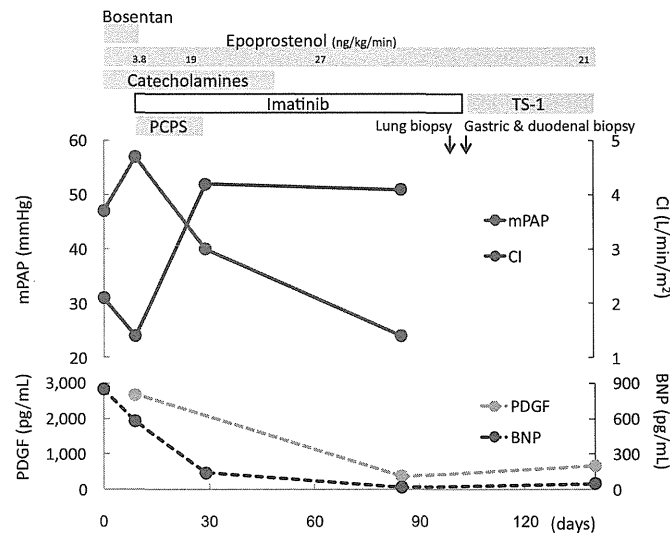
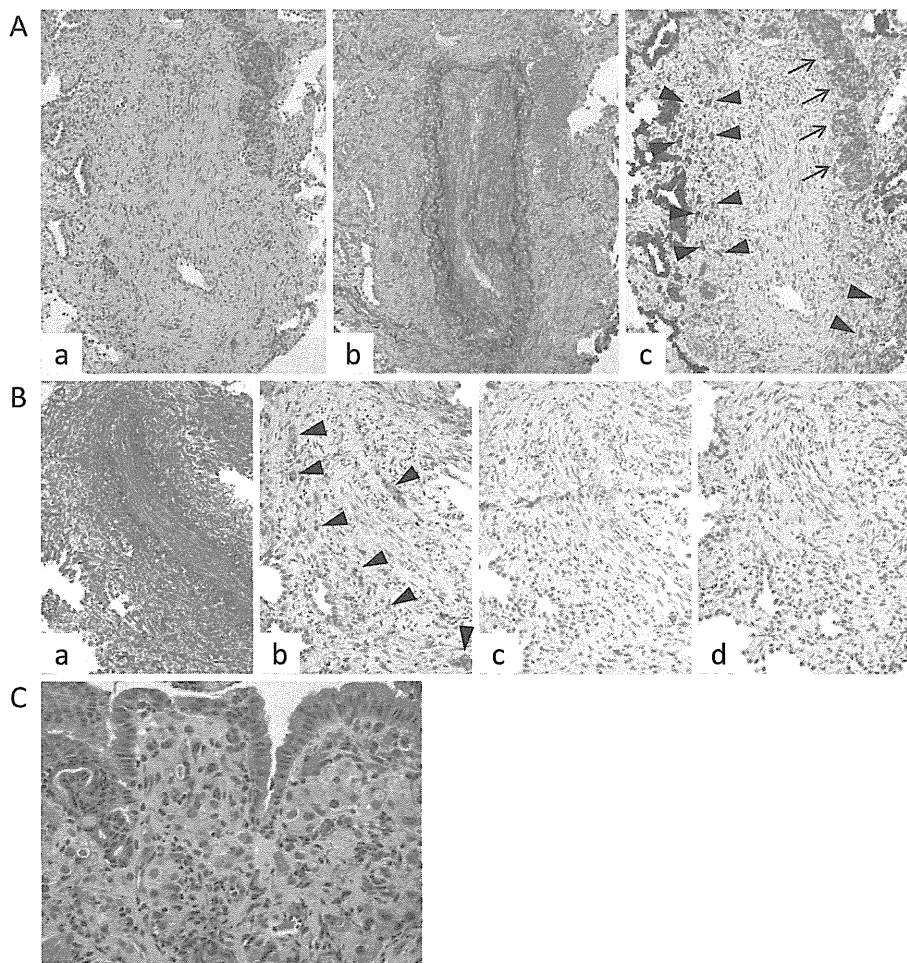


**Figure 1.** Images of the patient at admission. A: Electrocardiography shows sinus tachycardia with an SIQIIIITIII pattern and negative T wave in V2 and V3. B: Chest radiography demonstrates dilated pulmonary arteries, cardiomegaly and congestion. C: High-resolution CT shows a nodular shadow and septal thickening with a slight amount of pleural effusion in the lung. D: A contrast-enhanced CT scan shows no tumor emboli in the pulmonary arteries.



**Figure 2.** Time course of treatment. Mean pulmonary artery pressure (mPAP), cardiac index (CI) and plasma levels of platelet-derived growth factor (PDGF) and brain natriuretic peptide (BNP) are shown. Treatments including percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) are also shown. The time points at which the biopsies were performed are indicated by arrows. Imatinib treatment successfully improved the hemodynamics, and PDGF decreased in parallel with the amelioration of mPAP.

tor of the tyrosine kinase receptor for platelet-derived growth factor (PDGF), was initiated (100 mg/day) and her pulmonary arterial pressure gradually decreased. She was successfully weaned from the percutaneous cardiopulmonary



**Figure 3. Histology of the lung and duodenal biopsy specimens. A:** The lung biopsy specimen shows pronounced intimal thickening of a pulmonary artery (a: Hematoxylin and Eosin staining, b: elastica Masson stain). The tumor invasion can be observed in the parenchyma (arrowheads) and lymphatic vessels (arrows) (c: immunohistochemistry of cytokeratin 7). Note that the artery is stenosed, not by tumor embolism, but by a proliferation of vascular endothelial cells. **B:** The lung biopsy specimen shows a pulmonary artery that was stenosed by intimal thickening (a: elastica Masson stain). Vascular endothelial growth factor (b) is expressed in the tumor cells (arrowheads) that are scattered outside of the occluded vessel. PDGF-A (c) and PDGF-B (d) are not detected. **C:** The duodenal biopsy specimen shows the mucosa to be infiltrated by poorly differentiated adenocarcinoma.

support on Day 29. Her condition progressively improved and the hemodynamics nearly normalized by Day 85. Since we had never before observed such a rapid amelioration of pulmonary hypertension, a transbronchial lung biopsy was performed. The pathological examination revealed metastasized adenocarcinoma and PTTM (Fig. 3A). Vascular endothelial growth factor was expressed in the tumor cells, but not in the intimal cells (Fig. 3Ba and b). No expression of PDGF was detected in either type of cells (Fig. 3Bc and d). Screening for the primary focus revealed gastric and duodenal carcinoma (Fig. 3C). TS-1, an oral 5-fluorouracil derivative, was started on Day 104. Imatinib therapy was stopped because the hemodynamics had stabilized, and the patient was discharged on Day 140. A serial measurement of the plasma levels of PDGF showed a decrease in the PDGF levels in parallel with the amelioration of pulmonary hypertension (Fig. 2). She was followed up two months later, and

the results of examinations suggested no evidence of pulmonary hypertension. She did not experience a recurrence of pulmonary hypertension. She died from the systemic metastasis of carcinoma approximately 9 months later. The family refused an autopsy; therefore, we could not obtain a histology sample of the lung.

