

高度の肺高血圧に対する経口プロスタサイクリン誘導体 (beraprost sodium) の短期および長期効果

*Short- and Long-Term Effects of the New Oral Prostacyclin Analogue, Beraprost Sodium, in Patients With Severe Pulmonary Hypertension*

佐地 勉  
小澤 安文  
中山 智孝  
松裏 裕行  
橋口 玲子  
松尾 準雄  
武藤 浩\*<sup>1</sup>  
山崎 純一\*<sup>1</sup>  
森下 健\*<sup>1</sup>  
斉藤 徹\*<sup>2</sup>

Tsutomu SAJI, MD  
Yasufumi OZAWA, MD  
Tomotaka NAKAYAMA, MD  
Hiroyuki MATSUURA, MD  
Reiko HASHIGUCHI, MD  
Norio MATSUO, MD  
Hiroshi MUTO, MD\*<sup>1</sup>  
Jun-ichi YAMAZAKI, MD\*<sup>1</sup>  
Takeshi MORISHITA, MD\*<sup>1</sup>  
Toru SAITO, MD\*<sup>2</sup>

**Abstract**

Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) is a bioactive substance produced by vascular endothelial cells, which exerts powerful vasodilative and anti-platelet actions. Patients with pulmonary hypertension have an imbalance between vasodilative PGI<sub>2</sub> and vasoconstrictive thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>). Treatment with vasodilative agents is essential for such patients. Continuous intravenous infusion of PGI<sub>2</sub> is an effective treatment of primary pulmonary hypertension in terms of exercise capacity and survival rate.

We tested a new stable PGI<sub>2</sub> analogue, beraprost sodium (Procylin<sup>®</sup>, Dornar<sup>®</sup>) suitable for oral administration, in patients with primary and secondary pulmonary hypertension.

A short-term study of cardiac catheterization in four patients with primary pulmonary hypertension showed a 15 ± 12% reduction in mean pulmonary artery pressure in three of the four patients, and a 24 ± 22% decrease in pulmonary vascular resistance in all four patients. Cardiac index increased by 27 ± 14% in three of the four patients. Among three patients with secondary pulmonary hypertension, there was a 7% reduction in pulmonary artery pressure in one patient, and a 24 ± 14% decrease in pulmonary vascular resistance in all three patients.

In a long-term study (23 ± 11 months), NYHA functional class improved from 3.0 ± 0.7 to 2.4 ± 0.5 in two of the five patients with primary pulmonary hypertension. Although the radiographic cardiothoracic ratio was not significantly improved, cardiac index increased by 78 ± 60% in four of the five patients. Only two patients, one with primary and one with secondary pulmonary hypertension, died during the long-term follow-up period. Plasma TXB<sub>2</sub>/6-keto prostaglandin F<sub>1α</sub> ratio decreased from 8.1 ± 8.7 to 1.5 ± 0.4.

The optimal dose remains uncertain, but the initial dosage of 40–60 μg/day given in three to four doses for adult patients is considered to be acceptable. Side effects such as flushing face, headache, vomiting, and nausea were mild and resolved when the dose was reduced.

Oral PGI<sub>2</sub>, beraprost, appears to be an effective and possibly adequate substitute for intravenous vasodilators in pulmonary hypertension for both short- and long-term management.

東邦大学医学部 第一小児科, \*<sup>1</sup>第一内科, \*<sup>2</sup>第二内科: 〒143 東京都大田区大森西 6-11-1

The First Department of Pediatrics, \*<sup>1</sup>The First Department of Internal Medicine, \*<sup>2</sup>The Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: SAJI T, MD, The First Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, Omori-nishi 6-11-1, Ota-ku, Tokyo 143  
Manuscript received October 6, 1995; revised January 5, 1996; accepted January 26, 1996

**Key Words**

**prostacyclin, pulmonary hypertension (primary, secondary), drug administration (beraprost)**

## はじめに

肺高血圧は右心不全を伴う難治性疾患であり、中でも原発性肺高血圧は重症右心不全をきたし、著しい肺血管抵抗の上昇に対する確実で有効な治療法もなく、予後は極めて不良である<sup>1)</sup>。Ca拮抗薬の大量療法をはじめとする血管拡張薬の効果は必ずしも満足できるものではなく、効果は約30%前後と限られ、平均生存期間は約4年である<sup>2-4)</sup>。プロスタサイクリン (prostacyclin: PGI<sub>2</sub>) は強力な血管弛緩作用と血小板凝集抑制作用をもつが、極めて不安定な物質である。治療薬としての合成 PGI<sub>2</sub> は肺高血圧や肺性心に伴う右心不全において、肺循環が著明に改善すると報告されてきた<sup>5)</sup>。欧米では1980年代後半から静注用 PGI<sub>2</sub> の植え込み型注入ポンプによる持続静注療法が開始され、その有効性が報告されているが、問題点も多い<sup>6)</sup>。われわれは、わが国で開発された経口 PGI<sub>2</sub> 製剤である beraprost sodium を肺高血圧患者に使用し、1993年に初めての報告<sup>7)</sup>を行ったが、今回はその後の経過を含め急性効果および長期効果について報告する。

