

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

肺動脈性肺高血圧症の薬物療法について

肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary arterial hypertension: PAH) は肺高血圧症の臨床分類 (ニース分類) の第 1 群に分類される疾患で、未治療時の発症後平均生存期間は、成人は2.8年、小児は10ヵ月と自然歴は極めて不良である。しかし近年多くの肺動脈拡張薬が登場、使用できるようになり、PAH の治療は著しい進歩を遂げたと同時に予後は

大きく改善した。現在 PAH で使用される肺動脈拡張薬は大きく 3 つの系統 (プロスタサイクリン (PGI₂), ホスホジエステラーゼ5阻害薬 (PDE-5阻害薬), エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)) に分けられる (表 1)。

PAH のガイドラインには日本の肺高血圧症治療ガイドライン (2012) や ESC / ERS ガイドライン (2015) があるが、PAH の薬物療法は WHO 機能分類 (WHO-FC; 表 2) で使用する薬剤が異なっている。ESC / ERS ガイドラインには近年上市された

表 1 肺動脈性肺高血圧症の治療薬

分 類	薬剤名	投与経路	特 徴
プロスタサイクリン (PGI ₂) 製剤	エボプロステノール	持続静注	単独で死亡率・生命予後を改善できる唯一の薬剤。生理活性持続時間が20分程度と短い。
	トレプロスチニル	持続静注 持続皮下注	プロスタサイクリンの化学構造の改変により、室温下での溶液安定性を改善した製剤。
	ベラプロスト	経口	日本で開発、承認され使用されているが、欧米では汎用されていない。投与回数を減らし、1日投与量を増やせる徐放製剤もある。
	イロプロスト	吸入	国内唯一の吸入 PGI ₂ 製剤で、1日 6～8回の頻回投与により効果を持続可能。
選択的プロスタサイクリン (IP) 受容体作動薬	セレキシパグ	経口	非プロスタノイド構造で肝にて活性化されるプロドラッグ。長時間強い生理活性を持続できる。
ホスホジエステラーゼ -5阻害薬 (PDE-5阻害薬)	シルденаフィル	経口	PDE-5を選択的に阻害し一酸化窒素 (NO) 経路を活性化、肺動脈平滑筋を弛緩させる。
	タダラフィル		血中濃度が長時間持続するため、1日1回投与。
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 (sGC 刺激薬)	リオシグアト	経口	sGC 直接刺激作用と NO の sGC への感受性を高めることで NO 経路を活性化、強力な肺動脈拡張作用を有する。
エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)	ボセンタン	経口	エンドセリン A 及び B 受容体拮抗薬で、肺血行動態を改善、肺動脈リモデリングを抑制する。
	マシテンタン		長時間作用型で1日1回投与。ボセンタンに特徴的な肝障害の発現率が低い。
	アンプリセンタン		エンドセリン A 受容体の選択的阻害薬。

表2 WHO 肺高血圧症機能分類

I 度	身体活動に制限のない肺高血圧症患者 普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神など生じない。
II 度	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
III 度	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者 安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
IV 度	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者 これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難および／または疲労がみられる。 どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

肺動脈拡張薬が網羅的にまとめられており、単剤療法、併用療法、逐次療法にそれぞれ分けて推奨度とエビデンスレベルを分かりやすく提示している（表3）。

単剤療法の場合、WHO-FC II度～III度ではERA、PDE-5阻害薬、sGC 刺激薬、そしてIP 受容体作動薬による治療がクラス I の推奨となっている。WHO-FC IV度になるとクラス I の推奨はエボプロステノールのみとなる。エボプロステノールは現在でも単独で死亡率・生命予後を改善できる唯一の薬剤である。

併用療法において、唯一アンブリセンタン＋タダラフィルの併用が WHO-FC II度～III度でクラス I の推奨となっているが、これは両薬剤の併用が各々単剤の治療よりも優れていることが示された AMBITION 試験の結果を反映したものである。同試験において一次エンドポイントである初発の臨床的不成功（死亡、PAH 悪化による入院、疾患進行、長期臨床的奏効不十分の複合エンドポイント）は併用群の方が単剤群に比べ有意に低かった（ハザード比0.50；95% 信頼区間0.35～0.72， p < 0.001）。

逐次療法は、ERA、PDE-5阻害薬にセレキシパグを追加した GRIPHON 試験をはじめ、種々の臨床試験結果が加味されている。一方でPDE-5阻害薬にリオシグアトを追加することはクラス III で推奨さ

れない。これはシルデナフィルにリオシグアトまたはプラセボを追加した試験で、一次エンドポイントである投与4時間後の収縮期血圧はプラセボ群とリオシグアト追加群で差はなく、かつ長期継続治療期（平均投与期間は約10ヵ月）において低血圧による中止率が高く、死亡例が報告されたためであり、両薬剤の併用は禁忌となっている。

