

## Eisenmenger 症候群に対する疾患特異的治療のインパクト

京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓学  
糸井 利幸

## Impacts of Disease-specific Therapies for Eisenmenger Syndrome

Toshiyuki Itoi

Department of Pediatric Cardiology and Nephrology,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science, Kyoto, Japan

Eisenmenger syndrome (ES) は、主として肺血流増加型先天性心疾患における肺動脈性肺高血圧 (PAH) のうち不可逆的な閉塞性肺血管病変が進展し、右心系への高度圧力負荷により右左短絡となり、チアノーゼ、血液過粘度、呼吸困難、不整脈、うっ血性心不全、心内膜炎、鉄欠乏性貧血、血液凝固異常などを伴う多臓器症候群である。ES の状態になると 50 歳に到達するのは ES 患者の 55% 程度といわれ、特発性 PAH (IPAH) に比較して安定した状態が続くが、換言すれば低い QOL の期間が長期にわたることを意味する。

個々の症候に対してこれまで経験上用いられてきたジギタリス製剤、利尿薬、抗血栓薬、酸素療法などのさまざまなプライマリー治療は、疾患の進行を抑制することに関してほとんど無効であった。近年、血管平滑筋細胞の異常な増殖と収縮による病態に対して有効とされる 3 系統の肺血管拡張薬、すなわち (1) プロスタノイド (PG), (2) エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA), (3) ホスホジエステラーゼ 5 (PDE-5) 阻害薬が disease-specific therapy (DST) として肺高血圧症特に IPAH に対する新たな治療方略として導入された。IPAH に比べて臨床状態が比較的固定している ES に対する血管拡張薬投与の有益性についてはそれほど注目されていなかったが、ERA である bosentan の ES に対する有効性と安全性を明らかにした BREATHE-5 以降、ES に対する積極的な DST が試みられている。

Table 1 Disease-specific therapies on Eisenmenger syndrome

studies	design	year	n (ES)	active drugs	F/U (months)
Galie (BREATHE-5)	RCT	2006	54(54)	bosentan	4
Singh	RCT (cross over)	2006	10(10)	sildenafil	
van Loon	prospective cohort	2007	30(26)	bosentan	24 -
Apostolopoulou	prospective cohort	2007	21(13)	bosentan	28
D'Alto	prospective cohort	2007	22(22)	bosentan	12
Diller	retrospective cohort	2007	18(15)	bosentan	24
Chau	prospective cohort	2007	13(7)	sildenafil	
Garg	prospective cohort	2007	44(21)	sildenafil	18.7 ± 8.8
Gatzoulis	prospective cohort (extension of BREATHE-5)	2008	37(37)	bosentan	10
Berger (BREATHE-5)	post-hoc (ASD vs VSD)	2009	54(54)	bosentan	4
Duffels	retrospective cohort	2009	58(?)	bosentan	22
D'Alto	retrospective cohort	2010	38(38)	bosentan	33 ± 17
Duffels	prospective Down synd cohort	2010	24(24)	bosentan	3 - 23
Tay	prospective cohort	2010	12(12)	sildenafil	3
Iversen	RCT, cross over	2010	21(21)	bosentan ± sildenafil	9
D'Alto	prospective cohort	2010	32(28)	bosentan + sildenafil	6
Dimopoulos	retrospective cohort	2010	229(229)	DST 68; bosentan 50, sildenafil 17	48

F/U: follow up, RCT: randomized control test, ES: Eisenmenger syndrome, 6MWD: 6 minutes walk distance

これら DST の導入により、ES は完成した、あるいは固定した疾患で治療対象にないという概念に変革をもたらしたといえる。本稿では Schuurin<sup>1)</sup>と Tay<sup>2)</sup>の論文をもとに bosentan と PDE-5 阻害薬の Sildenafil に焦点をあて、BREATH-5 後の ES 患者に対する DST について概説する (Table 1)。

