

<特集「循環器疾患：最近の話題」>

最新の肺高血圧治療

糸 井 利 幸

京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓病学*

Updated Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension

Toshiyuki Itoi

Department of Pediatric Cardiology and Nephrology

Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science

抄 録

この10数年、肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension, PAH）に対する治療はプロスタサイクリン、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬を含む薬剤の導入により飛躍的に発展した。本項では、新しいPAHの分類を紹介するとともにランダム化比較対照試験（randomized controlled test, RCT）に基づいたPAH治療について概説する。

PAH患者の治療に際しては、急性血管反応試験を施行することが強く推奨されている。Responderに対してはまず、十分な量のカルシウムチャンネル遮断薬を投与し、血管拡張試験に対するNonresponderあるいはWHOクラスⅢにとどまるresponderにはPDE-5阻害薬ないしエンドセリン受容体拮抗薬による治療を行う。Prostanoidsの併用も考慮する。クラスⅣの患者にはepoprostenol持続静注が第一選択となる。単剤投与でWHOクラスⅢにとどまる場合は多剤併用を考慮する。

キーワード：肺高血圧症、ランダム化比較対照試験、プロスタグランディン、エンドセリン、ホスホジエステラーゼ。

Abstract

Over the past decades, the prognosis of PAH patients has greatly improved with several treatment options including prostacyclin and its analogues, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors. The purpose of the present report is to introduce the updated clinical classification of pulmonary hypertension and to review an evidence-based updated treatment algorithm based by the randomized controlled test (RCT) performed in PAH.

High doses of calcium-channel blockers are indicated only in the patients who respond to acute vasoreactivity testing. Nonresponders to acute vasoreactivity testing or responders who remain in World Health Organization (WHO) functional class III, should be considered candidates for treatment with either an oral phosphodiesterase-5 inhibitor or an oral endothelin-receptor antagonist. Continuous intravenous administration of eprostenol remains the treatment of choice in WHO functional class IV

patients. Combination therapy is recommended for patients treated with PAH monotherapy who remain in WHO functional class III.

Key Words: Pulmonary hypertension, Randomized controlled test, Prostaglandin, Endothelin, Phosphodiesterase.

はじめに

近年、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension, PAH) の病態研究や治療薬の開発は著しい。本項では、新しい PAH の分類を紹介するとともにランダム化比較対照試験 (randomized controlled test, RCT) に基づいた PAH 治療について概説する。

肺高血圧症の分類

肺高血圧症とは、種々の原因により慢性的に肺高血圧が持続している病態を意味し、一般的な定義としては平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上とされている。肺高血圧症は様々な病態の結果として成立しており、その分類を理解することは治療計画を立てる上で極めて重要である。

肺高血圧症の臨床分類は 2008 年の Dana Point で開催された第 4 回肺高血圧国際シンポジウムにおいて 4 回目の改訂がなされた。この分類では、肺高血圧症は病態や治療法に共通性を有する 5 種類に大分類されている (表 1)¹⁾。

第 1 群は肺血管に一義的な病変が存在する肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary arterial hypertension, PAH) といわれる疾患群である。このうち家族性の背景がある場合は、その 70% 程度に transforming growth factor β signaling family の bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMPR2) 遺伝子の変異が認められる²⁾。BMPR2 変異の場合は血管拡張試験に無反応の重症例が多く、家族歴のない症例でも 11% から 40% に BMPR2 変異が報告されている^{3,4)}。このため、新分類ではこれまで用いられていた“家族性 (familial)” から“遺伝性 (heritable)”に変更された。

結合組織病関連 PAH は特に全身性強皮症では 7% ~ 12% に PAH を合併すると報告されてい

る^{5,6)}。強皮症の肺高血圧の原因は PAH のみならず肺繊維化、左室拡張障害なども関与しており、肺高血圧の機序を明確にして治療法を選択する必要がある。

Portopulmonary hypertension (POPH) の発症機序は未だ不明な点が多いが肝臓疾患より門脈圧亢進が主たる要因で、門脈圧亢進症の 2 ~ 6% で肺高血圧を合併する^{7,8)}。

