

最良のcombination治療とは

What is the best combination therapy for pulmonary arterial hypertension ?



佐藤 徹

Toru SATOH

杏林大学医学部循環器内科

◎肺動脈性肺高血圧症の発症原因が多様であること、現在使用できる治療薬の作用機序が大きく3つに分かれることなどから、併用療法は多系統の原因因子を是正でき単独療法より有用である可能性がある。併用療法を使った多くの前向き研究でも、多くが有意な臨床指標の改善を認めている。どの併用療法が最良かに関しては、個々の患者における肺動脈性高血圧症の原因メカニズムや薬剤への感受性を薬剤投与前に確認する方法はないため、投与して経過をみるという試行錯誤をしつつ併用をしていくしかない。併用療法の開始時期に関してはエボprostノールの効果は3カ月の投与でわかるとの報告もあるが、著者の経験では1年の投与後に改善が認められた症例もあり、急激な悪化を示す症例でなければ1年は経過をみるべきと考える。シルデナフィは6カ月間まではさらに改善を示すことがあると社内資料で報告され、ボセンタンは6カ月から1年でほぼ効果が現れるとされている。各薬剤ごとにこれらの期間、単剤で経過をみた後、副作用や代表的な併用療法研究の効果を参考として併用療法を考慮すべきであろう。



肺動脈性肺高血圧症，併用療法，シルデナフィ，エボprostノール，ボセンタン

肺動脈性肺高血圧症に対する 新しい血管拡張剤

1. 内服プロスタグランジン徐放製剤 (ベラprost徐放剤)

日本で開発され、1999年に経口プロスタサイクリン(PGI₂)誘導体制剤ベラprostとして使用開始されたが、薬効持続時間が短く血中濃度が急速に高まって副作用が少なくないため、徐放剤の検討が進められ研究開発の末、2007年に発売となった。血小板凝集抑制作用、血管拡張作用とともに、PDGFによるヒト血管平滑筋増殖抑制作用があることが示されている。

① 体内薬物動態……日本人健常人に投与した成績では3~4時間で最高血中濃度に達し、平均体内滞留時間は8~10時間、連日投与の血中濃度安定までの時間は約3日で、血中で分解される¹⁾。

② 適応……肺動脈性肺高血圧症でWHO心機

能分類のクラスⅡ、Ⅲが適応となる。

③ 投与方法……1回1錠60μgを1日2回投与より開始し、血圧低下などの副作用の有無に注意して1回3錠まで増量する。

④ 効果……特発性と膠原病性の肺動脈性肺高血圧症44例に投与した臨床試験では6分間歩行距離が投与前と比較して3カ月後に平均で33m延長し、平均肺動脈圧は平均で3mmHg減少した¹⁾。

⑤ 副作用¹⁾……臨床試験が行われた46例中45例で副作用が認められたが、中止に至った症例はわずかであった。

a) 自覚症状：頭痛が34例(74%)、顔面潮紅31例(67%)、下痢10例(22%)、動悸8例(17%)に認められた。

b) 他覚所見

血圧低下：末梢血管拡張作用のため起こる。血圧の自己測定を行い経過観察を行う。投与継続によ

り徐々に改善する

その他：以下の副作用は非常にまれであるが報告されている。(ア)出血傾向,(イ)間質性肺炎,(ウ)肝障害.

c) その他：妊産婦・授乳婦への投与禁止.

2. 静注プロスタグランジン製剤

(エポプロステノール)

エポプロステノールは PGI₂ の持続静注薬で 1980 年代に心不全治療薬としてイギリスで開発されたが、効果が不十分で、その後透析中の抗凝固剤として一時使用され、最終的に肺動脈性肺高血圧症治療薬として使用されるようになった。1994 年にはアメリカで認可を受け、日本でも 1999 年より使用が開始された。現在、肺動脈性肺高血圧症のもっとも強力な治療薬とされている。

① 体内薬物動態……血管内で代謝され 6-keto-PGF_{1α} に分解されるが、消失半減期は 6~11 分となるため持続静注を必要とする²⁾。

② 適応……WHO 心機能分類のクラス III, IV が適応となる。とくに IV においては唯一、推奨度 A(強く推奨)に分類されている³⁾。つまり心不全を伴い運動耐容能が著しく重症化する症例では第一適応となる。

③ 投与方法……1 ng/min/kg より開始して漸増していく。重症例、心不全ではさらに少ない量より開始することもある。本薬剤は持続静注する必要があるが、溶解液がアルカリ性で血管の刺激作用があるため中心静脈より投与する。血圧、副作用の有無を考慮してゆっくりと増量していく。当初は毎日、あるいは数日ごとに 1 ng/min/kg ずつ増量し、2~3 カ月後には週に一度の増量とする。半年後、1 年後にカテーテル検査、心エコーなどで肺動脈圧を測定し増量を継続するか決める。十分な肺動脈圧、肺血管抵抗の低下が得られるまで増量を続ける。エポプロステノール増量により心不全が悪化することもあり、定期的に観察して悪化時には心不全治療を十分行うとともに、増量速度をややゆっくりとする必要がある。エポプロステノール治療の成否は初回投与時のしっかりとした増量による。

④ 効果……アメリカで行われた二重盲検前向き試験では 81 例に投与され、3 カ月後にプラセボ

に比して 6 分間歩行距離が平均で 47 m 増加、平均肺動脈圧が平均で 2 mmHg 低下した⁴⁾。また、162 例の肺動脈性肺高血圧症患者の長期臨床経過観察で、3 年予後はエポプロステノール使用開始以前の 35% から 63% まで改善した⁵⁾。

⑤ 副作用⁶⁾

a) 自覚症状：345 例の市販後臨床成績の集計によると副作用は 123 例に認められ、潮紅 27 例、低血圧 24 例、頭痛 20 例であった。他によくみられる自覚的な副作用として下痢、下顎痛、足底痛などがあがる。下顎痛は食事の一噛み目にみられ、ほぼ必発の副作用とされている。下痢も出現頻度の多い副作用で、足底痛は歩行距離が増えてくると生じる。下顎痛以外の副作用はエポプロステノールの投与量を増量したときに強くなり、投与量が一定となると減弱してくることが多い。自覚的な副作用のために投与を中止する例はきわめて少ない。

b) 他覚所見：血小板減少が少なからず起こる。重症例や膠原病を原因疾患として起こることが多く、原病の病勢による血小板減少との区別が難しい。減少が著しい例では投与を中止せざるをえない症例もある。

⑥ その他

a) 投与における注意点：常温では速やかに分解されるため使用有効時間は 8 時間となる。冷却剤で冷やしておくとも 40 時間まで使用できる。

b) 皮下トンネル感染：留置カテーテルは、体外からの感染が血管内に容易に及ばないように皮下トンネルを通して体外に誘導する。逆に皮下トンネル感染がこの治療のもっとも大きな問題となる。

3. ボセンタン

エンドセリンは血管内皮から分泌される強力な血管収縮物質として、1980 年代後半に日本人研究者により発見された⁷⁾。エンドセリン 1, 2, 3 のうち血管内皮から分泌されるのはエンドセリン 1 のみで、血管平滑筋増殖作用、線維化促進作用、血管新生作用、炎症促進作用などの有害作用を有している。エンドセリン受容体には ET_A と ET_B があるが、ET_A はおもに血管平滑筋に存在してエンドセリン 1, 2 に反応する。放線菌の一種 *Streptomyces misakiensis* の代謝産物からエンドセリン 1

の、受容体への結合を特異的に阻害するペプチド BE-18257B が見出され、これから ET_A, ET_Bの非選択的拮抗薬である Ro 47-0203(ボセンタン)が開発された⁹⁾。肺高血圧に対する改善効果が証明され、治療薬として使用されるようになった。ET_Bは通常の状態では血管拡張に働くが、肺高血圧症により内皮異常が存在すると血管収縮が主体になるとされ、ET_A, ET_Bの両者の抑制がより有用との意見もある。日本では2005年6月に発売となった。

① 体内薬物動態⁹⁾……ラットの経口投与による吸収率は69%であり、代謝は肝でなされ、胆汁に排泄される。日本人健常人に投与した成績では2~4時間で最高血中濃度に達し、血中消失半減期は約4時間であった。

② 適応……肺動脈性肺高血圧症で、WHO 心機能分類のクラスⅡ, Ⅲ, Ⅳが適応となる。

③ 投与方法……1錠62.5mgであるが、1回1錠を朝夕食後に1日2回投与で開始する。1カ月この量で投与した後、副作用の出現がなければ1回2錠を朝夕食後に1日2回投与する。1日量125mgよりも250mgのほうが効果の高いことがわかっている。二重盲検試験において、1日量250mgまでは副作用の出現率がプラセボ群と変わりなかったが、1日量500mgでは副作用の出現率が有意に高いとの結果⁴⁾が得られており、1日投与量は250mgまでと決められた。

④ 効果……欧米で行われた肺動脈性肺高血圧症213例に対する二重盲検試験(BREATHE-1)では4カ月間の投与の後、プラセボを対象として、6分間歩行で44m歩行距離の改善、NYHA 機能分類による症状の改善が認められた¹⁰⁾。その後の長期経過を観察した結果では、2年後の予測生存率は89%であり、コントロール群の57%を大幅に上まわった¹¹⁾。

