

胞、肺胞上皮細胞に過剰発現したPGISによってプロスタサイクリンが産生され、パラクライン的に近傍の肺血管に働いている可能性がある。

HVJ-リポソームは細胞傷害性、抗原性が低く、アデノウイルスと異なり連続投与が可能である。PGIS-HVJ-リポソーム複合体の単回投与は約1週間、プロスタサイクリン産生を亢進させた。従ってMCTラットに対するPGIS遺伝子治療の生命予後改善効果を検討するために、2週間ごとに繰り返しPGIS遺伝子を経気道的に投与した。その結果、PGIS 遺伝子治療群では有意に生存率が改善した。今後、さらに長期投与効果、毒性の検討は必要であるが、PGIS遺伝子治療は重症肺高血圧症の新たな治療法となる可能性があると考えられた。

## 結 論

経気道的PGIS遺伝子導入はモノクロタリンラットの肺高血圧進展を抑制し、生命予後を改善させた。PGIS遺伝子治療は重症肺高血圧症患者に対する新たな治療法となる可能性が示唆された。

## 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) 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.
- 4) 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.
- 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) Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-75.
- 7) Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-1932.
- 8) Geraci MW, Gao B, Shepherd DC, et al. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999;103:1509-1515.
- 9) Kaneda Y, Uchida T, Kim J, et al. The improved efficient method for introducing macromolecules into cells using HVJ(Sendai virus) liposomes with gangliosides. *Exp Cell Res* 1987;173:56-69.
- 10) Saeki Y, Matsumoto N, Nakano Y, et al. Development and characterization of cationic liposomes conjugated with HVJ (Sendai Virus): reciprocal effect of cationic lipid for in vitro and in vivo gene transfer. *Hum Gene Ther* 1997; 8:2133-2141.
- 11) Champion HC, Bivalacqua TJ, Toyoda K, et al. In vivo gene transfer of preprocalcitonin gene-related peptide to the lung attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in the mouse. *Circulation* 2000;101:931-937.
- 12) Walmrath D, Schneider T, Pilch J, et al. Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia: impact of fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:724-730.

# 京大病院での肺移植検討患者を対象とした 重症肺高血圧症に対する治療戦略の検討

篠山 重威<sup>1)</sup> 大谷 秀夫<sup>1)</sup> 岡野 嘉明<sup>2)</sup>

## はじめに

原発性肺高血圧症は肺血管抵抗の上昇に伴い肺高血圧症から右心不全をきたし、数年の経過で致死的となる原因不明の難病である。約10年ほど前より欧米にてPGI<sub>2</sub>製剤がこの疾患に対して使用され、長期生命予後を改善させると同時に生活の質も高めることが証明され、注目を集めている(図1)<sup>1)</sup>。当初はこの治療は肺移植を施行するまでの時間稼ぎ的な治療法として考えられていたが、肺動脈圧の正常化を認める例までみられることにより、移植医療と並ぶ治療法と考えられるに至っている。また、本邦で開発され臨床使用も世界に先駆けて行われているPGI<sub>2</sub>誘導体の経口剤ベラプロストNaの有効性も注目されている<sup>2)3)</sup>。一方、本邦における肺移植の現状は、ドナーの絶対数の不足と良好な肺高血圧症の状態の維持が困難であることにより、実際にはほとんど行われていないに等しい。肺移植後の予後に関しては外国のデータを元にせざるを得ないが、年と共に改善傾向が認められ1年生存率84%、3年生存率70%というのが現状である(図2)<sup>4)5)</sup>。この成績は、エボプロステノール持続点滴療法を受けた肺高血圧症患者の5年生存率と同様である。また医療経済的にも、現在の薬価基準では原発性肺高血圧肺高血圧症患者にエボプロステノール持続点滴療法を行った場合、その医療費は数千円におよび、これも移植医療のコストと並ぶものである。これらの点を考慮して、最大限の内科的治療の重要性とこれに基づいた移植適応の見直しが今後の検討課題であると考えられる。そこでPGI<sub>2</sub>持続点滴療法とPGI<sub>2</sub>誘導体経口療法の適切な選択と切り替えのタイミングをはかり、移植適応基準の再検討をおこない、治療効果判定の最適化を行うことが必要となる。これらについて、いかに個々の症例に適応すべきかについて現段階で考え得る治療戦略を自験例に基づいて総括する。

## 対象と方法

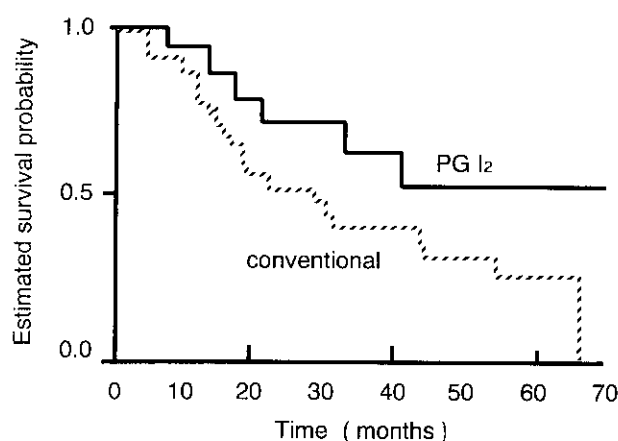


図1 原発性肺高血圧症患者の予後

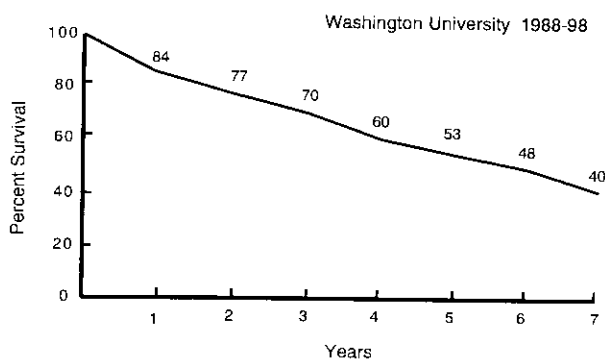


図2 肺移植患者の予後

1999年1月より2000年7月の間に当院に肺移植検討目的で紹介され入院し高度肺高血圧症を呈した症例は、連続15例であった。そのうち明らかに発症機序が異なると考えられた膠原病性肺高血圧症、血栓塞栓性肺高血圧症およびEisenmenger症候群の5例を除く10例を今回の検討の対象とした。確定診断は、NHI registry on primary pulmonary hypertensionの診断基準、WHOの分類、凝固異常や膠原病に対する血液検査、心エコー、肺血流シンチ、心臓カテーテル検査で行った。重症度の評価方法として、自覚症状をNYHA分類、Hugh-Jones分類、運動耐

1) 京都大学大学院医学研究科循環動態学

2) 医学部附属病院 検査部循環生理研究室

用能を6分間歩行試験あるいはトレッドミル検査で、液性因子をBNPなどで、血行動態を心エコーと心臓カテーテル検査で評価した。またNIH registryの予測式を用いて予後の推定を行った。

治療開始後の経過観察項目としては、自覚症状と運動耐用能の改善、肺循環動態と心機能評価を心エコー検査と心臓カテーテル検査、生存確率予測を上記の予測式より求めた。経過観察期間は3ヶ月から24ヶ月に及んでいる。またこれらの対象患者はNYHA III度以上で、肺動脈平均圧の10例の平均は70mmHgと高度な肺高血圧症を示している。血行動態指標上高度の右心不全がある。酸素投与のみの1例を除き全例にエボプロステノールの持続点滴を開始した。

患者背景を表1に示す。

平均年齢は32歳、原発性肺高血圧症が6例、先天性心疾患修復術後が3例、門脈性肺高血圧症が1例である。運動耐用能は、5例がNYHA IV度、5例がNYHA III度である。平均肺動脈圧の平均は70mmHgに達し、心係数の平均は2.1L/min/m<sup>2</sup>であった。NYHA IV度の5例中3例でRA圧が10以上であった。また、半年以内にこれらのうちの3例を失っている。

表 1

症例	年齢	性	診断	NYHA	肺動脈圧 mmHg	C.I. L/min/m <sup>2</sup>	右房圧 mmHg	SvO <sub>2</sub> %
1	45	M	p/s PS	III	87/24 (43)	2.5	4	57
2	22	F	p/s VSD	III	124/39 (77)	1.9	7	52
3	17	M	PoPH	III	86/47 (61)	4.6	4	81
4	35	F	PPH	IV	116/56 (74)	1.3	13	56
5	40	M	PPH	IV	51/33 (39)	1.9	28	43
6	28	F	PPH	IV	126/70 (90)	1.7	7	65
7	45	M	p/s ASD	IV	142/63 (88)	2.5	23	75
8	35	F	PPH	IV	90/46 (60)	1.3	15	55
9	28	F	PPH	III	134/40 (70)	1.8	6	57
10	24	M	PPH	III	121/61 (83)	1.6	24	49
					70 ± 16	2.1 ± 1	13 ± 9	59 ± 12

p/s : postsurgery, PS : pulmonary stenosis, VSD : ventricular septal defect, ASD : atrial septal defect, PoPH : portopulmonary hypertension, PPH : primary pulmonary hypertension

