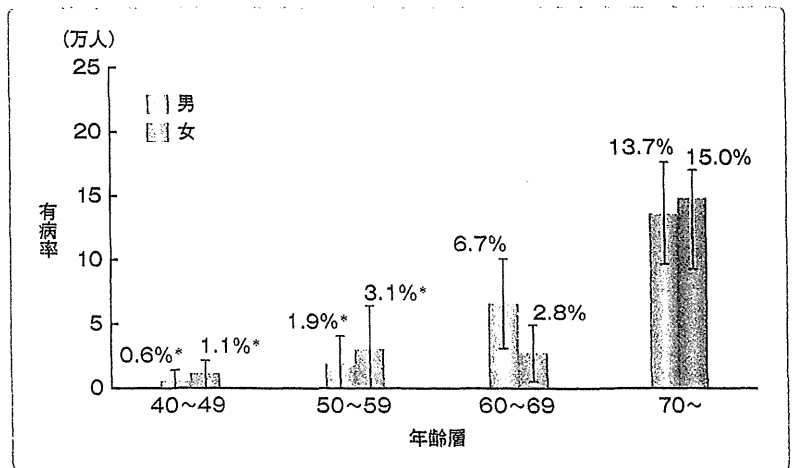


間欠性跛行の一般的原因

動脈硬化	動脈硬化性
	血栓塞栓
	外傷
	動脈解離
	Buerger 病
	血管炎
	放射線照射
	Fibromuscular dysplasia
	Popliteal entrapment syndrome
	脊髄障害
末梢神経障害	末梢神経障害
動脈血栓症	



年齢によるASOの増加 (文献¹⁾より引用改変)

40歳以上のABI (Ankle-Brachial Index) をみると，40歳代では0.9%，50歳代が2.5%，60歳代が4.7%，70歳代が14.5%において，ABIが異常 (<0.9) となる。

末梢血管疾患の危険因子 (文献²⁾より引用改変)

65歳以上
50歳から69歳で糖尿病・喫煙の既往
40歳から49歳で糖尿病・他の動脈硬化危険因子を保有
間欠性跛行あり
下肢動脈の触診で異常
他の動脈硬化性疾患を保有

高齢者の無症候性末梢血管疾患 (文献²⁾より引用改変)

60歳以上を対象とすると	
無症候性	20 ~ 50%
非典型的症状	40 ~ 50%
典型的間欠性跛行	10 ~ 35%
急性下肢虚血	1 ~ 2%

Fontaine分類 (文献³⁾より引用改変)

ステージ	臨床状態
I	無症状
II a	軽度の跛行
II b	中等度～重度の跛行
III	安静時疼痛
IV	潰瘍化あるいは壊疽

下肢の痛みの部位と罹患血管 (文献⁴⁾より引用改変)

痛みの場所	罹患血管
臀部	腸骨動脈
大腿	大腿動脈
下腿上 2/3	浅大腿動脈
下腿下 1/3	膝下動脈
足	脛骨，腓骨動脈

があることを示唆しており，全身血管の動脈硬化の程度を評価できるという点で意義が大きい。

臨床的分類

重症度分類

表4にFontaineによる，症状の重症度からの分類を

示す³⁾。

有症状

症状による罹患血管の推定

表5に示すような痛みの場所と罹患血管には関係がある⁴⁾。

臀部の痛み

腸骨動脈の狭窄で臀部から大腿の焼けるような間欠性跛行を認め，歩行時に同部筋肉の筋力低下を認める。両側の腸骨動脈の狭窄は“Leriche's syndrome”と呼ばれ，両側下肢の間欠性跛行，両側大腿動脈の拍動減弱，勃起

表6 非典型的症状 (文献⁵⁾より引用改変)

症状	説明	割合 (%)
典型的間欠性跛行	安静で10分以内に改善	33
非典型的間欠性跛行	type I 痛みがあっても停止しない	9
	type II 下肢痛はないが、10分以内に改善しない	20
労作兼安静時痛		19
無痛かつ有活動	6ブロック歩ける	14
無痛かつ無活動		6

異常を3徴とする。

大腿部の痛み

大腿動脈の狭窄で起こり、大腿部を主体として下腿の間欠性跛行を起こすこともある。

下腿部の痛み

浅大腿動脈の狭窄は下腿上2/3、膝下動脈の狭窄は下腿下1/3の間欠性跛行を起こす。下腿の間欠性跛行が最も頻度が多い。

足の痛み

腓骨動脈、脛骨動脈の狭窄により起こるが、動脈硬化性病変で生じることが少なく、Buerger病で起こることの方が多い。

安静時の下肢痛

重症狭窄で起こり、夜間に足指の痛みとなることが多い。足を拳上したり、ゆっくり歩く等により下肢血管の血圧が上昇すると痛みが軽減することがある。

非典型的症状

高齢者では並存疾患、労作制限、痛みの閾値が上昇することなどにより症状が非典型的となることがある⁵⁾。表6にこれをまとめたが、高齢者ではこのような非典型例に十分注意する必要がある。また安静時症状があると、糖尿病、末梢神経障害、脊髄障害を合併することが多いとされ、高齢者では複数の病態を合併することが少なからずあり同様に考慮すべき病態と考えられる。

診察所見

罹患血管以下の拍動の減弱が主体で、稀に罹患血管の上で血管雑音を聴取したり、傷の治りが悪かったり、偏側性の温度低下、皮膚の萎縮、爪の変形を認めることもある。

診断

症状および罹患リスクからのスクリーニング

70歳以上の高齢者はそれだけで末梢血管疾患のリスクは高い。50歳から69歳でも喫煙あるいは糖尿病を有しているとリスクは高い。

症状

歩行障害、間欠性跛行、安静時の下肢痛（虚血によると思われる）、治りの悪い下肢の傷。

ABI (Ankle-Brachial systolic pressure Index) 測定

上記の症状、リスクを有する患者ではABIを測定する(表7)。ABIの正常は0.9～1.3。

0.9以下

症状や罹患リスクがあると末梢血管疾患が存在する可能性が高い。血管造影で50%以上の狭窄を *grade standard* とすると、感度95%、特異度100%と報告されている⁶⁾。

0.4～0.9

間欠性跛行を認めることが多い。

0.4以下

複数箇所に病変があることが多く、安静時虚血痛、潰瘍、壊疽を認めることが多い。

1.3以上

石灰化を認めることが多く、*toe-brachial index* の測定や *duplex* エコーを使用する必要がある。

ABIの測定法

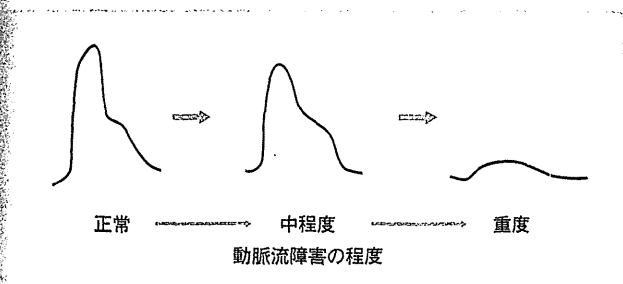
30分間の安静

患側一側に血圧計のカフを巻き、足背或いは高脛骨動脈に連続波ドブラをあて、ドブラ信号が消えるところまでカフ圧を上げる。

カフ圧を徐々に下げ、ドブラ信号が出現した圧（収縮期圧）を ankle pressure とする。

同時に同側の上肢血圧（brachial pressure）を測定する。

ankle pressure と brachial pressure の比を ABI とする。



末梢血管疾患の重症度によるPVRの変化(文豪より引用改変)

