

=====

～ 日本肺循環学会ニュース ～

第 26 号 (2015/1/8)

<http://www.jpccs.gr.jp/>

=====

1. 施設紹介

症例登録研究に参加いただいている施設を、こちらで順次紹介します。
今回は、『東邦大学医療センター大森病院 小児医療センター』です。

.....

当科では、1979 年以後の統計で小児を中心に PAH150 症例近い経験を有している。このうち約 75%は小児であったが、生存率の向上もあり、現在では概ね 75%以上が 15 歳以上である。20 歳以上の PAH 症例は、循環器内科・呼吸器内科・膠原病内科が主科であるが、その多くは Consultation を受けて Discussion に参加してきた。

1992 年以後の 140 例中、特発性 75 例、遺伝性 22 例と、I 群 PAH の症例数の割合が多いの

が特徴である。成人領域は循環器内科が主科であり、I 群（結合組織病）、II 群（左心系疾患）、III 群（肺疾患）、IV 群（肺血栓塞栓）の症例数は概ねここには含まれていない。I 群の中では、先天性心疾患に合併する PAH(Eisenmenger 症候群)と、日本で最初に周産期学講座が創設されたこともあり新生児関連 PAH 症例も多い。1992 年 1 月～2014 年 9 月までの集計では、全 PAH140 例中生存例は 101 例と極めて良好な成績と考えら

れる。死亡例は 39 例であり、概ね PGI2 持続注入承認前の症例で、最近では PGI2+併用療法にても NYHAIII ないし IV から離脱できない一部の重症例である。日本小児循環器学会の統計によると、小児期 PAH は毎年 30 例ほどが発症している。つまり小児 50 万人に一人の発症である。観察症例のうち都内は概ね 10%、関東は全体の 75%で、北は帯広、南は屋久島・沖縄、又はインドネシアからも症例が来院し診療してきた。

<内科治療>

Beraprost:1992 年 7 月、27 歳女性の PAH に対して当時 ASO に適応承認された Beraprost を

投与し有効性を見出し、一連の症例を発表した。この治療第一例から経口 PGI2 薬による PAH 治療への応用が始まり、平均 6 か月の生存率が 3 年以上となった。

Epoprostenol:静注用 Epoprostenol (Flolan) は、1997 年 4 月、米国 LA 小児病院へ渡航して Flolan を開始し、その後 1 年間に計 5 例を渡航の上治療開始し、著明な効果を確認した。患者の帰国後は GSK 社にも御協力頂き 1999 年 1 月の承認にたどり着いた。PAH の

歴史が変わった貴重な出来事だった。承認までの 2 年間は並行輸入で高価な薬剤を米国から取り寄せて Off-label で使用していた。SECOM とも連携し、Flolan 関連医療器具衛生材料も調整した。

Sildenafil・Bosentan:2003 年には、小児例で Flolan 治療中の難治例に対する Off-label としての Sildenafil 治療開始、そして 2005 年からの成人領域で承認された Bosentan 治療開始など、先駆的な治療法を取り入れ、早期に Off-label で開始し良好な成果を得ている。現在では Combination 療法の症例が約 75%以上を占める。

Flolan 離脱症例: Flolan の長期使用例の中で、既に 4 名が完全離脱その後の経過も良

好である。平均 6-7 年の慢性使用後徐々に減量し、心カテーテル検査の上ほぼ正常域に復帰した症例は、経口薬のみの管理で離脱できている。長期使用の基本は、Lowest effective dose で、我々の施設では、ESC・AHA・日本循環器学会 PH ガイドラインで推奨されている 20-40ng/kg/min の範囲で管理されており、喀血・肺出血・血小板減少・感染症の副作用も少なく良好な状態を維持できている。合併しやすい甲状腺機能異常にも早期に対処し、離脱症例の平均 Flolan 使用濃度は 12-13ng/kg/min である。IPAH 症例の最近 10 年間の当施設の K-M5 年生存率は 96.4% であり、諸外国の成績をやや

上回っている。

<新規薬剤>

現在まで Riociguat・Macitentan・Iloprost・Treprostinil など、多くの新規薬物の臨床試験に参加してきた。現在、世界ではまだその多くが承認されていない小児領域の臨床試験も主導的に開始している。これまでも、Sildenafil・Bosentan-Early・Ambrisentan の臨床試験にも参加してきた。

