

表3 全身性強皮症でみられる自己抗体

自己抗体	頻度	症例との相関
抗セントロメア抗体	30~50%	陽性例の70%くらいが強皮症 皮膚硬化、内臓病変とも軽度 低頻度で肺動脈性肺高血圧症
抗トポイソメラーゼI抗体	20~40%	特異的 皮膚硬化、内臓病変、血管病変が重症 間質性肺炎が予後を左右
抗RNAポリメラーゼIII抗体	5~10%	特異的 皮膚硬化、時に内臓病変が重症 強皮症腎の頻度が高い
抗U3 RNP抗体**	<3%	特異的 皮膚硬化が比較的重症 肺動脈性肺高血圧症や筋炎を伴いやすい
抗Th/To抗体**	<3%	特異的 皮膚硬化は軽度 間質性肺炎が高率

**研究室レベルの検査

表4 皮膚筋炎でみられる自己抗体

自己抗体	頻度	症例との相関
抗ARS抗体 (抗Jo-1抗体など8種類)	10~90%	間質性肺炎がほぼ必発 多発性筋炎や皮膚筋炎に特異的 レイノー現象、関節炎、メカニックハンドが多い
抗Mi-2抗体**	10~30%	典型的な皮膚や筋の症状 悪性腫瘍や間質性肺炎はみられない
抗TIF-1抗体**	20~30%	特異的 浮腫の強い紅斑や紅皮症は本抗体に特徴的 高齢者では、悪性腫瘍を高率に合併
抗MDA-5抗体**	<5%	特異的 逆ゴットロン徴候や潰瘍などの血管病変と関連した皮膚症状は本抗体に特徴的 筋炎はないが軽度 急速進行性間質性肺炎の頻度が高い

**研究室レベルの検査

抗体も)(表2)。抗Sm抗体は、特に重症例で検出される。強皮症が疑われる場合には、抗トポイソメラーゼI抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼIII抗体を測定する(表3)。皮膚筋炎が疑われる症例では、抗アミノアシルトランスファーRNA(ARS)抗体を測定する(表4)。混合性結合組織病では、抗U1 RNP抗体が必ず陽性である(表5)が、本抗体はSLE、強皮症、皮膚筋炎/多発性筋炎でも検出される。シェーグレン症候群を疑う症例で

は、抗SS-A抗体や抗SS-B抗体を測定する(表5)。血管炎症候群では、抗核抗体は陰性であるが、ANCAが陽性の症例があり、ANCA関連血管炎と呼ばれる。そのうち、顕微鏡的多発血管炎では、MPO-ANCAが高率に陽性、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の50~70%でMPO-ANCAが検出される(表5)。一方、多発血管炎性肉芽腫症では、PR3-ANCAが70%前後に検出される(表5)。

表5 その他の膠原病でみられる自己抗体

自己抗体	自己抗体とその他の相関
混合性結合組織病	抗U1 RNP抗体が必ず陽性
シェーグレン症候群	抗SS-A抗体はほとんどの症例で陽性 抗SS-B抗体は本疾患に特異的 通常抗SS-B抗体陽性の場合には、抗SS-A抗体が併存
ANCA関連血管炎	顕微鏡的多発血管炎では、MPO-ANCAが70%前後に陽性 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の50~70%でMPO-ANCAが陽性 多発血管炎性肉芽腫症では、PR3-ANCAが70~90%に陽性

免疫沈降法

強皮症における抗U3 RNP抗体や抗Th/To抗体、皮膚筋炎における抗Mi-2抗体、抗MDA-5抗体、抗TIF-1抗体などは、研究室レベルで免疫沈降法をすることで同定できる。

5. 膠原病検査のコツ

各抗体の蛍光抗体間接法での染色パターンと特異性、意義などをよく理解しておく必要がある。蛍光抗体間接法の染色パターンと各自己抗体のELISAやCLEIAなどによる測定結果が合致しない場合は、どちらかの検査エラー、偽陽性、偽陰性などの可能性が高い。また、抗二本鎖DNA抗体や抗Sm抗体はSLEに、抗トポイソメラーゼI抗体や抗RNAポリメラーゼIII抗体は強皮症にそれぞれきわめて特異性が高い。一方で、抗セントロメア抗体陽性例では、7割くらいが強皮症の症状を呈するにすぎない。なお、自己抗体の種類は、診断だけでなく、重症度、臓器病変、合併症、予後などを予測するうえで大変参考になる。

6. 検査結果の患者への説明法・膠原病検査の限界

臨床症状から疑われる膠原病に特異的な

自己抗体がみられる場合には、診断がほぼ確実であり、そのことを説明できる。症状からある膠原病が強く疑われるものの、特異自己抗体が検出されない場合には、診断が確定しづらいが、特異抗体陰性の膠原病も一部に存在することを説明する。逆に該当する症状がないにもかかわらず自己抗体だけが検出された場合には、今後症状が出てくる可能性、検査の偽陽性などの可能性があることを説明する。

7. 膠原病検査の落とし穴

蛍光抗体の抗体価や染色パターンの判断は、人が行うものであり、間違いや人によって判定が異なることが生じうる。結果を疑問に思った際には、自分たちで染色して観察することが重要である。また、ELISA法やCLEIA法でも偽陽性、偽陰性などが生じうるので、納得いかない場合は、オクタロニー法などの他の検査法で確認すべきである。

(長谷川 稔)

文献

- 1) Arbuckle MR, et al : Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 349 : 1526-1533. 2003

4. 強皮症に伴う肺高血圧症

東京大学医学部附属病院循環器内科助教 波多野 将

key words SSc-PAH, PVOD, detect study, anti-ETAR antibody, anti-AT1R antibody, up front combination therapy

動 向

全身性強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH) については、特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) などとは異なり、中膜の血管平滑筋の増殖は顕著ではない一方で内膜の線維化が病変の主体であるといった病理学的な特徴や、高率に肺静脈閉塞症 (PVOD) を合併するといったことが明らかとなり、治療抵抗性で予後不良であることの原因が次第に明らかとなりつつある。スクリーニング法においても進歩を遂げており、従来の心エコーや呼吸機能検査によるスクリーニングのみならず、新たなアルゴリズムを用いたスクリーニングや、新たな血清学的マーカーも登場している。治療については近年飛躍的な進歩を遂げた肺血管拡張薬による併用療法が行われるとともに、SSc-PAH患者に対する肺移植の成績も決して悪くはないことが明らかとなり、今後は治療抵抗性のSSc-PAH患者に対しては積極的な肺移植登録も求められるようになるものと思われる。

A. 全身性強皮症(SSc)に伴う肺高血圧症(PH)の分類

PHとは肺動脈圧の上昇を認める病態の総称で

あり、安静時の平均肺動脈圧が25mmHg以上のものをいう。肺動脈圧が上昇する原因には様々なものがあり、表1のように分類される¹⁾。肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、主として肺の抵抗血管である数十～数百 μ mレベルの細小動脈レベルにおいて、「血管リモデリング」と呼ばれる血管内皮細胞の肥厚や中膜平滑筋細胞の過剰増殖の結果、肺動脈の内腔が狭小化することによって生じる。また、PAHの発症には血管収縮や血栓形成も関与していると考えられている。強皮症はPAHをきたす代表的な疾患であり、わが国からの報告では強皮症患者におけるPAHの合併率は5～11%とされており¹⁾、海外ではその合併率は30%近くにも上るとの報告もある²⁾。また、SSc-PAHはPAHの中でも特に予後不良であることが知られており、Fisherらによれば、IPAHの1年生存率が97.4%、3年生存率が88.6%であるのに対し、SSc-PAHではそれぞれ82.5%、48.2%に過ぎない³⁾。さらに近年では、第1¹群としてPAHの亜型に位置づけられ、PAHよりも稀な疾患と考えられていたPVOD様の病態を合併する頻度が、強皮症患者では非常に高いということが明らかになってきた。Overbeekらは、8名の限局皮膚硬化型全身性強皮症 (lcSSc) に合併するPAH患者

