

- 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 PGI₂ 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 PGI₂ (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 PGI₂ 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¹⁾²⁾。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³⁾、今後は多数の施設で PGI₂ 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 PGI₂ 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 PGI₂ 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 PGI₂ 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 PGI₂ 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調査した。

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 PGI₂ 開始までの期間は平均 31 ヶ月、診断確定から PGI₂ 開始までの期間は平均 23 ヶ月、PGI₂ 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/min/m²、39 U · m² であった。PGI₂ 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)。PGI₂ 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 PGI₂ が全く不応であった。PGI₂ 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 · m² 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 PGI ₂	31 ± 26		
Dx~cont.IV PGI ₂	23 ± 28		
F/U after PGI ₂	12 ± 12	(1~45)	
PAm (mmHg)	83 ± 9		
Cl (l/min/m ²)	2.1 ± 0.4		
TPR (U · m ²)	39 ± 7		
supportive therapy (n)			
HOT	16	Ca ⁺⁺ antagonist	8
Beraprost	15	Diuretics	15
Anticoagulants	14		

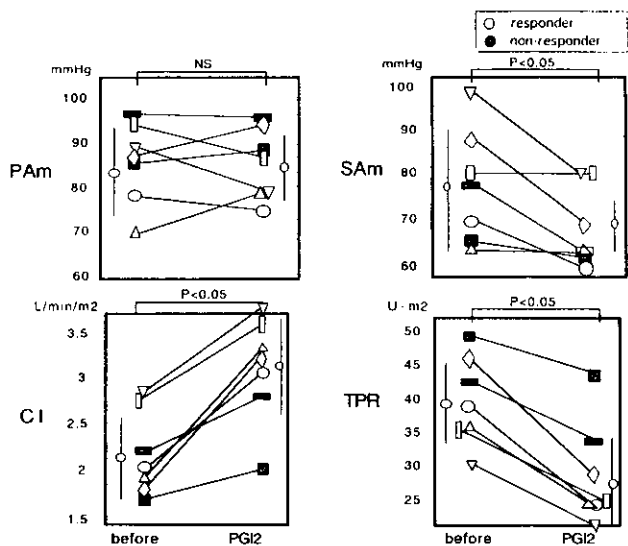


図1 PGI₂急性負荷試験 (n = 7) のまとめ
 PAm: 肺動脈平均圧、SAm: 体動脈平均圧、
 CI: 心係数、TPR: 総肺血管抵抗

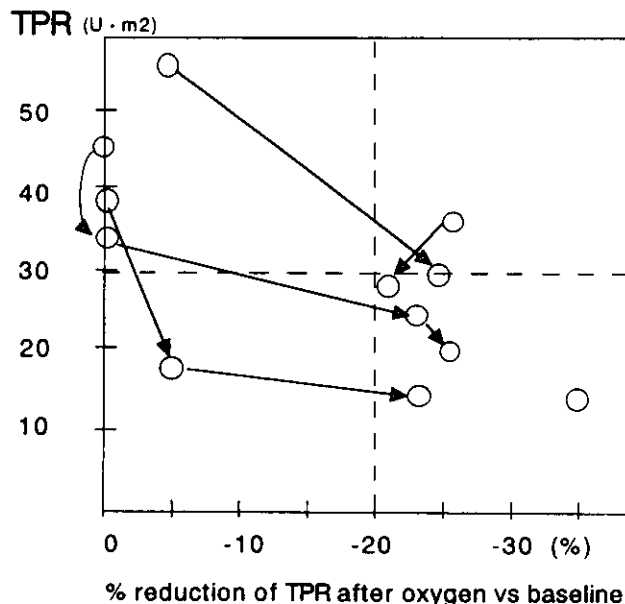


図3 総肺血管抵抗と純酸素吸入負荷に対する反応性の関係
 TPR: 総肺血管抵抗
 図中の矢印は同一症例のPGI₂持続静注療法開始後の変化を示す。

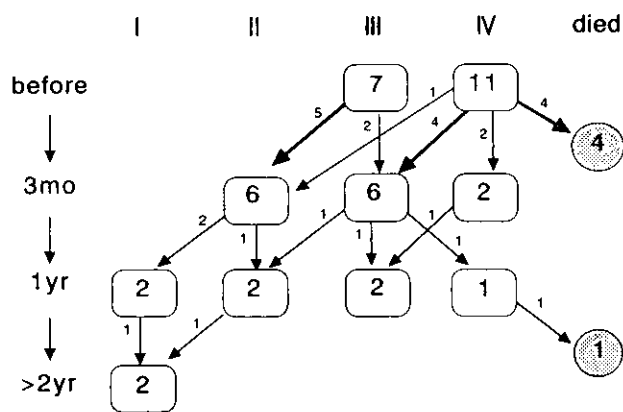


図2 PGI₂持続静注療法開始後のNYHA心機能分類の変化
 括弧内の数字は症例数を示す。

表2 PGI₂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 ²)	2.2 ± 0.4	2.6 ± 0.6
