

症例報告

カルシウム拮抗薬を含む多剤併用療法により 著明な改善を認めた小児特発性肺動脈性肺高血圧症

長野 広樹, 浅田 大, 海陸 美織, 加藤 周, 西野 遥, 林 賢,
森 雅啓, 松尾 久実代, 石井 陽一郎, 青木 寿明

大阪母子医療センター 循環器科

A Pediatric Case of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Showing Remarkable Improvement with Combination Therapy Including Calcium Channel Blockers

Hiroki Nagano, Dai Asada, Miori Kairiku, Shu Kato, Haruka Nishino, Ken Hayashi, Masayoshi Mori,
Kumiyo Matsuo, Yoichiro Ishii, and Hisaaki Aoki

Department of Cardiology, Osaka Women's and Children's Hospital, Osaka, Japan

A 4-year-old boy was diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) following edema and general fatigue. Despite the initiation of sildenafil (nitric oxide pathway drug) and Macitentan (endothelin pathway drug), pulmonary hypertension did not improve; thus, Selexipag, a drug that acts on the prostacyclin pathway, was added. However, its administration was discontinued due to chest pain. A positive acute pulmonary vasoreactivity test (AVT) with nitric oxide led to the introduction of a calcium channel blocker (CCB). After the CCB was introduced, selexipag was successfully reintroduced. Cardiac catheterization performed eight months after initiating treatment revealed remarkable improvement of the pulmonary arterial pressure and resistance. CCB efficacy has been reported in patients with IPAH having a positive AVT; however, there have been few reports on its efficacy in pediatric patients in Japan. We encountered a pediatric patient with IPAH who showed marked improvement with combination therapy, including CCB. Although CCB is not often administered for treating IPAH, it may be a useful option in some cases.

Keywords: idiopathic pulmonary arterial hypertension, calcium channel blocker, acute pulmonary vasoreactivity testing, combination therapy

症例は4歳男児で、浮腫・易疲労感を契機に特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension; IPAH) と診断された。一酸化窒素伝達経路治療薬のシルデナフィル、エンドセリン伝達経路治療薬のマシテンタンを開始したが、肺動脈圧の低下に乏しかった。プロスタサイクリン伝達経路治療薬であるセレキシパグを追加後、胸痛を呈したためいったん中止し、一酸化窒素による急性肺血管反応性試験 (acute pulmonary vasoreactivity test; AVT) に陽性を示したことから、カルシウム拮抗薬 (calcium channel blocker; CCB) を導入した。CCB増量後に再度セレキシパグ投与を行い、副作用なく漸増可能であった。治療開始8カ月後の心臓カテーテル検査にて肺動脈圧・肺血管抵抗係数値は著明な改善を認めた。AVTに陽性を示すIPAHに対しCCBの有効性が報告されているが、本邦において小児に対する有効例の報告は少ない。今回CCBを含む多剤併用療法により、著明な改善を

2025年5月12日受付, 2025年9月30日受理

著者連絡先: 浅田 大 (E-mail: asadadai1980@gmail.com)

〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 大阪母子医療センター 循環器科

doi: 10.9794/jspccs.41.172

認めた小児 IPAH を経験した。小児 IPAH に対し CCB が投与される機会は多くないが、AVT 陽性を示す症例においては有用な治療薬になりうると考えられる。

背 景

肺高血圧症は非常に稀な疾患である。6th World Symposium of Pulmonary Hypertension で、1 群の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) に 1.5 群として新たにカルシウム拮抗薬 (calcium channel blocker: CCB) に長期反応を示す PAH が加えられた¹⁾。7th World Symposium of Pulmonary Hypertension においても、特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension; IPAH) の一つとして分類されている²⁾。

IPAH は難治かつ進行性の予後不良疾患だが、近年では新規治療薬により予後の改善がみられている³⁾。急性肺血管反応性試験 (acute pulmonary vasoreactivity test; AVT) に良好な反応を示した PAH 患者群において、CCB の長期投与が生存率を向上させたとの報告が散見され^{4,5)}、本邦の肺高血圧診療ガイドラインでも有効例への使用が推奨されているが⁶⁾、小児に対する使用報告は少ない。

