

実地医家に聞いて欲しい 循環器診療のトピックス

肺高血圧症の薬物治療・ 非薬物治療を解きほぐす

札幌医科大学 病院管理学 /
循環器・腎臓・代謝内分泌内科学 准教授
橋本 暁佳

はじめに

肺高血圧症はさまざまな疾患を原因として発症し、病態も多様である。基礎疾患や病態生理、臨床

像、そして治療方針の違いにより表1のように分類されている¹⁾。しかし、発症機序が十分に解明されていない疾患群も多く、個々の病因に対する根本治療は未だ確立していないのが現状である。一方で、共通の病態である肺動脈内腔狭窄・閉塞に対する治療手段は、血管拡張薬やカテーテル治療等の新しい治療法が次々と開発、汎用化され、目覚ましい治療効果を上げている。さらには十分な血管拡張薬投与により、従前は不可逆的病態と考えられていた肺動脈リモデリング病変でさえ、改善させ得ることが示され（リバースリモデリング）、生命予後改善を目的とした適切な投与方法での血管拡張薬使用が強く望まれているのが現状である。本稿では、本邦における薬物治療・非薬物治療の現況を概説し、治療方針選択に適切な指標、あるいは最善の治療ゴールについて考えていきたい。

表 1

肺高血圧症の臨床分類（ニース、2018年）

Group 1 肺動脈性肺高血圧症PAH

1. 特発性PAH (IPAH)
2. 遺伝性PAH (HPAH)
3. 薬物および毒物誘発性
4. 各種疾患に伴うPAH
 1. 結合組織病
 2. HIV感染症
 3. 門脈圧亢進症
 4. 先天性心疾患
 5. 住血吸虫症
5. Ca拮抗剤に長期反応するPAH
6. 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD)
/肺毛細血管腫症 (PCH)
7. 新生児遅延性PAH (PPHN)

Group 2 左心疾患によるPH

1. 左室拡張不全 (HFrEF)
2. 左室収縮不全 (HFpEF)
3. 弁膜疾患
4. 先天性/後天性後毛細血管性PH

Group 3 肺疾患/低酸素によるPH

1. 閉塞性肺疾患
2. 拘束性肺疾患
3. 拘束性と閉塞性の混合障害の肺疾患
4. 肺疾患を伴わない低酸素血症
5. 発達性肺疾患

Group 4 肺動脈閉塞に伴うPH

1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
2. その他の肺動脈閉塞型

Group 5 機序不明なPH

1. 血液疾患
2. 全身性疾患
3. その他
4. 複雑先天性心疾患

薬物治療

I 経口薬剤

(1) エンドセリン受容体拮抗薬

肺高血圧症ではエンドセリン産生が亢進していることが知られており、本剤は本質的治療薬となる可能性がある。エンドセリン受容体ET_A、ET_Bを阻害するボセンタン、マシテンタンと、ET_Aを選択的に阻害するアンプリセンタンがある。ボセンタンは、単剤投与におけるWHO機能分類Ⅲ・Ⅳ例の生命予後改善効果が証明されている。副作用として肝障害の発生が比較的多い（10%程度）が、ウルソデオキシコール酸の併用で軽減できることがある。マシテンタンは、ボセンタンの骨格を基本に開発され、肝障害の頻度が極めて低い。1日1回の投与で増量も不要なため、導入が容易な薬剤で、併用療法を行う際の第一選択薬として汎用されている。アン

プリセンタンは、本剤単剤での平均肺動脈圧降下度はボセンタンを上回ることが報告されている。さらに、タダラフィルとの初期併用療法（up front combination）の有効性が証明された唯一の薬剤であり、Class I（Lebel B）の高い推奨度が示されている。浮腫や鼻閉を認めることがある。肺繊維症に合併した肺高血圧症を増悪させる可能性があり、換気血流不均衡を増大が原因として想定されている。

(2) ホスホジエステラーゼ-5（PDE-5）阻害薬

PDE-5阻害薬は、NOのセカンドメッセンジャーであるcGMPの分解を阻害することで血管拡張作用および血管平滑筋増殖抑制作用を発現する。短時間作用型のシルデナフィルと長時間型のタダラフィルがある。シルデナフィルは、無作為化二重盲検試験で運動能と血行動態の改善が証明され、その効果は用量依存性である。間質性肺炎例の換気血流不均

衡を増大させないといわれ、肺線維症を伴う強皮症例等では、第一選択薬として用いられることが多い。副作用としては頭痛が多く、特に多剤併用時には、認容できずに、減量や休止を余儀なくされることもある。タダラフィルは1日1回投与であるため導入が容易であり、単剤治療時の第一選択薬である。さらに、アンプリセンタンとの初期併用療法が有効であることが証明されて以来、併用療法においても第一選択として用いられることが多くなっている。

