

## 肺高血圧症治療の現状

杏林大学循環器内科教授

佐藤 徹

(聞き手 池脇克則)

肺高血圧症治療の現状についてご教示ください。

<埼玉県勤務医>

**池脇** 肺高血圧症の治療に関して大きな進歩があったと聞いております。肺高血圧症は肺動脈の血圧が高くなる。そもそもどうして高くなるのか。定義も含めて、教えてください。

**佐藤** 肺高血圧症というのは、肺動脈の血圧が一定以上に上昇するという、全身の高血圧とほぼ同じように考えていただければいいかと思うのですが、クライテリアは当然全身の血管の高血圧とは異なっています。WHOの世界会議で定められましたクライテリアといいますのは、平均肺動脈圧が25mmHg以上を超えると、非常に高い特異度で肺高血圧症とっていいだろうというふうに定義がされております。

**池脇** 通常の高血圧に比べると、だいぶ数値的には低いのですね。

**佐藤** そうですね。だいたい1/5～1/6というふうに一般にはいわれてお

ります。

**池脇** これは日本でも同じ定義というふうに考えてよろしいですか。

**佐藤** そうですね。世界中でそれに従っているというふうに考えていただいていいかと思います。ただ、特異度を上げるために、一部、病態として肺高血圧症の可能性が高いけれども、それに含まれないような症例もあるので、感度を上げるためには、平均肺動脈圧で20mmHg以上を境界肺高血圧症というふうに、そういう分類も追加されております。したがって、平均肺動脈圧が20mmHgを超えていると肺高血圧症の可能性がかなりあると考えていいかと思います。

**池脇** どうして高くなるのでしょうか。

**佐藤** 肺循環の流れがどこかで非常に悪くなった場合に、肺循環の血液を

しっかり流すために圧を上げて流すという、そういう人間の体の合目的な機序から肺動脈の血圧が結果的に上がっているというふうに考えたらいいのではないかと思います。

**池脇** これは分類にも関係することだと思いますけれども、肺血管そのものに何か問題がある場合、あるいは肺そのものに何か問題があってそういうふうになる場合、肺高血圧症の機序、分類とっていいのでしょうか、どうなっているのでしょうか。

**佐藤** 今申し上げましたように、どこか肺循環に流れが悪いところがある。どこに流れが悪いところがあるかということで、一応5つに分類されております。これは1998年の世界会議からそういう分類になりまして、それまでは昔我々が大学で習ったころには、一次性の肺高血圧症、すなわち原発性の肺高血圧症と、二次性の肺高血圧症という分類をしていたのですけれども、1998年の世界会議からは、先ほどの肺循環の流れにくいところを5つに分類して、それを原因の病態としよう、そのような分類に変わっております。

**池脇** 具体的にその5つを教えてください。

**佐藤** 分類1は、先生も先ほどおっしゃいましたように、肺動脈の細動脈に一時的な異常がある場合の肺高血圧症になります。

分類2は左心系のほうに問題があり

まして、したがって、肺循環の出口がうまく出ていけない。左心系疾患による肺高血圧症になります。

分類3は肺疾患による肺高血圧症ということです。ただ、これは注釈がついておりますけれども、肺疾患から低酸素血症を起こすと肺動脈は収縮しますので、その結果として肺高血圧症を起こす。それが主な機序としてなっている肺高血圧症です。

分類4は、肺動脈の比較的太いところ、分類1が0.1mm以下の細動脈でしたけれども、分類4というのはもっと太い、2mm、5mm、それぐらいの太い肺動脈に血栓ができて、流れにくくなって肺動脈の血圧が上がる。それが分類4になっています。

分類5はその他ということで、全身性疾患に伴うものとか、複数の原因がある場合とか、今までの4つのカテゴリで分類しきれないものがその他というかたちになっています。

**池脇** 膠原病からくる肺高血圧症というのは分類5のほうに入ってくるわけですか。

**佐藤** いえ、膠原病では肺動脈の細動脈が障害されますので1の中にあります。分類1がまたさらに幾つかに分類されておまして、1の分類を簡単に紹介しますと、頻度順にいきますと、1番頻度が多いのは特発性の肺動脈性肺高血圧症、これは昔の原発性をほぼ踏襲しているような分類になります。

2番目に多いのが、今おっしゃいました膠原病を原因とする肺高血圧症になります。3番目に多いのは先天性疾患に伴うものです。

**池脇** アイゼンメンジャーとか、そういうことになりますね。

**佐藤** ほぼアイゼンメンジャーと同等かと思います。次が、意外に肝疾患に伴う肺高血圧症となります。あとは、国によって少し違いがあるのですけれども、南米などですと寄生虫によるものとか、欧米では薬剤によるもの、主にやせ薬ですが、やせ薬による肺高血圧症、あとはエイズによるもの、HIVですね。だいたいそれが主な分類1の肺動脈性の肺高血圧症になるかと思えます。

