

図3：PGI2持続静注療法開始後の血中ANP, BNPの変化

は開始前に比べ、経過を追うごとに低下傾向を示した(図2)。一方血中ANP, BNPは1ヶ月後に低下したが3ヶ月以降は再び上昇し臨床症状の改善と異なる動きを認めた(図3)。

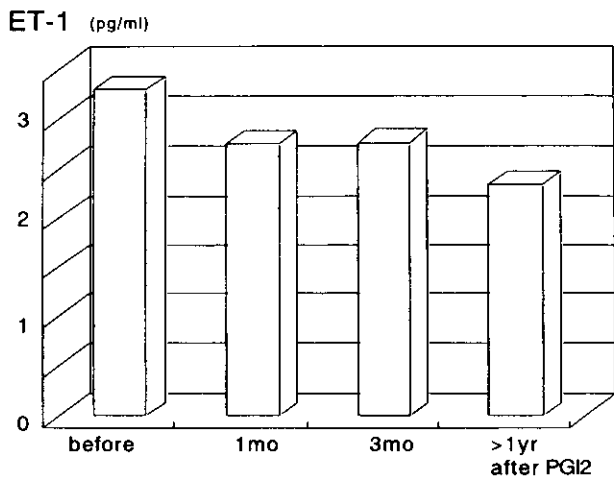


図4：PGI2持続静注療法開始後の血中ET-1の変化

血中ET-1はAMの変動に類似しすなわちPGI2持続静注療法開始時が最も高く、経過を追うごとに低下傾向を示した(図4)。また血中AMとET-1の間には有意な正の相関が認められた( $r=0.65, p<0.0001$ ) (図5)。心カテ時の肺循環諸量との関係については右心房圧とのみ正の相関を認めた( $r=0.67, p=0.0066$ ) (図6)が、肺動脈圧、心係数ならびに総肺血管抵抗とは有意な相関は認められなかった。

#### 考案・結論

過去の報告通り血中AMは心不全の重症度に比例して上昇していた。特にNYHA IVの重症心不全を呈した症例で有意に上昇していること、血管収縮物質であるET-1と正の相関が認められたこと、AMは肺血管のほか心臓でも産生されることが判っており、血中に増加したAMは肺血管ならびに心臓に対して防御的に働いている可能性が示唆された。PGI2持続静注療法は重度のPPHに対して

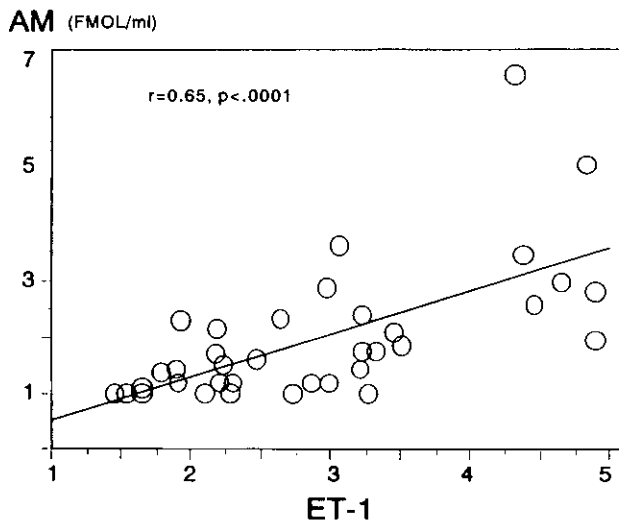


図5：血中AMとET-1の関係

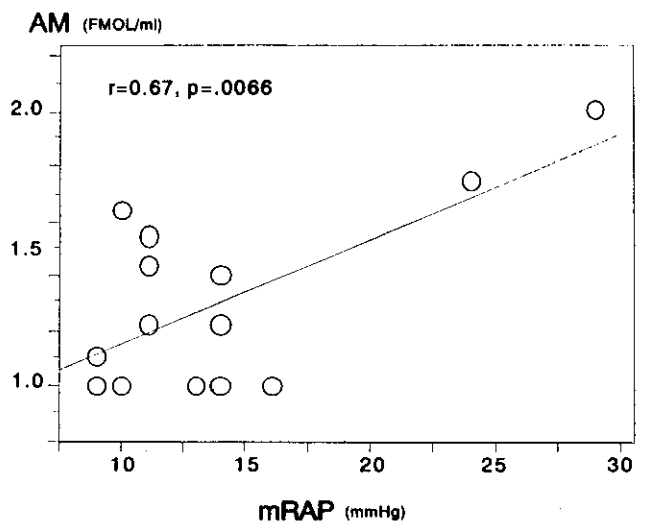


図6：血中AMと右心房平均圧の関係

も肺血管のリモデリングを抑制し優れた慢性効果が得られることが知られている。PGI<sub>2</sub>持続静注療法開始後の評価の指標として従来から血中ANP、BNPが有用とされ、現在広く一般臨床で測定されている。しかしながらPGI<sub>2</sub>持続静注療法の導入により臨床的に改善ないし安定しているにもかかわらず、血中ANP、BNPが上昇していることを時々経験する。本研究の結果からもPGI<sub>2</sub>持続静注療法開始後の慢性効果とともに血中AMが経時的に低下傾向を示したのに対し、血中ANP、BNPは一定の傾向を示さなかった。血中ANP、BNPは体液貯留や運動負荷等に鋭敏に反応して主に心房・心室に貯蔵された顆粒から分泌されるため値の変動が激しくPGI<sub>2</sub>持続静注療法開始後の肺血管のリモデリングの退縮を必ずしも反映していないことが考えられる。一方血中AMは肺血管病変の経時的評価をする上でばらつきが少なく、ET-1とも良く相関し慢性効果の指標として有用と考えられる。今回は末梢静脈からの検体のみであったため今後、異なる採血部位での値の比較や肺血管床でのクリアランス、またEisenmenger症候群など続発性肺高血圧との相違などについても検討し、肺高血圧症における血中AMの病態生理、臨床的意義を明らかにする必要があると思われる。

#### 参考文献

1) Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M et al. Adrenomedullin: A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem*

*Biophys Res Commun* 1993; 192: 553-560  
2) Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* 1994; 94: 2153-  
3) Kato J, Kobayashi K, Etoh T et al. Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 180-  
4) Kohno M, Hanehira T, Kano H, et al. Plasma adrenomedullin concentration in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 102  
5) Yoshibayashi M, Kamiya T, Kitamura K, et al. Plasma levels of adrenomedullin in primary and secondary pulmonary hypertension in patients < 20 years of age. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1556-1558  
6) Kakishita M, Nishikimi T, Okano Y, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Clinical Science* 1999; 96: 33-39  
7) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301

# 肺高血圧症患者に対する一酸化窒素吸入の急性効果

高橋 徹 佐久間聖仁 池田 淳 北向 修  
白土 邦男

## はじめに

一酸化窒素 (NO) 吸入はNOが血管内でヘモグロビンと結合すると速やかに効果が消失するため、生体内で選択的肺血管拡張作用を有する<sup>1)</sup>。このためNOは肺高血圧を伴う患者の術後管理などへの臨床応用が報告されている<sup>2-4)</sup>。今回我々は肺高血圧症患者に対する吸気同調NOパルス吸入療法<sup>5)</sup>についてその効果と実用化の可能性を検討するため心臓カテーテル検査時にNO負荷を施行し血行動態に及ぼす急性効果を評価した。

## 対象と方法

対象は前毛細血管性肺高血圧症10例(表1)に対し、学内の倫理委員会の承認と患者のインフォームドコンセントを得た上で、心臓カテーテル検査中にNO負荷を行った。鼻カニューラにて100ppmのNOガスを呼吸同調酸素供給器を用い、吸気時のみのパルス吸入(呼気ガス中推定NO濃度2~10ppm、Pulse Inhalation: P群、図1)と、

表1

No.	年齢	性別	疾患名	
1	T.W.	35	M	大動脈炎症候群
2	Y.T.	36	F	原発性肺高血圧症
3	O.T.	61	F	慢性肺血栓塞栓症
4	M.S.	37	M	原発性肺高血圧症
5	S.Y.	47	F	慢性肺血栓塞栓症
6	I.H.	36	F	シェーグレン症候群
7	O.K.	22	F	門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症
8	O.T.	61	F	慢性肺血栓塞栓症
9	O.T.	49	F	原発性肺高血圧症
10	T.A.	19	F	原発性肺高血圧症

年齢40.3 ± 14.3歳、男:女=2:8

フェイスマスクにて8~32ppmのNOガスの持続吸入(Continuous Inhalation: C群、図2)との血行動態に及ぼす急性効果をNO吸入前(Baseline: B群)と比較検討した。

## 結果

血行動態の変化は(表2)、平均肺動脈圧はC群でB群に対し低い傾向があったが、P群とB群、P群とC群の間には差は認められなかった。心係数はP群で増加した。肺動脈楔入圧、大動脈圧、心拍数はNO吸入による変動は

