

Efficacy of Oral Bosentan and Sildenafil Therapy for Pulmonary Hypertension with Chronic Lung Disease

Makoto UEDA¹⁾, Eiji OHTA^{1),2)}, Takashi SETOUE^{1),2)},
Masatoshi NAKAMURA^{1),2)}, Yasuhito YAMASAKI¹⁾, Shinya NINOMIYA¹⁾
Kazuko YOSHIMURA¹⁾, Shinichi HIROSE^{1),2)}

¹⁾ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Division of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital

Abstract: Oral sildenafil therapy is effective in preterm infants with pulmonary hypertension (PH) secondary to chronic lung disease (CLD). This study reports the use of oral sildenafil and bosentan therapy in preterm infants for elevated PH secondary to CLD. A newborn male was delivered at 26 weeks 5 days gestation. He weighed 431 g. He was intubated at birth, followed by mechanical ventilation support. He could be withdrawn from mechanical ventilation at 3 months after birth. He was treated with oxygen via a nasal cannula for severe CLD during long-term hospitalization. He developed elevated systemic PH, due to a respiratory viral infection at 7 months old. He was forced to resume mechanical ventilation support. NO inhalation, and oral sildenafil (1 mg/kg/day) therapy was administered. The PH was dramatically improved. He was withdrawn from mechanical ventilation after 9 days. He was discharged from the NICU with Home Oxygen Therapy at 10 months of age. He developed a elevated PH at 12 months of age, due to an ophthalmology examination, and was immediately hospitalized in the pediatric ward. Sildenafil was increased to 6 mg/kg/day, but it did not work. He was forced to resume mechanical ventilation support three times. Oral bosentan (3 mg/kg/day) therapy was added to the sildenafil. His PH was improved, and he was withdrawn from mechanical ventilation after 6 days. he was discharged at 13 months of age.

Key words : Extremely-low-birth-weight infant, SGA (Small for gestational age), Pulmonary hypoplasia, PH crisis

早産児の慢性肺疾患に合併した肺高血圧症に対して シルデナフィルとボセンタンの併用が有効であった1例

上田 誠¹⁾ , 太田 栄治^{1),2)} , 瀬戸上貴資^{1),2)} ,
中村 公紀^{1),2)} , 山崎 靖人¹⁾ , 二宮 信也¹⁾ ,
吉村 和子¹⁾ , 廣瀬 伸一^{1),2)}

¹⁾ 福岡大学医学部 小児科

²⁾ 福岡大学病院総合周産期母子医療センター 新生児部門

要旨: 早産児の慢性肺疾患 (CLD) に続発する肺高血圧症 (PH) の治療薬として、シルデナフィルの有効性が報告されている。今回我々は、CLD に合併した PH に対してシルデナフィルとボセンタンを併用した症例を経験したので報告する。症例は、在胎 26 週 5 日、出生体重 431g で出生した男児。重症 CLD のた

めに生後3か月まで人工呼吸管理を要し、長期入院管理下に経鼻酸素投与を継続中であった。7か月時のウイルス感染を契機にPHを発症し、人工呼吸管理の再開を余儀なくされた。一酸化窒素吸入療法とシルデナフィル（維持量1mg/kg/day）の併用によりPHは劇的に改善し、9日間で抜管、10か月時に在宅酸素療法を導入して退院できた。しかしながら、12か月時の眼科処置を契機にPHをきたして小児科に緊急入院となった。シルデナフィルの増量（6mg/kg/day）では効果なく、人工呼吸管理を要した。ボセンタンの併用投与（維持量3mg/kg/day）によりPHが軽減し、6日間で抜管、13か月時に退院できた。

キーワード：超低出生体重児，SGA（small for gestational age），肺低形成，PHクライシス

緒 言

早産児の重症慢性肺疾患（CLD）に続発する肺高血圧症（PH）は、感染症や処置などのストレスによって重篤なPHに陥り致命的となる場合がある。近年、小児科領域においても特発性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に合併する肺高血圧症、新生児遷延性肺高血圧症などにPHの治療薬であるボセンタン（エンドセリン受容体拮抗薬）やシルデナフィル（ホスホジエステラーゼ5：PDE5阻害薬）が使用されている¹⁾。しかしながら、早産児のCLDに合併したPHに対するこれらの薬剤の使用報告は未だに少ないのが現状である。今回我々は、シルデナフィルとボセンタンの併用が有効であったCLDに合併したPHの1例を経験したので報告する。

