

臨床薬理学

1 構成員

	平成18年3月31日現在
教授	1人
助教授	0人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	2人（0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	2人（1人）
研究生	1人
外国人客員研究員	2人
技術職員（教務職員を含む）	2人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	11人

2 教員の異動状況

- 渡邊 裕司（教授）（H17. 4. 1～現職）
 小菅 和仁（助手）（H15. 4. 15～現職）
 乾 直輝（助手）（H17. 6. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	6編（3編）
そのインパクトファクターの合計	7.44
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	2編（2編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	3編（3編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0編（0編）
そのインパクトファクターの合計	0

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Yang Y, Luo J, Kazumura K, Takeuchi K, Inui N, Hayashi H, Ohashi K, Watanabe H: Cilostazol suppresses adhesion of human neutrophils to HUVECs stimulated by FMLP and its mecha-

nisms, Life Sciences, 79,629-636, 2006.

インパクトファクターの小計 [2.16]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Nakano T, Watanabe H, Ozeki M, Asai M, Katoh H, Satoh H, Hayashi H: Endoplasmic reticulum Ca^{2+} depletion induces endothelial cell apoptosis independently of caspase-12, Cardiovasc Res, 69, 908-915, 2006.

インパクトファクターの小計 [5.28]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Yamada H, Tateishi M, Harada K, Ohashi T, Shimizu T, Atsumi T, Komagata Y, Iijima H, Komiyama K, Watanabe H, Hara Y, Ohashi K: A Randomized Clinical Study of Tea Catechin Inhalation Effects on Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Disabled Elderly Patients, J Am Med Dir Assoc, 7, 79-83, 2006.
2. 山田浩, 森田みつ子, 久米ひさ子, 木村路子, 高井伸彦, 江口哲世, 勝又美由紀, 乙部恵美子, 斉藤葉子, 後藤かな子, 可知茂男, 橋本久邦, 渡邊裕司, 大橋京一, 梅村和夫: CRC 養成のための模擬患者によるインフォームド・コンセント研修の試み, 臨床薬理, 36 (4), 209-213, 2005.
3. 大橋京一, 上田慶二, 景山茂, 渡邊裕司: GCP 研究班における治験審査委員会アンケート調査 - 中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に -, 臨床評価, 33 (1), 137-152, 2005.
4. 景山茂, 渡邊裕司, 栗原千恵子, 上田慶二: GCP 研究班における治験審査委員会の国内外調査と今後の課題 - 中央治験審査委員会の活用・安全性情報取扱いを中心に -, 臨床評価, 33 (1), 153-176, 2005.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Nakano T, Watanabe H, Katoh H, Satoh H, Hayashi H: Endoplasmic reticulum Ca^{2+} depletion induces apoptosis independent of caspase-12 signaling pathway, J Mol Cell Cardiol, 39(6), 1012-1013, 2005.

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 渡邊裕司: 臨床薬理のトピックス～⑩アンジオテンシン II 受容体拮抗薬と薬物代謝酵素, 日本醫事新報, 4247, 64-66, 2005.

2. 渡邊裕司：PDE-5 阻害薬（シンデナフィルなど），心臓，38（2），105-109，2006.

(4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 渡邊裕司：Disease Management for the Clinician, AHA Highlights 2005, 協和企画, 146-150, 2006.

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し，共著者が当該教室に所属していたもの

1. 小野俊介，小島千枝，高橋登，黒瀬光一，藤尾慈，渡邊裕司，宇山佳明，東純一，増井徹，津谷喜一郎，高田容子，玉起美恵子：第6章 既存の治療法の改善，ファーマコジェネティクス「薬物治療の改善を目指して」，テクノミック，79-92，2005.
2. 越前宏俊，渡邊裕司：薬物の副作用と相互作用，今日の治療指針2006，医学書院，48，1273-1351，2006.