## Discussion

PTTM is generally related to gastrointestinal carcinoma and it triggers the development of advancing pulmonary hypertension. Pathologically, PTTM is caused by an obstruction of pulmonary arterioles by microembolisms of tumor cells, thrombus formation that is induced by the activation of thrombotic cascades on the surface of tumor embolisms and the abnormal proliferation of vascular endothelial cells caused by growth factors that are induced by tumors (2).

The clinical diagnosis of PTTM is extremely difficult (3). Even if PTTM is diagnosed, it is not treatable, and patients usually die within a couple of days.

Imatinib is a tyrosine kinase inhibitor that has been approved as an anticancer drug. The drug inhibits the phosphorylation of the PDGF receptor, and subsequently blocks many intracellular downstream signaling pathways. We originally decided to treat this patient with imatinib because of its possible efficacy in pulmonary arterial hypertension (4). However, a recent randomized study did not show significant improvement in the primary endpoint following the administration of imatinib (5) and in the present patient, the pathological diagnosis of PTTM was confirmed.

In our patient, the plasma levels of PDGF decreased in parallel with the amelioration of pulmonary hypertension following the administration of imatinib. Several tumor cells simultaneously produce PDGF and express PDGF receptors (6). The termination of the autocrine loop by imatinib may be one of the mechanisms of decreasing plasma PDGF levels. Imatinib down-regulates the expression of both PDGF and the PDGF receptor in tumor cells, thus resulting in increased apoptotic cell death and the inhibition of tumor angiogenesis, which even further decreases the production of PDGF by the tumor cells. In PTTM, PDGF and PDGF receptors are reportedly expressed in both carcinoma cells and endothelial cells (7). In the present case, PDGF was not detected in lung biopsy specimens of either the tumor cells or the intimal cells. Since the specimen was obtained only after the initiation of imatinib in this patient, we do not know whether PDGF was not expressed from the beginning or if the expression level was reduced to below detectable range following imatinib therapy. Considering the fact that the plasma PDGF levels were decreased following the imatinib treatment, it is possible that the expression level of PDGF could have been modified by imatinib therapy. Based on this limited information, it is difficult to determine which type of cells were affected by imatinib; namely, the tumor cells, the excessively-proliferated intimal cells or both.

We herein described a patient with PTTM who was at least temporarily successfully treated by imatinib. The patient's condition remarkably improved following the administration of imatinib. To the best of our knowledge, this is the first report of a case of PTTM with severe pulmonary hypertension that was successfully treated following a circulatory collapse. The findings from this case suggest that imatinib might have an ameliorative effect on pulmonary hypertension caused by PTTM, possibly by reducing the expression of PDGF. Further study is needed in order to elucidate the mechanism by which imatinib exerts its effect in PTTM.

#### Author's disclosure of potential Conflicts of Interest (COI).

Hiroshi Matsubara: Honoraria, GlaxoSmithKline, Actelion Pharmaceuticals Japan, Nippon Shinyaku and Novartis Pharmaceuticals Corporation.

#### References

1. von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* **66**: 587-592, 1990.
2. Pinckard JK, Wick MR. Tumor-related thrombotic pulmonary microangiopathy: review of pathologic findings and pathophysiologic mechanisms. *Ann Diagn Pathol* **4**: 154-157, 2000.
3. Gavin MC, Morse D, Partridge AH, et al. Clinical problem-solving. Breathless. *N Engl J Med* **366**: 75-81, 2012.
4. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **353**: 1412-1413, 2005.
5. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* **182**: 1171-1177, 2010.
6. Kim R, Emi M, Arihiro K, et al. Chemosensitization by STI571 targeting the platelet-derived growth factor/platelet-derived growth factor receptor-signaling pathway in the tumor progression and angiogenesis of gastric carcinoma. *Cancer* **103**: 1800-1809, 2005.
7. Yokomine T, Hirakawa H, Ozawa E, et al. Pulmonary thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *J Clin Pathol* **63**: 367-369, 2010.

- rescued its null mutant mice from lethality. *Blood* 2002; 100: 2279-88.
- 15) Satoh K, Kagaya Y, Shimokawa H, et al. Important role of endogenous erythropoietin system in recruitment of endothelial progenitor cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circulation* 2006; 113: 1442-50.
  - 16) Ohashi J, Sawada A, Shimokawa H, et al. Mechanisms for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in microvessels in mice. *Circ J* 2012; 76: 1768-79.
  - 17) Takaki A, Morikawa K, Shimokawa H, et al. Crucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice. *J Exp Med* 2008; 205: 2053-63.
  - 18) Nakajima S, Ohashi J, Shimokawa H, et al. Essential role of bone marrow for microvascular endothelial and metabolic functions in mice. *Circ Res* 2012; 111: 87-96.
  - 19) Satoh K, Nigro P, Berk BC. Oxidative stress and vascular smooth muscle cell growth: A mechanistic linkage by cyclophilin A. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12: 675-82.
  - 20) Satoh K, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophilin A: Promising new target in cardiovascular therapy. *Circ J* 2010; 74: 2249-56.
  - 21) Suzuki J, Jin ZG, Meoli DF, et al. Cyclophilin A is secreted by a vesicular pathway in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2006; 98: 811-7.
  - 22) Satoh K, Matoba T, Suzuki J, et al. Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 2008; 117: 3088-98.
  - 23) Nigro P, Satoh K, O'Dell MR, et al. Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med* 2011; 208: 53-66.
  - 24) Satoh K, Nigro P, Matoba T, et al. Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms. *Nat Med* 2009; 15: 649-56.
  - 25) Satoh K, Nigro P, Zeidan A, et al. Cyclophilin A promotes cardiac hypertrophy in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1116-23.
  - 26) Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H, et al. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. *Circ J* 2013; 77: 447-55.
  - 27) Abe K, Tawara S, Shimokawa H, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48: 280-5.
  - 28) Fukumoto Y, Matoba T, Shimokawa H, et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2005; 91: 391-2.
  - 29) Fujita H, Fukumoto Y, Shimokawa H, et al. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels* 2010; 25: 144-9.
  - 30) Do e Z, Fukumoto Y, Shimokawa H, et al. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2009; 73: 1731-9.
  - 31) Miura Y, Fukumoto Y, Shimokawa H, et al. Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension. *Circ J* 2010; 74: 1965-71.
  - 32) Fukumoto Y, Yamada N, Shimokawa H, et al. Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a Rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2013; 77: 2619-25.