## 結 果

### (1) 血行動態の急性反応

心臓カテーテル検査施行中に、肺動脈圧、動脈圧、心電図、SPO<sub>2</sub>をモニターしながら、酸素10L/min マスク投与、カルシウム拮抗剤（ニカルジピンあるいはジルチアゼム）を体血圧が認容できるだけの投与量、20ppmのNOガス、2~10ng/kg/minのエボプロステノール静注を含む負荷試験を行った（図1）。

このうち、肺動脈圧が前値から15%以上低下した症例をresponderとしたが、これは表1の症例6、症例9のみで

あった。4例ではそれ以下の低下あるいは不変であった。3例ではエボプロステノール静注によりむしろ肺動脈圧は上昇した。

肺血管抵抗は、症例1, 2, 5, 6, 8, 10で15%以上低下し、特に症例2, 5, 6では30%以上の低下をみた。症例1, 2, 5, 6で心拍出量が30%以上上昇している。

肺血管抵抗と体血管抵抗の比をとると、症例1, 2では体血管抵抗と肺血管抵抗は平行して低下している。一方、肺血管抵抗の低下より体血管抵抗の低下が顕著に認められた症例4, 5, 8, 10の4例のうち前3者は半年以内に死亡している。

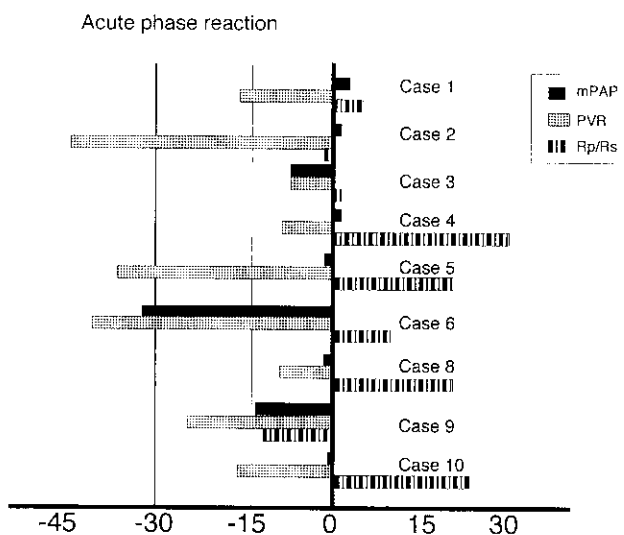


図 3 急性肺動脈拡張反応

### (2) 自覚、他覚症状の推移

各症例のエボプロステノール開始後3ヶ月後の時点で、NYHA IV度の症例4, 5, 6, 7, 8のうち、エボプロステノール持続静注により2例はIII度への改善がみられ（症例6, 7）、現在も生存している。症例4, 5, 8はこれに反応無く自覚症状の改善も見られなかった。そしてこれらの症例は半年以内に死亡した。また NYHA III度の症例3, 9, 10ではII度への改善がみられ、症例1, 2では NYHA III度のままで不変である。

### (3) 血行動態の慢性反応

3ヶ月の時点での血行動態の変化を図2に示す。初期に死亡した症例5をのぞいた慢性期の肺動脈平均圧は72 ± 16から60 ± 10mmHgと平均15%低下した。ただしresponderとnonresponderの違いは顕著で、症例1, 8では全く反応が見られなかった。他の症例は大部分で肺動脈平均圧が10mmHg低下している。急性期の反応が明瞭に認められた症例6では、遠隔期にも肺動脈平均圧が90mmHgから

60mmHg へと顕著であった。PVR は $1761 \pm 874$ から $1244 \pm 500$ dyne.sec/cm<sup>5</sup>と平均29%低下しており、心係数は $2.1 \pm 1.0$ から $2.4 \pm 1.3$ L/min/m<sup>2</sup>と14%の改善をみた。

これらに応じた症状の改善度、平均生存期間の予測値を表2に示した。NIH registryの予測式は平均肺動脈圧、平均右房圧、心係数、生存年数の関数として求められるが、これで計算すると、平均として3年生存確率が36%から47%に改善している。そのうち6例では50%以下となるが、そのうちの3例が経過観察中6ヶ月以内に死亡した。それらの生存期間の予測値がそれぞれ26%、15%、26%と他の症例に比べて明らかに低値である。この予測値が同様の低値を示していた残りの症例6、9、10では、自覚症状としてNYHA III、IV度であったものが治療開始後にはいずれも症状の軽快を見ており、生存期間の予測値がいずれも明らかな改善を見ている。従ってこれらはエポプロステノール持続静注療法の明らかなresponderである。ただし3ヶ月の時点ではまだ平均肺動脈圧はいずれも60mmHg以上であり、エポプロステノール持続静注療法を継続する必要があると考えられる。

なお現在生存例7例中の1例では移植登録済み、4例登録中、1例が生体肝移植待機中である。

## 考案・結論

### (1) 診断について

当院に紹介された時点で肺血流シンチの解釈が不均質な欠損像を認めたため血栓塞栓性肺高血圧症とされていた症例につき、選択的肺動脈造影を含む精査をしたところむしろ原発性肺高血圧症と診断すべきものが含まれているし、一般病院における診断手順は必ずしも満足のいくものであるとは限らない。先天性心疾患の術前に肺高血圧症を認めなかった症例で術後に肺高血圧症が出現する例が見られるが、これは直接の肺高血圧症の原因が不明であっても原発性肺高血圧症とは病態が異なる可能性があり、注意を要するものと思われた。また疫学的に原発性肺高血圧症は日本で50症例程度とされていたが、今回の特定疾患研究における調査で200名以上の患者がいることがわかったが、これはこれまで見落とされていた症例がいる可能性も示唆している。自覚症状が不定のものも多く、比較的若年で発症し、診断がつくまでに時間が経っている症例、治療開始が遅れる症例も少なからずあると考えられるので、診断基準、病診・病病連携、治療ストラテジーまで含めた指針を早急に確立する必要があると考えられる。

### (2) 負荷試験に対する急性反応

エポプロステノール、NO、カルシウム拮抗剤などに対して急性効果を示すものは、肺高血圧症の関与に肺動脈れん縮がありこれは容易に可逆的に解除されることを示す。症例6では肺動脈圧が126/70平均圧90mmHgと非常な高値を示したが急性期の負荷で平均圧は60mmHgまで低下した。しかしそのほかの症例では心拍出量の増加がみられるが肺動脈圧は低下していない。これは肺血管抵抗の低下が心拍出量の上昇に追いついていないことを示している。これらの例ではエポプロステノールの効果は単なる血管拡張剤ではないことになる。

体血管抵抗と体血圧の変化を見ると、同様に明瞭な体血管抵抗の低下も同様に見られる。高度な肺高血圧症では、右室により高度に変形をきたした心室中隔は収縮障害をきたしている。これはMモード記録からわかるように、正常心では心室中隔が後壁より早期に内腔側に移動するが、高度な肺高血圧症では心室中隔の左室内腔側への移動は非常に遅れる。これは断層像で観察した際にみられる左室のasynchronyである。このように左室変形に伴う駆出効率の低下が左室後負荷が低下することによって改善し心拍出量の増加につながっているわけで、肺血管抵抗の低下と共に左室ポンプ機能改善効果による心拍出量増加に引っ張られるようにして肺血流量の増加がもたらされる結果として肺動脈圧がほぼ一定に保たれるものと考えられる。従って、急性負荷試験において肺動脈圧の低下が見られないこと自体は、これまでの報告にあるように慢性期の効果を予測するものとは必ずしもいえない。むしろ肺血管抵抗の低下が見られれば、一定の慢性期効果が期待できる。ただしこの点から我々の経験した症例を振り返ると多くの症例では予測された結果がみられている。肺血管抵抗が急性負荷試験で低下した症例で慢性期に肺動脈圧の低下がみられなかった症例に共通した特徴は肺血管抵抗/体血管抵抗比の顕著な増加である。これらの症例はいずれも重症で必ずしも十分量のエポプロステノールを投与しかねており、低血圧や低心拍出量に対しカテコラミンのサポートが必要となったし、わずかな感染症を契機に右心不全の急性増悪をきたし救命し得なかった症例も含まれる。また症例1では多少の肺血管抵抗の低下が見られるものの慢性期にも肺動脈圧の低下が見られなかったが、この症例は肺動脈弁狭窄症に対し外科治療を施行した後（この時点では肺高血圧症は存在しなかった）遠隔期に肺高血圧症が出現しており、肺高血圧症の発症機序自体は原疾患を有するものではなく原発性と考えられる症例であるが、通常の原因性肺高血圧症とは実際の発症機序や薬剤に対する反応性が異なる

る可能性がある。

### (3) 治療による慢性期反応

慢性期の自覚症状と血行動態の状態は、表2、図2にまとめたとおりであるが、エボプロステノールを含む最大限の内科的治療により肺動脈圧の低下、肺血管抵抗の20~40%の低下、心拍出量の20~30%の増加がresponderにおいては期待できるといえ、自覚症状の改善もはかることができる。ただ今回の検討からは、どの症例が慢性期に治療に反応してくれるかを的確に判断する指標を示すのは困難であった。従って、一定のリスクを有する患者においては、エボプロステノールの予後改善効果が明らかであることから、持続静注療法を開始することになる。

