

PDE5 阻害薬を選択する (わが国ではベラプロスト徐放錠を選択枝に入れることも可能である)。WHO III度でも重症例とIV度の症例はエボプロステノール持続静注法が第1次選択薬となる。単剤で治療効果が得られない場合には、2剤または3剤の追加併用療法がおこなわれる。ただ3系統の薬剤の組み合わせ方については、現在はその優劣を判断する材料はない。内科的治療に抵抗性を示す場合、内科的治療が行えない場合には肺移植を考慮する。

CTD-PAH に対する治療ガイドライン

ダナポイント会議およびESC/ERSのPAH治療ガイドラインは、現時点でのPAHを対象に行ったランダム化比較試験結果の集大成である。また対象PAHには特発性PAHに加えCTD-PAHを含んだ試験も多い。従ってCTD-PAHの治療には本PAH治療ガイドラインを用いることが可能であり、特異的PAH治療薬によりCTD-PAHの予後は1年生存率、2年生存率、3年生存率がそれぞれ78%、58%、48%と以前に比し改善したとの報告もある⁵⁾。(ただ一方で、臨床背景が同じではないの治療成績の改善は速断出来ないとの意見もある⁷⁾)。

近年、同じPAHに属する疾患でも特発性PAHやCTD-PAH、先天性心疾患に合併するPAHなどは、それぞれの基礎疾患に起因する異なる臨床像を持つことが認識されてきた。結合組織病対しては副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの治療が行われる場合が多く、CTD-PAH合併例に対してもまず免疫抑制治療をおこない、これに伴って肺高血圧までが改善する症例が報告されるようになった。そこでわが国では2005年には「厚生科研：免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班」でESC/ERSのPAH治療ガイドラインに類似した治療方針に免疫抑制療法を組み込んだ「膠原病性肺高血圧症の治療ガイドライン」が提案され、その効果の検証が開始されている(図1)。一方海外では近年になってようやく、CTD-PAHの肺高血圧症に対する免疫抑制療法の有効性に関する検討がはじまった¹²⁾²⁰⁾。これらの報告ではMCTDに合併するPAH(MCTD-PAH)やSLE合併PAH(SLE-PAH)に対する免疫抑制療法は有効な場合があるが、SSc-PAHでは本治療の有効性は低い傾向が示されている。欧米でSSc-PAHの症例が大半であ

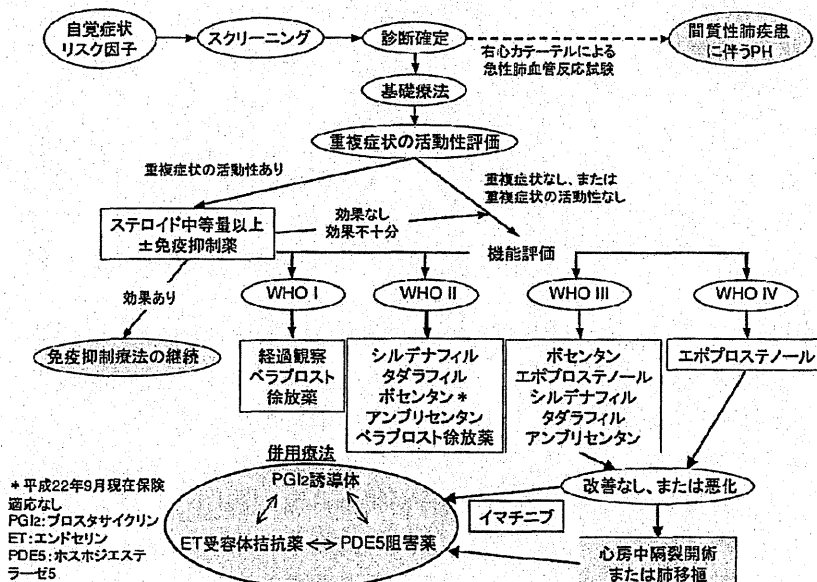


図1 肺高血圧症の診療アルゴリズム

全身性強皮症ガイドライン作成委員会：全身性強皮症ガイドライン、佐藤伸一編
東京大学医学部附属病院皮膚科内-強皮症調査研究班発行 pp20 2010 より一部改

り, これが欧米におけるCTD-PAHに対する免疫抑制療法の取り組みが遅れている一因とも考えられる。本邦ではMCTD-PAHやSLE-PAHの頻度が比較的高く, CTD-PAHに対する免疫抑制療法の有効性に関する検討は, わが国からの情報発信が可能な本分野と考えられ, 今後の研究成果に期待したい。

文 献

- 1) Avouac, J., Airò, P., Meune, C., et al.: Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J. Rheumatol.*, 37 : 2290-2298, 2010.
- 2) Badesch, D.B., Champion, H.C., Sanchez, M.A., et al.: Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54 : S55-66, 2009.
- 3) Badesch, D.B., Raskob, G.E., Elliott, C.G., et al.: Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*, 137 : 376-387, 2010.
- 4) Barst, R.J., Gibbs, J.S., Ghofrani, H.A., et al.: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54 : S78-84, 2009.
- 5) Condliffe, R., Kiely, D.G., Peacock, A.J., et al.: Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 179 : 151-157, 2009.
- 6) Fisher, M.R., Mathai, S.C., Champion, H.C., et al.: Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.*, 54 : 3043-3050, 2006.
- 7) Girgis, R.E., Mathai, S.C., Wigley, F.M., et al.: Survival in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 180 : 1280, 2009.
- 8) Haas, C.: Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 188 : 985-997, 2004.
- 9) Hachulla, E., Gressin, V., Guillemin, L., et al.: Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.*, 52 : 3792-3800, 2005.
- 10) Hachulla, E., de Groote, P., Gressin, V., et al.: The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.*, 60 : 1831-1839, 2009.
- 11) Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., et al.: Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 173 : 1023-1030, 2006.
- 12) Jais, X., Launay, D., Yaici, A., et al.: Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.*, 58 : 521-531, 2008.
- 13) Kawut, S.M., Taichman, D.B., Archer-Chicko, C.L., et al.: Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*, 123 : 344-350, 2003.
- 14) 桑名正隆: 膠原病と肺動脈性肺高血圧症. *循環器内科*, 67 : 545-550, 2010.
- 15) Mathai, S.C., Hummers, L.K., Champion, H.C., et al.: Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of

- interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.*, 60 : 569-577, 2009.
- 16) Meune, C., Vignaux, O., Kahan, A., et al. : Heart involvement in systemic sclerosis : evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc, Dis.*, 103 : 46-52, 2010.
 - 17) Mukerjee, D., St George, D., Coleiro, B., et al. : Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension : application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.*, 62 : 1088-1093, 2003.
 - 18) Peacock, A.J., Murphy, N.F., McMurray, J.J., et al. : An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.*, 30 : 104-109, 2007.
 - 19) Rubin, L.J. : Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 126 : 7S-10S, 2004.
 - 20) Sanchez, O., Sitbon, O., Jais, X., et al. : Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 130 : 182-189, 2006.
 - 21) Simonneau, G., Galie, N., Rubin, L.J., et al. : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54 : S43-54, 2009.
 - 22) Sullivan, W.D., Hurst, D.J., Harmon, C. E., et al. : A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine*, 63 : 92-107, 1984.
 - 23) Trelle, E., Lindström, C. : Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 30 : 390-400, 1971.
 - 24) Tueller, C., Stricker, H., Soccac, P., et al. : Epidemiology of pulmonary hypertension : new data from the Swiss registry. *Swiss Med. Wkly.*, 138 : 379-384, 2008.
 - 25) Wood, P. : The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br. Med. J.*, 2 : 755-762, 1958.

