

イマチニブ —肺動脈性肺高血圧症治療薬

佐藤 徹

杏林大学医学部循環器内科



はじめに

肺動脈性肺高血圧症の予後は、プロスタグランジン系の持続静注薬エポプロステノールの開発により大幅に改善し、その後も内服薬のエンドセリン受容体拮抗薬、PDEV (phosphodiesterase V) 阻害薬が加わり、治療の幅が広がってきた。もっとも、それにもかかわらず5年生存率は60~80%とされていることから、次の治療薬の開発が期待されている。元々、抗がん剤のイマチニブは2010年に全世界でおこなわれた共同治験が終了して肺動脈性肺高血圧症に対して有意な改善が得られており、従来の肺動脈性肺高血圧症治療薬とは作用機序が異なる第4の治療薬といえる。2013年にはわが国でも市場に登場すると予想される。分子標的薬であるため抗がん剤としては副作用が少ないとされるが、吐き気、浮腫、発疹、血小板減少等が少なからず認められる。



開発の歴史

イマチニブはチロシンキナーゼ抑制薬で、慢性骨髄性白血病治療薬として開発され、わが国では2003年より使用が開始された。効果が高く副作用も他の抗がん剤とくらべて少ないため、画期的な慢性骨髄性白血病治療薬と位置づけられた。低濃度で血小板由来血管増殖因子 (platelet-derived growth factor : PDGF) 抑制作用を示すことが知られていたため、病理学的には中膜肥厚、内膜増殖を示す肺動脈性肺高血圧症(図①)に効果を示す可能性があった。2005年にドイツのGhofraniら¹⁾が難治性の特発性肺動脈性肺高血圧症に対してイマチニブを使用し著明な改善が得られたこと(図②)が報告された(後述)。同年には動物実験において

も効果が証明され(図③)²⁾(後述)、その後、世界中で適応外使用されて有用性が確認された。発売元のノバルティス社は欧米において phase II 試験を施行して有効性が限定的に認められたため(重症例にのみ有意に諸指標を改善)、重症例(肺動脈血管抵抗が10単位以上)に限って phase III 試験を全世界で施行した。その結果は2011年のACC (American College of Cardiology) meeting, ERS (European Respiratory Society) meeting で発表された(後述)。



はじめての投与例(図④)¹⁾

61歳の男性例で iloprost (吸入のプロスタグランジン製剤)、シルденаフィル、ボセンタンの投与にもかかわらず NYHA IV 度であったが、3ヵ月間のイマチニブ投与(200 mg)により、NYHA II 度、平均肺動脈圧 58 mmHg より 56 mmHg、肺動脈血管抵抗 1,538 dyn · sec · cm⁻⁵ より 815 dyn · sec · cm⁻⁵、6分間歩行距離 260 m より 383 m へと改善を示した。



動物実験結果(図⑤)²⁾

モノクロタリンおよび低酸素により肺高血圧症ラット (n=20) を作成し、28日後にイマチニブが投与された。図⑤に示すように、収縮期右室圧は漸次低下し正常まで改善した。生存率に関しても肺高血圧症群が50%であるのに対し、2週間の投与で100%生存した。

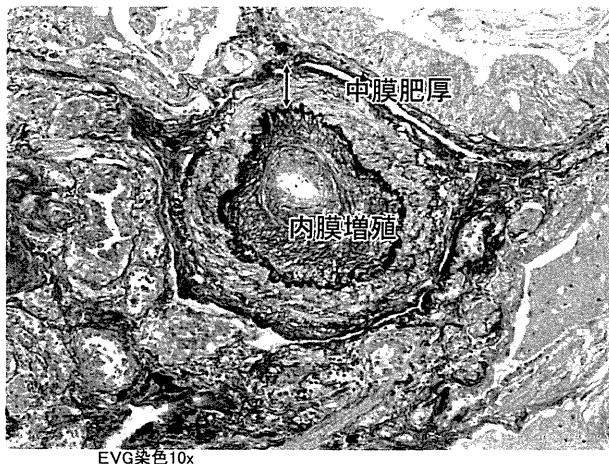


ERS での報告³⁾

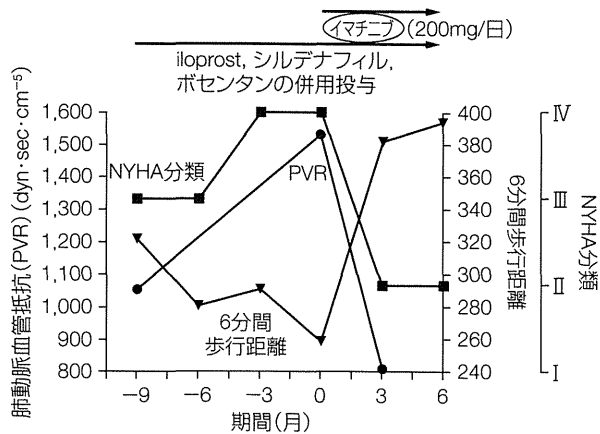
Phase III IMPRES study は肺動脈性肺高血圧症治療薬を2種以上使用中の重症肺動脈性肺高血圧症(肺血管抵抗10単位以上)患者208例を対象として、全世界で治験がおこなわれた(わが国も参加)。200 mg から開始して400 mg まで増量し6ヵ月間経過観察された。6分間歩行距離はプラセボにくらべ31.8 m 増加し (p < 0.002)、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、心拍出量も有意に増加したが、臨床的悪化度(死亡、肺高血圧症による

佐藤 徹 (Satoh Toru)

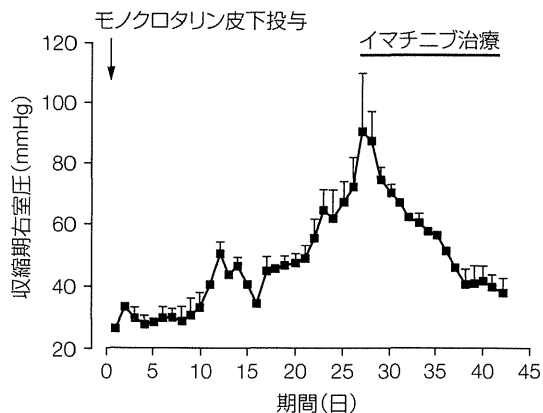
杏林大学医学部循環器内科 教授



図① 特発性肺動脈性肺高血圧症の組織像
 著明な中膜の肥厚と内膜の増殖がみられる。
 (8頁カラー図譜参照)
 (山口大学大学院医学系研究科病理形態学の池田栄二先生よりご提供)



図② イマチニブをはじめて肺動脈性肺高血圧症に使用した症例報告
 図中には肺動脈血管抵抗 (PVR), NYHA 分類, 6分間歩行距離が示されている。
 (Ghofrani HA *et al*, 2005¹⁾より引用)



図③ 動物実験によるイマチニブの効果
 モノクロタリンにより上昇した収縮期右室圧はイマチニブ投与により低下している
 (Schermuly RT *et al*, 2005²⁾より引用)

血小板減少症で中止, 1例が白血球減少で中止となり, 残り3例のうち2例は副作用のため200mgから400mgへの増量ができず, 効果も不十分となっている。1例では400mgの使用が可能で明らかな改善がみられている。



おわりに

肺動脈性肺高血圧症の第4治療薬となるイマチニブはすでに数種の肺動脈性肺高血圧症治療薬を使用中の重症例にも有効だが, 副作用のコントロールに注意が必要と思われる。自験例の長期使用経験からは徐々に効果が減弱する傾向があり, 強力な側面援助薬という印象をもっている。

文 献

- 1) Ghofrani HA *et al*: Imatinib for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 353: 1412-1413, 2005
- 2) Schermuly RT *et al*: Reversal of experimental pulmonary hypertension by platelet derived growth factor inhibition. *J Clin Invest* 115: 2811-2821, 2005
- 3) Hoepfer M *et al*: Imatinib in pulmonary arterial hypertension, a randomized, efficacy study (IMPRES) ERS congress 2011

