

図3

考察・結論

プロスタサイクリン持続静注法は欧米では既にPPHに対する内科的治療法として確立し、さらに他の疾患に起因する肺血管原性肺高血圧症に対しても広く臨床応用の試みが始まっている。一方本邦では未だプロスタサイクリン持続静注法の薬効評価は不十分であり、また適応症例や用量の決定法も定まってはいない。

今回我々の検討では、長期の経過観察中に死亡例が1例のみである事は特筆すべきことであり、本疾患は予後が極めて不良である事を考慮するとプロスタサイクリン持続静注法は対象例の予後を改善している可能性が強く示唆された。また比較的少量のプロスタサイクリン使用量にも関わらず従来の報告に準じる肺血行動態の改善が得られたことも注目された<sup>2</sup>。さらにANP、BNPから見た心負荷の程度や運動耐容能も著明に改善し、自覚症状は

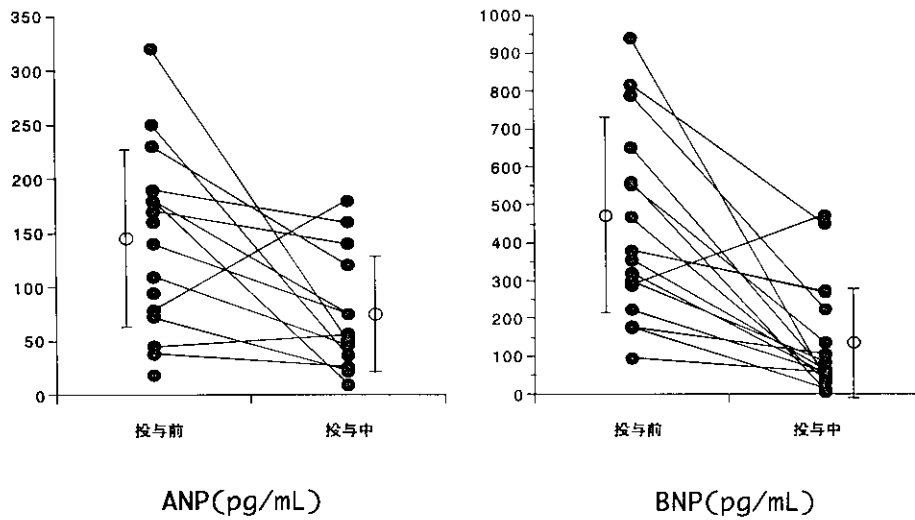


図4

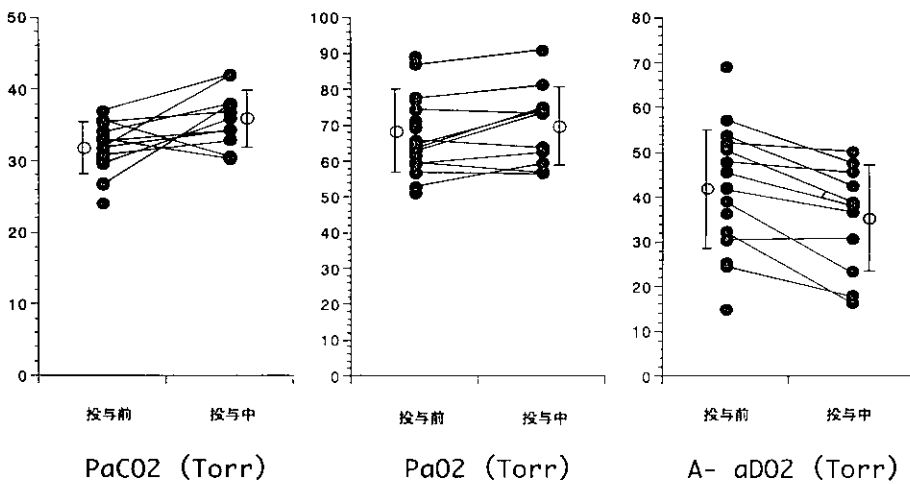


図5

好転したが、肺ガス交換能には大きな変化は認められないことが示された。また欧米ではプロスタサイクリン持続静注法は一旦治療が開始されると通常離脱は困難と想定されているが、今回の検討により症例によっては病状の改善が得られ離脱可能な場合が存在することも明らかにされた。今後はさらに多数の症例で詳細な適応例決定の方法と至適投与法に加え、治療に伴う有害事象の有無を検討し、本治療の長所・短所を明らかにすることが必要と考えられた。

## 参考文献

- 1) Rich, S. et al: Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of Internal Medicine*. 1987; 107: 216-223.
- 2) 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
- 3) McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al: Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-277.
- 4) McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al: Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 740-743.
- 5) 国枝武義、河合忠一、白土邦男、他：原発性肺高血圧症に対するエボプロステノールナトリウムの臨床評価 *臨床医薬* 1998; 14: 1091-1119

# 膠原病合併PHの治療に関する研究

鳥飼 勝隆<sup>1)</sup> 見山 仁美<sup>1)</sup> 水谷 昭衛<sup>1)</sup> 片山 雅夫<sup>1)</sup>  
深谷 修作<sup>1)</sup> 大島 久二<sup>1)</sup> 吉田俊 治<sup>1)</sup> 高橋 久英<sup>2)</sup>  
笠原 正男<sup>3)</sup>

## はじめに

混合性結合組織病、強皮症、全身性エリテマトーデスなどの膠原病に肺高血圧症（CTD-PH）がしばしば合併する<sup>1)</sup>。膠原病の他の病態の治療法はかなり進歩したが、CTD-PHは依然として難治性である。これが合併すると生命予後は極めて不良となる<sup>2)</sup>。そのため、CTD-PHの治療法の改善は膠原病の診療にあたって極めて重要な課題である。

CTD-PHの治療法（表1）として、原発性PH（PPH）などと共通して、血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬、プロスタグランジン薬やNO、強心薬や利尿薬、それに基礎療法として酸素吸入や安静が挙げられる。それに加えて、CTD-PHでは副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）や免疫抑制薬などの免疫療法が試みられた症例があり、一部にその有用性が報告<sup>3)</sup>されている。

そこで、当教室ではCTD-PHの治療法におけるステロイドや免疫抑制薬などの免疫療法の有用性を明らかにする目的で、臨床的および実験的な立場から検討をすすめている。

表1：膠原病合併肺高血圧症（PH）の治療法

- 1) 免疫療法  
ステロイド薬（パルス療法も含む）  
免疫抑制薬（ステロイド薬に併用）  
（AZT, CPM, CPMパルス療法など）
- 2) 抗凝固薬、抗血小板薬
- 3) Ca拮抗薬
- 4) プロスタグランジン薬（PGE1, PGI2）、NO吸入
- 5) 強心、利尿薬
- 6) 酸素療法、安静など
- 7) 外科的治療？

1) 藤田保健衛生大学医学部感染症リウマチ内科  
2) 同衛生学部、実験動物学教室  
3) 同医学部、病理学

## 対象と方法

### I] 臨床的検討

1) 当教室におけるCTD-PH症例、9例についてステロイド投与の有効性を、経時的なドプラー心エコーの測定などによって評価した。

2) 本邦ならびに海外で報告されたCTD-PHに対する免疫療法施行例を集計し、その有効率を検討した。本邦報告例は、医学中央雑誌の1993年～1999年9月までに収載された論文および学会報告を集計した。また、海外報告例では、MedLineに収載された報告を集計した。これらの臨床的な資料よりCTD-PHに対する免疫療法の有用性について検討した。

### II] 実験的検討

1) 実験的には、モノクロタリン誘発PHラット<sup>5)</sup>にステロイドをヒトのステロイド・パルス療法に準じて大量投与し、そのPHに対する有効性を検討した。ラットはWister系ラット、10週令の雄。モノクロタリンを60mg/体重kgを皮下注で投与しPHを発症させた。治療群では、モノクロタリン投与後、ヒトのステロイドパルス療法に準じて、メチルプレドニゾン30mg/体重kgの週3日間連続腹腔内投与を5週施行した（図1）。対照群は、

- Wister系ラット（♂、10週令）
- MCT 60mg/kgラット、皮下注
- メチルプレドニゾン（mPSL）  
30mg/kgラット、腹腔内、週3回

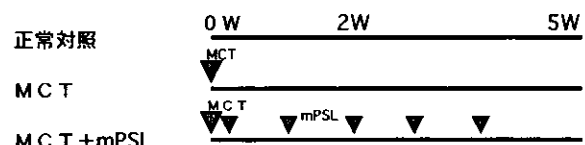


図1：モノクロタリン（MCT）惹起PHにおけるステロイド薬投与の検討

メチルプレドニゾロンの代わりに生食水を腹腔内投与した非治療群と、モノクローリン非投与の正常群である。それぞれの群より、モノクローリン投与後2週、および5週に屠殺し、右心室重量比（右心室重量/心中隔+左心室重量）を測定してPHの症度を表した。

同ラットの肺をホルマリン固定し、HE染色、エラスチカ・ファンギーソン染色をし、筋性肺動脈（径50～100 $\mu$ ）について、Nicon社のLuzexFS画像処理解析装置をもちいて、中膜領域のしめる面積を血管全断面積で除した値で血管中膜の肥厚の程度を表した。

2) さらに、*in vitro*で、膠原病患者のCTD-PHの発症機序と免疫療法の効果のみた。そのために、ヒト肺動脈内皮（PAEC）および同平滑筋由来培養細胞（PASMC）を37℃24時間0.1% FCS加DMEMで培養した。それに患者末梢血単核球培養上清を添加し、24時間後の培養細胞の増殖能、およびエンドセリン-1産生をそれぞれBrdU法、およびELISAで測定した。さらに、増殖能におけるサイトカインなどの因子の関与を検討するために、各種の抗サイトカイン中和抗体（抗IL-1抗体、抗IL-2抗体、抗IL-6抗体、抗TNF $\alpha$ 抗体）を加え、増殖能への影響のみた。

また、ステロイドのPAECの増殖能やエンドセリン-1産生に対する抑制効果のみた。0.1% FCS添加DMEMで37℃24時間培養したPAECにVEGF（vascular endothelial growth factor）2ng/mlと1 $\mu$ Mのデキサメタゾンを追加して培養を続けた。24時間後の細胞増殖能および培養上清中のエンドセリン-1をBrdU法およびELISAで測定した。

