

右心カテーテル検査時の 急性血管反応性試験

血管拡張薬 (NO吸入, 100%O₂吸入, アデノシン静注, ニソルジピン点滴静

注, エプロステノール点滴静注など)により肺動脈圧低下度を測定する。

●陽性

平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure; mPA) が10mmHg以

上低下し40mmHg以下となる場合。カルシウム拮抗薬を血圧が許容する限り増量する。

●陰性

新しい血管拡張薬 (図1) 投与 (投与順序はガイドライン上では明確でない)。

表1 肺高血圧症の分類 (Dana Point分類2008) (文献1より引用)

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
1) 特発性IPAH	1) 慢性閉塞性肺疾患
2) 遺伝性	2) 間質性肺疾患
3) 薬物と毒物	3) 混合性障害
4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症	4) 睡眠呼吸障害
①膠原病性	5) 肺胞低換気障害
②先天性心疾患	6) 高所への慢性曝露
③肝臓病	7) 発育障害
④AIDS	
⑤住血吸虫	4. 慢性血栓性および/または塞栓性疾患による肺高血圧症
⑥溶血性貧血	
5) 新生児遷延性肺高血圧症	5. その他の肺高血圧症
1* 肺静脈および/または肺毛細管閉塞肺静脈閉塞性疾患 (PVOD), 肺毛細血管腫症 (PCH)	1) 血液疾患: 骨髄増殖性疾患, 脾摘出
2. 左心疾患に伴う肺高血圧症	2) 全身疾患: サルコイドーシス, ヒスチオサイトーシスX, リンパ管腫症, 神経鞘腫, 血管炎
1) 収縮障害	3) 代謝疾患: 甲状腺疾患, 糖原病, Gaucher病
2) 拡張障害	4) その他: 肺血管の圧迫 (リンパ節腫脹, 腫瘍, 線維性縦隔炎)
3) 弁膜症	

PVOD: pulmonary veno-occlusive disease, PCH: pulmonary capillary hemangiomatosis. 第4回世界シンポジウム, Dana Point, USA, 2008より。

カルシウム拮抗薬

欧米の治療ガイドライン (図1) では右心カテーテル検査時に血管反応性試験を行い, 陽性であったら, カルシウム拮抗薬を血圧が保てる限界近くまで投与する。これは肺高血圧症にスパズムの要素がある場合にこれに対処しようというもので, この患者群は予後も比較的良いことが報告されている (図2)。

表2 肺高血圧症の治療法 (原因疾患分類別治療法)

分類	主な治療法	
1. 肺動脈性	①肺動脈性肺高血圧症治療薬	②肺移植
2. 左心疾患	原病の治療 肺動脈性肺高血圧症治療薬	
out of proportion PH		
3. 肺疾患	原病の治療 肺動脈性肺高血圧症治療薬	
out of proportion PH		
4. 慢性肺血栓塞栓症	①器質化血栓の機械的排除	血栓内膜摘除術 経皮的肺動脈形成術
5. その他	肺動脈性肺高血圧症治療薬	②肺動脈性肺高血圧症治療薬

PH: pulmonary hypertension

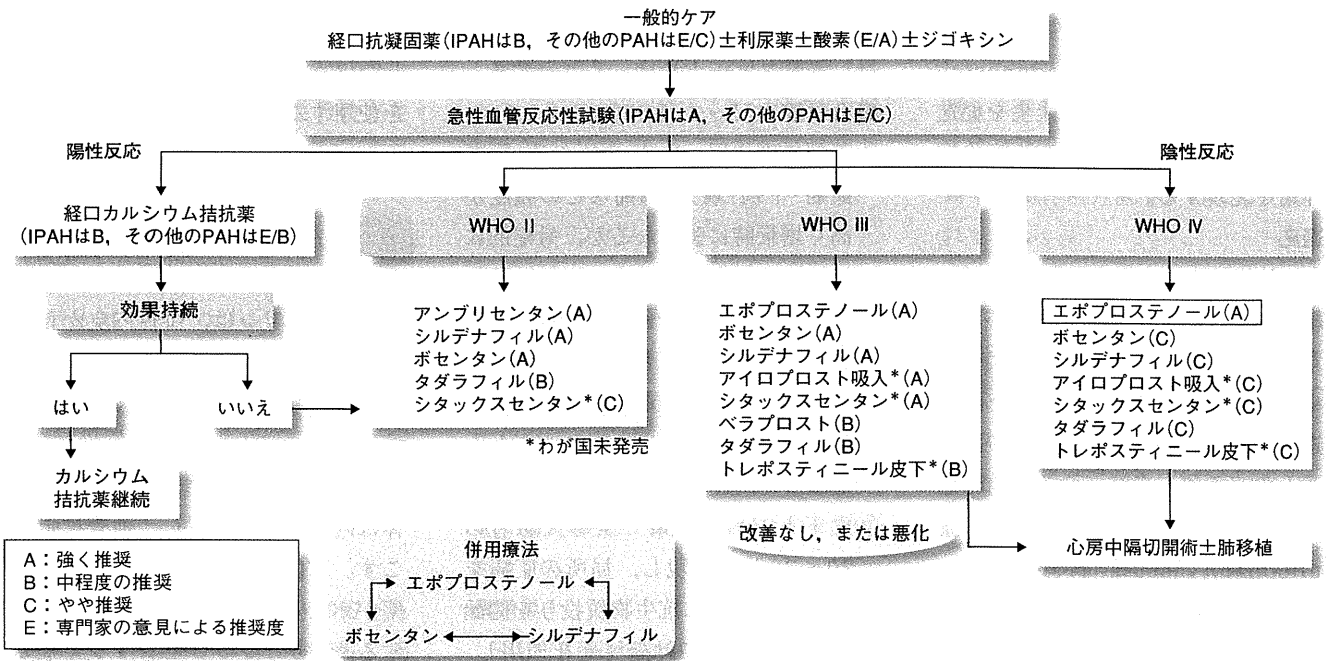


図1 肺動脈性肺高血圧症のガイドライン(文献1,2より改変引用)

プロスタグランジン系

(1) エポプロステノール

プロスタサイクリン (prostacycline; PGI₂, 商品名: フローラン®) を合成した本薬はイギリスで1980年代に開発され, 当初心不全治療薬として期待されたが無効であることが判明し, 1980年代後半にPAHに有効であることが見出された。

日本では1999年に使用が開始された。予後を改善することが実証され, 肺高血圧症に対する治療薬としては最強薬に位置づけられる。

●薬理作用

血管平滑筋および血小板の特異的

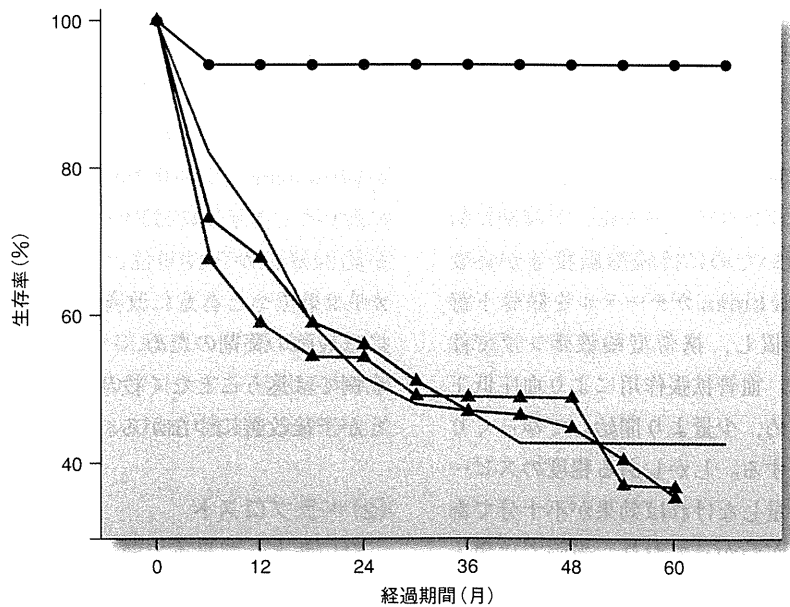


図2 カルシウム拮抗薬の効果(文献2より引用)

●で示した患者群は血管反応性試験が陽性で, カルシウム拮抗薬の投与で5年までの予後は良好であった。

受容体に結合し、細胞内の環状アデノシン酸(cyclic adenosine monophosphate; cAMP)産生を促進して血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を発現する。

●適応

この治療はカテーテルの半永久留置、持続静注療法の在宅自己管理が必要となり、さらにカテーテル感染などの合併症があるため、開始時期はなるべく遅らせたい。心不全の可能性が高いと導入すべきで、当院での治療前の患者データを集計したところ肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance; PVR)と平均右房圧(mean right atrial pressure; mRA)は有意に相関し、PVR15単位がmPA 8mmHg(正常上限値)に相当するため、この値を右心不全が十分に予想される状態と考えている。膠原病(connective tissue disease)によるPAH(CTDPH)は一度PHに罹患すると進行が速いことが多く、やや軽度でもフローラン®を導入している。

