

図1 MCT投与9週後の肺動脈圧

MCT群・MCT+L-Arg群はAG群・Control群と比べて収縮期肺動脈圧 (sPAP) および平均肺動脈圧 (mPAP) とともに有意に上昇している。またMCT+L-Arg群は有意差が見られないものの、sPAPおよびmPAPがMCT群よりもさらに上昇傾向を示している。MCT+AG群では肺動脈圧はControl群と有意差を認めない (* $p < 0.05$)。

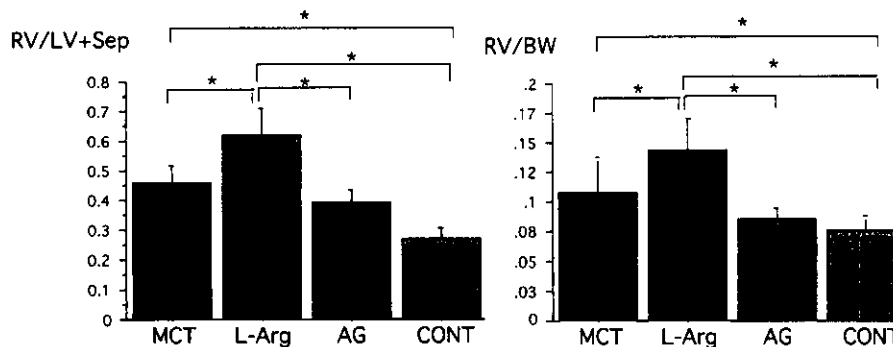


図2 MCT投与9週後の右心負荷

MCT群・MCT+L-Arg群はControl群・AG群と比べて右室/左室重量比 (RV/LV+Sep) および右室/体重 (RV/BW) とともに有意に上昇している。またMCT+L-Arg群とMCT群間にも有意差が認められる。MCT+AG群ではControl群との間に有意差を認めない (* $p < 0.05$)。

め、ラットの長期生存を可能にする⁹⁾。本実験でも Fisher はMCT皮下注後63日目まで全例が生存したものの、特にMCT+NO donor群で重症肺高血圧によると思われる著しい努力性呼吸が認められた。また肺血行動態では(図1)に示すようにMCT群はControl群と比べて収縮期肺動脈圧 (sPAP) および平均肺動脈圧 (mPAP) とともに有意に上昇していた。また我々の予想に反してMCT+NO donor群では有意差が見られないもののsPAPおよびmPAPがMCT群よりも更に上昇傾向を示しており、反対にMCT+iNOS inhibitor群では有意差をもって低下していた ($P < 0.05$)。また右心負荷の程度を示す右室/左室重量比 (RV/LV+Sep) および右室/体重比 (RV/BW) でも(図2)の様に、MCT群はControl群と比

べて有意に増大し ($P < 0.05$)、MCT+NO donor群では更にMCT群よりも有意に増大を示していた ($P < 0.05$)。これに対しMCT+iNOS inhibitor群ではMCT群、MCT+NO donor群に比較して有意に低下しており ($P < 0.05$)、RV/BWではControlとの間に有意差は認められなかった。以上よりNO donorであるL-ArginineがMCTによって誘発される肺高血圧を増悪させている可能性があると考え、各群の組織像を病理学的に比較検討した。

2. 組織学的評価: HE及びEVG染色で、MCT+NO donor群の細葉肺動脈から区域枝レベルの弾性肺動脈にかけてneointima形成・中膜肥大・外膜肥厚を伴う著しい肺動脈のリモデリングが認められたのに対し、MCT+iNOS

