

特 集

## 肺循環障害とストレス

獨協医科大学 日光医療センター 循環呼吸器内科

原澤 寛 中元 隆明

獨協医科大学 心血管・肺内科

天野 裕久

### はじめに

肺は外気と血液のガス交換を行う特殊性を有する。又、肺循環系は体循環系と異なる調節を受ける。このため、肺循環障害とストレスの関係について理解するために、肺循環の特性を認識する事が重要である。本稿では、まず肺血管の構造について説明し、次に肺循環系の特性と、肺循環障害に関連するストレス、肺循環障害の診断と治療について記述する。

### 肺血管系の解剖

肺血管系は肺動脈と気管支動脈からの2重の血液支配を受け、肺静脈と奇静脈に還流する。肺動脈は肺門から肺内に入り、気管支に併走しつつ細気管支とともに結合組織の中隔に囲まれた小分画、すなわち肺小葉に入る。さらに終末細気管支から呼吸細気管支のレベルまで分枝を繰り返す。その先から肺泡毛細血管となって肺泡壁をとり囲む。肺動脈の直径は、併走する気道径より急激に減少する。このため肺末梢組織内の肺動脈径は、隣接する気道よりも小径となる。肺動脈と肺小動脈pulmonary arterioleは、肺小葉内の中心に位置し前毛細管小動脈から肺泡毛細血管へ分岐する。肺末梢の肺泡嚢で毛細血管網は集合し、小葉間隔壁内の肺小静脈に注ぐ。肺泡の大きさは直径250 - 350  $\mu\text{m}$ で、その数は両肺で3 - 5億に及ぶ。したがって、肺泡壁に接する毛細血管は表面積で100 - 140  $\text{m}^2$ になり毛細血管床は広大となる。

肺動脈は一般に同じ太さの体循環系動脈に比べ壁が薄く、より幅広い内腔となっている。組織学的には弾性動脈と筋性動脈、及び小動脈に分けられる。

弾性肺動脈elastic pulmonary arteryは、肺動脈主幹部から外径1000  $\mu\text{m}$ 以上の太い部分を言う。外膜は繊維組織、中膜は弾性繊維、内膜は繊維組織により構成されている。低いtransmural pressureで維持されているために進展性に富んだ伝導血管である。肺動脈が細くなる

につれ、弾性板elastic laminaの数は減少し筋性動脈となる。

筋性肺動脈muscular pulmonary arteryは外径100から500  $\mu\text{m}$ 位のもので、中膜は平滑筋よりなるがきわめて薄い。正常者における中膜の厚さは、肺動脈横断面の10%以下とされる。内膜は基底膜と内皮細胞からなる一層よりなり、外膜は気管支周囲の結合組織鞘と連続性があり密な結合組織である。

肺小動脈pulmonary arterioleは外径100  $\mu\text{m}$ 以下で、薄い内膜と一層の弾力板よりなり筋肉層と外膜は存在しない。肺泡管に一致して存在する。体循環系血管の小動脈は抵抗血管であり、中膜に厚い平滑筋を持っている。しかし肺動脈系ではこれに該当する部分はない。肺毛細管pulmonary capillariesは、肺泡内の連続した基底膜の上に位置する内皮細胞の層に沿って並んでおり、一部基底膜下の血管周囲細胞にも結合している。

肺静脈は、直径100  $\mu\text{m}$ 以下の肺小静脈pulmonary venule、と直径100 - 1000  $\mu\text{m}$ で中膜と内膜からなる肺静脈pulmonary veinがある。左房へ酸素化された毛細管血流を送る単純なチャンネルではなく、能動的な血管運動で上流にある肺毛細管ネットワーク内の液体の濾過圧も調節している。静脈のトーンスは、肺泡毛細血管壁の進展や換気血流を調節している。エンドセリン(ET-1)や血小板活性化因子(platelet-activating factor: PAF)、トロンボキサンやロイコトリエンなど、ある種の血管収縮物質による刺激を受けると、肺静脈は収縮し、肺血管抵抗を増す。これらの血管収縮性物質の刺激に対する感受性は、動脈よりも高いことが各種の実験的検討で報告されている。病的状態における肺静脈収縮は、減少血管圧を増し肺水腫の原因にもなりうる。

もう一つの肺の血管は栄養血管である気管支動脈である。大動脈や肋間動脈などの体循環動脈から直接分枝し、毛細管網から気管支静脈に直結する。一部は肺静脈や全身の静脈へ還流する。このため、気管支循環は生理学的

