

小児科診療 UP-to-DATE

2023年5月2日放送

小児肺高血圧症治療の進歩

東京歯科大学市川総合病院 小児科
教授 福島 裕之

小児肺高血圧症治療の進歩は近年著しく、とくに多系統の治療薬が使用できるようになったことに伴い、小児肺高血圧症は不治の病ではなく、治療できる疾患となりました。治療薬の開発を契機として、肺高血圧症という疾患の啓発活動も広く行われるようになり、わが国の優れた制度である学校心臓検診の活用と相まって、小児肺高血圧症の早期発見の取り組みも進んでいます。さらに、成因によって、小児肺高血圧症をいくつかのサブグループに分け、あるいは遺伝的な情報を加味することにより、個々の患者の特性に合わせて綿密な治療計画をたてる個別化医療の試みがなされています。加えて、患者会などを通じた患者と医療者との協同作業も日常的なものとなり、行政や地域を含むサポート体制が実現されつつあります。一方で、小児肺高血圧症診療に関するわが国独自のデータの集積、小児における治療薬の効果や安全性の確認、定型例ではない肺高血圧症例への対応などにおいては、解決すべきいくつかの課題も存在しています。

本日は、それぞれの点について解説をいたします。

表1 肺高血圧症の分類(第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムにて)¹⁾

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
 - 1.1 特発性 PAH
 - 1.2 遺伝性 PAH
 - 1.3 薬物・毒物誘発性 PAH
 - 1.4 各種疾患に伴う PAH
 - 1.4.1 結合組織病
 - 1.4.2 ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症
 - 1.4.3 肺動脈狭窄
 - 1.4.4 先天性心疾患
 - 1.4.5 膠原病
 - 1.5 カルシウム (Ca) 拮抗薬に長期反応性のある PAH
 - 1.6 肺動脈狭窄 (肺動脈狭窄性疾患 (PVCD) および/または肺毛細血管腫 (PCH) に明らかでない病変を有する PAH
 - 1.7 新生児重症性肺高血圧症 (PPHN)
2. 左心不全に伴う PH
 - 2.1 HFpEF による PH
 - 2.2 HFrEF による PH
 - 2.3 心臓増殖症
 - 2.4 先天性および後天性心臓病 (後毛細血管性 PH)
3. 肺疾患および/または左心房病に伴う PH
 - 3.1 閉塞性肺疾患
 - 3.2 肉芽腫性肺疾患
 - 3.3 肺動脈と肺動脈の動脈瘤を伴う他の肺疾患
 - 3.4 肺疾患のない左心房病
 - 3.5 気管支炎
4. 肺動脈性肺高血圧症による PH
 - 4.1 慢性血栓性肺動脈性肺高血圧症 (CTEPH)
 - 4.2 その他の肺動脈性肺高血圧症
5. 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う PH
 - 5.1 血液病
 - 5.2 全身性肉芽腫、代謝性疾患
 - 5.3 その他
 - 5.4 複雑な先天性心疾患

福島裕之, 医学のあゆみ 2022;282(5):441-448より引用

小児肺高血圧症の定型例である特発性あるいは遺伝性肺動脈性肺高血圧症は従来、診断をしても有効な治療が行えない疾患でした。とくに、小児においては肺高血圧症の進行が早く、診断後の余命は2から3年程度といわれていました。しかし、1990年代に特発性あるいは遺伝性肺動脈性肺高血圧症にエポプロステノール持続静注療法が有効であることが報告され、1999年にわが国でも使用できるようになると、小児の肺高血圧症診療は一変いたしました。肺高血圧症は不治の

病ではなく、治療できる疾患となったのです。

さらに、2005年に経口治療薬であるボセンタンがわが国で使用できるようになり、肺高血圧症の治療がより身近なものとなりました。同時に、社会的に、あるいは医療従事者の間でも十分な理解が得られているとはいえなかった肺高血圧症を、治療法が見いだされた、診断する価値の高い、社会として支援すべき疾患として啓発する活動が盛んに行われるようになりました。

その後、肺動脈性肺高血圧症の治療薬の3本柱であるプロスタサイクリン系統、エンドセリン受容体拮抗薬系統、ホスホジエステラーゼ5型阻害薬系統のそれぞれに複数の治療薬が開発され、現在、わが国の肺高血圧症治療は欧米諸国と同等、あるいはそれ以上に充実したものとなっています。