またこれまでの PAH の薬物療法は、まず単剤を投与し効果不十分な場合に次の薬剤を追加する逐次療法が中心であったが、最近では早期から作用の異なる薬剤を併用し、速やかな目標到達を目指す早期多剤併用療法が主流となりつつある。

新しい肺動脈拡張薬の登場により、治療の選択肢が大幅に増え、個々の患者に最適な薬剤を選択できるようになった。PAH の薬物療法における組み合わせや順番、そして長期予後の改善について、さらなるエビデンスの蓄積が待たれる。

参考文献

- ・日本循環器学会編，肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版）（2012）
- ・和田浩他：肺高血圧の治療，日本臨牀，75，795-799（2017）
- ・Nazzareno G, et al: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, Eur. Heart J., 37, 67-119（2016）

（東京大学保健・健康推進本部 本郷地区

梅澤 俊介）

表3 ESC/ERS ガイドラインの推奨度とエビデンスレベル

単剤療法

治療方法			推奨度 - エビデンスレベル					
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Ca拮抗薬			I	C	I	C	-	-
PGI ₂ 薬	エポプロステノール	静注	-	-	I	A	I	A
	トレプロスチニル	皮下注	-	-	I	B	IIb	C
		静注	-	-	IIa	C	IIb	C
	ベラプロスト		-	-	IIb	B	-	-
	イロプロスト	吸入	-	-	I	B	IIb	C
IP受容体作動薬	セレキシパグ		I	B	I	B	-	-
PDE-5阻害薬	シルデナフィル		I	A	I	A	IIb	C
	タダラフィル		I	B	I	B	IIb	C
sGC刺激薬	リオシグアト		I	B	I	B	IIb	C
ERA	ボセンタン		I	A	I	A	IIb	C
	アンプリセンタン		I	A	I	A	IIb	C
	マシテンタン		I	B	I	B	IIb	C

併用療法

治療方法	推奨度 - エビデンスレベル					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
アンプリセンタン+タダラフィル	I	B	I	B	IIb	C
他のERA+PDE-5阻害薬	IIa	C	IIa	C	IIb	C
ボセンタン+シルデナフィル+エポプロステノール静注	-	-	IIa	C	IIa	C
ボセンタン+エポプロステノール静注	-	-	IIa	C	IIa	C
他のERAまたはPDE-5阻害薬+トレプロスチニル皮下注	-	-	IIb	C	IIb	C
他のERAまたはPDE-5阻害薬+他のPGI ₂ 製剤静注	-	-	IIb	C	IIb	C

逐次療法

治療方法	推奨度 - エビデンスレベル					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
シルデナフィルにマシテンタンを追加	I	B	I	B	IIa	C
ボセンタンにリオシグアトを追加	I	B	I	B	IIa	C
ERA, PDE-5阻害薬にセレキシパグを追加	I	B	I	B	IIa	C
エポプロステノールにシルデナフィルを追加	-	-	I	B	IIa	B
ボセンタンにイロプロスト吸入を追加	IIb	B	IIb	B	IIb	C
ボセンタンにタダラフィルを追加	IIa	C	IIa	C	IIa	C
シルデナフィルにアンプリセンタンを追加	IIb	C	IIb	C	IIb	C
エポプロステノールにボセンタンを追加	-	-	IIb	C	IIb	C
シルデナフィルにボセンタンを追加	IIb	C	IIb	C	IIb	C
ボセンタンにシルデナフィルを追加	IIb	C	IIb	C	IIb	C
他の2剤併用	IIb	C	IIb	C	IIb	C
他の3剤併用	IIb	C	IIb	C	IIb	C
シルデナフィルまたは他のPDE-5阻害薬にリオシグアトを追加	III	B	III	B	III	B

注) ESC/ERS ガイドライン (2015) のうち、日本で使用される薬剤を抜粋。
(日本における適応とは必ずしも一致しないことに注意が必要。)

欧州心臓病学会の推奨度と勧告の程度

推奨度	定義	勧告
Class I	手技・治療が有用・有効であることが証明されているか、あるいは見解が広く一致している。	推奨される／示されている
Class II	手技・治療の有用性・有効性について対立したエビデンスがあったり、見解の相違がある。	
Class II a	エビデンスや見解から有用・有効であることを支持する。	考慮すべき
Class II b	エビデンスや見解よりも有用性・有効性が十分に確立されていない。	考慮してもよい
Class III	手技・治療が有用・有効ではなく、場合によっては有害となりうる ことが証明されているか、あるいはその見解が広く一致している。	推奨されない

エビデンスレベル

Level of Evidence A	複数のランダム化臨床試験（RCT）またはメタ解析由来のデータが得られている。
Level of Evidence B	1本のRCTまたは大規模非ランダム化試験由来のデータが得られている。
Level of Evidence C	専門家の合意や小規模試験、後ろ向き研究などが根拠となっている。