

症例報告

Treprostinil 持続皮下投与の導入と継続に成功した 精神発達遅滞を有する小児特発性肺動脈性肺高血圧症例

山口 洋平¹⁾, 小宮 枝里子¹⁾, 武井 陽¹⁾, 笠木 実央子²⁾, 前田 佳真¹⁾, 渡邊 友博²⁾,
梶川 優介¹⁾, 細川 奨¹⁾, 渡部 誠一²⁾, 森尾 友宏¹⁾, 土井 庄三郎¹⁾

¹⁾ 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

²⁾ 総合病院土浦協同病院小児科

Pediatric Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension with Mental Retardation Successfully Treated with the Introduction and Maintenance of a Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil

Yohei Yamaguchi¹⁾, Eriko Komiya¹⁾, Akira Takei¹⁾, Mioko Kasagi²⁾, Yoshichika Maeda¹⁾,
Tomohiro Watanabe²⁾, Yusuke Kajikawa¹⁾, Susumu Hosokawa¹⁾, Seiichi Watanabe²⁾,
Tomohiro Morio¹⁾, and Shozaburo Doi¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, Tsuchiura Kyodo General Hospital, Ibaraki, Japan

Treprostinil, a prostacyclin analogue, is administered subcutaneously and intravenously as a treatment for pulmonary arterial hypertension in Japanese adults. To the best of our knowledge, this is the first report to describe the successful subcutaneous infusion of treprostinil in a pediatric Japanese patient. The patient was diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) at the age of 7 years. Initial treatments included a combination therapy of three oral drugs and home oxygen therapy. When we determined that the treatment was insufficient, we decided to add subcutaneous treprostinil because administering intravenous epoprostenol would have been difficult due to the patient being mentally retarded. World Health Organization functional classification and echocardiographic findings showed improvement 6 months after the initiation of treprostinil. Therefore, we suggested that subcutaneous treprostinil is effective for children with IPAH and suggest that this drug is used for pediatric patients who cannot tolerate intravenous epoprostenol, or who can withdraw from epoprostenol.

Keywords: treprostinil, continuous subcutaneous infusion, pediatric idiopathic pulmonary arterial hypertension

Treprostinil は、肺動脈性肺高血圧症に対して持続静脈内投与に加えて持続皮下投与で投与が可能なプロスタグランジン I₂ 誘導体制剤で、日本国内でも成人症例の集積がある。今回、Treprostinil 持続皮下投与を国内で初めて小児に導入し成功した。患児は7歳時に特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) と診断され、内服3剤の併用と在宅酸素療法が行われたが改善が不十分であった。精神発達遅滞のため中心静脈カテーテル管理が困難と判断され、Treprostinil 持続皮下投与を導入し、半年の経過観察中にWHO機能分類および心臓超音波検査所見が改善した。Treprostinil 持続皮下投与は小児IPAHにも有効性が示唆され、Epoprostenol 持続静脈内投与の導入・継続が難しい患児やEpoprostenol 持続静脈内投与からの離脱を考えている患児に良い適応があると思われる。

2016年11月15日受付, 2017年4月10日受理

著者連絡先: 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 山口洋平

doi: 10.9794/jspccs.33.234

はじめに

Treprostinil は半減期が長く温度安定性が高いプロスタグランジン I₂ 誘導体 (PGI₂) で、国内では静脈内投与または皮下投与、海外では加えて吸入でも投与可能である。Treprostinil 持続皮下投与は、2013 年に Nice で開催された第 5 回肺高血圧症国際シンポジウム¹⁾ および 2015 年の ESC/ERS 肺高血圧症ガイドライン²⁾ では、WHO 機能分類 III 度に Class I, WHO 機能分類 IV 度に Class IIa で推奨され、2015 年の AHA/ATS の小児肺高血圧症ガイドライン³⁾ では、Higher Risk 群に Class I で推奨されている。肺動脈性肺高血圧症に対してわが国でも 2014 年 3 月に承認され、成人症例の集積はあるが小児症例の報告はない。今回、精神発達遅滞を有する小児 IPAH 例に Treprostinil 持続皮下投与を安全に導入・継続できた。

症 例

症例：9 歳男児

入院目的：特発性肺動脈性肺高血圧症 (Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: IPAH) に対する Treprostinil 持続皮下投与の追加導入

