

2019年6月25日放送

小児の特発性肺高血圧症の最新治療

高知大学 小児思春期医学
講師 中山 智孝

肺高血圧症の病態

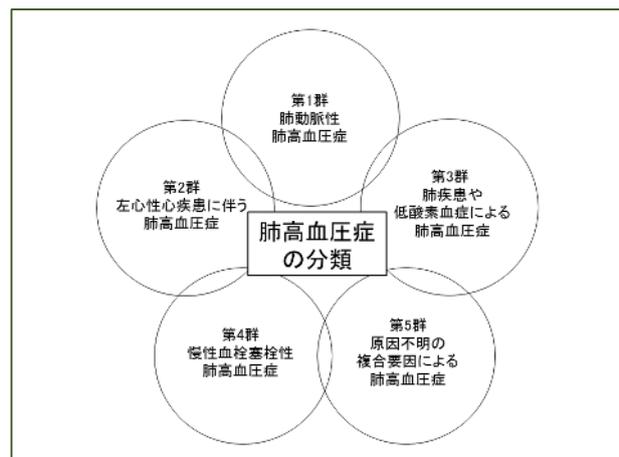
肺高血圧症は本来、低圧で維持されている肺循環系に何らかの異常が生じ、肺動脈平均圧が25mmHg以上を呈する病気の総称です。肺高血圧症は発症の原因により、大きく5つのグループに分類されます。毛細血管の手前にある肺細小動脈に機能的および器質的な閉塞をきたして肺動脈圧や肺血管抵抗が上昇する肺高血圧症を肺動脈性肺高血圧症と言います。

小児の特発性肺高血圧症の特徴

小児の肺高血圧症は成人に比較して疾患の内訳が大きく異なり、特発性（および遺伝性）や先天性心疾患に合併する肺動脈性肺高血圧症で大半を占めます。本日は小児の特発性肺高血圧症についてお話させていただきます。

特発性肺高血圧症は特に原因と思われる基礎疾患を持たない高度の肺高血圧を主徴とし、指定難病に認定されています。発症頻度は

100万人に1~2人と極めて稀で、そのうちの約1/4が小児期に発症すると推定されています。成人に比較して小児の特発性肺高血圧症は、①診断時の肺動脈圧が高いものの、心拍量は保たれている、②静脈の伸展性に富んでいるため中等症以下では顔面や下腿の浮腫が出現しにくい、③過度な運動に伴って酸素の需要/供給のバランスが破綻し著しい呼吸困難や失神を来しやすい



い、などの特徴があります。しかし病初期では運動時のみ症状が出現し、安静時は見た目に元気なことも多いため、てんかん、小児喘息、自律神経失調などと間違われることが少なくありません。一方、わが国では各自治体で学校心臓検診が実施されており、右室肥大など心電図異常を契機として学童期の特発性肺高血圧症が毎年数人、見つかっています。

1990年代終わりまでは有効な治療薬が少なかったため、当時の特発性肺高血圧症の平均生存期間は成人で2.8年、小児では10か月と極めて予後不良で悲惨な成績でした。その後、わが国では2000年にプロスタサイクリン持続静注療法が保険収載されたのがブレークスルーとなり、近年においては病態解明の進歩、有効な治療薬の開発、診療ガイドラインの策定などの恩恵を受け、特発性肺高血圧症の予後は大幅に改善されております。20年以上の長期生存も可能となり、私共が幼い頃から診ている特発性肺高血圧症の小児患者さんも難病を抱えながら成人に達し、立派な社会人に成長しております。