4 特許等の出願状況

	平成17年度
特許取得数（出願中含む）	0件

5 医学研究費取得状況

	平成17年度
(1) 文部科学省科学研究費	0件（ 0万円）
(2) 厚生科学研究費	6件（2,061万円）
(3) 他政府機関による研究助成	0件（ 0万円）
(4) 財団助成金	2件（ 390万円）
(5) 受託研究または共同研究	3件（ 400万円）
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	10件（ 730万円）

(2) 厚生科学研究費

渡邊裕司（代表者）長寿科学総合研究事業 高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療の基盤整備に関する研究 950万円（継続）

渡邊裕司（分担者）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 ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究 20万円（継続）代表者 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 津谷喜一郎

渡邊裕司（分担者）循環器疾患等総合研究事業 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討 20万円（継続）代表者 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学 井口昭久

渡邊裕司（代表者）循環器疾患等総合研究事業 臨床研究実施チームの整備 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討 976万円（継続）

渡邊裕司（分担者）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 GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究 50万円（継続）代表者 東京慈恵会医科大学 景山茂

渡邊裕司（分担者）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 包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中で安全性確保を指向した医薬品実態調査と病院医薬品集選択の方法論のモデル構想 45万円（継続）代表者 東京大学医学部附属病院薬剤部 鈴木洋史

(4) 財団助成金

渡邊裕司（分担者）ヒューマンサイエンス振興財団 臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究 190万円（継続）代表者 大阪大学大学院薬学研究科 東純一

乾直輝（代表者）財団法人臨床薬理研究振興財団 薬物代謝酵素CYP2A6遺伝子多型が非小細胞癌患者におけるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤の薬物作用に及ぼす影響 200万円（新規）

(5) 受託研究または共同研究

渡邊裕司（分担者）受託研究 HMG-CoA還元酵素阻害薬の薬効に及ぼす遺伝子多型の研究 100万円（継続）代表者 東京大学大学院薬学系研究科 杉山雄一

渡邊裕司（分担者）CS-747S 第I相試験－単回経口投与における安全性、薬力学及び薬物動態の検討 100万円（新規）浜松医科大学薬理学講座 梅村和夫

渡邊裕司（分担者）CS-747S 第I相試験－反復経口投与における安全性、薬力学及び薬物動態の検討 200万円（新規）浜松医科大学薬理学講座 梅村和夫

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	2件
(2) シンポジウム発表数	1件	4件
(3) 学会座長回数	0件	3件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	8件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Watanabe H: Role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions, The 12th Annual Meeting of Pacific rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005), 京都, 2005年4月17-18日.

5) 一般発表

口頭発表

1. Asai M, Q.K.Tran, Nakano T, Watanabe H: A novel property of amlodipine to improve disturbed endothelial barrier function by mechanisms other than the effect on voltage-dependent calcium channel, The 78th Scientific Sessions of American Heart Association, Nov 16, 2005, Dallas(USA).

ポスター発表

1. Misaka S, Uchida S, Yan D, Li X, Nishio S, Imai H, Ohashi K, Yamada S, Watanabe H: Effects of ursodeoxycholic acid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in healthy volunteers, 13th NA ISSX/20th JSSX Meeting, Oct 23-27, 2005, Maui(USA).
2. Uchida S, Kosuge K, Shimada K, Misaka S, Yan D, Li X, Nishio S, Imai H, Ohashi K, Yamada S, Watanabe H: Influences of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics and pharmacodynamics of benzbromarone, 2006 Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Mar 8-11, 2006, Baltimore(USA).
3. Kosuge K, Uematsu S, Blomquist P, Ben C.B.Ko, Watanabe H, Ohashi K, Ito S: A novel regulation pathway for human CYP3A expression, 2006 Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Mar 8-11, 2006, Baltimore(USA).