(3)可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬

PDE-5阻害薬と同じ、NO系に作用する薬剤であるが、NOの産生が減少している状況下であっても、NO非依存性にcGMP産生を増強できるとされ、PDE-5阻害薬より強い血管拡張作用が期待できる。特に、運動耐用能と血行動態を改善することが示されたことから、肺高血圧症合併重症心不全例あるいは左室収縮能が維持された心不全例(HFpEF)への応用も期待される。体血管抵抗低下作用もあり、血圧低下が出現しやすい。肺線維症例では換気血流不均衡出現に注意を要する。

(4)プロスタサイクリン受容体刺激薬

プロスタサイクリン受容体の選択的作動薬である。国際共同二重盲検試験で、イベント発生リスクを40%低下させた。本剤と上記2系統薬剤による経口3剤併用療法は、非経口薬治療が困難な症例では、最も強力な治療法となりうる。また、非経口プロスタサイクリン製剤からの減量・離脱時の置換薬として、なくてはならない薬剤である。

(5)プロスタサイクリン製剤

本邦では、経口のプロスタサイクリン誘導体としてベラプロストが従前より広く用いられてきたが、

他剤に比べて治療効果は明らかに低く、その割に頭痛や顔面紅潮などの副作用が強いため、使用頻度が減っている。

II 非経口プロスタサイクリン製剤

(1)エポプロステノール

中心静脈に留置されたカテーテルより持続投与を行う。患者自身による調製や、精密輸液ポンプ・カテーテルの管理が必要である。反応良好例では劇的な血行動態改善が見られ、生命予後改善効果は確立されている。日本循環器学会ガイドライン(2017年改訂版)では、NYHA/WHO機能分類Ⅲ度に該当する症状、あるいは平均肺動脈圧40mmHg以上の例に本剤を優先した初期併用療法を施行することを推奨している。患者教育に加え、必発する副作用(頭痛、嘔気等)や合併症(血小板減少、甲状腺疾患等)、感染、カテーテル・ポンプトラブルなどに対する専門的対応が必要であり、多職種チームの介入が望ましい。

(2)トレプロスチニル

エポプロステノールを改変し、皮下投与も可能となった。頭痛などの副作用が著しく減った半面、薬効力価はエポプロステノールの半分～8割程度である。感染等により、カテーテル留置困難例がよい適応であるが、穿刺部疼痛対策が必須である。

(3)イロプロスト

1日6～9回の吸入が必要である。非経口治療が困難時に、内服薬併用で選択されることが多い。重症肝障害例でも使用可能である。また、吸入を介したアプローチは、内服や静脈投与より換気血流不均衡を来しにくい可能性があり、肺線維症例への応用が期待される²⁾。

表 2

経口肺血管拡張薬

種類	一般名	用法	特徴
エンドセリン受容体拮抗薬	ボセンタン	250mg/日(分2)	IPAHの本質的治療薬として期待されている。併用療法の第一選択となることが多い。
	アンプリセンタン	10mg/日(分1)	
	マシテンタン	10mg/日(分1)	
ホスホジエステラーゼ5(PDE-5)阻害薬	シルデナフィル	60mg/日(分3)	肺線維症でも換気血流不均衡を起こしにくい。単剤療法の第一選択となることが多いが、併用にも使用される。
	タダラフィル	40mg/日(分1)	
可用性グアニル酸シクラーゼ刺激薬	リオシグアト	7.5mg/日(分3)	NO産生が減少している例では、PDE-5阻害薬より強い血管拡張作用を持つ。心拍出量増加に有利とされる。
プロスタサイクリン受容体刺激薬	セレキシパグ	3.2mg/日(分2)	レセプター選択性が高いので副作用の軽減が期待される。併用3剤目が多いが、単剤で予後改善のエビデンスあり。
プロスタサイクリン製剤	ベラプロスト	徐放剤360μg/日(分2)	効果が軽微な割に頭痛や顔面紅潮等の副作用が強い。米国ではPH治療薬としての承認はない。

非経口プロスタサイクリン製剤

投与経路	一般名	用法	特徴
中心静脈	エポプロステノール	0.5~1.0ng/kg/分で開始後漸増。半年~1年後までに50~80ng/kg/分	WHO機能分類Ⅲ、Ⅳが適応。適切な増量法により著しい改善が期待できる。生命予後改善のエビデンス確立。
中心静脈/皮下注	トレプロスチニル	0.5~1.0ng/kg/分で開始後漸増。半年~1年後までに60~120ng/kg/分	エポプロステノールの1.2~2倍量の投与量を要する。皮下投与では疼痛管理が必須。
吸入	イロプロスト	2.5~5.0μgを6~9回/日	他の非経口薬が使用できない、あるいは内服薬治療で効果不十分の際に用いられることが多い。