急性肺血管反応試験陽性の強皮症合併肺高血圧症においてボセンタンが肺高血圧とレイノー現象の改善に対し有効であった1例

岩上直嗣* | 高木弥栄美* | 出町 順* | 大郷 剛*
いわかみ なおつぐ | たかぎ やえみ | だまち じゅん | おおごう たけし
宮地克維* | 中西宣文*
みやじ かつまさ | なかにし のりよみ



患者背景

68歳・女性

- 診断名：膠原病性肺動脈性肺高血圧症，全身性強皮症
- 主 訴：労作時呼吸困難
- WHO 肺高血圧症機能分類Ⅱ度



キーワード

膠原病合併肺動脈性肺高血圧症，強皮症，ボセンタン，急性血管反応試験，レイノー現象

* 国立循環器病研究センター 心臓血管内科

はじめに

強皮症 (systemic sclerosis; SSc) はレイノー症状をともなう皮膚硬化を主徴とし，肺高血圧症 (pulmonary hypertension; PH) や肺線維症の合併例は治療法のない予後不良の疾患として知られている。しかし近年，肺高血圧症を合併する強皮症は肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) に分類され，本症に対する治療ガイドラインに沿って特異的肺動脈性肺高血圧症治療薬による加療が行われるようになった¹⁾。今回われわれは一酸化窒素 (NO) を用いた急性肺血管反応性試験で肺動脈圧の低下が得られ，さらにレイノー症状も改善した肺高血圧症を合併する強皮症に対し，ボセンタン投与にて肺高血圧症とともにレイノー現象に関しても慢性効果が得られた経験をしたので報告する。

●現病歴

68歳女性。2005年頃から階段昇降で呼吸困難感を自覚していた。2009年皮膚痒感とレイノー現象が出現し，膠原病専門医にて皮膚生検が施行され強皮症と診断された。経過観察中の2010年7月に，病態評価目的で心エコー図検査が施行され肺高血圧症が疑われた。右心カテーテル検査の結果，肺動脈圧74/23/41 mmHgと高値が確認され，肺高血圧症を合併する強皮症と診断された。ベラプロスト180 μ g/dayが開始されたが肺高血圧症は改善せず，2010年11月に当院へ紹介入院となった。

●臨床経過

入院時に両側手指の肥厚と蒼白を認め，サーモグラフィで5指の平均体温は29.0 $^{\circ}$ Cと低値を認めた。血液生化学検査では，リウマチ因子の高値以外に特異的な自己抗体の上昇や炎症所見は認められ

なかった。胸部X線写真, CT所見からは両側肺血管陰影の増強はあるが, 肺実質, 間質には異常は認めなかった。心電図は右心負荷所見を呈し, 心エコー図検査では軽度の三尖弁逆流を認め, 圧較差は49 mmHgであった。肺血流シンチではmottled patternを示し, 肺高血圧症を合併する強皮症の確定診断を得た。右心カテーテルの再検査結果では, 肺動脈圧は69/25/40 mmHgとベラプロスト投与の治療効果はみられなかった。NOによる急性血管反応性試験の結果, 肺動脈圧は

47/20/27 mmHgへ有意に低下した(図)。またサーモグラフィで手指の平均体温は31.5℃に増加し, 末梢血流も著明に改善した。これよりボセンタン125 mg/dayの追加治療を行うこととした。

治療開始後3ヵ月後に病態の再評価を行ったところ, 肺動脈圧が53/21/32 mmHgと低下し, 6分間歩行距離も350 mから370 mに改善した。サーモグラフィでも5指の平均体温が31.5℃に上昇していることが確認され, ボセンタンの肺血行動態と末梢循環に対する慢性効果が示された(図)。

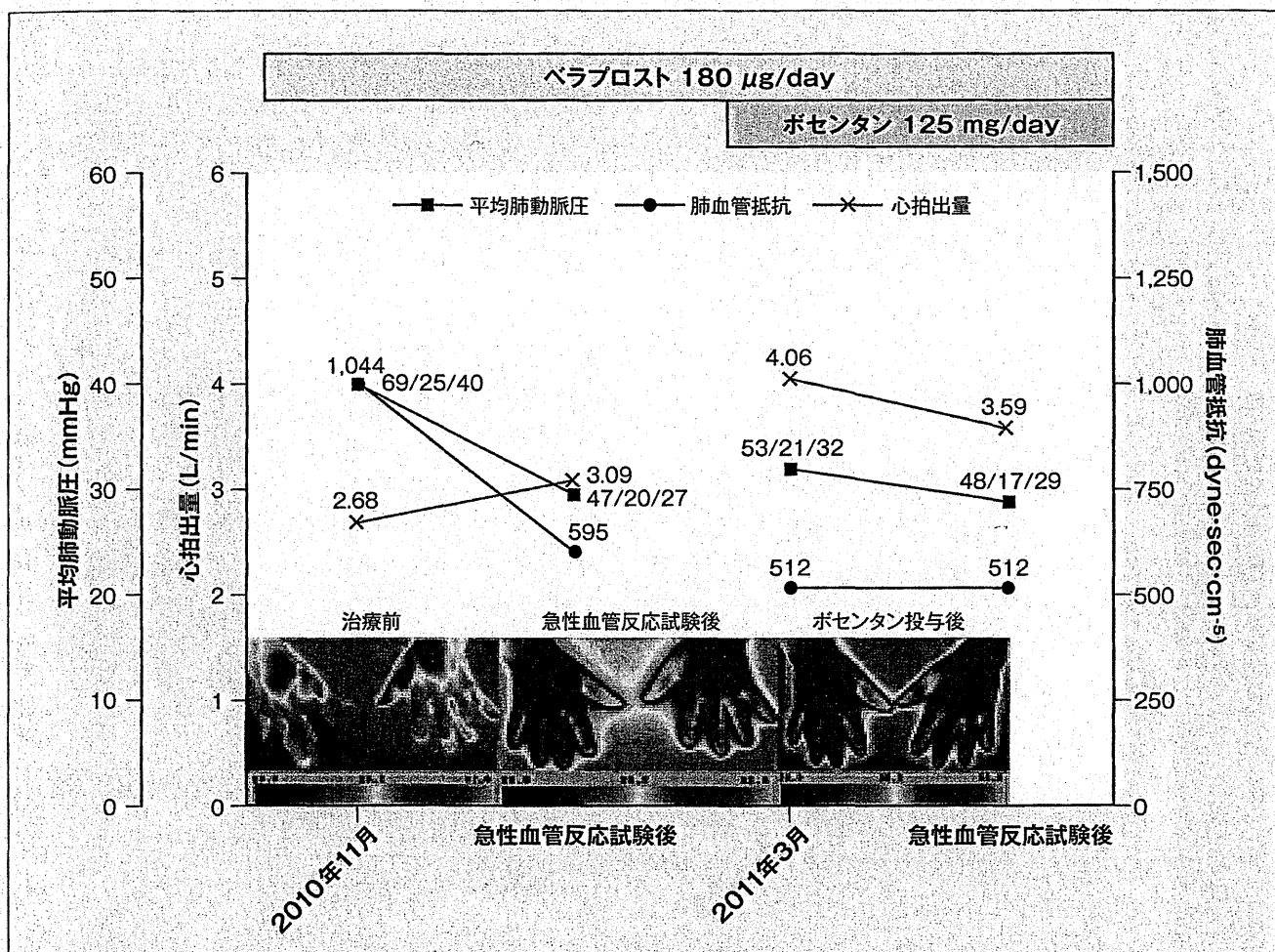


図 臨床経過図

●考察

急性肺血管反応性試験は、肺動脈性肺高血圧症の治療方針決定に重要な検査法である²⁾。今回われわれはNOを用いた血管反応性試験により、肺血行動態とレイノー症状が改善した例に対し、NOとは作用機序の異なるエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンを用いて慢性効果が得られた1例を経験した。NO負荷試験はレイノー症状に対しても肺動脈性肺高血圧症治療薬の有効性を推定する有用な方法であると思われる。

文献

- 1) 中野 昶: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。肺高血圧治療ガイドライン2006年改訂版, 2006
- 2) Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, et al: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 54 (Suppl S): S78-S84, 2009

多剤併用療法の新展開

高木弥栄美* 中西宣文*

近年、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) に対する薬物治療が発展し、現在は作用機序の異なる3系統(プロスタサイクリン製剤, エンドセリン受容体拮抗薬, ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬)を中心とした内服薬があるが、これら薬物の併用療法は多系統の原因因子を是正できる、単独療法より有用性が高い可能性が指摘されている。本稿では特発性/遺伝性 PAH 治療に対する specific therapy を中心に多剤併用療法の現状と今後の可能性につき概説する。

