クエン酸シルデナフィルが術後肺高血圧に有用であった 心室中隔欠損症の1例

山 崎 元 成 丹 原 圭 一 川 崎 志 保 理 山 本 平
菊 地 慶 太 稲 葉 博 隆 天 野 篤

肺高血圧を合併した遺残短絡を有する心室中隔欠損（Ventricular septal defect：以下 VSD と略す）の再閉鎖術後に再増悪した肺高血圧に対してクエン酸シルデナフィルが有効であった1例を経験したので報告する。患者は60歳、男性。9歳から心雑音を指摘されていたが、日常生活の活動には支障がなく放置していた。19歳時会社の検診で、精査を勧められ、VSDと診断され当院で手術を施行した。1年前から下肢浮腫、労作時息切れが出現し、精査にてVSD遺残短絡、肺高血圧、僧帽弁閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全、心房粗動を認めた。遺残短絡閉鎖術、僧帽弁置換術、三尖弁弁輪形成術、Maze手術を施行した。収縮期肺動脈圧は手術開始時に70 mmHgだったものが、人工心肺離脱時には39 mmHgに低下していた。第4病日、人工呼吸器からの離脱10時間後、低酸素血症を契機に、収縮期肺動脈圧が35 mmHgから90 mmHgに上昇、喀痰排泄困難を生じ、低酸素性肺血管攣縮による肺高血圧と診断し、再挿管、NO（一酸化窒素）吸入療法を施行したところ、呼吸状態、肺高血圧症は改善した。第9病日の再度抜管後は、21時間NO吸入をマスクで行いつつNOからの離脱を行った。しかし、NO離脱後15時間、再び喀痰排泄困難によると思われる低酸素血症を契機に呼吸不全となり、再挿管となった。第16病日、2回目のNO吸入療法からの離脱に際しては、抜管前日よりシルデナフィルを経管投与し、抜管後はマスクによるNO吸入を行いつつ、抜管20時間後にNOを中止した。術後35日目に施行した心臓超音波検査では、VSD再閉鎖部で心室中隔の奇異性運動による心機能の低下が認められたものの、推定収縮期肺動脈圧は30 mmHg台で安定し、シルデナフィルは内服継続のまま退院可能となった。術後の遷延する低左心機能に合併した低酸素血症に伴う肺高血圧症に対し、NO吸入療法が有効であった症例で、抜管後、それに代わる治療の選択肢の一つとしてシルデナフィルが有効であり、術後肺炎などの低酸素血症に起因した肺高血圧症に対しても、投与の適応があると考えられた。日心外会誌 38 巻 4 号：252-258（2009）

Keywords：肺高血圧症、クエン酸シルデナフィル、心室中隔欠損症、遺残シャント

Effect of Sildenafil on Pulmonary Hypertension after a Case of Residual Shunt of Ventricular Septal Defect

Motoshige Yamasaki, Keiichi Tambara, Shiori Kawasaki, Taira Yamamoto, Keita Kikuchi, Hiroataka Inaba and Atsushi Amano (Department of Cardiovascular Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan)

A 60-year-old man, who underwent repair of ventricular septal defect (VSD) 40 years previously, presented with dyspnea on effort and leg edema. Further examination showed residual VSD, mitral and tricuspid valve insufficiency, atrial flutter and pulmonary hypertension. We performed repair of the residual VSD, mitral valve replacement, tricuspid valve annuloplasty, and the Maze procedure. After surgery, systolic pulmonary arterial pressure decreased from 70 to 39 mmHg. On the 4th postoperative day, his hemodynamic state was stable and he weaned from ventilator. He showed hypoxia with sticky excretions, and reintubation was done 10 h after extubation. After intubation, pulmonary hypertension continued, nitroglycerine administration was not effective but inhaled nitric oxide (NO) improved pulmonary hypertension. On the 15th postoperative day, sildenafil administration from nasogastric tube was started the day before extubation. On postoperative echocardiogram on the 35th postoperative day, the systolic pulmonary arterial pressure was 30-40 mmHg and left ventricular function was severely impaired because of the paradoxical movement of the ventricular septum after repair VSD. Sildenafil was safely used for the patient with heart failure and secondary pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 38: 252-258 (2009)

症 例

2008年8月22日受付、2009年1月30日採用
順天堂大学心臓血管外科
〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

