小児先天性心疾患手術後急性期重症肺高血圧に対する 5 型 phosphodiesterase 阻害薬 sildenafil citrate の積極的導入の臨床効果と医薬品経済性評価

根本慎太郎¹⁾, 佐々木智康¹⁾, 小沢 英樹¹⁾, 福原 慎二¹⁾,
小西 隼人¹⁾, 本橋 宣和¹⁾, 島田 亮¹⁾, 勝間田敬弘¹⁾,
尾崎 智康²⁾, 岸 勘太²⁾, 片山 博視²⁾

Keywords :

congenital cardiac surgery, postoperative management, pulmonary hypertension, sildenafil citrate, phosphodiesterase 5

大阪医科大学附属病院 心臓血管外科¹⁾, 同小児科²⁾

Beneficial Effects of Active Administration of Sildenafil on Clinical Course and Pharmacoeconomics in the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension After Pediatric Congenital Cardiac Surgery

Shintaro Nemoto¹⁾, Tomoyasu Sasaki¹⁾, Hideki Ozawa¹⁾, Shinji, Fukuhara¹⁾, Hayato Konishi¹⁾, Yoshikazu Motohashi¹⁾,
Ryo Shimada¹⁾, Takahiro Katsumata¹⁾, Noriyasu Ozaki²⁾, Kanta Kishi²⁾, Hiroshi Katayama²⁾

Department of ¹⁾Cardiovascular Surgery, ²⁾Pediatrics, Osaka Medical College Hospital, Osaka, Japan

Background: Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, has been widely used as an effective selective pulmonary vasodilator in the treatment of severe pulmonary hypertension (PH) after congenital cardiac surgery. We explored a new active administration of SIL and assessed its beneficial effects on clinical course and pharmacoeconomics in this comparative cohort.

Methods: Sildenafil was administered at a starting dose of 0.5 mg /kg in the intensive care unit and the dose was increased stepwise to a maximum of 2 mg/kg/every 4 hours. We made a comparison of the two groups; group C (conventional administration) where sildenafil was started via nasogastric tube in the withdrawal from inhaled nitric oxide (iNO) (N=13), and group A (active administration) where SIL was started immediately after the ICU admission by enema (N=13). There were no significant differences in the preoperative patient background between the two groups.

Results: Pulmonary arterial pressure significantly decreased in both groups ($p<0.05$) with similar degrees of change. Five patients in group C required iNO to treat severe PH crises while none in group A experienced similar symptoms. The duration of mechanical ventilation and ICU stay was significantly reduced in group A compared with group C ($p<0.05$). Medical costs relating to acute management in ICU and the whole hospital stay were significantly higher in group C than in group A.

Conclusion: Active use of SIL can be a favorable option not only for treatment but also for substantial cost savings to treat persistent PH early after pediatric congenital cardiac surgery.

要 旨

背景: 先天性心疾患手術後急性期に発生する重症肺高血圧に対する sildenafil citrate (SIL) 治療は、広く普及するに至った。本研究では最近の積極的投与と従来の投与の臨床効果と医薬品経済性を比較検討した。

方法: SIL 投与は ICU 入室時に 0.5mg/kg で開始し、段階的に増量し最大 2.0mg/kg/4 時間毎を胃管または経口で投与した。SIL を必要時に投与開始した前期群 13 例と ICU 入室直後から積極的に注腸投与を開始した後期群 13 例を対象とした。術前の肺循環パラメーターに群間差はなかった。

結果: 両群で肺動脈圧 / 体血圧比は有意に低下し ($p<0.05$)、その程度は同等であった。一酸化窒素吸入治療 (iNO) は前期群 5 例で、後期群ではなかった。人工呼吸器時間、ICU 滞在時間、および入院期間が後期群で有意に短縮された。肺高血圧治療に要した SIL コストは両群間に有意差はなかったものの、前期群では iNO コストの約 200 万円 (保険償還された場合の試算) が加わった。人工呼吸管理費用、ICU 管理費用、および総入院費用は前期群に比し後期群で有意に削減された。