入院, 心機能分類)には改善が認められなかった。重篤な合併症の割合は実薬群で有意に高かった。



筆者の経験

筆者らは適応外使用で5例, 治験で6例に使用した。適応外使用例では, 3例は中毒疹のため中止, 1例は著明な血小板減少で中止となり, 1例では初期には改善を示したが長期使用では効果が徐々に減弱し, 約1年後に死亡した(投与量200mg)。治験の6例は2例が

SSKR No.23



編集人 特定非営利活動法人
東京難病団体連絡協議会
理事長 坂本 秀夫

事務局 〒155-0033
世田谷区代田 4-30-15-11F
TEL 03-3321-0300
FAX 03-5376-7654

ご挨拶

日頃より私どもへご支援・ご協力を賜り深く感謝を申し上げます。

さる三月十一日東日本大震災では、多くの方が被害にあわれました。被災された皆さまにお見舞い申し上げますと共に、お亡くなりになりました方々のご冥福をお祈り申し上げます。また一日も早い復興を祈念致します。

振り返れば、この一年間「難病患者・家族を中心とした患者会活動だった」と言えます。ピア相談員の取り組みは、専門相談員のご支援を受けながら、原因も治療方法も不明の難病を抱えた患者・家族が、病気や日常生活の相談活動を通して、相互に支え合う活動です。患者・家族だからできる活動であり、また患者・家族だからこそ取り組まなければならぬ事業です。この支え合いの活動は、いまグリーンケア(精神的支援)という新たな事業へと、支援の輪が広がるようにしています。

私たち難病患者は、医療と合わせて福祉、就労などの支援が必要です。しかし、福祉や就労の支援を受けるための前提

条件である身体障害者手帳の交付要件が「障害の固定」となっているために、支援を必要とする病気の変動や痛みなどで苦しんでいる多くの難病患者が支援を受けられないでいます。この制度を必要に応じて支援が受けられるような制度に改正するためには、党派の垣根を超えた全ての政党のご支援が必要となっています。幸いにも、この度の総会第二部「難病患者と都議会議員との懇談会」に、全ての党派からご出席を頂き、難病患者の声を聞いて頂きました。この懇談会では「党派を超えて社会的に弱い立場にある人を助けて行こう」という気持ちは同じ、連携して働きかけて行こう」との温かいお言葉で、出席した全党派が一致しました。

東京都難病相談・支援センターがある地下鉄「広尾駅」には、エレベーターが設置されていません。センターの医療相談会や講演会には、視覚障害者の患者さん、車椅子や杖などお身体の不自由な方が沢山いらつしゃいます。「広尾駅」にエレベーターの設置を求める取り組みは、東京都難病相談・支援センターにかかわる全ての難病患者の願いです。今後の皆さまのご支援・ご協力を宜しくお願い致します。

理事長 坂本秀夫

始めに

肺高血圧症は、表1に示すように5つに分類される。これは1998年の世界会議から採用された新しい分類で、解剖学的分類かつ機序による分類といえ、どこに属するかで診断できれば基本的治療法も決まる。このなかで分類2(左心疾患に伴う肺高血圧症)、分類3(肺疾患に伴う肺高血圧症)の治療は原病を治療することが原則となるが、out of proportionとよばれる、各原病で通常生じる以上の肺高血圧症の治療は分類1(肺動脈性肺高血圧症、pulmonary arterial hypertension; PAH)のPAH治療薬を適用することになる。分類4(慢性血栓塞栓性肺高血圧症)については、亜区域枝以上の肺動脈の内膜に生じた器質化血栓を摘除する治療が原則となるが、肺細動脈も二次的に障害することが知られており、それに対してはPAH治療薬が使用される。分類5は原因が複合しているもの、全身疾患に伴うものを含まれ、PAHの治療薬が主に使われる。以下、PAHの薬物治

療について述べる。

★ガイドラインに基づくPAHの治療

新しい血管拡張薬は、日本では1999年ごろよりリプロスタグランジン系の内服薬ベラプロストが最初に使用され、次いで在宅持続静注薬のエボプロステノールが認可されて格段に予後は改善した。その後内服薬として、エンドセリン受容体拮抗薬のボセentan、PDEV(phosphodiesterase V)阻害薬のシルデナフィル、PDE阻害薬のタダラフィル、エンドセリン受容体拮抗薬のアンプリセタンが相次いで開発されて、治療の幅が広がっている。

★右心カテーター検査時の急性血管反応性試験

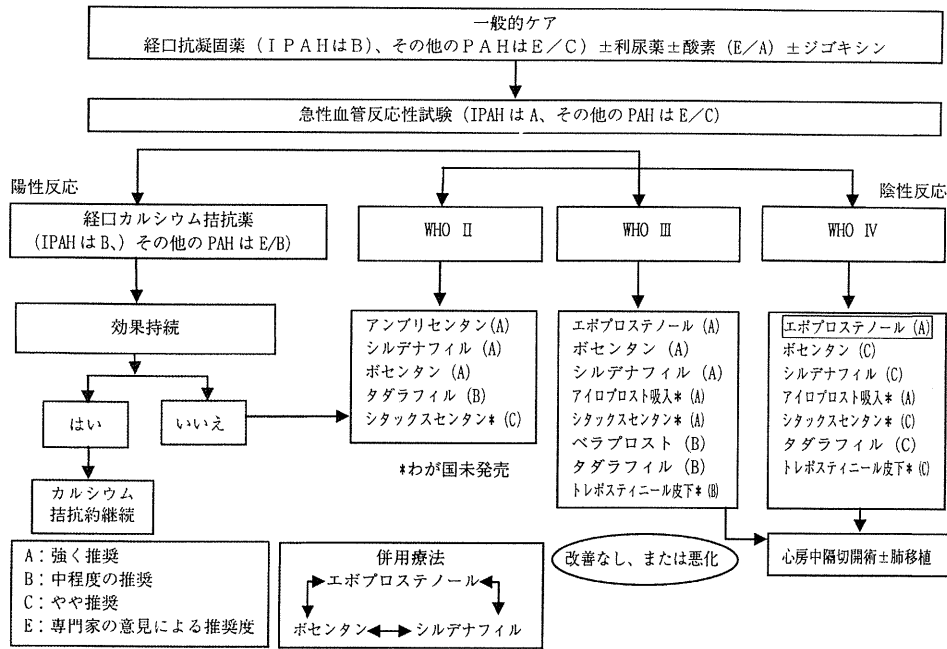
血管拡張薬(NO吸入、100% O₂吸入、アデノシン静注、ニソルジピン点滴静注、エボプロステノール点滴静注など)により肺動脈圧拡張度を測定

肺高血圧症の最新薬物療法

杏林大学
循環器内科教授
佐藤 徹 先生



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）



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

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
out of proportion PH	肺動脈性肺高血圧症治療薬
3 肺疾患	原病の治療
out of proportion PH	肺動脈性肺高血圧症治療薬
4 慢性肺血栓塞栓症	①器質性血栓の機械的排除 血栓内膜摘除術 ②肺動脈性肺高血圧症治療薬 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

PH:pulmonary hypertension

●陽性
平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure; mPA) が 10 mm Hg 以上低下し 40 mm Hg 以下となると陽性とする。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)。

