

● 検査

1. 胸部X線撮影

肺炎においては浸潤影や間質影などが明らかとなる。急性肺塞栓症では異常がないことも多いが(図1)、右肺動脈下行枝拡大(図2)、左2弓拡大(図3)、浸潤影(図4)などが見られることもある<sup>2)</sup>。気胸においては、胸部X線写真で一

側肺が虚脱しており容易に診断できる(図5)。左心不全の診断も胸部X線撮影が有用で、肺うっ血所見、上肺野の血管陰影の亢進、心拡大などが見られる(図6)。急性心筋虚血では胸部X線写真に有意な所見は見られないことが多い。心タンポナーデでは心嚢液の貯留から心陰影が三角形を呈する(図7)。

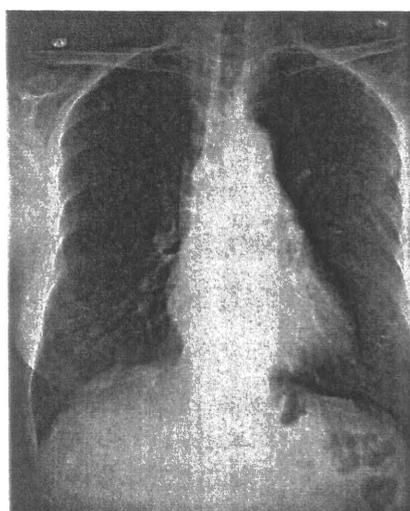


図1 急性肺塞栓症の胸部X線写真

心胸郭比は50%で明らかな心拡大はなく、明らかな異常所見があるとは言いがたい。よく見ると左2弓はわずかに突出して肺動脈主幹部の拡大がある可能性を否定できず、左4弓の形は強い右下がりではなく右室がこの部を占めている可能性がある。このような明らかな異常所見を示さないX線像が多い。むしろ他の心疾患、肺疾患を否定する意義のほうが大きい。

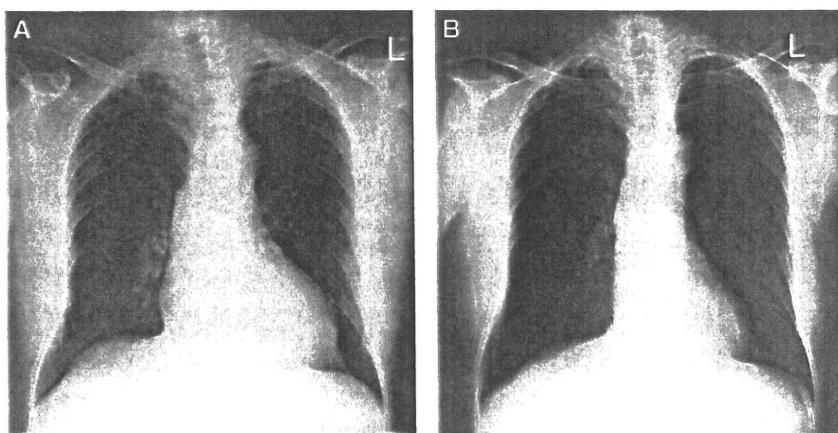


図2 急性肺塞栓症の右肺動脈下行枝拡大

A: 急性期の胸部X線写真。右肺動脈下行枝の拡大が明らか。  
B: 加療して改善した3カ月後のX線写真。

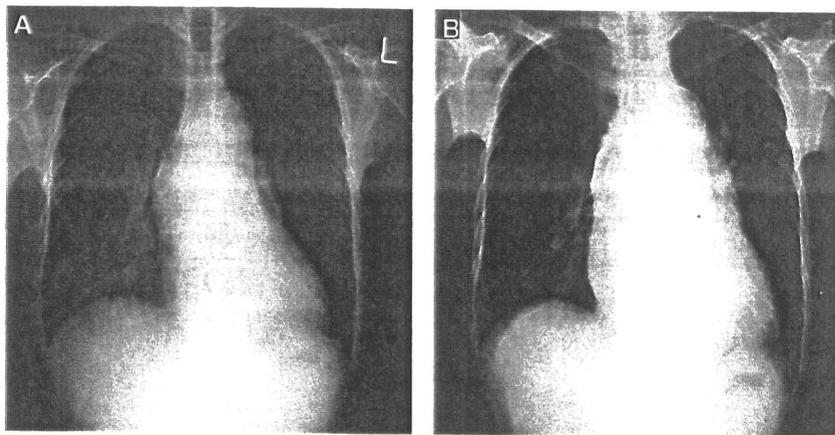


図3 急性肺塞栓症の左2弓突出

A: 発症前の胸部X線写真.

B: 急性肺塞栓症発症後のX線写真. 左2弓のみならず3, 4弓も突出している.

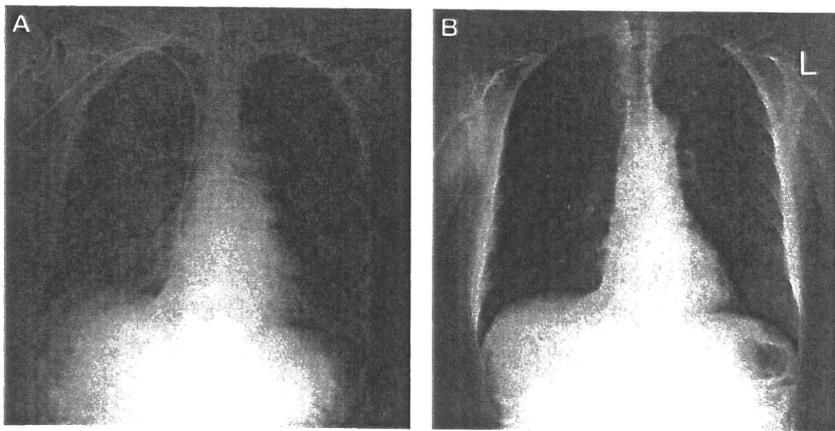


図4 急性肺塞栓症の浸潤影

A: 急性期の胸部X線写真. 右下肺野に胸膜を底辺とし肺門を頂点とする浸潤影 (Hampton's hump) を認める.

B: 3週間後の改善後のX線写真.

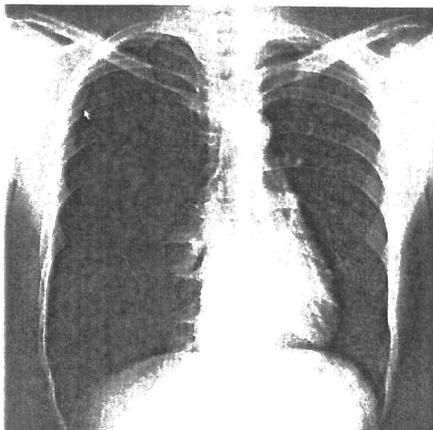


図5 右肺が完全に虚脱し透過性が亢進している

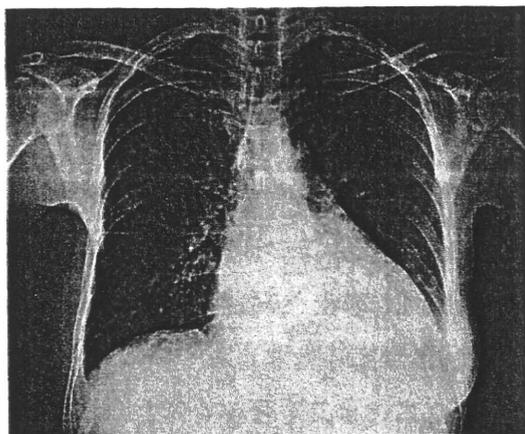


図6 心不全の胸部X線写真

心拡大があり、両側の胸水（左が強い）を認める。正常では上肺野の血管陰影はせいぜい中肺野までしか追えず、下肺に比べると目立たないが、本症例では下肺野の陰影より明瞭に追える。肺野はびまん性に線状影が増強し、間質性肺水腫の所見が見られる。

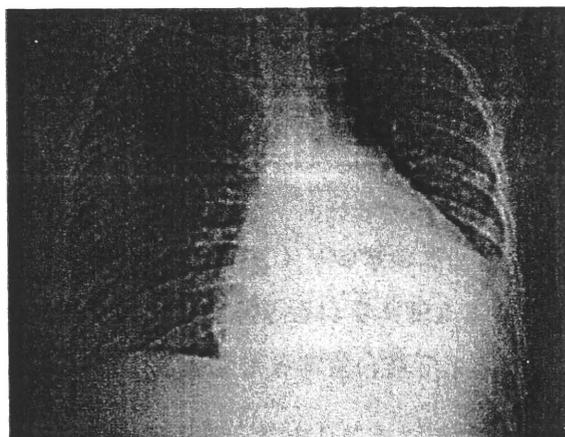


図7 急性心膜炎の胸部X線写真

心陰影は下部を底辺とする三角形の形態を示す。右心不全を起こし胸水も合併している。

## 2. 心電図

肺疾患では軽度の右心負荷所見（I誘導のQRS低電位、II、III、aVFのP波増高など）が見られることがあり、急性肺塞栓症では右軸偏位、右側胸部誘導のT波陰転、SIQⅢTⅢ、II・III・aVFのP波増高などの所見が見られる（図8）。