## 対 象

対象は原発性肺高血圧7例、先天性心疾患に伴う二次性肺高血圧3例の10例である (Table 1)。年齢は原発性肺高血圧では7-44歳、女5例、男2例で、肺血管抵抗は7.7-37.0 (平均 21±12 単位) であった。二次性肺高血圧は女1例、男2例で、肺血管抵抗は12.1-14.1 (平均 13.0±1.0 単位)、1歳児、2歳児はともに Down 症候群兼完全型心内膜床欠損根治術後で心室レベルでの残存短絡を有し、46歳例は動脈管開存に伴う肺高血圧であった。肺高血圧の診断は問診、診察所見、血液ガス、心電図、胸部 X線写真、心エコー図、肺血流シンチグラフィ、心臓カテーテルの所見によった。いずれも抗核抗体陰性で自己免疫疾患による肺高血圧は否定的である。

## 方 法

## 1. 短期効果

4例の原発性肺高血圧 (症例 1, 2, 3, 7) 例と3例の二次性肺高血圧 (8, 9, 10) 例で心臓カテーテル検査時に beraprost sodium (プロサイリン<sup>®</sup>, ドルナー<sup>®</sup>) を経口投与し心指標を測定した。用量は1回 20 μg (症例 2, 7, 8) または 40 μg (症例 1, 3)、乳幼児例 (症例 9, 10) には 0.5 μg/kg の投与とした。方法は心臓カテーテル検査中に Swan-Ganz カテーテルを留置し、beraprost を1回経口投与し、前値から15分ごとに最大で90分まで主肺動脈圧 (pulmonary artery pressure: PAP)、肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure: PCWP)、中心静脈圧 (central venous pressure: CVP) または右房圧 (right atrial pressure: RAP)、大動脈圧 (aortic pressure: AoP)、心係数 (cardiac index: CI) を測定し、肺体血圧比 (pulmonary artery pressure/systemic artery pressure ratio: Pp/Ps)、肺小動脈血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR)、全身血管抵抗 (systemic vascular resistance: SVR)、肺体血管抵抗比 (pulmonary vascular resistance/systemic vascular resistance ratio: Rp/Rs)、二次性例では肺体血流比 (pulmonary blood flow/systemic blood flow ratio: Qp/Qs) を検討した。結果の解釈には15分値ないし30分値の効果の高いほうを選び比較した。血管拡張薬をすでに投与されていた症例4-6では、検査施行72時間前より中止した。

## 2. 長期効果

原発性肺高血圧例5例 (症例 1, 2, 4, 5, 6)、二次性肺高血圧例3例に対し beraprost を成人で 40-60 μg/day (分3-4)、二次性例の乳幼児例には 1 μg/kg/day を長期経口投与し、NYHA分類、心エコー図上の心係数、胸部 X線写真の心胸郭比、動脈血酸素飽和度を経過観察した。観察期間は原発性例で 23.0±11.0 ヶ月、二次性例で 12.3±1.5 ヶ月であった。

## 3. 血中プロスタノイドの変化

末梢血血漿中 6-keto prostaglandin F<sub>1α</sub> (PGF<sub>1α</sub>)、TXB<sub>2</sub>

Table 1 Patient profiles

Case	Age (yr)	Sex	Diagnosis	PVR	NYHA	Treatment
1	44	Female	PPH	7.7	III	PGI <sub>2</sub> , digoxin, furosemide, warfarin
2	31	Female	PPH	11.8	III	PGI <sub>2</sub> , furosemide, spironolactone, warfarin
3	7	Male	PPH	26.0	II	Ozagrel
4	13	Female	PPH	37.0	II	PGI <sub>2</sub> , diltiazem
5	19	Female	PPH	35.4	IV	PGI <sub>2</sub> , diltiazem, ozagrel, warfarin, aspirin
6	10	Female	PPH	16.2	III	PGI <sub>2</sub> , diltiazem, furosemide, spironolactone, warfarin
7	58	Male	PPH	10.3	II	
8	46	Male	PDA, PH	14.1	III	PGI <sub>2</sub> , furosemide, ISDN
9	1	Female	ECD, PH	12.1		PGI <sub>2</sub> , digoxin, enalapril, furosemide
10	2	Male	ECD, PH	12.3		PGI <sub>2</sub> , digoxin, furosemide

PVR=pulmonary vascular resistance; NYHA=New York Heart Association functional class; PPH=primary pulmonary hypertension; PDA=patent ductus arteriosus; ECD=endocardial cushion defect; PGI<sub>2</sub>=oral prostacyclin; ISDN=isosorbide dinitrate.