今回、小児 IPAH に対し、CCB であるアムロジピンを含む多剤併用療法が著効した症例を経験したので報告する。

症 例

4 歳男児、身長 92cm (−2SD)、体重 16kg (+1SD)。入院 3 カ月前から徐々に起床時の顔面浮腫が増強、易疲労感を訴えるようになり近医を受診した。胸部単純 X 線 で心拡大を認め、心臓超音波検査で右心系の著明な拡大と重度の三尖弁逆流を認め、肺高血圧症の疑いとして当科に紹介入院となった。入院時、

心音は整、2 音の亢進、Levine3/6 度の逆流性収縮期雑音を聴取し、下腿に圧痕性浮腫を認めた。体血圧 106/59mmHg に対し心臓超音波検査で三尖弁逆流圧較差 (tricuspid regurgitation pressure gradient; TRPG) 100mmHg と重度の肺高血圧を認めた (Fig. 1)。精査を進め、肺高血圧の原因となるような膠原病、感染症、先天性心疾患などの基礎疾患は認められず、家族歴がなく、遺伝子検査が未実施のため、臨床的に IPAH と診断した。心臓カテーテル検査による AVT が必要と考えられたが、カテーテル検査時の鎮静による循環動態の悪化が懸念されたため、まず酸素吸入・肺血管拡張薬による治療を先行し、心臓カテーテル検査を行う方針とした。

肺血管拡張薬の選択に関して、小児保険適用のない薬剤を使用するにあたり、院内倫理委員会の審査を経て (承認番号: 1721)、シルデナフィル、マシテンタンを導入し、それぞれ 2mg/kg、0.2mg/kg まで漸増した。マシテンタンの投与量は、過去の報告⁷⁾を参考に決定した。治療開始後 TRPG の軽減を徐々に認め、1 カ月後に 52mmHg まで低下し初回の心臓カテーテル検査を施行した。その時の検査結果を Table 1 に示す。検査は鎮静・非挿管下で行い、造影検査は行っていない。室内気における検査では、平均肺動脈圧 50mmHg、肺血管抵抗係数値 (Rp) 11.0 wood U・m² と高値を示した。100%酸素と 20ppm 一酸化窒素 (nitric oxide; NO) 5 分間吸入による AVT では、NO 投与により収縮期肺動脈圧が 40mmHg 以下に低下し、平均肺動脈圧が 10mmHg 以上低下し陽性であった⁴⁾。肺動脈圧、Rp が高値であることからさらなる治療強化が必要と考えられたが、CCB の投与は国内での小児肺動脈性肺高血圧症への投与報告が乏しい

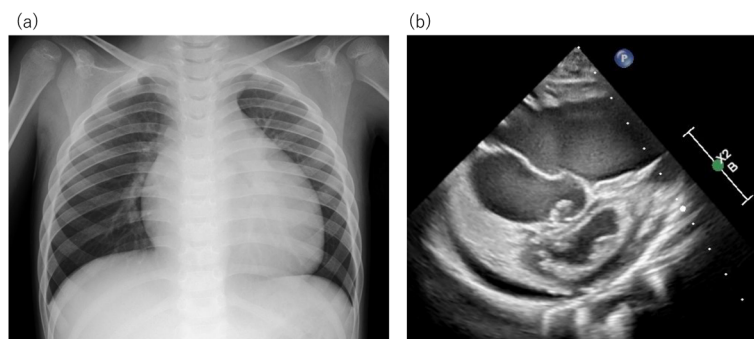


Fig. 1 Examinations on admission

(a) Chest X-ray shows cardiomegaly, (b) Cardiac echo shows the dilated right ventricle and the compressed left ventricle.

