

### 3 急性肺血栓塞栓症の病態

急性PEは、一般的に体静脈系、特に下肢深部静脈で形成された血栓が、血流に乗り肺動脈へ到達し、肺動脈を部分的もしくは完全に閉塞することにより発症する疾患であり、その塞栓源の約90%以上は下肢あるいは骨盤内静脈である。

低酸素血症、ショック、意識障害、頻脈の合併は死亡率が高いことが知られているため、より迅速な診断、治療が必要である。他覚的には頻呼吸を最も多く認め、頻脈の頻度も高いが、どれも特異的な所見ではない。本邦で報告されているPEの危険因子としては、長期臥床、肥満、高齢者、外傷、外科手術、がんなどが報告されているが<sup>6)</sup>、そのほかにも脳血管障害、DVT、妊娠・出産、心不全などが挙げられる。凝固異常としては高リン脂質抗体症候群、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、ATⅢ欠損症などがある。

急性PEの症状は、肺血管床を閉塞する血栓の大きさ、発症患者の心肺予備能、右心負荷・肺高血圧症・肺梗塞の存在の有無などにより、無症状から突然死を来すものまでさまざまである。そうした多彩な臨床像や、悪性疾患や長期臥床など元々の基礎疾患による症状所見もあるため、見過ごされる危険性が指摘されている。

急性PEの主たる病態は、急速に出現する肺高血圧症および低酸素血症である(図3)。肺高血圧症の病態に関してはその詳細を後述するが、その主な原因は血栓塞栓による肺血管の機械的閉塞、および血栓より放出される神経液性因子と低酸素血症による肺血管攣縮である(図3)。また、低酸素血症の主たる原因は、肺血管床の減少による非閉塞部の代償性血流増加と、

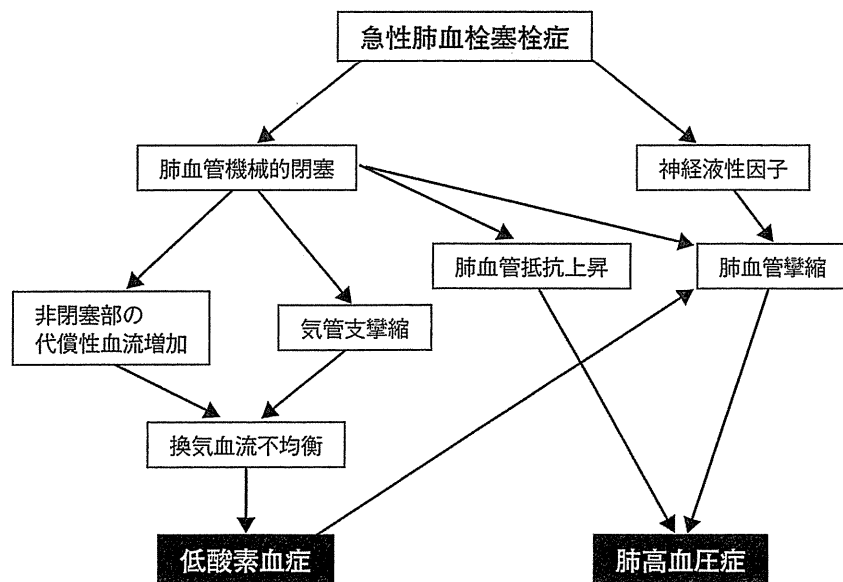


図3 急性肺血栓塞栓症の主たる病態

肺血栓塞栓は、まず血栓塞栓による肺血管の機械的閉塞により非閉塞部の代償性血流増加と気管支攣縮による換気血流不均衡を起こし、低酸素血症を惹起する。肺血管の機械的閉塞に伴う肺血管抵抗の上昇、低酸素血症に伴う肺血管攣縮、血栓より放出される神経液性因子により肺高血圧を呈する。

気管支攣縮による換気血流不均衡が原因となる(図3)。局所的な気管支攣縮は、気管支への直接的な血流低下・血流が低下した肺区域でのサーファクタントの産生低下・神経液性因子の関与により引き起こされる。その後も持続する低酸素血症には、肺血流供給の途絶に加え、肺サーファクタント産生低下により生じる無気肺の右左シャントがその原因として考えられる<sup>2)</sup>。

以上のような病態を鑑みると、胸部X線や胸部CTなどの画像所見である①肺動脈中枢部の拡張、②肺動脈の拡張と急速な狭小化、③部分的肺野の透過性亢進、④胸壁側を底辺とする楔状の肺硬化像、などを認めることもうなずける。

#### 4 急性肺血栓塞栓症に伴う右心不全・肺高血圧症の病態

急性PEは、図4に示すごとく急性呼吸循環不全が基本病態であり、特に広範型急性PEにおいて発症1時間以内の死亡率がきわめて高い<sup>2)</sup>。閉塞血管床が広範な場合には右心系負荷を認め、右室拡大および心尖部の壁運動は保たれるが、右室自由壁運動が障害されるいわゆるMcConnell徴候を認める。

また、PEによる機械的閉塞が肺血管床を減少させ、肺血管抵抗を上昇させると肺高血圧症を生じ得る。急性PEでは、肺血管床の30%以上が閉塞されると肺高血圧症を生じると言われている<sup>2)</sup>。このような症例では、聴診上IIpの亢進を認め、心エコードプラ法により推定される肺動脈圧も上昇する。心エコー上、右室機能不全を認める例では短期予後が悪化すると言われており<sup>7)</sup>、積極的な治療が望まれる。なお、心エコーで血栓自体を検出することはまれだが、右心負荷や肺高血圧症の有無の検討には有用で、その後の治療方針決定に重要である。

正常心肺機能の場合、肺血管床の減少程度と平均肺動脈圧の上昇程度は比例することが基礎的・臨床的に示されており、正常の右室が生じ得る平均肺動脈圧は40 mmHgと言われている<sup>2)</sup>。したがって、急性期に平均肺動脈圧が40 mmHg以上を呈する場合には、慢性血栓塞栓性肺高

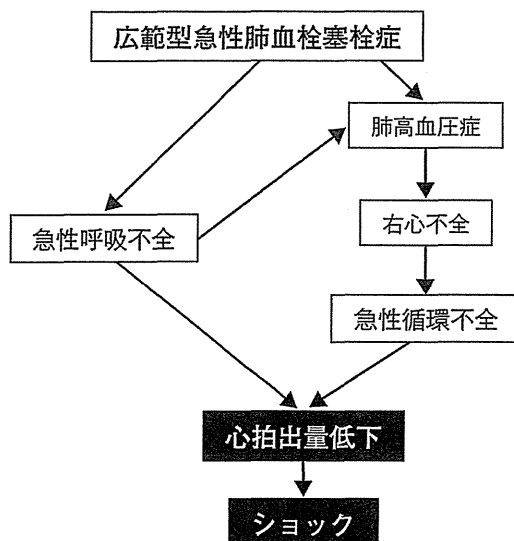


図4 急性肺血栓塞栓症の基本病態

広範型急性肺血栓塞栓症では、急性呼吸不全に加え、肺高血圧症および右心不全による急性循環不全を呈し、心拍出量が低下し、ショック状態となる。

血圧症に急性PEの病態が加わり急性増悪したものか、慢性血栓塞栓性肺高血圧症そのものを疑う<sup>9)</sup>。さらに、すでに心肺疾患を有する症例では、小さい塞栓でも重症化につながるため、要注意である。急性PEに伴って右室の後負荷が増大する際に心拍出量が減少するメカニズムは、冠血流低下に伴う右室あるいは左室自体の心筋虚血<sup>9)10)</sup>、右室拡張に伴い左室拡張末期容積が減少するreverse Bernheim effect<sup>11)</sup>などによるとされている。

その一方で、解剖学的な肺血管床閉塞だけでは循環動態の変化を説明しきれない症例も多いため、神経液性因子の関与が示唆されている。すなわち、血小板と血栓によりセロトニンやトロンボキサンA<sub>2</sub>などの液性因子が放出され、これらが肺血管収縮・気管支収縮を引き起こすものである。セロトニンが血液凝固過程に血小板から放出され、気管支攣縮を引き起こすことが示唆されており、血栓に存在するトロンビンが血小板から誘導するセロトニン放出は、ヘパリン投与によるトロンビン形成抑制や抗血小板薬投与により阻害されることが示されている。実際、急性PE患者でヘパリンを静脈内投与後に、maximal expiratory flow rateの速やかな改善と肺血管抵抗の低下を認めることが報告されている<sup>2)</sup>。