患者：60歳、男性。
主訴：労作時息切れ。

正面

側面

図1 術前胸部単純X線写真（正面，側面）

既往歴：9歳時に健康診断で心雑音を指摘されたが、時々動悸が出現する程度で、日常生活には支障がないため、放置していた。19歳時に会社検診でVSDを疑われ、当院にて精査を行い、VSD、肺高血圧（肺動脈圧63/25 mmHg）と診断された。同年、VSD（術中診断では perimembranous outlet type : Kirkrin 2 型：膜性部周辺型流出部心室中隔欠損、大きさ20 mm）に対して右心室切開アプローチによるVSD直接閉鎖術、自己心膜で被覆縫合を受けている。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：初回手術の術後は順調で、通院加療はされていない。1年前から顔面浮腫を指摘されるようになったが、放置していた。3カ月前から両下肢の浮腫を自覚するようになったため、近医を受診し、心不全と診断された。内科的加療により、浮腫が改善したが、心雑音があり、精査治療目的で紹介された。

現症：身長168.5 cm、体重61.5 kg、血圧110/60 mmHg、脈拍82/分、不整、胸骨左縁下部にLevine III/VIの汎収縮期雑音、II音の亢進、IIa IIpの幅広い分裂が認められた。

頸静脈の怒張は認めず、肝臓は触知せず、下肢浮腫は認めなかった。

血液検査：Creatinine 1.43 mg/dl（Creatinine clearance 47 ml/min）腎機能障害を認める。TP 7.0 g/dl, Alb 4.2 g/dl, BUN 27 mg/dl, CRP 0.1 mg/dl, PT-INR 1.93（ワーファリンで延長）、BNP 275.1 pg/ml。ほか貧血なく、肝機能正常、電解質異常なし。

胸部単純X線写真：心胸郭比65%と高度の心拡大を認め、左の第3弓が突出しており左室の拡大が、右側ではdouble shadowが認められ左房拡大が示唆された。右第2

弓の突出から右房の拡大が示唆され、左第2弓の突出と肺血管陰影の増強が認められた（図1）。

心電図：心房粗動。完全右脚ブロックであるが、左側で深いS波があり右室圧負荷所見が認められ、左軸偏位と右脚ブロックは初回手術の影響と思われた。V₁はqR patternであり右室肥大が強く示唆され、陰性T波は全胸部誘導に認められ、左室肥大も除外できない所見であった（図2）。

心臓超音波検査（術前1カ月）：僧帽弁閉鎖不全II度、三尖弁閉鎖不全II度、LVDd/Ds（左室拡張期径/収縮期末期径=73/60 mm）、左房径55 mmと左心系の拡大を認めた。左室駆出率は45%で、心機能は低下していたが、4カ月前の心臓カテテル検査時よりは改善していた。E波76 cm/s（左室流入血流拡張早期波速度）、A波78 cm/s（左室流入血流心房収縮期波速度）、E/A 0.96, DcT 170 ms（deceleration time：左室流入減速時間）で左室拡張能は正常であった。三尖弁逆流の最大流速は4.6 m/sであり、推定右室圧（収縮期）は90 mmHg、肺動脈弁の逆流は認められなかった。前回VSDを被覆閉鎖した自己心膜部分が石灰化しており、同部位から遺残短絡が認められた（図3）。

心臓カテテル検査（術前4カ月前）：VSD遺残短絡を認め、体動脈圧109/60（76）mmHg、肺動脈圧は79/18（43）mmHg、肺動脈楔入圧18/16（6）mmHg、肺体血流比（Qp/Qs）は2.6、収縮期肺動脈/体動脈比（Pp/Ps）は0.72、左-右シャント0.55、右-左シャント0.04、肺血管抵抗（PVR）338 dyn・s・cm⁻⁵、肺血管抵抗係数（PVRI）577 dyn・s・cm⁻⁵・m²であった。左心室駆出率は24%であり、左心機能は著明に低下していた。

以上より、左-右シャント優位の高肺血流による肺高血

図2 術前心電図

図3 術前心臓超音波検査所見

左；VSD：心室中隔欠損症，右；MR：僧帽弁閉鎖不全症。

圧症で，肺血管抵抗は正常上限であり，VSD の修復により肺高血圧症は改善すると考えられ，VSD 遺残短絡の閉鎖，僧帽弁閉鎖不全，三尖弁閉鎖不全の修復，Maze 手術を行う予定とした。