Table 1 Initial cardiac catheter examination results

	Status		
	Room air	100% O ₂	20ppm NO
AoP (mmHg)	107/54 (80)	112/62 (87)	110/56 (83)
PAP (mmHg)	74/32 (50)	56/42 (49)	39/123 (26)
CVP (mmHg)	5	—	—
PAWP (mmHg)	7	—	—
Rp (wood U·m ²)	11.0	9.2	3.3
Systolic Pp/Ps	0.69	0.50	0.35
CI (L/min/m ²)	3.96	4.49	4.1

AoP, aortic pressure; CI, cardiac index; CVP, central venous pressure; NO, nitric oxide; PAP, pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; Pp/Ps, pulmonary-systemic pressure ratio; Rp, pulmonary artery resistance.

め、3剤目の肺血管拡張剤としてセレキシバグを追加する方針とした。セレキシバグは選択的プロスタサイクリン受容体作動薬であり、2024年12月27日に2歳以上の小児肺動脈性肺高血圧症に対する用量の追加が承認されたが、本症例に対する使用開始時はまだ未承認であったため、院内倫理委員会の審査を経て（承認番号：1721）、保護者に対し説明を行い書面による同意を得たうえで投与を開始した。開始投与量は、成人が0.4mg/日であること、また過去の報告を参考に⁸⁾、0.006mg/kg/日、分2で開始した。しかし、投与開始2日目から胸痛を訴えるようになった。胸痛はプレイルームで遊んでいる時や夜間就寝時に起こり、胸痛出現時は心拍上昇や顔面蒼白を認めたが、持続時間は数分以内であった。原因検索のため、繰り返し心臓超音波検査、心電図検査、血液検査を行ったが、肺動脈拡大による冠動脈の圧排やST-T変化、心筋逸脱酵素の上昇などは認めず、原因は特定できなかった。セレキシバグの投与量を減量しても胸痛は改善せず、投与開始10日目にセレキシバグを中止した。原病増悪により胸痛が出現した可能性も否定できず、ドブタミン持続点滴による心不全治療を行いつつ、AVT陽性であったためCCB投与を行う方針とした。

CCBはアムロジピンを選択し、添付文書の投与量を参考に、0.05mg/kg/日で開始、0.2mg/kg/日を目標に5日毎に増量した。アムロジピン開始前の心臓超音波検査でのTRPGは76mmHgであったが、治療開始2週間後には52mmHgまで軽快を認め、胸痛も訴えなくなった。しかし、TRPGはまだ高値であることから、0.2mg/kg/日までアムロジピンを増量後、再度セレキシバグを導入した。0.003mg/kg/日、分2と当初の半量で再度導入を行い、副作用を認めないことを確認しながら1週ごとに増量、0.03mg/kg/日まで増量し、この間ドブタミン点滴を終了したが、心不全増悪を認めず心臓超音波検査でもTRPGは40mmHgま

で改善を認めた。この間の治療経過をFig. 2に示す。入院から5カ月後に退院、退院時の投薬はシルデナフィル2mg/kg/日、マシテンタン0.2mg/kg/日、セレキシバグ0.03mg/kg/日、アムロジピン0.2mg/kg/日であり、在宅酸素も導入した。

治療開始8カ月後に心臓カテーテル検査を再検した。その時の検査結果をTable 2に示す。大気下で検査を行い肺動脈圧・Rpの著明な改善を認めた。現在治療開始から1年が経過するが、肺血管拡張剤3剤とCCBの内服を継続し、在宅酸素の中止を検討中である。

考 察

今回カルシウム拮抗薬を含む多剤併用療法により、肺動脈圧・肺血管抵抗値の劇的な改善を認めた特発性肺動脈性肺高血圧症の男児例を経験した。

小児PAHへのCCB投与報告は、Primary pulmonary hypertension (PPH)を有する8歳女児にベラパミルを投与し、治療開始7カ月後のカテーテル検査で肺動脈圧が正常化したことを確認したものがある⁹⁾。その後、1999年の報告で、CCBが有効であったPPH小児14例では生存率が良好であること¹⁰⁾、小児肺高血圧の多国籍・多施設共同研究であるTOPP registry (The Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension registry)の解析において、AVT陽性の小児IPAHではCCB単剤治療が有効であったことが報告されている¹¹⁾。海外の小児PAH治療ガイドラインにもCCBは掲載されており、AVT陽性例では小児PAHに対する標準治療薬の一つとされているが¹²⁾、本邦における報告は少ない^{13,14)}。AVT陽性例は肺動脈の血管攣縮が肺高血圧発症に寄与していると考えられ、血管平滑筋を弛緩させるCCB投与が有効と考えられている¹⁵⁾。7th World Symposium

