

2020年1月7日放送

肺高血圧症に対する薬物療法の進歩

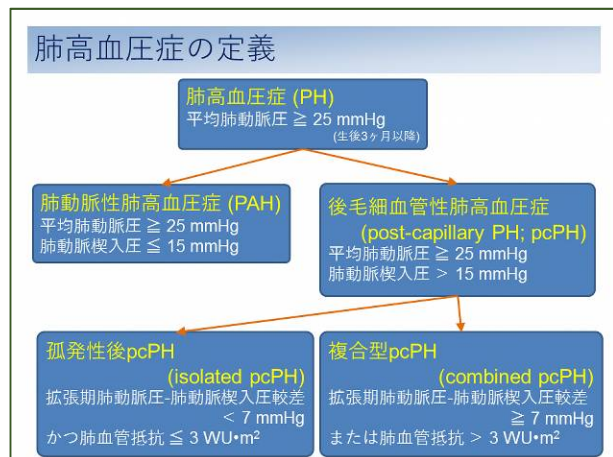
国立成育医療研究センター 循環器科
林 泰佑

肺高血圧症の定義

平均肺動脈圧が 25mmHg 以上であることが肺高血圧症の定義です。新生児期は生理的な肺高血圧の状態にありますので、この定義は生後3ヵ月以後に適用します。

正常では平均肺動脈圧が 20mmHg を超えることはまずありません。そこで、2018年の国際会議で、肺高血圧の基準を、平均肺動脈圧 25 ではなく、20 に下げることが提唱されました。平均肺動脈圧が 20 を超えていれば、早期に治療介入するか、少なくとも注意深い経過観察が必要という考えが主流のようです。

さて、肺高血圧症の全てのケースが、肺動脈の抵抗が高いために肺動脈圧が上がる、というわけではありません。例えば、心不全があつて左室が拡張期に血液を吸い込めなければ、肺静脈の出口で血流が滞りますので、肺静脈圧が上がり、その手前にある肺動脈の圧も上がります。この二つの病態を区別するために、肺動脈楔入圧が 15mmHg 以下であれば肺動脈性肺高血圧症と呼び、肺動脈楔入圧が 15 を超えていれば、原因が毛細血管より後ろにあるという意味で、後毛細血管性肺高血圧症と呼びます。



薬物治療を考える上で、この2つの病態をしっかりと区別しなければなりません。後毛細血管性肺高血圧症では、肺動脈よりも先で血流が妨げられているわけですから、肺血管拡張薬を使って肺動脈をいくら広げても、効果がありません。かえって肺うっ血が進行して病状が悪化してしまうかもしれません。

肺高血圧症の臨床的な分類

肺高血圧症は、原因によって5つのグループに分けられます。第1群が肺動脈性肺高血圧症です。第2群は、左心系心疾患に伴う肺高血圧症で、先ほど説明した後毛細血管性の肺高血圧症です。心不全、左室流入路や流出路の閉塞による肺高血圧症がここに含まれます。第3群は肺疾患・低酸素血症に伴う肺高血圧症で、先天性横隔膜ヘルニアでみられる肺の低形成や、早期産児の気管支肺異形成が原因で起こる肺高血圧症が含まれます。第4群は、血栓塞栓など肺動脈の閉塞による肺高血圧症で、小児ではかなり珍しいものです。第5群は、詳細不明な多因子のメカニズムによる肺高血圧症で、一部の複雑心奇形など、機序がよく分かっていない肺高血圧症がここに入ります。

最近新しい肺血管拡張薬が次々と使えるようになってきていますが、治療効果のデータの多くは、第1群の肺動脈性肺高血圧症のデータです。第1群の中でも、特発性あるいは遺伝性の肺動脈性肺高血圧症の患者さんを対象に、臨床研究が実施され、エビデンスが蓄積されてきました。ただ、特発性や遺伝性の肺動脈性肺高血圧症は、かなり稀な疾患で、小児人口100万人に1人、いるかいないかくらいの頻度です。先天性心疾患や、早期産児の気管支肺異形成、肺の先天異常などによる肺高血圧の方が、数としては多いのですが、小児特有の病態ということもあって、大規模な臨床研究が行えず、肺動脈性肺高血圧症のエビデンスを援用して、治療が行われているのが現状です。