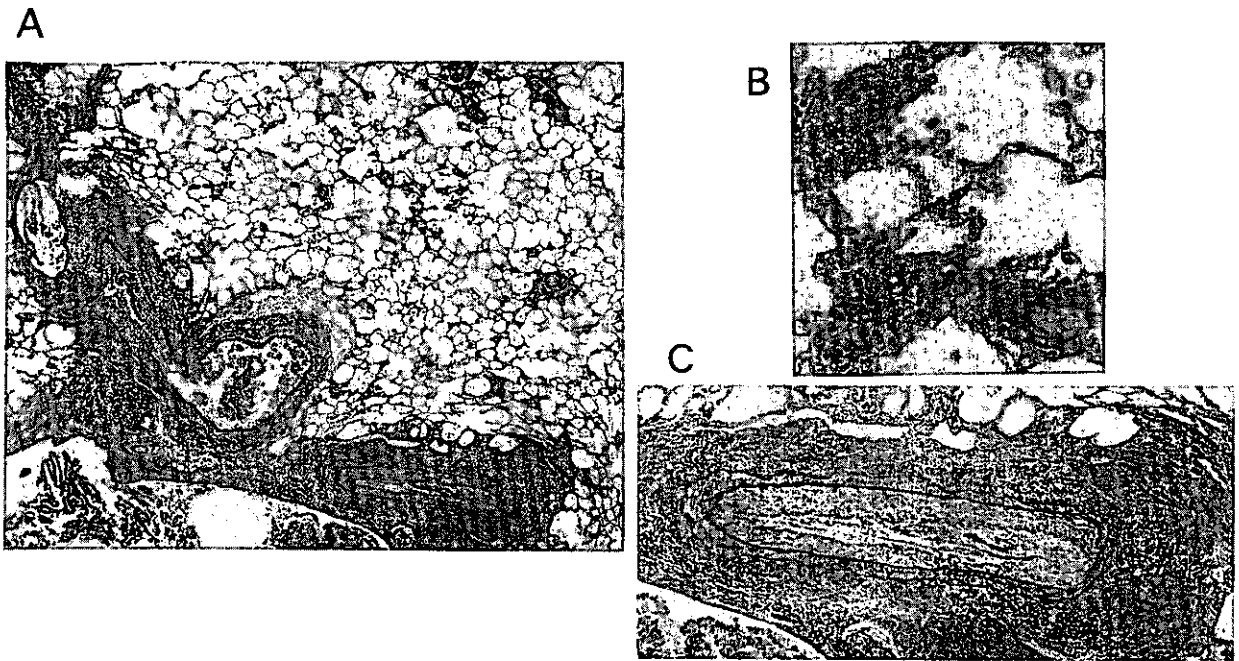


図3 MCT + NO donor群の肺血管リモデリング

〈細葉肺動脈から弾性肺動脈にかけて中膜、外膜の肥厚と共にneointima形成が認められる。〉

A. MCT + NO donor群の肺 (EVG染色×40)、B. 細葉肺動脈 (EVG染色×200)、C. 弾性肺動脈 (EVG染色×200)

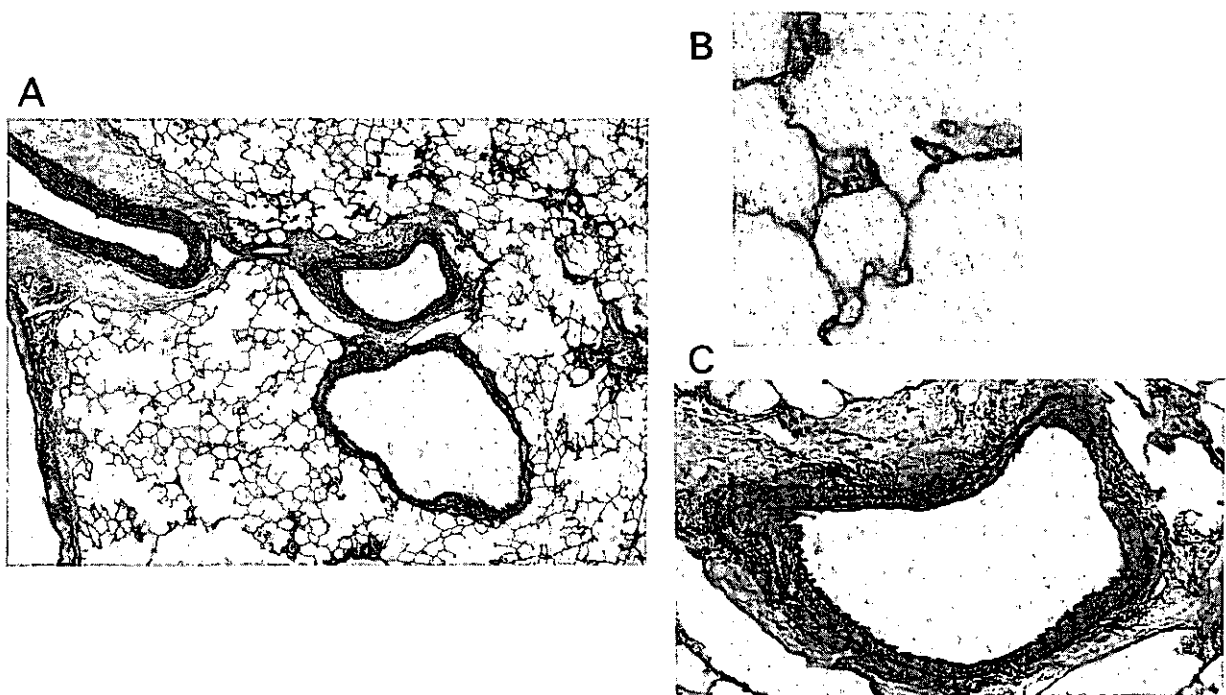


図4 MCT + iNOS inhibitor群の肺血管リモデリング

〈細葉肺動脈はほぼ正常に保たれ、肺動脈モデリングは抑制されている。〉

A. MCT + iNOS inhibitor群の肺 (EVG染色×40)、B. 細葉肺動脈 (EVG染色×200)、C. 弾性肺動脈 (EVG染色×200)

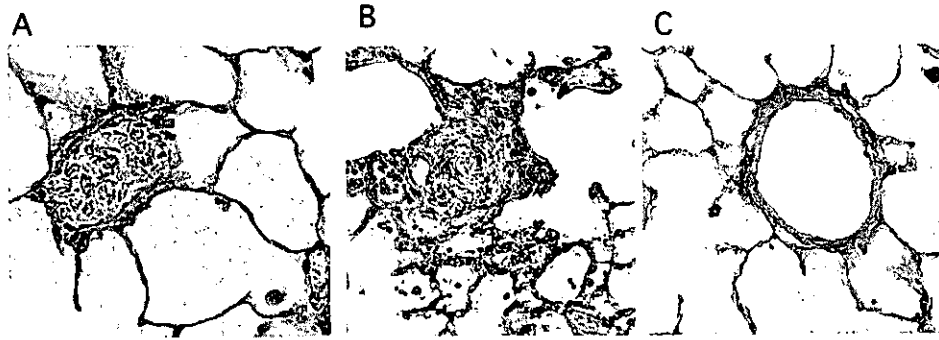


図5 細葉肺動脈での inducible NOS の発現
A. Control 群、B. MCT + L-Arginine 群、C. MCT + iNOS inhibitor 群 (各群×400)



図6 細葉肺動脈での Nitrotyrosine の発現
A. Control 群、B. MCT + L-Arginine 群、C. MCT + iNOS inhibitor 群 (各群×400)

inhibitor 群では細葉肺動脈はほぼ正常に保たれ、弾性肺動脈も軽度の中膜肥大が認められる以外、MCT 群、MCT + NO donor 群と比較して肺動脈リモデリングは抑制されていた。(図3, 4)。

免疫組織染色では、MCT + NO donor 群で肺動脈壁に集簇したマクロファージと思われる単核球を主体に iNOS と NT が強く染色されたが、MCT + iNOS inhibitor 群では肺血管壁に iNOS、NT の発現は抑制されていた(図5, 6)。また各群ともに肺動脈内皮に散在性に eNOS の発現が認められたものの、群間で明らかな差は認められず、その特徴は見出せなかった(病理像提示せず)。