TPR (U · m ²)	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。PGI₂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PGI₂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パ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PGI₂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²⁾。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PGI₂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PGI₂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。PGI₂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・m²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。PGI₂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PGI₂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PGI₂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PGI₂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, Maislin 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) 中山智孝、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 ± 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¹⁾。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²⁾のPPHに対する長期プロスタサイクリン持続静注療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療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^{3,4)}。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療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⁵⁾、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

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 ± 9.5 ヶ月で、最終投与量は16.5 ± 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 ± 11.6 mmHgから54.6 ± 12.3 mmHgへ平均13.3%減少、心拍出量は2.6 ± 0.6 l/minから3.5 ± 1.0 l/minへ平均38.7%増加、肺血管抵抗は25.8 ± 7.6 HRUから17.1 ± 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) 運動耐容能は6分間歩行距離が治療開始前の平均290 ± 126 mから425 ± 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 ± 82 pg/mlから75 ± 54 pg/mlへ、BNPは473 ± 258 pg/mlから135 ± 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、PaCO₂は31.8 ± 3.6 Torrから35.9 ± 3.9 Torrへ増加傾向を示し、A-aDO₂は41.8 ± 13.3 Torrから35.3 ± 11.8 Torrへ減少したが、PaO₂は投与前68.4 ± 11.6 Torrが投与中は69.8 ± 10.9 Torrで著明な改善は得られなかった。(図5)