したがって、急性PEの循環不全の病態的特徴は、**図3**に示す病態のごとく機械的肺血管床閉塞による肺血管床の減少と低酸素に加え、神経液性因子による肺血管攣縮の結果生じる肺血管抵抗の増加である。その結果、肺高血圧症ならびに右心負荷増大・右心不全を来し(**図4**)、そのような症例は予後不良である。本疾患の病態を理解すると、重症例では、肺高血圧症、右室圧および右房圧の上昇、心拍出量の低下(右心不全)、体血圧の低下を引き起こし、ショック状態を呈することがわかり、治療ターゲットとしては、血栓溶解療法に加え、陽性変力作用を有する強心薬の使用により右心拍出量を増加させることにより、循環不全の改善を期待することになる。多くの臨床研究で、右室拡大および右心機能障害の合併例では予後不良であることが示されており<sup>2)</sup>、臨床現場では、心肺停止で発症したような症例や、酸素療法や薬物療法にても低酸素血症や低血圧が進行し呼吸循環不全を安定化できない例などの内科的治療の限界症例では、積極的に経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support; PCPS)を用いて加療を行っている。

## 5

### 肺梗塞の病態

肺梗塞は病理学的には出血性梗塞であり、急性PEの約10~15%に合併すると言われている。肺組織はほかの組織と異なり3つの酸素供給路(肺動脈、気道、気管支動脈)を有すること、さらに閉塞した肺動脈の末梢へは肺静脈から逆行性に血流を受け得ることより、肺動脈の血栓閉塞のみでは必ずしも組織壊死には陥らないことが知られており、肺梗塞は中枢肺動脈の閉塞より、むしろ末梢肺動脈の閉塞で生じやすいことが示されている<sup>2)</sup>。すなわち、気管支動脈と肺細動脈の末梢側に交通チャンネルが存在し、肺細動脈レベルで血流が途絶えると気管支動脈血流が肺毛細血管へ流入するが、末梢肺動脈での閉塞では狭い範囲に高圧の側副血流が流入するため毛細血管圧が上昇し、容易に肺実質への出血が起こりやすいためとされている<sup>12)</sup>。

なお、左心不全で肺胞血液のクリアランスが遅延すれば、より肺梗塞を生じやすいと報告されている<sup>13)</sup>。

肺梗塞症では炎症を伴うため、胸膜性胸痛、発熱、血痰などの症状が出現し、胸部 X 線上、肺梗塞は肺炎と誤診されることがあるので要注意である。

## 6 奇異性塞栓の病態

卵円孔が開存している場合では、急性 PE において右房圧が上昇し、右→左シャントが生じ、奇異性塞栓が生じることがある。したがって、急性 PE において、卵円孔開存は予後増悪因子とされている<sup>14)</sup>。

## おわりに

VTE は、症状、理学所見、一般検査で本症に特異的なものがなく、これらの非特異的所見から本症を疑う臨床的センスが要求されるため、いまだに診断が困難な疾患の一つであり、その予後は良好とは言えない。その診断・治療のためには、病態を理解したうえで、基本的な問診や身体所見による判断、必要な治療の選択が最も重要課題であることはいつの時代も変わらない。

## ● References

- 1) Jick H, Derby LE, Myers MW, et al : Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 348 : 981-983, 1996
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008 年度合同研究班報告). 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2009 年改訂版)(JCS 2009). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_andoh\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)
- 3) Ohgi S, Ito K, Tanaka K, et al : Echogenic types of venous thrombi in the common femoral vein by ultrasonic B-mode imaging. *Vascular Surgery* 25 : 253-258, 1991
- 4) Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M, et al : Exploration of pulmonary embolic sources in the lower limbs by ultrasonography. (Nakano T, Goldhaber SZ eds) In : *Pulmonary Embolism*, Springer-Verlag, Tokyo, 1999, pp57-66
- 5) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008-2009 年度合同研究班報告). 循環器領域における性差医療に関するガイドライン(JCS 2010). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010tei.h.pdf>
- 6) Sugimura K, Sakuma M, Shirato K : Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan : results from an overview of mailed questionnaires and a matched case-control study. *Circ J* 70 : 542-547, 2006
- 7) Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al : Echocardiography Doppler in pulmonary embolism : right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 134 : 479-487, 1997
- 8) Fukumoto Y, Shimokawa H : Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J* 75 : 1801-1810, 2011
- 9) Sekioka K, Tanaka T, Hayashi T, et al : Right ventricular function under acute cor pulmonale. *Jpn Circ J* 53 : 1269-1277, 1989
- 10) Sharma GV, Sasahara AA : Regional and transmural myocardial blood flow studies in experimental pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 17 : 191-198, 1974
- 11) Visner MC, Arentzen CE, O'Connor MJ, et al : Alterations in left ventricular three-dimensional dynamic geometry and systolic function during acute right ventricular hypertension in the conscious dog. *Circulation* 67 : 353-365, 1983

## Part. 1 VTEの基礎

- 12) Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS 3rd, et al : Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. N Engl J Med 296 : 1431-1435, 1977
- 13) Schraufnagel DE, Tsao MS, Yao YT, Wang NS : Factors associated with pulmonary infarction : a discriminant analysis study. Am J Clin Pathol 84 : 15-18, 1985
- 14) Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al : Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 97 : 1946-1951, 1998



カラー版

# 内科学

総編集

門脇 孝 永井良三

編集委員

赤林 朗	大内尉義	黒川峰夫
小池和彦	辻 省次	長瀬隆英
藤田敏郎	森屋恭爾	山本一彦

西村書店

量を調節する。フォンダパリヌクスは1日1回皮下注(体重50~100 kg : 7.5 mg, <50 kg : 5.0 mg, >100 kg : 10.0 mg)し、血液検査によるモニタリングを要しない。ただし、腎機能障害、高齢者に対する減量・中止が必要で、重症肺血栓塞栓症に対しての効果や安全性は確立していない。

ワルファリンは投与開始より治療域に達するまでには4~5日を要するため、未分画ヘパリンあるいはフォンダパリヌクス治療下で開始し、ワルファリンが治療域(プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)1.5~2.5)で安定した後にはヘパリン、フォンダパリヌクスを中止する。ワルファリンの継続期間は、静脈血栓塞栓症を生じた危険因子の種類によって決定する。手術や一時的な臥床など可逆的危険因子によって生じた初発症例に対しては3カ月間継続する。明らかな危険因子を有さずに静脈血栓塞栓症を発症した患者(特発性)では抗凝固療法中止後の再発率が高いことより、特発性静脈血栓塞栓症や先天性凝固異常症を有する患者では少なくとも3カ月間継続し、それ以降の継続はリスクとベネフィットを勘案して決定する。癌のような持続性危険因子を有する患者や抗凝固療法中止後の再発患者に対しては、より長期間継続することが推奨される<sup>4)</sup>。

**血栓溶解療法**：血漿中でプラスミノゲンをプラスミンに変換することで血栓を溶解する。血栓溶解療法は抗凝固療法単独治療に比較し、より早期に肺動脈内血栓を溶解し、血行動態を改善する。

血栓溶解療法は広範囲型に対して用いられる。亜広範囲型に対しては血栓溶解療法で治療すべきであるとの意見もあるが確立していない。少なくとも非広範囲型に対しては血栓溶解療法を行うべきではなく、抗凝固療法のみで治療するのが適当である<sup>4)</sup>。血栓溶解薬は高価であるばかりでなく、使用に伴う出血の危険性も無視できず、適応を十分に見極めたうえで注意して使用する必要がある。現在のところ、わが国で肺血栓塞栓症に対して承認されている血栓溶解薬はモンテプラゼのみであり、1万3,750~2万7,500単位/kgを約2分間で静脈内投与する。

