

〈抄録〉 第23回 日本臨床薬理学会年会 2002年12月10~11日 大阪

## 肺高血圧症に対するシルデナフィル投与の短期および長期有効性の検討

渡邊 裕司\*<sup>1</sup> 大橋 京一\*<sup>1</sup> 竹内 和彦\*<sup>2</sup> 小菅 和仁\*<sup>1</sup>  
西尾 信一郎\*<sup>1</sup> 上原 明彦\*<sup>2</sup> 加藤 秀樹\*<sup>2</sup> 佐藤 洋\*<sup>2</sup>  
寺田 肇\*<sup>2</sup> 林 秀晴\*<sup>2</sup>

【目的】シルデナフィルは、勃起不全の治療薬として認可された薬剤である。その作用機序は、ホスホジエステラーゼ5型(PDE5)を阻害することにより、血管拡張物質であるcGMPの分解を抑制し、血管弛緩反応を増強する。PDE5は陰茎海綿体ばかりでなく肺血管にも豊富に存在することが知られており<sup>1)</sup>、このことからシルデナフィルが勃起不全に対する治療効果と同様に、肺高血圧症の治療薬としても効果があることが推測された<sup>2,3)</sup>。今回我々は、肺高血圧症の患者にシルデナフィルを投与し、その治療効果の検討した。

【対象】浜松医科大学倫理委員会の承認の下、文書同意が得られた肺高血圧症患者10例(男性3例、女性7例、平均年齢39歳)を対象とした。原疾患は原発性肺高血圧症2例、膠原病に合併した2次性肺高血圧症5例、先天性心疾患に合併した2次性肺高血圧症3例であった。

【方法】シルデナフィル(50mg)を単回経口投与し、その前後で血行動態の変化を心臓カテーテル検査にて投与前と投与後90分までの、肺動脈圧、大動脈圧、心拍出量、肺血管抵抗の変化を測定した。さらに効果のあった症例についてはシルデナフィル(25mg)x2回/日を継続投与し、3ヶ月後に再度シルデナフィル(50mg)の単回投与を行い、心臓カテーテル検査及び血中脳性ナトリウム利尿ペプチド

(BNP)値、身体活動能力質問表を用いた自覚症状の変化により長期投与の効果を検討した。

【結果】先天性心疾患の3例を除き、原発性肺高血圧症2例、膠原病に合併した肺高血圧症5例で50mgのシルデナフィルの経口投与により、肺動脈平均圧は44mmHgより32mmHgへと27%低下した<sup>4)</sup>。体血圧には有意な変化を認めなかった。さらに、心拍出量を18%増加させ、肺血管抵抗は41%の低下を認めた。反応例では、その後、長期投与を行い、2~3日後から自覚症状は著しく改善した。3ヵ月後の検査で、心臓カテーテル検査では初回投与とほぼ同等の認め、BNP値は約50%低下し、specific activity scaleでみた運動耐容能は3から5.3 Metsへと向上した。軽度の顔のほてり以外には副作用も認めず、臨床検査値の異常も認めなかった。先天性心疾患に合併した肺高血圧症の3例ではいずれもシルデナフィル投与は無効であった。

【考察】50mgのシルデナフィルの経口投与により、肺動脈平均圧は低下したが、その一方で全身血圧には有意な変化を認めなかった。これはシルデナフィルが極めて肺選択性が高い薬物であると考えられる。また、先天性心疾患に合併した肺高血圧症の3例についてはいずれも無効であった。その原因として、シャント性疾患という病態、また肺高血圧症を発症してからの期間が、原発性肺高血圧症や膠原病合併例では2~3年であるのに対し、先天性心疾患合併例は10年以上の罹病期間で

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学臨床薬理学  
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