心疾患では原因疾患に特徴的な所見が見られ、急性心筋虚血ではST上昇、ST低下、T陰転などの所見が見られる。急性心膜炎ではST上昇、T波陰転、PR低下などが見られ（図9）、心嚢液が貯留するとlow voltageや心臓のswingingによるQRS波振幅の変動が見られる。

## 3. 動脈血液ガス検査

心肺系疾患による呼吸困難であることを鑑別するのに有用な検査で、低酸素血症となる。CO<sub>2</sub>については、心肺疾患のなかではとくに肺高血圧症をきたす疾患（急性肺塞栓症、心不全の肺高血圧症を伴う病態）では著しい低CO<sub>2</sub>血症となり、肺胞低換気となる肺疾患（と一部の重症心不全）

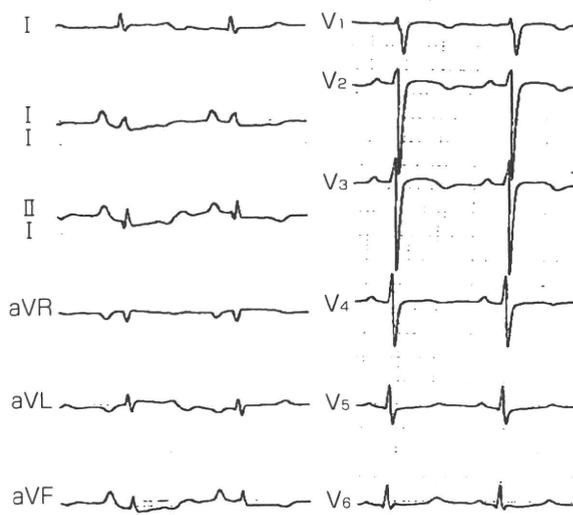


図8 急性肺塞栓症の心電図

SIQⅢTⅢパターンを示し、II・III・aVFのP波も増高している。また右側胸部誘導のSTが上昇し、T波が陰転している。

ではCO<sub>2</sub>が貯留し高CO<sub>2</sub>血症を呈する。代謝性アシドーシスによる呼吸困難の診断にも重要な検査となる。



図9 急性心膜炎の心電図

頻脈で、aVRを除く広い範囲でST上昇が見られる。PQ部分が軽度低下している。  
V<sub>2</sub>、V<sub>3</sub>を見るとQRSの振幅が変動しており、心嚢液貯留による心臓のswingingの所見である。

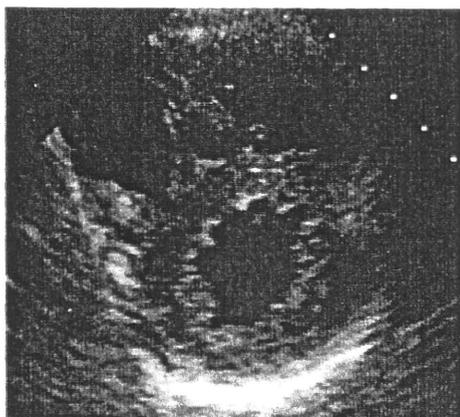


図10 急性肺塞栓症の心エコー所見

左室のshort axis像で、右室の収縮期圧が高いため中隔は扁平化している。

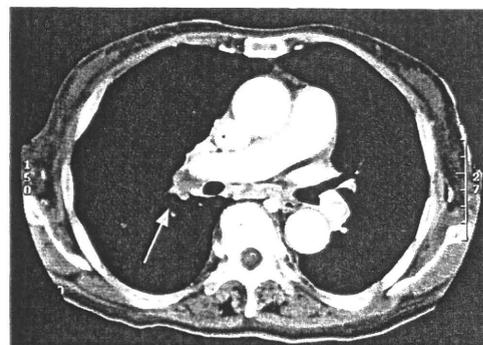


図11 急性肺塞栓症の胸部CT像

⇒部に塞栓を認める。

#### 4. 血液検査

炎症性疾患では炎症反応（CRP、WBC）が陽性となり、急性肺塞栓症ではDダイマー（d-dimer）が高値となる。逆にDダイマーが正常だと、急性肺塞栓症の可能性は非常に低くなる。心不全ではBNPが高値となり、400pg/μg以上となることが多いとされる<sup>3)</sup>。

#### 5. 心エコー検査

急性肺塞栓症では右心負荷所見を示すため有用な検査となる（図10）。心疾患の診断にも必要とされる。

#### 6. 肺CT

肺疾患の診断にとくに有用である。急性肺塞栓症では血栓が見出されれば確定診断となり、感度、特異度とも高い（図11）。

### 7. 肺血流シンチグラフィ

急性肺塞栓症の診断に有用で、とくに右心不全を伴う重症例では肺CTで造影剤を使用すると心負荷がさらに増えるためシンチグラフィが施行される。多発性の陰影欠損を認める(図12)。

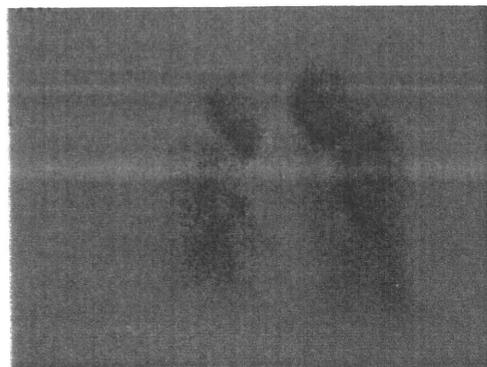


図12 急性肺塞栓症の肺血流シンチグラフィ  
肺末梢側を三角形の底辺とするくさび形の欠損像を多発性に認める。

## ポイント

- 主要な鑑別疾患の認識。
- 問診・診察の胸部X線写真が心電図による鑑別の前身。
- 特殊検査による確定診断。

### 引用・参考文献

- 1) Braithwaite, S. et al. Chapter 18-Dyspnea Marx JA Edit. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice 6<sup>th</sup>ed. Mosby, Inc. 2006. 48-63.
- 2) 佐藤徹. “胸部X線写真, F. 肺血栓塞栓症の臨床検査”. 肺血栓塞栓症の臨床. 国枝武義編. 東京, 医学書院, 1999.
- 3) Maisel, AS. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide I the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med. 18, 347. 2002. 161-7.

## ボセンタン内服加療が長期にわたって有効な肺高血圧症の1症例

片岡 雅晴\* 佐藤 徹\*

かた おか まさ はる さ と う とおる

### 患者背景

40歳代・男性

●診断名：特発性肺動脈性肺高血圧症

### Key Words

特発性肺動脈性肺高血圧症，ボセンタン

### □ はじめに

肺高血圧症，特に特発性肺動脈性肺高血圧症は，まれではあるが生命予後不良の疾患である。治療法としては，プロスタサイクリン製剤の持続静注やボセンタン（トラクリア®）内服，シルデナフィル内服といったさまざまな治療法が保険適応となり，生命予後は改善されてきている。各治療薬に反応性があるかないかは，患者ごとに異なるため，治療効果の高い治療薬を早期から投与することが予後改善に重要である。

今回われわれは，特発性肺動脈性肺高血圧症に対してボセンタン内服が長期にわたって著効している1症例を経験したので，報告する。なお，本症例報告については，患者本人からの承諾を得た。

### □ 現病歴

24歳の入社時健診にて心電図異常を指摘されるも放置していた。32歳時に喀血を認めた。33歳時に精査入院して肺高血圧症を指摘された（この頃NYHAⅡ度に進展）。頸静脈怒張，右室拍動の触知，心音でⅡp亢進，肝2横指触知などの診察所見があった。ベラプロスト（プロスタサイクリン内服製剤）内服治療を開始して経過をみることとなったが，その後も自覚症状の増悪を認め（NYHAⅢ度），右心カテーテル検査所見からも肺高血圧症の悪化が認められたため，ボセンタン内服を開始した（ボセンタン国内第Ⅲ相試験に参加）。ボセンタン内服3カ月後には，右心カテーテル検査上，明ら

かな肺高血圧の改善を認め，自覚症状も改善した。その後もボセンタン内服を継続し，7年間にわたる経過は良好で現在はNYHAⅠ度となっている。

### □ 考 察

33歳の診断時から右心カテーテル検査をこれまでに5回施行して血行動態の評価を行った。表1は右心カテーテル検査の測定値および検査施行時のBNP値とNYHA分類を示す。また，図1には右心カテーテル検査時の肺血管抵抗値の推移を示す。

