用については更に検討する必要がある。
Zimmermann A T et al. Sildenafil improves right-ventricular parameters and quality of life in primary pulmonary hypertension	長期シルデナフィ単独治療で原発性肺高血圧が改善した初めての症例報告。患者は 39 歳の非喫煙男性で、3 年前から易疲労感、咳、呼吸困難があった。心疾患や呼吸器疾患の病歴はなかった。心エコー検査で左心室のサイズと機能は正常であったが、右心室拡張と右心室収縮期圧の上昇があった。ニフェジピンで 12 カ月間治療するも改善はみられなかつ

Intern Med J 32:421-429, 2002 シルデナフィルは原発性肺高血圧における右心室パラメーターと QOL を改善する	た。ワルファリン抗凝固薬は患者が拒否した。経口シルデナフィルを使用する承諾を得た。ベースラインで 120mmHg であった右心室収縮期圧は、シルデナフィル 50mg 服用 30 分後に 95mmHg に低下した。患者は 50mg 1 日 3 回の服用を続けた。4 週後の心電図に変化はなかったが、シルデナフィル服用を 50mg 1 日 4 回にするとやや改善をみた。右心室のサイズも縮小した。治療前と治療中のアンケート結果を比較した結果、QOL の改善の持続が証明された。患者はシルデナフィルにより一時的頭痛、消化不良、潮紅をみたが、忍容性は良好であった。肺血管拡張に及ぼすシルデナフィルの有益作用が長期にわたり維持され得るか否か、更に、タキフィラシーが起こり得るか否かを確認するための長期試験の必要に加えて、最適用量・用法、既存治療との付加的役割を評価するための試験も必要もある。
Cubillos-Garzon LA et al. Sildenafil in secondary pulmonary hypertension Int J Cardiol 89:101-102, 2003 二次性肺高血圧症に対するシルデナフィル	[内容]心房中隔欠損症による二次性肺高血圧症の女性に対するシルデナフィル経口投与の臨床効果を検討した。[症例報告]症例は 44 歳の女性。2 年前からの機能分類 III の呼吸困難歴と 6 ヶ月前からの頻回のチアノーゼ。精査にて III/IV 段階の肺高血圧症、心エコーで右心房と心室拡張と右心房中隔欠損。収縮期肺動脈圧は 120mmHg であったが左心収縮機能は保たれていた。患者が外科的処置を拒否したため、シルデナフィル 25mg/日経口投与を開始し 100mg/日まで漸増投与した。副作用は認めず、収縮期血圧は安定していた。4 ヶ月後、機能分類 I に改善し、チアノーゼも消失した。安静時末梢動脈血酸素飽和度は 86%と改善し、有酸素運動が可能となり、収縮期肺動脈圧は 74mmHg と 36%の低下を認めた。[考察]本例において、シルデナフィルにより収縮期肺動脈圧の低下とともに臨床的改善を認めた。さらに本剤によるプロスペクティブ検討が望まれる。
その他(動物を対象とした試験)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Weimann Jorg et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension Anesthesiology 92:1702-12, 2000 シルデナフィルは急性肺高血圧を伴う覚醒仔羊における肺血管拡張薬である	シルデナフィルの肺・体血管拡張作用を検討した。トロンボキサン類似体の U46619 誘発性の急性肺高血圧の覚醒子ヒツジに本薬の 12.5, 25 及び 50mg を投与して、肺・体性血行動態への作用を調べた。更に本薬とザブリナスト(PDE5 阻害薬)の NO 吸入による肺血管拡張作用に及ぼす影響の比較及び本薬誘発性の肺拡張への L-NAME(内因性 NO 生成インヒビター)の作用を試験した。本薬の累積用量(12.5, 2.5 及び 50mg)により、肺動脈圧はそれぞれ 21, 28 と 42%の低下を示し、肺血管抵抗はそれぞれ 19, 23 と 45%低下した。体動脈圧は最大用量で 12%のみ低下した。本薬及びザブリナストによる吸入 NO による肺血管系の拡張能への増強作用は認められなかった。本薬ではなく、ザブリナストにより NO 吸入中止後の肺血管拡張期間の有意な延長が見られた。L-NAME 注入より本薬誘発性の肺血管拡張は阻止された。本薬は急性肺高血圧ヒツジの動物モデルにおいて選択的肺血管拡張薬であり、NO 依存性機序を介して肺血管拡張を誘発する。ザブリナストとは異なり、本薬は NO 吸引による肺血管拡張作用の延長作用を示さなかった。
Ichinose F et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension Crit Care Med 29:1000-1005, 2001 噴霧したシルデナフィルは急性肺高血圧症の仔羊における選択的肺拡張薬である	吸入 NO(一酸化窒素)の有無に関わらず、エアゾールシルデナフィルの吸入によってヒツジ肺高血圧モデルで肺血管拡張を起こるかどうかについて検討した。シルデナフィル 10mg 及び 30mg 含有エアゾールは選択的に肺動脈圧をそれぞれ 21±3%、26±3%減少させた。シルデナフィル 10mg と 2ppm 及び 5ppm NO を同時吸入している間、肺動脈圧はそれぞれ 35±3%、43±2%減少した。シルデナフィルの吸入の結果、全身酸素化の損傷もなく、右-左肺内シャントの増加もなく、右-左シャントを減少させる NO 吸入能力も損傷されなかった。吸入シルデナフィルは吸入 NO の肺血管拡張作用を増強する選択的血管拡張薬である。