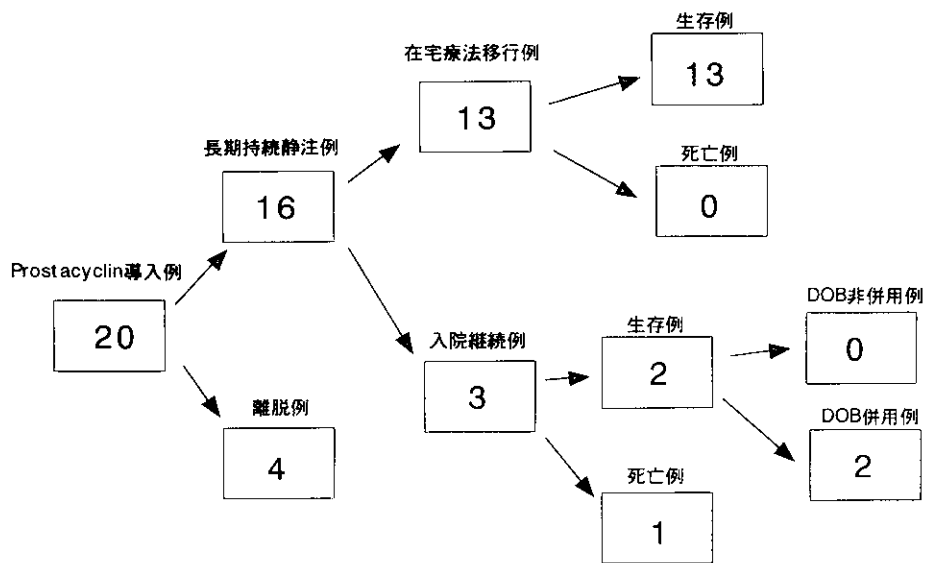


図1

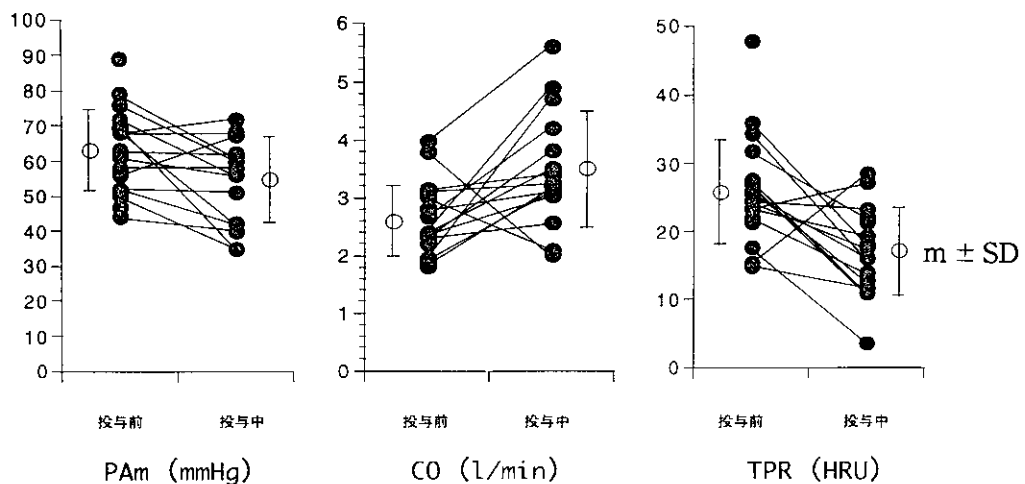


図2

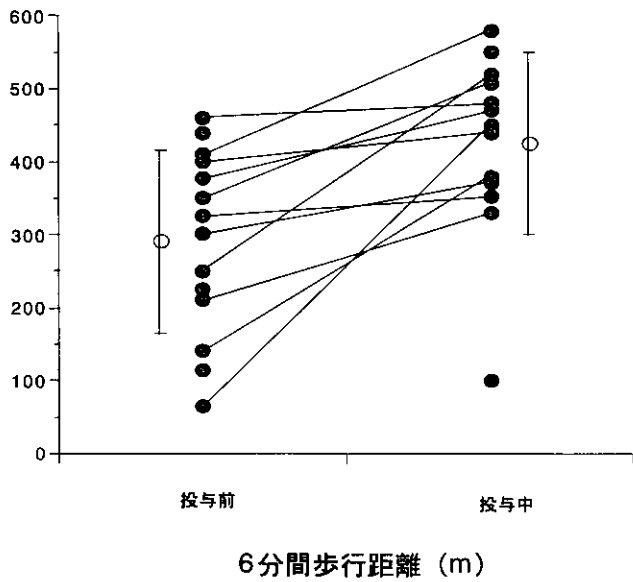


図3

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²⁾。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