表1および図1に示すように，初回右心カテーテル検査時にはすでに肺血管抵抗は13wood unitあり，NYHAⅡ度であったため，肺高血圧症に対する治療が必要であると判断し，ベラプロスト内服を開始した。その後，フォローアップ目的に8カ月後に右心カテーテル検査を施行したところ，肺血管抵抗が21wood unitまで上昇しており，NYHAⅢ度に悪化していた。平均肺動脈圧や平均右房圧もそれぞれ前回より上昇しており，肺高血圧症の進行と右心不全が悪化した状態であった。そこで，ベラプロスト内服のみでは治療不十分であると判断し，ボセンタン内服加療を追加した。ボセンタン開始3カ月後のフォローアップ目的の右心カテーテル検査では，肺血管抵抗が11wood unitまで低下していた。また，NYHA分類がⅢ度からⅡ度へ改善していた。ボセンタン内服3カ月間で肺高血圧症が明らかに改善したといえる。その後，約2年間，6カ月ごとに右心カテーテル検査を施行しているが，

\*杏林大学医学部付属病院循環器内科

表 1 右心カテーテル検査データとBNP値、およびNYHA分類の推移

診断時からの経過期間(カ月)	平均肺動脈圧(mmHg)	心拍出量(L/min)	平均右房圧(mmHg)	BNP(pg/mL)	NYHA
0	57	4.0	5	84	II
上記検査直後からベラプロスト内服開始					
8	64	2.8	8	59	III
上記検査直後からボセンタン内服開始					
11	54	4.3	6	30	II
41	53	3.7	6	20	II
77	54	5.2	7	11	I

(心拍出量はFick法にて算出したデータ)

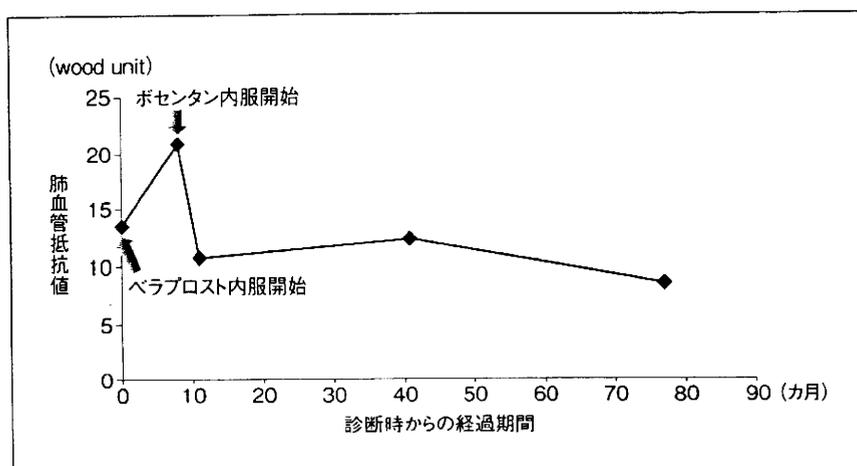


図 1 右心カテーテル検査で測定された肺血管抵抗値の推移 (Fick法にて算出)

ベラプロスト内服後も肺血管抵抗は増加したが、ボセンタン開始3カ月後には肺血管抵抗が半減した。その後も肺血管抵抗は明らかな悪化を認めておらず、順調に経過している。

特に肺高血圧症の悪化を認めずに順調に経過している。最終的には肺血管抵抗は8.5wood unitまで低下し、NYHA I度となっている。

本症例ではボセンタン内服開始後3カ月間という短期間で肺血管抵抗の低下と肺動脈圧の低下を認め、かつ、その改善効果がある後も順調に持続している。明らかにボセンタンが長期に著効した症例であると判断できる。

ボセンタンは高度に置換されたピリミジン誘導体で、エンドセリン-1 (ET-1) の競合的拮抗薬として作用する。本剤は、血管平滑筋に存在するET<sub>A</sub>受容体、ならびに脳、内皮および平滑筋細胞に存在するET<sub>B</sub>受容体の両方に結合する。ET-1は強力な内因性血管収縮物質で、この作用を阻害することで血管拡張作用を有する。ET-1濃度は、肺高血圧症患者の血中および肺組織で上昇しており<sup>1)</sup>、肺循環でのET-1の作用に拮抗することで肺血管抵抗は低下し、肺血管のリモデリング改善と右室負荷の軽減をもたらす<sup>2,3)</sup>。また、副作用としては、肝障害と催奇形性、ヘモグロビンの低下などが懸念され

ているが、本例では、現在までボセンタンによると思われる副作用の出現を認めていない。

ボセンタンは肝障害などの副作用が出現しなければ肺高血圧症治療にとって非常に有効な治療薬である。本症例では特にボセンタンに効果が高かったが、必ずしもすべての患者で同様の効果を認めるわけではない。今後はどのような患者でボセンタン投与が有効かを見極めることが重要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al : Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 328 : 1732-1739, 1993
- 2) Roux S, Breu V, Ertel SI, Clozel M : Endothelin antagonism with bosentan : a review of potential applications. *J Mol Med* 77 : 364-376, 1999
- 3) Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, et al : Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 102 : 411-418, 2000

特集

リウマチ性疾患の診療で行われる臨床検査

NTproBNP—肺高血圧症の診療における測定の意義について\*

佐藤 徹\*\*

Key Words : NTproBNP, pulmonary hypertension, RV ejection fraction, BNP, mRA

総論

1. NTproBNPとは

BNPはbrain natriuretic peptideの略でANP (atrial natriuretic peptide), CNP(C-type natriuretic peptide)とともに心房利尿ペプチドファミリーに属する。ANP, BNP, CNPは17のアミノ酸配列を共有している。BNPは両心室の伸展

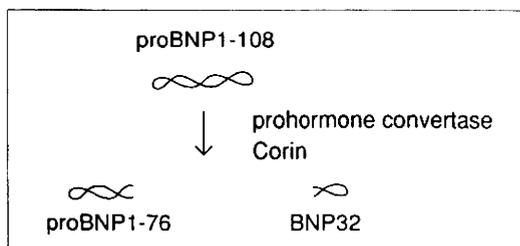


図1 ProBNP, NTproBNP, BNPとの関係<sup>2)</sup> proBNP1-108が通常NTproBNPと呼ばれる。

あるいは圧負荷により分泌され、その血中濃度は心室の量負荷や圧負荷の程度を表すことが知

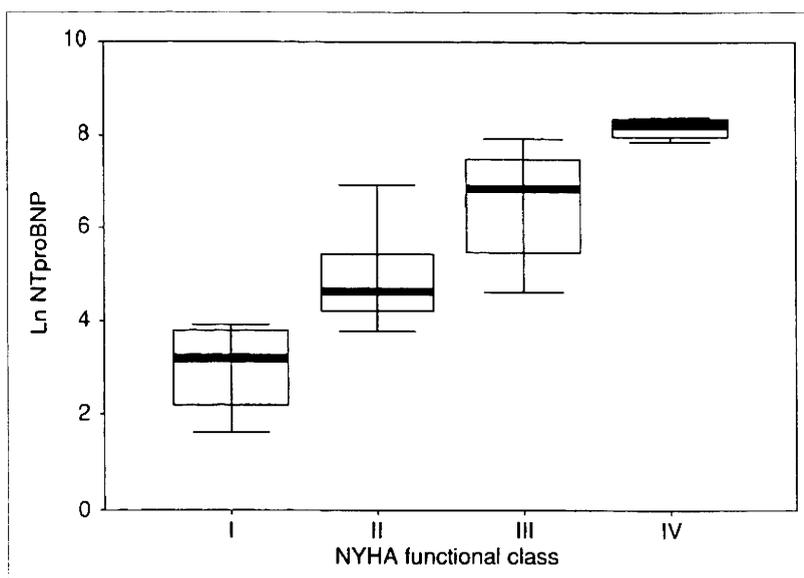


図2 NTproBNPとNYHA心機能分類との関係<sup>6)</sup> 本文参照。

\* Significance in measurement of NTproBNP in pulmonary hypertension.

