

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) Galiè 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₂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とされているエボプロステノールも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プロステノ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⁾。この研究でのエボプロステノール平均使用量は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-FCII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⁴⁾。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はなく、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ボ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、レスボンダーの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-FCIII+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、従来の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・

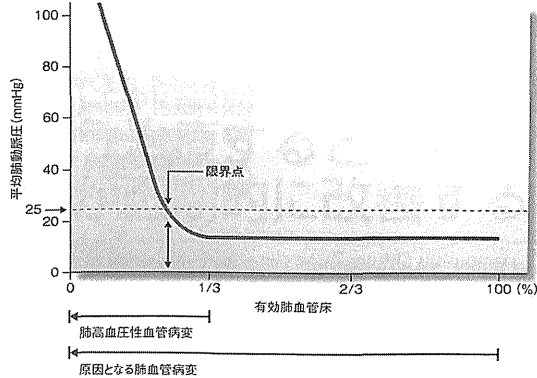


図1 有効肺血管床と肺動脈圧の関係(文献8より引用改変)
有効肺血管床が1/3に減少して初めて肺動脈圧が上昇し始めるため、診断・治療開始の遅れの原因となる。

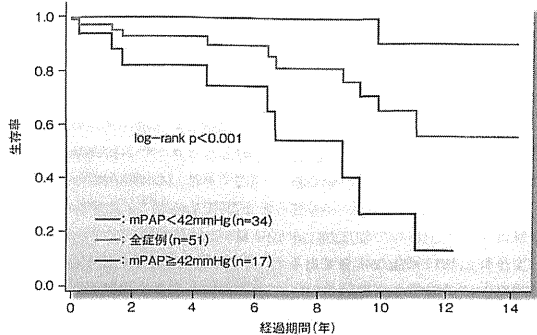


図2 岡山医療センターで加療したIPAH51例の治療成績
血行動態正常化を目指した治療により、全症例の5年生存率は91%、10年生存率は67%であった。慢性期平均肺動脈圧(mPAP) < 42mmHg群は5年生存率100%、10年生存率91%であり、mPAP ≥ 42mmHg群の5年生存率75%、10年生存率27%と比較して有意な改善が認められた(p < 0.001)。

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42mmHg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42mmHgを下回った群は5年生存率100%、10年生存率91%であり、42mmHg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た。以前より短期間で平均肺動脈圧40mmHg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 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125mgを導入し、エボprostenoール投与量を平均で17% ($99.6 \pm 43.4 \rightarrow 82.8 \pm 31.3$ 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 ($80.1 \pm 19.3 \rightarrow 66.8 \pm 16.5$ mmHg、 $p < 0.05$)¹⁸⁾。同様に7例に対して、タダラフィル20~40mg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% ($80.7 \pm 32.1 \rightarrow 55.3 \pm 28.4$ 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40mmHg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ので、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から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プロ

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 ⁵⁾	80mg/日	65	12週	+50	-4.7
タダラフィル ⁶⁾	40mg/日	79	12週	+33	-4.3
エボプロステノール 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、重症例にはエボプロステノールを中心とした併用療法が必要となる。

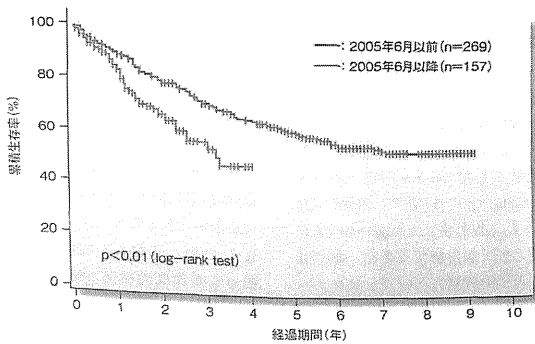


図3 成人IPAH患者における在宅エボプロステノール治療による生存曲線(文献20より引用改変)
経口PAH治療薬が使用可能となった2005年6月以降の3年生存率は53.4%で、それ以前の70.5%と比較して有意に悪化している(p < 0.01, log-rank test)。

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プロ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。

エボプロ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。エボプロステノール

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プロ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⁾。たとえエボプロ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長期投与中の死亡・肺移植例ではエボプロ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、エボプロ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