表1 肺高血圧症の分類

(Simonneau G, et al. J Am Coll Cardiol. 2013; 62: D34-41 より改変)

第1群. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	第2群. 左心性心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)	1) 左室収縮不全
2) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable PAH: HPAH)	2) 左室拡張不全
1. BMPR2	3) 弁膜疾患
2. ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1	4) 先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞
3. 不明	第3群. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
3) 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症	1) 慢性閉塞性肺疾患
4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (associated PAH: APAH)	2) 間質性肺疾患
1. 結合組織病	3) 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患
2. エイズウイルス感染症	4) 睡眠呼吸障害
3. 門脈肺高血圧	5) 肺泡低換気障害
4. 先天性心疾患	6) 高所における慢性暴露
5. 住血吸虫症	7) 発育障害
第1 ¹ 群. 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (PCH)	第4群. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
第1 ¹ 群. 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)	第5群. 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症
	1) 血液疾患 (慢性溶血性貧血, 骨髄増殖性疾患, 脾摘出)
	2) 全身性疾患 (サルコイドーシス, 肺ランゲルハンス細胞組織球症, リンパ管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎)
	3) 代謝性疾患 (糖原病, ゴーシェ病, 甲状腺疾患)
	4) その他 (腫瘍塞栓, 線維性縦隔炎, 慢性腎不全)
	区域性肺高血圧

と11名のIPAH患者について、肺移植などの際に得られた病理組織像を検討し、IPAHでは11名中3名にしか認めなかった肺静脈の線維化が、lcSSc-PAHでは全例で認められたことを報告している⁴⁾。さらに、lcSSc-PAHでは8名中4名にPVODで認められるような肺うつ血像を認めた。一方、Güntherらは前毛細管性PHを呈するSSc患者26名のCT画像を解析したところ、肺門や気管支リンパ節腫大、小葉中心性のすりガラス影、小葉間隔壁の肥厚といった、PVODで認める特徴的な所見を高率に有し、16名(61.5%)の患者でこれらの所見を複数認めた⁵⁾。さらに、これらの患者においては臨床経過もPVODに類似しており、8名(50%)が肺血管拡張薬投与により肺水腫を生じており、3年生存率も30%以下と、PVODに特徴的なCT所見を1つ以下しか有しなかった患者の約80%と比べ、生命予後も有意に($p=0.03$)悪かった。ただし、これらの患者においては当然動脈病変も合併していることに注意が必要である。

つまり、SSc患者においては高率にPAHとPVODを合併すると理解するべきである。

また、SSc-PAHにおいては動脈病変そのものもIPAHとは異なる特徴を有している。先のOverbeekらの報告によれば、SSc-PAHにおいてはIPAHで認める中膜の血管平滑筋の増殖性病変は少なく、逆にIPAHではあまり認めない内膜の線維化が、SSc-PAHにおいては病変の主体となっている⁴⁾。このようなPVOD様病変の合併や動脈病変の特徴が、後に述べる治療に対する反応性や予後に大きく影響を及ぼしているので、SSc-PAHをみる上ではこれらの特徴をよく理解している必要がある。

さらに、強皮症には間質性肺疾患(ILD)を合併すること多いが、表1からわかるようにこれも肺高血圧症の原因疾患となる(ILD-PH)。ILD-PHはSSc-PAHよりもさらに予後不良であることが知られている⁶⁾。また、強皮症の患者では心筋病変も合併するため、「平均肺動脈圧(mPAP) $\geq$

25mmHgかつ肺動脈楔入圧>15mmHg」によって定義される左心疾患に伴う肺高血圧症 (PVH) を呈することもあるので注意が必要である。実際、アメリカ及びカナダで組織されたPHAROS registryのデータによれば、肺高血圧症と診断された71名の強皮症患者のうち、69% (49名) はSSc-PAHであったが、21% (15名) はILD-PAH, 10% (7名) はPVHであった⁷⁾。以下、本稿ではSSc-PAHを中心に述べるが、強皮症に合併するPHについて考える際には上記の事実を常に念頭においておく必要がある。

B. 強皮症に伴うPAHのスクリーニング

一般にPHの確定診断は右心カテーテルによるが、スクリーニングには心エコー及び呼吸機能検

査における肺拡散能 (DLCO) が有用である。ヨーロッパのガイドラインによれば、心エコーにて三尖弁逆流速度 (TRV) >3.4m/s [≒三尖弁圧較差 (TRPG) >46mmHg] であればPHの可能性が高く、逆にTRV ≤2.8m/s (≒TRPG ≤31mmHg) かつPHを疑わせるその他のエコー所見 (右心系の拡大、心室中隔の扁平化、右室壁の肥厚) がなければPHの可能性は低いとされている⁸⁾。また、SSc-PAHに限っても、TRPG ≥45mmHgであれば特異度97%、陽性適中率98%でPHを予測できるとされる⁹⁾。呼吸機能検査については、%DLCOの低下がPHのスクリーニングに特に有用とされ、%DLCO <55%ないし %FVC/%DLCO ≥1.6の場合にはPHの可能性が高い⁷⁻⁹⁾。