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 第12回浜名湖臨床薬理セミナー

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 渡邊裕司：「血管内皮保護を考慮した心血管病へのアプローチ」，第21回信州・甲州・静岡循環セミナー，2005年7月27日。
2. 渡邊裕司：「臨床における臨床薬理学の役割－医療機関の立場－」，第20回臨床薬理富士五湖カンファレンス，2005年8月25-26日。

3) シンポジウム発表

1. 渡邊裕司：「我が国における新薬開発をよりよくするために－現状の問題点と解決を探る－」大学病院からみた治験の現状と問題点，第26回日本臨床薬理学会年会，別府，2005年12月1日。
2. 内田信也，渡邊裕司，景山茂，大橋京一，上田慶二：「治験審査委員会の現状と課題」我が国の治験審査委員会のありかた－アンケート結果から－，第26回日本臨床薬理学会年会，別府，2005年12月3日。
3. 渡邊裕司：Inhibition of type-5 phosphodiesterase: promising therapy for pulmonary hypertension，第70回記念日本循環器学会総会，名古屋，2006年3月25日。

4. 渡邊裕司：Clinical evidence in statin treatment for primary prevention of coronary heart disease in japan and western countries, 第70回記念日本循環器学会総会, 名古屋, 2006年3月26日.

4) 座長をした学会名

渡邊裕司 第28回心筋代謝研究会, 浜松, 2005年7月17日.

渡邊裕司 第26回日本臨床薬理学会年会, 別府, 2005年12月2日.

渡邊裕司 第70回記念日本循環器学会総会, 名古屋, 2006年3月24日.

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

渡邊裕司 日本臨床薬理学会 評議員・監事

渡邊裕司 日本循環器学会 東海地方会評議員

渡邊裕司 日本薬理学会 評議員

渡邊裕司 日本老年医学会 評議員

渡邊裕司 日本適応医学会 評議員

渡邊裕司 心筋代謝研究会 評議員

渡邊裕司 静岡実験動物研究会 顧問

小菅和仁 日本臨床薬理学会 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数 (レフリー数は除く)	1件	1件

(1) 国内の英文雑誌の編集

渡邊裕司 臨床薬理 編集委員 PubMed/Medline 登録無 インパクトファクター無

(2) 外国の学術雑誌の編集

渡邊裕司 Cardiovascular Research (Europe心臓病学会) Editorial Board PubMed/Medline 登録有 インパクトファクター 5.283

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

渡邊裕司 12回 Cardiovascular Research (Europe)

3回 臨床薬理 (日本)

2回 Clin Pharmacol Ther (USA), FASEB J (USA), Life Sciences (USA),

Br J Clin Pharmacol (UK), Diabetologia (UK), Circulation Journal (日本)

1回 TDM研究 (日本)

9 共同研究の実施状況

	平成17年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	6件
(3) 学内共同研究	4件

(2) 国内共同研究

1. 大橋京一（大分大学医学部臨床薬理学）、津谷喜一郎（東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学）、景山茂（東京慈恵会医科大学薬物治療学）、野元正弘（愛媛大学医学部臨床薬理学）、立石智則（弘前大学医学部臨床薬理学）、林登志雄（名古屋大学医学部老年科学）高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療の基盤整備に関する研究
2. 津谷喜一郎（東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学）ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究
3. 景山茂（東京慈恵会医科大学薬物治療学）GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究
4. 井口昭久（名古屋大学大学院医学系研究科老年科学）各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討
5. 東純一（大阪大学大学院薬学研究科）臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究
6. 鈴木洋史（東京大学医学部附属病院薬剤部）包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中で安全性確保を指向した医薬品実態調査と病院医薬品集選択の方法論のモデル構想

(3) 学内共同研究

1. 梅村和夫、近藤一直（薬理学）：再生血管内皮細胞の機能変化に関する研究
2. 中村浩淑（第二内科）：薬物代謝酵素活性と内分泌機能に関する研究
3. 林秀晴（第三内科）：血管内皮細胞カルシウムイオン濃度調節に関する研究、肺高血圧症治療に関する研究
4. 前川真人（臨床検査医学）：薬物代謝関連遺伝子多型の検出法に関する研究

10 産学共同研究

	平成17年度
産学共同研究	3件

1. 東京大学大学院薬学系研究科 HMG-CoA還元酵素阻害薬の薬効に及ぼす遺伝子多型の研究
2. 三共 CS-747S第I相試験－単回経口投与における安全性、薬力学及び薬物動態の検討
3. 三共 CS-747S第I相試験－反復経口投与における安全性、薬力学及び薬物動態の検討