\*<sup>2</sup> 浜松医科大学第三内科

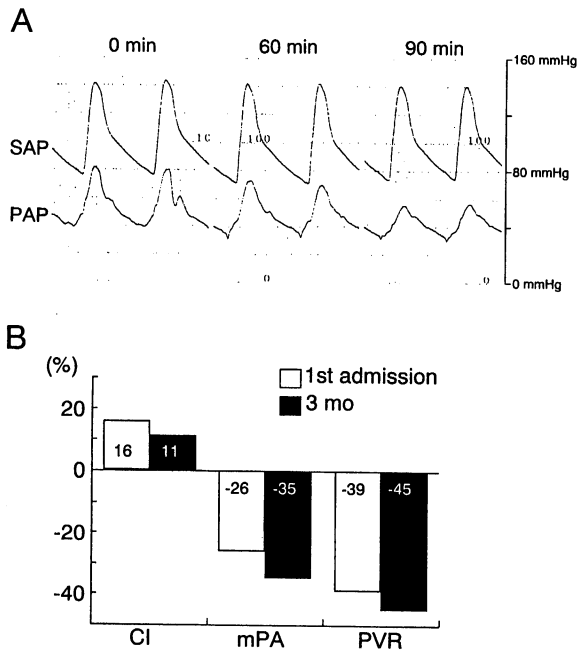


Fig. 1 原発性肺高血圧症例に対するシルデナフィルの急性効果 (文献4より改変引用)  
 A. シルデナフィル(50mg)経口投与時の大動脈圧(SAP)と肺動脈圧(PAP)の変化  
 B. 初回入院時と長期投与後の心係数(CI)、肺動脈平均圧(mPA)、肺血管抵抗(PVR)に対するシルデナフィルの急性効果

あること、治療前の肺動脈平均圧がいずれも70mmHg以上の高値であることなどの差が、影響しているのではないかと考える。肺高血圧症では、急性効果が認められる薬物により長期予後が改善することが示されており、本研究結果から、シルデナフィルは肺血管選択性の高い治療薬として、肺高血圧症に極めて有効であることが示唆された。

【結論】シルデナフィルは肺高血圧症に対する極めて有効な治療薬となることが示唆された。今後、投与量や投与間隔、さらに長時間作用型製剤などの検討が必要であるとともに、大規模な多施設共同研究により、その有効性と安全性が検証されることが必要であると考えられる。

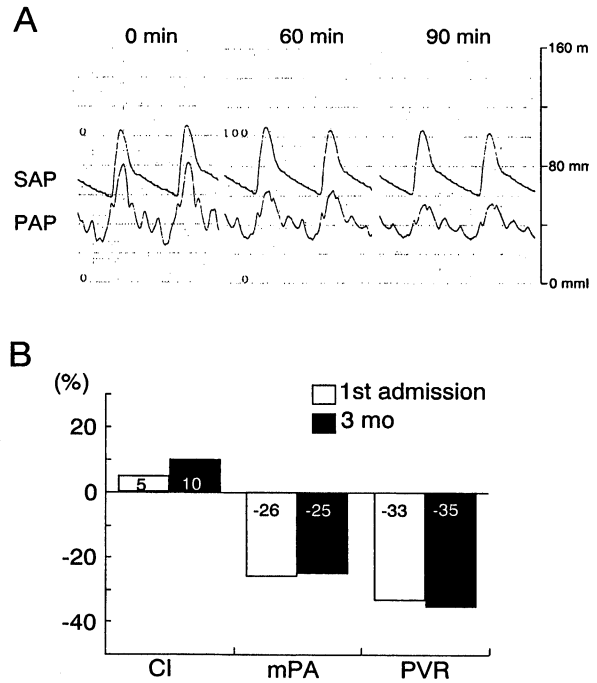


Fig. 2 膠原病に合併した肺高血圧症例に対するシルデナフィルの急性効果 (文献4より改変引用)  
 A. 長期投与後にシルデナフィル(50mg)を投与した際の大動脈圧(SAP)と肺動脈圧(PAP)の変化  
 B. 初回入院時と長期投与後の心係数(CI)、肺動脈平均圧(mPA)、肺血管抵抗(PVR)に対するシルデナフィルの急性効果

参考文献

- 1) Rabe, K.F., Tenor, H., Dent, G., et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol*, 266:L536-543 (1994)
- 2) Lodato, R.F. Viagra for impotence of pulmonary vasodilator therapy?. *Am J Respir Crit Care Med*, 163:312-313 (2001)
- 3) Prasad, S., Wilkinson, J., Gatzoulis, M.A. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 343:1342 (2000)
- 4) Watanabe, H., Ohashi, K., Takeuchi, K., et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther*, 71:398-402 (2002)