

Sildenafil と肺高血圧

浜松医科大学臨床薬理学

渡邊 裕司

はじめに

Sildenafil (商品名バイアグラ®) は、英国ファイザー研究所で抗狭心症薬を開発中に、勃起症状を副作用として持つ薬剤として発見された。その後、臨床試験を経て勃起不全治療薬として米国 FDA より認可され、わが国では 1999 年 3 月から自由診療の薬剤として発売が開始されている。しかし、sildenafil のターゲットとなるホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE5) は陰茎血管以外に肺血管にも多く分布しており¹⁾、sildenafil 投与が勃起不全のみでなく、肺高血圧症にも極めて有効であることが近年注目されるようになった^{2,3)}。我々も肺高血圧症に対する sildenafil 治療の有効性について検討を行い、すでに数症例には 2 年以上 sildenafil を継続投与し長期の改善効果を認めている。本稿では、肺高血圧症に対する sildenafil の作用について、我々の成績をまじえ紹介する。

肺高血圧症とこれまでの治療

肺高血圧症は、原発性肺高血圧症と先天性心疾患や膠原病などの先行する疾患によって二次的に生じる二次性肺高血圧症に大別される。いずれの場合にも、労作時の息切れや動悸、突然の失神発作や右心不全徴候である顔面や下腿の浮腫などの症状により、患者の生活の質は著しく低下する。原発性肺高血圧症は、人口 100 万人当りおよそ 1 人から 2 人の割合で発症する極めてまれな疾患だが、30 歳前後の比較的若い世代の発症例が多く、確定診断後の平均生存期間は約 3 年と生命予後が極めて不良な疾患として知られている。膠原病に合併する二次性肺高血圧症は女性に多く、原発性肺高血圧症と類似した経過をとり、膠原病患者の予後を規定する合併症である。

肺高血圧症の治療として、カルシウム拮抗薬の内服、一酸化窒素 (NO) の吸入、プロスタサイクリン製剤の内服や持続静注などの内科的治療、内科的治療に抵抗性の症例に対しては外科的に肺移植が行われている。近年、プロスタサイクリン製剤の有効性が広く認められ、治療成績も向上してきているが、その持続静注療法は静注ルートからの感染を予防し、適確な注入量を保持し、小型注入ポンプを常時携帯することなどの細かな配慮が必要とされる。また薬剤費も高額であり、医療経済的な問題も生じている。カ

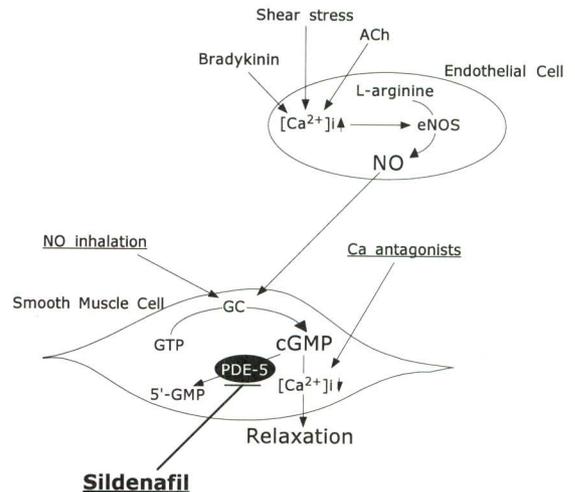


Fig. 1 Sildenafil の作用機序

ルシウム拮抗薬は、肺血管への選択性が低く肺動脈圧とともに全身血圧を低下させてしまい、わが国での有効例は少ない。このような背景から、経口投与可能で、全身血圧を低下させずに肺動脈圧のみを選択的に低下させるような薬物が待ち望まれてきた。

Sildenafil の作用機序と肺高血圧症治療への応用

原発性肺高血圧症の発症要因の 1 つとして、肺血管内皮細胞の NO 産生能の低下など、NO-cGMP 系のシグナル伝達の異常が指摘されている。NO はおもに血管内皮細胞において産生され、血管平滑筋細胞に作用し、グアニル酸シクラーゼを活性化して GTP より cGMP を生成する。cGMP は細胞内 Ca^{2+} 濃度を低下させ、平滑筋細胞を弛緩させ血管拡張をもたらす。しかし、cGMP は PDE5 により 5'-GMP へと速やかに分解されてしまい、その効果は持続しない。NO 吸入療法は、吸入を中断すると速やかに肺動脈圧が上昇し、症状の急激な悪化をもたらすリバウンド現象を生じる欠点を持つ。その原因は、NO が短寿命であり、NO により生成された cGMP もまた PDE5 の働きにより速やかに分解されてしまうためである。Sildenafil はこの PDE5 を阻害することにより、cGMP の分解を抑制し血管拡張をもたらすが (Fig. 1)、陰茎血管以外に肺血管にも PDE5 が豊富に存在することが明らかにされ、肺高血圧症治療への応用が考えられるようになった。1999 年に sildenafil が NO 吸入治療中断時の肺血圧上昇を抑制することが初めて報告され⁴⁾、さらに翌年「N Engl J Med」に 21 歳の原発性肺高血圧症患者の自覚症状と運動耐容能が sildenafil 投与により著明に改善したことが報告³⁾されて以来、sildenafil の肺高血圧症に対する有効性を示唆する報告が急激に増加している。