症 例

妊娠分娩歴：母体は39歳の初産婦（0経妊0経産）、胎状奇胎合併妊娠で在胎18週頃より胎児発育不全（FGR）と高度の肺低形成を指摘されていた。切迫早産のために在胎週数26週5日に緊急帝王切開となった。

PHクライシス初回の現病歴：身長27.8cm、出生体重431g（severe SGA児）の男児。Apgar score 3点（1分）、6点（5分）。出生直後に気管挿管による蘇生を行って当センターに搬入した。呼吸窮迫症候群（RDS）に対して人工肺サーファクタント（S-TA）投与と人工呼吸管理（HFO）を開始した。肺低形成は軽度であったが、重症CLD I型に移行したため、生後3か月まで人工呼吸管理を要し、長期入院管理下に経鼻酸素投与（40%，0.5L/min）を継続中であった。生後7か月時のウイルス性上気道感染を契機にPHクライシスを発症した。

PHクライシス初回の検査所見（表1）：静脈血液ガス分析で著明な高CO₂血症がみられ、PHによる右心負荷を反映してBNPは92.7 pg/mlと上昇していた。胸部単純X線（図1）では肺野の過膨張と網状・索状陰影を認めた。

PHクライシス初回の経過（図2）：日齢220に鼻汁と多

表1 血液検査所見

〈血算・生化学〉		〈静脈血液ガス分析〉	
WBC	5,700/ μ L	pH	7.297
RBC	385万/ μ L	pCO ₂	75.3mmHg
Hb	11.5g/dL	pO ₂	27.6mmHg
Plt	16.0万/ μ L	HCO ₃ ⁻	35.7mmoL/L
CRP	0.0mg/dL	BE	7.1
BNP	92.7pg/mL		



図1 胸部単純X線写真
両肺野の過膨張、網状・索状陰影を認めた。

呼吸が出現した。次第に陥没呼吸とチアノーゼがみられ、経鼻酸素投与を100%，2L/minまで増やしていたが、日齢221に急激なSpO₂低下（70%台）をきたした。心臓超音波検査で右室の拡大があり、心室中隔は左室側へ彎曲し、肺動脈圧は体血圧を凌駕していた。また、肺動脈のパルスドプラエコー図（図3）で、PHの指標となる肺動脈収縮期流速加速時間/右心室駆出時間（ACT/ET；正常値0.3以上）は0.17と低下し、重度のPHの所見であった。100%酸素投与下に人工呼吸管理（IMV）を開始したが、SpO₂ 80%台が持続し、吸引や啼泣によりSpO₂が著明に

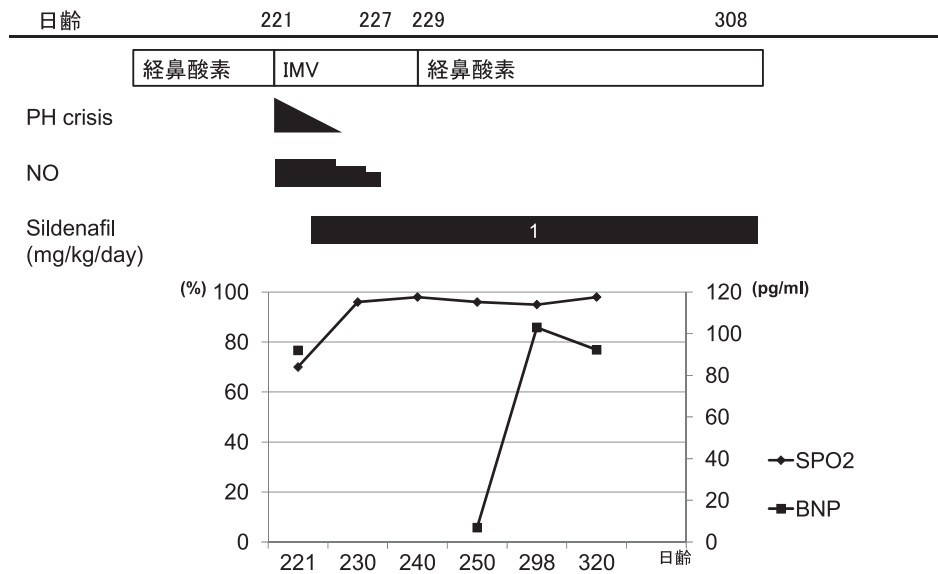


図2 PHクライシス初回の経過
NO吸入, シルデナフィル内服によりPHは改善した. またPHの改善に伴って, SPO₂は上昇したが, BNPは変動した.