第 1 群の亜型として肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) と肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis, PCH) がある。第 2 群は左心系疾患に関連する肺高血圧症で、左室拡張末期圧・左房圧の上昇が原因とされる。第 3 群は呼吸器疾患・低酸素血症に関連する肺高血圧症で、第 4 群は慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)、第 5 群は機序が未だ解明されていない肺高血圧症である。

治 療

肺高血圧に対する内科的治療は、この 15 年でめざましく発展した。世界的には現時点で 9 種類の治療薬が認可されているか、治験段階にある。これらの治療薬は、プロスタサイクリン (PGL₂) 経路、一酸化窒素 (NO) 経路、エンドセリン (ET) 経路のいずれかを標的にしている (図 1)。1980 年代までは肺循環のみならず体循環血圧も同時に低下させる非選択性薬剤が用いられ、その代表格としてカルシウムチャネル遮断薬が用いられてきた。1990 年代に入り、PGL₂ 製剤である epoprostenol の持続静注療法に対する非盲験、無作為臨床研究 (RCT) が行われ、肺高血圧症の症状、運動能、血行動態の改善と、特発性肺高血圧 (IPAH)、遺伝性肺高血圧 (HPAH) の予後改善が報告された。その後、9 種類の新薬に対して単剤投与について 20

表1 肺高血圧症の臨床分類 (Dana Point, 2008)

<p>1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1. Idiopathic PAH (IPAH) 1.2. Heritable (HPAH) <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1, endoglin (with or without hereditary hemorrhagic teleangiectasia) 1.2.3. Unknown 1.3. Drug and toxin-induced 1.4. Associated <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1. Connective tissue diseases (PAH-CTD) 1.4.2. HIV infection 1.4.3. Portal hypertension 1.4.4. Congenital heart diseases 1.4.5. Schistosomiasis 1.4.6. Chronic hemolytic anemia 1.5. Persistent pulmonary hypertension of the newborn
<p>1'. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and/or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)</p>
<p>2. pulmonary hypertension owing to left heart disease</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1. Systolic dysfunction 2.2. Diastolic dysfunction 2.3. Valvular disease
<p>3. Pulmonary hypertension owing to lung diseases and/or hypoxia</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1. Chronic obstructive lung disease 3.2. Interstitial lung disease 3.3. Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4. Sleep-disordered breathing 3.5. Alveolar hypoventilation disorders 3.6. Chronic exposure to high altitude 3.7. Developmental abnormalities
<p>4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)</p>
<p>5. Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1. Hematologic disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy 5.2. Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis 5.3. Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4. Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis

ALK1 = activin receptor-like kinase type 1; BMPR-2 = bone morphogenetic protein receptor type 2;
HIV = human immunodeficiency virus

