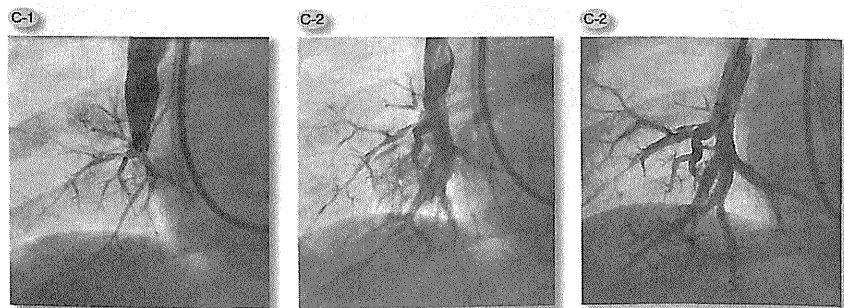


(続き)



WHO肺高血圧機能分類	当院初診時	BPA後(2017年4月)
	Ⅰ/Ⅱ	Ⅰ/Ⅱ
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 ²)	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。

症例数(人)	当院でのBPA群		PEA群	
	162	105	500	
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

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)

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、

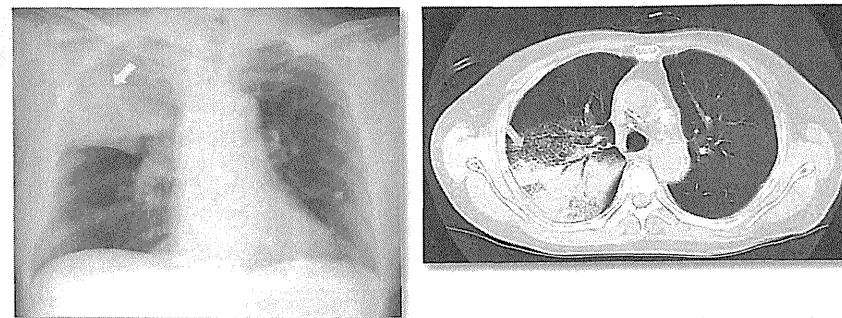


図2 再灌流性肺障害

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ので中止した。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。再灌流に伴い喀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、血流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、血流量が多いcomplete obstruction病変では血管径の6割程度、血流量が中程度のintravascular web病変やabrupt narrowing病変では血管径の8割程度、血流量の少ない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ヵ月後：病変部は拡張し、末梢の血流障害は改善している。
 C：BPA 18ヵ月後：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、数ヵ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⁶⁾、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、穿孔所見がはっきりしないこ

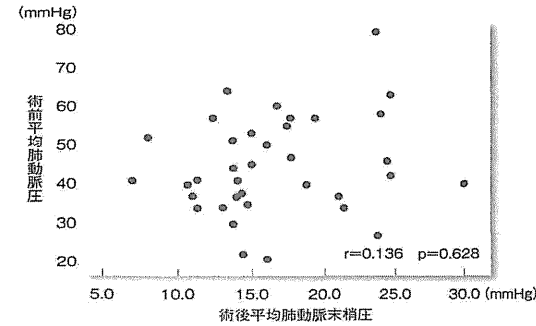


図4 術後平均肺動脈末梢圧と術前平均肺動脈圧
術前の肺動脈圧と術後の肺動脈末梢圧では相関関係は認めなかった。

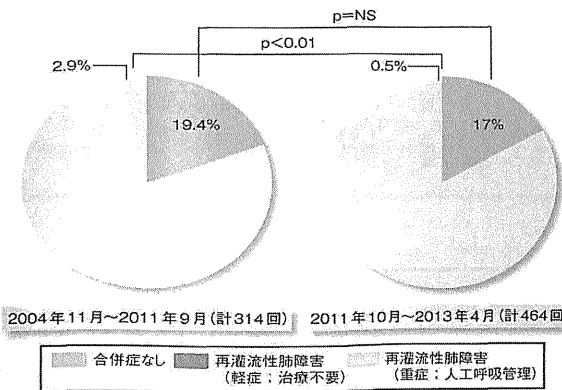


図5 バルーン選択法変更前後における再灌流性肺障害の発症頻度

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[®](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[®](コイルタイプ・先端荷重0.8g・Cordis/Johanson & 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[®](プラスチックタイプ・先端荷重2.0g・Cordis/Johanson & 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、呼気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(SpO₂)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難い。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