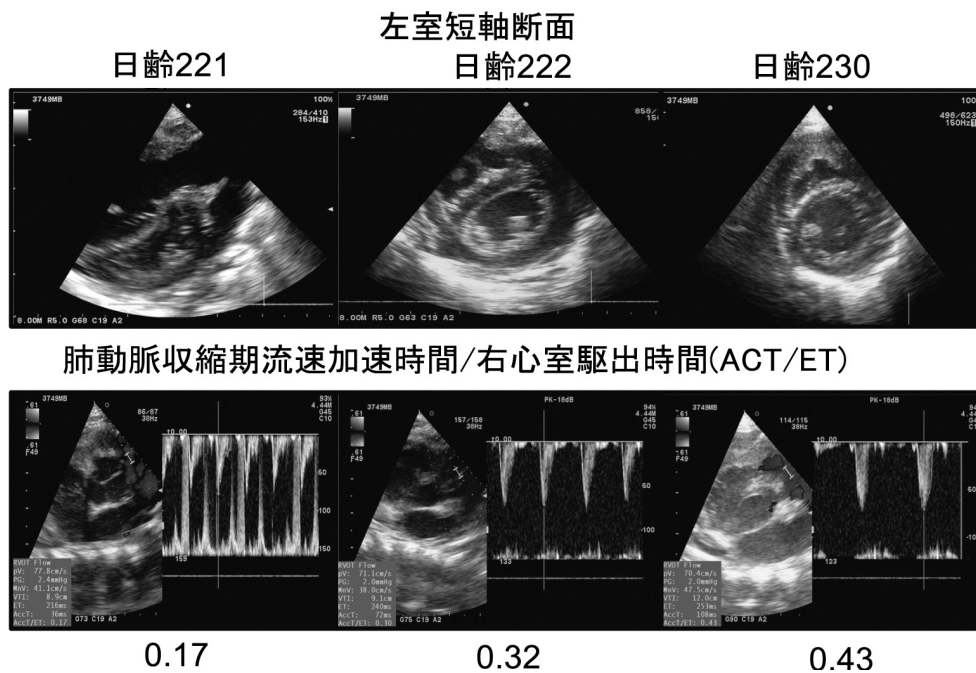


図3 心臓超音波検査 (PHクライシス初回)
心室中隔は左室側へ彎曲, ACT: 0.17で重度のPHであった.

低下した. フェンタニルとマスキュラックス投与による鎮静と一酸化窒素吸入療法 (iNO) を 20ppm で開始したところ, SpO₂ は 90% 台まで上昇した. 日齢 222 の心臓超音波検査では心室中隔は右室側に凸となり, ACT/ET は 0.32 まで改善した. 日齢 223 より iNO からの離脱目的でシルデナフィル (1mg/kg/day) の内服を開始し, 日齢 227 に iNO を漸減中止して日齢 229 に抜管した. 日齢 230 の心

臓超音波検査では ACT/ET 0.43 で PH の所見はなく, 日齢 250 に BNP 10pg/ml 未満となった. しかし, その後 BNP は再び上昇して 80 ~ 100pg/ml で推移し, シルデナフィル内服を継続した. 生後 10 か月に在宅酸素療法 (HOT) を導入して NICU を退院した.

PH クライシス 2 回目の病歴: 12 か月時の眼底検査を契機に多呼吸と陥没呼吸が出現し, 小児科に緊急入院した.