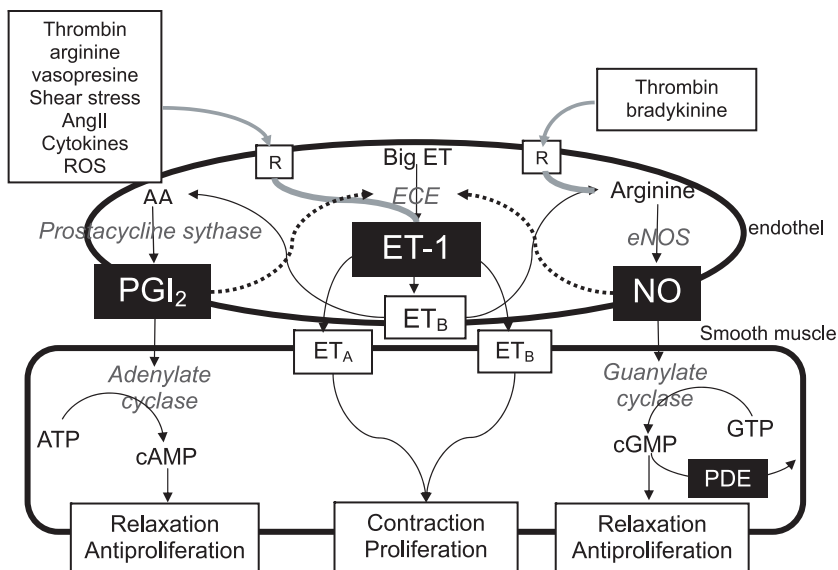


図1 肺動脈の収縮・拡張に関与する3大要素

内科的治療法の中心は図に示す肺高血圧の3大機序が根拠となっている。プロスタノグランディン系 (PGI_2) および一酸化窒素 (NO) 系による血管拡張とエンドセリン系による血管収縮のバランスが血管トーンスを規定している。肺動脈性肺高血圧症ではこれらのバランスが崩れて肺血管抵抗増加が生じているとされる。プロスタノイド、NO、phosphodiesterase-5 (PDE-5) 阻害薬は主として血管拡張系を亢進させ、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) は血管収縮系を抑制する。

ECE; endothelin converting enzyme, ET-1; endothelin-1, ET_A ; endothelin receptor A, ET_B ; endothelin receptor B

のRCT, 併用投与について6のRCTが終了している。

1. 抗凝固薬, ジゴキシン, 酸素

抗凝固薬についての検討は後方視的な報告が中心で, その有効性については高いエビデンスは認められていない。IPAHに対するジゴキシン静注では心拍出量増加の短期効果は認められるが, 長期効果については明らかではない⁹⁾。Eisenmenger 症候群に対する夜間酸素吸入はかつて予後改善が示唆されたが¹⁰⁾, コントロールスタディーでは血液検査, QOL, 予後に関して無効であった¹¹⁾。

2. カルシウムチャネル遮断薬

2003年第3回世界肺高血圧シンポジウムにおいて, NO吸入ないしepoprostenol静注による急性肺血管拡張試験により, 平均肺動脈圧が10 mmHg以上低下して40 mmHg以下となって

心拍出量が改善した場合, 「反応陽性」と定義された¹²⁾。この定義に従うとIPAH患者の10%未満がresponderで, 経口カルシウムチャネル遮断薬の長期有効性の判定として推奨された。この急性血管拡張反応陽性を確認しないカルシウムチャネル遮断薬の経験的投与は禁忌とされている¹³⁾。

3. 合成プロスタサイクリンおよびプロスタサイクリン類似薬

Epoprostenol (合成 PGI_2) 持続静注はIPAH/HPAHに対する2つのRCT¹⁴⁾¹⁵⁾と強皮症にともなうPAHに対するひとつのRCT⁶⁾が報告されている。いずれも症状, 運動能, 血行動態の改善を認めたが, 予後はIPAH/HPAHにおいてのみ改善された。

3種類のプロスタサイクリン類縁薬剤の単剤投与に対して5つのRCTが施行されているが,

我が国で唯一認可されている beraprost はヨーロッパと米国でそれぞれひとつずつの RCT が行われており¹⁷⁾¹⁸⁾、投与後6ヶ月での有効性は認められたが、12ヶ月では血行動態の改善は認められなかった。Treprostinil 持続皮下注のパイロット RCT では症状、運動能、循環動態の改善が報告されている¹⁹⁾。Treprostinil 持続静注も小規模試験ではあるが安全性と有効性が報告されている。PAH と慢性血栓塞栓性 PAH に対する Iloprost 吸入、持続静注それぞれの RCT では症状、肺血管抵抗の改善を認めている²⁰⁾。

4. エンドセリン受容体拮抗薬 (endothelin receptor antagonist, ERA)