結語: 従来の SIL 投与方法と比較してより低コストで同等以上の臨床効果を積極的投与で達成することが可能となった。

2012 年 12 月 10 日受付 別冊請求先: 〒 569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

2013 年 9 月 19 日受理 大阪医科大学外科学講座胸部外科学教室 根本慎太郎

背景

小児先天性心疾患手術後急性期に発生する重症肺高血圧は、今なお患者有病率と死亡率に大きく影響し、その治療には莫大な医療資源とマンパワーの投入を余儀なくされる¹⁾。その発生の予防と治療の確立は喫緊の課題である。5型 phosphodiesterase (PDE) を阻害し選択的に肺動脈および血中 cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 濃度を増強し血管拡張を得る sildenafil citrate (SIL) を、当施設では当該の重症肺高血圧に 10 年以上にわたって臨床応用してきた。しかし本領域での SIL 治療の有効性についての学会および文献報告はわれわれからのものを含め多くあるものの^{2,3)}、ベストプロトコールについての議論は未だ認めていない。本研究の目的は最近われわれが行っている積極的投与法と従来の投与法での臨床像を比較し、その臨床効果と医薬品経済性の評価である。

方法

対象は、先天性心疾患の 2 心室修復術後に発生した重症肺高血圧に対して SIL を投与した、2009 年 2 月～2011 年 7 月までの (65 ヶ月) 26 例で、従来の必要時投与および一酸化窒素吸入治療 (iNO) に付加的投与した 13 例 (前期群) と、ICU 入室直後から積極的に投与した 13 例 (後期群) の 2 群に分け後方視的に比較検討した。

評価項目は、臨床効果として①肺／体血圧比の SIL 投与前後での変化、②重症肺高血圧発作状況と iNO 使用状況、③人工呼吸器時間、ICU 滞在期間および術後入院日数、そして④医薬品経済性として各種算出医療費 (薬剤費、人工呼吸器管理費、ICU 管理費、総入院費) および ICU 滞在時に重症肺高血圧に対して行われた治療コストとした。必要データは全患者の診療記録から抽出した。治療対象疾患の分布、開心術の割合、そして 21-trisomy の割合における群間の差異を Yates の補正を加えた χ^2 で検定した。また術後の重症肺高血圧クライシスと iNO 投与頻度の群間差異についても Yates の補正を加えた χ^2 で検定した。2 群の術前後の臨床データと医療コストの比較検討は Student-t テストを行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

術前患者背景 (手術時月齢、体重、診断、21-trisomy の割合) を Table 1 に示す。以後図表中の "Conventional" は前期群、"Active" は後期群を示す。治療対象疾患の分布および 21-trisomy の割合の検定では 2 群間で差はなかった。また後期群には非開心術 2 例 (いずれも動脈管結紮) が含まれていたが、その割合の検定では 2 群間比

較で差はなかった。術前心臓カテーテル検査での肺循環評価では両群間に有意差はなかった (Table 2)。なお総肺静脈還流異常症に対しては、心臓カテーテル検査を施行せずに緊急的に修復を行った。総肺静脈還流異常症における肺高血圧発生機序は、本シリーズで多数を占める左右短絡疾患における発生機序とは異なるものの、術後には肺静脈狭窄や閉塞がなかったため "術後遷延性の難治性肺高血圧" に対する SIL の治療効果を判定する対象としてエントリーした。今後症例数の増加にあたっては本疾患を除外した再検討が必要である。

各種圧力データ採取法：全例で右心室流出路から肺動脈に挿入した硬膜外麻酔用カテーテル (ペリフィックス、ビー・ブラウンエースクラップ社製) で肺動脈圧を持続モニターした。また左または右橈骨動脈ラインから体血圧を持続モニターした。すべて ICU 退室時に安全に抜去した。