●投与方法

エボプロステノールは、半減期が数分と短いために持続静脈投与が必要で、Hickmanカテーテルを鎖骨下静脈に留置し、携帯型輸液ポンプで注入する。血管拡張作用により血圧低下するため、少量より開始してゆっくりと増量する。しかしある程度のスピードで増量しなければ効果が不十分であることがわかっており、当院では導入初期は1ng/kg/分より開始し、初めの2カ月は4日ごと、その後は十分な効果が現れるまで1週間ごとに1ng/kg/

分ずつ増量する。右心不全がある場合は、増量スピードをゆっくりとする。

●合併症

①薬剤の副作用 発疹・顔面紅潮・顎関節痛・下痢・嘔気・頭痛などの頻度が高く増量時に強くなるが、対症的に対処する。血小板減少、甲状腺機能亢進症、Mikulicz病、著明な腹水貯留、間質性肺炎、副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone; ACTH)単独欠損症を起こすこともある。

②皮下トンネル感染 全導入患者の20~30%で出現し、局所の圧痛を認めたら早期に抗生物質投与を開始する。重症例では静注薬を使用し、Hickmanカテーテルの入れ替えが必要な症例もある。

●効果

原発性肺高血圧症患者において3年生存率が41%から63%に改善した¹⁾。自験例でも特発性肺動脈性肺高血圧症(idiopathic pulmonary arterial hypertension; IPAH)38例、CTDPHにおいて、1年後にはPVRがそれぞれ平均24単位から13単位、平均21単位から9単位へと有意に改善した。PAHには最強の薬剤のため、一定以上の重症例では迷うことなく投与開始することが予後改善につながる。

(2)ベラプロスト

経口薬として日本で開発された。効果はほかの薬剤より弱いPDE V阻害薬との相乗作用もあり、エボプロステノールを使用しない症例では併用した

ほうがよい。1日投与量6錠まで使用したほうが効果は高い。長時間型製剤を使用する。

エンドセリン受容体拮抗薬

エンドセリンは、血管内皮から分泌される強力な血管収縮物質で血管平滑筋に存在するETA受容体に作用して、血管収縮のほか血管平滑筋増殖作用、炎症促進作用などを示す。ETB受容体は内皮などに存在し、血管拡張を起こす。ETA、ETBの両方を抑制する薬がボセンタン、ETAを選択的に抑制する薬剤がアンプリセンタンとなる。

(1)ボセンタン

●適応

NYHA心機能分類(New York Heart Association classification)Ⅱ度~Ⅳ度。

●投与方法

1錠62.5mgを朝夕食後に1日2回投与で開始し、1カ月後に副作用がなければ1回2錠とする。

●効果

欧米で行われたPAH213例に対する二重盲検試験(BREATHE-1)では、4カ月間の投与の後、6分間歩行でプラセボに対して44m歩行距離の改善、NYHA心機能分類の改善が認められた。長期経過の観察でも2年後の予測生存率は89%で、コントロール群の57%を大幅に上回った。

●副作用

自覚的なものは、血管拡張による頭

痛、めまい、筋肉痛などだが、肝機能障害は1割で生じ、重篤なものも2～3%と報告されている。肝機能検査を1カ月に1度施行する必要がある。3系統の血球減少も5～10%と決して少なくない。動物実験で催奇形性があり、妊産婦・授乳婦には禁忌となる。シクロスポリン、タクロリムス、グリベンクラミド、グレープジュースなどと相互作用があり、併用禁忌となる。シルデナフィル併用で血中濃度が上昇し副作用が出やすくなる。

(2) アンブリセentan

2010年から日本で使用されるようになった。肝障害が非常に少なく、薬剤相互作用もシクロスポリンのみと、有利な点がある。副作用のむくみは20～30%と報告され注意を要する。

PDE V阻害薬

血管内皮から分泌されるNOは血管平滑筋で環状グアノシン一リン酸(cyclic guanosine monophosphate; cGMP)を増加させて血管拡張作用を發揮する。PDE V阻害薬はcGMPの分解を抑制して強力な血管拡張を生じる。シルデナフィルはもともとED

(erectile dysfunction)の治療薬として使用されていた。長時間型のタダラフィルも2009年から日本で発売された。

(1) シルデナフィル

●適応

NYHA II度～IV度

●投与法

1錠20mgを1日3回投与する。半減期が短いため最低3回に分ける必要がある。血圧低下度、副作用に応じて半量、場合によっては1/4量より始めて増量する。

●効果

SUPER(Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) studyでは、12週後にプラセボと比較して、6分間歩行距離で45mの有意な増加が認められた。自験例でも、10例の特発性PAHに1年間投与して、PVRは平均で14単位から8単位へと有意に改善した。

●副作用

自覚的なものとして頭痛、発赤、下痢、吐き気などを認め、エンドセリン受容体拮抗薬より頻度は多いが、他覚的な臓器障害がほとんどない点は使いやすい。亜硝酸薬の併用は禁忌で、HIV治療薬のプロテアーゼ阻害薬はシルデナフィルの血中濃度を上げるため

併用時は注意する。

(2) タダラフィル

長時間型のPDE V阻害薬で効果が高く、副作用も減少することが期待されている。

チロシンキナーゼ阻害薬

イマチニブ、ソラフェニブなどは、本来は抗癌薬として使用されていたが、低濃度で血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor; PDGF)阻害効果を示し、肺動脈細動脈の血管壁肥厚を抑制するためPAHの治療にも使われるようになった。イマチニブの3相治験も終了し、日本では2013年ごろに適応拡大となることが予想される。重症例(PVR10単位以上)に有効とされ、多剤不応例に対して有効であった。血球減少などの副作用が他剤より強い。ソラフェニブはPDGF以外の抑制作用もあって、効果はイマチニブより高いことを経験している。重症の発疹に注意する。自験ではイマチニブ12例、ソラフェニブ9例に使用し、効果に感觸は得ている。

文献

- 1) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al: Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 : S43-54, 2009.
- 2) Rich S, Kaufmann E : High dose titration of

calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 18 : 1323-1327, 1991.

ESC/ERS 肺高血圧症ガイドラインの解説

ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension



佐藤 徹

Toru SATOH

杏林大学医学部循環器内科

◎ 2009 年に『*European Heart Journal*』誌に掲載されたヨーロッパ心臓病学会、呼吸器病学会の肺高血圧症ガイドラインの総論の部を概説した。重要事項と思われる事項を記載し、重要な図および表のうち、こみいったものは日本語に翻訳してみた。各疾患に関する各論は本文を参照いただきたい。今回の内容は 2008 年にアメリカのダナポイントで開催された肺高血圧症の世界会議で行われた議論がまとめられている。現在までに集積された肺高血圧症に関して有用な知見がほぼ網羅されており、肺高血圧症を診療テリトリーに入れているすべての医師のバイブルとってよいであろう。

Key word 肺高血圧症, ESC/ERS肺高血圧症ガイドライン

本稿では、ESC/ERS 肺高血圧症ガイドライン¹⁾について概説する。

肺高血圧症の定義

図 1 に示すように、平均肺動脈圧(mPA)25 mmHg 以上と定義され、20~24 mmHg では疑いとされた。また、左心疾患による肺高血圧症の区別のため、表 1 に示すように肺動脈楔入圧(PCWP)15 mmHg 以下が肺動脈性肺高血圧症とされた。また、左心疾患による肺高血圧症は PCWP と mPA の差が 12 mmHg 以上と未満で、reactive と passive に分類された。

肺高血圧症の分類

表 2 に示す、1998 年のエイビアン分類で作成された新しい肺高血圧症の分類を基本的には踏襲している。今回は分類 1 に住血吸虫、溶血性貧血が加わり、肺静脈閉塞症が分類 1 のなかで I' として分類 1 からすこし距離をおかれた。また一部、分類 1 にあったその他の肺高血圧症が分類 5 にまとめられた。

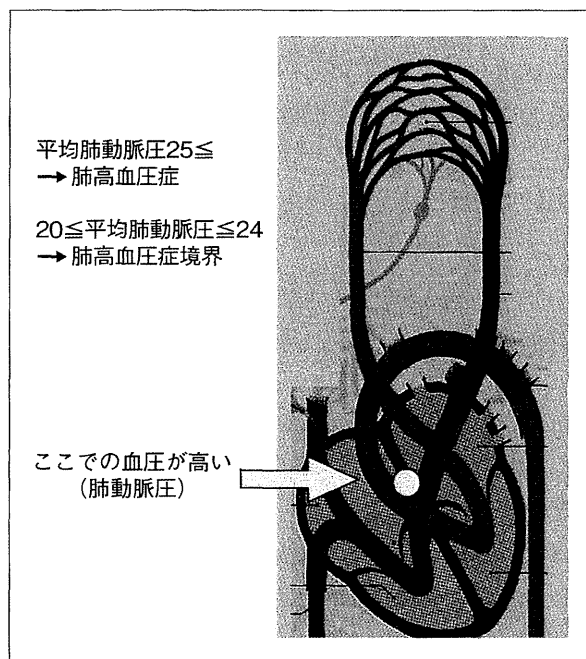


図 1 肺高血圧症の定義

肺高血圧症の病理

1. 分類1(肺動脈性)

直径 0.5 mm 以下の細動脈に病変があり、中膜肥厚、内膜増殖、外膜肥厚と軽度の細胞浸潤、血

表 1 血行動態による肺高血圧症の定義¹⁾

定義	血行動態	分類
PH	mPA \geq 25 mmHg	
Pre-capillary PH	mPA \geq 25 mmHg PCWP \leq 15 mmHg CO normal or reduced	1. PAH 3. 肺疾患による PH 4. CTEPH 5. その他の PH
Post-capillary PH	mPA \geq 25 mmHg PCWP $>$ 15 mmHg CO normal or reduced	2. 左心疾患による PH
Passive Reactive (out of proportion)	TPG \leq 12 mmHg TPG $>$ 12 mmHg	

TPG : Transpulmonary pressure gradient (mPA-PCWP).

