

肺高血圧症の克服を目指して

国立病院機構東京病院呼吸器内科
副肺循環喀血センター長
守尾 嘉晃

肺高血圧症は、様々な原因による異常な肺血管収縮と肺血管床リモデリングで肺動脈圧が持続的に上昇し、肺循環障害の増悪に伴って右心不全や呼吸不全が順次進行する難治性疾患です。かつて原発性肺高血圧症 (primary pulmonary hypertension : PPH) と呼ばれていた頃は、1960年代後半に欧州で急増したアミノレックスやフェンフルラミンなどの食欲抑制薬による肺高血圧症の臨床像と酷似していたことから注目され、1973年、WHOによるPPH国際シンポジウムにおいて肺高血圧症の定義、PPHの疾患概念、病理組織学的所見などの集学的検討が行われました。以降PPH国際シンポジウムで、PPHと肺高血圧症を主徴とする類縁疾患の臨床研究の質疑討論が繰り返されて、2003年、PPHの呼称は廃止されて新たに肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) の呼称が提唱されています。

体循環系と異なる特徴を有する肺循環は、全ての循環血が肺という単一臓器を灌流し、細菌や血栓などの微小異物を毛細血管で濾過する体静脈フィルターとして機能するほか、低圧系である肺循環は、低酸素曝露で血管収縮を起こします。また出生直後において、胎児循環で殆ど灌流していない肺循環は、出生直後に強い血管抵抗の上昇を示しますが、肺発育における肺胞化に伴って直ちに急速な血管抵抗の低下を起こします。このような肺循環の特異性は1890年代から推測されていましたが、臨床的に肺高血圧症の存在が示されたのは、右心カテーテル検査による計測で肺動脈圧の異常な上昇が報告された1950年代です。

2003年までのPPHの臨床像は、発生頻度：1-2

人/100万人、男女比は1：2で若年の女性に多く、右心不全で死亡に至り、その平均生存期間は2.5年、5年生存率は34%と予後不良な疾患として認識されていました。降圧薬、利尿薬、血管拡張薬などは肺血行動態の十分な改善を得られないことや体血圧の低下をもたらし、在宅酸素療法は十分な予後改善に至らなかったため、1990年代までの肺高血圧症の診療は非常に厳しい状況でした。しかしながら、1970年代後半にプロスタサイクリン、1980年代後半に一酸化窒素やエンドセリンが発見されて、1990年代はそれらの基礎研究が進み、選択的肺血管拡張薬が開発されました。選択的肺血管拡張薬が臨床の現場に現れてから、PAHの内科治療成績は向上し5年生存率は52%まで改善されています。

昨今、GRADE(Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) systemを用いて国内外で、様々な疾患のガイドラインが作成されています。肺高血圧症の診療においても幾つかのガイドラインが作成され、小職は、「肺疾患に伴う肺高血圧症 診療ガイドライン」の作成委員会委員長を務める機会がありました。PAHの内科治療成績は向上したものの十分とは言えず、肺高血圧症を主徴とする類縁疾患の臨床的課題は残っています。肺高血圧症の診療ガイドラインの上梓は始まりであって、その普及によって臨床現場の実態把握をさらに進め、肺高血圧症の診療における新たな臨床疑問の模索や治療指針の推奨の改訂に必要なエビデンスの創出が求められます。

かつて内科治療を拒むように胸郭内に存在した肺高血圧症に対して、臨床研究の議論を継続しその治療指針を策定して克服できればと願っています。