術後 SIL 投与プロトコール：前期群では ICU 入室後に肺／体血圧比が 0.5 以上であり、血行動態と肺酸化が不安定となった時点で SIL の投与を開始した。また吸入一酸化窒素 (inhaled nitric oxide; iNO) が先行投与されている場合には iNO 離脱目的で SIL 投与を追加投与した。一方後期群では体外循環離脱後に肺／体血圧比が 0.5 以上である場合に ICU 入室直後より投与を開始した。

SIL 投与は初回 0.5mg/kg で開始し (前期群では胃管から注入、後期群では直腸内注腸)、以後循環動態モニター下に 4～6 時間毎に 0.5mg/kg ずつ増量し最大 2.0mg/kg/回まで増量した。経口摂取が可能となった時点で経口内服とした。集中治療室 ICU 退室後は SIL 投与継続または漸減-終了を症例毎に判断した。

各症例における医療費の算出：実際の請求額である包括点数では、治療法の差異による費用変化の比較検討が不可能なため、出来高点数を用いて試算した。このうち薬剤費用 (総入院期間にわたり算出)、人工呼吸器管理費用 (人工呼吸器管理日数から算出)、ICU 管理費用 (特定集中治療医療費；ICU 滞在日数から算出)、および総入院費用 (総入院期間での総額) を比較検討項目とした。

本研究の SIL 投与と後方視的調査のプロトコールは、大阪医科大学倫理委員会の臨床研究に係る倫理指針を遵守し作成され、同委員会で承認された。

結果

肺／体血圧比に対する SIL の効果 (Fig. 1)；前期群で

Table 1 Patients' background.

	Conventional	Active	<i>p</i> (Student-T)	χ^2 (<i>p</i>)
Age (months)	2.5 (0.13 – 7)	3 (0.1 – 7)	0.438	
Body weight (Kg)	3.7 (2.3 – 5.5)	4.1 (2.4 – 8)	0.186	
21-trisomy	8 (61.5%)	7 (53.8%)		0.157 (0.691)
Diagnosis				6.476 (0.594)
patent ductus arteriosus	0	2		
ventricular septal defect	3	4		
atrioventricular septal defect	4	2		
double outlet right ventricle	2	1		
total anomalous pulmonary venous return	1	2		
atrial septal defect	1	1		
patent truncus arteriosus	1	0		
critical aortic stenosis	1	0		
pulmonary atresia with intact ventricular septum	0	1		

Age, BW; median (range)

Table 2 Preoperative hemodynamic parameters of the pulmonary circulation.

	Conventional	Active	<i>P</i>
Mean PAP (mmHg)	35.6 ± 10.1	48.1 ± 11.2	0.03
Pp/Ps	0.89 ± 0.18	0.92 ± 0.08	0.63
Op/Os	2.41 ± 0.98	2.34 ± 0.98	0.88
Rp (Wood U m ²)	4.15 ± 2.14	5.88 ± 3.13	0.2

mean ± SD

PAP; pulmonary arterial pressure, Pp/Ps; the ratio of pulmonary to systemic pressure

Qp/Qs; the ratio of pulmonary to systemic blood flow, Rp; pulmonary vascular resistance

は 0.50 ± 0.10 から 0.40 ± 0.08 へ、後期群では 0.48 ± 0.18 から 0.34 ± 0.14 へとともに最大投与量到達時に有意に降下した。また投与前後のそれぞれの時間の値の比較では2群間で有意差はなくSILの効果は両群で同様であった。