⑤ 副作用⁹⁾

a) 自覚症状：自覚症状として認められる副作用は、国内試験21例中、頭痛7例、倦怠感3例、筋痛3例と比較的少なく、国内外の臨床試験においてほとんどの症例で許容可能であった。

b) 他覚所見

肝機能障害：国内の試験において38%、海外の臨床試験において11%と報告され、重篤な症例も海

外で1.3%と報告されている。肝機能検査を1カ月に一度施行する必要がある。AST, ALT の値が正常値の3倍までは経過をみる。また、投与前に3倍を超える症例は適応外となる。γGPT や ALP の上昇が主体の患者もあり、これらの検査も同時に行う必要がある。

低血圧：血管拡張作用があるため、投与初期には血圧が低下することがあり、患者に血圧測定を義務づけたほうがよい。しかし、エポポロステノールやシルденаフィルよりも低下しにくい印象がある。

血球減少：Hb 減少は国内試験で14%、海外でも10%強で認められた。白血球減少も国内で14%、血小板減少も5%でみられた。

その他

・妊産婦・授乳婦への投与禁止：動物実験で催奇形性が見出されており、投与は控えるべきである。

・他の薬剤との相互作用：シクロスポリン、タクロリムスはボセンタンの代謝を阻害して血中濃度を上昇させる。グリベンクラミドは胆汁酸による排泄を阻害して肝障害を増悪させる。

・高齢者：少量よりはじめ慎重に経過をみながら漸増していく。

4. シルденаフィル

血管内皮から分泌されたNO(一酸化窒素)は血管平滑筋のcGMPを増加させて血管拡張作用を発揮するが、cGMPはphosphodiesterase(PDE)Vにより分解される。PDEVは11種類あるPDE familyのひとつで、おもに血管平滑筋に存在している。シルденаフィルはこのPDEVの分解を抑制してcGMPを増加させ血管拡張作用を生じる。PDEVは男性器の海綿体静脈や肺動脈に多く分布し、前者を抑制する製剤は男性の勃起障害治療薬として有名であったが、肺高血圧症に対しても有用であることが証明され、日本では2008年より使用が可能となった。

① 体内薬物動態¹²⁾……代謝はおもに肝でなされる。日本人健常人に投与した成績では1時間以内に最高血中濃度に達し、反復投与では3日以内に血中濃度は一定に達した。血中消失半減期は約3時間であった。

② 適応……肺動脈性肺高血圧症で、WHO 心

表 1 代表的な併用療法の前向き研究

Study 名	併用薬	n	有意に改善した指標
BREATHE-2 STEP	bosentan + epoprostenol	33	(PVR, 悪化時間)
TRIUMPH-1	bosentan + iloprost	67	6MWD, WHO class, 血行動態, 悪化時間
EARLY	bosentan + 吸入 trepstinil	212	6MWD
COMPASS-1	sildenafil + bosentan	45	PVR
PHIRST-1	bosentan + sildenafil	216	PVR, 血中濃度
PACES	bosentan + tadalafil	267	6MWD, 悪化時間, HRQoL
	epoprostenol + sildenafil	267	6MWD, 血行動態, 悪化時間, HRQoL

()は改善傾向のみで統計的に有意な改善はなかった。

PVR: pulmonary vascular resistance, 悪化時間: 臨床的に悪化するまでの時間, WHO class: WHO 心機能分類, 6MWD: 6 minute walk distance, 血中濃度: bosentan, sildenafil の血中濃度, HRQoL: health-related quality of life.

機能分類のクラス II, III, IVが適応となる。

③ 投与方法……1回1錠(20mg)を朝昼夕食後に1日3回投与する。低血圧患者では1回10mg,あるいは5mgより開始して漸増していく。肝障害患者では適宜投与量を減少させる。クレアチニンクリアランス 30 ml/min 以下では血中濃度が2倍となることがわかっており、投与量を半量とする。

④ 効果……2005年に『N. Engl. J. Med.』誌に発表された二重盲検前向き試験の成績では278人の肺動脈性肺高血圧症に投与され、3カ月後にプラセボ群に比べて45m(1回20mg投与で)の有意な6分間歩行距離改善が認められた。血行動態、NYHA心機能分類も有意に改善し、1年間の経過観察が可能であった222例では51mの6分間歩行距離改善が認められた¹³⁾。

⑤ 副作用¹²⁾

a) 自覚症状: 外国で2つの臨床試験(408例)で303例に副作用が認められた。頭痛41%, 消化器症状14%, 潮紅13%, 下痢10%などがおもなものであった。多くは投与を持続すると消失したが、本剤の中止が必要とされた症例も少数に認められた。

b) 他覚所見: 勃起障害で使用した高齢の糖尿病患者では、視力障害の原因となる非動脈炎性前部虚血性視神経症(NAION)の発現が多かったとの報告があるが、肺動脈性肺高血圧症でははっきりしない。視力低下の有無には念のため注意する。血管拡張作用があるため投与初期には血圧が低下することがあり、患者に血圧測定を義務づける。

c) その他

他の薬剤との相互作用: チトクローム P450 (CYP3A4)阻害薬を使用するとシルデナフィルの代謝が阻害され、シルデナフィルの血中濃度が上昇する。リトナビル, ダルナビル, インジナビル, イトラコナゾールとの併用は避け、エリスロマイシン, シメチジン, アタザナビル, ネルフィナビル, クラリスロマイシン, テリスロマイシンなどとの併用は慎重に行う。

亜硝酸剤との関係: 勃起障害投与時には亜硝酸剤から産生されるNOとシルデナフィルのPDE阻害作用が重なって作用が増強され、血圧低下等の副作用を呈したことがあった。肺動脈性肺高血圧症に対する使用時にも亜硝酸剤の使用は避けたいほうがよい。

併用療法

肺動脈性肺高血圧症の発症原因が多様であること、現在使用できる治療薬の作用機序が大きく3つに分かれることなどから、併用療法は多系統の原因因子を是正でき単独療法より有用である可能性がある。表1に代表的な併用療法の前向き研究を示すが、多くが有意な臨床指標の改善を認めている。血管拡張による副作用が倍加されることは懸念されるが、著者らの経験やこれらの研究からも大きな問題となっていない。

1. 現在までのおもな報告

① ボセンタン+エポプロステノール(BREATHE-2 trial)¹⁴⁾……33例のエポプロステノールを開始されたWHOクラスII, IIIの肺動脈性肺高血圧症患者に、プラセボあるいはボセンタンを併用

した前向き二重盲検試験。総肺血管抵抗の改善率がボセンタン併用群 36%であったのに対しプラセボ群では 23% ($p=0.08$) で、併用群でより改善する傾向にはあった。運動耐容能、WHO 心機能分類では大きな違いはなかった。

② ボセンタン+プロスタグランジン製剤(Step trial)¹⁵⁾……WHO クラスⅢのボセンタンで治療中の患者に吸入の iloprost あるいはプラセボを追加した検討。WHO 心機能分類、血行動態、臨床的に悪化するまでの時間などは有意に改善した。6 分間歩行距離は改善傾向にあったが、 $p=0.051$ と有意には至らなかった。TRIUMPH-1 study¹⁶⁾ではボセンタンあるいはシルデナフィル内服中の患者 212 例に、吸入の trepstinil あるいはプラセボを追加し、12 週後に 6 分間歩行距離が有意に平均で 20 m 増加した。

③ ボセンタン+シルデナフィル……ボセンタンにシルデナフィルを追加するとボセンタンの血中濃度が上昇し、逆にシルデナフィルにボセンタンを追加するとシルデナフィル血中濃度が低下することが知られている。EARLY Study¹⁷⁾では WHO クラスⅡのシルデナフィル内服中の患者にボセンタンを追加し、有意な pulmonary vascular resistance(PVR)の低下と臨床的な悪化を阻止できた。COMPASS-1 study¹⁸⁾では、ボセンタン内服中の患者にシルデナフィルを投与したときの急性反応をみた結果、PVR が減少して臨床的な改善がみられており、上記のような 2 剤の相互作用が臨床的には問題がないことが示された。

④ エポプロステノール+シルデナフィル

WHO クラスⅢ、Ⅳ 267 例を対象とした PACES¹⁹⁾ではプラセボに比べて有意な 6 分間歩行距離、血行動態、quality of life の改善がみられたが、頭痛や消化器症状なども有意に多かった。著者らも、エポプロステノールの治療効果が不十分であった患者 10 例にエポプロステノールを投与して 5 例で改善がみられたことを報告した²⁰⁾。

2. 併用療法の仕方

① “いずれが最良のcombination療法か”

これに対する回答は現時点では難しい。いずれの併用療法もよい結果をもたらしており、単独療法より有用な場合が多い。個々の患者における肺

動脈性高血圧症の原因メカニズムや薬剤への感受性を薬剤投与前に確認する方法はないため、投与して経過をみるという試行錯誤により併用を進めていくしかない。

② 投与方法……エポプロステノールの効果は 3 カ月の投与でわかるとの報告もあるが、著者の経験では 1 年の投与後に改善が認められた症例もあり、急激な悪化を示す症例でなければ 1 年は経過をみるべきと考える。シルデナフィルは 6 カ月間まではさらに改善を示すことがあることが社内資料で報告されている。ボセンタンは 6 カ月から 1 年で効果が現れるとされている。各薬剤ごとにこれらの期間単剤で経過をみた後に、副作用や代表的な併用療法研究の効果を参考として併用療法を考慮すべきであろう。