をラジオイムノアッセイの PEG 法で測定し、TXB<sub>2</sub>/6-keto PGF<sub>1α</sub> 比の使用前値 ( $n=8$ : 症例 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10) と、使用後 ( $n=5$ : 症例 2, 4, 5, 6, 9) 平均  $12.7 \pm 7.0$  ヶ月 (6–24 ヶ月) の値を比較検討した。また同一症例での変化を 5 例で検討した。

統計学的処理は unpaired ならびに paired *t*-test を用いて行い、 $p < 0.05$  をもって有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 急性効果

Beraprost 単回投与後の心指標の典型的変化を Fig. 1 に示す。症例 1 では 15–30 分をピークとし、90 分ではほぼ前値に復帰する一過性の PAP, PCWP, CVP, AoP の低下と CI の増加がみられた。原発性例 4 例では、PAP は 3 例で  $15 \pm 12\%$  低下、AoP は 4 例で  $9 \pm 7\%$  低下、平均 PCWP は 1 例で 27% 低下、平均 RA は 2 例で  $12 \pm 30\%$  低下、Pp/Ps は 2 例で  $24 \pm 16\%$  低下、PVR は 4 例で  $24 \pm 20\%$  低下、SVR は 3 例で  $28 \pm 12\%$  低下、Rp/Rs は 2 例で  $24 \pm 10\%$  低下、CI は 3 例で  $27 \pm 14\%$  増加した (Table 2)。

二次性例 3 例では PAP は 1 例で 7% 低下、AoP, 平均 PCWP, SVR は低下例なく、Pp/Ps は 2 例で  $15 \pm 13\%$  低下、PAR は 3 例で  $24 \pm 14\%$  低下、Rp/Rs は 3 例で  $40 \pm 24\%$  低下、Qp/Qs は 3 例で  $37 \pm 36\%$  増加した (Table 3)。

### 2. 長期効果

症例 5 における beraprost 60  $\mu\text{g/day}$  経口投与後の経過を Fig. 2 に示す。症例 5 は他の薬剤による治療 6 年

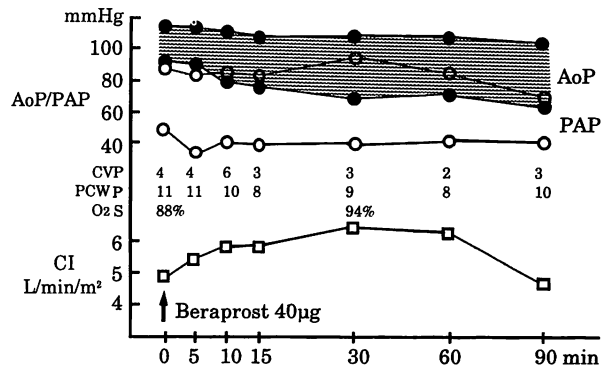


Fig. 1 Short-term study of oral PGI<sub>2</sub> administration in a 44-year-old woman. Case 1

Data was collected after an single administration of beraprost (40  $\mu\text{g}$ ).

AoP=aortic pressure; PAP=pulmonary artery pressure; CVP=central venous pressure; PCWP=pulmonary capillary wedge pressure; O<sub>2</sub>S=arterial oxygen saturation; CI=cardiac index.

後に肺高血圧クリーゼをきたした NYHA 分類 IV 度の症例で、投与直後から胸部 X 線像上の肺うっ血や心胸郭比の改善、呼吸困難の軽減、尿量増加、NYHA 分類での重症度の改善などの著しい効果が観察された。心エコー図上の心指標においても CI は  $1.2$  ( $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ) から 1 週  $1.8$ , 2 週  $2.4$ , 3 週  $2.8$ , 4 週  $3.1$  へと徐々に増加した。しかしこの症例は投与開始 24 ヶ月後に排便後の突然の大量喀血で死亡した。投与した原発性例 5 例中 4 例が生存し、NYHA 分類は 5 例中 2 例で改善し、3 例は不変であったが、平均で  $3.0 \pm 0.7$  から  $2.4 \pm 0.5$  へと低下した。心胸郭比は平均で  $56 \pm 4$  から  $57 \pm 6\%$  と不変であった。心エコー図での CI の変化は  $+78 \pm 60\%$  と増加した。動脈血酸素飽和度は 5 例中 4 例では正常

**Table 2** Short-term study using single oral administration of PGI<sub>2</sub> (A) and summary of hemodynamic effects (B) in patients with primary pulmonary hypertension

	PAP (mmHg)	AoP (mmHg)	mPCWP (mmHg)	mRAP (mmHg)	CI	PVR (U·m <sup>2</sup> )	SVR (U·m <sup>2</sup> )	Rp/Rs	Pp/Ps	O <sub>2</sub> S (%)
Case 1										
Base line	86/46/61	116/86/96	11	4	4.7	7.7	14.8	0.52	0.54	
15 min	81/39/57 (-7%)	108/70/87 (-9%)	8 (-27%)	3 (-25%)	5.6 (+19%)	6.4 (-17%)	11.3 (-24%)	0.56 (+8%)	0.58 (+7%)	
30 min	91/39/60 (-2%)	104/68/80 (-17%)	9 (-18%)	2 (-50%)	6.2 (+32%)	6.0 (-22%)	9.4 (-37%)	0.64 (+23%)	0.66 (+22%)	
60 min	81/38/55 (-10%)	104/68/81 (-16%)	8 (-27%)	2 (-50%)	6.1 (+30%)	5.6 (-27%)	9.6 (-35%)	0.58 (+12%)	0.6 (+11%)	
Case 2										
Base line	84/40/54	102/62/79	9	5	2.7	11.8	25.9	0.46	0.6	88
15 min	88/39/56 (+4%)	106/64/80 (+1%)	10 (+11%)	7 (+20%)	3.0 (+11%)	10.9 (-8%)	22.2 (-14%)	0.49 (+6%)	0.63 (+5%)	92 (+5%)
30 min	88/40/56 (+4%)	102/60/76 (-4%)	9 (±0%)	7 (+20%)	2.7 (±0%)	12.3 (+4%)	24.2 (-7%)	0.51 (+11%)	0.67 (+12%)	93 (+5%)
Case 3										
Base line	139/75/105	103/67/84	12	11	4.5	27.5	21.6	1.27	1.27	79
15 min	137/80/103 (-2%)	113/75/91 (+8%)	12 (±0%)	9 (-18%)	4.5 (±0%)	26.9 (-2.2%)	24.3 (+13%)	1.11 (-13%)	1.11 (-13%)	79 (±0%)
30 min	143/65/95 (-9%)	101/66/82 (-2%)	13 (+8%)	9 (-18%)	4.3 (-6%)	24.3 (-12%)	22.6 (+5%)	1.08 (-15%)	1.12 (-12%)	84 (+6%)
Case 7										
Base line	66/25/41	137/99/115	6	4	1.9	10.3	32.8	0.32	0.34	95
15 min	50/21/32 (-22%)	133/98/108 (-6%)	7 (+17%)	6 (+50%)	2.6 (+37%)	5.4 (-48%)	22.1 (-33%)	0.24 (-22%)	0.25 (-26%)	93 (-2%)
30 min	49/18/29 (-29%)	123/94/101 (-12%)	8 (+33%)	4 (±0%)	2.4 (+24%)	4.9 (-52%)	23.2 (-29%)	0.21 (-32%)	0.22 (-35%)	94 (-1%)