表 2 肺高血圧症の分類(ダナポイント分類2008)¹⁾

<p>1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)</p> <p>1) 特発性 IPAH</p> <p>2) 遺伝性</p> <p>3) 薬物と毒物</p> <p>4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症</p> <p>① 膠原病性</p> <p>② 先天性心疾患,</p> <p>③ 肝臓病</p> <p>④ AIDS</p> <p>⑤ 住血吸虫</p> <p>⑥ 溶血性貧血</p> <p>5) 新生児遷延性肺高血圧症</p> <p>1'. 肺静脈および/または肺毛細管閉塞</p> <p>肺静脈閉塞性疾患 (PVOD), 肺毛細管腫症 (PCH)</p> <p>2. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 収縮障害</p> <p>2) 拡張障害</p> <p>3) 弁膜症</p>	<p>3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 慢性閉塞性肺疾患</p> <p>2) 間質性肺疾患</p> <p>3) 混合性障害</p> <p>4) 睡眠呼吸障害</p> <p>5) 肺胞低換気障害</p> <p>6) 高所への慢性曝露</p> <p>7) 発育障害</p> <p>4. 慢性血栓性および/または塞栓性疾患による肺高血圧症</p> <p>5. その他の肺高血圧症</p> <p>1) 血液疾患: 骨髄増殖性疾患, 脾摘出</p> <p>2) 全身疾患: サルコイドーシス, ヒストオサイトーシス X, リンパ管腫症, 神経鞘腫, 血管炎</p> <p>3) 代謝疾患: 甲状腺疾患, 糖原病, Gaucher 病</p> <p>4) その他: 肺血管の圧迫 (リンパ節腫脹, 腫瘍), 線維性縦隔炎, 慢性透析</p>
--	--

栓, plexiform lesion などを認める.

2. 分類1' (肺静脈閉塞症)

静脈隔壁の肥厚・線維化, 肺静脈の動脈化, 毛細血管の増殖, 肺水腫, 小葉内出血, リンパ節腫脹, plexiform lesion のない肺動脈性肺高血圧症の血管変化などを認める.

3. 分類2 (左心疾患)

拡張・肥厚した肺静脈, 拡張した毛細血管, 肺水腫, 小葉内出血, リンパ節腫脹, plexiform lesion のない肺動脈性肺高血圧症の血管変化などを認める.

4. 分類3 (肺疾患)

Plexiform lesion のない肺動脈性肺高血圧症の

表 3 心エコーによる肺高血圧症の原因疾患解析²⁾

原因	割合
左心系疾患	78.7%
肺疾患	9.7%
肺動脈性肺高血圧症	4.2%
慢性肺血栓塞栓症	0.6%
分類不能	6.8%

血管変化, 肺疾患で破壊された肺組織の肺動脈の破壊などを認める.

5. 分類4 (血栓塞栓性)

器質化して内膜に付着する血栓と, それによる内腔の狭窄・閉塞, 狭窄のない肺動脈の末梢には plexiform lesion のない肺動脈性肺高血圧症の血

表 4 ヨーロッパにおける肺動脈性肺高血圧症の疫学

100万人当り	PAH		IPAH	CTD	CHD	門脈性	やせ薬	HIV
	罹患率	有病率						
ヨーロッパ ³⁾	2.4%	15%	5.9%					
ヨーロッパ ³⁾ フランス ⁴⁾		15~50%	39.2%	15.3%	10.4%	10.4%	9.5%	7.2%

PAH：肺動脈性肺高血圧症， IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症，
CTD：connective tissue disease， CHD：congenital heart disease.

管変化，閉塞部位の末梢には気管支動脈からの側副血行がある。

肺高血圧症の遺伝，疫学，危険因子

1. 肺動脈性肺高血圧症の疫学

心エコーを使用した分類では収縮期右室圧 ≥ 40 mmHg以上を肺高血圧症としたとき，心エコー検査を受けた4,579例中10.5%の483例に肺高血圧症を認めた。その内訳を表3に記した。罹患率，有病率，肺動脈性肺高血圧症の内訳を表4に記した。肺動脈性肺高血圧症の構成疾患の割合は，やせ薬によるものは自験例では疑い1例のみでヨーロッパで発生頻度が高いが，他の原因の割合は自験例のものに比較的近い。

2. 肺動脈性肺高血圧症の遺伝

家族例の70%，孤発例の11~40%でBMPRII遺伝子の異常が認められた。

3. 肺動脈性肺高血圧症の危険因子

表5を参照。

4. 左心疾患による肺高血圧症の疫学

重篤な左室収縮障害の60%，拡張障害の70%，重篤な僧帽弁疾患のほとんどすべて，有症状の大動脈弁狭窄症の65%で肺高血圧症が認められた。

5. 肺疾患による肺高血圧症の疫学

入院歴のある重篤な閉塞性肺疾患の20%，間質性肺炎の32~39%で肺高血圧症を認めた。

6. 慢性肺血栓塞栓症の疫学

急性肺塞栓症の反復によるものは，急性肺塞栓症中0.5~2%であった。50%以上では，急性のエピソードや下肢深部静脈血栓症を認めなかった。

肺動脈性肺高血圧症の診断(図2)

肺高血圧症と，その結果として生じる右心不全により予後が決まるため，カテーテル所見(右房

表 5 肺動脈性肺高血圧症の危険因子¹⁾

Definite	Possible
<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramine • Dexfenfluramine • Toxic rapeseed oil • Benfluorex 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaine • Phenylpropranolamine • St. John's Wort • Chemotherapeutic agents • Selective serotonin reuptake inhibitors • Pergolide
Likely	Unlikely
<ul style="list-style-type: none"> • Amphetamines • L-tryptophan • Methamphetamines 	<ul style="list-style-type: none"> • Oral contraceptives • Oestrogen • Cigarette smoking

PAH：pulmonary arterial hypertension.

圧，肺動脈圧，肺動脈血管抵抗)が予後規定因子となる。右室不全は右室のafterload mismatchによるとも考えられ，肺高血圧症に対する治療により右心機能はほぼ回復する。

肺高血圧症の原因の決定と肺高血圧症の程度の評価を行う必要がある。

① 症状：息切れ，倦怠感，狭心痛，失神，腹部膨満が代表的なもので，日本の厚労省難病班の検討とほぼ同様。

② 診察所見：右室拍動，IIp音亢進，TR雑音，PR雑音，SIIIが認められる。右心不全となると，頸静脈怒張，肝腫大，浮腫がみられる。肺静脈閉塞症では，ばち指が認められることがある。

③ 胸部X線：診断時には90%で異常が認められる。肺動脈の拡大所見と末梢肺動脈の先細りの所見が認められる。右心不全となると右室・右房の拡大がみられる。肺疾患と左心疾患による肺うっ血の鑑別に有用。肺高血圧症の程度とX線所見とは比例しない。

