

## 肺高血圧症治療の最前線

国際医療福祉大学三田病院肺高血圧症センター准教授

田村 雄一

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 肺高血圧症治療ということではありますか。

肺高血圧症には幾つかの種類があるということなのでしょうか。

**田村** 我々が以前からよく肺性心と呼んでいるような肺疾患に伴う肺高血圧症や、左心疾患に伴う肺高血圧症、こういった二次的な肺高血圧症は頻度が多くあります。また、そういったものの以外に、1群と我々が呼んでいる肺の血管自体が損傷を受ける肺動脈性肺高血圧症、および4群の慢性の血栓塞栓性の肺高血圧症などに分類されます。この2つが厚生労働省の特定疾患に指定され、難病として治療対象になっています。

**齊藤** これは国際的にも整合した分類なのですね。

**田村** 国際的に共有化された分類になっています。

**齊藤** さて、この肺高血圧症ですが、どういう定義なのでしょう。

**田村** カテーテル検査を行い、平均の肺動脈圧を測定します。これが25

mmHg以上というのが世界的に肺高血圧症の診断基準になっています。

**齊藤** 国でレジストリーが行われたのですか。

**田村** そうですね。日本でも、JAPAN PH Registryという肺高血圧症のレジストリーを行っていて、日本の疫学データ、および特定疾患のデータなどから解析を進めています。日本ではだいたい肺動脈性肺高血圧症が3,000人、慢性血栓塞栓性の肺高血圧症が同じく3,000人程度、受給されています。

**齊藤** 年齢層はどうなのでしょう。

**田村** 以前、原発性肺高血圧症と呼ばれた病気は若い女性になるといったイメージを持たれている方も多いと思いますが、最近では疾患の啓発が進んだり、ほかの合併症に伴うような肺高血圧症が増加してきたこともあって、60代が平均の診断年齢になっています。

**齊藤** 実際、血管にはどういったことが起こっているのでしょうか。

**田村** 特に1群の肺動脈性肺高血圧症は、いわゆる動脈硬化と似たような、

血管のリモデリングが起きています。血管の内皮および中膜の肥厚が起きていて、これが肺血管症全体の70%を超える血管でリモデリングが起きてくると、肺高血圧症の病態に至ると考えられています。

**齊藤** 肺動脈は普通の動脈とは違って、コレステロールはあまり関係ないのででしょうか。

**田村** いわゆる動脈硬化の因子はリスクファクターにはならないと考えています。

**齊藤** 症状としてはどうですか。

**田村** メインの症状は息切れです。これは主に低酸素血症、および右心の負荷に伴うもので、終末像としては肺血管の抵抗が上昇し、右心不全で亡くなるようなことが起きてきています。

**齊藤** 診断過程はどうなるのでしょうか。

**田村** まずは疑うことが非常に重要になります。非常にまれな疾患ですので、喘息と間違えられたり、診断がつかないまま、ドクターショッピングをするような患者さんが、残念ながらたくさんいます。ですので、最初は長く続く息切れの症状から、スクリーニングをかけることが重要です。

**齊藤** 具体的にはどういった検査を行うのですか。

**田村** まず、長らく息切れの続く方に関して一番重要な検査は、心臓の超音波検査になります。ある程度これで

肺高血圧症の存在を見ることができませんが、実地医家ですとエコーまで備えているところは少ないと思います。その前に健康診断や本人の症状が持続するときは、心電図の右心負荷所見が重要になってくるかと思います。

**齊藤** そういったものをとらえて専門医にお願いするか、あるいはエコーができる先生のところで、右心系を見ていくということですか。

**田村** おっしゃるとおりです。三尖弁の逆流速度を心エコーで測ることができるので、それを測定すると推定の肺動脈収縮期圧を見ることができます。そういったものが一番肺高血圧症を疑う精密検査を進める根拠になると思われれます。

**齊藤** 精密検査はカテーテル検査ですか。

**田村** そうですね。確定診断はカテーテル検査が一番重要になってきます。ただ、そのほかにも、先ほどお話ししたように、肺高血圧症を起こしやすい疾患があります。例えば膠原病の患者さんや、門脈圧亢進症の患者さん、こういった方は併せてほかの臓器の精密検査も行っていく必要があります。肺高血圧症をきっかけにこういった疾患が見つかることもあるので、合併症の精査も専門医のところで必須で行うようにしています。