**カテーテル的血栓破砕吸引術**：カテーテルを用いて肺動脈内血栓を破砕あるいは吸引して血流を再開させる治療法である。血栓吸引には内径の大きな冠動脈用ガイディングカテーテルが、血栓破砕にはガイドワイヤーや回転式ビッグカテーテルカテーテルといったデバイスが用いられる。

**下大静脈フィルター**：下肢あるいは骨盤内の静脈血栓が遊離して肺動脈に流入し肺血栓塞栓症を生じるのを予防する目的の器具であり、原則として下大静脈の腎静脈合流部レベルより末梢側に留置される。永久留置型フィルターに加えて、最近では予防の必要性がなくなれば一定期間内であれば抜去回収が可能な、非永久留置型フィルター(一時留置型と回収可能型)が使用できる。

**PCPS**：急性肺血栓塞栓症により循環虚脱や心停止に陥る可能性の高い症例、さらには循環虚脱や心停止直後の症例に対しても、PCPSを短時間で導入し十分な血流が確保できれば、血栓溶解や手術で血栓除去に成功するまでの間の重要臓器への血流を維持することが可能であり、使用可能な施設においては本症に対する有効な補助的治療手段である。

**外科的治療**：外科的治療とは外科的肺動脈血栓摘除術であ

り、人工心肺を用いた体外循環下に肺動脈を切開して直視下に肺動脈内の血栓摘除を行う手術である。適応は、心停止、循環虚脱をきたすような最重症例、ショック、低血圧、右心不全を伴う広範囲型であるにもかかわらず抗凝固療法、血栓溶解療法が禁忌である症例や、血栓溶解療法など積極的内科的治療に反応しない症例が適応と考えられる。

■ **経過・予後** 重症度別での急性期死亡率は心停止例52.4%、広範囲型15.6%、亜広範囲型2.7%、非広範囲型0.8%であった。診断されず未治療の症例では死亡率は約30%と高いが、十分に治療を行えば2~8%まで低下するとされ、早期診断、適切な治療が大きく死亡率を改善することが知られている。肺動脈内血栓の多くは内科的治療により溶解するが、急性肺血栓塞栓症の0.1~3.8%が慢性血栓塞栓性肺高血圧症に移行するとされる<sup>5)</sup>。

【山田 典一】

## 参考文献

- 1) Sakuma M et al : Venous thromboembolism-Deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, pulmonary embolism alone. *Circ J* 73:305-309, 2009
- 2) Elliott CG : Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 101:163S-171S, 1992
- 3) Torbicki A et al : Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29:2276, 2008
- 4) 安藤太三ほか：循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)
- 5) Pengo V et al : Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350:2257-2264, 2004
- 6) Wells PS et al : Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism : increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 83:416-420, 2000
- 7) Le Gal G et al : Prediction of pulmonary embolism in the emergency department : the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 144:165-171, 2006

## 15 肺高血圧症, 肺性心

### ■ 定義・概念

#### 肺高血圧症

肺高血圧症(pulmonary hypertension)は安静時平均肺動脈圧が25 mmHg以上と定義され、その成因に器質的肺動脈病変および肺動脈攣縮が大きく関与している。また進行性の肺血管抵抗上昇および肺動脈圧上昇が特徴で、きわめて予後不良な疾患である。最新のDana Point(ダナポイント)分類では障害部位に基づいて大きく5つに分類されている(表15-1)<sup>1)</sup>。

肺高血圧症の原因はさまざまであり、そのうち、肺高血圧症の基礎疾患となりうる心肺疾患がなく、原因不明の高度の前毛細血管性肺高血圧症を特発性肺動脈性肺高血圧症、同様の病態で遺伝子異常や家族歴を背景とするものを遺伝性肺動脈性肺高血圧症と定義している。その他、膠原病・先天性心疾患・薬剤性などの複数の成因により肺動脈性肺高血圧症をきたしうる。肺高血圧症にはその他、左心疾患・呼吸器疾患・慢性肺血栓塞栓症に伴うものもある。

表 15-1 肺高血圧症の臨床分類

1. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)
1.1. 特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)
1.2. 遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH)
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK1, endoglin (遺伝性出血性毛細血管拡張症合併あるいは非合併)
1.2.3. 不明
1.3. 薬物および毒物誘発性
1.4. 他の疾患に関連するもの
1.4.1. 結合組織病
1.4.2. HIV 感染症
1.4.3. 門脈圧亢進症
1.4.4. 先天性心疾患
1.4.5. 住血吸虫症
1.4.6. 慢性溶血性貧血
1.5. 新生児遷延性肺高血圧症
1. 肺静脈閉塞性疾患(PVOD)および/または肺毛細血管腫症(PCH)
2. 左心疾患による肺高血圧症
2.1. 収縮障害
2.2. 拡張障害
2.3. 弁膜症
3. 呼吸器疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症
3.1. 慢性閉塞性肺疾患
3.2. 間質性肺疾患
3.3. 拘束型および閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患
3.4. 睡眠呼吸障害
3.5. 肺泡低換気障害
3.6. 高所の慢性曝露
3.7. 成長障害
4. 慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH)
5. 原因不明の複合的要因による肺高血圧症
5.1. 血液疾患: 骨髄増殖性疾患, 脾摘出
5.2. 全身疾患: サルコイドーシス, 肺 Langerhans 細胞組織球症, リンパ管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎
5.3. 代謝疾患: 糖尿病, Gaucher 病, 甲状腺疾患
5.4. その他: 腫瘍性閉塞, 線維性縦隔炎, 透析中の慢性腎不全

HIV: ヒト免疫不全ウイルス  
(Dana Point 分類, 2008)

## 肺性心

肺性心(cor pulmonale)は肺血管疾患・呼吸器疾患に伴う肺高血圧症を基礎疾患として右室の肥大および拡張をきたした病態であるが、先天性心疾患・左心疾患によるものは除かれる。

■疫学 特発性肺動脈性肺高血圧症の新規発症頻度は100万人に1~2人(年間100人程度の新規発症)であり、発症のピークは20~40歳の若年者である。小児では男女差を認めないが、成人では1:1.5~2で女性に多く、現在わが国で1,000人程度の患者数があると報告されている。またわが国に数万人以上はいると考えられる膠原病に、肺動脈性肺高血圧症を数%の割合で合併することから、膠原病性肺動脈性肺高血圧症も数千人規模で存在すると推測される。また、肺性心は慢性閉塞性肺疾患(COPD)を原因とすることが多く、その頻度は男女比が3:1と男性に多いため、肺性心は男性に多くみられる<sup>2)</sup>。

■病因・病態生理と分子メカニズム 肺動脈性肺高血圧症は、血管内皮機能低下に伴う一酸化窒素合成経路の障害、エンドセリン経路・Rho キナーゼ経路などの活性亢進により、肺動脈攣縮および血管平滑筋や血管内膜の増殖を

生じ、肺高血圧症へと発展していく<sup>3),4)</sup>。この機序には細胞増殖因子・炎症性因子・接着因子・凝固因子などが関与している。次に、呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の発生機序として、COPDなどの気腫性変化や間質性肺疾患などにより肺血管床が物理的に破壊されるため肺血管床が減少し、肺血管抵抗が上昇し、肺高血圧症を発症すると考えられている。さらに低酸素による肺血管攣縮の関与、また低酸素血症により生じる多血症が肺高血圧症を増悪させる。

## ■臨床症状

肺動脈性肺高血圧症の初期症状は労作時息切れや全身倦怠感である。特異的な症状ではなく、疑わないと診断できない。進行してくると労作時胸痛・失神発作を起こす。肺性心は多くの場合、呼吸器原疾患の症状と共通するが、呼吸困難、咳、時に失神などを起こし、右心不全に伴う静脈系のうっ血から、食欲不振や腹部膨満感、重症例では腹水を認める。そのなかでも、肺性心の症状としては浮腫の出現が最も特徴的といえる。

三尖弁閉鎖不全症による収縮期雑音は右室の拡張を示し、肺動脈弁閉鎖不全症に伴い拡張期雑音を認める。吸気にこのような雑音が増強するのは右心系由来であることを示唆する。また、II音の肺動脈成分の亢進は肺高血圧症の存在を疑う。