文献

- 1) 医薬品インタビューフォーム セナプロスト 20 μg (社内資料)。東レ、2010。
- 2) Lucas, F. V. et al. : *Thromb. Res.*, **43** : 379-387, 1986.
- 3) Barst, R. J. et al. : *J. Am. Coll. Cardiol.*, **54**(1 Suppl. 1): S78, 2009.
- 4) Barst, R. J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **334** : 296-302, 1996.
- 5) MacLaughlin, V. V. : *Circulation*, **106** : 1477-1482, 2002.
- 6) 静注用フローラン®添付文書。グラクソ・スミスクライン、2010。
- 7) Yanagisawa, M. et al. : *Nature*, **332** : 411-415, 1988.
- 8) Clozel, M. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **270** : 228-235, 1994.
- 9) エンドセリン受容体拮抗薬トラクリア®錠 62.5 mg 医薬品インタビューフォームアクテリオン。ファーマシューティカルズジャパン、2005。
- 10) Rubin, L. J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **346** : 896-903, 2002.
- 11) Channick, R. N. et al. : *Lancet*, **358** : 1119-1123, 2001.
- 12) レバチオ®添付文書(改訂版)。ファイザー薬品、2009。
- 13) Galie, N. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **353** : 2148-2157, 2005.
- 14) Humbert, M. et al. : *Eur. Respir. J.*, **24** : 353-359, 2004.
- 15) McLaughlin, V. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **174** : 1257-1263, 2006.
- 16) McLaughlin, V. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **177** : A965, 2008.
- 17) Galie, N. et al. : *Lancet*, **371** : 2093-2100, 2008.
- 18) Gruenig, E. et al. : *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **49** (11) : 1343, 2009.
- 19) Simonneau, G. et al. : *Ann. Intern. Med.*, **149** : 521-530, 2008.
- 20) Kataoka, M. et al. : *Circ. J.*, **134** : 139-145, 2005.

特集

肺動脈性肺高血圧症

肺動脈性肺高血圧症の 診断方法*

佐藤 徹**

Key Words : pulmonary arterial hypertension, Danaport classification

が行われたあと、原因疾患の診断と重症度診断を行い、治療を選択する。この診断過程を順次説明したい。

はじめに

肺動脈性肺高血圧症はDanaport分類(表1)で分類1に属し、0.1~0.04mmの肺動脈細動脈の中膜肥厚、内膜増殖が病変の主体となる。このため、内腔が狭窄し運動時の血管拡張作用も制限されるため、労作時の息切れが出現する。診断方法は図1に示すように、肺高血圧症の診断

肺高血圧症の診断(図1)

肺高血圧症患者の初回受診動機は、図1に示すように肺高血圧症の症状(息切れ、失神など)が出現して受診する場合、検診で異常が見つかる場合、ほかの病気で受診して偶然に肺高血圧症が疑われる場合などがある。有症状で受診した症例では身体診察を行ったあと、胸部X線写

表1 肺高血圧症の分類(ダナポート分類2008)

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
1) 特発性 (IPAH)	1) 慢性閉塞性肺疾患
2) 遺伝性	2) 間質性肺疾患
3) 薬物と毒物	3) 混合性障害
4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症	4) 睡眠呼吸障害
① 膠原病性	5) 肺胞低換気障害
② 先天性心疾患	6) 高所への慢性暴露
③ 肝臓病	7) 発育障害
④ エイズ	4. 慢性血栓性および/または塞栓性疾患による肺高血圧症
⑤ 住血吸虫	5. その他の肺高血圧症
⑥ 溶血性貧血	1) 血液疾患: 骨髄増殖性疾患, 脾摘出
5) 新生児遷延性肺高血圧症	2) 全身疾患: サルコイドーシス, ヒスチオサイトーシス X, リンパ管腫症, 神経鞘腫, 血管炎
2. 肺静脈および/または肺毛細管閉塞	3) 代謝疾患: 甲状腺疾患, 糖原病, ゴーシェ病,
肺静脈閉塞性疾患 (PVOD), 肺毛細管腫症 (PCH)	4) その他: 肺血管の圧迫 (リンパ節腫脹, 腫瘍, 線維性縦隔炎)
2. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症	
1) 収縮障害	
2) 拡張障害	
3) 弁膜症	

[第4回世界シンポジウム (Danaport, USA, 2008) による]

* Diagnostics of pulmonary arterial hypertension.

** Toru SATOH, M.D., Ph.D.: 杏林大学医学部循環器内科(☎181-6611 三鷹市新川6-2-20); Division of Cardiology, Department of Medicine, Kyorin University School of Medicine, Mitaka 181-6611, JAPAN

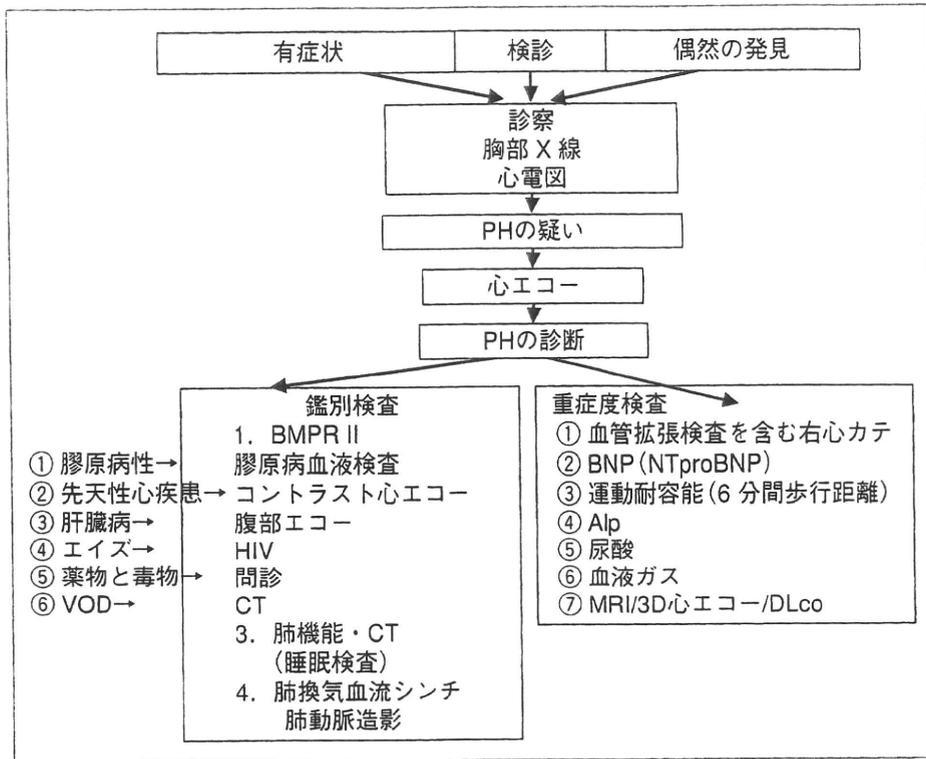


図1 肺高血圧症の診断手順(Barst RJ. JACC 2004 ; 43 : 40Sを改変)

真, 心電図を施行する. 後者2つの場合では胸部X線, 心電図で異常が見出されて紹介される. いずれにせよ, 身体診察, 胸部X線, 心電図で肺高血圧症の可能性が考えられる症例では次に心エコー検査を行い, 中等以上の肺高血圧症では診断が確定する. 心エコーで肺動脈収縮期圧が30~40mmHgの軽症例では心エコーの特異度が決して高くなく, カテーテル検査を施行すると肺高血圧症ではないことがあり, 経過をみながら再検する.

1. 診察所見

肺高血圧症でみられる診察所見を表2に示す. 頸静脈の怒張は右心不全を意味する. 右心不全の原因は左心疾患, 肺疾患による肺性心, 右心疾患が考えられる. 次に傍胸骨拍動(右室拍動)の有無を調べ, 拍動があると右室負荷を意味している. これらは肺高血圧症を示唆する非常に有用な所見といえる. 肺高血圧症の診断はII音の肺動脈成分の亢進でなされる. 第2あるいは第3肋間胸骨左縁でI音よりII音がより強く聞かれることでこの所見を陽性とできることもあるが, 偽陽性が多い. より容易な方法は左室心尖部でII音肺動脈成分が聞かれることとなる.

表2 肺高血圧症の診察による診察

1. 右心不全のある肺高血圧症→頸静脈怒張
2. 右心不全のない肺高血圧症 →右室拍動・肺動脈拍動 心音
①S2P亢進
②肺動脈性駆出音
③S4(右心性)
④TR murmur
⑤PR murmur
⑥S3

その他, 表2に示した心音所見が聞かれるが, われわれの検討では重症化に従ってIV音が出現し, 次いで三尖弁閉鎖不全雑音に加わる(図2). 右心不全が重症化するとIII音が聞かれるようになる. 長期に経過した肺高血圧症で肺動脈の拡張を伴う症例では肺動脈弁閉鎖不全雑音が聴取される.