PAH 患者の肺ではエンドセリン発現過剰が示唆され、血清中エンドセリン濃度上昇は予後の悪化と関連していることから、ERA に関する臨床研究は多く、2009年の Cochrane library では1068の報告と ARIES-1; ARIES-2; BREATHE-1; BREATHE-2; BREATHE-5; Channick 2001; EARLY; STRIDE-1; STRIDE-2; STRIDE-4; Wilkins 2005 の11の RCT がまとめられている²¹⁾。

経口エンドセリン受容体AおよびB(ET_A/ET_B)に対する拮抗薬である bosentan 単剤投与に関しては、Eisenmenger 症候群を対象とした BREATHE-5²²⁾、軽症 PAH を対象とした EARLY study²³⁾ を含め4つの RCT がある。総合的に bosentan は運動能、WHO 臨床クラス、血行動態、心エコー所見の改善、および臨床症状悪化期間の短縮が認められた。ET_A 選択的経口 ERA である sitaxsentan に対する RCT は STRIDE-1²⁴⁾、STRIDE-2²⁵⁾ のふたつがあり、いずれも6分間歩行と血行動態の改善が認められた。

同じく ET_A 選択的経口 ERA である ambrisentan に対する ARIES study 1, 2 でも他の ERA と同様に有効性が認められた²⁶⁾。

5. フォスフォジエステラーゼ-5 (PDE-5) 阻害薬

sildenafil (SUPER study)²⁾、tadalafil¹⁹⁾ それぞれひとつずつの RCT があり、いずれも運動能、血行動態の改善が認められた。

6. 併用療法

PAH に対する単剤投与に理想的な薬剤は不明で、単剤投与で不十分な効果であれば併用療法が試みられている。併用療法に関する RCT では、Bosentan 経口+epoprostenol 持続静注 (BREATH-2) は結論に達せず²⁷⁾、Bosentan 経口+iloprost 吸入は有効性が認められた²¹⁾。Epoprostenol 持続静注に sildenafil 経口を加える PACES study では運動能、血行動態に加えて Epoprostenol 単剤投与よりも予後を改善した²⁸⁾。Bosentan 経口+tadalafil 経口 (PHIRST)¹⁹⁾、bosentan 経口/sildenafil 経口+treprostinil 吸入 (TRIUMPH 1)²⁰⁾ などいずれにおいても有効性が示されている。このように、単剤投与より併用療法の有効性は明らかであるが、リスクと有用性を考慮した最良の併用組み合わせはまだ不明である。特に併用時の相互作用については薬剤の相互作用に注意が必要で、Sildenafil と bosentan の併用では bosentan 血中濃度が上昇し sildenafil の血中濃度の減少が示されている。tadalafil と bosentan の相互作用は少ないようであるが (tadalafil は bosentan 併用による影響が少ない)、臨床的な関連についてはさらに検討を要する。

WHO クラス II, III の患者に対する病初期からの積極的治療すなわち epoprostenol 静注の開始や PDE-5 阻害薬およびエンドセリン受容体拮抗薬の単剤あるいは併用投与については結論がでていないが、軽症例に対する EARLY study では bosentan の早期投与の有効性を結論づけている²³⁾。また sildenafil, tadalafil, ambrisentan それぞれの RCT のサブグループ解析ではクラス II, III の患者では薬剤の有効性は明らかになっていない²³⁾。

最新の治療戦略として、2007年に改訂された American College of Chest Physician (ACCP) の治療戦略、2008年の第4回肺高血圧ワールド・シンポジウム (Dana Point) の PAH 治療アルゴリズム (図2)、2009年に発表された ACCF/AHA expert consensus document の PAH 治療アルゴリズム (図3) がある。Dana Point アルゴリズムでは治療薬の増加によるエ