Shekerdemian Lara S et al. Intravenous Sildenafil Lowers Pulmonary Vascular Resistance in a Model of Neonatal Pulmonary Hypertension Am J Respir Crit Care Med 165:1098-1102, 2002 新生児肺性高血圧モデルにおけるシルデナフィル静注による肺血管抵抗性低下作用	5 型ホスホジエステラーゼ(PDE-5)阻害薬シルデナフィル静注による肺血管抵抗性低下作用をブタ新生児肺性高血圧モデルを用いて検討した。子ブタ 18 匹の気管内にヒト胎便を注入し肺性高血圧を惹起した。このうち 6 匹にはシルデナフィルを 2 時間静注し、6 匹には NO(一酸化窒素)を 2 時間吸入させ、6 匹は対照群とした。ブタモデルにおいて、胎便吸入により肺血管抵抗性は 70%増加し、酸素化指標は 100%以上増加した。対照群においてはその後肺血管抵抗性の上昇が認められたが、NO 吸入群では 2 時間の処置後に肺血管抵抗性は 40%減少した。シルデナフィル静注群では点滴開始 1 時間後から肺血管抵抗性の上昇が完全に抑制された。シルデナフィル及び NO 処置による全身血行動態への影響は認められなかった。またシルデナフィル投与により心拍出量は 30%増加したが、酸素化への影響は認められなかった。以上より、ブタ新生児肺性高血圧モデルにおいて PDE-5 阻害薬シルデナフィルは、NO と同等以上に選択的かつ有用な肺血管拡張作用を有することが示唆された。
Zhao Lan et al. Beneficial effects of phosphodiesterase 5 inhibition in pulmonary hypertension are influenced by natriuretic Peptide activity Circulation 107:234-237, 2003	[内容]シルデナフィルの効果に対するナトリウム利尿ペプチド受容体(NPR)を、NPR に結合するグアニルシクラーゼである NPR-A 欠損マウスを用いて検討した。[方法]NPR-A 同型接合マウス(NPR-A+/+)と低酸素血症により肺高血圧症を起こす無発現変異体(NPR-A-/-)マウスを用いて検討した。[結果]シルデナフィルは上記遺伝子型ともに摘出還流肺に対する急性低酸素症による昇圧反応を抑制した。この効果は心房性ナトリウム利

肺高血圧症におけるホスホジエステラーゼ 5 阻害の薬効はナトリウム利尿ペプチドに影響される		尿ペプチドの存在により(NPR-A+/+)では増強され、(NPR-A-/-)では増強されなかった。In vivoにおいて、NPR-A 変異体の右心室収縮期血圧(RVSP)は NPR-A+/+マウスより高く、シルデナフィル投与によっても変化なかった。両遺伝子型とも慢性低酸素状態で RVSP と右心室重量(RVW)が増加し、シルデナフィルにより NPR-A+/+マウスの RVSP と RVW は低下したが、NPR-A-/-マウスでは RVSP のみ低下を示した。低酸素による肺血管筋層化と cGMP 値上昇に対するシルデナフィルの影響は NPR-A-/-マウスではわずかであった。[考察]低酸素による肺高血圧症に対するホスホジエステラーゼ 5 型阻害において、ナトリウム利尿ペプチドは特に右心室肥大と血管リモデリングに対して影響を与えた。
Sebkhi A et al. Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension Circulation 107:3230-3235, 2003 低酸素誘導性肺高血圧の治療標的としてのホスホジエステラーゼ 5		PDE5 は肺高血圧治療における新規な治療標的である。本研究では、正常および低酸素状態の肺における PDE5 の分布と、肺動脈圧(PAP)および肺組織におけるシルデナフィルの PDE5 阻害効果を検証した。Sprague-Dawley ラットを、42 日間低酸素状態(10% O ₂)に曝露した。この間、PAP は 20mmHg から漸進的に 40mmHg まで上昇して 10~14 日目に plateau に達し、正常空気に戻した後、正常値に回復した。PDE5 免疫活性は、正常肺では動・静脈内膜平滑筋細胞に、低酸素誘導性肺高血圧後の肺では筋性動脈抹消側(直径<25 μm)で認められた。シルデナフィル(25 または 75mg/kg/d)は、低酸素状態曝露前の投与では、容量依存的に PAP 上昇と血管筋性化を抑制(60~90%の軽減、P<0.0001、および 28.4±5.0%の軽減、P<0.001)した。低酸素曝露後 14 日目の投与開始では、シルデナフィルは PAP を有意に低減(30%の軽減、P<0.000)し、また肺動脈の筋性化を一部改善(39.9±4.9%の軽減、P<0.001)した。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性		肺高血圧症は年間 8,000 人以上に罹患する疾患で、肺動脈圧(PAP)は 20mmHg 以上で肺高血圧症と診断される。
開発が行われなかった理由		海外において、小児を対象とした肺高血圧症に対する臨床試験を実施する予定である。
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法		その根拠
8. 現在までの働きかけとそれに対する対応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
渡辺 裕司 (浜松医科大学)	医師(医療機関)	多施設共同研究を呼びかけ (Medical Tribune 2002/2/28)