Cases 1 and 3 received 40 µg and cases 2 and 7 received 20 µg.

**B**

Case	PAP	AoP	mPCWP	mRAP	CI	PVR	SVR	Rp/Rs	Pp/Ps
1	-7%	-17%	-27%	-50%	+32%	-22%	-37%	+12%	+17%
2	+4%	-4%	±0%	+20%	+11%	-8%	-14%	+7%	+5%
3	-9%	-2%	±0%	-18%	±0%	-12%	+5%	-15%	-13%
7	-29%	-12%	+17%	±0%	+37%	-52%	-33%	-32%	-35%
M±SD	-10±14%	-9±7%	-3±18%	-12±30%	+20±18%	-24±20%	-20±19%	-7±21%	-13±17%
Efficacy (cases)	3/4	4/4	1/4	2/4	3/4	4/4	3/4	2/4	2/4
M±SD	-15±12%	-9±7%	-27%	-34±23%	+27±14%	-24±20%	-28±12%	-24±10%	-24±16%

PAP=pulmonary artery pressure (systole/diastole/mean); AoP=aortic pressure (systole/diastole/mean); RAP=right atrial pressure; PVR=pulmonary vascular resistance; SVR=systemic vascular resistance; Rp/Rs=pulmonary to systemic resistance ratio; Pp/Ps=pulmonary to systemic pressure ratio; M±SD=mean±standard deviation. Other abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

値を示した。二次性例3例中、成人の1例は11ヵ月後心不全で死亡したが、小児の2例は心不全症状の改善と体重増加がみられている (Table 4)。

**3. 血中プロスタノイドの変化**

Beraprost 使用前後の血漿中 6-keto PGF<sub>1α</sub>, TXB<sub>2</sub>, 6-keto PGF<sub>1α</sub>/TXB<sub>2</sub> 比の変化は、6-keto PGF<sub>1α</sub> は 20.3±

**Table 3** Short-term study using single oral administration of PGI<sub>2</sub> (A) and summary of hemodynamic effects (B) in patients with secondary pulmonary hypertension

A										
	PAP (mmHg)	AoP (mmHg)	mPCWP (mmHg)	mRAP (mmHg)	PVR (U·m <sup>2</sup> )	SVR (U·m <sup>2</sup> )	Rp/Rs	Qp/Qs	Pp/Ps	O <sub>2</sub> S (%)
Case 8										
Base line	105/54/74	111/56/76	9	6	14.1	22.4	0.63	1.48	0.93	95
15 min	110/57/78 (+5%)	113/60/81 (+7%)	13 (+44%)	6 (±0%)	8.7 (-38%)	26.4 (+18%)	0.33 (-48%)	2.65 (79%)	0.87 (-6%)	93 (-2%)
30 min	107/60/75 (+1%)	108/60/77 (+1%)	12 (+33%)	5 (-17%)	12.0 (-15%)	27.9 (+25%)	0.43 (-32%)	2.06 (+39%)	0.88 (-5%)	95 (±0%)
Case 9										
Base line	71/44/58	87/56/72	16	13	12.1	11.9	1.02	0.70	0.71	93
15 min	69/40/54 (-7%)	97/64/80 (+11%)	20 (+25%)	17 (+31%)	9.2 (-24%)	21.9 (+85%)	0.42 (-59%)	1.28 (+83%)	0.54 (-24%)	93 (±0%)
30 min	69/39/54 (-7%)	93/60/76 (+6%)	19 (+19%)	17 (+31%)	10.2 (-16%)	14.0 (+17%)	0.73 (-28%)	0.81 (+16%)	0.59 (-17%)	94 (+1%)
Case 10										
Base line	76/31/49	83/49/65	10	8	12.3	20.5	0.60	1.2	0.72	89
15 min	82/33/55 (+12%)	89/48/66 (+2%)	14 (+40%)	11 (+38%)	11.0 (-11%)	21.3 (+35%)	0.52 (-13%)	1.4 (+17%)	0.75 (+4%)	92 (+3%)
B										
Case	PAP	AoP	mPCWP	mRAP	PVR	SVR	Rp/Rs	Qp/Qs	Pp/Ps	
8	+1%	+1%	+33%	-17%	-38%	+18%	-48%	+79%	-6%	
9	-7%	+6%	+19%	+31%	-24%	+17%	-59%	+16%	-24%	
10	+12%	+2%	+40%	+38%	-11%	+35%	-13%	+17%	+4%	
M±SD	+2±10%	+3±3%	+31±11%	+17±30%	-25±14%	+23±10%	-40±24%	+37±36%	+7±15%	
Efficacy (cases)	1/3	0/3	0/3	1/3	3/3	0/3	3/3	3/3	2/3	
M±SD	-7%			-17%	-24±14%		-40±24%	+37±36%	-15±13%	