最新の肺高血圧症臨床分類	
第1群 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	第2群 左心系心疾患に伴う肺高血圧症
1.1 特発性PAH	2.1 左室収縮低下を伴う心不全
1.2 遺伝性PAH	2.2 左室収縮正常の心不全
1.3 薬物・毒物誘発性PAH	2.4 左室流入路・流出路の閉塞 肺静脈狭窄、三心房心 僧帽弁/大動脈弁の狭窄、大動脈瘤など
1.4 各種疾患に伴うPAH	第3群 肺疾患・低酸素血症に伴う肺高血圧症
1.4.1 結合組織病	3.5 肺の発生の異常 気管支肺異形成、先天性横隔膜ヘルニア ダウン症候群など
1.4.3 門脈圧亢進症	第4群 肺動脈の閉塞による肺高血圧症
1.4.4 先天性心疾患 左右シャント性疾患 (VSDなど) Eisenmenger症候群	4.1 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
1.5 Ca拮抗薬反応性を長期間保ったPAH	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
1.6 肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症	5.4 複雑心奇形 MAPCAを伴う肺動脈閉鎖性心室中隔欠損 単心室症 (Fontan循環) など
1.7 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)	
6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (2018年, フランス・ニース開催)で採編 *一部を省略した	

肺動脈性肺高血圧症の治療

これから、肺高血圧症の治療についてお話しますが、まずエビデンスの豊富な肺動脈性肺高血圧症の治療について、最近の知見を元に解説します。

治療を考えるにあたって、欠かせないのが重症度の判定です。

いろいろなリスク因子が知られています。例えば右心不全症状や成長障害があったり、病状の進行があればリスクが高いといえます。WHOの肺高血圧症機能分類でⅢ度以上、すなわち日常的な身体活動に満たない軽い活動で呼吸困難や疲労などが出現するようなら、リスクが高いです。6歳以上なら6分間歩行試験を行うことができ、歩行距離が350m未満であればリスクが高いと考えます。

心臓カテーテル検査は、治療開始にあたって必須の検査です。心係数や右房圧、肺血管抵抗などに基づいてリスクを判断します。特に重要なのは、急性肺血管反応性試験といって、一酸化窒素を吸入させて肺動脈圧が十分に下がるかをみる検査です。平均肺動脈圧の下げ幅が10mmHg以上で、かつ平均肺動脈圧が40未満まで低下した場合を、反応性ありと判断し、低リスクで予後の良いグループと考えます。小児では10%くらいの患者は反応性があると言われており、カルシウム拮抗薬の内服のみで長期にわたって管理できる可能性があります。

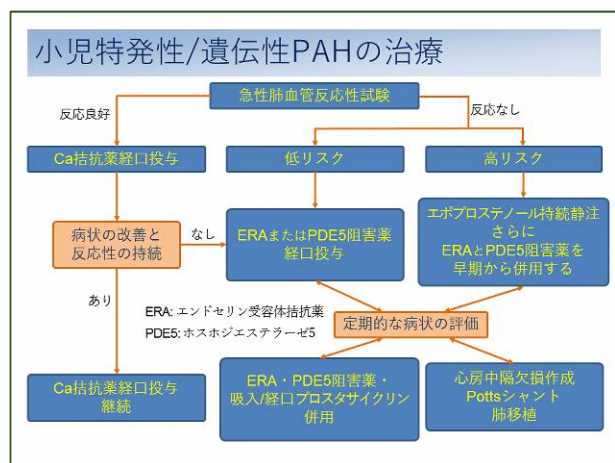
低リスク	リスク因子	高リスク
なし	右心不全症状	あり
なし	病状の進行	あり
>350 m	6分間歩行(6歳以上)	<350 m
正常	体の成長	成長障害あり
I, II	WHO肺高血圧機能分類	III, IV
軽度上昇	血清BNP/NT-proBNP	高度上昇
	心エコー検査所見	右房右室の拡大 左室の縮小、右室/左室比の上昇 TAPSE低下、右室面積変化率低下 心臓液貯留
心係数 > 3.0 L/min/m ² 体静脈の酸素飽和度 > 65% 急性肺血管反応性試験 反応良好	心臓カテーテル検査所見	心係数 < 2.5 L/min/m ² 平均右房圧 > 10 mmHg 肺血管抵抗 > 20 WU・m ² 体静脈の酸素飽和度 < 60% 肺動脈コンプライアンス < 0.85 mL/mmHg/m ²