考察

Fisher ラットを用いた実験で見られた MCT + L-Arginine 群の9週目の肺動脈に neointima の形成がおこる事実は予想に反した結果であったため、我々は更に MCT による肺血管障害が Fisher より強く生じる Sprague-Dawley ラット (n = 18) を用いて Fisher の時と同様のプロトコルで追加実験を行った。Sprague-Dawley は Fisher と比べて肺血管モデリングが急速に生じるため、

Fisher ほど長期間生存しないのが特徴である¹⁹⁾が、MCT (60mg/kg) 投与5週後の肺血管動態は Fisher の時と同様に L-Arginine により MCT 投与後の肺高血圧が増悪し、Aminoguanidine により改善した。これら一連の実験結果から我々は MCT による肺血管傷害において、No donor である L-Arginine を投与することによって肺血管リモデリングが助長され、iNOS inhibitor である Aminoguanidine 投与によりリモデリングが抑制されると結論づけた。

免疫組織染色の結果はこれを裏付けるものであった。MCT + L-Arginine 投与群においては peroxynitrite (ONOO⁻) の蛋白結合物質である nitrotyrosine が、neointima によって閉塞した細葉肺動脈周囲に浸潤した単核球(マクロファージ)に強く染色され、肺血管障害部分でおこる NO の過剰な産生が NO radical である peroxynitrite (ONOO⁻) の産生を惹起している可能性が示唆された。従って我々は MCT による肺血管リモデリングにおいて NO radical の関与を指摘する以下のような仮説を提唱した(図7)。すなわち MCT 投与後の急性期に肺動脈の炎症が惹起されるが、L-Arginine 投与は

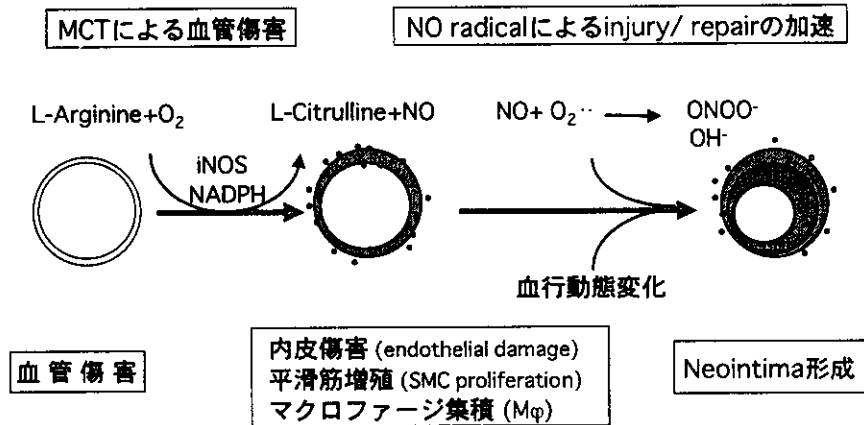


図7 MCTの肺血管リモデリングにおけるNo radicalの関与(仮説)