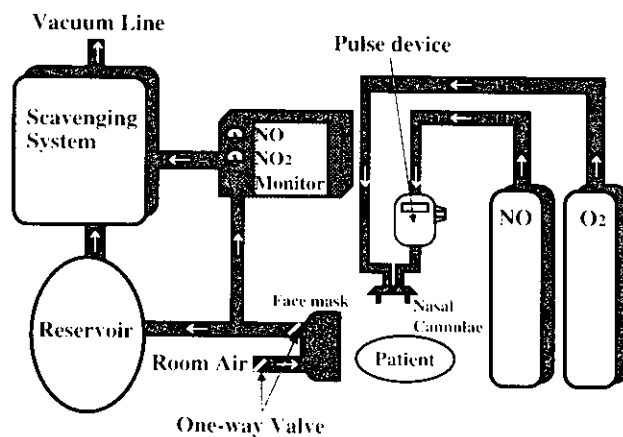


図1: 一酸化窒素呼吸同調パルス吸入装置

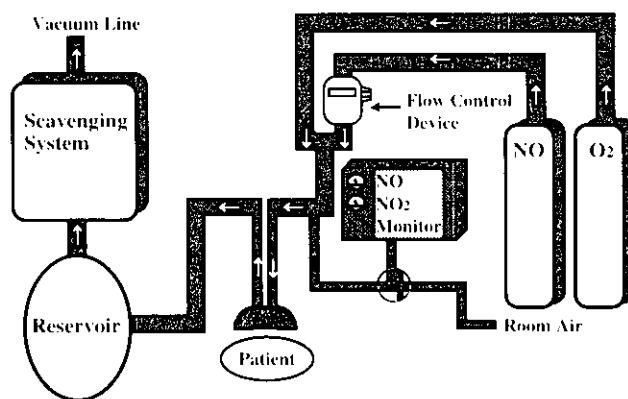


図2: 一酸化窒素持続吸入装置

表2

		Baseline	Pulse	Continuous
PCWP	(mmHg)	8.8 ± 4.8	8.8 ± 4.4	9.4 ± 5.1
PAP		56.2 ± 22.1	54.8 ± 19.8	54.1 ± 19.1
RAP		10.3 ± 5.3	9.2 ± 5.3	8.9 ± 4.7 *
AoP		91.4 ± 16.7	89.4 ± 15.1	91.6 ± 15.5
HR	(bpm)	86.9 ± 16.2	85.4 ± 11.1	83.8 ± 11.0
CO	(L/min)	4.17 ± 1.72	4.58 ± 1.78 *	4.47 ± 1.50
PVR	(dyne · s/cm <sup>5</sup> )	1104 ± 659	963 ± 575 **	939 ± 539 **
ΔPVR	(dyne · s/cm <sup>5</sup> )		142 ± 119	166 ± 196
ΔPVR/PVR (%)	(%)		11.9 ± 8.8	12.2 ± 11.6
SVR	(dyne · s/cm <sup>5</sup> )	1699 ± 501	1527 ± 460 *	1561 ± 349
PVR/SVR		0.62 ± 0.30	0.60 ± 0.27	0.57 ± 0.26 *

Baseline vs NO inhalation (Pulse & Continuous), PCWP: 肺血管楔入圧, PAP: 肺動脈圧, RAP: 右房圧, AoP: 大動脈圧, HR: 心拍数, CO: 心拍出量, PVR: 肺血管抵抗, ΔPVR = PVR (NO) - PVR (Baseline), ΔPVR/PVR = ΔPVR / PVR (Baseline), SVR: 体血管抵抗, PVR/SVR: 肺体血管抵抗比, n = 10, \* p < 0.05 vs Baseline, \*\* p < 0.01 vs Baseline

認められなかった。右房圧はC群で低下した。肺血管抵抗はP、C群とも低下した。体血管抵抗はP群で低下した。肺体血管抵抗比はC群で低下した。

肺血管抵抗の低下量・率ともP、C群間に差は認められず吸入NO濃度との間にも相関は認められなかった(図3)。パルス吸入中の呼気ガスNO濃度は最大3.2ppmであったが、2例では一過性に5~8ppmまで上昇がみられた(図4-2)。パルス吸入、持続吸入ともに室内へのNO<sub>x</sub>の汚染、血中メトヘモグロビンの増加は認められなかった(図4-3)。

考案・結論

各種前毛細血管性肺高血圧症に対してNOパルスおよび持続吸入の血行動態に及ぼす急性効果を検討した。NO吸入により、心拍数・体血圧・肺血管楔入圧に変動無く、右房圧の低下、心拍出量の増加と肺動脈圧の低下傾向を認め、肺血管抵抗の低下を認め、これはNOの肺血管選択性を示す所見であるが、NO持続吸入では軽度の体血管抵抗の低下を伴った。肺血管抵抗の低下量・率とNOの吸入濃度との間に相関を認める報告がある<sup>11)</sup>が、本研究では吸入濃度による明らかな相関は認められなかった、この原因として心臓カテーテル検査時の治療(酸素吸入、血管拡張剤等)の有無が影響している可能性がある。パルスと持続のNO吸入方法による肺血管抵抗の低下量・率の差は認められなかった。パルスと持続のNO吸入方法ともにNO<sub>x</sub>による室内気汚染やメトヘモグロビン血症<sup>12)</sup>などの

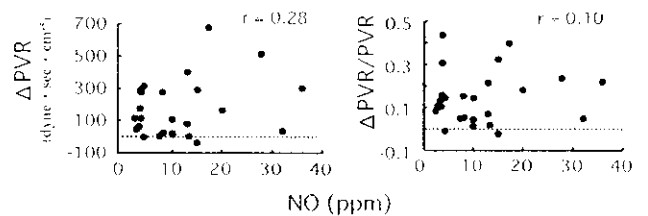


図3: Baseline vs NO inhalation, ΔPVR = PVR (NO) - PVR (Baseline), ΔPVR/PVR = ΔPVR / PVR (Baseline)

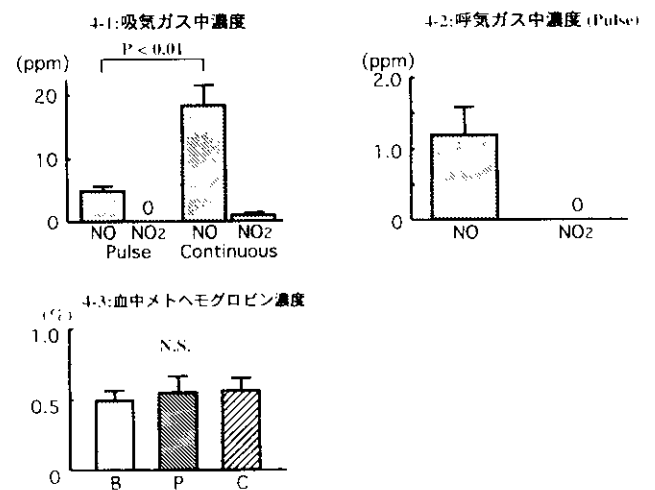


図4: 吸気・呼気ガス中NO、NO<sub>2</sub>濃度、血中メトヘモグロビン濃度 B: Baseline, P: Pulse NO inhalation, C: Continuous NO inhalation

有害作用・合併症は認められずNO吸入療法の安全性が示唆された。これらの結果より、パルス吸入は持続吸入より少ないNO吸入量で同等の肺血管拡張効果が得られること、さらには、在宅でのNO吸入の臨床応用の可能性があることを示唆する。前毛細血管性肺高血圧症に対するNO吸入は有害作用・合併症なく選択的に肺血管を拡張させる。パルス吸入では持続吸入より少ないNO吸入量で同等の肺血管拡張効果が得られることが示唆された。

## 参考文献

- 1) 三川勝也、NOと肺、麻酔、1996、45：1450-1464
- 2) Girard C, Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology*, 1992, 77：880
- 3) 今中和人、術後一酸化窒素投与を要した高度肺高血圧症を伴う成人心房中隔欠損症、胸部外科、1998、vol. 51, No.5：403-5
- 4) Rich GF, Inhaled nitric oxide selective pulmonary vasodilator in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*, 1993, 78：1028
- 5) Girard C, Inhaled nitric oxide for right ventricular failure after heart transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1993, 7：481
- 6) Channik RN, Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*, 1996, 109：1545-1549
- 7) Frostell C, Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation*.1991, 1983 (6)：2038-47
- 8) Sitbon O, Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151：384-389
- 9) Kinsella JP, Methaemoglobin during nitric oxide therapy with high-frequency ventilation. *Lancet*, 1993, 342：615

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるHLAと臨床病態

岡田 修 田辺 信宏 安田 順一 吉見 誠至  
 阿部 雄造 渡辺 哲 新行内雅斗 巽 浩一郎  
 木村 弘 栗山 喬之

## はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（以下CTEPHとする）の発症機序に関しては、米国を中心に急性例の血栓残存からの移行とする説が有力視されてきている<sup>1,2)</sup>。この説によれば、急性肺血栓塞栓症を発症したが死亡せず生き残った症例のうち0.1～0.2%が、肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症に移行するというものである。したがって、CTEPH発症数の500～1000倍の急性肺血栓塞栓症の発症が必要となり、わが国における急性例と慢性例との発症比率や年齢分布を考慮すると必ずしもあてはまらないものといえる<sup>3)</sup>。また、CTEPHの発症様式には、急性肺血栓塞栓症に類似した急性エピソードを繰り返して発症する反復型のほか、こうした急性エピソードのはっきりしない潜伏型の発症例もしばしば経験される<sup>4)</sup>。

手術対象となったCTEPH症例を国際比較してみると（表-1）<sup>5-7)</sup>、欧米においては男性優位もしくは男女差に乏しい発症となっているのに対して、自験例の成績では男女比が1:2.3と女性優位の発症となっている。一方、高安病に伴う肺動脈炎<sup>8)</sup>や、特発性の肺動脈炎<sup>9,10)</sup>では、しばしば著明な肺高血圧を伴うことが知られており、CTEPHとの鑑別が困難なことも経験される。高安動脈炎は女性に発生頻度が高いうえ、欧米に少なく、アジア諸国や中南米に多いといった種族差も認められている<sup>11)</sup>。また、HLAのclass Iおよびclass IIの解析成績から、出現頻度の高いHLAタイピングも報告されている<sup>12)</sup>。

