

に対する BPA が日本から世界に広まる標準的治療となっていくことも期待される。一方で、患者数の最も多いと思われる第2群（左心系疾患に伴う肺高血圧）や第3群（呼吸器疾患に伴う肺高血圧）に対する治療は、現時点では対症療法にとどまっております。これらの肺高血圧に対する治療の確立が今後の課題である。

文献

- 1) D'Alonzo GE et al : Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115 : 343-349, 1991
- 2) Humbert M et al : Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 36 : 549-555, 2010
- 3) Hoepfer MM et al : Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26 : 858-863, 2005

- 4) Rubin LJ et al : Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension : the SUPER-2 study. *Chest* 140 : 1274-1283, 2011
- 5) Riedel M et al : Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism : late prognostic and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 81 : 151-158, 1982
- 6) Voorburg JA et al : Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 94 : 1249-1253, 1988
- 7) Feinstein JA et al : Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 103 : 10-13, 2001
- 8) Mizoguchi H et al : Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 5 : 748-755, 2012
- 9) 溝口博喜 : 特発性肺動脈性肺高血圧症の治療目標としての肺動脈圧降下の重要性. *循環器医* 19 : 266-269, 2011

5 静脈血栓塞栓症治療の新たな展開

|| 太田 覚史

肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症治療の基本は薬物的抗血栓療法であり、血栓塞栓の局所進展を抑制して溶解を促進し、血栓の再塞栓化を予防することである。また、抗凝固療法のほかに、重症度、出血リスクなどを踏まえてさらに積極的な血栓の溶解が望ましいと判断されれば血栓溶解療法が適応される。これら薬物療法以外に外科的治療や他の循環器疾患同様にカテーテルによる治療が選択される場合もある。本項では、これら静脈血栓塞栓症の治療に関して最近のトピックスを中心に概説する。

|| 新しい抗凝固薬 (図1)

抗凝固薬は死亡率の改善と再発率の低下が明らかにされており、禁忌例を除く全例に対して本症を疑った時点からの開始が必須とされている。血行動態も安定し心エコー検査でも右心負荷を認めない非広範型急性肺血栓塞栓症では抗凝固療法単独での治療も可能とされる。これまでわが国では、発症急性期は即効性のある未分画ヘパリンを静脈投与し、以後持続投与しながら warfarin 内服投与に切り替えていくのが一般的であった。

|| fondaparinux (アリクストラ)

2007年4月に静脈血栓塞栓症の予防、また2011年1月にはその治療にXa因子を選択的に

阻害する fondaparinux が承認された。fondaparinux は凝固過程においてアンチトロンピンと結合し、Xa因子を阻害する。Xa因子はプロトロンピンからトロンピンを産生するが、トロンピンは静脈血栓の生成に重要なフィブリン形成を促進する。そのため、Xa因子を阻害することで血栓形成が抑制される。静脈血栓塞栓症に対する大規模臨床試験でその有効性と安全性が確認されており^{1,2)}、わが国においても急性肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症患者に対する臨床試験で有効性が確認された³⁾。

従来の未分画ヘパリンでは活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) がコントロール値の1.5~2.5倍になるよう用量調節する必要があったのに対し、fondaparinux では血液検査によるモニタリングは不要である。また、半減期が14~17時間と長く、1日1回の皮下注射投与で安定した抗Xa活性を示す。持続点滴の必要もなく、将来的には血行動態の安定した静脈血栓塞栓症に対する外来での通院加療が可能となる可能性も指摘されている。

ただし、fondaparinux は血行動態の安定している肺血栓塞栓症患者での有用性は確認されているものの、広範型以上の重症例での有用性は確認されていない。また腎排泄薬であり、腎機能障害の患者や高齢者での投与量には注意を要

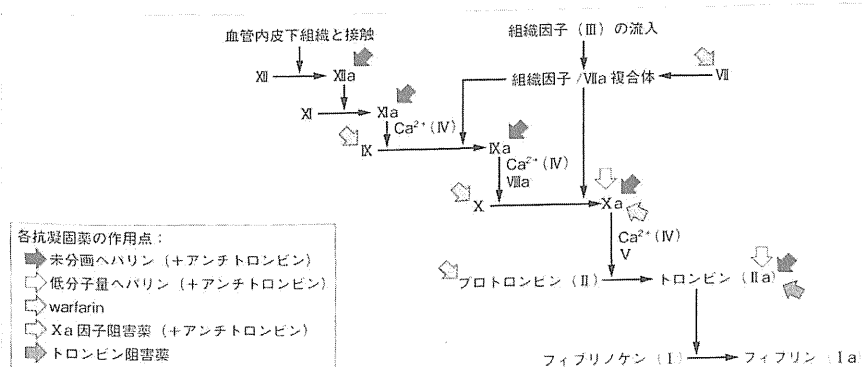


図1 凝固カスケードと抗凝固薬の作用点

c. 非修復チアノーゼ型心疾患

1) 肺高血圧を呈さないチアノーゼ型心疾患

NYHA 分類クラスⅢ以上の右-左シャント残存性心不全である。両心室形態+心室中隔欠損+肺動脈閉鎖，単心室形態+肺動脈狭窄などで姑息術後例も含む。肺内シャント血管が少なく塞栓可能で，かつ肺血管抵抗値が低ければ基本的には根治術へ向かうが，単心室形態では Fontan 型手術によりチアノーゼの解消を考慮する。Fontan 循環の成立条件の中で最も重要な項目は $PVR\ Index < 4U \cdot m^2$ である。手術適応外の場合には，酸素投与，抗凝固療法は必須であり，薬物治療として利尿薬，また，心室収縮不全に対してジギタリスや経口強心薬（ピモベンダンなど）を投与する。