2. 胸部X線

胸部X線上の異常所見は特異度が高いが感度が低い. 図3の矢印で示す所見がみられる. ①肺動脈主幹部が拡張すると心陰影の左2弓が突出する. ②右室が拡大すると左4弓が突出するが左室拡大と異なり, 横隔膜との交差部で左下が

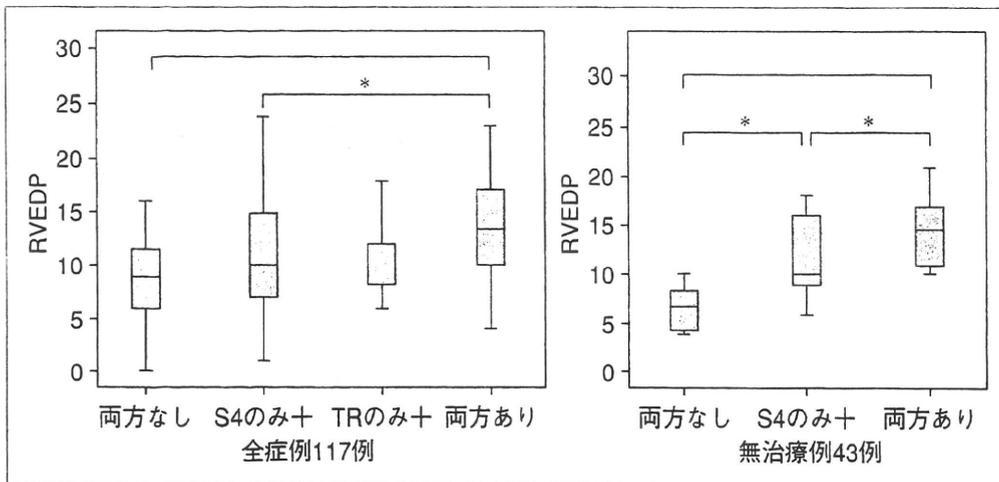


図2 肺高血圧症におけるS4とTRと重症度の関係

左の全症例には治療例を含んでおり、S4の有無は重症度と無関係でTRの有無が重症度と関係があった。無治療例のみに限ると、重症になるに従ってまずS4が出現し次いでTRが出現した。
* $P < 0.05$

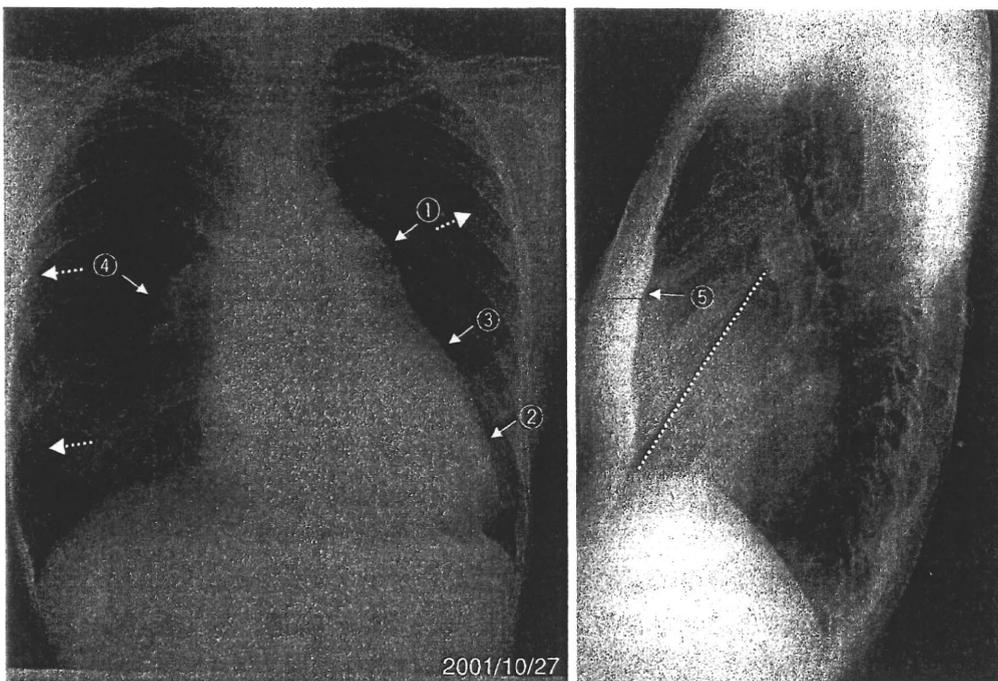


図3 肺高血圧症における胸部X線上の異常所見(本文参照)

③右室の流出路に拡大が及ぶと左3弓が突出する。また、④右中間動脈(下葉本幹部)の拡大がみられる。末梢肺動脈は先細りをして末梢肺野は透過性が亢進する(図3点線矢印)。また、⑤側面像では右室が前方に拡大するため胸骨後方の胸骨後腔が消失し透過性が低下する。

3. 心電図(図4)

肺高血圧症は右室の肥大を起こすため、肺高血圧症の診断には通常右室肥大所見を検索する。

右室肥大を示す疾患には肺疾患による肺性心、心房中隔欠損症、肺動脈弁狭窄症、ファロー四徴症などの先天性心疾患もあるが、成人で遭遇する多くは肺高血圧症であり、成人で心電図上右室肥大所見を認めた場合にはまず肺高血圧症を考える必要がある。肺高血圧症が重症化し右室不全を呈すると右房負荷を生ずるため、右房負荷の有無にも注意する必要がある。

右室心筋は左室心筋より圧倒的に心筋量が少

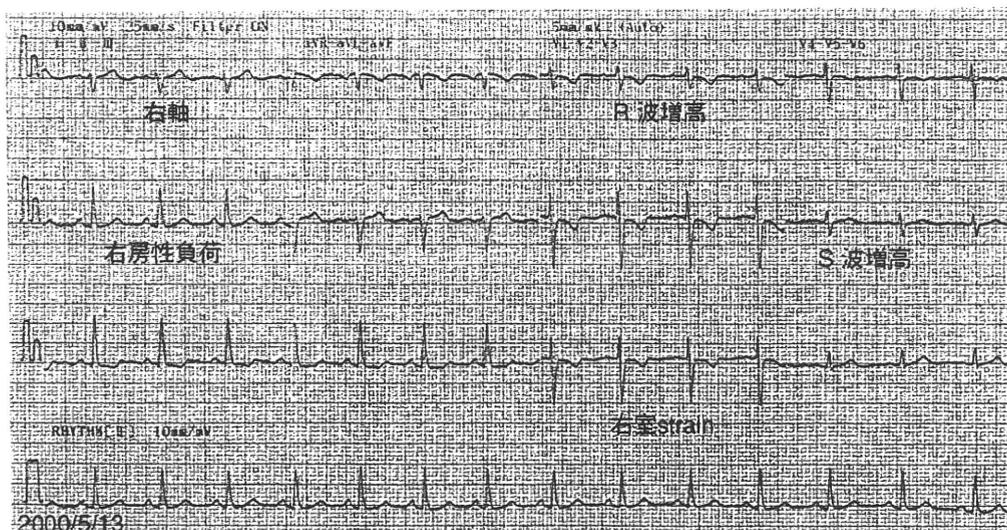


図4 肺高血圧症における心電図の異常所見(本文参照)

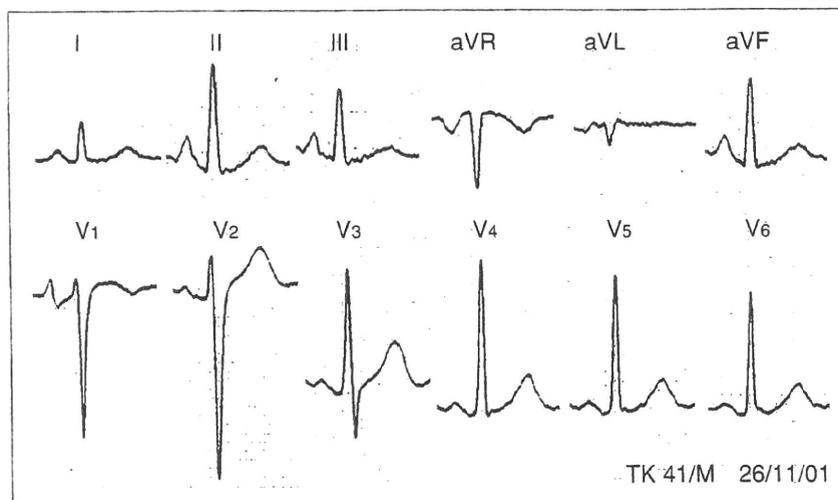


図5 急速進行型肺高血圧症の心電図所見

ないため、心電図上で右室肥大所見が認められるためには左室心筋を凌駕する右室心筋の肥大を必要とする。したがって、軽度の右室負荷を心電図で捉えることは困難で、心電図で異常所見が認められる場合にはかなりの右室肥大を生じている。これを言い換えると、心電図による右心負荷の診断は感度が低く、中等度までの肺高血圧症は心電図上では見逃される可能性があるが、特異度は高いといえる。

右室肥大、右房負荷を示す心電図上のcriteriaに関しては非常に多くの報告がある。心臓病の標準的な教科書であるHeart Disease¹⁾では、右室負荷肥大の所見としては、①V₁のR波が $\geq 0.5mV$ 以上でR/S比が1以上、②V₅、V₆のS波が $\geq 0.7mV$