## 結果

### I] 臨床的検討

1) 当教室でのCTD-PHに対する免疫療法の効果

CTD-PHの9例に対して、プレドニゾロンを投与して、ドブラー心エコーで平均肺動脈圧の推移を経時的に測定した（図2）。その結果、30mg/日以上プレドニゾロン

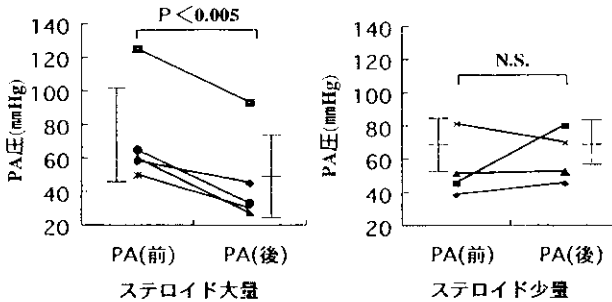


図2：原発性PH様におけるステロイド治療前後の推定肺動脈圧（心エコー）の推移。大量と少量投与の比較

を投与した5症例（パルス療法をも含む）では、平均肺動脈圧の減少傾向がみられ、平均肺動脈圧がプレドニゾロン投与後20%以上減少した。一方、30mg/日未満のプレドニゾロン投与の4症例では、平均肺動脈圧の減少は前者に比し顕著ではなかった。平均肺動脈圧の評価はドブラー心エコーでの測定で、右心カテーテルによるものではない。また、これら症例はプロスタグランジン薬などの血管拡張薬や抗凝固薬をも併用した症例である。従って、ステロイド有効性の確定的な評価は困難である。しかし、血管拡張薬などとの併用により比較的多量のプレドニゾロン投与は肺高血圧症の改善に寄与する可能性が示唆された。

### 2) CTD-PHに対する免疫療法の既報告例の文献的検討

まず、本邦では、1993年～1999年9月の期間中に医学中央雑誌に収載された報告を個々に検討した（表2）。PHに関する報告は1541件に昇った。その中でCTD-PHに関する報告は110件であった。この中、解析可能なCTD-PH症例は59例であった。

表2：既報告例（本邦）よりみた免疫療法の有用性（1993～1999、医学中央雑誌収載）

● PH関連報告書：	1154例
● 膠原病合併PHの報告数：	110例
検討可能症例数：	59例
● ステロイド（パルス療法を含む）	
有効例	32例
有効の可能性あり例	9例
無効例	11例
● 免疫抑制薬（AZT, CPM, CPMパルス）	
有効例	6例
有効の可能性あり例	1例
無効例	2例

ステロイド（パルス療法をも含む）投与例をみると、報告者が有用であった（一過性の改善例をも含む）と判定した症例は32例、PHが改善した時期にステロイドが他のPH治療薬と併用されておりステロイドの効果も加わった可能性があった症例は9例、また、ステロイドが無効と判定された症例は11例であった。

また、免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロホスファミドおよびそのパルス療法）について解析してみると、有効例6例、有効の可能性があった症例は1例、無効例は2例であった。一方、海外の文献<sup>10)</sup>をみると、CTD-PHに対してステロイドや免疫抑制薬が有効と判定された症例、および無効と判定された症例が混在していた。

## II] 実験的検討

1) モノクロータリン誘発PHラットにおけるステロイドの有用性の検討

Wister系ラット(10週令、雄、体重300g)を3群(それぞれ5匹)に分け、第1群は無処置の正常対照群、第2群はモノクロータリンを投与して、その翌日より毎週3日連続でメチルプレドニゾロン30mg/kg体重を腹腔内に投与して5週間観察した治療群。第3群では、モノクロータリン投与後、メチルプレドニゾロン投与の代わりに生食水を第2群と同様に腹腔内に投与した無治療群。これらラットを2、5週後にそれぞれ2、3匹屠殺して、右心室重量比を測定した。その結果、5週後ではメチルプレドニゾロン治療群(36.7±13.6%)では非治療群(41.0±9.1%)に比し右心室重量比が少なく、肺高血圧の症度が軽い傾向がみられた。しかし、少数例のため有意差はえられなかった(図3)。

これらのラットの肺の組織学的変化をも検討した。モノクロータリン投与のみの無治療群では、2週後の筋性肺動

脈(50~100μm径)の中膜面積/血管全断面積比をみると大きく(0.65±0.10)、中膜が肥厚していた。一方、メチルプレドニゾロン治療群(0.57±0.04)では中膜肥厚の減少傾向がみられた。また、動脈周囲の滲出と考えられる領域も、治療群では非治療群に比し少ない傾向であった。肺動脈内皮や浸潤マクロファージにおける各種サイトカインの発現についても検討中である。

2) 肺血管由来培養細胞の増殖能やエンドセリン-1産生に対するCTD-PH患者リンパ球培養上清およびステロイドの影響

CTD-PH患者リンパ球培養上清を、培養PAEC、PASMCに添加して、その増殖能に対する影響をみた。その結果、CTD-PHリンパ球培養上清は、PHの合併していないCTD、あるいは健常者のリンパ球培養上清に比し、PAEC、PASMCの増殖能を促進することが明らかとなった(図4)。

このCTD-PHリンパ球培養上清のPAEC、PASMCの増殖能の促進にIL-1βなどのサイトカインの関与を検討した。そのためにIL-1β、IL-2、IL-6、TNFαに対する中和抗体を添加した。その結果、抗IL-1β血清を添加した場合には、CTD-PHリンパ球培養上清によるPAEC、PASMCの増殖能の亢進が抑制される傾向がみられた(図5)。しかし、他のサイトカインに対する抗血清にはその抑制傾向はみられなかった。従って、CTD-PHリンパ球培養上清のPAECやPASMCの増殖能促進の過程にIL-1βの関与が示唆された。

VEGF添加して培養したPAECの増殖能およびエンドセリン-1産生能に対してデキサメサゾン添加の影響をみた。その結果は、少数例のpreliminaryな成績ではあるが、デキサメサゾンの増殖能およびエンドセリン-1産生の抑制作用がうかがわれた(図6)。

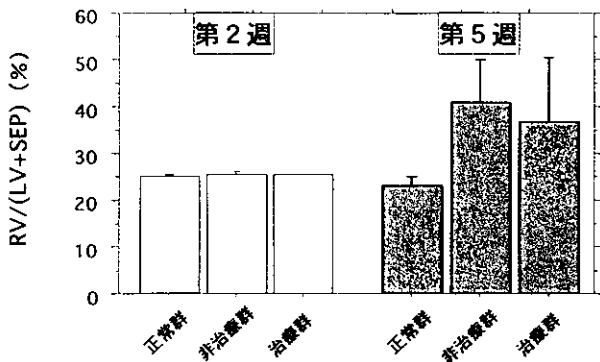


図3: モノクロータリン惹起PHの右室肥大に対するステロイドの影響

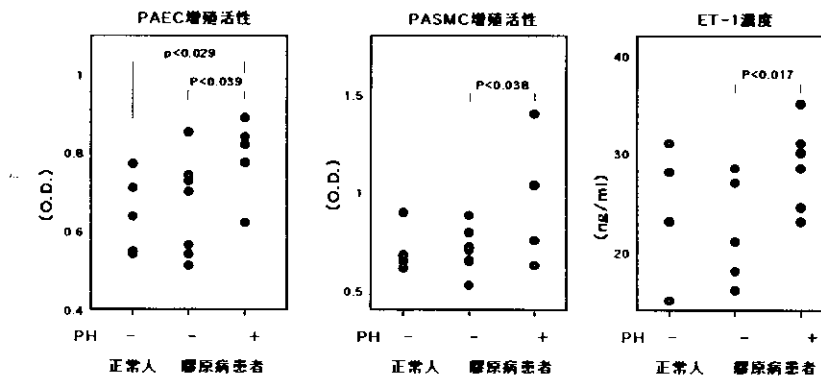


図4: PH合併膠原病患者末梢血単核球分画培養上清のヒト肺血管内皮細胞(PAEC)ならびにヒト肺血管平滑筋細胞(PASMC)の増殖活性と、エンドセリン-1(ET-1)分泌に及ぼす影響

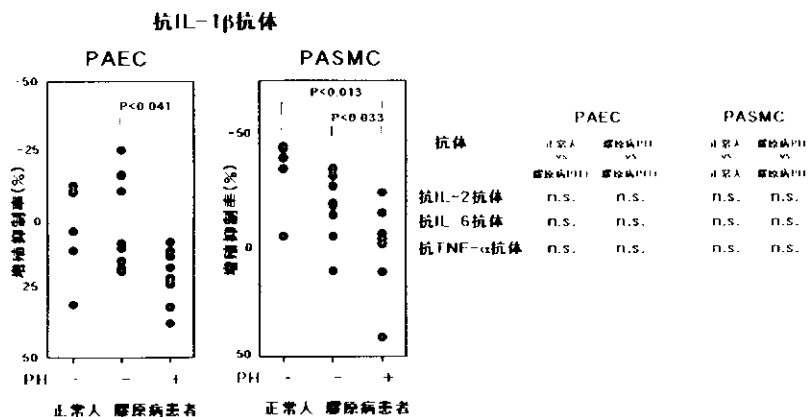


図5：PH合併膠原病患者末梢血単核球分画培養上清のPAECおよびPASMの増殖活性に及ぼす抗サイトカイン中和抗体の影響

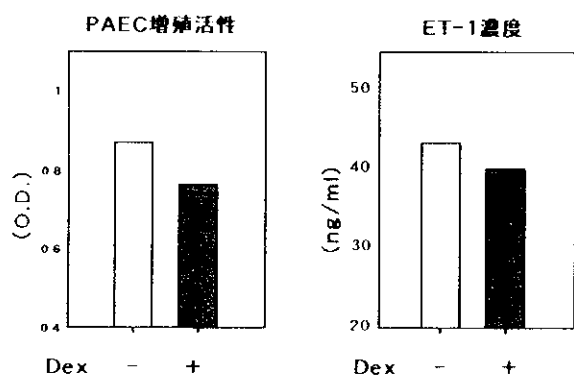


図6：*In vivo*におけるVEGF (vascular endothelial growth factor) 刺激によるPAECの増殖活性ならびにET-1と、dexamethasoneによる抑制効果