2) Eisenmenger 症候群

左-右シャントによる高肺血流量を伴う先天性心疾患で，二次的に肺血管抵抗が上昇し，非可逆的な末梢肺動脈変化を起こした病態で，右-左シャントを認める。チアノーゼによる全身多臓器合併症がある。通常は，修復手術適応外であり，心肺同時移植のみが根治的治療であったが，近年，ERA や PDE-5 阻害薬の使用により，肺血管抵抗値および臨床症状を改善した報告がある^{8,9)}。そして，最近の調査では，Eisenmenger 症候群を呈しても，肺高血圧治療薬の導入により予後が大幅に改善することがわかってきた¹⁰⁾。

文献

- 1) Shiina Y et al : Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. *Int J Cardiol* **146** : 13-16, 2011
- 2) Beghetti M, Galiè N : Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **53** : 733-740, 2009
- 3) Puley G et al : Arrhythmia and survival in patients >18 years of age after the Mustard Procedure for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* **83** : 1080-1084, 1999
- 4) Shaddy RE et al : Carvedilol for children and adolescents with heart failure; a randomized controlled trial. *JAMA* **298** : 1171-1179, 2007
- 5) Dore A et al : Angiotensin Receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles. *Circulation* **112** : 2411-2416, 2005
- 6) Abdul Rahman K et al : Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol XL) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol* **99** : 704-706, 2007
- 7) Diller GP et al : Cardiac resynchronization therapy for adult congenital heart disease patients with a systemic right ventricle; analysis of feasibility and review of early experience. *Europace* **8** : 267-272, 2006
- 8) Galiè N et al : Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome ; a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* **114** : 48-54, 2006
- 9) Tay EL et al : Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol* **149** : 372-376, 2011
- 10) Dimopoulos K et al : Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* **121** : 20-25, 2010

▶ 5. 忘れてはならない肺高血圧症

肺高血圧症 (pulmonary hypertension : PH) は，肺動脈圧が上昇する病態の総称であり，安静臥位での平均肺動脈圧が 25 mmHg を超える場合に PH と診断する。慢性的な肺動脈圧の上昇の結果，右心系の肥大と拡大を起こして，最終的に右心不全にいたる疾患である。また，右室拡大は，左室への圧排による左室拡張障害や拡張末期容積の減少を介し

表III-7. 肺高血圧症の臨床分類 (Dana Point 分類)

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	2. 左心系疾患に伴う肺高血圧症
1. 特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic PAH: IPAH) 2. 遺伝性 2.1. BMPR2 2.2. ALK1, エンドグリン (遺伝性出血性毛細管拡張の有無に関わらず) 2.3. 原因不明 3. 薬剤性 4. 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 4.1. 膠原病 4.2. HIV 感染症 4.3. 門脈圧亢進症 4.4. 先天性短絡性疾患 4.5. 住血吸虫症 4.6. 溶血性貧血 5. 新生児遷延性肺高血圧症 1' 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および/または肺毛細管腫症 (PCH)	1. 収縮不全 2. 拡張不全 3. 弁膜症 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. 混合性換気機能障害 4. 睡眠呼吸障害 5. 肺胞低換気障害 6. 高所における慢性曝露 7. 発育障害 4. 慢性血栓性および/または塞栓性疾患に伴う肺高血圧症 5. その他の肺高血圧症 1. 血液疾患: 骨髄増殖性疾患, 摘脾 2. 全身性疾患: サルコイドーシス, ヒスチオサイトーシス X: リンパ脈管筋腫症, 神経線維腫, 血管炎 3. 代謝障害: 糖原病, Gaucher 病, 甲状腺疾患 4. その他: 腫瘍性閉塞, 線維性縦隔炎, 透析

肺高血圧症は、肺動脈性肺高血圧症、左心性心疾患に伴うもの、肺疾患および/または低酸素血症に伴うもの、慢性血栓塞栓性によるもの、その他の肺高血圧症の5つに大別される。
 (McLaughlin W et al. Circulation 119: 2250-2294, 2009 より改変)

