

図 6 心不全剖検例における左室心臓交感神経と星状神経節の蛍光免疫染色

A: 心不全剖検例における左室心臓交感神経の蛍光免疫染色. 心不全患者(下段)では TH 陽性神経線維が減少し, CHT 陽性神経線維が著明に増加している. また, その一部は TH と CHT の共染を認める(矢尻). TH(カテコールアミン作動性神経: 赤), CHT(コリン作動性神経: 緑)を示す. Left ventricular epicardium: 左室心外膜側, コントロール: 健康人, Heart failure: 心不全患者, スケールバー=50 μ m, 10 μ m(拡大図).

B: 心不全剖検例における星状神経節の蛍光免疫染色. 心不全患者(下段)では TH 陽性神経細胞が減少し, ChAT 陽性神経細胞(矢印)が増加している. また, その一部は TH と ChAT の共染を認める(矢尻). TH(カテコールアミン作動性神経: 赤), ChAT(コリン作動性神経: 緑)を示す. Stellate ganglia: 星状神経節, コントロール: 健康人, Heart failure: 心不全患者, スケールバー=100 μ m.

し、交感神経特異的に gp130 受容体をノックアウトしたマウス (*gp130*-conditional knock out: *gp130*-CKO) を作製した。このマウスを用いて低酸素曝露肺高血圧モデルを作製した。コントロールマウスでは心臓交感神経系において cholinergic differentiation が認められたが、*gp130*-CKO マウスではこの現象が抑制された (図 5)。この結果から、cholinergic differentiation は gp130 受容体を介した現象であることが強く示唆された。

最後に、心不全患者の剖検例においても、心臓交感神経系において cholinergic differentiation が惹起されていることが確認された (図 6)。

以上より、心筋から分泌されるサイトカインの gp130 受容体を介した作用によって、心臓交感神経の cholinergic differentiation (機能転換) が起こっていることが明らかとなった。

今後の治療ターゲットに

この心臓交感神経における cholinergic differentiation は、心不全の病態下において交感神経機能を抑制させる破綻機構なのか、それとも心筋保護的な代償機構なのであろうか。著者らの検討では、低酸素曝露下のコントロールマウス (*gp130^{lox/lox}* マウス) と *gp130*-CKO マウスの肺高血圧モデルの生存曲線において、*gp130*-CKO マウスの予後がコントロールマウスに比較して悪化する結果であった。この結果からは、gp130 受容体を介した cholinergic differentiation は生体保護的に作用している可能性が考えられた。

心不全時に観察される交感神経機能の亢進状態はさらなる心筋傷害、心機能低下を招き、電気生理学的には致死性不整脈の源となり予後不良の因子である^{13,14)}。生体としては心筋保護的・抗不整脈的な恒常性を保つべく、何らかの代償機構が存在しているはずである。今回、著者らは心不全における心臓交感神経の機能転換という新しい概念

の基づく病態を明らかにしたが、今後、その分子生物学的メカニズムのさらなる解明があらたな治療戦略への道筋となる可能性を期待したい。

文献

- 1) 家田真樹, 福田恵一: *Heart View*, **11**: 1369-1374, 2007.
- 2) Raul, D. et al.: Clinical neurocardiology: Arrhythmias. In: Neurocardiology (ed. by Armour, J. A. and Ardell, J. L.). Oxford Univ. Press, New York, 1994, pp.365-396.
- 3) Small, K. M. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **347**: 1135-1142, 2002.
- 4) Cohn, J. N. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **311**: 819-823, 1984.
- 5) Packer, M. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **344**: 1651-1658, 2001.
- 6) Wang, W. et al.: *Circulation*, **81**: 1959-1966, 1990.
- 7) Chidsey, C. et al.: *J. Clin. Invest.*, **43**: 2386-2393, 1964.
- 8) Backs, J. et al.: *J. Mol. Cell Cardiol.*, **33**: 461-472, 2001.
- 9) Himura, Y. et al.: *Circulation*, **88**: 1299-1309, 1993.
- 10) Liang, C. S.: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **284**: H1729-H1736, 2003.
- 11) Kimura, K. et al.: *Circ. Res.*, **100**: 1755-1764, 2007.
- 12) Kanazawa, H. et al.: *J. Clin. Invest.*, **120**, 2010. (in press)
- 13) Cao, J. M. et al.: *Circulation*, **101**: 1960-1969, 2000.
- 14) Bristow, M. R. et al.: *J. Clin. Invest.*, **89**: 803-815, 1992.
- 15) Eiken, H. G. et al.: *Eur. J. Clin. Invest.*, **31**: 378-379, 2001.
- 16) Zolk, O.: *Circulation*, **106**: 1442-1446, 2002.
- 17) Hirota, H. et al.: *Cell*, **97**: 189-198, 1999.
- 18) Zou, Y. et al.: *Circulation*, **108**: 748-753, 2003.
- 19) Toh, R. et al.: *J. Am. Coll. Cardiol.*, **43**: 2337-2347, 2004.
- 20) Patterson, P. H. and Chun, L. L.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**: 3607-3610, 1974.
- 21) Yamamori, T. et al.: *Science*, **246**: 1412-1416, 1989.
- 22) Glebova, N. O. and Ginty, D. D.: *Ann. Rev. Neurosci.*, **28**: 191-222, 2005.
- 23) Francis, N. J. and Landis, S. C.: *Ann. Rev. Neurosci.*, **22**: 541-566, 1999.
- 24) Stanke, M. et al.: *Development*, **133**: 141-150, 2006.

* * *

講演 1

ヒト心臓再生医療に向けた
治療戦略とその展望

福田 恵一

(慶應義塾大学医学部循環器内科 教授)

1. 緒言

拡張型心筋症や心筋梗塞のように、広範に心筋細胞が障害を受けることにより発症する心不全は難治性であり、心臓移植以外には根本的治療の手段がない。近年の再生医学研究の発達により様々な多能性幹細胞が存在し、その一部が心筋分化能を有していることが報告されている。我々は以前、骨髄間葉系幹細胞や心筋組織幹細胞等の細胞は心筋分化能を示すことを報告した¹⁾²⁾。これを *in vitro* で大量に増幅し、心筋細胞に分化誘導して移植することができれば心筋再生が容易となるが、実際には大量培養には適しておらず、臨床応用を阻んでいる。これに対しES細胞やiPS細胞は、未解決の問題はあるものの大量培養が可能であり、発生学的知見により分化誘導を行うことが可能である等の利点を有している。

我々はマウス胎児胚の心臓予定領域に発現する液性因子をスクリーニングし、いくつかの心筋細胞分化過程に重要な働きを有する因子を同定し³⁾、再生心筋細胞の精製法や移植法を開発してきた。本稿ではその現状と将来展望を解説する。

2. 心筋分化誘導因子の同定

ES細胞やiPS細胞は3胚葉に分化する前の全能性幹細胞の状態であり、正常発生を模することで細胞分化が達成できる。マウスにおいては受精から出生までが20日間で達成される。このうち心臓に関しては、胎生7.5日に心臓の原器ができはじめ、9.5日に心臓の形が完成し、その後は出生直後まで盛んに細胞分裂を繰り返す。

我々は、心臓原器、原始心筒形成期、心筋細胞増

殖期に心臓に発現しているシグナルを同定することを試み、心臓原器に発現する因子Nogginを同定した³⁾。Nogginは7.5日を中心に心臓予定領域に発現していた。同因子はBMP4の内因性阻害因子であり、これをES細胞に作用させると前方中胚葉に分化誘導する作用があることが判明し、結果として心筋細胞が誘導されることが判明した。

また、前方中胚葉に作用し、心筋細胞を分化誘導する因子として、X因子を同定した(投稿中)。X因子は胎生9.5日を中心に心臓予定領域に発現し、中胚葉を心筋細胞に分化誘導する作用を有していた。これらの因子を組み合わせることで、心筋細胞を効率的に分化誘導することができるようになった。

3. 心筋増殖因子の同定

マウスでは心臓形成が終了した後、胎生10日目から14日目あたりは心筋細胞が盛んに細胞分裂し、細胞数が著しく増加する。我々はこの胎生中期の心臓に強発現するリガンドおよび受容体を同定することを試みた。

