

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

現代医療 (1995.10) 27巻10号:2989～2993.

Up Date 循環動態とその病態・治療—肺高血圧
治療
血管拡張薬療法

中野 均、山下裕久

血管拡張薬療法

中野 均, 山下 裕久*
旭川医科大学 第一内科 (*助教授)

はじめに

肺高血圧の治療における血管拡張薬療法の目的は、①肺血管の機能的収縮を解除し、肺動脈圧と肺血管抵抗を低下させ2次的な肺血管の高血圧性血管病変の進展を予防すること、②右室後負荷を減少させ、右心不全に基づく全身の臓器障害を軽減させること、③肺血流量を増大させ、肺のガス交換能と肺循環系の予備能力の向上を図ることである¹⁾。しかし、血管拡張薬はその性質上、生理的に重要な低酸素性肺血管収縮を抑制し、肺の酸素化能を低下させる可能性がある。一方、血管拡張薬による後負荷の減少は、心拍出量の増加を介して酸素運搬能を改善し得る。したがって、肺高血圧に対して血管拡張薬療法を行うに当たっては、この相反する両者のバランスを念頭に置き、単に肺循環動態の改善を目指すだけではなく、酸素吸入療法と同様に、酸素運搬能と組織酸素化の改善を考慮する必要がある。

I. 適 応

血管拡張薬の投与が適応となる肺高血圧症としては、

- ① 呼吸器疾患に伴う続発性肺高血圧症
- ② 膠原病に伴う肺高血圧症
- ③ 原発性肺高血圧症 (PPH)

④ 慢性肺血栓塞栓症性の肺高血圧症

などがある。ARDSなどの急性肺障害時にも肺高血圧を来すので、発病初期において血管拡張薬併用の有効性が期待される²⁾。慢性肺血栓塞栓症の一部はワルファリンなどの抗凝固療法に反応する場合や、症例を選択すれば肺動脈血栓内膜摘除術の適応になる場合がある。これらの病態での治療法は別稿を参照されたい。

ここでは、日常臨床上最も頻度の高い呼吸器疾患(おもに慢性閉塞性肺疾患)が原因の続発性肺高血圧症、膠原病に関連した肺高血圧症、稀ではあるが予後不良の原発性肺高血圧症に焦点を絞り、その血管拡張薬療法の有用性と限界について述べる。

II. 具体的方法

肺高血圧の治療に用いられている血管拡張薬を表1に示す³⁾。肺疾患に対する血管拡張薬としては、体循環系に対する影響の少ない薬物が好ましいが、現在のところ肺循環系にのみ特異的に作用し体循環系に影響を与えない薬物は知られていない。また、臨床的に用いられる多くの薬物は体循環系に対する薬効を主体に開発され、その薬物の降圧効果はある程度予測可能であるが、肺循環系に対する降圧効果は未知であり、用量の設定は症例ごとに試行錯誤で決定しなければならない。具

体的な投与方法としては、その症例の年齢、体格、病期や重症度、合併症の有無などを総合的に判断した上で少量より開始すべきである。しかし、一

般的に体高血圧における常用量では、肺高血圧に対する降圧効果は期待できず、常用量の2~5倍を必要としなければならない場合があり、低血圧やショックなどの副作用のために継続投与が困難になることも多い。実際的には肺高血圧の基礎疾患に対する治療を行いつつ、酸素吸入療法や利尿薬などの右心不全対策を主体に、補助的な治療として血管拡張薬療法を選択すべきである。

以下に、従来報告された各適応疾患における薬物の使用量と有効性について列記する。

1. 呼吸器疾患に伴う続発性肺高血圧症

基礎疾患として、慢性肺気腫、肺線維症、気管支拡張症、肺結核後遺症などがあり、日常臨床で遭遇する機会も多い。続発性肺高血圧症に対しては、酸素吸入療法の有用性が長期予後の面でもほぼ確立されており、血管拡張薬療法が酸素吸入療法を凌ぐという報告はいまだない。