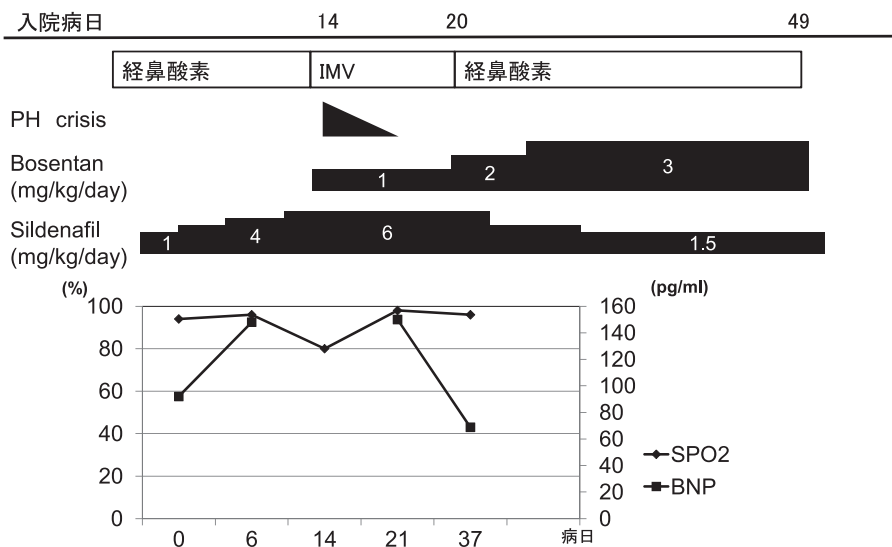


図4 PHクライシス2回目の経過
 シルデナフィル内服増量でPHは改善せず、ボセンタン内服を併用しPHは改善した。またPHの改善に伴って、SPO₂は上昇し、BNPは低下した

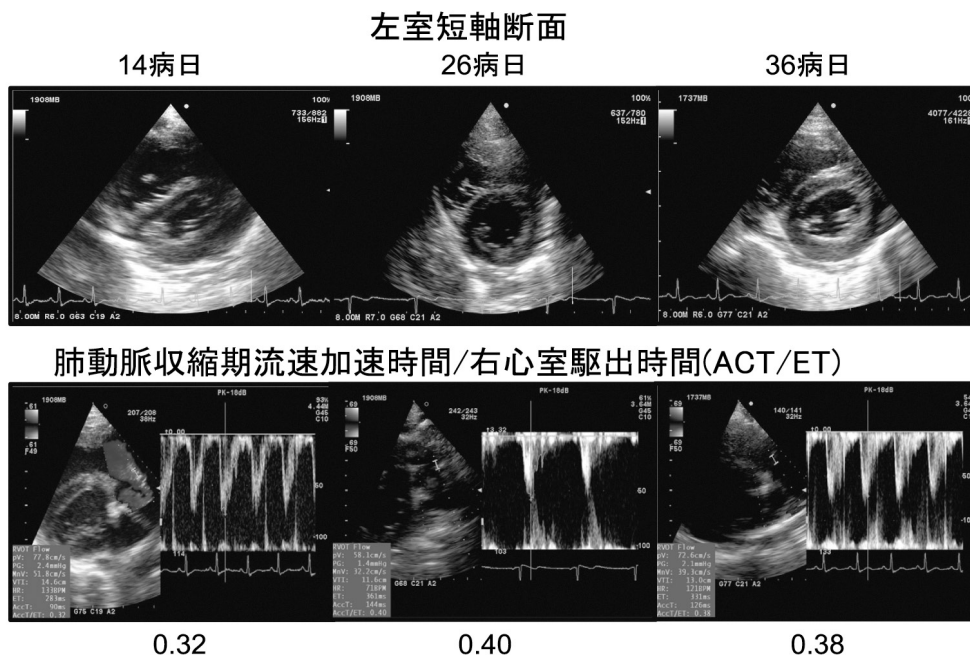


図5 心臓超音波検査 (PHクライシス2回目)
 心室中隔は平坦, ACT:0.32で肺動脈圧と体血圧は等圧であった.