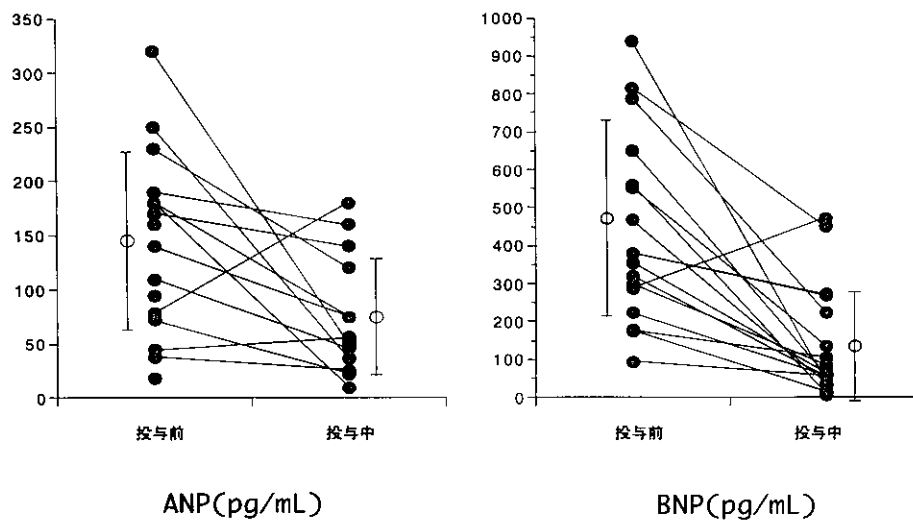


図4

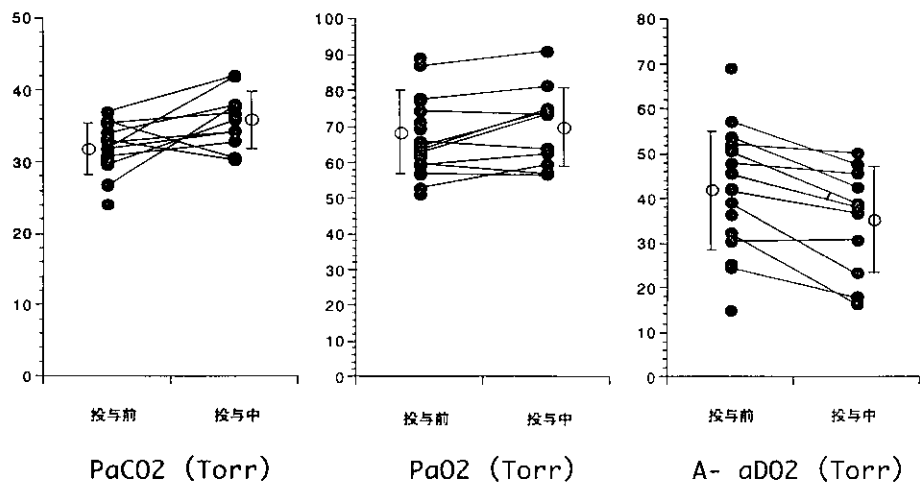


図5

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ポ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¹⁾ 見山 仁美¹⁾ 水谷 昭衛¹⁾ 片山 雅夫¹⁾
深谷 修作¹⁾ 大島 久二¹⁾ 吉田俊 治¹⁾ 高橋 久英²⁾
笠原 正男³⁾

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¹⁾²⁾。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³⁾。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、それに基づいた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⁴⁾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、モノクローリン誘発PHラット⁵⁾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。モノクローリンを60mg/体重kgを皮下注で投与しPHを発症させた。治療群では、モノクローリン投与後、ヒトのステロイドパルス治療に準じて、メチルプレドニゾロン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
- メチルプレドニゾロン（mPSL）
30mg/kgラット、腹腔内、週3回

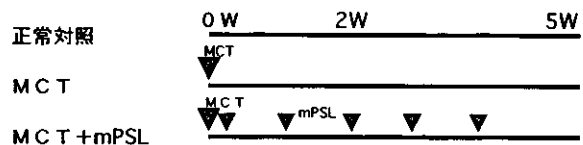


図1：モノクローリン（MCT）惹起PHにおけるステロイド薬投与の検討

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 μ ）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をみた。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 $^{\circ}$ C 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 α 抗体）を加え、増殖能への影響をみた。

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をみた。0.1% FCS添加DMEMで37 $^{\circ}$ C 24時間培養したPAECにVEGF（vascular endothelial growth factor）2ng/mlと1 μ Mのデキサメタゾン添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

1] 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、ドプ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

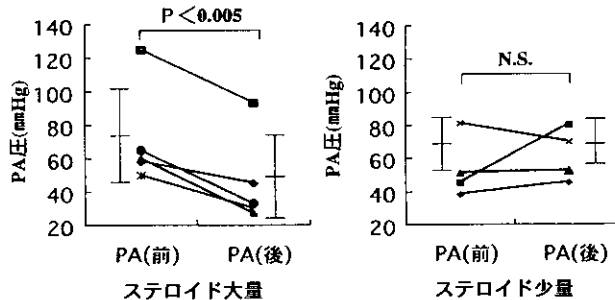


図2：原発性PH様におけるステロイド治療前後の推定肺動脈圧（心エコー）の推移。大量と少量投与の比較

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プ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ディ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掲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、医学中央雑誌掲載）