術後早期臨床経過 (Table 3); 前期群では心臓死ではないものの水頭症による病院死が発生した。一方で後期群では病院死はなかった。前期群で低酸素血症と混合静脈血酸素飽和度の低下を来す重症肺高血圧クライシス5例(38.5%)に対しiNO投与を必要とした。症例内訳は21-trisomyに合併する完全型房室中隔欠損3例および心室中隔欠損1例、そして総動脈幹1例であった。ICU入室の中央値4(0～18)時間後にiNO投与を開始し、さらに中央値23(14～88)時間後にSIL投与を開始し、全例でiNOと呼吸器離脱が可能であった。またiNO投与を先行しなかった8例ではICU入室の中央値4(2～48)時間後にSIL投与を開始した。後期群では同クライシスは1例(7.7%)に発生したのみであったがiNO投与は必要なかった。iNO使用の頻度は

有意差を持って後期群で少なかった。しかしながら χ^2 乗検定ではクライシスの発生頻度に2群間で有意差はなかった。呼吸器時間(前期群 281 ± 324 時間、後期群 32 ± 22 時間)とICU滞在時間(前期群 174 ± 137 時間、後期群 66 ± 32 時間)はともに後期群では前期群に比し有意に短縮された。前期群で呼吸器時間がICU滞在時間を超えるものが3例あり、水頭症の併発1および横隔神経麻痺2が原因であったが循環動態は安定していた。術後入院日数は有意差がないものの前期群に比し後期群で短縮された。

病院死(水頭症; 両親が加療拒否)した前期群の1例を除き全例軽快退院した。

SIL投与に関連する重篤な副作用に発生は認めなかった。

医療費削減効果 (Table 4); 入院期間中に処方された薬剤費用は両群間で有意差はなかった。人工呼吸器管理費用では有意差はないものの、平均値では前期群に比較し約60%のコストが節減された。ICU管理費用および総入院費用は、前期群に比し後期群で有意に抑制

Fig. 1 Effects of sildenafil on pulmonary arterial pressure. The Pp/Ps significantly decreased in both groups ($p < 0.05$) and the degree of change in Pp/Ps was similar between two groups
* $p < 0.05$ vs. preoperative value in each treatment group
Pp/Ps; the ratio of pulmonary to systemic pressure

された。

うち ICU 滞在時に重症肺高血圧に対して行われた治療コスト；わが国では iNO 治療はこの領域では保険償還されないため、唯一認められている新生児遷延性胎児循環への保険償還 9,200 円/時間から算出した。SIL 治療に要した費用の中央値(範囲)は前期群 47,192 (23,596 – 176,970) 円、後期群 41,293 (11,798 – 82,586) であり、有意差はないものの($p = 0.098$)後期群で少なかった。前期群では iNO に要した中央値 2,079,200 (956,800 – 3,910,000) 円が加わり高額な費用を必要とした。

考 察

本研究は無作為割り付けのない後方視的観察研究という限られた設定であるが、術後 ICU 入室直後からの積極的な SIL の投与開始は、良好な肺動脈圧コントロール効果という観点で従来投与法と同様でありながら、従来投与法と比較し呼吸器時間と ICU 滞在時間の短縮、そして医療コストの削減が得られたことが示された。

高度の左右短絡を伴う先天性疾患に対する術後急性期の重症かつ遷延性の肺高血圧に対する近年の薬物治療は、その有効性と肺動脈選択性に優れる iNO が国の内外を通じて gold standard となっている⁴⁾。iNO の作用

機序は、肺小動脈における cGMP 産生を通じた血管拡張である。一方実験モデルを使った詳細な研究から、高度の左右短絡を伴う肺組織では cGMP の産生は正常肺血流肺組織に比し有意に増加しており、同時に cGMP を失活化させる PDE5 の増加というパラドックスの存在が指摘されている⁵⁾。このことから当該肺高血圧の治療は単に cGMP 産生を促す治療もさることながら、むしろ PDE5 を抑制する治療、すなわち SIL の投与が有用かつ必要であることが考えられる。