# 治療の有効性と使用法 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 に対する肺動脈形成術

永吉信哉 (国立病院機構岡山医療センター循環器科)  
松原広己 (国立病院機構岡山医療センター臨床研究部長)

## Point

- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対しては、肺動脈内膜摘除術 (PEA)、薬物治療、バルーン肺動脈形成術 (BPA) が行われる。
- PEAでは術関連死が高く、薬物治療では大幅な予後や症状の改善が期待できない。BPAも合併症対策を含めてまだ完成された治療ではなく、CTEPH治療の第一選択はPEAであり、PEAとBPAは補完関係にある。
- BPAにおいて、最も重要な合併症は再灌流性肺障害である。その本態はBPAに伴う血管損傷、すなわち病変の過拡張・病変末梢の圧過負荷・ワイヤー損傷と考えられる。
- 病変・肺動脈圧によりバルーンサイズを選択・調整することで、過拡張や病変末梢の圧過負荷に伴う肺動脈壁損傷を軽減する。
- BPAにおいて、現状ではワイヤー損傷による出血を完全に抑えることはできていないため、起こった際に重症化させないことが重要である。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension ; CTEPH) は、器質性血栓による肺動脈の狭窄・閉塞が原因となって肺血管抵抗が上昇して、肺高血圧をきたす疾患である。急性肺血栓塞栓症の3~4%程度がCTEPHに移行すると報告されている<sup>1)</sup>。予後は非常に悪く、平均肺動脈圧が40mmHg以上では5年生存率は30%、50mmHgを超えると5年生存率は10%であると報告されている。

特定疾患受給者証の交付を受けている患者は2010年度で1,288人であったが、届け出のされていない患者も決して少なくはないので、実際の患者数はより多いものと推定される。

## ●CTEPHの治療

### 肺動脈内膜摘除術 (pulmonary endarterectomy ; PEA)

肺動脈の器質性血栓を内膜ごと外科的に剥離するPEAは治療の第一選択とされ、国内外の限られた施設で行われている。

手術適応としては、

- ①平均肺動脈圧が30mmHg以上
- ②肺血管抵抗300dyne/cm<sup>-5</sup>以上

- ③血栓が手術で到達しうる部位(区域枝より中核)にあること
  - ④重篤な合併症がないこと
- などがあげられている。

薬物治療と比較し症状や血行動態の改善効果は大きいですが、末梢病変に対しては術関連死亡率が高い(21.4%)とされている<sup>2)</sup>。

#### 薬物治療

現在まで、手術不適応の症例やPEA術後で肺高血圧残存の症例に対して、薬物治療が行われてきた。最近では可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトが6分間歩行距離を改善させたとの報告はあるものの<sup>3)</sup>、いずれの薬物治療でも平均肺動脈圧の低下は軽微であり、大幅な予後や症状の改善が期待できるとは考えにくい<sup>4)</sup>。

#### バルーン肺動脈形成術 (balloon pulmonary angioplasty ; BPA)

2001年にFeinsteinらが、PEAの適応のない18人のCTEPH患者に対してBPAを行い、肺動脈圧・自覚症状・6分間歩行距離の改善を報告している<sup>5)</sup>。

当施設では2004年より、PEAに不適なCTEPH患者に対して、BPAを行ってきた。平均肺動脈圧を25mmHg以下にして、自覚症状の改善のみでなく、在宅酸素療法や血管拡張薬の減量および中止を目的とした。2013年7月現在まで168人の患者に対してのべ800回のBPAを行っており、良好な成績を取ってきた<sup>7)</sup>。

当院でBPAを施行した1例を提示する。

#### 【症例提示】

当院初診時50歳、女性

主訴：歩行時息切れ(WHO機能分類Ⅳ度)

経過：突然の胸痛や呼吸困難などの急性肺塞栓を唆する所見なく、2008年6月ごろより

息切れが出現。症状増悪し、前医受診。下肢静脈血栓症・肺塞栓の診断で、血栓溶解療法、後に抗凝固療法・在宅酸素療法導入。肺動脈圧が徐々に上昇し、血管拡張薬内服を順次追加するも改善なく、エボプロステノール持続静注開始。しかし自・他覚所見の改善乏しく、2009年10月当院紹介となった。来院時の胸部X線(図1A-1)・肺血流シンチ(図1B-1)を示す。

経過：計4回のBPAを施行し(図1C)、内服・点滴治療を中止したにもかかわらず、自・他覚所見(図1A-2、B-2)血行動態(図1D)の改善が得られた。

#### ● 治療法の選択

より効果的かつ安全に行える方法が、最良の治療であることはいうまでもない。効果の点から考えればPEAが圧倒的に優れており、熟練した術者が行えば、単回の治療によりCTEPHを根治できる。従って、ことに近位肺動脈に器質化血栓を有するCTEPHにおいては、必ず検討されるべきと考える。

一方で、術死亡の可能性もあるのも事実であり、わが国ではそのリスクをきらって薬物治療に偏る傾向があるようだ。確かに薬物治療においては、副作用・相互作用さえなければ大きなリスクは存在しないが、高価な薬剤を生体服用し続ける必要があるにもかかわらず血行動態の改善効果は乏しく、PEAの適応を検討することなく安易に開始すべきものではない。

同様に、PEAの適応が有る症例に対して、手術リスク回避のためにBPAを検討すべきであろうか？ 確かにわれわれの施設でのBPAの成績(表1)、PEAと比肩しうるほどのものではある(表1)。しかしBPAでは肺動脈内の器質化血栓を摘除しているわけではないので、あまりにも多量の器質化血栓を有する肺動脈中核部の治療には不適である。われわれの成績は、治療対象がPEAに

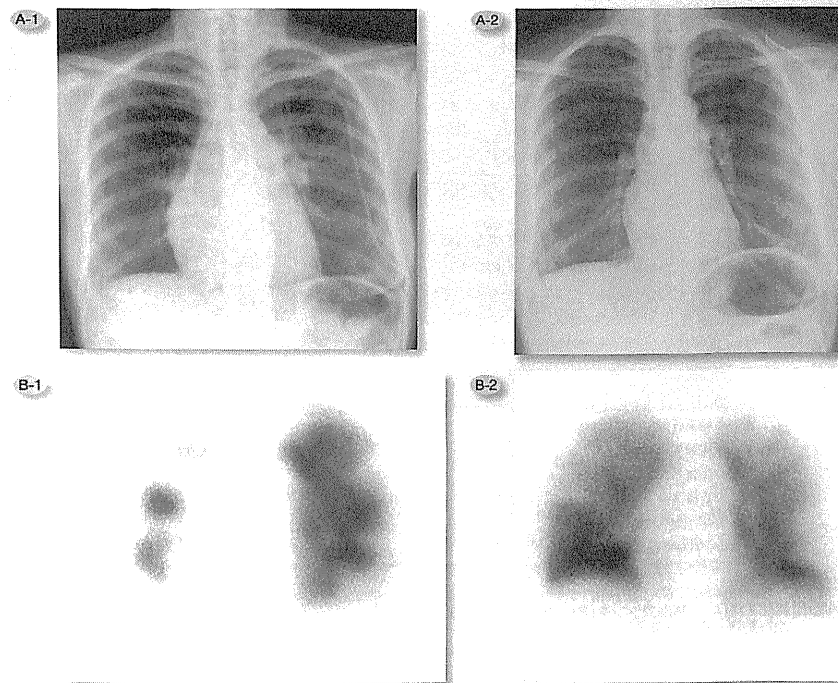


図1 【症例提示】胸部X線(A)、肺血流シンチ(B)、肺動脈造影(C)、血行動態・自覚症状(D)