な右→左シャントを構成する。通常この経路を通る血流量は、心拍出量の1%前後とされる。動脈血の酸素飽和度の低下は軽微である。しかし気管支拡張症や先天性の血管異常を伴う場合、心拍出量の30%前後まで増加しチアノーゼをきたす<sup>1,2)</sup>。

### 肺循環系の特性

肺循環系では右心拍出量すなわち体循環と同量の血流が流れる。肺動脈圧の正常値は25/10 mmHg (収縮期/拡張期) 平均圧15 mmHgで体動脈圧120/80 mmHg 平均圧90 mmHgの約1/5の低圧系である。さらに、肺動脈における中膜と血管外径の比(M/D比)は、3-7% 平均3%で、体動脈系の15-25% (平均20%) に比較し壁が薄いという解剖学的特徴がある。

肺血管抵抗は全身血管抵抗の1/10以下であり、通常  $67 \pm 23 \text{ dyne/sec/cm}^{-5}$  である。前毛細管部の肺小動脈が主な肺の抵抗血管であると考えられる。この部位の横断面積に加え血液粘性、全肺気量、近位部の血管閉塞や血管経胸壁圧が抵抗を決める要素となる。全肺気量の増加は肺血管を圧迫する。肺血管に対するtransmural pressureは、呼吸運動による肺胞内圧や胸腔内圧により変動する。このため肺血管系は、大流量低圧系でありかつ胸腔内の影響を強く受けるという特性を有する。又肺循環系は、距離が短い短回路のため肺毛細管血流は拍動流である。このため肺動脈圧は、肺静脈圧の影響を受けやすい。

### 肺循環とストレス

既述した如くの機能と形態を有する肺循環における特性は、体循環とは異なるストレスの関与をきたす。肺循環に対するストレスは、肺血管壁のリモデリングや肺血管収縮をきたし肺動脈性肺高血圧 (pulmonary arterial hypertension: PAH) や右心不全などの肺循環障害を引き起こす。肺循環障害を引き起こす代表的なストレスとして、以下の因子が考えられる。

#### 1. 低酸素

慢性の低酸素が低酸素性肺血管攣縮 (hypoxemic pulmonary vasoconstriction: HPV) から肺高血圧をきたすことは良く知られている。肺胞の低酸素症 alveolar hypoxiaが、局所の肺血管収縮を生じ血流が低酸素領域からより換気された領域へシフトし、肺内の換気と血流をマッチングさせる。慢性の低酸素症は肺動脈のリモデリングと右室肥大と肺高血圧をきたす。肺血管抵抗は、低酸素による暴露早期で主にHPVにより上昇するが、その後は肺血管床の構造上の変化により生じる。構造上

の変化とは筋性動脈の中膜壁厚の増加、血管壁内への膠原繊維やエラスチンを含むマトリックス成分の沈着、非筋性動脈の筋性動脈化によるものである。一酸化窒素(NO)、エンドセリンが肺循環調節に重要な関連因子である。これに加え platelet-derived growth factor, などを介し低酸素に反応する。

体循環系における慢性の低酸素暴露は *in vitro*, 摘出血管ともに血管収縮物質に対する反応を低下させる。実験的高血圧モデルに対する長期低酸素暴露は、高血圧を消失させる。アンデス地方や高地の平原の居住者に高血圧患者は少ない。これらの基礎的臨床的検討から、慢性の低酸素症は体循環系に対しては、血管拡張をきたし、血圧の低下を生じる。これは肺循環系における反応とは対照的である。

HPVを生じる正確なメカニズムについてはなお不明な点が多い。低酸素症が肺動脈の平滑筋細胞 (pulmonary artery smooth muscle cell: PASMC) 内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇を生じ、細胞膜を横切る  $\text{Ca}^{2+}$  が流入する。これはストレスとなる低酸素を感知するだけでなく、幾つかの経路を刺激することにより生じる。HPVは  $\text{Ca}^{2+}$  流入が、主に電位依存性L-タイプ  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルにより媒介されることにより生じるとされてきた。すなわち低酸素によりPASMC内の電位依存性  $\text{K}^+$  チャンネル (Kv 1.5 チャンネル) を選択的に抑制し、細胞内Caが増加し結果として脱分極と細胞増殖を生じる。他方、この経路以外のメカニズムによるHPVも明らかにされつつある。摘出肺動脈を使用した基礎的研究において、HPVは肺動脈平滑筋細胞の貯蔵量に誘発される  $\text{Ca}^{2+}$  流入が関与する初期の一過性収縮 (phase 1) と、その後引き続き生じる緩徐な収縮 (phase 2) からなる2相性の性格を有することが明らかになった。現在は、 $\text{Ca}^{2+}$  の直接的な流入と、L-タイプ  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルを介し流入した  $\text{Ca}^{2+}$  による脱分極による2つのメカニズムが細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  を増加させHPVが生じると考えられている<sup>3)</sup>。