PHクライシス2回目の経過(図4): 経鼻酸素投与(90%, 0.5L/min)にてSpO₂90%前半であり, 静脈血液ガスで呼吸性アシデミア(pH7.232, pCO₂77.0mmHg)がみられ, BNP値は150pg/mlと初回のPHクライシス時より上昇していた. 心臓超音波検査(図5)では心室中隔は平坦で肺動脈圧と体血圧は等圧であった. 経鼻酸素投与(100%, 2L/min)とシルデナフィルの増量(6mg/kg/dayまで漸増)

によってSpO₂95%前後を維持できたものの, 呼吸障害は持続し採血時や啼泣時にSpO₂が著明に低下した. 入院14日目にSpO₂が80%前半まで低下し, 静脈血液ガスで高CO₂血症(79.4mmHg)が悪化したため, IMV管理を開始した. また, 心臓超音波検査でもPHの所見(心室中隔の平坦化, ACT/ET0.32)が持続しており, ボセンタン(1mg/kg/day)の内服を併用した. その後, 劇的に酸

素化が改善し、入院26日目の心臓超音波検査では心室中隔が右室側に凸となり、ACT/ET 0.40と改善した。次第に呼吸障害も改善したため、入院20日目に抜管した。ボセンタンは漸増して3mg/kg/dayで維持し、シルデナフィルは漸減して1.5mg/kg/dayで維持した。入院30日目にBNPは50pg/mlまで低下し、ボセンタンの副作用はみられなかったため、入院49日目に退院とした。2歳1か月現在までPHの増悪は認めていない。

考 察

早産児のCLDにもPHを合併することがあり、病理学的には肺組織への炎症細胞の浸潤、及び血管内皮障害、血管平滑筋の過形成、肺血管の発達障害などが原因とされている²⁾。先天性心疾患の開心術後や特発性肺動脈性肺高血圧症、新生児遷延性肺高血圧症では、気管内吸引などの機械的刺激によって肺血管攣縮が誘発され、危急的なPHクライシスをきたし得ることが知られている³⁾同様に早産児のCLDに合併したPHでもPHクライシスをきたす可能性がある。

今回我々は、心臓超音波検査とBNPを用いてPHの評価を行った。肺動脈圧が体血圧を凌駕すると予想された初回のPHクライシスの時はACT/ETが0.17まで低下していたが、肺動脈圧と体血圧が等圧と予想された2回目のPHクライシスの時にはACT/ETが0.3未満となることはなかった。このことは、心室中隔が左室側へ彎曲する程の重度PHでなければACT/ETの著明な低下がみられないことを示唆した。つまり、ACT/ETが0.3未満では重度のPHを反映しており内服加療よりもiNOを選択すべきと考えた。また、iNOとシルデナフィルの内服によるPHの改善に伴ってACT/ETが0.43まで上昇したことから、ACT/ET値がPH治療の効果判定にも有用と考えられる。一方、BNPはPHに伴う右心不全により上昇することが知られており、PHの重症度を反映し、治療の効果判定にも有用であると言われている⁴⁾。しかし、本症例では初回のPHクライシス時のBNP値が92.7 pg/mlであり、2回目のPHクライシス時が150 pg/mlであり、PHの重症度を反映していなかった。また、2回目のPHクライシスの時にはPHの改善に伴ってBNP値も低下したものの、初回のPHクライシスの時にはPHの改善と関わりなくBNP値は大きく変動しており、PHの治療の効果判定にも有用とは言えなかった。以上より、PHの重症度や治療の効果判定には、BNP値単独ではなくACT/ET値と合わせて評価すべきと考える。

近年、小児科領域においてもPHの治療としてシルデナフィルやボセンタンが使用されるようになり、早産児のCLDに合併したPHに対する使用報告も散見されるようになった。シルデナフィルは血管平滑筋のPDE5を阻害

し、細胞内cGMP/NOを賦活化して血管を拡張する。一方、ボセンタンはエンドセリン1受容体拮抗薬であり、血管内皮細胞のエンドセリンA受容体と血管平滑筋のエンドセリンB受容体の両方に拮抗して血管を拡張することで効果を発揮する。PeterらはCLD合併のPH患児25名にシルデナフィルを投与し、このうち22名(88%)が内服開始後40日(中央値)で血行動態が改善したと報告している⁵⁾。本症例ではcGMP/NOを介して作用するNOによりPHが劇的に改善したため、PDE5阻害薬であるシルデナフィルを選択した。iNOを開始した翌日からシルデナフィルを併用し、内服5日後にiNOを中止、7日後に人工呼吸器を離脱することができた。2回目のPHクライシスの治療として、シルデナフィルを6mg/kg/dayまで増量したにも関わらず、PHが改善しなかったため、ボセンタンの併用投与を行った。UshaらはCLD合併のPH患児6名のうち2名にボセンタン単剤、4名にボセンタンとシルデナフィルの2剤併用療法を行い、いずれも有効であったと報告している⁶⁾。本症例ではシルデナフィルの効果が乏しく、ボセンタンを使用した。Ushaらは最初から併用療法を行っており、投与方法に違いはあるがシルデナフィルとボセンタンの併用療法によって相乗効果が期待できるのかもしれない。