運動負荷試験

ABIが0.9～1.3であっても症状が典型的の時に行う。

実行法

トレッドミルが主に使われ、種々のプロトコルがある。薬物負荷が行われることもある。痛みが出現するか運動限界まで運動し、施行前、終了直後、回復期1分ごとにABIを測定する。

判定

正常ではABIは不変か、軽度上昇する。下肢血圧が20%以上低下するか、60 mmHg以下となり回復に3分以上を要すると陽性と判定される。

非侵襲的補助検査

症状がありABIが0.9～1.3で末梢血管疾患の可能性が高い場合、非侵襲的な部位診断のために追加することがある。またABIが1.3以上で石灰化があつて下肢血圧にうまく反映されない場合にも使用される。

部位診断

ABIを計測するのと同様の方法で下肢の各部にカフを巻き、上肢との血圧差から狭窄部位を非侵襲的に診断する。

Pulse Volume Recording (PVR)

下肢血圧計のカフを大腿-下腿に巻いて、カフを膨らませ、air pletysmographyを使用して下肢動脈の容積

変化を記録しその波形から狭窄を診断する(図2)。

ドブラ

部位診断のために各部の血圧を測定するが、血圧計の代わりにドブラを使用して部位血圧を測定する。

超音波 Duplex 法

血管内の血流速度から狭窄度を計測する。熟練を要するが、正確度は高く、狭窄と閉塞はこの方法で鑑別可能となる。

血管造影

すべての診断方法の gold standard となる。造影剤の使用、放射線暴露、侵襲的手技が必要なことなどが問題点となる。非侵襲的診断に転換しつつある。

Multidetector Computed Tomography (MDCT)

高性能のCTにより、診断能に関しては血管造影と同様の感度、特異度を示すことが報告されている⁸⁾。

Magnetic Resonance Angiograph (MRA)

解像度の点で他の方法に劣るが他の診断法に比して非侵襲性が高いため、今後の発展が期待される。

治療

内科的治療

risk factor のコントロール

他章に詳細は譲る。

非侵襲的治療

運動療法

適切なプロトコルで施行されると、侵襲的治療よりも

表3 末梢血管疾患に対する侵襲的治療の適応

薬物治療，運動療法が有効でない。
 間欠性跛行のため QOL が低下しており，治療により生活も向上する。
 低リスクで十分な効果が期待できる病変。

表4 末梢血管疾患の手術適応

カテーテル治療に向かないが，手術は可能な病変形態
 生活に支障を来す跛行があり，手術で改善が期待できる
 手術リスクが低い
 最良の適応は，70歳以下，非糖尿病性，病変の末梢は良好に保たれている

効果が高いとされている⁹⁾。1日30分以上，週3回以上を，1クールとして最低3ヵ月以上施行する。軽度の痛みが出る強度で施行する。

薬物療法

症状を取るため，病気の進行を遅らせるために投与される。

①シロスタゾール：

phosphodiesterase の抑制剤で血小板抑制作用，血管拡張作用により末梢血管疾患を改善させる。投与開始4週頃より有効性を発揮し，症状を有意に軽減し歩行距離を増大させる¹⁰⁾。

②血小板凝集抑制剤：

明らかな改善効果を示した薬剤はないが，チクロピジンがその中では効果が認められる¹¹⁾。

侵襲的治療

TASC 分類¹²⁾ (腸骨動脈，大腿動脈，膝下動脈に関する

分類，typeA：限局性で病変長が短くカテーテル治療に
 適応される；TypeD：瀰漫性病変で慢性完全閉塞を併
 併し手術療法が通常選択される；TypeBとC：その
 間で，TypeBはカテーテル治療，TypeCは手術療法
 となる。) ¹²⁾ に従って治療方法が選択される。**表3**に
 適応を示す。

①カテーテル治療：

侵襲的治療が適応とされるとまずカテーテル治療を考
 討する。

②手術：

表4に適応を示した，手術治療の詳細は文藝
 参照して頂きたい

文献

- 1) Selvin E *et al.*, *Circulation*. 2004; 110: 738-43.
- 2) Hirsch AT *et al.*, *Circulation*. 2006; 113: e463-654.
- 3) Norgren L *et al.*, *J Vasc Surg*. 2007; 45 Suppl S: S5-67.
- 4) Mohler ER III, Clinical features, diagnosis, and natural history of lower extremity peripheral artery disease. *Up to date*. 2012.
- 5) McDermott MM *et al.*, *JAMA*. 2001; 286: 1599-606.
- 6) Hiatt WR, *N Engl J Med*. 2001; 344: 1608-21.
- 7) Gerhard-Herman M *et al.*, *Vasc Med*. 2006; 11: 183-200.
- 8) Met R *et al.*, *JAMA*. 2009; 301: 415-24.
- 9) Hiatt WR, *N Engl J Med*. 2001; 344: 1608-21.
- 10) Thompson PD *et al.*, *Am J Cardiol*. 2002; 90: 1314-9.
- 11) Girolami B *et al.*, *Thromb Haemost*. 1999; 81: 715-22.
- 12) Norgren L *et al.*, *Vasc Surg*. 2007; 45 Suppl S: S5-67.
- 13) Hirsch AT *et al.*, *Circulation*. 2006; 113: e463-654.

Profile

佐藤 徹 (さとう とおる)

杏林大学医学部 循環器内科 教授

1982年 慶應義塾大学医学部卒業，1982年 慶應義塾大学医学部
 循環器内科 研修医，1984年 慶應義塾大学医学部 内科 専修医，1984年
 立埼玉病院 内科，1986年 慶應義塾大学 循環器内科，1987年
 利赤十字病院 循環器科 副部長，1992年 川崎医科大学 循環器科
 1994年 国立循環器病センター 心臓内科，1999年 慶應義塾大学
 医学部 専任講師 (循環器内科学)，2004年 慶應義塾大学医学部
 循環器病センター 専任講師，2007年 慶應義塾大学医学部 教育統括
 センター 准教授を経て，2009年より現職。

特発性肺動脈性肺高血圧に 対する治療：新しい薬剤の 登場

KEY WORDS

- 特発性肺動脈性肺高血圧症
- プロスタグランジン系
- エンドセリン受容体拮抗薬
- PDE V阻害薬

杏林大学病院循環器内科 佐藤 徹

I. 現在使用できる薬剤

特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension ; IPAH) の予後を改善できる治療は、1999年以前には、日本にはワルファリンとCa拮抗薬ぐらいしかなかった。ワルファリンの効果は後ろ向き研究で示されたのみで、Ca拮抗薬はこの薬剤に感受性があるごく一部の患者に有用性が限られた。1999年以降、主に外国で施行されたプラセボ対照前向き研究 (randomized controlled trial ; RCT) で有効性が証明された薬剤が次々に導入され、IPAHは治療できる病気変わった。図1に1999年以降に登場した薬剤を示す。エポプロステノールが持続静注で使用される以外は、すべて内服薬として使われる。

II. 作用機序

図2にこれらの薬剤の作用機序を示す。

1. プロスタグランジン系

エポプロステノールとベラプロストは、血管内皮から分泌され血管平滑筋に作用して血管拡張をさせる生理活性物質PGI₂を合成したものである。ベラプロストはPGI₂アナログで、内服で使用される。1980年代に英国で合成され、血管拡張作用があるため当初心不全で試験されたり、線溶作用があるため透析時の抗凝固薬として試されたが、1990年頃肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension ; PAH) に有効であることが判明した。肺動脈にPGI₂の受容体が多いことが有効な理由とされている。

2. エンドセリン受容体拮抗薬

エンドセリンは血管内皮より分泌さ

Treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension : an advent of new drugs.