A-1：2009年10月：心拡大・左右第2号の突出・末梢肺動脈陰影の減少を認める。  
A-2：2011年4月：心拡大の改善・左右第2号突出改善。  
B-1：2009年10月：肺血流シンチ：右上・中・下葉・左下葉を中心に血流欠損あり。  
B-2：2011年6月：BPA後血流改善を認める。

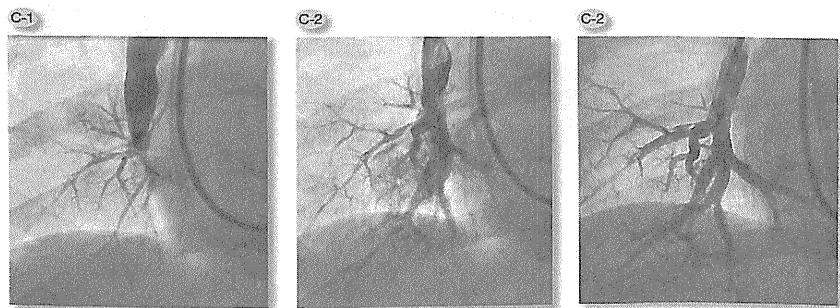
(次項へ続く)

不適である、主として末梢型のCTEPH患者であったがゆえに達成できたものであり、中核型に対しても同様であると考えてはいけない。

さらに、カテーテル治療であることから漠然と低リスクと考えがちであるが、当院においても術関連死亡率を2%程度認めており、加えて透視

被曝や造影剤使用に伴うアレルギー・腎症などの問題もある。160人以上のCTEPH患者にBPAを行ってきたわれわれですら、合併症対策も含めてBPAはまだまだ完成された治療とは考えておらず、CTEPH治療の第一選択はPEAであり、PEAとBPAは補完関係にあるものと理解している。

(続き)



WHO肺高血圧機能分類	当院初診時 I度	BPA後(2011年4月) II度
肺動脈圧s/d/m (mmHg)	113/35/63	43/16/27
在宅酸素投与量 (L/分)	5	夜間のみ1
心係数 (L/分/m <sup>2</sup> )	2.0	2.84
血管拡張薬	エボprostノール・ボセンタン	なし
BNP (pg/mL)	461.4	8.0
6分間歩行距離 (m)	190	390

図1 【症例提示】胸部X線(A)、肺血流シンチ(B)、肺動脈造影(C)、血行動態・自覚症状(D)

C-1：治療前：右下葉にcomplete obstruction病変を認める。  
C-2：術直後：末梢までの血流の改善・肺動脈の拡張を認める。  
C-3：術5カ月後：術直後と比較し、さらなる血管拡張・末梢血流の改善を認める。

表1 当院におけるBPAおよびUCSDにおけるPEAの成績(文献8より引用)

症例数(人)	当院でのBPA群		PEA群	
	162	105	500	PEA後
評価	BPA前	BPA後	PEA前	PEA後
WHO肺高血圧機能分類	3.1±0.6	1.9±0.4	3.0	—
平均肺動脈圧 (mmHg)	44.9±11.4	24.0±6.4	45.5±11.6	26±8.4
心係数 (BPA群)・心拍出量 (PEA群) (mL/分)	2.4±0.7	3.1±0.7	4.3±1.4	5.6±1.4

### BPAのリスク軽減

#### バルーンサイズの決定法

BPAがPEA不適のCTEPH症例に対する治療と

して世界に普及していくためには、合併症対策が完成されることが不可欠である。BPAにおいて最も重要な合併症は再灌流性肺障害である。バルーン形成術中や術後に血痰・咯血をきたし、

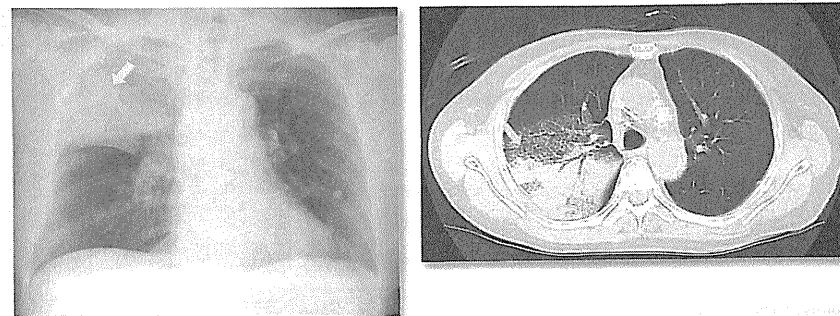


図2 再灌流性肺障害

BPA後、治療区域に合致してスリガラス影+浸潤影を認め、再灌流性肺障害と判断できる。

CT上、加療部位に一致してスリガラス影(ground glass opacity: GGO)・浸潤影(consolidation)を呈することがある(図2)。

われわれもBPA開始当初は再灌流性肺障害の主因は肺水腫であると考えていたので、再灌流を行う以上は避けがたい合併症と考え、メチルプレドニゾロンの予防投与などで抑制を期待した。しかし当初68人の経験でまったく無効といわざるをえなかったため中止した。また以前の報告で、術前の肺動脈圧が高いほどリスクが高いと判明していたので、少しでも肺動脈圧を下げようとして全例にエボprostノールも投与していたが、平均肺動脈圧で3mmHgしか低下しないことが判明してやはり中止した。

しかしこれらと関係なく、手技に習熟するにつれて、再灌流性肺障害の頻度は低下していった。再灌流に伴い咯出される血痰の性状は、心不全の肺水腫のような泡沫状ではなく血球成分を多く含んでいるため、肺水腫のみが原因とは考えにくく、血管造影上ははっきりしないレベルでのワイヤーやバルーンカテーテルの過拡張に伴う局所肺動脈壁の損傷や肺動脈末梢圧の過