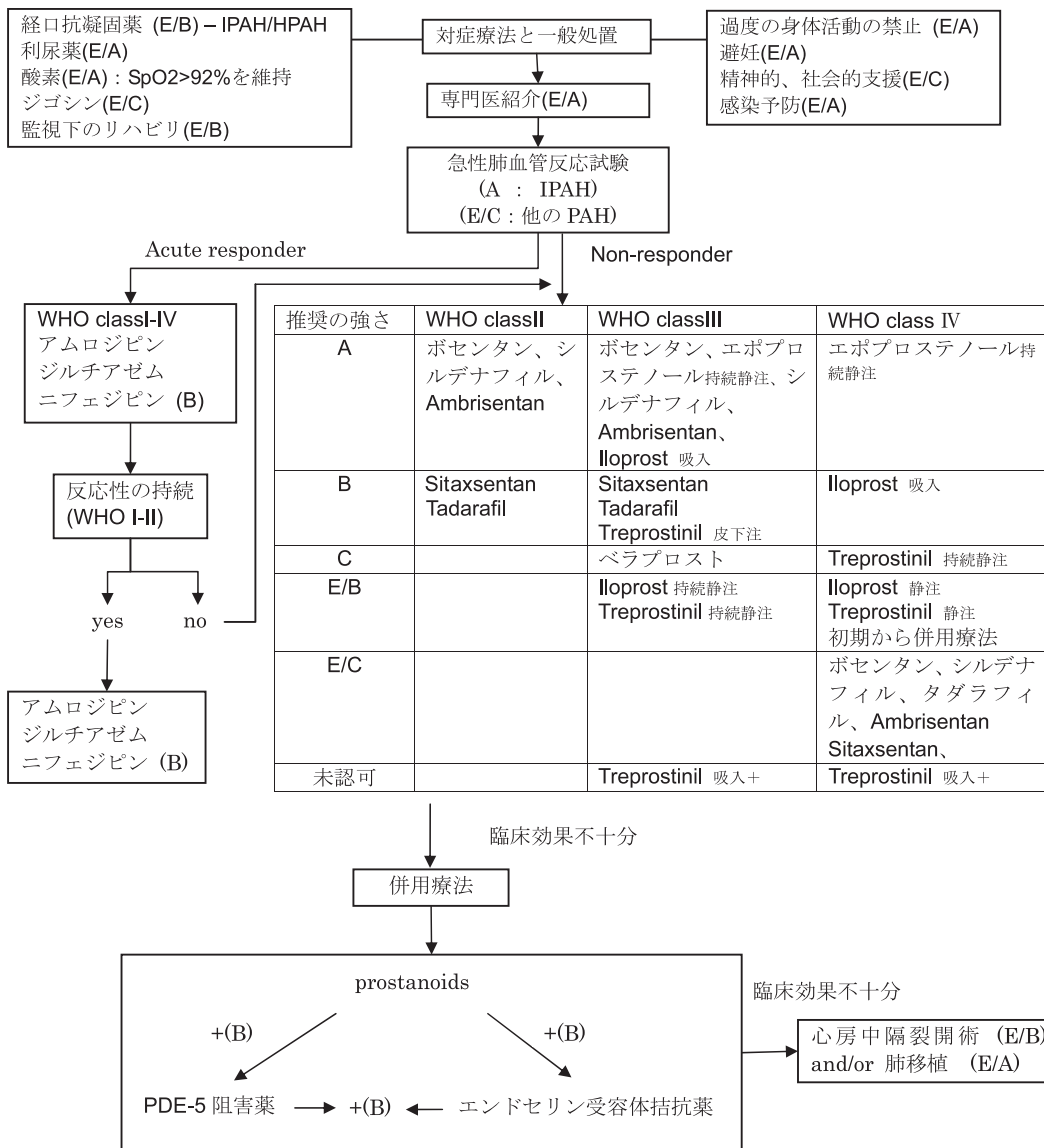


図2 EBMに基づく治療アルゴリズム (Dana Point)