一方HPVは正常内皮の存在下により生じ、内皮を取り除くと細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  流入の上昇が抑制されない。さらに低酸素がRho-kinaseによりPASMC内の  $\text{Ca}^{2+}$  の増感を生じる収縮因子が内皮細胞より遊離される。最も考えられる重要な物質はエンドセリンである。しかし、ETAとETB受容体阻害はphase 2のHPVを抑制せず、還流肺においても同様の結果が報告された。これらの報告から未だ説明不明な内皮細胞依存性物質の関与が考えられ、さらなる検討が必要である<sup>4)</sup>。

#### 2. ずり応力 (shear stress)

血行動態の異常によるずり応力は肺循環系においては

ストレスとして作用し、血管のリモデリングと肺高血圧を進展させる。動脈管開存(PDA), 心房中隔欠損(ASD), 心室中隔欠損(VSD)の患者は、低い肺血管抵抗で肺血流が高い時期が続く。肺血流の増加によるずり応力が、内皮細胞を障害し肺高血圧を生じる。これらのシャントが修復されない場合、肺血管のリモデリング、肺血管抵抗の増加による逆シャント、右心不全をきたす。アイゼンメンジャー症候群への進展は、シャントの部位や欠損孔の大きさが関係しPDAやVSDはASDよりも早期に肺高血圧をきたす。本症候群では内皮依存性の肺血管拡張は減弱し、循環しているエンドセリン(ET)とトロンボキサン濃度が増加する<sup>5)</sup>。

短期のずり応力は、内皮細胞からのNOやPGI<sub>2</sub>の合成を増し壁のリモデリングを抑制し肺高血圧への進展が最小限になることが示唆される。しかし、長期にわたるずり応力の増加は、内皮細胞障害をきたし血管壁のリモデリングを押さえるNOやプロスタサイクリンのような血管拡張物質の産生を抑制する。そしてET-1などの血管収縮物質や血管壁の炎症反応を生じる接着分子とサイトカインの発現を増す<sup>6)</sup>。左右シャントの作成による肺血流の増加は、肺血管のリモデリングから肺高血圧をきたす事が、動物実験における検討でも確認されている。慢性的な過剰なずり応力に生じる肺循環障害の一部は、血管壁を制御する伝達物質の内皮からの分泌を変更するために生じる。一般的に早期の血行動態の修復は肺高血圧の進展を阻止する。先天性心疾患に伴う肺血管の組織は中膜の肥大や内膜の繊維性増殖、重症例はplexiform lesionや壊死性血管炎など特発性肺動脈性肺高血圧(idiopathic pulmonary arterial hypertension: IPAH)と同様の所見を呈する。

ずり応力の増加は、低酸素症と慢性炎症が一次的な刺激として存在すると関連性がより深くなる。一様に硬い円筒形の場合、液体と血管壁のずり応力( $\tau$ )は、 $\tau = 4Q\eta/\pi r^3$ : 血流(Q)と粘性( $\eta$ )と内腔の半径( $r$ ): の式で与えられる。肺循環系は、心拍出量全体を調節し全肺血流は一定に保たれる。血管収縮または血管壁のリモデリングにより血管内腔が狭窄する。血管壁のずり応力は半径の3乗に反比例するので、狭窄によりストレスが著明に増加することを意味する<sup>7)</sup>。一方体循環系の血管の血流の長期にわたる増加は、肺循環系と対照的に内腔の直径が増加し、血管抵抗は減少する。

### 3. 慢性炎症

肺気腫や慢性気管支炎などによる慢性炎症は、喫煙や慢性気道炎症によりみられストレスとなる。実験的に慢性炎症は、肺の抵抗血管のリモデリングと肺高血圧の進

展をきたす。慢性の気道炎症による血管のリモデリングは、慢性の低酸素性肺高血圧と同様の構造で、著明な中膜肥厚による血管内腔への侵入が血管抵抗を増す。長期喫煙者における肺血管のリモデリングの程度は、低酸素症のものに比較して不釣り合いに強く大部分が慢性の気道炎症によるものと思われる。肺血管の構造変化は症状のない喫煙者でも見られ、肺気腫における中膜肥厚の程度は動脈血酸素分圧と無関係である<sup>8)</sup>。低酸素症と別のメカニズムが肺高血圧を生じると考えられる。喫煙に伴う慢性肺疾患では肺血管の内皮に依存する血管拡張が減弱し、eNOSの発現と活性が低下する。NO産生の低下がこの状態における血管リモデリングに関係している可能性がある<sup>9)</sup>。