我々は胎生9日目から12日目あたりに、G-CSFとその受容体が心筋細胞に強発現していることを見出した。そこで妊娠9日目のマウスの子宮内にG-CSFを直接投与し、10日目にBrdUを腹腔内投与した。その結果、G-CSFの投与により心筋細胞数は著しく増加した。また、G-CSF受容体欠損マウスを作成し、新生児マウスを観察すると、心筋の著しい菲薄化が観察された。このG-CSFをES細胞より作成した胚葉体に投与すると、分化誘導直後の心筋細胞を細胞増殖させることが可能であった。これらの知見はマウスのみでなく、サルおよびヒト

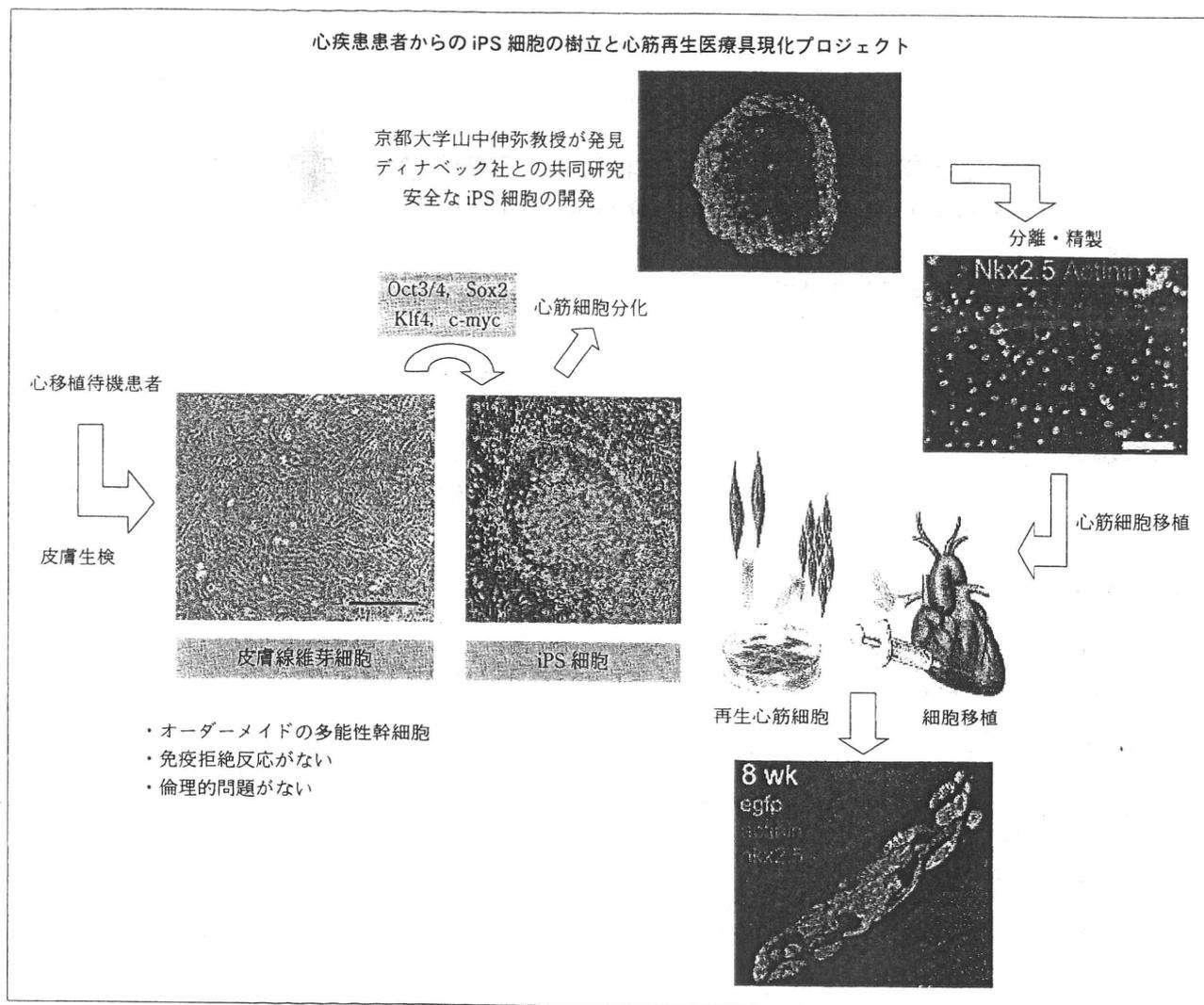


図1 iPS細胞を用いた心筋再生医療の将来像

のES細胞由来の心筋細胞でも再現された⁴⁾。

4. 心筋精製法の技術開発

心筋細胞を単離する方法として、まず、(1)心室筋特異的に発現するミオシン軽鎖遺伝子のプロモーターに蛍光色素GFPのcDNAを組み替えたプラスミドを利用した方法⁵⁾を開発した。この方法により分化した心室筋がGFPを発現するようになるため、細胞をセルソーターで回収できる。問題点としては、細胞に遺伝子導入を伴うことが挙げられる。

次に、(2)心筋細胞が大量にミトコンドリアを含有することから、ミトコンドリア特異的色素を利用する方法により、純度99.5%以上の精製した心筋細胞を単離できる方法を確立した。この方法は分化した後の心筋固有の性質を利用したものであり、遺伝子導入を伴わないため、有用な方法と考えられる⁶⁾。

これらの方法を用いることで、奇形腫を作出することなく心筋細胞を得ることができるようになった。

5. 心筋移植法の開発

再生心筋細胞を移植する際に細胞浮遊液を使用すると、移植細胞の3%程度しかレシピエント心臓に生着しない。このため、凝集法を開発した。凝集法は心筋細胞の生着率90%程度の効率があり、心筋細胞を移植することが可能であった⁶⁾。また、フィブリンポリマーをコーティングした培養皿を用いることにより、心筋細胞シートを容易に作出することが可能であった⁷⁾。この方法で作出した心筋細胞シートは、2枚のものを重ねると心筋細胞間にtight junctionが形成され、活動電位の伝搬も境界面の遅延がない形で観察された。また、心表面に移植すると周囲の心筋との活動電位の遅延は観察されなかつ

た⁸⁾。

6. iPS細胞の応用と展開

我々はヒトiPS細胞を心筋細胞に分化誘導を試み、これに成功した。ヒトiPS細胞由来の心筋細胞はfield potential法により容易にNa電流、K電流、Ca電流を計測することができ、創薬、毒性検査等にも有用な方法であることが確認された。また、ヒトiPS細胞由来心筋細胞は、イソプロテレノール刺激により心拍数の増加が観察された⁹⁾。

7. 今後の課題

ヒトES細胞・iPS細胞を有効に利用して、心筋細胞を安定的かつ大量に作出する方法の開発が必要である。臨床応用には安全性、有効性の確認が重要であり、霊長類を用いた展開研究が早期に実施されることが望まれる。

8. 参考文献

- 1) Makino S, Fukuda K, et al: Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells *in vitro*. *J Clin Invest*, **103**: 697-705, 1999.
- 2) Tomita Y, Fukuda K, et al: Cardiac neural crest cells contribute to the dormant multipotent stem cell in the mammalian heart. *J Cell Biol*, **170**: 1135-1146, 2005.
- 3) Yuasa S, Fukuda K, et al: Transient inhibition of BMP signaling by Noggin induces cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*, **23**: 607-611, 2005.
- 4) Shimoji K, Fukuda K, et al: G-CSF promotes the proliferation of developing cardiomyocytes *in vivo* and in derivation from ESCs and iPSCs. *Cell Stem Cell*, **6**: 227-237, 2010.
- 5) Hattan N, Fukuda K, et al: Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. *Cardiovasc Res*, **65**: 334-344, 2005.
- 6) Hattori F, Fukuda K, et al: Nongenetic method for purifying stem cell-derived cardiomyocytes. *Nat Methods*, **7**: 61-66, 2010.
- 7) Itabashi Y, Fukuda K, et al: A new method for manufacturing cardiac cell sheets using fibrin-coated dishes and its electrophysiological studies by optical mapping. *Artif Organs*, **29**: 95-103, 2005.
- 8) Furuta A, Fukuda K, et al: Pulsatile cardiac tissue grafts using a novel three-dimensional cell sheet manipulation technique functionally integrates with the host heart, *in vivo*. *Circ Res*, **98**: 705-712, 2006.
- 9) Tanaka T, Tohyama S, Fukuda K, et al: *In vitro* pharmacologic testing using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, **385**: 497-502, 2009.

