

<症 例>

Epoprostenol (PGI₂) 持続静注療法を中止した原発性肺高血圧症の1例 PGI₂ の慢性効果についての一考察

(平成13年6月13日受付)

(平成13年8月22日受理)

神奈川県立こども医療センター循環器科

宮本 朋幸 松田 晋一 松井 彦郎 康井 制洋

key words : 原発性肺高血圧症, epoprostenol, プロスタサイクリン持続静注療法

要 旨

症例は5歳女児。運動耐容の低下と咳嗽を主訴に入院した。初回心臓カテーテル時にPH crisisでnearly arrestを来し、PGI₂点滴静注にて救命した。初回カテーテル時のRpは51.8単位、HANP 400 pg/ml, BNP 837 pg/mlであった。その後カルシウム拮抗薬、ワーファリン等の内服治療、酸素投与を併用しPGI₂を8 ng/kg/minから漸減していったが臨床症状の悪化無く、PGI₂ 4 ng/kg/min投与時に再度カテーテル検査を施行した。4 ng/kg/minでのRpは11.0、投与中断時は10.7、10 ng/kg/minでは7.0であった。両親の強い希望がありPGI₂持続点滴を中止した。中止後1カ月のRpは12.6、酸素負荷でRpは5.5まで低下し血管反応性も良好であった。しかし、中止後4か月時のRpは24.8、酸素負荷でも20.3と悪化していた。本症例の経過は、PGI₂には血管拡張という急性効果の他に、血管病変進行抑制の慢性効果もある可能性を示唆するものと思われた。

はじめに

Epoprostenol (以下PGI₂) 持続静注療法は、原発性肺高血圧症 (以下PPH) に対し有効な治療法として確立している¹⁾。nonresponderであってもその予後を改善するという報告もあり²⁾、血管拡張効果のみならず、肺血管のremodelingに対する効果も考えられている³⁾。しかし、PGI₂の慢性効果に関するevidenceの報告はない。我々は、PGI₂持続静注療法を4カ月間施行した後、本療法を中止した症例から示唆に富む知見を得たので報告する。

症 例

症例は5歳女児、主訴は失神発作、息切れであった。1999年11月下旬、保育園で失神したが、すぐ回復したので医療機関への受診は行われなかった。同年12月頃

から駅の階段を昇ることができなくなり、息切れ、咳嗽が多くみられるようになった。2000年1月近医でエックス線写真上心拡大を指摘され本院紹介された。家族歴既往歴には特記すべきことはなかった。入院時身体所見では、身長116.3 cm (+1.3 SD)、体重19.8 kg (+0.3 SD)。顔色蒼白で胸部聴診上奔馬調律とII音の亢進がみられた。肝腫大、浮腫は認められなかった。胸部エックス線ではCTR 58%、左第II弓及び、肺門部血管陰影の拡大が認められた。心電図はV1、V2のstrainをともなうRVHが認められた。肺血流シンチグラムで左肺血流の減少が認められ、MRIにて左肺静脈の開存が不明確であった。2000年2月3日、心臓カテーテル検査を行った。主肺動脈圧140/80 (100) mmHg、動脈圧95/60 (72) mmHg。肺血管抵抗 (Rp) 51.8 単位・m²、体血管抵抗 (Rs) 20.7 単位・m²。左肺静脈に造影上問題は認められなかった。