既往歴：口蓋裂 (2 歳手術)、精神発達遅滞、てんかん、アトピー性皮膚炎

家族歴：特記事項なし

現病歴：5 歳時の就学前検診で心雑音を指摘され、6 歳時の学校心臓検診で心電図異常を指摘された。前医を受診し肺高血圧症が疑われたが、精神発達遅滞のため両親が精査・治療に消極的であり、そのまま放置された。その 4 か月後に 1 回目の、さらに 3 か月後に 2 回目の失神発作を起こし、ようやく両親の精査・

治療への同意が得られ、学校心臓検診からほぼ 1 年が経過した 7 歳時に、心臓カテーテル検査 (Table 1) を施行した。肺動脈圧 (PAp)=75/45 (60) mmHg, 肺血管抵抗係数 (PVRi)=17.0 U·m² であり、肺高血圧関連の既知の遺伝子変異がなく、病歴・家族歴、身体所見、各種検査所見と併せて IPAH と診断された。

Beraprost, Sildenafil の内服と在宅酸素療法 (Home Oxygen Therapy: HOT) が導入されたが改善なく、Bosentan の内服が追加された。治療開始後 1 年となる 8 歳時の心臓カテーテル検査で PAp=76/38(48)mmHg, PVRi=13.6 U·m² と改善を認めしたが、心臓超音波検査での右室機能は不良で、右房・右室拡大も著明であり、WHO 機能分類の改善を認めないことから、効果不十分と判定した。Epoprostenol 持続静脈内投与の追加が考慮されたが、精神発達遅滞のため中心静脈カテーテル管理が困難と判断された。

Sildenafil から Tadalafil に変更したが、9 歳時の心臓カテーテル検査で PAp=68/28(44)mmHg, PVRi=8.4 U·m² と有意な変化を認めなかった。この時点で Treprostinil 持続皮下投与の導入を推奨したが、合併症としての局所疼痛に対して拒否感が強く、開始に至るまでには時間を要した。発症時には治療開始の遅れで症状が悪化したことを想起していただき、最終的に両親の同意が得られ入院となった。

理学所見：身長 119.3 cm, 体重 17.6 kg, 体温 36.8°C, 心拍数 81/分, 呼吸数 20/分, 血圧 101/57 mmHg, 経皮的酸素飽和度 95% (室内気) であった。WHO 機能分類 III 度, 胸部で II 音の亢進と胸骨左縁第 4 肋間を最強点とする 2/6 の汎収縮期雑音を聴取し、腹部で肝臓を 2 cm 触知した。浮腫は認めなかった。

検査所見：血液検査で BNP 45.0 pg/mL と軽度上昇していた。胸部 X 線で心胸郭比 63%, 右第 2 弓・左第 2,

Table 1 Cardiac catheterization data

Session	Before treatment	11 months after treatment	25 months after treatment
Pressure (mmHg)			
RA (m)	21	5	5
PA (s/d/m)	75/45/60	76/38/48	68/28/44
PAW (m)	13	7	9
Ao (s/d/m)	78/50/64	94/58/75	94/52/74
Systolic Pp/Ps	0.96	0.81	0.72
Mean Pp/Ps	0.94	0.64	0.64
PVRi (U·m ²)	17.0	13.6	8.4
Qp (L/min·m ²)	2.8	3.0	4.5
Therapy	None	Ber+Sil+Bos	Ber+Tad+Bos

RA: right atrium, PA: pulmonary artery, PAW: pulmonary artery wedge, Ao: aorta, s: systolic pressure, d: diastolic pressure, m: mean pressure, Pp/Ps: pulmonary-to-systemic pressure ratio, PVRi: pulmonary vascular resistance, Qp: pulmonary blood flow, Ber: Beraprost, Sil: Sildenafil, Bos: Bosentan, Tad: Tadalafil