④ 肺機能検査と動脈血ガス所見：肺動脈性肺高血圧症では肺拡散能(DLco)の低下(40~80%)，軽度の拘束性障害，末梢気道狭窄の所見，PaO₂の

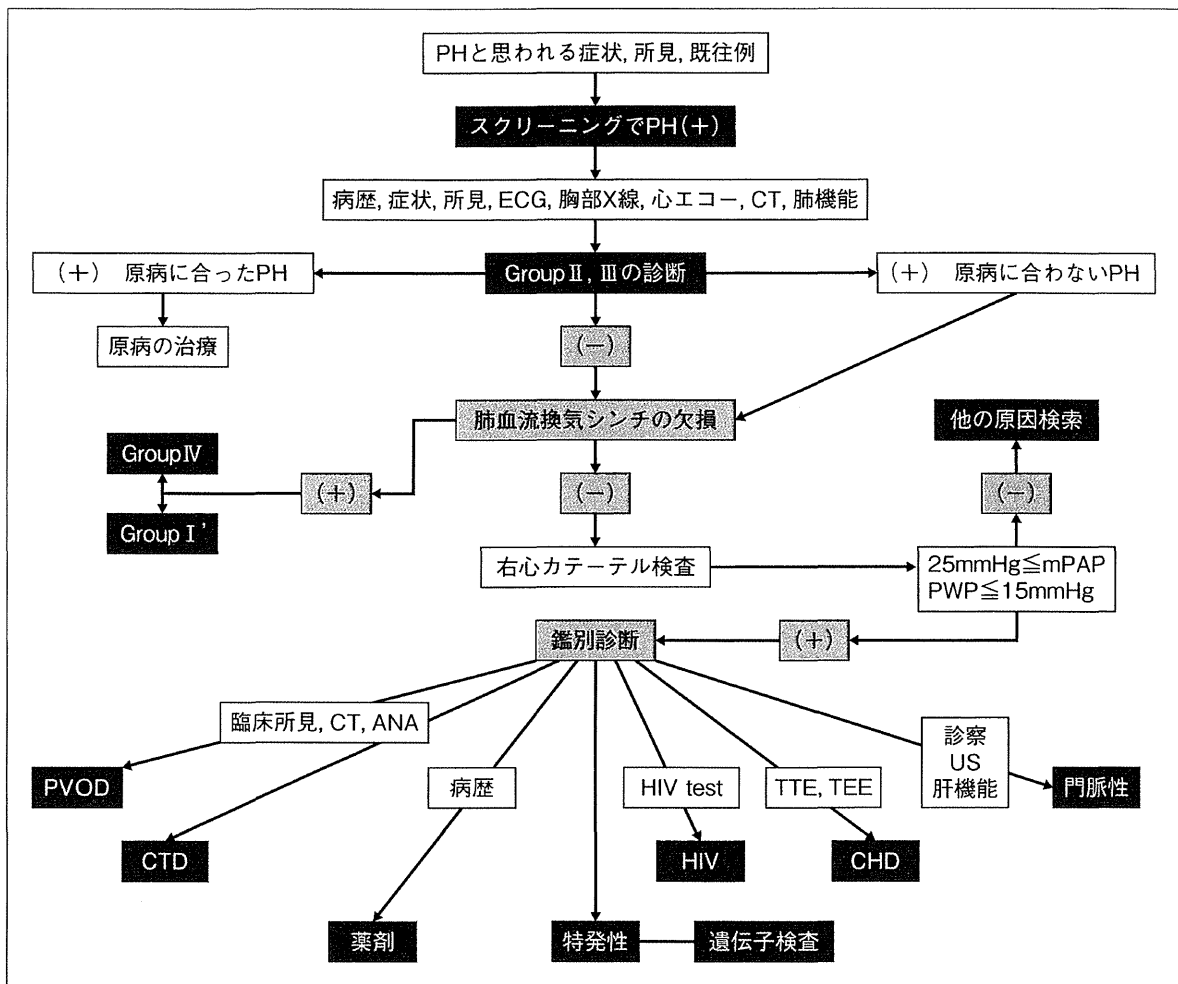


図 2 肺高血圧症の診断アルゴリズム

ANA : antinuclear antibodies, TTE : transthoracic echography, TEE : transesophageal echography, US : ultrasound sonography, PVOD : pulmonary venoocclusive disease (group I'), CTD : connective tissue disease, CHD : congenital heart disease.

軽度低下, PaCO₂の低下を認める。閉塞性肺疾患では閉塞性障害, 残気量の増加, PaCO₂の増加, 間質性肺疾患では拘束性障害を生じる。CTが診断に有用。閉塞性無呼吸症候群の鑑別のため睡眠検査を施行する。

⑤ 心エコー：胸壁心エコーで右室負荷の所見を検出し、診断においては必須の検査となる(表6)。三尖弁閉鎖不全の最高流速に推定右房圧を加えて右室圧を推定する。ドップラーで三尖弁閉鎖不全を十分に認識できないときには造影剤(あるいは bubbling した生食)を使用して、三尖弁閉鎖不全を明瞭にする。推定収縮期右室圧から平均肺動脈圧を推定する式として(0.61×右室収縮期圧+2)mmHgが使われることがある。過大・過小

評価されることが多いため、正確な診断には右心カテーテル検査が必須といえる(とくに境界域の肺高血圧症)。強皮症において心血管系症状を認め、三尖弁閉鎖不全の圧較差が25 mmHg以上であった患者で右心カテーテル検査を施行すると、45%が疑陽性であった⁵⁾。

⑥ 心エコーによる Eisenmenger 症候群の鑑別：造影剤を使用したコントラストエコーで確認する。コントラストエコーが陰性で肺動脈主幹部の拡大が著明のときには、経食道エコーで静脈洞型 ASD, 部分肺静脈灌流異常を検索する。

⑦ 肺換気/血流シンチグラフィ：ミスマッチによる慢性肺血栓栓症診断の感度はCTより高い。肺血流シンチグラフィが正常のときに慢性肺

表 6 心エコーによる肺高血圧症診断の試案¹⁾

心エコー所見	Class of recommendation	Evidence level
Unlikely TRΔP ≤ 2.8 m/sec 推定収縮期肺動脈圧 ≤ 36 mmHg 他に右心負荷所見なし	I	B
Possible TRΔP ≤ 2.8 m/sec 推定収縮期肺動脈圧 ≤ 36 mmHg 他に右心負荷所見あり	II a	C
2.9 m/sec ≤ TRΔP ≤ 3.4 m/sec 37 mmHg ≤ 推定収縮期肺動脈圧 < 50 mmHg 他に右心負荷所見なし	II a	C
Likely 3.4 m/sec ≤ TRΔP	I	B

肺高血圧症のスクリーニングには運動負荷心エコーは有用でない。推定右房圧 5 mmHg。

表 7 急性血管反応性試験で使用される薬剤¹⁾

Drug	Route	Half-life	Dose range ^a	Increments ^b	Duration ^c
Epoprostenol	Intravenous	3 min	2~12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenosine	Intravenous	5~10 s	50~350 μg/kg/min	50 μg/kg/min	2 min
Nitric oxide	Inhaled	15~30 s	10~20 ppm	—	5 min ^d

^a: Initial dose and maximal tolerated dose suggested (maximal dose limited by side effects such as hypotension, headache, flushing, etc.).

^b: Increments of dose by each step.

^c: Duration of administration on each step.

^d: For NO, a single step within the dose range is suggested.

血栓塞栓症を否定する感度は 90~100%，特異度は 94~100%。肺静脈閉塞症でもミスマッチを認める。

⑧ **CT**: 肺疾患の診断に有用。肺静脈閉塞症でも肺水腫，すりガラス陰影，小葉間隔壁の肥厚，リンパ節腫脹，胸水を認める。慢性肺血栓塞栓症における肺動脈の閉塞・狭窄の診断に使用されることもある。

⑨ **肺動脈造影**: 慢性肺血栓塞栓症の診断には必須。

⑩ **MRI**: 右室機能および予後の指標として使用されることがある。

⑪ **血液検査**: 膠原病，肝疾患の鑑別に必要。特発性肺動脈性肺高血圧症でも 80 倍ぐらいまでの抗核抗体は 40% でみつかる。

⑫ **腹部エコー**: 肝疾患の鑑別に使用される。

⑬ **右心カテーテル検査**: 肺高血圧症の確定診断と肺高血圧症の重症度診断に必須の検査。合併症の生じる頻度 1.1%，死亡率 0.055% とされている。

る。右房圧，右室圧，肺動脈楔入圧，肺動脈圧を測定する。心拍出量は熱希釈法か Fick 法で測定される。シャント性心疾患では Fick 法でかならず計測する。左心疾患のうち拡張能不全による肺高血圧症では，前負荷不足で肺動脈圧楔入圧が低値をとる症例があり，急速輸液を行って診断する。

⑭ **右心カテーテル検査時の急性血管反応性試験**: 使用される薬剤を表 7 に示す。Ca 拮抗薬は安全性の面で使用が奨められていない。「前値に比べ mPA が 10 mmHg 以上低下し，40 mmHg 以下になる」ことが陽性のクライテリアとなる。ヨーロッパでは約 10% の症例で認められる。カテーテル検査の適応については表 8 を参照。

● 肺動脈性肺高血圧症の重症度判定

1. WHO 心機能分類による予後判定

① WHO IV: 6 カ月

② WHO III: 2.5 年

③ WHO II: 6 年

表 8 心エコー, 症状, 危険因子による診断アルゴリズム

心エコー所見	症状	PAHの危険因子	Recommendation class	Level of evidence	方針
Unlikely	×	×	I	C	Follow 終了
Unlikely	○	○	I	C	心エコー follow
Unlikely	○	×	I	C	他の診断考慮
Possible	×	×	I	C	心エコー follow
Possible	○	○	II b	C	右心カテーテル
Possible	○	×	II b	C	心エコー-follow 症状中等以上 他の診断考慮 右心カテーテル
Likely	○	○ or ×	I	C	右心カテーテル
Likely	○	×	II a	C	右心カテーテル

表 9 重症度を反映する指標

予後良好	予後規定因子	予後不良
×	右心不全の臨床所見	○
遅い	症状の進行度	速い
×	失神	○
I, II	WHO心機能分類	IV
500 m 以上	6 分間歩行距離	300 m 以下
15 mL/min/kg < peak VO ₂	運動負荷試験	peak VO ₂ < 12 mL/min/kg
正常	BNP/NT-proBNP	高値
心嚢液(-), 2 cm < TAPSE	心エコー	心嚢液(+), TAPSE < 1.5 cm
右房圧 < 8 mmHg and 2.5 ≤ CI	血行動態	15 mmHg < 右房圧 or CI ≤ 2.0

DBNP : brain natriuretic hormone, TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion, CI : cardical index.