肺血管周囲に浸潤したマクロファージの産生するiNOSを介して過剰なNO産生を促す。さらに炎症細胞が産生する superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$) と反応して peroxynitrite ($ONOO^-$) が産生され、蛋白 (tyrosine) と結合して nitrotyrosine となる。この一連の反応は肺血管傷害後の組織修復反応 (injury/repair) を誘導し、平滑筋増殖・マクロファージ集積をさらに助長することによりリモデリングを加速させる。肺血管傷害後の血圧上昇も neointima 誘動の一つの原因である^{9)~12)}が、MCT + L-Arginine による肺血管傷害の加速と肺動脈圧上昇もリモデリングのパターンを中膜肥大パターンから neointima パターンに転換させている一つの因子と考えられる。しかしこのメカニズムの詳細に関してはさらに今後の検討を要すると思われる。

結語

1. Monocrotalineにより誘動される肺血管リモデリングでは、L-Arginineの投与によりリモデリングが増悪し、細葉肺動脈を中心としたneointima形成に変化する。この組織変化は inducible NOS inhibitor である Aminoguanidine の投与により抑制される。
2. Monocrotalineにより誘動される肺血管リモデリングでは、iNOSおよびNO radicalが密接に関与していると考えられる。肺血管周囲に遊走したマクロファージから過剰なiNOSが産生され、局所でperoxynitrite ($ONOO^-$) が産生されて肺血管傷害を助長している可能性があると考えられる。

参考文献

1) Rubin, L.: Current concepts, Primary Pulmonary Hypertension. New Eng. J. Med. 336:111-

117, 1997
 2) Botney, M. D., Kaiser, L. R., Cooper, J. D. et al.: Extracellular matrix protein gene expression in atherosclerotic pulmonary arteries. Am. J. Pathol. 140:357-364, 1992
 3) Botney, M. D., Liptay, M. J., Kaiser, L. R. et al.: Active collagen synthesis by pulmonary arteries in human primary pulmonary hypertension. Am. J. Pathol. 143:121-129, 1993
 4) Botney, M. D., Bahadori, L., Gold, L. I.: Vascular remodeling in primary pulmonary hypertension: potential role for transforming growth factor -b. Am. J. Pathol. 144:286-295, 1994
 5) Bahadori, L., Milder, J., Gold, L. I. et al.: Active macrophage-associated TGF-b colocalizes with type I procollagen gene expression in atherosclerotic human hypertensive pulmonary arteries. Am. J. Pathol. 146:1140-1149, 1995
 6) Botney, M.D.: Role of hemodynamics in pulmonary vascular remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159:361-364, 1999
 7) Todorovich-Hunter, L., Johnson, D.J., Ranger, P. F. et al.: Altered elastin and collagen synthesis associated with progressive pulmonary hypertension induced by monocrotaline: a biochemical and ultrastructural study. Lab. Invest. 58:184-195, 1988
 8) Tanaka, Y., Bernstein, M. L., Mecham, R. P., Patterson, G. A., Cooper J. D., Botney MD: Site-specific responses to monocrotaline-induced vascular injury: evidence for two distinct

- mechanisms of remodeling. *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* 15 (3) : 390-397, 1996
- 9) Tanaka, Y., Schuster, D. P., Davis, E. C. et al.: The role of vascular injury and hemodynamics in rat pulmonary artery remodeling. *J. Clin. Invest.* 98 (2) : 434-42, 1996
- 10) Tanaka Y., Okada K., Sensaki, K., Ozeki, Y., Tanaka S., Pulmonary vascular remodeling following long-term exposure to subclavian-pulmonary artery shunt. *Am. J. Respir. Critic. Care Med.* 159 (3) : A154, 1999
- 11) Okada K, Tanaka Y, Bernstein ML, Zhang W, Patterson GA, Botney MD: Pulmonary hemodynamics modify the rat pulmonary artery response to injury - A neointimal model of pulmonary hypertension. *Am. J. Pathology.* 151 (4) :1019, 1997
- 12) Botney M.D.: Pathogenesis of primary pulmonary hypertension, in Pathogenesis of lung injury at the molecular level, ALA/ATS postgraduate course 19:1999

原発性肺高血圧症における血漿 Adrenomedullin (AM) 値の臨床的意義

中山 智孝 佐地 勉

はじめに

Adrenomedullin (AM) は1993年ヒト褐色細胞腫より北村、寒川らによって発見された強力な降圧活性を有する生理活性ペプチドである¹⁾。続いてradioimmunoassay (RIA) の開発により重症高血圧、腎不全、心不全、肺高血圧などの疾患においてもその重症度とともに血中AM濃度が上昇することが報告されている²⁻⁴⁾。また原発性肺高血圧症 (PPH) において血中AMが他の血管作動性物質 (ANP, BNP, エンドセリン-1) と同様に上昇していることも近年確認されているが、血中で増加したAMの臨床的意義や他の血管作動性物質との関係についても明らかにはされていない。さらにプロスタサイクリン (PGI₂) 持続静注療法を開始したPPH患者における血中AMの動態も不明である。本研究の目的はPGI₂持続静注療法開始後の血中AMの動態を調べること、また血中AMが肺血管病変を経時的に評価をする上で有用な指標となりうるか否かを検討することである。