肺血管系の炎症と間質の炎症も肺高血圧を生じる。動物実験モデルではモノクロタリンによる血管の炎症や、クロタラリア、エンドトキシンの皮下注射が肺抵抗血管のリモデリングと肺高血圧を生じる。アスベストや薬剤吸入、抗がん剤、放射線照射や誤嚥性肺臓炎を始めとするび慢性間質性肺疾患や成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、結合織疾患でも肺高血圧を生じる。ある種の患者群では、IL-1やIL-6など血中サイトカイン濃度の上昇や抗核抗体が出現するため、免疫異常の関与も考えられている。

### ストレスによる細胞レベルの変化

肺循環系に対するストレスは細胞レベルで種々の変化を生じる。平滑筋細胞が肺動脈末梢まで進展し、内皮細胞と内弾性板の間にneointimaと呼ばれる筋繊維芽細胞と細胞外マトリックスの層から成る病的組織を形成する。これはマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP2とMMP9)の上方調節により外膜の繊維芽細胞が中膜から内膜へ移動して増殖し、細胞外のマトリックス蛋白を産生するためと考えられている。さらに低酸素ストレスは、骨髄からの単球の前駆細胞を増加し、肺循環で産生されるケモカイン受容体を上方調節する。このためマクロファージや単球が、肺動脈平滑筋の増殖を刺激する傍分泌作用を示し、肺動脈の栄養血管の新生にも重要な働きをする<sup>10)</sup>。ストレスは、内皮の増殖やアポトーシスのみならず内皮細胞の恒常機能も変化させる。

特発性肺動脈性肺高血圧(idiopathic pulmonary arterial hypertension: IPAH)患者では、炎症性サイトカインであるトランスフォーミング増殖因子(TGF)- $\beta$ やアポトーシス関連遺伝子を含む成長調節遺伝子の体細胞変異による欠損が、内皮細胞のクローン性増殖をきたし、叢状変化plexiform lesionと呼ばれる病変の形成と血管閉塞を生じる。TGF- $\beta$ のスーパーファミリーに属するbone morphogenetic protein: BMPに対するII型受容体

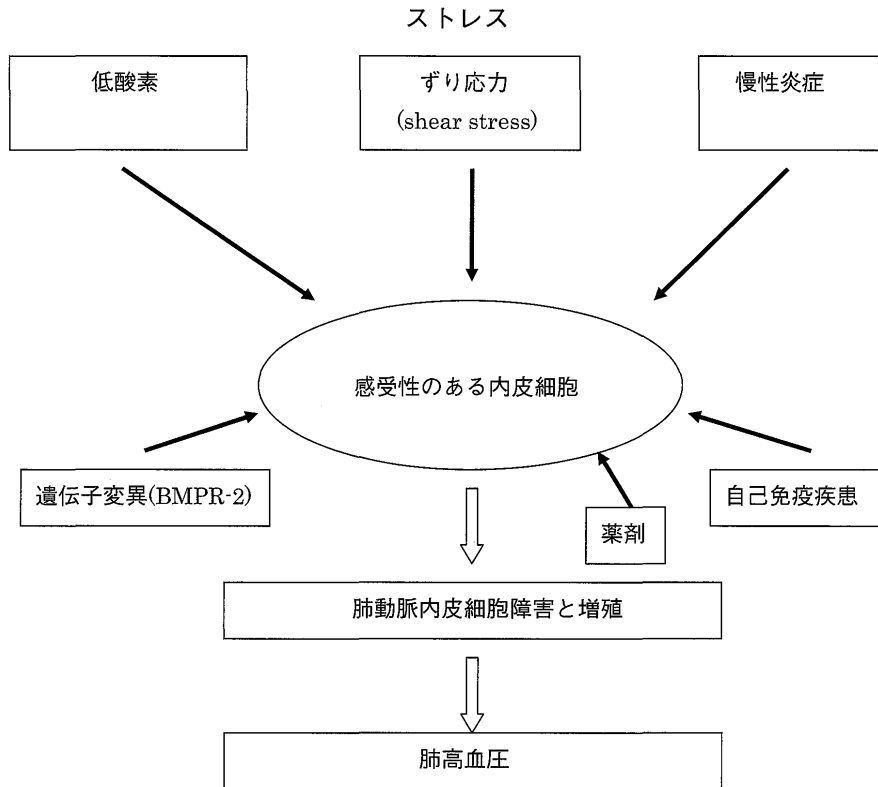


図1 肺動脈内皮細胞の機能障害とストレスの関係 (文献14より改変引用)