Toru Satoh (教授)

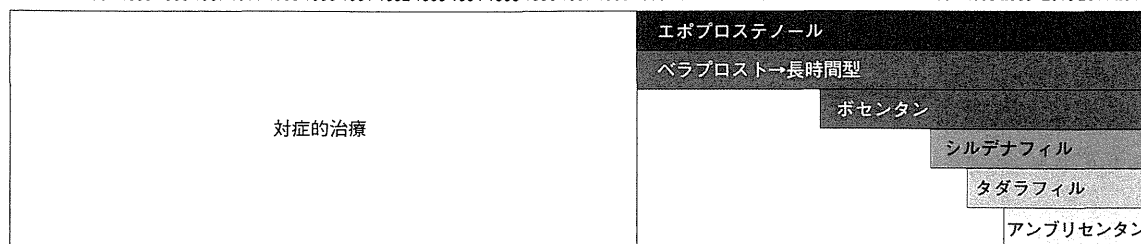


図1. 肺動脈性肺高血圧症の新しい薬剤

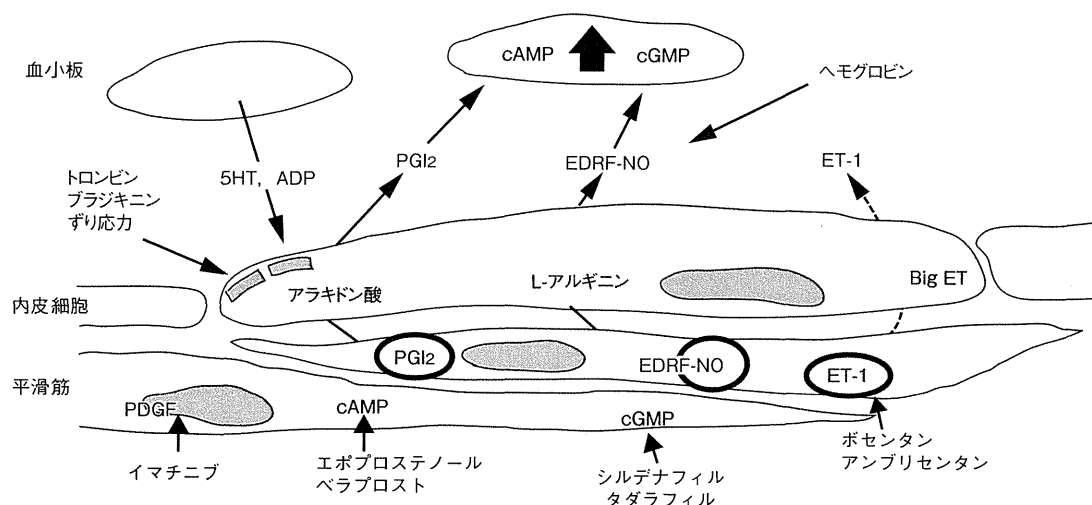


図2. 新しい血管拡張薬の作用機序

れ、血管平滑筋に作用して強力な血管収縮作用を示す。エンドセリンには1, 2, 3の3種類があり、受容体にはA, Bがある。血管収縮の主な受容体は血管平滑筋に存在するA受容体で、B受容体は血管内皮に存在して血管拡張を示す。ボセンタンはA, B両方の受容体を阻害するのに対し、アンプリセンタンはA受容体のみを阻害する。肺高血圧症ではB受容体が血管平滑筋にも発現するためA, B両方を阻害するほうがより有用ともされ、どちらの薬剤がより有効かについては決着がつかない。

3. PDE(phosphodiesterase) V 阻害薬

PDEは11のPDEファミリーに分類され、各ファミリーにより局在場所も異なる。PDEVは、血管内皮より分泌され血管平滑筋の拡張作用を示すNOを分解し不活化する。PDEVを阻害することによりNOの作用を増強し血管拡張作用を持続的に発揮させる。PAHの治療に使用されるシルденаフィルは当初ED (erectile dysfunction) に使われたが、男性のペニス以外に肺動脈でもPDEVの活性が高いためPAHに使用されるようになった。その後開発されたアンプリセンタンは半減期/作用時間の長い薬剤で、効果がより持続し、血中濃度の急速な上昇による副

作用の軽減も期待される。

Ⅲ. 各薬剤の臨床的効果

臨床的効果はどの薬剤もRCTにより、6分間歩行距離(6MWD)、血行動態[平均肺動脈圧(mPAP)あるいは肺動脈血管抵抗(PVR)], 症状において有意な改善が得られている。

1. プロスタグランジン系

1) エポプロステノール

1996年に米国で行われたRCTにより有効性が示された¹⁾。IPAH 40例ずつの治療群、プラセボ群に対してエポプロステノールが持続静注され、3ヵ月後には6MWDは治療群では315m→

362mへと増加し(240m→204m; 以下括弧内にプラセボ群を示す), mPAPは-8 mmHg(3 mmHg), PVRは-21%(9%)とプラセボ群に比し有意に変化した。治療群では3ヵ月間で死亡がなかったのに対しプラセボ群では8例の死亡が認められた。

2) ベラプロスト

IPAH 46例に対しオープン試験(プラセボを置かず実薬のみの前向き試験)が行われた²⁾。3ヵ月後には6MWDは33±66m, mPAPは-2.8±5.5mmHg, PVRは-0.9±2.8, 有意に改善した。

2. エンドセリン受容体拮抗薬

1) ボセンタン

213例のPAHを対象として, プラセボ, 125mg, 250mgの3群に分割してRCTが行われた(BREATHE-1 study)³⁾。3ヵ月後には症状, 6MWD, NYHA心機能分類がプラセボ群に比べて有意に改善した。

2) アンプリセンタン

202例, 192例のPAHをおのおのプラセボ, 実薬群(1mg, 5mg, 10mg)に割り付け3ヵ月間投与された(ARIES study)⁴⁾。プラセボで補正した6MWDは3ヵ月後には5mg群で31m, 10mg群で51m増加した。臨床的に悪化するまでの期間, NYHA, QOLスコア, BNPも有意に改善した。

3. PDEV阻害薬

1) シルデナフィル

277例のPAHをプラセボ, 20mg, 40mg, 80mgの1日3回投与に割り付けられた。4ヵ月後には6MWD, 血行動態が有意に改善した(SUPER1 study)⁵⁾。その後256例が3年間の延長

試験に入り(SUPER2 study), 6MWDが46%, NYHAが29%で改善した。3年生存率は79%であった。

2) タダラフィル

405例のPAHをプラセボ, 2.5mg, 10mg, 20mg, 40mgに割り付けした⁶⁾。40mg群において, 4ヵ月後には6MWD, 臨床的悪化までの期間, 臨床的悪化を示す徴候, QOLが有意に改善した。