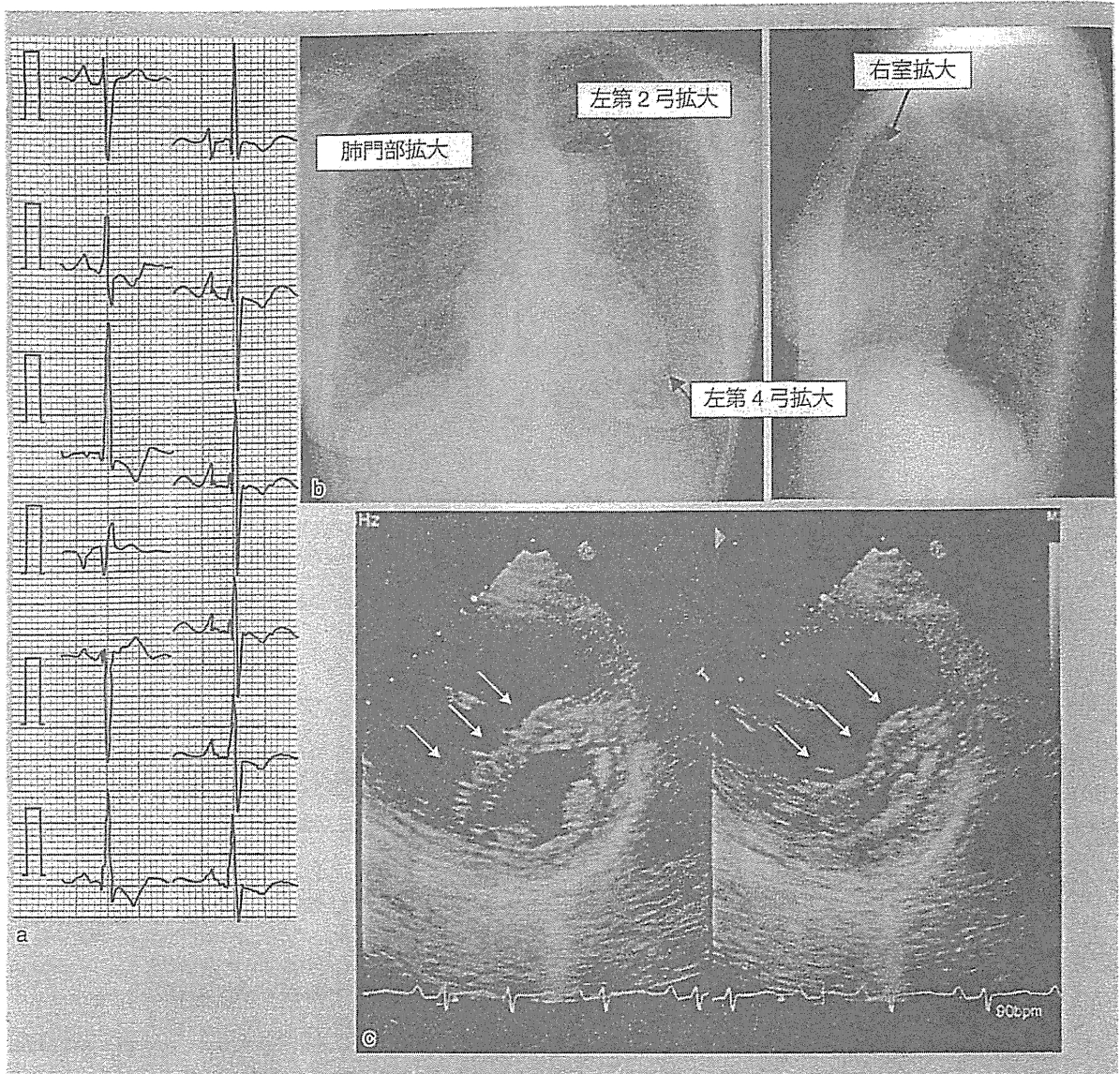
て、さらなる循環動態悪化の原因となるとされる (心室相互作用)。基礎疾患などから、臨床的には①肺動脈性、②左心系心疾患に伴う、③呼吸器疾患および/または低酸素血症に伴う、④慢性血栓塞栓性、⑤その他の5つに分類される (Dana Point 分類)¹⁾ (表III-7)。

PHの予後は一般的に不良とされ、できるだけ早期から治療介入することが、予後改善に繋がるとされる²⁾。したがって、より早期の段階でPHの存在を発見し、適切に診断することが重要となってくる。しかし、PHが存在しても、右心不全を発症するまで自覚症状に乏しく、また症状は非特異的であるため、診断が遅れることが多く、診断までの期間は、症状発現から平均2年かかるとも報告されている。右室機能は、肺動脈圧よりも重要なPHの予後規定因子とされており³⁾、いったん右室機能低下や重度の右心不全を呈すると、積極的治療を行っても、その後の経過は不良である。そのため、いかにして早期診断して適切な治療につなげていくかが重要であり、早期発見・診断のためには、まずPHを疑い、鑑別診断に挙げる必要がある。本項では代表的なPHを中心に概説する。

a. 特発性肺動脈性肺高血圧症

PHとして最も有名なもので、かつては原発性肺高血圧症と呼称された。しかし、2~3/100万人と、発症頻度は非常に低く、循環器医でも目にする事は少ない。

肺小動脈の狭窄による肺血管抵抗の上昇が主な病因であるが、原因はいまだ不明であ



図III-10. 代表的な特発性肺動脈性肺高血圧症の1例

心エコー (c) では拡大した右室による左室圧排像が観察される。それを反映して、心電図 (a) では右軸偏位と右室肥大を認め、胸部X線 (b) では心胸比と肺動脈陰影の拡大を認める。