\*\* Toru SATOH, M.D.: 杏林大学医学部循環器内科(〒181-8611 三鷹市新川6-20-2); Department of Cardiology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka 181-8611, JAPAN

表 1 NTproBNPの規定因子<sup>7)</sup>

Variables	Hazard ratio	95% CI	P value
RAP > 10mm Hg	3.39 (15.4)	1.09-10.5 (1.38-165)	0.034
Detectable troponin T level	4.02 (7.01)	1.11-14.53 (0.68-71)	0.034
NTproBNP level, log value	3.19 (11.8)	1.37-7.42 (2.48-55.0)	0.007

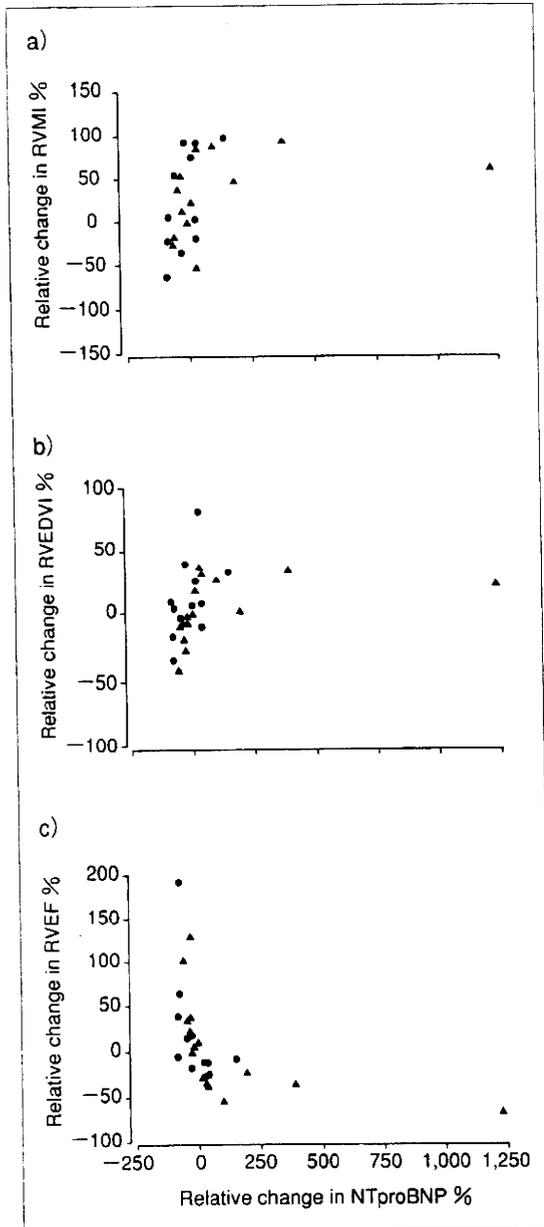


図3 NTproBNPと血行動態指標との関係<sup>8)</sup>  
本文参照.

られている<sup>1)</sup>。心房利尿ペプチドは前駆体が2つに分裂し活性のある各ペプチドおよびN-terminalを有する非活性部分とに分かれる。BNPで

は、proBNPが2つに分裂し32のアミノ酸からなるC-terminalのBNPと76のアミノ酸からなるNTproBNPに分かれる(図1)。BNPには利尿や血管拡張などの生理作用があるが、NTproBNPには活性はなく半減期も長く、化学的により安定している<sup>2)</sup>。

2. 心疾患以外のBNP, NTproBNP規定因子  
加齢により上昇がみられ、女性の方が軽度高値を示す。また、肥満により低値を呈す。腎障害があると排泄障害のため高値となる。敗血症や膠原病などの炎症疾患でも上昇する。

### 3. BNPとNTproBNPの違い

BNPとNTproBNPは正常人では血中濃度に大きな違いがないが、心疾患ではNTproBNPの方が高値を示し約4倍になるといわれている<sup>3)</sup>。

NTproBNPはほとんど腎臓で分解されるため腎障害の影響を受けやすい。また、NTproBNPの方がより安定しており、ある検討によれば<sup>4)</sup>、個人内の生体変動と測定法に起因した変動を合わせた、病態と無関係の変動は、BNPが<sup>5)</sup>日内変動25%、週間変動72%であるのに対し、NTproBNPはそれぞれ11%、47%となる。

### 肺高血圧症の重症度とNTproBNPとの関係

肺高血圧症ではBNPについては右房圧、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、右室心筋量、心拍出量と関係が深いことが報告されていた<sup>5)</sup>。NTproBNPも肺高血圧症の診断に有用であることが示されている<sup>6)</sup>。この報告では42例の特発性肺動脈性肺高血圧症を対象としてNTproBNPと血行動態指標、6分間歩行距離の関係を検討している。NTproBNPは血行動態と高い相関関係があるのみならずNYHA心機能分類とも密接な関係を認める(図2)。とくに異なったNYHAクラス間でNTproBNPの分布が異なり重複が少ないことから重症度の判別において有用性が高い。また、経過中にNTproBNPが前

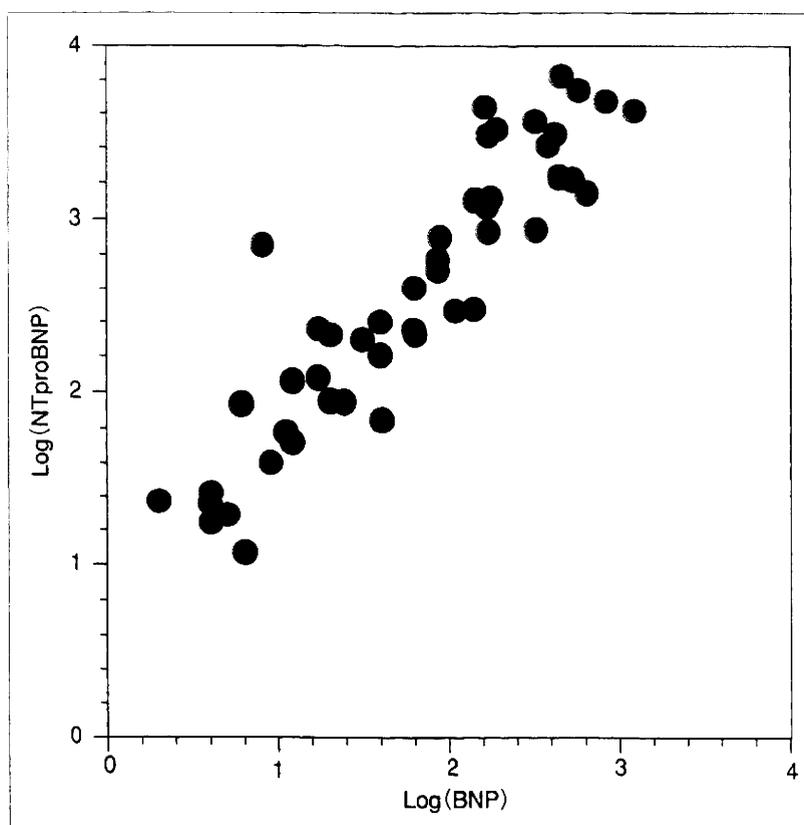


図4 BNPとNTproBNPとの関係

値の50%以上増加すると予後が不良で、予後規定因子としては右房圧の高値とともに(あるいはそれ以上にもっとも重要な検査値であることが報告されている<sup>7)</sup>(表1)。MRIで右心機能をみた検討ではNTproBNPは右室駆出率、右室心筋重量、右室拡張期容積などと関係が深かった<sup>8)</sup>。図3にこれらの関係を示した。NTproBNPの対数値をとると両者の関係は直線相関を示す。NTproBNPがRVEFともっとも関係が深いという結果はBNPと血行動態指標を比較したNagayaらの報告と同様であった<sup>5)</sup>。

### 自験例の検討

#### 1. NTproBNPとBNPとの関係

以下にわれわれの検討結果を示す。2008年8月26日より2009年3月19日までに慶應大学病院へ入院となって右心カテーテル検査を施行した肺高血圧症患者連続60例を対象とした。原因疾患の内訳は特発性肺動脈性肺高血圧症31例、慢性肺血栓塞栓症15例、膠原病性肺高血圧症7例、

アイゼンメンジャー症候群4例、門脈性肺高血圧症2例、肺疾患1例であった。カテーテル検査の早朝空腹時にNTproBNPの採血を行った。BNPはカテーテル検査時から1か月以内の外來受診時の朝、採血を行って測定した。図4にNTproBNPとBNPの関係(両者の対数を比較)を示す。両者の対数値は直線相関し、 $R^2=0.82$ と非常に高い相関関係を認めた。BNPとNTproBNPは採血時期が最長で1か月離れていたが両者の相関は高く、肺高血圧症の評価にはいずれを使用しても大きな違いはないと考えられた。

#### 2. BNPと右心カテーテル成績との関係

肺高血圧症患者においてはNTproBNPとBNPの間には密接な関係があることが前項で明らかとなったため、BNPと右心カテーテル指標との関係を検討しNTproBNPの意義を調べた。

2004年6月22日より2009年3月19日までに慶應大学病院へ入院となって右心カテーテル検査を施行した肺高血圧症患者622例を対象とした。カテーテル検査の早朝空腹時にBNPの採血を行った。