Dimopoulos らは bosentan 投与の 50 名と非投与の 168 名に対する 48 カ月の後方視的検討で、bosentan 投与の有意な生存率向上を示している<sup>3)</sup>。CHD 患者に対する bosentan 投与の短期的、長期的効果を成人と小児で比較検討した van Loon らの報告では、短期的な有効性を認めるものの長期的にはその有効性は低下し、特に基礎疾患が重症な傾向にあった小児では有効性低下の度合いが大きいという結果であった<sup>4)</sup>。

ES に対する sildenafil 投与の検討では肺血管抵抗、6MWD の改善を認めている<sup>5)</sup>。Sildenafil は換気血流比を改善して動脈血酸素飽和度を上昇させるといわれているが、Tay らの前方視的検討では 6MWD、NYHA クラス分類、そして QOL の有意な改善に比べて、3 カ月投与後の動脈血酸素飽和度には変化を認めていない<sup>2)</sup>。従来 DST に関する検討では 6 分間歩行距離であるとか心臓カテーテル検査による肺血管抵抗あるいは肺動脈圧の変化など生理学的パラメーターをアウトカムとしていることが多いが、客観的最大運動能と臨床的運動能力の間にギャップがある ES 患者では QOL の低下が日常生活のうえで大きな問題となっているので、Tay らは治療のアウトカムとして PH に特化した QOL 判定指標の変化を検討した。WHO クラス 3 の ES 患者 12 名に対する sildenafil 投与の結果、3 カ月後の 6 分間歩行距離 (6MWD)、NYHA 機能クラスのみならず QOL も有意に改善していた<sup>2)</sup>。

2010 年になって DST の併用療法の報告が増加した。Bosentan 投与に sildenafil 追加の場合、D'Alto らは肺血管抵抗、6MWD などの循環動態のさらなる改善を示すが動脈血酸素飽和度の有意な改善を認めなかった<sup>6)</sup>。一方、Iversen らの検討では循環動態の改善ではなく酸素飽和度の改善を報告している<sup>7)</sup>。併用療法の有用性についてはさらなる検討が必要である。

従来行われている急性反応性試験は IPAH に対するカルシウム拮抗薬投与の適応を検討するもので、ES に対する試験としてはあまり注目されていなかった。しかし、ES 患者に対して epoprostenol 投与に対する急性反応を検討した後、bosentan 投与を開始した前方視的検討では、 $\Delta$  PVR < 25% の患者は予後不良であり、血管反応性がある程度残存していなければ bosentan 投与による長期予後の改善はあまり期待できないという結果であった<sup>8)</sup>。換言すると、肺動脈反応性が比較的保たれている  $\Delta$  PVR > 25% の症例では肺動脈リモデリングが中膜肥厚にとどまり、内膜肥厚まできたしていないと推定される。最近では、DST の結果 ES に対する外科的治療が可能となった症例が報告され<sup>9)</sup>、ERA や PDE-5 阻害薬による ES 肺血管床の reverse remodeling 誘導治療の可能性が論じられるようになり、今後の基礎的・臨床的研究の発展が期待される。

## 【参考文献】

- 1) Schuurin MJ, Vis JC, Duffels MG, et al: Adult patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a review on advanced medical treatment with bosentan. *Therapeu Clinic Risk Manage* 2010; **6**: 359-366
- 2) Tay ELW, Papaphylactou M, Diller GP, et al: Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildena therapy. *Int J Cardiol* 2010, online
- 3) Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al: Improved Survival Among Patients With Eisenmenger Syndrome Receiving Advanced Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2010; **121**: 20-25
- 4) van Loon RLE, Hoendermis ES, Duffels MGJ, et al: Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J* 2007; **154**(4): 776-782
- 5) Garg N, Sharma MK, Sinha N: Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: Clinical efficacy and dose response relationship. *Int J Cardiol* 2007; **120** : 306-313
- 6) D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al: Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol* 2010 online
- 7) Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al: Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010; **31**: 1124-1131
- 8) D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al: Pulmonary vasoreactivity predicts long-term outcome in patients with Eisenmenger syndrome receiving bosentan therapy. *Heart* 2010; **96**: 1475-1479
- 9) Kim YH, Yu JJ, Yun TJ, et al: Repair of atrial septal defect with Eisenmenger syndrome after long-term sildenafil therapy. *Ann Thorac Surg* 2010; **89**: 1629-1630