従来の報告をみると、以下のような限界がある。

- ①多くの無効症例は報告されない。
- ②血管拡張薬などの併用薬があるため、免疫療法単独の効果が判定困難である。
- ③免疫療法のプロトコールが様々なため、比較が困難である。
- ④ブラシーボを用いた対照研究が皆無である。従って、一概に免疫療法がCTD-PHに有用であるとの断定は困難である。

今後、検討すべき課題として、CTD-PHの中でいかなる症例に免疫療法がより効果的であるか、プロトコールが何がよいかなどの検討が必要であろう。その為にも、多施設でのプロスペクティブな治験がなされることが望まれる。

## 考按・結論

### 1] 臨床的研究

当教室でのステロイドを投与したCTD-PH症例についてドプラー心エコーで経過を追った。その結果では、プレドニゾロン30mg/日以上投与された症例では、平均肺動脈圧は20%以上の減少がみられた。

また、本邦および海外でのCTD-PHに対する免疫療法の効果についての既報告例を集計してみた。検討可能なCTD-PH症例の中、ステロイド投与によってPHが改善したり、その可能性があるとして報告者によって判定された症例は41例あった。また、免疫抑制薬については7例であった。これはステロイドが一部のCTD-PHに対して有用なことを示唆している。しかし、ほとんどの症例では他の血管拡張薬などとの併用がなされている。

### II] 実験的研究

1) モノクローリン誘発PHラットで、ステロイド・パルス療法に準じた免疫療法をおこない、PHに対する抑制効果をpreliminaryであるが検討した。CTD-PHのモデル動物がないため、発症機序はCTD-PHとは異なるが、あえてモノクローリン誘発PHの実験系でおこなった。

その結果、右心室重量比はステロイド多量投与(ヒトのパルス療法に準じる)により減少傾向をしめし、肺動脈の中膜肥厚を抑制される傾向がみられた。しかし、少数例のこともあって、その差は有意なものではなかった。CTD-PHの発症機序はモノクローリン誘発PHとは相違することも考慮しなければならない。しかし、一部のCTD-PH症例に対してステロイド投与が投与条件によっては有効である可能性が示唆された。現在、各種サイトカインの肺内動態を検討中である。

2) CTD-PHの患者リンパ球培養上清添加で、PH合併のないCTD患者あるいは正常人リンパ球培養上清に比し、培養PAECおよびPASMCの増殖を促進する傾向が明らかとなった。これはCTD-PH患者リンパ球がPHを惹起させる因子を産生する可能性が示唆された。その本態はなお検討中である。この増殖促進活性におけるサイトカインの関与を各種の抗サイトカイン抗体を加え抑制効果の有無によって検討した。CTD-PH患者リンパ球培養上清による増殖能促進は、他の患者リンパ球培養上清の場合に比し、抗IL-1 $\beta$ 中和抗体の添加で抑制された。他のサイトカインに対する中和抗体ではその抑制効果がみられなかった。これはIL-1 $\beta$ がCTD-PH患者リンパ球によるPAECやPASMC増殖能促進の機序のどこかの過程で関与する可能性を示唆している。

ステロイドをVEGFで刺激したPAECに加え、PAECの増殖能とエンドセリン-1産生能に対するステロイドの抑制効果を検討した。少数例ではあるが、ステロイドの投与によって増殖およびエンドセリン-1産生能ともに抑制される傾向がみられた。これも、免疫療法がCTD-PHにおいて有効である可能性を示唆している。

以上のごとく、免疫療法が少なくとも一部のCTD-PHに対して有効であることが示唆された。しかし、その治療プロトコル、およびresponderとnon-responderとの鑑別の方法などは今後に残された課題である

## 参考文献

1) 鳥飼勝隆、深谷修作、国枝武義、東條 毅： 混合性

結合組織病患者における肺高血圧症の合併率調査。厚生省特定疾患、皮膚・結合組織疾患調査研究班、混合性結合組織病分科会。平成10年度研究報告書、pp24-27, 1999.

2) Y Hosoda: Pathology of pulmonary hypertension. A human and experimental study. Pathology International 44:241-267, 1994.

3) 鳥飼勝隆、深谷修作、松本美富士、国枝武義、東條毅： 肺高血圧を合併した混合性結合組織病患者の予後の検討。厚生省特定疾患、皮膚・結合組織疾患調査研究班、混合性結合組織病分科会。平成10年度研究報告書、pp20-23, 1999.

4) 柏川禮司： 膠原病の肺高血圧症。リウマチ 31 (4) : 430-439, 1991.

5) 車谷 元、田村光孝： ベラプロストナトリウムの肺高血圧症モデルに対する作用。血栓と循環 7 (2) : 97-108, 1999.

6) O Sanchez, G Simonneau et al: Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. Thorax 54:273-277, 1999.

7) M A Alpert, V Mukerji et al: Phamacotherapy of chronic pulmonary arterial hypertension: Value and limitations Part 2: Secondary pulmonary hypertension Angiology 45 (9) : 755-761, 1994.

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における 外科的および内科的治療指針

田辺 信宏 岡田 修 吉見 誠至 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 (CTEPH) に対する肺血栓内膜摘除術 (PTE) は、術後著明な肺血行動態、症状の改善をもたらすとされるが<sup>1,2)</sup>、重症例の死亡率はまだまだ高い<sup>3,4)</sup>。また、手術施行症例と内科治療例の予後を比較した検討もない。今回我々は、文献例での検討に加え、自験例の内科治療例、手術施行例の予後および Quality of life (QOL) の解析を行い、外科的および内科的治療指針を明確にすることを目的とした。

## 対象と方法

対象は、1986年から1998年12月までに、千葉大附属病院で、右心カテーテル検査および肺動脈造影でCTEPHと確定診断された手術例34例を含む57例 (男16例、女41例、年齢 $52 \pm 12$  [SD] 歳) である。手術適応は、UCSD (University of California at San Diego) の適応に準じて、1) 平均肺動脈圧 (mean Ppa) 30mmHg以上または肺血管抵抗 (PVR) 300  $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-2}$ 以上、2) 原則としてNYHA III度以上 (UCSDの適応には含まれない)、3) 血栓の中核側が区域枝またはより近位にあり、外科的にアプローチ可能であること、4) 他の重要臓器に合併症がないこと、5) 本人および家族の強い希望、の5つの基準をもって適応とした。

47例が1), 2) の基準を満たし、10例が①内科治療軽症例 (年齢 $53 \pm 15$  [SD] 歳、mean Ppa  $33 \pm 8$  mmHg、PVR  $458 \pm 154$   $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) として除外された。47例中13例は、血行動態、症状から手術適応と考えられたが、血栓が遠位でアプローチ不能または本人が手術を希望せず内科治療を選択したため、②内科治療重症例 (年齢 $53 \pm 11$  歳、mean Ppa  $44 \pm 13$  mmHg、PVR  $932 \pm 504$   $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) と分類した。すべての基準を

満たした34例に手術を施行し、③手術施行例 (年齢 $51 \pm 12$  歳、mean Ppa  $47 \pm 9$  mmHg、PVR  $892 \pm 322$   $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) に分類した。各群間でKaplan-Meier法による生存曲線、および長期経過観察時として現在のQOL (SF-36<sup>®</sup>) ならびにBDI (baseline dyspnea index<sup>™</sup>) による息切れの程度の比較を行った。さらに、国内外の報告と合わせて検討し、治療指針の作成を試みた。統計学的解析としては、生存曲線の検定はMantel-Cox testを用い、 $p < 0.05$  を有意とし、3群間の比較は、一元配置分散分析後Bonferroni法による多重比較を行い、 $P < 0.016$  を有意とした。

## 結果

手術施行例と内科治療軽症例、内科治療重症例のKaplan-Meier法による生存曲線の比較では、手術施行例は、内科治療重症例に比して有意に予後が良好であった ( $p = 0.028$ )。5年生存率は手術施行例で77%、内科治療重症例で34%であり、内科治療軽症例に死亡例はみられなかった (図1)。また、手術施行例の手術関連死亡率 (手術後30日までの死亡) は17.6%であった。

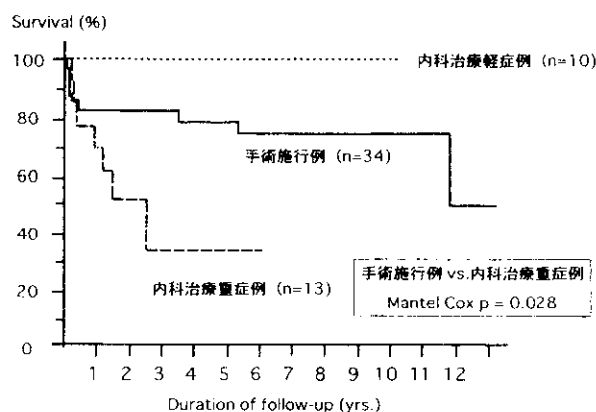


図1 手術施行例と内科治療例の生存曲線の比較 (Kaplan-meier法)



長期経過観察症例におけるSF-36によるQOLの比較では、手術施行例は内科治療重症例に比して、全体的健康感(GH)では有意差は無かったものの、他のすべての項目(身体機能(PF)、身体機能不全による役割制限(RP)、体の痛み(BP)、活力(VT)、健康状態の変化による社会機能の制限(SF)、精神状態の変化による役割制限(RE)、精神状態(MH))で有意にQOLが良好であった(図2)。BDIの比較においても、手術施行例 $9.1 \pm 2.6$ 、内科治療重症例 $4.4 \pm 2.1$ 、内科治療軽症例 $7.6 \pm 2.0$ と、手術施行例の息切れの程度は、内科治療重症例に比して有意( $P = 0.001$ )に軽度であった。