そして約3ヶ月の時点で血行動態、自覚症状の改善度を見てそれぞれの内科治療に対する反応性を判定することで、その時点での治療法の選択を決めることができる。

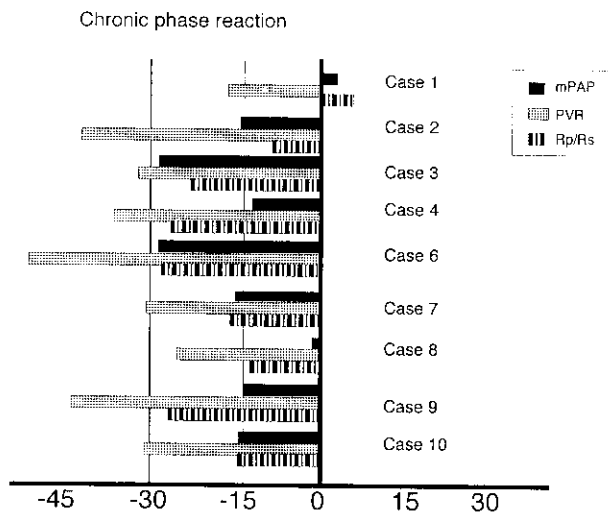


図4 慢性期血行動態

表2

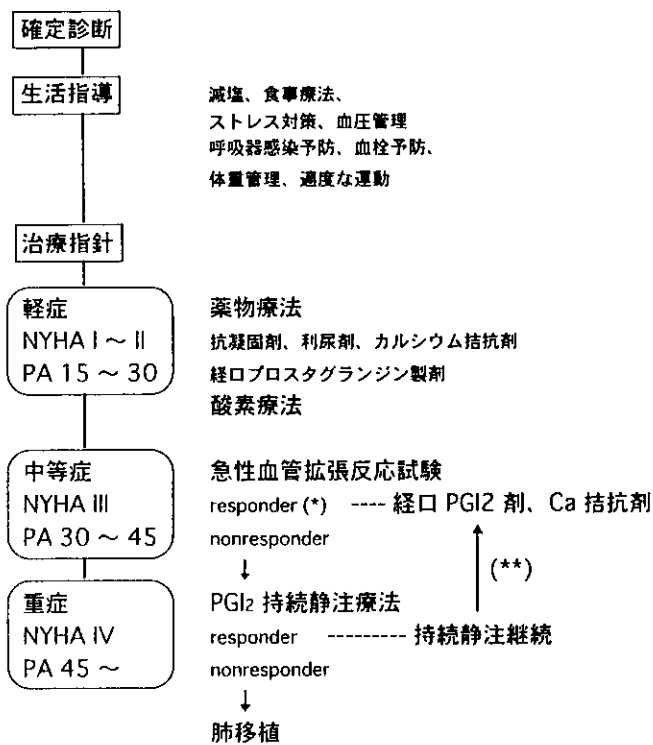
症例	診断	NYHA	肺動脈平均圧 mmHg	prediction of survival %
1	p/s PS	III → III	48 → 50	63 → 56
2	p/s VSD	III → III	77 → 67	44 → 50
3	PoPH	III → II	61 → 41	77 → 84
4	PPH	IV → IV	74 → 64	26 → 23
5	PPH	IV → IV	40 → passed away	15 → ?
6	PPH	IV → III	90 → 60	33 → 41
7	p/s ASD	IV → III	88 → 72	18 → 46
8	PPH	IV → IV	60 → 59	26 → 31
9	PPH	III → II	70 → 60	26 → 53 by O2 only
10	PPH	III → II	83 → 69	10 → 36
	平均		72 → 60	36 → 47

### (4) 治療法の選択

経口剤の有効性が報告されている現在、その適応患者をいかに選択するかを決定することが急務である。このような症例としては、肺動脈圧の比較的低い症例、肺血管抵抗の比較的低い症例および右心カテーテル検査でカルシウム拮抗剤、プロスタグランジン、NOなどの負荷試験を行い血管拡張反応性の良好な症例については、経口剤を最初に試み一定の効果が期待できるのではないかと考える。また急性反応の不良例においても、エボプロステノール持続静注療法を継続し3ヶ月程度で肺動脈圧低下が顕著に見られる例においては、経口剤に置換できる可能性があると考えられる。これらの「比較的」、あるいは「顕著」という程度の判定をどの程度の数値として置き換えられるかは、症例数を蓄積して検討する必要があるが、今回の我々の症例を検討してみると一定の傾向が見て取れるようである。

また同時に経済的側面から検討しても、内科的治療でエボプロステノール持続静注療法を行った場合、年間の医療費は現在の在宅治療が保険適用となってから一千万円を越える。これはエボプロステノールの薬価が米国での10倍以上と設定されていることがその主な要因である。この費用は、肺移植にかかる費用に匹敵するものであり、この治療が年余にわたって継続されることを考えると、医療経済的な側面を決して無視できないし、安価な経口剤に切り替えることができる症例を適切に選択することは非常に重要である。

エボプロステノール持続静注療法により一定の反応は見られるものの、血行動態の改善が顕著でないか依然重症度が高い症例、日常生活での制限が改善しない症例では、持続静注療法を継続せざるを得ないと考える。これらの症例では、副作用特に血圧低下のために十分量の薬剤を投与できない症例でいかに強心剤、昇圧剤を組み合わせながら維持療法を継続させ、有効な薬剤量を維持するかについての知見を蓄積することが急務である。我々の検討した症例のうち3例を失っているが、軽微な呼吸器感染症をきっかけに非可逆的な右心不全とショックとなるなど、acute crisisをきたした症例の救命処置については我々は未熟であるといわざるを得ない。またこのような危険性をはらむ重症の症例、内科的治療に対して全く反応が見られず予後がきわめて不良であると考えられる症例は、可及的早期に肺移植を検討するべきであろうと考える。今回検討した症例では、症例4, 5, 8は日常生活を高度に制限されており、これはエボプロステノール持続静注療法においても全く改善が見られなかったし、肺移植を受けることなく待機中に死亡した。



(\*) PAP 15%以上低下、PVR 30%以上低下  
 (\*\*) NYHA I度以上改善、PAP 20%以上低下

図5 診療戦略

(5) 肺移植との比較と肺移植適用基準

肺移植の治療成績は、原疾患に関わらず標準的な手術手技で1年生存率70%、3年生存率50%程度とされる。従来の肺移植適応基準は、NYHA III、IV度、平均右房圧10mmHg以上、肺動脈平均圧50mmHg以上、心係数2.5L/min/m<sup>2</sup>以下が目安とされるが、これらの基準は内科治療の進歩により治療内容や治療に対する反応性に応じて見直されるべきである。特に、エボprostanoール持続静注療法による生存率が、米国では施設によって5年生存率90%近くという成績もあり、肺移植に変わりうる選択肢である。一方、先にも述べたとおり、日本では医療経済的な面からの改善も考慮すべき点が多い。とはいっても、本研究で示唆されたとおり、内科的治療に抵抗し、ほとんど反応が見られないばかりか生命を脅かす状態になった場合に、救命しえない重症例も少なからず存在す

る。このような症例では、肺移植が絶対適応となる。

長期的には、肺は気道を介した外界との接触が前提となり、免疫抑制剤の使用が避けられない状況では、感染症対策とその危険について他の臓器とは比較にならない。また、ドナー肺の状態が移植に適さない場合も多く、肺移植そのものの実施数が他臓器に比べて少ない。このような状況ではまず肺移植の実施数増加にむけての努力が必要である。これらを踏まえた当院における原発性肺高血圧症の治療指針を作成したので、図に示す。

結論としては、内科治療の進歩により肺移植適応基準は見直される可能性があるが、予後不良群に対しては早期の移植治療がやはり考慮されるべきであろう。またエボprostanoール持続静注療法を含めた内科的治療の選択の見極めが可能となりつつある。

本研究に当たっては、京都大学医学部附属病院 呼吸器外科講師 長谷川誠紀、同教授和田和紀ほかのスタッフに協力を得て実現したものでありここに謝意を示す。また、当科で用いている患者、家族、医療スタッフ向けのマニュアルを添付する。

参考文献

- 1) Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1982 66: 334-8
- 2) Okano Y, Yoshioka T, Shimouchi A et al. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension *Lancet* 1997 349: 1365
- 3) Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Miyatake K, Kunieda T Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J-Am-Coll-Cardiol*. 1999; 34: 1188-92
- 4) Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg*. 1999 ; 230: 362-70
- 5) Harringer W, Wiebe K, Struber M, Franke U, Niedermeyer J, Fabel H, Haverich A Lung transplantation-10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 16: 546-54

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症臨床調査個人票による解析

田辺 信宏 岡田 修 栗山 喬之

## はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は、本邦では比較的稀な疾患とされていたが、外科治療 (肺血栓内膜摘除術)<sup>1) 3)</sup> によって、肺高血圧症の著明な改善が得られる症例が存在するため、その正確な診断が重要とされる。本症は、平成8年度に本研究班によって診断基準が示され<sup>4)</sup>、平成10年12月に特定疾患の治療給付対象疾患に認定された。これまで本症を含めた特定疾患の臨床調査個人票は、プライバシーの問題から公表されていなかったが、平成12年度よりこの臨床調査個人票が、全国の47都道府県より厚生省研究班の主任研究者宛にフィードバックされ、臨床研究の調査資料として利用可能になった。今回われわれは、わが国において確定診断されたCTEPH 症例の臨床所見、各種検査所見について検討した。さらに、本症が治療給付対象疾患に認定されたことに伴い、確定診断のための各検査項目の実施率に変化がみられたかどうかについて検討した。