IV. 各薬剤の使用法

1. プロスタグランジン系

1) エポプロステノール

持続点滴が必要なためヒックマンカテーテルなどの留置型で半永久的に使用できるカテーテルを鎖骨下静脈より上大静脈に植え込み, 皮下トンネルを通して(外からの感染がすぐに血管内に及んで菌血症になるのを防止するため)体外に導き出す。その先は携帯型の輸液ポンプに接続する。われわれの施設では1ng/kg/分の投与濃度で開始し, はじめの3ヵ月間は4日に1度, 1ng/kg/分ずつ増量していく。その後は1週に1度1ng/kg/分ずつ増量する。すなわち半年で30ng/kg/分, 1年後には55ng/kg/分前後となり, 改善がみられるまで1週に1度1ng/kg/分ずつ増量していく。要点は投与初期に, ある程度速い速度で増量していき, 治療目標に達するまでは前述の速度などで増量を継続することにある。治療目標はmPAPを指標とし, 40~45mmHg以下まで改善させると, 10年近くは死亡がほとんどないことがわかっている。

2) ベラプロスト

現在では長時間型が使用される。1

回1錠(60μg), 朝晩の2回投与より開始し, 1~2週間ごとに1回量を2錠, 3錠と増量していく。

2. エンドセリン受容体拮抗薬

1) ボセンタン

1回1錠(62.5mg), 朝晩の2回投与より開始し, 2週間~1ヵ月後に1回量を2錠へ増量する。

2) アンプリセンタン

1日1回2錠(1錠2.5mg)より開始し, 1~4週間後に1回量を4錠へ増量する。血圧が低め, あるいは血管拡張による副作用が強そうな患者では1回1錠より開始し, 1錠ずつ増量する。

3. PDEV阻害薬

1) シルデナフィル

1回1錠(20mg)を1日3回投与する。血圧が低いか, 心不全を認める患者では1回量10mg, あるいは5mgより開始し, 1~2週間ごとに増量する。

2) タダラフィル

1日1回1錠(10mg)より開始し, 1週間~1ヵ月後に1回量を2錠へ増量する。

V. 各薬剤の副作用

1. プロスタグランジン系

1) エポプロステノール

主な副作用は頭痛, ほてり, 毛細血管拡張(発疹様), 吐き気, 下痢, 食事時の1噛み目のみの下顎痛(実態は唾液腺痛), 歩行時の足底痛などで, 対症的治療を行う。いずれも薬剤中止になることは経験がない。本治療の最大の合併症は留置カテーテル刺入部の感染(1/3~1/2で生じる)で, なるべく早めに抗生剤で対処する。重症

例ではカテーテルの入れ替えを行う。頻度の少ない副作用として甲状腺機能亢進症(30~40%で生じる)、ミクリッツ病、腹水貯留、ACTH単独欠損症などを経験している。

2) ベラプロスト

前述、エポプロステノールの主な副作用が出現するが、程度は軽い。しかし、エポプロステノールは徐々に増量していき血中濃度は大きくは変化しないのに対し、ベラプロストは内服により血中濃度が大きく増加するため副作用を強く感じることもあり、患者が中止を希望することがある。

2. エンドセリン受容体拮抗薬

1) ボセンタン

頭痛、ほてり感、吐き気などが現れることがあるが、他剤に比し自覚的副作用は少ないと感じている。問題となるのは肝機能異常、血球減少で、月に1回の血液検査は欠かせない。投与初期に起こることが多いが、長期間投与後に起こることもある。特にPDEV阻害薬との併用でボセンタンの血中濃度が上がるため、このときに出現することもある。種々の薬剤との相互作用、妊婦の催奇形性にも注意を要する。

2) アンプリセンタン

自覚的な副作用はボセンタンに類似しているが、ボセンタンと違って肝障害、血球減少は非常に少ない。それに

代わって浮腫が2~3割で出現する。われわれの経験では、そのまま服用を継続すると半数で改善がみられる。薬物相互作用はシクロスポリンのみとなる。

3. PDEV阻害薬

1) シルデナフィル

全身血管の拡張反応に伴う頭痛、ほてり、吐き気などが主な副作用で、ベラプロストと同等の頻度で起こる印象がある。少数の薬剤との相互作用がある。特に注意が必要なのはボセンタンとの相互作用で、ボセンタンの血中濃度を上げ、シルデナフィルの血中濃度を下げるが、臨床的にはシルデナフィルの効果の減弱を明らかにすることは少ない。ボセンタンの副作用を増加することはある。

2) タダラフィル

シルデナフィルと同様の副作用だが、長時間型で血中濃度の上昇が緩徐なため頻度は少ない場合が多い。しかし逆に副作用を長時間に渡って自覚してタダラフィルのほうが強く出ることもある。薬物相互作用が少数にある。

文 献

- 1) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al : 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

- 2) Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al : Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 50 : 513-529, 2009
- 3) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al : Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346 : 896-903, 2002
- 4) Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al : Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group : 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* 117 : 3010-3019, 2008
- 5) 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
- 6) Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al : Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group : Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119 : 2894-2903, 2009

肺動脈性肺高血圧症

Pulmonary arterial hypertension

杏林大学医学部付属病院循環器内科教授 佐藤 徹 Toru Satoh

Key words

肺高血圧症, 肺動脈性肺高血圧症, エポプロステノール, ボセンタン, シルデナフィル, イマチニブ

Summary

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は肺動脈細動脈壁が原因不明に肥厚することにより、弾力性が失われ内腔が狭窄して肺血流が減少し、その結果として肺高血圧症(PH)を生じる疾患群とされる。その治療に関して概説した。従来の治療としては、生活の注意、心不全の治療などがあるが、1999年にPGI₂を薬剤化したエポプロステノール

が日本で使用されるようになり、その後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認可となった。各薬剤に関して作用機序、使用法、副作用を説明した。現在治験が終了したイマチニブについても簡単に触れた。肺移植は、両肺移植が日本でも少数ながら行われるようになった。

I 肺高血圧症の分類と治療法の作用機序

表1に肺高血圧症(pulmonary hypertension; PH)の分類を示す。この中で肺動脈の細動脈が硬化して狭窄するものが肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension; PAH)となるが、この発症機序は古くから病理解剖のミクロ所見で確認されてきた(図1)。そこで理論的には肺動脈壁の硬化・肥厚を改善する治療が有効と考

えられるが、血管壁肥厚メカニズムの知見が少なかったためこれを制御する治療法の開発は進まなかった。硬化・狭窄する前に肺動脈は攣縮することが知られており、PAHの予後がきわめて悪かった(5年予後30%強)¹⁾ことから、あらゆる血管拡張薬がPAHの治療薬として試された。その中で6分間歩行距離を有意に改善し、長期に経過観察して予後の改善効果がある薬としてプロスタサイクリン(PGI₂)系、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬(phos-

phodiesterase 5 inhibitor)が見出され、エポプロステノール、ボセンタン、シルデナフィル、タダラフィル、アンブリセンタンが現在治療薬として使用されている。どの薬剤も最終的に臨床試験を施行して実質的にPAHに有効であることが証明されたが、作用機序に関しては血管拡張ではなく増殖した血管壁の逆リモデリングであることが証明されつつある。

表1. 肺高血圧症の分類

ダナポート分類2008

<p>1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)</p> <p>1) 特発性肺動脈性肺高血圧症 (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 PAH</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 エイズ</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 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD)</p> <p>肺毛細管腫症 (PCH)</p> <p>2. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症 (PH)</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 PH</p> <p>1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)</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) 高所への慢性暴露</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 PH</p> <p>5. その他の PH</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, ゴーシェ病</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)</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(The 4th World Symposium on pulmonary Arterial Hypertension. Danapoint, Culifornia, USA, February, 2008.)