以上、③右軸偏位(90°以上)、④S1Q3パターンを取り上げている(いずれもQRS間隔は0.12秒以下)。

右房負荷の心電図所見は、II誘導で2.5mm、V₁誘導で3mmの尖ったP波の増高となる。極度の右房負荷ではV₁で2相性のP波を示すことがある。

進行の早い超重症の所見として、右室肥大の出現が不十分で右房負荷のみが現れることがある(図5)。肺高血圧症の特殊な心電図の一型として記憶しておいていただきたい。

4. 心エコー

心エコー検査で肺高血圧症の診断がなされることが多い。代表的な所見を表3に示す。右室拡大は心尖部の4腔像で観察し、通常、右室よ

表 3 肺高血圧症の心エコー所見

1. 右室拡大
2. 短軸像で中隔の扁平化
3. 三尖弁逆流波に連続波ドップラーを適用して推定右室圧の高値
4. 三尖弁閉鎖不全
5. 肺動脈弁閉鎖不全

左室が大きいのが、肺高血圧症による右心負荷では右室の方が大きい。短軸像を描出して中隔の扁平化がみられれば右室負荷が存在する(図6)。収縮期の扁平化は右室圧負荷、拡張期の扁平化は右室容量負荷を示す。肺高血圧症では両方がみられることが多い。三尖弁逆流波に連続波ドップラーを適用して右室右房圧格差を算出し($4v^2$; v =三尖弁逆流最高血流速度), 40mmHg以上を肺高血圧症とする。進行してくると三尖弁閉鎖不全や肺動脈弁閉鎖不全を生ずるようになる。

肺高血圧症の原因診断

Danaport分類は、肺高血圧症を解剖学的な異部部位と病因に基づいて分類している。病因も分類に考慮されているため、同一分類内の疾患には類似した治療が行われる。たとえば、肺静脈閉塞性疾患は分類1の肺動脈性肺高血圧症に含まれ、解剖学的には両者は別であるが、治療方針の原則は同様である。

左心性疾患に伴う肺高血圧症は左房圧の上昇に対して肺動脈圧が代償的に上昇する。肺疾患では低酸素血症に伴う肺動脈収縮が主な機序とされている。慢性肺血栓塞栓症では主に亜区域肺動脈付近より中枢の肺動脈に生じた血栓塞栓の狭窄、閉塞が肺高血圧症の原因となる。表1の分類に従って鑑別法を概説する。

1. 左心性疾患に伴う肺高血圧症

心エコー検査で左心に異常が認められ、カテテル検査でPCWPが高値(15mmHg以上)となる。収縮性心膜炎、拘束型心筋症が見逃されることが多い。

2. 肺疾患に伴う肺高血圧症

長期に持続する低酸素血症により生ずる。肺機能検査や胸部CTにより診断される。

3. 肺血栓塞栓症に伴う肺高血圧症

換気血流シンチグラムが有用で、CTでは新鮮

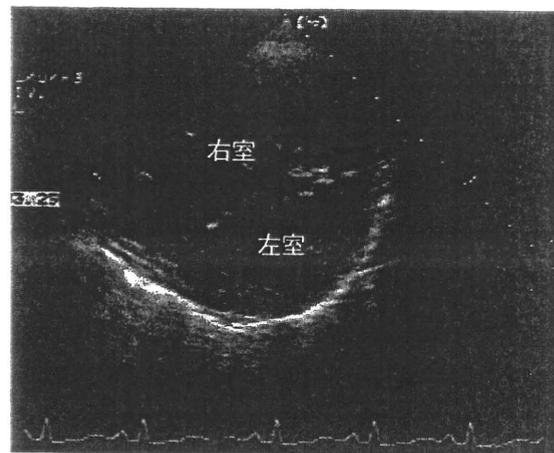


図 6 肺高血圧症の心エコー所見
短軸像を示す。左室中隔の著明な扁平化がみられる。

血栓がない症例は見逃されることが多い。肺動脈造影で確定診断される。

肺動脈性肺高血圧症の鑑別

1. 特発性肺動脈性肺高血圧症

全特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)の6%に存在するとされる家族性IPAHの遺伝子研究から発展して、非家族性IPAHでもみられる遺伝子異常(BMPRII 遺伝子異常)が2000年に発表された²⁾(図7)。TGF-βを産生する細胞内シグナルを開始する膜表面レセプター(BMPRII)の遺伝子異常で、TGF-βが血管内膜の増殖を調節する作用も持つサイトカインであるため、肺動脈内皮の増殖を生ずるIPAHでこの異常がみられることは病態と合致する。IPAH以外ではほとんどみられず、IPAHでは約40%でみられる。

2. 膠原病性肺高血圧症

各種自己抗体(抗核抗体、抗DNA抗体、抗RNP抗体、抗Scl70、抗セントロメア抗体、SSA抗体、SSB抗体など)の測定が有用である。最終的には診断基準を検討し、膠原病専門医による診断が必要となる。

3. Eisenmenger症候群

先天性心疾患の診断には心エコーが有用で、動脈管開存や心室中隔欠損は診断されやすいが、心房中隔欠損や卵円孔開存は見逃されることがあり、肘静脈からレボピストを静注して右左シャントの有無をみるコントラスト心エコーが必須となる。肺高血圧症を生ずるとシャントは左右、

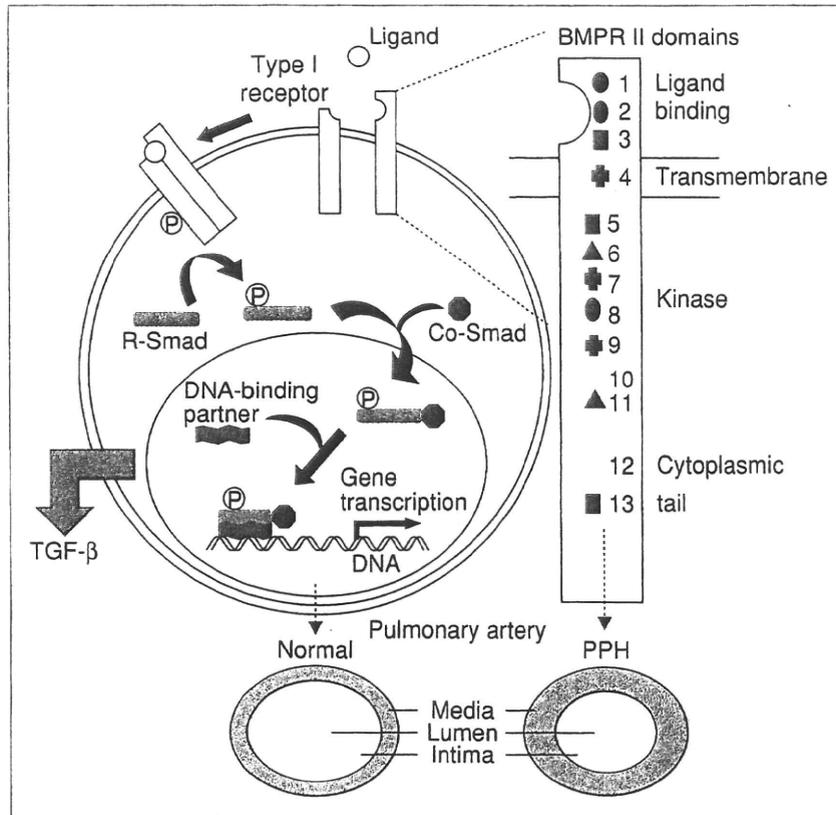


図7 特発性肺高血圧症におけるBMPR II遺伝子異常
BMPR IIによる細胞内シグナルの伝達を示す。
(Thomson JR. J Med Genet 2000 ; 36 : 741より)

右左が均衡し心エコー上観察が難しく、見逃されることがある。コントラストエコーを使用するとわずかの右左シャントも明瞭に検出される。なかには左右シャント中心の先天性心疾患がIPAHとして紹介されることもある。

4. 肝疾患

肝疾患，門脈圧亢進症，肝機能検査や腹部エコーで診断される。

5. HIV

抗体検査を全例で施行した方がよい。

6. 薬物

薬物による肺高血圧症は意外に多いと感じている。診断には問診が中心となるが，詳しく聞くと関連を疑わせる薬剤が見出されることがある。若い頃から常備薬はなかったか，他疾患で長期に服薬した薬はなかったか，肥満の薬の服用はなかったかなどの問診を行う。われわれもサリドマイドによる肺高血圧症を報告した³⁾。

7. 肺静脈閉塞症

IPAHの1/10の頻度で認めるとされる。治療抵

抗性，速い進行，肺出血(肺水腫)の合併がみられることが多いが，単純CT検査を施行して小葉間隔壁の肥厚を確認する。

8. その他

結節性多発動脈炎などの血管炎はANCA測定，HHT(Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, Osler-Weber-Lendu病)にはALC遺伝子検索，Churg Strauss症候群にはANCA測定，sarcoidosisではACE測定などを施行する。

重症度診断

1. 採血

(1)BNP(NTproBNP)

右心室の負荷を示す指標で，右心機能障害や右心不全があると高値となる。NTproBNPの方が不活化されているぶん安定とされているが，われわれの検討では，両者には高い相関がある。BNPと右心カテーテル検査の血行動態との関係を自験例で検討すると，mRA(平均右房圧)と最も関係が深く，右心不全の良いマーカーと考え

られた。

2)TB(total bilirubin), Alp(alkaliphosphatase)
右心不全をきたすとこれらの血清値が上昇する
ので右心不全の判定に有用となる。