## 対象と方法

対象は、平成12年12月1日までに個人票が送付されてきた41都道府県 (87.2%) の99症例 (新規例96例、更新例3例) で、換気障害を認める1才の1例と記載不備で診断根拠が明確でない1例を除外した97例を解析対象とした。また、今回の成績の対照として、平成9年度に実施した全国疫学調査成績 (全国調査例) 164例を用いた<sup>5)</sup>。

### (倫理面への配慮)

臨床調査個人票の研究班での利用にあたっては、「臨床調査個人票に関する小委員会」 (委員長: 溝口秀昭) にて作成された「臨床調査個人票取扱指針」および「委託する際の具体的な手順」を厳守し、特に患者のプライバシー保護には十分な注意を払った。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、臨床調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得て行っている。

## 結果

本邦症例は女性に多く (男 24 : 女 73)、全国調査例 (男 61 : 女 103) に比して、より女性優位であった (図1)。年齢は平均 $60 \pm 12$ 歳 (Mean  $\pm$  SD) (19~85歳) であった。NYHA分類は、II度からIII度の症例が多く、平均肺動脈圧は、 $41 \pm 12$ mmHg、PaO<sub>2</sub>は $59 \pm 11$ torr であった (表1)。基礎疾患としては、全国調査例に比して悪性腫瘍例が少ない傾向を示したが、他は、ほぼ同様の結果で、急性肺血栓塞栓症の既往は29%、深部静脈血栓 (DVT) の既往は32.0%に過ぎなかった (図2)。しかし、突然の呼吸困難や胸痛などの急性例がみられる臨床症状が記載例の54.3%に、下肢の腫脹および疼痛の既往が記載例の42.7%に認められ (図3)、72%の症例でいずれかの既往が認められた。94.8%症例が、H-J II度以上の労作性呼吸困難を呈し、87.6%の症例で聴診上何らかの肺高血圧所見を認めた (II音肺動脈成分の亢進78.4%、三尖弁弁口の収縮期雑音33.0%、肺動脈弁口部の拡張期雑音17.5%、IV音13.4%)。確定診断のための検査としては、肺換気血流スキャンが88.7%、肺動脈造影が79.4%、右心カテーテル検査が90.7%と、いずれも全国調査例より高い頻度で行われていた (図4)。図5に各検査の有所見率を施行例中の割合として示す。動脈血液ガス分析で低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症が90.8%に認められ、胸部X線上肺高血圧症を示唆する所見が95.9% (左第2弓の突出: 76.3%、心陰影の拡大: 66.0%、右肺動脈下行枝の拡大: 64.9%、肺野血管陰影の局所的な差: 47.4%)、心電図上右室肥大の所見が80.3% (V Iでの $R \geq 5$  mmまたは $R/S > 1$ : 47.9%、V5での $S \geq 7$  mmまたは $R/S \leq 1$ : 44.8%、右軸偏位: 34.4%、肺性P: 31.3%) に認められた。心エコーでは、右室肥大および推定肺動脈圧の著明な上昇所見が93.4% (右室肥大: 64.8%、三尖弁逆流: 76.9%、肺動脈逆流: 42.9%) に認められた。肺動脈造影の有所見率は、93.5% (pouch defects: 32.5%、webs and bands: 19.5%、intimal irregularities: 35.1%、abrupt narrowing: 49.4%、complete obstruction: 51.6%) であった<sup>6)</sup>。

表1 慢性血栓性肺高血圧症対象症例の比較

		臨床調査個人票(2001)	全国疫学調査(1998)
n		97	164
性別	女:男	73:24	103:61
年齢	歳	60±12	62
NYHA		6.6% 34.1%	11.8% 39.4%
		54.9% 4.4%	38.6% 10.2%
平均肺動脈圧	mmHg	41±12	42±10
PaO2	torr	59±11	60±13
PaCO2	torr	34±5	35±7

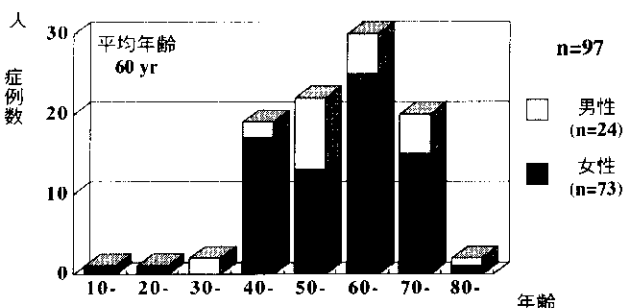


図1 男女別年齢分布

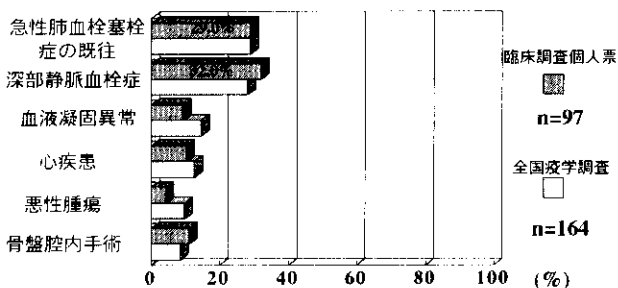


図2 基礎疾患 (臨床調査個人票&全国疫学調査)

## 考案・結論

今回の臨床調査個人票によるCTEPHの解析結果を要約すると、平成9年度に実施した全国疫学調査成績と同様に女性の優位な発症を示していること、明かな急性肺血栓性肺高血圧症やDVTの既往は少ないものの、突然の呼吸困難や胸痛、下肢の腫脹および疼痛の既往の頻度が72%と高いことが明らかになった。また、肺動脈造影、右心カテーテルといったより精度の高い診断が行われるようになったことが判明し、各種検査項目毎に有所見率も明らかになった。問題点としては、第一に登録された患者数が、全国調査による推計患者数450人(95%信頼区間360~530名)<sup>2)</sup>に比して極めて少ないことがあげられる。この理由としては、本症の診断基準の普及と治療給付対象疾患としての認識が未だ十分でないことや、正確な診断が設備的に施行できない施設からは登録されないなどが考

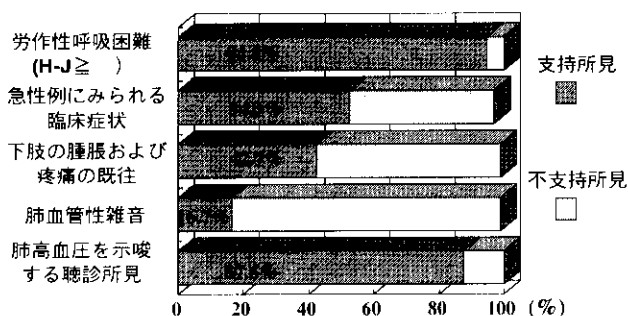


図3 主要症状および臨床所見有所見率

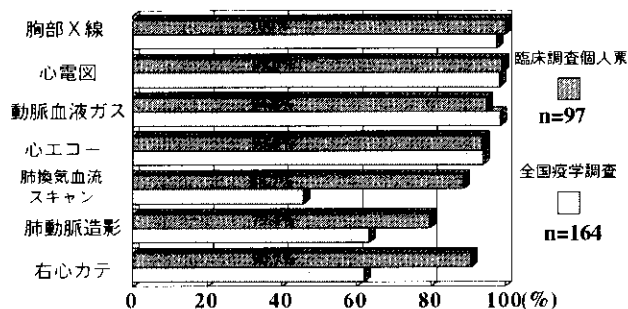


図4 検査実施状況 (臨床調査個人票&全国疫学調査)

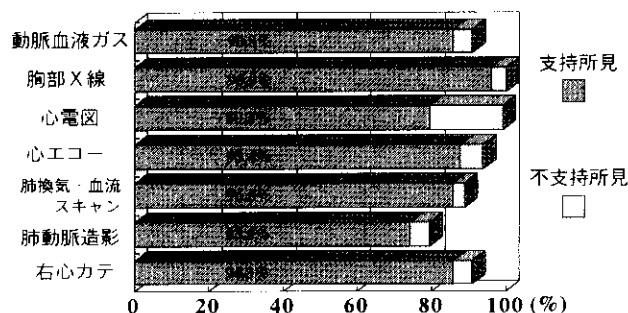


図5 検査別有所見率

えられた。第二に診断には至っていないものの過去に血栓症を示唆する臨床症状を有する頻度が高い事が明らかになった。この成績は、PallaraのCTEPH症例では、全症例で過去に何らかの診断されずに見過ごされた病歴をもったという報告<sup>3)</sup>を支持するものといえる。胸痛や呼吸困難を呈した症例においては、本症を疑う事の重要性が再認識され、その時点で血液ガス分析で低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症の確認を行うことや肺血流スキャンを実施することによって早期発見につながる可能性も示唆された。第三に、換気障害型の疾患や他疾患が除外されていない記載不備で診断根拠が明らかでない症例が登録されている点があげられた。本症の疾患概念の認識と診断基準に基づくより精度の高い診断を広く普及させ、登録症例を増加させる事が今後の重要な課題と考えられた。



## 参考文献

- 1) Tanabe N, Okada O, Nakagawa Y, et al. The efficacy of pulmonary thromboendarterectomy on long-term gas exchange. *Eur Respir J* 1997;10:2067-2072.
- 2) 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;106:116-127.
- 3) Mayer E, Dahm M, Hake U, et al: Mid term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-1792.
- 4) 栗山喬之：総括報告 慢性血栓塞栓性肺高血圧症診断基準. In：班長 栗山喬之 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成8年度研究報告書. 1997:1-9.
- 5) 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. 1998:129-131.
- 6) Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992;182:3393-398.
- 7) 橋本修二、巽浩一郎、岡田 修、田辺信宏、木村弘、栗山喬之、玉腰暁子、川村 孝、大野良之 呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数 日呼吸器会誌 1998;36:1006-1010.
- 8) Palla A, Formichi B, Santolicandro A, Di Ricco G, Gintini C. From not detected pulmonary embolism to diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: retrospective study. *Respiration* 1993;60:9-14.