また、SSc-PAHのスクリーニングについては、北米とヨーロッパを中心として18カ国62施設

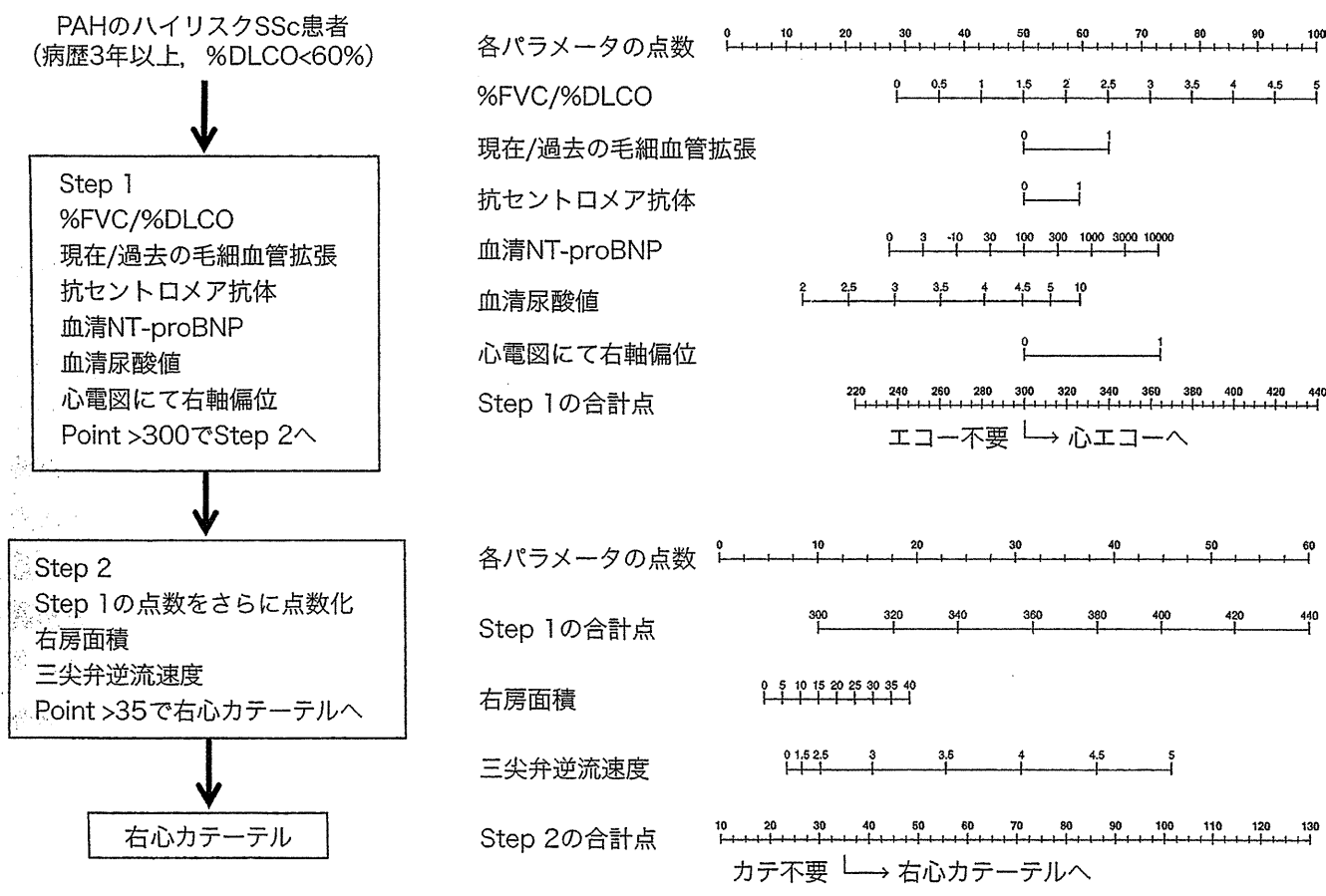


図1 SSc-PAHのスクリーニングアルゴリズム
 (Coghlan JG, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1340-9¹⁰⁾より改変)

466名が参加して行われたDetect studyの結果が2013年に発表された¹⁰⁾。これによれば、まずStep 1で6つの非侵襲的パラメータ（呼吸機能検査における%FVC/%DLCO, 現在/過去の毛細血管拡張, 抗セントロメア抗体, 血清NT-proBNP, 血清尿酸値, 心電図での右軸偏位の有無）を点数化し、一定以上であればStep 2として心エコーによる評価を行う。心エコーでは右房の面積と三尖弁逆流速度を点数化し、これが一定以上であれば右心カテーテルを行ってPHの確定診断を行うというものである（図1）。このアルゴリズムを用いると、右心カテーテルまで行った患者のうち実際にPHと診断されるのは35%（69/198）程であるが、見落としが4%と極めて少ないため、優れたSSc-PAHのスクリーニングアルゴリズムとして現在推奨されている。

さらに、SSc-PAHスクリーニングのための血清学的マーカーとして、抗エンドセリン受容体A（ET_AR）抗体及び抗アンジオテンシンII type1受容体（AT₁R）抗体の有用性がつい先日報告された。Beckerらによれば、抗ET_AR抗体あるいは抗AT₁R抗体は膠原病性PAH、特にSSc-PAH患者において他のPHの患者よりも上昇しており、これらが高値であることは%DLCO<55%ないし%FVC/%DLCO $\geq$ 1.6といった既知のリスクファクターと同等にPAH発症の予測因子となる¹¹⁾。また、抗ET_AR抗体もしくは抗AT₁R抗体が陽性の患者は、これらが陰性の患者に比して予後が不良であり、抗ET_AR抗体や抗AT₁R抗体はPAH発症の予測因子としてのみならず、予後予測因子としても有用である可能性が示唆される。

C. SSc-PAHの治療の進歩

SSc-PAHに限らず、現在PAH治療の中心となっている治療薬はプロスタサイクリン（PGI₂）誘導体、エンドセリン（ET）受容体拮抗薬（ERA）、

ホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬である。現在、我が国において、PGI₂誘導体は内服薬であるベラプロスト及びその徐放剤と静注薬であるエボプロステノール（本誌発売時には皮下注ないし静注で使用するトレプロステニールも販売となっている予定）、ERAはET_A及びET_Bの両者を阻害するボセンタンとET_Aのみを阻害するアンブリセンタン、PDE5阻害薬はシルデナフィルとタダラフィルがPAHに対して保険適応を得ている。このように使用可能なPAH治療薬は毎年のように増えているが、これらの実際の使用法についてはいまだ定まったものがないというのが現状である。Johns Hopkins pulmonary hypertension programのSSc-PAH治療アルゴリズムではWHO機能分類ⅡないしⅢ度の患者の第一選択薬をPDE5阻害薬としている（図2）¹²⁾。一方で、カナダでSScの専門医117人に対して行った調査によれば、軽症のPAH患者に対しては72%の専門医がERAを第一選択薬としているなど¹³⁾、PAH治療薬の使用法は国や施設によって大きく異なっているのが実態である。我が国においては、SSc-PAHに限らずPAHに対しては積極的な併用療法を行っている施設が多いと思われる。併用療法の方法も、図2のように1剤ずつ治療効果を見ながら3～6カ月ごとに薬剤を追加していく“Sequential combination therapy”よりも、はじめから複数の薬剤を投与する“Upfront combination therapy”が好まれる傾向がある。世界的にはエビデンスが不足しているという理由で推奨度は高くないが、近年ではUpfront combination therapyの有用性を示した報告も出てきており¹⁴⁾、治療抵抗性で予後不良のSSc-PAHに対しては考慮すべき治療法と考えられる。なお、WHO機能分類Ⅲ度ないしⅣ度の重症例ではエボプロステノールの使用が考慮されるが、エボプロステノールは換気血流ミスマッチをきたして酸素化を悪化させる可能性があるため、ILDを合併していることの多い強皮

症患者に対する使用は慎重に判断することが求められる。また、膠原病性のPAHの場合には免疫抑制剤の使用も考慮されるが、SSc-PAHに関しては免疫抑制剤の有効性が期待できるケースは少なく、その適応も慎重に判断すべきである。

新しい治療薬としては、近年PAH治療薬として開発が進められていた血小板由来増殖因子(PDGF)受容体阻害薬であるイマチニブについて、

14カ国で202人が参加して国際共同Ⅱ/Ⅲ相試験が行われた(IMPRESS study)¹⁵⁾。これによれば、一次エンドポイントである24週後の6分間歩行の変化について、実薬群ではプラセボ群に比して32m ($p=0.002$)の延長を、副次評価項目の肺血管抵抗についてもプラセボ群に比して379 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ($p<0.001$)の改善を認めた。ところが、イマチニブは臨床的悪化までの時間を