はじめに

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) に対する内科的治療の発展は著しく、今日わが国では作用機序の異なる複数の治療薬が臨床応用可能である。そして現時点でこれらの薬剤の選択や用量設定には明らかな指針がなく、各専門家が自分の臨床経験によった独自の考え方で処方をおこなっている。PAH に対するこれら治療薬の効果については、単剤できわめて有効な場合もあるが、多くの症例では若干の効果はみられるものの不十分な場合も多い。そこで予後不良である PAH の病気の進行を止め、さらには改善をめざしていくためには、近年では積極的な多剤併用療法がおこなわれるようになってきた。

[キーワード]
肺動脈性肺高血圧症
多剤併用療法
比較対照試験

* TAKAGI Yaemi, NAKANISHI Norifumi/国立循環器病研究センター病院肺循環科

1. 治療薬

現在 PAH の specific therapy として肺動脈の収縮・拡張を調節するシグナル経路に対応して PGI₂(プロスタサイクリン)製剤, エンドセリン受容体拮抗薬, ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬の3系統が存在し、これらの登場により PAH 患者の予後は改善している¹⁾。そこで3系統の治療薬の概略を示す。

1) PGI₂ 製剤

PGI₂は血管内皮細胞から産生される血管拡張因子であり血管平滑筋などの IP 受容体と結合することで cAMP 産生を促進し肺血管拡張作用、血管平滑筋増殖抑制作用などを呈する。本系統の属する治療薬として、わが国では1999年より静注用エポプロステノールナトリウム(以下エポプロステノール)²⁾と経口薬のベラプロストナトリウムを用いることが可能である。

2) エンドセリン受容体拮抗薬

エンドセリン(ET-1)は強力な血管収縮作用と血管平滑筋増殖作用をもつペプチドである。

表 1. 3種薬剤のプラセボ群と比較した血行動態変化(これまでのランダム化比較対照試験から)

	mPAP	mRAP	PVR	Cardiac Index
プロスタノイド群	-4.2(-6.2, -2.1)	-1.6(-2.3, -0.9)	-291(-401, -182)	0.32(0.12, 0.52)
エンドセリン受容体拮抗薬	-4.9(-6.6, -3.2)	-1.4(-2.9, 0.2)	-245(-316, -174)	0.30(0.09, 0.51)
PDE5 阻害薬	-4.2(-5.7, -2.7)	-1.8(-2.8, -0.8)	-192(259, 126)	0.39(0.15, 0.63)

Data are reported as mean placebo/control-corrected change(95% confidence interval)

mPAP: 平均肺動脈圧(mean pulmonary artery pressure), mRAP: 平均右心房圧(mean right atrial pressure), PVR: 肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance)

PAH 患者ではエンドセリンの発現と産生が亢進しており、血清中エンドセリン濃度は予後に関連しているとの報告などから、エンドセリン受容体拮抗薬の出現は合目的であると考えられる。わが国では2005年7月に非選択的ETA/ETB受容体拮抗薬であるボセンタン水和物(以下ボセンタン)が、2010年7月にはETA受容体選択的拮抗薬であるアンプリセンタンが承認されている。

3) PDE5 阻害薬

PDE5 阻害薬は血管拡張物質であるcGMPを分解するPDE5を阻害することで血管を弛緩させる。現在わが国においては2008年からシルデナフィルクエン酸塩(以下シルデナフィル)が、2009年からタダラフィルが使用可能となっている。

肺血行動態や6分間歩行試験などを指標とすると、これらの3系統の治療薬はそれぞれ単独のランダム化比較対照試験(randomized controlled trial: RCT)ではPAH治療薬としての有効性が確認されている。表1にはプラセボ群と比較した各薬剤の肺血行動態の改善度を示す。しかしこれらRCTのメタ解析をおこなった結果では、単剤投与ではエボプロステノールやiloprostなどのPGI2系薬剤においては死亡率、臨床症状などを改善しているものの、エンドセリン受容体拮抗薬とPDE5阻害薬では長期的な予後改善効果の確認までは得られていないとの報告もある³⁾。

2. 併用療法のエビデンス

前述のように3系統のPAH治療薬のおおのは本症に対し一定の治療効果をもつことは確認されている。しかし重症化防止・予後改善の観点からは、単独の薬剤ではいまだ十分な薬効は得られていない。そこで異なる作用機序をもつ治療薬の2剤または3剤併用療法の試みが開始されている。表2には、これまで示されてきた併用療法のエビデンスを示す。

3. PGI2 製剤とエンドセリン受容体拮抗薬またはPDE5阻害薬の併用療法

BREATHE-2研究⁴⁾はエボプロステノールとボセンタンの併用療法を検討した試験である。エボプロステノール投与症例にボセンタンもしくはプラセボを投与した結果、両群ともに全肺血管抵抗は低下したが、ボセンタン群でその程度は大である傾向はあるが、両者間で統計学的な差は得られなかった。6分間歩行試験でも両者とも改善したが、群間の有意差はなかった。STEP-1⁵⁾ではボセンタンにiloprost吸入を追加投与し、iloprost群で6分間歩行距離の増加、肺血行動態の改善、臨床症状の悪化防止効果が認められた。エボプロステノール使用中患者にシルデナフィルとプラセボのいずれかを追加投与したPACES-1試験⁶⁾でも、6分間歩行距離の改善と肺血行動態の改善、臨床症状の悪化防止効果が得られた。このように

表 2. 肺動脈性肺高血圧症に対する併用療法のエビデンス

Study 名 (年)	症例数	試験期間 (週)	ベースの治療	併用薬	改善項目
BREATHE-2 (2004)	33	16	エボプロステノール	ボセンタン	PVR 改善傾向 (p=0.08)
STEP-1 (2006)	67	12	ボセンタン	iloprost 吸入	6MWD, WHO class, PVR, 平均肺動脈圧, 悪化時間
PACE-1 (2006)	267	16	エボプロステノール	シルデナフィル	6MWD, 平均肺動脈圧, 悪化時間
COMBI-1 (2006)	40	12	ボセンタン	iloprost 吸入	6MWD 有益性なく打ち切り
EARLY ¹²⁾ (2008)	168	24	シルデナフィル	ボセンタン	PVR
COMPASS-1 (2009)	48	急性効果	ボセンタン	シルデナフィル	PVR
TRIUMPH-1 (2010)	235	12	ボセンタンもしくは シルデナフィル	treprostinil 吸入	6MWD, QOL, proBNP
PHIRST-1 ¹³⁾ (2009)	216	16	ボセンタン	タダラフィル	6MWD, 悪化時間, HRQOL

PVR : pulmonary vascular resistance, 6MWD : 6 minute walk distance, WHO : World Health Organization, QOL : quality of life, proBNP : プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (pro-brain natriuretic peptide), HRQOL : health-related quality of life

PGI2 製剤にエンドセリン拮抗薬または PDE5 阻害薬の併用療法で有効性を示した報告がある。

4. エンドセリン受容体拮抗薬と PDE5 阻害薬の併用療法

エンドセリン受容体拮抗薬と PDE5 阻害薬の併用では、ボセンタン+シルデナフィルの COMPASS-1 試験⁷⁾、ボセンタン+タダラフィルの PHIRST 試験⁸⁾がおこなわれている。COMPASS-1 試験では両者併用により急性の肺血行動態改善効果が示されているが、PHIRST 試験の結果では 6 分間歩行距離を指標とした場合、併用効果は十分でなかったことが報告されている。ボセンタンはおもにチトクロム p450 (CYP) 3A4, CYP2C9 で代謝され、CYP 誘導作用をもつ。

そのため同 CYP で代謝されるワルファリンカリウム、シルデナフィル、タダラフィルなどの血中濃度を低下させる。ボセンタンとシルデナフィルを併用した小規模臨床試験の臨床結果ではボセンタンの血中濃度が上昇しシルデナフィル濃度が 50% 低下した結果が得られており、ボセンタンの肝機能障害の risk の上昇、PDE5 阻害薬の相対的用量低下を考慮する必要がある。

