

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の医薬品開発への応用

福田 恵一*

Application of Human iPS Cell-derived Cardiomyocyte Drug Discovery

Keiichi FUKUDA*

1. はじめに

iPS 細胞は京都大学の山中教授が開発したもの^{1,2)}で、線維芽細胞に4つのリプログラム遺伝子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) を導入することにより作製した『ES 細胞と同等の機能を持つ多能性幹細胞』である。近年、多種類のヒト細胞からの iPS 細胞樹立が報告され、注目を集めている。循環器領域でも、ヒト iPS 細胞から心筋細胞が分化誘導できることが報告されて以来、再生医療・心臓病の病態解明・創薬ツールとして多くの期待を集めている。

本稿では、iPS 細胞を用いた心筋細胞による心臓病の病態解明・創薬への応用に関する研究の状況を報告する。

2. 血液 1 滴から確実に iPS 細胞を創る技術の開発

従来の iPS 細胞樹立方法は、レトロウイルスを用いて4遺伝子を線維芽細胞に導入する方法であった。この方法は、①皮膚のバイオプシーが必要、②線維芽細胞樹立に時間が掛かる、③染色体上の既存遺伝子の破壊、④残存したリプログラム遺伝子の再活性化により腫瘍形成の可能性があること等が問題であった。

そこで、われわれは皮膚バイオプシーや線維芽細胞の樹立を必要とせず、染色体に遺伝子を挿入しない iPS 細胞を樹立する方法を開発した。この方法は、1 滴の血液 (0.1 mL) から、わずか1か月足らずで、ゲノム遺伝子を傷つけずに iPS 細胞を樹立する方法である³⁾ (Fig. 1)。わ

れわれは末梢血 T リンパ球を抗 CD3 抗体と IL2 により刺激して細胞増殖させ、これにセンダイウイルス SeV を用いて4つのリプログラム遺伝子の導入を行った。SeV は RNA (-) 鎖型ウイルスで、細胞質内で増殖するため、ゲノム遺伝子の破壊やこれらの再活性化に伴う腫瘍化の可能性を大きく低下させた。この方法で樹立した iPS 細胞は、*in vitro* でも心筋を含む3胚葉系に分化し、ゲノム染色体形に異常がなく、免疫不全マウスに移植すると奇形腫を形成し、多分化能を有することを証明した³⁾。更に、この方法によれば採血から iPS 細胞の樹立には25日しか掛からない。iPS 細胞樹立の残された課題をほぼ解決できたことになり、臨床応用に向けた大きなステップとなった。

3. iPS 細胞から心筋細胞を創る

iPS 細胞を心筋細胞に効率的に分化誘導するには、心筋分化の発生過程を出来るだけ忠実に再現することが近道である。われわれは、発生段階の心臓予定領域に発現する細胞増殖因子やその受容体を同定し、これを ES・iPS 細胞に応用することにより心筋細胞を誘導することを試みた。

われわれは心臓形成最早期の心筋前駆細胞に発現する因子をスクリーニングする過程で、BMP (Bone morphogenetic protein) の内因性阻害因子 *noggin* が同部位に一過性に強発現する現象を見出した⁴⁾。この *noggin* をマウス ES 細胞に投与し心筋細胞が誘導されるか否かを検討

* 慶應義塾大学医学部循環器内科 東京都新宿区信濃町 35 (〒160-8582)

Department of Cardiology, Keio University, School of Medicine, 35, Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

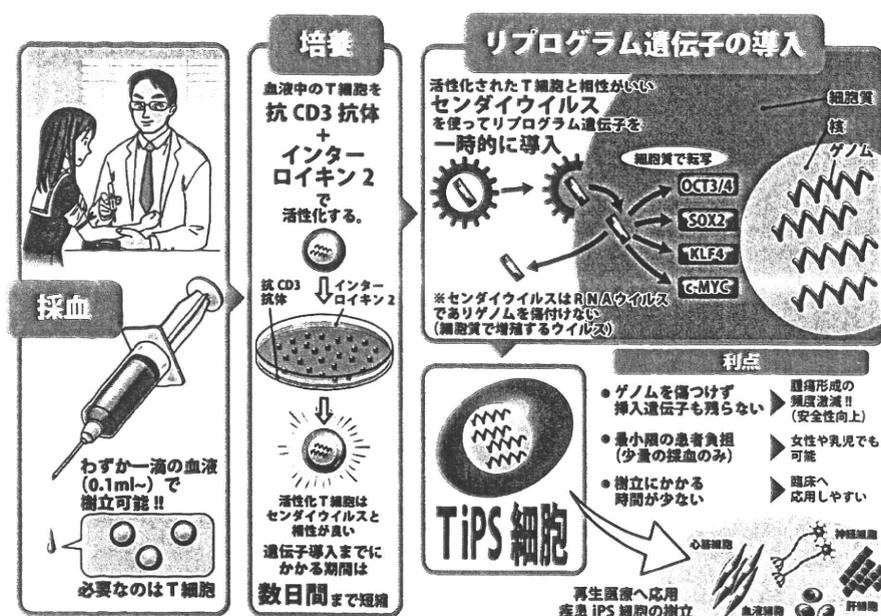


Fig.1 Tリンパ球からのiPS細胞の樹立とその特徴
末梢血中のTリンパ球を用いることにより、非侵襲的（女性、小児でも可能）にわずか25日でiPS細胞を樹立できるようになった（文献3）より改変。