薬剤の副作用に関しては、シルデナフィルでは、皮膚紅潮や消化器症状、鼻出血などがあり、早産児では未熟児網膜症の増悪が知られている¹⁾。また、ボセンタンでは貧血、肝機能障害、血小板減少がある。本症例では、投与開始から2歳1か月現在までこれらの薬剤の副作用はみられていない。また、未熟児網膜症については、シルデナフィル内服開始前に光凝固療法とベバシズマブ(アバスチン[®])眼内投与によってすでに軽快しており、内服後の増悪もみられなかった。

シルデナフィルの投与量に関しては、過去の報告では0.5~8mg/kg/dayとかなりの幅がある^{5,7)}。一方、ボセンタンの投与量の目安は体重10~20kgで31.25mg/day、20~40kgで62.5mg/day、40kg以上で125mg/dayとされ¹⁾、新生児及び小児の開始量は1~2mg/kg/day、維持量は2~4mg/kg/dayとされている⁸⁾。本症例では、シルデナフィルの開始量は1mg/kg/day、最大6mg/kg/dayに達し、ボセンタンの開始量は1mg/kg/day、維持量は3mg/kg/dayを投与した。2剤とも文献で報告されている投与量の範囲内であり、副作用の出現なく安全に使用可能であった。

Ushaらはシルデナフィル単剤投与と2剤併用療法の優劣についてまでは言及していないものの⁶⁾、2剤併用療法による副作用出現の増加を考慮すれば、シルデナフィルの効果が不十分な場合にボセンタンの併用を行うのが望ましいと考える。

結 び

シルデナフィルとボセンタンの併用療法は、早産児のCLDに合併するPHに対しても有効な治療法となり得るが、より適切な投与量や投与方法を検討するために、今後症例の蓄積が必要である。

尚、本論文の要旨は第115回日本小児科学会（平成24年4月、於福岡）において発表した。

文 献

- 1) 松裏裕行, 佐地 勉: 小児期の肺動脈性肺高血圧症. 呼吸 28 卷 11 号: 1121-1127, 2009.
- 2) 山田桂太郎, 山本 裕, 久保寺訓子, 他: 病理学的検索をおこなった慢性肺疾患に伴う重症肺高血圧の1症例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 44: 771-776, 2008.
- 3) 橋本 悟: 小児 ICU マニュアル 改訂第2版, pp240-241, 永井書店, 1999.
- 4) 葛本尚慶・斎藤能彦: 新BNPと日常臨床, pp139-152, 南江堂, 2005.
- 5) Peter M. Mourani, MD, Marci K. Sontag, PhD, D. Dunbar Ivy, MD, Steven H. Abman, MD: Effects of Long-Term Sildenafil Treatment for Pulmonary Hypertension in Infants with Chronic Lung Disease. J Pediatr 154: 379-384, 2009.
- 6) Usha Krishnan, Sankaran Krishnan, Michael Gewitz: Treatment of Pulmonary Hypertension in Children with Chronic Lung Disease with New Oral Therapies. Pediatr Cardiol 29: 1082-1086, 2008.
- 7) 三科 香, 高橋重裕, 大石芳久, 他: クエン酸シルデナフィルが有効であった慢性肺疾患に続発した肺高血圧の早産児例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 44: 1252-1257, 2008.
- 8) Ricardo Munoz: Pharmacological Treatment of Pulmonary Hypertension: Eduardo da Cruz (ed), Handbook of pediatric Cardiovascular Drugs, pp. 226-247, Springer-Verlag London, 2008.

(平成 24. 7. 10 受付, 平成 24. 9. 24 受理)