引き続き疾患の啓発活動も盛んに行われ、医療従事者にはガイドラインや学会活動などを通じて、社会に対しては公開市民講座などを通じて、肺高血圧症の最新情報が提供されています。

小児肺高血圧症が治療できる疾患となったことに伴い、早期診断の意義も増しました。肺高血圧症が一般に進行性の疾患であることから、早期に診断ができた症例の予後はよりよいものになると期待されます。

わが国には学校心臓検診という取り組みがあり、少なくとも小学1年生、中学1年生のときに、心電図を含めた心臓検診を受ける機会が用意されています。学校心臓検診によりさまざまな心疾患が見いだされていますが、検診に心電図検査が含まれていることから、肺高血圧症の発見にも寄与しています。

さきに話しました3系統の肺高血圧症治療薬の使い方にも工夫がなされています。これらの治療薬が使用できるようになった2000年代に、ある治療目標にむかって治療のエスカレーションを行う治療戦略が提唱されました。この戦略は運動耐用能の改善などを目標として治療を追加していくものであり、各系統の薬剤をまず単剤で用いて効果を確認し、治療目標が達せられないときには他系統の薬剤を追加する逐次併用療法が主体となっていました。

その後、単剤治療よりも併用治療の方が予後を改善させることや、不十分な初期治療が最終的な予後に影響する可能性があるとする報告などがなされ、より早期から3系統のうち2つ以上の治療を同時に開始することが有効であるとする治療戦略が提唱されました。この早期併用療法のコンセプトは、重症肺高血圧症患者に対し一定の目標に向かって治療内容を修正していく方針では介入の遅れにつながるため、運動耐用能などの改善よりも最終的な予後を改善することを重視して、初めから積極的に治療介入を行うというものです。

わが国では、恵まれた保険診療体制などを背景として、欧米諸国よりも早期に小児肺高血圧症

表3 わが国で承認されている肺高血圧症治療薬の一覧と小児における承認の有無

	保険承認の時期		小児における承認
	承認年	承認内容	
プロスタサイクリン系統	エボプロステノール(ACT)	1999年(ACT製剤は2013年)	あり
	ベラプロスト	1999年	なし
	トレプロスチニル	2014年	なし
	イロプロスト	2015年	なし
	セレキシタグ	2016年	なし
エンドセリン受容体拮抗薬系統	ボセンタン(小児用分散錠)	2005年(小児用分散錠は2015年)	あり
	アンプリセタン	2010年	なし
	マシテンタン	2015年	なし
ホスホジエステラーゼ5型阻害薬系統	シルデナフィル(錠・懸濁液・ODフィルム)	2008年(懸濁液・ODフィルムは2018年)	あり
	タダラフィル	2009年	なし
	リオシグアト	2015年	なし

福島裕之、医学のあゆみ 2022;282(5):441-448より引用

治療において早期併用療法が主流となりました。その結果、小児肺高血圧症の予後は欧米諸国に劣らない、あるいはよりよいものとなっていると思われます。ただし、あとで述べますように、わが国の小児肺高血圧症診療に関するデータは未だ十分得られてはおらず、早期併用療法の有用性についてはさらに検証する必要があります。

小児肺高血圧症治療の進歩に伴い、個々の患者を肺高血圧症というひとくくりのグループとして扱うのではなく、より細かいサブグループに分けて、それぞれの患者の特性に適した治療戦略が求められるようになりました。サブグループの形成にはいくつかのアプローチが考えられますが、そのひとつに遺伝子情報の活用が挙げられます。

肺動脈性肺高血圧症の発生に関わると考えられる多くの遺伝子が知られています。このうち、肺高血圧症の発生への関与が大きく、かつ変異が同定される確率の高い *BMPR2*、*ALK1* については、それらの変異の有無により小児肺高血圧症の治療成績が異なることが示されています。遺伝子情報を得ることにより、今後、個々の患者の治療戦略をより精密に立てることができると期待されます。