★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好なことが報告されている(図2)。

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

<p>1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)</p> <p>1) 特発性 IPAH 2) 遺伝性 3) 薬物と毒物 4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症</p> <p>① 膠原病性 ② 先天性心疾患 ③ 肝臓病 ④ AIDS ⑤ 住血吸虫 ⑥ 溶血性貧血</p> <p>5) 新生児遷延性肺高血圧症</p> <p>●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)</p> <p>2. 左心疾患に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 収縮障害 2) 拡張障害 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 2) 間質性肺疾患 3) 混合性障害 4) 睡眠呼吸障害 5) 肺動低換気障害 6) 高所への慢性曝露 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 2) 全身疾患: サルコイドーシス、ヒストチオサイトーシス X、リンパ管腫症、神経鞘腫、血管炎 3) 代謝疾患: 甲状腺疾患、糖原病 Gaucher 病 4) その他: 肺血管の圧迫(リンパ管腫脹、腫瘍、線維性縦隔炎)</p>
---	--

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。

★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 (prostagline: PGI₂、商品名フロラン®) 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受容体に結合し、細胞内の環状アデノシンリシン酸 (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的留置、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ない。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

水貯留、間質性肺炎、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 単欠損症を起こすこともあり、専門医による管理が必要とされる。

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、ヒックマンカテーテルの入れ替えが必要なる症例もある。

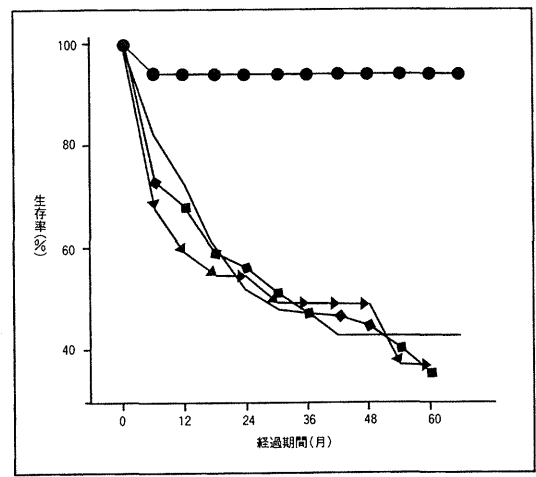
●効果

原発性肺高血圧症患者において3年生生存率が41%から63%に改善した。自験例でも特発性肺動脈性肺高血圧 (PAH) 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がPDEV阻害薬との相乗作用もあり、エポ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。長時間型製剤を1日投与量6錠まで使用したほうが効

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。

●投与法
エポプロステノールは、半減期が数分と短いために持続静脈投与が必要で、ヒックマンカテーテルが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が低下するため、少量より開始してゆつくりと増量する。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1mg/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1mg/kg/分ずつ増量している。右心不全がある場合は、増量スピードをゆつくりとする。

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、Mitralis病、著明な腹

抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) と平均右房圧 (mean right atrial pressure: RA) は有意に相関し、PVR 15単位がRA 8 mmHg (正常上限値に相当するため、この値を右心不全の前段階と考えている。膠原病によるPAH (CTDPH) は一度PHに罹患すると進行が速いことが多く、やや早期でもフロラン®を導入している。

果は高い。

★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。ETA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、ETB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。

●投与法

1錠62・5mgを朝夕食後に1日2回投与を開始し、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PAH 213例に対する二重盲検試験 (BREATH-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) アンプリセンタン

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。

★PDEV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リシン酸

(COB)を増加させて血管拡張作用を発揮する。PDE V阻害薬はCOB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

●投与方法

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4分の1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(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相試験も終了し、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、効果に感触は得ている。

佐藤先生より患者さんへ

肺高血圧症は、いろいろな理由によって心臓から肺に血液を送る肺動脈の血圧が高くなる病気で、なじみのない病名を聞いて、戸惑いや不安を感じている方もいらっしゃるのではないのでしょうか。

肺高血圧症はまれな病気で、生活習慣病などと比べると情報量が極端に少なく、病態の全容はいまだ解明されていません。しかしこの10年で研究は驚くほど進歩し、有効な治療法の開発も進んでいます。

病気とうまく付き合い、よりよい治療効果を得るためにも、まずはこの病気の正しい情報を知り、理解することが大切です。

(肺高血圧症手帳より抜粋)

1. 右心不全の診断

杏林大学医学部循環器内科教授 佐藤 徹

key words right heart failure, BNP, GDE15

動 向

右心不全の診断については近年新しいbreak-throughは余りなく、最近掲載された新しい総説を中心に紹介したい。

1. 右心不全とは:右室の機能不全により全身に必要な心拍出量を保てないか、心拍出量を保つために右室前負荷が上昇する状態で、全身倦怠感、浮腫、腹部膨満感、血圧低下などの臨床症状を示す。
2. 原因: 診断のためには原因疾患を知っておく必要があるため、2009年に発表されたカナダ心臓病学会のガイドラインから右心不全の原因を表1にまとめてみた¹⁾。
3. 診断法: 表2に診断手段をあげた。
4. 鑑別診断: 表3に2009年に発表されたカナダ

表1 右心不全の原因 (文献1より改変)

1. 後負荷増加
 - ①左心不全
 - ②肺動脈性高血圧症
2. 肺性心
3. 心筋不全
 - ①右室梗塞
 - ②拘束型心筋症
4. 弁膜症 (三尖弁)
5. 先天性心疾患
6. 心膜疾患

表2 右心不全の診断法

1. 問診
2. 身体診察
3. 心エコー
4. 血清マーカー
5. CT
6. MRI
7. 心臓カテーテル検査

心臓病学会のガイドラインから鑑別法をした¹⁾。

5. 症状: 表4に2009年に発表されたカナダ心臓病学会のガイドラインの記載から症状をまとめた¹⁾。
6. 急性右心不全の診断²⁾: 表5にJACC誌に掲載された急性右心不全で使われる指標をまとめた。BNPが右心不全で上昇することは報告で明らかで急性肺塞栓症では予後因子とされる。慢性肺塞栓症では168pg/ml以上では右心不全の可能性が高い。血清クレアチニンは右心不全時の予後指標となる。IL-6はストレスで上昇するTGFβに関連したサイトカインで、右心不全の予後因子とされている。右房圧・心係数は最も

表3 右心不全の原因鑑別法 (文献1より改変)

原因	鑑別法
1. 左心不全	左房圧上昇
2. 肺高血圧症	右心カテーテル検査で肺動脈圧高値, 左房圧正常
3. 肺性心	肺疾患の存在, 低酸素血症, 右心カテーテル検査で左房圧正常
4. 右室梗塞	低血圧, 頸静脈怒張, 心電図所見, 右心カテーテル検査
5. 拘束型心筋症	肺高血圧の存在, BNP高値
6. 弁膜症	心エコーによる弁異常
7. 先天性心疾患	既往歴, 心エコー所見, 原因不明の右室拡大
8. 心膜疾患	肺高血圧症ない, 右心カテーテル検査, 組織ドップラーで拘束型心筋症と鑑別

表4 右心不全の症状 (文献1より改変)

1. Low cardiac outputの症状
①低血圧
②全身倦怠感, 疲れ
2. うっ血症状
①むくみ
②腹部膨満 (肝腫大, 腹水)
③食思不振 (肝うっ血, 腸管うっ血)

表5 急性右心不全の指標 (文献2より改変)

1. BNP, NT-proBNP, troponin
2. 血清Na
3. 血清クレアチニン
4. CRP
5. AST, ALT
6. GDF15 (Growth Differentiation Factor 15)
7. 右房圧, 心拍出量, 肺血管抵抗, 右室収縮期圧
8. RV stroke work index
9. RVEF, 右房・右室容量, TR, 心室中隔扁平度, 心嚢液
10. TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), 組織Doppler, Tei index

右心不全の予後規定因子で右房圧15mmHg以上, 心係数2以下は肺移植の基準とされる。RV stroke work indexは人工心臓装着時の右室機能に関連した予後規定因子とされる。RVEFは右室の前負荷に依存しているが, TAPSEは前負荷には無関係で1.8cm以下は予後不良であることが確立している。