事実、本領域での SIL 投与は iNO 治療の離脱⁶⁾または iNO 中止後の肺高血圧リバウンドの治療⁷⁾を目的に始まった。現在では同様な治療目的でわれわれの施設を含め多くの施設で SIL 投与が広く行われるようになった^{2,3)}。小児期患者への SIL 投与量の設定は今も議論に決着を見ていないが pharmacokinetics による研究では、成人への標準的経口投与量に匹敵する小児投与量は 0.5 – 2.0 mg/kg を 1 日 4 回と算出され⁸⁾、われわれのプロトコールとほぼ同様であった²⁾。

術後に発生する重症 PH 治療における gold standard とされる iNO 治療であるが、安全運用のための設備の確保と管理、中止後の肺高血圧リバウンド、そして保険償還の有無にかかわらず多大なコストを要するなどの種々の問題があるため、簡単に提供できる医療ではない。一方 SIL は簡単に入手・投与が可能であり、iNO に匹敵する効果と肺血管選択性が示されている。加えて前記に示した iNO 治療の離脱または iNO 中止後の肺高血圧リバウンドの治療が可能であるため、SIL を早期に積極的に投与することで iNO 使用頻度の減少や、よりよい肺動脈管理が可能となるのではないかとこの本研究の発想を得た。本研究の前期群で iNO 治療を必要とした 21-trisomy に合併した左右短絡疾患 4 例と同様の術前状態・施行手術症例は後期群にも存在しており、SIL の積極的投与法により iNO を必要とせずに経過する可能性があった。また後期群では重症な肺高血圧クライシスを 1 例で呈したが、iNO を導入せずに SIL 注腸のみで経過した。後期群で行った ICU 入室直後からの SIL 注腸投与を採用した 2009 年 10 月以降、当該領域の PH に対する iNO 治療は行っていない。

昨今の保険医療の行き詰まりという環境の中で医療費削減は喫緊の課題である。その一方で治療成績を犠牲にすることは倫理的に許されない。本研究は術後 PH に対する SIL 投与の積極的早期開始が 1 症例あたり平均 200 万円余(保険償還可能としての試算)の iNO 投与を必要としなかったことに加え、人工呼吸器時間と ICU 滞在時間が短縮されたことを通じて集中治療関連および総入院費用が有意に少なかったなど医療コスト

Table 3 Early results in hospital stay.

	Conventional	Active	p (Student-T)	χ^2 (p)
Mortality	1 (hydrocephalus)	0		
Severe PH crisis	5 (35.8%)	1 (7.7%)		1.950 (0.162)
Use of iNO	5 (38.5%)	0		3.962 (0.046)
Ventilator support (hrs)	93 (19 – 956)	24 (0 – 81)		
Mean $\pm$ SD	281 $\pm$ 324	32 $\pm$ 22	0.03	
ICU stay (hrs)	162 (45 – 497)	65 (17 – 142)		
Mean $\pm$ SD	174 $\pm$ 137	66 $\pm$ 32	0.01	
Hospital stay (days)	29 (7 – 74)	16 (9 – 64)		
Mean $\pm$ SD	34 $\pm$ 22	19 $\pm$ 15	0.07	

Median (range)

PH; pulmonary hypertension, iNO; inhaled nitric oxide

ICU; intensive care unit

Table 4 Medical cost.

	Conventional	Active	p
Medication (Drugs)	7,550 (700 ~ 24,890)	11,550 (2,450 ~ 24,240)	
Mean $\pm$ SD	10,163 $\pm$ 7,245	10,403 $\pm$ 6,642	0.933
Mechanical ventilation	35,100 (8,940 ~ 511,430)	17,290 (8,380 ~ 223,970)	
Mean $\pm$ SD	106,323 $\pm$ 148,796	40,005 $\pm$ 65,789	0.18
ICU care & management	643,860 (183,960 ~ 1,028,710)	276,000 (91,980 ~ 1,029,000)	
Mean $\pm$ SD	607,425 $\pm$ 320,889	361,748 $\pm$ 250,524	0.048
Entire hospital stay	9,094,070 (3,074,930 ~ 25,197,410)	4,505,240 (1,201,240 ~ 9,555,820)	
Mean $\pm$ SD	10,826,916 $\pm$ 6,994,155	5,068,378 $\pm$ 2,792,262	0.019