**池脇** 分類1～5の頻度ですとか、性差、好発年齢について教えてください。

**佐藤** 一番頻度が多いと一般に考えられているのは分類2の左心系の疾患による肺高血圧症になるかと思えます。その次がおそらく肺疾患に伴う肺高血圧症。ただ、この2つの分類の肺高血圧症というのは、その原病の治療が肺高血圧症の治療につながりますので、特に分類2、分類3による肺高血圧症に対する特異的な治療というのはないと考えていいかと思えます。したがって、特に肺高血圧症として特別な治療が必要なのは分類1と分類4、分類1の肺動脈性肺高血圧症と、分類4の血

栓、塞栓による肺高血圧症、この2つが肺高血圧症に対するスペシフィックな治療が必要な原因になるかと思いません。

**池脇** 分類1の中でも特発性、これは男性に多いのでしょうか、女性に多いのでしょうか。

**佐藤** 頻度ですけれども、日本では難病指定のために厚生労働省が数値を持っており公表しております、ホームページにも出ておりますけれども、だいたい現在は100万人に10～15人ぐらいの数になっています。ただ、最近少し難病の指定の対象が広がりまして、今まで肺動脈性の中の特発性だけだったのが、肺動脈性全体に広がっておりますので、肺動脈性肺高血圧症全体として約15人ぐらいと考えています。ただ、膠原病の患者さんは膠原病のほうで特定疾患としておりますので、こちらでは取っていない人が多く、本当の正しい数字とはいえないのですけれども、大ざっぱにいうと、それぐらいのスケールの頻度というふうにお考えいただければいいかと思えます。

**池脇** 治療に関して詳しくお聞きしたいのですけれども、その前に、症状ですとか、あるいはどういうふう診断するのか、簡単をお願いします。

**佐藤** 頻度という点でもう一つお話ししないといけないのは、女性に非常に多いというのが特徴です。特発性等では3～4倍、女性のほうが多い。

今の症状ですが、主に動いたとき、労作時の呼吸困難が主な症状になるかと思えます。あとは、疲れやすいという症状があるのですが、これは非常に非特異的なので、なかなか診断のプラスにはならない。ただ、もう一つ診断にプラスになるのは、失神がだいたい1割ぐらいにあるといわれておりまして、失神から診断に至る例もあるというのには注意が必要かと思えます。

**池脇** 診断では、何が決め手になるのでしょうか。

**佐藤** 初めに一般医家の先生のところに行きまして、レントゲン、心電図をお撮りになって、そこで少しでも心疾患の疑いがある。もちろん、肺高血圧症の鑑別までいかれたら素晴らしいのですが、心疾患の可能性があるということになると、たいてい心エコーをするように少し大きい病院に紹介になるかと思えます。そこで肺高血圧症の診断の可能性が非常に強く疑われる、あるいは診断がつくということかと思えます。

**池脇** 治療についてですが、最近進歩しているということですが。

**佐藤** 今、主に3系統の薬が治療に使われるようになってきております。最も古くから使われたのはプロスタグランジン系の薬剤で、これはPGI<sub>2</sub>、プロスタサイクリンを薬剤にしたものになります。これは肺動脈の血管平滑筋のサイクリックAMPを増やすことに

よって血管を拡張するという治療法ですけれども、その後に開発されたのがエンドセリンの受容体の拮抗薬という薬です。

**池脇** エンドセリンは血管収縮にかかりますから。

**佐藤** そうですね。それを拮抗させて血管を広げようということになります。その次に登場しましたが、ちょっと長い名前になりますけれども、ホスホジエステラーゼの5番の抑制剤という薬になります。

**池脇** これはいわゆる勃起不全の薬ですね。

**佐藤** そうです。有名なバイアグラ、これは男性器の静脈海綿層の血管を広げるということですが、これは同様に肺動脈にも非常にレセプターが多くて、肺動脈も広げるということがわかりまして、肺高血圧症の治療に使われるようになってきております。

**池脇** 大まかに3つの薬をどういうふうにして使っていくのでしょうか。

**佐藤** 欧米からガイドライン、日本も同じようなガイドラインを出しておりますけれども、なかなかこのガイドラインから具体的な使い方までを選ぶのは非常に難しいような、中途半端なガイドラインになっております。これは、あまりクリアカットなエビデンスがないということで、使い分けが非常に難しいということだと思っておりますけれども。

ただ、はっきりしておりますのは、NYHA 4 だとか、明らかな重症例には先ほどのプロスタサイクリンを使う。これは主に在宅の持続点滴静注で使いますので、それなりにいろいろ面倒な点とか、患者さんの拒否感もあるとい

うことが問題ですけれども、治療効果は最も高いので、これをいかにうまく使うかというのが予後改善に重要なポイントになるかと思えます。

**池脇** どうもありがとうございました。