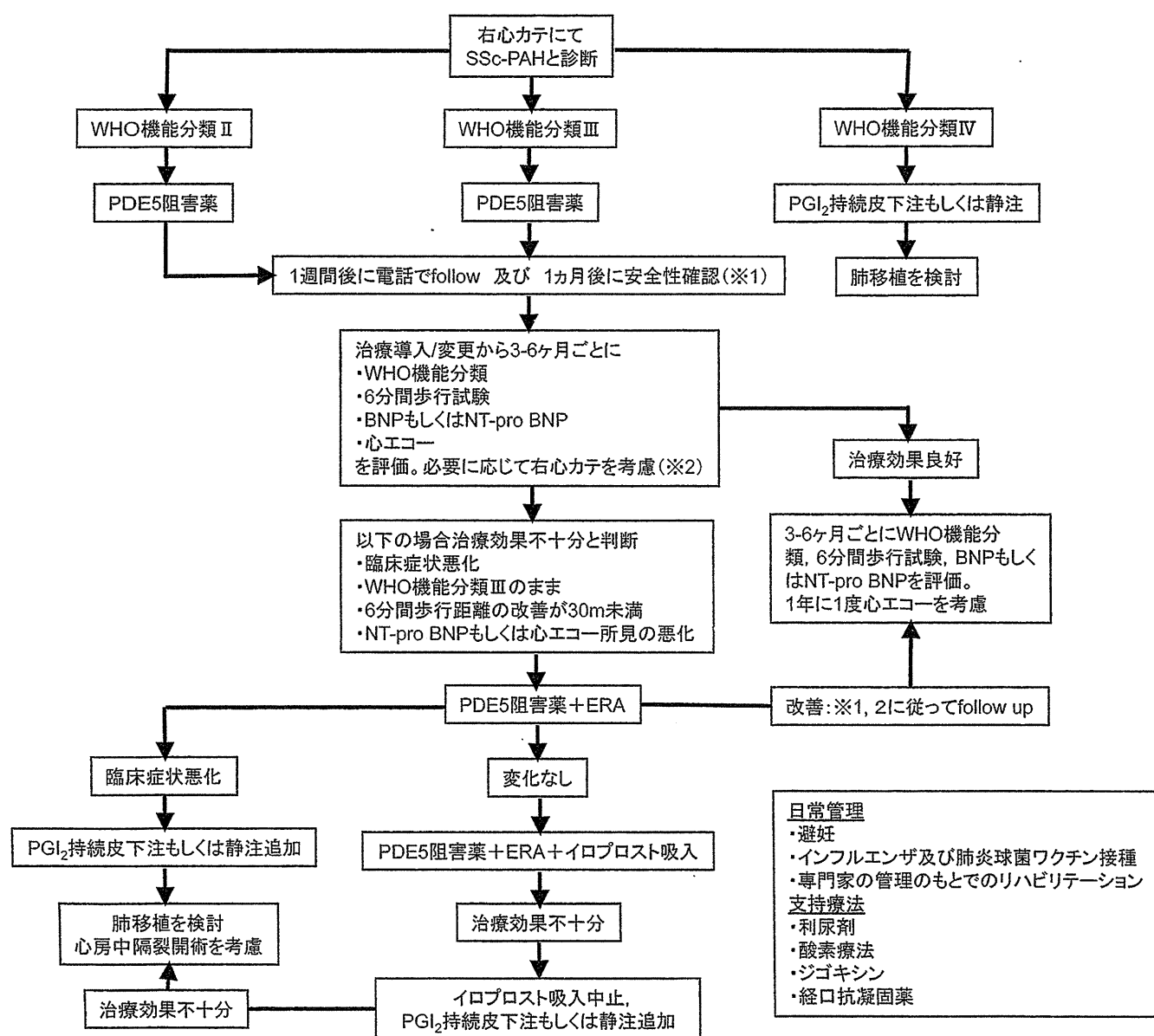


図2 SSc-PAHの治療アルゴリズム

(Chaisson NF, et al. Chest. 2013; 144: 1346-56¹²⁾より改変)

PDE5阻害薬: シルデナフィル, タダラフィル

ERA: ボセンタン, アンブリセンタン

PGI₂持続皮下注もしくは静注: エポプロステノール, トレプロステニル

表2 基礎疾患別肺移植後の生存率

(Khan IY, et al. Respir Med. 2013; 107: 2081-7¹⁹⁾より改変)

Reference	N	30日生存率		6カ月生存率		1年生存率		2年生存率		3年生存率	
		SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc
Pakhale 2002	9	88.9%	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA
Massad 2005	47	85%	NR	NR	NR	67.6%	75.5%	58%	66.5%	45.9%	58.8%
Schachna 2006	29	69%	80% ILD 79% IPAH	69%	80% ILD 79% IPAH	59%	59% ILD 74% IPAH	52%	37% ILD 58% IPAH	NR	NR
Shitnit 2009	7	NR	NR	NR	NR	88%	84%	NR	NR	73%	NR
Saggar 2010	15	NR	NR	NR	NR	93.4%	86.9%	80%	71.1%	NR	NR
Crespo 2011	67	91%	95%	NR	NR	73%	86%	NR	NR	NR	NR
Sottile 2011	22	NR	NR	85%	90% ILD 90% IPAH	79%	83% ILD 90% IPAH	NR	NR	68%	69% ILD 90% IPAH

SSc: 全身性強皮症, Non-SSc: SSc以外の基礎疾患, ILD: 間質性肺疾患, IPAH: 特発性肺動脈性肺高血圧症, NA: 該当なし, NR: 報告なし

延長させることができず, また, 重大な有害事象の発生率や服薬の中断率はイマチニブ群で高く(順に44% vs 30%, 33% vs 18%), 特にワーファリンとイマチニブを併用している患者において8人に硬膜下血腫が発生したことが問題となった。このため, イマチニブは我が国をはじめ各国でPAHに対する適応拡大の承認申請が行われたものの, いずれも承認には至らなかった。しかし, OverbeekらがSSc-PAH (5名), IPAH (9名), PVOD (9名)の患者の肺組織において, 種々のレベルの血管におけるPDGF受容体 β (PDGFR- β)の発現を検討したところ, IPAHやPVODの患者ではPDGFR- β が発現していない症例もあったのに対し, SSc-PAHでは全例でPDGFR- β が発現しており, その強度も強かったことを報告している¹⁶⁾。このことから, SSc-PAHにおける血管リモデリングにおいてはIPAHに比してよりPDGFの関与が深いことが示唆され, イマチニブはSSc-PAH治療にはやはり有効なのではないかと筆者は考えており, 今後さらなる検証が行われることを期待している。イマチニブの開発が中止されて以降, 新たな作用機序をもったPAH治療薬の開発は停滞傾向にあるが, 抗CD20モノクローナル抗体のリツキシマブについては皮膚の線維化やILDに対して有効であることが示され¹⁷⁾, SSc-PAHに対

しても現在海外で第II相試験が進行中である¹⁸⁾。

以上のようにSSc-PAHは治療抵抗性で予後不良であることから, 肺移植レシピエント登録が可能な年齢(両肺移植ならば55歳未満, 片肺移植ならば60歳未満)の患者では, 早めに登録を考慮するべきである。SScのような全身疾患では, 肺移植を行っても肺以外の全身の合併症のために予後が不良なのではないかという懸念から, これまでは肺移植に対しては消極的に考えられてきたのではないと思われる。しかし, SSc-PAHやSSc-IDのために肺移植を受けた患者の予後は, 30日で69~91%, 1年で59~93%, 3年で46~73%と, 報告によって数字に差はあるものの, それぞれの報告においてはSSc以外の基礎疾患により肺移植を受けた患者の成績とほとんど差がないことが明らかとなっており(表2)¹⁹⁾, 今後はSSc-PAHの患者においては治療抵抗性であれば積極的に肺移植レシピエント登録を行っていくべきと考えられる。

文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告). 肺高血圧症治療ガイドライン 2012年改訂版.
- 2) Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med. 2009; 360: 1989-2003.