In Japanese "Yen"

Median (range)

削減に大きく寄与した。同時に積極的 SIL 治療による肺動脈圧の正常化は、従来の必要時投与 SIL 投与に比し遜色はなかった。同様に小児領域での広義の肺高血圧に対する各種治療薬の cost effectiveness の最近の調査では SIL が最も優れていた⁹⁾。

肺高血圧に対するさまざまな治療薬の登場により、現在では患者予後が大きく改善した。しかし予後は単に肺動脈圧や血管抵抗の変化のみでなく、治療開始前の右心室機能の程度や治療による同心機能の変化に大きく規定される。SIL は肺高血圧による肥大右心室心筋における PDF5 亢進 – cGMP 抑制 – PDE3 亢進 – cAMP 抑制系を、直接的または間接的(肺動脈圧低下による)に抑えることで、心筋細胞の収縮能を改善する効果が実験的に示されている¹⁰⁾。本研究では検討しなかったが、臨床においても SIL の右心室に対する同様の効果が期待される。

本研究では以下の2つの問題点を残しており、今後

の継続的研究による解決が必要である。1つ目は“SIL 血中濃度測定の見点からの投与法の差異による有効性の評価”である。これにより投与量のみでなく投与経路(胃管・経口または注腸)の最適化が図られると考えられる。特に小児領域では SIL の薬剤動態のデータはなく、この測定技術を有する施設との共同研究が急がれる。2つ目は“患者背景が同一な2群での二重盲検に準じた比較試験による有効性の証明”である。わが国では独自の問題、すなわち施設毎での当該治療を要する症例数に限りがあること、および倫理的側面から欧米並みの前記の研究は不可能である。よって全国的な多施設研究で客観的かつ統一したプロトコルを実施していく方策が望まれる。

結 語

小児先天性心疾患手術後急性期重症肺高血圧に対す

る選択的肺動脈血管拡張剤 SIL の最良の投与法は, ICU 入室直後からの積極投与であると示唆された. この積極的投与で従来と同様の臨床効果をより少ないコストで達成できた. SIL は症例に応じて先天性心疾患修復術後重症肺高血圧に対する治療の first choice となり得ると考えられた.

謝 辞

本研究での医療費算出にあたり大阪医科大学附属病院医事課高田直紀様に多大なご協力を頂戴した. ここに感謝の意を表します.

本論文の要旨は第 48 回日本小児循環器学術集会(平成 24 年 7 月京都)で発表した.

【参考文献】

- 1) Lindberg L, Olsson AK, Jögi P, et al: How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **123**: 1155-1163
- 2) Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H, et al: Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; **38**: 71-77
- 3) Uhm JY, Jhang WK, Park JJ, et al: Postoperative use of oral sildenafil in pediatric patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2010; **31**: 515-520
- 4) Checchia PA, Bronicki RA, Goldstein B: Review of inhaled nitric oxide in the pediatric cardiac surgery setting. *Pediatr Cardiol* 2012; **33**: 493-505
- 5) Black SM, Sanchez LS, Mata-Greenwood E, et al: sGC and PDE5 are elevated in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; **281**: L1051-L1057
- 6) Atz AM, Wessel DL: Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999; **91**: 307-310
- 7) Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, et al: Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **74**: 1042-1047
- 8) Ahsman MJ, Witjes BC, Wildschut ED, et al: Sildenafil exposure in neonates with pulmonary hypertension after administration via a nasogastric tube. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; **95**: F109-F114
- 9) Huddleston AJ, Knoderer CA, Morris JL, et al: Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in pediatric patients. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 871-882
- 10) Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al: Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007; **116**: 238-248