臨床経過

心臓カテーテル時の肺動脈造影直後に突然20 BPM

別刷請求先: (〒232 8555) 神奈川県横浜市南区六ツ川2 138 4

神奈川県立こども医療センター循環器科

宮本 朋幸

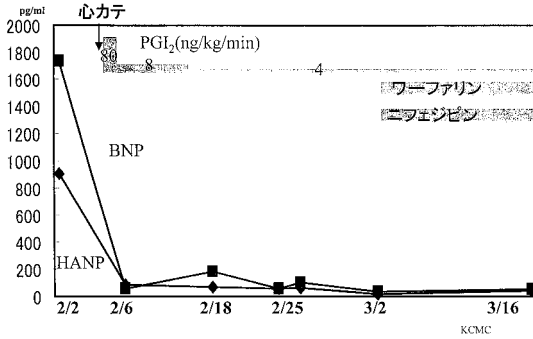


図1 臨床経過その1

PGI₂ 開始後 HANP, BNP とも著明な低下を示した。

表1 第2回カテーテル時のPGI₂ に対する反応性の評価

PGI ₂	4 ng/kg/min	off	10 ng/kg/min
Rp	11.0	10.7	7.0
Rs	14.4	17.2	7.0

の徐脈が持続し収縮期血圧 30 mmHg 前後の crisis の状態となった。火急的に PGI₂ 投与開始, 漸増し, 最終的に 80 ng/kg/min まで増量したとき急速に脈拍, 血圧が回復し救命できた。その後 PGI₂ を漸減し, 翌朝には 8 ng/kg/min まで減量できた。カテ前は HANP 910 pg/ml, BNP 1,740 pg/ml と著明に上昇していたが, PGI₂ を投与した 5 日後には 86, 57 と改善が得られた。その後 PGI₂ を 4 ng/kg/min に減量し, ワーファリン, ニフェジピンの投与を開始した(図1)。HANP, BNP はほぼ正常値で推移(図2), 6 分間歩行距離も増加した時点で 2 回目の心臓カテーテル検査を行った(表1)。Rp 11.0 Rs 14.4 PGI₂ 中断時 Rp 10.7 PGI₂ 10 ng/kg での Rp は 7.0 であった。この時点で両親は PGI₂ 持続点滴の継続を希望せず, 4 カ月間継続した PGI₂ を中止する方針とした。中止 1 カ月後, HANP, BNP の上昇なく, 6 分間歩行距離も変化認められない状況で 3 回目の心カテを施行した(図2)。Rp は 12.6 酸素負荷では 5.5 まで低下した。そのため, 本児はカルシウム拮抗薬に反応していると判断し, 経過を観察することとした。中止後 2 カ月頃より顔色不良となることが時々みられ, HANP 80 BNP 302 と再上昇がみられたため中止後 4 カ月時に第 4 回カテーテル検査を行った。肺動脈圧は再び Supersystemic となり Rp は 24.8, 酸素負荷でも 20.3 に留まり, 著明な悪化がみられた。

その後, 本児は経口プロスタサイクリン製剤の内服を開始した。

考 察

PGI₂ 持続静注療法は, PPH の生存率を改善させ¹⁾, 長期投与により肺血管抵抗も低下させる⁴⁾として PPH に対し非常に効果的な治療法である。しかし, 静注用 PGI₂ は血中半減期が短く, 中心静脈カテーテルによる持続的な投与が必要である。その管理の煩雑さ, 美容上の問題から患者が本療法の継続を拒否する事例も報告されている⁵⁾。本症例は本療法の継続に両親の承諾が得られず, 持続静注を中止した。

PGI₂ 持続静注療法を中止した症例の報告は少ないが, 中止後数日で症状が悪化する例が多い⁵⁾。このため中止後も症状の悪化がなく, 1 カ月後の心臓カテーテル検査でも血行動態パラメーターの悪化がみられなかった本例は, カルシウム拮抗剤に反応がみられているものと考えられる。しかし, 中止 4 カ月後に著明な悪化が認められた。このことは, PGI₂ 投与で一時的に肺血管病変進行の遅延, または血管病変の改善が得られたが, 中止により再び血管病変の進行したことを示唆すると思われる。すなわち, 本症例の経過は, PGI₂ には血管拡張効果のみならず, 慢性効果として血管病変進行に抑制的に働く効果があるという間接的な証拠になるものと考えられる。

PGI₂ 投与を中止した急性期の報告はいくつかあり, 中止直後に肺血管抵抗が 26%, 体血管抵抗が 67% 上昇したとの報告や⁶⁾, レニン活性が中止後 2 時間までに 10 倍上昇したとの報告がある⁷⁾。しかし, 中止後長期間の血行動態変化の報告はない。PGI₂ の血管病変に対する慢性効果を支持する意見^{3,8)}や, それを疑問視する意見⁹⁾もあり, PGI₂ の慢性効果は未だ議論がある。しかし, 本症例の経過は PGI₂ の慢性効果を証明する一つの知見と思われる。

現在, PGI₂ 持続静注の適応は, 他の療法に反応しない重症例と考えられている^{9,10)}。経口 PGI₂ 製剤の効果もみられているが血圧低下や嘔気などの副作用が大量投与によって出現する場合がある⁹⁾。また 吸入製剤の効果も報告されているが¹¹⁾, 頻回の吸入にまだ問題がある。また, 静注薬から吸入薬への変換が不可能であったとの報告もあり¹²⁾, 現在のところ慢性的に使用する PGI₂ の最も効果的な方法は持続静注と考えられる。血管病変進行の抑制的効果が存在するなら, より早期に導入をした方がよいとも考えられ, PGI₂ の慢性効果についてさらなる検証が必要と思われる。患児は現在両