11 受賞

(3) 国内での受賞

乾直輝 研究奨励金 2006年2月 平成17年度（第30回）財団法人 臨床薬理研究振興財団

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療の基盤整備に関する研究

高齢者では青壮年者に比べ有害反応や薬物相互作用が出現しやすい。薬物有害反応の出現に薬物代謝関連遺伝子の多型が関与する事が明らかになっているが、その関与の程度が、青壮年者と高齢者では異なるのかについては未だ明らかではない。平成17年度研究では、臨床上、高齢者に投与される機会の多い薬物を対象として、これらの薬物を投与中の青壮年者と高齢者における薬物有害反応出現の特性や頻度を比較分析するとともに、薬物代謝関連遺伝子多型の関与について検討した。また、遺伝子情報（ゲノム情報）に基づく薬物治療に関する意識調査を、青壮年者と高齢者でインターネットを利用し実施した。さらに、高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療プログラム立案、日本における高齢者のためのテーラーメイド医療実現に必要な政策基盤を明らかにするため、米国の政策および研究の状況を調査分析した。

（渡邊裕司，大橋京一，景山茂，立石智則，津谷喜一郎，野元正弘，橋本久邦，林登志雄）

2. ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究臨床試験におけるPGx 情報利用に関する調査

ファーマコゲノミクス（PGx）情報の活用により、合理的な薬物療法の発展を促すことが期待される。しかし、PGx 情報が臨床試験の段階でどの程度利用されているかについては明らかではない。国際的なPGx 情報利用の現状を調査し、将来PGx 情報を有効に活用するための基礎資料を取得する事を目的とし、本研究では、PubMed から、臨床試験とPGx に関する発表論文を網羅的に検索し、どのような種類のPGx 情報に注目し臨床試験が実施されているかを解析した。さらに、米国におけるPGx 情報の活用の状況についてVanderbilt 大学臨床薬理学部門研究者からインタビュー調査した。PGx 情報の取得やその前提となるDNAサンプルの収集は、被験者からの包括的同意の下に、海外では積極的に行われている。しかし、その大きな目的は、薬物に関連すると思われる有害事象が発生した時点で、速やかに対応するための準備策と認識されていた。PGx 情報の臨床への適用可能性と費用対効果を左右する要因は、対象集団における各多型の相対的頻度と治療アウトカムの重要性や重篤度であり、今後、どのような疾患領域や対象集団においてPGx 情報が有用であるのかを、前向きな臨床試験を重ね検証する事が望まれる。

（渡邊裕司）

3. GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究

効果安全性評価委員会および治験調整医師（委員会）の現状に関する調査

平成9年の新GCP施行以降、日本の治験は着実にその倫理性・科学性を高め、信頼性において十分世界にエビデンスを発することが出来るレベルに達してきたと思われる。その一方で、設置に関して義務化を求められていなかった「治験調整医師あるいは治験調整委員会（GCP第18条）」および「効果安全性評価委員会（GCP第19条）」の運用は個々の治験依頼者に委ねられており、その設置状況や役割については十分な検討が行われていない。本研究では、「治験調整医師あるいは治験調整委員会（GCP第18条）」および「効果安全性評価委員会（GCP第19条）」の現状の把握を目的にアンケートを実施し、その結果を通じて両制度の治験に対する有効活用を考察した。

(渡邊裕司, 小菅和仁, 作広卓哉)