今回、わが国におけるCTEPH発症機序の解明の糸口として、自験例での女性優位の発症に着目し、発症様式や臨床病態に男女差が存在するかどうか、さらにHLAclass Iのタイピングにおいて女性優位の発症を示唆する要因がみられるかどうか検討した。

表-1 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の手術対象症例の国際比較

	UCSD Daily, 1990 (’84.10.-’89.9.)	UCSD Jamieson, 1993 (’89.10.-’92.3.)	Johannes Gutenberg Univ. (’89.6.-’95.6.)	Univ. of Illinois (’83.9.-’95.11.)	Univ. of Chiba (’86.4.-’99.12.)
n	149	150	65	34	40
Age	51 (20-82)	50 (15-81)	47 (19-96)	49 (23-84)	51 (22-73)
F:M	55:94	1:16	31:34	18:16	28:12
PAm	45.9 (18-105)	48.5	49	53.5	47.3 (30-65)
CI	N/A	N/A	2.0	N/A	2.54
PAR	806 (170-2000)	937	1015	1094	878 (399-1667)
PaO <sub>2</sub>	68 (29-104)	N/A	63	63	57 (40-79)
Mortality (%)	11.4	8.7	24.4	23.5	17.5

年齢および肺循環諸量には大きな相違はみられず、同程度の重症例を手術対象としていることが確認された。一方、男女比を比較すると、欧米の報告では男性優位もしくは男女差のない発症となっているが、自験例では女性優位であり大きく異なる。（文献2）、6）、7）、8）より引用）  
 PAm；肺動脈平均圧、CI；心係数、PAR；肺血管抵抗、PaO<sub>2</sub>；動脈血酸素分圧、Mortality；手術死亡率（術後30日までの死亡）

## 対象と方法

肺血流スキヤンによる肺血流の分布異常が不変であり、慢性安定期に行った右心カテーテル検査にて、肺動脈平均圧 (PAm) が 25mmHg 以上かつ肺毛細管楔入圧が 12mmHg 以下の前毛細血管性肺高血圧症を呈し、かつ肺動脈造影にて本症に特徴的な所見<sup>19)</sup>を認めたCTEPHの自験例連続69例を対象とした。対象例の各年度毎の男女別発症数を図-1に示す。多くの年度で女性優位の発症がみられており、全例では男性19例、女性50例であった。

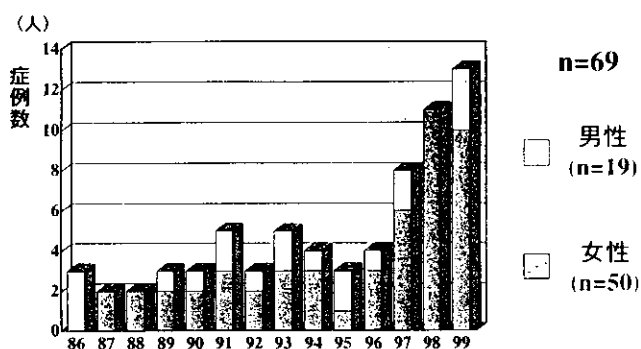


図-1 慢性血栓塞栓性肺高血圧症自験例69例の年度別発症数。  
ほとんどの年度において女性優位の発症がみられ、全体としての男女比は1:2.63であった。

各症例の発症様式から、急性エピソードを繰り返している反復型と、こうしたエピソードのはっきりしない潜伏型に分類した。さらに肺動脈造影や胸部造影CTにて血栓の主たる付着部位を評価し、肺動脈区域枝より末梢に血栓が主として付着している末梢型と、肺葉動脈より中枢の肺動脈への血栓付着が主体の中枢型の2つに分類した。また、深部静脈血栓症 (DVT) の有無としては、既往歴でDVTが明らかであるか、下肢静脈エコーまたは下肢静脈造影にてDVTの存在を強く示唆する所見の得られた症例を、DVT有りと判定した。

全例、右心不全症状のみられない慢性安定期に右心カテーテル検査を行い、肺動脈平均圧 (PAm)、心拍出量などの肺循環諸量の測定と同時に、動脈血および混合静脈血の血液ガス分析も合わせて行った。HLAclass Iのタイピングは血清学的タイピングにて判定し、高安病との疾患関連性<sup>20)</sup>を示唆されているHLA B52に着目し、出現の有無を調べた。

これら臨床病態、肺循環諸量、HLAclass Iのタイピングに関する有意差検定は、カイ二乗検定もしくはunpaired t-testにて行いP<0.05をもって有意とした。

## 結果

年齢、Body mass index (BMI)、肺循環諸量、ガス交換諸量の男女別比較を表-2に示す。年齢は、女性が53.4±11.1歳、男性が46.3±13.7歳と女性が有意に高齢であったが、肥満度および体格を表すBMIには有意差はみられなかった。また、肺循環諸量およびガス交換諸量としては、PAm、および肺血管抵抗 (PVR) には有意差はみられなかったが、心係数 (C.I.) は女性で有意に高値を示し、PaO<sub>2</sub>は女性56.7±9.8 Torr、男性63.4±9.2 Torrと女性で有意に低値となっていた。

表-2 年齢、BMI、肺循環諸量、ガス交換諸量の男女別比較

	Female (n=50)	Male (n=19)	P
・Age (yr)	53.4	46.3	0.031
・BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4	22.1	0.698
・PAm (mmHg)	45.4	41.5	0.172
・CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2.69	2.31	0.021
・PAR (dyn sec/cm <sup>2</sup> )	851	774	0.441
・PaO <sub>2</sub> (Torr)	56.7	63.4	0.012
・PaCO <sub>2</sub> (Torr)	34.4	34.5	0.997
・Pv̄O <sub>2</sub> (Torr)	32.9	33.5	0.602

Age; 年齢、BMI; Body mass index、PAm; 肺動脈平均圧、CI; 心係数、PAR; 肺血管抵抗、PaO<sub>2</sub>; 動脈血酸素分圧、PaCO<sub>2</sub>; 動脈血炭酸ガス分圧、Pv̄O<sub>2</sub>; 混合静脈血酸素分圧

臨床病態の比較では (表-3)、女性例では潜伏型が7割と多数を占めていたのに対して、男性例では逆に反復型が約2/3を占め、発症様式に明らかな男女差が認められた。また、DVTの合併頻度では、女性例が26%に対して男性例では47%と、女性例での合併頻度が少なかった。しかしながら、血栓の主たる付着部位に関しては、中枢型の頻度が男女とも60-70%と差は認められなかった。HLA B52陽性率は、女性では45例中20例 (44%) が陽性であったのに対して、男性では14例中4例 (29%) と有意差はないものの女性での陽性率が高値であった。また、男女別のHLA B52陽性率を年齢別に分けてみたが、女性例においても好発のみられる年齢層は特に認められなかった (図-2)。

表-3 臨床病態並びにHLA B52陽性率の男女別比較

	Female (n = 50)	Male (n = 19)	P
反復型：潜伏型	15：35 (30%)	13：6 (68%)	0.004
深部静脈血栓症 (+)：(-)	13：37 (26%)	9：10 (47%)	0.089
HLA B52 (+)：(-)	20：25 (44%)	4：10 (29%)	0.291
中枢型：末梢型	30：17 (60%)	13：5 (68%)	0.523

女性例の特徴としては、潜伏型の発症例が男性例に比し有意に多く、深部静脈血栓症の頻度が低率で、HLA B52陽性率が高率であった。

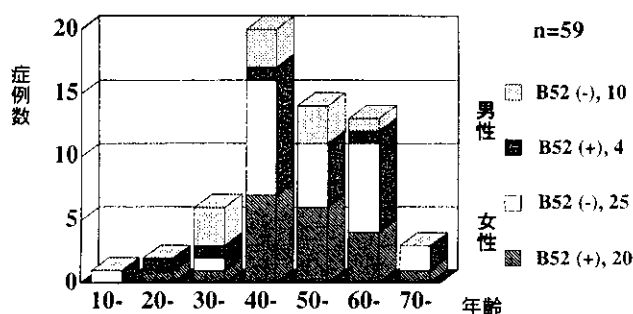


図-2 年齢別のHLA B52陽性率。

40歳代から60歳代に多く発症がみられているが、HLA B52陽性に好発年齢は認められなかった。

次に、HLA B52に着目し、B52陽性群24例（男性4例、女性20例）とB52陰性群35例（男性10例、女性25例）との間で、臨床病態を比較してみた（表-4）。B52陽性群では反復型の発症が少なく、発症から診断確定までの罹病期間も平均23.7ヶ月と、B52陰性群に比し短い傾向がみられた。また、NYHA心機能分類にみる重症度では、B52陽性群はⅡ度が8例、Ⅲ度が16例であり、B52陰性群に比べ軽症例の割合が多かった。

B52陽性例で潜伏発症例は17例認められ、このうち女性が16例と圧倒的多数を占め、またDVTの合併頻度は17.6%と低率であった（図-3）。一方、B52陽性例で反復発症例は7例みられ、男女差はなく、DVTの合併頻度も85.7%と高値であった。

表-4 HLA B52出現の有無と臨床病態並びにNYHA心機能分類の関連

	B52 (+) (n = 24)	B52 (-) (n = 35)	P
反復型：潜伏型	7：17 (29.2%)	17：18 (48.6%)	0.136
中枢型：末梢型	17：5 (77.3%)	20：14 (58.8%)	0.154
罹病期間 (月)	23.7 ± 16.0	34.1 ± 26.6	0.093
NYHA 分類			
Ⅱ	8	5	0.010
Ⅲ	16	23	
Ⅳ	0	7	

HLA B52陽性者では、潜伏型の発症が多く、その罹病期間は短い傾向が認められた。また、NYHA心機能分類による重症度の比較でも、HLA B52陽性者で軽症例の頻度が高かった。

