

< Editorial Comment >

原発性肺高血圧の治療と肺動脈造影

東京女子医科大学循環器小児科 門間 和夫

本誌にプロスタサイクリン(フローラン)持続注入を4カ月行い、著明な効果があったが親の希望で注入を中止した原発性肺高血圧の5歳女児例が報告¹⁾されている。臨床経過、血行動態などよく記載されており、教訓的な報告である。我国でも原発性肺高血圧症に対するプロスタサイクリンの持続注入治療^{2,3)}が始まり、研究会⁴⁾でも活発な議論が始まっている。この報告に関連して次の2点について、editorial commentを書きたい。

第1に、プロスタサイクリン持続注入⁵⁾の中止について、本症例は年齢が低く、プロスタサイクリン持続注入に良く反応して2～3カ月で肺血管抵抗が52単位から11単位に低下したので、血管拡張薬に反応する型^{6,7)}(responder)である。responderは成人で少なく20%程度で、小児に多く、小児でも年齢の低いほどおおく、1歳以下では90%近くがresponderである⁶⁾。5～6歳ではresponderは半数程度である⁶⁾。

フローランの添付文書⁸⁾には注入中止について、先ず用法の項で「中止、急激な減量により肺高血圧症状が増悪するおそれがあるので、1日当たり2ng/kg/分以下で徐々に減量する。」と記載している。更に警告の項にも「外国で長期投与後の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、中止する場合は徐々に減量する。」と記載している。

米国では日本に先駆けてプロスタサイクリンが発売され、持続注入が原発性肺高血圧症に使われている^{6,7)}が、2001に発行されたCardiologyの原発性肺高血圧症の治療の項はUCLAとOregonの内科のBrundage教授の執筆⁹⁾で次のように記載されている。「PGI₂の静脈内持続投与法は通常4ng/kg/分で開始し、薬剤耐性⁹⁾が出来るので1月毎に1ngずつ増量し、1年後からは3月ごとに1ng増量する。従って開始1年後の投与量は10～25ng/kg/分となる。数年後にも時々注入量を増やす必要がある。中には注入量を減量できる例もある¹⁰⁾。しかし注入を急に止めるのは危険で、それによりreboundが起き、肺動脈圧が急に上昇し、死亡することがある。」この最後の1行は原文ではshould never be stopped abruptlyであり、非常に強い言葉で急にやめてはいけないと警告している。

本誌の報告ではresponderに4カ月のプロスタサイクリン持続注入後にプロスタサイクリンを中止し、ワーファリン、ニフェジピンを投与していたが、2カ月で次第に具合悪くなり、4カ月後には肺血管抵抗が25単位まで上昇した¹⁾。プロスタサイクリン注入中止後のresponderの経過として教訓的である。プロスタサイクリン注入中止後に続けてプロスタサイクリン経口剤(beraprost sodium)を投与した場合の経過を知りたいところである。

第2に肺動脈造影の適応について、原発性肺高血圧症では肺動脈造影は極めて危険であり、出来るだけ避けるべきである。私達の東京女子医科大学での経験は論文¹¹⁾にしてあるが、原発性肺高血圧症の小児例でカテーテル検査でショックになった例が7例、全検査例の1/3にあり、その7例中の2例が肺動脈造影直後であった。以前は静脈内注入用プロスタサイクリンが無く、イソプロテレノールなどで対処したが7例中の3例は死亡した。従って超音波、MR、肺血流シンチなどで原発性肺高血圧の鑑別診断を進めて、カテーテル検査では造影せず、主に重症度と薬剤反応性をしらべるのが安全である。

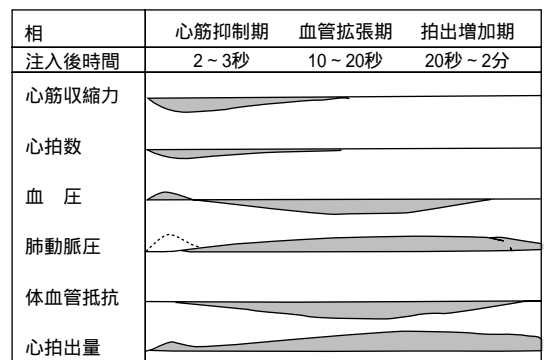


図1 造影剤の血行動態への作用¹³⁾。猫の実験でUrografin, 1ml/kgの左室注入後、肺動脈注入では注入後2～3秒で肺動脈圧が20%上昇する。その後の心筋抑制、全身血管拡張、心拍出量増加は肺動脈注入でも左室注入と同様に生じる¹³⁾。

造影剤の肺循環作用としては肺動脈への造影剤注入直後に肺動脈圧が上昇する^{12,13)}。造影剤は血漿より高い浸透圧¹²⁾を持つので血管外から血管内に水分を引き込み、注入された造影剤量以上に血管内容積が増加する。また造影剤は赤血球からも水を引くので、赤血球は堅くなり、肺血管抵抗は高くなる¹²⁾。造影剤が冠循環に達すると一過性であるが心筋収縮性が低下する¹³⁾。原発性肺高血圧症の肺動脈は循環が遅く、肺血管閉塞病変のため肺血管床の余裕が無いので、これらの作用が高度に出現するのであろう。原発性肺高血圧で肺血管抵抗が高く、心拍出量が低下し、右心不全が強い例では、肺動脈造影でショックになる危険が大きい。

文 献

- 1) 宮本朋幸, 松田晋一, 松井彦郎, 康井制洋: 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。日小循誌 2001; 17: 585-588
- 2) 油本陽子: 原発性肺高血圧症治療薬, プロスタグランジン I₂ 注射製剤について。永井良三, 他編集: 心臓病の最新医療。先端医療技術研究所, 東京, 2001; pp 551-552
- 3) 佐地 勉: 原発性肺高血圧に対する PGI₂ 持続静注療法と生体肺葉移植。循環器専門医 1997; 5: 379-384
- 4) 小児肺循環研究会抄録。日小循誌 2000; 16: 808-814
- 5) エポプロステノールナトリウム。日本医薬品集。2001 薬業時報社, 東京。2001; pp 405-406
- 6) Barst RJ: Primary pulmonary hypertension in children. In Rubin LJ, Rich S(Eds.): Primary Pulmonary Hypertension, Marcel Dekker, Inc. New York, 1997; pp 179-225
- 7) Barst RJ: Clinical management of patients with pulmonary hypertension. in Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (Eds.): Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Sixth Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; pp 1347-1361
- 8) Brundage BH: Pulmonary hypertension and intrinsic pulmonary vascular disease. In Crawford MH, DiMarco JP (Eds.): Cardiology. Mosby, London, 2001; pp 5-16 1-8
- 9) McLaughlin W, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Overcoming tolerance to prostacyclin in primary pulmonary hypertension. Circulation 1998; 98: I-615
- 10) McLaughlin W, 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: 273-7
- 11) 門間和夫, 岩崎順弥, 中沢 誠, 中西敏雄: 小児の原発性肺高血圧症。日小循誌 1998; 14: 494-499
- 12) Nykanen DG, Freedom RM: Angiography. In Moller JH, Hoffman JIE: Pediatric Cardiology, New York, Churchill Livingstone, 2000; pp 217-233
- 13) 門間和夫, 中沢 誠: 造影剤の心臓血管作用。時間的経過と注入部位による差。心臓 1974; 6: 1003-1010