

# 1 肺高血圧症診療の歩み

## 肺高血圧症臨床分類の変遷と我が国の肺高血圧症診療

肺高血圧症の定義はきわめて単純で、従来は右心カテーテルで実測した肺動脈平均圧 (mean PAP) が 25mmHg 以上の例とされてきた (直近 2018 年の肺高血圧に関するワールドシンポジウムでは、mean PAP が 20mmHg 以上を肺高血圧とすることが提案されたが、詳細は後述)。肺高血圧は肺血流量の過度な増加や、肺血管床の機能的・器質的減少、さらには肺静脈圧の上昇などさまざまな病態が単独または混在して生じることが知られている。したがって肺高血圧症例を適切に治療するためには、個々の例でその発症機序の正確な評価が肝要となるが、実臨床ではこれは容易な作業ではない。そこで最近の肺高血圧症治療では 5 年ごとに開催されている肺高血圧症ワールドシンポジウムで提唱された「肺高血圧症の臨床分類」と「治療ガイドライン」を参考に行うことが一般的となっている。

肺高血圧症ワールドシンポジウムはこれまで、

- 1973 年: WHO meeting on Primary Pulmonary Hypertension  
(Geneva, Swiss)
- 1998 年: World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension  
(Evian, France)
- 2003 年: Third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension  
(PAH) (Venice, Italy)
- 2008 年: 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension  
(Dana Point, USA)
- 2013 年: The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension  
(Nice, France)
- 2018 年: The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension  
(Nice, France)

(上記の表題は原文そのままを記載)

と計 6 回が開催され、その時々で世界中からさまざまな分野の肺高血圧症専門家が一堂に会し、本症に関する最新の知見や新規治療薬の臨床試験結果などの集約を

行ってきた。また欧米ではワールドシンポジウムの討議結果を肺高血圧症ガイドラインとして整理し、次のワールドシンポジウムまでの間の研究・診療の方向性を決定してきた。そこで本稿では肺高血圧症の診療の歩みについて、主としてワールドシンポジウムで提唱された肺高血圧症分類の変遷を軸とし、我が国の診療状況を加味して解説したい。

肺高血圧症は単独またはさまざまな疾患に合併して発症するが、旧来から原発性肺高血圧症（primary pulmonary hypertension: PPH）や Eisenmenger 症候群、慢性血栓栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）などがその代表的疾患として知られてきた。なかでも PPH は若年女性に好発し、難治性・予後も非常に不良の稀な疾患で、典型的な肺高血圧症として古くから認識されてきた。本症は 2003 年に名称が特発性肺動脈性肺高血圧症（idiopathic pulmonary arterial hypertension: IPAH）に変更された。しかし PPH は実際には IPAH と遺伝性 IPAH（heritable PAH: HPAH）の 2 疾患を合算した症例の集合体、すなわち  $PPH = IPAH + HPAH$  であり、両者が意味する範囲は微妙に異なる。そこで本稿では「PPH」と「IPAH, HPAH」はそれぞれが使用された時代・状況に合わせて記載することにした。

## 1 各肺高血圧症ワールドシンポジウムの解説と我が国の状況

### 1) 肺高血圧症の発見～1973年

1891年に Romberg は初めて PPH と思われる右室肥大を伴う肺血管硬化症の剖検報告を行った。1897年に Eisenmenger は肺動脈硬化病変を持つ VSD の一例を報告した。肺性心（cor pulmonale）は、呼吸器疾患が原因となって右心室の肥大および/または拡張が生じた病態を表す用語であるが、1928年に Ljungdahl は反復性肺塞栓症による慢性肺性心の報告を行っている。1936年、Courmand が右心カテーテル法を完成させて、人間で肺動脈圧を直接測定することを可能とし、実際に肺動脈圧が高い病態が存在することが確認された。1951年には Dresdale が原因不明の右室肥大、肺動脈硬化、そして肺高血圧を共通の所見とする 3 例を「PPH」と命名して報告した。1958年には Wood が高度の肺高血圧と特異な肺動脈病変を持つ先天性心疾患を「Eisenmenger 症候群」と命名し、同年 PPH についても Eisenmenger 症候群に類似の肺血管病理所見があることを発表している。1952年 McKeown らは慢性肺性心の約 5% は反復性肺塞栓症が原因であることを報告し、

この時点で現在 CTEPH として知られている疾患の存在も既に認識されていたことになる。1958年にNeilらは反復性肺塞栓症による肺性心例の肺小動脈にはPPHと類似の血管閉塞像があり、本症とPPHとの鑑別には注意が必要であることまで記載している。

肺性心は広く注目されるようになったが、本症の頻度や実態の把握が不十分であったため、1960年にWHOは慢性肺性心についての専門家会議を開催した。本会議の報告書は1961年に発表され、慢性肺性心は、グループ1) 肺の気道を一義的に侵す疾患、グループ2) 胸郭を一義的に侵す疾患、グループ3) 肺血管を一義的に侵す疾患の3者に分類され、PPHとCTEPHはグループ3に位置づけられていたが、Eisenmenger症候群は心疾患が原因であることが明らかで慢性肺性心からは除外されていた<sup>1)</sup>。WHO専門家会議はあくまで慢性肺性心が検討課題であった、この時点では肺高血圧症に注目が集まっていたわけではない。