3)尿酸

尿酸は右心不全を生じ静脈鬱血が起こると上
昇することが知られている⁴⁾。静脈鬱血により組
織の核酸が分解して尿酸が上昇すると考えられ
ている。

4)血液ガス

PaO₂に関しては重症例でも必ずしも低下しな
い。PaCO₂は重症例でより低下することが知られ
ている。その機序は換気が亢進することによる
換気量が増加する)。

2. 運動耐容能

6分間歩行距離が肺高血圧症の重症度を示す指
標とされ⁵⁾、また簡便で有用なため、頻用されて
いる。予後を予測する因子としても評価され、
最近の肺動脈性肺高血圧症治療薬の薬効判定に
最も有用な検査法とされている。

3. 血管拡張検査を含む右心カテ

初回の右心カテーテル検査では血管拡張負荷
試験(急性血管反応性試験)を必ず施行する。こ
れにより、肺動脈スパズムによる肺高血圧症を
牽引することが可能となる。これは欧米の肺高
血圧症治療ガイドラインに明示されている。肺

高血圧症患者の多くは三尖弁閉鎖不全を有して
いるため、心拍出量の測定はFick法を使用した方
がよい。右房圧や肺血管抵抗などが予後と密接
な関係があることが知られている。

文 献

- 1) Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. Heart dis-
ease : textbook of cardiovascular medicine. 6th ed.
New York : Saunders ; 2001.
- 2) Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. BMPR2 muta-
tion and outcome in pulmonary arterial hyperten-
sion : clinical relevance to physicians and patients.
Am J Respir Crit Care Med 2008 ; 177 : 1300.
- 3) Hattori Y, Shimoda M, Okamoto S, et al. Pulmo-
nary hypertension and thalidomide therapy in mul-
tiple myeloma. Br J Haematol 2005 ; 128 : 1849.
- 4) Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric
acid levels correlate with the severity and the mor-
tality of primary pulmonary hypertension. Am J
Respir Crit Care Med 1999 ; 160 : 487.
- 5) Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical cor-
relates and prognostic significance of six-minute
walk test in patients with primary pulmonary hy-
pertension : comparison with cardiopulmonary ex-
ercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2000 ;
161 : 487.

* * *

肺塞栓症

佐藤 徹

ポイント

- ★急性肺塞栓では、治療後には、閉塞・狭窄が肺動脈全体の60～70%を超えることはなく肺高血圧を生ずることもない。
- ★慢性肺血栓塞栓症では臨床症状が6カ月以上持続すると診断され、閉塞あるいは有意の狭窄を認める肺動脈が60～70%を超え、たとえ軽度であっても肺高血圧症を認めることが多い。
- ★急性肺塞栓症の診断はこの疾患の可能性を疑うことが重要で、突然の発症、急速に出現して持続する呼吸困難では常に鑑別診断に含める。

急性肺血栓塞栓症

急性肺塞栓による臨床症状が6カ月以上持続することがなく、治療が遅れて肺動脈の閉塞・狭窄が残存しても、治療後には、閉塞・狭窄が肺動脈全体の60～70%を超えることはなく肺高血圧を生ずることもない。

原因

急性肺塞栓症の70%で下肢深部静脈血栓症が原因疾患として存在し、下肢静脈血栓症の50%で急性肺塞栓症を合併する¹⁾。静脈血栓の

生成に関してVirchowの提唱した静脈壁の障害、血流のうっ滞、凝固能の亢進という3徴を考慮する。表1に示したような血栓形成の誘因を複数有すると発症の危険が高まる。

診断

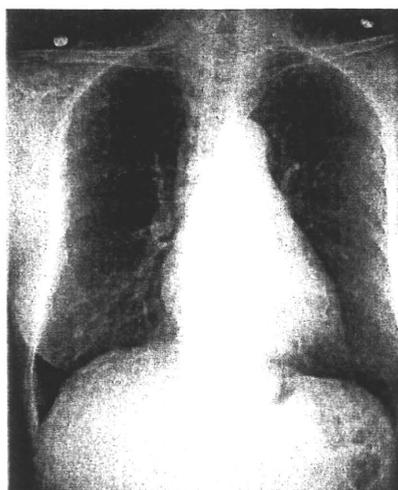
この疾患の可能性を疑うことが重要となる。突然の発症、急速に出現して持続する呼吸困難

【表1】 静脈血栓生成の誘因

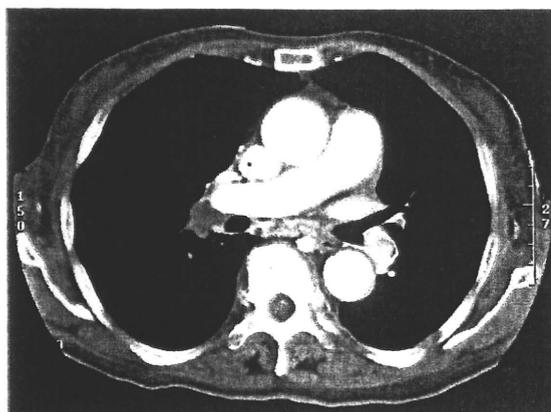
静脈内壁の障害と局所血流のうっ滞	血管炎(Behçet病, 血管炎症候群など) 膠原病 手術 留置カテーテル・ペースメーカー 血管造影
血流うっ滞	長期臥床(術後, 外傷後, 血管造影後, 脳血管障害, 心不全, 慢性疾患) 乗り物(飛行機, 長距離トラックなど) 下肢静脈弁不全, 下肢静脈交通枝不全 肥満 妊娠 心房細動
凝固能亢進	悪性腫瘍 ネフローゼ症候群 血液疾患 妊娠 糖尿病 脂質異常症 アンチトロンビンⅢ欠損症 プロテインC欠損症 プロテインS血栓症 低プラスミノゲン血症 抗リン脂質症候群 ホモシスチン血症

症例

60歳の時に高血圧を指摘され降圧薬を内服している(ほかに既往歴のない)70歳の女性が呼吸困難を主訴に来院した。2カ月前より乾性咳嗽を自覚するようになり、さらに血痰を認めた。1カ月前より労作時の呼吸困難を認めるようになり、本日起床後にトイレへ行ったところ呼吸困難の急激な増悪を自覚したため救急外来を受診した。診察すると、血圧: 85/40 mmHg, 心拍数: 120/分整で、JVD(推定右房圧 12 cmH₂O), 右室拍動, 右心性Ⅲ音, 下腿浮腫があり、肝臓を3横指触知(圧痛あり)



【図1】胸部X線



【図2】胸部CT

した。動脈血液ガスでは pH 7.32, PaO₂ 38 Torr, PaCO₂ 27 Torr, BE -11.7 mmol/l であった。採血所見では WBC 17,600/mm³, DD(正常域<1) 15.9 μ/ml, BNP(正常域<30) 102 pg/ml であった。

①胸部X線(図1)では左2弓のわずかの突出, 左3弓(右室流出路)・左4弓(右室)の拡大, 肺動脈陰影の急激な先細りと肺末梢域の血流低下を認めた。

②胸部CT(図2)では右肺動脈の上下葉枝へ分岐直前を閉塞する血栓と, 左肺動脈下葉主幹部に浮遊する血栓を認める。

では常に鑑別診断に含める。臨床症状に加えて、換気シンチグラムで欠損を伴わない肺血流シンチグラムの欠損像, CTでの多発性の血栓像, 肺動脈造影での血栓像や閉塞像があると診断される。適切な治療により多くは肺高血圧症が消失するまで改善する。

症候

●肺梗塞による症候：肺梗塞は急性肺血栓塞栓症の10~20%に認めるといわれ、単独のこともあるが多くは中枢肺動脈の閉塞に伴う。肺動脈は区域枝あるいは亜区域枝付近で気管支動脈

と吻合しているが、末梢肺動脈が閉塞すると気管支動脈よりの血流が肺組織に流れ込む。高圧の気管支動脈が末梢肺動脈に灌流するため出血性壊死を起こしやすく、喀血や血痰を生じ、炎症が胸膜に進展すると胸膜炎を起こして、胸痛、発熱を伴う。

●区域枝より中枢の肺動脈の閉塞による症候：呼吸困難が中心で、肺血流減少により死腔換気(血流のない肺泡領域で換気のみ行われる)が増加し換気量が増大すると、肺内受容体の作用で呼吸困難を生ずる。種々の要因で生じたサイト

カインが起こす気道攣縮や、それで生じたシャント血流が正常肺動脈の領域に流れ込んで過剰血流を生じ低(換気/血流)領域を形成し、換気障害を生ずる。労作時失神も20~30%にみられ、咳嗽や動悸を訴えることもある。

診察所見 肺梗塞の所見としては、梗塞部の水胞性ラ音、呼吸音の低下を認め、吸気時に胸痛を認め浅い頻呼吸となる。中枢肺動脈の閉塞と右心負荷の程度に応じて所見が出現する。心電図や心エコー検査よりも、診察所見のほうが感度が高い。Ⅱp亢進や右室拍動を認め、左室心尖部付近でもⅡpを聴取することがⅡp亢進を判定するのに有用となる。右心不全を合併すると、頸静脈怒張がみられ、右心性Ⅳ音、右心性Ⅲ音が聴取される。頻脈、血圧低下が認められることが多く、重症例ではショックとなる。

胸部X線²⁾ 胸部X線は簡便に施行可能で、呼吸困難を示すほかの疾患(心疾患、肺疾患等)の除外診断を行う。他方で、左3・4弓の拡大(右室および右室流出路の拡大)、左2弓の突出(主肺動脈の拡大)、右2弓の拡大(右房の拡大)、右肺中間動脈の拡大(knuckle sign)などの所見は、右室負荷の増大を意味し、自験データでは、改善してからのX線と比較すると2/3でこれらの所見の一部が認められた。発症前の胸部X線との比較が診断の大きな参考となる。希少血管野(血管陰影が明らかに減少し、他側と比較すると透過性が亢進する)がみられることもあるが、慢性肺血拴塞栓症に比べると発現頻度は低い。