2. 右心カテーテル検査による予後判定

——予後と関係するもの

- ① 肺動脈酸素飽和度
- ② 右房圧
- ③ 心拍出量
- ④ PVF

3. 運動耐容能

① 6分間歩行距離

a) 250 m, あるいは 320 m 以下, あるいは 10% 以上の SpO₂低下が予後不良

b) エポプロステノール開始 3 カ月で 380 m 以上となると予後良好

② **運動耐容能検査**: 臨床所見, 右心カテーテル検査成績, 運動指標を比較すると, peak VO₂ 10.4 mL/min/kg 以下, 運動時の血圧 120 mmHg 以下が独立した予後規定因子⁶⁾.

4. 血清マーカー

① **尿酸**: 組織の低酸素状態で上昇し, 予後規

定因子となる.

② **BNP, NT-proBNP**: BNP が治療後も 180 pg/mL 以上だと予後不良⁷⁾. NT-proBNP が 1,600 pg/mL 以上だと 3 年予後不良⁸⁾.

5. 重症度を反映する指標

表 9 を参照.

治療

23 の前向き試験のメタアナリシスから, 肺高血圧症の新しい治療によって, 死亡率が 43% 減少し, 入院は 61% 減少した(平均観察期間: 14 週).

1. 一般的治療

① **運動**: 呼吸困難を認めない程度の労作は行ったほうがよい. そのためのリハビリテーションは有用.

② **妊娠**: 妊娠による母体死亡率が 30~50% あるため, 妊娠は禁止する.

③ **旅行**: WHO 心機能分類 III~VI, SpO₂ ≤ 60

Torr では飛行機中で酸素吸入を行い、1,500～2,000 m 以上の高地にはいかない。

④ **精神的援助**：神経症かうつ病になる患者が多い。病気に関する情報を得るようにする。そのために患者会に参加する。

⑤ **感染症予防**：インフルエンザ、肺炎球菌のワクチン接種は施行する。

⑥ **手術**：硬膜外麻酔のほうが負荷は少ない。

2. 補助治療

① **経口抗凝固薬**：特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) でのみ在宅酸素療法の有用性が報告されているが、他施設研究ではない。INR はアメリカで 1.5～2.5、ヨーロッパでは 2～3 が推奨されている。

② **利尿薬**：有効性を確認する前向き研究はない。

③ **酸素**：有効性についての前向き研究はない。著明な低酸素血症をきたす Eisenmenger 症候群でも、睡眠時の酸素療法が予後を改善するかどうかは不明。閉塞性肺疾患での経験から、 PaO_2 が 1 日に 15 時間以上は 60 Torr 以上になるようにする。

3. 新しい治療

① **Ca チャネル拮抗薬**：急性血管反応性試験が陽性でも、Ca チャネル拮抗薬のみで治療すべきでないとの報告がある⁹⁾。また、急性血管反応性試験陽性でも、しばらく投与して効果が不十分な場合には他の治療に切り換える。

② プロスタグランジン製剤

a) **エポプロステノール**：もっとも強力な血小板抑制作用と、細胞障害を予防し血管増殖抑制作用がある。半減期が短いため(3～5分)持続静注する必要がある。常温では溶解後に 8 時間で活性が消失するため、保冷剤を使用して冷却する。特発性、膠原病性肺動脈性肺高血圧症に対する前向き研究で有効性が示され、二次性肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症での有効性も報告されている。自覚症状、運動耐容能、血行動態を改善し、前向き研究で唯一予後改善効果が示されている。2～4 ng/min/kg から開始し、20～40 ng/min/kg が至適濃度とされている。留置カテーテルによる感染、カテーテル抜去、輸液ポンプ不調が注意す

べき合併症。

b) **iloprost**：日本では未発売。

c) **treprostinil**：日本では未発売。

d) **ベラプロスト**：日本で開発された経口のプロスタグランジン製剤。欧米の前向き研究では、はじめの 3～6 カ月間のみ有効。

③ エンドセリン受容体拮抗薬

a) **ボセンタン**：A、B 受容体の両方を抑制する。NYHA II 度、Eisenmenger 症候群の症例に対しても前向き研究で有効性が示されている。62.5 mg を 1 日 2 回から開始して、125 mg を 1 日 2 回まで増量する。副作用として肝障害があり、1 カ月に一度採血してチェックする。

b) **アンブリセタン**：B 受容体の特異的拮抗薬。特発性、膠原病性、HIV による肺動脈性肺高血圧症に対して有用。自覚症状、運動耐容能、血行動態を改善させる。肝機能障害は 3% までと報告されている。末梢性の浮腫のほうが頻度が高い。

④ PDE (phosphodiesterase) V 阻害剤

NO が血管平滑筋に作用して cGMP を増加させ血管拡張を生じるが、cGMP の分解を抑制する。type V は肺動脈に分布が多い。

a) **シルデナフィル**：特発性、膠原病性肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓症に有効。自覚症状、運動耐容能、血行動態の改善作用が前向き研究で示されている。1 回 20 mg (1 錠) を 1 日 3 回投与が有効量であったが、長期試験では 1 回 80 mg が使用され、有用性が証明されている。内服後 60 分で血中濃度が最高となる。

b) **タダラフィル**：内服後の最高血中濃度到達までの時間が 45～90 min と長時間作用型で、1 日 1 回の投与でよい。前向き研究で自覚症状、運動耐容能、血行動態の改善が認められた。

文献/URL

- 1) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.*, **30** : 2493-2537, 2009. (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/30/20/2493.full.pdf>)
- 2) Gabbay, E. et al.: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hyper-

- tension (PH) in an unselected population : the Armadale echocardiography study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **175** : A713, 2007.
- 3) Peacock, A. J. et al.: An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.*, **30** : 104-109, 2007.
 - 4) Humbert, M. et al.: Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **173** : 1023-1030, 2006.
 - 5) Hachulla, E. et al.: Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis : A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.*, **52** : 3792-3800, 2005.
 - 6) Wensel, R. et al.: Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension : importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*, **106** : 319-324, 2002.
 - 7) Williams, M. H. et al.: Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, **27** : 1485-1494, 2006.
 - 8) Andreassen, A. K. et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.*, **98** : 525-529, 2006.
 - 9) Sitbon, O. et al.: Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, **111** : 3105-3111, 2005.

* * *

序 文*

佐藤 徹¹

肺高血圧症の診療は、1999年のエポプロステノール発売以降次々と検査方法、新しい治療薬が開発され、進歩のスピードが加速されたと感じる。肺動脈性肺高血圧症の治療薬については作用機序の異なる3系統の薬、プロスタグランジン製剤ベラプロスト、エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタン、PDE5阻害薬シルデナフィルが開発されたが、同様の機序を有し欠点を補った長時間型ベラプロスト、アンプリセンタン、タダラフィルが使用できるようになり、実に7種類の薬剤が存在している。これらの薬を使用して予後は格段に改善したが、最終的な転機が不良な患者さんが2、3割はあった。数年前から保険適応外で使用され、最近治験が終了した抗がん剤のイマチニブにこれを改善する期待がもたれている。慢性肺血栓塞栓症の治療は、内科的治療には限界があり、器質化した血栓を摘除する外科手術が基本であっ

た。この血栓内膜摘除術は一般には難易度の高い特殊な手術とされるが、かなり末梢までの器質化血栓であっても処理できる世界的施設が日本にあることが意外に知られていない。また最近ではカテーテル治療が行われるようになり新しい治療として今後認知される可能性が出てきている。

今回の特集ではこれらの新しい治療の発展のうち、焦点を絞って各分野の専門家に概説をお願いした。新しい血管拡張薬の中ではエポプロステノールに次いで長期効果が期待されるPDE5阻害薬の効果の報告、小児に対する治療の進歩、イマチニブによる治療はどのように位置付けられるのか、新しい肺動脈性肺高血圧症治療薬の効果を予測することはできるのか、慢性肺血栓塞栓症に対する治療はどこまで行われるようになってきたのかについて最近の治験がコンパクトにまとめられ、最近の進歩を展望できると確信している。

* New Era of Pulmonary Hypertension

¹ 杏林大学医学部第二内科(〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2) Toru Satoh: Second Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