- 3) Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3043-50.
- 4) Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J.* 2009; 34: 371-9.
- 5) Günther S, Jaïs X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2995-3005.
- 6) Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 569-77.
- 7) Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E. et al. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) : baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol.* 2011; 38: 2172-9 .
- 8) Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. 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.* 2009; 30: 2493-537.
- 9) Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004; 43: 461-6.
- 10) Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1340-9.
- 11) Becker MO, Kill A, Kutsche M, et al. Vascular Receptor Autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190: 808-17.
- 12) Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2013; 144: 1346-56.
- 13) Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 42: 42-55.
- 14) Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J.* 2014; 43: 1691-7.
- 15) Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation.* 2013; 127: 1128-38.
- 16) Overbeek MJ, Boonstra A, Voskuyl AE, et al. Platelet-derived growth factor receptor- β and epidermal growth factor receptor in pulmonary vasculature of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension versus idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: R61.
- 17) Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 17. doi: 10. 1136/annrheumdis-2013-204522. [Epub ahead of print]
- 18) National Institutes of Health Clinical Center. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II multicenter trial of a monoclonal antibody to CD20 (rituximab) for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH) . NCT01086540. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2012. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01086540> . Accessed December 12, 2012 .
- 19) Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med.* 2013; 107: 2081-7.

肺高血圧症治療薬

Key point !

- 急性肺血管反応試験陽性の特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH), 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable pulmonary arterial hypertension ; HPAH) の患者に対しては Ca 拮抗薬の投与を考慮する
- それ以外の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者に対してはプロスタサイクリン (PGI₂) 製剤, エンドセリン (ET) 受容体拮抗薬, ホスホジエステラーゼ-5 (PDE-5) 阻害薬を組み合わせで投与する
- 1 剤ずつ投与して 3 ~ 6 か月ごとに治療効果を判定し, 治療効果が不十分であれば次の薬剤を投与する方法 (逐次併用療法) がガイドライン上推奨されているが, 近年重症例に対しては初めから 2 剤ないし 3 剤を併用する方法 (初期併用療法) の有用性も報告されている
- 手術不能もしくは手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓症性肺高血圧症 (CTEPH) に対しては, 2014 年に sGC 刺激薬であるリオシグアト (アデムパス®) が保険適用となった

カルシウム (Ca) 拮抗薬

- 急性血管反応性試験陽性の IPAH, HPAH の症例では, Ca 拮抗薬の投与が有効とされる。
- ただし, 急性反応が良好な症例は全体の 10% 程度にとどまる。
- 現在, PAH に対して保険適用を得ている Ca 拮抗薬はないが, 実際に PAH に対して使用されている Ca 拮抗薬には, ニフェジピン (アダラート®CR), ジルチアゼム (ヘルベッサ®CR), アムロジピン (ノルバスク®CR) 等がある。高用量の投与が有効とされ, 欧米ではニフェジピン 240mg/日, ジルチアゼム 720mg/日投与等の報告がある。

処方例

- アダラート®CR 20mg 錠 2 錠分 2.
 - ヘルベッサ®R 100mg 錠 2 錠分 2.
 - ノルバスク® 5mg 錠 1 錠分 1.
- …いずれも認容性がよければさらに増量する.

! Tips

急性肺血管反応試験

右心カテーテル検査中に短時間作用性の肺血管拡張薬を投与し、肺血行動態の変化の有無を観察し治療方針を決定する目的で行われる。エポプロステノール持続静注、アデノシン静注、NO 吸入等が用いられる。心拍出量の低下なく平均肺動脈圧が 10mmHg 以上低下し、40mmHg 以下となることが陽性の基準。

プロスタサイクリン(PGI₂)製剤

ベラプロスト

- ベラプロスト(ドルナー®, プロサイリン®)は経口の PGI₂ 誘導体であり、細胞内 cAMP の増加により血管拡張作用とともに血小板凝集抑制作用、平滑筋増殖抑制作用を有する。
- ドルナー®, プロサイリン®は半減期が短いため分 3 ないし分 4 の投与が必要であるが、ベラプロストには分 2 での投与が可能な徐放剤(ケアロード®LA, ベラサス®LA)もある。また、1 日最大投与量もドルナー®, プロサイリン®は 180μg なのに対し、徐放剤であれば 1 日 360μg までの投与が可能。
- 主たる副作用として頭痛、顔面潮紅、ほてり等がある(いずれも 0.5 ~ 5%未満)。
- ガイドライン上は WHO 機能分類 III 度の症例に対して使用されるが、実際には I 度ないし II 度の軽症例に対して使用されることが多い。

処方例

- ドルナー®, プロサイリン®20μg 錠 3 錠分 3：症状および認容性に応じて 180μg 分 3 ~ 4 まで増量。

- ケアロード®LA, ベラサス®LA 60 μ g 錠 2 錠分 2 : 症状および認容性に応じて 360 μ g 分 2 まで増量.
…服薬回数を増やすことにより, 1 日投与量を減らすことなく 1 回投与量を減らすことができるので, 副作用が強い症例等では服薬回数を増やす(たとえば, 分 2 を分 3 にする)ことを考慮する.

エポプロステノール

- エポプロステノール(フローラン®, エポプロステノール「ACT」)は持続静注により投与する PGI₂ 製剤であり, WHO 機能分類 III ないし IV 度の PAH で, 他の PAH 治療薬で十分な効果を得られない場合に使用を考慮する.
- エポプロステノールはアルカリ性の製剤であるため, 必ず専用の溶解液のみで溶解し, 単独ルートで投与する. また, 容易に静脈炎を起こすので, 緊急時を除いては中心静脈から投与する.
- フローラン®は冷却(2 ~ 8℃)下では 48 時間安定であるが, 常温では不安定であり, 8 時間以内に投与を終了しなければならない. シリンジポンプで投与する場合, 1 日分のフローラン®を調製した後, 3 つのシリンジに分け, すぐに投与する分以外のシリンジは冷蔵庫で冷却しておく. 光にも不安定であるため, 遮光して使用する. エポプロステノール「ACT」は熱に安定であるため, 夏場以外は常温での投与が可能.
- 開始用量は 1 ~ 2ng/kg/ 分であるが, 重症例では 0.25 ~ 0.5ng/kg/ 分とし, 必要に応じてドブタミンを併用する. 以後, 10 ~ 15ng/kg/ 分までは 1 日 0.5 ~ 1ng/kg/ 分ずつ増量する. 在宅治療に移行する場合には, この間に Hickman カテーテルを挿入し, 薬液の調製法やポンプの使用法につき患者指導を行う. 在宅治療に際しては携帯型精密輸液ポンプ(CADD Regacy® PLUS)を使用して投与を行う.
- 投与速度が 10 ~ 15ng/kg/ 分以上となつてからは, 週に 1 回程度, 1 回 1ng/kg/ 分程度の増量を続ける. 30 ~ 50ng/kg/ 分を維持量としている施設が多いが, 肺動脈圧の十分な低下が得られるまで, 50ng/kg/ 分を超えた高用量の投与を行っている施設もある.
- 主な副作用としては, 頭痛, 潮紅, 発疹, 下痢, 血小板減少, 甲

