

12月福島薬剤師会研修会レポート

日時；令和3年12月8日（水）

場所；みんなの文化センター 小ホール

【情報提供】

『肺動脈性肺高血圧症治療薬ウプロラビ錠について』

日本新薬株式会社 福島営業所 山崎 裕之 様

令和3年8月25日 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する効能効果追加

↳ 労作時の息切れが多くみられる

進行が進むにつれて、最悪の場合心不全に

〈作用機序〉経口投与後に体内で活性化物である MRE-269 となり、プロスタサイクリン受容体に対し、セレキシパグよりも、よいアゴニストとして作用

〈効能効果〉・肺動脈性高血圧症

- ・外科的治療不適應または外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

〈用法用量〉セレキシパグとして 0.2m g /回、1日2回食後経口投与から開始

忍容性を確認しながら7日以上の間隔で1回量として0.2m g ずつ最大耐用量（1回1.6m g）まで増量し、維持量決定

※最低用量（0.2m g /回）から患者の忍容性を確認しながら慎重に漸増することで、副作用の発現を回避する、軽度なものに抑えることができる可能性がある

〈注意点〉・投与初期頭痛、下痢等の副作用が多く報告されている

⇒患者の状態を十分に把握しながら慎重に用量の漸増するように

- ・忍容性に問題があり減量する場合は、原則1回0.2m g ずつ減量し、減量後に再増量する場合は、再増量までに8日以上の間隔を空け、忍容性を確認しながら漸増
- ・3日以上投与を中断した場合、再開時には中断前より低い用量からの投与を考慮
- ・投与を中止する場合は症状の増悪に留意しながら漸減
- ・中等度の肝障害患者には1日1回に減量して投与開始し投与間隔や増量の延長、最高用量の減量を考慮

肺高血圧症患者さんのための無料アプリの紹介

⇒PHAケアノート（症状チェックや服薬管理等ができる）

【特別講演】

『肺高血圧症診療の進歩と課題 ～この20年で何が変わったか～』

福島県立医科大学 地域医療センター 教授 中里 和彦 先生

肺高血圧症 pulmonary hypertension

肺動脈に狭窄や塞栓病変が発生し、肺循環に障害をきたす
肺動脈圧が上昇し、右心室に負担がかかり長期的は右心不全となる

肺高血圧症の症状は息切れ、倦怠感であるため、高齢者では歳のせいでは？と見過ごされる
こともあり、医療者側が疑わないと初期診断ができず、診断が遅れやすい

WHO 定義；平均肺動脈 25mmHg 以上

肺動脈圧はカテーテルを入れないと測れない

血圧は収縮期と拡張期で表されるが、肺高血圧症の場合はずっと平均圧

第1回目の肺高血圧症のシンポジウムは1973年、その後は開催されず…

1996年ころ、フローラン（エポプロステノール）で12週間の短期ではあるが、100%生き
続けたというエビデンスが出たことで、1998年に第2回目が開催され、その後は5年ごと

原発性肺高血圧（PPH）；現在は使われていない

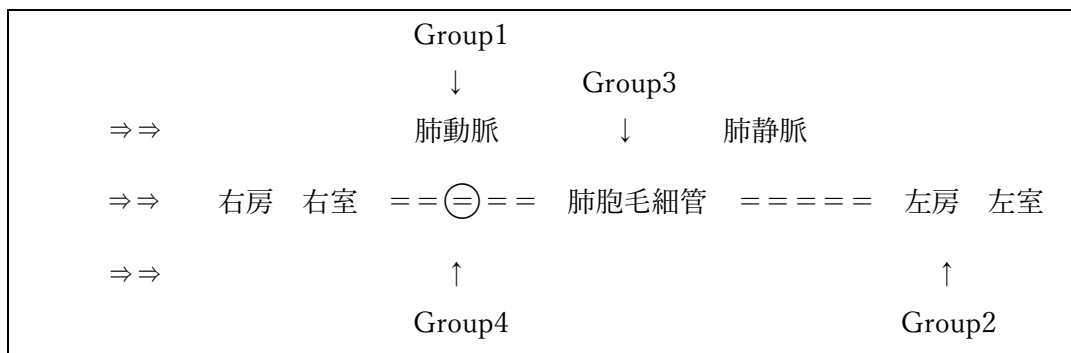
現在は5～8人/100万人/年くらいの罹患率、平均生存率2.8年（がんより悪い）

全年齢で発症する可能性はあるが、実感として若い女性に多い印象、治らない、予後不良

日本では厚生労働省の定める治療給付対象疾患としての名称が2010年に変更

39 原発性肺高血圧症（PPH） ⇒ 39 肺動脈性肺高血圧症

●心臓を右と左に切ったイメージ図



Group1；肺動脈性肺高血圧 Group2；左心系疾患による肺高血圧症

Group3；呼吸器疾患による肺高血圧 Group4；慢性肺血栓塞栓症による肺高血圧

1999年 エポプロステノールが出てきてから世界が変わる

2005年 ボセンタン

以降、ベラプロスト徐放剤、シルденаフィル、タダラフィル、アンブリセンタン、トレブロ
スチニル、リオシグアト、マシテンタン、イロプロスト、セレキシパグ

【肺動脈性肺高血圧症に対する主たる介入経路と薬剤】

① プロスタサイクリン系

アラキドン酸 → プロスタサイクリン → IP cAMP (血管拡張作用、抗細胞増殖作用)

○IP 受容体刺激系○

ベラプロスト、エポプロステノール、トレブロスチニル、イロプロスト、セレキシパグ

② エンドセリン系

↑血管内皮由来の強力な血管収縮ペプチド

エンドセリン前駆体 → エンドセリン1 → ET^A, ET^B

(血管収縮作用、細胞増殖作用)

