

## 血圧異常③

## 肺高血圧

片岡雅晴, 佐藤 徹 杏林大学医学部第二内科

## 疾患のポイント

- 肺動脈の血圧は正常では20/10(15)mmHgほどだが, 平均肺動脈圧が安静時25mmHg, 運動時30mmHg以上となるものを「肺高血圧」とよぶ。
- この病気の原因には, 肺動脈に原因のあるもの, 左心不全に伴うものなどさまざまあるが, 肺動脈に原因があり肺血管抵抗上昇により引き起こされるものを肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)とよび, 特に特発性肺動脈性肺高血圧症は慢性かつ進行性の難病であり(1998年より, 国が特定疾患治療研究事業対象疾患に指定), 進行すると右心不全を合併し予後不良となる。

## 1st Line

## ◎考え方

- PAHの初期は無症状である。これは, 肺血管のうち約2/3以上が障害されてきて初めて症状が出現するようになるためであり, 無症状でも心エコーにて肺動脈圧が上昇しているような症例も多い。特に膠原病に合併したPAHは進行が速く予後不良となることが多いため, PAHは早期発見早期治療がなによりも重要である。
- 現在のPAHに対する治療のガイドラインとしては, 2007年・2009年に発表されている。PAHの重症度を症状や心エコー, 心臓カテーテル検査などでの検査結果と合わせて適切に診断し, 適切な治療法を選択することが必要である。
- PAHに対する内服薬としては以下の3種類が重要である。

## ◆ 処方の実際

プロサイリン<sup>®</sup>、ベラサスLA<sup>®</sup>、ケアロード<sup>®</sup>(ベラプロストナトリウム)

- 肺血管を拡張させる作用があるPGI<sub>2</sub>製剤のうち、内服で投与できる製剤である。ベラサスLA<sup>®</sup>とケアロード<sup>®</sup>は、成分はプロサイリン<sup>®</sup>と同じベラプロストナトリウムだが、徐放性製剤であり、血中濃度をより安定して持続させる効果がある。

## ◆ 投与上の注意

- 頭痛、顔面・手指の発赤、下痢などの副作用。
- 抗血小板作用があるため出血傾向にある患者や胃潰瘍などの既往のある患者では注意を要する。

## ◆ 投与期間と効果判定

- 成人は1回1錠(主成分として20 $\mu$ g)を1日3回食後に服用し始め、症状をみながら徐々に増量していく。増量する場合には投与回数を1日3~4回とし、1日最高用量9錠(180 $\mu$ g)を目安に増量する。

## ◆ 禁忌例

- 上部消化管出血、尿路出血、眼底出血など出血性疾患を有する患者、また、妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性。

## ◆ 処方の実際

トラクリア<sup>®</sup>(ボセンタン：エンドセリン受容体拮抗薬)

- ボセンタンは高度に置換されたピリミジン誘導体で、エンドセリン-1(ET-1)の競合的拮抗薬として作用する。本剤は、血管平滑筋に存在するETA受容体、ならびに脳、内皮および平滑筋細胞に存在するET<sub>B</sub>受容体の両方に結合する。ET-1は強力な内因性血管収縮物質で、この作用を阻害することで、血管拡張作用を有する。
- ET-1濃度は、肺高血圧症患者の血中および肺組織で上昇しており、肺循環でのET-1の作用に拮抗することで、肺血管抵抗は低下し、肺血管のリモデリング改善と右室負荷の軽減をもたらす。
- 世界保健機構(WHO)class分類のⅡ度以上の患者に適応となる。また、最近2010年からはETA受容体を選択的に阻害するアンブリセンタン(ヴォリブリス<sup>®</sup>)も承

認されているが、効果の優劣ははっきりしない。

## ◆ 投与上の注意

- ボセンタンでは肝機能障害・血球減少・頭痛などの副作用が報告されており、使用に際しては採血を適宜施行し副作用の出現の有無を確認する。
- アンブリセンタンは肝機能障害・血球減少は少ないが全身の浮腫を認めることがある。ボセンタンは併用が禁忌となる薬剤は数種あるが、アンブリセンタンはサイクロスポリンのみとなる。

## ◆ 禁忌例

- 肝・腎疾患合併では、前述のように肝機能障害の副作用があり、肝機能障害のある患者では投与は慎重に行う。また、妊婦には禁忌である。

## ◆ 投与期間と効果判定

- はじめの4週間は1日2回朝夕食後に1回1錠(62.5mg)を内服する。副作用がなければ、その後1回2錠に増量する。肝機能値が悪化する場合は、いったん減量して経過を追うなどの対応が必要である。アンブリセンタンは1日1回、2錠(2.5mg)から開始して2～4週後に4錠に増量する。

## ◆ 処方の実際

### レバチオ®(シルデナフィル:PDE-5阻害薬)

- 当初、PDE-5阻害薬は男性の勃起障害治療薬として発売されたが、ターゲットとなるホスホジエステラーゼ5型(PDE-5)は肺動脈にも多く分布しており、PAHに対しても有用であることが証明され、シルデナフィル(レバチオ®)として日本では2008年より使用が可能となった。
- 血管内皮から分泌された一酸化窒素は血管平滑筋のcGMPを増加させて血管拡張作用を発揮するが、cGMPはPDE-5により分解される。PDE-5は11種類あるPDE familyの1つで、主に血管平滑筋に存在しており、シルデナフィルはこのPDE-5の分解を阻害してcGMPを増加させ血管拡張作用を生じる。その優れた臨床効果から、現在ではWHO class分類のⅡ度およびⅢ度のPAHに対する第1選択薬と位置づけられている。

- 2009年にはほぼ同様のメカニズムでありながら半減期が長く、1日1回の投与で有効なタダラフィル(アドシルカ®)も承認された。

## ◆ 投与上の注意

- 副作用として、血管拡張作用にもとづく頭痛・ほてり・潮紅・めまいなどがある。
- 血圧低下が生じる場合があり、特に硝酸薬とは併用禁忌である。

## ◆ 投与期間と効果判定

- 1回20mgを1日3回経口服用するのが通常量であるが、まずは1/3または1/2量から開始して、血圧低下などの副作用がないことを確認しながら、適宜漸増する。
- タダラフィルは長時間型で副作用の発現率がやや低い。