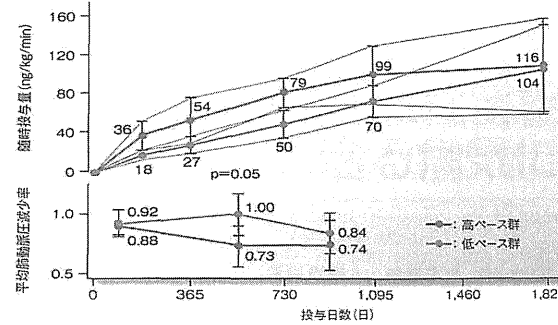


図4 随時投与量および平均肺動脈圧減少率と投与日数(文献23より引用)
投与日数182日、365日、730日、1,095日の各時点までに累積投与量が、各集団の中央値を1回でも上回った群(高ベース群)は、上回らなかった群(低ベース群)よりも平均肺動脈圧が有意に低下していた。

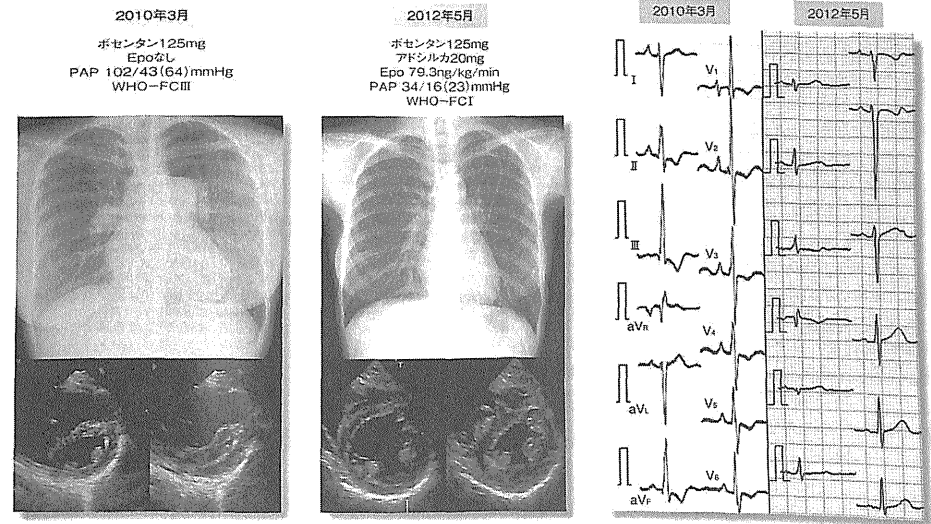


図5 前医で経口PAH治療薬開始したが血行動態が改善しないため、エボプロステノール導入目的で当施設を紹介となった症例
約2年間にエボプロステノールを79.3mg/kg/minまで増量し、血行動態はほぼ正常化している。

いた。2年後にエボプロステノールを79.3ng/kg/minまで増量し、WHO-FC Iまで改善した時点で平均肺動脈圧は23mmHgまで低下し、心電図V₁R波も正常化していたため以後増量は中止している。

おわりに

肺高血圧の治療のゴールを長生きと考えるのであれば、血行動態を正常に近づけることが必要であり、そのためには早期から積極的な治療介入が必要で

ある。現在の治療薬では根治はできなくとも、多くの症例で血行動態の改善は可能であり、長期生存が期待できる。

文献

- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al: Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 122: 156-163, 2010.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al: Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115: 343-349, 1991.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al: Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary arterial hypertension: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 40: 780-788, 2002.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines ESC/EF: 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: 2493-2537, 2009.
- Hoeper MM, Markeyevich I, Spiekeroetter E, et al: Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26: 858-863, 2005.
- Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al: Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: The super-2 study. *Chest* 140: 1274-1283, 2011.
- Galie N, Rubin L, Hoeper M, 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.
- 国枝武義: 肺高血圧症の最新の治療. *Medical Tribune* 33: 23, 2000.
- Degano B, Sitbon O, Savale L, et al: Characterization of pulmonary arterial hypertension patients walking more than 450 m in 6 min at diagnosis. *Chest* 137: 1297-1303, 2010.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al: Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111: 3105-3111, 2005.
- Toyoda Y, Thacker J, Santos R, et al: Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 86: 1116-1122, 2008.
- Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al: Effects of long-acting beraprost sodium (trk-100sp) in japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 50: 513-529, 2009.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 358: 1119-1123, 2001.
- Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al: Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 46: 529-535, 2005.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension Study G. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353: 2148-2157, 2005.