浮腫を主訴に来院した慢性肺疾患をもつ70歳男性

佐藤 徹

問診・所見

70歳男性。10年前より労作時の息切れを認めるため呼吸器内科を受診し「肺気腫」の診断で加療を受けていた。2カ月前より両側の下腿浮腫を認めるようになり徐々に増強してきた。さらに全身倦怠感、上腹部膨満感、食欲低下も認めるようになった。顔面の浮腫はない。下肢に痛みはない。

既往歴：50歳 高血圧で降圧薬開始 喫煙歴なし

家族歴：特記すべきことなし

方針を立てる

下腿浮腫の鑑別

- 片側性か両側性か
- pitting か non-pitting か

下腿浮腫の鑑別
は表1を参照

病歴での注意点

- 肺疾患の既往がある
- 全身倦怠感、上腹部膨満感、食欲低下を伴っている

想定される疾患

- 心不全、腎不全をはじめとする循環血液量が増加する疾患、肝不全など

身体所見

血圧：90/56mmHg. 脈拍：100/分・不整
 座位において内頸静脈の拍動を鎖骨上で観察，甲状腺腫なし．傍胸骨拍動(右室拍動)を触知．S2p 亢進(心尖部で S2p を聴取)
 心雑音：第 4 肋間胸骨左縁で逆流性収縮期雑音(Levine III / VI度)，
 逆流性拡張早期雑音(Levine III / VI度)を聴取．呼吸音：両側肺野で低下
 腹部：肝を 3 横指触知し圧痛あり，平坦軟
 下腿浮腫：両側に++(pitting edema)

所見を踏ま

下腿浮腫をきたす疾患を表 1 に示した．全身倦怠感，食欲不振を伴い浮腫を認める疾患は，表 1 に数多く認められる．上腹部膨満感は腹水，肝腫大，イレウスなどの消化器系の異常で認められる．循環血液量の増大により肝うっ血から肝腫大を生じた場合にも上腹部膨満感を訴えることがある．したがって問診の段階では表 1 に示された疾患から診断を絞りきれない．

しかし，診察所見に重要な情報が数多く含まれている．丁寧な診察が鑑別診断を進めることしばしばある．座位において内頸静脈が鎖骨より上で見えると右房圧は 10mmHg を超えることが知られている．傍胸骨拍動の触知は右室負荷があることを示し，心尖部付近で心音第 II 音の肺動脈成分 S2p (IIP音)を聴取することは S2p の亢進を示唆し，第 4 肋間胸骨左縁で主に聴取される収縮期逆流性雑音は三尖弁閉鎖不全と考えられる．圧痛を伴う肝腫大はうっ血肝であることが多く，pitting edema(強く圧迫すると陥凹し回復するのに時間を要する浮腫)を示す下腿浮腫は循環血液量増大によって起こることが多い．以上から循環血液量増大による浮腫，特に心不全の可能性が非常に高いと推測される．

■右心不全の診察所見(表 2，図 1)

これらの診察所見の中で診断を確定する最も大事な所見は，頸静脈の視診所見と思われる．頸静脈視診を適切に行えるかどうか右心不全の診断の最も重要な鍵といえる．頸静脈視診

表 1 下腿浮腫の鑑別

1. 循環血液量増加 (Na ⁺ 増加)	1)心不全 2)腎不全 3)薬剤(ミノキシジル，Ca 拮抗薬，抗炎症薬，ステロイドなど) 4)妊娠
2. 静脈閉塞	1)下肢深部静脈閉塞 1)ネフローゼ症候群 2)蛋白漏出性胃腸症 3)肝不全 4)栄養失調
3. 低アルブミン血症	1)熱傷 2)外傷 3)敗血症 4)アレルギー性 5)ARDS 6)糖尿病
4. 血管透過性亢進	1)リンパ節郭清 2)悪性腫瘍 3)甲状腺機能低下症
5. リンパ管閉塞 or 血管内膠質浸透圧上昇	

(Up to date on line 17.3 Burton D. Rose, MD より改変)

表 2 右心不全の診察所見

- うっ血を示唆する所見
 - 頸静脈怒張
 - 肝うっ血
 - 下腿浮腫(pitting edema)
- 右室負荷を示す所見
 - 右室拍動
 - S2p 亢進(肺高血圧症を原因とする場合)
 - 三尖弁閉鎖不全雑音
 - 右心性 S₄
 - 右心性 S₃

検査結果

血液所見

末梢血：WBC 4000/ μ L, RBC 450万/ μ L, Hb 15 g/dL, Plt 13万/ μ L

臨床化学：Alb 3.6 g/dL, T-Bil 1.0 mg/dL, AST/ALT 28/18(IU/L),

ALP 203 IU/L, BUN 16 mg/dL, Cre 1.0mg/dL, Na 140 mEq/L,

K 4.0 mEq/L, CRP 0.3 mg/dL, BNP 1,020 pg/mL

血清反応：RF 陰性, MPO-ANCA 陰性, ANA <40 ×

血液ガス所見(鼻カニューレ 3L下)

PaO₂ 55Torr, PaCO₂ 33Torr, pH 7.42, HCO₃⁻ 33mmEq/L

図1 右心不全の診察所見

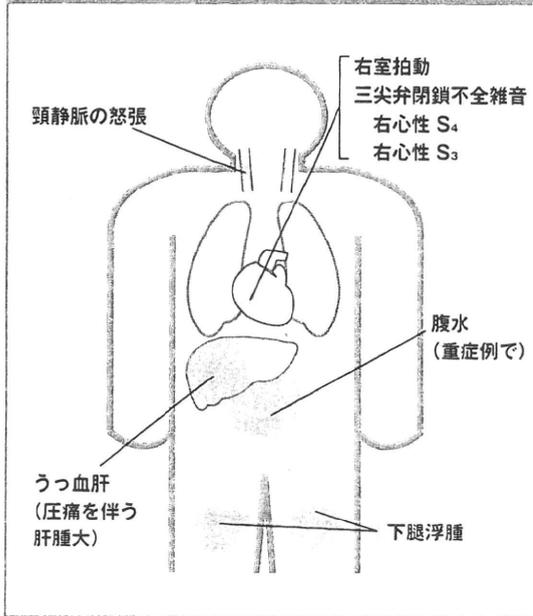
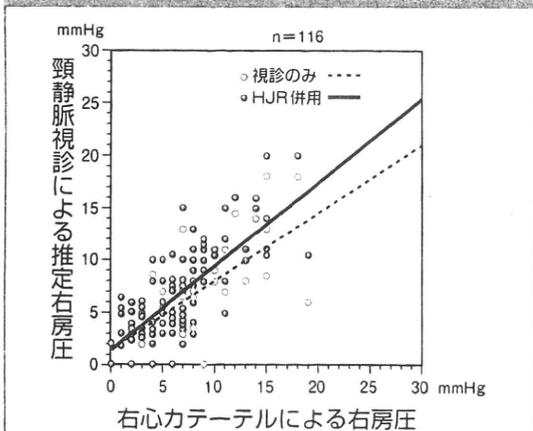


図2 頸静脈視診とカテーテル所見—腹部圧迫を併用した頸静脈視診による右房圧推定



頸静脈視診による推定右房圧とカテーテル検査により測定された右房圧との関係を示す。腹部圧迫(hepatojugular reflux: HJR)により右房圧はより正確に推定される。

による右房圧高値(Key Words—頸静脈怒張参照)は特異度の非常に高い所見といえるが感度が決して高くなく、以前から指摘されていた。しかし右季肋部を中心として腹部の圧迫を併用しつつ頸静脈を視診することにより感度が上がる(図2)。

他に右心不全による静脈うっ血を示唆する所見としては肝うっ血と下腿浮腫が挙げられる。肝うっ血を生ずると肝左葉が主に腫大し心窩部に触知されるようになる。急激に拡大して肝の被膜が伸張されるため圧痛を伴うことが診断に有用といえる。