対象と方法

東邦大学大森病院で観察中の小児PPH患者連続14名 (5~16歳、中央値12歳) を対象とした。全例末梢静脈から採血し、異なる時期すなわち初診時またはPGI₂持続静注療法開始時 (n=13)、PGI₂療法開始1ヶ月後 (n=7)、3ヶ月後 (n=7)、1年後ないしそれ以降 (n=5) に得られた計32検体において血漿中成熟型AMをRIA法により測定した。NYHA心機能分類、血中ANP、BNPならびにエンドセリン-1 (ET-1)、心臓カテーテル検査時に測定した肺動脈圧、右心房圧、心係数、総肺血管抵抗などの肺循環諸量との関連性を検討した。

結果

血中AMはNYHA心機能分類の重症度に比例して上昇したが、NYHA I~IIIでは軽度上昇 (1.1~1.8FMOL/ml) に留まったのに対し、NYHA IVで有意な上昇 (4.2FMOL/ml) を示した (図1)。PGI₂持続静注療法開始後の血中AM

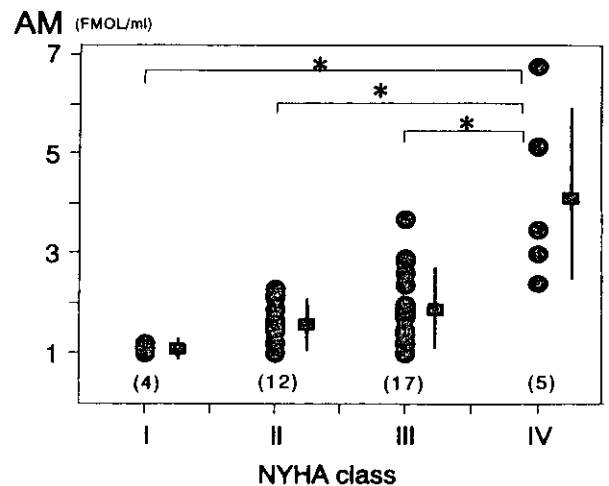


図1：血中AMとNYHA心機能分類

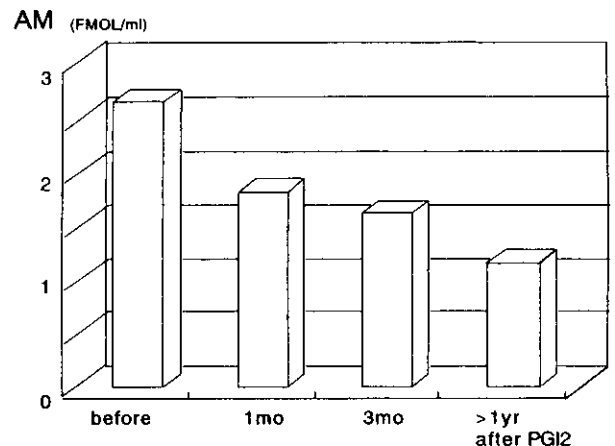


図2：PGI₂持続静注療法開始後の血中AMの変化

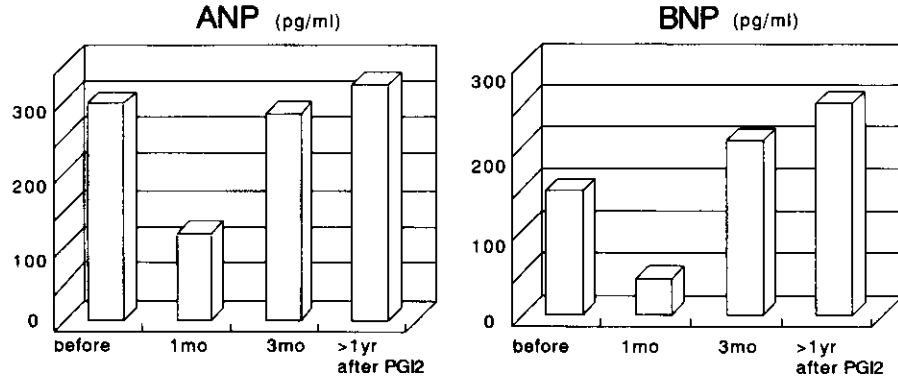


図3：PGI2持続静注療法開始後の血中ANP, BNPの変化

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ヶ月目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)。