7. COPDにおけるMDCTの有用性³⁾: MDCTで求めたRVEFはMRIで求めたRVEFと高い相関があり, 肺機能検査におけるCOPDの重症度と一致していることが報告されている。
8. 慢性肺疾患の増悪を検知するNT-proBNPとCystatin C⁴⁾: 心不全マーカーとして使用されるNT-proBNPとCystatin Cは慢性肺疾患の右心不全罹患を早期から示す有用な指標となるが, 予後の推測にはNT-proBNPの方が優れていることが示された。
9. COPDの重症化と, 心陰影の縮小, 心機能障害の関係⁵⁾: COPDでは重症となるに従って心胸郭比は減少し, 心機能障害が強まることが示された。特にIC/TLCが0.25以下となると左室拡張末期圧は上昇し, 心エコーでみた右室収縮力が低下していた。
10. MRIによるCOPDの右室機能評価⁶⁾: COPD患者を肺機能検査成績により3群に分け, MRIで右室EFと心筋重量を測定すると, 肺機能の悪化に伴い右室EFと心筋重量が有意に異なっていた。
11. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) を使ったCOPDにおける右心不全の診断⁷⁾: COPDで右心不全を生ずると炎症マーカーのRAGEが減少する。

文献

- 1) Howlet JG, Mckelvie RS, Arnold JM, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: Diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials. *Can J Cardiol.* 2009; 25(2): 85-139.
- 2) Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, et al. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1435-46.
- 3) Gao Y, Du X, Liang L, et al. Evaluation of right ventricular function by 64-row CT in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Eur J Radiol.* 2010; [Epub ahead of print]
- 4) Pérez-Calvo JI, Sanchez-Marteles M, Ruiz-Ruiz F-J, et al. Differential prognostic utility of NT-proBNP and Cystatin C in patients with acute exacerbation of chronic pulmonary disease. *JRSM.* 2010; 103: 513.
- 5) Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD. Role of hyperinflation. *Chest.* 2010; 138(1): 32-8.
- 6) Gao Y, Du X, Qin W, et al. Assessment of the right ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease using MR. *Acta Radiologica.* 2011; 52: 711-5.
- 7) Miniati M, Monti S, Basta G, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in COPD: relationship with emphysema and chronic cor pulmonale: a case-control study. *Respir Res.* 2011; 12(1): 37.



話題

肺高血圧症の治療薬

3) ET-1受容体拮抗薬*

佐藤 徹**

Key Words : endothelin 1 (ET-1), antagonist, *Streptomyces misakiensis*

はじめに

Endothelinは血管内皮から分泌される強力な血管収縮物質として、1980年代後半に日本人研究者により発見された¹⁾。後にendothelin 1, 2, 3が見つかり種々の組織から分泌されることが見出されたが、血管内皮から分泌されるのはendothelin 1のみで、血管平滑筋増殖作用、線維化促進作用、血管新生作用、炎症促進作用などの有害作用を有している²⁾。Endothelin受容体にはETAとETBがあるが、ETAは主に血管平滑筋に存在してendothelin 1, 2に反応し、ETBは内皮などに存在し1, 2, 3のいずれにも反応する。Endothelin 1が上記のような血管有害作用を有するため、endothelin受容体拮抗薬は、循環器疾患の治療薬となる可能性がある。放線菌の一種*Streptomyces misakiensis*の代謝産物から、endothelin 1の受容体への結合を特異的に阻害するペプチドBE-18257Bが見出された。しかし、ペプチドは半減期が短く経口投与に不適切なため、スルフォナミド骨格を有する非ペプチド系拮抗薬でETA, ETBの非選択的拮抗薬であるRo 47-0203(ボセンタン)が開発された³⁾。ボセンタンは種々の循環器疾患の治療薬として検討されたが、最終的に肺高血圧に対する改善効果が証明され治療薬として使用されるようになった。その後ETAの選択的拮抗薬であるambrisentanが開発された。ETBは通常の状態では血管拡張に働くが、肺高血圧症により内皮異常が存在すると血管収

縮が主体になるとされ、ETA, ETBの両者の抑制がより有用との意見もある。日本では2002年にボセンタン(商品名トラクリア®)に対する治験が施行され2005年6月に最終的に発売となり、アンプリセンタンは2010年に発売となった。

ボセンタン

1. 体内薬物動態

ラットの経口投与による吸収率は69%であり、代謝は肝臓でなされ胆汁に排泄される。日本人正常人に投与した成績では2~4時間で最高血中濃度に達し、血中消失半減期は約4時間であった。

2. 適応

肺動脈性肺高血圧症で、NYHA心機能分類のクラスII°~IV°が適応となる。肺線維症や強皮症の指尖潰瘍に有効との報告もある。

3. 投与方法

1錠62.5mgで1回1錠を朝夕食後に1日2回投与で開始する。1か月この量で投与した後、副作用の出現がなければ1回2錠を朝夕食後に1日2回投与する。1日量125mgよりも250mgの方が、効果が高いことがわかっている。二重盲検治験において、1日量250mgまでは副作用の出現率がプラセボ群と変わりなかったが、1日量500mgでは副作用の出現率が有意に高いとの結果⁴⁾が得られており、1日投与量は250mgまでと決められた。

4. 効果

肺高血圧症では肺動脈内皮細胞における

* ET-1 antagonist.

** Toru SATOH, M.D.: 杏林大学医学部循環器内科(〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2); Division of Cardiology, Department of Medicine, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Tokyo 181-8611, JAPAN

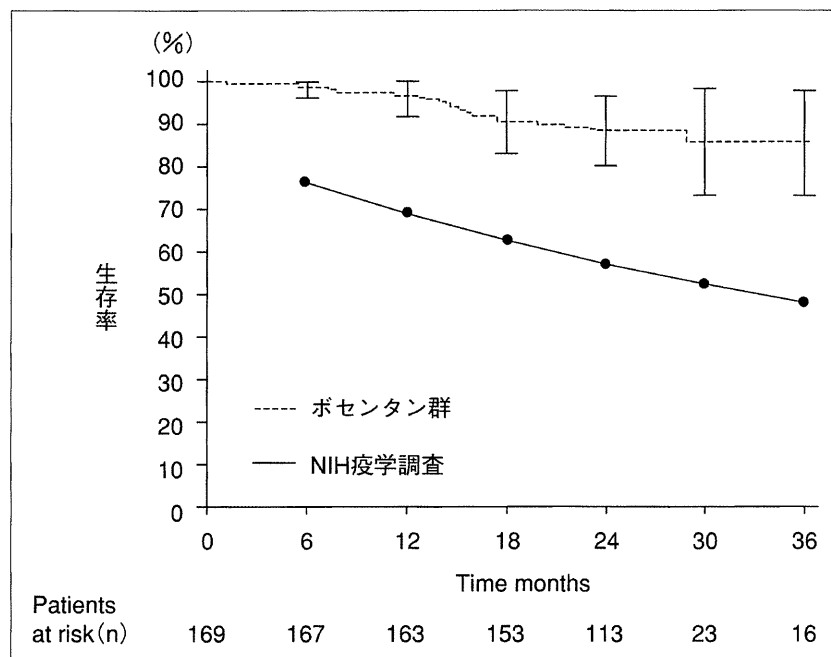


図1 ボセンタン治療とNIH疫学調査による生存率の比較(文献⁵⁾より引用改変)

endothelin 1 の産生が増加し、血管収縮、血管平滑筋肥大、細胞外マトリックス形成作用によって、肺血管抵抗が上昇することが報告されており、ボセンタンはendothelin 1 を抑制することにより肺高血圧症を改善する可能性がある。そこでモノクロタリンによる肺高血圧症の実験動物に対し投与され、血行動態、右室肥大の程度、予後を改善することが示された。次いで人間への治験が行われ、肺動脈性肺高血圧症213例に対する二重盲検試験(BREATHE-1)では、4か月間の投与の後、プラセボを対象として、6分間歩行で44m歩行距離の改善、ボルグ呼吸困難指数の改善、NYHA機能分類による症状の改善が認められた⁴⁾。その後の長期経過を観察した結果では、 Kaplan-Meier法による2年後の予測生存率は89%であり、コントロール群の57%を大幅に上回った(図1)⁵⁾。日本でも肺動脈性肺高血圧症21例に対して臨床治験が行われ、3か月間の投与後に、血行動態の有意な改善、6分間歩行の86mの延長、身体活動能力指数の改善などが認められた⁶⁾。