右心不全の結果として生ずる所見ではないが、右心不全の前段階である右室負荷の所見としては、傍胸骨部の拍動、三尖弁閉鎖不全雑音、右心系のS₃、S₄などが挙げられる。傍胸骨拍動は健康成人で触知されることはなく、触れれば右室の圧あるいは容量負荷を示す所見といえる。右室圧上昇によりS₄は早期から聴取され、右心不全が進行するとS₃が出現する。右室は元来、壁が薄くコンプライアンスの高い(軟らかい)部屋であるためS₃は右室機能がかなり低下してから聞かれる。肺高血圧症を介した右心不全の場合にはS_{2p}の亢進所見が認められる(One Point Advice—S_{2p}の亢進参照)。

検査の進め方(図3)

病歴、診察所見から右心不全による下腿浮腫である可能性が高くなってきたため、次にすべきことは右心不全の確認、右心不全の原因疾

患の精査，右心不全の程度を知ることとなる。心肺系の異常の精査においては，まずは簡単にできる心電図と胸部X線検査を行って基本的情報を得る。次に非侵襲的にできる心肺系の検査として心エコーを施行する。ここまでの検査で上記の右心不全に関して必要な情報はほとんど得られているが，治療を始めるに当たってさらに必要な検査を追加する。当症例では肺高血圧症の程度が心エコーでは正確に評価できない場合も多いため右心カテーテル検査を施行した。

心肺系の検査所見(図4)

■胸部X線

左第2, 4弓が突出し，肺動脈，右室の拡大が示唆される。肺野は肺気腫のため過膨張し右肺に胸水も認められる。側面像では右室拡大のため胸骨後腔が狭小となっている(図4a 白矢印)。

■心電図

右軸偏位，不完全右脚ブロック， V_5V_6 で深いS波を認め，右室肥大と診断される。 V_1V_2 で尖鋭なP波を認め右房負荷も伴っている。高血圧の影響で左房負荷，左室肥大も同時に認める。

■心エコー

短軸像では心室中隔は扁平化し右室圧が高いことがうかがえる。多量の三尖弁閉鎖不全の逆流を認め，jetから求めた推定肺動脈圧は64mmHgであった。右室，右房が拡大し，下大静脈の呼吸性変動が低下して右房圧が高値であることが示唆された。

■右心カテーテル検査

脈拍 88/分，右房圧 (10)mmHg，右室圧 60/EDP 19mmHg，肺動脈楔入圧 (7)mmHg，肺動脈圧 60/15(30)mmHg，心拍出量 2.3L/分，肺血管抵抗 10Wood 単位

■肺血流シンチグラム

defect 像を認めなかった。

図3 心不全が疑われるときの検査の進め方

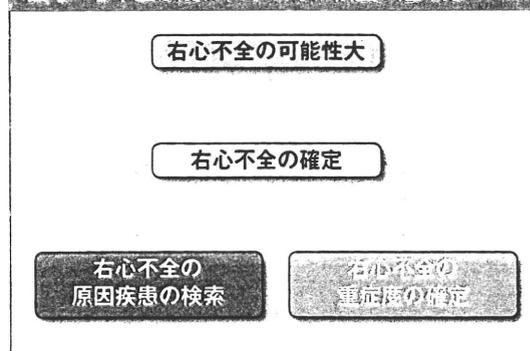


表3 肺高血圧症の分類 (Danaport分類, 2008年改訂)

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

(第4回世界シンポジウム, Danaport, USA, 2008)

図4 心肺系の検査所見

図4a 胸部X線

左第2、4弓が突出し、肺動脈、右室の拡大が示唆される。左第4弓は右下がりの時には左室拡大、左下がりの時は右室拡大のことが多い。肺野は肺気腫のため過膨張し右肺に胸水も認められる。側面像では右室拡大のため胸骨後腔が狭小となっている(白矢印)。

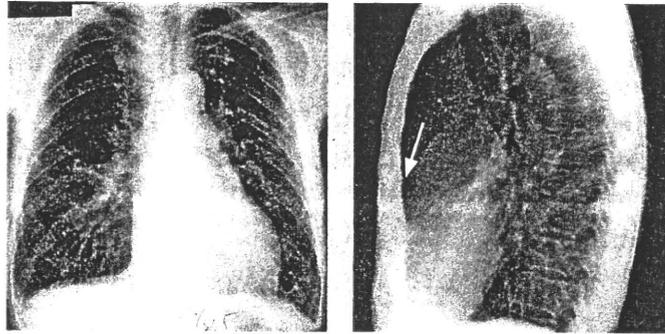


図4b 心電図

右軸偏位、不完全右脚ブロック、 V_5V_6 で深いS波を認め、右室肥大と診断される。 V_1V_2 で尖鋭なP波を認め右房負荷とも診断される。高血圧の影響で左房負荷、左室肥大も同時に認める。

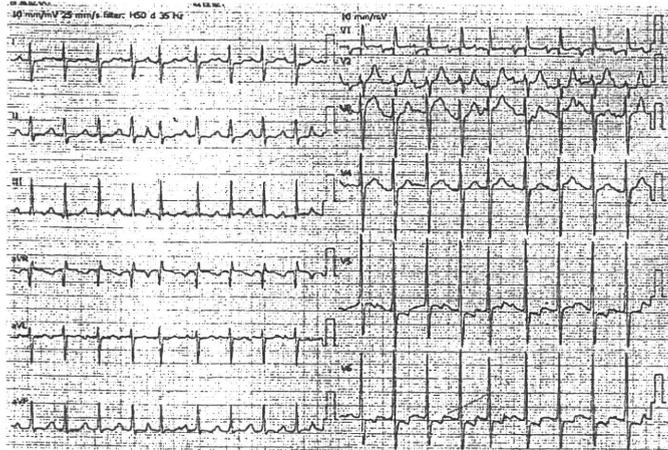
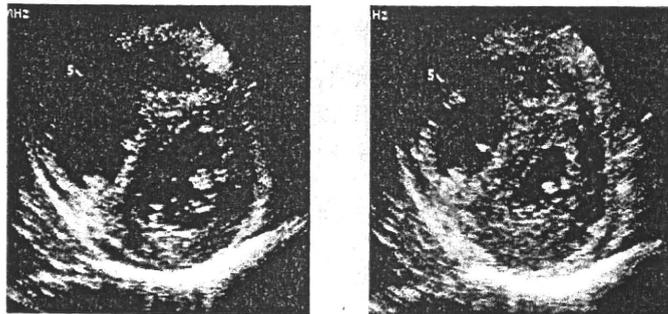


図4c 初診時経胸壁心エコー

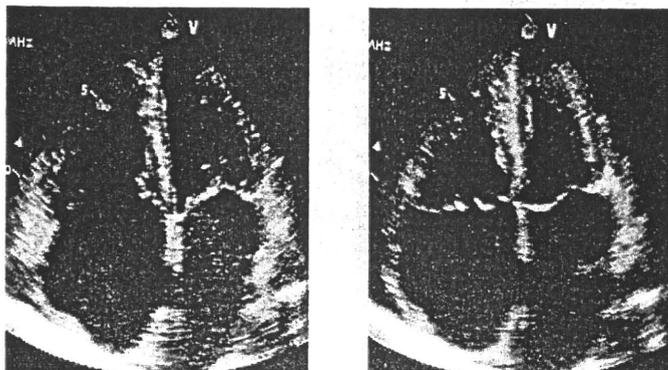
短軸像：拡張期、収縮期を通じて心室中隔は扁平化し右室圧が高いことがうかがえる。三尖弁閉鎖不全の逆流 jet から求めた推定肺動脈圧は64mmHgであった。



拡張期

収縮期

四腔像：右室、右房が拡大している。



●最終診断(表3)

肺高血圧症による右心不全であることが検査所見から確認された。肺高血圧症の鑑別は肺血流シンチグラムで血栓塞栓性のものは否定され、肺動脈性肺高血圧症の中では膠原病は自己抗体が認められないことより否定的で、心エコーで心内シャントは存在せず、肝障害も認められないため門脈性のものは否定され、原因となる薬物の服用もなく、70歳という年齢から特発性のものも否定的で、肺疾患による肺高血圧症と心不全(肺性心)と診断された。

●治療(表4)