本疾患群における血管拡張薬の急性効果を検討

表 1. 血管拡張薬の分類

1. α 受容体遮断薬 tolazoline, phentolamine, prazosin
2. 副交感神経刺激薬 acetylcholine
3. β 受容体刺激薬 isoproterenol
4. 血管平滑筋に直接作用する薬物
a. 主として細動脈に作用するもの diazoxide, hydralazine
b. 細動脈・細静脈両方に作用するもの
1) 亜硝酸塩 nitroglycerin, isosorbide dinitrate
2) Ca拮抗薬 verapamil, nifedipine, diltiazem
5. アンギオテンシン変換酵素阻害薬 captopril
6. その他 prostaglandin (PGI ₂ ・PGE ₁)

表 2. COPD による続発性肺高血圧症に対する血管拡張薬の効果

dose	PVR (%change)	mPAP (%change)	CO (%change)	SVR (%change)	
Calcium channel antagonists					
Nifedipine					
Saadjijn 1985 20 mg (s.l)	-26	-13	+32	-18	acute
60 mg/day	-23	-13	+22	-22	after 2 weeks
Dubiel 1991 10 mg (p.o)	-23	-18	+14	-26	acute
Johnson 1986 20 mg (p.o)	nc	+13	+8	-20	acute
40 mg/day	nc	nc	nc	-18	after 3 months
Diltiazem					
Oochi 1986 1 mcg/kg/min	-23	-14	nc		acute
ACE Inhibitors					
Captopril					
Stumpke 1986 25 mg (p.o)	-23	-13	+17	-26	acute
Enalapril					
Escudero 1986 10 mg (p.o)	-33	-14	+15	-7	acute
Direct acting vasodilators					
Hydralazine					
Rubin 1981 50 mg (p.o)	-45	-12	+47	-35	acute
Beta-adrenergic agonists					
Isoproterenol					
Ferrer 1971	-50	nc	+50	-10	acute
Denopamine					
Ido 1991 2 mcg/kg/min	-12	-8	+6	-5	acute

PVR : pulmonary vascular resistance, mPAP : mean pulmonary arterial pressure

CO : cardiac output, SVR : systemic vasucular resistance, nc : no change

(文献5より改変引用)

した成績の多くは、肺動脈圧、肺血管抵抗を低下させ、心拍出量を増加させるが、体血圧の低下や低酸素血症の不変ないし悪化を報告している⁴⁾。しかし、血管拡張薬療法としての生存率や日常生活の改善度を含めた大規模かつ長期間の臨床研究は、ほとんどないのが現状である。本疾患群では、続発性肺高血圧の原因が多岐に渡り、それぞれの症例で薬物療法に対して responder と non-responder が存在するために、ある一定傾向として薬効評価ができないなどの問題点が指摘されている⁵⁾。表 2 に、文献 5 より改変引用した COPD に対する各種血管拡張薬の効果をまとめて示す。

2. 膠原病に伴う肺高血圧症

肺高血圧を来す膠原病としては、慢性関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、全身性皮膚硬化症(PSS)、CREST 症候群、多発性筋炎(PM)、混合性結合織病(MCTD)などが挙げられる。これらの疾患では、器質的肺血管病変の他にしばしばみられる Raynaud 現象と関連して肺動脈の挛縮が起こり、肺高血圧に至るといふ仮説がなされている。もしこれが事実であれば、血管拡張薬をこれらの患者のとくに病初期に投与することで肺高血圧進展の予防効果が期待される⁵⁾。肺血管抵抗の減弱が認められたものとしては、PSS、MCTD、CREST 症候群に対する Ca 拮抗薬と