5. 副作用⁷⁾

自覚的なものは、血管拡張による頭痛、めまい、筋肉痛などで他の治療薬より頻度は少ないと感じているが、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か月に一度施行する必要がある。他剤よりは少ないが、投与初期には血圧が低下することがあり血圧測定を義務づけた方がよい。3系統の血球減少も5~10%と決して少なくなく注意を要する。投与初期の方が起こりやすいが期間を経ても起こることがある。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は併用禁忌となる。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。

アンブリセンタン

1. 体内薬物動態

日本人正常男性に投与した成績では2~2.5時間で最高血中濃度に達し、血中消失半減期は約10~19時間であった。主要排泄経路は糞中で一部腎臓に排泄される。

2. 適応

WHO心機能分類のクラスII°~IV°の肺動脈性肺高血圧症が適応となる。

3. 投与方法

1錠2.5mgを、朝1回2錠から開始し適宜4錠まで増量する。

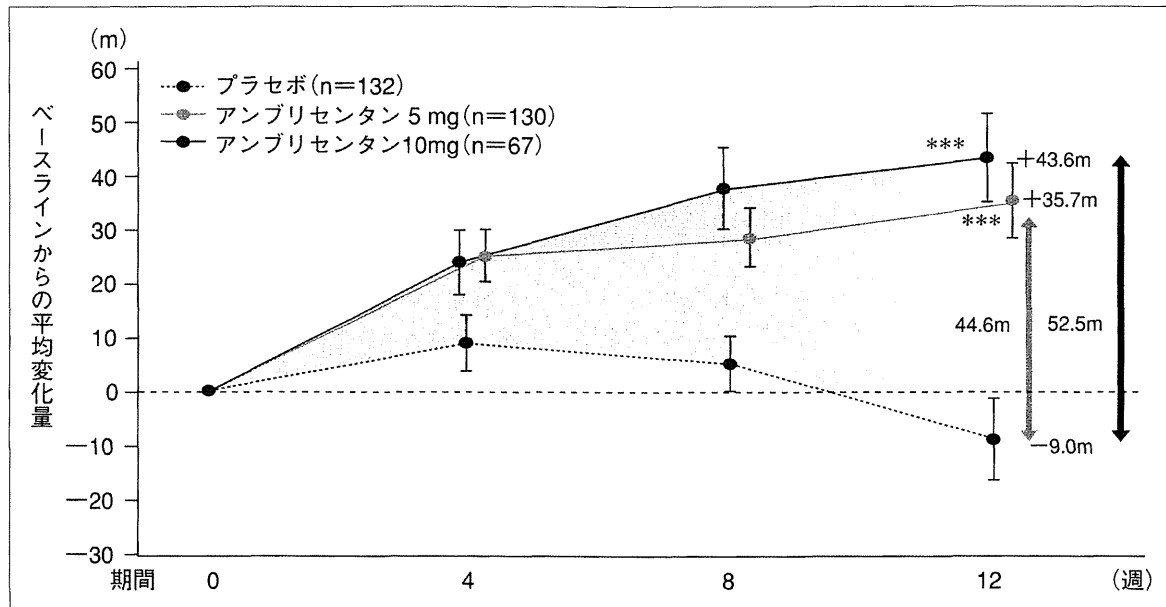


図2 アンプリセンタンによる6分間歩行距離の改善

ベースライン：プラセボ；平均 342.3 ± 79.55 m, 5 mg；平均 347.2 ± 80.61 m, 10mg；平均 341.5 ± 78.28 m.

平均値 \pm SEM *** $P < 0.001$, Wilcoxon順位和検定

PAH329例にアンプリセンタン 5 mgあるいは10mgを12週間投与。プラセボ群に対して 5 mg群で44.6m, 10mg群で52.5mの有意な増加がみられた。(文献⁹⁾より引用改変)

4. 効果

血管収縮に主に関与するとされるETA受容体を主に抑制し、血管拡張に関係するとされるETBへの親和性は1/4,000以下とされる。臨床的には、投与容量(2.5mg, 5 mg, 10mg)の異なる2種類の無作為前向き試験が欧米で施行され(ARIES IおよびARIES II試験)、いずれも主要評価項目とした6分間歩行試験が有意に改善し(2試験を統合したものを図2に示す)⁸⁾、WHO心機能分類、血行動態、QOLスコアなども改善した。また、これらは長期試験に移行し、2年生存率88%と、新しい血管拡張薬が使用される以前に自然経過をアメリカで観察された予後⁹⁾に比べて著明な改善がみられた。国内のオープン試験でも同様の結果が得られている。

5. 副作用

最も頻度が多く問題となる副作用は浮腫で顔面、下腿などに生ずる。われわれの経験では約1/5に認めている。自覚的なものとして血管拡張による頭痛、めまい、潮紅などを生じるが、PDE5阻害剤、プロスタグラン製剤より頻度は少ない。肝機能障害はきわめて稀とされるがわれわれは30例中1例を経験した。投与初期の血圧低下に

は注意する。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。薬物相互作用のある薬剤はシクロスポリンのみとされている。

文献

- 1) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988 ; 332 : 411.
- 2) Yang Z, Krasnici N, Lüscher TF. Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell Growth to PDGF: Effects of ETA and ETB receptor blockade. *Circulation* 1999 ; 100 : 5.
- 3) Clozel M, Breu V, Gray GA, et al. Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 ; 270 : 228.
- 4) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001 ; 358 : 1119.
- 5) McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary

- pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 244.
- 6) Sasayama S, Kunieda T, Tomoike H, et al. Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics, symptoms and functional capacity in Japanese patients with severe pulmonary hypertension. *Circ J* 2005 ; 69 : 131.
- 7) エンドセリン受容体拮抗薬トラクリア錠62.5mg. 医薬品インタビューフォーム. アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社.
- 8) Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* 2008 ; 117 : 3010.
- 9) D'Alonzo GA, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Results from a National Prospective Registry. *Annals of Internal Medicine* 1991 ; 115 : 343.

* * *

肺高血圧症の薬物治療の進歩*

 佐藤 徹¹

はじめに

肺高血圧症の原因疾患は現在では5つに分類されており、原因別に治療法を考えてみる(表1)。原因1の肺動脈性肺高血圧症(PAH)は日本でも2000年以前は不治の病とされたが、その後有効な薬剤がいくつも開発され治療が格段に進歩した。原因2の左心疾患、原因3の肺疾患・低酸素血症による肺高血圧症の治療には原病の治療が主に行われる。原因4の慢性肺血栓塞栓症の病態の一部は原因1のPAHが関与しているため、まずPAHに対する経口薬が使われる。しかしこれには限度があり器質化した血栓を手術(肺動脈血栓内膜摘除術)、あるいはカテーテル(経皮的肺動脈拡張術)によって排除する治療が必要となる。原因5はこれらの原因が複合したもの、あるいは全身疾患に伴う肺高血圧症で、PAHに対する治療および全身疾患の治療が行われる。以上より肺高血圧症の薬物治療とは、ほぼPAHに使用される