右心不全に対しては利尿薬を開始し、低酸素血症に対しては酸素投与量を増量した(5L/分)。非侵襲的に測定した酸素飽和度は89%から95%へと上昇し、利尿も良好で下腿浮腫は4、5日でほぼ消失し、体重が約4kg減少した。食欲不振や上腹部膨満感も徐々に改善を認めた。心エコーで再検したところ下大静脈の呼吸性変動は回復していたが依然推定肺動脈圧は50mmHg近くあったため、肺動脈性肺高血圧症の治療に準じてシルデナフィルの内服を開始した。

退院後は動脈血酸素飽和度を正常域に保てる十分な酸素投与を行い、シルデナフィルを継続して経過をみる方針とした。

■肺動脈性肺高血圧症の一般的な治療法

肺動脈性肺高血圧症は、従来は死亡率の高い難治性疾患と考えられ有効な治療法はなかった(表4の「従来の治療」)。しかし、日本でも1999年より表4の「新しい治療」が行われるようになり生存率は徐々に改善が認められるようになった。現在では作用機序の異なる3種類の薬剤が使用される。肺疾患による肺高血圧症の治療は十分な酸素投与が最優先されるがそれでも肺高血圧症を残す場合には未だエビデンスはないが肺動脈性肺高血圧症に準じた治療が試み

表4 肺高血圧症の治療法

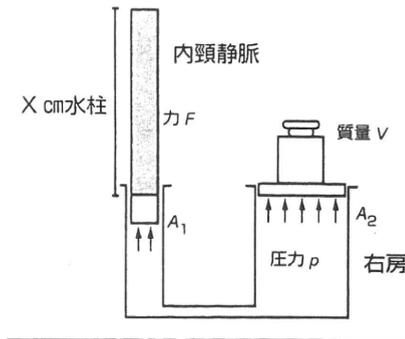
従来の治療	1. 生活様式 運動量の制限, 女性の妊娠の禁止
	2. 右心不全 ジゴキシン 利尿薬(ラシックス [®] , アルダクトン [®] A)
	3. 低酸素血症: 酸素吸入
	4. 抗凝固薬(ワーファリン [®])
	5. 血管拡張薬 1) Ca blocker 大量療法(5%に有効) 2) long acting beraprost (経口PGI ₂)内服 3) epoprostenol(PGI ₂)持続静注
	4) bosentan (エンドセリン拮抗薬)内服 5) sildenafil(PDE阻害薬)内服
新しい治療	6. 移植—5年生存率50% 生体・両肺・心肺移植・片肺
これからの治療	7. 血管増殖抑制薬 imatinib

られている。新しい3種の血管拡張薬の中で、肺疾患で大きい割合を占める肺内シャント(血流は存在するが酸素化されない肺内血)を増やさないことが示されているのはシルデナフィルのみとなり、これを開始した。

頸静脈怒張

頸静脈怒張とは、頸静脈視診により右房圧を推定し正常より高値であることを指す用語として使われる。頸静脈には内頸静脈と外頸静脈があり両者が観察されるが、内頸静脈の方が可視される頻度が高い。内頸静脈は気管近くの深い位置にあるため血管の拍動そのものが見えるのではなく拍動が周囲の筋肉などに伝わったものが観察される。内頸静脈はあくまで静脈であるため通常、拍動はないが、右房の拍動が、右房内圧に釣り合う内頸静脈の血液の柱の高さまで伝播する(図1)。逆にこれを利用して、拍動が観察される内頸静脈の最も高い位置を視診し右房までの高さを測定すると、これが右房圧に近い(図2)。

図1 内頸静脈視診による右房圧推定



右房拍動が伝播して内頸静脈は拍動する。波力学の原理から、どこまで拍動するかは、右房圧に内頸静脈の血液の柱が釣り合っている位置までとなる。これを利用して右房圧を内頸静脈の視診から推定する。

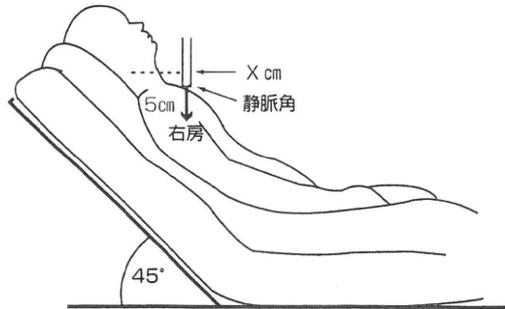
図2 右房圧の推定法

● 静脈角より拍動の最も明瞭な点までの距離を X cm

● 静脈圧は (5 + X) cmH₂O (水柱)

$$= \frac{(5 + X) \times 10}{13.6} \text{ mmHg}$$

● 頸静脈圧は 10cm 水柱(7 ~ 8mmHg) 前後までが正常



(Constant J. Bedside Cardiology. Lippincott Williams & Wilkins, 1999 より引用改変)

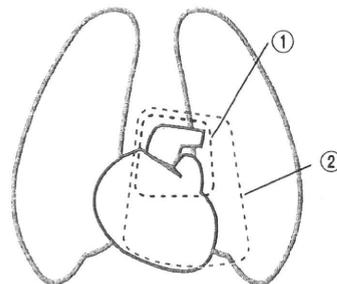
右房から内頸静脈の視診される最高点までの距離が推定右房圧となるが、右房の位置はほぼ、静脈角(第2肋間胸骨付着部)から5cm下方にある。したがって、静脈角から頸静脈拍動の見える最高点までの距離Xcmに5cmを加えた値が、右房圧と釣り合った、右房からの血液の柱の高さとなる。これに10を掛けてmm単位とし、水銀の比重13.6で割ると水銀柱で表した推定右房圧が得られる。

S2pの亢進

肺高血圧症の所見としてS2p亢進はよく言及される所見であるが、聴き方はどうすればよいかの解説は少ない。自験の多数例の検討から、正常ではS2pは胸骨左縁2~4肋間で聴取されるのみであるが、肺高血圧症があってS2pが亢進すると通常の左室心尖部とされる第5肋間中鎖骨線付近でも聴取される。これは右室の左方への拡大と、S2p音の持続が長くなり音量が増すことが理由と考えられる。

①通常のS2p聴取領域

②肺高血圧症でのS2p聴取領域



15. 肺動脈疾患

15-a

a. 急性肺血栓塞栓症

達成目標 A

学習の達成目標

- 肺血栓塞栓症の病態を説明でき、臨床症状、経過、身体所見、心エコー図から疑うことができる。
- ガイドラインに基づいて、Dダイマーや造影CTなどを用いた診断ができる。
- ガイドラインに基づいた急性期の対応ができる。
- 合併症や予後について知識を有し、専門医に紹介できる。

■ 肺血栓塞栓症の病態を説明でき、臨床症状、経過、身体所見、心エコー図から疑うことができる

■ ガイドラインに基づいて、Dダイマーや造影CTなどを用いた診断ができる

臨床症状が6ヵ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50~70%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15-a-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。以下に診断の要点を示す。

表 15-a-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 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欠損症 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

a. 【症候】

①《中枢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)が増加し換気量が增大すると呼吸困難を生ずる。労作時失神、咳嗽、動悸を訴えることもある。

②《肺梗塞による症候》

急性肺血栓塞栓症の10~20%に合併し、咯血、血痰、胸痛、発熱を伴うことがある。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、末梢肺動脈は吻合が不十分で閉塞すると梗塞となる。高圧の気管支動脈の血流が肺組織に流れ込み、出血性壊死を起こす。

b. 【診察所見】

心電図や胸部X線検査よりも感度が高い。中枢肺動脈の閉塞によりⅡp亢進、右室拍動を認める。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。頰脈、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。肺梗塞の所見としては、梗塞部の水泡性ラ音、呼吸音低下、吸気時胸痛、浅い頻呼吸を認める。

c. 【胸部X線¹⁾】

呼吸困難を示す他の疾患(心疾患、肺疾患など)の除外診断を行う。一方、以下の所見は右

室負荷の増大を意味し、発症前の胸部 X 線と比較すると有用となる。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。肺梗塞を起こすと浸潤影(Hampton's hump)、胸水貯留、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。

d. 【心電図】

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心電図に異常が現れないことがあり、心電図に異常所見を認める比率は 50% 以下といわれる。左室の虚血所見と類似する場合もあり、虚血性心臓病と誤診されることもある。洞性頻脈のほか、右軸偏位、SIQⅢTⅢ pattern、Ⅲ・aVF の ST 上昇あるいは陰性 T 波、 $V_1 \sim V_4$ の ST 上昇あるいは陰性 T 波(V_1, V_2 で顕著)、 $I \cdot aVL \cdot V_5 \cdot V_6$ の ST 低下(おそらく右室負荷の reciprocal change)、右脚ブロック、 $V_5 \cdot V_6$ の S 波増高などがある。右房負荷を示す所見は、Ⅲ・aVF・ $V_1 \cdot V_2$ での p 波の増高と先鋭化となる。

e. 【血液ガス】

肺血流が減少して換気血流比不均等分布を生じ低酸素血症を認める。肺内血流分布の不均一さも換気血流比不均等分布に寄与している。換気が亢進するため低二酸化炭素血症も認める。

f. 【血液検査】

①《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栓塞栓症は否定的といえる。

②《右心負荷を示す所見》

BNP や尿酸値は右心負荷を反映する。

g. 【心エコー図】

重症感のある急性肺血栓塞栓症でも心エコー図所見はほとんど正常か、異常が疑われるだけのことがある。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)が右心負荷を隠すためと思われる。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プラで検出される右室圧の上昇、右室流出路のパルスドプラ法を用いた右室圧上昇の検出、右室