- 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.
- 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.
- 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.
- Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-36.
- Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013; 41: 985-90.
- Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10-3.
- 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.
- Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann 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)¹⁾。

●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らか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)²⁾。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³⁾。

4 肺高血圧症の最新治療

池宮城 秀一, 松原 広己

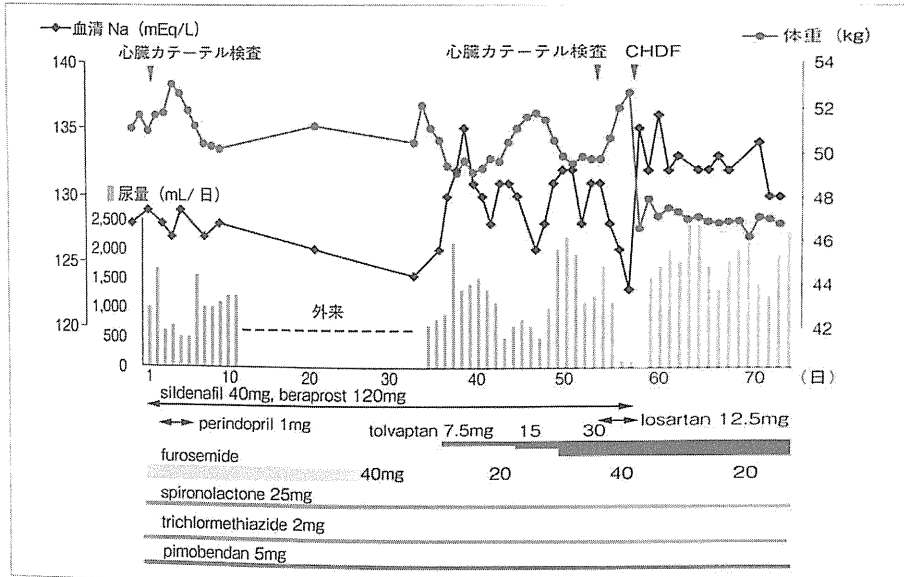


図4 症例

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、腹部膨隆と下腿浮腫は消失、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に移動させ、効果的なうっ血解除の一要因であると考えられた。
CHDF: 持続的血液濾過透析

いる。心不全管理におけるバソプレシンV₂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V₂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) Gheorghiadu 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) Gheorghiadu 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

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¹⁾。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²⁾。しかし、高価な薬剤を使用する際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)の経験をもとに概説する。

PAHに対する積極的併用療法

PAHの自然予後における死亡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

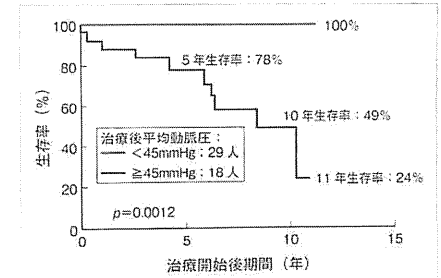


図1 治療後の平均肺動脈圧が生存率に及ぼす影響 (藤田博喜:循環器医19:266-269, 2011より改変)

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)³⁾。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、40mg/日の投与により平均肺動脈圧は4.3mmHg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⁴⁾。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⁵⁾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

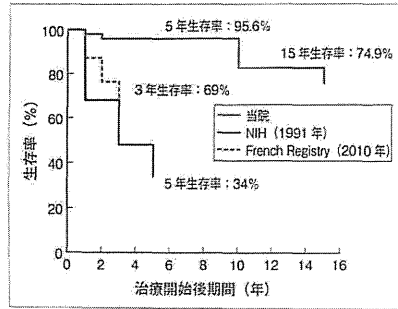


図2 海外からの報告と当院における予後の比較 (D'Alonzo GE et al: Ann Intern Med 115: 343-349, 1991 / Humbert M et al: Eur Respir J 36: 549-555, 2010 / 当院 47例の治療成績より作成)

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。

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⁵⁾。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⁶⁾、2001年に Feinstein ら⁷⁾、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ようとして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⁸⁾。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の手法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、致死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、臨床工学技士、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