り、診断はPHの原因となる原疾患の除外診断による。発症のピークは20~40歳(平均36歳)で、女性に多い(男女比1:2.6)。代表例の画像所見を図III-10に示す。予後は極めて不良とされてきたが、早期からの治療介入により、血行動態や運動耐用能、予後の改善が期待できる。治療は薬物治療が基本であり、①プロスタサイクリンアナログ、②エンドセリン拮抗薬、③ホスホジエステラーゼ(PDE)-5阻害剤の3系統の薬剤の自覚症状、運動耐用能や血行動態の改善が報告されている^{2,4,5)}。重症例はプロスタサイクリンアナログのエボprostノール持続静注の適応であり、適切な時期に専門施設への紹介が望ましい。内科的治療への反応が不良な症例では、肺移植の適応となる。

b. 左心系心疾患に伴う肺高血圧症

最も頻度の高いPHは、左心系心疾患に伴うPHであり、左室収縮不全または左室拡張

不全による心不全の約半数に合併すると報告されている⁶⁾。後毛細血管性 (postcapillary) PH と分類され、肺動脈楔入圧 (左房圧) >15 mmHg と定義し、肺動脈楔入圧 ≤ 15 mmHg の肺動脈性 (precapillary) PH と鑑別される。左室拡張障害による左室末期圧上昇が病因であり、肺静脈圧が上昇して PH を発症する (passive PH) (TPG < 12 mmHg)。肺静脈圧の上昇は、肺小動脈の攣縮やリモデリングをきたして、肺内外圧較差 (transpulmonary gradient: TPG) を増大させ、結果、肺血管抵抗が上昇して、さらなる PH 増悪の要因ともなる (reactive PH) (TPG ≥ 12 mmHg)。この二次的な PH の合併は、左心不全の予後増悪因子であるが、治療介入による予後改善の報告はない。利尿薬を中心とした従来の薬物治療だけでは PH の改善は不十分であり、近年、PDE-5 阻害剤であるシルデナフィルによる血行動態改善や、移植までのブリッジとしての有効性が報告されている。また、非薬物治療として、心室再同期療法、左室補助装置も有効との報告がある。

c. 先天性心疾患に伴う肺動脈性高血圧症

次いで循環器医が目にする機会が多い PH として、先天性心疾患による PH が挙げられる。心房中隔欠損や心室中隔欠損、動脈管開存などの左-右シャントが原因で、肺血管床に対する過剰な容量負荷が原因となり、肺血管抵抗が増大することにより PH を発症する。軽症例では無症状であるが、運動時に肺血管抵抗が増大し、右-左シャントを生じてチアノーゼを認め、ばち指、多血症を伴う。心エコーや右心カテーテル検査による左-右シャントの証明が診断となる。シャント閉鎖が根治治療となるため、経皮的・外科的閉鎖術が行われる。アイゼンメンジャー化した症例では、一般的に手術適応はないが、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリン拮抗薬、PDE-5 阻害剤などの薬物治療は有効であり、他の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) と比して、予後は良好とされる。

d. 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症

強皮症 (scleroderma: SSc)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE)、混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease: MCTD)、関節リウマチ、Sjögren 症候群、CREST 症候群、血管炎、筋炎などの膠原病に PH が合併する。自己免疫に伴う炎症が肺高血圧の発症と進展に大きく関わっていると推測され、わが国の報告では MCTD の 16%、SSc の 11%、SLE の 9%、筋炎の 1% に PH の合併がみられた⁷⁾。膠原病は、PH のリスクであり、症状がなくても心エコーによる定期的なスクリーニングを行うことが早期発見に有用である。米国の疫学調査では、膠原病性が PAH の 24% と高頻度に認められており、PH の鑑別として、膠原病に特徴的な身体所見の有無や、血液検査での抗体測定は必須である。SSc に伴う PH の治療反応性は乏しく、予後は著しく不良とされる。臨床的な印象としては、SLE、MCTD の治療反応性は SSc に比し良好であるが、PH が改善しても、原疾患により不良な転機を迎えることも多い。原疾患による炎症は PH 増悪にも関与しているため、積極的な免疫治療は有効であり、膠原病専門医との連携が重要である。

e. 門脈肺高血圧症

見落とされやすい続発性 PH として、門脈肺高血圧症が挙げられる。門脈圧亢進症の 2～8% に合併すると報告されている。肝硬変症例では、消化管や脾臓からエンドセリンなどの血管作動物質の分泌促進が起こり、PH の発症に関与するとされる。米国の疫学調査でも PAH の 5% に認められており、血液検査や腹部エコー検査により、肝炎・肝硬変の存在や、門脈還流異常/門脈体静脈シャントの存在は確認する必要がある。PH 合併の門脈圧亢進症の予後は不良であるが、治療に対する反応性は良好な印象があり、薬物治療の有効性が報告されている。

f. 呼吸器疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症

間質性肺炎や肺線維症の 20～40% に、軽度から中等度の PH を合併するが、平均肺動脈圧が 35 mmHg を超える重症 PH はまれである。CT や肺機能検査により診断可能である。肺実質の脱落による肺血管床の減少と、低酸素血症による肺血管攣縮、高二酸化炭素血症によるアシデミア、炎症などにより肺血管抵抗が増加し、PH をきたす。原疾患の治療や酸素投与が行われるが、PH を合併した呼吸器疾患の予後は不良である。エンドセリン拮抗薬の抗炎症効果と肺血管拡張作用が予後を改善することが期待されたが、有効性を示すことはできなかった。

g. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) は、器質化血栓により、肺動脈が慢性的に狭窄または閉塞することにより、PH を発症する。肺血流分布異常を認め、臨床症状として労作時息切れを強く認める。しかし、その発症頻度、自然歴や原因は不明な点が多い。急性肺血栓塞栓症の慢性化により症候性 CTEPH を発症する頻度は 3.8% のみで、CTEPH の約 30% は急性肺血栓塞栓症の既往がなく、静脈血栓の既往も 45% と少ない。そのため、病歴のみで CTEPH の鑑別をするのは困難であり、診断には注意が必要である。特徴的な所見としては、肺野の聴診で肺血管雑音を聴取し、肺血流シンチグラフィで肺野末梢に楔状欠損像を伴い、肺動脈造影で ① pouch defects, ② web and bands, ③ intimal irregularities, ④ abrupt narrowing, ⑤ complete obstruction を認めることで確定診断となる。予後は 1 年生存率 82%, 3 年生存率 70% と不良である⁸⁾。