6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (2019年, フランス・ニース開催)で提唱

急性肺血管反応性試験で反応性がない場合は、その他のリスク因子を総合的に判断して、低リスクか、高リスクかを考えます。ここで注意していただきたいのは、リスク因子をいくつ満たしたらリスクが高いといえるのかについては、明確な基準がないということです。治療を進めていくなかで治療効果や病状をこまめに判定し、投薬内容を調整していかなければなりません。

リスクが低いと考えた場合は、肺血管拡張薬を一種類選んで、経口で投与します。効果が不十分であれば、系統の違う肺血管拡張薬を追加し、複数の薬剤を併用します。中間くらいのリスクがあると考えた場合、最初から複数の薬を併用することもあり、前払いという意味で **upfront therapy** と呼ばれています。

リスクが高い患者では、エポプロステノールの持続静注を行い、内服の肺血管拡張薬も併用します。



肺血管拡張薬は大きく3つの種類に分けられます。エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬、そしてプロスタサイクリンの3つです。

エンドセリン受容体拮抗薬の代表的なものはボセンタンという薬で、小児用の製剤も使用でき、1日2回、経口投与します。小児対象のランダム化比較試験は行われていませんが、運動耐容能の改善効果があるとされています。副作用として肝機能障害があります。エンドセリン受容体拮抗薬には他にも、受容体選択性を高めたアンブリセンタンや、他の薬との相互作用の少ないマシテンタンが使用できます。

PDE5阻害薬の代表的なものはシルデナフィルです。小児を対象とした大規模なランダム化比較試験で肺血管抵抗を低下させる効果が証明されていますが、高用量では死亡率が上昇したという結果もあります。シルデナフィルは小児用の製剤も使用でき、1日3回、経口投与します。PDE5

阻害薬には他にもタダラフィルがあり、作用時間が長いので1日1回の内服で済むという利点があります。

プロスタサイクリンの代表的なものはエポプロステノールです。エポプロステノールは半減期が短いので、中心静脈にカテーテルを留置し、専用のポンプを使って在宅で持続静注します。患者さんにとっては負担の大きな治療法ですが、肺動脈性肺高血圧症に対して最も有効性の高い治療法であり、リスクの高い患者の治療に欠かせない薬です。少量から投与を始めて、効果をみながら量を増減します。全身の血管を拡張させて低血圧をおこすことがあるので注意が必要です。半減期が短いので、カテーテルの閉塞といったトラブルには迅速に対応しなければいけません。他のプロスタサイクリン系の薬として、吸入で投与できるイロプロストがありますが、1日6回以上の吸入が必要で、小児では必ずしも容易ではありません。持続皮下投与ができるトレプロスチニルは、刺入部の腫れや痛みが問題となります。

このように、肺動脈性肺高血圧症に対しては、多くの薬剤が使えるようになっているわけですが、では何を目標として治療すればよいのでしょうか。呼吸困難や疲労といった自覚症状を改善することが一番の目標です。なぜなら、これらの自覚症状は死亡率と相関があるからです。また、6分間歩行試験やNT-proBNPは、その値が改善すると、死亡率も改善することが示されており、治療効果の指標として適切と考えられます。