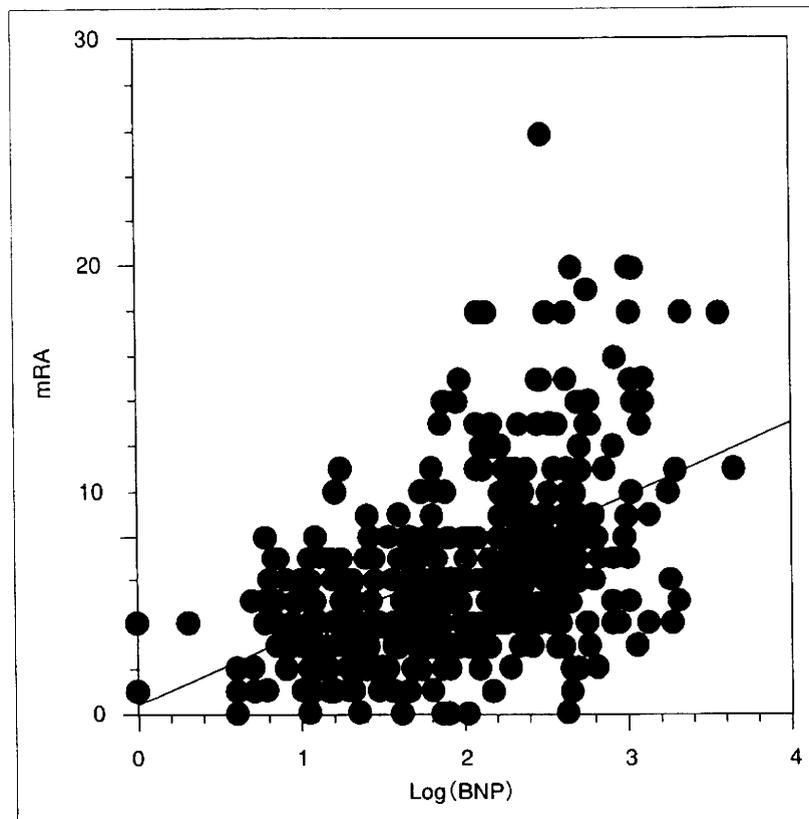


図5 mRAとlog(BNP)との関係  
本文参照.

表2 Log(BNP)の規定因子

カテーテル検査指標	HR	mPA	CO	PVR	RVEDP	mRA
相関係数R <sup>2</sup>	0.03	0.06	0.20	0.19	0.21	0.26

右心カテーテル検査成績は心拍数(HR), 平均肺動脈圧(mPA), 心拍出量(CO), 肺動脈血管抵抗(PVR), 右室拡張末期圧(RVEDP), 平均右房圧(mRA)を検討した. 各指標とLog(BNP)との相関関係を検討した. 図5にmRAとLog(BNP)との関係を示す. 表2には各指標とLog(BNP)との直線相関係数を示す. Log(BNP)とはmRAがもっとも相関係数が高く, 次はRVEDPであった. いずれも肺循環の指標というよりは右心室の負荷を示す指標であった. したがって, BNP, NTproBNPとも広い意味の右室機能を表す指標といえ従来の報告と合致していた.

#### 文 献

1) Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, et

al. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008 ; 101 : 3.

2) Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, et al. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004 ; 126 : 1330.

3) Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure : the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 2006 ; 152 : 828.

4) Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP) : a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1997 ; 47 : 287.

5) Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to

- the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 202.
- 6) Souza R, Bogossian HB, Humbert M, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 509.
- 7) Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006 ; 129 : 1313.
- 8) Gan CT, McCann GP, Marcus JT, et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 1190. Epub 2006 Sep 13.

\* \* \*

(抄録) 第 29 回 日本臨床薬理学会年会 2008 年 12 月 4~6 日 東京  
シンポジウム 7: 臨床試験のサロゲートマーカー

## 5. 肺高血圧症のサロゲートマーカー

佐藤 徹\*

日本における肺高血圧症の治療は、1999 年に経口プロスタグランジン製剤である beraprost が使用されるようになり、その後持続静注プロスタグランジン製剤 epo-prostenol, 経口薬 bosentan, sildenafil が加わり、肺高血圧症の予後が改善するようになった。予後を改善するためには、治療が十分なのかさらに強化すべきかを自覚症状あるいは検査所見から判定し、不十分と判定されたら治療を追加する必要がある。したがってどのような所見が予後と関連が強く治療方針の決定に有用かを明らかにすることが重要となる。2004 年の Chest 誌に ACCP (American College of Chest Physician) が主導して evidence に基づいた肺動脈性肺高血圧症の予後決定因子が示された<sup>1)</sup>。これによると NYHA 心機能分類、6 分間歩行距離、心嚢液の有無、平均右房圧、心係数等がこの順に予後と関係していた。しかし、2007 年の Am Heart J に、肺高血圧症の予後と関係する初診時の所見が必ずしも経過観察中には有用な所見とはいえないとの報告 (メタアナリシス) が発表された<sup>2)</sup>。たとえば 6 分間歩行距離を例に挙げると、治療前の 6 分間歩行距離は予後と関連しているが、治療後の 6 分間歩行距離改善度は予後とは強い関連がなかった。この結果は、最近の肺動脈性肺高血圧症の治療薬効果判定に、6 分間歩行距離の改善度が最も有用な所見とされることが多い現状に疑問を投げかけている。この報告では、まず肺動脈性肺高血圧症 141 例の治療前の所見と予後との関連を Cox 比例ハザードモデルから検討した。次いで、右心カテーテル検査を施行した時点での各検査所見と、その時点からの予後を Cox 比例ハザードモデルを用いて検討し、経過観察時に有用な検査所見の検出を試みた。

### 1. 方法

#### 1) 対象患者

1998 年 4 月 1 日より 2008 年 11 月 30 日までに慶應大学病院に入院した肺動脈性肺高血圧患者 306 例のうち、死亡時まであるいは 2008 年 11 月まで経過観察が可能で検査項目の 8 割以上の検査が施行された 141 例 (男 37 例, 女 104 例, 年齢  $43 \pm 16$  歳) を対象とした。平均観察期間は  $39 \pm 29$  カ月であった。119 例が生存し、22 例が死亡していた (平均観察期間  $28 \pm 20$  カ月)。

\* 慶應義塾大学医学部教育統轄センター  
現 杏林大学医学部循環器内科  
〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2

Table 1 治療前と経過観察中の検査項目

検討項目
1) 年齢, 性
2) 右心カテーテル検査 HR, PA, CO, PAR, RA, RVEDP, PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , SvO <sub>2</sub>
3) 血液検査: plt, TB, UA, BNP, Alp
4) 運動負荷所見: 6 分間歩行距離, peakVO <sub>2</sub> , VE/VCO <sub>2</sub> slope
5) 診察所見: S3, S4, S2 分裂, JVD, TR, PR, 肝腫大
6) その他: CTR, 心エコーの TR

HR: 心拍数, PA: 肺動脈圧, CO: 心拍出量, PAR: 肺血管抵抗, RA: 平均右房圧, RVEDP: 右室拡張末期圧, SvO<sub>2</sub>: 混合静脈血酸素飽和度, plt: 血小板数, TB: 総ビリルビン値, UA: 尿酸値, BNP: Brain Natriuretic Peptide, Alp: アルカリフォスファターゼ値, peakVO<sub>2</sub>: 最大酸素消費量, S3: 心音の第 III 音, S4: 心音の第 IV 音, S2 分裂: S2 の呼吸性分裂の有無, JVD: 頸静脈怒張, TR: 三尖弁閉鎖不全症, PR: 肺動脈弁閉鎖不全, CTR: 心胸郭比

#### 2) 検討項目

治療前の所見として、年齢、性、右心カテーテル検査成績、血液検査成績、運動負荷検査成績、CTR (心胸郭比)、心エコーの TR (三尖弁逆流の程度) を評価した。経過観察中の所見として上記の項目に追加して診察所見 (心音) を検討した (Table 1)。

#### 3) 検討方法

① 治療前の所見と予後の関係: 右心カテーテル検査時に他の検査も 1 週間以内に施行した。右心カテーテル検査施行日から死亡までの期間、あるいは生存している患者では 2008 年 11 月 30 日までの期間を算出した。生存期間と各検査所見の関係を Cox ハザードモデルで解析し、p 値を算出し比較した。

② 経過観察中の右心カテーテル検査時の各検査所見と予後との関係: 経過観察中の右心カテーテル検査時に、Table 1 に示された諸検査を施行した。この右心カテーテル検査時から死亡あるいは 2008 年 11 月 30 日までの期間と各検査所見との関係を Cox ハザードモデルで検討した。総検査総数は 453 であった。

### 2. 結果

#### 1) 治療開始前の検査所見と予後の関係 (Table 2)

Table 2 に示す所見が予後と有意に関係していた。RVEDP, mRA, PAR, SvO<sub>2</sub> などの右心カテーテル検査所見が予後と強く関連していた。ほかには BNP, CTR, UA が予後と有意に関係していた。

