

II. テーマ演題

1 高度気管支狭窄を来した2次性肺高血圧症の1例

真田 明子・加藤 公則・大倉 裕二
 塙 晴雄・小玉 誠・相澤 義房

新潟大学医歯学総合病院第1内科

症例は32歳、女性。1995年にECGを指摘されたが精査は行なわなかった。1996年第1子の妊娠を契機に息切れが出現し、1997年8月の出産後も症状は持続したため10月近医を受診した。心エコーで心房中隔欠損症(ASD)を指摘され、心臓カテーテル検査を施行した。PA 100/50 ($m = 68$), $Qp/Qs = 1.36$, balloon閉鎖試験でPAの改善を認め、手術適応があると判断された。3/16, 当院第2外科にて心房中隔欠損孔閉鎖術および三尖弁形成術が施行された。3/24, 歩行時に失神したため、当科に入院した。心臓カテーテル検査でPA 74/53 ($m = 62$), 酸素10L吸入下でPA, TPRともに20%の改善を認め、経口PGI₂製剤, Ca拮抗薬, 抗凝固薬が開始された。その後, PHの悪化を認め、2002年11月, 排尿失神を来したため, epoprostenolの持続静注を開始し, 漸増していった。2005年頃より, 冬期間になると咳嗽がひどくなり気管支炎で入退院を繰り返すようになった。2006年6月の胸部CTで拡張した肺動脈と下行大動脈により左主気管支が圧排され, 高度狭窄をきたしている所見が認められた。このため, 気管支拡張剤を開始し, クラリスロマイシンの少量内服療法を開始した。内服開始後も症状は改善している。

本症例は, 肺高血圧症の進行とともに肺動脈の拡張も増強し, 気管支狭窄が進行したものと考えられる。肺高血圧症で高度の気管支狭窄を来した症例の報告はなく, 稀な病態であると考えられるため, 報告する。

2 肺高血圧症に対するボセンタンの使用経験効果と副作用

木村 新平・早川 雅人・吉田 一浩
 八木原伸江・真田 明子・保屋野 真
 大野有希子・柏村 健・布施 公一
 大倉 裕二・加藤 公則・塙 晴雄
 小玉 誠・相澤 義房

新潟大学大学院医歯学総合研究科
 第一内科

肺高血圧症は予後不良な疾患である。特に原発性肺高血圧症は進行性であるが, PGI₂(フローラン)持続静注療法により, 血行動態, 運動耐用量, および予後の改善が認められつつある。また作用機序の異なる薬剤の追加によりさらなる予後の改善が期待される。今回われわれは, 肺高血圧症患者にエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンを初回投与した8例の治療効果, 副作用について報告する。

【対象患者と方法】対象は, 原発性肺高血圧症患者6名(PGI₂持続静注療法導入前でベラプロスト内服中が3名, PGI₂持続静注療法中が3名), 膠原病由来の肺高血圧症患者1名, 慢性肺血栓塞栓症に伴う肺高血圧症患者1名である。男性1名, 女性7名である。年齢は平均38歳である。8名の患者において心不全症状(NYHA), 心エコーのTR-PG, BNP, 6分間歩行の総距離をボセンタン内服前後で評価した。観察期間は1ヶ月である。ボセンタンの副作用である肝障害の出現頻度, 出現時期を評価した。

【結果】各症例の心不全症状(NYHA), TR-PG, BNP, 6分間歩行の総距離はボセンタン投与前後で有意差をもたなかった。副作用は, 肝障害とめまいであった。原発性肺高血圧症患者6名中3名, 膠原病由来の肺高血圧症患者1名に肝障害を認めた。肝障害出現時期は投与後7~74日間であった。肝障害に関してはボセンタン投与の減量で自然軽快し, 中止にいたる症例は認められなかった。内1名は, 3ヵ月後に再びボセンタン増量を試みたところ肝障害の出現なく最大量を内服している。1例でめまい, 血圧低下を認めボセンタン投与が継続できなかった。