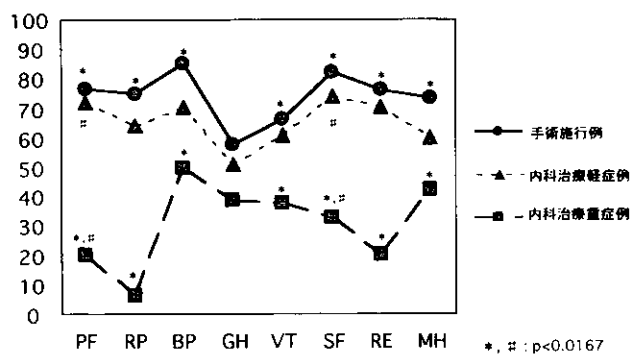


図2 手術施行例と内科治療例における長経過観察時のSF-36の比較

## 考案・結論

CTEPHの予後および手術適応を考慮する上で基礎となる報告としては、Riedelらによる初回心臓カテーテル検査時のmean Ppaと予後との検討があり<sup>10)</sup>、彼らは、mean Ppaが30mmHgを超えると予後不良で、40、50mmHg以上と肺高血圧症が高度になる程予後不良である事を示した。しかしこの報告では、現在のように内科治療が十分に行われたかどうかは明らかでない。慢性肺血栓塞栓症に対する内科治療としては、抗凝固療法が中心であるが、これに加えて酸素療法が、呼吸不全はもとより、肺高血圧症や組織酸素化の改善を目標に行われる。下大静脈フィルターに適応については、急性例も含めた適応に関しては、a. 抗凝固療法禁忌、b. 抗凝固療法にもかかわらず再発(慢性反復性肺血栓塞栓症)、c. ハイリスク症例における予防(進行性の静脈血栓症、血栓除去術例、著明な肺高血圧症例)などが挙げられるが<sup>11)</sup>、CTEPHに対するフィルターの二重盲検比較試験はない。また、UCSDでは手術例に対しては、明らかに下肢以外の血栓が原因と

判明している場合を除き、術前に全例にフィルターを留置している<sup>12-14)</sup>。本邦CTEPH症例の深部静脈血栓症の頻度は、平成9年度の疫学調査によれば28%で、米国の40%に比して低く<sup>15)</sup>、フィルターの適応に関しては今後更なる検討が必要と考えられる。

本邦における慢性肺血栓塞栓症の予後については、中西らによる報告があり<sup>16)</sup>、Riedelの報告と同様mean Ppa 30mmHg未満の症例の予後は、5年生存率100%と良好であったが、積極的な内科治療のためか、mean Ppa 30~50mmHgの症例(63.3%)、50mmHg~の症例(55.6%)、ともにRiedelの報告に比して予後良好で、また後者2群間で予後の差はみられなかった。しかしながら、全肺血管抵抗(TPR)で重症度分類すると、TPR 500 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>未満の症例の予後は5年生存率100%と良好で、TPR 500~1000(88.9%)、1000~1500(52.4%)、1500~(40.0%)と重症例程予後は不良であった。

本邦の手術適応に関しては、UCSDに準じた方法の項で述べたものが一般的であるが、患者さんが強くQOLの改善を望む場合、NYHA II度の症例も適応とされている<sup>17)</sup>。手術術式では、現在では、両側を同時に血栓内膜摘除可能な正中切開法が第一選択とされる<sup>18-20)</sup>。

昨年の国立循環器病センターと千葉大学症例を合わせた手術症例53例の報告では<sup>17)</sup>、生存例においては、術前後で、mean Ppaが $45 \pm 7$ から $25 \pm 9$ mmHg、PVRが $820 \pm 234$ から $316 \pm 185$  dyn·sec·cm<sup>-5</sup>と著明な改善が認められ、低酸素血症、低炭酸ガス血症ともに術後の経過で改善し、NYHA分類の改善も認められた。今回の検討においても、内科治療重症例は、手術施行例に比して遠位血栓が多いという点で、一概に比較はできないものの、手術例の遠隔生存は良好で、UCSDの成績(6年生存率>75%)<sup>14)</sup>に匹敵することが明らかになった。また他の報告と同様、内科治療軽症例の予後は良好であった。

CTEPHのQOLに関しては、手術施行例で遠隔期のQOLが良好であったとしたArchibaldらの報告1つがみられるに過ぎない<sup>14)</sup>。今回の検討においても、手術施行例ではSF-36の各項目で現在のQOLが良好であることが示され、彼らの成績を支持するものであった。また、内科治療重症例の遠隔期のQOLが低いことも明らかとなり、手術可能な症例における手術選択の重要性が確認された。

しかしながら問題点として、本邦での手術関連死亡率がいまだ高い(20.8%)事が挙げられる<sup>17)</sup>。UCSDの報告では、手術関連死亡率は年々低下し、1995年のJamiesonの報告では5.1%とされるが<sup>14)</sup>、他施設の報告では、ドイツの報告で(Mayer<sup>21)</sup>24%、イリノイ大学の報告で

<確定診断> 1. 肺動脈造影で慢性化した血栓による変化または抗凝固・線溶療法後も6ヶ月以上不変の換気に異常のない肺血流欠損\*, 2. 前毛細血管性肺高血圧症(mean Ppa $\geq$ 25mmHg), 3. 肺高血圧, 肺血流分布異常をきたす他疾患の除外

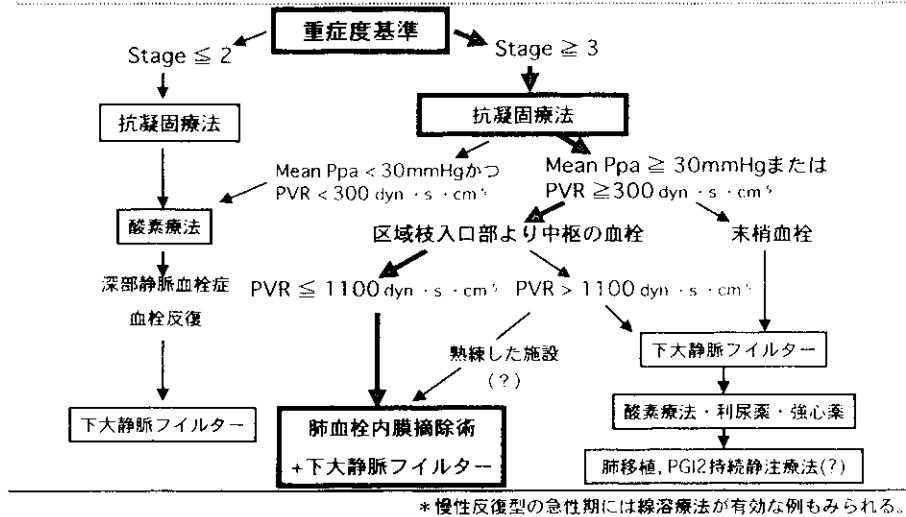


図3 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療選択指針（案）

(Hartz<sup>7</sup>) 23.5%と本邦と同様高い。手術危険因子としては、肺血管抵抗の高値が指摘されており、イリノイ大学の報告では、 $PVR > 1100 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ の症例の死亡率は41%と、それ以下の症例の死亡率5.9%に比して有意に高く、昨年の本邦の報告でも<sup>8</sup>、 $PVR > 1100 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ の症例では、64.3%とそれ以下の2.7%に比して有意に高いことが示された。

以上を踏まえ、治療選択指針（案）を作成した（図3）。最も重要な事は確定診断であり、肺動脈造影で慢性化した血栓による変化、または、抗凝固線溶療法後も6ヶ月以上不変の換気に異常のない肺血流欠損、平均肺動脈圧25mmHg以上の前毛細血管性肺高血圧症を確認し、さらに肺血管炎、肺動脈原発腫瘍などの肺高血圧、肺血流分布異常をきたす他疾患を除外することが肝要といえる<sup>9</sup>。昨年、呼吸不全調査研究班により示されたCTEPHの重症度基準（表1）<sup>10</sup>をもとに、重症度により大きく2つに分

けた。すなわち、stage 2以下の軽症例では抗凝固療法を行い、これに在宅酸素療法などの酸素療法を加え、stage 3以上の中等症以上の症例においては、抗凝固療法を行った上で、mean Ppa30mmHg以上あるいはPVR 300  $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上であり、かつ外科的アプローチが可能とされる区域枝入口部より中枢から始まる血栓を有する症例を手術適応とした。本邦では、 $PVR > 1100 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ の症例の手術は現段階では、かならずしも安全とはいえないため、 $1100 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以下の症例が積極的な手術を奨められるべきとした。しかしながらUCSDでは、手術適応に肺血管動態の上限は設けておらず<sup>11</sup>、一部の熟練した施設では、今後手術技術の向上により更に手術適応が拡大することも考えられる。Stage 2以下の軽症例においても、患者がQOL改善を強く望む場合には、mean Ppaが30mmHg以上で血栓が中枢側にあり、手術による改善が見込まれる症例においては、手術が考慮されても良いものと考えられる。また末梢血栓のため、外科的アプローチが不能な症例では、重症例では今後PGI2療法や肺移植の適応などの検討も必要と考えられる。今回の検討により手術による生命予後及びQOLの改善は明らかとなったが、平均肺動脈圧の低い症例や自覚症状の軽度の症例の予後が良い事、手術関連死亡率が高い事から、重症度を考慮し、手術の危険性を十分にインフォームドコンセントした上で、本人がQOL改善を強く望むことが、外科的内科的治療選択の上で重要と考えられた。

表1 慢性血栓塞栓性肺高血圧の重症度基準

Stage 1	NYHA I度	
Stage 2	NYHA II度	
Stage 3	NYHA III度	
Stage 4	NYHA IV度	肺動脈平均圧が40mmHg以上
Stage 5	NYHA V度	