# 原発性肺高血圧症臨床調査個人票による解析

岡田 修 田辺 信宏 國井 玲子 栗山 喬之

## はじめに

平成10年1月より、原発性肺高血圧症（PPH）が厚生省特定疾患の治療研究対象疾患に認定され、臨床調査個人票による各都道府県への登録が開始となった。しかしながら、これまでこうした特定疾患の臨床調査個人票は、各都道府県レベルにて管理され、患者総数の公表はなされていたものの、個人票の記載事項に関しては患者のプライバシーの観点から公表されてはいなかった。

平成12年度より、こうした臨床調査個人票の写しが各都道府県より特定疾患を研究対象とする厚生省研究班の各主任研究者宛に送付され、この個人票のデータを入力・解析することが臨床研究課題の1つとされた。個人票に記載されている症例は、現在通院もしくは入院中の最新の症例であり、かつ全国をくまなく網羅した調査成績でもあり、その臨床的有用性は高いものといえる。

PPHが治療研究対象疾患に認定されたことに伴い、臨床調査個人票への記載に役立つ診断の手引きが厚生省研究班より作成されている。この手引きは、肺高血圧症などの呼吸器疾患の専門医でなくとも本症の診断が可能となるように配慮されて作られている。したがって、PPHへの正確な診断が再認識されるとともに、確定診断に必要な検査項目の実施率に変化が生じることも予想される。

今回、送付された個人票の記載内容から、臨床症状・検査項目に関する解析を行い、平成9年度に行った全国疫学調査成績と比較することにより、治療研究対象疾患への認定に伴い検査項目の実施頻度に変化がみられるかどうか検討した。また、これまでPPHの有病率に地域差があるかどうかに関する検討は行われていない。そこで、患者居住地の都道府県別の有病率に関する検討を加えた。

## 対象と方法

平成12年12月1日までに、PPHを研究対象疾患の1つとする肺高血圧症の重点研究班主任研究者宛に、40都道府

県（85.1%）より臨床調査個人票の写しが送付されてきた。解析にあたり、臨床調査個人票と入力画面が共通の解析用データベースを作成し、データベースへの入力後、統計解析を行った。個人票には新規例と更新例があり、更新例では特殊検査項目（肺換気血流スキャンや右心カテーテル検査など）の記載が免除となっているため、全例での検討と合わせ、新規例に限定した場合の解析も行った。

個人票に記載されているデータをもとに、臨床症状の出現頻度、診断に必要とされる検査項目の実施率を算出し、これを平成9年度に行った全国疫学調査成績<sup>1)</sup>と比較検討した。また、平成7年度の人口統計を用い、人口100万人あたりの有病率を各都道府県別に算出し、地域による差があるかどうか検討した。

臨床調査個人票の研究班での利用にあたっては、「臨床調査個人票に関する小委員会」（委員長：溝口秀昭）にて作成された「臨床調査個人票取扱指針」および「委託する際の具体的な手順」を厳守し、特に患者のプライバシー保護には十分な注意を払った。また、臨床調査個人票のデータ開示にあたっては、臨床調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得て行っている。

## 結果

臨床調査個人票による総登録症例数は222例であり、このうち新規例が117例、更新例が105例であった。222例の平均年齢は40.8±19.0歳であり、年齢分布としては20歳代から50歳代までほぼ同程度の発症数を示していた（図-1）。15歳以下の小児例は20例（9.0%）であり、逆に65歳以上の高齢者は27例（12.2%）であった。男女比は1:2.64と女性優位の発症を示し、特に高齢になるにつれて女性優位となる傾向が認められた。一方、20歳未満の症例での男女比は1:1.46であった。

男女別の比較では（表-1）、平均年齢は男性例が35.7歳、女性例が42.8歳と男性例が有意に若年となっていた。一方、循環諸量の比較では、心拍数、右房圧に有意差はみられず、肺動脈平均圧（PAm）は男性例；54.9mmHg、女性例；54.4mmHg、肺血管抵抗（PVR）は男性例；1060dyn sec/cm<sup>5</sup>、女性例；1140dyn sec/cm<sup>5</sup>とい

いずれも有意差はみられなかった。

主な臨床症状としては(図-2)、息切れありが90.9%、易疲労感ありが93.7%と高率に認められ、これらは平成9年度に行った全国疫学調査例にみる有症状率より高頻度であった。また胸痛は39.0%、失神は26.7%と低率であったが、同じく全国疫学調査例よりも高頻度となっていた。診断に必要とされる検査項目の実施率では(表-2)、胸部X線、心電図、心エコーはほぼ全例に近く実施されていたが、肺機能、肺換気血流スキャン、右心カテーテル検査は約2/3の実施率にとどまっていた。しかしながら、新規例のみに限定して各検査項目の実施率を算出してみると、肺換気血流スキャンは83.8%、右心カテーテル検査は88.0%と全国疫学調査例と同程度の実施率を示しており、さらに腹部エコーの実施率も

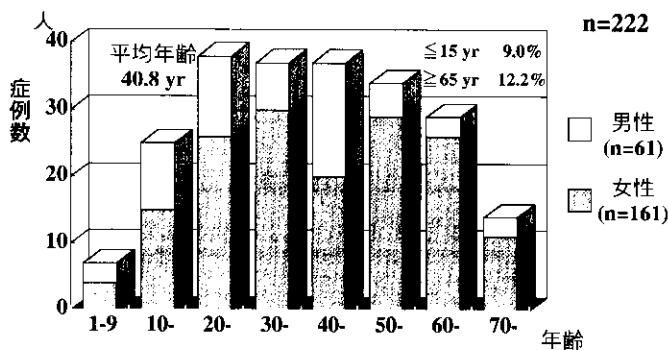


図-1 原発性肺高血圧症臨床調査個人票による登録症例の男女別年齢分布

登録総数は222例であり、男女比は1:2.64と女性優位であり、この傾向は各年齢層で認められるが、特に高齢者での女性優位が顕著であった。発症は、20歳代~50歳代まではほぼ同程度の分布を示していた。

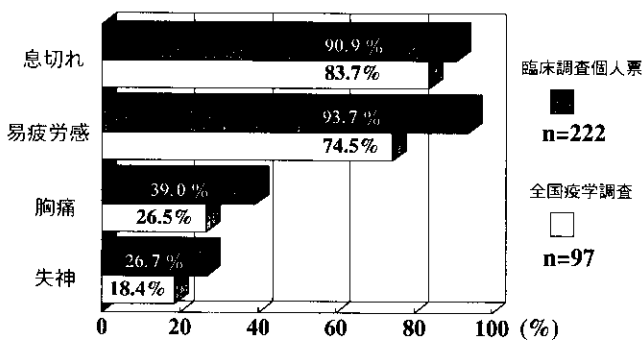


図-2 主な臨床症状

臨床症状としては息切れ、易疲労感が最も高率に認められ、これは全国疫学調査例での成績とほぼ同様であった。

71.8%と、全国疫学調査例(52.3%)より高率となっていた。胸部X線写真上での有所見としては、左第II弓の突出(90.1%)が最も多く、次が右肺動脈下行枝拡大(67.1%)であった。また心電図上の有所見では、右軸偏位、胸部誘導V1およびV5での右室肥大所見が65%前後、肺性Pが50%前後の症例で認められていた。

平成7年度の人口統計をもとにした全国平均の有病率は、人口100万人あたり1.77人となった。各都道府県別に有病率(人口100万人あたり)を算出してみると(図-3)、関東地方が1.01人と最も低値であり、次が東北・北海道の1.29人であった。一方、近畿、中国、四国といった西日本では、有病率が全国平均より上回っていた。