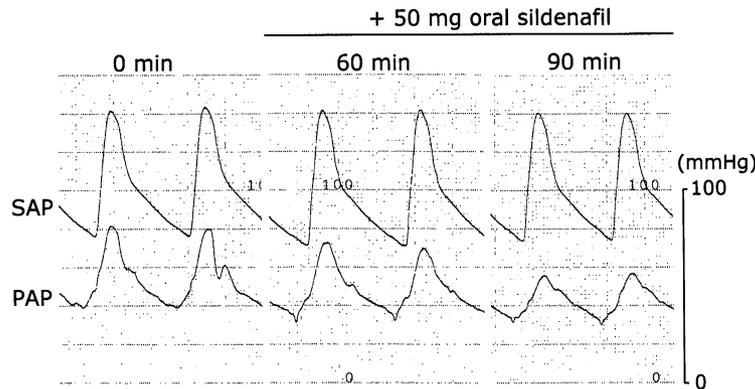


Fig. 2 原発性肺高血圧症例における sildenafil の急性効果 (文献5)より引用)

Sildenafil の有効性

我々は、2001年2月より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原発性肺高血圧症2例、膠原病に合併する肺高血圧症5例、先天性心疾患に合併した3例の計10例(男性3例、女性7例、平均年齢39歳)に sildenafil を投与し、先天性心疾患に合併した3例を除く7例で急性効果を認めている。Fig. 2は、40歳の女性の原発性肺高血圧症例における sildenafil の急性効果を示したもので、sildenafil 投与90分後に肺動脈収縮期圧は80から57 mmHgへ、拡張期圧は38から31 mmHgへ、平均圧は54から40 mmHgへと低下した。一方、sildenafil 投与後も大動脈圧には有意な変化を認めず、心拍出量は15%増加、肺血管抵抗は39%低下している。本症例はその後 sildenafil の長期投与を開始し、短期間のうちに自覚症状の著明な改善を認めた⁹⁾。

7例の反応例では、sildenafil (50 mg) の経口投与により、それぞれ平均値で肺動脈平均圧は27%低下、心拍出量は16%増加、結果として肺血管抵抗は40%低下している。一方、全身血圧には変化を認めず、極めて肺選択性が高い薬物であることが明らかとなった。反応例には3カ月間の長期投与(sildenafil 25 mgを1日2回経口投与)を行い、自覚症状と運動耐容能の有意な改善と、BNP値の半減を認めた。また3カ月後の再度の心臓カテーテル検査により、初回検査時と同様の急性効果が保たれていることが確認された。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られなかった。一方、先天性心疾患合併例では無効だった原因として、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年以上経過していることなどの罹病期間の差が影響しているのではないかと考えている。

最近、sildenafil が慢性血栓塞栓性肺高血圧症⁹⁾や肺線

維症に伴う肺高血圧症⁷⁾にも有効であることが報告され、プロスタサイクリン製剤不応例に対しても有効である可能性が示唆されている。

今後の展望

肺高血圧症治療薬の理想的条件として、体血圧を低下させずに肺動脈圧を25%低下させ、肺血管抵抗を33%以上低下させることが挙げられているが、sildenafilはこの条件を満たす治療薬であることが示唆される。急性効果が認められる薬物によって、肺高血圧症患者の長期予後は一般に改善することが示されており、sildenafilに対する期待は大きい。しかし、製薬企業は肺高血圧症のような稀少疾患に対しての適応拡大に必ずしも積極的ではない。このような場合にこそ、医師主導の臨床試験が組織され、sildenafilの有効性をさらに検証することが必要であるとともに、他のPDE5阻害薬の有用性の検討や長時間作用型製剤の開発も重要な課題と思われる。

文 献

- 1) Rabe KF, et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol* 1994; **266**: L536-43.
- 2) Lodato RF. Viagra for impotence of pulmonary vasodilator therapy? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**: 1388-95.
- 3) Prasad S, et al. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1342.
- 4) Atz AM, et al. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999; **91**: 307-10.
- 5) Watanabe H, et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002; **71**: 398-402.
- 6) Ghofrani HA, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**: 1139-41.
- 7) Kleinsasser A, et al. Sildenafil for lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Lancet* 2002; **360**: 262-3.