○エンドセリン受容体拮抗薬○

ボセンタン (ET^A/ET^B)、アンブリセンタン (ET^A)、マシテンタン (ET^A/ET^B)

③ 一酸化窒素系

L-アルギニン → L-シトルリン → NO → sGC cGMP →→ GMP

(血管拡張作用、抗細胞増殖作用)

○NO/ cGMP 系○

シルденаフィル(短時間型)、タダラフィル(長時間型)、リオシグアト (sGC 刺激薬)

肺高血圧きたすものとして肺動脈が詰まることがあるが、使う薬は肺血管拡張薬であり、ス
パズムの様相がないと効かないはずだし、器質的病変も進む

⇒薬が使えても器質的病変が進めば最終的には亡くなるのは変わらないだろう。。

⇒しかし、エポプロステノールの大量に長く投与すると、圧も下がり、血管も再生す
る!?

PAH の治療は…

後手に回ってはいけないし、プロスタサイクリンの導入、増量が遅れてはいけない。長期生
存を目指すなら、肺動脈圧の低下を治療目標にしないといけない。

各薬剤を承認するとき、質の高いエビデンスが必要だが症例が少なく、プラセボではほとんど亡くなっていくので、治験期間も12週間という短い期間
PAHの治療薬単剤では平均動脈圧の変化は少ししかないので、運動対応能の指標である6分間歩行距離(m)で判断

今現在の治療成績は日本が世界一！！ 岡山医療センター（松原先生）が牽引

↳肺動脈圧の低下を目標に、エポプロステノール大量療法や多剤併用を積極的に行っていた

11種類ある薬をどう使うか？

⇒併用するにしても1系統から1個ずつ、最大3種類

その中でも、薬剤濃度を上げていける注射薬は重要

<エポプロステノール>

- ・半減期は約6~8分、持続静注が不可欠
- ・溶解液が強アルカリ性、中心静脈ルートが必要
- ・調剤後、常温では8時間しか安定しない（冷暗所では48時間保存可、毎日調剤しアイスパックに入れて24時間ごとに交換）⇒現在は改良された
- ・副作用；頭痛、顎関節痛、足底痛、浮腫、下痢、発赤・発疹、血小板減少、甲状腺障害

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）

中枢型；CTですぐわかる⇒治療法（PEA）あり

末梢型；日本人は半数以上がこっちで、CTでもわからない⇒長らく治療法がなかった
バルーン療法（BAP）

これまで有効な治療法がなかった手術適応のないCTEPHに大きな治療効果を期待
しかし、肺出血を中心とする周術期合併症をコントロールすることが極めて重要

CTEPHに対する適用がある治療薬はリオングアト、セレキシバグ

肺高血圧診療

過去（2000~2015）

- ・次々と開発される肺血管拡張薬とその用法について模索
- ・日本において、ガイドラインと実臨床での治療方針の乖離
- ・日本において、末梢型CTEPHに対するバルーン肺動脈形成術のリバイバル

現在（2015~2020）

- ・肺血管拡張薬の適切かつ有効な使用により、特発性/遺伝性PAHの予後が劇的改善
- ・CTEPHに対する治療が確立しつつある
- ・日本において、ガイドラインが実臨床に沿ってきた
- ・基礎疾患や薬剤に対する反応から、さらに患者の層別化が必要

未来 (2021～)

- ・新規薬剤の登場はしばらくないため、既存の薬でいかに効果的な治療を行うかの試行錯誤とエビデンスづくり
- ・典型的な IPAH/HPAH と CTEPH 以外の肺高血圧症をどう治療するか
- ・PG-1₂持続静注両方からの離脱
- ・希少疾患である PH の診療体制をどのように構築し、維持するか

福島県における特定疾患申請患者数 (令和元年末)

PAH7 : 73 CTEPH : 73 DCM (拡張型心筋症) : 401 SLE : 860

肺高血圧症の専門外来開設⇒当初 6 症例紹介されたが、IPAH だったのは 1 例だけ
出張外来も開始 (いわき、白河、会津)

⇒患者数増 (特に CTEPH と肺疾患に伴う肺高血圧)

↳残念ながら薬の適応無し

☆地方で肺高血圧の診療をどうしていけばよいか？

- ・地方医療が低レベルということでは×
 - ・正しい診断をつけ、今現在の最適な治療へ結びつけるために、医療者は情報や知識を常にアップデートする必要あり
 - ・地方では肺高血圧診療専任になることは難しく、兼任なむなし
 - ・肺高血圧症の薬は高額⇒指定難病申請等の手続きを遅延なく行い、患者の治療支援重要
 - ・病病間・病診間での良好な連携を築く
- (BPA などのほとんどは福医大でできるが、PEA (中枢型の血栓切除) だけはできない)

Q&A

Q 1. 6 分間歩行距離が指標としてある重要性は？

A 1. 肺動脈圧が測りづらくマーカーにできないため、運動対応能で代用するというのが続いた。科学的根拠は不明だが、やりやすくて、世界共通であるため大事な 1 つ。

Q 2. 肺高血圧の薬の飲み忘れを防止するため、どのような服薬指導が効果的か？

A 2. 大切なこと。根気強く飲み忘れないように伝える。

Q 3. 高血圧の患者さんには冬場に上がりやすいですからとかと伝えたりするが、肺高血圧症の患者さんも冬場に症状が悪化したりするのですか？

A 3. 体血圧と平行的に上がるとは思うが、寒いことが肺高血圧の増悪因子ということではない。

Q 4. 苦しさの緩和のために使われる薬剤は？ベンゾジアゼピン系の推奨は？

A 4. なるべく安定剤、ベンゾジアゼピン系は使わないようにしている。

研修委員 佐藤 友美