カタカナ表記の薬剤のみ日本で使用可

+: レビュー中の治験, A: 強い推奨, B: 中等度の推奨, C: 弱い推奨, E/A: 専門家の意見のみによる強い推奨, E/B: 専門家の意見のみによる中等度の推奨, E/C: 専門家の意見のみによる弱い推奨

IPAH: 特発性肺動脈性肺高血圧症, HPAH: 遺伝性肺動脈性肺高血圧症

ビデンスの蓄積が反映された治療アルゴリズムであるが、ガイドラインの基準となった治療評価は主として IPAH, HPAH, および強皮症あるいはいわゆる「やせ薬」に伴う PAH に対するものなので、他の原因による PAH の治療に際して

は慎重に対処すべきであると但し書きがある。ACCF/AHA アルゴリズムは治療開始時の機能分類に加えて、予後決定因子 (表2) に基づいた選択薬を提示している点に特徴がある。

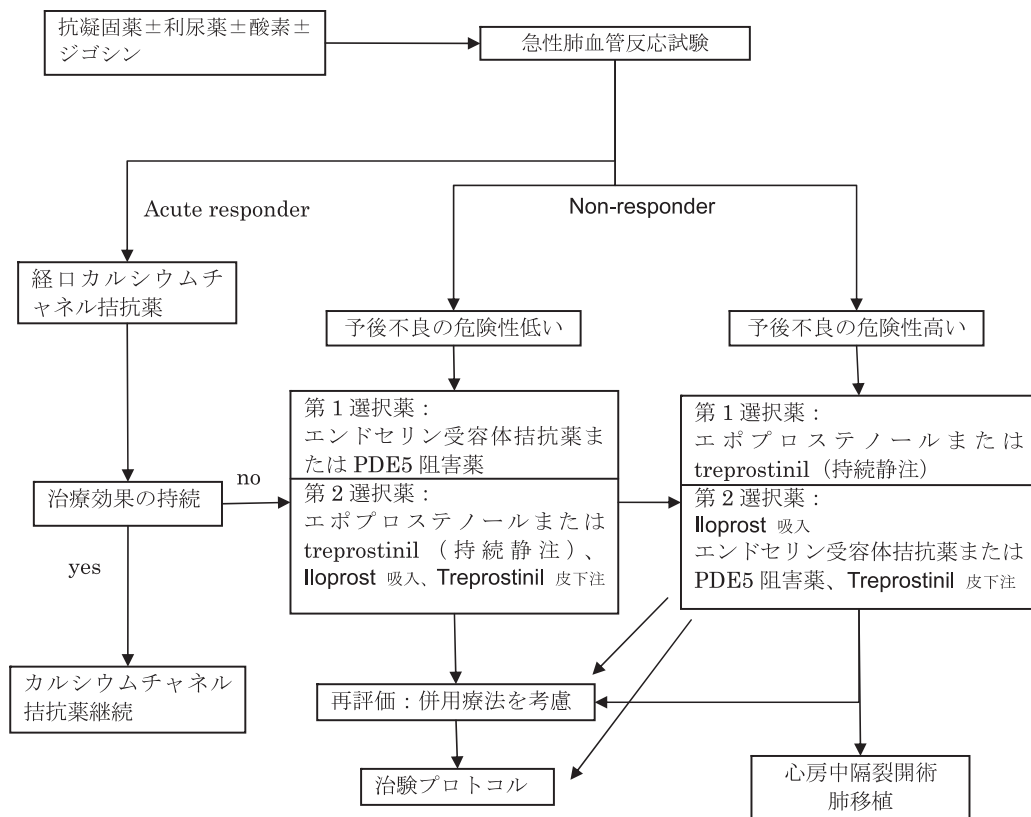


図3 ACCF/AHA expert consensus document の PAH 治療アルゴリズム (一部改変)