Patients had secondary pulmonary hypertension due to pre- (case 8 with patent ductus arteriosus, dosage 20 µg) and post-operative congenital heart disease with residual shunting (cases 9, 10 with complete type endocardial cushion defect, dosage 2.5 µg). Qp/Qs=pulmonary to systemic flow ratio. Abbreviations as in Tables 1, 2, Fig. 1.

12.4 から 25.0±15.7 pg/ml へと、やや上昇傾向があるが不変であり、TXB<sub>2</sub> は 138.8±117.6 から 33.2±10.0 pg/ml へと有意 ( $p<0.05$ ) に低下した。TXB<sub>2</sub>/6-keto PGF<sub>1α</sub> 比は 8.1±8.7 から 1.5±0.4 へと有意 ( $p<0.05$ ) に低下し正常域を示した。同一症例 5 例の比較では 6-keto PGF<sub>1α</sub> は 18.0±10.0 から 16.6±5.8 へとほぼ不変であり、TXB<sub>2</sub> は 153.4±132.7 から 33.2±10.0 へと低下傾向を示し、6-keto PGF<sub>1α</sub>/TXB<sub>2</sub> 比は 10.0±10.9 から 1.5±0.4 へと、ともに全例で低下傾向を示した。

#### 4. 副作用

短期効果では 40 µg 単回投与の症例 1 で嘔気がみら

れたが、安静により消失し、長期投与 (60 µg/day/分 3) では症例 6 で顔面紅潮、頭痛、咳嗽、眠気がみられ、40 µg/day/分 4 投与に減量変更後に消失した。

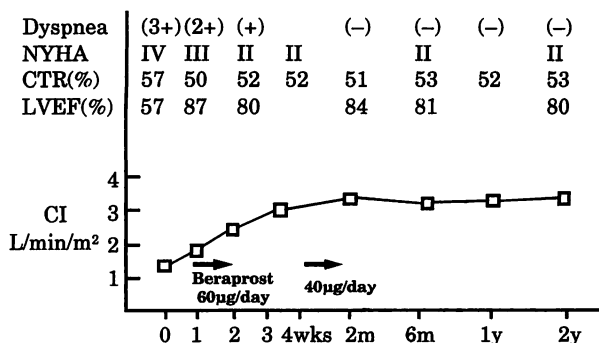
#### 考 察

肺高血圧の原因の一つは内皮細胞機能不全に伴う TXB<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> の不均衡による肺小動脈、最小動脈の攣縮と、内皮細胞障害、肺動脈壁平滑筋細胞の増殖であると考えられている<sup>8-10)</sup>。肺血管に対して PGI<sub>2</sub> は TXA<sub>2</sub> の増加や肺血管障害を抑制し、肺リンパ流と心拍出量を増加させて微小循環を改善するとの基礎的報告もある<sup>11)</sup>。

**Table 4** Long-term study of patients with primary pulmonary hypertension and with secondary pulmonary hypertension treated with oral PGI<sub>2</sub>

Case	Treatment period	NYHA		CTR		Change of CI	O <sub>2</sub> S	Prognosis
		Pre	After	Pre	After			
Primary pulmonary hypertension								
1	39 m	III	III	52	53	-38%	95	Alive
2	27 m	III	II	50	48	+17%	86	Alive
4	11 m	II	II	57	58	+55%	94	Alive
5	24 m	IV	II	57	51	+160%	97	Died
6	13 m	III	III	61	60	+80%	97	Alive
M±SD	23±11 m	3.0±0.7	2.4±0.5	56±4%	57±6%	+78±60%	94±5%	
Secondary pulmonary hypertension								
8	11 m	II	II	56	68	ND	96	Died
9	14 m	—	—	61	60	ND	90	Alive
10	12 m	—	—	66	64	ND	89	Alive
M±SD	12±2 m			61±5%	64±4%		92±4%	

CTR=cardiothoracic ratio; m=month(s); ND=not done. Other abbreviations as in Tables 1, 2, Fig. 1.



**Fig. 2** Long-term study of oral PGI<sub>2</sub> administration in a 19-year-old woman. Case 5

Beraprost (20 µg) three times daily was given for the first month. The dosage was reduced to 10 µg four times daily because of headache and facial flushing. LVEF=left ventricular ejection fraction; wks=weeks; y=year(s). Other abbreviations as in Tables 1, 4, Fig. 1.