<基礎研究>

2003 年 9 月の ESC での BMPR2・ALK1 の発表以来、ALK6・Smad8・Notch1 等の PAH 罹患関連

遺伝子を、東京女子医大小児科・IREIMUS 研究室と共同研究し成果を発表してきた。また最近 Wnt/PCP 遺伝子との関連性も報告した。

<肺移植例>

全 140 例中 13 例が肺移植を受けており、2 例を急性移植片不全 primary graft failure で 1 か月以内に失っているが、他の 11 例は中長期予後とも良好で、生存中である。最初の肺移植例は、生体肺葉移植の Expert である Starnes 教授が施行していた USC 付属 LA 小児病院へ 1996 年 4 月に搬送した症例である。当時我が国では生体肺葉移植は医学的にも道義的にも受け入れられない時期であったが、この後我が国の呼吸器外科領域でも 1999 年に生体肺移植、2001 年には提供死体肺移植が始まった。提供肺移植の本邦第 1 例目は、右肺が東北大学、左肺が大阪大学に分かれて搬送されたが、右肺は 30 歳代の LAM 症例に移植された。その患者は当院呼吸器外科から搬送され、東北大にて 1 年近く待機していた症例であった。

<PAH 家族会>

1996 年夏、当施設から渡航の上 LA 小児病院で生体肺葉移植を経験した症例の帰国後に最初に PAH 家族連絡会を開催した。まだ Flolan の使用が現実味を帯びていない時期であったが、その後 Flolan が承認されたあとも、Flolan の始め方・作り方・入院における開始基準・持続点滴管理・在宅管理・安全な使用法などの解説のために家族連絡会を開き、最新の知識の伝道に協力してきた。最近、肺移植外科医や関連企業も参加し、Free talking の時間も設けている。

<セカンドオピニオン外来>

全国の小児循環器専門医からご紹介を得てきた。必要に応じ、同世代の症例と面談させ、患者相互の親睦も兼ね、心理的 Care にも心掛けている。

【まとめ】

小児領域の PAH は、疾患分布の若干の違いはあるが、我々の研究では薬物療法への反応性・効果・有効性は概ね同様と考えられる。当施設は、1990 年代初期から、積極的な Off-label 使用、Combination 療法によりこの疾患克服するよう診療内容を充実させてきた。海外の Experts と綿密に連絡を取り、米国の故 Barst RJ と Rich S、Ivy D、Langleben D、そして欧州からは Galie N、Beghetti M、Gatzaulis M 先生とも症例について密に連絡を取ってきた。肺病理の故八巻先生とも 30 年来検討を重ねてきた。今後とも Standard な治療法に加え、先駆的な治療法を取り入れ、また薬物療法発

展のための臨床試験に参加し、この領域の臨床レベルの向上に寄与したいと考えている。

PAH 診療への小児科参加スタッフは、松裏裕行（准教授）、中山智孝（講師）、高月晋一（講師）、池原聡、直井和之（レジデント）、である。

連絡先：

東邦大学医療センター小児医療センター 小児循環器科

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

03-3762-4151(6650,6656)

e-mail:ped1adm@med.toho-u.ac.jp

（東邦大学医療センター大森病院 小児医療センター：佐地 勉）

.....

2. 症例登録研究の登録状況について

2015/1/5 現在の登録状況をお知らせします。あと 22 例で 1000 例の登録になります。

【総登録数】 978 例（21 施設）

登録施設：

1. 東北大学病院 循環器内科 540 例
2. 三重大学医学部附属病院 循環器内科 155 例
3. 福岡大学病院 循環器内科 126 例
4. 佐賀大学医学部 循環器・腎臓内科 30 例
5. 浜松医科大学医学部附属病院 臨床薬理内科 25 例
5. 筑波大学附属病院 循環器内科 25 例
7. 山形大学医学部附属病院 循環器内科 19 例
8. 兵庫医科大学 循環器内科 13 例
9. 神戸大学医学部附属病院 循環器内科 11 例
10. 富山大学大学院 医学薬学研究部 内科学第二 7 例
11. 京都府立医科大学 循環器内科 6 例
12. 東邦大学医療センター大森病院 小児科 5 例
13. 名古屋大学医学部附属病院 循環器内科 3 例
13. 社会医療法人社団光仁会 総合守谷第一病院 循環器科 3 例
15. 熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科 2 例
15. 医療法人橘会 東住吉森本病院 循環器内科 2 例
15. 久留米大学病院 2 例
18. 岡山大学病院 循環器内科 1 例
18. 医療法人竜仁会 牛尾病院 循環器科 1 例
18. 公立藤岡総合病院 循環器科 1 例
18. 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 1 例

3. 症例登録研究の参加について

症例登録研究へのご参加を、是非ご検討ください。

ご参加いただける場合は、学会事務局までご連絡ください。

プロトコル等の資料を送らせていただきます。

倫理委員会承認後に、web システムの ID/パスワードを発行させていただきます。

また、テスト ID もご用意しておりますので、システムをご覧になりたい場合も学会事務局までご連絡ください。

*このメールは日本肺循環学会に e-mail アドレスを登録されている会員に配信しております。