薬物を解説すれば良いと考えられ、PAH治療薬について述べたい。

PAH治療薬の種類と機序

現時点で開発されているPAH治療薬は、図1に示す3つの血管拡張薬とチロシンキナーゼ阻害薬の4種類となる。3つの血管拡張薬は血管内皮から分泌されて肺動脈の血管平滑筋に作用する血管作動物質に関係するもので、プロスタグランジン製剤、PDE5阻害剤は促進的に作用して肺動脈を拡張し、血管収縮因子であるエンドセリンの受容体拮抗薬は抑制的に作用して肺動脈を拡張する。チロシンキナーゼ阻害剤は本来の作用より低濃度で血小板由来血管増殖因子を抑制しこれがPAHにおける肺動脈の中膜肥厚、内膜増殖を逆りモデリングさせると考えられている。3つの血管拡張薬の作用機序も単なる血管拡張だけではなく、血管壁の増殖を抑制してチロシンキナーゼ阻害剤と同様の血管壁に対する逆りモデリング作用

表1 肺高血圧症の原因別治療法

肺高血圧症の原因による分類	治療法
1. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)	薬物療法
2. 左心疾患による肺高血圧症	原病治療
3. 肺疾患による肺高血圧症	原病治療
4. 慢性肺血栓塞栓症	分類1.の薬物療法+血栓内膜摘除術(あるいは経皮的肺動脈拡張術)
5. 分類不能或は複数の原因による	適宜

* Progress of Drug Treatment in Pulmonary Hypertension

¹ 杏林大学医学部循環器内科(〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2) Toru Satoh: Department of Cardiology Kyorin University School of Medicine)

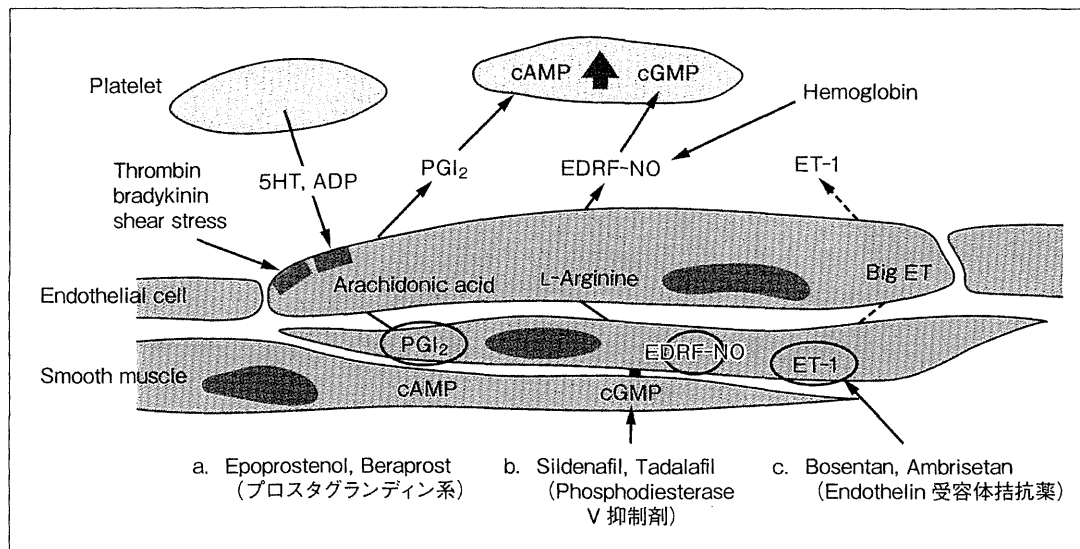


図1 肺動脈性肺高血圧症に使用される3種類の血管拡張薬

- a. 血管内皮より分泌された PGI₂ は平滑筋の cAMP を増加させて肺動脈を拡張させるが、合成された PGI₂ が Epoprostenol と Beraprost.
 - b. 血管内皮より分泌された NO は血管平滑筋の cGMP を刺激して肺動脈を拡張させるが、この cGMP の分解を抑制して肺動脈拡張を増強させるのが PDE5 阻害剤 (Sildenafil, Tadalafil).
 - c. 血管内皮から分泌されるエンドセリンは血管平滑筋を収縮させるが、血管平滑筋に存在するエンドセリン受容体を阻害するのが Bosentan と Ambrisentan.
- (Braunwald's Heart Disease 7th edition Saunder's Elsevier より引用改変)

が関係しているとの報告が増えつつある。

各薬剤の特徴と使い方

前項で示した血管拡張薬として(図1), プロスタグランジン系はエポプロステノールと長時間型ベラプロスト, エンドセリン受容体拮抗薬としてはボセンタンとアンブリセタン, PDE5 阻害剤としては短時間型のシルデナフィルと長時間型のタダラフィルが発売となっており, 順に述べていきたい。チロシンキナーゼ阻害剤としてはイマチニブの治験が終了し, 来年中あたりでの発売が期待されている。もう一つのチロシンキナーゼ阻害剤ソラフェニブも有望な薬と思われこちらも概説したい。

1. プロスタグランジン系

1) エポプロステノール

エポプロステノール (PGI₂, 商品名: フローラン®) 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前向きに実証され, 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。

①薬理作用

血管平滑筋および血小板の特異的受容体に結合し細胞内の 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。

②適応

カテーテルの半永久留置, 持続静注療法 of 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。欧米のガイドラインでは WHO IV で開始すべきとされているが, それでは手遅れとなることがしばしばある(図2)。したがって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(PVR)と平均右房圧(mRA)は有意に相関し, PVR15単位がmRA 8 mmHg(正常上限値)に相当するため(図3), この値を右心不全前状態と考えエポプロステノールを開始する大きな参考としている。膠原病(Connective Tissue Disease)による PAH(CTDPH)は

図2 IPAHにおけるエポプロステノール投与による重症度別の生存率
エポプロステノール市販後調査よりの解析。投与前にNYHA IVの患者群ではⅢよりも予後不良。(GSK社より提供)

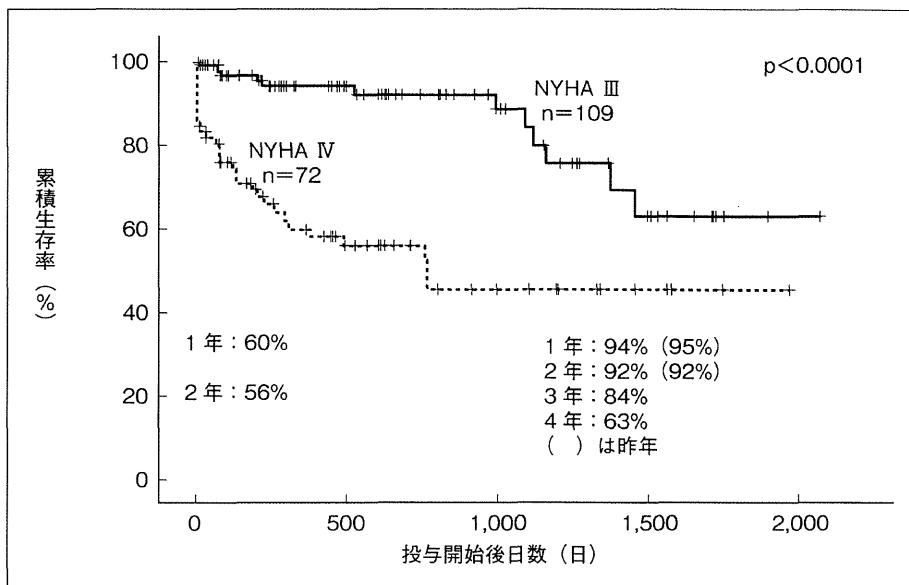
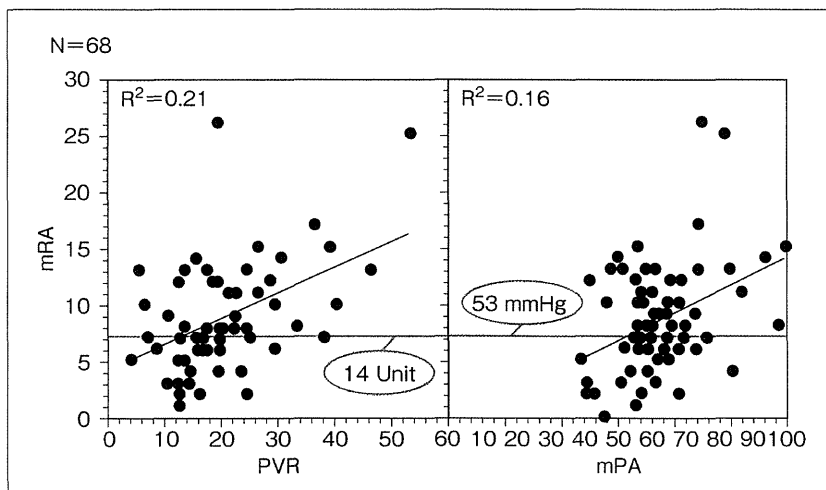