PGI<sub>2</sub> は生体内で速やかに分解するため、臨床応用は静脈内投与に限られていた。しかし近年、わが国で開発された経口 PGI<sub>2</sub> 誘導体である beraprost は、PGI<sub>2</sub> にほぼ匹敵する効力を持ちながら、極めて安定な化合物であるとされている<sup>12)</sup>。

Beraprost には血管内皮保護作用、血小板凝集抑制作用のほか、臓器選択性血管拡張、赤血球変形能増強、血栓形成抑制、動脈攣縮抑制作用などが実験的に認められており、末梢動脈閉塞への効果のみならず肺高血

圧に対しても効果が期待できる<sup>13)</sup>。

ヒトへの経口投与では投与 15 分後に最高血中濃度に達し、72 時間までに 49% が糞中、36% が尿中に排泄される<sup>14)</sup>。今回の症例の経験とこれまでの実験結果の検討において急性効果は投与後 15-30 分に最も顕著であり、ヒトでの最高血中濃度到達時間が経口投与後 15 分であることから、急性効果の判定はこの時期に行うのが適当と思われた<sup>11,13,14)</sup>。

PGI<sub>2</sub> の静脈内投与の肺高血圧に対する効果は 1980 年代前半から欧米で報告されてきた<sup>15)</sup>。Rubin らは、成人(16-58 歳)の原発性肺高血圧 7 例に PGI<sub>2</sub> を静注投与し、平均肺動脈圧は 62±15 から 55±16 mmHg へと 6 例で低下し、総肺血管抵抗値は 17.1±8.7 から 9.7±5.9 単位へと有意に低下し、心拍出量は 4.22±1.64 から 6.57±2.04 l/min へと有意に増加したと報告している<sup>16)</sup>。また 8 週間の持続注入により総肺血管抵抗値は 21.6 から 7.9 単位へと低下し、10 例中 6 例では肺動脈圧が 10 mmHg 以上低下していた<sup>17)</sup>。Reeves らも 117 例中 45% は肺血管抵抗が少なくとも 30% 以上低下したと報告している<sup>18)</sup>。1-25 ヶ月の長期投与でも動脈酸素飽和度、最大酸素消費量にも効果がみられている<sup>17)</sup>。

これまでに報告された諸家の原発性肺高血圧に対する静注用 PGI<sub>2</sub> の短期効果<sup>19)</sup> を総合してみると、肺動脈圧は 6-45% (21±14%) の低下、肺血管抵抗は 18-58%

(40±12%)の低下, 心拍出量は 8-77% (45±23%)の増加が認められている. 今回の結果と比較すると, 経口 beraprost の効果より静注 PGI<sub>2</sub> の効果が若干大であるが, その理由は静注投与の報告では低血圧症状が出現するまで PGI<sub>2</sub> を漸増しており, 最大効果の時点での指標が得られる利点がある. すなわち単回の経口投与では静注漸増法に相当する最大効果は得られないためと思われた. また静注 PGI<sub>2</sub> への急性効果がなくても, 長期投与で効果がみられることもあり<sup>20-22</sup>, beraprost の継続投与も試みる価値があると思われる.

PGI<sub>2</sub> 持続静注による原発性肺高血圧の急性肺高血圧クリーゼの治療奏効例も報告されており<sup>23</sup>, 症例 5 での急性肺うっ血を伴う呼吸困難も緩徐であるが劇的に軽減し, 経口投与での効果も興味深い. 米国の National Institute of Health の Primary Pulmonary Hypertension Registry における 163 例の検討<sup>22</sup>でも総肺血管抵抗の 20% 以上の低下が 55% に認められているが, PGI<sub>2</sub> の反応は hydralazine, nifedipine, tolazoline<sup>24</sup>, acetylcholine<sup>25</sup> とほぼ同様に有効であったとの報告がある. 現在までのところ原発性肺高血圧に対しては種々の薬剤が効果を示したとの報告があるが<sup>21-23, 25, 26</sup>, 他の薬剤との比較においても急性効果で肺血管抵抗の低下は PGI<sub>2</sub> (38±23%), nifedipine (26±22%), isoproterenol (24±13%), captopril (23±19%), amrinone (23±15%), dihydralazine (14±8%), nitroglycerin (9±12%) の順であったとする報告もあり, PGI<sub>2</sub> のより強い作用が期待できる<sup>27</sup>. 米国における trial の結果でも, 心拍出量の増加は PGI<sub>2</sub> が最も良好な結果を示している<sup>22</sup>.

長期投与に関しても, 原発性肺高血圧への PGI<sub>2</sub> 持続静脈内投与の結果により, PGI<sub>2</sub> 治療群では 19 例中 5 人が死亡した (平均生存 27±4 ヶ月) が, conventional therapy を実施した 6 例 (6±8 ヶ月) では全員が死亡しており, 慢性効果が認められている. また 1, 3, 5 年後の生存率はおのおの 89%, 72%, 61% と, conventional therapy の 1 年後 17% に比し有意に効果を認め肺移植への "palliative bridge" になると報告し, さらに肺移植の 2 年後生存率 60-70% と同等ではないかと報告されている<sup>28, 29</sup>. 血管拡張薬に対する反応性の症例間での相違に関しては, 進行例や肺動脈線維化が強く肺

血管の反応性が消失している症例では効果が少ないことも考えられる<sup>25</sup>. PGI<sub>2</sub> は先天性心疾患術後の肺高血圧に対しても肺動脈圧, 肺血管抵抗が低下したとする報告があり, 二次性肺高血圧例 3 例でも若干の効果が認められた.