慢性血栓性肺高血圧症は治る病気になりました

▶ *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension has become a treatable illness*

下川原裕人, 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)

慢性血栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) は、器質性血栓による肺動脈内腔の狭窄や閉塞が原因で、肺高血圧症を呈する疾患である。肺動脈血栓内膜摘除術 (pulmonary endarterectomy; PEA) は外科的に器質性血栓を取り除くことができるため、現在のところCTEPHに対する唯一の根治治療であるが、器質性血栓が主として肺動脈末梢に存在する場合や、高齢者では適応外とされることも多い。

Feinsteinらは、2001年に18例のPEA適応外CTEPH患者に対して経皮的肺動脈形成術 (balloon pulmonary angioplasty; BPA) を施行し、その有効性を世界に先駆けて報告した¹⁾。ところがPEAと比較して有効性が劣ったうえに、安全性に関する優位性を保つことができず、それ以降広く普及することにはなかった。それから約10年の月日が経過し、筆者らはFeinsteinらが行ったBPAの手法に改良を加え、BPAの有効性、安全性をさらに高めることに成功した²⁾。それを受けてBPAは、2013年にニースで開催されたWHOのシンポジウムにおいて、今後の症例数の蓄積や長期成績に関する検討が必要不可欠とされながらも、PEA適応外のCTEPH患者に対する治療オプションの1つとして、認知されるに至った。

本稿では当院におけるBPAの治療成績、合併症、実際の方法に関して概説する。

いた。2年後にエボプロステノールを79.3ng/kg/minまで増量し、WHO-FC Iまで改善した時点で平均肺動脈圧は23mmHgまで低下し、心電図V₁R波も正常化していたため以後増量は中止している。

おわりに

肺高血圧の治療のゴールを長期生存と考えるのであれば、血行動態を正常に近づけることが必要であり、そのためには早期から積極的な治療介入が必要で

ある。現在の治療薬では根治はできなくとも、多くの症例で血行動態の改善は可能であり、長期生存が期待できる。

文献

1) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al: Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 122: 156-163, 2010.

2) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al: Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results From a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115: 343-349, 1991.

3) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al: Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 40: 780-788, 2002.

4) Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines ESC/EF: 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: 2493-2537, 2009.

5) Hoeper MM, Markeyvich I, Spiekeroetter E, et al: Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26: 858-863, 2005.

6) Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al: Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: The super-2 study. *Chest* 140: 1274-1283, 2011.

7) Galie N, Rubin L, Hoeper M, 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.

8) 国枝武義: 肺高血圧症の最新の治療. *Medical Tribune* 33: 23, 2000.

9) Degano B, Sitbon O, Savale L, et al: Characterization of pulmonary arterial hypertension patients walking more than 450 m in 6 min at diagnosis. *Chest* 137: 1297-1303, 2010.

10) Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al: Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111: 3105-3111, 2005.

11) Toyoda Y, Thacker J, Santos R, et al: Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 86: 1116-1122, 2008.

12) Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al: Effects of long-acting beraprost sodium (tk-100sp) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 50: 513-529, 2009.

13) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 358: 1119-1123, 2001.

14) Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al: Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 46: 529-535, 2005.

15) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension Study G. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353: 2148-2157, 2005.

16) Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al: Pulmonary Arterial H. Response to Tadalafil Study G. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119: 2894-2903, 2009.

17) Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, et al: Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 74: 2200-2205, 2010.

18) Akagi S, Matsubara H, Miyaji K, et al: Additional effects of bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension already treated with high-dose epoprostenol. *Circ J* 72: 1142-1146, 2008.

19) 重蔵正尚, 宮地克雄, 松原広己: 新しい治療薬の展望—タダラフィル, アンプリセンタン, トレプロスチニル, イマチニブなど—*最新医学*, 65: 1772-1778, 2010.

20) 国枝武義, 松原広己, 佐久間聖仁: バネルデイスカッション エボプロステノール使用指針の検討. *PROGRESS IN MEDICINE* 30: 608-624, 2006.