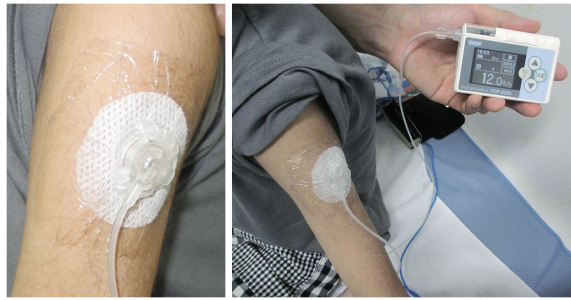


Fig. 1 Subcutaneous local infusion site and route

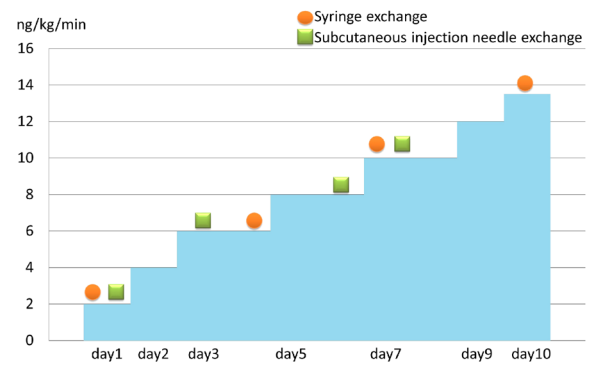


Fig. 2 Administration course of treprostiniil

Table 2 Laboratory data

Session	Before treatment	11 months after treatment	25 months after treatment	37 months after treatment
TTE				
LVDd (mm)	16	25	37	32
TRpg (mmHg)	101	107	69	54
PRpg (mmHg)	53	68	60	44
RV MPI on TD	1.15	1.18	0.85	0.64
TAPSE (mm)	9.5	12.4	15.5	17.5
CTR (%)	69	72	67	62
BNP (pg/mL)	935	1069	30.7	70.4
Therapy	None	Ber+Sil+Bos	Ber+Tad+Bos	Ber+Tad+Bos+Tre

TTE: Transthoracic echocardiography, LVDd: Left ventricle end-diastolic diameter, TRpg: Tricuspid regurgitation pressure gradient, PRpg: Pulmonary regurgitation pressure gradient, RV: Right Ventricle, MPI: Myocardial performance index, TD: Tissue doppler method, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, CTR: Cardiothoracic ratio, Ber: Beraprost, Sil: Sildenafil, Bos: Bosentan, Tad: Tadalafil, Tre: Treprostiniil

4 弓の突出を認めた。12 誘導心電図では著明な右房・右室負荷所見を認めた。心臓超音波検査では、短軸像で右室に圧排された三日月型の左室、四腔像で著明な右房・右室拡大と中等度三尖弁逆流を認めた。

入院後経過：皮下投与部位は、患児の手が届きにくい上腕伸側を選択した。アトピー性皮膚炎により皮膚症状が悪化しやすいため、注射針周囲のテープを直接貼らずに被覆保護材を間に挟む工夫をした (Fig. 1)。両親による確実な穿刺手技獲得のため、差し替えを 3 回行った。Treprostiniil 2 ng/kg/min から投与開始し、1~2 日ごとに約 2 ng/kg/min ずつ、10 日間で 13.5 ng/kg/min まで増量し退院とした (Fig. 2)。有害事象は一時的な軟便のみであった。

退院後経過：Treprostiniil 持続皮下投与導入 2 か月後から、運動耐容能の改善が明らかとなった。導入前は基本的には座位を好み、平地はゆっくり歩行していたものの階段は抱っこを求めている。導入後は自宅の階段の上り下りが頻繁となり、駅の長い階段も上りきるようになった。遊びでも体を動かす割合が増え、友人との関わりも多くなった。患児の生活の質が改善さ

れ、両親の治療への取り組みはますます積極的になっていった。

Treprostiniil の投与量は、局所の痛みと腫脹のため思うようには増量できず、半年間で 14.8 ng/kg/min までの増量に留まったが、WHO 機能分類は III 度から II 度に改善した。心臓超音波検査で右房・右室拡大の軽減と三尖弁逆流の減少を認め、胸部 X 線で心拡大の改善を認めた (Table 2)。注射部位の疼痛の有無は、投与側の四肢の動かし方、両親が注射部位に触れた際の嫌がり方で判断した。疼痛は同一部位での留置を続けることで明らかに軽減し、平均 2~3 週間の投与を同一部位で継続した。

考 察

Treprostiniil の皮下投与は、静脈内投与に比し導入時の患児や両親の抵抗感は少ない。感染の危険性や重症度が低く、感染しても対処が比較的容易である。半減期が長いため、投与を中断して入浴が可能であり、不慮の投与中断に伴う急激な病態悪化の危険性が