## 2) WHO meeting on Primary Pulmonary Hypertension (Geneva, Swiss 1973)

1967年、スイス・ドイツやオーストリアにおいて原因不明の高度肺高血圧症の死亡例が急増し、改めてPPHが注目されるようになった。そして疫学調査でPPH発症と食欲抑制薬aminorex摂取との間に強い関連があることが判明し、1973年にジュネーブにおいてWHO主催でPPHを主要な検討課題とする専門家会議が開催され(ジュネーブ会議)、その報告書が1975年に発表された<sup>2)</sup>。

ジュネーブ会議はPPHを主要な議題としながらも肺高血圧全般を対象とした初めての国際会議であった。この会議の報告書では、正常ではmean PAPは安静臥位で平均15mmHgであり20mmHgを超えないので、肺高血圧をmean PAP $\geq$ 25mmHgと定義した(なお、1960年WHOの慢性肺性心に関する専門家会議の報告書にも、経緯は不明だがすでにmean PAP $\geq$ 25mmHgを肺高血圧とするとの記載がなされている)。また肺高血圧症の分類/命名では、まず肺高血圧症を病因の観点から「原因が判明している肺高血圧症(pulmonary hypertension of known cause)」と「原因が不明の肺高血圧症(pulmonary hypertension of unknown cause)」との2つの群に分け、「原因が不明の肺高血圧症」をPPHとし、さらに病理所見からPPHを叢状動脈病変、肺静脈閉塞性疾患(pulmonary veno-occlusive disease: PVOD)、再発性肺血栓塞栓の3者に分類した。「原因が判明している肺高血圧症」については1960年の慢性肺性心専門家会議の結果を流用して細分



**図1** Classification of Chronic Cor Pulmonale according to Causative Disease (Geneva 1975 & Geneva 1961)

(WHO Technical Report Serise, No213, 1961<sup>1)</sup>, Hatano S, et al, editors. Primary pulmonary hypertension. Geneva: World Health Organization; 1975<sup>2)</sup> より作図)

類を行った (ジュネーブ分類) **図1**。しかし「原因が判明している肺高血圧症」の分類中にも PPH の名称があり、若干混乱したものとなっていた。

### 3) 1973~1997年

ジュネーブ会議で PPH の疾患概念が確定し、1981年から米国で NIH 主導による症例登録が始まり、1987年にその臨床像が発表された。内容は「平均発症年齢は  $36 \pm 15$  歳、男女比は 1:1.7 で女性に多い。mean PAP は  $60 \pm 18$  mmHg、肺血管抵抗  $26 \pm 14$  mmHg/L/min・m<sup>2</sup>」で、これがいわゆる PPH の典型像であった。次いで 1991年に NIH 登録症例の予後が発表され、1年生存率・3年生存率・5年生存率がそれぞれ 68%・48%・34%であり、予後はきわめて不良な疾患であることも明確にされた。PPH の病因については 1990年代に多くの検討が行われ、肺血

管の攣縮が主要な原因と想定され、種々の血管拡張薬が試みられたが、結果は大半が無効であった。ただ1980年代中頃から臨床試験が始まったエポプロステノール（フローラン®）には有意な降圧効果があり、1995年にFDAはPPHに対する初の治療薬として本薬を認可した。また一部の例に限定されるが、カルシウムチャンネル拮抗薬（CCB）が著効する例も報告された。外科的治療では肺移植が1981年にReitzによりPPHに対する心肺同時移植で始まり、Eisenmenger症候群に対しては1992年のSprayにより両側片肺移植＋心内修復術が行われ始めた。CTEPHもすでに存在が知られていたが、本症は器質化血栓による肺血管閉塞が主な病因であることから、血栓を摘除する手術が1960年代から試みられていた。そして1990年にはMoserらによる肺動脈血栓内膜剥離術（pulmonary endarterectomy: PEA）が確立していたが、本法は非常に高難度の手技を必要とし、Moserらの施設でのみ安定した成績を示すことができる術式であった。CTEPHに対するカテーテル治療は1988年には報告されていたが、良い結果が得られずその後の発展はみられなかった。

### ●我が国の動向

1975年ジュネーブ会議の報告書の公表後、我が国では厚生省特定疾患「原発性肺高血圧症調査研究班」が組織され、1978年にはPPH診断の手引きを公表していた。また同年から厚生省の特定疾患呼吸不全調査研究班が発足し、肺高血圧症の研究が継続して行われるようになった。エポプロステノールについては、我が国でも1994年から臨床試験が行われ、有効性は確認されたが保険薬としては承認に至らず、この時期には有効なPPH治療は皆無といえた。CTEPHに対するPEAは1990年代中頃には我が国でも始まっていたが、症例数も成績もまだ不十分であった。ただこれらの先進的な肺高血圧症治療は世界でも少数の施設に限られてのみ実施されており、我が国が特に遅れていたわけではなかった。

## 4) World Symposium - Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France 1998)

1973年のジュネーブ会議を第1回肺高血圧症ワールドシンポジウムとすると、その後25年が経過し、PPHに関しさまざまな知見が蓄積し、エポプロステノールやCCBなど限定的ではあるが有効な治療法が現れてきた。そこで改めて種々の情報を総括する目的で1998年にPPHに関するワールドシンポジウム（エビアン会議）が開催された。現在では本シンポジウムは第2回目の肺高血圧症ワールドシン