治療に関しては、中枢型 CTEPH には肺動脈血栓内膜摘除術が第一選択であり、末梢型 CTEPH には経皮的肺動脈バルーン拡張術の有効性が報告されており、わが国でも良好な治療成績が示されている^{9,10)}。

PH は予後不良の疾患であるが、早期に適切な治療を開始できれば予後の改善も期待できるため、早期発見・早期治療が重要である。PH 早期診断のためには、心不全の原因疾患としての PH を、忘れずに鑑別診断に挙げるのが肝心である。

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) Galie 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
- 3) van de Veerdonk MC et al : Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* **58** : 2511-2519, 2011
- 4) Sitbon O et al : Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension ; prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* **40** : 780-788, 2002
- 5) Rubin LJ et al : Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension; the SUPER-2 study. *Chest* **140** : 1274-1283, 2011
- 6) Haddad F et al : Pulmonary hypertension associated with left heart disease ; characteristics, emerging concepts, and treatment strategies. *Prog Cardiovasc Dis* **54** : 154-167, 2011
- 7) 吉田俊治, 深谷修作 : 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析. 厚生労働科学研究費補助金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. 平成 15 年度総括・分担研究報告書, p40-43, 2004
- 8) Condliffe R et al : Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Med* **177** : 1122-1127, 2008
- 9) Feinstein JA et al : Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* **103** : 10-13, 2001
- 10) Mizoguchi H, et al : Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* **5** : 748-755, 2012

▶ 6. 解明されてきた遺伝性心疾患

心血管疾患は、その発症機序に、「生活習慣病といった環境因子が深く関与する疾患」と、「遺伝的因子が発症を規定する疾患」に大別されよう。たとえば、左室肥大という病態においては、高血圧を背景とした左室肥大の発症には環境因子の関与が大きい一方、単一遺伝子変異により引き起こされる肥大型心筋症（hypertrophic cardiomyopathy : HCM）においては、環境因子が左室肥大の進展に及ぼす影響は少ないと考えられる。近年飛躍的に進歩した分子遺伝学的手法により、特発性心筋症、QT 延長症候群、家族性高脂血症に代表される、遺伝性心疾患の病因解明が進みつつある。本項では、心不全をきたしうる遺伝性心筋症のなかでも、とりわけ家族発症例が多い HCM に焦点を絞り、その遺伝学的背景を概説する。なお、前記の遺伝性心血管疾患については、筆者らの他の総説¹⁾も参照されたい。

a. 肥大型心筋症の病態

心筋症は、臨床的に弁膜症・高血圧などの心筋因子以外の原因がなく、心筋そのものの障害により心機能異常をきたす疾患である。このうち、HCM は、左心室ないし右心室の肥大を呈する病態と定義される²⁾。組織学的には、心筋細胞の肥大・心筋細胞の錯綜配列・心筋間質組織の線維化・心筋内の中小動脈における中膜肥厚を伴う狭窄病変が認められる。

HCM の臨床経過は、心機能障害の程度や合併する不整脈の有無により、無症状の症例から、突然死や心不全死にいたる症例まで、多岐にわたる。通常、HCM では、左室拡張能は障害されても左室収縮能は正常に保たれているが、進行性に左室収縮能が低下して左

特発性肺動脈性肺高血圧症 はこう治療すると 予後が画期的に改善する

▶ Approach to improving prognosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension

芹澤直紀 (東京女子医科大学循環器内科)

松原広己 (独立行政法人国立病院機構岡山医療センター循環器科)

特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension; IPAH) は予後不良な疾患とされているが、近年の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) に対する特異的治療薬の進歩により、自覚症状、運動耐用量などの臨床的改善だけでなく、心不全入院や死亡の回避などの予後改善が報告されるようになってきた。

わが国でも1999年にプロスタグランジン₁₂静注、2005年にエンドセリン受容体拮抗薬、2008年にホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase; PDE) 5阻害薬の3系統の薬剤が保険償還され、治療の選択の幅が広がり、さらなる予後の改善が期待されている。しかし、近年の欧州のレジストリーでは、PAH特異治療薬が約70%で使用されていたにもかかわらず、3年生存率は54.9%¹⁾であり、1980年代の米国のレジストリーの3年生存率48% (中央値2.8年)²⁾から大きな改善が認められていない。この原因として、WHO機能分類クラス (WHO-FC) III+IVが83%と重症例が多く含まれているにもかかわらず、併用療法は12.6%と少数であり、ガイドラインでは推奨度Aとされているエボprostanoールも14.7%にしか投与されていなかったことが影響していると考えられる。また、欧米における重症肺高血圧症に対するエボprostanoールの治療成績自体、生命予後はヒストリカルコントロールと比較して良好であったが、5年生存率は55%に止まり、満足できる結果ではない³⁾。この研究でのエボprostanoール平均使用量は14.4ng/kg/minであり、多くの専門家が使用推奨量としている25~40ng/kg/minよりも少量であったこと、1年後の平均肺動脈圧が8mmHgしか低下していないことが影響