状腺機能異常(機能亢進症および低下症のいずれも起こりうる)、顎下腺痛、足底痛等がある。いずれも対症療法を行うとともに、増量の延期・中止で対処する。減量が必要となる場合もあるが、急激な減量は症状の悪化を招く危険があるため、原則増量したときと同じ速度で減量を行う。甲状腺機能異常に対しては、必要に応じて抗甲状腺薬や甲状腺ホルモンの投与を行う。

- 右心不全(RVF)の急性憎悪時の患者、重篤な左心機能障害のある患者、重篤な低血圧の患者では、エポプロステノールの血管拡張作用によりその病態をさらに悪化させるおそれがあるため、投与は原則禁忌。

処方例

- フローラン[®]、エポプロステノール「ACT」：0.5～1ng/kg/分持続静注。1日0.5～1ng/kg/分ずつ増量。
- 投与速度が10～15ng/kg/分以上となつてからは、週に1回程度、1回1ng/kg/分程度増量。

トレプロスティニル

- トレプロスティニル(トレプロスト[®])は持続静注もしくは皮下注により投与するPGI₂製剤。日本では2014年9月に薬価収載となった。
- 力価はエポプロステノールの1/2程度と考えられており、エポプロステノールと同等の治療効果を得るためには2倍程度の投与量が必要。増量法も前項のエポプロステノールの増量法をおおむね2倍にして考えればよい。
- インスリンポンプを用いた持続皮下注が可能であるが、穿刺部痛が必発なので疼痛対策が必要。
- 常温で安定であるため、薬液の交換は2～3日に1回でよい(ただし、高用量となり薬液が不足してしまう場合にはこの限りではない)。

処方例

- トレプロスト[®]：1～2ng/kg/分持続皮下注もしくは静注。1日1～2ng/kg/分ずつ増量。
- …投与速度が20～30ng/kg/分以上となつてからは、週に1回程度、1回2ng/kg/分程度増量。

エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)

- ERAはWHOの機能分類Ⅱ～Ⅳ度のPAHに対して使用される。

ボセンタン(トラクリア®)

- ボセンタンはエンドセリン(ET)の2つの受容体ET_AとET_Bの両者を阻害するERAであり、ETによる血管収縮や血管のリモデリングを抑制する。
- 最初の4週間は1回62.5mgを1日2回投与し、認容性に問題がなければ投与5週目から1回125mgを1日2回投与する。
- 約10%の患者で肝機能障害が発現する。このため、原則として投与開始3か月間は2週間に1回肝機能検査を行う。GOT、GPTが基準値上限(ULN)の3倍を超えた場合には、減量または投与を中止する。ULNの8倍以上であれば投与を再開してはならない。
- 中等度あるいは重度の肝障害のある患者に対する投与は禁忌。また、動物実験で催奇形性が報告されているため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌。
- 主に薬物代謝酵素シトクロムP450(CYP2C9, CYP3A4)で代謝されるため、これらで代謝される薬剤と併用することにより本剤もしくは併用薬の血中濃度が増減するため、下記の薬剤との併用は禁忌、もしくは併用注意①。
- グリベンクラミドとの併用により、肝機能障害の発現率が2倍に上昇するとの報告があり、グリベンクラミドとの併用も禁忌。

① ボセンタンと併用禁忌もしくは併用注意の薬剤

	本剤の血中濃度が上昇	本剤の血中濃度が低下	併用薬の血中濃度が低下
併用禁忌薬	シクロスポリン タクロリムス		シクロスポリン タクロリムス
併用注意薬	ケトコナゾール フルコナゾール 抗HIV薬	リファンピシン セイヨウオトギリソウ(セントジョーンズワート)含有食品	ワルファリン HMG-CoA還元酵素阻害薬 Ca拮抗薬 経口避妊薬 PDE-5阻害薬

処方例

- トラクリア® 62.5mg 錠 2 錠分 2：最初の3か月間は2週間に1度肝機能をチェックする。
…肝機能障害やその他の副作用を認めなければ4週後から250mg 分 2 に増量可能。

アンブリセentan(ヴォリブリス®)

- アンブリセentanはET受容体ET_Aを選択的に阻害するERA。
- ボセンタンよりも肝機能障害の発現頻度は低いが、浮腫の発現頻度が高い。
- ボセンタンと異なりグルクロン酸抱合を受けて代謝されるため、PDE-5阻害薬と併用しても薬物血中濃度に影響はない。

処方例

- ヴォリブリス® 2.5mg 錠 2 錠分 1：認容性に問題がなければ10mg 分 1 に増量。

マシテンタン(オプスミット®)

- ET_AとET_Bの両者を阻害するERA。日本では2015年6月に薬価収載となった。
- 既存のERAと比べ肝機能障害、浮腫いずれの発現頻度も低い。

処方例

- オプスミット® 10mg 錠 1 錠分 1。

ホスホジエステラーゼ-5(PDE-5)阻害薬

- PDE-5阻害薬は生体内NO等のセカンドメッセンジャーであるcGMPの分解を特異的に抑制して、血管拡張作用および血管平滑筋増殖抑制作用を有する。シルデナフィル(レバチオ®)とタダラフィル(アドシルカ®)がPAH治療薬として臨床応用されている。いずれもWHO機能分類Ⅱ～Ⅳ度のPAHに対して使用される。
- レバチオ®は半減期が短いため分3での投与が必要。アドシルカ®は半減期が長いため分1での投与でよい。
- ①の通りボセンタンとの併用によりPDE-5阻害薬の血中濃度は低下する。レバチオ®ではC_{max}は55%、AUCは63%低下し、アドシルカ®ではそれぞれ41.5%および26.6%低下することが

報告されている。

- 副作用として頭痛、顔面潮紅、ほてり等がある。
- PDE-5 阻害薬は硝酸剤あるいは NO 供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等)や心房性 Na 利尿ペプチド (ANP)との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、これらの薬剤との併用は禁忌。