21) 佐藤根二, 小川愛子, 更科俊洋, ほか: 肺高血圧症の心電図変化. *Therapeutic Research* 32: 1250-1252, 2011.

22) Akagi S, Nakamura K, Matsubara H, et al: Prostaglandin i₂ induces apoptosis via upregulation of fas ligand in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, 165: 499-505, 2013.

23) 徳永尚登, 小川愛子, 松原広己: Ipahにおけるpgi₂の初期投与導入ペースの検討. *Therapeutic Research* 32: 1258-1260, 2011.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は治る病気になりました

▶ *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension has become a treatable illness*

下川原裕人, 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)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension ; CTEPH) は、器質化血栓による肺動脈内腔の狭窄や閉塞が原因で、肺高血圧症を呈する疾患である。肺動脈血栓内膜摘除術 (pulmonary endarterectomy ; PEA) は外科的に器質化血栓を取り除くことができるため、現在のところCTEPHに対する唯一の根治治療であるが、器質化血栓が主として肺動脈末梢に存在する場合や、高齢者では適応外とされることも多い。

Feinsteinらは、2001年に18例のPEA適応外CTEPH患者に対して経皮的肺動脈形成術 (balloon pulmonary angioplasty ; BPA) を施行し、その有効性を世界に先駆けて報告した¹⁾。ところがPEAと比較して有効性が劣ったうえに、安全性に関する優位性を保つことができず、それ以降広く普及することはなかった。それから約10年の月日が経過し、筆者らはFeinsteinらが行ったBPAの手法に改良を加え、BPAの有効性、安全性をさらに高めることに成功した²⁾。それを受けてBPAは、2013年にニースで開催されたWHOのシンポジウムにおいて、今後の症例数の蓄積や長期成績に関する検討が必要不可欠とされながらも、PEA適応外のCTEPH患者に対する治療オプションの1つとして、認知されるに至った。

本稿では当院におけるBPAの治療成績、合併症、実際の方法に関して概説する。

BPAの治療成績

最初に、代表的一症例でのBPA前後の胸部X線、肺血流シンチグラム、血行動態の変化を示す(図1)。本症例は60歳の女性で、計4回のBPAを施行することによって、血行動態と自覚症状の著明な改善を認め、最終的にはワルファリン以外の内服薬、在宅酸素療法も中止することができた。

現在までに、当院では全137例にBPAを施行してきた。表1に提示したように、血行動態はもちろんのこと自覚症状、運動耐用能を含めたすべての

指標において有意に改善がみられた。全例での5年生存率は93.4%で(図2a)、サンディエゴのPEA術後5年生存率が82%という報告³⁾や、わが国での末梢型CTEPHの予後に関する報告¹⁾にある6年生存率がPEA群で78.6%、内服加療群で77.6%と比較しても、良好な成績が得られている。

しかし、残念ながら全137例中5例(3.6%)の死亡例があり、4例が後述する再灌流性肺障害(reperfusion pulmonary injury: RPI)の重症化のため、1例がBPA23日後に右心不全のためであった(図2b)。

BPAの合併症

表2に全612sessionにおける合併症の内訳を提示する。BPAにおいて最も発生頻度が高く、致命的になりやすい合併症がRPIである。

BPA開始当初、バルーン血管比が1.0を超えないようにバルーンを選択しているにもかかわらず、バルーン拡張後の血痰喀出とともに、急激な呼吸循環動態の破綻をきたす症例を経験した。当初はFeinsteinらの報告にもあるように、急激な血流再開による再灌流性肺水腫が原因と考えていたが、血痰

はほとんどの症例で心不全時によく目にするような泡沫上の肺水腫痰ではなく鮮血であったことから、造影上は認知できないレベルでの血管損傷が肺障害の主因ではないかと考えた。当院では両者を併せてRPIと定義している。

手技に伴う合併症としては、ワイヤーによる肺動脈穿孔を全session中14例(2.3%)に認め、そのうち3例はcoil塞栓による止血処置を必要とした。さらに1例(0.2%)はバルーン過拡張による肺動脈破裂を認め、カバードステント留置による止血を要した。