CTRが、60%以上の場合、Stageを1ランク上げる。

## 参考文献

- 1) 田辺信宏,岡田修,栗山喬之他. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺血栓内膜摘除術の適応基準に関する検討. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成10年度研究報告書. 1999 : 134-136.
- 2) Tanabe N, Okada O, Nakagawa Y, Masuda M, et al. : The efficacy of pulmonary thromboendarterectomy on long-term gas exchange. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 2066-2072.
- 3) Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. : Chronic thromboembolic pulmonary hypertension : clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992 ; 5 : 334-342.
- 4) Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 106 : 116-27.
- 5) Jamieson SW. : Treatment of pulmonary hypertension due to chronic pulmonary thromboembolism. *Jpn J Phlebol* 1995 ; 6 : 1-12.
- 6) Mayer E, Dahm M, Hake U, et al. : Mid term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 61 : 1788-92.
- 7) Hartz RS, Byrne JG, Levitsky S, et al. : Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 62 : 1225-60.
- 8) Ware JE and Sherbourne CD. A 36-item short form health survey (SF-36) : results from the Medical outcomes study. *Med Care* 1992 ; 30 : 467-472.
- 9) Mahler DA, Weinberger CK, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea : contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984 ; 85 : 751-758.
- 10) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism : late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982 ; 81 : 151-158.
- 11) Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In : Braunwald E editor. *Heart disease*. 5thEd. Philadelphia, Saunders Co. 1996 : 1582-1603.
- 12) 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器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書1998 : 129-131.
- 13) 中西宣文, 京谷晋吾, 佐藤 徹, 他. 慢性肺血栓塞栓症例の肺血行動態と長期予後に関する検討. *日胸疾会誌* 35 : 589-595, 1997.
- 14) Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 523-528.
- 15) 栗山喬之 : 総括報告 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成8年度研究報告書. 1997 : 1-9.
- 16) 栗山喬之 : 総合研究報告 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成10年度研究報告書. 1999 : 1-16.144

# PGI2 在宅ポンプ療法施行症例における臨床調査成績

岡田 修 田辺 信宏 巽 浩一郎 木村 弘  
栗山 喬之

## はじめに

原発性肺高血圧症 (PPH) は、原因不明の前毛細血管性肺高血圧症の総称であり、著明な肺高血圧の存在により患者の Quality of Life (QOL) は著しく制限されるうえ、その生命予後も極めて不良とされている<sup>1)</sup>。本症の病因は未だ不明であるが、内科的治療法としては、欧米を中心にプロスタサイクリン (PGI2) の持続静注療法<sup>2)</sup> およびカルシウム拮抗薬の大量療法<sup>3)</sup> が試みられ、QOL のみならず予後の改善効果も報告されている。特に、前者の PGI2 持続静注療法は、肺血管反応性の評価にて急性肺血管拡張反応が不良な症例にも有効性が認められることから、内科的治療法の切り札的存在ともなっている<sup>4)</sup>。本療法は PGI2 製剤を 24 時間持続注入する必要があるため、入院による持続静注療法導入後は、携帯用ポンプを用いた在宅治療が欧米を中心に行われ、その有用性は高く評価されている<sup>5)</sup>。

わが国においても、平成 11 年 4 月より PPH に対する静注用 PGI2 製剤 (フローラン) の使用が保険適応となったが、入院での使用に限定され、在宅でのポンプ療法は保険認可されてないため、PGI2 療法の普及に大きな障壁となっている。しかしながら、本療法を渡米などにてすでに導入していた症例のなかには、帰国後も在宅ポンプ療法を継続しつつ学校生活や社会生活に復帰している症例も少なからずみられている。

今回、PPH に対する PGI2 ポンプ療法施行症例の実態の把握、およびポンプ療法の安全性並びに有用性を評価する目的で、在宅にて PGI2 ポンプ療法を 6 ヶ月以上施行している症例を対象に臨床調査を行った。

## 対象と方法

PGI2 による在宅ポンプ療法を、静注用 PGI2 製剤の保険認可 (平成 11 年 4 月) 以前にすでに開始し、製薬メーカー (日本グラクソ・ウエルカム社) から薬剤提供を受

けていた症例、および保険認可後に開始した症例のうち、在宅での自己管理が 6 ヶ月以上の症例を対象とした。リストアップされた対象例に対して、本臨床調査の目的とともに、調査結果により不利益を被ることの無いことやプライバシーは完全に保護されることを、主治医を通して文書にて説明したうえで、文書による同意が得られた症例にのみ臨床調査用紙を送付し解答してもらった。なお、小児例に関しては、同様の説明を両親に行い同意を求めた。

臨床調査項目としては、PGI2 持続静注療法の導入実施施設および導入実施日時、本療法をマスターするまでの期間、これまでの薬剤による副作用、携帯用ポンプや輸液回路に関するトラブルに関して、頻度および対処法も合わせて記載してもらった。また、Baseline Dyspnea Index (BDI) による労作時の息切れの評価<sup>6)</sup>、並びに SF-36 を用いた健康関連 Quality of Life (HRQL) の評価を<sup>7)</sup>、PGI2 持続静注療法開始直前の状態および現在の状態の 2 つを別々に記載してもらい比較した。また、対象例の主治医に PGI2 持続静注療法導入直前の肺循環諸量の各指標について、電話もしくは FAX にて問い合わせた。

## 結果

静注用 PGI2 製剤の保険認可以前にポンプ療法を行っていた症例 13 例、および保険認可後の施行例 1 例を含め 14 例より文書による同意が得られ、臨床調査用紙を送付した 14 例全例より解答が得られた。対象となった 14 例の平均年齢は 28.9 歳 (9 歳~46 歳) であり、性別は女性 11 例、男性 3 例であった (表 1)。導入直前の肺循環諸量は、10 例で解答が得られ、肺動脈平均圧 (PAm) は 58~100 mmHg で平均値は 74.0 mmHg であった。また、計算される肺血管抵抗 (PVR) も、平均値で 2054 dyn sec/cm<sup>5</sup> と著明な肺高血圧の存在が確認された。PGI2 静注薬の投与期間は最短が 7.2 ヶ月、最高が 44.8 ヶ月であり、PGI2 の投与量としては、最少が 8 ng/kg/min、最大が 105 ng/kg/min であり、平均では 29.6 ng/kg/min であった。

表-1 析対象症例の背景因子

		n=14	
Gender	F : M	11 : 3	
Age	yr	28.9±12.0	(9~46)
PAm	mmHg	74.0±13.4	(58~100)
C.I.	l/min/m <sup>2</sup>	1.77±0.47	(1.21~2.90)
PVR	dyn sec/cm <sup>5</sup>	2054±601	(1055~2848)
投与期間	月	21.3±10.4	(7.2~44.8)
投与量	ng/kg/min	29.6±27.0	(8~105)

Age；臨床調査施行時（現在）の年齢、肺循環諸量の値は、PGI2持続静注療法実施直前の値である（PAm；肺動脈平均圧、C.I.；心係数、PVR；肺血管抵抗）。投与期間は、PGI2ポンプ療法開始時より調査時までの期間、投与量は現在のPGI2投与量。平均±標準偏差（最小値～最大値）

導入実施施設としては、初期の2例は独自に米国の施設を受診し導入を受けていたが、その後の7例は国立循環器病センターを介して米国の施設を受診し導入開始となっていた。このほかPGI2静注療法の日本における臨床治験からの継続例が1例、残る最近例4例は国内の施設での導入症例であった。手技の問題としては、PGI2製剤の溶解手技をマスターするのに平均7.6日（3～21日）を必要とし、さらに携帯用ポンプへのカセットの装着からカテーテルへの接続時の消毒など、全てを自ら行えるようになるのに平均10.3日（3～30日）かかっていた。

PGI2投与量と投与期間の関係では（図-1）、この薬剤の特徴を反映して投与期間に応じた投与量の増加が認められた。投与期間の長い初期の3例では、投与量が50 ng/kg/min以上と高用量であったのに比し、その後の11例ではいずれも投与量は30 ng/kg/min未満の低用量に抑えられていた。

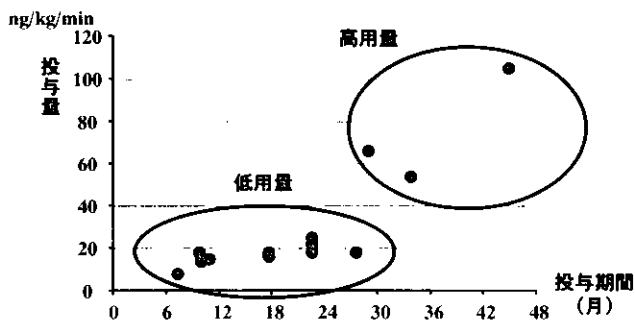


図-1 PGI2投与期間と投与量の関係

投与期間の長い3例では、その投与量は50 ng/kg/min以上と高用量であったが、最近の11例では、その投与量は比較的low用量にとどまっていた。

薬剤に起因する副作用としては、顎痛、顔面紅潮、足底痛といったものが高頻度でみられ、高用量群では嘔気、熱感といった副作用が認められた（図-2）。しかしながら、いずれの副作用も在宅にて対処可能であり、副作用のために再入院や薬剤の減量を余儀なくされた症例はみられなかった。一方、携帯用ポンプや輸液回路などに伴う合併症・トラブルとしては、ポンプの故障、薬剤投与ラインへの血液の逆流、カテーテル挿入部の感染やかぶれなどがみられたが、いずれも在宅での解決が可能であった（図-3）。また、長期間留置型カテーテル（Broviac catheter）の交換を余儀なくされた症例は3例に認められた。

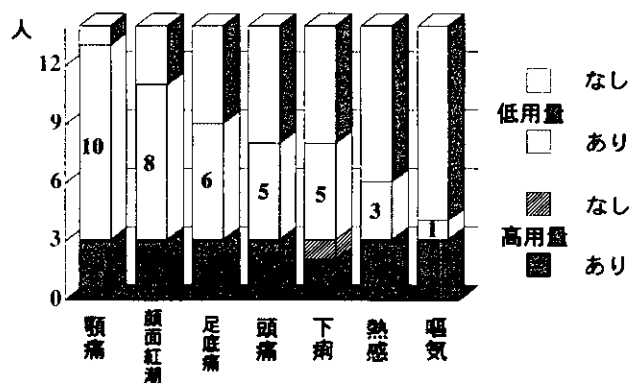


図-2 PGI2投与に起因すると考えられる副作用の出現頻度  
高用量群は、PGI2投与量が50 ng/kg/min以上である3例を、低用量群は、PGI2投与量が30 ng/kg/min以下の11例を指す。