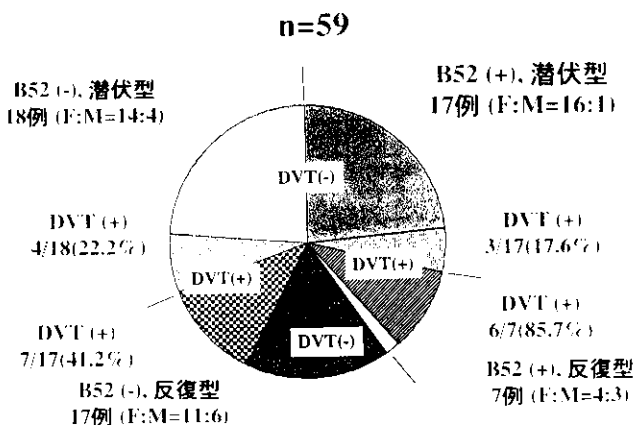


図-3 HLA B52陽性と臨床病型並びに深部静脈血栓症(DVT)の合併頻度との関係。

HLA B52陽性者で潜伏型の症例は17例であったが、1例を除き全例が女性であり、DVTの合併頻度は17.6%と低率であった。一方、HLA B52陽性、陰性を問わず反復型の症例は、男女差に乏しく、かつDVTの合併頻度も高率であった。

### 考案・結論

肺血栓塞栓症は、欧米諸国においては極めて頻度の高い疾患であり、虚血性心疾患・脳血管障害とともに3大疾患の一つとされている。米国における試算によれば、急性肺血栓塞栓症の年間発症数は約63万人であり、このうち約43万人が急性期を乗り越え生存し、その0.1~0.2%に当たる430~860人がCTEPHへ移行すると考えられている。平成9年度に厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班



と疫学調査研究班が共同で行ったCTEPHの全国疫学調査成績によれば、本症の推定患者数は約450人と見積もられており<sup>30)</sup>、米国における年間発症数に近いものといえるが、この発症に見合うような米国に匹敵する急性例の発症は、わが国の実状からは極めて考えにくいものといえる<sup>31)</sup>。このことから、CTEPHを急性例からの移行とする欧米の考え方で、わが国のCTEPH症例をとらえることは困難であり、別の発症機序の存在が考慮される<sup>32)</sup>。

また、手術症例における国際比較(表-1)では、年齢やPAm、PVRの値には欧米例と自験例との間で大きな差はみられず、同程度の重症例を対象に手術を行っていることが確認された<sup>33)34)</sup>。しかしながら、対象例の男女比では、欧米例が男性優位か男女差があまりみられないのに対して、自験例では明らかに女性優位であり大きく異なっている。この男女比に関しては、平成9年度の全国疫学調査でも、男性61例、女性103例とその男女比は1:1.69と同じく女性に優位となっている<sup>35)</sup>。したがって、わが国においては女性に優位な発症をもたらす発症機序の存在が示唆されるものといえる。

高安動脈炎は大動脈およびその基幹分枝、肺および冠動脈に生じる非特異的な血管炎であり、アジア諸国や中南米に多く、欧米ではむしろ少ないという種族差のあることが知られている<sup>36)</sup>。また、しばしば家族内発症もみられ、その成因に遺伝的要因の関与が示唆され、発症要因としていくつかのHLAタイピングに疾患関連性が示唆されている<sup>37)</sup>。本症はまた女性に頻度が高く、特に本邦例では約9割が女性とされている。高安病に伴う肺動脈炎や、特発性の肺動脈炎では、しばしば著明な肺高血圧を合併するうえ、肺動脈造影所見として比較的中枢側の肺動脈に閉塞所見や内壁不整像を示すことが多いため、CTEPHとの鑑別が困難なことも多い。一般に、炎症細胞が活性化され、各種炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8など)の産生が亢進すると、外因系凝固の開始因子である組織因子やPAI-1の発現が誘導され<sup>38)</sup>、加えて血小板活性化因子(PAF)の産生放出も増加し、凝固の亢進が惹き起こされることが知られている。

今回、本邦例に女性の頻度が高いこと、および肺動脈に病変を生じ同部への二次的な血栓形成も示唆される高安動脈炎との関連から、HLA class IのタイピングとしてB52に着目し、その出現頻度を臨床病態と合わせ検討を加えた。男女別での比較では、女性例でHLA B52陽性者が44%にみられ、これは高安動脈炎での陽性率に匹敵するものであった。さらに、女性例では、DVTの合併頻度が低く、また反復発症例の頻度も低率であった。これに対して、男性例ではB52の陽性率は健常人と同程度

であり、DVTが約半数の症例で認められ、反復発症例の頻度も高かった。したがって、男性例ではDVTからの肺血栓塞栓の反復によるという欧米型の発症機序の存在も十分考慮されるものと思われた。一方、HLA B52陽性者に注目した場合、潜伏発症例のほとんどが女性であり、かつDVTの合併頻度も低率であることが判明した。また、B52陽性例は陰性例に比しその罹病期間が短く、NYHAによる重症度でも軽症例が多いことが判明し、興味ある特徴の1つと思われた。

今回の自験例におけるHLAならびに臨床病態との関連から、CTEPHの発症機序としては少なくとも2つ存在する可能性が示唆された。すなわち、1つはDVTからの肺血栓塞栓の反復という、いわゆる欧米型の発症機序であり、これには男女差はあまりみられず発症するものと思われた。これに対して第2の発症機序としては、DVTとの関連は少なく、何らかの遺伝学的素因によって規定された発症様式であり、これは女性に優位にみられるものと考えられた。また、両者はその発症機序は異なるものの、主たる血栓の付着部位としては手術適応とされる中枢型が多くを占めていたことから、臨床的に有症状となった段階では両者は極めて類似した画像所見を示すものと思われた。後者の遺伝学的素因としてHLA B52に関連した要因の存在も示唆されることから、今後CTEPH手術例の肺動脈標本を用いた病理学的並びに免疫組織学的検討により、先行する肺動脈炎の有無なども含めた発症機序の解明が重要と思われた。第2の発症様式は、わが国におけるCTEPHの特徴とも考えられ、CTEPH本邦例を用いた多方面からの研究成績により、血栓症成立機序の新たな一面が明らかとなる可能性も示唆され、この方面の研究成果が期待される。

## 文献

- 1) Moser, K. M., Auger, W. R., Fedullo, P. F., et al.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur. Respir. J.* 5: 334-342; 1992
- 2) Jamieson, S. W., Auger, W. R., Fedullo, P. F., et al.: Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 106: 116-127; 1993
- 3) 岡田修、田辺信宏、安田順一、他：慢性血栓塞栓性肺高血圧症における遺伝学的素因の検討 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成9年度研究報告書 pp 140-145, 1998.

- 4) 岡田修、加藤邦彦、安田順一、他：急性肺血栓塞栓症の血栓残存に関して—最近例における肺動脈造影所見からの検討— Ther. Res. 17:1555-1558; 1996
- 5) Tanabe, N., Okada, O., Nakagawa, Y., et al.: The efficacy of pulmonary thromboendarterectomy on long-term gas exchange. Eur. Respir. J. 10: 2066-2072; 1997
- 6) Daily, P. O., Dembitzsky, W. P., Iversen, S., et al.: Current early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. Eur. J. Cardio-thorac. Surg. 4: 117-123; 1990
- 7) Mayer, E., Dahm, M., Hake, U., et al.: Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann. Thorac. Surg. 61: 1788-1792; 1996.
- 8) Hartz, R. S., Byrne, J. G., Levitsky, S., et al.: Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. Ann. Thorac. Surg. 62: 1255-1260; 1996.
- 9) Lupi, H. E., Sanchez, T. G., Horwitz, S., et al.: Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. Chest 67: 69-74; 1975
- 10) Okubo, S., Kunieda, T., Ando, M., et al.: Idiopathic isolated pulmonary arteritis with chronic cor pulmonale. Chest 94: 665-666; 1988
- 11) 内山隆司、獅子原孝輔、田辺信宏、他：抗ミエロペルオキシダーゼ抗体陽性を示した特発性肺動脈炎の一例—日胸痰会誌 33:569-575;1995
- 12) 沼野藤夫：高安肺動脈炎—国際比較—脈管学 37:757-763;1997
- 13) Kimura, A., Kitamura, H., Date, Y., et al.: Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. Int. J. Cardiol. 54 (suppl.): S61-S69; 1996.
- 14) Auger, W. R., Fedullo, P. F., Moser, K.M., et al.: Chronic major vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: Appearance at angiography. Radiology 182: 393-398; 1992
- 15) Dalen, J. E., Alpert, J. S.: Natural history of pulmonary embolism. Prog. Cardiovasc. Dis. 17: 259-269; 1975
- 16) 橋本修二、巽浩一郎、岡田修、他：呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数—日呼吸会誌 36:1006-1010; 1998
- 17) Kumasaka, N., Sakuma, M., and Sirato, K.: Incidence of pulmonary thromboembolism in Japan. Jpn. Circ. J. 63: 439-441; 1999.
- 18) 田辺信宏、岡田修、巽浩一郎、他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査わが国における慢性血栓塞栓性肺高血圧症の検討—厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書 pp.129-131, 1998.
- 19) Scarpati, E. M., Sadler, J. E.: Regulation of endothelial cell coagulant properties. Modulation of tissue factor, plasminogen activator inhibitors, and thrombomodulin by phorbol 12-myristate 13-acetate and tumor necrosis factor. J. Biol. Chem. 264: 20705-20713; 1989