Table 2 治療開始前の検査所見と予後の関係

指標	症例数	p 値	AIC
RVEDP	128	0.002	140
mRA	135	0.003	186
PAR	126	0.008	185
BNP	115	0.009	163
CTR	72	0.018	111
SvO <sub>2</sub>	79	0.018	32
UA	126	0.037	177

Table 3 経過観察中の検査所見と予後の関係

指標	施行数	p 値	AIC
mRA	429	<0.00001	1022
HR	416	<0.00001	885
PAR	405	0.00001	978
VE/VCO <sub>2</sub> slope	138	0.00005	375
CTR	250	0.00008	701
Peak VO <sub>2</sub>	137	0.0001	383
TR	117	0.0003	439
TB	397	0.001	961
BNP	366	0.0019	904
mPA	447	0.007	1057

Table 4 治療前と経過観察中の予後規定因子の比較

初診時—予後規定因子			Followup 検査—予後規定因子		
指標	施行数	p 値	指標	施行数	p 値
RVEDP	128	0.002	mRA	429	<0.00001
mRA	135	0.003	HR	416	<0.00001
PAR	126	0.008	PAR	405	0.00001
BNP	115	0.009	VE/VCO <sub>2</sub> slope	138	0.00005
CTR	72	0.018	CTR	250	0.00008
SvO <sub>2</sub>	79	0.018	Peak VO <sub>2</sub>	137	0.0001
UA	126	0.037	TR	117	0.0003
			TB	397	0.001
			BNP	366	0.0019
			mPA	447	0.007

下線のついた指標は、初診時、follow up 時に共通に有用な予後規定因子

予後との関連が強いことが示された。mPA は右心機能が保たれているうちは肺循環障害に比例して増加するが、右心機能が低下すると心拍出量が減少するためかえって低下し、必ずしも肺高血圧症の重症度と比例して変化するとはいえない。そのため予後規定因子としての意義が高くないのであろう。CO については 2004 年の Chest 誌の報告では CI が予後規定因子として意義が高いとされたが今回は CO を検討したため関連性が低かったのかもしれない。

BNP は右心機能に応じて変化する指標であり、右心不全の増悪により上昇することが知られている<sup>3)</sup>。治療前のほうが予後との関連が強かった。BNP は治療による細かい変化を反映しにくい可能性が考えられた。

運動負荷試験の指標である VE/VCO<sub>2</sub> slope、Peak VO<sub>2</sub> は施行数が他の検査所見より少ない。この両者は、研究期間の初期 (1999 年～2004 年) におもに施行された。施行数の異なる検査所見を同時に比較するのは問題があるが、運動負荷試験指標の有効性を知らなかったのであって解析に含めた。施行数が増加すると p 値はさらに減少し、予後判定の有効性はより高くなる可能性が考えられた。

心エコーの TR の程度、TB は右心不全を示す所見であり、経過観察中には予後を判定する有用な所見であった。右心カテーテル検査中の心拍数も経過観察中には予後と関連が深く、簡単に得られる所見という点からも有用性が高かった。治療前の心拍数は予後とは関連が低く、興味深かった。

以上の解析を通じて感じたことは、肺高血圧症の死亡原因は右心不全が主体であり右室機能不全が死亡に繋がるが、治療前に有用な予後規定因子は、発症時に示され治療によって変わりにくい心筋特性を示していると思われた。これに対し、経過観察時に予後と関連の強い因子は、治療によって変化する心筋特性を示す指標と思われた。

文 献

1) McLaughlin VV, et al. *Chest* 2004 ; 126(1 Suppl) : 78s-92s.  
 2) Macchia A, et al. *Am Heart J* 2007 ; 153(6) : 1037-47.  
 3) Yap LB, et al. *Chest* 2004 ; 126(4) : 1330-6.

2) 経過観察中の検査所見と予後の関係 (Table 3)

予後と関係する検査所見のうち、p 値の低い 10 所見を Table 3 に示した。mRA、HR、PAR などの右心カテーテル検査所見、VE/VCO<sub>2</sub> slope、peak VO<sub>2</sub> などの運動負荷試験の指標、CTR、心エコーの TR の程度、BNP が予後と関連していた。

3) 治療前と経過観察中の予後規定因子の比較 (Table 4)

① RVEDP は治療前には予後と関連が深かったが、経過観察中は関連が低かった。② mRA、PAR は治療前、経過観察中ともに予後と関連が深かった。③ BNP は治療前には予後と関連が深かったが、経過観察中は関連がやや低かった。④ CTR は治療前も経過観察中も予後と中等度の関連があった。⑤ SvO<sub>2</sub>、UA は治療前のみ予後と関連が深かった。⑥ 心拍数、運動負荷試験の 2 つの指標、心エコーの三尖弁逆流の程度、TB はおもに経過観察中に予後と関連があった。

3. 考 察

肺動脈性肺高血圧症 141 例の予後規定因子を治療前と経過観察中に分けて検討した。両者には共通のものもあるが、どちらかでのみ有用な因子もあり、検査所見の解釈に当たっては注意を要すると考えられた。RVEDP は治療前には予後と関連が強かったが、経過観察中は予後との関連性が低かった。この理由として考えられるのは、RVEDP は他の検査所見と比較して治療による変化が少なく、臨床的改善が反映しにくいのではないかと考えられる。

mRA、PAR、CTR は治療前も経過観察時でもいずれの場合でも予後の判定に有用であった。mRA、CTR は右心不全の程度を表す検査所見であり、右心不全の程度が予後と強く関係するというのは十分納得できる。PAR は肺高血圧症の程度を示す所見の一つであるが、mRA、CO よりも

## S-8-5

### 慢性心不全患者における $\beta$ 遮断薬有効性の個体差： $\beta$ アドレナリン受容体抗体を指標とした解析

慶應義塾大学医学部 循環器内科<sup>1</sup>、  
東京歯科大学市川総合病院 循環器科<sup>2</sup>、  
東京歯科大学市川病院 循環器科<sup>3</sup>、  
北里大学北里研究所病院 循環器内科<sup>4</sup>、東京電力病院 内科<sup>5</sup>、  
慶應義塾大学医学部 医学教育統轄センター<sup>6</sup>

吉川 勉<sup>(FJCC)</sup><sup>1</sup>、長友 祐司<sup>1</sup>、河野 隆志<sup>2</sup>、吉澤 彰宏<sup>3</sup>、  
馬場 彰泰<sup>1</sup>、安斉 俊久<sup>1</sup>、目黒 知己<sup>5</sup>、佐藤 徹<sup>6</sup>、小川 聡<sup>1</sup>

慢性心不全患者に対する $\beta$ 遮断薬の有効性は確立し、収縮障害を主徴とする心不全患者には広く用いられている。大規模臨床試験において全体としての生命予後改善効果は明らかであるが、実診療においては心機能の改善効果に個体差があることが経験される。本邦では慢性心不全患者の成因の多くを拡張型心筋症(DCM)が占める。DCM患者の約4割に $\beta$ アドレナリン受容体に対する自己抗体が検出される。本自己抗体はアゴニスト様作用を有し、 $\beta$ 遮断薬がその作用を遮断することが指摘されている。104例のDCM患者の長期フォローアップ・データでは、本自己抗体の存在は突然死の予測因子となることが明らかとなった。 $\beta$ 遮断薬の使用は本自己抗体を有するDCM患者の場合にハイリスク心室頻拍の負の予測因子となることが判明した。82例の慢性心不全患者を対象とした検討では、20例に本自己抗体が検出された。自己抗体陽性患者は陰性患者に比べて $\beta$ 遮断薬開始16週後における左室拡張末期径( $p=0.04$ )、収縮末期径( $p<0.01$ )および左室駆出率の増加度( $\Delta$  EF)が大であった( $p=0.02$ )。血漿ナトリウム利尿ペプチド(BNP)濃度の変化度( $\Delta$  BNP)は自己抗体陽性患者に大の傾向を示した( $p=0.09$ )。血漿BNP濃度が中央値より高い患者群では、 $\Delta$  EFおよび $\Delta$  BNP共に自己抗体陽性群で大であった( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ )。血漿BNP濃度が中央値より低い場合には、自己抗体陽性群と陰性群でこれらの指標に差はなかった。メトプロロールが投与された心不全患者の場合、自己抗体陽性患者と陰性患者で $\Delta$  EFに差はなかったが、カルベジロールが投与された心不全患者において $\Delta$  EFは自己抗体陽性患者に大であった( $p=0.02$ )。〔結論〕 $\beta$ 遮断薬の有効性には個体差が存在する。DCMを基礎疾患とする場合には $\beta$ アドレナリン受容体に対する抗体が鍵を握っていることが明らかとなった。