上昇が主因と考えられた。

BPAはPEAと異なり、血栓を除去する治療ではなく、血管壁に押し付け拡張させる治療であり、血栓量が多い際は局所壁の過伸展が起こり、血管壁損傷のリスクが上がる。そこで、肺障害の程度を最小限にするため、血栓量が多いcomplete obstruction病変では血管径の6割程度、血栓量が中程度のintravascular web病変やabrupt narrowing病変では血管径の8割程度、血栓量の少ないring-like stenosis病変では血管径の10割にバルーンカテーテルサイズを設定することで、過拡張に伴う肺動脈壁損傷を軽減している。

#### 末梢圧過負荷の予防

肺動脈病変末梢圧の過上昇を防ぐためには、平均肺動脈圧40mmHg以上の症例ではさらに2割を減じたバルーンサイズに抑えており、さらに肺動脈圧が高い初期治療時には治療範囲を1薬に限定し、完全閉塞病変の治療を可能な限り避けることで対処している。加えて、完全閉塞病変を治療する際には、閉塞部のみのバルーン拡張にとどめるようにしている。末梢血流の再開



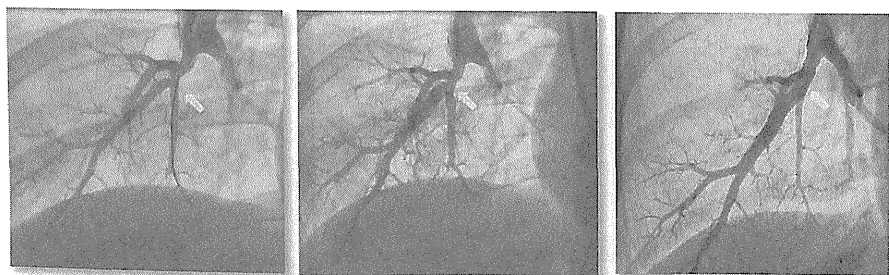


図3 BPA後の病変部および末梢血管の拡張  
 A：術前：(□)の部位に病変(web)を認め、末梢には血流障害を認める。  
 B：BPA 1カ月後：病変部は拡張し、末梢の血流障害は改善している。  
 C：BPA 18カ月後：病変部および末梢血管のさらなる拡張を認める。

に伴い、1~2週後には閉塞部末梢の肺動脈は数倍の太さにまで拡張するので、閉塞部位を開通させた際に末梢病変までバルーン拡張を行うことは控えて、2期・3期的に治療を行っている。血管造影上BPA直後はアンダーサイズであるが、数カ月後に造影を行うと、血管はさらに拡張・末梢まで描出されており、冠動脈のような再狭窄例はほとんどみられない(図3)。

われわれが採用しているバルーン血管比で拡張を行うことが、実際に肺動脈末梢圧の過上昇を抑制し、再灌流性肺障害の発症を抑制していることを証明するために、プレッシャーワイヤーを用いて、バルーン拡張前後に狭窄部遠位の圧測定を行っている。当初は、治療後の平均肺動脈末梢圧を25mmHg以上にならないようにすることで再灌流性肺障害を予防できると考えていたが、実際には25mmHg未満の症例でも肺障害は認められた。CTで認められる再灌流性肺障害の有無についてロジスティック回帰分析を行ったところ、われわれの予測通り、治療後の平均肺動脈末梢圧が有意に関連していることがわかった( $p < 0.05$ )。

Feinsteinらは、血管径の75~100%のバルーン

拡張を行っており、平均肺動脈圧35mmHg以上で肺障害事象が多かったと報告しているが<sup>6)</sup>、必然的に末梢にも中枢と同等の圧負荷がかかっていたと考えられ、実際には肺動脈末梢圧の過上昇が誘因であったとも考えられる。われわれの採用しているバルーンサイズ決定法によれば、術前の平均肺動脈圧にかかわらず、プレッシャーワイヤーで得られた術後平均肺動脈末梢圧は低値に保たれた( $r = 0.136, p = 0.628$ ) (図4)。

このように、現在では病変・肺動脈圧によりバルーンサイズを選択・調整しているが、2011年9月より以前は、冠動脈加療時と同様に、血管径と同サイズのバルーンサイズを選択し拡張を行っていた。CT上再灌流性肺障害を呈した症例数はバルーン選択法変更前後で有意差がない( $p = 0.067$ )ものの(図5)、重症の肺障害を呈し、人工呼吸管理を要した症例は、バルーン選択法変更後に有意差をもって減少した( $p < 0.01$ )。

#### ワイヤーによる損傷の予防と対策

再灌流性肺障害を起こすもう一つの重要な要因としてワイヤー損傷があるが、実際の治療中の血管造影上は、穿孔見がはつきりしないこ

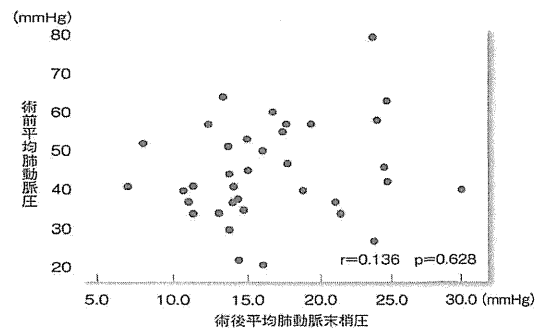


図4 術後平均肺動脈末梢圧と術前平均肺動脈圧  
 術前の肺動脈圧と術後の肺動脈末梢圧では相関関係は認めなかった。

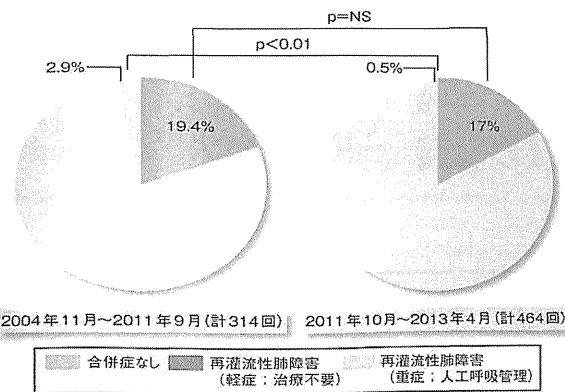


図5 バルーン選択法変更前後における再灌流性肺障害の発症頻度

とも多い。肺動脈壁は薄く、穿孔をきたしやすいため、当院では可能な限り先端荷重の軽いアスリート ジョーカー PV<sup>®</sup>(コイルタイプ・先端荷重0.6g・Japan Lifeline社製)やシュバリエユニバーサル<sup>®</sup>(コイルタイプ・先端荷重0.8g・Cordis/Johnson & Johnson社製)を使用してい

るが、通過困難と判断した際にはシュバリエフ ロッピー<sup>®</sup>(プラスチックタイプ・先端荷重2.0g・Cordis/Johnson & Johnson社製)へ変更している。プラスチックタイプのため、微小血管では穿孔のリスクが高い。