## ■検査成績

- 心電図 肺高血圧症の心電図は、右軸偏位、右室肥大、前胸部誘導での陰性T波が特徴である(図15-1)。
- 胸部X線 心胸郭比が拡大し、右下行肺動脈径が18mm以上の場合には肺高血圧症が疑われる(図15-2)が、感度は低く、上記所見を呈する場合は、すでに病状が進行していることが多い。
- 心エコー 肺高血圧症の非侵襲的検査では、経胸壁心エコー検査が最も情報量が多く、有用である(図15-3)。また、連続ドプラ法を用いて、三尖弁逆流の流速を測定し、右房-右室圧隔差を求め、中心静脈圧を加えることで、肺動脈収縮期圧が推定可能である。しかし誤差も大きく注意が必要である。
- 心臓カテーテル検査 侵襲的であるが、肺高血圧症の診断には必須である。

## ■診断

### 肺動脈性肺高血圧症(図15-4)

ポイントは症状がある症例は積極的に心エコー検査を行い肺高血圧症の有無を調べることである。肺高血圧症初期には有意な心電図所見、胸部X線所見がないことが多く、肺高血圧症の確定診断は右心カテーテル検査にて行う<sup>5)</sup>。

肺動脈性肺高血圧症の診断は右心カテーテル検査にて、

- 肺動脈圧の上昇(肺動脈平均圧で25 mmHg以上)
- 肺動脈楔入圧(左房圧)は正常(15 mmHg以下)

の場合に診断される。肺動脈楔入圧と肺動脈拡張期圧に圧隔差を認めることで、前毛細血管性肺高血圧症であることを証明する。肺動脈楔入圧が上昇している場合は、左心系疾患に伴う肺高血圧症を考える。

### 肺性心(図15-5)

ポイントは進行した肺疾患、低酸素血症や高二酸化炭素血症を呈する症例、右心不全の所見(浮腫、頸静脈怒張など)がある症例は積極的に心エコー検査を行い肺高血圧症の有無を調べることである。同様に肺高血圧症の確定診断



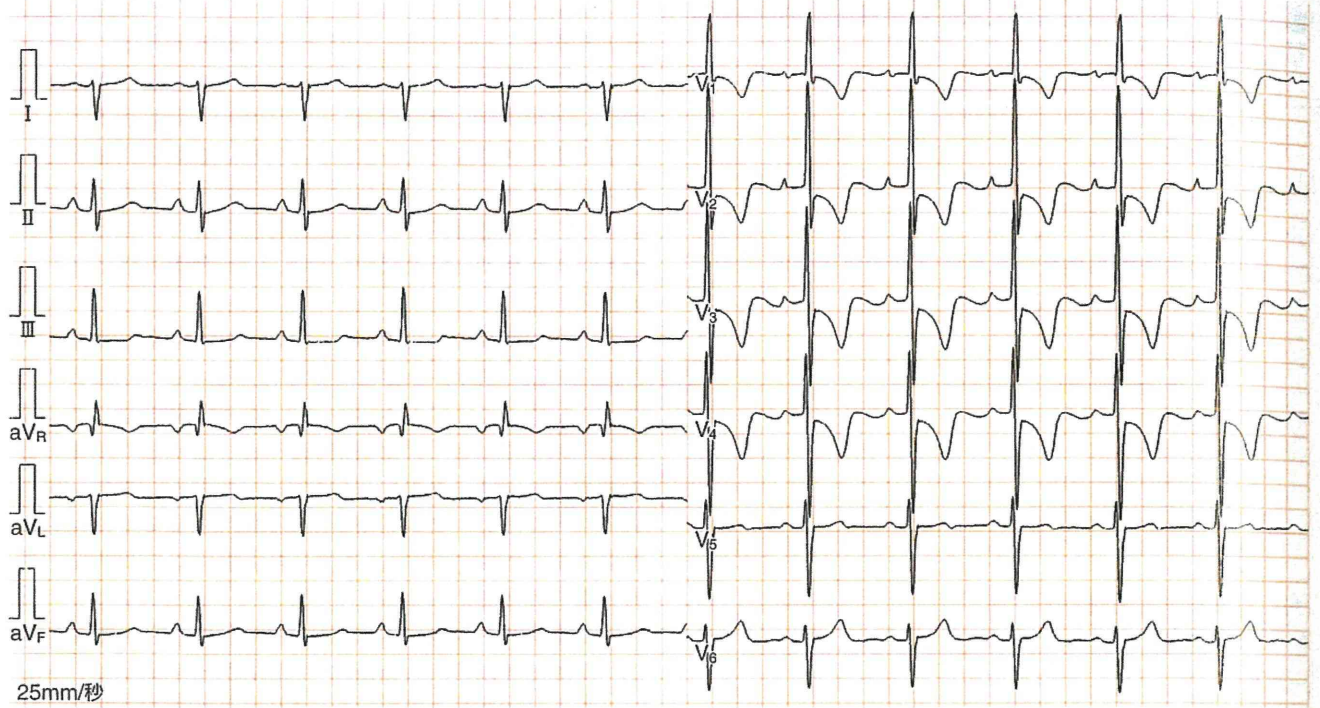


図 15-1 肺高血圧症の心電図  
右軸偏位, 右室肥大, 前胸部誘導での陰性 T 波を認める

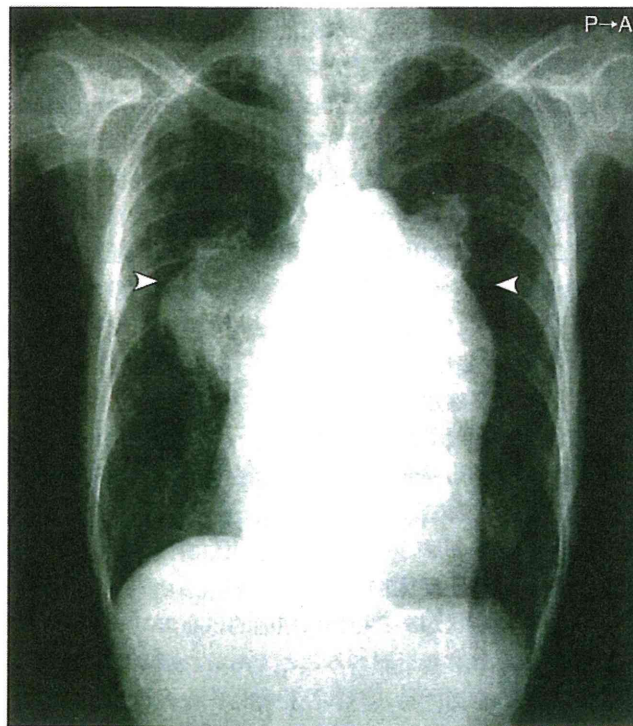


図 15-2 肺高血圧症の胸部 X 線像  
拡張した肺動脈を認める (▷)

は右心カテーテル検査にて行う<sup>5)</sup>。

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の場合は、平均肺動脈圧は 20~35 mmHg と軽度から中等度の上昇にとどまることが多く、それ以上の上昇を認めるときは他の肺高血圧症の合併も疑われる。特に膠原病肺(間質性肺炎)に合併する肺高血圧症の場合は注意が必要である。