処方例

- レバチオ® 20mg 錠 3 錠分 3。
- アドシルカ® 20mg 錠 2 錠分 1。

…血圧が低い症例等ではこれよりも少量から開始して認容性に応じて漸増する。アドシルカ®は分 1 で認容性が悪い場合には 2 錠分 2 で投与するとよい。

可溶型グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬

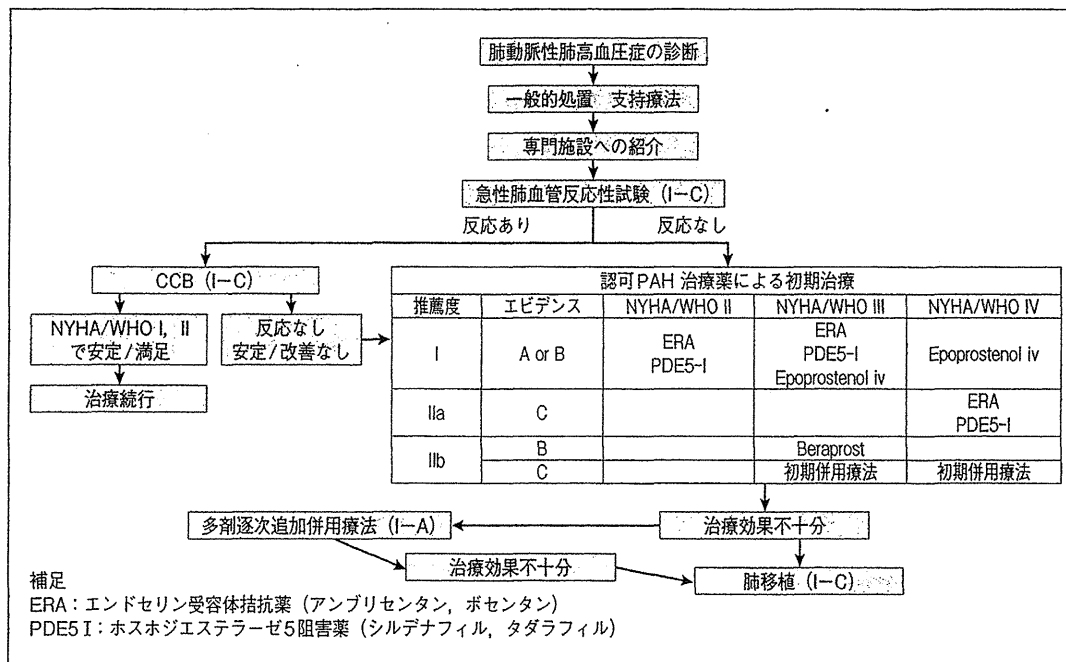
- sGC 刺激薬は血管平滑筋細胞内でグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP を増加させ、血管平滑筋を弛緩させる。
- PAH および CTEPH に対して sGC 刺激薬であるリオシグアト (アデムパス®)の開発が進められ、2014 年に世界で初めての CTEPH 治療薬として承認された。PAH に対しても 2015 年に承認が得られた。
- アデムパス®は最高 1 回 2.5mg までで 1 日 3 回内服するが、効果および副作用には個人差があるため、1 回 1.0mg から開始し、2 週間ごとに 0.5mg ずつ量を増減する。原則として収縮期血圧が 95mmHg 以上あれば増量可能であり、95mmHg 未満で低血圧症状を伴う場合には減量を考慮する。
- 副作用として頭痛、めまい、末梢性浮腫、低血圧、失神等がある。

処方例

- アデムパス® 1mg 錠 3 錠分 3, 6～8 時間おき。

…血圧に応じて 2 週間ごとに 1 回 0.5mg ずつ量を増減。最大用量は 1 回 2.5mg。

② 肺動脈性肺高血圧症に対する治療手順



(日本循環器学会. 肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版. p.21 図 5 より)

! Tips

現在開発中の PAH 治療薬

現在も以下の薬剤の開発が進められており, 近い将来日本でも使用可能となる見込みである.

- ・セレキシパグ: 経口の PGI₂ 製剤.
- ・イロprost: 吸入の PGI₂ 製剤.

肺動脈性肺高血圧症(PAH)治療薬の使用法

- ②のフローチャートにしたがって治療を行う.
- 1 剤ずつ投与して 3 ~ 6 か月ごとに治療効果を判定し, 治療効果が不十分であれば次の薬剤を投与する方法(逐次併用療法)がガイドライン上推奨されているが, 重症例に対しては, 初めから 2 剤ないし 3 剤を併用する方法(初期併用療法)も考慮する.

(波多野 将)

Q
27

プロスタグランジン製剤
(内服・吸入・皮下注など) の
作用機序と治療の実際、
今後の展開について教えてください。

A

Summary

プロスタグランジン (PG) 製剤は細胞内のサイクリック AMP を介して血管拡張作用とともに血小板凝集抑制作用、平滑筋増殖抑制作用を有します。現時点で日本では経口薬のベラプロストおよびその徐放剤、持続静注により投与するエポプロステノール、さらには持続皮下注ないし持続静注により投与するトレプロスチニルが使用可能です。さらには、吸入薬 (イロプロスト) やより半減期の長い経口薬 (セレキシパグ) も使用可能となる見込みです。異なる投与経路の薬剤が存在することが PG 製剤の最大の特徴で、患者さんの重症度などに応じて適切に使い分けることが重要です。

はじめに

プロスタグランジン (PG) 製剤は血管平滑筋の細胞膜上に存在する IP 受容体と結合し、アデニル酸シクラーゼを活性化してサイクリック AMP を産生して血管拡張作用を示します。また、プロスタサイクリン (PGI_2) は血小板凝集抑制作用、平滑筋増殖抑制作用も有します。現時点で、日本では経口薬のベラプロスト (ドルナー[®], プロサイリン[®]) およびその徐放剤 (ケアロード[®] LA, ベラサス[®] LA), 持続静注により投与するエポプロステノール (フローラン[®], エポプロステノール ACT), さらには持続皮下注ないし持続静注により投与するトレプロスチニル (トレプロスト[®]) が使用可能です。さらには、吸入薬 (イロプロスト) や、より半減期の長い経口薬 (セレキシパグ) も近々使用可能となる見込みです。異なる投与経路の薬剤が存在することが PG 製剤の最大の特徴で、患者さんの重症度などに応じて適切に使い分けことが重要です。

Keywords

ベラプロスト, エポプロステノール, トレプロスチニル, イロプロスト, セレキシパグ, 初期併用療法

1. 各薬剤の詳細

1) ベラプロスト

ベラプロストは経口の PG 製剤です。ドルナー[®]、プロサイリン[®] は半減期が短いため分3ないし分4の投与が必要ですが、ケアロード[®] LA、ベラサス[®] LA は徐放剤で分2での投与が可能です。1日最大投与量もドルナー[®]、プロサイリン[®] は180 μg なのに対し、徐放剤であれば1日360 μg までの投与が可能です。主たる副作用として頭痛、顔面潮紅、ほてりなどがあり、これらの副作用により増量が困難になる場合があります。そのような場合には、服薬回数を増やすことにより1日投与量を減らすことなく1回投与量を減らすことができるので、副作用が強い症例などでは考慮する（たとえば、分2を分3にする）とよいでしょう。

2) エポプロステノール

エポプロステノールは持続静注により投与する PGI₂ 製剤で、WHO 機能分類ⅢないしⅣ度の肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension : PAH）で、ほかの PAH 治療薬で十分な効果を得られない場合に使用を考慮します。エポプロステノールはアルカリ性の製剤であるため、必ず専用の溶解液のみで溶解し、単独ルートでの投与が必要です。また、容易に静脈炎を起こすので、緊急時を除いては中心静脈から投与します。また、フローラン[®] は冷却（2～8℃）下では48時間安定ですが、常温では不安定なため、8時間以内に投与を終了しなければなりません（シリンジポンプで投与する場合には、1日分のフローラン[®] を調製した後、3つのシリンジに分け、すぐに投与する分以外のシリンジは冷蔵庫で冷却しておきます）。光にも不安定であるため、遮光して使用します。一方、エポプロステノール ACT は熱に安定であるため、夏場以外は常温での投与が可能です。

開始用量は1～2 ng/kg/分ですが、重症例では0.25～0.5 ng/kg/分とし、必要に応じてドブタミンを併用します。以後、10～15 ng/kg/分までは1日0.5～1 ng/kg/分ずつ増量します。在宅治療に移行する場合には、このあいだにヒックマンカテーテルを挿入し、薬液の調整法やポンプの使用法について患者指導をおこないます。在宅治療に際しては携帯型精密輸液ポンプ（CADD Legacy[®] PLUS）を使用して投与をおこないます。投与速度が10～15 ng/kg/分以上となつてからは、通常、週に1回程度、1回1 ng/kg/分程度の増量をつづけます。30～50 ng/kg/分を維持量としている施設が多いですが、肺動脈圧の十分な低下が得られるまで、50 ng/kg/分を超えた高用量の投与をおこなっている施設もあります。