投与上の問題点として, PGI<sub>2</sub> の作用には選択性がなく, 多くの場合, 肺動脈圧のみでなく全身血圧も低下させるが, 今回の検討でも全身血圧は 9±7% 低下し, 全身血管抵抗も 28±12% 低下した.

副作用に関しては血管拡張に伴う頭痛, 嘔気は 1 例 (40 μg 投与) のみであり, 負荷試験には 20 ないし 40 μg が妥当と考えられた. また換気血流不均衡分布を増強させるため, 動脈血酸素飽和度の低下がみられるとする報告があるが, 今回の検討では急性反応においては明らかに低下する症例はなかった. また耐性の可能性や長期で効果が減少することが懸念されているが, 現在までのところ認められていない.

用量は慢性動脈閉塞では 60-120 μg/day, Raynaud 病には 60 μg/day が至適用量とされているが, 肺高血圧で効果が認められる症例では副作用が出現するまで増量する方法も今後の検討課題と思われる.

なお, 肺出血で死亡した症例 5 は剖検時の病理所見において Heath-Edward 分類 IV 度の叢状病変が認められたが, 肺小動脈壁に平滑筋細胞の脱落した部分が存在し, 脆弱な部分からの急激な出血が死因と考えられた. 生前心不全増悪時の下肢の皮下出血斑以外明らかな出血傾向はなかったが, PGI<sub>2</sub> には血小板凝集抑制作用もあり, とくに出血傾向には十分な注意を払って使用すべきであると思われる.

## ま と め

経口 PGI<sub>2</sub> である beraprost を肺高血圧患者に用いて短期および長期効果を検討した結果, 若干の効果が認められた. しかし投与量, 長期使用後の肺高血圧の改善度, 生存率への影響などは今後の課題と思われた.

ご協力いただいた東邦大学循環器診断センター 田中雅博博医師, 病理学的所見をご教授いただいた公立刈田病院 八巻重雄先生に深謝いたします.

## 要 約

プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) は主に血管内皮細胞において産生される生理活性物質で、強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を示すが、肺高血圧患者では血管拡張作用のある PGI<sub>2</sub> と、血管収縮物質であるトロンボキサンB<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) の不均衡性が存在しているとする報告もある。肺高血圧に対しては血管拡張剤による治療が基本であり、中でも PGI<sub>2</sub> の静注製剤は優れた効果を発揮すると報告されている。近年、PGI<sub>2</sub> の安定誘導体 (beraprost sodium) が開発され、経口製剤として臨床応用が可能となった。われわれは難治性の右心不全を示し予後不良とされる原発性肺高血圧と先天性心疾患に伴った高度の二次性肺高血圧に対して、beraprost を投与しその効果を判定したので報告する。

急性効果では、原発性肺高血圧例における主肺動脈圧は 4 例中 3 例で  $15 \pm 12\%$  低下し、肺血管抵抗は 4 例中 4 例で  $24 \pm 22\%$  低下、また心拍量は 4 例中 3 例で  $27 \pm 14\%$  増加した。二次性肺高血圧例では、主肺動脈圧は 3 例中 1 例で  $7\%$  低下し、肺血管抵抗は 3 例中 3 例で  $24 \pm 14\%$  低下した。

長期投与では、原発性例 5 例で平均  $23 \pm 11$  ヶ月観察し、NYHA 機能分類の改善が 5 例中 2 例で明らかに認められ (平均  $3.0 \pm 0.7$  から  $2.4 \pm 0.5$ )、胸部 X 線写真では全体として心胸郭比に有意な変化はみられなかったが、5 例中 2 例で明らかな縮小がみられた。心係数は 5 例中 4 例で平均  $78 \pm 60\%$  の増加が認められた。治療中、原発性肺高血圧の 1 例を 24 ヶ月後 (発症後 8 年) に肺動脈破裂による急性喀血死で失った。二次性肺高血圧は平均  $12 \pm 2$  ヶ月観察し、成人の 1 例を 11 ヶ月後に心不全で失ったが、小児開心術後の二次性肺高血圧症例は順調な経過を示した。血漿中 prostanoid の変化では、TXB<sub>2</sub>/6-keto PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比は使用前  $8.1 \pm 8.7$  と高値であったが、投与平均  $12.7 \pm 7.0$  ヶ月後には  $1.5 \pm 0.4$  へと正常域に有意に低下した。用量は成人で  $40-60 \mu\text{g/day}$ 、分 3-4 で開始するのが適当と思われ、副作用は減量後速やかに消失した。

欧米では原発性肺高血圧に対して PGI<sub>2</sub> の持続静注療法が行われ効果が得られているが、植え込み型ポンプや留置静脈カテーテルの閉塞、感染症などの合併症が問題となっており、今回の結果からも、経口 PGI<sub>2</sub> 製剤による肺高血圧患者の治療の可能性が期待された。