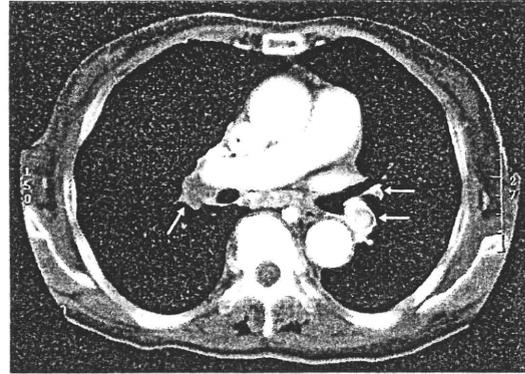


図 15-a-1 急性肺血栓塞栓症の CT 画像
矢印部に血栓像が認められる

自由壁の壁運動低下が検出される。下大静脈、右房、右室の血栓も必ず検索し、存在すれば緊急手術を考慮する。下肢エコーによる深部静脈血栓の検索を行う。

h. 【CT】

最も簡便で鋭敏な確定診断の方法で、多列超高速 CT で息止めなしに心血管系を撮影でき、区域枝までの血栓をとらえる特異度、感度とも 90% 前後とされる(図 15-a-1)。

i. 【肺血流シンチグラム】

CT で簡便かつ短時間で診断され、利用頻度は減っている。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。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が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²⁾。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。

j. 【肺動脈造影】

CT の進歩で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、非常に重症で経皮的人工心肺補助装置(PCPS)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。

■ガイドラインに基づいた急性期の対応ができる

■合併症や予後について知識を有し、専門医に紹介できる

●治療

a. 【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³⁾。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。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、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、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週より3ヵ月、誘因がない場合では3ヵ月より6ヵ月間投与する。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欠損症その他)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や新鮮凍結血漿(FFP)の投与が必要となる。

b. 【血栓溶解薬】

tissue plasminogen activator (t-PA) 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。

c. 【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であっても適応とされない。実際には血栓発生の危険性が高い時期のみ使用する目的で一時的な下大静脈フィルターが使用され、急性期死亡が減少するとされる。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、頻回のAPTT値測定が難しい施設では有用な治療手段であるが、6時間あるいは8時間ごとにAPTT値が正確に報告され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。

d. 【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が血管撮影室で挿入された場合に施行される。血管造影用のカテーテルで破砕して肺血流を再開させる。ショック状態を脱し得ない場合にはまずPCPSを挿入し全身の灌流を維持する。

e. 【予防】

長期のベッド上安静を避け、臥床が必要な場合には弾性ストッキング、間歇的の下肢圧迫法、低分子ヘパリンが使用される。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。

文献

- 1) 佐藤 徹: 胸部X線写真. 肺血栓塞栓症の臨床, 国枝武義ほか編, 医学書院, 48-63, 1999
- 2) 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(6): 891-

- 899, 1983
- 3) Raschke, RA et al : The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standart care nomogram : 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(6) : 891-899, 1983
 - 4) 日本循環器学会：循環器病の診断と治療に関するガイドライン。肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf(2011年1月15日閲覧)

15-b

b. 肺高血圧症

達成目標 A

学習の達成目標

- 肺高血圧症の病態を説明でき、臨床症状、経過、身体所見から疑うことができる。
- 心エコー図、心臓カテーテル、CTなどから診断できる。
- 合併症や予後について知識を有し、専門医に紹介できる。

■ 肺高血圧症の病態を説明でき、臨床症状、経過、身体所見から疑うことができる

■ 心エコー図、心臓カテーテル、CTなどから診断できる

● 概念、定義

肺高血圧症は肺動脈圧が正常域を超えて上昇する病態を指し、右心カテーテル検査で肺動脈収縮期圧 30mmHg 以上あるいは平均肺動脈圧 (mPA) 20mmHg 以上といわれているが、特異度が 100%に近い定義は平均肺動脈圧 25mmHg 以上となる(1960年 WHO 世界会議での肺高血圧症の定義)。

● 肺高血圧症の(存在)診断

以下の所見を総合して肺高血圧症の存在を診断する。

a. 【症状】

厚生労働省の難病指定申請用紙への記載内容からの統計では、1) 労作時呼吸困難 60%、2) 全身倦怠感 20%、3) 失神 13%となる。ほかに咳嗽、嘔声などを認める。

b. 【診察】

上記と同様の統計では、1) IIP の亢進 93%、

2) 三尖弁閉鎖不全雑音 40%、3) 下腿浮腫 32% などがあげられ、ほかに頸静脈怒張、右室拍動、右心性 SIII/SIV、肝腫大、肺動脈弁閉鎖不全などを認める。

c. 【胸部 X 線】

同様の統計で、1) 心陰影の左 2 弓突出を 90%で認めるとされるが、2) 右肺動脈中間動脈の拡大、3) 末梢動脈の狭小化、4) 右 2 弓突出、5) 左 4 弓の突出などを認める。

d. 【心電図】

1) 右軸偏位、2) V₁ の R 波増高、3) V_{5,6} の S 波増高、4) 右側胸部誘導の T 波陰転化、5) II・III・aVF・V₁・V₂ の p 波増高(右心不全の所見)を認める。

e. 【心エコー図】

ここにあげた種々の診断法の中で容易に施行できて感度、特異度とも高いのが心エコー図検査となる。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プラを適用して推定右室圧の高値、4) 三尖弁閉鎖不全、5) 肺動脈弁閉鎖不全を認める。

f. 【肺血流シンチグラフィ】

1) 慢性肺血栓塞栓症：末梢を底辺とする楔形が多発欠損像、2) ほかの肺高血圧症：不均一な血流像(mottled pattern)を認める。

g. 【心臓カテーテル検査】

肺高血圧症においては大腿静脈穿刺では右心カテーテルを肺動脈末梢まで送るのが難しく、内頸静脈穿刺の方が容易であるためこちらを選択した方がよい。

1) 意義：a) 最終診断となり、b) 重症度判定・予後判定も行われる。

2) 所見：a) 肺動脈楔入圧(PCWP)15mmHg以下、b) 平均肺動脈圧 25mmHg で診断される。c) 肺動脈血管抵抗(PVR)の求め方は、

$$PVR = \frac{mPA - PCWP}{CO} \text{ unit}$$

CO：心拍出量

d) CO(Fick 法)

$$= \frac{VO_2}{13.4 \times Hb \times (SpO_2 - SvO_2)} \text{ l/min}$$

となる。

VO₂：酸素消費量、Hb：血中ヘモグロビン濃度、SpO₂：動脈血中酸素飽和度、SvO₂：混合静脈血酸素飽和度(肺動脈血中酸素飽和度)で求められる。

表 15-b-1 肺高血圧症の分類(ダナポート分類 2008)

<p>1. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)</p> <p>1) 特発性 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/または肺毛細血管閉塞 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. 肺疾患および/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, ヒストオサイトーシス 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, 糖尿病, 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>
---	---

(第4回世界シンポジウム, Danaport, USA, 2008 より引用)