小児の特発性肺高血圧症の治療

小児の特発性肺高血圧症の治療の話に入ります。なお詳細については、日本循環器学会と日本肺高血圧・肺循環学会の合同で発表された「肺高血圧症治療ガイドライン(2017年度改訂版)」の「小児における肺高血圧症」の項をご参照いただければと思います。治療に用いられる薬剤には、一般的治療薬と特異的肺血管拡張薬に分けられます。前者には利尿薬、強心薬（ジゴキシン、カテコラミンなど）、抗凝固薬（ワルファリン）などが含まれます。また病状に応じて活動制限や酸素投与がおこなわれます。肺血管拡張薬には作用機序の異なる3系統の薬剤、すなわちプロスタサイクリン製剤および誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬/可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬、に大別されます。2019年6月現在、わが国では肺動脈性肺高血圧症に対し、12種類の肺血管拡張薬が薬事承認されております。注意すべき事項として、これら特異的治療薬は第1群に分類される肺動脈性肺高血圧症にのみ適応があり、他の臨床グループ(第2~5群)に属する症例には適応がありません。誤って投与すると肺のうっ血や低酸素血症を助長させ、却って病状悪化につながる恐れがありますので、肺血管拡張薬を投与する前にしっかり鑑別診断をおこなうことが重要です。また小児では残念ながら薬剤の安全性や有効性に関するエビデンスは世界的に少なく、ほとんどの薬剤は小児適応が取得されておらず、適応外薬として投与されているのが実情です。

肺動脈性肺高血圧症に対する肺血管拡張薬(一覧)

	PGI2-cAMP経路	NO-sGC-cGMP経路	エンドセリン経路
内服	ベラプロスト (プロサイリン [®] ・ドルナー [®])	シルデナフィル (レバチオ [®])	ボセンタン (トラクリア [®])
	ベラプロスト徐放剤 (ベラススLA [®] ・ケアロードLA [®])	タダラフィル (アドシルガ [®])	アンプリセンタン (ヴォリプリス [®])
	セレキシバグ (ウブラビ [®])	リオシグアト (アデムバス [®])	マシテンタン (オプスミット [®])
吸入	イロprost (ペンティビス [®])		
静注	エボprostステノール (フロラン [®] ・エボACT [®])		
静注または皮下注	トレprostステニル (トレprost [®])		

わが国における小児適応薬剤

薬剤	エンドセリン受容体拮抗薬: ボセンタン	ホスホジエステラーゼ5阻害薬: シルデナフィル	プロスタグランジン製剤: エボprostステノール
商品名	トラクリア [®] 小児用分装瓶30mg	レバチオ錠20mg レバチオOD錠30mg レバチオ徐放剤 [®] 1000mg	エボprostステノール静注用FACT: 0.5mg、1.5mg
剤型	十字の刻線あり、1錠あたり1/4へ分割可能	OD錠は、唾液のみ(飲み込み)で服用可能 懸濁液:1瓶につき、290mlに水を加えて10mg/mlの溶液となる	市販製剤(生薬製剤)で2錠
適応	1歳以上、肺動脈性肺高血圧症	1歳以上、肺動脈性肺高血圧症	1歳以上、肺動脈性肺高血圧症
用法・用量	1回2~4mg/kg、1日2回(最初の4歳児は12歳児から開始) 最大1日120mg(1日240mg)を認めること	体重6kg~20kg:1回20mg、1日3回 体重20kg超:1回20mg、1日3回	0.5~2mg/kg/minの持続静注を0.5~4時間の間隔で実施して0.5~2mg/kg/minずつ増量 20~40mg/kg/minを目標として増量投与を決定する
主な副作用	頭痛、肝機能障害、動悸	頭痛、紅潮、腹痛、悪心	頭痛、紅潮、下痢、悪心、血圧減少
小児での特徴など	吸入以上の経腸経腸薬の適応がない	小児でも自覚的動悸の報告あり	血管拡張作用により遠位の血圧低下が期待することがある 配製に十分注意し、必要に依り、輸液やカテコールアミンを使用する 小児でも明らかな血圧の上昇の報告あり、定期的に検査を行う

肺高血圧症治療ガイドライン(2017年度改訂版)

この問題を解決すべく、最近では世界共通のプロトコルによる小児の国際共同治験への日本からの参加や、国内の関連学会を中心に医師主導治験も計画されるなど、前向きに取り組んでいるところ です。