心電図 急性肺血拴塞栓症の心電図異常は肺高血圧症による右心負荷を検出する。右室心筋は左室に比較すると心筋量が少ないため右室負荷が存在しても心電図に異常が現れないことがしばしばあり、心電図に異常所見を認める比率は50%以下といわれる。特に左心系に異常を認める場合には変化が現れにくい。特徴的所見は、洞性頻脈のほか、右室負荷を示す所見とし

て右軸偏位、SIQⅢTⅢ pattern、Ⅲ・aVFのST上昇あるいは陰性T波、V1~V4のST上昇あるいは陰性T波(V1、V2で顕著)、I・aVL・V5・V6のST低下(恐らく右室負荷のreciprocal change)、右脚ブロック、V5・V6のS波増高などがある。右房負荷を示す所見は、Ⅲ・aVF・V1・V2でのp波の増高と先鋭化となる。

血液ガス 肺血流の減少による換気血流比不均等分布などにより低酸素血症を生じる。肺高血圧症の程度が同等の原発性肺高血圧症よりも肺血拴塞栓症の低酸素血症の程度が強く、肺内血流分布の不均一さも低酸素血症に寄与している。換気が亢進するため低二酸化炭素血症も必ず出現する。

血液検査

●**凝固線溶系マーカー**：Dダイマー(DD)は感度の高い検査で(感度98%、negative predictive value 98%)、上昇がないと急性肺血拴塞栓症は否定的といえる。

●**右心負荷を示す所見**：BNPや尿酸値は原発性肺高血圧症における右心負荷の程度を評価する指標として使われるが、急性肺血拴塞栓症においても右心負荷を反映する。

心エコー 重症感のある急性肺血拴塞栓症でも心エコー所見はほとんど正常か、異常が疑われる程度のことしばしばある。右心負荷はあっても急性の場合には変化が捉えにくい。元から存在する左心系の異常(左室収縮能あるいは拡張能低下)がマスクするためと考えられる。右室拡大、心室中隔の扁平化、三尖弁閉鎖不全より連続波ドップラーで検出される右室圧の上昇、右室流出路のパルスドップラー法を用いた右室圧上昇の検出、右室自由壁の壁運動低下が検出される。下大静脈、右房、右室の血拴も必ず検索し、存在すれば緊急手術を考慮する。下大静脈の呼吸性変動の消失(吸気の縮小度が50%以下)は右心不全の徴候となる。下肢エコー

による深部静脈血栓の直接の観察，および可能なら Duplex エコーを使った下肢血流の評価による間接的な血栓の検索を行う。

CT ヘリカルCTや電子ビームCTなどの超高速CTの出現により息止めなしに心血管系を撮影できるようになり診断率が著明に向上した。区域枝までの血栓を捉える特異度，感度とも90%前後とされる。造影剤を使用する必要があるが最も簡便で鋭敏な確定診断の方法といえる。塞栓子が直接観察されるほか，肺梗塞像も診断される。右室拡大の程度や，右室駆出率の算出もできる。

肺血流シンチグラム 感度・特異度ともに高い検査手段で，CTで捉えられないような小さい血栓閉塞も診断される。特異度もPIOPED studyによれば良好で³⁾，臨床的可能性が中等度でも，肺血流シンチグラムで陽性であれば80~90%は急性肺血栓塞栓症が存在し，肺血流シンチグラムで陰性で急性肺血栓塞栓症が存在する可能性は6%以下とされる。区域枝領域以上の欠損像が多発し特に肺末梢を底辺として存在する場合が典型像となる。

肺動脈造影 CTや肺血流シンチグラムが発達したため肺動脈造影が施行される機会は少なくなった。臨床的所見と上記検査所見が一致せず確定診断に至らない場合，非常に重症でPCPS(経皮的人工心肺装置)の挿入が必要な時，抗凝固療法が不能で肺動脈血栓塞栓の直接除去が必要な時などにカテーテル検査が施行される。血栓塞栓による陰影欠損，肺動脈閉塞像・狭窄像などがみられる。

治療

抗凝固薬 新たな血栓の生成を予防する治療でヘパリンとワルファリンが主に使用される。ヘパリンは経静脈的に投与され，効果の出現が早く半減期も短い(約60分)。自己の線溶系を

刺激しアンチトロンビンⅢの作用を促進して抗凝固能を発揮する。ヘパリンの投与方法に関してはRaschkeらがノモグラムを作成している²⁾。投与初期は6時間ごとにAPTTを測定して投与量を調整する。ヘパリンはAPTTの正常値の1.5倍より2.5倍までの範囲で延長するようにコントロールし(通常50~70秒)，5~7日間投与する。ヘパリン投与の前には出血傾向の有無を検討する。ヘパリン因性血小板減少症，骨粗鬆症，肝障害，アルドステロン抑制などが副作用とされる。ワルファリンはなるべく早期より開始し，約5日間はヘパリンと重複させる。ビタミンKに拮抗して凝固因子の作用を抑制するが，第Ⅱ因子の半減期は2.5日間と長く抗血栓作用の発現には4~6日を必要とする。またワルファリンの投与開始時にはプロテインC，プロテインSも抑制され凝固能は逆に高まるためワルファリンと重複させる。投与量はプロトロンビン時間(PT)を使い，国際単位(INR)で2~3にコントロールする。明らかに下肢深部静脈血栓症(DVT)を起こす誘因がある場合には6週~3カ月，誘因がない場合では3~6カ月間投与する。悪性腫瘍や先天性のthrombophilia(プロテインC欠損やプロテインS欠損症そのほか)など，是正が難しい血栓形成傾向があれば長期の投与が奨められる。ワルファリンの主な副作用も出血で，ヘパリンは投与を中止して早期に作用が失活するのに対し，ワルファリンは半減期が長くビタミンKや新鮮凍結血症(FFP)の投与が必要となる。

血栓溶解薬 血栓溶解薬としてtPAが使用される。適応は低血圧，極度の低酸素血症，明らかな右室負荷(心電図，心エコーなどで)とされる。血行動態が安定して閉塞範囲が広い急性肺血栓塞栓症に対しても，右心機能・肺血流・短期予後の改善，再発予防においてヘパリン単独治療よりも優れていることが示されているが，われわれの経験からは血行動態が維持されてい

る場合にはヘパリン単独治療で治療効果に遜色はない。むしろ、血栓溶解薬を使用して抗凝固薬を中止すると新たな血栓を生成しやすくなり、改善を遅らせる。血栓溶解薬投与時には自己の凝固能は逆に亢進する。副作用は出血で投与前に投与の禁忌とされる消化管出血の有無、最近の手術、脳血管障害の既往などを十分確認し、高齢者にも注意する。血管穿刺は最小限とし、血液ガス採取にも注意を払う。

下大静脈フィルター 適応は、抗凝固薬投与により出血を起こしているか起こす可能性が高い場合、および抗凝固薬の適正な投与にもかかわらず肺血栓塞栓症を再発した場合となる。浮遊性の深部静脈血栓は抗凝固薬で溶解可能とされ必ずしも下大静脈フィルターの適応とされない。5%ぐらいにフィルターの閉塞がある。血栓発生の危険性が高い時期のみ使用して抜去する。一時的な下大静脈フィルターもよく使用され、急性期死亡が減少する。急性期死亡は発症24時間以内に至適ヘパリン投与量を決定できるかどうか依存し、種々の要因で適切なAPTT値の決定が難しい施設では有用な治療手段だが、逆にいうと6時間あるいは8時間ごとにAPTT値が正確に報告されそれに応じてヘパリン量を適切にコントロールできる施設では一時的な下大静脈フィルターは不要と考えられる。

カテーテルによる血栓除去 抗凝固薬が使用できない場合やショックのためPCPSの挿入が血管撮影室で行われた場合に行われる。肺動脈内血栓吸引用のカテーテルは、吸引に時間がかかり、吸引時に多量の血液を同時に吸引してしまい、効果が不十分な結果に終わることが多い。血管造影用のカテーテルで破碎して肺血流が再開できるだけでも大きな症状の改善が得られる。ショック状態を脱し得ない場合には、まずPCPSを挿入し次の手段をとるまで全身の灌流を維持する方法も行われる。

予防

長期のベッド上安静を避ける。臥床が必要な場合には弾性ストッキング、間歇的な下肢圧迫法、ヘパリン投与(低分子ヘパリンが使用されることが多い)が使用される。最近ではヘパリンに代わってXa因子阻害薬フォンダパリヌクスが塞栓予防に使用されるようになってきている。

慢性肺血栓塞栓症

肺血栓塞栓を原因とする臨床症状が6カ月以上持続する。慢性肺血栓塞栓症では閉塞あるいは有意の狭窄を認める肺動脈が60~70%を超え、たとえ軽度であっても肺高血圧症を認めることが多い。