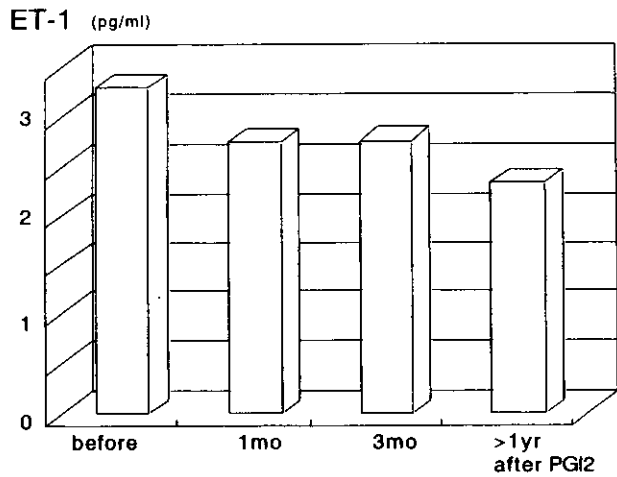


図4：PGI2持続静注療法開始後の血中ET-1の変化

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

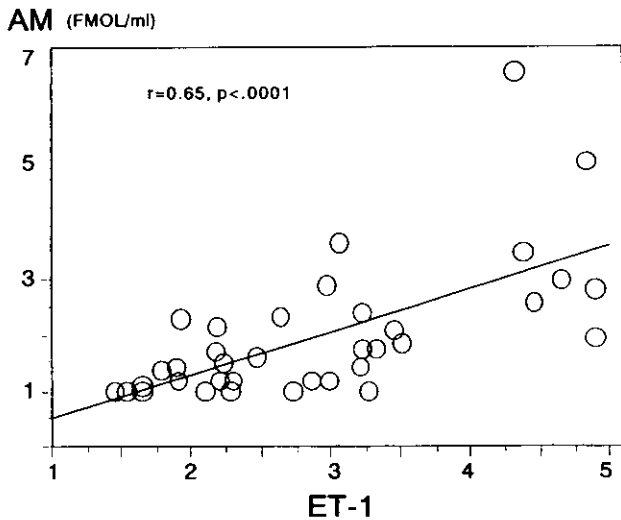


図5：血中AMとET-1の関係

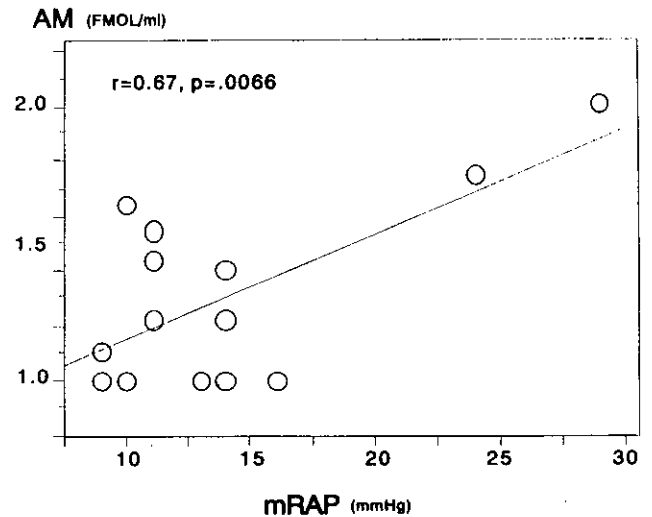


図6：血中AMと右心房平均圧の関係

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⁷⁾。PGI2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PGI2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PGI2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PGI2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 hypertensive 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 (prostacyclin) 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¹⁾。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²⁾。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³⁾ 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

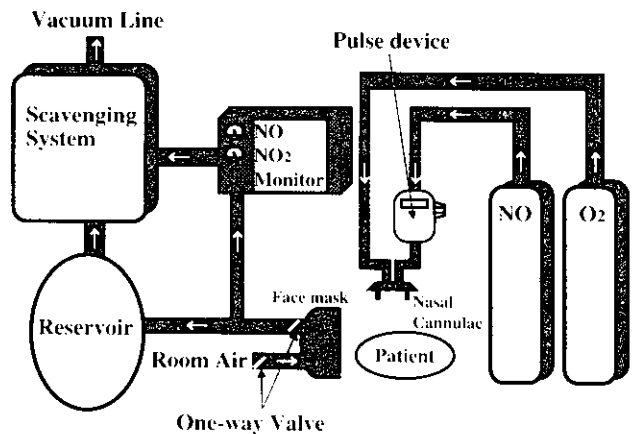


図 1：一酸化窒素呼吸同調パルス吸入装置

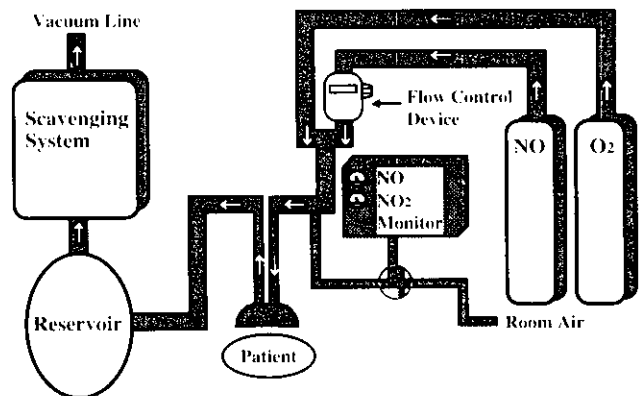


図 2：一酸化窒素持続吸入装置

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 ⁵)	1104 ± 659	963 ± 575 **	939 ± 539 **
Δ PVR (dyne · s/cm ⁵)		142 ± 119	166 ± 196
Δ PVR/PVR (%)		11.9 ± 8.8	12.2 ± 11.6
SVR (dyne · s/cm ⁵)	1699 ± 501	1527 ± 460 *	1561 ± 349
RVR/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, C.O: 心拍出量, PVR: 肺血管抵抗, Δ PVR = PVR (NO) - PVR (Baseline), Δ PVR/PVR = Δ PVR / 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NOx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²³⁾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NOxによる室内気汚染やメトヘモグロビン血症²⁴⁾などの