図3 IPAHにおけるmRAとPVR, mRAとmPAとの関係
IPAH 68例の初回カテーテル検査時におけるmRAとPVR, mPAとの関係をプロットすると直線回帰され、回帰直線上でmRAが7mmHg(右房圧上限値)に相当するのはPVR 14 Unit, mPA 53mmHgであった。



一度PHに罹患すると進行が速いことが多く、特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)より早めにフローラン®を導入している。

③投与方法

エポプロステノールは半減期が数分と短いため持続静脈投与を行う。具体的にはヒックマン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(図4)。全身血管にも作用して血圧が低下するため、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分かっており、当院では導入初期は1ng/kg/minより開始し、はじめの2カ月は4日毎、その後は十分な効果が現れ

るまで1週間ごとに1ng/kg/minずつ増量する。右心不全があると増量スピードをゆっくりとすることもある。

④合併症

i. 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い。増量時に強くなるが、対症療法を行う。長期になると血小板減少、甲状腺機能亢進症はかなりの高頻度で出現する(20~50%)。稀な合併症として、ミクリッツ病、著明な腹水貯留、間質性肺炎、ACTH単独欠損症を起こすこともある。

ii. 皮下トンネル感染：全導入患者の30~40%で出現する。局所の圧痛の有無が検出に最

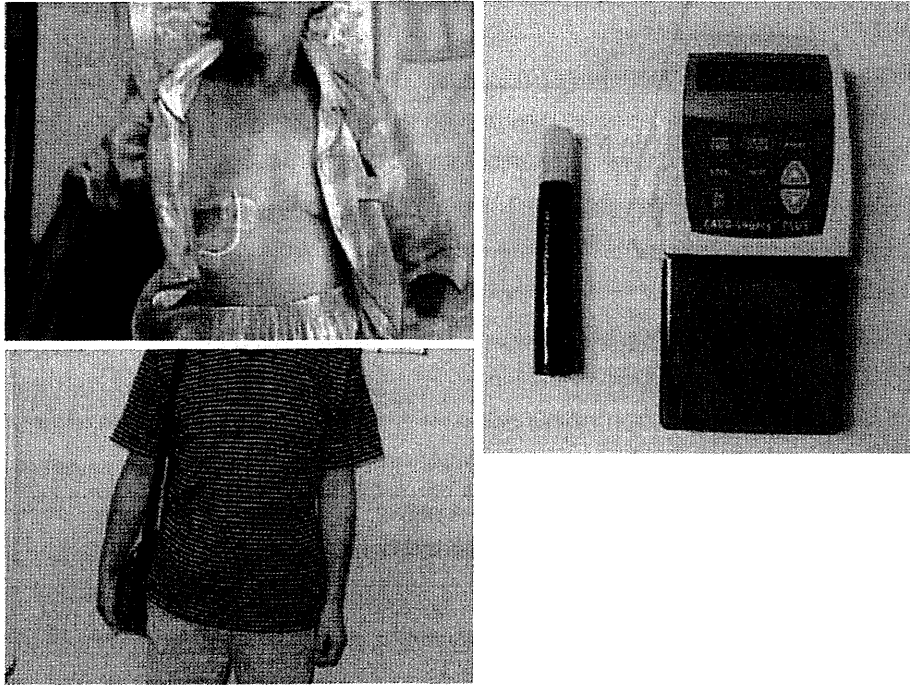


図4 エポプロステノール投与の実際

左上：右鎖骨下静脈よりヒックマンカテーテルを挿入し，皮下トンネルを通して前胸部より体外へ出す．右：カテーテルの手前の部分は皮下トンネルの後，写真中の携帯型輸液ポンプに接続する．

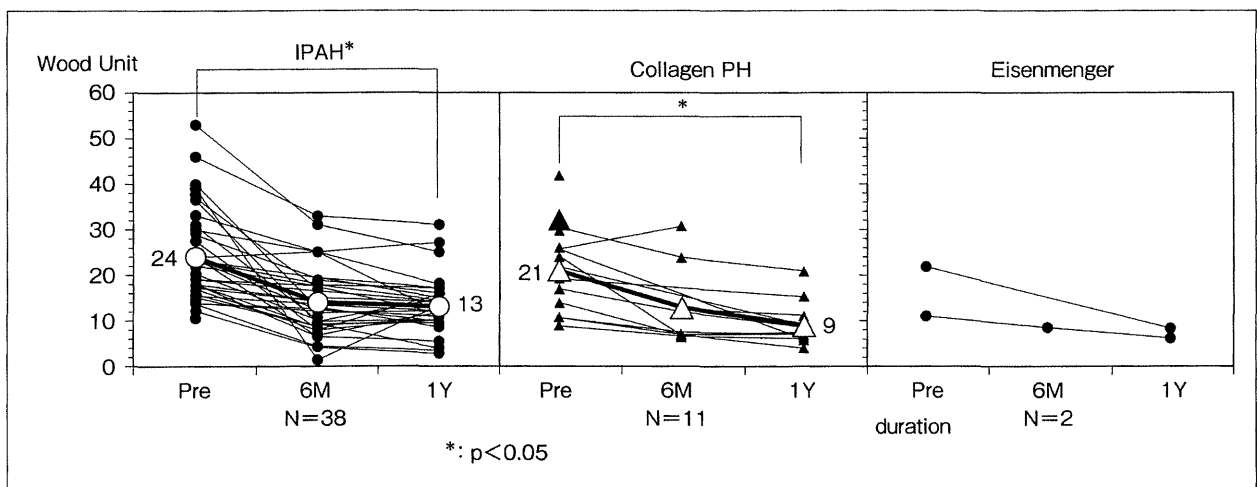


図5 エポプロステノールの効果 PVRの比較

エポプロステノール単剤での，1年後の効果をみた。

IPAH(idiopathic pulmonary arterial hypertension)：特発性肺動脈性肺高血圧症，Collagen PH：膠原病による肺高血圧症

も有用で，感染が見つかったら早期に抗生剤を開始する．重症例では静注薬を使用し，ヒックマンカテーテルの入れ替えが必要な症例もある．

⑤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%に改善したことが報告され¹⁾，自験例でも特発性肺高血圧症(IPAH)38例，膠原病性肺高血圧症(CTDPH)において，1年後には肺

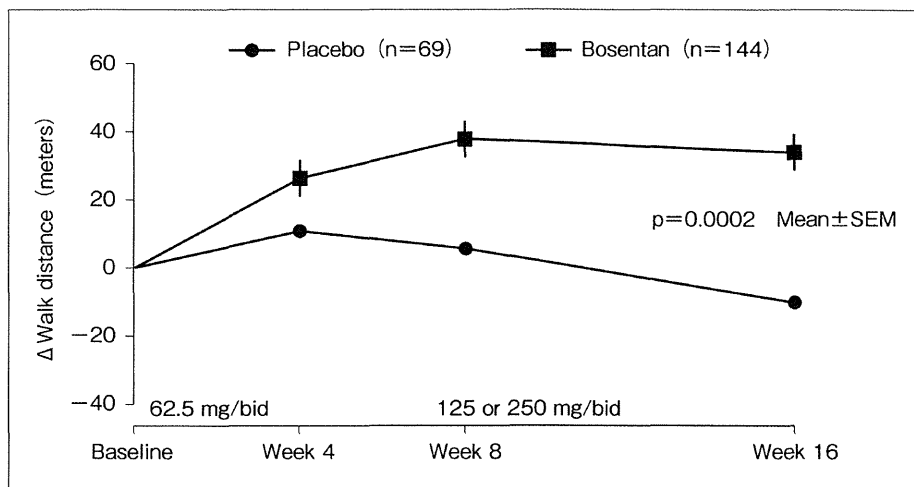
血管抵抗が平均24単位から13単位，平均21単位から9単位へと有意に改善した(図5)．PAHには最強の薬剤のため，重症例では躊躇することなく開始しなければ予後は厳しい．