# 原発性肺高血圧症に対する経口プロスタサイクリン誘導体の生存率改善効果に関する研究

永谷 憲歳<sup>1)</sup> 岡野 嘉明<sup>2)</sup> 国枝 武義<sup>3)</sup>

## はじめに

原発性肺高血圧症 (PPH) は、原因不明の肺高血圧から右心不全をきたし、多くは数年の経過で致命的となる疾患である<sup>1)</sup>。過去数十年の間に PPH の治療として各種血管拡張剤が検討されてきたが<sup>2-4)</sup>、これらの有効性は低く、最終的に心肺移植や肺移植を必要とした<sup>5-7)</sup>。近年、PPH に対する治療としてプロスタサイクリン (エボプロステノール) 持続静注療法が導入され<sup>8-11)</sup>、長期投与により肺血管抵抗の著明な改善が報告された<sup>12-15)</sup>。前向き無作為試験では、エボプロステノールの長期生存率改善効果が証明された<sup>16)</sup>。しかし、このプロスタサイクリン療法は持続静注用携帯ポンプが必要であり、経口剤に比して患者に不快を与え、また治療費が高価である。

ベラプロストナトリウム (BPS) は、我が国で新規開発されたプロスタサイクリン誘導体で、シクロペンタベンゾフラニル骨格により化学的に安定した構造を有する<sup>17)</sup>。エボプロステノールと比較して、BPS の活性はより持続的であるため、経口投与が可能となった<sup>18)</sup>。BPS はエボプロステノールと同程度の強力な血管拡張作用と血小板凝集阻害作用を有する<sup>19)</sup>。近年、岡野らは、BPS 長期投与により PPH 患者の肺血管抵抗が減少することを示した<sup>20)</sup>。今回の研究では、PPH 外来患者に対する BPS の生存率改善効果について検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

1981 年 6 月～1997 年 8 月にかけて、初回診断カテテル検査後に退院可能であった 58 例を対象とした。National Institutes of Health の PPH 診断基準に基づき、二次的原因では説明されない肺高血圧症を PPH と

定義した<sup>21)</sup>。1993 年 1 月～1997 年 8 月に診断した 24 例では BPS と通常療法を併用し、BPS 群とした。1992 年 12 月以前に診断された 34 例は、Ca拮抗剤、亜硝酸薬、ジギタリス、利尿剤による通常療法のみを用い、既存薬群とした。BPS 経口投与は 60  $\mu\text{g}/\text{day}$  より開始し、忍容可能な最高量まで 1～2 週間で 60  $\mu\text{g}/\text{day}$  ずつ増量し (範囲 = 60～180  $\mu\text{g}/\text{day}$ )、1 日量は 3～4 回で分投した。BPS 投与開始後 1 週間以内に、10 例 (42%) で副作用が発現したが、内訳は顔面潮紅 4 例、頭痛 2 例、顔面潮紅及び頭痛 2 例、関節痛 1 例、下痢及び悪心 1 例であった。BPS の副作用が発現した際には、BPS の投与量を減量するか、同一の 1 日量を分割して投与した。その結果、BPS 群の全例で少なくとも 60  $\mu\text{g}/\text{day}$  の投与が可能であった。抗凝固剤、ジギタリス、利尿剤などは担当医師判断により使用された。

### 2. 血行動態測定

全例に右心カテテル検査を施行し、肺動脈平均圧、右房圧、肺毛細管楔入圧を測定した。心拍出量は Fick 法により求めた<sup>22)</sup>。全肺血管抵抗は、肺動脈平均圧を心拍出量により除して算出した。さらに BPS 群の 15 人に対しては、平均追跡期間 53 日後に再び血行動態を測定し、BPS 投与による血行動態改善効果を検討した。

### 3. 予後解析

初回診断時から 1998 年 11 月 30 日または死亡時までの生存日数を算出した。エボプロステノール持続静注移行例や肺移植施行例、心肺死以外の死亡例については、その時点で解析を打ち切りとした。

### 4. 統計

数値は平均  $\pm$  SD により表示した。両群間の比較には Fisher exact test または unpaired t test を用いた。BPS の血行動態変化は、paired t test により解析した。BPS が独立した予後規定因子となりうるか否かを、多変量 Cox 比例ハザード回帰分析により検討した。BPS 投与の有無による生存曲線を Kaplan-Meier 法により作成し、log-rank test により比較した。p < 0.05 を有意とした。

1) 国立循環器病センター心臓内科

2) 京都大学附属病院臨床病態検査学

3) 慶應義塾大学伊勢慶應病院内科

## 結果

診断時の患者背景を Table 1 に示す。血行動態は、BPS 群と既存薬群との間に有意差は認められなかった。抗凝固剤、亜硝酸剤、利尿剤、在宅酸素療法の使用頻度においても両群間に有意差はなかったが、ジギタリスと Ca 拮抗剤の使用頻度は、BPS 群に比して既存薬群で高かった。

既存薬群では、平均追跡調査期間 44 ± 5.5 ヶ月間に

いて 34 例中 27 例が心肺関連で死亡し、1 例が交通事故死した。肺移植は 1 例で施行され、1 例はエボプロステノール持続静注へ移行した。一方、BPS 群では、30 ± 20 ヶ月間における心肺関連死は 24 例中 4 例のみで、エボプロステノール持続静注移行例は 4 例であった。BPS 長期投与により、平均肺動脈圧が 13 %、全肺血管抵抗が 25 %、それぞれ有意に減少した (Fig. 1)。心拍出量は 17 % 有意に増加した。NYHA 心機能分類では 16 例 (67 %) で

Table 1. Baseline Characteristics in Patients Treated With Conventional Therapy and Those With Beraprost Sodium

Variables	Conventional Group (n = 34)	BPS Group (n = 24)	p
Demographics			
Age, yr	33 ± 13	39 ± 18	NS
Sex, male/female	11/23	9/15	NS
NYHA functional class III, n	31	22	NS
IV, n	3	2	NS
Hemodynamics			
mean PAP, mmHg	57 ± 16	56 ± 15	NS
CO, liters/min	3.5 ± 1.6	3.6 ± 1.1	NS
TPR, Wood units	19 ± 8	17 ± 7	NS
RAP, mmHg	6 ± 4	7 ± 3	NS
PCWP, mmHg	7 ± 3	8 ± 3	NS
Medication use at discharge			
Anticoagulant agents, %	76	63	NS
Calcium antagonists, %	38	12	< 0.05
Nitrates, %	18	12	NS
Digitalis, %	70	25	< 0.01
Diuretics, %	70	58	NS
Home Oxygen therapy, %	59	58	NS

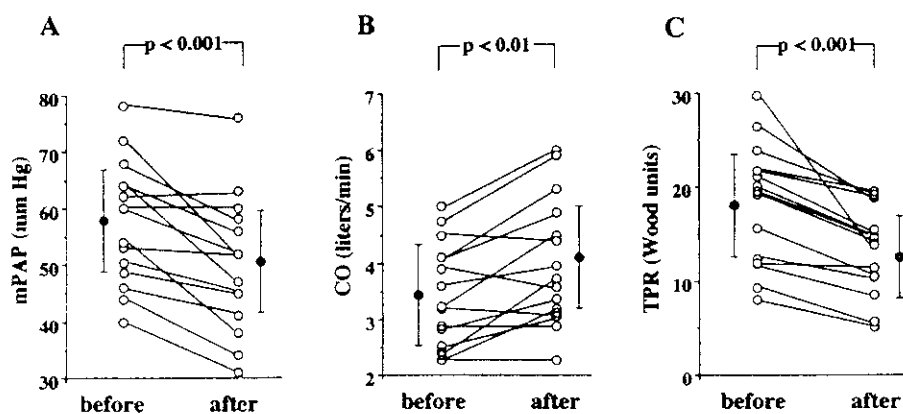


Fig. 1 Long-term effects of beraprost sodium on mean pulmonary arterial pressure (mPAP, A), cardiac output (CO, B), and total pulmonary resistance (TPR, C).

**Table 2.** Multivariate Analysis of Variables Associated With Mortality in Primary Plmonary Hypertension

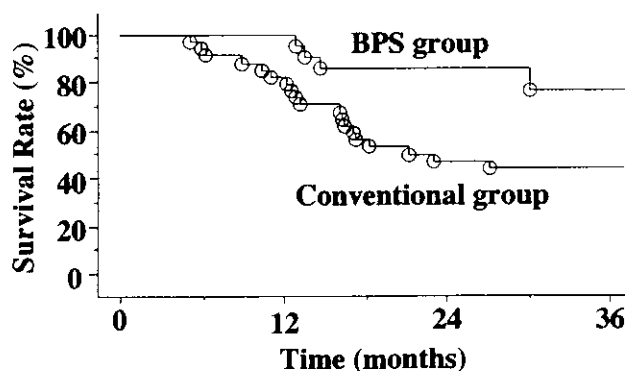
Variable	Risk Ratio Estimate	95 % CI	p
mean PAP	0.999	0.969 – 1.029	0.9325
CO	0.627	0.395 – 0.996	0.0481
RAP	0.907	0.800 – 1.029	0.1289
PaO <sub>2</sub>	0.998	0.964 – 1.033	0.9077
SvO <sub>2</sub>	0.967	0.902 – 1.037	0.3508
Absence of anticoagulation	1.202	0.465 – 3.101	0.7043
Absence of BPS therapy	4.649	1.487 – 14.534	0.0082

の改善が認められ、2例（8%）で悪化、6例（25%）が不変であった。PPHの予後との関連が報告されている平均肺動脈圧、心拍出量、右房圧、動脈血酸素分圧、混合静脈血酸素飽和度、抗凝固剤投与などのうち<sup>20-22)</sup>、BPS未投与と心拍出量減少のみが独立した予後規定因子であった（Table 2）。Kaplan-Meier生存曲線では、既存薬群に比してBPS群で生存率が有意に高値であった（log-rank test、 $p < 0.05$ 、Fig. 2）。1、2、3年生存率はBPS群でそれぞれ96%、86%、76%、既存薬群ではそれぞれ77%、47%、44%であった。