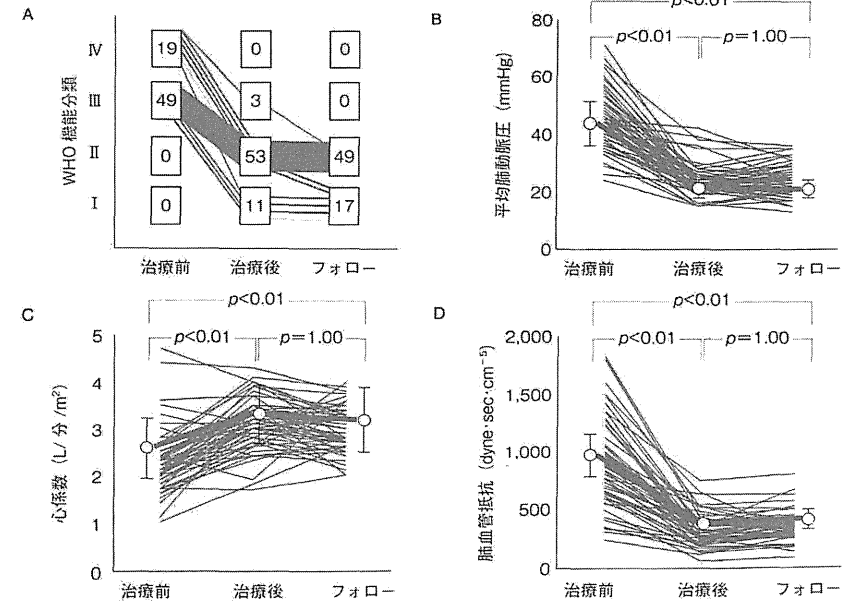


図3 BPA治療後の各パラメータの推移

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)

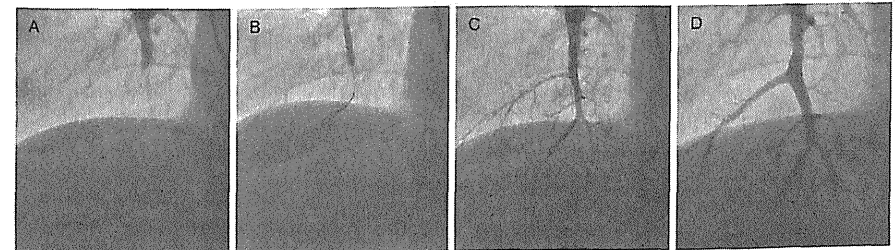


図4 CTEPHに対するBPAの一例

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ヵ月の肺動脈造影像; 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PGI₂アナログであるtreprostinilの治験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、手法の標準化を通じ、CTEPH

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、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 : 151-156, 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 寛史

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)

抗凝固療法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ビンと結合し、Xa因子を阻害する。Xa因子はプロトロンビンからトロンビンを産生するが、トロンビ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の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

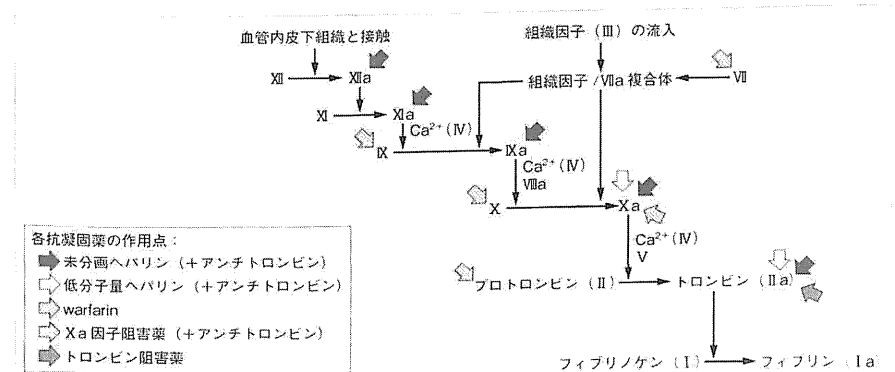


図1 凝固カスケードと抗凝固薬の作用点

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, Galie 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) Galie 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)

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

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、慢性血栓性疾患によるもの、その他の肺高血圧症の5つに大別される。

(McLaughlin VV et al. Circulation 119: 2250-2294, 2009 より改変)