個別化医療のもうひとつの試みとして、小児肺高血圧症そのものをより細かく分類する、すなわち真の特発性あるいは遺伝性肺動脈性肺高血圧症とそれ以外の成因による、または成因が含まれている肺高血圧症とを慎重

に、積極的に分類するというアプローチも考えられます。現在の治療薬は基本的には肺動脈性肺高血圧症治療薬であり、他の成因による肺高血圧症に対しても有効であるというエビデンスは得られていません。

個別化医療を試みるなかで、私たちは、当初肺動脈性肺高血圧症と考えられていましたが、肺高血圧症の成因は多発性末梢性肺動脈狭窄が主体であり、肺以外の血管病変であるもやもや病を併発している複数の患者を見出しました。さらに、この特殊な血管病変の組み合わせの背景に、もやもや病の関連遺伝子である *RNF213* のホモ接合性バリエーションが共通して認められることも明らかとなりました。これらの症例では、肺動脈性肺高血圧症治療薬の効果が得られにくいと思われる、肺移植手術や血管内治療など、通常の肺動脈性肺高血圧症に対するアプローチとは異なる治療戦略を早期に立てることが救命につながる可能性があると考えています。

今後は、症候群などの全身的な特徴や発症年齢、性別などの因子にも目を向けて、肺動脈性肺高血圧症を含むさまざまな成因を背景にもつ小児肺高血圧症患者において、個別化医療が進むことを望んでいます。

このような小児肺高血圧症治療の進歩が得られた現在、わが国の小児肺高血圧症診療の実態を客観的かつ科学的に把握し、さらなる治療法の改善に向けた取り組みの基礎的なデータとするこ

表2 肺動脈性肺高血圧症の発生に関わる遺伝子

高いエビデンスレベル	低いエビデンスレベル
<i>BMPR2</i>	<i>SMAD4</i>
<i>ALK1(ACVRL1)</i>	<i>SMAD1</i>
<i>ENG</i>	<i>KLF2</i>
<i>SMAD9</i>	<i>BMPR1B</i>
<i>TBX4</i>	<i>KCNA5</i>
<i>KCNK3</i>	
<i>CAVI</i>	
<i>EIF2AK4</i>	
<i>GDF2(BMP9)</i>	
<i>ATP13A3</i>	
<i>SOX17</i>	
<i>APQ1</i>	

江本善昭, 日本臨床 2019;77(7):1062-1066より引用

とが求められています。診療の実態把握には登録した症例を前方視的に追跡するレジストリ研究が不可欠であり、小児の特発性あるいは遺伝性肺動脈性肺高血圧症例を対象とした研究と先天性心疾患を伴う肺高血圧症例を対象とした研究がそれぞれ進行中です。まとまったデータが得られましたら、改めて皆様にお伝えしたいと思います。

わが国でも多くの肺高血圧症治療薬が使用できるようになりましたが、小児に対する安全性や有効性が確認され、小児への適応を有している薬剤は未だ少数です。現状では、成人でのデータをもとに、オフラベルの状態の小児に治療薬が使用されていることがあると思われ、今後は小児におけるデータを集積して、小児への適応を獲得することが望まれます。

以上、小児肺高血圧症治療の最近の進歩を解説し、今後の課題についても触れさせていただきました。お聞きいただいた皆様には、小児肺高血圧症に関心をもち、その早期発見に力をお貸しいただきましたら幸いです。

表 3 わが国で承認されている肺高血圧症治療薬の一覧と小児における承認の有無

	保険承認の時期	小児における承認	
プロスタサイクリン系統	エボプロステノール(ACT)	1999年(ACT製剤は2013年)	あり
	ベラプロスト	1999年	なし
	トレプロステニル	2014年	なし
	イロプロスト	2015年	なし
	セレキシバグ	2016年	なし
エンドセリン受容体拮抗薬系統	ボセentan(小児用分散錠)	2005年(小児用分散錠は2015年)	あり
	アンプリセタン	2010年	なし
	マシentan	2015年	なし
ホスホジエステラーゼ5阻害薬系統	シルデナフィル(錠・懸濁用・ODフィルム)	2008年(懸濁用・ODフィルムは2018年)	あり
	タダラフィル	2009年	なし
	リオシグアト	2015年	なし

福島裕之, 医学のあゆみ 2022;282(5):441-448より引用

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>