# 肺高血圧症の診断基準・疫学

*Diagnostic criteria and epidemiology of pulmonary hypertension*



佐藤 徹  
SATO Toru

## 肺高血圧症—基礎と臨床の最前線

Key words 肺高血圧症 診断基準 有病率 肺動脈性肺高血圧症  
フランスの肺高血圧症



### 肺高血圧症の診断基準

従来の肺高血圧症の診断基準は、右心カテーテル検査における安静時平均肺動脈圧 (mPA) 25 mmHg 以上、あるいは運動時 mPA 30 mmHg 以上、あるいは肺血管抵抗 2 Wood 単位以上であった。

2008年初頭アメリカの Danapoint で行われた第4回肺高血圧症世界会議でこれが改訂された。運動時 mPA と肺血管抵抗に関する基準が削除され、安静時 mPA 25 mmHg 以上を肺高血圧症の確定、mPA 20 mmHg 以下を正常、mPA 21~24 mmHg を肺高血圧症の疑いとされた<sup>1)</sup>。肺動脈性肺高血圧症ではさらに肺動脈楔入圧 15 mmHg 以下という条件が加わる。

この根拠を報告書から抜粋すると、この会議では正常者の肺動脈圧に関する42の論文のメタアナリシスが行われ、mPA の平均値が  $14 \pm 3.3$  mmHg、正常上限が 20.6 mmHg であった。運動時の mPA は運動強度により異なり、心拍数 (HR) が 100~110 の軽度の運動では mPA の上限が 32 mmHg (臥位)、30 mmHg (座位)、HR が 130~135 の中等度の運動では mPA の上限が 31 mmHg (臥位)、35 mmHg (座位)、HR が 160 の高度の運動では mPA の上限が 37 mmHg (臥位)、35 mmHg (座位) であった。運動

杏林大学医学部循環器内科 教授

時には年齢による mPA の違いが大きく、50歳以上では軽度の運動での mPA の上限が 45 mmHg、中等度の運動での mPA の上限が 47 mmHg であり、正常者における運動時 mPA を決定することは難しいと考えられ、肺高血圧症の診断基準から除外された。

心エコーによる肺高血圧症の診断基準は、1998年の Evian における第2回肺高血圧症世界会議で、三尖弁閉鎖不全から求めた推定肺動脈圧 36 mmHg 以上とされた (60歳以上と肥満者を除外)<sup>2)</sup>。運動時の心エコードップラーによる肺高血圧症の診断基準は、単一の施設からの報告で 40 mmHg とするものがある<sup>3)</sup>。



### 肺高血圧症の疫学

欧米のデータを紹介した後、われわれの経験を述べてみたい。

#### 1. フランス全国統計

2006年にフランスにおいて肺高血圧に関する全国調査の結果が報告された<sup>4)</sup>。2002~2003年にかけて登録された成人 (18~85歳) の肺動脈性肺高血圧症患者は 674 人で、有病率は 15.0 人/100 万人で罹患率は 2.4 人であった。平均年齢は  $50 \pm 15$  歳で女性の比率は 65% であった。年齢分布を図 1 に示

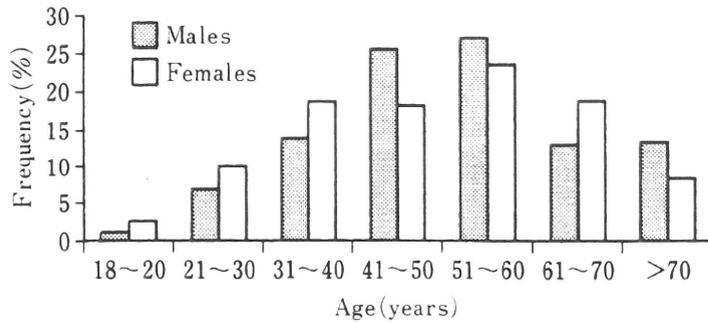


図1 フランス全国統計の年齢分布 (Humbert, Sitbon, Chaouat, et al : Pulmonary Hypertension in Franceより)

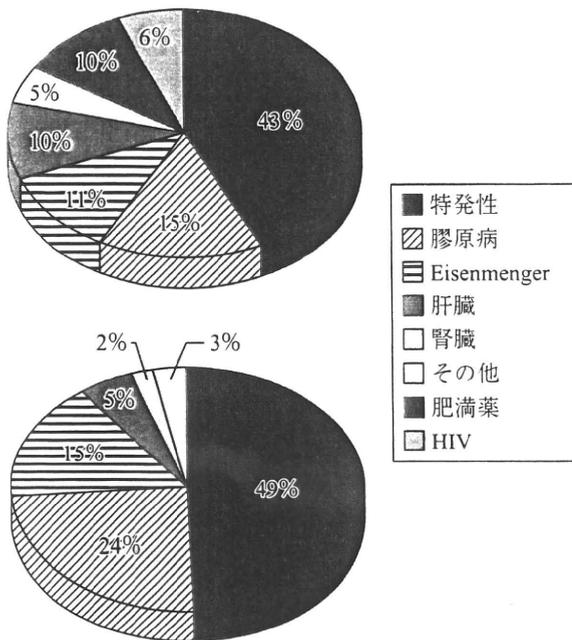


図2 肺高血圧症の原因疾患

上段：フランスの全国統計(2002~2003年) (文献4を改変)  
 下段：慶應義塾大学病院の統計(1999~2008年)  
 Eisenmenger：先天性心疾患によるもの 肝臓：門脈性  
 肥満薬：やせ薬によるものを指す

す。50代に単一ピークを有する分布をしている。原因疾患の内訳は、特発性、家族性、肥満薬によるもの、膠原病によるもの、先天性疾患によるもの、門脈性、HIVによるものが39.2%、3.9%、9.5%、15.3%、11.3%、10.4%、6.2%を占めた(図2上段)。診断時には3/4がNYHAⅢかⅣで、平均の6分間歩行距離が329m、mPA 55 ± 15mmHg、心拍出量は2.5 ± 0.8L/min/m<sup>2</sup>、肺動脈血管抵抗(PVR)は20.5 ± 10.2Wood Unitであった。表1に原因疾患毎の血行動態を示す。先天性心疾患、特発性、膠原病性の順に肺循環動態は重症であった。

表1 フランス全国統計の疾患別血行動態

Subgroup of Pulmonary Arterial Hypertension (n = 649)	RAP (mmHg)	mPAP (mmHg)	PAWP (mmHg)	CI (L/min/m <sup>2</sup> )	SvO <sub>2</sub> (%)	PVRI (mmHg /L/min/m <sup>2</sup> )	Acute Vasodilator Responders (%)
Idiopathic (n = 259)	9 ± 5	56 ± 14	8 ± 3	2.3 ± 0.7	61 ± 10	22.8 ± 10	10.3
Familial (n = 26)	7 ± 4	61 ± 12	8 ± 3	2.3 ± 0.7	63 ± 9	24.7 ± 8.5	0
Associated with one risk factor (n = 336)							
Connective tissue diseases (n = 97)	8 ± 6	45 ± 14	8 ± 3	2.5 ± 0.7	63 ± 8	16.5 ± 8.8	2.6
Congenital heart diseases (n = 66)	6 ± 4	68 ± 18	7 ± 4	2.7 ± 1.1	68 ± 8	26.0 ± 15.2	3.3
Portal hypertension (n = 69)	8 ± 5	52 ± 14	8 ± 4	2.9 ± 1.0	65 ± 7	16.8 ± 8.1	1.6
Anorexigens (n = 63)	9 ± 5	56 ± 12	8 ± 4	2.5 ± 0.7	63 ± 9	20.0 ± 8.3	6.8
HIV infection (n = 41)	9 ± 6	49 ± 11	7 ± 3	2.7 ± 0.7	60 ± 8	17.2 ± 6.6	0
Associated with two risk factors (n = 28)	9 ± 5	49 ± 15	8 ± 3	3.0 ± 1.0	64 ± 8	15.3 ± 8.4	0