したと考える。さらに、現在のガイドラインでは臨床症状や運動耐用量を指標とした段階的な追加治療が推奨されているが⁴⁾、これらを指標とした併用療法によっても、3年生存率は79.9%であり、従来治療と比較すると改善しているが、いまだ改善の余地がある⁵⁾。また、近年、WHO-FC IIの症例に対するPAH治療が予後を改善させるとの報告が相次ぎ、症状が乏しくても早期から治療介入する意義が示された^{6,7)}。筆者らは肺高血圧症に対して長期生存を目標にして早期から積極的治療介入を行ってきた。その経験を踏まえて、長期生存のために、現在、最適であると考えられる肺高血圧治療について解説する。

治療のゴール

(1) 自覚症状・運動耐用量を指標とした治療の限界

PAH治療のエンドポイントとして、自覚症状や6分間歩行などの運動耐用量が用いられることが多く、最新のガイドラインにおいても、これらを指標とした治療アルゴリズムが推奨されている⁹⁾。しかし、自覚症状が出現した時点で、すでに多くの肺血管床が侵されているととらえるべきであり⁸⁾ (図1)、重症度の把握には有用だが、治療の指標としては適切とは思われない。6分間歩行距離は予後因子として知られ、非侵襲的で手軽に施行可能な検査であるが、肺高血圧の重症度や治療効果のみならず身体的背景にも大きく影響されることも示されている⁹⁾。これらを指標とした治療は従来治療よりも生存率を改善させたが、3年生存率は79.9%に止まる⁵⁾。

PAH治療薬の進歩した現在の治療のゴールは、治療薬がなく予後不良とされた時代から変化するのは必然であり、症状を改善するだけでなく、長期生存を目指すべきである。

(2) 血行動態を指標とした治療の可能性

これまでのIPAH治療で最も長期生存した報告は、Sitbonらの急性血管反応試験でレスポンダーであった症例に対してカルシウム拮抗薬を投与したものであり、レスポンダーの5年生存率は97%であった¹⁰⁾。治療前平均肺動脈圧は54mmHgであったが、治療後慢性期には35mmHgまで低下しており、急性期の血行動態を指標とした治療により慢性期の血行動態の改善も維持され、結果として、飛躍的な予後の改善が得られたと考える。PAHは肺動脈圧が上昇して、最終的に右心不全から死に至る疾患であることを考慮すると、肺動

脈圧の低下を治療の指標とすることが最も合理的であると考えられる。筆者らは平均肺動脈圧が可能な限り正常化を目指し、少なくとも35mmHgを下回るように努力を行ってきた。

当施設で慢性期に右心カテーテル検査で血行動態の評価可能であったIPAH51人の結果について述べる。治療開始時のWHO-FC III+IVは37例 (73%) で平均肺動脈圧は56mmHg、肺血管抵抗は1,133dynes/sec/cm⁵であった。平均観察期間4.3年に8例のPH関連死亡と2例の肺移植が施行されている。治療開始後も右心カテーテル検査を繰り返し行い、肺動脈圧を指標としてPAH治療薬の追加増量を行った。治療後の平均肺動脈圧は37mmHg、肺血管抵抗477dynes/sec/cm⁵に改善し、全症例の5年生存率は91%、10年生存率は67%であり、従来治療報告よりも良好な結果であった (図2)。慢性期の平均肺動脈のROC曲線下面積は0.91であり、入院時

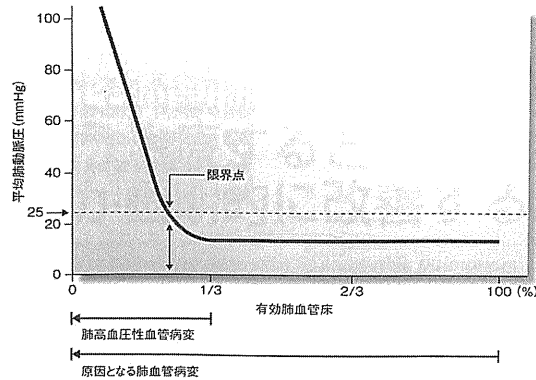


図1 有効肺血管床と肺動脈圧の関係(文献8より引用改変)
有効肺血管床が1/3に減少して初めて肺動脈圧が上昇し始めるため、診断・治療開始の遅れの原因となる。

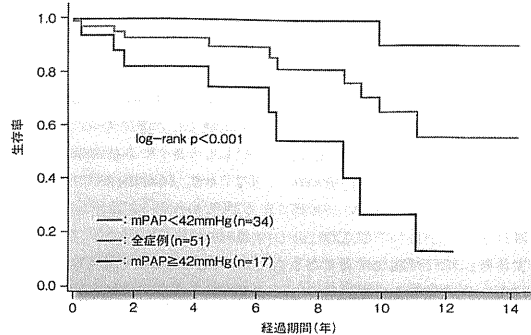


図2 岡山医療センターで加療したIPAH 51例の治療成績
血行動態正常化を目指した治療により、全症例の5年生存率は91%、10年生存率は67%であった。慢性期平均肺動脈圧(mPAP) < 42 mmHg群は5年生存率100%、10年生存率91%であり、mPAP ≥ 42 mmHg群の5年生存率75%、10年生存率27%と比較して有意な改善が認められた(p < 0.001)。