このように、肺動脈性肺高血圧症に対しては、多くの薬剤が使えるようになっているわけですが、では何を目標として治療すればよいのでしょうか。呼吸困難や疲労といった自覚症状を改善することが一番の目標です。なぜなら、これらの自覚症状は死亡率と相関があるからです。また、6分間歩行試験やNT-proBNPは、その値が改善すると、死亡率も改善することが示されており、治療効果の指標として適切と考えられます。

このような指標をみながら、効果が不十分であれば治療を強化していくこととなります。

早期産児の気管支肺異形成

最後に、早期産児の気管支肺異形成を取り上げ、純粋な肺動脈性肺高血圧との違いみていきたいと思います。

気管支肺異形成では、早期産による肺の未熟性に、感染や人工呼吸管理による肺の損傷が加わって、肺胞や肺血管の正常な発育が阻害され、呼吸障害を生じます。3割程度に肺高血圧が合併し、その場合は死亡率がかなり高くなります。第3群の「肺疾患に伴う肺高血圧」に分類されます。第1群の肺動脈性肺高血圧症では、肺動脈の内膜や中膜の肥厚や線維化により肺動脈の抵抗が高くなりますが、気管支肺異形成の肺高血圧では、そもそも肺血管が低形成であることに加え、低酸素刺激に対して血管が過剰に収縮する過敏性や、肺静脈の狭窄、左室拡張障害も有するなど、肺高血圧を生じる機序が第1群とは異なっています。肺血管拡張薬の内服や静注投与には、換気血流不均衡を増悪させる恐れもあります。一酸化窒素の吸入は、換気に寄与している部分の肺血管を選択的に拡張できるので、理にかなった治療といえます。一酸化窒素の吸入を含む呼吸管理を行い、PDE5阻害薬の内服などを併用して、ゆっくりと一酸化窒素の吸入から離脱を目指す

肺血管拡張薬		
<p>ERA (エンドセリン受容体拮抗薬)</p> <p>ボセンタン</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ET_A, ET_B受容体の両方に作用する。 ◆小児対象のRCTはないが運動耐容能改善効果が報告されている。 ◆副作用: 肝逸脱酵素上昇(小児では頻度3%) ◆小児用量 2 mg/kg/回 1日2回 <p>アンプリゼンタン</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ET_A受容体に選択的に作用する。 <p>マシテンタン</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ボセンタンより受容体への結合力が高く、また薬物相互作用が少ない。 	<p>PDE5阻害薬 (ホスホジエステラーゼ阻害薬)</p> <p>シルデナフィル</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆小児PAH患者を対象としたRCTで肺血管抵抗を低下させたが、高用量では死亡率が上昇した。 ◆小児用量 体重<20 kg: 30 mg/日 分3 体重>20 kg: 60 mg/日 分3 <p>タダラフィル</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆作用時間が長く、1日1回の内服が良い。 	<p>プロスタサイクリン</p> <p>エポプロステノール</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆特異性/遺伝性PAHの重症小児の治療において、最も有効性の高い薬剤。 ◆半減期が短く、冷蔵保存が必要。中心静脈カテーテルから持続静注する。 ◆小児用量 0.5~2 ng/kg/分で持続静注症状に応じ増減する <p>イロプロスト</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆1日6~9回 吸入する。 <p>トレプロスチニル</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆持続静注または持続皮下投与が可能。 <p>セレキシバグ</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆プロスタサイクリン受容体作動薬。経口投与。

いう方針がとられることが多いですが、エビデンスも乏しく、治療成績はまだ満足のものではありません。

小児の肺高血圧症は様々な原因で起こり、病態が複雑なことも多いので、症例ごとに適切な治療を考えなければいけません。それと同時に、科学的なデータを積み上げて、治療を進歩させていくべきであることを強調して、私の話を終わります。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>