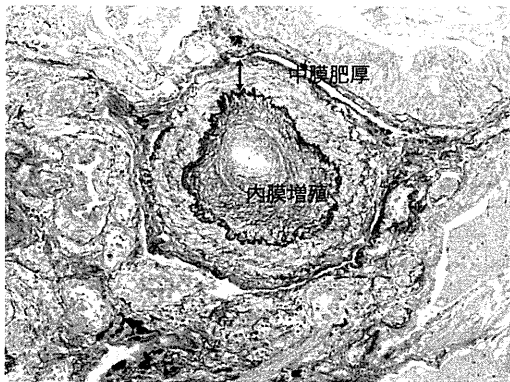


図1. 特発性肺動脈性肺高血圧症の病理組織所見
エラスチカ・ワンギーソン (EVG) 染色10x. 中膜が著明に肥厚し, 内膜の著明な増殖が観察される。

(慶應義塾大学病理池田先生より)

(巻頭グラビア P10参照)

ような労作は控えさせる。治療が安定する(重症の血行動態を脱し, 病気の進行を抑制できる)までは少し強い制限を加える。その後は呼気ガス分析を併用した運動負荷試験を施行して嫌気性代謝閾値(AT)を決め, その範囲内でリハビリ(運動療法)を施行して, 至適な労作範囲を体得してもらうようにしている。

2. 妊娠の禁止

妊娠は心負荷を増やすのみならず, PAHを悪化させる大きな要因となることがわかっている。妊婦の死亡率は50%という報告があり原則的に妊娠は禁止とする。

3. 右心不全の治療

左心不全に準ずるが, 左心不全のうっ血症状は肺水腫でこれの改善は息切れ

を開始する。

1. 運動制限

息切れを感じたり, 経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)が92%前後を下回る

II 従来からの治療

表2にPAHに対して現在行われている治療をまとめた。予後を変える新しい治療と並行して, 旧来からの治療

表2. 肺動脈性肺高血圧症の治療

従来の治療	1. 生活様式 運動量の制限, 女性の妊娠の禁止
	2. 右心不全 ジゴキシン 利尿剤(フロセミド, スピロノラクトン)
	3. 低酸素血症—酸素吸入
	4. 抗凝固剤—ワーファリン
	5. 血管拡張剤
新しい治療	1) カルシウム拮抗薬大量療法(5%に有効)
	2) プロスタグランジン製剤
	3) エンドセリン受容体拮抗薬
	4) PDE5阻害薬
これからの治療	6. 移植—5年生存率50% 生体・両肺・心肺移植・片肺
	7. 血管増殖抑制剤イマチニブ

の消失として捉えやすいものの、重症右心不全では治療目標がはっきりしないためか脱水から急性腎不全を起こす頻度が多く、注意を必要とする。

4. 在宅酸素療法(HOT)

低酸素血症は肺動脈を収縮させて肺高血圧を悪化させるため、労作時、睡眠時も含めて低酸素血症が認められたら開始する。低酸素血症を認めないPAH症例に対する適応ははっきりしていない。在宅酸素療法(home oxygen therapy; HOT)に対する患者の拒否感を考慮し、一般的に低酸素血症以外ではわれわれは施行していない。

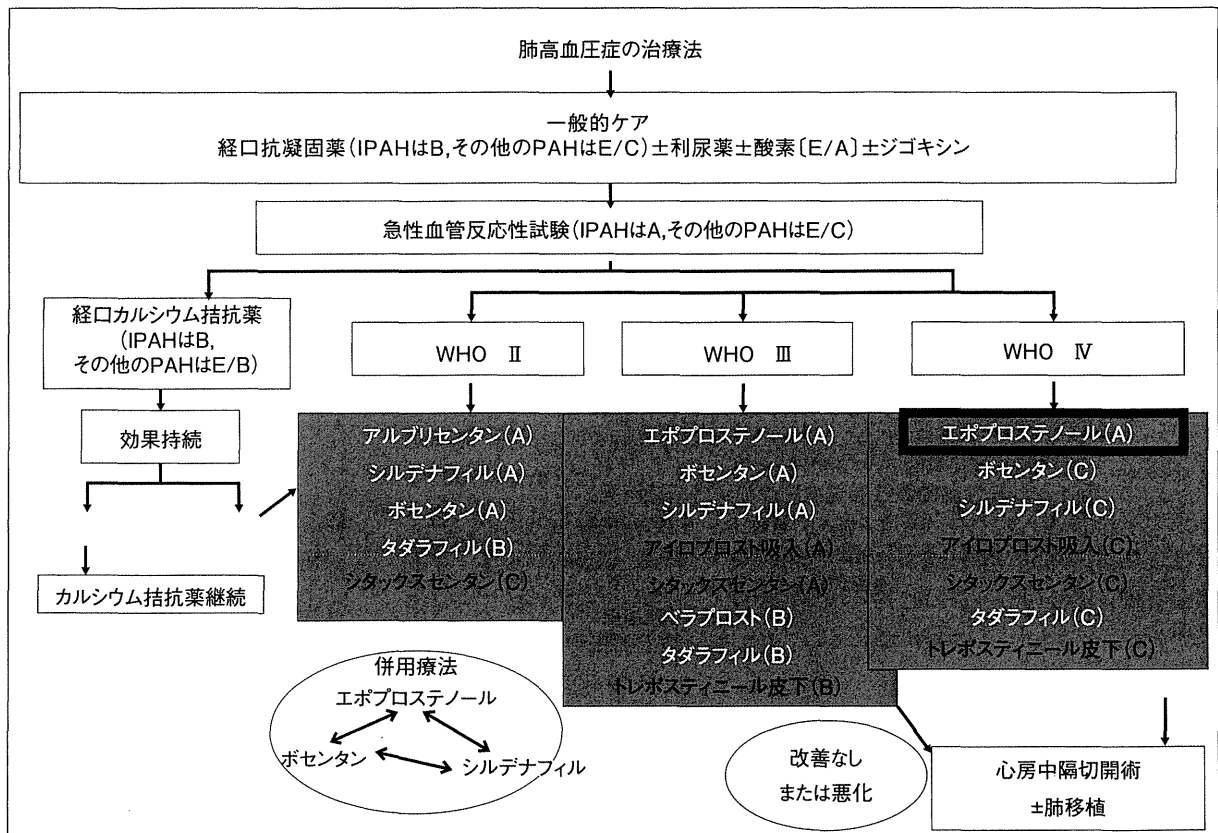


図2. 肺動脈性肺高血圧症のガイドライン

A: 強く推奨, B: 中程度の推奨, C: やや推奨

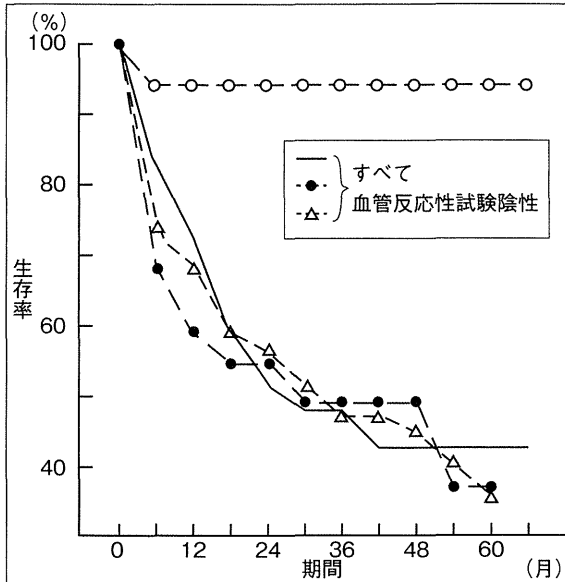


図3. カルシウム拮抗薬の効果

○で示した患者群は血管反応性試験が陽性で、CCBの投与で5年までの予後は良好であった。

(文献2より引用・改変)