5. 併用療法の実際

肺高血圧症治療薬の 2 剤併用・3 剤併用療法に関しては、いまだ確立したエビデンスは多くない。しかしわが国では専門家の意見としてその有用性が認められつつあり、ひろく併用療法がおこなわれている。実際の使用方法として NYHA 心機能

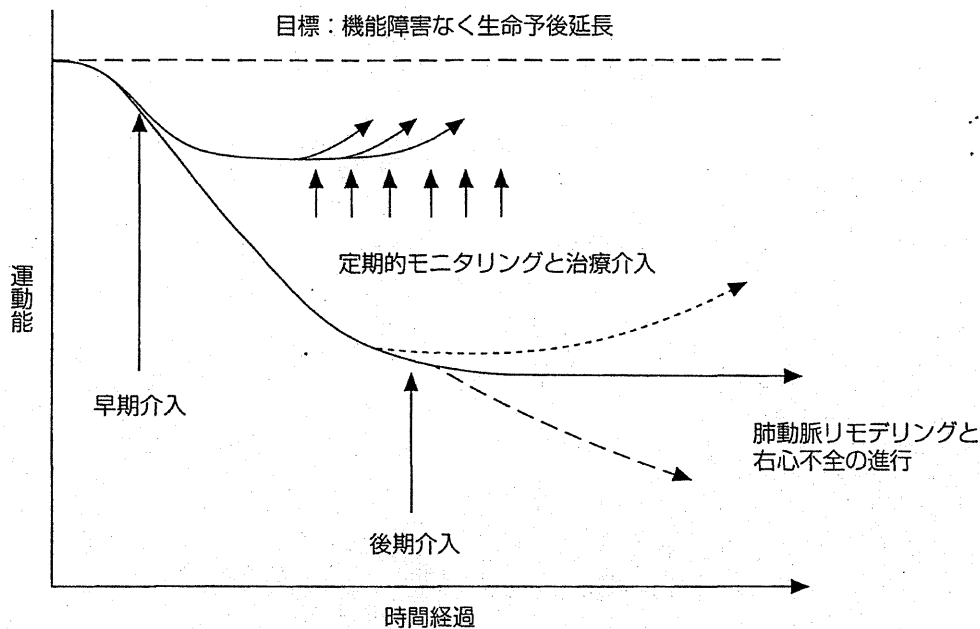


図 1. 肺動脈性肺高血圧症に対する治療ストラテジー
定期的に評価をおこない、早期に治療を導入する¹⁴⁾.

分類Ⅱ、Ⅲかつ病状進行速度がはやくない場合においてはエンドセリン受容体拮抗薬やPDE5阻害薬などの内服薬から開始することが多い。心臓カテーテル検査での急性血管反応試験の結果を治療薬の選択の参考にする場合もある⁹⁾。すなわちNO吸入で反応性がある場合にはPDE5阻害薬を最初に導入することが多い。十分な血行動態に改善のない場合にはエンドセリン拮抗薬もしくは経口プロスタノイドを併用する。現在の治療アルゴリズムでは、新たに内服薬追加後の効果判定を3~6ヵ月後におこない、心臓カテーテル検査などで目標に達していなければ併用薬剤を追加するとされている¹⁰⁾。一方、NYHAⅣ度例では単独投与にこだわらずすみやかにエポプロステノールを主とした併用療法をおこなっている場合が多い。すなわちPDE5阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)もしくはエンドセリン拮抗薬を強心薬、利尿薬、酸素投与下に投与しすみやかにエポプロステノール投与を開始する。その際、副作用発現や他の疾患(pulmonary veno-occlusive disease: PVODなど)の合併の有無に留意しながら増量し

ていくが、適宜心臓カテーテル検査をおこない心拍出量のみならず肺動脈圧の改善が得られるまで増量をおこなうこととしている。

おわりに

PAH治療における併用療法では、個々の患者における病状や薬剤感受性や副作用の発現をみて治療薬の決定をおこなっているのが実状である。Hooper¹¹⁾らは治療ゴールを設定し順次多剤併用をおこなう(goal-oriented therapy)を提唱し、この戦略により累積生存率は有意に改善したことを報告している。多剤併用の具体的方法については、更なる検討が必要で、より洗練された方法論の確立が必要である。しかし今後のPAH治療では多剤併用療法が標準となる可能性が高いと思われる(図1)。

文献

- 1) McLaughlin VV *et al*: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of

- Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association : developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* **119** : 2250-2294, 2009
- 2) Barst RJ *et al* : A Comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* **334** : 296-302, 1996
 - 3) Ryerson CJ *et al* : Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension : a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* **11** : 12, 2010
 - 4) Humbert M *et al* : Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension : BREATHE-2. *Eur Respir J* **24** : 353 - 359, 2004
 - 5) McLaughlin VV *et al* : Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **174** : 1257-1263, 2006
 - 6) Simonneau G *et al* : PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension : a randomized trial. *Ann Intern Med* **149** : 521-530, 2008
 - 7) Gruenig E *et al* : Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension : results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* **49** : 1343-1352, 2009
 - 8) Barst RJ *et al* : Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* **30** : 632-643, 2011
 - 9) Rubin LJ *et al* : Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **126** : 4S-6S, 2004
 - 10) Galiè N *et al* : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : The Task Force for the Diagnosis and treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) : *Eur Heart J* **30** : 2493-2537, 2009
 - 11) Hoeper MM *et al* : Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **26** : 858-863, 2005
 - 12) Galiè N *et al* : Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study) : a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* **371** : 2093-2100, 2008
 - 13) Galiè N *et al* : Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group : Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* **119** : 2894-2903, 2009
 - 14) Sitbon O *et al* : Treat-to-target strategies in pulmonary arterial hypertension : the importance of using multiple goals. *Eur Respir Rev* **118** : 272-278, 2010

サルコイドーシスに合併する肺高血圧症の病態と治療

中西宣文

【要旨】

サルコイドーシスは基本的には予後不良の疾患ではないとされるが、少数例で呼吸器疾患や心疾患を合併して重篤化し、特に肺高血圧症の合併例は予後不良であることが報告されている。サルコイドーシスにおける肺高血圧症の合併は肺線維症例で高頻度となる。この肺高血圧症の成因は十分明らかにされていないが、単に肺線維症における肺実質障害の結果として肺血管床が減少することのみでなく、特発性肺動脈性肺高血圧症に類似した肺血管病変など他の種々の病因が関与している可能性も指摘されている。近年、本症に対し肺動脈性肺高血圧症の治療薬や免疫抑制剤による治療の試みが始まっているが、効果が確認されている治療薬はいまだ存在しない。

〔日サ会誌 2012; 32: 39-42〕

キーワード：サルコイドーシス，肺高血圧，肺動脈性肺高血圧症

Sarcoidosis and Pulmonary Hypertension

Norifumi Nakanishi

Keywords: sarcoidosis, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension

肺高血圧症の定義と臨床分類

2008年に米国・ダナポイントで開催された肺高血圧症ワールドシンポジウム（ダナポイント会議）では、「肺高血圧」は肺動脈平均圧（PAPm）が25 mmHg以上と定義され¹⁾、また肺高血圧症臨床分類（ダナポイント分類）も新たに策定された。本分類によると、肺高血圧症は第1群：肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）、第2群：左心系疾患による肺高血圧症、第3群：肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症、第4群：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH）、第5群：原因不明あるいは複合的な要因による肺高血圧症の5群で構成されている²⁾。第1群PAHは、原因は十分解明されていないが、肺小動脈を中心に高度の中膜肥厚・内膜

増殖・叢状病変・血管壊死などの組織病変が生じ、これによる高度の肺高血圧症を主徴とする予後不良の疾患の総称である。第2群は左心系疾患により肺静脈圧が上昇して成立する肺高血圧症、第3群は呼吸器疾患の肺実質障害と低酸素血症による肺高血圧症、第4群CTEPHは慢性肺血栓塞栓症による肺高血圧症、第5群は上記の何れにも分類困難な、血液疾患、全身性疾患、代謝疾患（糖原病Ia型）などに伴う肺高血圧症である。本稿で対象とするサルコイドーシスに合併する肺高血圧症は、現時点ではダナポイント分類第5群に分類されている。