PDE5 阻害剤の長期効果に関する報告*

柳澤 亮爾¹ 片岡 雅晴 佐藤 徹

はじめに

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は進行性に肺血管抵抗が上昇し、不可逆的な右心不全へ移行し重篤な病態へと至る難治性の病である。1991年にエポプロステノール静注療法の有用性が報告され、その後も様々な作用機序を持つ経口薬が登場し、この十数年間の肺高血圧症に対する治療は飛躍的な進歩を遂げたといえる。PAHに対する主なクラスの治療薬は、プロスタグランディン I₂ (PGI₂) 製剤、ホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE5) 阻害剤、エンドセリン受容体拮抗薬であるが、各々のクラスにも新薬が開発され選択肢が広がってきている。

現在使用できる PAH に対する最も強力な治療はエポプロステノール静注療法であるが、一方で植込み型カテーテルと携帯型ポンプを要し、カテーテル感染症のリスクなど患者の QOL に大きく影響を及ぼす治療である。

近年になり PAH に対する各作用機序に応じた治療薬が出揃い、PAH 患者の予後は明らかに改善を認めている。その一方でエポプロステノール以外の薬剤の長期予後改善効果は明らかではない。われわれは 2001 年より大学倫理委員会の承認のもと off-label で PDE5 阻害剤であるシルデ

ナフィル治療を開始しており、その長期効果に関する調査を行った。

PDE5 阻害剤について

当初、PDE5 阻害剤は男性の勃起障害治療薬として発売されたが、ターゲットとなるホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE5) は肺動脈にも多く分布しており、肺高血圧症に対しても有用であることが証明されシルデナフィル(レバチオ[®])として日本では 2008 年より使用が可能となった。血管内皮から分泌された NO (一酸化窒素) は血管平滑筋の cGMP を増加させて血管拡張作用を発揮するが、cGMP は PDE5 により分解される。PDE5 は 11 種類ある PDE family のひとつで、主に血管平滑筋に存在しており、シルデナフィルはこの PDE5 の分解を阻害して cGMP を増加させ血管拡張作用を生じる¹⁻³⁾。その優れた臨床効果から、現在では世界保健機構 (WHO) クラス分類の II 度および III 度の PAH に対する第一選択薬と位置付けられている⁴⁾。

対 象

2003 年 1 月から 2010 年 12 月までの期間、シルデナフィルの単剤投与より開始された PAH 患者 57 例を対象とした。全例で PAH 診断前に心

* Long-term Effects of Sildenafil as a First-line Drug for Pulmonary Arterial Hypertension

¹ 杏林大学医学部第二内科 (〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2) Ryoji Yanagisawa, Masaharu Kataoka, Toru Satoh: Second Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

表 1 患者背景

変数	全患者 (n=46)	Epo(+)群 (n=15)	Epo(-)群 (n=31)	Epo(+)群と Epo(-)群間のp値
年齢	42±14	35±10	46±15	p<0.01
性別(女性/男性)	38/8	12/3	26/5	NS
NYHA 機能クラス I/II vs. III/IV, n	16 vs. 30	3 vs. 12	13 vs. 18	NS
平均右房圧(mmHg)	8.0±5.5	10.1±6.1	7.0±4.9	NS
平均肺動脈圧(mmHg)	52±14	62±15	47±11	p<0.01
肺血管抵抗(Wood units)	14.6±8.7	18±8.7	13±8.2	p<0.05
心拍出量(l/min)	3.7±1.6	3.4±1.2	3.9±2.9	NS
6分間歩行距離(m)	349±97	332±94	364±102	NS
BNP(pg/ml)	334±349	317±347	345±358	NS

平均値±標準偏差

Epo(+)群：エポプロステノール導入を要した患者，Epo(-)群：エポプロステノール導入を要さなかった患者，NS：統計学的有意差なし

臓超音波検査や肺血流シンチが行われ、左心系の異常や肺動脈血栓症などは否定された。そのうち4人はシルデナフィルが保険診療外であった時期に高価なため経済的に断念しており、また7人は通常のPAHとは臨床像が大きく異なる Eisenmenger 症候群であったため本研究から除外された。残る46例(年齢42±14歳；女性38例，男性8例)が検討され、臨床分類としては、特発性肺動脈性肺高血圧症24例，結合組織病に関連した肺動脈性肺高血圧症16例，門脈圧亢進症6例であった。

方法

本研究では、PAHと診断後より第一選択薬としてシルデナフィルが開始された。用量は副作用の忍容性を考慮しつつ、可能であればシルデナフィル20mgを1日3回投与とした。従来の右心不全治療である利尿剤や酸素投与などは患者ごとに適切に行われた。シルデナフィル開始後はダポイント分類⁴⁾に沿って治療は継続された。

1. シルデナフィルの効果の検討

すべての患者でシルデナフィル投与前後での右心カテーテルによる血行動態指標の評価が行われた。また、6分間歩行距離(6MWD)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の変化も検討された。本研究ではシルデナフィル投与後にボセンタンやエポプロステノールなどの併用を要する場合は、追加直前に右心カテーテルを含めた各指標の再評価を行っており、ここで示す各パラメーター指標

はシルデナフィル単剤での結果である。

2. エポプロステノール導入によるグループ分け

全患者のうち、経過中にエポプロステノール導入を要した患者をEpo(+)群、対して導入されなかった患者をEpo(-)群として、各指標やイベント発生率、また患者背景についても検討した。

3. 統計解析

2群間での患者背景と各血行動態指標の比較には対応のないStudentのt検定を、シルデナフィル投与前後での各血行動態指標の比較には対応のあるStudentのt検定を用いた。右心不全増悪による入院やエポプロステノール導入のイベントフリー曲線や生存曲線には Kaplan-Meier 法を用い、比較には log-rank テストを行った。死亡やエポプロステノール導入における関連因子は、単変量解析においてp値が0.05以下を示した因子を多変量解析によって求めた。連続変数はすべて平均値±標準偏差で表した。p<0.05をもって統計学的有意とした。

結果

1. 患者背景とシルデナフィル投与後の各パラメーターの変化

本研究の患者背景を表1に示した。平均観察期間は21±22カ月で、46例全員の観察が行われた。全患者でのシルデナフィル投与後の血行動態指標の変化を図1に示す。肺血管抵抗(PVR：

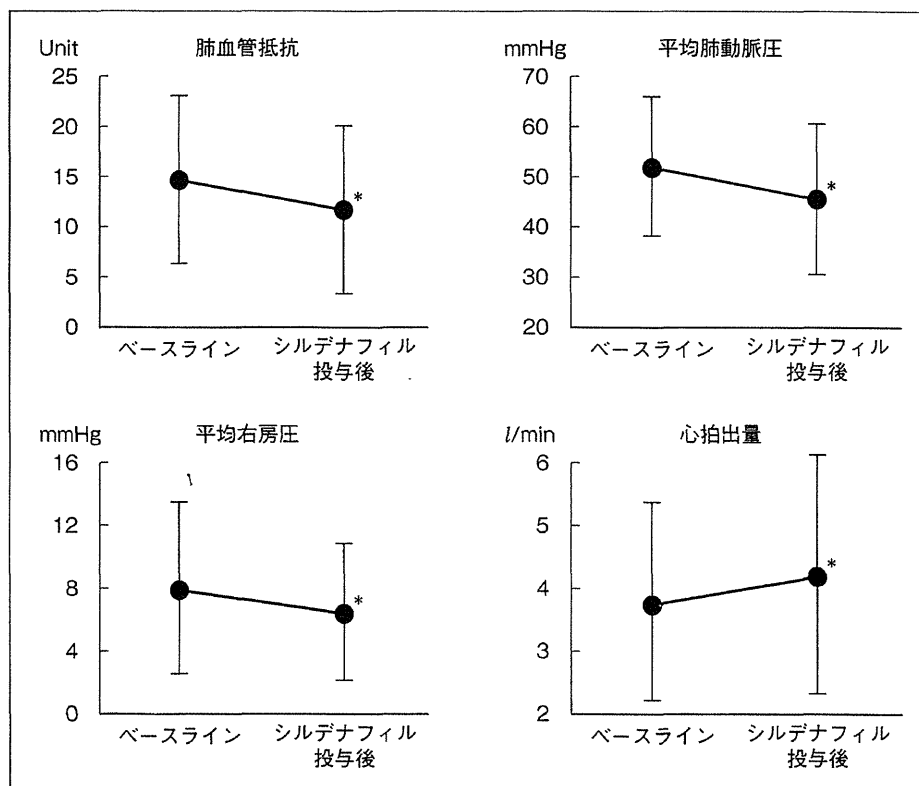


図1 シルデナフィル投与前後における血行動態指標の変化

全患者で肺血管抵抗, 平均肺動脈圧, 平均右房圧, 心拍出量の改善を認めた。平均値±標準偏差, * p < 0.05 vs. ベースライン

14.6±8.7 vs. 11.6±8.6 Wood units, p<0.05), 平均肺動脈圧 (PA : 52.1±14.0 vs. 45.7±15.7 mmHg, p<0.01), 平均右房圧 (RA : 8.0±5.5 vs. 6.4±4.4 mmHg, p<0.05), そして心拍出量 (CO : 3.7±1.6 vs. 4.2±1.9 l/min, p<0.05) もベースラインと比較してシルデナフィル投与後に全例で改善を認めた。また, 検査困難であった症例を除いて 6MWD (n=16) (352±104 vs. 422±102 m, p<0.05) でも有意な改善を認め, BNP (n=30) (332±362 vs. 247±382 pg/ml, p=NS) では統計学的有意ではなかったものの低下傾向を示した。