手術：全身麻酔下，胸骨正中切開にて開胸し，前回手術の癒着を剥離した。体外循環，心停止下に高周波アブレーションによる左房 Maze 手術を行った。前回手術は右室切開で行われていたが，補強した自己パッチの一部が裂開していた。VSD の遺残短絡は三尖弁ごとに観察されたが，短絡を生じている部分が石灰化を生じていたため，石灰部分を切除し，0.4 mm PTFE (Polytetrafluoroethylene) パッチ (Gore-tex; WL Gore and Associates, Inc., Flagstaff, Arizona) にて閉鎖した。僧帽弁は A3, P3 が肥厚し，さらに弁輪拡張も認められたため，人工弁輪の縫着，形成を試みたが逆流が改善しないため，やむを得ず機械弁 (SJM

31 mm: ST. Jude Medical) による弁置換を施行し，三尖弁は人工弁輪 (MC³ 30 mm: Edwards Lifesciences) を縫着した。心停止時間は 246 分，体外循環時間は 301 分であった。体外循環からの離脱にはドパミン，ドブタミンを各 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 要したが，集中治療室入室時には各々 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のサポートで，血圧は 120/60 mmHg，心係数 2.2 $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ，肺動脈圧 31/18 mmHg，中心静脈圧 10 mmHg と血行動態は安定していた。

術後経過：心電図では，完全房室ブロックを呈し，脈拍が 30/分となったため，DDD mode でペースングを行った。第 4 病日，胸部単純 X 線写真上，うっ血所見は改善していた。肺動脈圧は 34/21 mmHg，血圧は 140/70 mmHg，心拍出量 5.3 l/min (心係数 3.1 $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$) と安定しており人工呼吸から離脱した。抜管後の血液ガスデータは PO_2 122 mmHg， PCO_2 35 mmHg であったが，10 時

間後に不穏状態となり、 PO_2 54 mmHg, PCO_2 41.8 mmHg に悪化し、血圧 (200/100 mmHg)、心拍出量 6.1 l/min (心係数 3.6 l/m²/s)、肺動脈圧は抜管前の 35/21 mmHg から 90/63 mmHg と上昇していた。低酸素血症から不穏状

態となり、再挿管を行った (図 4)。

酸素を 50% で換気を行い、 PO_2 90 mmHg, PCO_2 52 mmHg と換気障害が認められたため、気道分泌の貯留による換気障害を疑い、粘稠な膿性痰を吸引し、 PO_2 132

図 4 術後経過 1：血行動態の推移と治療経過

mAP：平均血圧 (mmHg), mPA：平均肺動脈圧 (mmHg), CI：心係数 (l/min/m²), NO：一酸化窒素吸入濃度 (ppm), TNG：ニトログリセリン (μg/kg/min)。

第 4 病日に肺動脈圧、呼吸状態、血行動態は安定していたため抜管したが、11 時間後に、呼吸状態の悪化により、再挿管した。再挿管後、肺動脈圧は低下したが、肺体血圧比は、初回の再挿管前に上昇し、再挿管でも改善が認められず、NO 吸入療法開始によって改善が認められた。

図 5 術後経過 2：血液ガス、呼吸状態の推移

PO_2 , PCO_2 ：(mmHg), CVP：平均中心静脈圧 (mmHg), NO：一酸化窒素吸入濃度 (ppm), TNG：ニトログリセリン (μg/kg/min)

血液ガスは初回、二度目の再挿管前にも低酸素血症、二酸化炭素の貯留が認められた、喀痰の排出不足による呼吸障害と考えられた。

mmHg, PCO_2 35 mmHg と呼吸状態は改善したが、肺動脈圧は高いままだった。

攣縮が持続していると考え、ニトログリセリンを投与した (図 4, 5)。

術後のポータブル胸部単純 X 線写真では心拡大と肺うっ血像が認められた。

肺高血圧は 76/49 mmHg までしか改善しなかった。NO 吸入療法を 2.7 ppm で開始したところ、肺動脈圧は 30/18 mmHg まで改善した。

肺動脈/体動脈血管抵抗比は抜管後上昇し、再挿管後も低下せず、NO 吸入療法開始後低下した (図 6)。

さらに初回の再挿管時に検出された痰は、膿性 P1 痰 (膿性部分が 1/3 以下認められる) で、培養からは *Acine-*

tobacter baumannii, *Enterobacter cloacae* などの菌が検出されたこと、炎症反応が高かったことから、肺炎も併発していたと考えられたので、保存的加療で炎症の改善を図り、NO 吸入療法を継続しながら第 9 病日に人工呼吸器から離脱した (図 5)。人工呼吸器離脱後も 21 時間は NO 吸入をマスクで続け、濃度を漸減・中止したところ、NO 中止 15 時間後 (抜管後 36 時間)、初回再挿管時と同様、喀痰排泄不足から、低酸素血症、呼吸不全を認めたため再挿管となった。病態が類似しており、スワンガンツカテーテルを抜去していたため肺動脈圧は測定できなかったが、CVP (中心静脈圧) が 15 mmHg と高かったため、前回同様に低酸素性肺動脈攣縮による肺高血圧症を生じていたと考え、NO 吸入療法を再開した。胸部単純レントゲン写真では、抜管直前 (第 9 病日)、抜管後 36 時間 (第 11 病日) では、肺うっ血の増悪が認められた (図 7)。