表 3. 膠原病に伴う肺高血圧症に対する血管拡張薬の効果

dose	PVR (%change)	mPAP (%change)	CO (%change)	SVR (%change)	
Calcium channel antagonists					
Nifedipine					
Sfikakis 1991 20 mg (p.o)	-36	-23	+9	-32	10 PSS
Alpert 1991 10~30 mg (p.o)	-59	-26	+6	-10	1 PSS, 6 CREST 3 MCTD
ACE inhibitors					
Captopril					
Sfikakis 1991 25 mg (p.o)	-5	-11	+4	-16	10 PSS
Alpert 1991 25~50 mg (p.o)	-35	-24	+6	-8	1 PSS, 2 MCTD 5 CREST

(文献 5 より改変引用)

表 4 原発性肺高血圧症に対する血管拡張薬の効果

dose	PVR	mPAP	CO	SVR
Calcium channel antagonists				
Nifedipine 20~30 mg (p.o)	↓	↓	↑↑	↓
Diltiazem 10 mg (i.v)~30 mg (p.o)	↓	↓	↑	↓
Direct-acting vasodilators				
Hydralazine 50~200 mg (p.o)	↓↓	↓→	↑	↓
Diazoxide 300~600 mg (ivPA)	↓	→	↑	↓
Nitroglycerin 30~300 mcg/min (i.v)	↓	↓	↑→	↓
ACE inhibitors				
Captopril 25~50 mg (p.o)	→	→	→	↓
Parasympathomimetic agents				
Acetylcholine 0.5~4.25 mg/min (i.v)	↓↓	↓↓	↑	↓
Alpha-adrenergic antagonists				
Tolazoline 10~75 mg (i.v)	↓↓	↓↓	↑	↓
Beta-adrenergic agonists				
Isoproterenol 1~2 mg/min (i.v)	↓	↑	↑	↓

(↓ : 0~20% change, ↓↓ : 20~40% change, ↓↓ : 40%~ change, → : no change)

(文献 1 より引用)

ACE 阻害薬が挙げられている。表 3 に、文献 5 より改編引用した膠原病に対する両薬物の急性効果について示す。

3. 原発性肺高血圧症 (PPH)

PPH に対する血管拡張薬療法については数多く報告されているが、結果はさまざまである。その背景には、薬物に対する responder と nonresponder の存在が指摘されている⁶⁾。続発性肺高血圧症と異なり、酸素吸入療法による重症 PPH の肺循環動態の改善は見込めない。現在、肺血管拡張薬療法においては、Ca 拮抗薬、とくにニフェジピンとジルチアゼムが最も優れた有効性を示すと考えられている。また、プロスタサイクリン (PGI₂) の持続静脈内注入も比較的有效性が高いとされる。しかし、薬物が奏功した症例についての、治療期間や投与量の減量の目安に関する報告はほとんどない。最近 Rich らは、64 名の重症 PPH 患者で Ca 拮抗薬の効果に関して報告している⁷⁾。それによると、17 名の患者で肺血管抵抗と肺動脈圧が 20% 以上低下し (responder)、残りの 47 名は nonresponder であった。responder のうち 13 名に 1 日量 172 mg のニフェジピン、4 名に 1 日量 720 mg のジルチアゼムを投与した。その結果、5 年生存率は 94% であり、NIH 登録患者のそれに比べ有意に高かったとしている。これは、急性効果で肺循環動態が 20% 以上改善する症例では、高用量の経口 Ca 拮抗薬が長期予後を改善するという初めての報告であり、注目に値する。

表 4 に、文献 1 から引用した従来報告された PPH に対する血管拡張薬の急性効果をまとめて示す。

III. 効果判定

血管拡張薬を投与した場合の肺動脈圧や肺血管抵抗の変化度についての明確な基準はなく、治療前値に対するパーセント変化で改善率を判定した報告が多い。しかし、肺動脈圧や肺血管抵抗の低下度と息切れや倦怠感などの臨床症状の改善度の間には相関関係がないともされている¹⁾。肺循環