BPAの実際

(1) 術前管理

RPIの重症化を抑制するためには、術前に可能な限り血行動態の改善を得ておく必要がある。そのため術前検査による患者の重症度評価は重要である。術前の右心カテーテル検査で右心不全による右房圧(right atrial pressure: RAP)の上昇がみられれば利尿薬を投与し、心係数(cardiac index: CI)が2.0を下回っていればドプタミンを併用している。以前は平均肺動脈圧(mean pulmonary artery pressure: mPAP)が40mmHg以上の症例では、エポプロステノール持続静注を行っていたが、導入を行っても実際には2~3mmHg程度の肺動脈圧低下しか得られないため²⁾、現在は行っていない。

なお、ワルファリンカリウムは術前

表1 自験例137例におけるBPA前後の各パラメーターの平均値(平均値はいずれもp<0.001 vs. BPA前)

	BPA前	BPA後	慢性期	p値
患者数	137	105	64	—
WHO-FC	3.1±0.6	1.9±0.4*	1.6±0.5*	<0.001
6MWD(m)	266.3±134.8	357.1±94.8*	395.8±92.7*	<0.001
BNP(pg/mL)	281±402	36.2±64.4*	34.7±70.8*	<0.001
sPAP(mmHg)	78.8±19.7	41.1±11.7*	36.5±7.4*	<0.001
mPAP(mmHg)	44.6±11.2	24.0±6.4*	21.9±4.7*	<0.001
CI(L/min/m ²)	2.3±0.7	3.1±0.7*	2.7±0.7*	<0.001
PVR(dyne·sec/cm ⁵)	904±452	322±154*	311±117*	<0.001

WHO-FC: WHO機能分類, 6MWD: 6分間歩行距離, BNP: 脳性ナトリウム利尿薬ペプチド, sPAP: 肺動脈収縮期圧, mPAP: 平均肺動脈圧, CI: 心係数, PVR: 肺血管抵抗

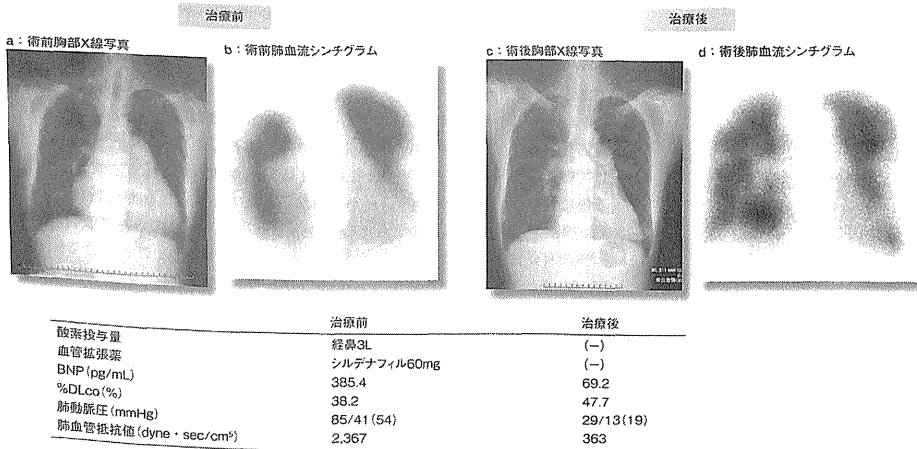
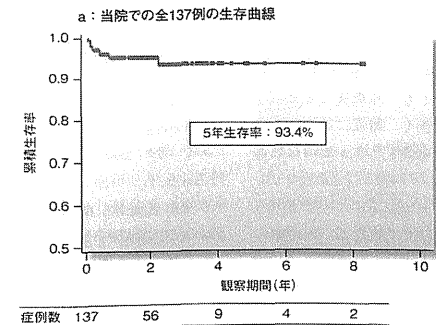


図1 BPA前後の胸部X線、肺血流シンチグラム、血行動態
BPA後は胸部X線写真にて心拡大の改善、肺血流シンチグラムにて両葉での明らかな血流改善を認める。平均肺動脈圧は54mmHgから19mmHgまで改善し、在宅酸素療法、血管拡張薬も中止が可能となった。



b: 当院での死亡例の内訳

死因	数(%)
院内死亡	5(3.6%)
再灌流性肺障害	4(2.9%)
右心不全	1(0.4%)
院外死亡	2(1.5%)
右心不全	1(0.4%)
脳梗塞	1(0.4%)