重症度評価/予後予測

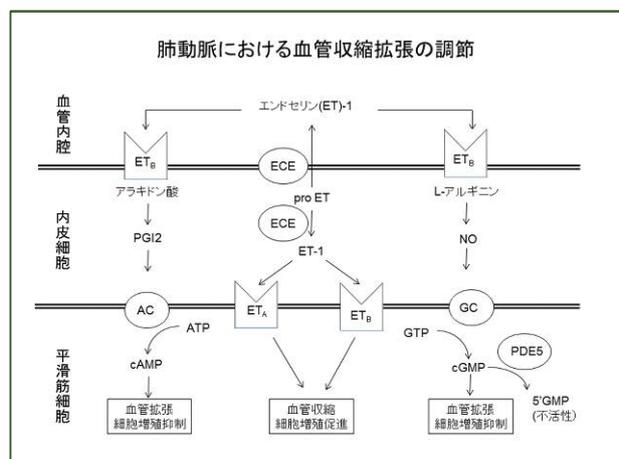
小児の特発性肺高血圧症の治療方針は成人同様、重症度評価に基づいて行われます。予後決定因子には右心不全徴候、病状進行、失神や成長障害の有無、WHO 機能分類、血中ナトリウム利尿ペプチド、心エコーや心カテーテル所見などが挙げられ、これらを総合的に評価します。予後良好とされる項目を多く有する症例を低リスク群、そうでない症例を高リスク群に分類します。肺血管抵抗が 10 単位・m² 以下は軽症、20 単位・m² までは中等症、それ以上は重症と考えられます。心カテーテル検査は肺高血圧症診断のゴールド・スタンダードですが、幼少児では検査に起因する重篤な合併症も懸念されるため、心エコーなどで特発性肺高血圧症と暫定診断がつけば肺血管拡張薬を含む治療を優先させ、病状の安定化が得られるまで心カテーテル検査は見合わせることも考慮します。また、遺伝子検査は倫理的な問題もあり必須ではありませんが、これまでの研究では **BMPR2** や **ALK1** などの遺伝子変異陽性例は予後不良のことが多く、特発性肺高血圧症の家族歴を含め、治療方針決定に重要とする見方もあります。

予後規定因子	低リスク	高リスク
右心不全の徴候	なし	あり
病状の進行	なし	あり
失神	なし	あり
成長障害	なし	あり
WHO機能分類	I, II	III, IV
BNP/NT-proBNP	軽度上昇	高度上昇
6分間歩行距離	長い(>500m)	短い(<300m)
心エコー	右室拡大/機能障害が軽度	右室拡大/機能障害が著明 心嚢液貯留
血行動態 (心カテーテル検査)	心係数>3.0 l/min/m ² 肺体血圧比 <0.5 肺血管抵抗<10単位・m ² 急性血管反応良好	心係数<2.5 l/min/m ² 肺体血圧比 >0.75 右房圧 >15mmHg 肺血管抵抗>15 単位・m ²

実践的治療

ここから具体的な治療のお話に移ります。肺高血圧症治療ガイドラインで提唱されている治療アルゴリズムに準拠して治療が行われます。薬物治療の目的は、異常な肺血管リモデリングの進展を制御し、血管内皮機能を回復させることです。究極的には肺動脈圧や肺血管抵抗を正常化させるのが理想ですが、現実的には肺動脈平均圧 40mmHg 以下、肺血管抵抗 10 単位・m² 以下を目指します。治療開始の遅延がその後の治療効果や生命予後に影響を与える可能性があるため、早期の診断・治療介入が重要となります。

治療薬の選択は重症例を除き、原則として経口薬から開始するのが一般的です。どの薬剤が優れているか、どの薬剤から開始すべきか、についての定説はありませんが、最近では作用機序の異なる肺血管拡張薬を初期から 2 剤ないし 3 剤を併用する **up-front** 併用療法が主流となり、良好な治療成績が得られるようになりました。小児適応のあるエンドセリン