非薬物療法

I CTEPH（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）に対する侵襲的治療

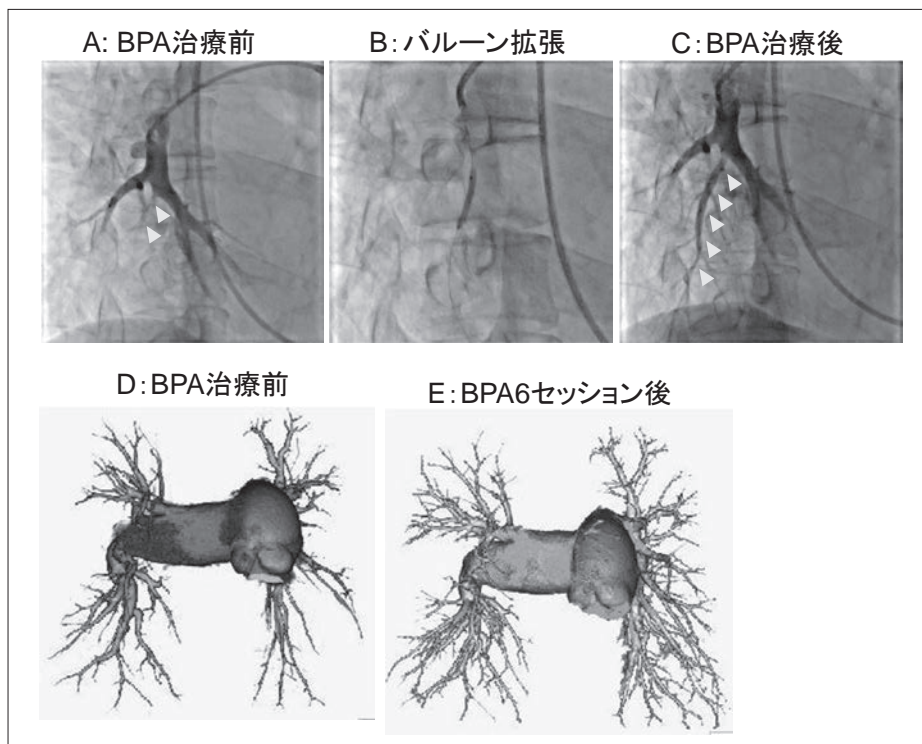
(1)バルーン肺動脈拡張術（balloon pulmonary angioplasty, BPA）

2001年（平成13年）に初めてFeinsteinらによって施行された。本邦において、手術手技や周術期管理の改良が試みられ、CTEPHの運動耐用能や血行動態、そして生命予後の改善が得られる治療法として確立している。本邦多施設研究では、平均肺動脈圧43mmHgから24mmHgまで改善し、合併症は、

肺損傷18%、血痰14%、肺動脈穿孔2.9%で、術後1年生存率は97%であった³⁾。

BPAの適応は、①PEAの施行困難例：病変が区域動脈以下であるか手術合併症のリスクが高い、②内科的治療効果不十分例：NYHA/WHO機能分類Ⅲ度以上、平均肺動脈圧が30mmHg以上または肺血管抵抗 $300\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上、を満たす症例である。2015年（平成27年）には、全国で1,910セッションのBPAが実施され、約320名の患者が治療対象とされており、以後も施行症例数は増え続けている。図1に当院の経験例を示す。

図 1



(2)肺動脈内膜摘除術（PEA）

CTEPHに対する唯一の根本的治療法である。BPA施行数が経年的に増加しているのに比べ、本邦におけるPEA施行数は50～60例/年であり、必ずしも施行が必要な症例に実施されていないのが実情である。手術適応は、①平均肺動脈圧が30mmHg以上、肺血管抵抗 $300\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上、②NYHA/WHO機能分類Ⅲ度以上、③肺動脈病変の中枢端が外科的に到達しうる部位にあること④重篤な合併症（併存疾患）がないこと、である。周術期死亡率は、日本胸部外科学会の報告（2014年（平成26年）度）によると9.8%である。遠隔成績は、国立循環器病研究センターで5年生存率95.2%、7年生存率93.3%、千葉大学では5年生存率84%、10年生存率82%と良好な成績が得られている。