● 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⁶⁾⁷⁾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。モノクロタリン投与のみの無治療群では、2週後の筋性肺動

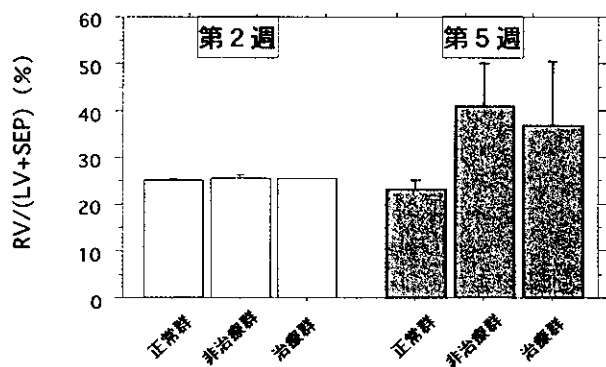


図3: モノクロタリン惹起PHの右室肥大に対するステロイドの影響

脈(50~100 μm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)。

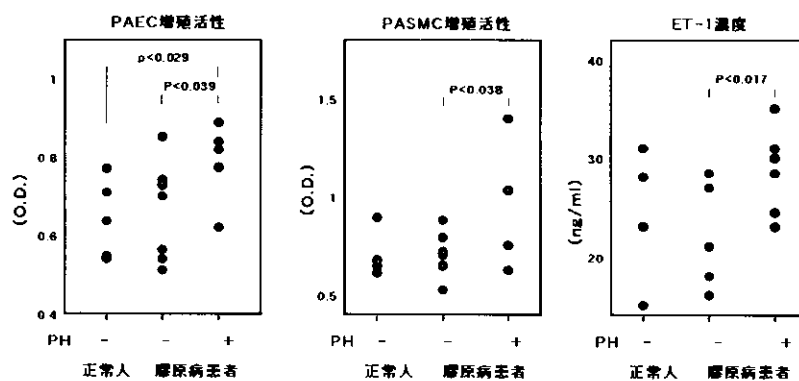


図4: PH合併膠原病患者末梢血単核球分画培養上清のヒト肺血管内皮細胞(PAEC)ならびにヒト肺血管平滑筋細胞(PASMC)の増殖活性と、エンドセリン-1(ET-1)分泌に及ぼす影響