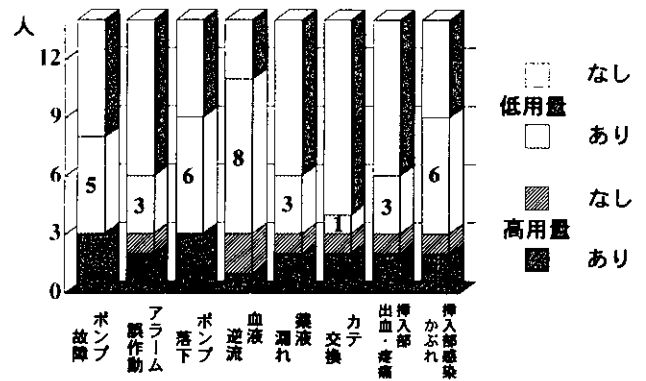


図-3 携帯用ポンプ並びにカテーテル・投与ラインに関する合併症の出現頻度  
高用量・低用量は図-2と同じ分類である。

BDIによる息切れの評価では、PGI2開始前のBDIスコアと、肺血管抵抗など肺循環諸量の間には有意な相

間は認められなかった(図-4;左)。しかしながら、ポンプ療法施行前と現在とのBDIの比較では、不変であった1例を除き全例でスコアは増加し、有意な息切れの改善が認められた(図-4;右)。また、SF-36を用いたHRQLの評価では、すべての項目で有意な改善が認められたが、特に身体機能不全による役割制限(Role limits due to physical function; RP)および精神状態の変化による役割制限(Role limits due to emotional causes; RE)の改善効果が著明であった(図-5)。

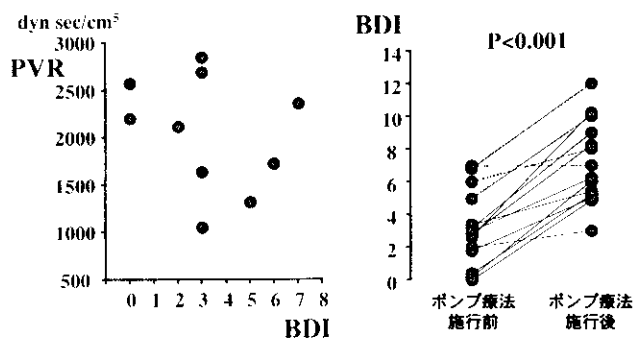


図-4

左; PG12持続静注療法開始前の肺血管抵抗(PVR)と息切れの程度(BDI score)との関係  
両者には有意な相関は認められなかった。  
右; 在宅ポンプ療法施行前後でのBDI scoreの変化  
1例を除く全例でscoreの改善がみられた。

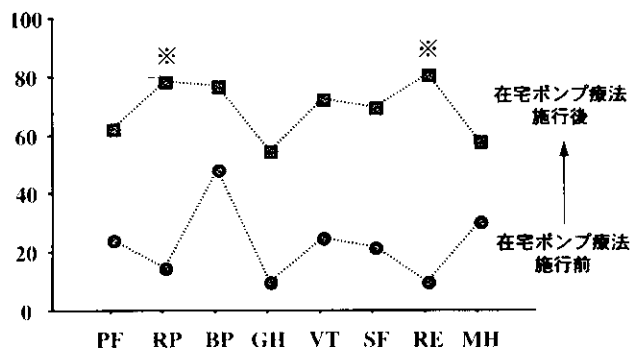


図-5 SF-36を用いた健康関連QOL(HRQL)の評価  
在宅ポンプ療法施行前後で、全ての項目において有意な改善が認められたが、特にRPおよびREの改善が著明であった。

PF (Physical function); 身体機能、  
RP (Role limits due to physical function); 身体機能不全による役割制限、BP (Bodily pain); 体の痛み、  
GH (General health perceptions); 全体的健康感、  
VT (Vitality); 活力、SF (Social function); 健康状態の変化による社会機能の制限、  
RE (Role limits due to emotional causes); 精神状態の変化による役割制限、  
MH (Mental health); 精神状態

## 考案・結論

原因不明で高度な肺高血圧症を呈する原発性肺高血圧症(PPH)は、未だ確立された治療法がなく予後の極めて不良な疾患として知られている<sup>1)</sup>。PPHの発症機序は未だ不明であるが、成因の1つに肺血管攣縮機序の関与が示唆されることから、各種肺血管拡張薬がこれまで試みられてきた<sup>2)</sup>。しかしながら、QOLの改善に加え生命予後の改善効果も認められたものは、カルシウム拮抗薬の大量療法<sup>3)</sup>とPGI2の持続静注療法<sup>4)</sup>の2つにすぎない。前者のカルシウム拮抗薬の大量療法は、急性肺血管拡張反応にて反応性が良好な症例でのみ有効とされ、体血圧が維持できる限界までカルシウム拮抗薬の投与を行うため、PPHの治療に精通した施設でのみ実施可能な治療法ともいえる。これに対して後者のPGI2の持続静注療法は、PGI2や一酸化窒素などによる急性肺血管拡張反応が不良な症例でも有効性が認められることから、内科的治療の切り札的存在と考えられていた<sup>5)</sup>。しかしながら、その後症例が蓄積されるにつれて、PGI2持続静注療法による臨床症状の改善はあきらかであるうえ<sup>6)</sup>、累積生存曲線による比較でも、PPHに対する唯一の根治的治療法とされる心肺移植または肺移植<sup>7)</sup>より良好なことがあきらかとなり<sup>8)</sup>、PGI2持続静注療法が中等症以上のPPH症例の第一選択の治療法ともなっている<sup>9)</sup>。

PPHに対するPGI2持続静注療法の先進国である米国では、短期間の入院により本療法の適応を判定した後、長期間留置可能な中心静脈カテーテルを挿入し、PGI2療法の導入を行っている。本療法の導入を受けた症例は、入院中に薬剤の溶解をはじめとしてカテーテルの消毒や薬剤の交換など全ての手技の教育指導を受け、退院後は携帯用ポンプによる在宅療法へと移行している。この治療法により、患者の多くは学校や会社など通常の社会生活への復帰も可能となっている。わが国においても、平成11年4月に静注用PGI2製剤の使用が保険適応となり、PPHに対するPGI2持続静注療法が可能となった。しかしながら、保険適応では静注用PGI2製剤の使用は入院中にのみ限定され、在宅での使用は認可されていない。このため、本療法を導入し臨床症状が改善しても退院できずに入院を余儀なくされている症例や、本療法の導入そのものを躊躇される症例もしばしばみられ、本療法の普及に大きな障害となっている。PGI2持続静注療法の臨床効果に関しては、わが国における静注用PGI2製剤の保険認可以前に欧米から数多く報告されていたため<sup>10)</sup>、独自にもしくは日本の医療機関の紹介を経て渡米し、本療法の導入を受け、帰国後も在宅にてポンプ療法を継続している症

例の報告もみられる。今回、こうしたすでに在宅にてポンプ療法を行っている症例の実態を把握すること、並びに在宅ポンプ療法の安全性や、わが国の医療事情をも考慮した上での本療法の問題点を明らかにする目的で、在宅ポンプ長期施行症例を対象とした臨床調査を行った。解析対象症例は14例と少なかったが、在宅にて社会復帰を果たしている在宅ポンプ療法長期施行症例の実態を反映しているものと思われた。

初期に導入された3例では、PGI<sub>2</sub>の投与量はかなり高用量であったが、最近の開始例での投与量は比較的低用量にとどまっていた。これは、投与量を定期的に増量していく従来の投与方法にかわり、臨床的な改善が認められる最小限の投与量で維持する投与方法が最近例を中心に試みられているものと思われた。PGI<sub>2</sub>の増量法に関しては未だ議論の多い問題であり、今後の症例の蓄積により結論が得られるものと期待される。一方、薬剤に起因した副作用としては、全症例で何らかの副作用が認められていたが、全て個々の症例での対処法がみられ、在宅治療に大きな支障となるものはみられなかった。また、ポンプやカテーテル・投与ラインに関するトラブルも少なからず認められたが、緊急を要するものとしては、カテーテルの損傷による亀裂や不慮の抜去によるカテーテル交換を3例が経験していた。今後、在宅ポンプ療法を進める上で、緊急時の対応などをあらかじめ決めておく必要があるものと思われた。

今回、在宅ポンプ療法の有用性を評価する目的で、BDIによる息切れ<sup>2)</sup>並びにSF-36を用いたHRQLの調査<sup>3)</sup>を行った。いずれもレトロスペクティブな調査であり、本療法導入前の状態を思い出して調査用紙に記載してもらったものであるため、信頼性には少なからず問題があるものといえる。しかしながら、対象症例の多くは導入時の状況をよく覚えており、現在の状況との比較での記載は可能と思われた。結果として、BDIは有意に改善し、HRQLも8項目全てで有意な改善がみられ、在宅ポンプ療法の有用性を強く支持する成績と思われた。しかしながら、息切れやHRQLへの効果に関しては、今後プロスペクティブな検討による再評価が必要といえる。

米国などでは訪問看護などの在宅医療を支援するシステムが充実しており、在宅ポンプ療法が受け入れやすい医療環境にあるものといえる。今回のPGI<sub>2</sub>製剤による在宅ポンプ療法長期施行症例の臨床調査からは、適切な教育・指導を行えば、わが国においても在宅治療は十分可能であり、副作用やトラブルなどで緊急入院を必要とすることも稀であることが判明した。調査に協力して頂いた症例の多くは、肺血管抵抗値でみる限り重症のPPHで

あり、残存余命が制限されることを主治医より説明され、渡米という肉体的並びに経済的負担を背負いつつもPGI<sub>2</sub>持続静注療法の導入に踏み切った症例である。こうした重症なPPH症例であっても、本療法を継続しながらの勤務や登校が十分可能であることを、調査した症例自らが実証しているものともいえる。PGI<sub>2</sub>在宅ポンプ療法により多くのPPH患者が社会復帰することは、今回の調査に協力して頂いた患者・家族並びに主治医の大きな願いでもあり、在宅ポンプ療法の保険適応が一刻も早く認可されることを期待したい。

## 参考文献

- 1) Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 336 : 111-117, 1997.
- 2) Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 104 : 236-250, 1993.
- 3) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 334 : 296-301, 1996.
- 4) 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* 327 : 76-81, 1992.
- 5) Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 121 : 409-415, 1994.
- 6) Herner SJ and Mauro LS. Epoprostenol in primary pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother* 33 : 340-347, 1999.
- 7) Barst RJ, Maislin G, and Fishman AF. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 99 : 1197-1208, 1999.
- 8) Mahler DA, Weinberger CK, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea : contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 85 : 751-758, 1984.
- 9) Ware JE and Sherbourne CD. A 36-item short form health survey (SF 36) : results

from the medical outcomes study. *Med Care* 30 : 467-472.