2. エポプロステノール導入群と非導入群での各パラメーターの変化

登録患者は臨床経過により Epo(+)群と Epo(-)群に分けられた。Epo(-)群の(n=31; 全患者の67%) (31例中3例でボセンタンが追加投与された)平均観察期間は25±23カ月であり, Epo(+)群では(n=15; 全患者の33%) (15例中4例でボセンタンが追加投与された)平均観察期間は12±18カ月であった。各群における患者背景を表1に示す。Epo(+)群ではEpo(-)群と比べて

有意に年齢が若かった。両群のシルデナフィル導入前後の血行動態指標を図2に示した。RAとCOのベースラインには統計学的相違を認めないものの, PAとPVRではEpo(+)群で有意に高い結果であった。Epo(-)群では全患者においてシルデナフィル導入により血行動態指標の改善を認めた (PA : 47.4±10.8 vs. 38.0±9.4 mmHg, p<0.01; RA : 7.0±4.9 vs. 5.0±3.1 mmHg, p<0.05; PVR : 12.8±8.2 vs. 7.4±3.6 Wood units, p<0.01; CO : 3.9±1.7 vs. 4.6±1.9 l/min, p<0.05)。一方でEpo(+)群ではすべての血行動態指標で統計学的有意な改善は認められなかった (PA : 61.8±15.3 vs. 61.7±13.9 mmHg, p=NS; RA : 10.1±6.1 vs. 9.3±5.1 mmHg, p=NS; PVR : 18.2±8.7 vs. 20.3±9.4 Wood units, p=NS; CO : 3.4±1.2 vs. 3.3±1.6 l/min, p=NS)。

3. エポプロステノール導入との関連

エポプロステノール導入に関するイベントフリー曲線を図3aに示した。観察期間は33±27カ月, エポプロステノール導入を回避した症例は1, 3, 5年でそれぞれ80%, 70%, 63%であった。単変量解析ではエポプロステノール導入の関

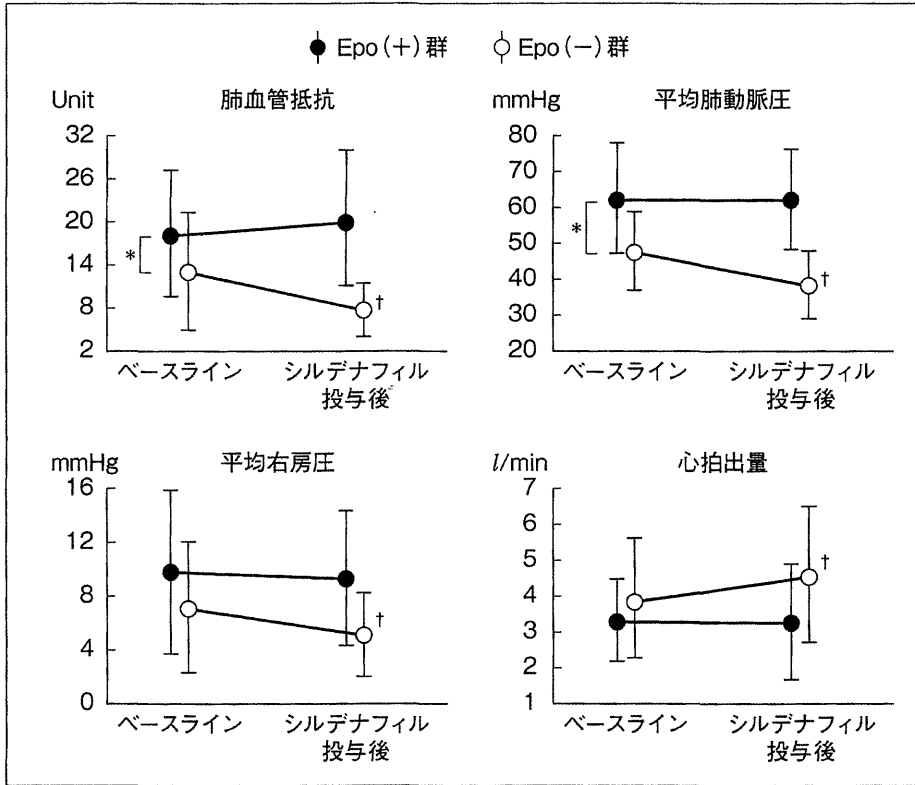


図2 Epo(-)群とEpo(+)群でのシルデナフィル投与前後における血行動態指標の変化

Epo(+)群ではベースラインの平均肺動脈圧、肺血管抵抗が有意に高かった。

シルデナフィル単剤投与によりEpo(-)群では全血行動態指標の改善を認めたが、Epo(+)群では有意な改善は得られなかった。

* p<0.05 2群間での有意差

† p<0.05 vs. ベースライン

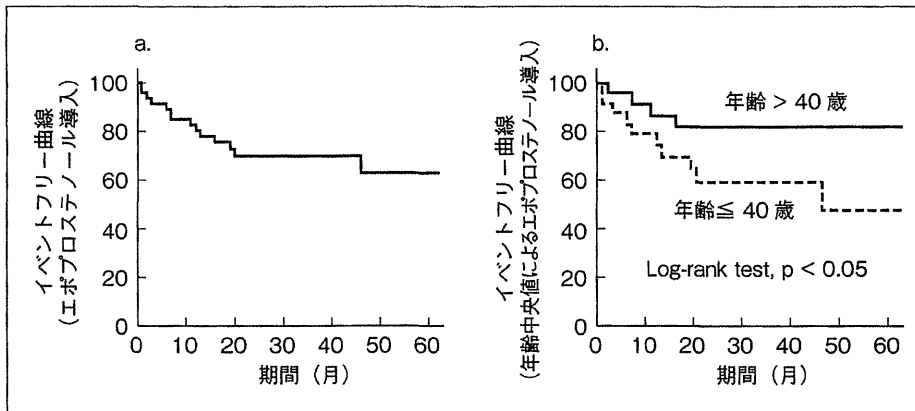


図3 エポプロステノール導入に関するイベントフリー曲線

a. エポプロステノール導入を回避した症例は1, 3, 5年でそれぞれ80%, 70%, 63%であった。

b. 全患者の年齢の中央値(40歳)から2群に分け、エポプロステノール導入に関するイベントフリー曲線を示した。40歳以下の患者では有意にイベント発生率が多かった。

連因子として年齢とベースラインのPA, PVRが抽出され、多変量解析では年齢のみが独立した関連因子であった(表2)。全患者における年齢の中央値は40歳であり、中央値で2群に分けたイベントフリー曲線では40歳以下の患者ではより早期にエポプロステノール導入を要していた(log-rank test, p<0.05)(図3b)。特にシルデナフィル開始後2年間に着目すると、41歳以上ではエポプロステノール導入を要したのは約20%に対して、40歳以下では40%が導入された結果

であった。

4. 右心不全増悪による入院との関連

右心不全増悪による入院や点滴加療を要したイベントフリー曲線を図4aに示した。観察期間は40±26カ月で、5年間のうち全患者の75%以上が右心不全による入院を要さなかった。エポプロステノール治療を要したEpo(+)群とで比較すると、イベントフリー率はEpo(-)群で有意に高く(図4b)(p<0.05)、Epo(-)群では少なくともシルデナフィル投与開始後2年間のうちで右心

表 2 エポプロステノール導入との関連因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
年齢	0.95(0.91-0.99)	p<0.05	0.94(0.90-0.99)	p<0.05
性別	1.15(0.32-4.12)	NS	—	—
NYHA 機能クラス I/II vs. III/IV	0.38(0.11-1.35)	NS	—	—
平均右房圧	1.09(0.99-1.19)	NS	—	—
平均肺動脈圧	1.07(1.03-1.12)	p<0.05	1.05(1.00-1.10)	NS
肺血管抵抗	1.06(1.01-1.11)	p<0.05	1.05(0.96-1.13)	NS
心拍出量	0.78(0.53-1.17)	NS	—	—
6分間歩行距離	0.99(0.99-1.00)	NS	—	—
BNP	1.00(0.99-1.00)	NS	—	—