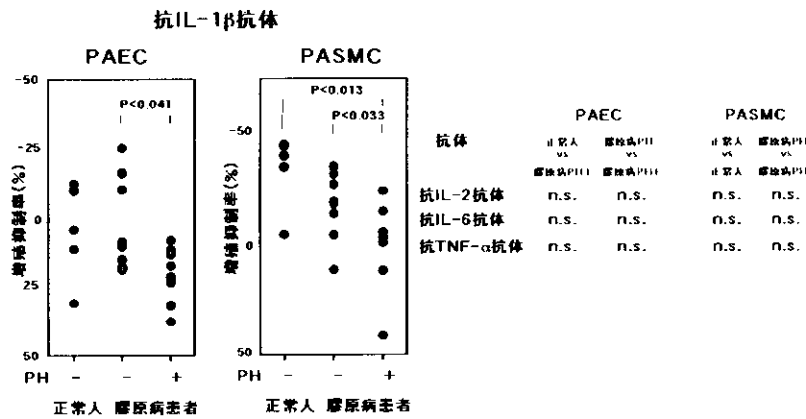


図5：PH合併膠原病患者末梢血単核球分画培養上清のPAECおよびPASMの増殖活性に及ぼす抗サイトカイン中和抗体の影響

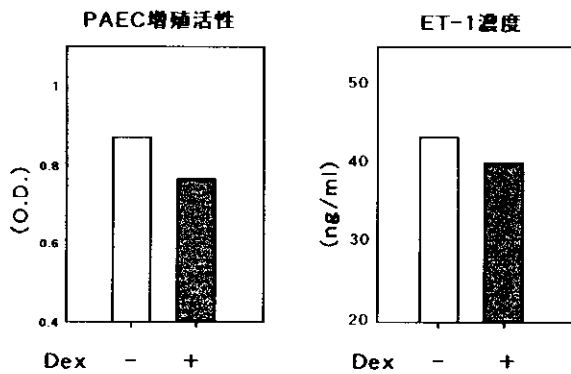


図6：*in vivo*におけるVEGF (vascular endothelial growth factor) 刺激によるPAECの増殖活性ならびにET-1と、dexamethasoneによる抑制効果

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。
- ③プ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PASMCM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 β 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 β がCTD-PH患者リンパ球によるPAECやPASMCM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、その治療プロトコール、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) 粕川禮司： 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^{1)~3)}、重症例の死亡率はまだまだ高い^{4)~6)}。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指した。

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 ± 12 [SD] 歳)である。手術適応は、UCSD (University of California at San Diego) の適応に準じ^{7)~9)}、1) 平均肺動脈圧 (mean Ppa) 30mmHg 以上または肺血管抵抗 (PVR) $300 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 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) 血栓の中樞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 ± 15 [SD] 歳、mean Ppa $33 \pm 8\text{mmHg}$ 、PVR $458 \pm 154 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$) 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 ± 11 歳、mean Ppa $44 \pm 13\text{mmHg}$ 、PVR $932 \pm 504 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$) 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 ± 12 歳、mean Ppa $47 \pm 9\text{mmHg}$ 、PVR $892 \pm 322 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$) 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[®]) ならびにBDI (baseline dyspnea index[®]) 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。

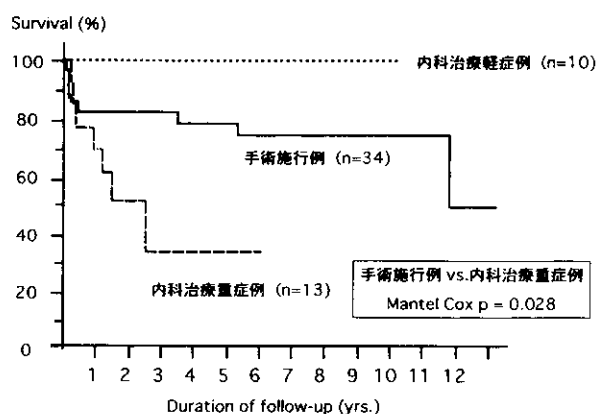


図1 手術施行例と内科治療例の生存曲線の比較 (Kaplan-meier法)

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 ± 2.6 、内科治療重症例 4.4 ± 2.1 、内科治療軽症例 7.6 ± 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。

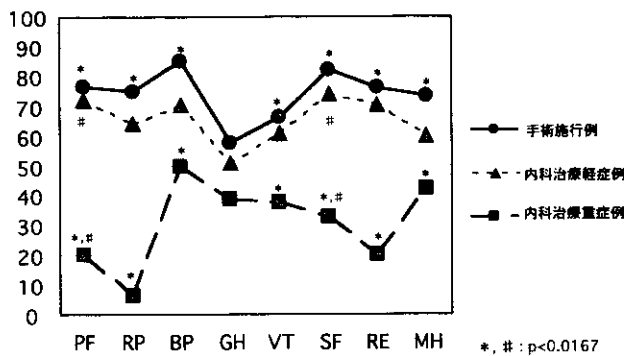


図2 手術施行例と内科治療例における長経過観察時のSF-36の比較

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¹⁰⁾、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への適応については、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¹¹⁾、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³⁾⁻⁵⁾。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¹²⁾、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¹³⁾、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⁻⁵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¹⁾。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¹⁾⁻⁷⁾。