- 10) Okada O, Tanabe N, Yasuda J, et al. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nation wide survey in the period 1980-1990. *Intern Med* 38 : 12-16, 1999.
- 11) Weir KE, 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* 140 : 1623-1630, 1989.

- 12) Arcasoy SM and Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 340 : 1081-1091, 1999.
- 13) Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 336 : 111-117, 1997



# 原発性肺高血圧症新規登録状況

岡田 修 田辺 信宏 國井 玲子 栗山 喬之

## はじめに

原発性肺高血圧症 (PPH) は、30-40 歳代の女性に好発のみられる原因不明の前毛細血管性肺高血圧症の総称であるが、その中間生存期間は3年未満と生命予後の極めて不良な疾患として知られている<sup>1)2)</sup>。本症の根本的治療は、心肺もしくは肺移植以外にはないとされ、わが国においても、平成9年10月より脳死患者からの臓器移植が可能となったことから、肺移植のレシピエントとして PPH 症例の登録が最も多くみられている。しかしながら、近年、欧米を中心として PPH に対する有効な内科的治療が報告され<sup>3)4)</sup>、生命予後の比較においても移植治療<sup>5)</sup>を超えるほどのものとなっている<sup>6)</sup>。

欧米における近年の PPH に対する内科的治療ガイドラインでは (図-1)<sup>7)8)</sup>、まず一酸化窒素や静注用 PGI<sub>2</sub> 製剤

(エポプロステノール) の急性負荷による急性肺血管拡張反応の評価を行い、反応性良好な症例にはカルシウム拮抗薬の治療を選択し、反応性不良な症例で New York Heart Association (NYHA) 心機能分類でⅢ度以上の症例には PGI<sub>2</sub> の持続静注療法を選択するとしている。また、反応性不良な症例のうち NYHA 分類Ⅱ度以下の軽症例では、原則として抗凝固療法並びにカルシウム拮抗薬の併用を行うものとしている。欧米などのこれまでの報告で、Quality of life (QOL) の改善に加え、予後の改善も認められた内科的治療法としては、ガイドラインでも取り上げられているカルシウム拮抗薬の大量療法<sup>9)</sup>と PGI<sub>2</sub> の持続静注療法<sup>10)11)</sup>が上げられる。また、わが国において開発された経口 PGI<sub>2</sub> 製剤 (ベラプロスタナトリウム; BPS) も少数例ではあるがその有効性が報告されている<sup>12)13)</sup>。

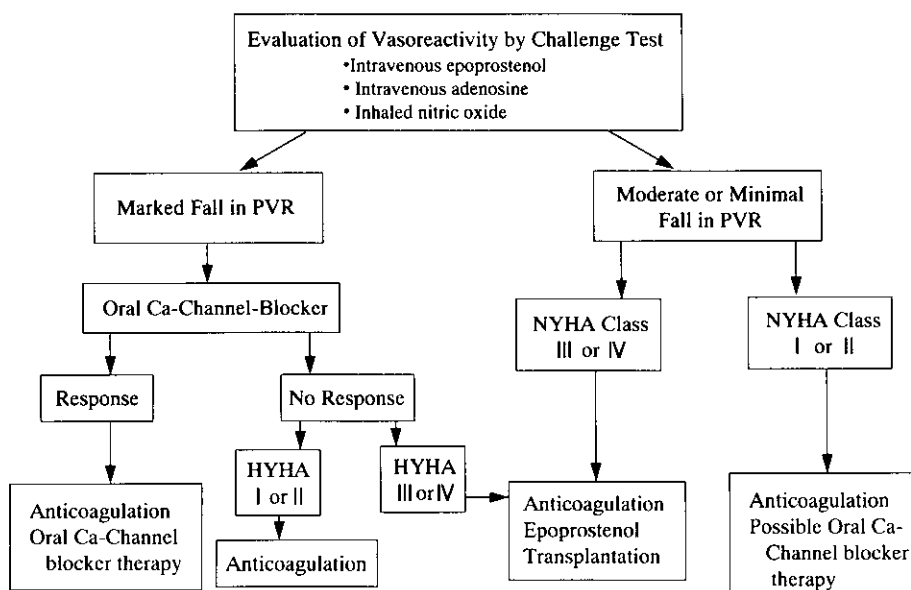


図-1 アメリカにおける PPH に対する治療ガイドライン。(文献7) より引用)

カルシウム拮抗薬の大量療法<sup>1)</sup>は、体血圧が維持できる最大限のカルシウム拮抗薬を投与するものであり、導入時の低血圧など本症の治療に精通した施設での実施に限られていること、またPGI<sub>2</sub>持続静注療法<sup>2)</sup>もカテーテルの留置や携帯用ポンプによる自己管理が必要であることなど、その煩雑さも指摘されている。一方、BPSの内服治療は、こうした不便性や危険性の少ない治療法といえるが<sup>3)</sup>、わが国においてのみ使用可能であるため、プロスペクティブなコントロールスタディーは行われておらず、その適応基準や有用性に関してはあきらかといえない。

今回、PGI<sub>2</sub>製剤の経口薬の使用が可能であるわが国の医療環境を考慮し、PPHに対するわが国独自の内科的治療選択指針の確立を目指すこととした。この治療指針のエビデンスとなるべく、特定疾患対策研究事業「特定疾患に伴う肺高血圧症の発症機序の解明と内科的治療指針確立を目指す診療科横断的研究」班（以下肺高血圧症研究班とする）に参加している施設による多施設共同研究として、PPH症例の新規登録並びに内科的治療選択指針案に沿った治療を開始した。

## 対象と方法

平成10年度に、肺高血圧症研究班に参加している施設の代表者が集まり、PPHに対するわが国独自の内科的治療選択指針案（図2）を作成した。治療選択指針の原則は、平成10年度に報告された厚生省特定疾患呼吸不全調

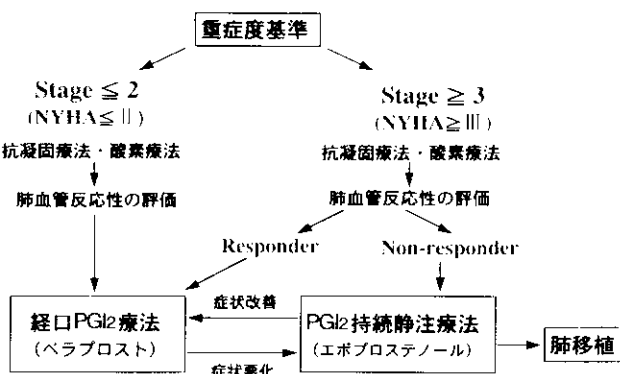


図2 今回作成した原発性肺高血圧症の内科的治療選択指針案

平成10年度の呼吸不全調査研究班により報告された重症度基準をもとに、Stage2以下の軽症群とStage3以上の重症群に分類し、経口PGI<sub>2</sub>製剤であるBPSを用いた内服治療を選択するか、静注用PGI<sub>2</sub>製剤による持続静注療法を選択するかを、この指針に従い選択する。

査研究班による重症度基準<sup>4)</sup>を参考として、Stage2までの軽症例には抗凝固療法・酸素療法などの一般的治療に加え、BPSの内服治療を行い、Stage3以上の中等症以上の症例には、肺血管反応性の評価により良好例にはBPS内服治療を、不良例にはPGI<sub>2</sub>持続静注療法を選択するものとした。

PPH症例の登録は、肺高血圧症研究班参加施設において新規PPH症例が発生し、治療選択を行った時点で、図3に示す肺高血圧症登録カードに記載したうえで肺高血圧症研究班事務局（千葉大学呼吸器内科）へ登録することとした。登録データとしては、患者の基本情報に加え、重症度基準による分類が可能となるようにNYHA分類、および右心不全・失神の既往、胸部X線写真での心胸郭比（CTR）も記載することとした。また、最終の右心カテーテル検査成績ならびに各種治療法の選択の有無および開始日を記載してもらった。新規登録症例としては、平成11年1月1日以降に右心カテーテル検査を行い、内科的治療法の選択を行った症例としたが、このほかに参加施設およびその関連施設にて管理しているPPH症例も合わせて登録してもらった。

図3 肺高血圧症登録カード

症例の基本情報に加え、各症例毎の重症度分類が可能となるように、NYHA分類、右心不全の有無、胸部X線写真での心胸郭比が記載項目に入っている。このほか、最終の右心カテーテル検査時の肺循環諸量の数値、治療法の選択に関して記載したうえで、事務局へ登録することとした。

今回、平成12年1月25日までに登録のあった症例を対象に解析を行い、特に新規登録症例に関しては選択された内科的治療法別の比較検討を行った。

## 結果

PPH症例登録カードの集計時(平成11年1月25日)までに全例で50例の登録があり、その年齢は5歳~66歳でその平均は30.0±15.3歳(平均±標準偏差)であった。男女比は男性14例、女性36例であり、年齢別の男女比は図-4に示す通りである。全症例のうち15歳以下の小児例は8例(16.0%)であり、65歳以上の高齢者は2例(4.0%)であった。