表3. エポプロステノールの適応

1. 右心不全所見がある。
2. 右心不全はないが高度の肺高血圧症があり早晩右心不全を生ずる可能性が高い。
3. 右心不全もなく肺高血圧症は著明ではないが進行が速い。
4. 右心不全、著明な肺高血圧症もなく進行も速くないが生活上運動耐容能を上げる必要がある。
5. 長期予後改善を見据えた適応。

III 新しい血管拡張薬

1. プロスタグランジン系

1) エポプロステノール (PGI₂)

英国で1980年代に開発され、当初は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、次に透析時の抗凝固剤として使用され、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、PH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

血管内皮から分泌される生体物質を製剤化したもので、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(表3)

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。当初は心不全を経験したら適応としていたがそれでは治療開始が遅いと感じる患者がおり、心不全の可能性が高い場合には導入することとした。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単位が平均肺動脈圧(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; CTD)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、やや軽度でもエポプロステ

5. ワーファリン

特発性肺動脈性肺高血圧症(idiopathic pulmonary arterial hypertension; IPAH)に対しては、ワーファリンを投与したほうが予後良好との後ろ向き研究が2つあるため投与されてきたが、予後を明らかに改善させる新しい血管拡張薬が登場して以来ワーファリンは副作用が懸念され、積極的投与は控えられるようになってきた。

6. カルシウム拮抗薬

欧米の治療ガイドライン(図2)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(平均肺動脈圧が10mmHg以上低下し、40mmHg以下となる)であったら、カルシウム拮抗薬(CCB)を血圧が保てる限界近くまで投与する。これはPHに痙攣(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3)²⁾。

ノールを導入している。

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に持続静脈投与が必要でヒックマンカテーテルを鎖骨下静脈に留置する。皮下トンネルを作って携帯型輸液ポンプに接続する。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、はじめの2ヵ月は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/分ずつ増量している。右心不全があるとエポプロステノールで悪化することがしばしばあり、増量スピードをゆっくりとするか、エポプロステノールで血行動態が改善するまでは利尿薬増量、入院加療などで凌ぐ。

④合併症

・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、対症療法を行う。これで中止となることはほとんどない。頻度の少ない合併症としては血小板減少、甲状腺機能亢進症、ミクリッツ病、著明な腹水貯留、間質性肺炎、ACTH単独欠損症を経験している。

・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剤を開始する。まず内服薬から開始し効果が不十分であったら静注薬を使用する。ヒックマンカテーテルを抜去し新たに挿入が必要となることもある。

・カテーテル抜去

30分以上中断されるとリバウンドで

悪化し、致命的となることがあるため近医と連携を取ってすぐに末梢静脈から再開する必要がある。

⑤効果

文献的には、原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension: PPH)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IPAH38例、CTDPHにおいて、おのおのPVR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。PAHには最強の薬剤であるため、一定以上の重症例では迷うことなく開始することが予後改善につながる。

2)ベラプロスト

経口剤として日本で開発された。効果は他の薬剤より弱いといわざるをえないがPDE5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。長時間型製剤が発売されて副作用も減少した。1日投与量6錠まで使用したほうが効果が高い。慢性肺血栓栓症には他の疾患より効果が高いかもしれない。

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として、1980年代後半に柳沢らにより発見された。血管内皮からエンドセリン-1が分布され血管平滑筋に存在するエンドセリンA(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。エンドセリンB(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剤がボセンタン、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

①適応

NYHA分類Ⅱ度よりⅣ度まで治験が行われ有効性が証明されている。

②投与方法

1錠62.5mgを朝夕食後に1日2回投与で開始する。1ヵ月後に副作用がなければ1回2錠とする。効果、副作用とも容量依存性となる。

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)では、4ヵ月間の投与の後、6分間歩行でプラセボに対して44mの歩行距離の改善とNYHA機能分類の改善が認められた。長期経過を観察すると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、筋肉痛などで他の治療薬より頻度は少ないが、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ヵ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ほうがよい。3系統の血球減少も5~10%と決して少なくないため注意を要する。投与初期のほう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。

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。副作用のむくみは海外の治験では10%と報告されており注意を要する。ボセンタンとの効果の違いは今後検証が待たれる。

3. PDE5阻害薬

血管内皮から分泌される一酸化窒素(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阻害薬はcGMPの分解を抑制して強力な血管拡張を生じる。もともと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、ペニス海綿静脈帯に選択的受容体があるが、肺動脈にも同様の選択的受容体があることがわかりPAH治療薬として使われるようになった。長時間型のタダラフィルも2009年に日本で発売された。

1) シルデナフィル

①適応

NYHA分類Ⅱ～Ⅳ度を対象として治験が行われた。

②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量から開始する。欧米では80mgを1日3回投与され、容量依存性の効果発現がある。

③効果

SUPER(Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension)試験では、12週後にプラセボと比較して、6分間歩

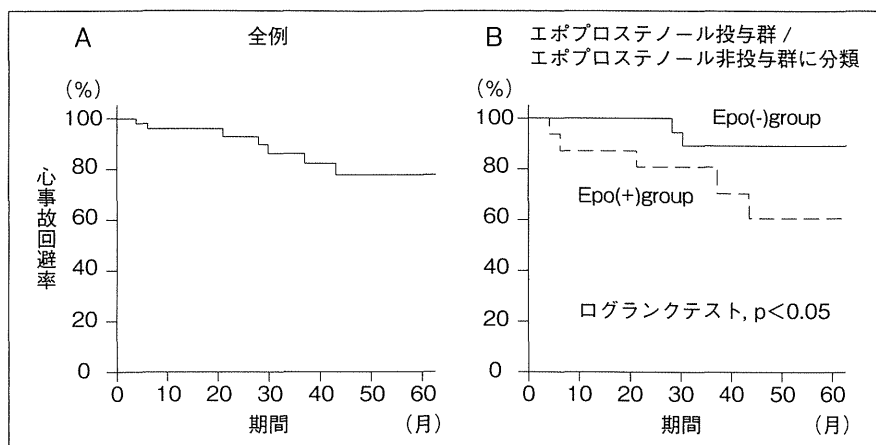


図4. シルデナフィルの有用性 PAH36例に第一選択薬として投与したときの心事故回避率を示す。特にエポプロステノール(Epo)投与に至らなかった症例の臨床的悪化はきわめて少なかった。

行距離で45mの有意な増加が認められた。10例に1年間投与した自験例でもPVRは平均で14単位から8単位へと有意に改善した。図4に示すようにシルデナフィルで活動性が抑えられエポプロステノール追加に至らない症例も少なくない。

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PDE5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。

4. チロシンキナーゼ阻害剤

イマチニブ、ソラフェニブなどで本来は抗癌剤として使用されている。低

濃度で作用するPDGF(platelet-derived growth factor)阻害効果により肺動脈再動脈の血管壁肥厚を抑制することが作用機序とされている。イマチニブの3相治験が終了し、日本では約1年後に適応拡大されると予測されている。ある程度の重症例(PVR10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ため注意を要する。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かもしれない。重症の発疹発生が起こることがある。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。新しい治療薬の一翼を担うであろう。

IV 肺移植

日本ではドナーが少なく発展していない。両肺を一度に移植する方法がとられる。世界的には5年生存50%とされるが、移植数が少ない関係か(?)日

本の成績はもう少し高い。生体肺移植は20歳ぐらいまでが主な適応となり、京都大学でさかんに行われ、成績はきわめてよい。

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 1994 ; 121 : 409-15.