慢性期のWHO-FC、6分間歩行やそのほかの血行動態指標よりも高値であり、治療の指標として最も有用であった。

慢性期平均肺動脈圧42 mmHgを移植なしでの生存のカットオフ値とする感度90%、特異度80%であり、慢性期に42 mmHgを下回った群は5年生存率100%、10年生存率91%であり、42 mmHgを超えていた群の5年生存率75%、10年生存率27%と比較して有意な改善が認められた(p < 0.001)。この結果は米国肺移植ハイボリュームセンターの治療成績を上回るものである¹¹⁾。

これまでの報告と、筆者らの検討からは、従来の自覚症状や運動耐用量を指標とした治療よりも、血行動態を指標とした治療が長期生存を可能にする。最終的な治療のゴールは根治であり、現在の治療のゴールは長期生存を目指すべきである。移植までのbridgeとしてではなく、根治までのbridgeとして長期生存を目指すべきであり、そのためには、血行動態の正常化を目指すことが不可欠である。

PAH治療薬の使い方

(1) 併用療法の有用性

PAH治療薬それぞれ単剤での降圧効果は限定的であるため(表1)¹²⁻¹⁷⁾、血行動態の正常化を目指す当施設では積極的に併用療法を行ってきた。当施設の治療内訳は単剤26%、2剤併用40%、3剤併用34%であり、70%以上で併用療法を行っている。2005年7月に

エボprostenoールに加えて、エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンが使用可能となり、併用療法が可能となってからは、以前より短時間で平均肺動脈圧40 mmHg以下を達成できるようになった(2005年6月以前 vs. 2005年7月以降、4.2 ± 0.6年 vs. 1.0 ± 0.2年、p < 0.001)。

また、エボprostenoール持続静注療法を施行中にエンドセリン受容体拮抗薬とPDE5阻害薬を追加投与した検討も行った。血行動態が安定している8例に対して、右心カテーテルを留置して血行動態監視下にボセンタン125 mgを導入し、エボprostenoール投与量を平均で17% (99.6 ± 43.4 → 82.8 ± 31.3 ng/kg/min, p < 0.05)減ずることが可能となり、かつ、平均肺動脈圧も有意に低下した(80.1 ± 19.3 → 66.8 ± 16.5 mmHg, p < 0.05)¹⁸⁾。同様に7例に対して、タダラフィル20~40 mgを追加導入し、血行動態の変化、副作用の出現などを指標にエボprostenoールを漸減し、血行動態の増悪なく、エボprostenoール投与量を平均で31% (80.7 ± 32.1 → 55.3 ± 28.4 ng/kg/min)の減量が可能であった¹⁹⁾。

このように、PAH治療薬を併用することにより、相乗的な効果も期待できる。特にPDE5阻害薬は効果発現が早く、エボprostenoールに追加併用することで肺動脈圧を強力に低下させるため、エボprostenoール導入時にPDE5阻害薬が未導入の症例にはあえて導入せず、また、併用例でもエボprostenoール増量時に頭痛などの副作用

が出た場合にはPDE5阻害薬を中止して、エボprostenoール増量を優先させる。その後、肺高血圧が改善して、エボprostenoールを増量しなくてもよいと判断された後、副作用などの問題からエボprostenoール減量が好ましい状態になった場合にPDE5阻害薬を再投与すると、PDE5阻害薬を先行させたときには得られない効果も期待できる。

(2) エボprostenoールの使用法

WHO-FCⅡや内服薬のみで自覚症状や運動耐用量、血行動態の改善がみられない重症例にエボprostenoールが必須であるのはいうまでもない。WHO-FCⅡやWHO-FCⅢで血行動態が破綻していない症例に対しては内服薬から治療を開始するが、血行動態不良例は内服薬のみではコントロールがつかないことが多く、1. 2週間で2剤もしくは3剤の内服薬を即時導入し、それでも平均肺動脈圧が40 mmHgを下回らない場合はエボprostenoール投与を開始する。

エボprostenoールは持続静注を要し、患者の負担も大きいため、同意が得にくく、また、医療者側も躊躇しがちである。わが国でも2005年以降に経口薬が投与可能となった後のほうが予後増悪していたという報告もあり²⁰⁾(図3)、漫然と経口薬を継続することは避けねばならず、後手を踏まぬよう常に先手を打っていく必要がある。筆者らの施設で最終的にエボprostenoールが必要となった症例のエボprostenoール

表1 PAH治療薬単剤の治療効果

薬物	投与量	症例数	期間	6分間歩行距離 (m)	平均肺動脈圧の変化 (mmHg)
ベラプロスト ¹²⁾	360μg/日	25	12週	+14.4	-2.2
ボセンタン ¹³⁾	250mg/日	16	12週	+70	-1.6
アンプリセンタン ¹⁴⁾	1~10mg/日	29	12週	+36.1	-5.2
シルデナフィル ¹⁵⁾	80mg/日	65	12週	+50	-4.7
タダラフィル ¹⁶⁾	40mg/日	79	12週	+33	-4.3
エボprostステノール ¹⁷⁾	107±40ng/kg/min	16	1,355±627日	+226	-19