マイクロチャネルを見つけてワイヤーを進め

るが、屈曲が多い場合にはトルクが遅れてガイドワイヤーに伝わることでワイヤーが跳ね、側枝へ迷入・先端を損傷することに注意が必要である。下葉枝にガイドワイヤーを通過させる際には、血管を伸展させるために主に吸気時にワイヤー操作を行うが、呼吸に伴うワイヤーの移動・カテーテルのバックアップ不良・冠動脈と異なり、心拍でカテーテルが動きやすいなどの理由のため、血管とカテーテルとの位置関係を誤認しやすく、穿孔をきたすおそれがある。

末梢が描出されない際には、ワイヤー操作を避けることが原則である。カテーテルを病変近くまで挿入することで、末梢血管が造影できることも多いので、まずは見えるところまでワイヤーを進め、以降はバルーンカテーテルや血管内超音波プローベを血管内と確認できるところまで通過させたり、低圧で起始部のみ拡張させたりする。さらに末梢の造影が得られてから、可視範囲にワイヤーを進める。

当院でもさまざまな対策を行ってきたが、現状でワイヤー損傷による出血を完全に抑えることはできていない。そのため、起こった際に重

症化させないことが重要である。実際に穿孔を生じた際は、多くの患者で咳嗽・脈拍上昇・血中酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)低下などの変化が現れる。血管径が小さい場合はカテーテルをwedgeさせ、血流を10分程度遮断することで止血できることが多い。血管外漏出が止まると、即座に咳嗽や脈拍上昇も抑えられるため、指標となる。血管径が大きい場合はバルーンカテーテルを拡張し、血流を遮断し止血している。血痰が止まらないときは、場合によっては再灌流させた血管を再度閉塞させる必要がある。

### ● おわりに

CTEPHに対するBPA治療は徐々に多施設で行われるようになってきた。しかし、合併症を完全に防げるようになったわけではなく、確立された治療とは言いがたい。発生する可能性のある合併症を予測し、起こった際には重症化しないために、早期治療介入を行う知識・技術を有する施設でのBPA施行が望ましい。

### 文献

- 1) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
- 2) Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, et al. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008; 72: 958-65.
- 3) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-29.
- 4) Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-36.
- 5) Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013; 41: 985-90.
- 6) Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10-3.
- 7) Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748-55.
- 8) Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Anni Thorac Surg* 2012; 94: 97-103.

## Mebio Clinical Report

# ウイルス感染への マクロライドの影響

## —インフルエンザを中心に—

佐藤 圭創 (九州保健福祉大学薬学部・臨床生化学講座教授)

呼吸器疾患に関連するウイルス感染症は冬季に問題となるものが多く、その原因ウイルスとしてインフルエンザウイルス、RSウイルス、ライノウイルスなどが知られている。そしてその制御は、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)などの基礎疾患の増悪を抑制するためにも重要である。

一方、マクロライドは新作用を有する画期的な薬剤として、慢性気道疾患において注目されている。好中球主体の炎症抑制、細菌の生物活性に対する効果、抗菌活性、抗酸化作用などの作用を中心に、病態への関与が報告されてきた。

現在までの研究で、マクロライドはライノウイルス、インフルエンザウイルス、RSウイルスなどに対する効果が報告されている(表1)。本稿では、マクロライドがウイルス感染症において、リンパ球主体の炎症抑制、直接の抗ウイルス効果、抗酸化作用を示すことを、マクロライドの新作用と併せて紹介する。

### ライノウイルスに対する マクロライドの効果

ライノウイルスは風邪の主因となるウイルスで、COPDの急性増悪などに関連している。このライノウイルスは、intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)を感染受容体とする major type(約90%)と、ICAM-1を感染受容体としない minor type(約10%)が知られている。

山谷らは、このライノウイルスに対し、マクロライドがICAM-1合成の

抑制、ディフェンシン放出促進などにより、ライノウイルスの感染を抑制することを報告した(図1)<sup>1)</sup>。

### RSウイルスに対する マクロライドの効果

RSウイルス感染症は、乳幼児の呼吸器感染症で最も頻度が高く、急性の上気道炎のみならず、気管支炎、細気管支炎、肺炎などの下気道の感染をきたし、重症化することがある重要な疾患である。また、大人の

COPDの急性増悪などにも関連していることがわかってきた。

このRSウイルス感染症において、マクロライドが咳や鼻汁に対して明確な症状改善促進効果を有することを、高橋らが報告している(図2)<sup>2)</sup>。また、作用機序に関して、マクロライドがRhoAの活性を抑制することにより、フュージョンプロテインとRhoの経路を抑制し、ウイルス量を減少させ、培養上清中のサイトカイン生成を抑制することを、山谷らは見出した<sup>3)</sup>。



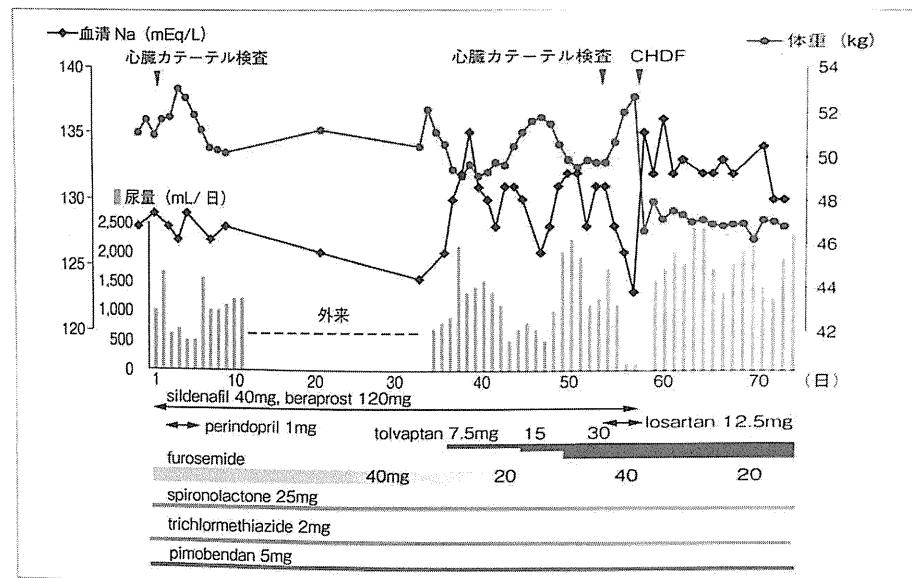


図4 症例

69歳男性。心房中隔欠損閉鎖術後に重度三尖弁逆流が残存し、肺高血圧症と難治性の右心不全に進行した。末梢の腎動脈狭窄を合併しACE阻害薬やARBが使用できず、Na利尿薬を多用するも低Na血症を併発し、著明な右心系のうっ血に難渋していた。tolvaptanの追加投与により尿量が増大し、腹部膨隆と下肢浮腫は消失、6分間歩行による運動耐容能も改善(314→366m)を認めた。水利尿による低Na血症の改善(126→134 mEq/L)と血漿浸透圧の上昇(274→289 mOsm/L)は、細胞内外の過剰水を円滑に循環血漿内へ移動させ、効果的なうっ血解除の一要因であると考えられた。  
CHDF: 持続的血液過渡透析