### ■ 治療と薬理メカニズム

#### 肺動脈性肺高血圧症

- Ca拮抗薬 反応例では予後がよいと報告されているが、有効例は少ない。

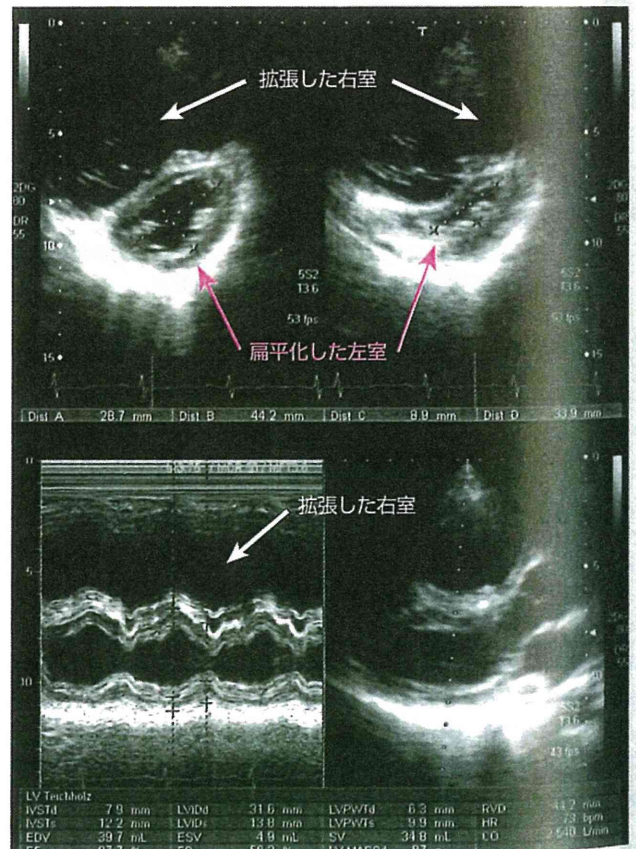


図 15-3 肺高血圧症の心エコー図  
拡大した右室および扁平化した左室を認める。上段: B モード心エコー法, 下段: M モード心エコー法

- プロスタグランジン製剤 経口投与可能なベラプロストは持続静注のエポプロステノールと比べ低用量だが、症状および運動耐容能の改善を認める。持続静注用エポプロステノールは高用量を投与可能であり、現在最も効果がある治療法である。しかし半減期がきわめて短時間であるため持続静注が必要で、投与のためのカテーテルを

病歴：労作時呼吸困難，全身倦怠感  
身体所見：Ⅱ音肺動脈成分の亢進  
(心電図所見，胸部X線所見)

心エコー検査：左心系の心疾患なし  
右房-右室圧隔差の上昇

右心カテーテル検査：肺動脈楔入圧上昇なし，平均肺動脈圧上昇

肺動脈性肺高血圧症の確定診断

図 15-4 肺動脈性肺高血圧症の診断フローチャート

症状があれば積極的に心エコー検査を行い，肺高血圧症の有無を調べる。肺高血圧症初期には有意な心電図所見，胸部X線所見がないことが多いので注意が必要。肺高血圧症の確定診断は右心カテーテル検査にて行う

病歴：右心不全の既往または存在  
身体所見：浮腫など静脈うっ血の所見  
心電図：右室肥大または肺性心の心電図所見  
胸部X線：心拡大，肺動脈の拡張

心エコー検査：左心系の心疾患なし  
右房-右室圧隔差の上昇

右心カテーテル検査：肺動脈楔入圧上昇なし，平均肺動脈圧上昇

肺性心の確定診断

図 15-5 肺性心の診断フローチャート

進行した肺疾患，低酸素血症や高二酸化炭素血症を呈する症例，右心不全の所見(浮腫，頸静脈怒張など)がある症例は，積極的に心エコー検査を行い肺高血圧症の有無を調べる。肺高血圧症の確定診断は右心カテーテル検査にて行う

## 経過・予後

**肺動脈性肺高血圧症**：進行性の病変で一般に予後は悪く，診断後数カ月以内に死亡する患者がいる一方，何十年も生存する患者もおり，その予後はさまざまである。全体では5年生存率は約60%である。

**肺性心**：肺性心を合併する呼吸器疾患の予後が不良であることはよく知られている。COPD患者において平均肺動脈圧は予後規定因子であり，軽症肺高血圧症(平均肺動脈圧20~35 mmHg)を合併する患者の5年生存率は50%と低いことが報告されている。しかし，酸素療法により，近年ではその予後は改善しつつある。

【福本 義弘・下川 宏明】

## 参考文献

- 1) Simonneau G et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 54(Suppl 1):S43-S54, 2009
- 2) 鄭忠和ほか：循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008-2009年度合同研究班報告)：循環器領域における性差医療に関するガイドライン. Circ J 74(Suppl II):1135-1136, 2010
- 3) Fukumoto Y et al : Recent progress in the management of pulmonary hypertension. Circ J 75:1801-1810, 2011
- 4) Do e Z et al : Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. Circ J 73:1731-1739, 2009
- 5) Galie N et al : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology(ESC)and the European Respiratory Society(ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation(ISHLT). Eur Heart J 30:2493-2537, 2009

# 16 心臓腫瘍

■ **定義・概念** 心臓腫瘍(cardiac tumor)，心膜腫瘍(pericardial tumor)はそれぞれ原発性と続発性(転移性)，良性和悪性に分類される。成人では原発性心臓腫瘍はまれな疾患であり，良性腫瘍の約半数が粘液腫で，乳頭状弾性線維腫，脂肪腫がそれに次ぐ。原発性悪性腫瘍のほとんどは肉腫である。続発性腫瘍の原発としては，黒色腫，肺癌，乳癌，白血病や悪性リンパ腫，腎癌が多い。

■ **疫学** 原発性心臓腫瘍は剖検例の0.001~0.02%に認められ，その3/4は良性，1/4は悪性である。良性腫瘍の約半数は粘液腫であり，30~60歳代の女性に比較的多く発生する。他には乳頭状弾性線維腫，脂肪腫の頻度が多い。一方，悪性腫瘍のほとんどは肉腫，次いでリンパ腫であり，そのなかでは血管肉腫が大部分を占める(表16-1)。剖検例の報告によると他臓器に発生した悪性腫瘍の心臓への転移率は7.6%であるが，黒色腫の転移率は約50%と高率である。転移部位としては心外膜が最も多い。原発性心膜腫瘍は，悪性腫瘍である中皮腫の発生頻度が最も多く，30~50歳代の男性に発症のピークを認める。

■ **病因・病態生理と分子メカニズム** 粘液腫の5~10%は家族性に発症する。そのなかでCarney(カーニー)症候群は常染色体優性遺伝を示し粘液腫のほか斑状色素沈着，内分泌系の機能亢進を伴う症候群であり，PRKAR1α(プロテインキナーゼA(protein kinase A: PKA)のregulatory

植込む必要があり，感染症などの合併症が多い。

### ● プロスタグランジン製剤の作用

#### ① 血管拡張作用

#### ② 血小板凝集抑制作用

#### ③ 血管リモデリング抑制作用

● **エンドセリン受容体拮抗薬** 血管内皮細胞から産生されるエンドセリン1の受容体をブロックする。経口薬で非常に有効な薬剤であり，肺高血圧患者において自覚症状，運動耐容能，肺血行動態，生命予後を改善する。

### ● エンドセリン受容体拮抗薬の作用

#### ① 血管拡張作用

#### ② 線維芽細胞による線維化の抑制

#### ③ サイトカイン抑制による抗炎症作用

● **PDE5阻害薬** ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害作用により血管平滑筋での環状Guanosin( cGMP)を増加させ，平滑筋弛緩作用，血管拡張作用を有する。症状，運動耐容能，肺血行動態を改善する。

### 肺性心

呼吸器原疾患の治療に加え，利尿薬を中心とする右心不全治療，必要に応じ前述した肺高血圧症の治療を行う。

日本臨牀 70 卷 増刊号 6 (2012 年 8 月 20 日発行) 別刷

# 医薬品副作用学(第2版)

—薬剤の安全使用アップデート—

II. 副作用概論

薬効群別副作用

脂質異常症治療薬

福本義弘

## II 副作用概論

### 薬効群別副作用

## 脂質異常症治療薬

Medicines for dyslipidemia

福本義弘

**Key words** : スタチン, 小腸コレステロールトランスポーター阻害, 腎機能低下, 併用注意, 筋肉痛, 横紋筋融解症

II  
副作用概論

薬効群別副作用

### はじめに

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている<sup>1,2)</sup>。生活習慣病は心疾患発症のリスクとなり、既に慢性心不全の始まり(Stage A)と考えられており、虚血性心臓病や高血圧性心臓病などの発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子である<sup>3,4)</sup>。最近では若年者でさえ、冠動脈硬化症が進展し、虚血性心疾患を有するようになっており、心不全はこれらのあらゆる心疾患の末期像である。現在我が国における心疾患による死亡率は第2位であることから、まずは生活習慣病の発症予防(早期からの介入)の重要性が指摘されている。すなわち、食生活を改善し、適度な運動を継続する習慣をつけ、禁煙、塩分制限、飲酒制限に努め、ストレスに関するカウンセリングなどを行い、更に必要に応じ薬物療法を行うことになる。