(BMPR-II) は、TGF- $\beta$ を発現させる受容体で肺動脈内皮やマクローファージ、PASMCに存在する。BMPRの正常なシグナルは正常肺血管系の維持に重要である。近年、IPAHにおけるBMPR-II遺伝子の異常が報告されている。TGF- $\beta$ /BMP経路は、他の因子との相互作用により肺血管の血管緊張と成長のコントロールに重要な役割を果たしていると考えられる<sup>11)</sup>。

Shear stressによる肺血管障害は凝固カスケードを悪化させ、血栓形成と血小板の機能異常をきたす。血中fibrinopeptide-AやD-dimerが増加する。又、肺動脈内皮細胞の凝固促進活性と線維素溶解の機能異常のため血中 von Willebrand 因子や plasminogen activator inhibitor type-1が増加する<sup>12)</sup>。

肺血管のリモデリングに、PASMCにおけるセロトニン (5-hydroxytryptamine : 5-HT) の活性発現も報告されている。肺高血圧では循環セロトニンのレベルが増加する。又、本培養PASMCの5-HT発現は増加し、これが増殖に関係している。5-HTの遺伝子多型は、低酸素による5-HT発現の個体間の差異に関連し、これがHPVに対する感受性に関係する事が示唆される。さらに肺動脈では、肺小筋性動脈の収縮に関連する5-HT<sub>1B</sub>受容体とmRNAの発現が増加する。5-HT<sub>1B</sub>受容体は実験的なHPVの進展に関与している<sup>13)</sup>。

このように肺循環障害の発症は、単一ではなく、遺伝

子異常やある種の薬剤 (アミノレックス)、環境因子を含む多因子にわたるストレスにより肺血管内皮の機能障害をきたす。そして肺動脈の狭窄や閉塞、過剰な肺血管収縮をきたし、最終的に肺高血圧や右心不全という肺循環障害に陥る (図1)<sup>14)</sup>。肺高血圧は近年ベニスで提案された新分類 (表1)<sup>15)</sup>にも示されている様に病因は多岐にわたるが、肺筋性動脈や小動脈の内膜肥厚、弾性肺動脈の拡張と内膜の粥状変化と右室肥大という共通した像を呈する。

## 肺循環障害の診断

### 1. 肺循環障害の検出 (スクリーニング検査)

肺高血圧を含む肺循環障害を示唆する所見は、労作時呼吸困難、全身倦怠感、狭心症、失神、浮腫、腹部膨満である。さらに、身体所見 (胸骨左縁の膨隆、聴診でII音肺動脈成分の亢進、三尖弁閉鎖不全や肺動脈弁閉鎖不全による心雑音の聴取、右心性III音の聴取、頸静脈の怒張、肝腫大、腹水貯留や四肢の冷感)、の存在、胸部単純写真 (右室拡大や中心性の肺動脈拡張) や、心電図 (右室肥大やストレイン、右軸偏位) 所見から、肺高血圧のスクリーニングを行う。

次いで、疾患の進行の早期発見を目的として経胸壁心エコーを施行する。これは、PAHに関連した既知の遺伝子異常、強皮症関連疾患、先天性心疾患やシャント性

表1 肺高血圧のベニス分類 (文献15より改変引用)

1. 肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH)
1.1. 特発性PAH (Idiopathic, IPAH)
1.2. 家族性PAH (Familial, FPAH)
1.3. 併発性PAH (Associated with, APAH)
1.3.1. 膠原病
1.3.2. 先天性シャント性疾患
1.3.3. 門脈圧亢進症
1.3.4. HIV感染
1.3.5. 薬物と中毒
1.3.6. その他 (甲状腺疾患, グリコーゲン沈着病, Gaucher病, 遺伝性末梢血管拡張症等)
1.4. 肺静脈または毛細管病変に強く関連する肺高血圧症
1.4.1. 肺静脈閉塞性疾患 (Pulmonary veno-occlusive disease : PVOD)
1.4.2. 肺毛細血管腫症 (Pulmonary capillary hemangiomatosis : PCH)
1.5. 新生児の遷延性肺高血圧
2. 左心系疾患に伴う肺高血圧症
2.1 左房系または左心室系疾患
2.2 左心系弁膜性心疾患
3. 肺疾患および/又は低酸素に関連した肺高血圧症
3.1. 慢性閉塞性肺疾患
3.2. 間質性肺疾患
3.3. 睡眠時呼吸障害
3.4. 肺胞低換気疾患
3.5. 高地慢性暴露
3.6. 発達障害
4. 慢性肺血栓および/又は塞栓による肺高血圧症
4.1. 近位肺動脈の血栓塞栓性閉塞
4.2. 遠位肺動脈の血栓塞栓性閉塞
4.3. 非血栓性肺塞栓 (腫瘍, 寄生虫, 異物)
5. その他
sarcoidosis, histiocytosisX, lymphangiomatosis, 肺血管の圧迫