NS: 統計学的有意差なし

図 4 右心不全による入院に関するイベントフリー曲線

シルデナフィル単剤投与から開始された患者のうち 75%以上の患者が 5 年の期間入院を要せずに経過していた。

図 4 Epo(-)群と Epo(+)群における右心不全による入院に関するイベントフリー曲線

イベント発生率は Epo(-)群で有意に低い結果であった。

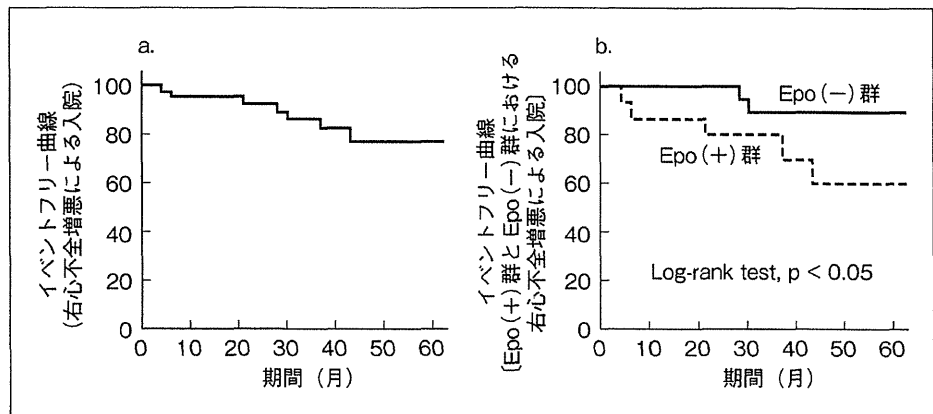


表 3 死亡との関連因子

変数	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
年齢	0.98(0.92-1.05)	NS
平均右房圧	1.26(1.06-1.49)	p<0.05
平均肺動脈圧	1.01(0.96-1.06)	NS
肺血管抵抗	1.02(0.92-1.13)	NS
心拍出量	0.84(0.32-2.18)	NS
6分間歩行距離	0.98(0.96-1.01)	NS
BNP	1.00(0.99-1.00)	NS

観察期間中に死亡した患者はすべて女性, かつ NYHA 機能クラスが III 度であったことから性別と NYHA 機能クラスは変数に含まれていない。

NS: 統計学的有意差なし

不全による入院を要した患者はいなかった。

5. 生存率

本研究では観察期間中に 5 例が死亡し, そのうち 2 例はエポプロステノール導入を拒否された患者であった。観察期間は 44±26 カ月であり, 生

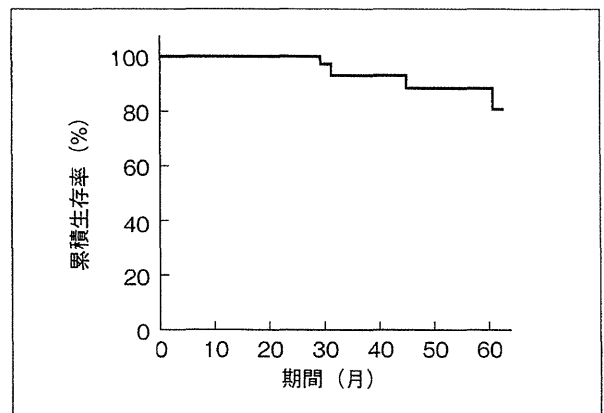


図 5 シルデナフィル単剤投与より開始された PAH 患者の生存曲線

生存率は 1, 3, 5 年でそれぞれ 100%, 93%, 81%であった。

存曲線を図 5 に示す。シルデナフィル投与後の生存率は 1, 3, 5 年でそれぞれ 100%, 93%, 81%であった。単変量解析では死亡との関連因子とし

てRAのみが抽出された(表3)。

考 察

シルデナフィルのPAHに対する優れた臨床効果はこれまでも数多く報告されており、その優れた臨床効果から、現在ではWHOクラス分類のⅡ度およびⅢ度のPAHに対する第一選択薬と位置付けられている⁴⁾。PAH治療薬の理想として、体循環に影響を与えず肺血管抵抗を減少させ、右室の陽性変力作用を増強させることが挙げられるが、シルデナフィルはこれらの条件を満たすPAH治療薬であることが期待されている。他のPAH治療薬と比較して比較的副作用が少なく、軽度から中等度までの腎障害や肝障害を持つ患者にも安全に使用できるとされ、また、心不全に対する改善効果も報告されている⁵⁾。近年の二重盲検前向き試験であるSUPER-1(Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension)では、シルデナフィルがPAH患者の運動能力、WHOクラス分類、血行動態指標を有意に改善させたことが示され⁶⁾、さらにはSUPER-2では、シルデナフィルの長期使用における安全性と忍容性が実証された⁷⁾。

現在使用できるPAH治療薬の中で最も強力な効果を発揮するのはエポプロステノール持続静脈注射療法である。エポプロステノール導入以前の1991年には特発性PAH患者の5年生存率は34%であった⁸⁾。1994年には5年生存率が67%まで改善し、エポプロステノールのPAHに対する有用性が実証された⁹⁾。しかし、エポプロステノール療法には植込み型カテーテルと携帯型ポンプを要し、患者のQOLに大きく影響を与える。また、カテーテル感染症により致命的な転帰をたどることもあり、その導入には熟慮が必要である。経口薬がPAHの病勢を遅らせることができればエポプロステノール移行症例を減らすことができる可能性もあり、今回われわれはエポプロステノール導入を要するハイリスク患者の背景や傾向についても検討を行った。

本研究では、エポプロステノール導入を要した患者は有意に年齢が若く、ベースラインの血行動態指標もより重症であった。多変量解析では年齢

のみがエポプロステノール導入との関連因子として抽出され、40歳(中央値)以下の患者ではより早期にエポプロステノール導入を要し、若年の患者ではPAHの病勢が早いことが示唆された。若年、かつベースラインの血行動態が重度な患者はエポプロステノール導入を要するハイリスク群といえ、より厳格に頻回の右心カテーテル評価を行い、エポプロステノール導入の至適時期を逸してはならないと考えられた。

本研究では5年間で75%以上もの患者が右心不全増悪による入院なく経過した。一方でシルデナフィル単剤投与より開始し、その後エポプロステノール導入を必要とした患者は1, 3, 5年でそれぞれ20%, 30%, 37%であった。これらの結果から、シルデナフィル投与後に改善のみられない場合や増悪傾向にある場合は併用療法が検討されるべきであり、PAHの重症度評価とエポプロステノール導入が適切に判断されれば良好な予後が期待できるものと思われた。特筆すべきはシルデナフィル単剤投与より開始しエポプロステノール導入を要さなかった全患者において、治療開始後の2年間にわたり右心不全増悪を来さなかった点である。最終的にエポプロステノール導入を必要としなかった患者(全体の67%)は、長期間にわたってPAHの病態の安定、または改善を認めており、これらはシルデナフィルの効果を実証するものと考えられた。

本研究のシルデナフィル単剤投与より開始された患者の5年生存率は81%であった。最新のPAH治療マネジメントにおける生存率が複数報告されており¹⁰⁻¹²⁾、それら研究報告と比較するとわれわれの生存率は比較的良好な結果であった。本研究はシルデナフィルを第一選択薬として使用しており、単純にこれら最新の報告との比較は行えないが、患者背景のNYHA機能クラスⅢ, Ⅳ度がわれわれの研究では65%であるのに対して、これらの研究報告では約80%と観察集団の重症度の相違が挙げられる。また、われわれの研究では死亡との関連因子はRAのみであり、これは過去文献の報告^{11, 13)}とも一致しており、シルデナフィル単剤投与より開始されたPAH患者においても重要な予後予測因子であることが判明

した。

最後に本研究では観察期間と患者数が十分といえず、解析結果の信頼性を高めるにはより長期観察、多数の患者を観察する必要がある。

おわりに

本研究ではシルデナフィル単剤より治療が開始されたPAH患者の血行動態指標や臨床的に重要なイベントとの関連を調査することにより、いまだ明確でないPDE5阻害剤の長期効果を検討した。それにより、以下のことが明らかとなった。

- 1)シルデナフィル投与により全患者での血行動態指標は改善を認めた。
- 2)全患者の60%以上がエボプロステノール導入を5年間要さなかった。
- 3)エボプロステノール導入を要した患者は有意に若く、ベースラインの血行動態もより重症であった。
- 4)全患者の75%以上が右心不全による入院を5年間回避した。
- 5)シルデナフィル単剤より開始した治療は、過去文献と比較しても生存率を大きく改善させた。

文 献

- 1) Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, et al: Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 71:398-402, 2002
- 2) Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al: Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 43:1149-1153, 2004
- 3) Hooper MM, Welte T: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 354:1091-1093, 2006
- 4) Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, et al: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54:78S-84S, 2009
- 5) Archer SL, Michelakis ED: Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 361:1864-1871, 2009
- 6) Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353:2148-2157, 2005
- 7) Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al: Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: SUPER-2. *Chest* 140:1274-1283, 2011
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al: Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 35:1079-1087, 2010
- 11) Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al: Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 122:164-172, 2010
- 12) Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al: Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 36:549-555, 2010
- 13) Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al: Survival primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *Circulation* 89:1733-1744, 1994