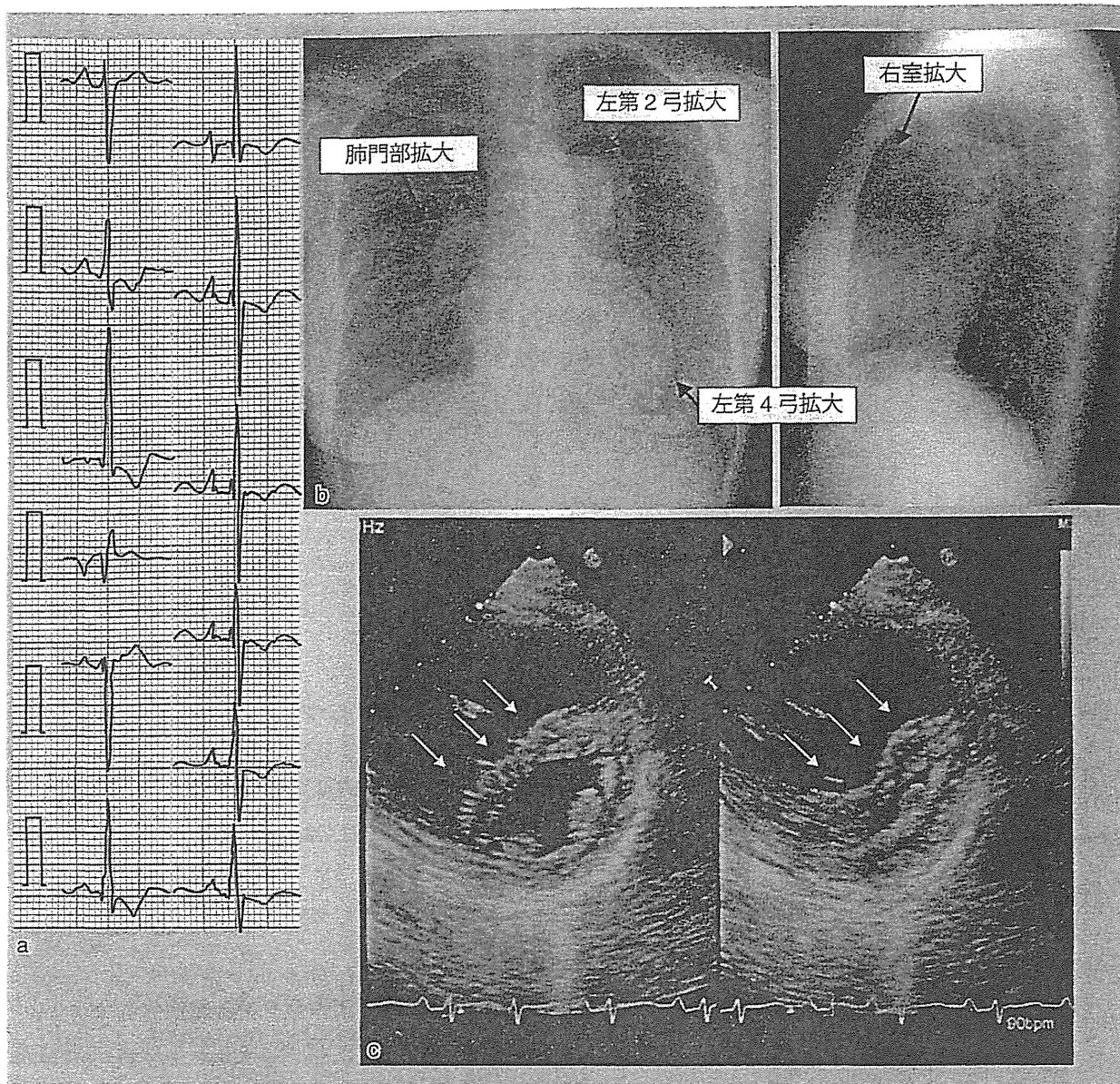
て、さらなる循環動態悪化の原因となるとされる (心室相互作用)。基礎疾患などから、臨床的には①肺動脈性、②左心系心疾患に伴う、③呼吸器疾患および/または低酸素血症に伴う、④慢性血栓性、⑤その他の5つに分類される (Dana Point 分類)¹⁾ (表III-7)。

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ポプロステ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、肺小動脈の攀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。