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¹⁾、生存例においては、術前後で、mean Ppaが 45 ± 7 から 25 ± 9 mmHg、PVRが 820 ± 234 から 316 ± 185 dyn·sec·cm⁻⁵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%)¹⁴⁾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¹⁵⁾。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¹⁾。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⁵⁾、他施設の報告では、ドイツの報告で(Mayer⁶⁾)24%、イリノイ大学の報告で

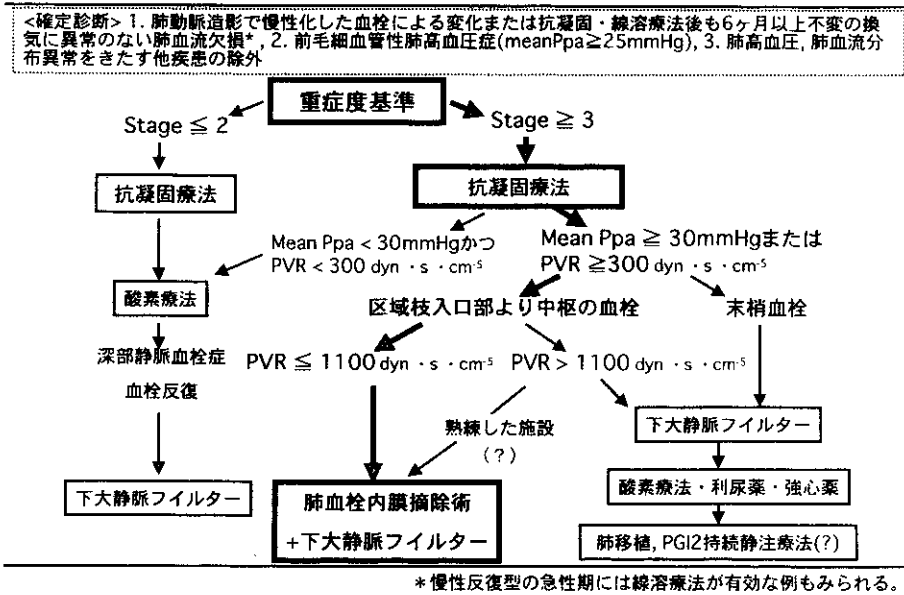


図3 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療選択指針 (案)

(Hartz²¹⁾ 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¹¹⁾、 $PVR > 1100 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 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¹⁵⁾。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)¹⁶⁾をもとに、重症度により大きく2つに分

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。

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、手術適応に肺血行動態の上限は設けておらず²¹⁻²³⁾、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。

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¹⁾²⁾。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³⁾ およびカルシウム拮抗薬の大量療法⁴⁾ 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⁵⁾。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⁶⁾⁷⁾。

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⁸⁾、並びに SF-36 を用いた健康関連 Quality of Life (HRQL) の評価を⁹⁾、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/cm⁵ 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 ²	1.77±0.47	(1.21~2.90)
PVR	dyn sec/cm ⁵	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。

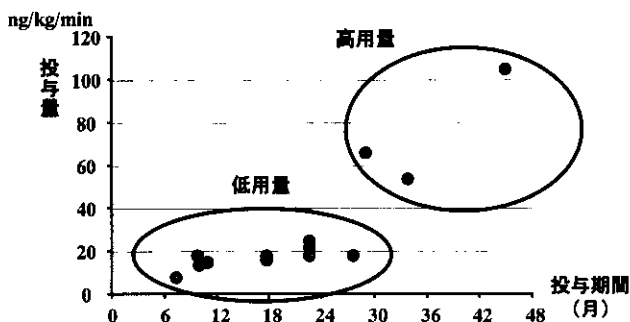


図-1 PGI2投与期間と投与量の関係

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低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。