NO 吸入療法により、CVP が安定したため、シルデナフィルを併用することとした。第 16 病日、3 度目の抜管に際しては、24 時間のマスクによる NO 吸入療法の継続と抜管前日からシルデナフィルの経管投与を開始 (50 mg/日) して、NO 吸入療法を中止した。

CVP は 10 mmHg 未満で推移し、右心不全の徴候は認められなかった。第 27 病日の胸部単純レントゲン写真では、肺うっ血の改善が認められた (図 7)。術後 36 日目の心臓超音波検査では、LVDd/Ds (65/63 mm)、左房径 54 mm と左心系の拡大を認めた。Modified Simpson 法で LVEF が 32% と収縮能は低下し、左室の拡張能は E 波 169 cm/s, A 波 117 cm/s, E/A=1.44, DcT 430 ms と E 波の増高から左房圧の上昇と若干の拡張機能の低下が示唆された。また三尖弁逆流速度から推定される収縮期肺動脈圧は 33 mmHg と改善を示していた。

完全房室ブロックに対しては、術後 30 日目に DDD

図 6 肺動脈/体動脈血管抵抗比 (PVR/SVR) の推移
第 4 病日抜管後上昇し、再挿管後も高く NTG 増量にも反応せず、NO 吸入療法によって低下を示した。
PVR, pulmonary vascular resistance; SVR, systemic vascular resistance.

図 7 術後胸部単純レントゲン写真
(a) 第 9 病日、抜管直前、NO 吸入療法中。(b) 第 11 病日、NO 吸入療法中止 15 時間後に再挿管となったが、肺うっ血の増悪が認められた。(c) 第 20 病日、肺うっ血の改善が認められた。

ペースメーカーの植え込みを行ったが、シルデナフィル内服は継続したまま49病日に、軽快退院した。その後外来での投与を8カ月継続後、シルデナフィルは中止したが、中止後1カ月の推定収縮期肺動脈圧は40 mmHg以下であり、現在経過観察中である。

考 察

2003年、ヴェニスにおける肺高血圧症の分類で、先天性短絡性心疾患にともなう肺高血圧症（PH）は、肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension；PAH）に位置づけられ、PHに対する治療を考える上においては特発性（idiopathic pulmonary hypertension；IPH、従来の原発性；PPH）の場合と同様に取り扱われるようになり、大きな変化がみられた¹⁾。

肺高血圧症の主な原因としては、肺動脈の攣縮、肺動脈壁のリモデリング、血栓症などが考えられる。また、肺動脈の攣縮、拡張に関しては、エンドセリン、NO、プロスタサイクリンの3経路があり、それぞれに作用する薬剤の使用により、保存的治療が行われるようになってきている²⁾。

1) 術後肺高血圧の原因について

本例での術後肺高血圧症の原因としては、低酸素血症に起因する肺動脈攣縮と、左心不全から直接生ずる肺高血圧が考えられた。低酸素血症の原因としては、肺性因子として喀痰排泄障害に伴う肺胞低換気や、心性因子としては心不全の増悪、肺水腫からの拡散障害が関与していると考えられた。本例での喀痰排泄障害は、再挿管後の粘稠な膿性痰や炎症反応の推移から、術後肺炎によるものであり、心不全、肺水腫に関しては、術前の心臓超音波検査で、左室系の拡大や左室駆出率の低下など代償されていた慢性心不全状態が、VSD再閉鎖により心室中隔に奇異性運動の発生により、悪化したために生じたと推測された。

初回（術後4病日）、2回目（術後11病日）の再挿管時の血行動態は、破綻を生じるほどの状態ではなく、左心不全から直接肺高血圧症を生じたとはいえにくかった。以上より、本例の術後肺高血圧症は、低酸素血症による肺動脈攣縮により生じたもので、その原因として肺炎、喀痰排泄障害に起因した肺胞低換気と、遷延する左心機能低下による肺水腫の発生による拡散障害が考えられた。