【結論および考察】多くの薬剤性肝障害は投与中止をすることが多いが、ボセンタンに関しては減量で投与継続が可能であると考えられた。今回有意差は認められなかったが、急性効果のみの評価であり長期投与による変化を今後評価する必要がある。肺高血圧症は予後不良な疾患であり、特に原発性肺高血圧症に関してはこれまでPGI2持続静注投与中の患者であれば、PGI2を増量するか、シルデナフィルを使わざるを得なかった。ボセンタンはエンドセリンレセプターに対して作用する薬剤であり今までのプロスタノイドとは全く作用機序がちがいで、多くの文献は急性効果を認めている。副作用として肝障害が有名であるが、ボセンタンの減量により自然軽快した後、再び増量をするのできる症例を認めた。今後はより長期的な試験によって予後改善作用についても評価したい。

3 原発性肺高血圧症に対するボセンタンの使用経験

江村 重仁・丸山 智宏・辰田久美子
梅田 直人・佐藤 卓・落合 幸江
田川 実・中村 裕一

長岡中央総合病院循環器科

3例の原発性肺高血圧症（PPH）に対しボセンタンを使用したので報告する。

〔症例1〕74歳、女性。脂肪肝の合併あり。労作時息切れで発症。NYHA 4度で、BNP 1728pg/ml。右心カテで80/28mmHgと肺高血圧（PH）を認め、各種検査で2次性肺動脈圧が除外されPPHの診断に至った。一般的な心不全治療に反応せず、Ca拮抗剤・ペラプロスト内服は動悸・ほてり症状のため継続できなかった。PGI2持続点滴は高齢で在宅での清潔操作が困難であり導入できなかった。ボセンタンを1/4量より開始し、肝機能異常などの副作用の出現を注意深く観察しながら漸増した。ボセンタン開始直後にはPHが改善し、BNPも191pg/mlまで低下した。肝機能障害の悪化も見られなかった。開始3～4ヶ月後より心不全の増悪を繰り返し、11ヶ月後に死亡した。

〔症例2〕75歳、男性。失神で発症。NYHA 4度、BNP 140pg/ml。右心カテで53/18mmHgの肺高血圧を認め、症例1同様に各種検査ののちPPHと診断した。PGI2持続点滴は高齢で在宅での清潔操作が困難であり導入できなかった。ボセンタン導入後9ヶ月が経過したが、肝機能障害は出現していないがPHは改善せず低酸素血症が遷延し心不全も増悪傾向にある。

〔症例3〕43歳、女性。慢性C型肝炎の合併あり。子宮筋腫摘出術目的に当院受診。術前ECGで右心負荷所見あり当科に紹介された。NYHA 2度でBNP 324pg/ml。右心カテで75/29mmHgのPHを認め、上記症例と同様に各種検査ののちPPHと診断した。Ca拮抗剤・ペラプロストを内服したが効果が不十分のためボセンタンを導入した。12ヶ月経過観察しているがPHは改善しBNPも100pg/ml以下の低値を維持している。肝機能障害の悪化も見られていない。

【考案】PPHに対するPGI2持続静注療法は有効であるが技術的に煩雑で適応に制限がある。ボセンタンは強力な肺動脈拡張作用を有する経口剤であり、PPHに対する新しい治療の選択肢として期待されている。しかしボセンタンのPPH治療体系における位置づけ、特に適正な治療開始時期やPGI2静注療法との使い分けについてはいまだ確立されていない。

当院で経験した3症例のうちNYHA 4度に至った2例の重症例では、ボセンタン投与では継続的なPHの改善やBNP値の低下が得られず、PGI2持続療法の導入が必要であったと思われた。

一方、NYHA 2度の軽症例ではボセンタン単独で良好な肺動脈圧の低下とBNP値の改善が得られており、軽症例（もしくは発症早期の）PPHに対するボセンタンの投与が、生存期間の延長や疾患の進行抑制に有効である可能性が期待される。今後も本症例の注意深い経過観察を行うとともに、多数例の臨床経験により明確な治療指針が得られることを期待したい。