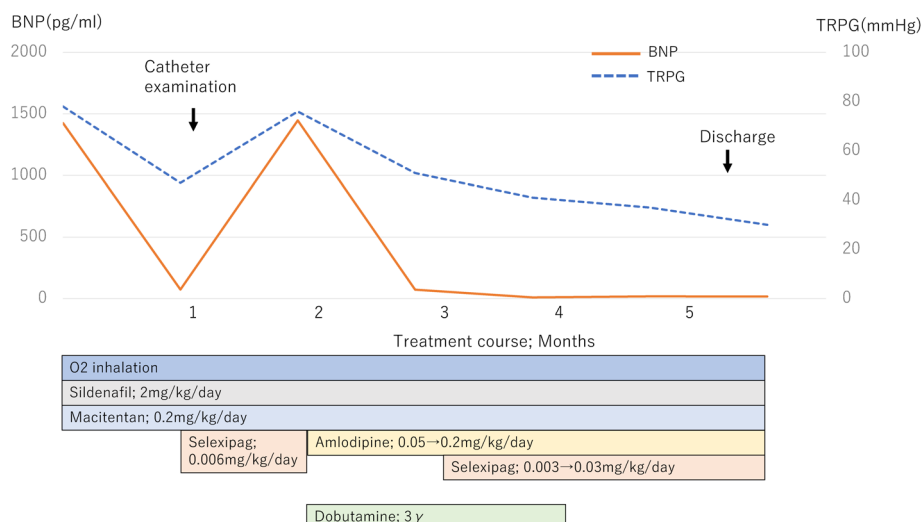


Fig. 2 Treatment course during hospitalization

Table 2 Second cardiac catheter examination results

	Status
	Room air
AoP (mmHg)	87/47 (67)
PAP (mmHg)	32/12 (22)
CVP (mmHg)	5
PAWP (mmHg)	6
Rp (wood U·m ²)	3.25
Systolic Pp/Ps	0.37
CI (L/min/m ²)	4.3

AoP, aortic pressure; CI, cardiac index; CVP, central venous pressure; PAP, pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; Pp/Ps, pulmonary-systemic pressure ratio; Rp, pulmonary artery resistance.

of Pulmonary Hypertensionにおいても、CCBに対する Long-term responder が記載され²⁾、AVT 陽性例に対する monotherapy も報告されている⁵⁾。しかし、CCB に対する Long-term responder は限られており、徐々に反応性も悪くなるためほかの肺血管拡張剤を追加することが勧められている¹⁶⁾。

上記を踏まえ、今回シルデナフィル、マシテンタン導入後、3 剤目としてセレキシパグを開始したが、その後胸痛を認めた。同剤の副作用に頻度は稀であるが狭心症や心不全が記載されている。胸痛出現時期に TRPG 増悪や brain natriuretic peptide (BNP) 再上昇を認めており、原病の悪化も完全には否定できないが、薬剤の副作用であった可能性も考えられる。原病の悪化であれば持続静注プロスタグランジン I₂ 製剤の持続静注投与も検討されたが、4 歳とまだ若年であ

り管理が非常に困難であることが予想されたため同剤は使用しなかった。胸痛の原因検索に繰り返し心臓超音波検査、心電図検査、血液検査を行ったが、心筋虚血を疑う所見は認めず、原因は特定できなかった。セレキシパグ投与を中止、カテコラミン投与を行い、アムロジピン導入後に胸痛は認めなくなった。