*J Cardiol* 1996; 27: 197-205

## 文 献

- Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. *Drugs* 1992; **43**: 37-43
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; **327**: 76-81
- Dinh Xuan AT, Higenbottam T, Scoot P, Wallwork J: Primary pulmonary hypertension: Diagnosis, medical and surgical treatment. *Respir Med* 1990; **84**: 189-197
- Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B: Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 55A-62A
- Kerins DM, Murray R, FitzGerald GA: Prostacyclin and prostaglandin E<sub>1</sub>: Molecular mechanisms and therapeutic utility. *in* Progress in Hemostasis Thrombosis, Vol 10 (ed by Collier BS). WB Saunders, Philadelphia, 1991; pp 307-337
- Rich S: Medical treatment of primary pulmonary hypertension: A bridge to transplantation? *Am J Cardiol* 1995; **75**: 63A-66A
- 佐地 勉, 小澤安文, 橋口玲子, 石北 隆, 山本 真, 青木裕, 松尾準雄, 山崎純一, 斉藤 徹: プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) と肺高血圧: 経口 PGI<sub>2</sub> analogue による肺高血圧の薬物治療. *小児科診療* 1993; **10**: 1845-1854
- Rubin LJ: Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 51A-54A
- 橋口玲子, 松尾準雄: 循環器疾患とアラキドン酸カスケイド. *小児科* 1990; **31**: 783-790
- Christman BW, McPherson D, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE: An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolite in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; **327**: 70-75
- Gunther R, Zaiss C, Demling RH: Pulmonary microvascular response to prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) infusion in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1982; **52**: 1338-1342
- Nishio S, Matsuura H, Kawai N, Fukatsu Y, Hirano T, Nishikawa N, Kaneoka K, Umetsu T: The in vitro and ex vivo antiplatelet effect of TRK-100, a stable prostacyclin analog, in several species. *Jpn J Pharmacol* 1988; **47**: 1-10



- 13) Murata T, Murai T, Kanai T, Ogata Y, Sanai K, Kanda H, Sato S, Kajikawa N, Umetsu H, Matsuura H, Fukatsu Y, Isogaya M, Yamada N, Nishio S : General pharmacology of beraprost sodium, second communication: Effect on the autonomic, cardiovascular and gastrointestinal systems, and other effects. *Arzneim-Forsch. Drug Res* 1989; **39** : 867-876
- 14) Yuge T, Hamasaki T, Hase T, Horiba M : Pharmacokinetics and biotransformation of beraprost sodium II : Absorption, distribution and excretion after single administration of beraprost sodium in rat. *Senbio Metabol Dispos* 1989; **4** : 101-116
- 15) Watkins WD, Peterson MB, Crone RK, Shannon DC, Levine L : Prostacyclin and prostaglandin E<sub>1</sub> for severe idiopathic pulmonary artery hypertension. *Lancet* 1980; **I** : 1083
- 16) Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE : Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982; **66** : 334-338
- 17) Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W : Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (Epoprosterol). *Ann Intern Med* 1990; **112** : 485-491
- 18) Reeves JT, Groves BM, Turkevich D : The case for treatment of selected patients with primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1986; **134** : 342-346
- 19) 佐地 勉 : 肺高血圧のプロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 治療. *in Annual Review 循環器* 95. 中外医学社, 東京, 1995; pp 205-210
- 20) Barst RJ : Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1986; **89** : 497-503
- 21) Gomez-Sanchez MA, De La Calzada CS, Pajuelo CG, Tascon JC, Alonso M, Andrew J, Aranzana M, De La Fuente A : Different hemodynamic responses between acute and chronic infusion of iloprost (prostacyclin-stable analogue) in severe pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144** : 1404-1405
- 22) Weir EK : The United States experience with the acute and chronic treatment of primary pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 1988; **9** (Suppl) : 33-38
- 23) Scott JP, Higenbottam TW, Smyth RL, Wallwork J : Acute pulmonary hypertensive crisis in a patient with primary pulmonary hypertension treated by both epoprostenol (prostacyclin) and nitroprusside. *Chest* 1991; **99** : 1284-1285
- 24) Weir EK, Rubin JL, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Elliott CG, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, Koerner SK, Levy PS, Pietra GG, Reid LM, Rich S, Vreim CE, Williams GW, Wu M : The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; **140** : 1623-1630
- 25) Palevsky HI, Long W, Crow J, Fishman AP : Prostacyclin and acetylcholine as screening agents for acute pulmonary vasodilator responsiveness in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; **82** : 2018-2026
- 26) Kreiner G, Siostrzonek P, Heinz G, Pabinger HI, Roden M, Gossinger H : Drug-testing in patients with pulmonary hypertension of unknown cause. *Eur Heart J* 1992; **13** : 776-780
- 27) Schranz D, Zeep F, Iversen S, Wippermann C, Huth R, Zimmer B, Jungst B-K, Oelert H : Effects of tolazoline and prostacyclin on pulmonary hypertension in infants after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1992; **20** : 1243-1249
- 28) Cremona G, Higenbottam T : Role of prostacyclin in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; **75** : 67A-71A
- 29) Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WALJ : Long-term continuous prostacyclin treatment improves survival in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21** : 368A (abstr)