おもな副作用としては、頭痛、潮紅、発疹、下痢、血小板減少、甲状腺機能異常（機能亢進症および低下症のいずれも起こり得ます）、顎下腺痛、足底痛などがあります。いずれも対症療法をおこなうとともに、増量の延期・中止で対処します。減量が必要となる場合もありますが、急激な減量は症状の悪化を招く危険があるため、原則、増量した時と同じ速度で減量をおこないます。甲状腺機能異常に対しては、必要に応じて抗甲状腺薬や甲状腺ホルモン製剤の投与をおこないます。右心不全の急性憎悪時の患者、重篤な左心機能障害のある患者、重篤な低血圧の患者では、エポプロステノールの血管拡張作用によりその病態をさらに悪化させる恐れがあるため、投与は原則禁忌です。

3) トレプロスチニル

トレプロスチニル (トレプロスト[®]) は持続静注もしくは皮下注により投与する PG 製剤であり、わが国では 2014 年 9 月に薬価収載となりました。力価はエポプロステノールの 2 分の 1～3 分の 2 程度と考えられており、エポプロステノールと同等の治療効果を得るためには 1.5～2 倍程度の投与量が必要です。増量法も前述のエポプロステノールの増量法をおおむね 1.5～2 倍にして考えればよいでしょう。インスリンポンプを用いた持続皮下注が可能です。穿刺部痛が必発なので疼痛対策が必要です。通常は薬液の交換のたびに針も刺し変えますが、同一の穿刺部位を長期 (1 週間以上) 継続すると疼痛が軽減するとの報告もあり、疼痛の強い患者に対しては試みる価値があると思われます¹⁾。常温で安定であるため、薬液の交換は 2～3 日に 1 回でよいです (ただし、高用量となり薬液が不足してしまう場合にはこの限りではありません)。持続静注で投与する場合の投与法はエポプロステノールに準じます。溶解液として通常、蒸留水もしくは生理食塩水を使用しますが、中性の溶解液はカテーテル感染のリスクを高めてしまいます。静注で使用する場合には、アルカリ性のフローラン[®] の溶解液を用いると感染のリスクを低下させることができます²⁾。

4) イロプロスト

吸入の PGI₂ 製剤です。I-neb AAD system という専用の吸入器を用いて 1 回 2.5～5.0 μ g を 1 日 6～9 回吸入します。欧米ではすでに 60 カ国以上で使用されており、国内でも現在承認申請中です。

5) セレキシパグ

経口の PGI₂ 製剤で、ベラプロストよりも半減期が長く、分 2 で投与します。海外で PAH 患者 1,156 人が参加しておこなわれた第Ⅲ相試験 (GRIPHON 試験) では、病態悪化/死亡イベントの発生リスクをプラセボ群と比較して 39% 抑制しました ($p < 0.0001$)。この結果をもとに欧州では現在販売承認申請中で、日本でも承認申請準備中です。本薬剤は非経口薬の PGI₂ 製剤であるエポプロステノールやトレプロスチニル同様に、幅広い投与量選択ができるよう臨床試験がデザインされたことが特徴で、高用量の本薬剤投与に忍容性のある患者においては、既存の経口 PGI₂ 製剤よりも高い有用性が得られるのではないかと期待されています。

2. 各薬剤の使い分けと今後の展望

わが国で使用可能/承認見込みの PG 製剤一覧を表 1 にまとめました。経口薬は投与が簡便である一方、血中濃度が変動するため増量すると副作用が強くなるという問題があります。一方、皮下注ないし静注薬は管理が煩雑であるという問題点がありますが、経口薬よりも血中濃度が安定するため、ゆっくりと増量すればより高用量の投与にも耐えられるのが利点です。このため、WHO 機能分類ⅢないしⅣ度の重症例に対してはエポプロステノールやトレプロスチニル投与を積極的に検討すべきです。フランスのレジストリからの報告では、特発性 PAH/遺伝性 PAH/やせ薬誘発性 PAH 患者でエポプロステノール静注がおこなわれた 78 名について解析したところ、内服薬で一定期間治療をおこなった後にエポプロステノールを導入するよりも、はじめからエポプロステノールを導入したほうが予後がよく、さらにエポプロステノールを含む初期併用療法をおこなった群が最も予後がよかった (1 年生存率 92%, 3 年生存率 88%) ことを報告しており³⁾、導入が必要な症例

表 1 わが国で使用可能/承認見込みの PG 製剤一覧

一般名	商品名	投与経路	投与法	コメント
ベラプロスト	ドルナー® プロサイリン®	経口	分 3 ないし分 4 一日最大 180 μ g	有効性、忍容性のいずれも徐放剤のほうがすぐれていると思われる。
ベラプロスト徐放剤	ケアロード®LA ベラスス®LA	経口	分 2 一日最大 360 μ g	分 2 で忍容性が悪い場合は分 3 での投与を検討。
エポプロステノール	フローラン® エポプロステノール ACT	静注	持続静注	フローラン® は冷却下で使用。エポプロステノール ACT は常温で投与可能。
トレプロスチニル	トレプロスト®	皮下注、 静注	持続皮下注ないし 持続静注	力価はエポプロステノールの 1/2~1/3。
イロプロスト	(国内未承認)	吸入	1 日 6~9 回吸入	国内承認申請中。
セレキシパグ	(国内未承認)	経口	分 2	国内承認申請見込み。

に対しては、より早く、そして内服薬とも併用しながら使用するのがよいです。トレプロスチニルは、力価はエポプロステノールに劣りますが、皮下注ならば感染のリスクはほとんどないため、免疫抑制療法がおこなわれている患者さんなど、感染のハイリスクの患者さんにはよい適応と思われます。なお、経口薬のベラプロストは日本循環器学会のガイドライン上は WHO 機能分類Ⅲ度の症例に対して推奨度Ⅱb、エビデンスレベル B の位置付けになっていますが⁴⁾、これは海外でおこなわれた臨床試験が古いことによるもので、実際の临床上は WHO 機能分類Ⅱ度の軽症例に対して投与するべきと考えられます。WHO 機能分類Ⅰ度の症例に対して投与することの有用性についてのエビデンスはありませんが、PAH が進行性の疾患であることを考えると投与を検討するべきと思われます。

セレキシパグが使用可能となった場合の位置付けは基本的にはベラプロストと同様になると思われますが、海外では普及していないベラプロストにくらべ、セレキシパグは海外で広く使用可能となる見込みであることを考えると、国内でもより多くの患者さんに使用されることが見込まれます。一方、イロプロストが使用可能となった場合の使用法は今後の検討課題です。エポプロステノールもしくはトレプロスチニル投与中の患者さんに対してイロプロストへの切り換えをおこなった報告では、内服薬も追加することにより 80%以上の症例で少なくとも 1 年間エポプロステノールやトレプロスチニルの再導入を回避できたとされています⁵⁾。しかし、イロプロスト単剤では再導入を回避できたのはわずか 20%であり、現在の日本においては、エポプロステノールやトレプロスチニルを投与されているほとんどの患者さんがすでにエンドセリン受容体拮抗薬および PDE-5 阻害薬を内服していることを考えると、すでに内服薬も併用されている患者さんに対してイロプロストへの安易な切り換えをおこなうことは避けるべきと思われます。むしろ、エポプロステノールやトレプロスチニルの導入はまだ必要ないと思われるようなより軽症の症例に対してイロプロストを投与することにより、将来的なエポプロステノールやトレプロスチニル導入を回避するというのがよいと思われます。