系の特性として、肺動脈圧は脱水などの前負荷の減少や右心不全に伴う心拍出量の減少により容易に低下し得る。また、肺血管抵抗の減少は薬物による自発的な肺血管拡張ばかりでなく、静脈灌流量の増加に伴う受動的な肺血管拡張、さらには血流のなかった領域の肺血管床の再開通 (recruitment) をも反映している。右室機能は肺動脈圧や肺血管抵抗のみでは評価できず、心拍出量を加味して把握しなければならない。

もう一つの重要な観点は、O₂ delivery の面からみた薬効評価である。すなわち、肺血管拡張薬療法の本来的な目標として、肺高血圧の軽減とともに心拍出量と PaO₂ からみた酸素運搬能と、PvO₂ からみた組織酸素利用能を考慮しなければならない。これらは、臨床症状や運動耐容能の改善とも関連する指標であり、急性効果のみならず長期予後の評価からも重要である。

IV. 副作用

副作用のおもなものとしては、末梢血管の拡張による低血圧と低酸素血症の増悪が挙げられる。低血圧は肺血管に選択的な血管拡張薬がないためであり、薬物の投与に当たっては細心の注意が必要である。低酸素血症の増悪は、低酸素性肺血管牽縮の抑制と肺内血流分布の変化による換気血流比の不均衡の増大による。その他として、動悸、不整脈、頭痛、顔面紅潮、消化器症状などがある。稀に、肺高血圧の予期せぬ増悪、右心不全の悪化を認める時もある。また、薬物中止後のリバウンド現象にも注意が必要である。

おわりに

肺高血圧に対する血管拡張薬療法は、単独使用で生存率を向上させたという明確な成績がまだない以上、酸素吸入療法や他の薬剤との併用など補助的に行うべきであり、薬効評価に当たっては、肺循環動態の変化とともに組織酸素化の改善の指標も考慮すべきである。

近年、NO 吸入療法が臨床に導入され、肺高血圧

症の特効的治療法として注目されている⁸⁾。80 ppm 以下の微量の NO 吸入により、肺血管が選択的に弛緩され肺高血圧が改善する。これまでの血管拡張薬とは異なり体血圧を低下させず、換気血流比の不均衡分布をも是正し、血液ガスを改善させるとされる。長期投与の安全性と NO 供給システムが確立されれば、より有効な肺血管拡張療法となる可能性がある。

文 献

- 1) Alpert, M.A., Concannon, M.D., Mukerji, B., Mukerji, V. : Pharmacotherapy of chronic pulmonary arterial hypertension : Value and limitations, Part I : Primary pulmonary hypertension. *Angiology*, **45** : 667-676, 1994.
- 2) 石坂彰敏, 田坂定智, 寺島 毅 : 急性肺障害—薬物治療の可能性, 肺血管拡張作用をもつ薬剤. *呼と循*, **42** : 25-30, 1994.
- 3) 羽根田俊, 小野寺壮吉 : 肺高血圧と Ca 拮抗薬. *呼吸*, **10** : 313-319, 1991.
- 4) Bergofsky, E.H. : Vasodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *In* *Abnormal Pulmonary Circulation*, ed. by Bergofsky, E.H., pp. 313-335, Churchill Livingstone, Harlow, 1986.
- 5) Alpert, M.A., Concannon, M.D., Mukerji, B., Mukerji, V. : Pharmacotherapy of chronic pulmonary arterial hypertension : Value and limitations, Part II : Secondary pulmonary hypertension. *Angiology*, **45** : 755-761, 1994.
- 6) Lupi-Herrera, E., Sandoval, J., Seoana, M. *et al.* : The role of hydralazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause. *Circulation*, **65** : 645-650, 1982.
- 7) Rich, S., Kaufmann, E., Levy, P.S. : The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, **327** : 76-81, 1992.
- 8) 高田正雄, 宮坂勝之 : NO(一酸化窒素) ; NO と肺高血圧症. *呼と循*, **42** : 837-845, 1994.