サルコイドーシスの疫学と予後

サルコイドーシスは原因不明の全身性（多臓器性）の肉芽腫性疾患で、組織所見は壊死を伴わない類上皮

国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 肺循環科

著者連絡先：中西宣文（なかにし のりふみ）
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門
肺循環科
E-mail：nnakanis@hsp.ncvc.go.jp

National Cerebral and Cardiovascular Center, Division of Cardiology and Pulmonary Circulation, Department of Medicine

細胞肉芽腫を特徴としている。若年（20～30代）と中年（50～60代）に好発し、両側肺門リンパ節・肺（80～90%）、眼（25～50%）、皮膚（20%）の罹患頻度が高く、心サルコイドーシスは5%と報告されている³⁾。本症の臨床症状は咳・呼吸困難、視力低下・霧視、不整脈、皮疹等を呈することが多い。サルコイドーシスはわが国では公費対象の特定疾患治療研究事業対象疾患（難病）に指定され、臨床調査個人票による疫学調査が行われている。登録症例数は1974年の調査開始時から毎年増加傾向にあったが2000年頃からはほぼ一定となり、2009年度の登録数は20,105名である（Figure 1）。サルコイドーシスは発病様式や病変の拡がりや予後とが関係し、結節性紅班を伴う急性発症例や無症状の両側肺門リンパ節腫脹を示すのみの例は、通常は自然寛解することが多いとされる。しかし、約10%の症例では多臓器病変が生じて慢性に進行し、一部は肺などの臓器の線維化に進展して難治症例となる（難病情報センター・ホームページ）。本症全体の死亡率は1～5%と言われている³⁾。欧米ではサルコイドーシスの死亡例の大半は呼吸不全であるが、日本では死亡例の多くは心サルコイドーシスとの報告もある⁴⁾。

サルコイドーシスと肺高血圧症

サルコイドーシスは、胸部X線所見で所見のないStage 0、両側肺門部リンパ節腫脹のStage 1、これに間質浸潤を伴うStage 2、間質浸潤のみのStage 3、肺

線維症が主となるStage 4に分類され、各々の頻度はそれぞれ5～10%、50%、25～30%、5%程度である⁵⁾。Stage 4の肺組織所見では肺実質の線維化による肺血管床の閉塞所見に加え、サルコイド性リンパ節腫脹による肺動静脈の圧迫、肺血管自体の肉芽腫性病変などによると思われる肺動脈硬化が観察され、これらは臨床的には肺高血圧症の存在を示唆する所見でもある⁶⁾。心エコー法による評価ではあるが、Stage 0からStage 4の症例の各々による肺高血圧症の合併率は順に28.5%、22.2%、38.8%、26.7%、69.7%と報告され、Stage 4の肺線維症例で特に肺高血圧の合併が高いことが示されている⁷⁾（Figure 2）。しかし肺線維症が認められないStage 1やStage 2でも肺高血圧合併例は存在し、また肺換気機能と肺動脈圧の間にも相関関係は無いことなどから、サルコイドーシスにおける肺高血圧症の成因は肺の線維化のみでは説明できず、第1群のPAHや第2群の心疾患などさまざまな因子が関与している可能性が論議されている⁶⁾（Figure 3）。肺高血圧症を合併したサルコイドーシスの予後に関しては資料は多くはないが、Baughmanらは肺高血圧非合併例 60例、肺高血圧合併例 50例の経過観察の結果を報告している。本検討では非肺高血圧例の死亡は3例（5.5%）のみであったが、肺高血圧合併例では18例（36%）が死亡し、その平均生存期間は4.2年で⁸⁾、肺高血圧合併サルコイドーシスの予後は不良である。