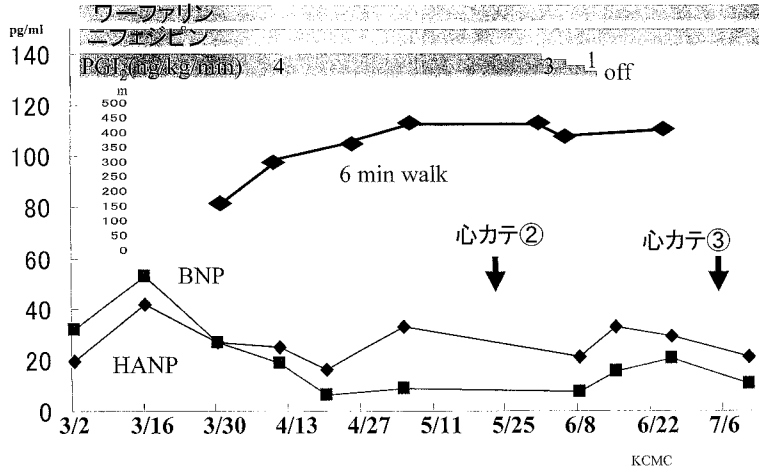


図2 臨床経過その2
 PGI₂ 漸減中止後も HANP, BNP, 6分間歩行距離ともに変化は認められなかった.

親の承諾を得て PGI₂ 持続静注療法の再導入中である.

結 語

1. PGI₂ 持続静注を中止した症例の経過を報告した.
2. 中止後 1 カ月では肺血管抵抗及び vasoreactivity は良好に保たれていたが, 中止後 4 カ月では著明な悪化を認めた.
3. PGI₂ 持続静注療法は, 肺移植への bridging therapy という位置付けだけではなく, 血管病変進行予防の効果を期待した積極的導入により PPH の予後をさらに改善させる可能性がある.

文 献

- 1) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jobsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW : A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996 ; 334 : 296 301
- 2) Barst RJ, Maislin G, Fishman AP : Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Circulation 1999 ; 99 : 1197 1208
- 3) Fishman AP : Pulmonary hypertension-beyond vasodilator therapy. N Engl Med 1998 ; 338 : 321 322
- 4) McLaulin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich

S : Reduction in pulmonary vascular resistance with long term epoprostenol(prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1998 ; 338 : 273 277

- 5) 岡野嘉明 : 原発性肺高血圧症の内科的治療 特に PGI₂ を中心とした最近の進歩について . 循環器科 1998 ; 43 : 169 183
- 6) Cuiper LL, Price PV, Christman BW : Systemic and pulmonary hypertension after abrupt cessation of prostacyclin : role of thromboxane A2. J Appl Physiol 1996 ; 80 : 191 197
- 7) Robbins IM, Cuiper LL, Stein CM, Wood AJJ, He HB, Parker R, Christman BW : Angiotensin II mediates systemic rebound hypertension after cessation of prostacyclin infusion in sheep. J Appl Physiol 1998 ; 85 : 731 737
- 8) Botney M : Epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1773
- 9) 中山智孝, 佐地 勉, 金原博子, 加藤摩耶, 小澤安文, 星田 宏, 石北 隆, 松裏裕行, 瀬口正史, 松島正氣 : 小児原発性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注療法の中期成績 . 日児誌 1999 ; 103 : 709 714
- 10) Rubin LJ : Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997 ; 336 : 111 117
- 11) Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekeroetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H : Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosol-

- ized iloprost, a prostacyclin analogue. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1866 1870
- 12) Shenk P, Petkov V, Madl C, Kramer L, Kneussl M, Ziesche R, Lang I : aerosolized iloprost therapy

could not replace long-term IV epoprostenol (prostacyclin) administration in severe pulmonary hypertension. Chest 2001 ; 119 : 296 300

A case of primary pulmonary hypertension after cessation of continuous prostacyclin infusion
Consideration of chronic effect of prostacyclin

Tomoyuki Miyamoto, Shinichi Matsuda, Hikoro Matsui, Seiyo Yasui
Department of Cardiology, Kanagawa Children's Medical Center

A five-year-old girl was admitted because of cough and general fatigue. She had pulmonary hypertension crisis at cardiac catheterization and was resuscitated by intravenous injection of epoprostenol (PGI₂). At that time, the pulmonary vascular resistance (Rp) was 51.8 units · m². Thereafter she was treated with continuous PGI₂ infusion (4 ng/kg/min). Her symptoms improved. PGI₂ infusion was continued for 4 months. The Rp reduced to 11.0, and it was no change (10.7) after test cessation of PGI₂. We stopped her continuous PGI₂ infusion, because her parents didn't consent to continuing PGI₂ infusion. One month after cessation of PGI₂ infusion, the Rp was 12.6, and reduced to 5.5 by 100% oxygen inhalation. But 4 months after cessation, the Rp was 24.8, and it fell only to 20.3 by oxygen inhalation. These changes of Rp suggest a chronic effect of PGI₂.