### 考案

PPH患者の平均余命は診断後2~3年であると報告されている<sup>23)</sup>。しかし、今回の研究では、BPS経口投与した外来患者を平均2.5年経過観察したところ80%の患者の生存が確認された。またBPS未投与と心拍出量減少が、独立した予後規定因子であった。Kaplan-Meier生存曲線では、既存薬群に比してBPS群の生存率が有意に高値であった。これらの結果から、BPS経口投与が既存薬投与に比してPPH患者の生命予後を改善させることが示された。

従来よりPPH患者に用いられる薬剤としては、抗凝固剤<sup>24)</sup>や経口血管拡張剤<sup>25)</sup>がある。Richらは、PPHの生存に対する抗凝固剤やCa拮抗剤の有効性を確認している<sup>26)</sup>。それにもかかわらず、最終的に肺移植を必要とする症例が多かった<sup>27-29)</sup>。近年、エボプロステノール（プロスタサイクリン）の持続静注により、従来薬剤に比してPPH患者の生存率が有意に改善されることが示され<sup>10) 22)</sup>、エボプロステノール静注療法はPPHの治療法として確立された感がある。しかし、エボプロステノールは速やかに代謝されるため、持続静注が必要であり、患者のQOLや費用効果といった側面が、未解決の重要な問題となっている。BPSの活性は比較的長時間持続するため、経口投与により吸収可能である<sup>16)</sup>。ヒトでは、BPS経口投与



**Fig. 2.** Kaplan-Meier survival curves showing that outpatients treated with beraprost sodium (BPS) have a significantly higher survival rate than those treated with conventional therapy (log-rank test,  $p < 0.001$ ).

により、一酸化窒素の有効例、無効例ともに肺高血圧が有意に軽減することが報告された<sup>23)</sup>。今回の研究では、BPS長期投与の血行動態改善効果はエボプロステノール静注に比して弱かったが<sup>10-12)</sup>、平均肺動脈圧と全肺血管抵抗を有意に減少させた。血管拡張作用とともに抗血小板作用が長期的有用性をもたらした可能性がある<sup>17)</sup>。ラットモノクロータリン誘発肺高血圧モデルに対してBPSを投与した研究では、肺高血圧の進展が抑制され、肺動脈中膜肥厚が抑制された<sup>24)</sup>。PPH患者に対してBPSを長期投与すると、血管再構築と血管増殖が抑制される可能性が推測される。BPS経口投与による生存率改善機序については、さらなる検討を要する。

今回の研究では、PPH患者の既知の予後規定因子と比較しても、BPS未投与は、独立して予後と相関した。さらに、Kaplan-Meier生存曲線で、1、2、3年生存率はBPS群でそれぞれ96%、86%、76%、既存薬群ではそれぞれ77%、47%、44%であった。今回の対象は、初回診断

用カテーテル検査後に退院可能であったPPH外来患者であり、より重症度の高いPPH患者は除外したが、比較的重症度の低いPPH患者の生存に対してBPS経口投与は有用であると思われる。侵襲的手法の潜在的危険性と高額な医療費を考慮すると、経口投与により有効なBPSは、比較的軽症のPPH患者では静注療法を考慮する前に試みる価値のある治療法と思われる。

本研究の限界として以下のことが考えられる。非代償性右心不全を合併したため血管拡張剤が使用不可能で入院中に死亡した患者は、今回の研究対象からは除外した。このため、より重症度の高いPPHに対するBPS経口投与の有効性については不明である。本研究は後向き研究であり、患者登録時期と追跡期間がBPS群と既存薬群との間で異なっている。しかしながら登録時の血行動態は、両群間に有意差を認めなかった。今後、前向きの多施設無作為試験を計画すべきであろう。BPS群の4例と既存薬群の1例はエボプロステノール持続静注へ移行し、現在なお生存している。仮に、これら5例が死亡していたとしても、今回の研究結果が異なるものとはならなかったと思われる。エボプロステノール静注とBPS経口投与の適応を決定するには、さらなる検討が必要である。

## 結論

今回の研究は、後向き研究ではあるが、BPS経口投与はPPH外来患者の生命予後を改善させることが示された。

## 参考文献

- 1) Rich S., Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension : a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987, 107 : 216-223.
- 2) Rubin LJ, Peter RH. Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1980, 302 : 69-73.
- 3) Rubin LJ, Nicod P, Hillis LD, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with nifedipine. A hemodynamic and scintigraphic evaluation. *Ann Intern Med* 1983, 99 : 433-438.
- 4) Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension : evidence of long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression in right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987, 76 : 135-141.
- 5) Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, et al. The

- acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the National Institutes of Health Registry on primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140 : 1623-1630.
- 6) Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992, 327 : 76-81.
- 7) Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation : successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982, 306 : 557-564.
- 8) Glanville AR, Burke CM, Theodore J, et al. Primary pulmonary hypertension : length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest* 1987, 91 : 675-681.
- 9) Pasque MK, Trulock EP, Kaiser LD, et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension : three month hemodynamic follow-up. *Circulation* 1991, 84 : 2275-2279.
- 10) Higenbottam TW, Wheeldon D, Wells FC, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984, i : 1046-1047.
- 11) Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol) : results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990, 112 : 485-491.
- 12) McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998, 338 : 273-277.
- 13) Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, et al. Primary pulmonary hypertension : improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30 : 343-349.
- 14) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous

- epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996, 334 : 296-301.
- 15) Sim AK, McCraw AP, Cleland ME, et al. Effects of a stable prostacyclin analogue on platelet function and experimentally-induced thrombosis in the microcirculation. *Arzneimittel-Forsch* 1985, 35 : 1816-1818.
  - 16) Yuge T, Hamasaki T, Hase T, et al. Pharmacokinetics and biotransformation of beraprost sodium 2 : absorption, distribution and excretion after single administration of beraprost sodium in rat. *Xenobio Metabol and Dispos* 1989, 4 : 101-116.
  - 17) Murata T, Murai T, Kanai T, et al. General pharmacology of beraprost sodium, second communication : effects on the autonomic, cardiovascular and gastrointestinal systems, and other effects. *Arzneimittel-Forsch* 1989, 39 : 867-876.
  - 18) Okano Y., Yoshioka T, Shimouchi A, et al. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1997, 349 : 1365.
  - 19) Selzer A., Sudrann RB. Reliability of the determination of cardiac output in man by means of the Fick principle. *Circ Res* 1958 ; 6 : 485-490.
  - 20) Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension : validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994, 89 : 1733-1744.
  - 21) Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension : natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984, 70 : 580-587.
  - 22) D' Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension : results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991, 115 : 343-349.
  - 23) Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994, 121 : 409-415.
  - 24) Yuki H, Sato S, Arisaka Y, et al. Orally administered beraprost sodium inhibits pulmonary hypertension induced by monocrotaline in rats. *Tohoku J Exp Med* 1994, 173 : 371-375.
  - 25) Ichida F, Uese K, Tsubata S, et al. Additive effect of beraprost on pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1997, 80 : 662-664.

# 原発性肺高血圧症 (PPH) の小児例における PGL<sub>2</sub> 持続静注療法の現状

中山 智孝 佐地 勉

## はじめに

わが国において正式な認可が待たれていた静注用 PGL<sub>2</sub> (Flolan) が 1999 年 4 月ついに承認された。欧米では重症 PPH 患者に対する PGL<sub>2</sub> 持続静注療法は肺移植に匹敵する優れた治療法とされすでに確立された感がある<sup>1)</sup>。わが国ではこれまで限られた施設で一部の重症患者に対してのみ施行されてきたが<sup>2)</sup>、今後は多数の施設で PGL<sub>2</sub> 持続静注療法が開始され予後の改善が期待できる。しかしながら PGL<sub>2</sub> 持続静注療法の適応や投与方法などについては欧米でもいまだ明確な基準はなく、また疾病に対する受け止め方 (国民性の違い)、国内における移植治療の現状、保険制度等いずれも欧米とは異なっており、さらに成人例と小児例での相違も考慮に入れたわが国における PGL<sub>2</sub> 持続静注療法のガイドラインを作成する必要があると思われる。本研究の目的は PPH の小児例における PGL<sub>2</sub> 持続静注療法の現状を把握することである。

## 対象と方法

1999 年 7 月末の時点で PGL<sub>2</sub> 持続静注療法を施行された小児 PPH 患者 18 名 (うち 9 名は承認前に開始) を対象とした。症例登録カードの内容をもとに開始時の患者背景や血行動態を調べた。またその後の使用状況や転帰について不明な点は改めて直接主治医へ問い合わせた。

## 結果

患者背景を表 1 に示す。年齢は 5~18 歳 (中央値 12 歳)、男 7、女 11。開始時の NYHA 心機能分類は III : 7 名、IV : 11 名。発症から PGL<sub>2</sub> 開始までの期間は平均 31 ヶ月、診断確定から PGL<sub>2</sub> 開始までの期間は平均 23 ヶ月、PGL<sub>2</sub> 開始後の平均観察期間は 12 ヶ月である。開始時心カテ (急性負荷試験) を施行できた 7 名の平均肺動脈圧、心係数、