図2 当院での全137例の生存曲線(a)、当院での死亡例の内訳(b)

表2 当院でのBPA治療合併症の内訳

合併症	診断基準	数(%)
再灌流性肺障害	血痰 胸部CT 胸部X線	118(19.2%) 150(24.5%) 308/577(53.4%)
肺動脈穿孔		14(2.3%)
肺動脈破裂		1(0.2%)
膈梗塞		1(0.2%)

後とも中止せずに継続し、PT-INR2.0以上を維持するようにしている。

(2) BPAの手法

●術前処置

手技中、過度の精神的緊張から休血圧の上昇とともに肺動脈圧の上昇をきたす症例が多く、適度に鎮静剤を投与することも重要である。以前は再灌流性肺障害の予防として、メチルプレドニゾロンやシベレスタットナトリウムを術前に投与していたが、両薬剤の効果は実感できず、また明確なエビデンスもないことから現在は行っていない。

●手術の実際

アプローチ部位は、ガイディングカテーテルの操作性に最も優れることから、右内頸静脈を基本としているが、大腿静脈からのアプローチも可能である。次に0.035inchのガイドワイヤを用いて6Frロングシース(ブライトチップTM; Cordis/Johanson)を主肺動脈に留置する。6Frのロングシースはストレート型である

ため、シース先端をJ型にシェイピングして使用している。ガイディングカテーテルは、通常6Fr multipurpose型を使用している。重区域枝入口部の角度が急峻な場合などは、4Fr Judkins Rightカテーテルを子カテーテルとして使用したり、ガイディングカテーテルをAmplatz Leftに変更したりすることで、すべての区域枝にengageが可能である。

次に正面、左前斜位60°からコントロール造影を行う。造影剤は高浸透圧であり、その使用自体により間質性肺水腫ひいては肺胞性肺水腫の原因となりうることから、当院では造影剤:生理食塩水=3:2程度で希釈して使用するようにしている。次に病変部に0.014inchガイドワイヤを通過させるが、冠動脈における完全閉塞病変に対するインターベンション治療と同様にマイクロチャネルをとらえながら慎重に進めていく。患者の吸気を利用して肺動脈が伸展しガイドワイヤを進めやすくなるため、ガイドワイヤは吸気時に進めることが重要である。

当院では親水性コーティングされたプラスチックタイプで、先端荷重1.0gのもの(シュバリエフロッピー[®]; Cordis/Johanson)と、コイルタイプで先端荷重0.8gのもの(シュバリエユニバーサル[®]; Cordis/Johanson)を主に使用している。通過性に優れたシュバリエフロッピー[®]を先にクロスさせ、血管内超音波(intravascular ultrasound: IVUS)で血管径を確認後、シュバリエユニバーサル[®]に交換している。肺動脈は血管壁が薄くプラスチックワイヤでは容易に穿孔をきたすためである。

次にバルーンカテーテルによる拡張であるが、BPAにおける血管拡大機序は、バルーン拡張により強固な器質性血栓が偏在性に押しつけられ、器質性血栓を介して血管外径が拡大することによる。つまり、器質性血栓の絶対量が多い病変においては、バルーンの拡張により肺動脈血管壁が過伸展され、血管障害を起こしやすい。そのため、当院ではIVUS上の血管断面積に対する器質性血栓面積の割合に応じてバルーンサイズを調整するようにしており、器質性血栓が多い場合はバルーンサイズを小さく設定している。

実際にBPAによる血管径の変化と術前の肺動脈圧との関係を調べると、術前の平均肺動脈圧が40mmHg以上の場合、病変部の血管径は、拡大に使用したバルーン実測径より大きく拡大されており(図3a)、さらに病変内腔の過拡大の程度と術前の平均肺動脈圧との間には有意な正の相関関係がある