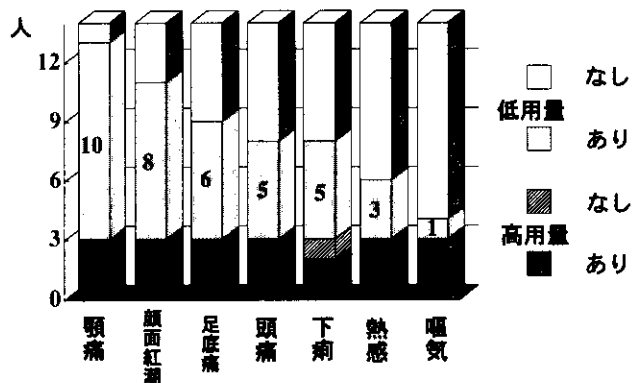


図-2 PGI2投与に起因すると考えられる副作用の出現頻度
高用量群は、PGI2投与量が50 ng/kg/min以上である3例を、低用量群は、PGI2投与量が30 ng/kg/min以下の11例を指す。

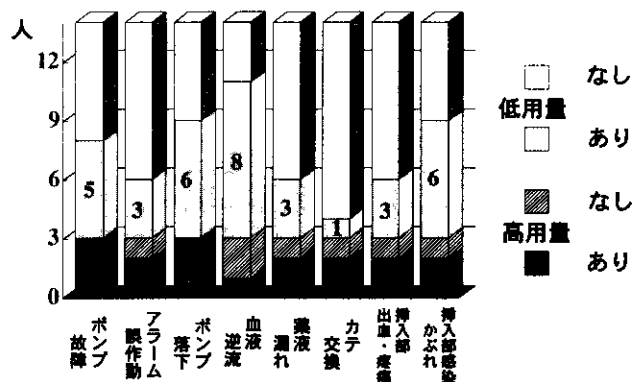


図-3 携帯用ポンプ並びにカテーテル・投与ラインに関する合併症の出現頻度
高用量・低用量は図-2と同じ分類である。

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との間には有意な相

関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）。

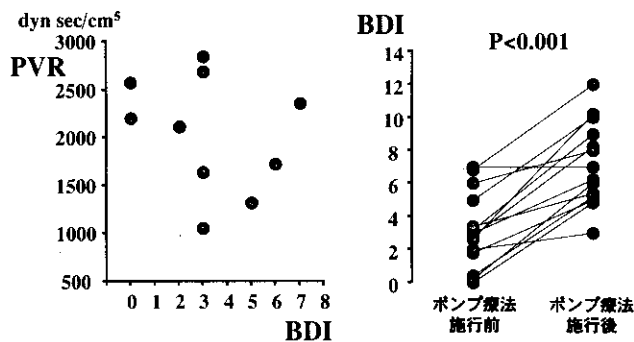


図-4 左；PGI2持続静注療法開始前の肺血管抵抗（PVR）と息切れの程度（BDI score）との関係
両者には有意な相関は認められなかった。
右；在宅ポンプ療法施行前後でのBDI scoreの変化
1例を除く全例でscoreの改善がみられた。

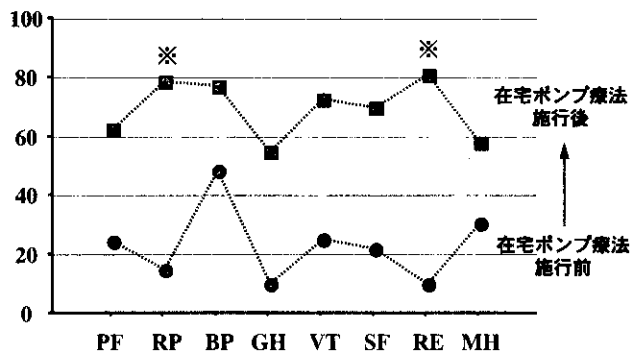


図-5 SF-36を用いた健康関連QOL（HRQL）の評価
在宅ポンプ療法施行前後で、全ての項目において有意な改善が認められたが、特にRPおよびREの改善が著明であった。

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¹⁾²⁾¹⁰⁾。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¹¹⁾。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¹²⁾とPGI2の持続静注療法³⁾⁵⁾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⁵⁾。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³⁾、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¹³⁾より良好なことがあきらかとなり³⁾、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¹⁴⁾。

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でのみ限定され、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³⁾⁵⁾、独自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