二回目の再挿管時も血行動態の安定した状態から、低酸素血症を生じていたため、同様の呼吸状態の悪化から再挿管となり、初回同様の痰の喀出不足を生じたと思われるが、CVPの再上昇から肺高血圧症も生じたと思われ、NO吸入療法を再開した。しかし、NO吸入療法中止によるリバウンドは、NO吸入中止後20～30分後に発生するため、本例はNO離脱後15時間が経過して再挿管となってお

り、NO離脱困難例とは考えにくかった。

本例は、初回手術時年齢が高く、再発後の年齢も高齢で、高肺血流の先天性疾患が放置されていた症例である。再手術時の肺血管抵抗が正常上限であった。

遺残シャントの再発の時期は不明であるが、初回手術からの経過が40年と長かったこと、僧帽弁逆流の合併、長時間の心停止時間（約4時間）、体外循環時間（約5時間）なども術後肺高血圧症に影響を及ぼしたものと推測された。

VSD術後の遺残短絡に対する再手術の適応は肺体血流比が1.5以上でうっ血性心不全を有する症例とされ、肺体血流比が1.5未満の症例では、高肺血管抵抗、房室弁逆流の存在、左右流出路狭窄症例、呼吸器感染症、心筋障害を有する場合、再手術は慎重に施行すべきといわれており、本例のような成人先天性心疾患での、再手術で適応を満たしていても、肺高血圧などの術後管理には注意を要すると考えられた³⁾。

2) シルデナフィルの有用性について

術後肺高血圧症に対してはニトログリセンの持続静脈投与で対応したが、当院では術後肺高血圧症に対しては積極的にNO吸入療法を行っているため、今回もNO吸入療法を第一選択とした。シルデナフィルを次に用いた理由としては、他の薬剤でも同等の効果が得られた可能性があるが、NO吸入療法からの離脱に際して、NO pathwayと作用機序が同じである点を考慮した。

抗狭心薬剤として開発されたシルデナフィルは、勃起不全の薬剤として認可されたにもかかわらず、最近では、エンドセリン拮抗薬やプロスタサイクリン製剤に告ぐ肺高血圧症の治療薬として使用されるようになってきている⁴⁾。

シルデナフィルの作用機序は肺血管に豊富に存在するホスホジエステラーゼ5（phosphodiesterase 5；PDE5）を阻害することであり、特に肺動脈性高血圧症（pulmonary arterial hypertension；PAH）では肺血管選択的なPDE5の蛋白増加と、PDE5の遺伝子発現とその活性が亢進しているため、PDE1阻害剤（theophyllin）やPDE3阻害剤（milrinone, amlinone, orplione）よりも肺血管拡張作用が強いとされている⁴⁾。

2005年、Galieらは先天性心疾患を含む肺高血圧症に対して、シルデナフィルの臨床試験を行い、12週間の長期使用により臨床症状、運動耐容能、肺血行動態の改善を得たと報告、また先天性心疾患に対しても低容量での運動耐容能の改善を示している⁵⁾。

成人症例の開心術後の肺高血圧に対するシルデナフィルの使用の報告は少ないが、2005年Trachteらは肺高血圧症を有する開心術で手術前にシルデナフィルを経口投与し、30分から60分程度で肺動脈圧は20%低下し、なおか

つ血圧、心係数、体血管抵抗などには悪影響がなく、術中の全身麻酔下でも十分効果があったと、報告している⁶⁾。

欧米では、シルデナフィルが肺高血圧に効果があることが認められ、米国では、2005 年 6 月に、EU (European Union) でも 2005 年 11 月に認可された。

これまで本邦では、保険の適応となっていないため、off label での使用が行われていたにすぎなかったが、小児科領域では Fontan 手術の術後の肺動脈圧の管理や、成人例の弁膜症術後の肺高血圧症にそれぞれ有用性が報告され、2008 年 4 月からは本邦でも認可されるに至った^{7,8)}。

2005 年、梅原らは、肺高血圧症を有する僧帽弁閉鎖不全症例で重症肺高血圧症を生じた症例に対し、シルデナフィルが有効であったと報告し、術後急性期の肺高血圧の原因として、肺血管外水分貯留、左心不全増悪、微小無気肺に伴う肺血管攣縮、麻酔覚醒後の交感神経亢進に伴う肺血管収縮などをあげている⁸⁾。

シルデナフィル投与後の経過は順調であった。肺動脈圧はスワングアンツカテーテルが入っていなかったため、測定不能であったが、CVP 値は 10 mmHg 以上にはならず、肺高血圧も生じていなかったものと推測された。