本稿では、その一環としての脂質異常症の治療方法およびその意義、脂質異常症治療薬の副作用について概説する。

### 1 生活習慣の是正

#### 1) 食事療法

我が国では食生活の欧米化とともにコレステ

ロール値の増加が認められているが、その一方、オリーブ油摂取習慣のある地中海沿岸諸国では、総コレステロール値が低く虚血性心疾患の発症頻度が低い。このことからオレイン酸のLDL低下作用が注目されている。また、青魚を多く食するエスキモーに虚血性心疾患の発症率が低いことから、青魚に多く含まれるEPA(eicosapentaenoic acid)やDHA(docosahexaenoic acid)などの $\omega$ -3系多価不飽和脂肪酸も注目を浴びている。これら不飽和脂肪酸摂取は、リポタンパクに対する直接効果以外に血栓症の抑制や免疫反応の低下などのメカニズムによって動脈硬化形成を抑制する可能性がある。ただし、動脈硬化の進展予防のために魚、野菜を多く食事に取り入れることは好ましいが、特に補助食品を使用する必要はない。

#### 2) 運動療法

フラミンガム研究によると、身体活動が低い者ほど冠動脈疾患や血管疾患が増加することが示されている。心筋梗塞後は運動療法を中心にした心臓リハビリテーションにより、活動能力の向上、心筋灌流の改善、治療コンプライアンスの向上、クオリティ・オブ・ライフの改善、心血管系死亡の減少、虚血症状の軽減、粥状硬化の安定化、その後の冠動脈イベントリスクの低下などの効果が期待できる。運動療法に用いられる処方は、トレッドミルテストなどより運

Yoshihiro Fukumoto: Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine  
東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

動終了時に得られた最大心拍数の60-80%または最大酸素摂取量の40-85%に相当する歩行, ジョギング, 水泳, サイクリングなど全身運動を20-30分, その前後で5-10分間のウォーミングアップとクーリングダウンを設け, 週3-5回程度行うものが一般的に推奨されている<sup>5)</sup>. このような運動療法により, 運動耐容能の増加, 安静時および一定運動負荷時における心筋酸素消費量の低下が得られる. 運動療法は自律神経系に対しても効果的で, 心筋梗塞後は交感神経が早期に回復し, 副交感神経は3-5カ月にわたり, あるいは更に時間をかけて徐々に回復するようである. 日常生活における各種運動時の患者自身による管理としては, 自己脈の計り方(10秒の6倍もしくは15秒の4倍)を指導し, 最高心拍数をコントロールする.

### 3) 禁煙指導

我が国の喫煙人口は先進国の中では最も高い. 次第に減少傾向にはあるものの, 若年者と女性の喫煙率はむしろ増加している. 喫煙が日本人の虚血性心疾患における危険因子であることは明らかであり, 特に若年発症の虚血性心疾患患者の大部分は喫煙者である. 急性心筋梗塞患者において, 禁煙は必須であり, 禁煙を実行すると, 禁煙後1年で再梗塞率と死亡率はほぼ半減し, その後徐々に減少し数年で非喫煙者のレベルに達する. しかしながら3割~半数の急性心筋梗塞患者は禁煙後6-12カ月以内に喫煙を再開している. 禁煙開始直後の患者ではニコチンガムまたはニコチンパッチにより, ニコチン禁断症状が緩和されることが示されている. この製剤の活性物質ニコチンには交感神経様作用があるため, 心筋梗塞急性期での使用は推奨されないが, ガムやパッチに含有されるニコチン量はタバコよりも非常に低いため, 急性離脱症状がみられる場合には, 喫煙の再開よりもこれらの製剤の方がよいと思われる. また最近, 受動喫煙の問題が注目されており, 受動喫煙者は軽喫煙者に匹敵するレベルで頸動脈壁が肥厚し, 内皮依存性血管拡張作用低下, 運動耐容能低下, HDLコレステロール低下, LDLコレステロール上昇, 血小板凝集能亢進などが生じる.

### 4) 飲 酒

日系米国人を調査したホノルル研究によると, 飲酒は虚血性心疾患の発症を抑制し, フラミンガム研究においても, 男性では飲酒により心筋梗塞, 狭心症が減少, 女性では狭心症が減少することが示された. 適度な飲酒はHDLコレステロールを上昇させ, 動脈硬化性病変を減少させるが, 過剰になると肝でのVLDL合成が促進され, 血中トリグリセリドが上昇し, HDLコレステロールが低下する. アルコールの過剰摂取は高トリグリセリド血症の主要な原因になっているので, こうした例では適量の飲酒に減らすよりもむしろ禁酒が望ましい.

このような生活習慣を是正するよう指導しても不十分な場合に薬物療法を行う.

## 2 脂質異常症に対する薬物療法と注意点

### 1) コレステロール治療目標

生活指導, 食事療法によってもLDLコレステロール125mg/dL以上の患者には高コレステロール血症薬物療法を行う. これまでの欧米および日本で行われた大規模臨床試験の結果から, HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)投与により虚血性心疾患患者の死亡率低下が明らかとなっており, 既に冠動脈疾患を発症している患者の脂質異常症治療は, 一次予防の患者より更に厳重に行う必要がある. 日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患診療ガイドラインでは, 冠危険因子の有無により治療目標値は異なるが, 冠動脈疾患を有する場合は, LDLコレステロール100mg/dL未満(総コレステロール180mg/dL未満)である. 我が国で脂質異常症に投与できる薬物は, スタチン, エゼミチブ, プロブコールおよび陰イオン交換樹脂(レジン), 更にトリグリセリド低下効果を合わせ持つ薬物として, フィブラート, ニコチン酸誘導体があげられる(表1). 最もコレステロール低下作用の強いスタチンでは, LDLコレステロール値20-50%の低下が期待でき, 最も使用頻度の高い脂質異常症治療薬である.

表1 脂質異常症治療薬の薬効別分類

LDL コレステロール低下	スタチン系薬剤 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 陰イオン交換樹脂 フィブラート系薬剤 ニコチン酸誘導体 プロブコール
トリグリセリド低下	フィブラート系薬剤 スタチン系薬剤 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 ニコチン酸誘導体 イコサペント酸エチル
HDL コレステロール上昇	フィブラート系薬剤 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 ニコチン酸誘導体 スタチン系薬剤

## 2) スタチン

コレステロール生合成経路において、スタチンはHMG-CoAからメバロン酸への過程を触媒する律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的・拮抗的に阻害することによりコレステロール合成を抑制する。これにより肝細胞内コレステロール含量を低下させ、LDL受容体活性が増強し、血中から肝細胞内へのLDLの取り込みが増加することで、血清中のLDLコレステロールが低下する。

水溶性スタチンであるプラバスタチン10mgでLDLコレステロールが約22%低下し、脂溶性スタチンであるフルバスタチン30mgでLDLコレステロールが約28%低下、シンバスタチン30mgでLDLコレステロールが約30%低下、アトルバスタチン10mgでLDLコレステロールが約40%低下する<sup>67)</sup>。スタチンの副作用として、特に注意が必要なのが横紋筋融解症であり、高齢者および腎機能障害例における筋肉痛、CK上昇、血中・尿中ミオグロビンの上昇では薬剤を中止すべきである。特にフィブラート、ニコチン酸製剤、シクロスポリン、エリスロマイシンなどとの併用でその頻度が高まる。スタチン系の禁忌として過敏症の既往歴、重篤な肝障害、妊娠が、原則禁忌として腎機能障害時におけるフィブラート系の併用があげられるが、必要であれば、患者にその旨を十分説明し、定