2) ベラプロスト

経口剤として日本で開発されたが効果は他の薬剤より弱い．PDE5阻害剤との相乗作用がある．一日投与量6錠まで使用したほうが効果は高い．

図6 Breathel study(ボセンタンの前向き研究)

213例をプラセボ群(69例)とボセンタン投与群(144例)に分類し、4カ月間経過観察した。6分間歩行距離で評価し、ボセンタン群で有意に改善した。(文献²⁾より引用改変)



長時間型製剤を使用する。

2. 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 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 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ブリセンタンとなる。

1) ボセンタン

①適応

NYHA II～IV。

②投与方法

1錠 62.5 mg 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。

③効果

欧米で行われた PAH 213例に対する二重盲検試験(BREATHE-1)²⁾では、4カ月間の投与後、6分間歩行でプラセボに対して 44 m 歩行距離の改善、NYHA 機能分類の改善が認められた(図6)。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。

④副作用

自覚的なものは、血管拡張による頭痛、めまい、筋肉痛などで他剤より若干頻度は少ない。肝機能障害を1割で生じ重篤なものも 2～3% と報告されており、肝機能検査を1カ月に一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、グレープフルーツ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易くなる。

2) アンブリセンタン

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で、半減期が長いこと1日1回投与でよい。副作用のむくみは 20～30% と報告されており、自験 24例の経験でも浮腫を 6例で認め、3例は継続投与により軽快したが3例では中止が必要であった。

3. PDE(phosphodiesterase)5 阻害剤

血管内皮から分泌される NO は血管平滑筋で cGMP を増加させて血管拡張作用を発揮する。PDE5 阻害剤は cGMP の分解を抑制して強力な血管拡張を生じる。元々 ED (Erectile Dysfunction) の治療薬として使用されていたシルデナフィルは、2007年より肺高血圧症に認可となった。長時間型のタダラフィルも 2009年から日本で使用されている。

1) シルデナフィル

①適応

NYHA II～IV。

②投与方法

1錠 20 mg を 1日3回投与する。半減期が短いこと最低3回に分ける必要がある。血圧低下

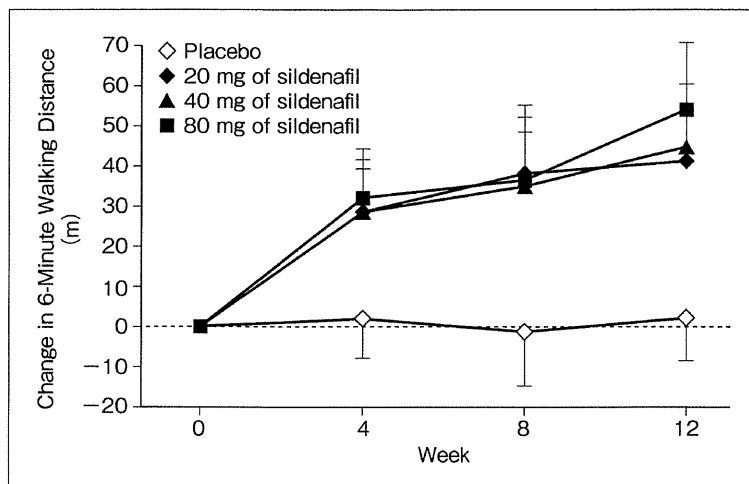


図7 SUPER study(シルデナフィルの前向き研究)

278例をプラセボ群とシルデナフィル投与群(1回投与量を20mg, 40mg, 80mgの3群に分けた)に分類し, 4カ月間経過観察した。6分間歩行距離で評価し, シルデナフィル群で有意に改善した。しかし, 異なる容量間で有意な違いはなかった。(文献³⁾より引用改変)

度, 副作用に応じて半量, 場合によっては1/4量とする。

③効果

SUPER (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) study では³⁾, 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(図7)。自験例でも10例の特発性肺動脈性肺高血圧症に1年間投与して肺血管抵抗は平均で14単位から8単位へと有意に改善した。

④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やや多いが, 他覚的な臓器障害がほとんどない点は使いやすい。亜硝酸剤の併用は禁忌で, HIV治療薬のプロテアーゼ阻害剤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PDE5阻害剤で効果が高く, 副作用も減少することが期待されている。

4. チロシンキナーゼ阻害剤

イマチニブ, ソラフェニブなどが肺高血圧症に使用されている。本来は抗がん剤として使用され

ていたが, 低濃度で作用するPDGF(platelet-derived growth factor)阻害効果により肺動脈細動脈の血管壁肥厚を抑制するため肺動脈性肺高血圧症の治療にも使われるようになった。イマチニブの3相試験も終了し日本では約1年後に適応拡大となる。重症例(肺血管抵抗10単位以上)に有効とされ, 他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, 効果に感触は得ている。

文献

- 1) 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
- 2) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346: 896-903, 2002
- 3) Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353: 2148-2157, 2005

高齢者の末梢血管疾患の 病態，臨床的特徴と 診断・治療上の注意点

佐藤 徹

杏林大学医学部 循環器内科 教授

末梢血管疾患は何らかの原因によって，主に下肢血管への血流が減少して下肢が虚血状態となり，痛みを生ずる疾患を指すが，高齢者では痛みが少ないか，ない場合もあり，発見が遅れて機能が思いのほか障害されることがある．末梢血管疾患の病態，臨床像，診断，治療について述べてい。

間欠性跛行の原因

間欠性跛行とは“労作によって生じ安静によって軽快する，一定の運動筋の再現性のある痛み”を指す．虚血による末梢血管疾患が主要な原因となるが，一般的に間欠性跛行を示す疾患を¹⁾に示す．高齢者では動脈硬化によるものが圧倒的に多い。

高齢者における末梢血管疾患の誘因

冠動脈疾患における冠危険因子（タバコ，高脂血症，糖尿病，高血圧）がそのまま末梢血管疾患の主な誘因となる．40歳以上の2174人を経過観察した報告では発症の危険度が喫煙者で4.5倍，糖尿病で2.7倍，高脂血症で2.0倍¹⁾，高血圧で1.8倍，高脂血症で1.7倍であった。

高齢者における末梢血管疾患の頻度

年齢が上がるに連れて有病率が上昇するため¹⁾，高齢者では常に念頭におく疾患といえる．最新のACC/AHAの末梢血管疾患のガイドライン²⁾では，70歳以上の高齢者が危険因子³⁾として挙げられ，70歳以上，あるいは50歳から69歳で糖尿病あるいは10 pack-year以上の喫煙者の末梢血管疾患有病率は29%と報告されている²⁾。

無症候性末梢血管疾患

高齢者では無症候のうちに下肢血管の触診（上肢と下肢血圧差）で見つかることも多いが，症状が非典型的なことも少なくない¹⁾。この報告でも，47%が無症候性⁴⁾，47%が非典型的な症状で6%が典型的な症状を認めた⁴⁾であった。末梢血管疾患の診断は全身血管の動脈硬化を伴っていることを意味し，無症候性末梢血管疾患の診断は他の全身血管における動脈硬化性病変の検索を行う必要がある。