

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Therapeutic Research (2007.10) 28巻10号:2003～2004.

膠原病に伴う肺高血圧症の治療経過 Bosentanの効果について

黒田光, 石田健介, 平松美江, 中田寛章, 中尾祥子, 豊嶋  
恵理, 小笠壽之, 長内忍, 大崎能伸, 菊池健次郎

## 膠原病に伴う肺高血圧症の治療経過

—Bosentan の効果について—

旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科分野

黒田光

はじめに

肺高血圧症では血漿エンドセリン濃度および肺血管でのエンドセリン受容体の発現が増加し、その発症および進展に関与している<sup>1,2)</sup>。エンドセリン受容体拮抗薬である Bosentan は、肺高血圧症において平均肺動脈圧を低下させ、運動耐容能を改善する<sup>3,4)</sup>。さらに、近年、Bosentan の膠原病性肺高血圧症に対する有効性を示唆する報告が散見されている<sup>5,6)</sup>。そこで、今回我々は膠原病性肺高血圧症に Bosentan を導入し、その短中期的効果を検討した。

対象・方法

平成15年7月以降に当科に入院した膠原病性肺高血圧症患者6名(全身性硬化症(SSc);3名、シェーグレン症候群(SjS);2名、混合性結合組織病(MCTD);1名)に Bosentan を投与した。液性因子(BNP、UA)、循環血行動態(心臓超音波検査;Tr $\Delta$ P、心MRI;右室駆出率、右室重量)、及び、運動耐容能(6分間歩行検査)をそれぞれ Bosentan 投与前、4週後、12~16週後に評価した。

結果

Bosentan 投与4週後には右室駆出率(RVEF)と右室重量(RVmass)は有意に改善した(表1)。BNP、Tr $\Delta$ Pは低下傾向を認めた。6分間歩行検査では、自覚症状(修正Borgスケール)の改善と歩行距離の延長を認めた。Bosentan 投与後12-18週では、BNPとTr $\Delta$ Pはさらに低下傾向を認め、RVEFも悪化しなかった(表1)。

現在5名は生存治療中であるが、1例が死亡した。生存症例の内訳を表2に示す。Bosentan 維持量は1例を除き250mg/日であった。現在、BNPの再上昇を認めたのは2例のみであった。その上、心臓超音波検査上、全例Tr $\Delta$ Pの再上昇はなく、肺高血圧症はコントロールされていた。しかし、原疾患の増悪とともに間質性肺炎(2例)、腎機能障害(1例)の進行を認めた。死亡例はシェーグレン症候群患者で、Bosentan 投与後に肝機能障害が出現した。投与を中止し、プレドニン・エポプレステノールを併用したが、アスペルギルス・サイトメガロウィルスの複合感染を発症し、開始6ヶ月後に死亡した。

考察

Bosentan短期効果として、運動耐容能の改善と、右心負荷の改善を認めた。さらに、中期的効果としてほぼ肺高血圧症はコントロールできた。一方、Bosentan には間質性肺炎症例で抗線維化作用を認めたという報告があったが<sup>7,8)</sup>、原疾患の悪化とともに間質性肺炎が進行した症例を経験した。このため、膠原病性肺高血圧症では、Bosentan 投与による肺高血圧症に対して治療のみならず、原疾患に対する総合的な治療が重要と考えられた。

文献

- 1) Giaid A, et al. *N Engl J Med* 1993 Jun 17;328(24):1732-9.
- 2) MacLean MR, et al. *Pulm Pharmacol Ther* 1998 Apr-Jun;11(2-3):147-9.
- 3) Channick RN, et al. *Lancet* 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
- 4) Rubin LJ, et al. *N Engl J Med* 2002 Mar 21;346(12):896-903.
- 5) Cozzi F, et al. *Eur J Clin Invest*. 2006 Sep;36 Suppl 3:49-53.
- 6) Ahmadi-Simab K, et al. *Eur J Clin Invest*. 2006 Sep;36 Suppl 3:44-8.
- 7) Park SH, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Aug;156(2 Pt 1):600-8.
- 8) Gunther A, et al. *Eur Respir J*. 2007 Apr;29(4):432-4.

表1

Bosentan 投与前後での各パラメータの推移

	投与前	4週間後	12-18週後
BNP (pg/ml)	906.5±918.7	440.9±542.5	217.2±183.0
UA (mg/dl)	5.3±1.8	5.4±1.2	4.8±1.7
TrAP (mmHg)	82.0±21.7	74.0±19.6	67.0±29.0
RVEF (%)	14.4±8.3	20.3±8.2*	19.9±8.4
RV mass (g)	57.7±22.4	50.6±22.6*	57.3±21.9

Mean±SD

\* p<0.05 vs.control

表2

現在、生存治療中症例

原疾患 (性、年齢)	Bosentan 内服期間	投与量 (mg)	併用薬	合併症 出現時期	合併症	BNP 再上昇*
SSc (F 61)	22ヶ月	250	Ca-blocker Beraprost	5ヵ月後	消化管出血	あり
SSc (F 61)	12ヶ月	250	PSL、CPA	6ヵ月後	カリニ肺炎 間質性肺炎進行	あり
SSc (F 58)	6ヶ月	250	なし			なし
SjS (F 49)	21ヶ月	125	PSL	12ヵ月後	腎機能障害	なし
MCTD (F 58)	10ヶ月	250	Beraprost PSL、CPA	4ヵ月後	間質性肺炎進行	なし

\* ;改善値の2倍以上の上昇