総肺血管抵抗はそれぞれ 83mmHg、2.11 l/min/m<sup>2</sup>、39 U・m<sup>2</sup> であった。PGL<sub>2</sub> 急性効果として心係数および総肺血管抵抗が 30% 以上改善した例を反応群と定義したところ反応群は 7 名中 5 名であった。全例で心係数は増加したが肺動脈圧は不変であった。一方体血圧は不変ないし低下し全体では有意に低下した (図 1)。PGL<sub>2</sub> 持続静注療法開始後の NYHA 分類の変化を図 2 に示す。開始後早期に 4 名 (いずれも NYHA IV) が死亡した。うち 1 名は発症後わずか 3 ヶ月で急速に心不全が進行し PGL<sub>2</sub> が全く不応であった。PGL<sub>2</sub> 開始後は漸増投与を継続し 3 ヶ月以上経過した 14 名中 13 名 (1 名が 2 年後に心不全死した) が生存している。ほとんどの症例では NYHA IV が III へ、III が II へ全体では平均 3.6 から 2.5 へ改善した。1 年を経過した時点 (n = 7) の NYHA は I : 2 名、II : 2 名、III : 2 名、IV : 1 名であった。NYHA I~II へ改善した症例は全例、総肺血管抵抗が 30 U・m<sup>2</sup> 以下となりさらに酸素吸入に対して良好に反応を示した (図 3)。現在 10 名で在宅ポンプ治療が実施されている。2 年以上経過した 2 名で留置した

表 1 患者背景

Patients Profile	
Age (y/o)	5~8 (median 12)
Female/Male	11/7
Functional, NYHA	3.6 ± 0.5 ; III (7), IV (11)
Duration (months) :	
Symptom~cont.IV PGL <sub>2</sub>	31 ± 26
Dx~cont.IV PGL <sub>2</sub>	23 ± 28
I/U after PGL <sub>2</sub>	12 ± 12 (1~45)
PAm (mmHg)	83 ± 9
Cl (l/min/m <sup>2</sup> )	2.1 ± 0.4
TPR (U・m <sup>2</sup> )	39 ± 7
supportive therapy (n)	
HOT	16 Ca <sup>2+</sup> antagonist 8
Beraprost	15 Diuretics 15
Anticoagulants	14

東邦大学第一小児科



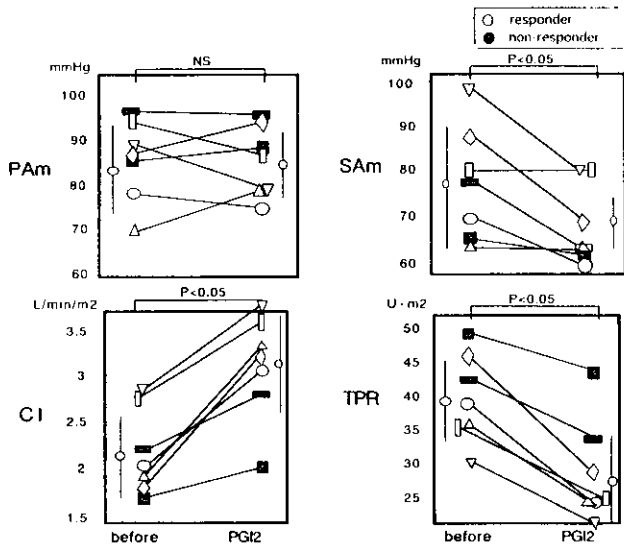


図1 PGI<sub>2</sub>急性負荷試験 (n = 7) のまとめ  
 PAm: 肺動脈平均圧、SAm: 体動脈平均圧、  
 CI: 心係数、TPR: 総肺血管抵抗

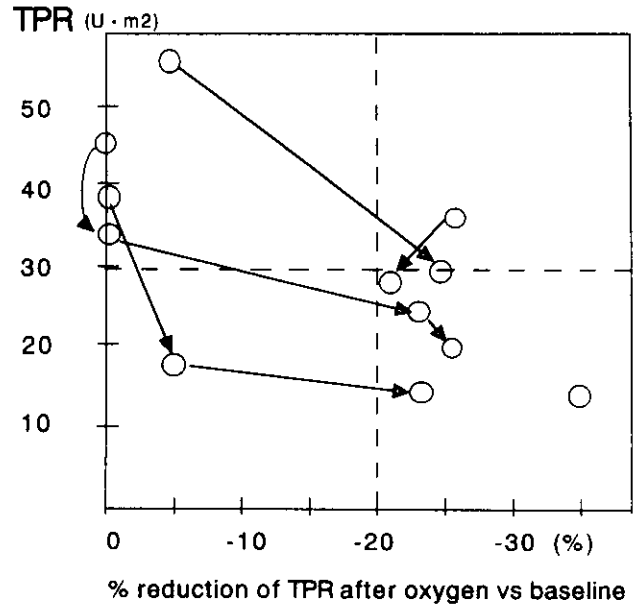


図3 総肺血管抵抗と純酸素吸入負荷に対する反応性の関係  
 TPR: 総肺血管抵抗  
 図中の矢印は同一症例のPGI<sub>2</sub>持続静注療法開始後の変化を示す。

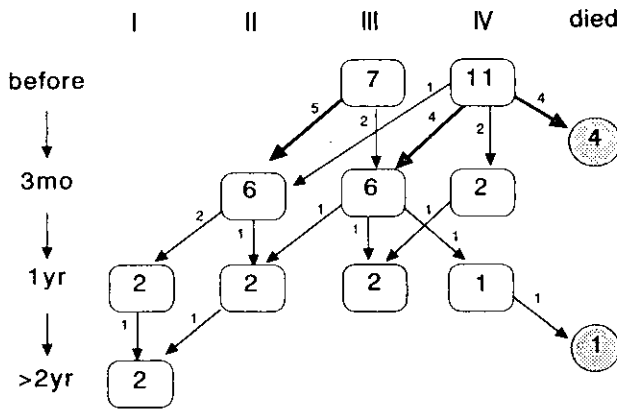


図2 PGI<sub>2</sub>持続静注療法開始後のNYHA心機能分類の変化  
 括弧内の数字は症例数を示す。

表2 PGI<sub>2</sub>持続静注療法開始後1年の中期成績 (n = 4)

	before	1 year after (29 ± 4ng/kg/min)
PAM (mmHg)	83 ± 9	64 ± 16
SAM (mmHg)	78 ± 13	69 ± 7
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2.2 ± 0.4	2.6 ± 0.6
TPR (U·m <sup>2</sup> )	39 ± 6	27 ± 14
ANP (pg/ml)	351 ± 233	283 ± 430
BNP (pg/ml)	694 ± 484	262 ± 421
ET-1 (pg/ml)	2.85 ± 1.19	2.77 ± 0.06
6MWD (m)	175 ± 163	358 ± 139

中心静脈カテーテル感染のため入れ替えを必要としたほかは重篤な合併症は認められていない。1年以上経過した4例の中期成績を表2に示す。PGI<sub>2</sub>の投与量は定期的に増量を重ね1年の時点で平均29ng/kg/分であった。心カテ時の肺循環諸量はじめ血管作動性物質、運動耐容量いずれも改善傾向を示した。

### 考案・結論

今回調査したPGI<sub>2</sub>持続静注療法を施行した18名は従来からの内科的治療を十分行ってきたにもかかわらず約

2年を経過して高度な心不全に陥った症例が多く、安全性を重視して開始時の心カテ(急性負荷試験)は7名のみで実施されていた。NYHA IIIの症例が中心で偏りがあるが、急性効果は心係数の増加が主体で肺動脈圧は不変で逆に体血圧が低下(1例は急激に体血圧が低下しドブタミンを緊急で開始となった)した。急性負荷試験を行う上で注意すべき点と考えられる。欧米で指摘されているようにPGI<sub>2</sub>に対する急性効果はその後の転帰に必ずしも相関が認められなかった<sup>2)</sup>。今回の症例はFlolan認可前に緊急避難的に使用した重症例や認可された時にはすでに末期

的で重篤な症例が含まれているため開始後早期に死亡した症例があった。それらを除くと全例3ヶ月以上PGI<sub>2</sub>持続静注を継続した時点で臨床症状の改善を認めた。また現在生存している13名中10名は在宅ポンプ治療へ移行しており外出・外泊、退院、通学が可能となった。携帯型ポンプを用いた在宅PGI<sub>2</sub>持続静注療法は患者のQOL向上に大きく寄与していると思われる。PGI<sub>2</sub>開始前は肺血管抵抗が高く酸素吸入に対する反応性が欠如していた重症例でも3ヶ月以降は総肺血管抵抗が30U・m<sup>2</sup>以下に低下し酸素吸入に対する反応性も改善した例が多く認められた。PGI<sub>2</sub>の長期投与が肺血管病変に対するリモデリングの抑制が関与している可能性が示唆された。今回の症例の中にはPGI<sub>2</sub>持続静注療法から離脱できた症例はないが、今後は導入時期や肺血管病変の程度との兼ね合いで検討してもよいと思われる。しかし現時点では3ヶ月以上長期にわたって投与すべきと考えられ、投与経路として中心静脈カテーテルの留置が必須でありその合併症には十分注意する必要がある。今後在宅ポンプ治療を普及していくには念密な患者教育や緊急医療体制の整備が重要であると思われる。今回調査したNYHA III以上の重症例に対して施行したPGI<sub>2</sub>持続静注療法は慎重に開始すれば一部の不応例を除き中期成績は概ね良好と思われる。今後症例数を蓄積しPGI<sub>2</sub>持続静注療法の導入時期、投与方法、評価方法等の検討ならびに早期に在宅ポンプ治療の整備が実現することが望まれる。

## 参考文献

- 1) Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Pediatric Clinics of North America* 1999; 46: 331-345
- 2) Barst RJ, Maistlin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-1208
- 3) Conte J, Gaine SP, Orens JB, et al. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 679-685
- 4) Robbins IM, Christman BW, Newman JH, et al. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 1269-1275
- 5) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301
- 6) 中野智孝、佐地勉、金原博子ほか：小児原発性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注療法の中期成績。日本小児科学会雑誌 1999; 103: 709-71