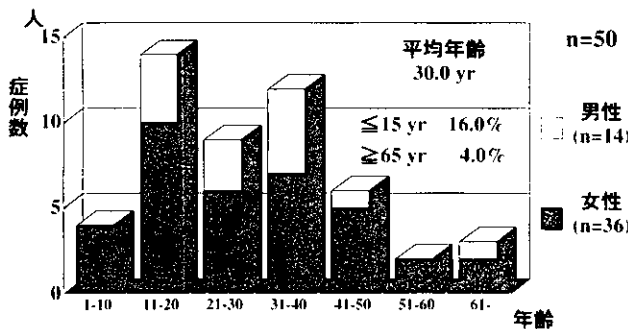


図-4 全登録症例の年齢別男女比  
いずれの年代でも女性が優位であり、全体での男女比は1:2.6であった。

50例のうち、31例が平成11年1月1日以降に右心カテテル検査を行い、内科的治療選択を行っていた。全登録症例50例および新規登録症例31例の肺循環諸量および動脈血液ガス所見を、平成9年度に厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班が、疫学研究班と合同で行った全国疫学調査での収集症例97例<sup>19)</sup>と比較し表-1に示した。新規登録例では、男女比は1:3.4と女性に優位であり、肺動脈平均圧(PAm)の平均は67.4 mmHg、心係数(C.I.)の平均は2.07 l/min/m<sup>2</sup>であり、全国疫学調査例での平均値に比べ肺動脈圧は高値を心拍出量は低値を示し、より高度な肺高血圧症例が対象例に多く含まれているものと思われた。

新規登録症例31例の選択された治療法(図-5)は、NYHA心機能分類I度の2例は、ともにBPSによる内服治療が、またNYHA II度の5例中、4例はBPSによる治療を、残り1例はPGI<sub>2</sub>持続静注療法が選択されていた。重症度基準で中等症以上に判定されたNYHA III度およびIV度の症例は、それぞれ17例、7例あり、IV度の7例全例でPGI<sub>2</sub>

表-1 今回の全登録症例(n=50)および新規登録症例(n=31)、平成9年度に施行した全国疫学調査例での原発性肺高血圧症例(n=97)の肺循環諸量および動脈血液ガス所見の比較。全国疫学調査例は、文献12)より引用。

	全登録症例 (2000)	新規登録症例 (2000)	全国疫学調査 (1998)
n	50	31	97
Gender F:M	36:14 (2.6:1)	24:7 (3.4:1)	61:36 (1.7:1)
Age yr	30.0	31.2	41.8
PAm mmHg	66.8	67.4	51.5
C.I. l/min/m <sup>2</sup>	2.23	2.07	2.59
PRa mmHg	8.0	8.8	5.8
PaO <sub>2</sub> Torr	67.9	67.0	73.5
PaCO <sub>2</sub> Torr	32.8	32.9	35.4

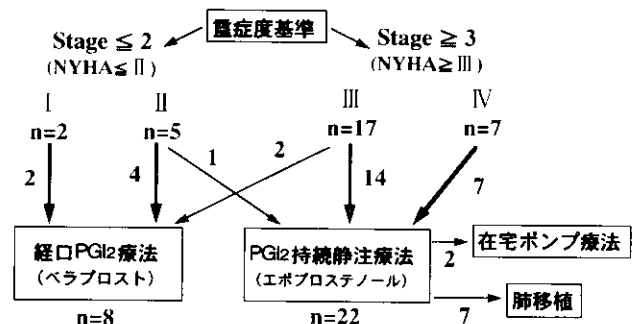


図-5 新規登録症例31例のNYHA分類と、選択された内科的治療法

BPS内服治療は8例に、PGI<sub>2</sub>持続静注療法は22例に選択実施されていた。

持続静注療法が選択されていた。一方、III度の17例のうち、14例がPGI<sub>2</sub>持続静注、2例がBPSの内服治療を選択され、残りの1例は最近右心カテテル検査を施行したばかりのため、治療法の選択が未定であった。結果として、BPS内服治療群は8例、PGI<sub>2</sub>持続静注療法群は22例であった。後者のPGI<sub>2</sub>持続静注療法を選択した22例中、在宅ポンプ療法施行により退院となった症例は2例にすぎず、肺移植へのレシピエント登録を行っている症例が7例にみられた。

治療法の選択が決定していた30例を、経口BPSによる内服治療群8例、PGI<sub>2</sub>持続静注療法を行っているが肺移植の登録を行っていない症例群15例、PGI<sub>2</sub>持続静注療法を受けながら肺移植待機中の症例群7例の3群に分け、その重症度を比較してみた。肺血管抵抗(PVR)では、BPS

群は全例2000 dyn·sec/cm<sup>2</sup>以下であり、PGI<sub>2</sub>投与群に比し有意に低値であった（BPS群：985 ± 531、PGI<sub>2</sub>投与群：2013 ± 614、P < 0.001）（図-6）。また、BPS群の心係数は高値であるのに対して、PGI<sub>2</sub>投与群ではほとんどの症例が2.2 l/min/m<sup>2</sup>以下の低値を示し両群間で有意差が認められた（BPS群：2.73 ± 0.70、PGI<sub>2</sub>投

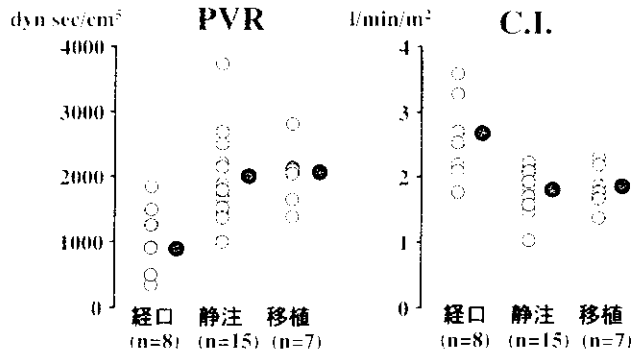


図-6 BPS内服治療群（経口；n=8）、PGI<sub>2</sub>持続静注療法施行例で肺移植未登録群（静注；n=15）、PGI<sub>2</sub>持続静注療法施行例で肺移植登録群（移植；n=7）の3群における肺血管抵抗（PVR）並びに心係数（C.I.）の比較  
静注群と移植群では、PVRとC.I.にみる重症度では有意差はみられなかったが、経口群ではPVRは低値、C.I.は高値を示し、肺循環諸量からの評価としては経口群が軽症であることが確認された。

与群：1.84 ± 0.34、P < 0.0001）。

## 考案・結論

PPHは、その肺高血圧症の発症機序は未だ不明であるが、多くの症例でその肺高血圧は進行性であり、右心不全から死に至る予後不良な疾患とされる<sup>1)</sup>。一般的な内科的治療としては、抗凝固療法および酸素療法が基礎療法として行われ<sup>2)</sup>、これに各種血管拡張薬による肺血管拡張療法が試みられてきた<sup>3)</sup>。しかしながら、多くの血管拡張薬の効果は症例によって異なるうえ、予後の改善効果を多数例で検討した報告は少なく、根本的治療は心臓もしくは肺移植以外にはないと考えられてきた。

近年、欧米を中心に静注用PGI<sub>2</sub>製剤による持続静注療法が試みられ、運動耐容能の改善、QOLの改善に加え、予後としても改善効果があることが報告され<sup>4)</sup>、PPHに対する内科的治療の新たな展望がひらけてきた。一方、1980年代初期よりPPHに対して使用されてきたカルシウム拮抗薬も、通常量での効果は期待できないものの、急性肺血管拡張反応の良好な症例では、大量投与により運動耐

容能および予後の改善が得られることが報告された<sup>5)</sup>。従って、最近の欧米での内科的治療選択指針としては、まず急性負荷試験により肺血管反応性の評価を行い、肺血管抵抗が著明に低下する症例にはカルシウム拮抗薬による内服治療を、肺血管抵抗の低下が著明でない症例ではNYHA分類によりⅢ度以上の重症例にはPGI<sub>2</sub>の持続静注療法もしくは肺移植療法を、NYHAⅡ度以下の軽症例では抗凝固療法にカルシウム拮抗薬による肺血管拡張療法を試みるとしている（図-1）<sup>6)</sup>。

わが国において開発されたPGI<sub>2</sub>誘導体であるBPSは、化学的に安定化した経口投与可能なPGI<sub>2</sub>製剤である。閉塞性動脈硬化症などの末梢動脈疾患での保険適応に加え、平成11年10月よりPPHに対しても保険適応となっている。少数例での検討成績ながら、PPHに対するBPSの急性並びに慢性効果として有効性が報告されており<sup>7)</sup>、経口投与という利便性もあり、PPHの内科的治療法としての有用性が示唆されている。PPHに対するPGI<sub>2</sub>持続静注療法は、すでに欧米では確立された治療法となりつつあるが、長期間留置型カテーテルが必要なことから感染症の問題や、携帯用ポンプに伴う各種トラブルの発生も少なからずみられ、その煩雑さが欠点ともいえる。また症例によっては、PGI<sub>2</sub>持続静注療法からの離脱も可能なことがあり、症状の軽減時にはBPSによる維持療法を行うというPGI<sub>2</sub>とBPSの交替療法も有用な治療戦略になりうるものと考えられる。

わが国においてはBPSがPPHの治療に使用可能であるという医療事情を考慮し、PPH軽症例に対して積極的にBPS内服治療を推進する治療選択指針案を作成した（図-2）。今回、この治療選択指針で採用されているPPHの重症度判定は、平成10年度の呼吸不全研究班により報告された重症度基準<sup>8)</sup>を用いた。これは、NYHA分類を基本としたものであり、NYHAⅠ度をStage1、NYHAⅡ度をStage2、NYHAⅣ度をStage5にまず分類し、NYHAⅢ度の症例を肺動脈平均圧が55mmHg未満であればStage3、55mmHg以上であればStage4とするものである。平成9年度に収集された全国疫学調査例の予後成績の検討では、Stage2までの軽症例とStage3以上の中等症以上の症例との間に有意差がみられており（2年生存率95.0% vs 65.9%、5年生存率88.7% vs 28.0%）、Stage3以上の症例で積極的な治療が必要といえる<sup>9)</sup>。そこで、今回の内科的治療指針案では、Stage2までの軽症例にはBPSの内服治療を、Stage3以上の症例にはPGI<sub>2</sub>持続静注療法を選択できるものとした。また、初期の治療法選択後、臨床症状や検査成績の悪化・改善がみられれば、BPS内服療法とPGI<sub>2</sub>静注療法を変更可能とした。