ACCF/AHA アルゴリズムは治療開始時の機能分類に加えて、予後決定因子 (表2) に基づいた選択薬を提示している

表2 肺動脈肺高血圧症の予後決定因子

因子	低リスク (予後良好)	高リスク (予後不良)
右心不全の兆候	なし	あり
進行速度	緩徐	急速
WHO 機能分類	II, III	IV
6分間歩行距離	長い (400m 以上)	短い (300m 以下)
心肺運動負荷検査	Peak VO ₂ > 10.4 mL/kg/min	Peak VO ₂ < 10.4 mL/kg/min
心エコー	右室機能不全はわずか	心嚢液、著大な右室拡大/機能不全
血行動態	右房圧 < 10mmHg、CI > 2.5 L/min/m ²	右房圧 > 20mmHg、CI < 2.0 L/min/m ²
BNP	わずかに上昇	高度に上昇

6. 先天性心疾患と肺動脈性肺高血圧症 (PAH-CHD)

先天性心疾患 (congenital heart disease, CHD) での肺高血圧症は主として左右短絡性心疾患に伴う。閉塞性肺血管病変が進行し左右短絡となった重症型は Eisenmenger 症候群として知られる。BMPR2 遺伝子変異は6%にみられ²⁹⁾、先天的素因を有する症例も存在する。Eisenmenger 症候群の一般的管理は妊娠・出産、麻酔、手術、脱水、喫煙などの症状悪化因子を避けることである。慢性期の一般的治療はジゴキシン、利尿薬投与が行われる。抗凝固薬については意見が分かれる。

PDE-5 阻害薬の Sildenafil³⁰⁾、Tadalafil²²⁾ は Eisenmenger 症候群の WHO クラス、6 分間歩行を改善させた。Eisenmenger 症候群に対する ERA 投与は BREATHE-5 試験で Bosentan 投与により肺血管抵抗、平均肺動脈圧の低下、6 分間歩行の延長を認めている³¹⁾。Sitaxsentan、Ambrisentan 等については今のところ結論が出ていない。プロスタサイクリンの Epoprostenol の持続静注は Eisenmenger 症候群とくに WHO クラス IV の重症例に対してもスタンダード治療である。

7. 結合組織病にともなう肺動脈性肺高血圧 (PAH-CTD)

結合組織病患者では間質性肺疾患や筋骨格系の障害のため PAH の早期診断が困難な場合が多い。ほとんどの RCT は IPAH を対象にしており、PAH-CTD の治療に関するエビデンスは極めて限定されている。IPAH と PAH-CTD は同一病態ではなく、PAH-CTD の予後は IPAH に比べて不良であり、免疫抑制療法が有効な場合があることも PAH-CTD の特徴である。

治療の基本は図 2 のアルゴリズムに則って行われるが、日本人の PAH-CTD 患者にはカルシウ

ムチャンネル遮断薬反応例はほとんどないことから肺血管拡張試験は省略可能である。さらに、PAH-CTD では免疫抑制療法が有効な症例があるので、血管拡張療法を導入する前にその適応を検討する。免疫抑制療法に反応する症例の特徴は、1) SLE または MCTD の診断、2) PAH 出現時に疾患活動性をともなう、3) PAH を発症して 6 か月以内、4) WHO クラス I ~ III、5) 血行動態が保たれている (心係数 $> 3.1 \text{ L/min/m}^2$)³²⁾、が知られている。これら条件を満たす例では中等度以上のステロイドを単独、あるいは免疫抑制薬と併用して用いる。有効例では速やかに自覚症状や血行動態が改善するが、3 か月以内に効果が不十分な場合は血管拡張薬を併用する。

