

# 4

# 肺高血圧症治療薬の使い分け

佐藤 徹

杏林大学医学部 循環器内科 教授

Point 1 PAH に対する薬剤使用の基本的な考え方を述べる事ができる。

Point 2 PAH に対する薬剤の分類と薬剤名を列挙できる。

Point 3 PAH に対する薬剤の作用機序を述べる事ができる。

Point 4 PAH に対する薬剤の適応を述べる事ができる。

Point 5 PAH に対する薬剤の使用法を述べる事ができる。

Point 6 PAH に対する薬剤の副作用・合併症を述べる事ができる。

## はじめに

肺高血圧症は1998年のベニスにおける世界会議で5つに分類され、2008年のダナポート世界会議において細部の変更はあったものの、基本的には同様の分類がなされている(表1)。このうち分類②の左心系疾患によるもの、分類③の肺疾患によるものは原病の治療が原則で、分類④の慢性肺血栓塞栓症は手術、最近ではカテーテル治療が中心となっているため、本章では薬物療法が主に行われる分類①の肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension; PAH)を対象として解説したい。

PAH治療薬はプロスタグランジン系薬剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ(phosphodiesterase; PDE) V阻害薬の3つに分類される。プロスタグランジン系薬剤は在宅持続静注を行うエポプロステノールと内服薬の長時間型ベラプロストの2つがある。エンドセリン受容体拮抗薬はボセンタンと長時間型のアンブリセタンに分類される。PDE V阻害薬にはシルденаフィルとタダラフィルが含まれる。

3つの血管拡張薬は、血管内皮から分泌されて肺動脈の血管平滑筋に作用する血管作動物質に関係するもので(図1)、プロスタグランジン製剤、PDE V阻害薬は促進的に作用して肺動脈を拡張し、血管収縮因子であるエンドセリンの受容体拮抗薬は抑制的に作用して肺動脈を拡張する。3つの血管拡張薬の作用機序も単なる血管拡張だけではなく、血管壁の増殖を抑制する逆リモデリング作用が関係しているとの報告が増えつつある。

## 1. 治療薬の使い方の実際

### カルシウム拮抗薬

右心カテーテル検査時に血管反応性試験(NO吸入, エポプロステノール持続静注, アデノシン静注, カルシウム拮抗薬内服など)を施行して陽性(平均肺動脈圧[mean pulmonary arterial pressure; mPA]が前値の10 mmHg以上低下し, 40 mmHg以下となる)であれば, カルシウ

表1 肺高血圧症の分類(ダナポート分類)

①肺動脈性肺高血圧症(PAH)	特発性(IPAH) 遺伝性 薬物と毒物 各種疾患に伴うPAH(膠原病性, 先天性心疾患, 肝臓病, エイズ, 住血吸虫, 溶血性貧血) 新生児遷延性肺高血圧症
①'肺静脈および/または肺毛細管閉塞	肺静脈閉塞性疾患(PVOD) 肺毛細管腫症(PCH)
②左心系疾患に伴う肺高血圧症	収縮障害 拡張障害 弁膜症
③肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症	慢性閉塞性肺疾患(COPD) 間質性肺疾患 混合性障害 睡眠呼吸障害 肺胞低換気障害 高所への慢性曝露 発育障害
④慢性血栓性および/または塞栓性疾患による肺高血圧症	
⑤その他の肺高血圧症	血液疾患(骨髄増殖性疾患, 脾摘出) 全身疾患(サルコイドーシス, ヒストサイトーシスX, リンパ管腫症, 神経鞘腫, 血管炎) 代謝疾患(甲状腺疾患, 糖原病, ゴーシェ病) その他(肺血管の圧迫(リンパ節腫脹, 腫瘍, 線維性縦隔炎))

2008年に米国のDanaportで開かれた第4回世界シンポジウムで決定された。

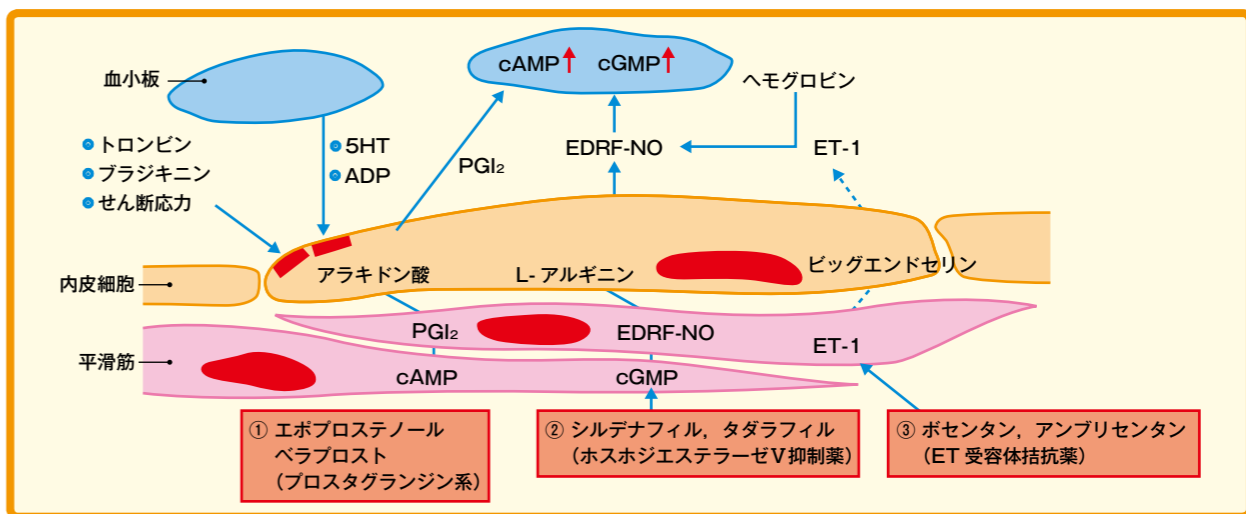


図1 肺動脈性肺高血圧症に使用される3種類の血管拡張薬(文献<sup>1)</sup>より引用改変)

①血管内皮より分泌されたPGI<sub>2</sub>は平滑筋のcAMPを増加させて肺動脈を拡張させるが、合成されたプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)がエポプロステノール(epoprostenol)とベラプロスト(beraprost)。  
②血管内皮より分泌された一酸化窒素(NO)は血管平滑筋の環状グアノシン一リン酸(cyclic guanosine monophosphate: cGMP)を刺激して肺動脈を拡張させるが、このcGMPの分解を抑制して肺動脈拡張を増強させるのがPDE V阻害薬(シルденаフィル:sildenafil, タダラフィル:tadalafil)。  
③血管内皮から分泌されるエンドセリンは血管平滑筋を収縮させるが、血管平滑筋に存在するエンドセリン受容体を阻害するのがボセンタン(bosentan)とアンブリセタン(ambrisentan)。  
cAMP:環状アデノシン一リン酸, 5HT:セロトニン, ADP:アデノシン二リン酸, EDRF:内皮由来弛緩因子, ET:エンドセリン。