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 1991 ; 8 : 1323-7.

佐藤 徹

昭和57年 慶應義塾大学医学部卒業

現在、杏林大学医学部附属病院循環器
内科教授

専門分野：循環器病学，肺高血圧症，
運動生理学，医学教育

E-mail : tsatoh@ks.kyorin-u.ac.jp

CARDIOLOGY

Table of Contents

Vol. 123, No. 3, 2012
Issue release date: November 2012

Open access

Cardiology 2012;123:172-174
(DOI:10.1159/000342787)

Novel Insights from Clinical Experience

Sorafenib Is Effective in the Treatment of Pulmonary Veno-Occlusive Disease

Kataoka M.^{a,b} · Yanagisawa R.^a · Fukuda K.^b · Yoshino H.^a · Satoh T.^a

^aDivision of Cardiology, Department of Medicine, Kyorin University School of Medicine, and ^bDepartment of Cardiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Corresponding Author

[◀ previous Article](#) [next ▶](#)

Add to my selection

[Citation Download](#)

Fulltext PDF (80 Kb)

Search...

Complete Website Advanced
 This Journal This Issue

- [Cited in Web of Science](#)
- [PubMed ID 23128832](#)
- [Recommend this](#)

Related articles:

Pulmonary Veno-Occlusive Disease in the Middle-Aged
Respiration 1985;47:309-321

Pulmonary Veno-Occlusive Disease
Humbert M, Souza R, Simonneau G (eds): *Pulmonary Vascular Disorders*. *Prog Respir Res*. Basel, Karger, 2012, vol 41, pp 149-160

Efficacy, Safety, and Survival Factors for Sorafenib Treatment in Japanese Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma
Oncology 2013;84:108-114

Pulmonary Veno-Occlusive Disease Associated with Severe Reduction of Single-Breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity
Respiration 1988;53:262-266

Spleen Size in Idiopathic and Heritable Pulmonary Arterial Hypertension
Respiration 2013;85:391-399

Cardiovascular Comorbidities for Prediction of Progression-Free Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sorafenib
Kidney Blood Press Res 2012;35:468-476

Outline

- Key Words
- Abstract
- Established Facts
- Novel Insights
- Introduction
- Case Description
- Discussion
- Conflict of Interest
- References
- Author Contacts
- Article Information
- Publication Details
- Drug Dosage / Copyright

▲ Key Words

- Hypertension
- Imatinib
- Pulmonary veno-occlusive disease
- Side effect
- Sorafenib

▲ Abstract

The present study is the first report of the effectiveness of sorafenib in the treatment of pulmonary veno-occlusive disease (PVOD). A 66-year-old woman with PVOD was started on sorafenib. After 3 months of treatment with a maximum dosage of 400 mg/day sorafenib, there was an improvement in the patient's New York Heart Association (NYHA) functional class from IV to III. However, because of severe painful eruptions as a side effect of sorafenib, the patient stopped sorafenib and was started on imatinib instead. This treatment resulted in a worsening of the patient's NYHA class from III to IV, so sorafenib was restarted at a reduced dosage of 300 mg/day. The resumption of sorafenib was associated with clinical improvement, specifically NYHA class from IV to II and hemodynamic amelioration, and tolerable eruptions. In conclusion, sorafenib may be a potential therapeutic strategy for the treatment of PVOD.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

▲ Established Facts

- The efficacy of sorafenib, a multikinase inhibitor, in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) has been explored and, indeed, studies have demonstrated that it improves experimental PAH in animals.
- Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) is a disease in which the lesions affect the pulmonary capillary veins and not the pulmonary arteries. The efficacy of sorafenib in the treatment of pulmonary hypertension other than PAH, such as PVOD, is still unclear.

- Combination therapy of epoprostenol plus imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, was reported to be effective in treating a patient with PVOD.

▲ Novel Insights

- In our case report, imatinib proved ineffective, but sorafenib improved the hemodynamics and symptoms of PVOD. Sorafenib alone is effective in the treatment of PVOD without the need for combination therapy with epoprostenol. Sorafenib may be a potential therapeutic strategy for the treatment of PVOD.

▲ Introduction

Sorafenib, a multikinase inhibitor, is a recently developed molecular targeting agent that has been used in the treatment of cancer [1]. The possibility of using sorafenib in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) has also been explored and, indeed, studies have demonstrated that it improves experimental PAH in animals [2,3]. Furthermore, a previous report presented the results of a phase Ib study of sorafenib in PAH patients [4]. However, the efficacy of sorafenib in the treatment of pulmonary hypertension other than PAH is not known.

Patients with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD), in which the lesions affect the pulmonary capillary veins and not the pulmonary arteries, develop pulmonary hypertension, leading to right heart failure and a grave prognosis. In the present study, we report on the efficacy of sorafenib in the treatment of a patient with PVOD.

▲ Case Description

A 66-year-old woman was diagnosed with PVOD after collagen vascular disease, pulmonary disease, pulmonary thromboembolism, left heart abnormality, and other systemic diseases had been ruled out. The diagnosis was confirmed by lung computed tomography findings compatible with PVOD. The patient was started on sorafenib at a dose of 100 mg/day, which was increased to 200 mg/day after 3 weeks, then to 300 mg/day after another 2 weeks, and finally to 400 mg/day after 2 weeks, dose at which it was maintained.

The study protocol was approved by the Ethics Committee at Kyorin University Hospital. The purpose of the study was explained to the patient, who provided written informed consent before sorafenib treatment was started.

Figure 1 shows the time course of changes in the patient's New York Heart Association (NYHA) functional classification. Three months after starting sorafenib, the patient's NYHA functional classification had improved from class IV to class III. However, as a side effect of sorafenib, the patient developed mildly swollen eruptions that were itchy and painful. Thus, sorafenib treatment was stopped.

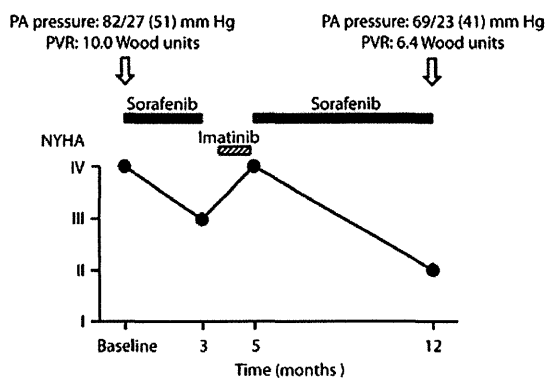


Fig. 1. Time course of changes in the patient's NYHA functional classification, pulmonary arterial (PA) pressure, and pulmonary vascular resistance (PVR) in relation to the administration of sorafenib and imatinib. A right-sided heart catheterization was performed at baseline and then again after 12 months.

As an alternative to sorafenib, the patient was started on 200 mg/day imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. After cessation of sorafenib treatment, the eruptions improved. However, after 1 month of treatment with imatinib, the patient's NYHA functional classification had deteriorated to nearly class IV, her symptoms and dyspnea were exacerbated, and leg edema developed due to right-sided heart overload. Thus, imatinib treatment was deemed ineffective for this patient and was stopped.

The patient was restarted on sorafenib at a dose of 300 mg/day. After 7 months with 300 mg/day sorafenib, the patient's NYHA classification had improved to class II. Although the eruptions also redeveloped as a side effect of sorafenib, they were minor and tolerable.