期的な問診と採血(一般的には最初の3カ月は毎月、その後は3カ月ごと)を含めた注意深い観察が必要である(表2)。

## 3) 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬(エゼチミブ)

生体内のコレステロールには、主に肝臓で合成される内因性コレステロールと小腸で吸収される外因性コレステロールがある。更に小腸で吸収されるコレステロールには、肝臓から小腸に排泄される胆汁性コレステロールと、食事に含まれる食事性コレステロールがあり、本薬剤は小腸においてこれらの胆汁性および食事性コレステロールの吸収を選択的に阻害することにより、血中のコレステロールを効果的に減少させる作用を有するもので、既存の脂質異常症治療薬(スタチン、フィブラートなど)とは全く異なる新しい作用メカニズムをもつ脂質異常症治療薬として、2007年6月、日本で発売となった。

エゼチミブの副作用として、スタチンを併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者には禁忌で、陰イオン交換樹脂との併用でエゼチミブの血中濃度が低下、シクロスポリンとの併用でエゼチミブおよびシクロスポリンの血中濃度上昇、ワルファリンなどのクマリン系抗凝固薬でPT-INRが上昇するとの報告があり、併用には注意を要する。

表2 脂質異常症治療薬の注意点

	一般名(商品名)	禁 忌
スタチン	プラバスタチン (メバロチン <sup>®</sup> )	本剤過敏症, 妊婦, 授乳婦
	シンバスタチン (リポバス <sup>®</sup> , ラミアン <sup>®</sup> 他)	本剤過敏症, 重篤な肝障害, 妊婦, 授乳婦, イトラコナゾール, ミコナゾール, アタザナビル投与中
	フルバスタチン (ローコール <sup>®</sup> )	本剤過敏症, 重篤な肝障害, 妊婦, 授乳婦
	アトルバスタチン (リピトール <sup>®</sup> )	本剤過敏症, 肝機能低下(急性・慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 肝癌, 黄疸), 妊婦, 授乳婦
	ピタバスタチン (リバロ <sup>®</sup> )	本剤過敏症, 重篤な肝障害または胆道閉塞, シクロスポリン投与患者, 妊婦, 授乳婦
	ロスバスタチン (クレストール <sup>®</sup> )	本剤過敏症, 肝機能低下(急性・慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 肝癌, 黄疸), 妊婦, 授乳婦, シクロスポリン投与中
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	エゼチミブ (ゼチア <sup>®</sup> )	本剤過敏症, スタチンを併用する場合, 重篤な肝機能障害のある患者
陰イオン交換樹脂	コレステラミン (クエストラ <sup>®</sup> )	完全胆道閉塞, 本剤過敏症
	コレステミド (コレバイン <sup>®</sup> )	完全胆道閉塞, 本剤過敏症, 腸閉塞
フィブラート	クロフィブラート (クロフィブラート <sup>®</sup> , ビノグラック <sup>®</sup> )	胆石, 妊婦, 授乳婦
	ベザフィブラート (ベザトール <sup>®</sup> SR, ベザリップ <sup>®</sup> 他)	人工透析患者, 重篤な腎障害, 血清クレアチニン値2.0mg/dL以上, 本剤過敏症, 妊婦
	フェノフィブラート (リピディル <sup>®</sup> )	本剤過敏症, 肝障害, 中等度以上の腎障害(血清クレアチニン値2.5mg/dL以上), 胆嚢疾患, 妊婦, 授乳婦
ニコチン酸	トコフェロールニコチン酸エステル (ユベラN <sup>®</sup> 他)	
	ニコモール (コレキサミン <sup>®</sup> 他)	重症低血圧症, 出血の持続患者
	ニセリトロール (ペリシット <sup>®</sup> )	重症低血圧症, 動脈出血, 本剤過敏症
その他	プロブコール (シンレスター <sup>®</sup> , ロレルコ <sup>®</sup> 他)	本剤過敏症, 重篤な心室性不整脈, テルフェナジン投与中の患者, 妊婦
	イコサベント酸エチル (エバデール <sup>®</sup> , エパデールS <sup>®</sup> 他)	出血患者

原則禁忌	相互作用
腎機能低下時にフィブラートと併用	フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸との併用注意
腎機能低下時にフィブラートと併用	イトラコナゾール, ミコナゾール, アタザナビルとは併用禁忌, フィブラート系薬剤, ニコチン酸, ダナゾール, シクロスポリン, エリスロマイシン, クラリスロマイシン(マインベース®他), テリスロマイシン, HIVプロテアーゼ阻害剤との併用注意
腎機能低下時にフィブラートと併用	フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸, エリスロマイシン, ワルファリン, コレスチラミン, ベザフィブラート, シメチジン, ラニチジン, オメプラゾール, フルコナゾール, ホスフルコナゾール, リファンピシン, ジゴキシンとの併用注意
腎機能低下時にフィブラートと併用	フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬, エリスロマイシン, クラリスロマイシン(マインベース®他), 陰イオン交換樹脂, ジゴキシン, 経口避妊薬, HIVプロテアーゼ阻害薬との併用注意
腎機能低下時にフィブラートと併用 シクロスポリンとの併用禁忌	フィブラート, ニコチン酸, コレスチラミンとの併用注意
腎機能低下時にフィブラートと併用 シクロスポリンとの併用禁忌	フィブラート, ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬, マクロライド薬, ワルファリン, 制酸剤との併用注意
	陰イオン交換樹脂との併用でエゼチミブの血中濃度が低下, シクロスポリンとの併用でエゼチミブおよびシクロスポリンの血中濃度上昇, ワルファリン等のクマリン系抗凝固薬でPT-INRの上昇あり, 併用注意
	アカルボース, ワルファリン, サイアザイド薬, 抗リウマチ薬, NSAIDs, 免疫抑制薬, ラロキシフェン, フィブラート, クロルタリドン, メチクラン, メフルシド, フェニルブタゾン, テトラサイクリン, フェノバルビタール, パンコマイシン, 副腎皮質ステロイド剤, 甲状腺ホルモン製剤, ジギタリス, フルバスタチン, ケノデオキシコール酸等は併用注意
	酸性薬物(フェニルブタゾン, ワルファリン, クロロチアジドなど), テトラサイクリン, フェノバルビタール, 甲状腺およびチロキシン製剤, ジギタリス, ケノデオキシコール酸
腎機能低下時にスタチンと併用	スタチンは原則併用禁忌, ワルファリン, 経口糖尿病薬は併用注意
腎機能低下時にスタチンと併用	スタチン, ワルファリン, グリベンクラミド, リファンピシン, フルバスタチン, ナテグリニド, インスリン, 陰イオン交換樹脂は併用注意
腎機能低下時にスタチンと併用	スタチン, ワルファリン, グリベンクラミド, 陰イオン交換樹脂, シクロスポリンは併用注意
	スタチンは併用注意
	スタチンは併用注意
	シクロスポリン, クロフィブラートは併用注意
	抗凝固薬, 抗血小板薬は併用注意



#### 4) プロブコール

コレステロールの胆汁中への異化排泄促進作用が主で、総コレステロールを低下させるが、HDLコレステロールも低下させることが多い。本薬剤には強い抗酸化作用があり、これに関連すると考えられる抗動脈硬化作用があるが、失神発作を伴う心室性不整脈が出現する可能性があるため注意が必要である。多源性心室性期外収縮の多発など重篤な心室性不整脈を有する患者や、テルフェナジン投与中だとQT延長、心室性不整脈を引き起こすため禁忌である。

#### 5) 陰イオン交換樹脂(レジン)

腸管内で胆汁酸と結合してその糞中排泄量を増大させることにより、外因性コレステロールの吸収を阻害、また排泄量増大による胆汁酸減少を補償するために、肝ではコレステロールから胆汁酸への異化が亢進し、血中コレステロールを低下させる。したがって、胆道閉塞により胆汁が腸管に排泄されない患者では禁忌である。なおLDLコレステロールは低下するが、トリグリセリドが上昇することが多いので注意が必要である。

#### 6) フィブラート

VLDLの異化促進、合成阻害により、主にトリグリセリドが低下する。またLDLコレステロールの低下、HDLコレステロール増加も認める。腎機能低下を有する患者は原則禁忌で、特にスタチンとの併用は治療上やむを得ない場合にかぎり、患者への十分な説明と定期的な問診と採血(一般的には最初の3カ月は毎月、その後は3カ月ごと)を含めた注意深い観察が必要である。