原因

急性肺塞栓症の原因が細かく解明されているのに対し慢性肺血栓塞栓症の原因は明らかではない。急性肺塞栓症の0.2%が慢性肺血栓塞栓症に移行すると報告されているが、慢性肺血栓塞栓症の急性増悪時を除くと、慢性肺血栓塞栓症では急性肺塞栓症を経験しないことが多い。原因となる病態として、肺動脈内膜の障害(炎症)による肺動脈内での血栓形成、膝部以下のヒラメ筋内で生じる微小血栓が長期に塞栓化することなどが考えられている。

診断

症候 多くは慢性に増悪する呼吸困難を主訴とし肺動脈性肺高血圧症との区別は難しい。肺動脈性肺高血圧症は50歳以下の女性に多いのに対し、慢性肺血栓塞栓症は50歳以上に多く男性より女性に多いが、広い年齢範囲に認めら

れる。ただし50歳以下では先天的凝固異常を伴うことが少なくない。急性肺塞栓症と同様の肺梗塞を繰り返し起こす。急性増悪を伴う慢性例では、急性肺塞栓症に類似して急激に症状が出現する。

診察所見・血液所見 急性肺塞栓症と同様の所見が認められる。

胸部X線 急性肺塞栓症と同様の所見が認められるが、肺動脈性肺高血圧症と比較すると、左2弓の突出の程度は小さく、右肺中間動脈の拡大(knuckle sign)の程度が大きいこと、希少血管野がみられることが特徴といえる³⁾。

心電図 急性肺血拴塞栓症と同様の所見がみられるが、重症例ではV1の高いR波($1 < R/S$)やV5の深いS波が認められ、STの上昇所見が認められることは少ない。

血液ガス 急性肺塞栓症と同様の所見を呈するが、低酸素血症の原因として気管支攣縮などの換気障害が合併することはない。

心エコー 急性肺血拴塞栓症と異なり肺高血圧症の重症度に応じて急性肺塞栓症の項で述べた右室負荷所見が認められる。

CT 無治療例では肺動脈内に血拴が認められることがあるが、抗凝固薬で治療後や無治療例でも血拴像がないことがある。血拴が内膜に器質化して肺動脈の狭窄・閉塞を起こすため、多発性の肺動脈閉塞像と肺血流減少によるモザイクパターンが特徴的所見となる。

肺血流シンチグラム 急性肺塞栓症ではCTで血拴像がみられるためこの検査は必ずしも必要でないが、慢性肺血拴塞栓症では診断のために必須の検査といえる。両疾患で所見に違いはない。

肺動脈造影 必須の検査で、急性肺塞栓症との鑑別、重症度の判定(同時に施行する右心カテーテル検査による)、手術適応を決定するために施行される。所見は急性肺塞栓症と同様となる。

治療

抗凝固薬 急性肺塞栓症と同様に使用される。

血拴溶解薬 慢性肺血拴塞栓症の急性増悪時に急性肺塞栓症と同様の適応で使用されることがある。それ以外での使用には有用性はない。

下大静脈フィルター 急性肺塞栓症と同様に抗凝固薬が使用できない場合に使用されることがあるが、急性肺塞栓症と異なって下肢からの塞栓が原因ではない可能性も大きいいため使用は限定される。

肺動脈血拴内膜摘除術 肺動脈血管抵抗600 dyn以上、ほかに臓器障害がない、器質化血拴の分布が中枢性、本人の強い希望がある場合に手術適応とされる。手術死亡5%といわれているが、国内の慣れた施設では、もう少し低い手術死亡率でかなりの末梢病変まで内膜摘除が成功している。術後の改善度は大きく、60~70%で在宅酸素吸入が不要となり運動耐容能もNYHA I度まで改善する症例もある。

経皮経管的肺動脈拡張術 欧米で約15年前に試みられたが致命的合併症が少なくないためその後は施行されることはなかった。器具が進歩し慢性肺血拴塞栓症の患者が増加してきたため、数年前より今一度日本で試みられるようになった。カテーテルなどが改善されて成功率は向上したと思われるが、致命的合併症の肺水腫に対する対策は十分とはいえ今後の発展が期待される。

文献

- 1) Hull RD, et al : Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 98 : 891-899, 1983
- 2) Raschke RA, et al : The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram : A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 11 : 168-173, 1996
- 3) 佐藤徹 : 胸部X線写真. 国枝武義, 由谷親夫(編) : 肺血拴塞栓症の臨床, pp48-63. 医学書院, 1999

肺高血圧症の概念，分類，治療戦略，予後

佐藤 徹

さとう とおる：杏林大学医学部 循環器内科

■肺高血圧症の概念

肺高血圧症の定義は、1960年にWHO（世界保健機関）主催の肺高血圧症第1回世界会議で、平均肺動脈圧 25 mmHg 以上とされた。2008年に米国のダナポイントで行われた第4回肺高血圧症世界会議で多くの参考文献が検討され、感度を高くするには（健康人がこの定義に入らないようにするには）やはり平均肺動脈圧 25 mmHg 以上とすることが確認された。しかし、特異度を上げるには（肺高血圧症の人を拾いあげるには）、この定義では不十分であるため、平均肺動脈圧が 20～25 mmHg は境界型肺高血圧症（borderline pulmonary hypertension）とされた。運動時の肺動脈圧上昇に基づく肺高血圧症の程度に関しては多くの報告があるが、基準値について一致した結論が得られず、今回の会議では保留とされた。まとめると、平均肺動脈圧が 20 mmHg を超えると肺高血圧症の可能性が高いが、25 mmHg 以下では測定誤差などから正常である可能性も否定できず、25 mmHg を超えると肺高血圧症であることは間違いないといえる。運動負荷による肺高血圧症の診断に関しては確定した基準はない。

■分類

肺高血圧症の臨床的な分類（表1）は1998年にフランスのエビアンで行われた第2回世界会議で刷新された。原発性と二次性に大きく分類し、二次性をさらに細かく分類する従来の方法から、障害部位に基づいて解剖学的に4つに分類する方法にかわった。障害部位による分類は発症機序による分類ともいえ、したがって分類が決定されると大きな治療方針も決まる。4つの大分類の後、さらに細かい原因を確定することは、より詳細な治療法の選択や予後決定のために不可欠なものとなる。また、この分類表は肺高血圧症の鑑別診断をするうえで非常に便利で、分類1の肺動脈性肺高血圧症の項では頻度の多い順に原因疾患は配列されており、この表を記憶して順次鑑別疾患を検査していけばよい。2008年にはダナポイントで第4回会議が開かれ、分類がマイナーチェンジされた。

表 1 肺高血圧症の分類：ダナポイント分類 2008（第 4 回世界シンポジウム，Danapoint, USA, 2008）

- | | |
|---|---|
| <p>1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)</p> <p>1) 特発性 PAH (IPAH)</p> <p>2) 遺伝性</p> <p>3) 薬物と毒物</p> <p>4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症</p> <p>① 膠原病性</p> <p>② 先天性心疾患</p> <p>③ 肝臓病</p> <p>④ エイズ</p> <p>⑤ 住血吸虫</p> <p>⑥ 溶血性貧血</p> <p>5) 新生児遷延性肺高血圧症</p> <p>1'. 肺静脈および/または肺毛細管閉塞肺静脈閉塞性疾患 (PVOD), 肺毛細血管腫症 (PCH)</p> <p>2. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 収縮障害</p> <p>2) 拡張障害</p> <p>3) 弁膜症</p> | <p>3. 呼吸器疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 慢性閉塞性肺疾患</p> <p>2) 間質性肺疾患</p> <p>3) 混合性障害</p> <p>4) 睡眠呼吸障害</p> <p>5) 肺泡低換気障害</p> <p>6) 高所への慢性暴露</p> <p>7) 発育障害</p> <p>4. 慢性血栓性および/または塞栓性疾患による肺高血圧症</p> <p>5. その他の肺高血圧症</p> <p>1) 血液疾患：骨髄増殖性疾患，脾摘出</p> <p>2) 全身疾患：サルコイドーシス，ヒステオサイトーシス X, リンパ管腫症，神経鞘腫，血管炎</p> <p>3) 代謝疾患：甲状腺疾患，糖原病，ゴーシェ病</p> <p>4) その他：肺血管の圧迫（リンパ節腫脹，腫瘍，線維性縦隔炎）</p> |
|---|---|

1 肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH)

肺動脈の 0.1~0.04 mm 前後の細動脈が障害され，中膜が肥厚し内膜が増殖して内腔が狭くなる。肺動脈の血流は労作時には 4~5 倍に増加するが，本来壁が柔軟で内腔が広がることで肺動脈圧はわずかしか上昇しないのに対し，血管壁の硬化した PAH では肺動脈圧は上昇する。肺動脈血管床の 70% 前後までの障害では安静時の肺動脈圧は上昇しないが，それ以上では安静時肺動脈圧が上昇し肺高血圧症と診断される。特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension : IPAH) が最も頻度が多く，膠原病性肺高血圧症 (connective tissue disease pulmonary hypertension : CTDPH)，先天性心疾患による肺高血圧症 (congenital heart disease pulmonary hypertension : CHDPH)，肝疾患による PAH が続く。外国ではこれに次いで HIV によるもの，南米で多い肺吸虫によるもの，白人で見られる鎌形赤血球症によるものが原因となる。肺静脈の閉塞による肺静脈閉塞症 (pulmonary venous occlusive disease : PVOD)，肺毛細血管の閉塞による肺血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis : PCH) も 1' として PAH に分類されている。PAH に対しては血管壁増殖を抑制する特異的治療が開発され，内科医の腕の見せ所と言ってよい。1991 年にプロスタサイクリ