また AVT で NO に対し強い改善効果を示したことから血管攣縮が関与している可能性が考えられ^{14, 15)}、CCB を投与する方針とした。小児 IPAH に対する CCB はニフェジピンが選択されたとの報告が多い¹⁷⁻¹⁹⁾。本邦では実際に CCB を投与・管理している症例はほとんど経験されないが²⁰⁾、アムロジピンが肺動脈性肺高血圧症に有効であった報告があること²¹⁾、本邦では高血圧症に対してではあるが 6 歳以上の小児に保険適応があることから、本症例では同剤を選択した。投与量に関して、2022ESC/ERS ガイドラインでは、成人で 15~30 mg となっており、日本での成人に対する最大使用量 10 mg と比較して多く設定されている²²⁾。小児に対する投与量が明確になっていないこと、CCB の陰性変力作用があることから、少量から開始した。

セレキシパグ中止、カテコラミン投与開始、アムロジピン導入後、胸痛は認めなくなり、Fig. 2 に示すように BNP の改善を認め、TRPG もやや軽快を認めたが高値が続いたため、肺高血圧の改善は不十分と考えられた。また、CCB の長期的な効果への懸念もあったため¹⁶⁾、再度慎重にセレキシパグを開始し、さらなる肺高血圧の改善を認めた。肺高血圧治療には、一酸化窒素伝達経路、エンドセリン伝達経路、プロスタサイクリン伝達経路の 3 つがある。プロスタサイクリン

伝達経路の治療薬であるエポプロステノールは WHO 機能分類 3 度以上などの高リスク患者にクラス I として推奨されているが、持続静注が必要なことから小児患者では管理が困難な場合が多い。セレキシパグは、経口の選択的プロスタサイクリン受容体作動薬であり、小児でもその有効性が報告されている²³⁾。本邦では 2024 年 12 月 27 日に 2 歳以上の小児肺動脈性肺高血圧症に対する用量の承認が得られた。9kg 以上 25kg 未満の 2 歳以上の小児に対しての投与量は、0.1mg/回×2 回/日から開始し、忍容性に応じて 1 週間以上の間隔をおいて増量し、最大 1.6mg/回×2 回/日までの増量を行い最大耐用量での治療を継続することが記載されている。本症例に対する使用開始時はまだ未承認であったため、投与量は過去の報告を参照に⁸⁾、0.003mg/kg/日から開始し 0.03mg/kg/日まで増量した。患児の体重は 16kg であり、投与量は 0.48mg/日と添付文書に記載されている投与量と比べると少ないが、2 回目の心臓カテーテル検査で十分な肺動脈圧と Rp の改善を認めた。

最後に本症例の治療方針と Limitation に関して考察する。小児肺高血圧症患者に対する治療アルゴリズムは、AVT を先行し陽性なら CCB 投与を行った後に肺血管拡張剤の追加を行うよう記載されている¹⁶⁾。本症例では初診時に重度の肺高血圧を認めたこと、CCB に対する著効例が本邦では多くないことから、初期治療として肺高血圧治療薬 3 剤による多剤併用療法を行った。その後、胸痛のためセレキシパグに替えてアムロジピンを導入し、アムロジピン増量後にセレキシパグ再導入を行った。これらの治療の結果、肺高血圧は著明に改善したが、アムロジピンとセレキシパグのいずれの薬剤がより効果が大きかったかは不明である。アムロジピン導入後、セレキシパグ再導入前の時点で TRPG は緩徐に改善傾向だったため、アムロジピン追加のみでも一定の効果は得られていた可能性はある。セレキシパグ再導入前に、心臓カテーテル検査を再検するなどより詳細にアムロジピンの効果判定を行っていれば、より正確な病態評価を実施できた可能性がある。ただ、AVT 陽性であっても CCB 不応例が存在すること、AVT の方法や陽性基準が必ずしも統一されていないこと²⁴⁾、小児での CCB 有効例の報告が限られていることなど、小児 PAH 症例に対する CCB 導入にあたっての課題は多い。本症例では今後も定期的に心臓超音波検査、心臓カテーテル検査を繰り返し、各種内服投与量を調整する予定である。

結 語

CCB 導入後、経口プロスタサイクリン受容体作動薬の再導入に成功し、多剤併用療法を行うことで著明な改善を認めた小児 IPAH を経験した。本邦では小児 IPAH 症例において CCB が投与される機会は多くないが、本症例のように AVT 陽性を示すような症例に対して有用な治療薬になりうると考えられる。