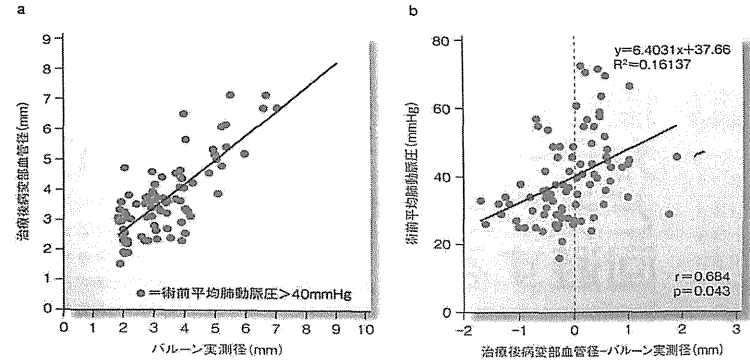


図3 BPA前後での血管径の変化と術前肺動脈圧との関係

a: 術前の平均肺動脈圧が40mmHg以上の場合、病変部の血管径はバルーン実測径より有意に拡大している。
b: BPA前後での病変内腔径の拡大と術前の平均肺動脈圧との間には有意な正の相関関係を認める。

ことが明らかとなった(図3b) そのため、当院では平均肺動脈圧が40mmHg以上であればバルーンサイズをさらに2割減ずるようにしてきた。そのような治療戦略をとるようになってから、合併症の発生率を劇的に軽減させることに成功している。

(3) 術後管理

以前は全例集中治療室入室とし、Swan-Ganzカテーテル挿入下で最低24時間非侵襲的陽圧換気療法

(noninvasive positive pressure ventilation: NPPV)を使用していた。しかし現在では、術直後に血痰の咯出がなければNPPVは使用せずとも管理が可能となっている。最近では、鼻カニューラでありながら高濃度酸素の投与が可能で、高濃度酸素投与中も会話や食事が可能であり、患者のQOL向上の観点からも非常に有用なデバイスと考えている。

文献

- 1) Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al: Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 5: 748-55, 2012.
- 2) Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al: Refined balloon pulmonary angioplasty for

inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 5: 748-55, 2012.

- 3) Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al: Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than

おわりに

CTEPHに対するBPAは1年前と比較しても大きく様変わりし、治療効果も安全性も格段に向上した。中重症CTEPHにおいては、治療の第1選択肢がPEAであることに異論はないが、BPAが手術適応外CTEPHに対して、安全性と有効性を兼ね備えた治療オプションであることも間違いない。そういう意味ですべてのCTEPHは治せる病気になった、といっても過言ではない。

2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 94: 97-103, 2012.

- 4) Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, et al: Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 72: 958-965, 2008.

II. 各論

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の カテーテル治療

～外科手術不適例も根治可能となったか～

小川愛子¹⁾, 松原広己²⁾

1) 岡山医療センター 臨床研究部
2) 岡山医療センター 臨床研究部長・循環器科 医長

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) の確立された治療法は、血栓内摘除術 (pulmonary endarterectomy; PEA) あるいは肺移植のみであり、手術適応がないと判断された症例については治療法がなく、予後不良と考えられてきた。近年、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) については多くの治療薬が出現し、その予後が改善してきたとされるが、CTEPH については肺高血圧症治療薬の有効性は確立していない。1988 年以降、この疾患に対してカテーテルによる肺動脈バルーン形成術 (balloon pulmonary angioplasty; BPA) が有効であったとする症例報告が数報なされた。筆者らの施設では、既報の治療法の問題点を克服し、“refined BPA” として報告した。2013 年 2 月にニースで開催された第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムにおいても、この治療法の有効性は注目を集めた。本章では、その治療成績を概説し、BPA の現況と今後の課題を述べる。

PEA の問題点と BPA の歴史

CTEPH の治療法である PEA は、器質化血栓が肺動脈中核部に存在する場合には適応となるが、手術でアプローチできない末梢に器質化血栓が存在する末梢型 CTEPH では対象とはならない。また、手術手技の難易度が高く、超低温下に間歇的な循環停止を要する大規模な手術となるために、限られた施設でしか施行できない。また同様の理由により、高齢者や併存疾患があり、全身状態が不良の症例は適応とされないことがある。さらに、術後に肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR) が低下しない症例が存在することから¹⁾、術前の PVR が低値の症例に限定する施設もある。つまり、CTEPH の症例のうち、PEA の適応ありと判