3) 他の薬剤との比較

本邦における肺高血圧症に対する治療は、「呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン」があり、主な治療薬剤は Ca 拮抗剤、プロスタサイクリン、エンドセリン拮抗薬、が主体である⁹⁾。

Ca 拮抗剤は NO 吸入療法やプロスタサイクリンの投与で肺高血圧が低下した場合に第一選択として、次にプロスタサイクリンとエンドセリン拮抗薬が使用されている。

プロスタサイクリンは持続的静脈投与としての Epoprostenol が一般的であるが、他に経口薬として Baraprost (経口薬)、Iloprost (吸入薬)、Trepstinil (皮下持続注入薬) が開発されている。

エンドセリン拮抗薬としてはエンドセリン 1 拮抗剤で、ET_A と ET_B の双方をブロックするボセンタン、近年では血管平滑筋の攣縮と増殖に関与する ET_A に選択的に拮抗する Sitaxsentan や Ambrisentan などが開発されている。副作用は 3~7% に肝機能障害や重篤な急性肝炎発生の報告もあり、長期投与時には定期的な検査が必要であるとされる²⁾。

最近では上記の薬剤の比較検討や、上記の 3 種類の薬剤の併用療法の有効性が報告されるようになってきている¹⁰⁾。

シルデナフィルは、プロスタサイクリンとの比較で、プロスタサイクリンが肺内シャント量を増加させ、PO₂ が低下するのに対して、シルデナフィルは、肺内における右-左シャントを増加させず、また肺換気・血流の不均衡分布

を増悪させない (低酸素血症を助長しない)、PO₂ も増加することが報告され、呼吸機能の低下した肺高血圧症に関してはシルデナフィルのほうが好ましいと報告されている^{11,12)}。このため、本例のように開心術後のように肺炎を併発して、換気血流が不均一になり血液ガスの悪化した症例では、プロスタサイクリンのような血管拡張剤では肺内シャントの増加が懸念されるため、シルデナフィルの方が有利であると考えられた。

本例は NO 吸入療法の離脱困難例ではないが、遷延する低左心機能による肺水腫と肺炎による低酸素血症を契機に肺高血圧症を発症し、NO 吸入療法が奏功した。抜管後に NO 吸入療法が排気ガス管理などの問題で十分行えない現状では、それに代わる治療の選択肢の一つとしてシルデナフィルの経口投与が有効であったと考えられた。

文 献

- 1) Badesch, D.B., Abman, S.H., Ahearn, G.S. et al.: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **126**: 35S-62S, 2004.
- 2) Humbert, M., Sitbon, O. and Simonneau, G.: Treatment of pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **351**: 1425-1436, 2004.
- 3) Stark, J., Pacifico, A.D. and de Leval, M.: Reoperations in Cardiac Surgery Reoperation after Closure of Ventricular Septal Defects. Springer-Verlag, London, 1989, pp. 161-170.
- 4) 渡邊裕司: PDE-5 阻害薬 (シルデナフィルなど). *心臓* **38**: 105-109, 2006.
- 5) Galie, N., Ghofrani, H.A. and Torbicki, A.: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* **353**: 2148-2157, 2005.
- 6) Trachte, A.L., Lobato, E.B., Urdaneta, F. et al.: Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **79**: 194-197, 2005.
- 7) Haseyama, K., Satomi, G., Yasukochi, S. et al.: Pulmonary vasodilation therapy with sildenafil citrate in a patient with plastic bronchitis after the Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **132**: 1232-1233, 2006.
- 8) 梅原栄太郎, 根本慎太郎, 加藤 滋ほか: 僧帽弁形成術後急性期の重症肺高血圧症に対し経口シルデナフィルが有効であった 1 成人例. *心臓* **37**: 38-41, 2005.
- 9) 栗山喬之: 呼吸器疾患治療用薬品の適正使用を目的としたガイドライン. 肺高血圧症治療における医薬品の適正な使用法ガイドライン. *日呼吸器会誌* **44**: 61-89, 2006.
- 10) Ghofrani, H.A., Wiedemann, R., Rose, F. et al.: Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* **136**: 515-522, 2002.
- 11) Ghofrani, H.A., Wiedemann, R., Rose, F. et al.: Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomized controlled trial. *Lancet* **360**: 895-900, 2002.
- 12) Lewis, G.D., Lachmann, J., Camuso, J. et al.: Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* **115**: 59-66, 2007.