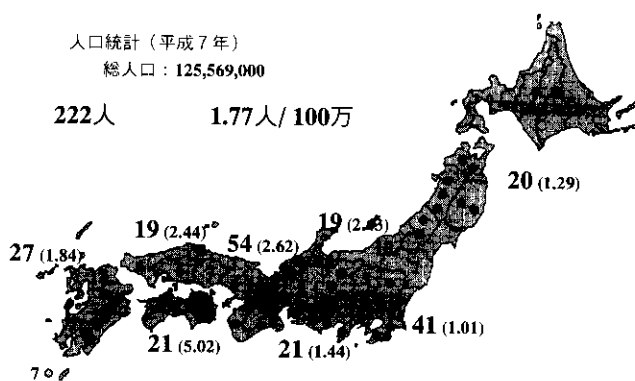


図-3 臨床調査個人票に記載されている患者居住地別にみた原発性肺高血圧症の有病率

全国平均では、人口100万人あたり1.77人の有病率であった。地域別の比較では、関東、東北・北海道で低く、西日本で高値を示していた。

表-1 原発性高血圧症臨床調査個人票による登録症例の男女別比較

	男性例	女性例	P	
n	61	161		
Age	yr	35.7±19.2	42.8±18.7	0.013
H.R.	beats/min	81.0±18.7	79.1±15.0	0.557
PRA	mmHg	7.4±4.6	7.8±5.6	0.663
PAm	mmHg	54.9±16.1	54.4±13.7	0.862
C.I.	l/min/m <sup>2</sup>	2.26±0.73	2.56±0.88	0.092
PVR	dyn sec/cm <sup>5</sup>	1060±540	1140±587	0.488

年齢で、男性例が有意に若年となっているが、循環諸量には男女差は認められない。H.R.:心拍数、PRA:右房圧、PAm:肺動脈平均圧、C.I.:心係数、PVR:肺血管抵抗

表一 2 診断に必要な検査項目の実施率の比較

	全例 n=222	新規例 n=117	全国疫学調査例 n=97
胸部X線	99.6%	100%	100%
心電図	99.1%	99.1%	100%
肺機能	66.2%	72.6%	65.5%
心エコー	93.7%	95.7%	98.9%
腹部エコー	50.0%	71.8%	52.3%
肺血流スキャン	61.7%	83.8%	82.0%
右心カテ	65.8%	88.0%	84.5%

胸部X線、心電図、心エコーは、ほぼ全例で施行されていた。また、新規例に限った場合、肺血流スキャンおよび右心カテーテル検査の実施率は85%前後と、平成9年度の全国疫学調査例と大差はみられなかった。一方、腹部エコーの実施率は71.8%であり、全国疫学調査例より高頻度で実施されていた。

## 考 案

平成9年度に厚生省呼吸不全調査研究班と疫学調査研究班が共同でPPHの全国疫学調査を行い、その成績を報告している<sup>1) 2) 3)</sup>。この調査では、全国より97例のPPH症例が収集され、これをもとにした全国の患者数は230人(95%信頼区間200~260人)と推定されている<sup>3)</sup>。今回、全国47都道府県のうち40都道府県より集計された総患者数は222人であり、この推定患者数の妥当性を支持するものと思われた。また、平成7年度の人口統計をもとにした有病率では、全国平均で人口100万人あたり1.77人となり、欧米での成績<sup>4)</sup>と大きな隔たりがないことが判明した。

PPHは、平成10年1月より特定疾患の治療研究対象疾患に認定され、これに伴いPPHの診断の手引きが整備されている。今回の臨床調査個人票への記載は、この診断の手引きを参照することが多く、これにより本症の診断へのプロセスが再認識され、確定診断に至るまでの検査項目の実施率に変化が生じることが予想された。この臨床調査個人票の記載上の取り決めとして、更新例では肺血流スキャンや右心カテーテル検査などの特殊検査の実施が免除となることから、新規例117例のみでの各検査項目の実施率も検討した。新規例では、胸部X線、心電図、心エコーの検査は、いずれも95%以上の実施率であり、平成9年度の全国疫学調査例にみる実施率と差はみられなかった。また、肺血流スキャンおよび右心カテーテル検査の実施率も85%前後と、全国疫学調査例との間に大きな隔たりは認められなかった。一方、門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症<sup>5)</sup>を除外する意味での腹部エコーの実施率は52%から71.8%へ増加しており、鑑別診断としての認識の高まりと理解された。

本症への診断の糸口となる胸部X線写真での有所見としては、左第II弓の突出が約9割の症例で認められており、最も重要な所見と思われた。また、心電図では右軸偏位、胸部誘導V1およびV5での特徴的所見が約2/3の症例で認められており、心電図所見として見落としとしてはいけない重要なポイントといえた。

今回、各都道府県の人口100万人当たりの有病率を算出するにあたり、平成7年度の人口統計を用いた。平成12年10月に新たな国勢調査が実施されており、まもなく最新の人口統計が公表されるものと思われるが、人口の推移に大きな隔たりはないものと思われる。これまで、PPHに関してその発症率や有病率に地域差があるかどうかに関して検討した報告はみられていない。今回の地域別有病率の比較では、関東地方、東北・北海道が全国平均より下回る結果となった。この要因としては、人口の多い宮城県からの個人票の送付が未着であること、東京都の有病率が0.64人と低値なことなど、全例の送付が正確に行われていない可能性も否定できない。今回の成績をもとに、担当部署でもある各都道府県衛生主管部(局)に問い合わせ、個人票全例の送付がきちんとなされていたかどうかの確認が必要と思われた。また、特に小児例で登録症例が少ない要因の1つに、小児特定疾患などの認定によりすでに医療費の公的補助を受けている場合も多く、新たに特定疾患として認定を受けるメリットがないことも影響しているものと思われた。

これまで行われたPPHに関する全国レベルの大規模調査は<sup>1) 2) 3)</sup>、いずれも大病院を対象とした調査であるため、診療所もしくは開業医にて経過観察中の症例は調査対象から漏れていた可能性が高い。臨床調査個人票は、特定疾患として医療費の公的補助を受ける際には必ず提出しなければならない書類である。したがって、この個人票を用いた統計は、全国の症例をくまなく網羅したものであり、PPH症例の現状を正確に反映したものと見える。今回認められたPPHの有病率の地域差が、真の地域差に由来するものなのか、あるいは医療者側の診断レベルの問題であるのかは今後の検討課題と思われた。

## 結 論

臨床調査個人票による全国のPPH患者登録数は222人であり、平成9年度に実施した全国疫学調査成績による推定患者数230人と極めて近似した成績であった。特定疾患の治療研究対象疾患への認定により、PPHの鑑別診断の重要性が再認識されたものと思われる。臨床調査個人票による登録が、本邦におけるPPH症例全例で行われているか確証はないものの、個人票を用いた集計成績は全国の

PPH症例をくまなく網羅したものであり、かつ最新の症例のデータでもあることから、その臨床的有用性は高いものと思われた。

## 文 献

- 1) 岡田 修、田辺信宏、巽浩一郎、他 呼吸不全6疾患の全国疫学調査 ―わが国における原発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 pp125-128、1998.
- 2) 岡田 修、田辺信宏、巽浩一郎、他 重症度基準よりみた原発性肺高血圧症の臨床的検討 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成10年度研究報告書 pp130-133、1999.
- 3) 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.
- 4) Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 336:111-117, 1997.
- 5) Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. Eur Respir J 11: 1153-1166, 1998.
- 6) 栗山喬之 肺高血圧症の臨床 日胸疾会誌 30:3-11, 1992.
- 7) Okada O, Tanabe N, Yasuda J, et al: Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. Inter. Med. 38:12-16, 1999.

# 原発性肺高血圧症の内科的治療指針確立を目指した共同研究

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 (Primary pulmonary hypertension: 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とされるが、その中間生存期間は3年未満であり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ていたが、近年、欧米を中心としてPPHに対する有効な内科的治療法が報告され<sup>3) 4) 5)</sup>、生命予後の比較においても移植治療<sup>6)</sup>を超えるほどのものとなっている<sup>5)</sup>。こうした有効な内科的治療として、Quality of life (QOL) の改善に加え、予後の改善も証明されたものとしては、カルシウム拮抗薬の大量療法<sup>7)</sup>とPGI<sub>2</sub> (エポプロステノール) の持続静注療法<sup>3) 5)</sup>が知られている。また、わが国において開発された経口PGI<sub>2</sub>製剤 (ベラプロストナトリウム; BPS) も少数例ではあるがその有効性が報告されている<sup>7) 8)</sup>。

カルシウム拮抗薬の大量療法<sup>7)</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>3) 5)</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>7) 8)</sup>、これまで大規模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ついては必ずしも明らかとはいえない。

PGI<sub>2</sub>製剤の経口薬の臨床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。この治療指針案の妥当性を支持するエビデンスを得るため、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新規症例の登録並びに内科的治療選択指針案に準じた治療を昨年度より開始し

ている<sup>9)</sup>。今回、共同研究開始後2年目の中間報告として、1年生存率並びに治療変更の有無に関してプロスペクティブに検討を加えた。

## 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-1) 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査研究班による重症度基準<sup>10)</sup>を参考として、Stage 2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の内服治療を積極的に行い、Stage 3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原則としてBPS内服治療を、反応性不良例には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、肺高血圧登録カード<sup>9)</sup>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なように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) など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選択した各種治療法およびその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。

今回、平成12年12月31日までに登録のあった新規PPH症例を中心に解析を行った。重症度分類別に選択された治療法を比較するとともに、経過中の治療法の変更の有無、変更までの期間について検討した。また、平成9年度の全国疫学調査により収集されたPPH症例を対照として<sup>11)</sup>、Kaplan-Meier法による累積生存曲線からの比較検討も行った。

表一 全登録症例 (n=79) および新規登録症例 (n=55)、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