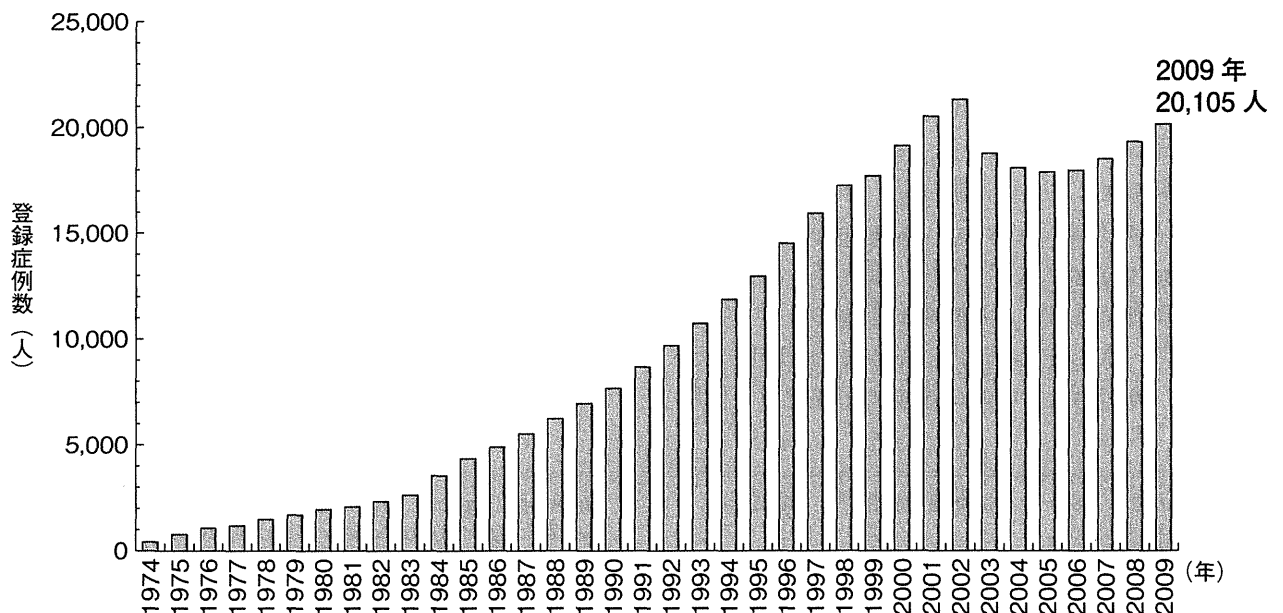


Figure 1. 難病情報センター（<http://www.nanbyou.or.jp/>）臨床調査個人票から見た本邦サルコイドーシスの症例数の年次推移

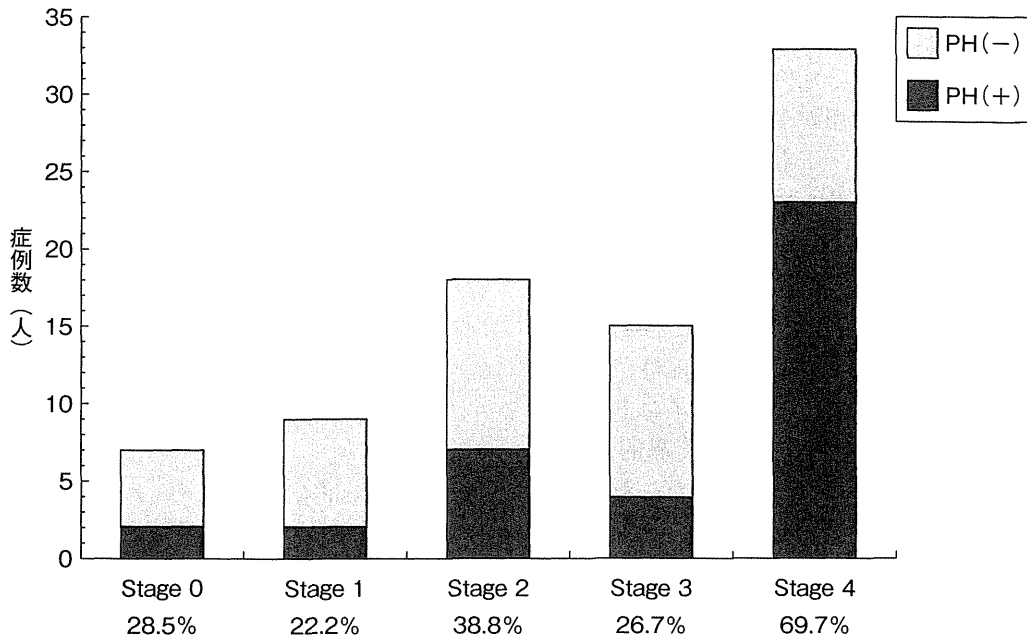


Figure 2. サルコイドーシスの各ステージにおける肺高血圧症 (PH) の合併頻度

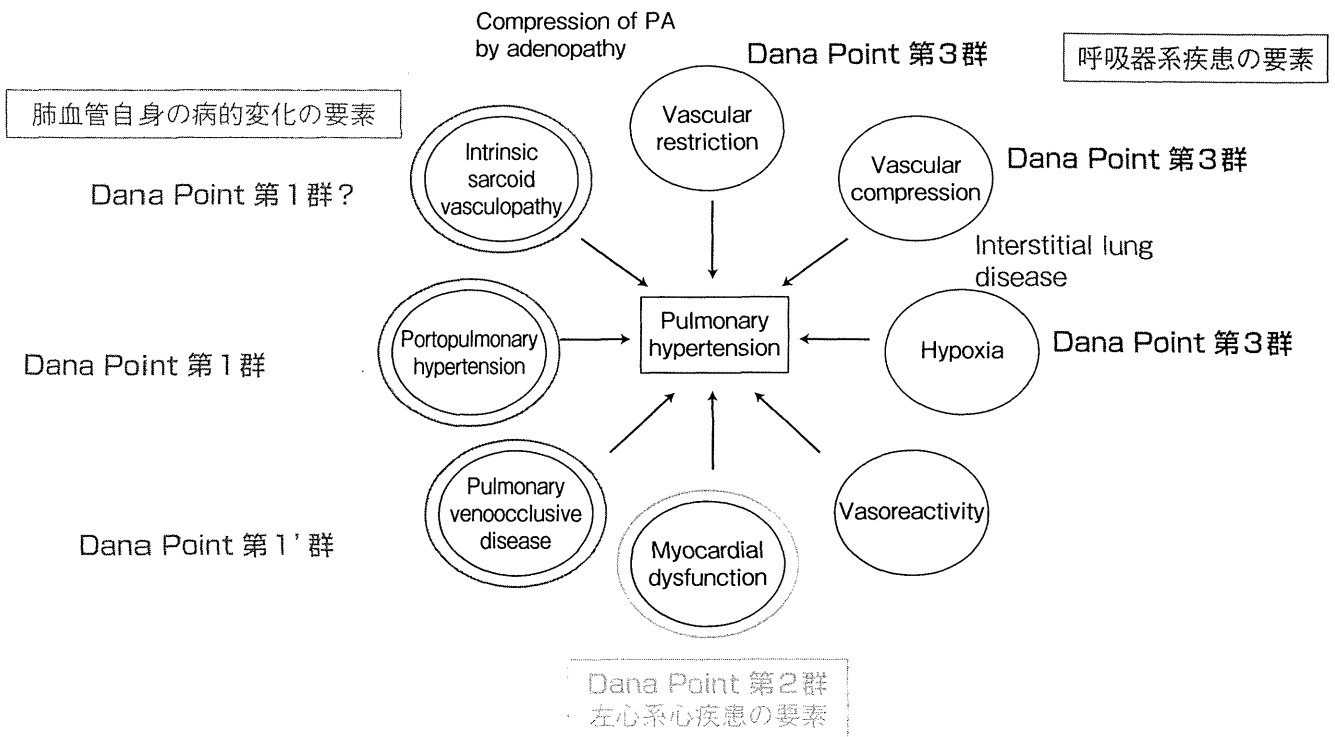


Figure 3. サルコイドーシス肺高血圧症、発症機序の多様性

サルコイドーシスに伴う肺高血圧症の治療

サルコイドーシスは原因不明の疾患であるが自然治癒例も存在し、現在は無症状ならば治療は行われていない場合もある。しかし肺病変の進行や、心臓病変の合併など予後不良が予測される症例には、治療介入が行われる。ステロイド剤の使用が主であるが、近年では免疫抑制剤のメトトレキサートも使用される場合がある。肺高血圧症を合併したサルコイドーシスではまずステロイド剤が用いられるが、その有用性に関しては一致した見解はない。ただ炎症反応が高度の例や、縦隔リンパ節腫脹による肺静脈圧迫例など特定のグループには、ステロイド剤は有効である可能性があると考えられている⁹⁾。また本症にはダナポイント分類第1群のPAHに類似の病態が想定され、特異的PAH治療薬の投与が試みられるようになってきた。ただ本症に対するエポプロステノール治療でNYHA classの改善が得られた¹⁰⁾との報告もあるが、エンドセリン受容体拮抗薬のボセンタンを用いた症例報告やフォスフォジエステラーゼ5阻害薬のシルデナフィルの小規模研究では、肺血行動態は改善したが運動耐用能の改善効果は得られなかったなど、有効性が確認される結果には至っていない。最近のBarnett等の比較的大人数の検討でも、NYHA classや6分間歩行試験、肺血行動態諸量は改善したが予後の改善は得られなかったとの報告がある¹¹⁾。サルコイドーシスに伴う肺高血圧症の治療は、現在その検討が始まったところである。

引用文献

- 1) Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-66.
- 2) Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-54.
- 3) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
- 4) Iwai K, Sekiguchi M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 26-31.
- 5) Criado E, Sánchez M, Ramírez J, et al. Pulmonary sarcoi-

dosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics* 2010; 30: 1567-86.

- 6) Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology* 2011; 16: 69-77.
- 7) Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, et al. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 1483-9.
- 8) Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, et al. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078-85.
- 9) Gluskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D, et al. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 403-7.
- 10) Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. *Chest* 2006; 130: 1481-8.
- 11) Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest* 2009; 135: 1455-61.

肺高血圧症の 新しい分類・疫学と予後

—日本循環器病学会肺高血圧症治療ガイドラインを踏まえて—

国立循環器病研究センター研究所肺高血圧先端治療学研究部 中西 宣文

KEY WORDS

- 特発性肺動脈性肺高血圧症
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- 改訂版肺高血圧症臨床分類
- ダナポイント分類

はじめに

肺高血圧を主徴とする疾患としては、特発性肺動脈性肺高血圧症や Eisenmenger 症候群、慢性肺血栓塞栓症などが有名であるが、最近では左心疾患、呼吸器疾患、膠原病など他の多くの疾患や病態にも肺高血圧症が合併することが知られてきた。そこで直近の肺高血圧症に関するワールドシンポジウム（2008年のダナポイント会議）では、「肺高血圧」を肺動脈の平均圧（PAPm）が25mmHg以上と定義し、肺高血圧を主徴とする疾患を病因・病態が類似した5つの群に分類し、これを改訂版肺高血圧症臨床分類（ダナポイント分類）として提唱した（表）¹⁾。本分類法は現在、ESC/ERSの肺高血圧症診断治療ガイドライン²⁾や ACCF/AHAの肺高血圧症に関する専門家合意文書³⁾、わが国では厚生労働省指定の呼吸器難病における肺高血圧症の分類にも採用され、日本循環器病

学会の肺高血圧症治療ガイドラインにも本分類を用いている。

I. 肺高血圧症の分類

ダナポイント分類の第1群は、肺動脈に一義的な病変が存在する肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension；PAH）である。第2群は左心系疾患に関連する肺高血圧症で、左室拡張期圧・左房圧の上昇が肺高血圧の原因とされる。第3群は呼吸器疾患/低酸素血症に関連する肺高血圧症、第4群は慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension；CTEPH）と称される疾患、第5群はまだその機序が解明されていないさまざまな要因による肺高血圧症である。

第1群PAHは、さらに特発性PAH（idiopathic PAH；IPAH）、遺伝性PAH（heritable PAH；HPAH）、薬剤・毒物誘発性PAH、膠原病に関連する

Classification, epidemiology and natural history of pulmonary hypertension.