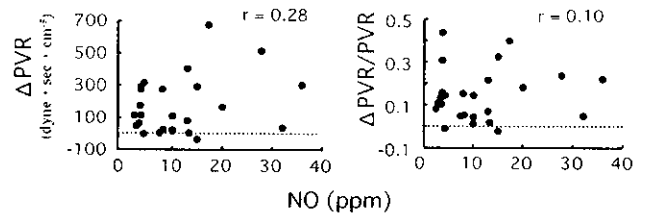


図3: Baseline vs NO inhalation, Δ PVR = PVR (NO) - PVR (Baseline), Δ PVR/PVR = Δ PVR / PVR (Baseline)

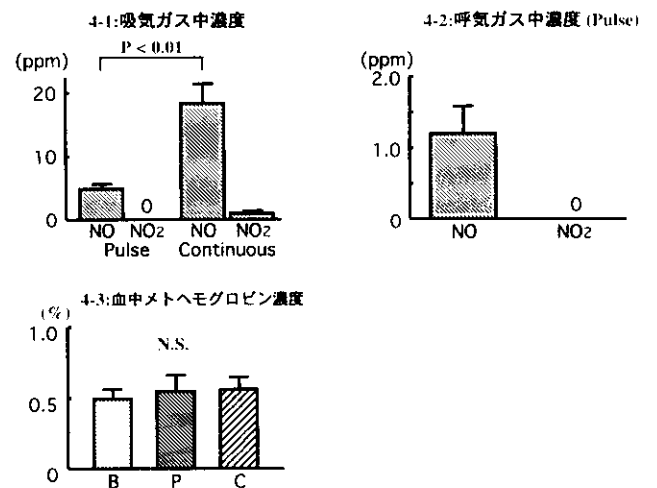


図4: 吸気・呼気ガス中NO, NO2濃度 血中メトヘモグロビン濃度 B: Baseline, P: Pulse NO inhalation, C: Continuous NO inhalation

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¹⁾²⁾。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³⁾⁴⁾。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⁵⁾。

手術対象となったCTEPH症例を国際比較してみると(表-1)⁶⁾⁷⁾⁸⁾、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⁹⁾や、特発性の肺動脈炎¹⁰⁾¹¹⁾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¹²⁾。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¹³⁾。

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 ₂	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、PaO₂; 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

肺血流スキャ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¹⁴⁾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。

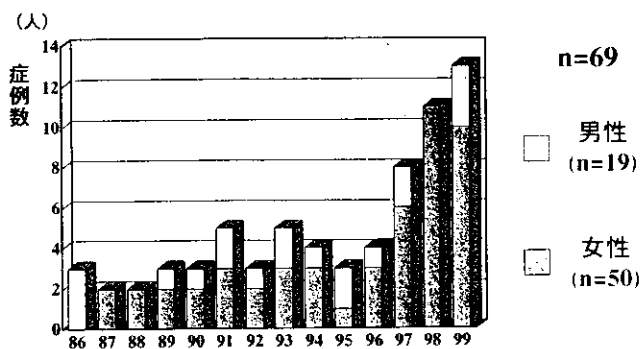


図-1 慢性血栓塞栓性肺高血圧症自験例 69 例の年度別発症数。

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、肺葉動脈より中樞の肺動脈への血栓付着が主体の中樞型の 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。HLA class 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¹⁵⁾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、HLA class 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、PaO₂ 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 ²)	22.4	22.1	0.698
・ PAm (mmHg)	45.4	41.5	0.172
・ CI (l/min/m ²)	2.69	2.31	0.021
・ PAR (dyn sec/cm ³)	851	774	0.441
・ PaO ₂ (Torr)	56.7	63.4	0.012
・ PaCO ₂ (Torr)	34.4	34.5	0.997
・ P \bar{V} O ₂ (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、PaO₂; 動脈血酸素分圧、PaCO₂; 動脈血炭酸ガス分圧、P \bar{V} O₂; 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、中樞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。