**齊藤** 息切れですが、特徴がありませんか。

**田村** 長く続く息切れは非特異的な症状ですが、多くの場合、例えば息切れで若い人が来院すると、喘息を疑われて気管支拡張薬を投与されたりすると思います。そういう通常の治療法に治療抵抗性のある方は、こういったものが症状の特徴になります。また、同じ年齢・性別の方と比べて、ここ2年、3年の間に急に動けなくなってきたというように、症状を意識した、閾値を意識して問診をすると、わりと症状がわかりやすいかと思えます。

**齊藤** 専門医に到着するまで時間がかかるということでしょうか。

**田村** なかなか診断が難しいということもあり、先ほど申し上げたように、疑うということがけっこう重要です。残念ながら、患者さんの会が調べたところ、診断までに3年半かかるというような報告がなされています。

**齊藤** 治療はどういったことを行うのでしょうか。

**田村** まず大きく分けて、支持療法と、肺高血圧症に特異的な薬物療法があります。支持療法は、いわゆる心不全の管理や酸素投与が重要になってきます。最近では肺高血圧症の特異的な治療として、血管拡張薬による内服薬および点滴の治療法が出てきています。3つの経路があって、プロスタグランジン／プロスタサイクリンの経路と、一酸化窒素／NOの経路、そしてエンドセリンの経路で、いずれも血管拡張

作用、特に肺血管に優位に血管拡張作用を持つようなカスケードをターゲットにした治療法が行われています。

**齊藤** 2000年ごろから出てきた薬ですね。

**田村** 先ほどの3系統の薬剤で、肺動脈性肺高血圧症に対しては、現在合計11種類の薬剤が承認されています。また、もう一つの難病である慢性肺血栓塞栓性の肺高血圧症に関しても、リオシグアトという1種類の薬剤が承認されています。

**齊藤** 多くの薬が出てきているということですが、これらをのんでも、血管自体が治るのではないのですか。

**田村** はい。先ほどリモデリングの結果、肺高血圧症が起きるという話をしましたが、対症的に血管拡張薬で肺循環を良くしてあげることはできても、なかなか根治療法に結びつく治療法、特にリモデリングに関しては、今のところありません。終生、肺高血圧症の薬剤を続けていくことになっています。

**齊藤** この3種類の使い分けとか使い方は今どのようにされているのですか。

**田村** 以前は、薬剤の種類が少なかったこともあり、患者さんの症状が悪くなったり、入院などのイベントが起きてから薬剤を追加するかたちでしたが、現在では主に2種類の内服薬を中心に最初から併用療法を行っていく。できれば、重症の方に関しては3種類

の薬剤を併用していく。こういった早期の併用療法が非常に予後改善に寄与することが注目されています。

**齊藤** 最初から併用するという事です。プロスタサイクリンと一酸化窒素、エンドセリン系とありましたが、どれとどれが良いといわれているのですか。

**田村** 内服の併用のエビデンスだと、一酸化窒素の経路とエンドセリンの経路、この2種類の薬剤を組み合わせるのが国際的なランダム化比較試験のエビデンスで出ています。標準的にはこの2剤を最初に内服で投与を始めることが標準化されています。

**齊藤** そちらは内服。そしてプロスタグランジン系はどうなのでしょう。

**田村** 内服薬と点滴の両方あります。

**齊藤** そういったものを、場合によっては3つの併用もあるのでしょうか。

**田村** 特に重症例、初診のときから右心不全をきたしているような症例に関しては、3種類の薬剤を併用療法することが推奨されています。

**齊藤** 今の併用療法はエビデンスがあるのです。

**田村** はい。日本において、最初に紹介させていただいた日本のレジストリーでも、専門施設で治療した結果、

30%以上の患者さんが最初から併用療法を行っていることが、我々の知見から明らかになりました。その結果、3年生存率は今、95%を超えるということです。諸外国のデータの70%前後と比較すると、やはり多剤併用療法は積極的に行うことが重要かと、本邦の知見から明らかになっています。

**齊藤** 日本では、アメリカなどの成績よりもよく出ているのです。

**田村** はい。

**齊藤** そういった中で、なかなかうまく反応しない、あるいは血栓ができていくような症例で何か特別なことはありますか。

**田村** 血栓性に関しては、最近だと手術療法、あとカテーテルでバルーンを使って血栓を拡張させて血栓閉塞の血管を広げるBalloon Pulmonary Angioplasty、BPAと呼ばれる治療法が日本では非常に発達してきて、世界的に注目を集めています。

**齊藤** そういったものも加えて、先ほどの標準的な治療を行っていく。これをずっとやっていくのです。

**田村** そうですね。

**齊藤** そういったことで予後が日本では非常に良くなってきているのです。ありがとうございます。