#### 7) ニコチン酸誘導体

消化管からのコレステロールおよびトリグリセリドの吸収を抑制し、コレステロールの排泄促進によりコレステロールおよびトリグリセリドを低下させる。血小板凝集抑制作用を有しているため、出血が持続している患者には禁忌であり、末梢血管拡張作用を有しているため、重症低血圧患者にも禁忌である。眼内圧が上昇する可能性があり、緑内障患者にも慎重投与の必要がある。

### 3 脂質異常症治療が粥状動脈硬化症に与える影響

急性冠症候群は、冠動脈内不安定プラークの破綻およびそれに続く冠動脈内血栓形成に起因すると考えられており<sup>8,9)</sup>、その治療戦略は動脈硬化の退縮よりはむしろ、プラークの安定化と血栓形成防止である。プラークの安定化には、十分厚いfibrous capと小さく活動性の低いlipid coreがその安定性を規定するが、厚いfibrous capにはコラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスとその産生細胞である血管平滑筋が含まれている。そして主にlipid coreに存在するマクロファージから産生されるコラーゲン分解酵素がfibrous capに存在するコラーゲン含有量を決定する大きな役割を果たしている<sup>10)</sup>。高脂血症ウサギの大動脈粥状硬化病変を用いた著者らの検討では、コレステロール低下に伴い、粥状硬化病変のコラーゲン含有量が増加し、プラークが安定化することを示した<sup>11-13)</sup>。そのほかにも、コレステロール低下は、粥状硬化病変局所における血栓形成性や血管内皮機能を改善するなど、動脈硬化病変の質的変化をもたらすことが示されており、それらの質的改善が急性冠症候群の発症を減少させる大きな機序の一つであると考えられる。

### 4 脂質異常症治療が慢性心不全に与える影響

最近報告された‘慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義に関する全国多施設共同研究’(MetS-CHF study)によると、慢性心不全Stage C-Dの患者におけるメタボリックシンドローム合併患者は、我が国の一般住民の約2倍の頻度であることが明らかとなった<sup>14)</sup>。またその病態の内訳は、高血圧の合併が91%、脂質異常症が88%、糖尿病が67%と高血圧および脂質異常症の合併頻度が特に高いことも明らかとなり<sup>14)</sup>、我が国の慢性心不全において、高血圧、脂質異常症、糖尿病、メタボリックシンドロームが慢性心不全の成因に深く関与して

いる可能性が示唆された。このように、虚血性心不全のみならず、非虚血性心不全においても、それらの代謝異常症が関与していることが明らかとなり、虚血性・非虚血性心不全ともに、今後の我が国における慢性心不全に対する治療ターゲットには、高血圧、脂質異常症、糖尿病、メタボリックシンドロームの加療が重要であると考えられる<sup>14)</sup>。

### おわりに

昨今、多数のスタチン系・フィブラート系薬

剤・エゼミチブに関する大規模臨床試験が発表されており、コレステロール低下が心血管イベントを抑制することが、欧米のみならず、我が国でも証明されている<sup>15)</sup>。ただし動脈硬化の進展には脂質異常症だけでなく、高血圧、糖尿病、喫煙といった複数の因子が強く関与しており、多くの因子を治療する必要がある。脂質異常症治療はその中の一つであり、特に薬物療法においては副作用の発現に十分留意しながら、治療を行っていく必要がある。

### 文献

- 1) Matsushita Y, et al: Overweight and obesity trends among Japanese adults: a 10-year follow-up of the JPHC Study. *Int J Obes (Lond)* **32**: 1861, 2008.
- 2) Alberti KG, et al: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **120**: 1640-1645, 2009.
- 3) Vasan RS, Levy D: The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* **156**: 1789, 1996.
- 4) Hunt SA, et al: 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* **119**: e391, 2009.
- 5) 日本循環器学会“運動に関する診療基準委員会”(班長 村山正博): 運動負荷試験に関する診療基準(1988年度報告), 運動療法に関する診療基準(1989年度報告). *Jpn Circ J* **55**: 379-397, 1991.
- 6) 中谷矩章: 各スタチンの常用量と脂質降下作用の比較. *薬のサイエンス* **2**: 59, 1999.
- 7) Edmundowicz D et al: Comparing treatment success with statins: Results from the atorvastatin comparative cholesterol efficacy and safety study (ACCESS). *Atherosclerosis* **151**(1): 277, 2000.
- 8) Fuster V, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes(1). *N Engl J Med* **326**: 242-250, 1992.
- 9) Fuster V, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes(2). *N Engl J Med* **326**: 310-318, 1992.
- 10) Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* **91**: 2844-2850, 1995.
- 11) Aikawa M, et al: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* **97**: 2433-2444, 1998.
- 12) Aikawa M, et al: An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* **103**: 276-283, 2001.
- 13) Fukumoto Y, et al: Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* **103**: 993-999, 2001.
- 14) Nakamura H, et al: MEGA Study Group: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* **368**: 1155-1163, 2006.
- 15) Miura Y, et al: Prevalence and clinical implication of metabolic syndrome in chronic heart failure. *Circ J* **74**: 2612, 2010.

[編集] **北風政史** 国立循環器病研究センター臨床研究部・心臓血管内科部長

[編集協力] **天木 誠** 国立循環器病研究センター心臓血管内科

# 心不全診療Q&A

エキスパート

106人からの回答



中外医学社

Q  
9

左室駆出率は低いのですが、元気な患者でも自宅安静は必要でしょうか？ 動き回ってはいけないのでしょうか？

慢性心不全患者では、以前までは、運動は禁忌とされてきた。しかし、欧米から心不全患者に対する運動療法の有効性を示す報告があり、現在は心臓リハビリテーションとして“適度な”運動が勧められている。日本でも2006年の診療報酬改定で保険収載がなされた。過度の運動は、血圧の上昇に伴う後負荷の増大などにより心不全増悪につながる恐れがあり、注意が必要であるが、過度の安静もまた有益ではないと考えられる。

### 1 運動療法の有効性

心不全患者における運動療法の効果として、①運動耐容能の改善、②QOL (quality of life) の改善、③生命予後の改善があげられる。

CPX (cardiopulmonary exercise test) は、呼気ガス分析を併用して行う運動負荷試験である。CPXは運動耐用能の評価に広く用いられている検査であるが、この検査によって得られる指標に、最大心拍出量を反映する最大酸素摂取量 (peak  $\dot{V}O_2$ ) と有酸素運動の負荷上限を表す嫌気代謝閾値 (AT: anaerobic threshold) がある。過去の研究では、運動療法によりこれらの指標が改善することが明らかにされており、運動療法が心不全患者の運動耐容能の改善に効果があることがわかる<sup>1,2)</sup>。

運動療法と生命予後に関する報告については、1999年にイタリアから発表された論文が有名で、99名の安定期の心不全患者を、運動療法群 (週2~3回、最大酸素摂取量の60%の運動強度) と非運動療法群に群別し、死亡、心不全による入院の有無を比較している。平均観察期間は約3年間で、運動療法群の死亡、心不全入院の相対危険度はそれぞれ0.37、0.29で、運動療法群のイベント発生は有意に低かった。さらに、運動療法はアンケートによる調査でQOLも有意に改善していた<sup>3)</sup>。

### 2 運動療法の適応と禁忌

日本循環器学会のガイドラインによると、運動療法の適応は「安定期にあるコントロールされた心不全で、NYHA II~III度の症例」となっている。「安定期にある」とは、具体的には過去1週間に肺うっ血等の所見がなく、また息切れや浮腫などの症状増悪がないものを指す。一方、禁忌となるのは、表1の通りである<sup>4)</sup>。高齢や左室の収縮能が低下している状態であっても、運動療法は禁忌には当たらない。

### 3 運動強度の指導

では、外来診療を行う上で、心不全患者にどのような指導を行うべきだろうか？

心不全の運動療法には、有酸素運動が有効である。種目としては、運動強度をコントロールしやすくかつ一定に保つことができるものがよい。具体的には、ウォーキングや水泳などが簡便で勧めやすいだろう。持続時間は20~40分間程度がよい。また、虚血性心疾患を基礎とした心不全で