4. 薬物誘発性肝障害と関連遺伝子多型の検討

高尿酸血症治療薬として広く用いられるベンズプロマロンによって重篤な肝障害が発生することが注目されている。ベンズプロマロンは *in vitro* の実験系でその代謝過程に薬物代謝酵素 CYP2C9 が関与することが示唆されているが、ヒトでの代謝経路および CYP2C9 の遺伝的多型性が薬物動態に影響を及ぼすかについては明らかではない。CYP2C9 遺伝子多型とベンズプロマロンによる肝障害発生の関連性を明らかにし、遺伝子情報により将来の有害事象発生を回避することを最終的な目的とし、平成17年度研究では、その基盤となる臨床薬理試験を実施した。浜松医科大学倫理委員会の承認の下、健康成人を対象とし、被験者を CYP2C9*1 のホモ型10名、CYP2C9*1 と CYP2C9*3 のヘテロ型4名、CYP2C9*3 のホモ型1名の3群に分け、それぞれの群でベンズプロマロン100mg の単回経口投与試験を行った。また LC-MS/MS 法を用いたベンズプロマロン濃度、6-水酸化ベンズプロマロン濃度の測定系を確立した。本研究の結果、ベンズプロマロンが CYP2C9 の代謝を受け、CYP2C9*3/*3 保有者ではベンズプロマロンの血中濃度が著明に上昇することをはじめて明らかにした。CYP2C9 の遺伝的变化に基づくベンズプロマロンの薬物動態の変化が肝障害発症の要因となる可能性が示唆され、今後、我が国における有害事象発生者での遺伝子多型解析、有害事象発生率とアレル頻度の相関解析も研究課題と考えられた。

(渡邊裕司)

5. 高脂血症治療薬の適正使用に関する薬剤疫学的研究

欧米諸国における大規模臨床試験により、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の虚血性心疾患高リスク患者に対する有用性は確立しているが、虚血性心疾患低リスク患者に対する有用性は十分に証明されたとは言えない。また、わが国においてスタチンは多くの患者に投与されているが、スタチン投与患者の背景因子や血清脂質値をはじめとした臨床検査値について実態調査し、スタチン各薬剤間で比較検討した報告はほとんどない。スタチンの適正使用を推進するためにも本薬剤の使用実態を把握することは重要である。

本研究では、浜松医科大学附属病院および静岡県立総合病院におけるスタチン服用患者の背景因子および安全性についてカルテおよび病院オーダリングシステムより調査した。浜松医科大学附属病院におけるプラバスタチン服用患者は569名、同じくアトルバスタチン服用患者は289名、静岡県立総合病院におけるアトルバスタチン服用患者は376名、同じくシンバスタチン服用患者は308名で、いずれも女性が男性を上回り、虚血性心疾患の既往歴がなく喫煙、糖尿病および高血圧といった虚血性心疾患の危険因子を全く持たない患者が全体の1~2割を占めていることが明らかとなった。プラバスタチン、アトルバスタチンおよびシンバスタチンの投与により総コレステロール値はそれぞれ16%、26%、21%低下し、LDL-Cは23%、34%、28%有意に低下した。各スタチン間でコレステロール低下効果の差が認められ、さらに、スタチンのコレステロール低下効果には個人間変動も大きいことが明らかとなった。

本研究より、虚血性心疾患発症のリスクが比較的低いと考えられる患者に対してもスタチンの処方頻度が高いことが示され、今後このような患者群に対するスタチン投与のエビデンス構築が

必要と考えられた。またスタチンのコレステロール低下効果の個人間変動の要因として薬物トランスporterや薬物受容体などの薬物代謝関連遺伝子情報を検討する事も重要と考えられる。

(渡邊裕司, 内田信也, 後藤真寿美)

6. 血管内皮細胞Ca²⁺流入経路関連遺伝子の同定と新規Ca²⁺チャネル作動薬の開発

血管内皮細胞は血管透過性や血管トーンスを調節する多機能細胞として循環系のホメオスタシスを維持するうえで極めて重要な役割を果たしている。これら内皮機能の発現・調節に細胞内カルシウムイオン (Ca²⁺) 濃度の変化が関与し、とくに細胞外からの容量性Ca²⁺流入が重要であることが注目されている。

最近我々は、容量性Ca²⁺流入が失活した培養血管内皮細胞系を樹立することに成功した。本研究では、容量性Ca²⁺流入を保持した培養血管内皮細胞系と、容量性Ca²⁺流入が失活した細胞系とを分子遺伝学的に比較することにより、これまで未知であった内皮細胞におけるCa²⁺流入チャネル関連遺伝子を同定し、新たな心血管作動薬の開発を目指すものである。