		全登録症例 (2000)	新規登録症例 (2000)	全国疫学調査 (1998)
n		79	55	97
Gender	F : M	57 : 22 (2.6:1)	41 : 14 (2.9:1)	61 : 36 (1.7:1)
Age	yr	30.2	31.2	41.8
PAm	mmHg	64.5	64.8	51.5
C.I.	l/min/m <sup>2</sup>	2.27	2.20	2.59
PRA	mmHg	8.6	9.3	5.8
PaO <sub>2</sub>	Torr	75.7	77.8	73.5
PaCO <sub>2</sub>	Torr	32.5	32.7	35.4

全国疫学調査例は、文献11) より引用。PAm; 肺動脈平均圧、C.I.; 心係数、PRA; 平均右房圧、PVR; 肺血管抵抗、PaO<sub>2</sub>; 動脈血酸素分圧、PaCO<sub>2</sub>; 動脈血二酸化炭素分圧

表二 原発性肺高血圧症新規登録症例55例と、全国疫学調査例54例での軽症例と中等症以上の症例での肺循環諸量と血液ガス所見の比較

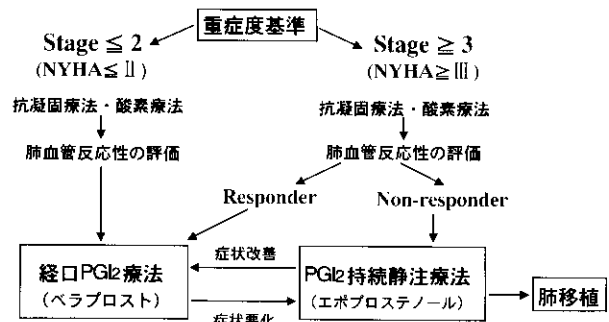
		新規登録症例		全国調査例	
		Stage 1-2	Stage 3-5	Stage 1-2	Stage 3-5
Gender	F : M	6 : 2	35 : 12	13 : 7	18 : 16
Age	yr	32.9	31.0	34.1	38.8
PAm	mmHg	44.3	68.6	53.1	53.4
C.I.	l/min/m <sup>2</sup>	3.10	2.03	2.74	2.36
PRA	mmHg	3.1	10.4	4.1	7.7
PVR	dyn sec/cm <sup>5</sup>	686	1774	945	1200
PaO <sub>2</sub>	Torr	75.8	78.2	76.4	72.2
PaCO <sub>2</sub>	Torr	35.2	32.2	34.3	35.8

Stage 1-2 が軽症例、Stage 3-5 が中等症以上の症例を示す。今回の新規登録症例における Stage 3-5 の症例は、肺高血圧の程度が全国調査例に比し高度であることがわかる。全国調査例のデータは文献10) より引用。PAm; 肺動脈平均圧、C.I.; 心係数、PRA; 平均右房圧、PVR; 肺血管抵抗、PaO<sub>2</sub>; 動脈血酸素分圧、PaCO<sub>2</sub>; 動脈血二酸化炭素分圧

表三 原発性肺高血圧症新規登録症例55例の治療別重症度比較

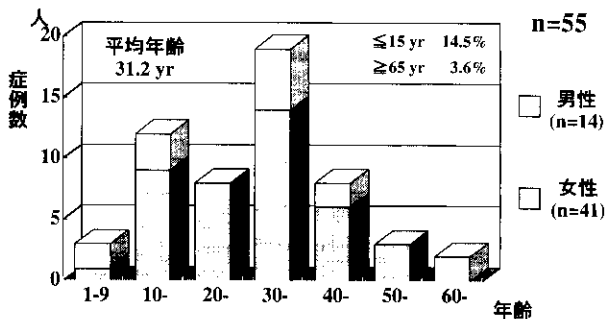
		経口PGI <sub>2</sub> (n=8)	PGI <sub>2</sub> 持続静注 (n=45)	肺移植登録 (n=9)
Gender	F : M	7 : 1	32 : 13	5 : 4
Age	yr	33.9	31.0	28.7
PAm	mmHg	50.4	67.3	75.0
C.I.	l/min/m <sup>2</sup>	2.77	2.06	1.84
PRA	mmHg	5.5	10.3	8.9
PVR	dyn sec/cm <sup>5</sup>	1065	1699	1925
6MD	m	375	300	281
CTR	%	54.2	57.9	53.4

経口 PGI<sub>2</sub>治療群に比し、PGI<sub>2</sub>持続静注群では、肺高血圧の程度が重症となっている。PAm; 肺動脈平均圧、C.I.; 心係数、PRA; 平均右房圧、PVR; 肺血管抵抗、6MD; 6分間歩行距離、CTR; 心胸郭比



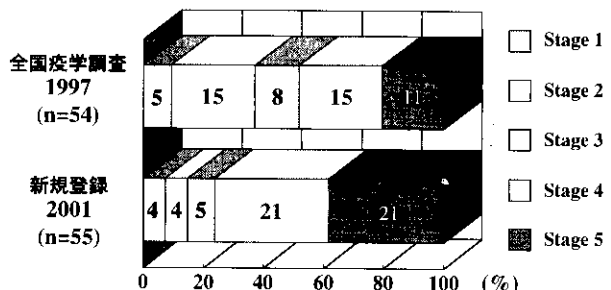
図一 今回作成した原発性肺高血圧症の内科的治療選択指針案

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、Stage 2以下の軽症群とStage 3以上の2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。初回の選択後、臨床症状や検査成績の変化に伴い、BPS内服治療と PGI<sub>2</sub>持続静注療法を変更することができる。



図二 原発性肺高血圧症新規登録症例の男女別年齢分布

全体での男女比は1 : 2.9であり、30歳代に発症のピークがみられる。15歳以下の小児例は14.5%、65歳以上の高齢者は3.6%にみられた。



図三 原発性肺高血圧症新規登録症例55例の重症度分類

今回の対象例では、Stage 3以上の中等症以上の症例が47例 (85.5%) と大多数を占めていた。全国疫学調査例の成績は文献10) より引用。

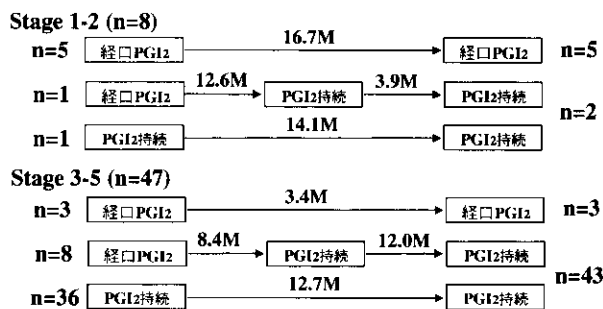


図-4 原発性肺高血圧症新規登録症例55例において選択された内科的治療と投与期間

初回治療としては経口PGL<sub>2</sub>治療が17例、PGL<sub>2</sub>持続静注療法が37例であったが、集計時点（平成12年12月31日）では、経口PGL<sub>2</sub>治療が8例、PGL<sub>2</sub>持続静注治療が45例となっていた。Stage 3以上の症例で、経口PGL<sub>2</sub>治療からPGL<sub>2</sub>持続静注への変更は8例にみられ、変更までの期間は平均8.4ヶ月であった。

## 結果

PPH症例登録カードの集計時（平成12年12月31日）までにPPH全例で79例の登録が得られ、その年齢は5歳から70歳まで広く分布し、その平均は30.2±15.6歳（平均±標準偏差）であった（表-1）。

79例のうち、55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。この新規登録55例の平均年齢は31.2±14.5歳であり、男性14例、女性41例であった。男女別年齢分布を図-2に示すが、発症のピークは30歳代に認められた。全症例のうち15歳以下の小児例は8例（14.5%）、65歳以上の高齢者は2例（3.6%）であった。肺動脈平均圧（PAm）は64.8mmHg、心係数（CI）は2.20 l/min/m<sup>2</sup>、肺血管抵抗（PVR）は1596 dyn sec/cm<sup>5</sup>であり、全国疫学調査例に比しPAm、PVRは高値を、CIは低値を示していた（表-1）。厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班により作成された重症度分類では、Stage 1が4例、Stage 2が4例、Stage 3が5例、Stage 4および5がそれぞれ21例であり、Stage 3以上の症例が47例（85.5%）と多数を占めていた（図-3）。Stage 2以下の軽症例とStage 3以上の中等症以上の症例の2群に分け、肺循環諸量について全国疫学調査例と比較してみると（表-2）、軽症例は全国調査例より軽症であり、Stage 3以上の症例は全国調査例より重症となっていた。

選択された治療法では、最も軽症であるStage 1の4例は、BPSによる治療をまず選択されていたが、1例は12.6ヶ月後にPGL<sub>2</sub>治療に変更となっていた。Stage 2の4例のうち2例はBPS治療、1例はPGL<sub>2</sub>治療が当初より選択さ

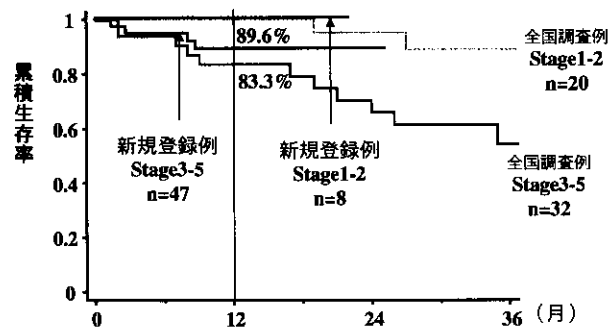


図-5 Kaplan-Meier法による累積生存曲線の比較  
原発性肺高血圧症新規登録症例のうちStage 3以上の症例での1年生存率は89.6%であり、全国調査例での83.3%より良好な値となっていた。全国調査例における累積生存率は、文献10)より引用。