利益相反

著者およびすべての共著者において日本小児循環器学会が定める利益相反に関する開示事項はありません。

著者の役割

長野広樹、浅田大、海陸美織、加藤周、西野遥、林賢、森雅啓、松尾久実代は患者の診療に従事、データ集計を行った。

長野広樹、浅田大は論文原稿作成を行った。

石井陽一郎、青木寿明は、論文の重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

付 記

匿名性を十分守ったうえで、本報告に関するインフォームドコンセントを保護者から書面にて取得している。

引用文献

- Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al: An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019; **53**: 1802148
- Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al: Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2024; **64**: 2401324
- Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al: An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; **142**: 448–456
- Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al: Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; **111**: 3105–3111
- Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al: Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024; **64**: 2401325
- 日本循環器学会／日本肺高血圧・肺循環学会合同ガイドライン 2025 年改訂版 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン
- Albinni S, Pavo I, Kitzmueller E, et al: Macitentan in infants and children with pulmonary hypertensive vascular disease: Feasibility, tolerability and practical issues: A single-centre experience. *Pulm Circ* 2021; **11**: 2045894020979503
- Takatsuki S, Nakayama T, Shimizu Y, et al: Clinical efficacy and safety of selexipag in children and young adults with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2023; **33**: 196–200

- 9) Malčić I, Richter D: Verapamil in primary pulmonary hypertension. *Heart* 1985; **53**: 345–347
- 10) Barst RJ, Maislin G, Fishman AP: Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; **99**: 1197–1208
- 11) Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, et al: TOPP Investigators: Acute vasodilator response in pediatric pulmonary arterial hypertension: Current clinical practice from the TOPP Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**: 1312–1323
- 12) Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al: Paediatric pulmonary arterial hypertension: Updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; **53**: 1801916
- 13) 林 憲一, 佐藤順一, 梶野浩樹, ほか: Dynamic 肺血流 SPECT により薬物負荷時の肺血流動態を評価しえた原発性肺高血圧症の1例. *心臓* 2002; **34**: 860–864
- 14) 岩朝 徹, 中島公子, 鈴木 大, ほか: カルシウム拮抗薬の追加治療が著効した小児特発性肺動脈性肺高血圧症. *日児誌* 2021; **125**: 1035–1040
- 15) Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al: Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; **53**: 1801913
- 16) Wacker J, Beghetti M: Pulmonary hypertension in pediatrics: From clinical suspicion to management. *Eur J Pediatr* 2025; **184**: 288
- 17) Wimmer M, Salzer U, Schlemmer M, et al: Experience with long-term nifedipine therapy in paediatric cardiovascular patients. *Pediatr Padol* 1990; **25**: 181–193
- 18) Avitabile CM, Vorhies EE, Ivy DD: Drug treatment of pulmonary hypertension in children. *Paediatr Drugs* 2020; **22**: 123–147
- 19) De Wolf D: Clinical practice: Pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr* 2009; **168**: 515–522
- 20) 村上智明, 青墳裕之, 石川司朗, ほか: 日本小児循環器学会小児心不全薬物治療ガイドライン (平成 27 年改訂版). *日小児循環器会誌* 2015; **31**: S2.1–S2.36
- 21) Westphal JG, Oehler M, Schulze PC, et al: A case report of a 37-year-old woman with pulmonary arterial hypertension first presented during her 3rd pregnancy and favourable long-term vasoreactive response. *Eur Heart J Case Rep* 2022; **6**: ytac031
- 22) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al: ESC/ERS Scientific Document Group: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; **43**: 3618–3731
- 23) Iwasa T, Inuzuka R, Ono H, et al: Safety and efficacy of selexipag for pediatric pulmonary arterial hypertension in Japanese patients: An open-label phase 2 study. *Circ J* 2025; **89**: 1701–1708
- 24) Gerhardt F, Fiessler E, Olsson KM, et al: Positive vasoreactivity testing in pulmonary arterial hypertension: Therapeutic consequences, treatment patterns, and outcomes in the modern management era. *Circulation* 2024; **149**: 1549–1564