疾患, 門脈圧亢進症を含む肺循環障害に対する危険因子を有する患者群で特に注意を払う必要がある。三尖弁閉鎖不全より, ドップラー法を用いて右室収縮期圧 (RVSP =  $4v^2 + RAP$ ) を求める。正常範囲は  $28 \pm 5$  mmHgである。右室流出路の流速パターンから前駆出時間や加速時間を求め, 肺血行動態を評価する。

血ガスは, ガス交換の障害や右左シャント, 換気血流ミスマッチ, 間質性肺疾患や肺胞低換気で酸素飽和度の低下を示す。夜間睡眠中のオキシメトリーによるスクリーニングを組み合わせると, 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の除外が可能である。

## 2. 基礎疾患の検出と特徴化 (精密検査)

肺循環障害が疑われた場合, 基礎疾患の検出と重症度の判定, 治療方針の選択のため以下の検索を行う。

経胸壁心エコーは, 上記の基礎的測定に加え右室, 右房のサイズや機能, 左室収縮能や拡張能, 心内や肺内シャントの有無, 弁の状態について評価する。

肺機能検査は, 慢性閉塞性肺疾患や間質性肺疾患の有無を検出する。慢性肺塞栓症は肺活量の低下, 進行性皮膚硬化症は肺拡散能DLcoがそれぞれ約20%の患者で低下する。

肺換気血流 (V/Q) シンチグラムは, 慢性肺塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) で必須で1区域またはそれ以上の血流欠損を生じる。IPAHの肺血流分布は正常である。肺動脈肉腫や広範囲な肺動脈炎, 血管外からの圧迫, 肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease : PVOD) で偽陽性を示すので注意が必要である。

運動耐容能の評価は, 肺高血圧の判定に重要である。最大運動耐容能や患者にとって十分な活動レベルを決め, 前兆となるデータを得る事ができる。運動能の基礎的測定を行い, 治療に対する反応性を確認する。循環呼吸器系の相互作用を評価し, 運動で生じる異常な肺循環動態を, 検出することを目的とする。最も良く使用されるものは, 6分間歩行試験 (6-min walk test : 6MWT) とガス交換測定と伴に行う心肺運動試験である。6MWTによる歩行距離は, IPAHの生存率を予測し, WHOの重症度分類, 心拍出量や全肺血管抵抗と負の相関関係を, 労作時最大酸素消費量 ( $VO_2$ ), 分時換気-二酸化炭素拍出スロープ (VE- $VCO_2$  slope) と正の相関がある。

造影剤を使用した胸部ヘリカルCTで慢性の肺塞栓症が, 高分解能 (high-resolution) CTで肺線維症, 肺毛細血管腫や肺静脈閉塞性疾患が描出される。

右心カテーテルは, PAHの確定診断に使用する。熱希釈法かFick法により心拍出量を決定する。肺動脈平均圧が安静時25 mmHg以上, 運動時30 mmHg以上の時に肺高血圧と定義される。肺動脈楔入圧の上昇は, 左心系心疾患や肺静脈閉塞を意味する。

肺動脈造影は慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) の確定診断に必須である。pouch defects (区域肺動脈の袋状変化), webs and bands (帯状狭窄), irregular intimal surface (血管壁の不整), abrupt narrowing (急激な先細り), complete obstruction (完全閉塞) といった急性血栓とは異なる所見が見られる。CTEPHが疑われた場合, 特発性静脈血栓症の危険因子として, 血栓性素因の評価が必要となる。すなわち, 出血時間, 第ⅧⅦ