Norifumi Nakanishi (特任部長)

表. 2008年改訂版の肺高血圧症臨床分類(ダナポイント分類)¹⁾

<p>第1群 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 (idiopathic PAH ; IPAH)</p> <p>2) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable PAH ; HPAH)</p> <p>①BMPR2</p> <p>②ALK1, endoglin (遺伝性出血性毛細血管拡張症)</p> <p>③未知・不明</p> <p>3) 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症</p> <p>4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (associated PAH ; APAH)</p> <p>①膠原病性</p> <p>②エイズウイルス感染症</p> <p>③門脈肺高血圧</p> <p>④先天性短絡性疾患</p> <p>⑤住血吸虫症</p> <p>⑥慢性溶血性貧血</p> <p>5) 新生児持続性肺高血圧症</p>	<p>第2群 左心性心疾患に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 収縮不全</p> <p>2) 拡張不全</p> <p>3) 弁膜疾患</p> <hr/> <p>第3群 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) 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患</p> <p>4) 睡眠呼吸障害</p> <p>5) 肺泡低換気障害</p> <p>6) 高所における慢性暴露</p> <p>7) 発育障害</p> <hr/> <p>第4群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)</p> <hr/> <p>第5群 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症</p> <p>1) 血液疾患 (骨髄増殖性疾患, 脾摘出)</p> <p>2) 全身性疾患 (サルコイドーシス, 肺ランゲルハンス細胞組織球症, リンパ管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎)</p> <p>3) 代謝性疾患 (糖原病, ゴーシェ病, 甲状腺疾患)</p> <p>4) その他 (腫瘍塞栓, 線維性縦隔炎, 血液透析中の慢性腎不全)</p>
---	--

1' 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (PCH)

PAH (connective tissue disease-PAH ; CTD-PAH), HIV感染に伴うPAH, 門脈圧亢進症に関連するPAH (portal hypertension ; POPH), 先天性心疾患に関連するPAH (congenital heart disease-PAH ; CHD-PAH), 住血吸虫症に関連するPAH, 慢性溶血性貧血に関連するPAH, 小児遷延性肺高血圧症に細分類されている。また第1群の亜型として肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease ; PVOD) と肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis ; PCH) がある。

5つの群に分類される肺高血圧症のなかで、第1群PAHと第4群CTEPHは通常、きわめて高度の肺高血圧が存在し、肺血管自体に病変の首座を有する疾患群で、疫学調査や治療のエビデンスも多い。ただわが国では住血吸虫症や慢性溶血性貧血に関連するPAHは少なく、考慮する必要性はほとんどない。また第2群と第3群例は肺高血

圧の程度は高くはなく、治療も現時点ではおのおのの原疾患への対応が主となり、肺高血圧に対する治療のエビデンスはない。また第5群の肺高血圧症もきわめてまれである。そこで、本稿ではPAHとCTEPHについて解説する。

II. 肺高血圧症の疫学と予後

1. PAHの疫学と予後

PAHの疫学に関する最初の大規模な報告は、NIHの主導により行われた米国PPH (現在のIPAHとHPAHの総称)の症例登録に関するものである⁴⁾⁵⁾。本論文が現在のIPAH/HPAHの臨床像の基礎となっており、その内容は初診時の平均年齢は36±15歳 (1~81歳)、男女比は1 : 1.7で女性に多く、人種間で発症頻度に差はない。家族歴を有する患者は6.4%と報告され、登録例の予後は平均生存期間が2.8年、1年生存率が68%、3年生存率が48%、5年生存率が34%で、予後不良の疾患で

あることが明らかにされた。また本症の頻度は2~3/100万人ときわめてまれな疾患であることも報告された⁶⁾。

PPHはわが国では1998年より特定疾患治療研究事業対象疾患 (難病) に指定され、同時に臨床調査個人票の集計により疫学調査が可能となった。さらに2009年にはPPHからPAHに疾患概念が拡大して難病に再度指定された。この結果、2010年度の統計でわが国でPAHとして登録された症例数は1,560名と急増し⁷⁾、有病率は12.2人/100万人と計算される。ただ膠原病に合併するPAHは、肺高血圧症よりはむしろ原疾患の膠原病で難病登録され、PAHの統計には入っていない場合が多い。一方、本症は十分診断されず、未登録例も多く存在するとの指摘もあり、PAHの実数はもっと多いと推定されている。日本人のIPAH/HPAH自然歴については、多施設共同の症例登録データはないが、当院・単一施設の経験では、プロスタサイクリン持続静

注療法が承認以前の例で、初診時からの1年生存率は69.7%、3年生存率は40.2%、5年生存率は38.1%であった。これは前述のNIH症例の予後ときわめて近似した結果で、人種差はないと思われた⁸⁾。

近年、欧米では国家単位や国際共同のPAH症例登録制度が整備されつつあり、そのデータが参照可能となっている。フランスの国家登録の結果では⁹⁾、PAHの登録症例数は674例で、平均年齢は50±15歳であった。PAHに属する疾患の内訳は、IPAHが39.2%、HPAHが3.9%、食欲抑制剤合併PAH 9.5%、CTD-PAH 15.3%、CHD-PAH 11.3%、POPH 10.4%、HIV合併PAH 6.2%であった。フランスでのPAH有病率は約15人/100万成人(IPAHは5.9人/100万成人)で、その後2010年に発表された同国IPAH/HPAH/食欲抑制剤合併PAHの予後は1年生存率が89%、2年生存率が68%、3年生存率が55%とされた¹⁰⁾。単純な比較ではあるが1991年の未治療NIH例に比しフランスPAH国家登録例の予後は改善しており、これは最近の特異的肺高血圧治療薬の効果と考察可能である。また同報告で注目すべき結果は、同じダナポイント分類第1群PAHに属していてもIPAH/HPAHとCHD-PAH、CTD-PAHでは予後に差があり、CTD-PAHが一番予後不良であった¹⁰⁾。以前肺高血圧症の臨床分類が提唱された際には、同じPAH群に属する疾患の病状・病態は類似していると想定されていたが、本所見はPAH内でも基礎疾患によって病態に種々の差が存在し、今後のPAH治療を考えるうえで重要なメッセージと思われる。

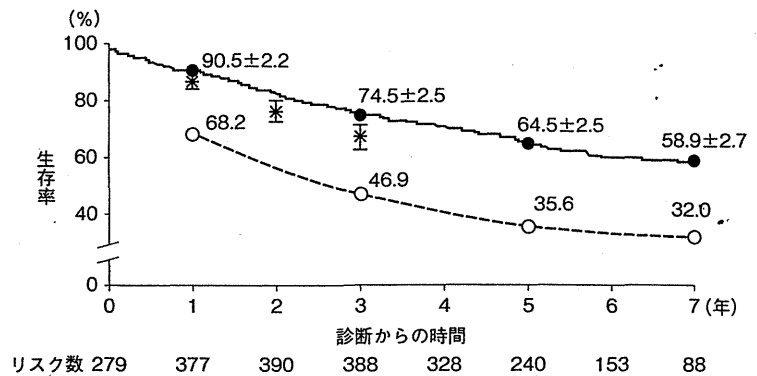


図. 米国REVEAL症例登録におけるIPAH/HPAH例の長期予後¹⁴⁾
 * : French Registry, ● : REVEAL unweighted NIH cohort,
 -○- : Predicted survival by NIH equation
 診断から6ヵ月以内に特異的PAH治療を開始したIPAH/HPAH例の初回右心カテーテルからの長期予後。文献⁹⁾の未治療IPAH/HPAHの予後予測式から算出した長期予後推定値に比較して改善が認められる。

他の国家登録データでは、スコットランドの肺血管疾患症例データベースでPAHの有病率は26人/100万人¹¹⁾、スイス肺高血圧センターのデータでIPAHの有病率は8.6人/100万人が報告されている¹²⁾。最近米国で大規模な症例登録研究(REVEAL研究)が始まり¹³⁾、相次いでその解析結果が発表されている。直近ではPAH 2,635例の予後に関する論文があり、最初の右心カテーテル検査からの1年生存率、3年生存率、5年生存率、7年生存率はそれぞれ85%、68%、57%、49%であり、特にIPAH/HPAHについてはそれぞれ91%、74%、65%、59%であった(図)¹⁴⁾。本報告も近年のPAH治療薬の効果を示すものとする。