II 肺移植

待機登録を行うべき状況としては、非経口プロス

タノイドを含む併用療法を最低限3ヵ月間行ってもNYHA/WHO機能分類Ⅲ～Ⅳ度から改善がない場合、心係数 $<2\text{L}/\text{分}/\text{m}^2$ 、平均右房圧(RAP) $>15\text{mmHg}$ 、6分間歩行距離(6MWD) $<350\text{m}$ 、喀血、心嚢液貯留、右心不全兆候（腎機能障害、ビリルビン上昇、BNP上昇、難治性腹水）の悪化、である。本邦において、2015年末時点での肺移植待機患者の平均待機期間は743日であった。肺移植登録患者の38.4%が待機中に亡くなっているという報告があり、肺移植を考慮すべき患者を適切な時期に待機登録することが極めて重要である。

肺高血圧症における治療ゴールとは

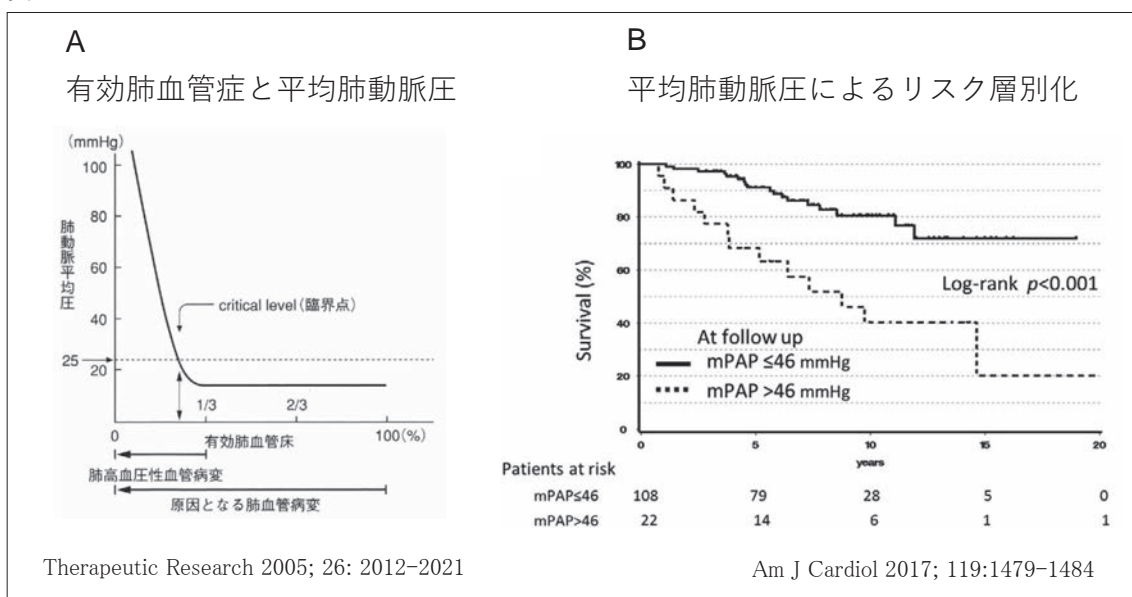
欧州心臓病学会（ESC）／欧州呼吸器学会（ERS）のガイドラインでは、複数の臨床指標を予後決定因子として、低・中・高リスク群を設定し、各指標を低リスクレベルに維持することを最終目標としている。これらの予後決定因子には、「症状の進行度」、

「失神の有無」、「NYHA/WHO機能分類」、「6分間歩行距離」など、本人の自覚症状に依存する指標が多く、本邦での現状に適合していないという意見がある。すなわち、最終的な治療ゴールを低リスクレベルに示される自覚症状の改善に設定してしまうと、血行動態の改善が得られない状態で、治療が不十分なまま完結してしまう危険性が懸念される。

重度～中等度肺高血圧症を発症した患者では、治療により肺動脈圧が下がると、速やかに自覚症状も改善する。たとえ降圧が不十分でも、「治療前との比較において良くなった」状態に回復することは容易である。しかし、図2Aに示す通り、中途半端な降圧では十分な肺血流量増加は得られず、critical

levelを目指した治療が達成できなければ、正常の1/3程の改善も得られないことになる。従って、自覚症状ではなく、客観的指標＝肺動脈圧に基づく治療ゴールが設定されるべきである。肺動脈圧改善を目指した治療で生命予後が改善することが、本邦多施設共同研究で示されている(図2B)。本邦では、このエビデンスに基づき、早期診断・早期治療の上、治療薬の増量・併用を積極的に実施することによって、諸外国に比較して極めて良好な予後改善効果が得られていることは特筆すべきである。今後も、血行動態を指標とした適切な治療ゴール設定と、それに基づいた適切な増量・併用治療法がさらに普及することが期待される。

図2



参考文献

- 1) Simonneau G, Montani D, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801913
- 2) Waxman A, Jaramillo RR, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension

Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2021; 384:325-334.

- 3) Ogawa A, Satoh T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10: e004029.