受容体拮抗薬ボセンタン、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬シルデナフィルは小児用の剤型があり、小さなお子さんでも服薬しやすくなっています。他の経口薬は小児の用法・用量が確立されておらず、成人用の錠剤を粉砕し調剤する必要があります。これら経口肺血管拡張薬に対し効果不十分または病状進行がきわめて速い症例においては、後手にならぬよう持続静注や持続皮下投与などの非経口プロスタサイクリン製剤の導入を検討しなくてはなりません。スムーズな導入には小児の特発性肺高血圧症の診療経験が豊富な施設と連携して診療にあたるのが望ましいと考えられます。すべての肺血管拡張薬には少なからず体血管拡張作用を有し、頭痛・めまい・皮膚紅潮・嘔気・下痢など共通の副作用があります。これら副作用情報をあらかじめ患者さんや保護者のかたに説明したうえで、少量から開始し、忍容性を確認しながら最大耐用量まで増量していくよう心がけます。同じ系統の薬剤同士の併用は過度な血圧低下や副作用発現の恐れがあり避けなければなりません。例外としてプロスタサイクリン系吸入薬であるイロprostは体血管への影響が少なく、他のプロスタサイクリン系薬剤との併用が可能です。また、選択的プロスタサイクリン受容体作動薬であるセレキシパグは、経口薬でありながら既存の経口薬に比較して高い臨床効果を示し、今後小児領域での応用に期待がもたれております。

以上、簡単ですが小児の特発性肺高血圧症の最新治療についてお話ししました。冒頭で従来に比較して小児の特発性肺高血圧症の予後は著しく改善したと紹介しましたが、一部にあらゆる薬物療法に抵抗性を示す症例もみられます。予後不良が予想される症例では肺移植手術が唯一の救命手段になりうるため、時期を逸することなく肺移植が可能な専門医療機関へ連絡を取っていただきたいと思います。

肺動脈性肺高血圧症の病態と特異的治療薬の作用機序

1. プロスタサイクリン(PGI₂)製剤および誘導体

PGI₂は血管内皮細胞で内因性に産生されるアラキドン酸代謝産物で、最終代謝産物であるcAMPは強力な肺および体血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者の肺血管においてPGI₂合成酵素の発現が低下している。

PGI₂製剤および誘導体はcAMPの産生を高め、血管拡張作用を発揮する。現在、内服・吸入・持続皮下・持続静注など異なる投与経路の薬剤が開発されている。

2. エンドセリン受容体拮抗薬

エンドセリンの受容体にはET_AとET_Bの2つがある。ET_Aは血管平滑筋に存在し、血管収縮・細胞増殖・細胞遊走などに関与。ET_Bは血管内皮細胞に存在し、NOやPGI₂の産生を介してET_Aとは逆に血管拡張・細胞増殖抑制など保護的な作用をもつ。PAHの病態ではET_Bが血管平滑筋にも発現し収縮過剰に関与している。

エンドセリン受容体拮抗薬にはET_A・ET_B両受容体に対する拮抗薬(ボセンタン、マシテンタン)と選択的にET_B受容体を拮抗するアンプリセンタンがある。

肺動脈性肺高血圧症の病態と特異的治療薬の作用機序

3. ホスホジエステラーゼ5阻害薬/可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬

一酸化窒素(NO)経路の最終産物であるcGMPは血管拡張作用を有するが、ホスホジエステラーゼ(PDE)によって5'GMPへ不活化される。PDE5阻害薬は肺血管に多く分布するPDE5を阻害することで、cGMPを増やし肺血管拡張作用を発揮する。

病状が進行したPAHでは内皮機能不全やNO合成障害を伴い、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)への刺激が不十分になる。

sGC刺激薬のリオシグアトは内因性NOに対するsGCの反応性を高め、NOによる刺激がない状況下でもsGCを直接刺激して、cGMP産生増加させる。PDE5阻害薬で十分な反応が得られないPAH症例においてリオシグアトへの切り替えが有効である可能性がある。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>