3) 重症度診断

- ① 軽症: $25\text{mmHg} \leq$ 平均肺動脈圧 $< 35\text{mmHg}$,
- ② 中等症: $35\text{mmHg} \leq$ 平均肺動脈圧 $< 50\text{mmHg}$,
- ③ 重症: 平均肺動脈圧 $50\text{mmHg} \leq$.

h. 【血液検査】

1) 胆汁うっ滞型肝障害(肝うっ血による): アルカリフォスファターゼ, 総ビリルビンが上昇する。2) 多血症(低酸素血症による)が認められる。ヘモグロビンが上昇する。

i. 【肺機能検査】

1) 低 O_2 血症, 2) 低 CO_2 血症, 3) 拡散能(DLco)低下が認められる。

●肺高血圧症の原因診断(表 15-b-1)

表 15-b-1 の番号に従って鑑別法を記す。この表に従って鑑別する。1~4 の大分類により治療の選択が決まる。1 の肺動脈性肺高血圧症ではさらに細かい原因の分類まで行い、予後やさらに詳しい治療選択を決定する。

1. 他のカテゴリーの除外による。

a. 【膠原病】

自己抗体の採血や臨床症状より診断される。

b. 【先天性心疾患】

通常の 2D 心エコーで診断される症例もあるが、balanced shunt となっていることが多いためドプラを使って診断が難しいことがありコントラスト心エコーで右左シャントを探すようにした方がよい。

c. 【肝疾患(門脈圧亢進)】

血液検査で中等度以上の肝障害を認める症例

の 1% 前後に認めるとされる。発症原因は明らかではない。

d. 【HIV】

HIV の約 1~3% に認めるとされる。抗体検査を鑑別のためには全例で施行した方がよい。AIDS の典型的症状を呈して肺高血圧症を示すようになる症例が多いが、不顕性感染で肺高血圧症のみを認める症例もある。

e. 【薬剤性】

あらゆる薬剤で発症すると考えておいた方がよい。やせ薬を含む漢方薬, サリドマイドによるものを経験した。NSAIDs の長期常用が原因の可能性のある症例を 2 例認めた。問診時に詳しく聞くようにする。

f. 【分類 5 の疾患】

分類 5 には肺高血圧症を合併する全身疾患が列挙されている。肺高血圧症で発症し経過中にこのような疾患が顕在化する症例もあり、他臓器の症状が現れたら十分な検索を進めた方がよい。

2. 心エコーで左心系の異常を認めるか、あるいはカテーテル検査で PCWP が高値となる。多くの左心疾患は心エコーで異常が容易に見出されるが、拘束型心筋症はかなりの肺高血圧症をきたし壁運動が正常のため見逃され、肺動脈性肺高血圧症と診断されることがある。

3. 低酸素血症の有無、肺機能検査、CT によって診断される。

4. 換気血流シンチグラム、肺動脈造影により診断される。換気シンチグラムでは正常で、血流シンチグラムで末梢を底辺とする楔型の欠

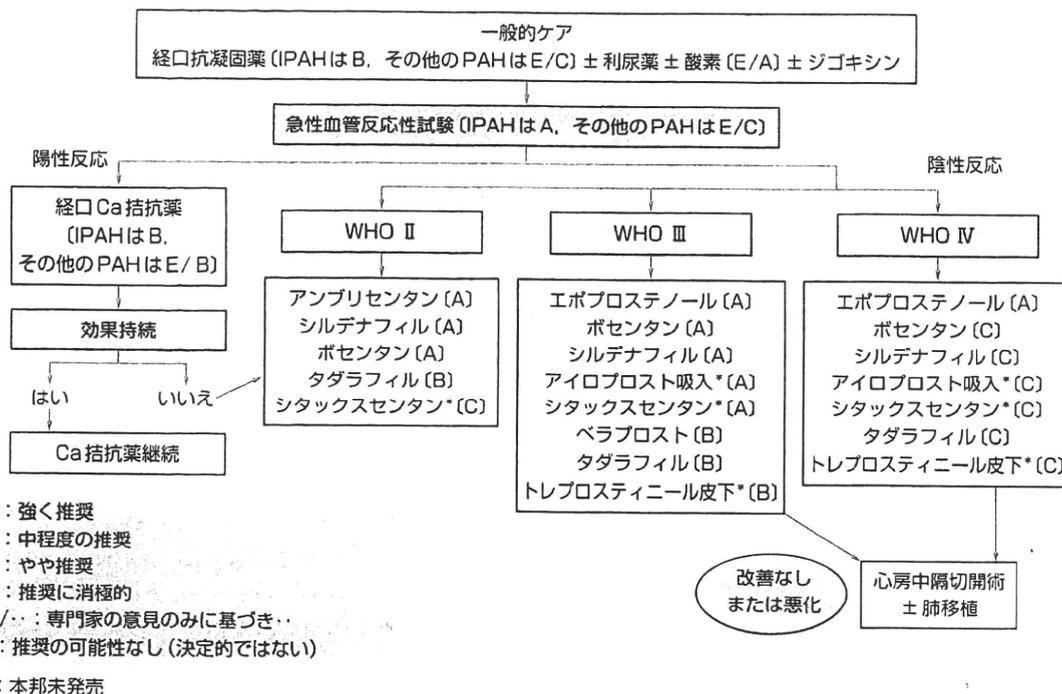


図 15-b-1 肺高血圧症の治療法 (ACCP ガイドライン, 2007 より一部改変)

損を認めると診断される。肺動脈造影では狭窄像、閉塞像、辺縁の不整像やweb形成を認める。CTは新鮮血栓の診断には有用であるが、慢性肺血栓塞栓症では血栓は器質化して内膜の肥厚像となるため、あまり有効ではない。

■合併症や予後について知識を有し、専門医に紹介できる

●肺高血圧症の治療(図 15-b-1)

治療の選択には、ACCPガイドライン¹⁾を参照。表 15-b-1 の分類に従って治療法を記す。

1. 図 15-b-1 に示した、WHO II ではエボprostenoールを除く日本で使用される治療薬が使用される。WHO III ではエボprostenoールも使用されエビデンスレベルに応じて推奨度が違っている。WHO IV ではエボprostenoールのみが推奨度が高い。エボprostenoールは肺動脈性肺高血圧症治療薬として最も効果が高いが、在宅持続静注が必要でカテーテルの植え込みや点滴薬の調合など手間がかかる点である程度以上の重症例に限られる。しかし WHO IV で

開始した方がIIIで開始したより予後が悪いことが知られており、IIIでもある程度重症化したら投与に踏み切った方がよい。

2. 左心疾患の治療を行う。
3. 十分な酸素投与と肺疾患の治療。それでも肺高血圧症が残存する場合には、図 15-b-1 の肺動脈性肺高血圧症に使われる治療も行われる。
4. 以下の条件を満たせば血栓内膜摘除術の適応となる。a) 70 歳未満, b) 肺動脈造影 (PAG) で中枢性の血栓像, c) 肺動脈血管抵抗 (PVR) 5 wood unit 以上, d) ほかに臓器障害がない。

手術適応がない場合には図 15-b-1 の肺動脈性肺高血圧症の治療を行う。

文献

1) Badesch, DB: Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest: 131: 1917-1928, 2007

(佐藤 徹)

Periostin is essential for cardiac healing after acute myocardial infarction

Masashi Shimazaki,¹ Kazuto Nakamura,² Isao Kii,¹ Takeshi Kashima,³ Norio Amizuka,⁴ Minqi Li,⁴ Mitsuru Saito,⁵ Keiichi Fukuda,⁶ Takashi Nishiyama,¹ Satoshi Kitajima,⁷ Yumiko Saga,⁸ Masashi Fukayama,³ Masataka Sata,² and Akira Kudo¹

¹Department of Biological Information, Tokyo Institute of Technology, Yokohama 226-8501, Japan

²Department of Cardiovascular Medicine and ³Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan

⁴Center for Transdisciplinary Research, Niigata University, Niigata 951-8514, Japan

⁵Department of Orthopaedic Surgery, Jikei University School of Medicine, Tokyo 105-8461, Japan

⁶Department of Regenerative Medicine and Advanced Cardiac Therapeutics, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan

⁷Division of Cellular and Molecular Toxicology, National Institute of Health Science, Tokyo 158-8501, Japan