2. CTEPHの疫学・予後

CTEPHの正確な発症機序は明らかではないが、急性肺血栓塞栓症の一部が慢性化して発症する可能性が想定されている。欧米での検討では、急性肺血栓塞栓症例で発症後2年目に38%がCTEPHに移行したとの報告がある¹⁵⁾。しかし総人口あたりのCTEPH

の有病率に関する報告はさきわめて少ない。英国では主要な5つのPHセンターで2001年からの5年間に496例がCTEPHと診断され、1年生存率、3年生存率はおおの、82%、70%と報告されている¹⁶⁾。古いデータではあるが1982年のRiedelらの報告では、PAPmが30mmHg以下のCTEPHの予後は5年生存率が約90%と比較的良好であるが、30mmHg台では約50%、50mmHg以上では約10%であった¹⁷⁾。

わが国では、PAHと同様にCTEPHに関しても1998年より難病に指定され、疫学調査が行われている。2010年の統計ではわが国CTEPHの登録例は1,288名で、有病率は10.1人/100万人と計算される⁷⁾。予後については、治療方法が存在しなかった1990年までの自験例では初診時の全肺血管抵抗(TPR)を重症度の指標とし、 $TPR < 500 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、 $500 \leq TPR < 1,000 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、 $1,000 \leq TPR < 1,500 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、 $1,500 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \leq TPR$ の4群に分類すると、5年生存率はおおの100%、88.9%、52.4%、40.0%で、特にTPRが

1,500dynes·sec·cm⁵以上で予後はきわめて不良例であった¹⁹⁾。

CTEPHに関してはその後、中枢型CTEPH(肺動脈主幹部から主肺動脈、葉動脈に血栓が確認できる例)では肺動脈血栓内膜摘除術が、それより末梢に血栓が存在する末梢型CTEPHではカテーテルを用いた肺動脈拡張術が可能となり、予後は著明に改善していると考えられる。

文 献

- 1) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 (1 Suppl) : S43-54, 2009
- 2) Galè N, Hoeper MM, Humbert M, et al : ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30 : 2493-2537, 2009
- 3) McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al : ACCF/AHA : ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association : developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 119 : 2250-2294, 2009
- 4) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al : Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107 : 216-223, 1987
- 5) 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
- 6) The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 105 (2 Suppl) : 37S-41S, 1994
- 7) 難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp/>)
- 8) 中西宣文 : 疫学と予後. 中野 赴編, 新目でみる循環器病シリーズ16 肺循環障害. 東京, メジカルビュー社, 45-49, 2007
- 9) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al : Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173 : 1023-1030, 2006
- 10) Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al : French Pulmonary Arterial Hypertension Network : Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 36 : 549-555, 2010
- 11) Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al : An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 30 : 104-109, 2007
- 12) Tueller C, Stricker H, Soccal P, et al : Swiss Society for Pulmonary Hypertension : Epidemiology of pulmonary hypertension : new data from the Swiss registry. *Swiss Med Wkly* 138 : 379-384, 2008
- 13) Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al : Pulmonary arterial hypertension : baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 137 : 376-387, 2010
- 14) Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al : An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 142 : 448-456, 2012
- 15) Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al : Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group : Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350 : 2257-2264, 2004
- 16) Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al : Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 177 : 1122-1127, 2008
- 17) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al : Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 81 : 151-158, 1982
- 18) 中西宣文, 京谷晋吾, 佐藤 徹, 他 : 慢性肺血栓症の肺血行動態と長期予後に関する検討. *日本胸部疾患学会雑誌* 35 : 589-595, 1997



Maternal Outcome in Pregnancy Complicated With Pulmonary Arterial Hypertension

Shinji Katsuragi, MD; Kaoru Yamanaka, MD; Reiko Neki, MD; Chizuko Kamiya, MD; Yoshihito Sasaki, MD; Kazuhiro Osato, MD; Takekazu Miyoshi, MD; Kaoru Kawasaki, MD; Chinami Horiuchi, MD; Yoshinari Kobayashi, MD; Keiko Ueda, MD; Jun Yoshimatsu, MD; Koichiro Niwa, MD; Yaemi Takagi, MD; Takeshi Ogo, MD; Norifumi Nakanishi, MD; Tomoaki Ikeda, MD

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH), including Eisenmenger syndrome, has a risk of mortality in pregnancy of 10–40%. The aim of this study was to investigate whether pulmonary artery blood pressure (PABP) is a prognostic factor for pregnancy outcome in patients with PAH.

Methods and Results: The subjects were 42 patients with PAH during pregnancy. Severe and mild cases were defined by PABP before and during the first 14 weeks of pregnancy, with severe cases having mean PABP >40 mmHg by catheterization or systolic PABP >50 mmHg on echocardiography. Eighteen women chose termination of pregnancy before 14 weeks, leaving 24 women (10 mild, 14 severe) for analysis. The women with severe PAH delivered earlier (35.4 vs. 31.5 weeks, $P < 0.05$) and had higher rates of small-for-gestational-age infants (0/10 vs. 7/14, $P < 0.01$). Among the women with severe PAH, the New York Heart Association class dropped by 1 in 9 cases, by 2 in 3 cases, and remained the same in 2 cases as pregnancy progressed, whereas among the women with mild PAH, the class dropped by 1 in 1 case and 9 women remained in the same class. Among the severe cases, 1 woman died and there was 1 fetal death; PABP markedly increased in later pregnancy from 54 to 74 mmHg (catheter measurement) and from 78 to 93 mmHg (echocardiography) ($P < 0.05$).

Conclusions: The level of PABP before or in the early stage of pregnancy is an important predictor of pregnancy outcome. (*Circ J* 2012; **76**: 2249–2254)

Key Words: Eisenmenger syndrome; Pregnancy; Pulmonary arterial hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a complex disorder in which pulmonary arterial obstruction leads to elevated pulmonary arterial resistance and right ventricular failure.^{1–4} Elevation of the pulmonary arterial pressure correlates with progressive damage to the pulmonary artery.^{3,4} Before the development of surgical treatment for ventricular septal defect, atrial septal defect and patent ductus arteriosus, most patients died around the age 40, with right-sided cardiac failure being the main cause of death.^{5–7} Treatment with drugs such as epoprostenol, sildenafil, and bosentan causes vasodilatation of the pulmonary vasculature, which reduces pulmonary resistance and allows survival until about 60 years of age,^{8–12} and lung transplantation can also increase survival.^{13,14}

Pregnancy is strongly associated with life-threatening problems in patients with PAH. The risk of cardiac failure during

and after pregnancy increases and sudden cardiac arrest may occur during cesarean section or soon after birth.^{15–18} The rate of maternal death in pregnancies complicated by PAH is variously reported to be 20–60%.^{18–21} Predictors of cardiac failure during pregnancy are elevated pulmonary arterial blood pressure (PABP),^{22,23} elevated level of brain natriuretic peptide,^{24,25} and increased size of the right ventricle.^{26,27} There may also be a genetic predisposition.^{28,29} Elliot et al. reported that pregnancy in women with PAH seems to be relatively safe up to a PABP of approximately 40 mmHg.³⁰ However, Bédard et al found that even patients with mild PAH can develop cardiac failure or die postpartum (within 3 months after delivery) in up to 30% of cases.³¹

Most reports of PAH in pregnancy have only examined PABP pre-pregnancy and do not mention changes in New York Heart

Received February 20, 2012; revised manuscript received April 9, 2012; accepted April 27, 2012; released online June 13, 2012 Time for primary review: 30 days

Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita (S.K., K.Y., R.N., C.K., Y.S., K.O., T.M., K.K., C.H., Y.K., K.U., J.Y., T.I.); Department of Cardiology, St. Luke's International Hospital, Tokyo (K.N.); and Department of Cardiovascular Medicine, Pulmonary Circulation Group, Suita (Y.T., T.O., N.N.), Japan

Mailing address: Shinji Katsuragi, MD, Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan. E-mail: skatsura12@yahoo.co.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-12-0235

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp