



表2 ● 入院時緊急検査所見

- 末血：WBC 4,200/ $\mu$ l, Hb 12.2g/dl, Ht 37, RBC 363/ $\mu$ l, Plt 159,000/ $\mu$ l
- 凝固：PTINR 4.66
- 生化学：TP 7.4g/dl, Alb 3.3g/dl, TB 0.9mg/dl, BUN 20.3mg/dl, CRTNN 1.0mg/dl, UA 7.5mg/dl, Na 137mEq/dl, K 4.5mEq/dl, Cl 104mEq/dl, TC 7.4dg/dl, AST 22IU/l, ALT 7IU/l, CK 52IU/l, トロポニンI (<0.1) 0.02ng/ml, Alp 160IU/l,  $\gamma$  GTP 15IU/l, BNP 723pg/ml, CRP 0.3mg/dl

下線が異常値.

表3 ● 初診時診察所見

- (149cm, 42kg) HR:126/分, 不整, 血圧:151/84mmHg, 呼吸:20回/分, 体温:36.3℃
- 意識:清明
- 手:明らかな異常なし
- 頭頸部:貧血なし, 黄疸なし, リンパ節触知せず, 甲状腺腫なし
- 心臓:収縮期雑音 (Levine III/VI)
- 肺野:清
- 腹部:平坦軟, 腫瘍なし, 大動脈瘤なし
- 下腿:浮腫あり
- 足背動脈両側触知

下線が異常所見.

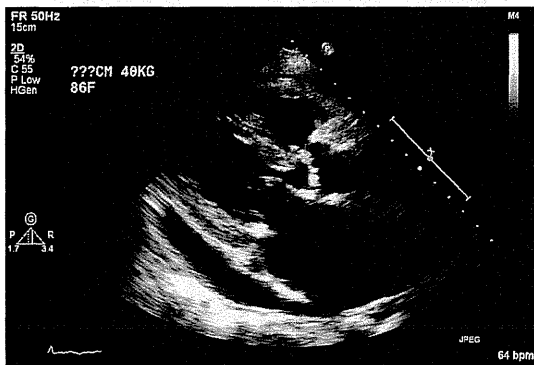


図3 ● 心エコー所見 (胸骨左縁長軸)

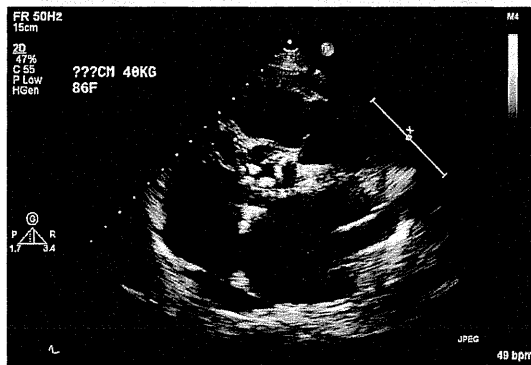


図4 ● 心エコー所見 (胸骨左縁短軸) 大動脈弁レベル

の！」と母親に詰め寄ったが本人は聞こえないふりをした。

### 入院後経過

入院後にまず行われたのは、A子さんの心エコーを撮って病態評価を行うことであった。エコー室まで車椅子で搬送され主治医B先生(循環器内科後期研修医2年目)が検査を行った。B先生は心エコー検査のローテーションが終了したところで修得したことを応用するチャンス到来とばかり意気込んで検査に臨んだ。

#### ① 心エコー所見

胸骨左縁長軸像(図3)では左室の拡張や左室壁の肥大はなく左室収縮能は正常で、左房の拡大と少量の心嚢液の貯留が認められた。胸骨左縁短軸像(図4)の大動脈弁レベルでは大動脈の石灰化・

肥厚と弁の開口制限があった。心尖部四腔像(図5)では両心房の拡大が認められた。心尖部からの三腔像のカラードプラ法(図6)では大動脈弁口に狭窄血流を認め、圧較差および弁口は表4に示すように、重症大動脈弁狭窄を示唆していた。四腔像からみたカラードプラ法(図7)では中等度程度の僧帽弁閉鎖不全が認められ、心尖部四腔像のカラードプラ法では(図8)では重症の三尖弁閉鎖不全が存在した。三尖弁逆流より計算した右室収縮期圧は約80mmHgであった。また、胸骨左縁長軸像の僧帽弁の部分拡大すると(図9)、僧帽弁後尖は左房側へ反転していた。

#### ② 病態評価

B先生は心エコー検査を含めた所見をまとめて、当患者の異常所見として、① 心不全(両心不全)、② 重症大動脈弁狭窄、③ 中等度僧帽弁閉鎖不全(原因は僧帽弁の感染性心内膜炎)、④ 肺高

## Key Sentence

- ▶ 心エコー検査は問診や心臓診察と総合して適切に導かれる。
- ▶ 聴診時にはこういう音があるのではないかと音を予測しながら聞く（心尖部：Ⅲ音、Ⅳ音、胸骨左縁：Ⅱ音の分裂、どの部位でも雑音の有無）。
- ▶ 心雑音が聞こえたら心雑音の時相、型、聴取する範囲を解析して心雑音の原因を診断する。

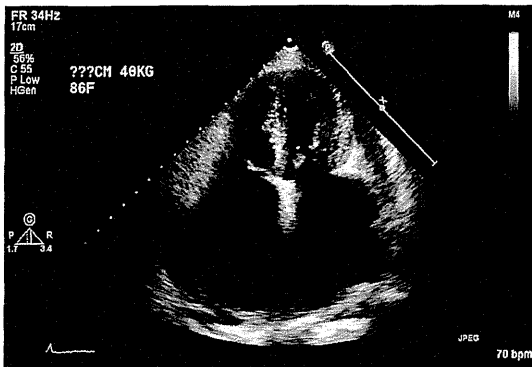


図5 ● 心エコー所見（心尖部四腔像）

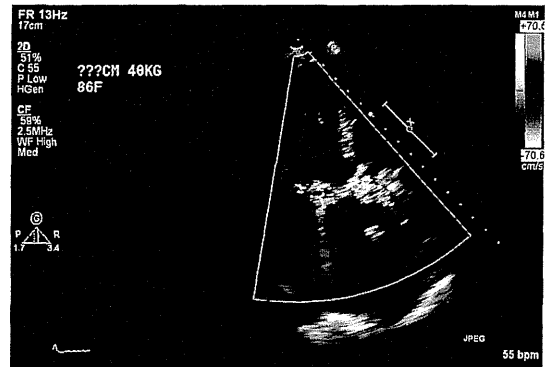


図6 ● 心エコーカラードブラ所見（心尖部三腔像）

血圧症，⑤ 重症三尖弁閉鎖不全，⑥ 慢性心房細動，⑦ 心嚢液貯留，をあげた(表5)。

聴診所見としては収縮期雑音が胸部の広い範囲で聴取されたが大動脈弁狭窄の雑音が主体であろうと漠然と納得していた。

### 入院後経過

近医から投与されていた薬剤は，① メインテート2.5mg，1日1回朝，② パリエット10mg，1日1回朝，③ ワーファリン1.75mg，1日1回朝であったが，PT-INR値が高いためワーファリンを中止とした。それ以外の薬剤は継続し，利尿薬の持続点滴を開始するとともに，後負荷軽減の目的でARBを追加した。翌日より血圧は低下し，心拍数も80台となり，A子さんの息切れ，倦怠感は軽減された。食事也开始されたが半分は摂取可能であった。その後も日に日に改善していき，入院より3日目にはワーファリンが再開され，入院4日目には点滴が中止されて内服の利尿薬に替えられ，トイレ歩行や洗面も許可された。A子さんは活力が体に戻ってきたと感じた。B先生が見ても入院時とは容貌および動作のスピードが見違えてきてお

表4 ● 心エコーの計測値

部位	径mm	弁所見	
左室拡張期	42	大動脈	
左室収縮期	30	弁口	0.6cm <sup>2</sup>
左房	50	最大圧較差	16mmHg
大動脈	27	平均圧較差	8mmHg
中隔厚	8	閉鎖不全	軽度
後壁厚	8	僧帽弁	
右室	33	閉鎖不全	中等度
下大静脈 (吸気時/呼気時)	22/19	三尖弁 閉鎖不全	重度
左室機能		閉鎖不全圧較差	73mmHg
左室駆出率 (Simpson法)	63%		

り，退院も含めた今後の方針を決める時期になってきた。

### C指導医の診察

週に一度診察の回診をしているC指導医の診察がいつも通り金曜の午後に行われた。入院から約1週間を経過しており心不全の所見は消失しているようであった。

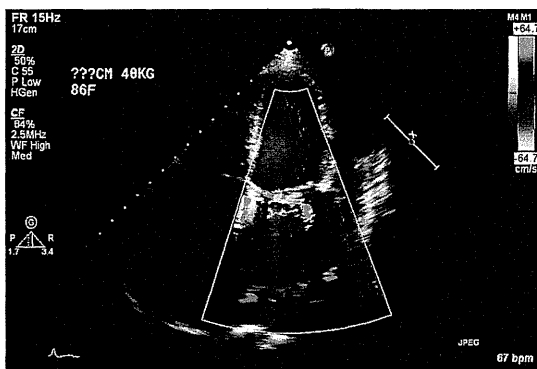


図7 ● 心エコーカラードブラ所見（心尖部四腔像）—僧帽弁

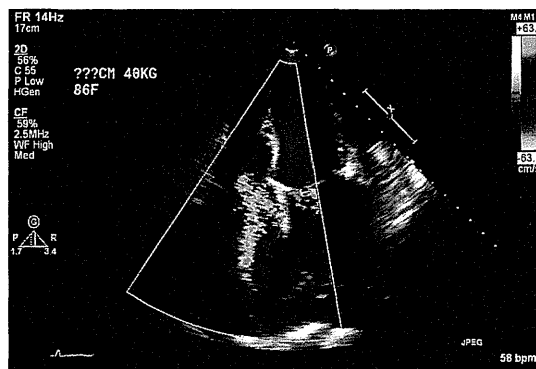


図8 ● 心エコーカラードブラ所見（心尖部四腔像）—三尖弁

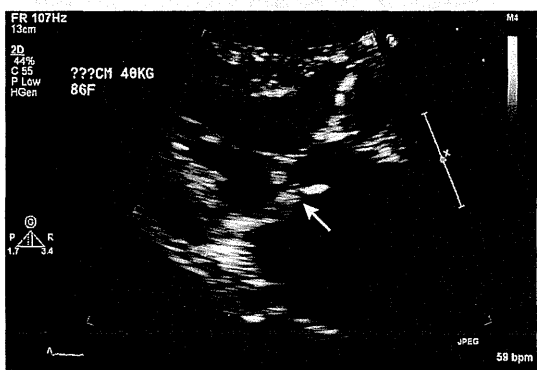


図9 ● 心エコー所見（胸骨左縁長軸）—僧帽弁拡大像

表5 ● 心エコー所見のまとめ

- |                               |
|-------------------------------|
| 1. 心不全（両心不全）                  |
| 2. 重症大動脈狭窄                    |
| 3. 中等度僧帽弁閉鎖不全（原因は僧帽弁の感染性心内膜炎） |
| 4. 肺高血圧症                      |
| 5. 重症三尖弁閉鎖不全                  |
| 6. 慢性心房細動                     |
| 7. 心嚢液貯留                      |

味する)であったが、持続性ではなかった(肥大はないことを意味する)。回診終了後に記録した心尖拍動図(図12)では非持続性の心尖拍動が記録された。

視診, 触診所見からC指導医は以下のような病態が考えられることを研修医に告げた。「右心不全はなさそうだが三尖弁逆流は少しあるかもしれない。軽度の大動脈弁狭窄がある可能性がある。心拡大と左室拡大もありそうだが、左室肥大はなく左室の容量負荷があるのでは」と。

### ① 内頸静脈の視診

内頸静脈は座位, 45°座位ともに視認できず, 臥位で視診できるのみで右房圧は正常で, 右心不全はないことがわかった。v波がやや亢進して見えた。回診終了後に記録した内頸静脈拍動図(図10)ではv波がやや大きかった。

### ② 内頸動脈の触診

やや遅脈の傾向を示した。大動脈弁狭窄はあっても軽度と考えられた。回診終了後に記録した内頸動脈拍動図(図11)では軽度の遅脈であった。

### ③ 傍胸骨拍動

認められなかった。

### ④ 心尖拍動

心尖拍動は中腋下線上に触れ(心拡大を意味する), 触知範囲は3横指でやや広め(左室拡大を意

### ⑤ 聴診

C指導医は聴診を始める前に, 聴診のコツとして以下のような前置きを始めた。淡々と聴診を始めれば良いのであるが一言, 言いたいのであろう。

#### a. 予測聴診(図13)

「聴診をする時には聞こえる音を受け取るのではなく, こういう音があるのではないかと, 音を予測しながら聞いて下さい。心尖部ではⅢ音, Ⅳ音, 胸骨左縁ではⅡ音の分裂を意識して聞き, どの部位でも雑音の有無を予測しながら聞くようにしましょう」と。そしてやっと聴診を開始したかと思うと, 講釈が続く。

図 10 ● 頸静脈波

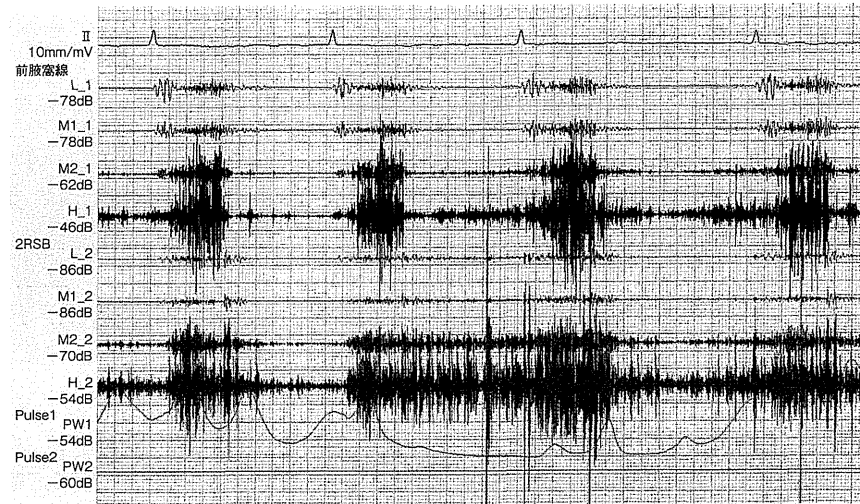


図 11 ● 頸動脈波

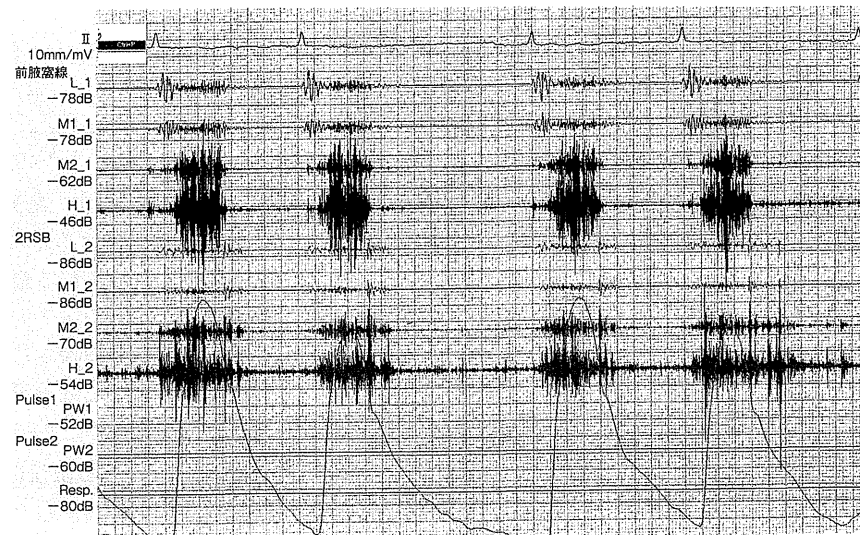
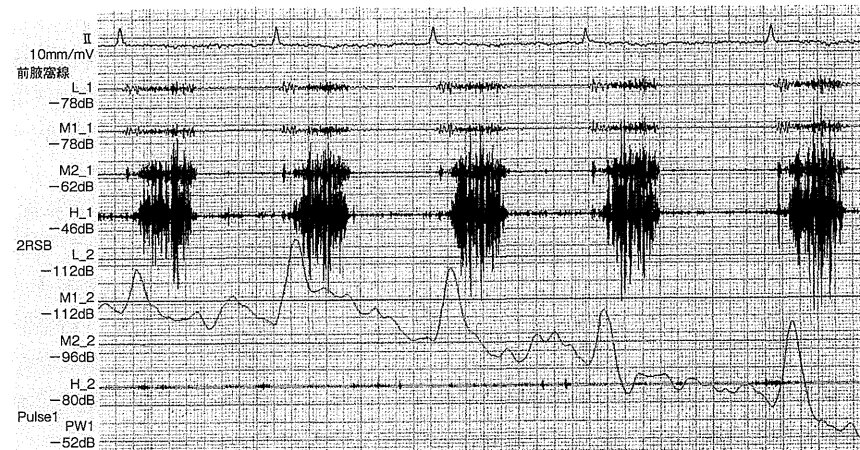


図 12 ● 心尖拍動図



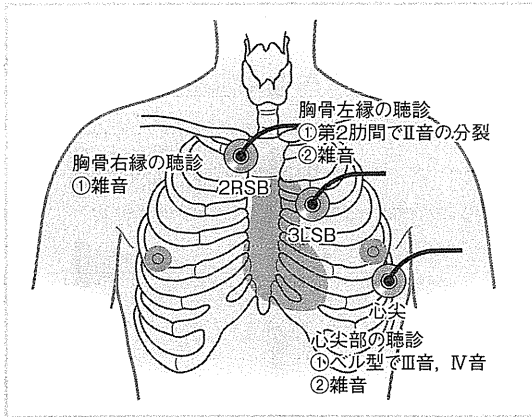


図 13 ● 聴診のコツ 1—予測聴診

2RSB: 第2肋間胸骨右縁, 3LSB: 第3肋間胸骨左縁

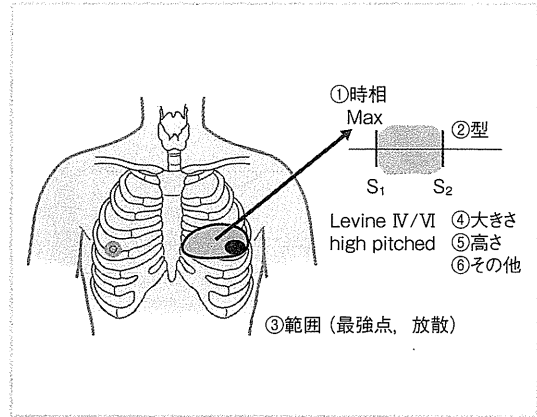


図 14 ● 聴診のコツ 2—心雑音の聞き方

心雑音を聞く時に注意すべきこと。

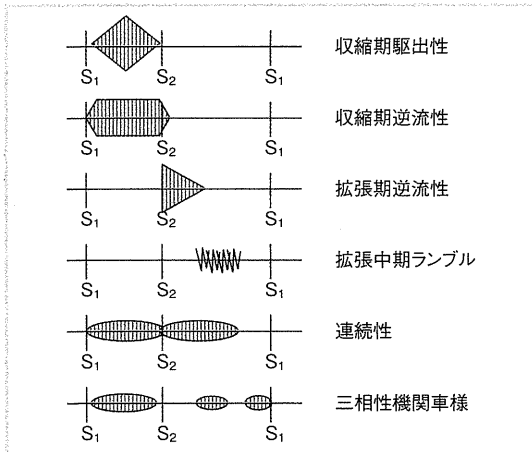


図 15 ● 心雑音の phase と型

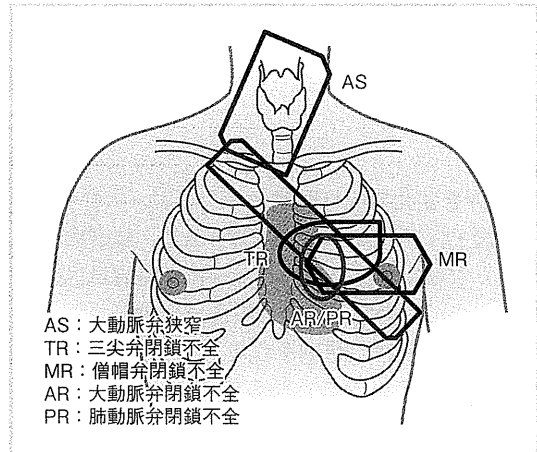


図 16 ● 心雑音が放散する範囲

### b. 心雑音

「心雑音が聞こえたら次の三つの点を解析できれば心雑音の原因を診断することが可能です」(図14)。心雑音の時相、型、聴取する範囲を決定する。心雑音の時相と型は図15に示した通りで、代表的な心雑音の聞こえる範囲は図16に示した。

### c. C指導医の解説

C指導医はこれらの総論を述べた後、やっと本症例の解説を始めた(図11を参考としてみる)。「前腋窩線上(心尖部に近い部)で聴取される雑音と第2肋間胸骨右縁で聞こえる雑音は時相と雑音の型が異なっている。心尖部に近い部で聴取される雑音はI音より少し離れて始まるがII音まで連

続し、紡錘型をしているから、収縮期逆流性雑音が考えられる。聞こえる範囲は心尖から胸骨左縁、また後腋窩線から背部に及んでいるから、僧帽弁閉鎖不全と診断される」。さらに続けて、「第2肋間胸骨右縁で聴取される雑音は比較的I音に近いところから始まっているが、II音の前で減弱し(M2をみるとわかりやすい)、雑音の型はダイヤモンド型をしていることから収縮期駆出性雑音で、雑音の聴取範囲が心尖から胸部上縁まで及んでいることから大動脈弁狭窄と診断される」と(第4肋間胸骨左縁には三尖弁閉鎖不全によると思われる心雑音も混合しているがこの解説では省略する)。

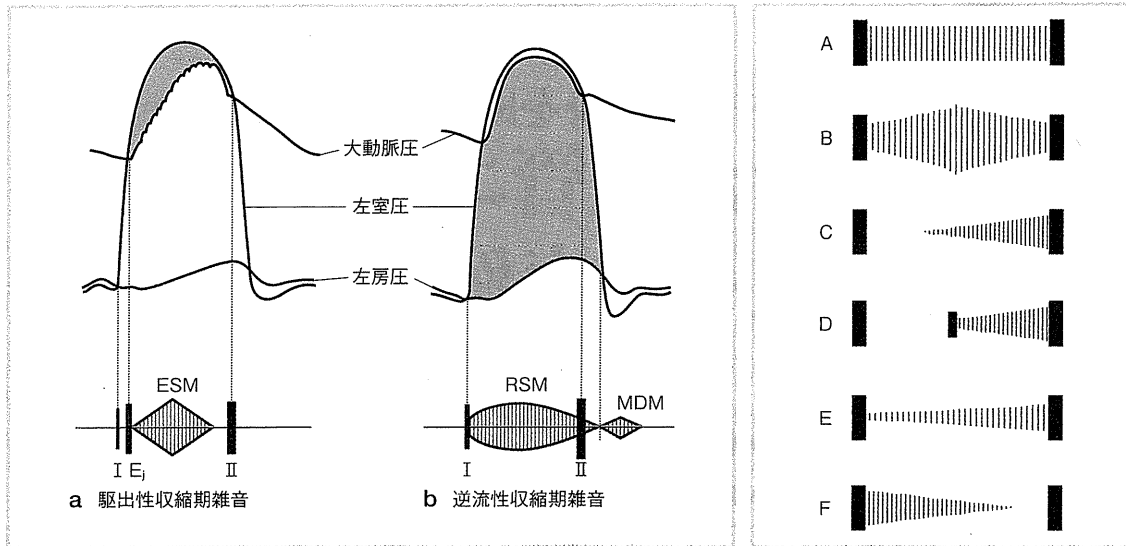


図 17 ● 駆出性、逆流性収縮期雑音の区別

ESM: 収縮期駆出性雑音, E<sub>j</sub>: 駆出音, RSM: 収縮期逆流性雑音, MDM: 拡張中期雑音

図 18 ● 逆流性雑音と I 音, II 音との関係

(文献1)より引用改変)

d. 見方を変えて繰り返すと

「(図 17 に示されるように) 一般に、雑音の時相と型で収縮期の駆出性雑音と逆流性雑音は区別される。ただ、本症例では心尖部付近の雑音は、I 音より少し離れて開始されるが II 音まで連続し、紡錘型をしていることから逆流性雑音といえる(図 18 に逆流性雑音と I 音, II 音との関係を示すが<sup>1)</sup>、どちらかに必ず重なることが特徴ともされる)」。

e. 本症例の弁膜症の重症度

「さて、弁膜症の重症度を判定しましょう」と、C 指導医は説明を続ける。「まずこの患者さんの大動脈弁狭窄は雑音の放散が鎖骨付近までで頸部には及んでおらず、II 音の減弱もなく、雑音の peak が収縮期の中間以降にあるわけでもなく、軽度から中等度と考えられます。一方、僧帽弁閉鎖不全は、心尖拍動がかなり外側に移動し(心拡大を意味する)、心尖拍動の範囲も広く(左室拡大を意味する)、雑音は左腋窩から背部に放散しており、中等度以上はあると考えられます」。

表 6 ● 最終診断

1. 心不全(両心不全)
2. 軽度～中等度大動脈狭窄
3. 中等度～重症僧帽弁閉鎖不全(原因は僧帽弁の感染性心内膜炎)
4. 肺高血圧症
5. 重症三尖弁閉鎖不全
6. 慢性心房細動
7. 心嚢液貯留

f. 診察による心エコー所見の修正

診察所見を勘案して表 6 に示すように診断は修正された。

おわりに

心エコーのみを見ていると誤った病気の評価になることもあるが、本症例のように診察所見と組み合わせることにより、より正確な診断を下せることがあることを実感して頂けたでしょうか。

◎文献

1) Constant, J: Bedside Cardiology, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999

## Special Article

## 肺高血圧症治療薬

## 軽症または中等症例における使用指針

佐藤 徹

## Summary

- ガイドラインは治療の大きな指針を示すのみである。
- 肺動脈性肺高血圧症のうち特発性は軽～中等症の肺高血圧症において少ない。
- 肺動脈性肺高血圧症の内服薬には機序の異なる3系統の薬剤がある。
- 早急に増量して常用量とする sequential combination therapy と upfront combination therapy が治療の主流となるであろう。
- 薬剤の選択は特徴、副作用、薬物相互作用などを考慮して選択する。

肺高血圧症の診断・治療は1998年にÉvianで行われた第2回肺高血圧症世界会議で大きく変わった。表1で示すような新しい肺高血圧症の分類がなされ、予後を有意に改善できる治療薬エポプロステノールが治療ガイドラインに登場した。その後、診断に関しても進歩したが有効な治療薬も数種に増えてきている。2013年2月に第5回世界会議が開催され、現状でのもっとも up-to-date なエビデンスがまとめられている(表2)。治療効果が確立し公的機関で承認された薬剤は増加したが、ガイドラインのエッセンスは、作用機序の異なる3種の経口薬を心機能分類 WHOⅢ (NYHA 心機能分類に近いが息切れのみに焦点を置いた分類)までなら使用し、心機能分類 WHOⅣではエポプロステノールを治療の中心に置くというものというように集約される。しかし、これは肺高血圧症の原因によっても、また年齢によっても、また個人によって進行速度、有効薬剤などが違い、保険制度によりどこまで薬剤を使用できるかも国によって違うところを一つのガイドラインとす

るために、大雑把な指針を示したと解釈される。すなわち、多くの症例ではWHOⅣでエポプロステノールを開始したのでは手遅れのことが多いし、WHOⅡでは多くの経口薬のどれから開始すべきかなどの実際的な治療方法に関してはこのガイドラインではまったく示されていない。逆に言うと、このような実際的な治療に関する執筆は、エビデンスも交えながら基本的には筆者の経験と考えるものとなることを了解していただきたい。

## 軽～中等肺高血圧症の診断

表1のうち本稿の薬剤療法の対象疾患は分類1の肺動脈性肺高血圧症と考えられる。分類2～3は原病の治療が中心となり、分類4の血栓塞栓症は亜区域枝肺動脈より中枢肺動脈の器質化血栓を機械的に摘除することが効果的な治療となる。分類1の肺動脈性肺高血圧症の代表的原因疾患となる特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension :

キーワード：肺高血圧症，軽症肺高血圧，sequential combination therapy，upfront combination therapy  
さとうとおる：杏林大学病院循環器内科

表 1 肺高血圧症の分類(ニース分類 2013)

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

(第 5 回世界シンポジウムより)

表 2 肺動脈性肺高血圧症の推奨薬剤

推奨レベル	エビデンス	WHO II	WHO III	WHO IV
I	A or B	ambrisentan bosentan macitentan *** riociguat *** sildenafil tadalafil	ambrisentan bosentan epoprostenol i.v. iloprost inhaled macitentan *** riociguat **** sildenafil tadalafil treprostinil s.c., inhaled **	epoprostenol i.v.
II a	C		iloprost i.v. treprostinil i.v.	ambrisentan, bosentan, iloprost inhaled, and i.v., macitentan *** riociguat *** sildenafil, tadalafil treprostinil s.c., i.v., inhaled *
II b	B		beraprost	
	C		initial combination therapy	initial combination therapy

\*\* 米国でのみ認可, \*\*\* 治験は終了したが未承認の薬剤.  
 第 5 回ニース世界会議 (2013 年 2 月) での推奨薬剤.

IPAH), 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (connective tissue disease pulmonary hypertension: CTDPH), Eisenmenger 症候群の初診時平均肺動脈圧 (mPA) を図 1 に, 各原因疾患別の重症度と治療後の mPA を図 2~4 に示す (自験例). 肺動脈性肺高血圧症を軽症 (mPA 25~35 mmHg), 中等症 (mPA 35~50 mmHg), 重症 (mPA 50 mmHg~) に分類して, 本稿にお

いて対象となる軽~中等症をこれに当てはめると, IPAH では軽~中等症は約 3 分の 1, CTDPH では約 60%, Eisenmenger 症候群では約 40% が該当する. すなわち IPAH, Eisenmenger 症候群では軽~中等症で見つかる頻度は低く, CTDPH ではすでに膠原病と診断されている症例を心エコーで定期的にスクリーニングして肺高血圧症の有無を診断するため, より早期に診



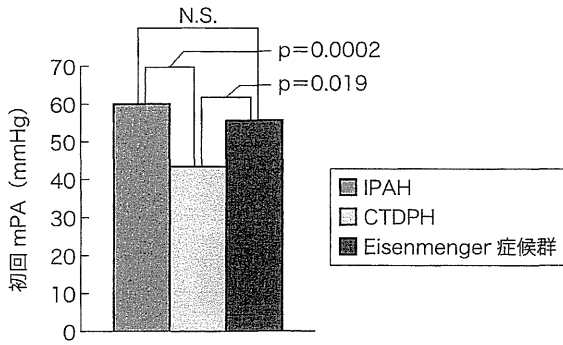


図1 疾患別の初回 mPA

1999～2009年に慶應義塾大学病院/杏林大学医学部付属病院に入院し、右心カテーテル検査を施行した連続182例の肺動脈性肺高血圧症の初回 mPA.

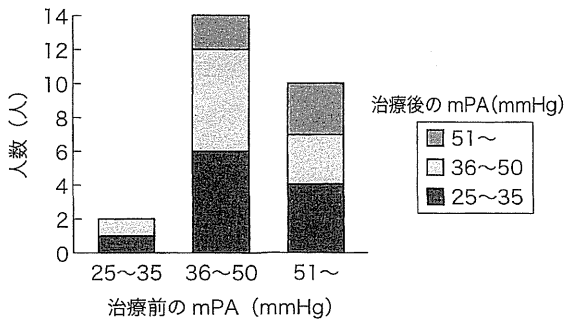


図3 CTDPH の治療前後の mPA

断されることが考えられる。

### 軽～中等肺高血圧症の治療

肺動脈性肺高血圧症の治療薬はその作用機序により3つに分類される(図5)。血管内皮より分泌されるプロスタグランジン<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)は血管平滑筋に作用してcAMPを増やし血管拡張を生ずる。このPGI<sub>2</sub>を製剤化したものが静注薬ではエポプロステノール(PGI<sub>2</sub>そのもの)、内服薬はベラプロスト(PGI<sub>2</sub>アナログ)となる。NS304(PGI<sub>2</sub>受容体アゴニスト)という新しい薬剤も治験を終了しており、1～2年で発売となると思われる。血管内皮から分泌されるNOはcGMPを増加させ、それが血管平滑筋に作用して血管拡張を起こすが、PDE-5(ホスホジエステラーゼ-5)がcGMPを分解するためPDE-5

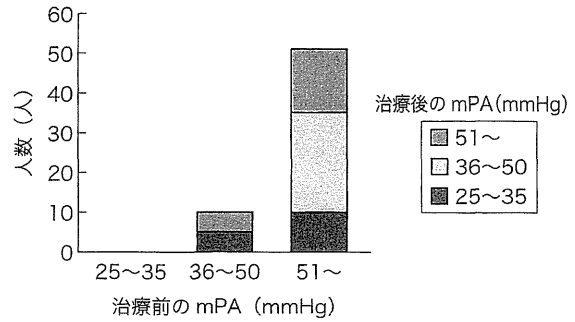


図2 IPAH の治療前後の mPA

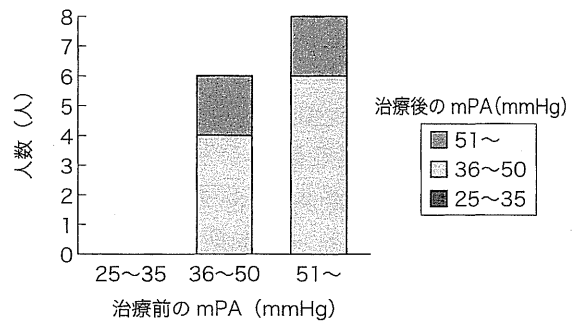


図4 Eisenmenger 症候群の治療前後の mPA

阻害薬はcGMPの血中濃度を上げて血管拡張作用を増強させる。シルデナフィルとタダラフィルが発売されている。エンドセリンは血管内皮から分泌されて血管平滑筋を収縮させる強力な血管収縮作用を有するが、エンドセリン受容体拮抗薬はこれを阻害することにより血管拡張を起こす。ボセンタン、アンプリセンタンが含まれる。

#### 1. sequential combination therapy と upfront combination therapy

欧米の治療ガイドラインによると、これらの内服薬はまず単剤で投与して効果を確認し、効果が不十分のときには他剤を追加する sequential combination therapy が推奨されている。それに対して一部の施設では治療開始時より多剤の投与を開始する upfront combination therapy が行われている。

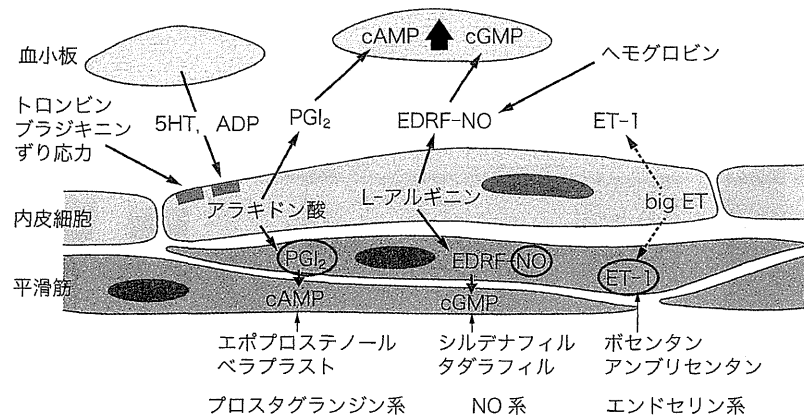


図5 肺動脈性肺高血圧症治療薬の3つの系統

## 2. upfront combination therapy

この治療法の有用性はシルデナフィルの SUPER II study の結果 (図6) が支持している。SUPER II study はたとえ短期間でも治療の遅れが予後に影響を及ぼすというもので、種々の原因の肺動脈性肺高血圧症は進行性で、不可逆的になる前になるべく早めにより強力な治療を開始すべきということを示している。現在 upfront combination therapy の治験が進行中で、いずれ結果が明らかになるであろうが、国内の学会などで発表された結果をみると効果は高いと感じられる。3系統の内服薬のうち効果のより高い PDE-5 阻害薬とエンドセリン受容体拮抗薬の組み合わせで開始する。血圧低下が許容範囲で副作用が耐えられる投与量で開始する。血圧低下に関しては心不全があるか否か、心不全の程度により投与量を調節する。

a) 右心不全時：現在使用可能な薬剤の中で右心不全の改善効果がはっきりしているのはシルデナフィルで<sup>1)</sup>、心不全の重症度によって投与量を決定する。重症心不全では、利尿薬の投与(入院中で必要ならドブタミン併用)とともに、シルデナフィルの投与量は常用量の4分の1から開始して血圧低下がなければ数日おきに2倍量、3倍量、常用量としてみる。その後、心不全の状態によって変わるが、重症であれば同様の方法でエンドセリン受容体拮抗薬を追加する。

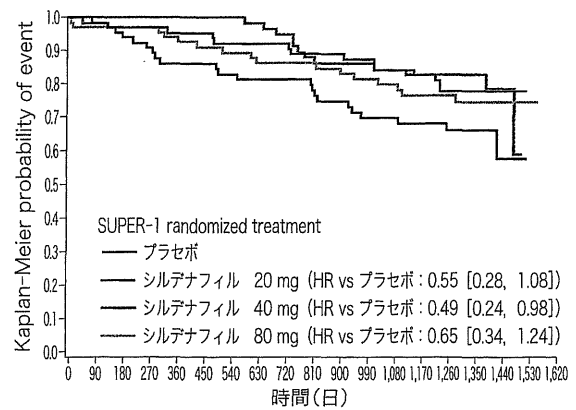


図6 SUPER II study

SUPER I においてプラセボ群と3用量のシルデナフィルに分けて前向きな投与治験が行われたが、その延長試験 (SUPER II) を施行して予後を調べたところ、SUPER I でプラセボ群であった患者の予後が有意に悪かった。  
 [Chest 140(5) : 1274-1283, 2011 より引用, 改変]

心不全が軽度まで改善していれば、半量より開始して数日~1週で常用量とする。すなわち右心不全時には upfront combination therapy はリスクがあり、なるべく早期に増量追加する sequential combination therapy を施行する。ただし、心不全を合併する症例は重症肺高血圧症の可能性が高く、本稿の執筆目的からは外れるかもしれない。継続して心機能分類 WHOIV の患者ではエポプロステノールの適応となる。ここに記載した投与方法は典型例で、個々の症例により量や投与期間は変更する。

表3 肺動脈性高血圧症治療薬の種類と特徴

薬剤	商品名	分類	特徴	副作用 (自覚的)	副作用 (臓器性)	薬剤 相互作用
長時間型 ベラプロスト	ケアロード	PGI <sub>2</sub> アナログ	1日量6錠まで使用すると 血行動態改善 シルデナフィルと相乗作用	やや強い	少ない	ない
ボセンタン	トラクリア	エンドセリン	予後改善効果強い？	軽度	肝障害	比較的ある
アンプリセン タン	ヴォリブリス	受容体拮抗薬	長時間作用で効果がさらに 高い？	軽度	浮腫 間質性肺炎増悪	シクロスポ リンのみ
シルデナフィ ル	レパチオ	PDE-5 阻害薬	心機能改善効果	やや強い	少ない	少しある NTG 禁
タグラフィル	アドシルカ		長時間型で効果はさらに高 い？	やや強い	少ない	少しある NTG 禁

NTG：亜硝酸薬。

b) 右心不全がないとき：PDE-5 阻害薬とエンドセリン受容体拮抗薬を併用して同時に投与を開始する。どの薬剤を選択するかは各薬剤の特徴(以下に記載)を考慮して選択する。投与量は今後の課題となり、筆者も経験が多くはないが、投与前の血圧により決定する。2剤を常用量の半量より開始して1~2週間を目処に常用量に増量する方法が標準的のように感じているが、個々の症例により量や投与期間は変更する必要がある。2剤を導入してまだ血圧、副作用が認容できる範囲であれば長時間型ベラプロストも導入する。しかし upfront combination therapy は非常に有望な治療法と感じているが、まだエビデンスがなく、これから報告が蓄積してくるであろうから、安全性を重んずる読者には次項の sequential combination therapy をなるべく早期に進める方法がよいであろう。副作用が出現したときには2剤を中止して1剤ずつ追加してゆき、副作用のより強く現れた薬剤は再度中止とする。

### 3. sequential combination therapy

PDE-5 阻害薬とエンドセリン受容体拮抗薬のどちらかを常用量の半量より開始して1~2週で常用量とし、2~4週後には他剤を同様の方法で追加する。心不全があると上記のように

4分の1量より開始して4分の1量ずつ追加する。副作用が出現したときの対処が upfront combination therapy よりは容易であろう。個々の症例により量や投与期間は変更する必要がある。長時間型ベラプロストの導入も上記のように可能ならば行う。

### 4. 各薬剤の投与方法と特徴(表3)

a) 長時間型ベラプロスト：1回1錠(60μg)、朝晩の2回投与より開始し、一定期間ごとに1回量を2錠、3錠と増量してゆく。他の系統の薬剤より効果は弱いだが、1日量を6錠まで増量すると血行動態を有意に改善させることが示されている。他の2剤を優先させ副作用が自制内ならぜひ追加する。とくにシルデナフィルとの相乗作用がある。

#### b) 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、一定期間後に1回量を2錠へ増量する。自覚症状の改善はPDE-5より弱いと感じられることもあるが、日本の多施設共同研究では予後改善効果が内服薬の中では強かった。

2) アンプリセンタン：1日1回2錠(1錠2.5mg)より開始し、一定期間後に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。自覚症状の改善も含め切れ味はよい印象だが、副作用が意外にあるので注意する。

c) PDE-5 阻害薬

1) シルデナフィル：1回1錠(20 mg)を1日3回投与する。PDE-5 阻害薬に共通の特徴として重篤な副作用がないので使いやすい点があげられる。一方、半減期が短いのが欠点となる。cGMP の増加による後負荷増大心(肺高血圧症の右心不全も含む)の心機能改善効果がある<sup>1)</sup>ことが特筆される。

2) タダラフィル：1日1回1錠(10 mg)より開始し、一定期間後に1回量を2錠へ増量する。長時間型のPED-5 阻害薬でシルデナフィルの改良版ともいえるが、後負荷心の改善効果は証明されていない。

5. 各薬剤の副作用(表3)

a) 長時間型ベラプロスト：頭痛，ほてり，毛細血管拡張(発疹様)，吐き気，下痢，食事時の一噛み目のみの下顎痛(実態は唾液腺痛)，歩行時の足底痛。

b) エンドセリン受容体拮抗薬

1) ボセンタン：頭痛，ほてり，吐き気，鼻づまり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られる。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。とくにPDE-5 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(妊娠中の投与は禁忌)。

2) アンプリセンタン：自覚的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

て浮腫の頻度が2~3割で出現する。筆者ら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た。間質性肺炎を悪化させることがある。薬物相互作用はシクロスポリンのみとなる。

c) PDE-5 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。とく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感じることは少ない。ボセンタンの副作用を増加させる。薬物相互作用が少数にある。

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わたって自覚して，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。

## おわりに

最近の海外と日本の報告をみていると，日本の治療成績は世界でもっとも優れていると推察されるが，それだけ日本での治療の進歩は日進月歩で専門医とそれ以外の先生方の差がさらに広がりつつあると感じられる。よりよい治療をするためには専門医に早期に相談していただく必要があると思われる。

## 文献

- 1) Takimoto E et al : Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5 A prevents and reverses cardiac hypertrophy. Nat Med 11(2) : 214-222, 2005

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 25 年度 総括・分担研究報告書  
研究成果の刊行物・別刷

発行 平成 26 年 3 月 26 日

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

研究者代表者 三嶋 理晃

京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

電話 (075) 751-3830

印刷 ユニバース印刷