いる。心不全管理におけるバソプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬の現時点の立ち位置は、あくまでもイベント回避もしくは緩和の役割を担う薬剤であり、まずは退院を可能にする、もしくは外来で継続管理できるという意義を持つ。バソプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬のポテンシャルとして、2つの特筆すべき薬効が挙げられる。1つは、前述したうっ血と低心拍出を行き来するような重症心不全病態からの軟着陸の先導役であり、もう1つは腎機能障害などにより従来治療にてうっ血解除がままならない場合の治療強化役であり、いずれも難治性の右心不全例によくみられる病状である。

文献

1) Meyer P et al : Effects of right ventricular ejection

fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 121 : 252-258, 2010  
 2) Kearney MT et al : Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 40 : 1801-1808, 2002  
 3) Konstam MA et al : Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure : the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 297 : 1319-1331, 2007  
 4) Gheorghiuade M et al : Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure : a randomized controlled trial. *JAMA* 291 : 1963-1971, 2004  
 5) Gheorghiuade M et al : Vasopressin v. (2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol* 97 : 1064-1067, 2006

## 4 肺高血圧症の最新治療

池宮城 秀一, 松原 広巳

2008年に米国Dana Pointで開催された第4回肺高血圧ワールドシンポジウムにおいて、肺高血圧症とは「右心カテーテルで実測した平均肺動脈圧が25 mmHg以上である状態」と定義され、病因・病態に基づき5群に臨床分類された。このうち肺高血圧として特異的治療を要するのは、第1群の肺動脈性肺高血圧症(PAH)と第4群の慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)である。

特異的治療薬のなかった時代のPAHの予後は非常に不良で、1991年に報告された米国国立衛生研究所(NIH)のレジストリー解析結果によると、原発性肺高血圧症(現在の遺伝性および特発性PAHに該当)の平均生存期間は2.8年で、1, 3, 5年生存率はそれぞれ68, 48, 34%でしかなかった<sup>1)</sup>。1999年のepoprostenol静注製剤に始まり、2000年代に入ってエンドセリン受容体拮抗薬、phosphodiesterase 5 (PDE-5)阻害薬といった経口治療薬が登場するに至り、2002~2003年にFrench Registryに登録された354人の特発性PAH患者の1, 3年生存率はそれぞれ89, 69%にまで改善した<sup>2)</sup>。しかし、高価な薬剤を使用する割にはその治療成績は十分満足できるものとは言いがたい。

CTEPHも同様に自然予後の不良な疾患であったが、一部の症例では血栓内膜摘除術という外科的治療による根治の可能性があった。しかし末梢病変が主体であったり高齢などの理由から多くの症例が適応外とされ、PAH同様の内科的治療が試みられてきたが、予後の改善が図られたとは言いがたかった。

筆者らはいずれの病態においても、長期生命予後の改善を目指してこれまでさまざまな努力をしてきた。本項では肺高血圧の最新治療として、PAHおよびCTEPHに対する治療を国立病院機構岡山医療センター(以下、当院)の経験を踏まえて概説する。

### PAHに対する積極的併用療法

PAHの自然予後における死因の多くは右心不全による早期死亡であり、PAHの治療戦略としては、右心不全につながる右室後負荷(≒肺

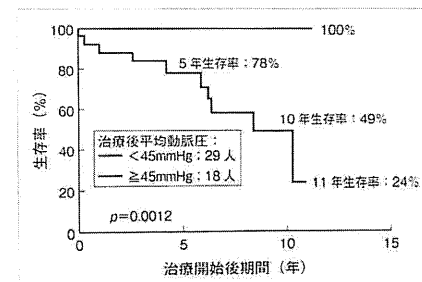


図1 治療後の平均肺動脈圧が生存率に及ぼす影響(岡山大学 循環器科 19 : 266-269, 2011より改変)

動脈圧)の軽減を目指さねばならない。当院で治療を施行した特発性PAH患者47例を対象にした検討の結果、治療前の平均肺動脈圧64 mmHgに対して、治療後の平均肺動脈圧45 mmHg以下を達成できた29例の10年生存率は100%であった。一方で、達成できなかった18例の10年生存率は49%にすぎず(図1)<sup>3)</sup>。この結果からも、PAH症例の長期生存を保証するためには後負荷の軽減が重要であることが理解される。これまでの報告を基に経口肺高血圧症治療薬の効果を検証すると、肺動脈圧降下作用が最も強いtadalafilですら、40 mg/日の投与により平均肺動脈圧は4.3 mmHg低下するのみである。経口薬剤を用いて平均肺動脈圧19 mmHg以上の低下を達成するためには、単剤では不十分であることは明白であり、多剤の併用および各々十分な投与量が必要である。

近年いくつかの前向き研究で併用療法の効果が報告され、併用療法の必要性がようやく認識されてきた。Hoepferらは、併用療法の方法としてgoal-oriented therapyを提唱しているが、これは運動耐容能などの治療目標達成の有無を2~6ヵ月ごとに評価しながら、治療薬を徐々に増量もしくは併用するプロトコルである<sup>3)</sup>。しかし、Rubinらはsildenafilによる治療介入が3ヵ月遅れたことで、4年後には生存率に20%の低下がみられたと報告<sup>4)</sup>しており、逐次的な治療の増強では長期生命予後の改善が十分得ら

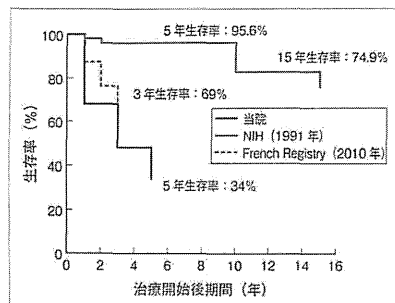


図2 海外からの報告と当院における予後の比較 (D'Alonzo GE et al: Ann Intern Med 115: 343-349, 1991 / Humbert M et al: Eur Respir J 36: 549-555, 2010 / 当院 47 例の治療成績より作成)

れるか疑問である。

当院では、治療開始当初から積極的にPAH治療薬を併用・増量する upfront combination therapy を行ってきた。さらに、現時点で最も強力な薬剤である epoprostenol 持続静注製剤についても、必要であればまったく躊躇せず使用し、肺動脈圧が十分低下するまで可能なかぎり増量してきた。また epoprostenol 使用に際しても単剤治療にこだわらず、早期より他のPAH治療薬をできるかぎり併用してきた。その結果、当院で治療を行った特発性PAH患者47例の治療成績は、平均生存期間 14.3±0.9年、1, 2, 5, 10, 15年の生存率が各々 97.8, 95.6, 95.6, 82.4, 74.9%に達し、海外諸報告を大きく上回る良好な治療成績を達成することができた(図2)。したがって、PAH治療薬を積極的に併用・増量することによって肺動脈圧の十分な低下を得ることこそが、PAH患者の長期生命予後改善のために必要と結論できる。