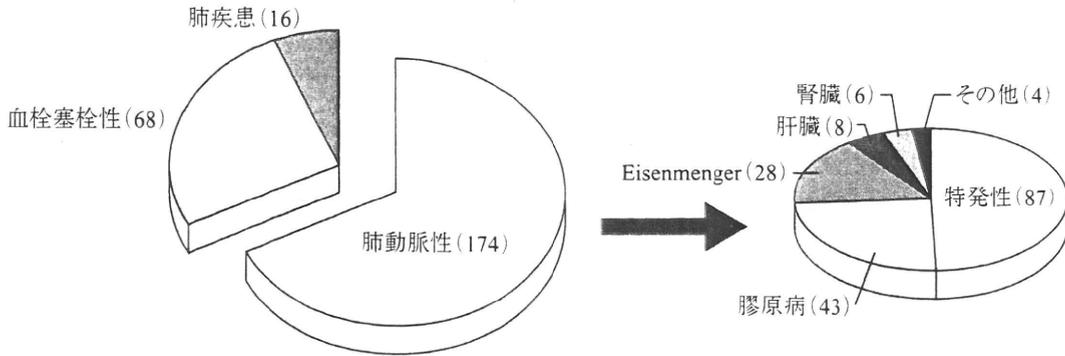


図3 慶應義塾大学医学部循環器内科における肺高血圧症の原因疾患  
1999～2008年に入院の上右心カテーテル検査を施行した症例を対象

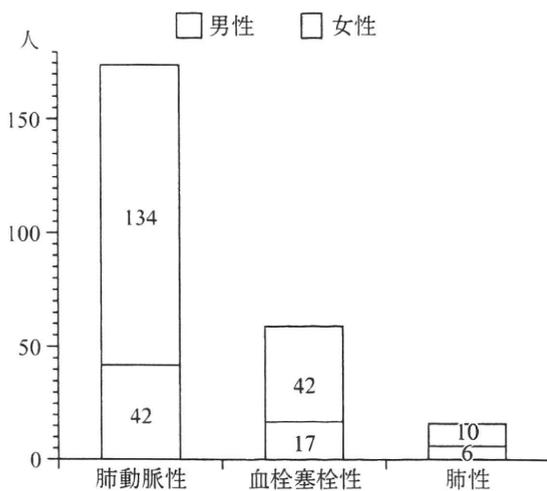


図4 慶應義塾大学医学部循環器内科における肺高血圧症の男女比  
1999～2008年に入院の上右心カテーテル検査を施行した症例を対象

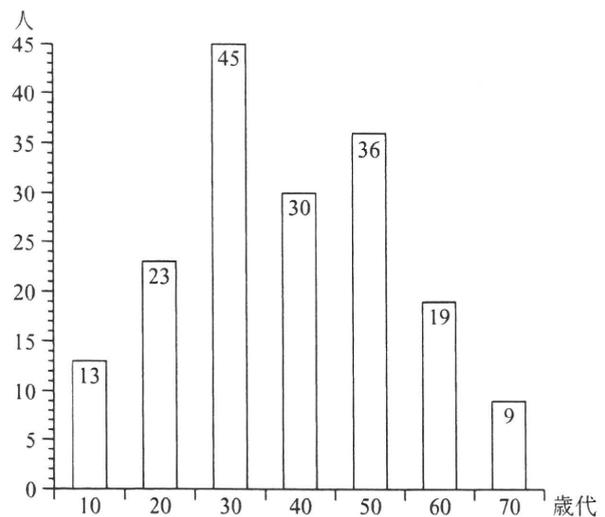


図5 慶應大学医学部循環器内科における肺動脈性肺高血圧症の年齢分布

## 2. 慶應義塾大学医学部循環器内科における成績

慶應義塾大学医学部循環器内科における1999～2008年までに入院してカテーテル検査を施行した比較的重症の患者を対象とした集計を示し、フランスの統計と比較してみたい。

図2下段に原因疾患の内訳を示したが、日本にはやせ薬、HIV、門脈性の肺高血圧症は少なく、フランスの統計からこれらの疾患を除外して計算し直すと特発性、膠原病によるもの、先天性疾患によるものの比率は51%、18%、13%となり、われわれの集計と大きな差はないと思われる。日本ではやせ薬の使用は少なく、HIVもまれである。門脈性の肺高血圧症が少ないのは、日本で

は飲酒量が少なくアルコール性の肝障害が少ないためであろうか。

図3に肺動脈性肺高血圧症以外の肺高血圧症も含めた原因疾患の割合を示す。2/3は肺動脈性肺高血圧症であった。図4にこれらの男女比を示す。女性の比率は77%でフランスの統計とほぼ同様であった。図5に慶應義塾大学医学部循環器内科における肺動脈性肺高血圧症の年齢分布を示す。30歳代のピークは特発性、50歳代のピークは膠原病性の肺高血圧症による。図1のフランスの年齢分布と異なっている。これはフランスではやせ薬、HIVによるものが日本より多いことが一因だが、原因別の平均年齢をみるとIPAHの平均年齢は52±15歳となっており、明らかに慶應義塾

大学医学部循環器内科の平均年齢より高く，理由はよくわからない．IPAHも真の原因が異なっている可能性がある．

図6には日本における特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)の有病率を示す．難病認定のために提出された書類数から集計されている．われわれのデータからは肺動脈性肺高血圧症(PAH)はIPAHの2倍であるので，PAHの有病率は人口100万あたり12となる．フランスの15と大きな差はないと思われる．慶應義塾大学医学部循環器内科におけるPAH 174例のmPAは $57 \pm 13$ mmHg，PVR $19 \pm 9$  Wood unit，平均右房圧 $8 \pm 5$  mmHgでフランスと大差がなかった．慶應義塾大学医学部循環器内科では67%がNYHAⅢ以上で，フランスの成績と大差はなかった．

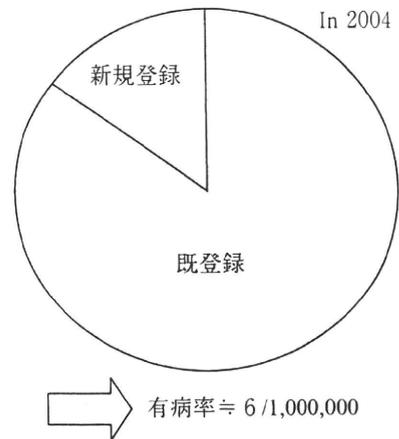


図6 日本における特発性肺動脈性肺高血圧症の有病率  
 - 難病登録からの推定  
 (笠原ほか：特発性肺高血圧症の解析．厚労省班研究，2005より)

#### 文 献

- 1) Badesch, et al : Diagnosis and Assessment of PAH. JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009.
- 2) McGoon MD : The assessment of pulmonary hypertension. Clin Chest Med 22 : 493-508, 2001.
- 3) Grunig E, et al : Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. Circulation 102 : 1145-1150, 2000.
- 4) Humbert M, et al : Pulmonary Arterial Hypertension in France : Results from a National Registry. Am. J. Respir. Crit. Care Med 173 : 1023-1030, 2006.

特  
集

肺高血圧症診療の最前線

肺高血圧症の臨床症状と検査所見

佐藤 徹\*

要 旨

肺高血圧症の代表的症状としては息切れが最も特徴的で換気量の亢進により起こる。必ずしも低酸素血症を伴わないことは他の心疾患や肺疾患との相違点となる。検査は鑑別診断、重症度判定のためのものに分類される。鑑別診断にはさまざまな検査を施行して細かい鑑別を行う必要がある。重症度判定検査は治療選択、予後判定のために必要で右心カテーテル検査、BNP、6 分間歩行検査などが行われる。

Key words：特発性肺動脈性肺高血圧症，息切れ，右心カテーテル検査，6 分間歩行試験/idiopathic pulmonary arterial hypertension, dyspnea, right heart catheterization, 6-minute walk test

1 肺高血圧症の臨床症状

特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension : IPAH) は難病に指定され医療費は主に国費で支払われている。その申請書に症状を記載する欄があり、これをまとめた報告を図 1 に示す。千葉大学の Kasahara らが 2004 年の報告書をまとめ 2005 年に発表している。これは IPAH 患者の症状を集計したものだが肺高血圧症一般の症状と考えてよい。易疲労感、息切れ、胸痛、失神の順に出現頻度が高い。他に経験する症状としては咳嗽、血痰などがある。易疲労感是非特異的な症状でこれから肺高血圧症を鑑別診断の一つに挙げるのは難しい。

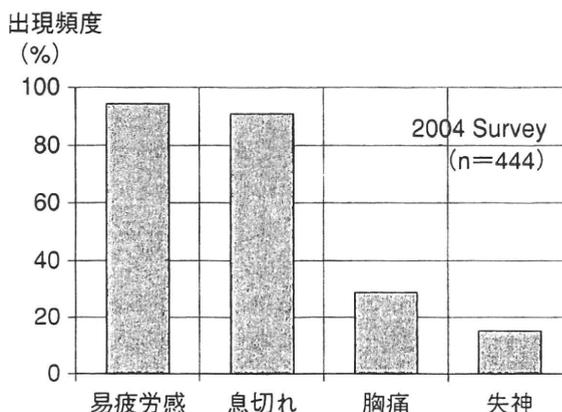


図 1 特発性肺動脈性肺高血圧症の症状 (Kasahara Y, et al. 厚労省班研究, 2005 より引用)

1) 息切れ

肺高血圧症の最も特徴的な症状といえる。息切れを生ずる代表的疾患は呼吸器疾患と心

Symptoms and Laboratory Findings in Pulmonary Hypertension

Toru SATOH\*

\* Department of Cardiology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo

\* 杏林大学医学部循環器内科 (〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2)