れ、そのまま継続となっていた。残る1例はBPS、PGL<sub>2</sub>治療とも選択されていなかった。一方、Stage 3の5例は、2例がBPS治療を選択されたが1例は7.5ヶ月後にPGL<sub>2</sub>治療に変更され、残り3例はPGL<sub>2</sub>治療が初めから選択され、そのまま継続となっていた。Stage 4は21例であり、BPS治療が選択された5例中3例はPGL<sub>2</sub>治療に変更され、2例のみBPS治療が継続されていた。残る16例では全てPGL<sub>2</sub>治療が選択されていたが、1例で副作用から中断となり肺移植への登録が行われていた。Stage 5も21例であり、4例でBPS治療を選択されたが、平均8.5ヶ月後に4例ともPGL<sub>2</sub>治療に変更となっていた。残り17例は全てPGL<sub>2</sub>治療が初めから選択され継続となっていた。以上の結果、初回の治療選択ではBPS治療が17例、PGL<sub>2</sub>治療が37例であったが、12月31日の時点ではBPS治療が8例、PGL<sub>2</sub>治療が45例となっていた（図-4）。また、在宅ポンプ療法へ移行は20例であり、肺移植リストへの登録は9例行われていた。

Stage 3以上の症例では、8例がBPS治療からPGL<sub>2</sub>治療へ変更となっていたが、変更までの期間は平均8.4ヶ月であった（図-4）。また初めからPGL<sub>2</sub>治療が選択された症例は36例であり、PGL<sub>2</sub>治療継続期間は平均12.7ヶ月であった。

最終集計時点での治療法により、BPSによる内服治療群8例、PGL<sub>2</sub>持続静注療法群45例、PGL<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9例の3群に分け、その重症度を肺循環諸量などより比較してみた（表-3）。BPS治療群に比しPGL<sub>2</sub>治療群では、PAm、PVRは有意に高値を示し（PAm ; P=0.022、PVR ; P=0.018）、CIは有意に低値を示していた（P=0.010）。また、肺移植待



機群での、PAmおよびPVRはPGL<sub>2</sub>治療群45例の平均より高値を、CIはより低値となっていた。

観察期間内の死亡は4例にみられたが、全例Stage 4以上の症例であり、初めから PGL<sub>2</sub> 治療が選択されていた。Kaplan-Meier 法による累積生存曲線の検討では、Stage 3以上の症例47例では、平均観察期間13.2ヶ月で1年生存率は89.6%であり、全国疫学調査例での Stage 3以上の症例での1年生存率83.3%より良好であった(図-5)。

## 考察・結論

PPH は、その肺高血圧症の発症機序は未だ不明であり、多くの症例で肺高血圧は進行し、右心不全から死に至る予後不良な疾患とされる<sup>1) 2)</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>12) 13)</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>14)</sup>。

近年、欧米を中心に静注用PGL<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、予後としても延命効果があることが報告され<sup>3) 5)</sup>、PPHに対する内科的治療として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>4)</sup>。従って、最近の欧米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PGL<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<sup>15) 16)</sup>。

わが国において開発されたPGL<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PGL<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) 8)</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。一方、PPHに対するPGL<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や出血の問題や、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、溶解液の作成やポンプへの充填など、その煩雑さが欠点ともされている。また

症例によっては、PGL<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PGL<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。

今回、肺高血圧症研究班においてPPHの内科的治療選択指針案を作成するにあたり、わが国においてBPSが臨床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 内服治療を推奨する指針案とした。また、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年度の呼吸不全調査研究班により報告された重症度基準を用いた。これは、NYHA分類を基本としたものであり、NYHAⅠ度をStage 1、NYHAⅡ度をStage 2、NYHAⅣ度をStage 5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 Stage 3、55mmHg以上であればStage 4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、Stage 2までの軽症例とStage 3以上の中等症以上の症例との間で、Kaplan-Meier 法による累積生存曲線に明らかな有意差がみられており(2年生存率95.0%vs65.9%、5年生存率88.7%vs28.0%)、Stage 3以上の症例での積極的な治療が必要であることが示されている<sup>10)</sup>。そこで、今回の内科的治療指針案では、Stage 2までの軽症例にはBPSの内服治療を、Stage 3以上の中等症以上の症例ではPGL<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もしくは著明な改善がみられれば、BPS内服療法とPGL<sub>2</sub>静注療法を変更可能とした。

こうしたPPHに対する内科的治療選択指針の妥当性を評価するには、プロスペクティブなコントロールスタディーが必要といえる。しかし、PPHの発症数は人口100万人に対して1~2人と極めて少ないことから<sup>15)</sup>、多施設による共同研究が好ましいものといえる。そこで今回、肺高血圧症研究班に参加している施設による共同研究として、PPH新規症例の登録並びに内科的治療選択指針案に準じた治療選択を行い、その予後および治療法の変更の有無に関してプロスペクティブな検討を試みた。

共同研究開始後2年経過した時点で、PPHの新規登録症例は9施設より55例となり、解析するにあたり十分な症例数と思われた。登録時の重症度分類では、Stage 3以上の中等症以上の症例が47例(85.5%)と大多数を占めていたが、これは参加施設の多くがPGL<sub>2</sub>持続静注療法の専門施設ないしは肺移植の実施施設となっていたため、より重症例が他の医療機関より紹介受診していたためと思われる。Stage 2以下の軽症例で、BPS治療もPGL<sub>2</sub>治療も選択されなかった1例と、当初からPGL<sub>2</sub>治療が選択された1

例を除く53例(96.4%)では、肺高血圧症研究班の作成した治療選択指針案に準じた治療が選択されていた。Stage 3以上の症例でBPS治療が先に選択された症例は11例であったが、このうち8例は平均投与期間8.4ヶ月後にはPGI<sub>2</sub>治療に変更されていた。このことは、中等症以上のPPH症例でも、症例によっては6-8ヶ月間程度はBPSによる経口薬治療を試みる余裕があることを示すものとも思われる。一方、PGI<sub>2</sub>治療の在宅ポンプ療法への移行例も20例と本共同研究開始1年目に比し著増しており、平成12年4月からの在宅ポンプ療法の保険適応の影響と考えられた。

Stage 3以上の47例において、平均観察期間13.2ヶ月での1年生存率は89.6%と満足すべきものであった。平成9年度に行った全国疫学調査例での成績では、Stage 3以上であった32例の1年生存率は83.3%であり<sup>10)</sup>、肺循環諸量にみる重症度では今回の47例の方がより重症に属することを考慮すると(表-2)、生命予後の改善効果が示唆される。平成9年度にはPGI<sub>2</sub>による持続静注療法は一般的にほとんど行われてなく、逆に今回の対象例では47例中43例(91.5%)でPGI<sub>2</sub>持続静注療法が行われていることから、PGI<sub>2</sub>療法による予後の改善効果とも考えることができる。今後、Stage 3以上の症例でPGI<sub>2</sub>療法を柱とした本治療指針が有用であるかどうか評価するには、2年、3年での累積生存率の比較に加え、持続療法に伴う合併症の有無、QOLへの影響なども含めた総合的評価が必要といえる。

## 文 献

- 1) 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* 115: 343-349, 1991.
- 2) Okada O, Tanabe N, Yasuda, J, et al. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey in the period 1980-1990. *Intern Med* 38:12-16, 1999.
- 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 calciumchannel 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) Arcasoy SM and Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 340:1081-1091, 1999.
- 7) Okano Y, Yoshioka T, Shimouchi A, et al. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 349:1365, 1997.
- 8) 岡野嘉明, 吉岡公夫, 下内章人, 他 原発性肺高血圧症重症例におけるベラプロストナトリウムの急性効果と慢性効果 厚生省特定疾患調査研究・重点研究事業『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』平成10年度研究報告書 pp23-26, 1999.
- 9) 岡田 修, 田辺信宏, 栗山番之, 他 原発性肺高血圧症新規登録状況 厚生省特定疾患調査研究・重点研究事業『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』平成11年度研究報告書 pp205-209, 2000.
- 10) 岡田 修, 田辺信宏, 巽浩一郎, 他 重症度基準よりみた原発性肺高血圧症の臨床的検討 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 平成10年度研究報告書 pp130-133, 1999.
- 11) 岡田 修, 田辺信宏, 巽浩一郎, 他 呼吸不全6疾患の全国疫学調査—わが国における原発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 pp125-128, 1998.
- 12) Palevsky HI and Fishman AP. The management of primary pulmonary hypertension. *JAMA* 265:1014-1020, 1991.
- 13) Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 104: 236-250, 1993.
- 14) 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.
- 15) Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 336:111-117, 1997.
- 16) Gane SP and Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 352:719-725, 1998.

厚生省特定疾患  
呼吸不全研究班  
平成12年度研究報告書

発行 平成13年 3月31日  
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  
主任研究者 栗山 喬之  
千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
千葉大学医学部呼吸器内科  
電話(043)222-7171 内5471  
印刷 株式会社ケープランニング  
電話(043)245-2406