### II CTEPH に対するバルーン肺動脈形成術 (BPA)

CTEPHは、器質性血栓による肺動脈の狭窄や完全閉塞を原因として発症する疾患である。平均肺動脈圧が40 mmHgを超える症例では5年生存率が30%、50 mmHgを超える症例では10%以下との報告もあり、非常に予後不良な疾患である<sup>5)</sup>。CTEPHに対する薬物療法は対症療法や予防的治療であり、根治療法としては肺動脈血栓内膜摘除術 (PEA) が行われてきた。しかし、手術でアプローチできない末梢にのみ器

質性血栓が存在する末梢型 CTEPH や、高齢、合併疾患などによって全身状態不良の患者では適応外とされることも多く、このような症例では有効な治療を行うことなく病状悪化を待つしかなかった。そのようななか、1988年に Voorburg ら<sup>6)</sup>、2001年に Feinstein ら<sup>7)</sup>、2003年に Pitton らにより CTEPH に対する BPA の有効性が報告されたが、習熟した術者を擁する施設における PEA と周術期死亡率において優位性を保てず、血行動態の改善も PEA に遠く及ばなかったことから、BPA は CTEPH の治療法として確立し普及することはなかった。しかし、PAH に対する薬物療法が CTEPH 患者の予後を改善することを示すデータはなく、実際十分な薬物療法を行っているにもかかわらず病状が進行することがたびたび経験される。

このような背景の下、当院では2004年よりBPAを開始した。BPAの適応としては、1末梢型CTEPH、または年齢など他の要因でPEAの適応がない、2内科的治療によってもWHO機能分類Ⅲ度以上、3重度の他臓器不全がない、4本人家族が病状を理解したうえでBPAを希望していることとした。肺動脈圧が30 mmHg以下の症例では肺高血圧の進行を認めず、5年生存率も100%であるという報告を考慮し、平均肺動脈圧が30 mmHg以下になることを目標として治療を行った。その結果、当院でBPAを施行したPEA非適応68症例の検討では、図3に示すようにWHO機能分類、平均肺動脈圧、心係数、肺血管抵抗の有意な改善を認め、PEAに勝るとも劣らない治療効果を達成できた<sup>8)</sup>。現在当院では1人あたり4~5回の治療回数で平均肺動脈圧を25 mmHg以下にし、さらに在宅酸素療法、血管拡張薬を中止することを目標として治療を行っている(図4)。

今後BPAが普及するうえでBPAの手技に習熟することも重要であるが、最も重要なことは合併症を含めた周術期の管理である。BPAの最大の問題点は、治療に伴う合併症である再灌流性肺障害 (reperfusion pulmonary injury: RPI) であり、当院でもRPIにより呼吸・循環動態が悪化し、人工呼吸器や経皮的心肺補助装置を要する症例を経験してきた。BPAは有用な治療法である反面、致命的合併症をきたす危険性があることを十分に認識し、周術期の管理に習熟した看護師、臨床工学士、理学療法士などのスタッフを養成し、合併症の予防策・周術期管理

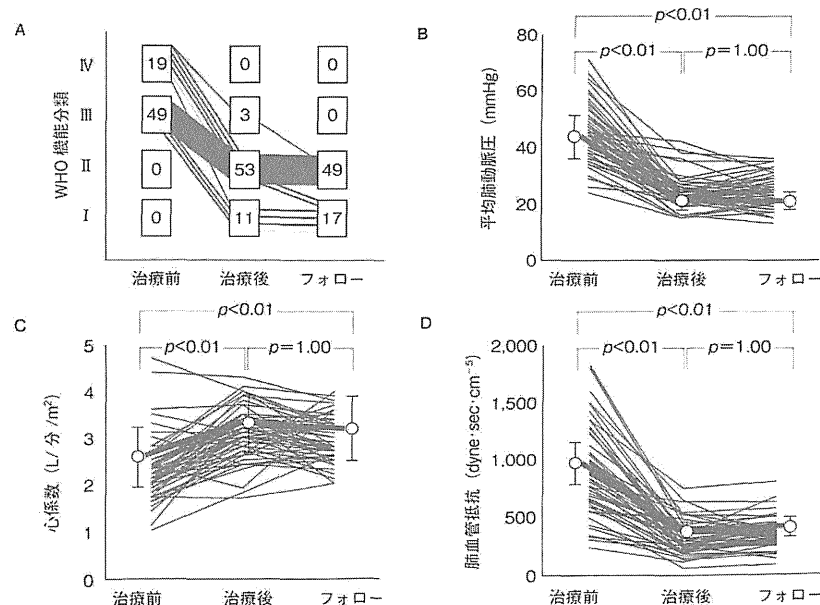


図3 BPA治療後の各パラメータの推移

A: WHO機能分類, B: 平均肺動脈圧, C: 心係数, D: 肺血管抵抗 (Mizoguchi H et al: Circ Cardiovasc Interv 5: 748-755, 2012より改変)

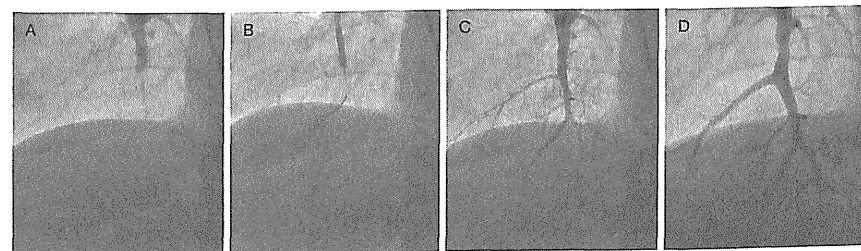


図4 CTEPHに対するBPAの一例

56歳女性。2回のBPAにより平均肺動脈圧は70→43 mmHgと改善した。A: BPA前の肺動脈造影像: 右外側肺底動脈の完全閉塞を認める。B: 病変に対してバルーン拡張(3.5×20 mm, 4 atm)。C: BPA直後の肺動脈造影像: 末梢までの造影が得られた。D: BPA後3カ月の肺動脈造影像: 病変部および末梢とも、BPA直後よりさらに拡大している。

の標準化を行うことが必要不可欠である。

### 今後の展望

PAHの治療に関しては、macitentan, riociguat といった新規の内服薬や、皮下注でも使用可能

な PGI<sub>2</sub>アナログである treprostinil の治療が国内で進行中である。これらの薬剤が利用可能となって治療の選択肢がさらに広がり、PAHの予後の更なる改善も期待されている。また専用デバイスの開発や、手技の標準化を通じ、CTEPH