それぞれ単剤での効果は低く、重症例にはエボprostステノールを中心とした併用療法が必要となる。

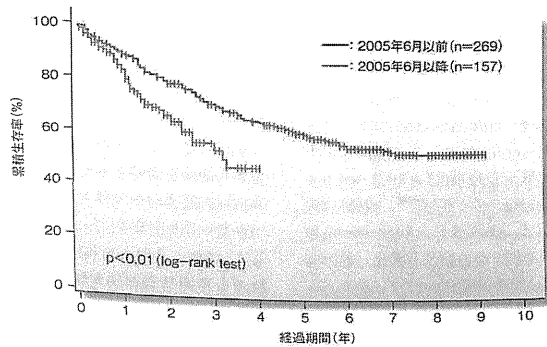


図3 成人IPAH患者における在宅エボprostステノール治療による生存曲線(文献20より引用改変)
経口PAH治療薬が使用可能となった2005年6月以降の3年生存率は53.4%で、それ以前の70.5%と比較して有意に悪化している($p < 0.01$, log-rank test)。

ステノール導入の予測について検討を行ったところ、心電図V₁誘導のR波高が有意な因子であった²¹⁾。V₁ high Rを有する症例に対しては最初からエボprostステノール静注を含めた治療戦略をたて、また、V₁R波増高がない症例に

ついてはある程度の期間、経口薬の反応をみてもよいと考える。

エボprostステノールは強力な肺血管の拡張作用を有し、単独で最も肺動脈圧を低下させる薬剤であり¹⁷⁾、PAH治療の中心となる。エボprostステノール

の使用量は25~40ng/kg/minが推奨されているが、当施設ではさらに大量療法を行うことにより、十分な降圧を得ることが可能となり、良好な治療成績が得られている。その一因としてエボprostステノールによる肺動脈の逆リモデリングが示唆されている²²⁾。たとえエボprostステノールといえども少量を漫然と投与している間に病変が進行し、後から再増量して最終的に100ng/kg/minを超えても改善が得られなかったといった症例をしばしば経験する。リモデリングが進行して、叢状病変のような閉塞病変が完成してからは遅く、病変の進行停止や逆リモデリングが得られる時期に必要な分量を投与する必要がある。

当施設の検討では、プロスタグランジン₂長期投与中の死亡・肺移植例ではエボprostステノール累積投与量が有意に少なく、また、導入後2年間の随時投与量が肺動脈圧の低下と有意な関係があった(図4)²³⁾。導入後、半年、1年、2年目に各々36、54、79ng/kg/min以上の随時投与量を保つことでIPAH患者の予後改善が得られていたことから、まずは前述のベース以上で増量を行い、随時、右心カテーテル検査を行って最終投与量を決定している。その結果、以前よりも随時投与量は少量でも血行動態の良好なコントロールが可能となっている。

前医で経口薬を開始したが、改善せず、エボprostステノール導入目的で当施設を紹介となった症例を示す(図5)。当初から心電図V₁R波増高を認めて

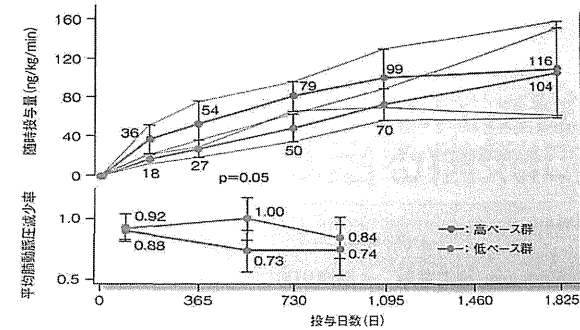


図4 随時投与量および平均肺動脈圧減少率と投与日数(文献23より引用)
投与日数182日、365日、730日、1,095日の各時点までに累積投与量が、母集団の中央値を1回でも上回った群(高ベース群)は、上回らなかった群(低ベース群)よりも平均肺動脈圧が有意に低下していた。

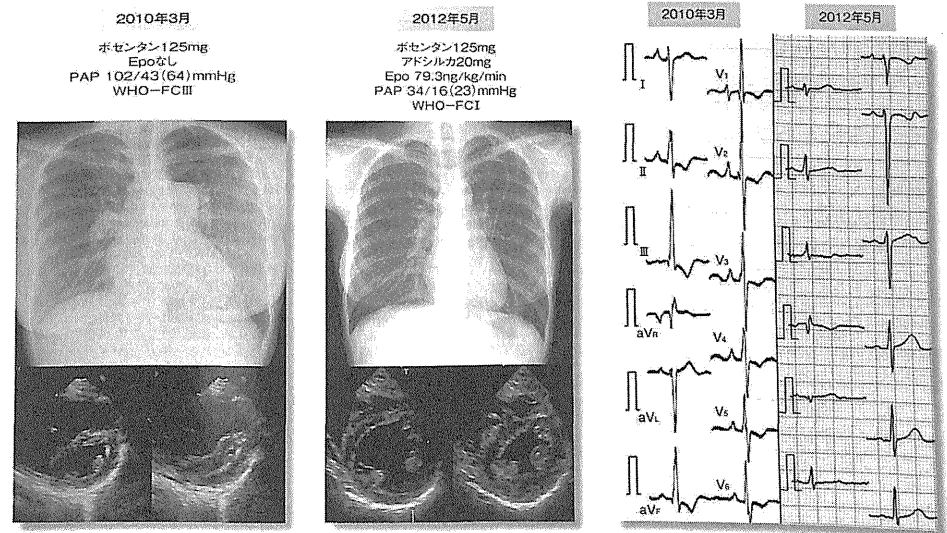


図5 前医で経口PAH治療薬開始したが血行動態が改善しないため、エボprostステノール導入目的で当施設を紹介となった症例
約2年間にエボprostステノールを79.3mg/kg/minまで増量し、血行動態はほぼ正常化している。