これまでに樹立した容量性Ca²⁺流入が失活した培養血管内皮細胞系と、容量性Ca²⁺流入を保持した細胞とで mRNAを抽出し、PCR-Select cDNAサブトラクション法を用い、アップレギュレーションまたはダウンレギュレーションが生じている cDNAからアレイによるスクリーニングを行い差次的発現遺伝子を単離する。ドットプロット法によるディファレンシャルスクリーニングとバーチャルノーザンプロット法により cDNA発現量の差を確認後、cDNAのシーケンシングを実施し既知遺伝子およびESTの配列と比較し、クローンを同定する。

(渡邊裕司)

7. ホスホジエステラーゼ5型阻害薬クエン酸シルデナフィルの肺高血圧症治療に対する有効性の検討

肺高血圧症には基礎となる心臓や肺の疾患により生じる二次性肺高血圧症と、いまだ原因不明の原発性肺高血圧症があるが、いずれも進行性の経過をたどり極めて予後不良な疾患である。治療法は内科的にはカルシウム拮抗薬、経口プロスタサイクリン (PGI₂), PGI₂注射剤の静脈内持続注入療法等が選択されるが、無効例の存在や、最終的な内科的治療法とされるPGI₂持続静注療法では投与方法による患者の負担は大きく、さらに医療費は年間1千万以上を要し医療経済的な問題も大きい。この為、肺血圧を選択的に低下させ、安全性が高くかつ経口投与可能な薬物による新しい治療法が待ち望まれている。

本研究の背景：本研究に用いるクエン酸シルデナフィル (バイアグラ) は、ホスホジエステラーゼ 5 型を特異的に阻害し、cGMPを有効に蓄積する作用によりこれまで勃起不全の治療薬として世界的に使用されてきた。しかし、ホスホジエステラーゼ5型は陰茎海綿体とともに肺血管に選択的に分布することが知られており、クエン酸シルデナフィルが肺血管を拡張させ肺高血圧治療にも有効であることが予想される。

我々は、国内外においてはじめて原発性高血圧症と膠原病に合併した二次性肺高血圧症例に対するクエン酸シルデナフィルの短期および長期 (3ヶ月) の効果について心臓カテーテル検査を用いてその有効性を確認した (Clin Pharmacol Ther, 71:398-402, 2002)。浜松医科大学医の倫理委

員会の承認を得た後、患者の文書同意の下、原発性肺高血圧症および膠原病に合併した二次性肺高血圧症の症例に対してクエン酸シルデナフィルを投与し、自覚症状の劇的な改善とともに、体血圧には変化を認めず、肺動脈圧および肺血管抵抗の著明な低下を得ている。本研究の特色・新規性は、クエン酸シルデナフィルの薬物作用に注目し、難治性疾患である肺高血圧症に対する新たな治療法を開発することにある。クエン酸シルデナフィルの肺高血圧症に対する有効性が実証された場合には、患者のQOLおよび生命予後を改善するのみならず、これまでの治療薬に比べ、経口薬である点から、負担も軽減され、さらに医療経済的にも貢献することが期待される。

(渡邊裕司，大橋京一，上原明彦，加藤秀樹，佐藤洋，寺田肇，林秀晴)

15 新聞，雑誌等による報道

1. 渡邊裕司：静岡新聞 薬理学シンポジウム「高齢者が『くすりと上手につき合う』ために」教授，医師ら薬理学シンポ 朝刊，2006年1月10日.
2. 渡邊裕司：静岡新聞 薬理学シンポジウム「高齢者が『くすりと上手につき合う』ために」認知症予防に多彩な趣味，薬服用の注意も紹介 朝刊，2006年1月15日.
3. 渡邊裕司：中日新聞 薬理学シンポジウム「高齢者が『くすりと上手につき合う』ために」医師ら使用法説明 朝刊，2006年1月15日.