Table 3 Characteristics of treprostinil

	Treprostinil sc	Epoprostenol iv
Form	Liquid	Powder
Diluent	No	Yes
pH	6.1–6.6	11.7–12.3
Half-life	0.8–4.6h	6.3min
Stability time	72h (37°C)	12h (<40°C)
Exchange frequency	Every 3 days	Everyday

sc: subcutaneous infusion, iv: intravenous infusion

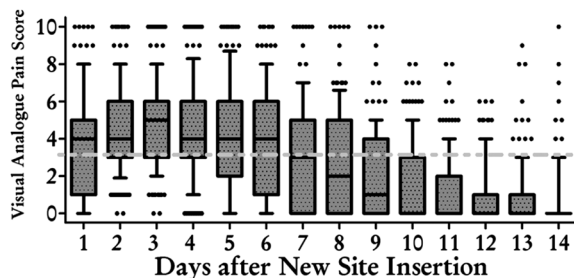


Fig. 3 Pain score of infusion site

低い。温度安定性が高いため、冷却剤が不要である (Table 3)。また、Epoprostenol と比べて、PGI₂ に典型的な血管拡張に伴う副作用 (頭痛, 紅斑, 下痢, 下顎痛など) が少ないと報告されている⁴⁾。また Epoprostenol による血小板減少例では、Treprostinil への切換えで回復する症例は多い。

Treprostinil 持続皮下投与の最頻の副作用は注射部位の疼痛で 85% に認められ、8% が投与中止になったと報告されている⁵⁾。最近の報告によると、疼痛は Treprostinil の濃度や速度と関連性がなく、注射針を留置し投与開始後 3 日目が最も強く、その後軽減する。局所の鎮痛・冷却/加温、非オピオイド/オピオイド鎮痛薬を併用することで、忍容性が得られると報告されている (Fig. 3)⁶⁾。小児では、腹部ではなく上腕伸側が最も忍容性が高く、同一部位で平均 2 週間投与を続けることで 8 人中 7 人が治療継続可能だったとの報告がある⁷⁾。本例でも、上腕伸側で 2~3 週間ごとに注射部位を変更することで忍容性が得られ、有害事象は一時的な軟便のみであった。なお、疼痛の表出に制限のある精神発達遅滞を有する患児においては、患児の感情を読み取れる者が注射部位に触れて確かめるなど、周囲からの能動的な確認が必要である。

Treprostinil 持続皮下投与を 8 人の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患児 (年齢中央値 4 歳, 1.5~10 歳) に導入した報告で、WHO 機能分類、心拍出量および肺血管抵抗の改善を認めた⁷⁾。PGI₂ 導入後に長期的

な血行動態変化を評価した小児 (平均年齢 7.7±5.2 歳) の報告では、Treprostinil 持続静脈内投与/皮下投与は Epoprostenol 持続静脈内投与の 1.3~1.5 倍の投与量で同等の効果を示した⁸⁾。13 人の PAH 患児 (平均年齢 11 歳, 3~17 歳) で Epoprostenol 持続静脈内投与から Treprostinil 持続静脈内投与に変更した報告では、Epoprostenol の 1.25~1.75 倍の投与量で 6 分間歩行距離、WHO 機能分類および平均肺動脈圧に変化がなかった⁴⁾。Treprostinil は持続静脈内投与と持続皮下投与で生物学的に同等とされている⁹⁾。本例でも、WHO 機能分類・心臓超音波検査所見で改善の可能性が示唆された。

Treprostinil 持続皮下投与は小児でも導入・継続でき、小児 IPAH にも有効性が示唆される。Epoprostenol の適応と判断されるが持続静脈内投与が困難な患児、持続静脈内投与導入に抵抗感を有する患児、感染、血小板減少や血栓形成のために継続困難な患児、Epoprostenol 持続静脈内投与からの離脱を考えている患児に良い適応がある。小児に対する Treprostinil 持続皮下投与のエビデンスは少なく、今後特に長期予後についてさらに検討する必要がある。

利益相反

本論文について、開示すべき利益相反 (COI) はない。

引用文献

- Galiè N, Corris PA, Frost A, et al: Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62** Suppl: D60–D72
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; **37**: 67–119
- Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the American Thoracic Society: Pediatric pulmonary hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; **132**: 2037–2099
- Ivy DD, Claussen L, Doran A: Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous poprostenol to intravenous treprostinil. *Am*

- J Cardiol 2007; **99**: 696–698
- 5) Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al; Treprostinil Study Group: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**: 800–804
 - 6) White RJ, Levin Y, Wessman K, et al: Subcutaneous treprostinil is well tolerated with infrequent site changes and analgesics. *Pulm Circ* 2013; **3**: 611–621
 - 7) Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, et al: Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2011; **158**: 584–588
 - 8) Siehr SL, Ivy DD, Miller-Reed K, et al: Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: Long-term hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2013; **32**: 546–552
 - 9) Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, et al: Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; **44**: 209–214