血圧異常  
③  
肺高血圧

# 2nd Line

## ◎考え方

- フローラン®(エポプロステノールナトリウム：略号 PGI<sub>2</sub>)は、難病疾患であるPAHを改善する治療薬として、現在のところ最も強力でエビデンスの蓄積された薬剤という位置づけで使用されている。2000年4月に携帯用小型ポンプによるフローラン持続静脈内注入療法の在宅医療が日本でも保険適応となった。
- フローラン®はヒックマンカテーテル®植込みによる持続静注投与が必要となり、患者への負担も大きい治療法である。よって、本項では、1st Lineとして内服薬3剤を述べ、フローランを2nd Lineとして記載する。しかし、初診時にすでに重症の患者では、初回治療法としてフローラン®が必要となる場合もありうる。
- フローラン®がPAH患者の治療に使用されるようになってから、PAH患者の生命予後は著明に改善した。1994年には、原発性肺高血圧症患者において3年生存率が41%から63%に改善したと報告された。また、2002年の報告では、3年生存率が48%から63%へ改善したと報告され

ている。また、運動能の指標となる6分間歩行距離では、フローラン®投与3ヵ月後には有意に改善することが報告されている。

●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産生を促進することにより血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を発現する。また、eNOSの活性化を介してNO産生を促進することによっても血管拡張作用を発現する。

●近年では、エポプロステノールが肺血管リモデリングの抑制作用を有することが実証されている。さらに、血管細胞の遊走・増殖阻害、血管内皮機能回復作用などを有することも示されている。

## ◆ 処方の実際

### 適応

●フローラン®の適応基準としては、表1に示す基準をもとに、各患者の状態ごとに適応を判断している。フローラン®の導入にあたっては、重症度が増さないうちにフローラン®を導入することが生命予後改善に有効であることが報告されており、症例ごとに総合的な判断のうえで、導入時期を遅らせることなく適切なタイミングで開始することが重要である。

表1 エポプロステノールの適応

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 右心不全あり</li><li>2. 右心不全はないが、著明な肺高血圧あり（肺血管抵抗15単位以上）</li><li>3. 右心不全もなく肺高血圧は著明ではないが進行が速い</li><li>4. 右心不全や著明な肺高血圧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</li></ol> |
|---|

## ◆ 使用法

●フローラン®は半減期が数分と短いために、持続静脈投与が必要となる。在宅での持続静脈投与を可能とするために、ヒックマンカテーテル®を鎖骨下静脈から上大静脈の右房開口部の直上まで留置し、さらに感染を避ける目的で鎖骨下静脈挿入部から5~10cmほど皮下トンネルを作成してヒックマンカテーテル®を留置する。

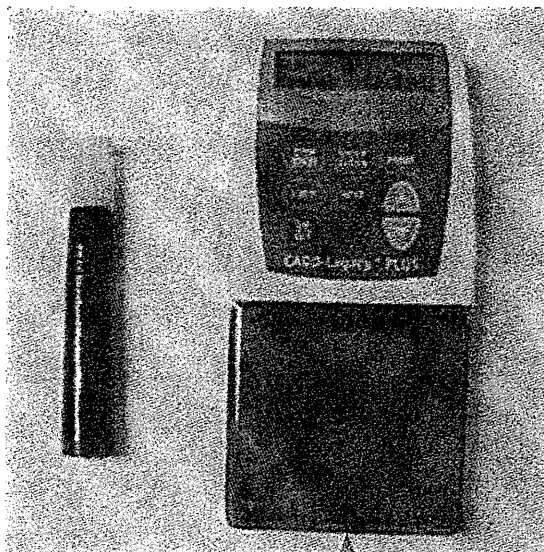
- 実際にヒックマンカテーテル®を留置してフローラン®を使用している患者の様子を示す(図1)。

図1 ヒックマンカテーテル®を留置したフローラン®使用例

a: 鎖骨下静脈に留置カテーテルを植込む

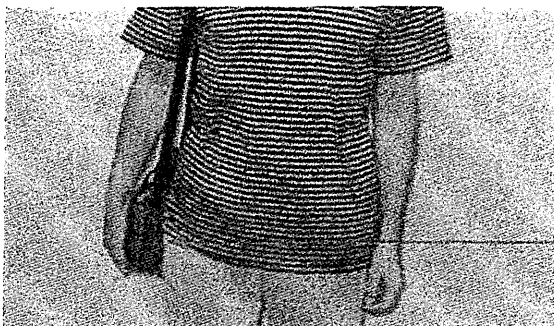


b



携帯型輸液ポンプに接続

c



血圧異常  
肺高血圧  
③

## 投与量

- 少量より開始して、ゆっくりと増量することが必要である。
- 当院では導入初期は1ng/kg/分より開始し、初めの2ヵ月は4日ごと、その後は1週間ごとに1ng/kg/分ずつ増量していくようにしている。これぐらいの増量スピードを設定することがフローランの効果を引き出すのに必要であることが分かっている。
- 右心機能の悪い患者では心不全を生じたり、もともとある心不全を悪化させることがあるため、あらかじめ予測して発現したら利尿薬などで治療を行う。
- 重症心不全では増量ペースを少しゆっくりすることを考慮する。投与前より心不全があってもフローラン®で肺高血圧症が改善すると心不全も解消する。

## ◆ 投薬上の注意

### ①皮下トンネル感染

- 皮下トンネル感染は、フローラン®治療での最大の課題の1つである。消毒作業を正確に行えるかどうかの要因もあるが、患者の発汗量の体質的な要因も多いと思われる。皮下トンネル感染により、右心不全が増悪することも多く、感染には慎重な対応が必要である。
- カテーテルの皮膚刺入部の貼付薬、消毒薬、カテーテル固定のための絆創膏に対する皮膚アレルギーが感染の原因となることが多く、皮膚アレルギーを起こさないように個々に適切な資材を使用するようにする。

### ②カテーテル抜去

- フローラン®は30分以上中断されると血行動態を急変させる可能性が高い。予期せぬヒックマンカテーテル®抜去やポンプシステムのトラブルにより持続投与が不可能となる場合には、なるべく早急に近医を受診し、末梢点滴ラインを確保してフローラン®を再開できるように、患者への指導を徹底する。さらに、フローラン®を急速投与するとショックとなる場合がある。フローラン®を一時的に中断して再開する場合や、ライン交換の場合などには、必ず急速フラッシュを避けて、持続維持量での投与を開始する。

### ③手技の習得

- フローラン®の投与を開始するにあたっては、必要となる手技を患者自ら習得することができるか否かが重要な基準の1つとなる。さらに、患者をサポートする家族のうちのいずれかの者も手技を習得し、緊急時の対応などを的確に行えるように指導することが必要である。
- 薬剤の調合やカセット交換は1日1～2回、延長チューブの交換を2～3日に1回行う。ヒックマンカテーテル®挿入部の消毒は、数日に1回適宜行うように指導する。

## ◆ 投与期間と効果判定

- 維持投与量の目安としては、症例ごとに判断する必要があるが、右心不全の改善、BNPの正常化などを目標として判断する。導入開始から6ヵ月後、1年後には右心カテーテル検査を施行し、フローラン®の治療効果を判定し、以後増量を行うか、維持量とするか、または他剤追加を行うかを検討する。
- フローラン®は非常に治療効果の高い治療薬であるが、一部に治療不応例が存在する。われわれの自験例では、フローラン®治療を1年以上継続しても、平均右房圧が8mmHg以上の右心不全徴候を有している患者をフローラン®治療不応例と

して検討したところ、20例中6例でフローラン治療に不応であった<sup>12)</sup>。しかし、これらフローラン<sup>®</sup>治療不応例に対しては、レバチオ<sup>®</sup>やトラクリア<sup>®</sup>を併用することにより治療効果が得られる場合もあり、最近ではこれら数種類の治療薬の組み合わせによるcombination therapyの有用性が実証されつつある。

## ◆ 禁忌例

- フローラン<sup>®</sup>は血管拡張作用が強いため、血管拡張作用によりさらに病態が悪化する可能性のある患者では禁忌となる。すなわち、重篤な左心機能障害のある、重篤な低血圧、投与開始時に肺水腫が増悪した患者(肺静脈閉塞症が疑われる)である。
- 中等以上の肺疾患では肺内シャントが増加しており、フローラン<sup>®</sup>は肺内シャント血管も拡張するため低酸素血症をきたすことが知られている。

## ◆ 肝・腎疾患合併/妊婦例

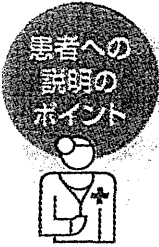
- 肝・腎疾患合併例では慎重投与とする。妊婦への投与に関する安全性は確立していない。それ以前に、PAH患者において妊娠すること自体が禁忌といえる。

### 副作用の 防止と 対処



- フローラン<sup>®</sup>の副作用としては、発疹・顔面紅潮・顎関節痛・下痢・嘔気・頭痛・足底部痛などがあげられる。特に、発疹や下痢は高率に認められるが、フローラン<sup>®</sup>の必要性を十分に患者に説明し、ある程度の発疹や下痢には対処療法にて対応する。
- 頻度がまれとなるが、多様な副作用を起こすことが報告されている。われわれが経験したものでは、血小板凝集抑制作用により出血傾向を認めることがあり、注意を要する。特にワーファリン<sup>®</sup>を併用している患者では高率に肺泡出血を合併することも報告されている。また、血小板減少を合併することが多く出血傾向を助長することがあり、血小板数の定期的なフォローアップを行う必要がある。甲状腺機能亢進症の合併も少なくないためわれわれは1~2カ月に一度は甲状腺機能をチェックしている。Mikulicz病、間質性肺炎、著明な腹水貯留(フローラン<sup>®</sup>の過量で起こる)、副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotropic hormone : ACTH)単独欠損症を経験しており、報告も散見される。





- ①フローラン®治療が必要な重症度と判断した場合には、予後や心不全の面からフローラン®治療が必要であることを患者へしっかりと説明する。すでに施行している患者を紹介して情報交換してもらうことも有利な点が多い。
- ②ヒックマンカテーテル®植込みによる日常生活の制限、フローラン®調合などの手技の習得の必要性、感染症のリスクなどを十分に患者に理解してもらう。
- ③治療効果には患者個人差があり、フローラン®治療を開始しても効果を認めない場合もありうることを説明する。



- フローラン®治療とレバチオ®やトラクリア®などの内服加療との併用により著明にPAHが改善し、その後ゆっくりとフローラン®投与量を漸減して場合によってはフローラン®中止が可能な状態まで改善する患者もまれに存在する。しかし、大多数のフローラン®治療が必要な患者では、基本的には継続が必要である。

# 肺高血圧症

大郷 剛 中西宣文

肺高血圧症はさまざまな原因により肺動脈圧上昇を示す病態の総称であり、平均肺動脈圧が25mmHg以上と定義され、臨床分類は2008年Dana Point国際シンポジウムで改訂されている。肺高血圧症は比較的まれであるが難治性であり、膠原病、呼吸器疾患に伴うものなど循環器内科以外でも遭遇する可能性があり重要である。肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は機序の究明、遺伝子異常の発見など近年の進歩は目覚ましい。近年の最も大きな進歩としてPAHに特異的な治療薬が使用可能になり、治療戦略が変化してきている。肺高血圧症の治療ガイドラインの改訂が2006年日本、2009年米国、欧州において発表され、原則的にはこれらのガイドラインに従って治療を進めているが、特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH) でのエビデンスに基づいていることが多く、他の原因による肺高血圧症では注意が必要である。肺高血圧症は循環器科および呼吸器科のなかでも特殊な疾患群でかつ難治性疾患であり、肺高血圧症専門施設との連携が重要である。

## 定義・分類

肺高血圧症はさまざまな原因により肺動脈圧上昇を示す病態の総称であり、安静臥位にて平均肺動脈圧が25mmHg以上と定義されている。2008年、米国のDana Pointで第4回肺高血圧症国際シンポジウムが開催され、臨床分類の改訂がなされている (表1)。

## 診断

一般的に肺高血圧症の初期には症状は乏しく、労作性呼吸困難、易疲労感が初発症状として認められ、そのときにはすでに高度の肺高血圧症を認めることが多い。進行すると心拍出量低下に伴い安静時呼吸困難や失神を来すこともあり、右心不全による浮腫、肝腫大などを認めることがある。診断としてはまず肺高血圧の存在を疑う必要があり、非侵襲的検査にてスクリーニングを行う。家族歴、薬剤服用歴の聴取、膠原病や呼吸器疾患の基礎疾患の確認や身体所見、聴診は重要である。胸部X線、心電図にて肺高血圧を示す所見を

認める場合もある。心エコーは非侵襲的な検査として非常に有用であり右心系拡大、ドプラー法による三尖弁逆流から推定肺動脈収縮期圧の測定、心室中隔の圧排などで肺高血圧の有無を推定できる。また原因精査としても有用であり、心内シャント疾患、左心疾患の有無を確認できる。さらに原因精査として胸部CT、胸部X線、呼吸機能検査にて呼吸器疾患の有無、肺換気血流シンチグラフィ、造影胸部CTにて肺血栓塞栓症、血液検査にてHIV感染、膠原病、肝疾患などをチェックする。肺高血圧症の存在が疑わしい場合は確定診断目的で右心カテーテル検査を行う。安静臥位にて平均肺動脈圧が25mmHg以上であれば肺高血圧症と診断される。肺動脈楔入圧が15mmHgを超えている場合は2群に相当する左心疾患に伴う肺高血圧症と診断され、15mmHg以下の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と鑑別する。また無症候性であっても膠原病がある場合やIPAH/HPAHの家族では、スクリーニングとして心エコーなどで早期に肺高血圧が診断可能となる可能性がある。

表1 肺高血圧症の臨床分類  
(2008年 Dana Point 分類)

1. 肺動脈性肺高血圧症  
(pulmonary arterial hypertension : PAH)
  - 1.1. 特発性 (idiopathic pulmonary arterial hypertension : IPAH)
  - 1.2. 遺伝性 (heritable pulmonary arterial hypertension : HPAH)
    - 1.2.1. BMPR2
    - 1.2.2. ALK1, endoglin (遺伝性出血性毛細血管拡張症を伴うもの, または伴わないもの)
    - 1.2.3. 未知の遺伝子異常
  - 1.3. 薬剤/毒物誘発性
  - 1.4. 特定の疾患に伴って起こる肺高血圧症
    - 1.4.1. 結合織疾患
    - 1.4.2. HIV感染
    - 1.4.3. 門脈圧亢進症
    - 1.4.4. 先天性シャント性心疾患
    - 1.4.5. 住血吸虫症
    - 1.4.6. 慢性溶血性貧血
  - 1.5. 新生児遷延性肺高血圧症
- 1'. 肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease : PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis : PCH)
2. 左心疾患に伴う肺高血圧症
3. 呼吸器疾患または低酸素血症に伴って起こる肺高血圧症
  - 3.1. 慢性閉塞性肺疾患
  - 3.2. 間質性肺疾患
  - 3.3. 拘束性および閉塞性換気障害を伴う他の肺疾患
  - 3.4. 睡眠呼吸障害
  - 3.5. 肺胞低換気障害
  - 3.6. 高所における慢性曝露
  - 3.7. 発達障害
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症  
(chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH)
5. 原因が明らかでない多要因による肺高血圧

BMPR2 : bone morphogenetic protein receptor type 2, ALK1 : activin receptor like kinase type 1, HIV : human immunodeficiency virus

(Galie N, et al, 2009より一部改変)

## 治療

### (1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

基本は増悪因子の除去に努め、酸素療法、抗凝固療法、利尿薬などの基礎的治療を行

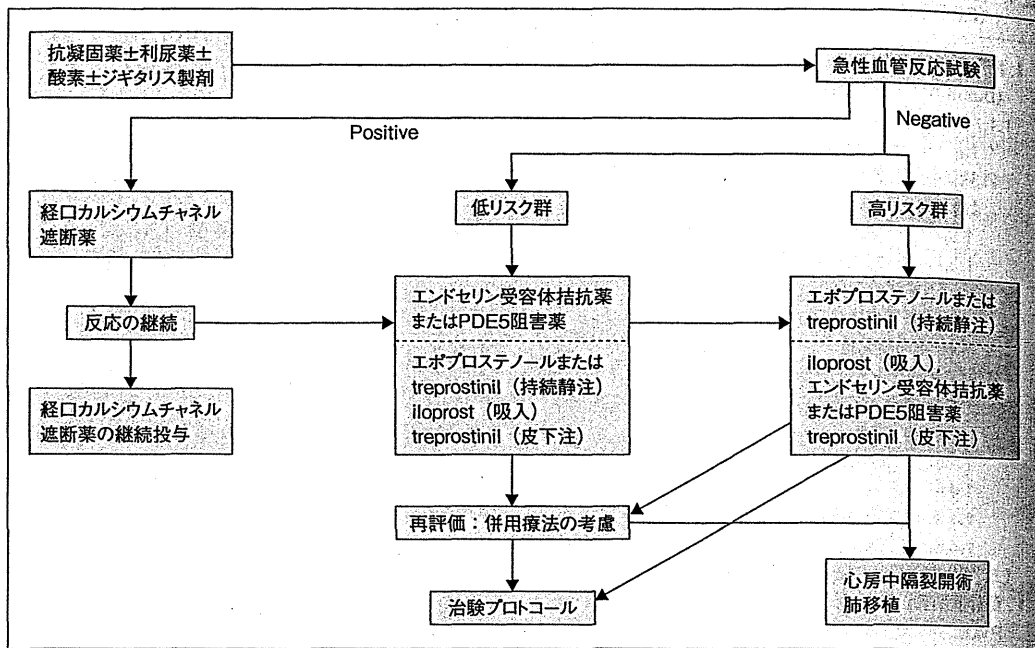
い、自覚症状や予後リスクに基づいて後述するPAH特異的治療薬を使用する。近年、PAHの内科的治療が大幅に進歩してきている理由はPAH特異的治療薬が使用可能となったことが大きい。それに伴い治療薬の選択肢が広がり、複雑化しているが、2009年米国心臓病学会/米国心臓協会 (ACCF/AHA) および欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会 (ESC/ERS) にて肺高血圧症の診断・治療のガイドラインが作成されている。ただしこれらのガイドラインのエビデンスはIPAH/HPAHからのものが多く、他の原因による肺高血圧症ではガイドライン上PAH特異的治療薬の適応はない。

以下にACCF/AHAのPAH治療アルゴリズムに基づいた治療を述べる (図、表2)。従来からの基礎的治療として酸素療法、抗凝固療法、利尿薬、ジギタリス製剤などが用いられる。カテーテル検査にて急性肺血管反応性試験を行い、陽性の場合にはCaチャネル遮断薬の適応があり、効果を示す例も少ないが存在する。しかし非反応例での投与は無効であることや、血管反応を確認しない投与は重篤な合併症を引き起こす可能性もあり、安易な投与は慎む必要がある。PAH特異的治療薬としては現在プロスタサイクリン (PGL<sub>2</sub>) 経路、一酸化窒素 (NO) 経路、エンドセリン (ET) 経路の3つの経路をターゲットとした薬剤の使用が可能である。

#### a. PGL<sub>2</sub>製剤

血管内皮から産生される血管弛緩物質であるPGL<sub>2</sub>を合成したエボprostanoールナトリウム、treprostinil、吸入薬として使用されるiloprost、経口PGL<sub>2</sub>類似薬のベラprostanoールナトリウムとその徐放薬などがある。エボprostanoールナトリウムは最も臨床効果があるが半減期が短く、持続静脈注射が必要である。IPAH/HPAHに対するランダム化比較

図 PAH治療アルゴリズム



※リスク評価については表2を参照。

(ACCF/AHA, 2009より改変)

表2 PAHの長期的リスク評価

	低リスク	高リスク
臨床経過	安定；症状増悪なし and/or心不全	不安定；症状増悪 and/or心不全
身体所見	右心不全の所見なし	右心不全の所見あり
WHO機能分類	I / II	IV
6分間歩行距離	400m以上	300m以下
心エコー	右室サイズ、機能正常	右室拡大、機能低下
血行動態	右房圧：正常 心拍出量：正常	右房圧：上昇 心拍出量：低下
BNP	正常に近い/安定もしくは低下傾向	上昇/上昇傾向

(ACCF/AHA, 2009より改変)

対照試験 (RCT) にて症状、運動耐容能、血行動態、生命予後の改善が示されている。ベラプロストナトリウムはわが国で開発された経口PGL<sub>2</sub>製剤である。日本では後ろ向き試験にて血行動態と予後の改善が指摘され比較

的軽症から中等症の患者には多く処方されているが、海外でのRCTでは12か月での血行動態の改善は認められず海外でのガイドラインでは削除されている。treprostinil (持続皮下注)、iloprost (吸入) はわが国では使用されておらず、詳細は割愛する。

### b. エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)

エンドセリンは強力な血管収縮物質である。経口投与のエンドセリンAおよびB受容体拮抗薬であるボセンタン水和物はRCTにて症状、運動耐容能、血行動態、生命予後の改善が示されている。副作用として肝機能障害に注意が必要であり、また催奇形性の問題がある。エンドセリンA受容体拮抗薬であるアンプリセンタンが使用可能となり、肝機能障害が少ないのが特徴である。

### c. ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬

血管平滑筋においてcGMPの分解を抑制し

血管拡張を起こす。シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィルともに経口投与でRCTにて運動耐容能、血行動態の改善が示されている。

#### d. 併用療法

単剤投与で効果不十分であれば、併用療法が試されているが、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。エボプロステノールナトリウム静注にシルデナフィルクエン酸塩内服を併用するPACES studyでは運動耐容能、血行動態が改善し、エボプロステノールナトリウム単剤使用に比較し予後の改善も示された。またシルデナフィルクエン酸塩とポセンタン水和物の併用ではシルデナフィルクエン酸塩の血中濃度の低下、ポセンタン水和物の濃度上昇も指摘され、薬剤の相互作用も考慮が必要である。

#### e. 肺移植

あらゆる積極的な内科治療に反応しないNYHA III～IV度の患者は移植適応を検討する必要がある。

### (2) 結合織疾患に伴う肺高血圧症 (CTD-PAH)

原則的にはPAHの治療に準じるが、異なる点としては、特に膠原病の活動性がある場合はステロイド治療、免疫抑制薬の使用により肺高血圧症に対する有効例を認める場合があり、膠原病科との連携が重要である。予後

に関してはCTD-PAHはIPAH/HPAHと比較して不良であることが知られている。

### (3) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

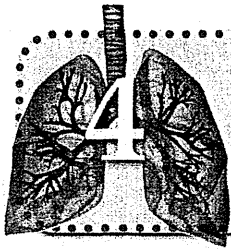
血栓が区域枝近位端より中枢にある場合は、肺血栓内膜摘除術の適応があり、著明な改善を認める場合がある。診断が困難な場合もあり、また手術が可能な施設もごく一部に限られていることから専門施設への相談が必要である。末梢型や、手術不能例ではPAH特異的治療の有効例の報告が出てきているが、確立されていない。バルーンカテーテルによる肺動脈拡張術の報告も出てきており、今後検討すべき治療法となる可能性がある。

## 経過観察

外来において身体所見、心不全の評価としてBNP、尿酸値の推移、定期的な胸部X線、心電図、心エコーによる経過観察が必要である。血液検査に関しては投薬による肝障害などの副作用のチェックのみならず、脱水の程度、甲状腺機能、炎症反応などの増悪因子のチェックにも有用であり定期的に行う必要がある。また治療薬の効果判定として3カ月後、6カ月後の心臓カテーテル検査および臨床評価がESC/ERSのガイドラインでも推奨されている。

#### [参考文献]

- Humbert M, et al : Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 351 : 1425, 2004.
- Ghofrani HA, et al : Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 353 : 1412, 2005.
- Simonneau G, et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 54 : S43, 2009.
- 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 120 : e13, 2009.
- Galie N, et al : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 30 : 2493, 2009.



## 肺高血圧症の自然歴と治療介入後の予後

肺高血圧症の原因となる疾患は極めて多様で、肺高血圧症の自然歴もその原疾患によって大きな差異が存在する。本症の臨床像に関しては、研究が進んでいる疾患群も存在するが、ほとんど実態が明らかになっていない肺高血圧症群も多い。最近、世界各国で大規模な肺高血圧症の登録作業が開始されているが、自然歴に関する知見は十分ではない。また、肺高血圧症例の予後は一般に不良であるが、1990年代より種々の特異的治療薬が開発され、予後は若干改善しつつある。したがって、これから肺高血圧症を構成する各疾患の自然歴を前向きに調査することも不可能である。本項ではこれまでに発表された検討結果を紹介する。

### a 特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (I/H-PAH) の自然歴

#### 1. NIHによる米国 primary pulmonary hypertension (PPH) 症例登録データ

最近のダナポイント分類では、従来「PPH」と称されていた疾患は「I/H-PAH」に変更された。PPHに関する最初の予後調査は米国国立衛生研究所 (NIH) の主導により行われ、1981～1985年にかけて登録された症例の長期予後が1991年に発表された<sup>1)</sup>。対象となった187例の初診時平均年齢は $36 \pm 15$ 歳 (1～81歳)、男女比は1:1.7で女性例が多く、家族歴のある症例の頻度は6.4%であった。登録例の平均生存期間は2.8年、1年生存率が68%、2年生存率が48%、3年生存率が34%と算出され、極めて予後不良の疾患であることが確認された (図1)。

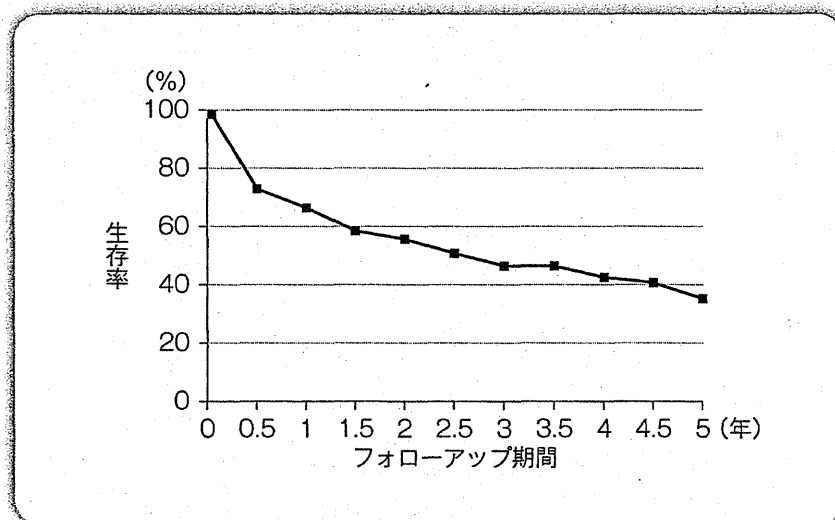


図1 NIHによる米国 PPH 例の予後

1年生存率は68%、2年生存率は48%、3年生存率は34%であった。  
PPH: primary pulmonary hypertension  
(文献1より引用)

## I. 肺高血圧症の病態生理を理解する

本報告では肺血行動態諸量から以下のような1年、2年、3年目の生存率： $P(t)$ を予測する式を算出し報告している。

$$P(t) = [H(t)]^{A(x,y,z)}$$

$$H(t) = [0.88 - 0.14t + 0.01t^2]$$

$$A(x,y,z) = e^{(0.007325x + 0.0526y - 0.3275z)}$$

ここで、 $x$ =肺動脈平均圧 (mmHg),  $y$ =平均右房圧 (mmHg),  $z$ =心係数 (L/min/m<sup>2</sup>)である。最近の新規治療薬の有効性は本予測式を用いて算出した生存率と比較して行われる場合が多い。

## 2. 日本における I/H-PAH の予後

日本では1996年に厚生省特定疾患・呼吸不全調査研究班がI/H-PAHの診断基準を作成して全国疫学調査を行うとともに、臨床調査個人票を集計し、症例数の年次推移を算出している。それによると2010年度のI/H-PAH総登録症例数は1,560例であった<sup>2)</sup>。このうち臨床調査個人票に記載されている臨床データが利用可能であった2007年の653例について、千葉大学の栗山らは詳細な解析結果の報告を行った。本報告ではI/H-PAHの平均年齢は46.0±19.6歳で、16歳未満の小児例は35例(5.4%)であり、65歳以上の高齢者は147例(22.5%)であった。男女比は1:2.09と女性優位であったが、小児例では男女同数かむしろ男性に多いとされた。NYHA機能分類では、I度39例(6.3%)、II度280例(44.9%)、III度260例(41.7%)、IV度45例(7.2%)と、II度、III度が大半を占めていた。H-PAHは2007年に新規登録された186例中で14例(7.6%)であった。2006年度の人口統計をもとに算出したI/H-PAHの有病率は、全国平均では100万人あたり7.52人であった<sup>3)</sup>。しかし、臨床調査個人票を用いたI/H-PAH例の自然歴についてはいまだデータは示されていない。

国立循環器病研究センターでは1987年の開設時から、本症に有効なPGI<sub>2</sub>持続静注療法が承認されるまでの期間にI/H-PAH例が91例存在した。これらの例の予後は、本院初診時からの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。この結果はNIH症例の予後と極めて近似し、未治療のI/H-PAH例の予後には人種差はない可能性が示唆された<sup>4)</sup>(図2)。

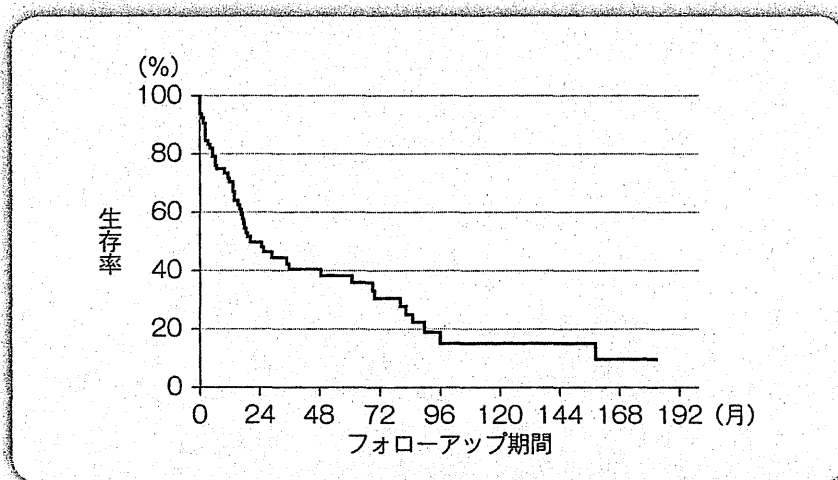


図2 国立循環器病研究センター I/H-PAH 例の初診時からの予後

本院初診からの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。

治療法が存在しなかった旧来の報告では、I/H-PAHの死亡原因は、63%が右心不全、7%が突然死、7%が肺炎であったといわれている<sup>5)</sup>。I/H-PAHの自然歴を決定する因子に関しても種々の検討が行われている。NYHA機能分類と予後の関係については、NYHA I度、II度例の平均生存期間は58.6ヵ月であったのに比して、NYHA III度例では31.5ヵ月、NYHA IV度例では6ヵ月と報告されている<sup>1)</sup>。肺血行動態諸量、特に右房圧や混合静脈血酸素飽和度(SvO<sub>2</sub>)も予後推定に重要な指標であるが、加えて日本の報告や最近の欧州心臓病学会/呼吸器学会のガイドライン<sup>6)</sup>では、尿酸値が女性で6.4mg/dL以上、BNPが150pg/mL以上、6分間歩行距離が330m以下、peak VO<sub>2</sub>が10.4mL/kg/min以下、TAPSEは1.8cm以下などの例は予後不良例であるとされている。また、一酸化窒素(NO)やPGI<sub>2</sub>などを用いた肺血管反応性試験の陽性例は、カルシウム拮抗薬で長期予後が改善することが報告されている。

## b 結合組織病関連のPAH (CTD-PAH)の予後

近年、結合組織病に高度の肺高血圧症が合併することが知られてきた。結合組織病自身も病型によっては必ずしも予後良好な疾患ではないが、本症に肺高血圧症が合併すると予後はさらに不良となる<sup>7)</sup>。結合組織病に肺高血圧症が生じる原因としては、肺動脈炎の合併、抗リン脂質抗体症候群など凝固-線溶系異常に起因する慢性肺血栓、間質性肺疾患(ILD)などの合併による肺血管床の減少、およびI/H-PAHと同様の原因不明の血管病変などの関与が考えられている。

海外では全身性強皮症(SSc)で肺高血圧症の合併(SSc-PAH)が多いとされ、その頻度は12~16%と報告されている<sup>8,9)</sup>。また、SSc-PAHの予後は、1年生存率81%、2年生存率63%、3年生存率56%と報告されている<sup>8)</sup>。SSc-PAHとI/H-PAHの予後を比較した報告では、両者で肺血行動態や治療内容に差は認められなかったが、SSc-PAHの1年生存率は55%、I/H-PAHでは84%と、明らかにSSc-PAHの予後が不良であることも示された(図3)<sup>10)</sup>。

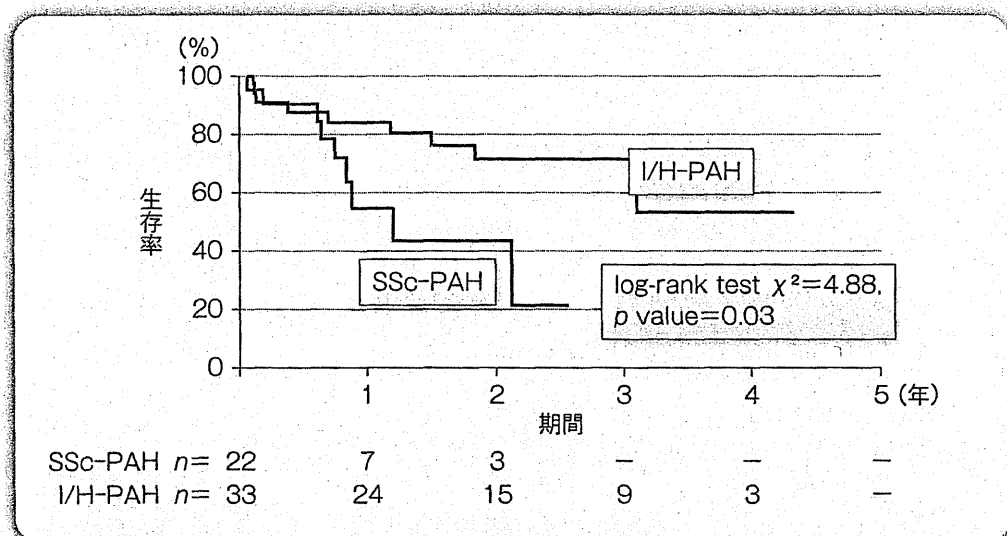


図3 I/H-PAHとSSc-PAHの予後の比較

全身性強皮症(SSc)の肺高血圧症合併例(SSc-PAH)はI/H-PAHに比し有意に予後不良である。

(文献10より引用)



## C 先天性心疾患に伴う PAH (CHD-PAH)

Eisenmenger 症候群に代表される，先天性心疾患に伴う PAH もダナポイント分類の第 1 群 PAH を構成する重要な症例群のひとつである。日本の先天性心疾患児の出生頻度は約 1% とされ，早期発見・早期手術による死亡例の減少から 2000 年には約 40 万人の先天性心疾患例が現存し，今後毎年 1 万人ずつ増加するとの報告がある。手術が行われなかった先天性心疾患例では，基礎疾患によって差はあるが約 30% に肺高血圧症が発症するとの報告があり，本群に属する症例数も決して少なくはない。肺高血圧症に特異的な治療法のない時代の Eisenmenger 症候群例では，単純な先天性心疾患 (ASD, VSD, PDA) に合併した Eisenmenger 症候群例の平均死亡年齢は  $32.5 \pm 14.6$  歳，複雑心奇形による Eisenmenger 症候群例の平均死亡年齢は  $25.8 \pm 7.9$  歳と報告され，いずれも極めて予後不良であった<sup>11)</sup>。

一方，種々の肺高血圧症治療薬が使われ始めた 2006 年の報告では，本症の予後は従来に比し改善し，30 歳，40 歳，50 歳，60 歳の各々における生存率は 98%，94%，74%，52% との報告がある。ただし基礎となった先天性心疾患の種類を問わず，40 歳を境として急速な生存率の低下が認められている (図 4)<sup>12)</sup>。

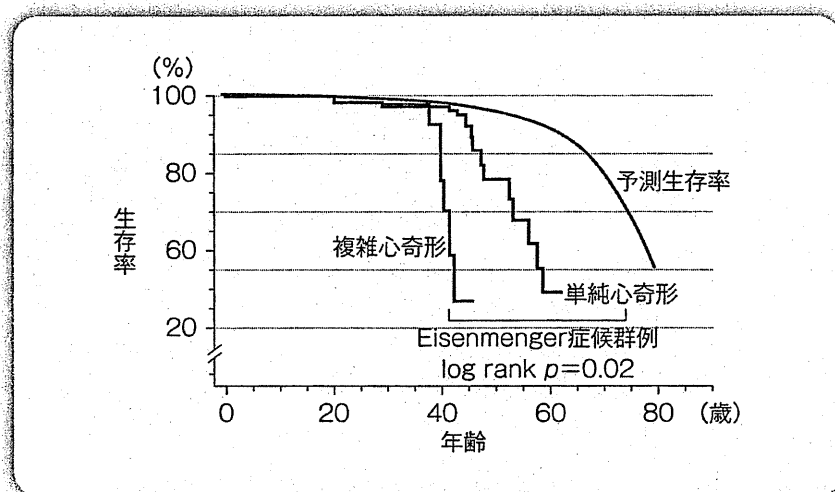


図 4 肺高血圧症治療薬が市販されたあとの Eisenmenger 症候群例の予後

肺高血圧症治療薬が市販後の予後曲線を示す。40 歳頃より急速に予後が不良となる。

(文献 12 より引用)

## d 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

日本では CTEPH も I/H-PAH と同年に難病指定され，1998 年から臨床調査個人票を用いた登録作業が始まっており，2010 年度の登録症例数は 1,286 例であった<sup>2)</sup>。この調査研究より，CTEPH は毎年 70~100 人が新規に登録され，年間の発症者数は 0.5~0.8 人/100 万人の頻度と算出される。CTEPH の性別については，これまでの欧米からの報告では男女比が 1:1~1.2 と性差は指摘されていない。しかし，自験例 275 例の解析結果では 1:1.96 と日本では女性例が

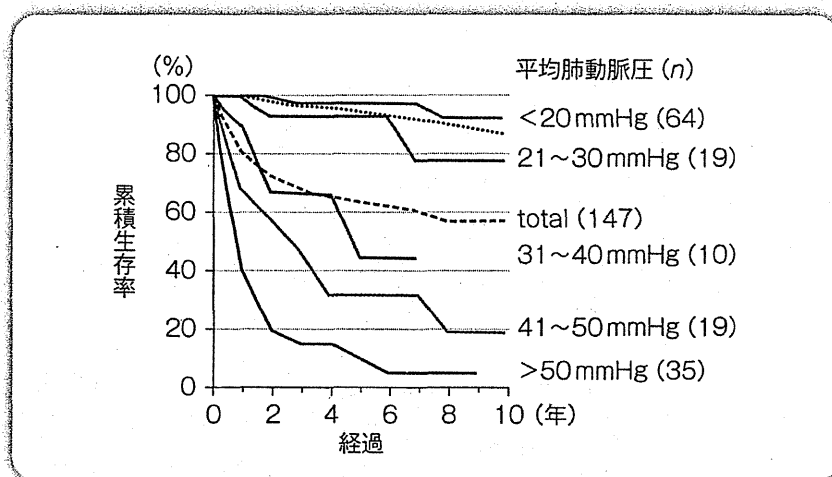


図5 CTEPHの予後

CTEPH例では、肺血行動態重症度に応じて予後が不良となり、特に平均肺動脈圧が50mmHg以上の重症例はI/H-PAHに準じた予後不良例である。  
(文献14より引用)

多い。本院初回入院時の年齢は平均51歳(14~77歳)で、男性の平均年齢は45歳であるのに対し、女性では56歳で相対的に高齢発症例が多い。また、20~30歳で発症した男性例では種々の血栓性素因を有する頻度が高い傾向にあるが、50~60歳代で発症した女性例では深部静脈血栓症(deep venous thrombosis: DVT)や血栓性素因がない原因不明例が多いことが特徴といえた<sup>13)</sup>。CTEPHの予後は、Riedelらの古い報告では、平均肺動脈圧が30mmHg以下の例で5年生存率は約90%と比較的良好であったのに比し、30mmHg台では約50%、50mmHg以上では約10%と極めて不良であった(図5)<sup>14)</sup>。最近の英国の論文では、2001年以降の手術適応のないCTEPHの1年生存率、3年生存率はそれぞれ82%、70%と報告されている<sup>15)</sup>。

日本人CTEPH例の予後に関する報告は極めて少ないが、治療方法が存在しなかった1990年以前の国立循環器病センター診断例78例の1年、3年、5年の生存率はそれぞれ、91.2%、73.7%、65.1%で、英国例とほぼ同等であった<sup>16)</sup>。

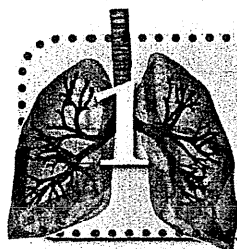
ダナポイント分類の第2群(左心系心疾患による肺高血圧症)、第3群(呼吸器疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症)については、十分な資料は得られていないが、第1群・第4群例と同様に予後は不良であることが予測され、今後の検討が待たれている。

## 文献

- 1) D'Alonzo GE, et al : Survival in patients with primary pulmonary hypertension : results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 343-349
- 2) 難病情報センター : [http://www.nanbyou.or.jp/what/nan\\_kouhul.htm](http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhul.htm)
- 3) 栗山喬之 : 臨床個人調査票を使用した治療給付対象疾患である肺高血圧症に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究 平成19年度 総括・分担研究報告書, p72-77, 2007
- 4) 中西宣文 : 肺高血圧症, 疫学と予後. 新目で見える循環器病シリーズ 肺循環障害, 中野 赳(編), メジカルビュー社, 東京, p45-49, 2007
- 5) Fuster V, et al : Primary pulmonary hypertension : natural history and the importance of thrombosis. *Cir-*

## I. 肺高血圧症の病態生理を理解する

- culation* 1984 ; 70 : 580-587
- 6) 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* 2009 ; 30 : 2493-2537
  - 7) Koh ET, et al : Pulmonary hypertension in systemic sclerosis : an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 989-993
  - 8) Mukerjee D, et al : Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension : application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 1088-1093
  - 9) Ungerer RG, et al : Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983 ; 75 : 65-74
  - 10) Mukerjee D, et al : Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension : application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 1088-1093
  - 11) Daliento L, et al : Eisenmenger syndrome : factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 1845-1855
  - 12) Diller GP, et al : Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome : a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 1737-1742
  - 13) 中西宣文 : 慢性血栓性肺高血圧症の病態と治療. *呼吸* 2009 ; 28 : 190-197
  - 14) Riedel M, et al : Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism : late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982 ; 81 : 151-158
  - 15) Condliffe R, et al : Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 1122-1127
  - 16) 中西宣文ほか : 慢性肺血栓性肺高血圧症の肺血行動態と長期予後に関する検討. *日胸疾患会誌* 1997 ; 35 : 589-595



## 肺高血圧症の分類 (ダナポイントの肺高血圧症臨床分類)

近年、心エコー図法の発達により、種々の病態・疾患で肺高血圧を合併する症例はまれではないことが認識され、加えて肺高血圧症に特化した種々の治療薬も開発されてきた。そこで2008年に米国・ダナポイントで開催された第4回肺高血圧症ワールドシンポジウムで、改めて肺高血圧の定義と、病因・病態に基づいた臨床的分類法(ダナポイント分類)が提案された<sup>1)</sup>。本分類では、まず「肺高血圧」を右心カテーテルで実測した肺動脈平均圧が25mmHg以上であることと定義し、ほかの診断手段を用いた肺動脈圧の診断を排除したことが特徴である。また、肺高血圧症を下記の疾患群に大別して整理したことを第2の特徴としている(表1)。

### **a** 第1群 肺動脈性肺高血圧症(PAH)

肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)は、肺動脈自身に主要な病変が存在する難治性・予後不良の肺高血圧症の総称である。肺高血圧症の特徴が最も典型的に具象化された疾患群で、その発症機序はいまだ十分解明されていない。

#### 1. 特発性PAH/遺伝性PAH(I/H-PAH)

PAHにおいて、本症の発症にかかわる明らかな病態が指摘できない例を特発性PAH(idiopathic PAH: IPAH)としている。また近年、特定の遺伝子変異を持つPAH例が存在することが報告され、そこで特に家族歴を有するか、BMPR2遺伝子またはACVRL1遺伝子の変異が確認されている例は、別途、遺伝性PAH(heritable PAH: HPAH)と称している<sup>2,3)</sup>(ほかにendoglin遺伝子や未知の遺伝子の変異も想定されている)[Column「遺伝子診断」(p6)参照]。

#### 2. 薬物および毒物に起因するPAH

アミノレックスやフェンフルラミン誘導体などの食欲抑制薬や、ほかの特定の薬剤・物質によって誘発されたと考えられるPAH群である。2006年のフランスからの報告では、PAHの約10%が本群に属するPAHであるが<sup>4)</sup>、日本ではこのようなPAHは極めて少ない。

#### 3. 他の疾患に関連するPAH(associated PAH: APAH)

##### a) 結合組織病関連のPAH(connective tissue disease - PAH: CTD-PAH)

結合組織病は難治性疾患であるが、これに肺高血圧症が合併したCTD-PAH例は特に予後不良となる。そこで、本症は結合組織病のなかでも特に臨床的に重要なグループと考えられている。欧米では全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)におけるPAHの有病率は7~12%と報告され<sup>5,6)</sup>、その予後はIPAHに比しても不良である。全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)や混合性結合組織病(mixed connective tissue disease: MCTD)におけるPAHの合併頻度は明らかではないが、SScよりも頻度は少ないと報告されている。日本では