断されるのはごく限られた症例のみであり、それ以外の症例については有効な治療法がないというのが現状であった。

このような背景のなかで、手術適応のない CTEPH 症例に対して、カテーテル治療が可能であったとする症例報告があり^{2, 3)}、2001 年には 18 例に施行した結果をまとめた報告がなされ⁴⁾、BPA の有効性が示唆された。しかし、ある程度の治療効果は認められたものの、これまでに報告されている PEA の治療効果には遠くおよびず。さらに、後述する肺水腫が高率に起こるために周術期死亡率も高く、治療の選択肢として確立されるには至らなかった。

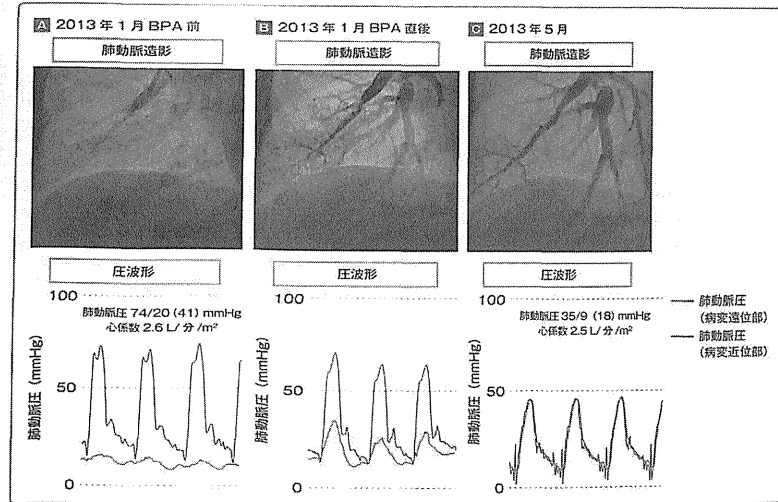


図1 症例1の肺動脈造影と血行動態の変化
A: 右A8bに完全閉塞を認める。病変部より末梢ではほとんど圧波形が出ていない。
B: BPAを行うと末梢の圧波形がわずかに出現し、造影上血流の改善がみられる。
C: フォローアップ時、同部位には追加治療を行っていないが、末梢まで血管径が増大し、圧較差が消失している。

岡山医療センターにおける BPA

当院では、これらの報告の問題点を克服する方法を模索しながら、2004 年より BPA を開始した。BPA の適応としては、① PEA の適応がないこと (末梢型 CTEPH あるいは年齢などの要因)、② 内科的治療を行っても WHO 機能分類クラス III 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。以下に一例を示す。

症例 1 70 歳代、女性

〔主訴〕 労作時息切れ
〔家族歴〕 肺高血圧の家族歴なし、母：肺結核
〔生活歴〕 喫煙・飲酒歴なし、アレルギー歴なし
〔既往歴〕 2007 年 真珠腫性中耳炎手術、2009 年 胃粘膜炎下腫瘍 (良性) で胃亜全摘術

〔現病歴〕 2011 年 3 月に右足の腫脹と労作時息切れが出現。4 月に近医で肺塞栓症 / 下肢深部静脈血栓症と診断されワルファリン投与を開始。症状は改善し、2012 年 1 月にワルファリンの投与を中止。2 月に再度労作時呼吸困難感が出現し、肺塞栓の再発と診断されワルファリン投与を再開。7 月に心エコー図にて推定肺動脈圧の上昇を認め、ボセンタンの投与を開始。10 月頃血行動態の悪化を認め、BPA 目的で当院紹介され、2013 年 1 月に入院となった。

〔検査所見〕 BNP 60.0 pg/mL、6 分間歩行距離 440 m

・心臓カテーテル検査：肺動脈圧 (pulmonary arterial pressure; PAP) 74/20 (41) mmHg、心係数 2.6 L/min/m²

〔治療の経過〕 肺動脈造影 (pulmonary angiography; PAG) で、右 A8b 起始部に完全閉塞を認めた (図 1A)。血管内エコー法 (intravascular ultrasound; IVUS) では病変部に一致して多量の器質化血栓がみられ、末梢の肺動脈は shrink していた。pressure wire で圧測定を行ったが、病