The right-sided heart catheterization and 6-min walk distance (6MWD) tests were performed at baseline and then again after 12 months. Catheterization demonstrated improvements in pulmonary vascular resistance (from 10.0 to 6.4 Wood units), systolic pulmonary arterial pressure (from 82 to 69 mm Hg), mean pulmonary arterial pressure (from 51 to 41 mm Hg), and mean right atrial pressure (from 6 to 2 mm Hg), as well as an increase in cardiac output (from 4.4 to 6.1 liter/min). The 6MWD increased from 200 to 245 m.

▲ Discussion

In our patient, sorafenib improved the hemodynamics and symptoms of PVOD, whereas imatinib proved ineffective. In a previous case report, a combination of epoprostenol plus imatinib was reported to be effective in treating a patient with PVOD [5]; however, on the basis of the findings of the present study, it is possible that imatinib alone, without epoprostenol, would not have been sufficient to treat PVOD in the previous study. We did not use epoprostenol in our patient. Our findings suggest that sorafenib alone is effective in the treatment of PVOD without the need for combination therapy with epoprostenol. Thus, sorafenib may be a potential therapeutic strategy for the treatment of PVOD.

▲ Conflict of Interest

None.

▲ References

1. Iyer R, Fetterly G, Lugade A, Thanavala Y: Sorafenib: a clinical and pharmacologic review. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1943-1955.

External Resources

2. Klein M, Schermuly RT, Ellinghaus P, Milting H, Riedl B, Nikolova S, Pullamsetti SS, Weissmann N, Dony E, Savai R, Ghofrani HA, Grimminger F, Busch AE, Schäfer S: Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling. *Circulation* 2008;118:2081-2090.

External Resources

3. Moreno-Vinasco L, Gomberg-Maitland M, Maitland ML, Desai AA, Singleton PA, Sammani S, Sam L, Liu Y, Husain AN, Lang RM, Ratain MJ, Lussier YA, Garcia JG: Genomic assessment of a multikinase inhibitor, sorafenib, in a rodent model of pulmonary hypertension. *Physiol Genomics* 2008;33:278-291.

External Resources

4. Gomberg-Maitland M, Maitland ML, Barst RJ, Sugeng L, Coslet S, Perrino TJ, Bond L, Lacouture ME, Archer SL, Ratain MJ: A dosing/cross-development study of the multikinase inhibitor sorafenib in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:303-310.

External Resources

5. Overbeek MJ, van Nieuw Amerongen GP, Boonstra A, Smit EF, Vonk-Noordegraaf A: Possible role of imatinib in clinical pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2008;32:232-235.

External Resources

▲ Author Contacts

Toru Satoh, MD
Division of Cardiology, Department of Medicine Kyorin University School of Medicine
6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611 (Japan)
E-Mail tsatoh@ks.kyorin-u.ac.jp

▲ Article Information

Received and accepted: August 21, 2012

Published online: October 31, 2012

Number of Print Pages : 3

Number of Figures : 1, Number of Tables : 0, Number of References : 5

▲ Publication Details

Cardiology (*International Journal of Cardiovascular Medicine, Surgery, Pathology and Pharmacology*)

Vol. 123, No. 3, Year 2012 (Cover Date: November 2012)

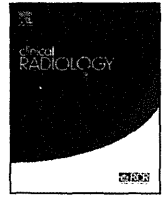
Journal Editor: Borer J.S. (New York, N.Y.)

ISSN: 0008-6312 (Print), eISSN: 1421-9751 (Online)

For additional information: <http://www.karger.com/CRD>

▲ **Drug Dosage / Copyright**

Drug Dosage: The authors and the publisher have exerted every effort to ensure that drug selection and dosage set forth in this text are in accord with current recommendations and practice at the time of publication. However, in view of ongoing research, changes in government regulations, and the constant flow of information relating to drug therapy and drug reactions, the reader is urged to check the package insert for each drug for any changes in indications and dosage and for added warnings and precautions. This is particularly important when the recommended agent is a new and/or infrequently employed drug. Copyright: All rights reserved. No part of this publication may be translated into other languages, reproduced or utilized in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, microcopying, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher or, in the case of photocopying, direct payment of a specified fee to the Copyright Clearance Center.



Case Report

Two cases of bilateral bronchial artery varices: One with and one without bilateral coronary-to-pulmonary artery fistulas. Review and characterization of the clinical features of bronchial artery varices reported in Japan

T. Nagatomo^a, T. Saraya^a, Y. Masuda^b, K. Yokoyama^b, S. Hiraoka^b, M. Nakamura^a, A. Nakajima^a, S. Takata^a, T. Yokoyama^a, H. Ishii^a, T. Inami^c, T. Satoh^c, H. Kubota^d, H. Takizawa^a, H. Goto^{a,*}

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kyorin University School of Medicine, Mitaka City, Tokyo, Japan

^bDepartment of Radiology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka City, Tokyo, Japan

^cDepartment of Cardiology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka City, Tokyo, Japan

^dDepartment of Cardiosurgery, Kyorin University School of Medicine, Mitaka City, Tokyo, Japan

Introduction

Babo et al.¹ first reported bronchial artery varices (BAVs), so-called racemose arteriovenous angiomas, in 1976, which were defined as morphological abnormalities of the bronchial arteries, such as dilatation and tortuosity, with or without anastomoses to either pulmonary arteries or veins. In the United States and Europe, diverse terminology has been used to describe this anomaly, including angioma racemosum arteriovenosum,² angioma arteriovenosum racemosum, pulmonary or bronchial arteriovenous malformation,³ or systemic to pulmonary vascular malformation, which occasionally includes fistulas of pulmonary arteries or veins. This diversity has led to difficulty in characterizing the clinical signs and symptoms of BAVs. Conversely, in Japan, since 1976, a new clinical entity called BAVs (racemose arteriovenous angioma) has been widely recognized, and 47 cases have been reported to date (Table 1), which enables its characteristic clinical findings to be identified. Herein, two cases of BAVs, one of which had bilateral coronary artery fistulas (CAFs) and the other of which had only BAV, are presented.

* Guarantor and correspondent: H. Goto, Department of Respiratory Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka City, Tokyo 181-8611, Japan. Tel./fax: +81 (0) 422 44 0671.

E-mail address: h510@ks.kyorin-u.ac.jp (H. Goto).

Case reports

Case 1

A 63-year-old woman was referred to the emergency department because of sudden onset of haemoptysis, and dyspnoea. She had a history of surgery for right breast cancer 5 years earlier and had been treated for asthma and hypertension for the last 3 years. She had no clinical findings of recurrence. Her vital signs were normal except for hypoxaemia (94% with oxygen at 3 l/min via a nasal cannula). The admission chest radiograph (Fig 1a) showed a faint, abnormal shadow in the right lower lung field, suggestive of pulmonary alveolar haemorrhage, which was deduced as ground-glass opacities in that area on thoracic computed tomography (CT; figure not shown). To further evaluate the haemoptysis, bronchoscopy was performed 10 days after admission, and it showed a non-pulsatile lesion like a wheal covered by normal mucosa (Fig 1b, arrowhead) with dilated submucosal vessels or bridging folds (Fig 1b, c, arrowhead) from the orifice of the right second bifurcation (Fig 1b) to the right upper trunk or bronchus intermedius (Fig 1c). Contrast-enhanced thoracic CT undertaken the same day as the bronchoscopy demonstrated that the bronchial walls were surrounded by multiple enhanced and dilated vessels from the level of the