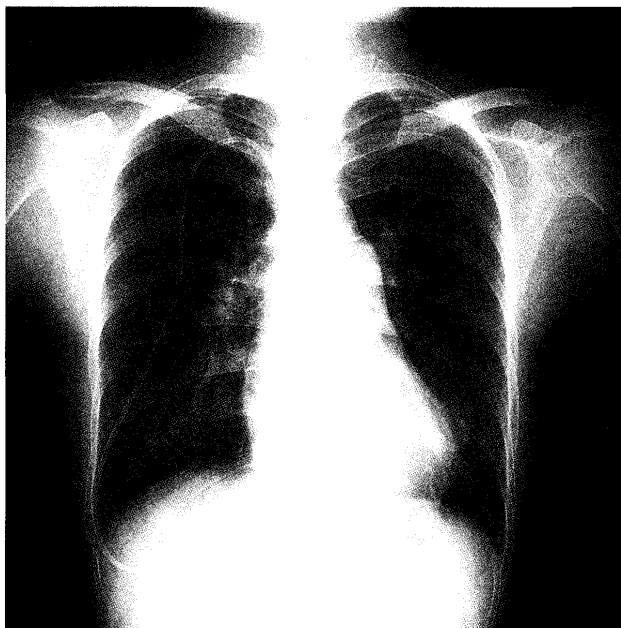


図2 プロスタサイクリン持続静注症例（文献20より改変引用）

II V凝固因子, von Willebrand 因子, protein CとSである。

この他に, 血中尿酸値, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は, PAHの重症度と関連しており, 治療に際しての非観血的指標として有用である。

### 肺循環障害の治療

一般的治療としての酸素投与や利尿薬が使用される。さらに難治性肺循環障害の代表的疾患であるIPAHでは, 下記の肺血管拡張療法が現在の主流である。これらの治療は他の肺高血圧でも使用が検討されている。

#### 1. プロスタサイクリン療法

PAH患者は, プロスタサイクリン合成が低下しトロノボキサンの過剰に発現する。ベラプロストはプロスタサイクリン類似体の経口薬であり, 本患者における有効性が報告されている。副作用が比較的少ないが, 投与6-9ヶ月で肺血管拡張効果が減弱する欠点がある。

体外よりのPGI<sub>2</sub>類似体であるエポプロステノール持続静注療法は, IPAH患者の肺循環動態や運動耐容能を増し, 自覚症状を改善させ生存予後を延長する<sup>16)</sup>。本薬剤は, 半減期が6分以内と短くpHに不安定のため中心静脈カテーテルによる持続静注を要する(図2)。tachyphylaxisのため, 投与濃度を随時漸増する必要がある。在宅で治療を継続する場合は携帯型注入ポンプも必要で, この様な投与システムに要する費用が高額のため医療経済上の問題も生じる。導入時, 顔面紅潮, 下顎痛,

血小板減少や出血傾向が発現する。又, 最重症例は本薬剤開始後, 肺循環動態の悪化をきたす例もあり, 導入は極めて慎重に行わざるを得ない。最大の問題は, カテーテル留置後に生じる感染の合併や自然抜去で, 患者自身によるカテーテルの自己管理も要求される。このように本法は患者や医療従事者に対する負担が大きく, 後述する肺移植のすみやかな実施が望まれる。

#### 2. エンドセリン受容体拮抗薬

エンドセリンは血管トーンスの調節に重要な役割を有し, ET-1が最も強力な作用を有する。エンドセリンはETAとETBの2種類の受容体を介して作用を発揮する。IPAH患者は, 肺筋性動脈ET-1発現が増加し, 心疾患によるPAHでET-A受容体の数が増す。ETAとETB受容体拮抗薬であるボセンタンは, PAH患者で肺循環障害の進行を遅らせ右室収縮能や左室拡張能を改善する<sup>17)</sup>。経口投与が可能で, 本邦においても保険適用となり肺循環障害に対するボセンタンの効果に対する期待は大きい。本薬剤はP450酵素系CYP2C9とCYP3A4を介し肝代謝により排泄される。用量依存性に肝障害が発現する可能性があり, 重篤な例も経験する。今後本薬剤の安全性についてのデータ集積と解析が待たれる。

#### 3. PDE-5阻害薬

ホスホジエステラーゼ5型 (PDE-5) はcyclic GMPを介し血管収縮作用を有する。PDE-5は肺組織に多く存在するため, PDE-5阻害薬であるシルデナフィルの選択的肺血管拡張作用が期待される<sup>18)</sup>。比較的安全性が高いと考えられるが, 女性に対する投与で出血傾向を経験する。又, 長期投与における生命予後に対する効果は不明である。保険適応外のため, 患者は自費負担となる。現在, 欧米で肺循環障害に対する効果について大規模臨床試験が進行中である。