⁸Division of Mammalian Development, National Institute of Genetics, Mishima 411-8540, Japan

Acute myocardial infarction (AMI) is a common and lethal heart disease, and the recruitment of fibroblastic cells to the infarct region is essential for the cardiac healing process. Although stiffness of the extracellular matrix in the infarct myocardium is associated with cardiac healing, the molecular mechanism of cardiac healing is not fully understood. We show that periostin, which is a matricellular protein, is important for the cardiac healing process after AMI. The expression of periostin protein was abundant in the infarct border of human and mouse hearts with AMI. We generated *periostin*^{-/-} mice and found no morphologically abnormal cardiomyocyte phenotypes; however, after AMI, cardiac healing was impaired in these mice, resulting in cardiac rupture as a consequence of reduced myocardial stiffness caused by a reduced number of α smooth muscle actin-positive cells, impaired collagen fibril formation, and decreased phosphorylation of FAK. These phenotypes were rescued by gene transfer of a spliced form of periostin. Moreover, the inhibition of FAK or αv -integrin, which blocked the periostin-promoted cell migration, revealed that αv -integrin, FAK, and Akt are involved in periostin signaling. Our novel findings show the effects of periostin on recruitment of activated fibroblasts through FAK-integrin signaling and on their collagen fibril formation specific to healing after AMI.

CORRESPONDENCE

Akira Kudo:
akudo@bio.titech.ac.jp

Periostin, which is an extracellular matrix (ECM) molecule of the fasciclin family, acts in cell adhesion, migration, and growth in vitro (1–6). In the heart, periostin is expressed at very early stages of embryogenesis; however, it is not detected in the normal adult myocardium, except in the valves (7, 8) and in the case of various heart diseases (9–12).

The early cardiac healing process after acute myocardial infarction (AMI) can be divided into two successive phases: the inflammatory phase and the scar formation phase. In the inflammatory phase, monocytes and lymphocytes infiltrate into the necrotic myocardium, whereas in the scar formation phase, activated interstitial or circulating fibroblasts increase their motility

and migrate into the lesion. The activation of TGF β is important for regulation of this latter process. Myofibroblasts expressing α smooth muscle actin (α SMA) induced by TGF β are specialized fibroblasts that share characteristics with smooth muscle cells (SMCs). They play an important role in wound healing by synthesizing ECM and exerting strong contraction forces to minimize wound areas (13–16). Regarding the inflammatory phase, recent knockout mouse studies indicated a positive association of inflammatory factors with cardiac rupture or dilation (17–23). However, in the scar formation phase, molecular analysis has been scant, except in respect to TGF β . To answer two important questions for both cardiologists and basic scientists who are interested in pathological myocardial healing, i.e., “what regulates formation of

The online version of this article contains supplemental material

the scar phase of an ischemic injury?” and “what is the nature of the factors responsible for the ventricular healing process after AMI?” we focused on periostin, which is a TGFβ³-responding factor (1).

RESULTS AND DISCUSSION

To assess the importance of periostin in the cardiac healing process, we examined the expression of human periostin protein in the myocardial tissue of the left ventricle (LV). No expression of it was observed in the normal myocardium (Fig. 1 A), whereas immunoreactivity indicating periostin was detected in Azan-stained myocardial fibrous areas from a patient with AMI (Fig. 1, B and C), thus suggesting that periostin expression was induced in the infarct regions after AMI. In the fibrous area, strong immunoreactivity of periostin was observed around cardiac fibroblasts expressing αv-integrin, which is reported to be a receptor for periostin (Fig. 1 C) (2, 6). Next, we examined the expression of periostin in mice after AMI caused by left

anterior descending artery (LAD) ligation (24). Periostin protein was not observed up to day 2, but became detectable at day 3 in the areas showing inflammatory infiltration (Fig. 1 D). This expression in the infarct LV increased significantly at day 4, and was still present at day 28 (Fig. 1 D and not depicted). To identify the cells producing periostin, we performed RNA in situ hybridization to detect *periostin* mRNA in the infarct LV wall of mice. *Periostin* mRNA was mainly expressed in fibroblasts in both the infarct and noninfarct regions after AMI (Fig. 1 E). To confirm the periostin expression in cardiac fibroblasts, we performed RT-PCR analysis on purified cardiac cells, and these results showed the expression to be mainly in cardiac fibroblasts, but not in cardiomyocytes (Fig. S1, available at <http://www.jem.org/cgi/content/full/jem.20071297/DC1>). Furthermore, these fibroblasts were positive for αv-integrin, as indicated by flow cytometry using cultured cardiac cells (Fig. S1). The mRNA of *βig-h3*, another fasciclin family member, which is also expressed in the embryonic heart (25), was not observed in

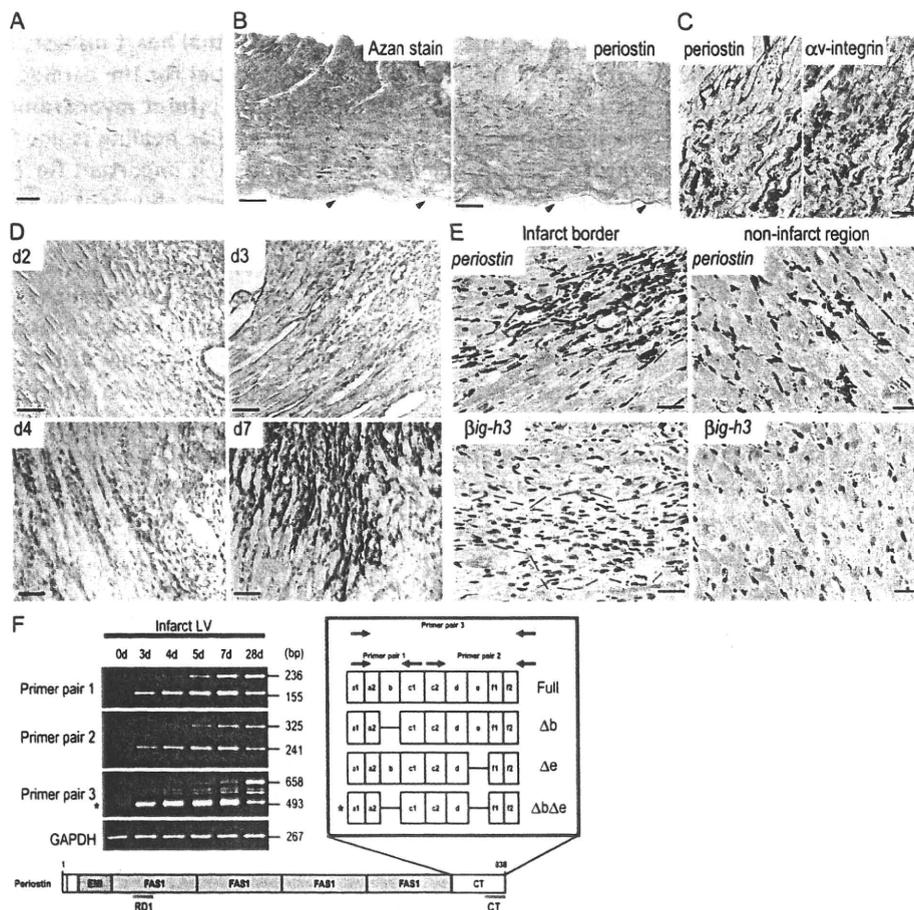


Figure 1. Periostin expression is induced after myocardial ischemia. (A–C) Detection of periostin in myocardium from human patients. LV tissue from a patient with alcoholic cirrhosis (A) and from a patient with AMI (B and C). As seen by immunostaining, periostin protein was detected (B, right) in the myocardial area, which was shown to be fibrous by Azan staining (B, left). Arrowheads in B indicate endocardium. (C) Comparison of the expression pattern between periostin (left) and αv-integrin (right) in the fibrous area. (D–F) Periostin is up-regulated after AMI in mice. (D) Immunostaining of periostin after AMI. (E) Expression of *periostin* (top) and *βig-h3* mRNA (bottom) in the infarct LV wall of mice was analyzed by in situ hybridization. The dashed red line shows the infarct border. (F) Expression of spliced variant forms of periostin at various times after AMI. Periostin ΔbΔe is indicated by the asterisk. Bars: (A) 25 μm; (B) 2 mm; (C–E) 50 μm.