# 成人例の高度肺高血圧症に対するプロスタサイクリン 持続静注法の有用性

中西 宣文 京谷 晋吾

## はじめに

原発性肺高血圧症（PPH）は極めて予後不良の疾患とされ、その臨床像の概略は1981年に開始された米国NIHによるPPHのRegistryの解析結果、高度の肺高血圧と右心不全による労作時呼吸困難、全身倦怠感、失神発作などを主徴とし、特に妊娠可能年齢の女性に好発する（年齢  $36 \pm 15$  歳、男女比1:1.7、30歳台では1:2.4）ことが知られてきた。また本症の発生頻度は1~2人/100万人と稀であり、確定診断後の平均生存期間は2.8年、5年生存率は34%とされている<sup>1)</sup>。従来本症に対しては有効な内科的治療法は存在しなかったが、1994年 Barstら<sup>2)</sup>のPPHに対する長期プロスタサイクリン持続静注法の有効性を示した報告が契機となり、1995年米国食品医薬品局は本剤をPPHに対する初めての治療薬として承認した。その後欧米では次々にPPHや他の肺血管性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注法の有用性に関する報告がなされ、この分野で目覚ましい治療法の発展が認められている<sup>3,4)</sup>。一方、本剤は我が国では1998年にPPHに対する治療薬として保険適応となり臨床応用が開始されたが、その使用経験についてまとまった報告は未だなされていない。そこで今回我々はPPHを主とする高度の肺血管原性肺高血圧症に対する自験プロスタサイクリン持続静注法の成績を報告する。

## 対象と方法

**対象：**対象は本院においてプロスタサイクリン持続静注法を導入することが可能であった肺血管原性肺高血圧症20例（男性：女性 = 6：14、平均年齢 33歳 ± 11歳）とした。対象例の原疾患は、PPH：15例、膠原病性肺高血圧症：4例、先天性心疾患（VSD）合併肺高血圧症-根治術後：1例であった。またプロスタサイクリン治療開始前の肺血行動態は、肺動脈平均圧：63.1 ± 11.6 mmHg、

心拍出量：2.6 ± 0.6 L/min、全肺血管抵抗：25.8 ± 7.6 HRUであった。

**方法：**原疾患の確定診断と肺血行動態の評価を行った後、プロスタサイクリン持続静注法についての十分なインフォームドコンセントを行い、同意が得られた症例について本治療を開始した。プロスタサイクリン導入手順は、原則として本剤治験時の導入手順に則って行ったが<sup>5)</sup>、重症例に関しては初期用量設定は行わず、0.5 ng/kg/min程度の極く低濃度から投与を開始し、必要に応じてドブタミンを併用した。初期維持量は6-8 ng/kg/minとし、約一ヶ月の期間をかけて副作用や運動耐容能を参考にしつつ増量した。日常身の回りのことが自分で行えるまでに病状が回復した場合には、長期留置用中心静脈カテーテルであるHickmanカテーテルとデルテック社製CADD-1ポンプを組み合わせた在宅治療システムを導入し、薬剤の性質と取り扱いに関して十分な教育と練習を行った後、在宅治療へと移行した。また一部の症例については、臨床経過・諸検査指標と患者の希望等を考慮し、プロスタサイクリンの減量離脱を試みた。経過中、原則として治療開始前及び3~6ヶ月後と、以後は必要に応じて臨床経過、右心カテーテル法による観血的な肺血行動態諸量（肺動脈圧、心拍出量、肺血管抵抗）、運動耐容能（6分間歩行）、動脈血ガス分析、血管作動性物質（ANP、BNP）について検討を行った。

## 結果

1) 対象例20例の経過は、現時点では13例が在宅プロスタサイクリン持続静注治療に移行し、4例が1~2ヶ月の持続投与後に病状の改善を得て離脱可能となった。1例は転院後死亡され、残る2例は現在もドブタミン持続点滴を併用しつつ本院に入院継続中である。入院継続例については、高度の右心不全に対し種々の条件でプロスタサイクリンとドブタミンの用量設定を行ったがドブタミンを中止することが困難で、肺移植適応例と考えられた（内1例については肺移植適応患者の

国立循環器病センター内科心臓血管部門（肺循環）

登録を終了している)。死亡された1例はプロスタサイクリン導入初期例で、投与量の設定に検討の余地があった症例と考えられた(図1)。

- 2) プロスタサイクリン開始後の平均投与継続期間は $12.4 \pm 9.5$ ヶ月で、最終投与量は $16.5 \pm 11.3$  ng/kg/minであった。
- 3) 長期観察が可能であった例では、プロスタサイクリンにより肺動脈平均圧は $63.1 \pm 11.6$  mmHgから $54.6 \pm 12.3$  mmHgへ平均13.3%減少、心拍出量は $2.6 \pm 0.6$  l/minから $3.5 \pm 1.0$  l/minへ平均38.7%増加、肺血管抵抗は $25.8 \pm 7.6$  HRUから $17.1 \pm 6.5$  HRUへ平均28.5%減少し、肺血行動態諸量の改善が得られた。(図2)

4) 運動耐容性は6分間歩行距離が治療開始前の平均 $290 \pm 126$  mから $425 \pm 125$  mへ増加し、自覚症状の著明な改善も得られた。(図3)

5) 肺高血圧は残存するが心負荷の程度を反映するとされるANPは $145 \pm 82$  pg/mlから $75 \pm 54$  pg/mlへ、BNPは $473 \pm 258$  pg/mlから $135 \pm 144$  pg/mlへと著明に減少し、一部では値が正常化する症例も存在し、心負荷が軽減していることが示唆された。(図4)

6) 動脈血ガス分析値では、 $\text{PaCO}_2$ は $31.8 \pm 3.6$  Torrから $35.9 \pm 3.9$  Torrへ増加傾向を示し、 $\text{A-aDO}_2$ は $41.8 \pm 13.3$  Torrから $35.3 \pm 11.8$  Torrへ減少したが、 $\text{PaO}_2$ は投与前 $68.4 \pm 11.6$  Torrが投与中は $69.8 \pm 10.9$  Torrで著明な改善は得られなかった。(図5)

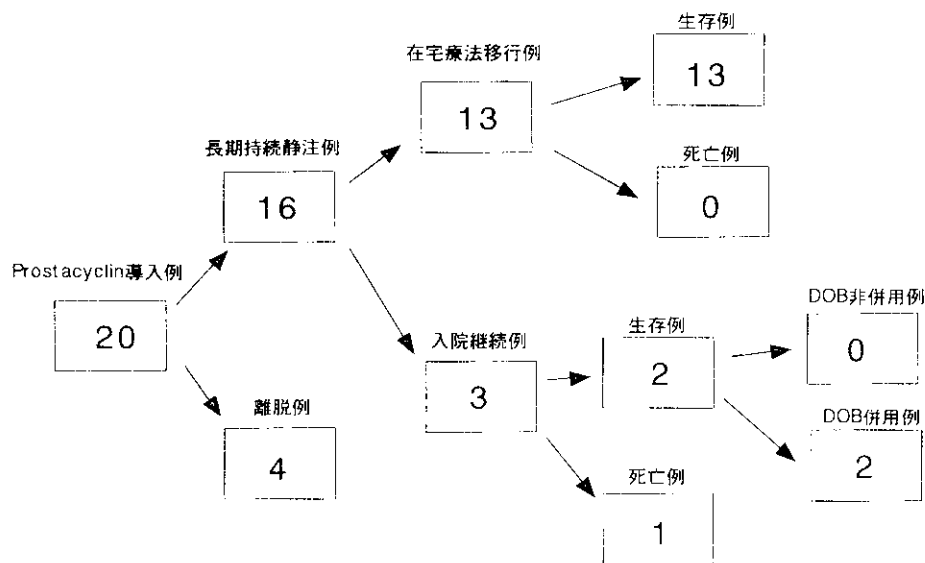


図1

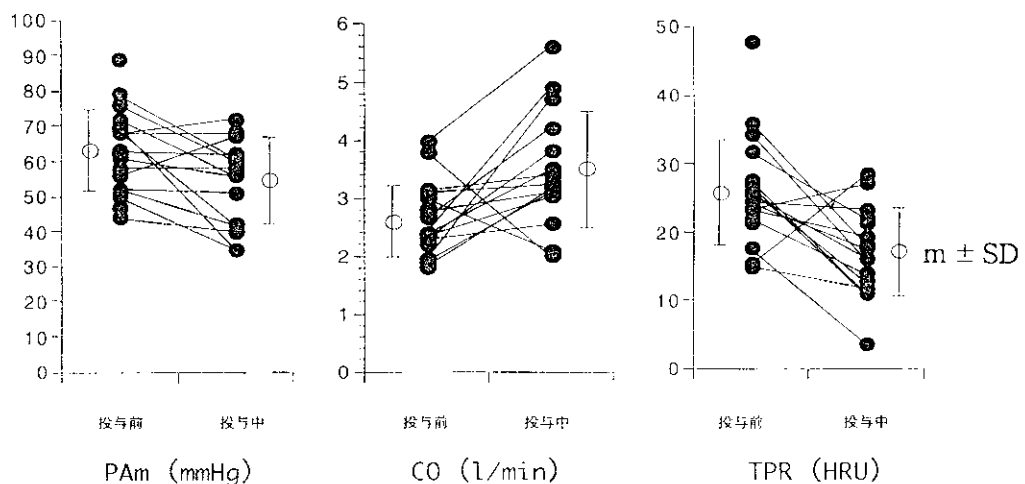


図2