#### 4. 肺移植

本邦においても1998年に生体肺葉移植が, 2000年に脳死肺移植が成功し, 肺移植手術はPAH患者に対する重要な治療法として開始された。適応疾患としてはIPAHが最も多く, 4年生存率は約72%と, 諸外国と比較すると良好である。IPAHに対する肺移植ガイドラインとして, プロスタサイクリン療法などの最大限の内科的治療が行われ, かつNYHA心機能分類でIII又はIV度, 中心静脈圧 $\geq 10$  mmHg, 肺動脈平均圧 $\geq 50$  mmHg, 心係数 $\leq 2.5$  L/min/m<sup>2</sup>とするワシントン大学が提唱したもの<sup>19)</sup>が使用される。その他アイゼンメンジャー症候群, 特発性肺繊維症, 肺気腫や気管支拡張症などが適応

となる。脳死肺移植の場合、ガイドラインを満たす患者が肺移植認定施設で精査を受ける。さらに中央肺移植検討委員会で適応が検討され、承認を受けると日本臓器移植ネットワークに登録される。肺移植は、本症に対し有効な手段である。ただし本邦では脳死ドナーが極めて少なく、待機期間も長く、生体肺葉移植の施行も困難で、患者の精神的負担が大きい。

肺循環障害に関与するストレスは多彩であり、本疾患は難治性である。PAHは1年に100人程度に発症する。さらにIPAHは、50-100万人に1人の割合で発症し20-30代の若い女性に多く1990年代の5年生存率は20-30%で予後不良であった。2000年代は、上記肺血管拡張薬の導入により50-60%に改善しているが、肺移植の実施は依然として困難である。今後、遺伝子治療を含む新規治療薬など新たな治療法の開発が望まれる。

## 文 献

- 1) 原澤道美：肺循環 基礎と臨床。金原出版，東京，p 2-6，昭和43年。
- 2) Gao Y, Raj, JU. : Role of veins in regulation of pulmonary circulation. *Am J Physiol Lung Cell Med Physiol*, **288** : L213-226, 2005.
- 3) Aaronson PI, Robertson TP, Knock GA, et al : Hypoxic pulmonary vasoconstriction : mechanisms and controversies. *J Physiol*, **570** : 53-58, 2005.
- 4) Robertson TP, Aaronson PI, Ward JP. :  $Ca^{2+}$  sensitization during sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction is endothelium dependent. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **284** : L1121-1126, 2003.
- 5) Bousamra M, Rossi R, Jacobe E, et al : Systemic lobar shunting induces advanced pulmonary vasculopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **120** : 88-98, 2000.
- 6) Nomura S, Tandon NN, Nakamura T, et al : High-shear-stress-induced activation of platelets and microparticles enhances expression of cell adhesion molecules in THP-1 and endothelial cells. *Atherosclerosis*, **158** : 277-287, 2001.
- 7) Driss AB, Devaux C, Henrion D, et al : Hemodynamic stresses induce endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary artery in experimental compensated heart failure. *Circulation*, **101** : 2764-2770, 2000.
- 8) Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al : Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **159** : 1605-1611, 1999.
- 9) Barbera JA, Peinado VI, Santos S, et al : Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, **164** : 709-713, 2001.
- 10) Stenmark KR, Davie NJ, Reeves JT, et al : Hypoxia, leukocytosis, and the pulmonary circulation. *J Appl Physiol*, **98** : 715-721, 2005.
- 11) Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, et al : Heterozygous germline mutations in a TGF- $\beta$  receptor, BMPR2, are the cause of familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet*, **26** : 81-84, 2000.
- 12) Herve P, Humber M, Sitbon O, et al : Pathobiology of pulmonary hypertension : the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med*, **22** : 451-458, 2001.
- 13) Keegan A, Morecroft I, Smillie D, et al : Contribution of the 5-HT(1B) receptor to hypoxia-induced pulmonary hypertension : converging evidence using 5-HT(1B/1D)-receptor antagonist GR127935. *Circ Res*, **89** : 1231-1239, 2001.
- 14) Cool CD, Groshong SD, Oakey J, et al : Pulmonary hypertension cellular and molecular mechanisms. *Chest*, **128** : 565S-571S, 2005.
- 15) Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al : Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, **43** : 5S-12S, 2004.
- 16) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al : Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, **40** : 780-788, 2002.
- 17) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al : Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, **346** : 896-903, 2002.
- 18) Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al : Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension : a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*, **44** : 1488-1496, 2004.
- 19) Trulock EP. : Lung transplantation recipient selection. *Chest Surg Clin North Am*, **3** : 1-12, 1993.
- 20) 西 悠, 原澤 寛, 天野裕久ら : Epoprostenol持続静注療法とSildenafil長期併用療法を行った肺高血圧症の1例. *Therapeutic Research*, **26** : 38-40, 2005.