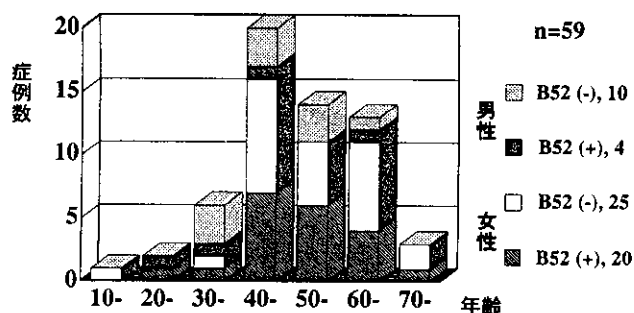


図-2 年齢別のHLA B52陽性率。

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。

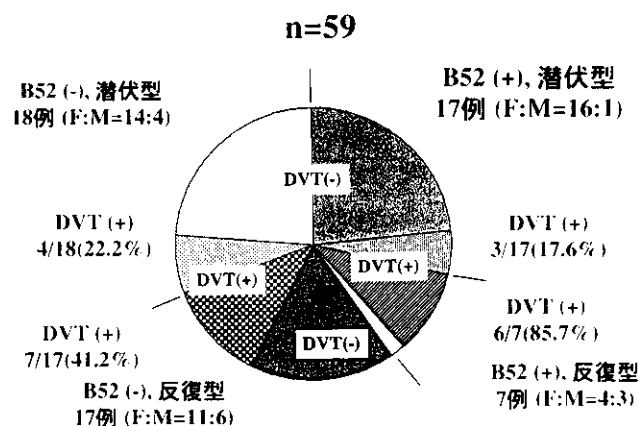


図-3 HLA B52陽性と臨床病型並びに深部静脈血栓症(DVT)の合併頻度との関係。

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1つとされている。米国における試算によれば¹³⁾、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²⁾。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¹⁰⁾、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¹¹⁾。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¹²⁾。

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¹³⁾¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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タイプに疾患関連性が示唆されている¹⁷⁾。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- α 、IL-1 β 、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¹⁸⁾、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のタイプングとして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., Dembitzky, 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¹⁾ 岡野 嘉明²⁾ 国枝 武義³⁾

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¹⁾。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²⁻⁶⁾、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⁷⁻⁹⁾。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¹⁰⁻¹³⁾、長期投与により肺血管抵抗の著明な改善が報告された¹⁴⁻¹⁶⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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 μ g/dayより開始し、忍容可能な最高量まで1～2週間で60 μ g/dayずつ増量し（範囲＝60～180 μ g/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 μ g/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²⁰⁾。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 ± 55 ヶ月間にお

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 例はエポ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、エポ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

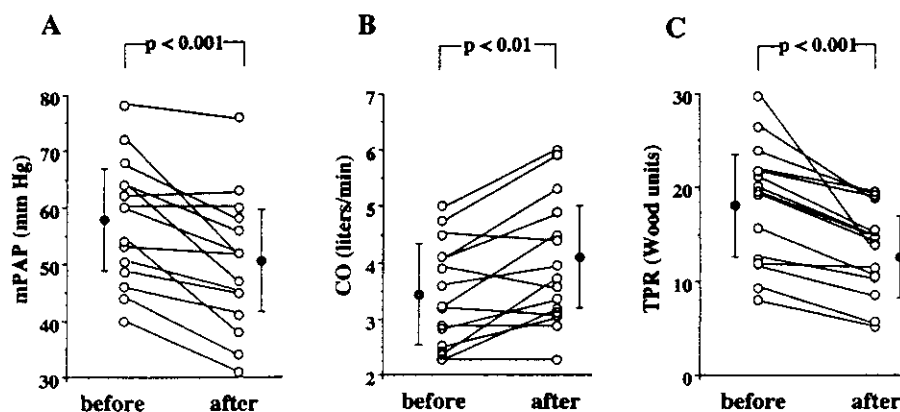


Fig. 1 Long-term effects of beraprost sodium on mean pulmonary arterial pressure (mPAP, A), cardiac output (CO, B), and total pulmonary resistance (TPR, C).

Table 2. Multivariate Analysis of Variables Associated With Mortality in Primary Pulmonary 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 ₂	0.998	0.964 – 1.033	0.9077
SvO ₂	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²⁰⁻²²、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²³。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²⁴や経口血管拡張剤²⁵⁻²⁶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⁶。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⁷⁻⁹。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、従来の薬剤に比してPPH患者の生存率が有意に改善されることが示され^{14, 23}、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¹⁰。ヒトでは、BPS経口投与

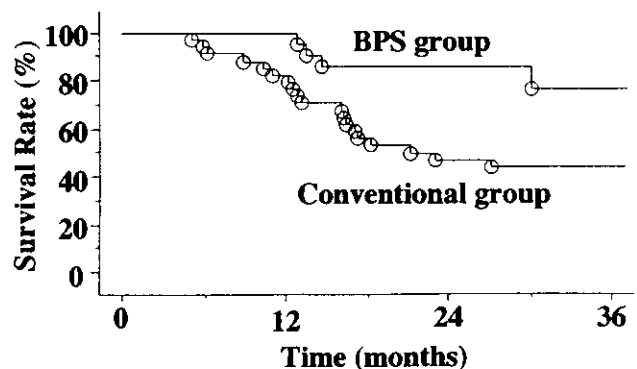


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves showing that outpatients treated with beraprost sodium (BPS) have a significantly higher survival rate than those treated with conventional therapy (log-rank test, $p < 0.001$).

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²³。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¹⁰⁻¹²、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¹⁷。ラットモノクロー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²⁰。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、前向きの実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