ま と め

PAH 患者の治療に際しては、急性血管拡張試験を施行することが強く推奨されている。Responder に対してはまず、十分な量のカルシウムチャンネル遮断薬を投与し、正常に近い循環動態の WHO クラス I ないし II が維持されているか、投与後 3 ヶ月、6 ヶ月に右心系カテーテル検査と臨床評価を行う。血管拡張試験に対する Nonresponder あるいは WHO クラス III にとどまる responder には PDE-5 阻害薬ないしエンドセリン受容体拮抗薬による治療を行う。Prostanoids の併用も考慮する。クラス IV の患者には epoprostenol 持続静注が第一選択となる。単剤投与で有効性が明瞭でない場合は多剤併用を考慮する。治療目標は WHO クラスの軽減である。

PAH に対する治療はこの 10 数年で飛躍的に発展したが、疾患を治癒させるものは現時点で存在しない。肺血管疾患の病態生理の解明を促進することにより治癒を目指す治療法の開発が期待される。

文 献

1) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing Z-C, Krowka MJ, Langleden D,

Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (1, Suppl): S43-S54.

- 2) Cogan JD, Pauciolo MW, Batchman AP, Prince MA, Robbins IM, Hedges LK, Stanton KC, Wheeler LA, Phillips, III JA, Loyd JE, Nichols WC. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 590-598.
- 3) Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF- β type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121-132.
- 4) Thomson JR, Machado RD, Pauciolo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, Ward K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Newman J, Wheeler L, Higenbottam T, Gibbs JSR, Crozier A, Peacock A, Allcock R, Corris P, Loyd JE, Trembath RC, Nichols WC. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR- II, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-745.
- 5) Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Francès C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Tiev KP, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-3800.
- 6) Mukerjee D, St George D, Coleiro B, C Knight, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-1093.
- 7) Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-528.
- 8) Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502-1510.
- 9) Rich S, Seidnitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-792.
- 10) Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, Shinebourne EA. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J* 1986; 55: 385-390.
- 11) Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos F, Albarado P, Rosas M, Bautista E. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682-1687.
- 12) Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-3111.
- 13) McLaughlin VM, Archer SA, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J. ACCF/AHA clinical expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-1619.
- 14) Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol): results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-491.
- 15) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW, for The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
- 16) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434.
- 17) Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G, the Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, doubleblind,

- placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-1502.
- 18) Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, Robbins IM, Channick R, Badesch D, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson C, Jeffs R, for the BeraprostStudy Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-2125.
 - 19) Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ, Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-2903.
 - 20) McLaughlin V, Rubin L, Benza R, et al. TRIUMPH I : efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) (abstr). *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: A965.
 - 21) McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-1263.
 - 22) Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V, Tyagi S. Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Eisenmenger Syndrome: A Preliminary Observational Study. *Circulation* 2006; 114: 1807-1810.
 - 23) Galie N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.
 - 24) Barst RJ, Langleben D, Frost E, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RAF, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-447.
 - 25) Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N and STRIDE-2 Study Group. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049-2056.
 - 26) Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ for the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-3019.
 - 27) Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-359.
 - 28) Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Robyn J, Barst, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB, and for the PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-530.
 - 29) Roberts KE, McElroy JJ, Wong WPK, Yen E, Widlitz A, Barst RJ, Knowles JA, Morse JH. BMPR2 mutations in pulmonary hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 371-374.
 - 30) Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151: 851.e1-5.
 - 31) Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Laue A, Chiossi E, Landzberg M for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
 - 32) Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension : a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 521-531.

著者プロフィール



糸井 利幸 Toshiyuki Itoi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓学 准教授

略 歴：1981年3月 京都府立医科大学卒業

1981年5月 京都府立医科大学附属病院研修医(小児科)

1982年4月 福井愛育病院小児科医員

1984年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科入学

1988年4月 心臓血圧センター福井循環器病院小児科医長

1990年4月 大津市民病院小児科副医長

1991年8月 アルバータ大学Heritage Medical Research Center 研究員

1994年4月 京都府立医科大学小児疾患研究施設内科部門講師

2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科発達循環病態学助教授

2007年4月～現在に至る

専門分野：小児科, 小児循環器

研究対象：未熟心筋のエネルギー代謝および膜脂質障害, 肺循環