胎生早期の心臓予定領域におけるNogginの発現(A)と
Noggin刺激によるES細胞の心筋細胞誘導(B)

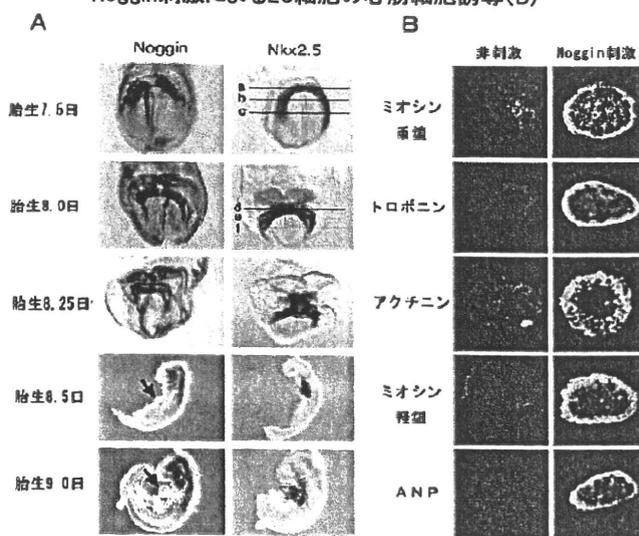


Fig.2 胎生早期の心臓予定領域にnogginは発現し、ES・iPS細胞の心筋細胞誘導を行う

A: 発生段階におけるnogginの発現。心臓予定領域に極早期に短時間発現する。B: nogginにより誘導した心筋細胞（緑色部分）。胚様体全体が心筋細胞に変化していることがわかる（文献4）より改変。

した結果、ある特定の時期、特定の濃度で投与するとマウスES細胞の90%程度が心筋細胞に分化誘導された^{4,5)}。この現象は、ES細胞を前方側板中胚葉に分化誘導することにより心筋誘導したものであった（Fig.2）。この方法をサルES細胞⁶⁾、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞に応用

することにより心筋細胞を誘導できたが、その一方でnoggin単独では、マウスES細胞に対する作用ほど効果的なものではなかった。このため、更なる細胞増殖因子のスクリーニングを行った。

4. 心筋細胞の細胞分裂により大量に心筋細胞を創る

心筋細胞は胎児期には盛んに細胞分裂するが、出生後に細胞分裂は終熄する。ES・iPS 細胞から分化誘導された心筋細胞は胎仔期心筋に相当するため、まだ細胞分裂能を有している。われわれは、この時期の心筋細胞の細胞増殖を誘導する因子の同定を行った。

胎生 9・10 日目のマウス胎仔期心筋に、サイトカインの G-CSF とその受容体が発現しているのを見出した⁷⁾。妊娠 9 日目のマウス子宮内に直接 G-CSF を投与すると、胎仔心筋は盛んに細胞分裂し、心筋層の肥厚を認めた (Fig. 3)。この現象を応用し、ヒト iPS 細胞由来の心筋細胞に投与した結果、これらの細胞を効率的に細胞増殖させ、心筋細胞の収量を大幅に増加させることに成功した⁷⁾。

5. ヒト再生心筋細胞を用いた電気生理学的解析

これまで、ヒト心筋細胞の電気生理学的解析はパイオプシー標本を除いて、困難であった。われわれは、iPS 細胞由来心筋細胞を用いてこれらの活動電位を記録した。通常、活動電位はガラス微小電極を用いて観察されるが、長期間の観察を可能にするため、多電極法による field potential を記録した。

その結果、心筋細胞の Na 電流、K 電流、Ca 電流を明確に分離して記録が可能となった。これらに対し、各電流の阻害薬を利用すると各電流を選択的に抑制することが可能であった (Fig. 4)。これらの方法を用いることにより、心筋の各イオンチャネルに作用する種々の薬剤の作用を明確に分離できることが明らかとなった⁸⁾。

6. 疾患 iPS 細胞による心臓病の病態解明

iPS 細胞の最大の利点として、QT 延長症候群等の遺伝性心疾患患者の細胞を採取して、疾患モデル細胞を作出出来る点が挙げられる。心筋疾患では遺伝性 QT 延長症候群、肥大型心筋症、一部の拡張型心筋症等の遺伝子異常を伴う疾患が知られている。これらの症例から iPS 細胞を樹立し、心筋細胞に誘導することにより、これらの疾患の病態解明、治療法の開発に繋げることが出来る。われわれは既に、遺伝性 QT 延長症候群の 1 型から 3 型に関し、疾患 iPS 細胞を樹立することに成功し、現在、その電気生理学的解析を行っているところである。

7. おわりに

iPS 細胞の出現は再生医学の具現化だけでなく、種々の疾患の病態解明、創薬への応用に大きく貢献する可能

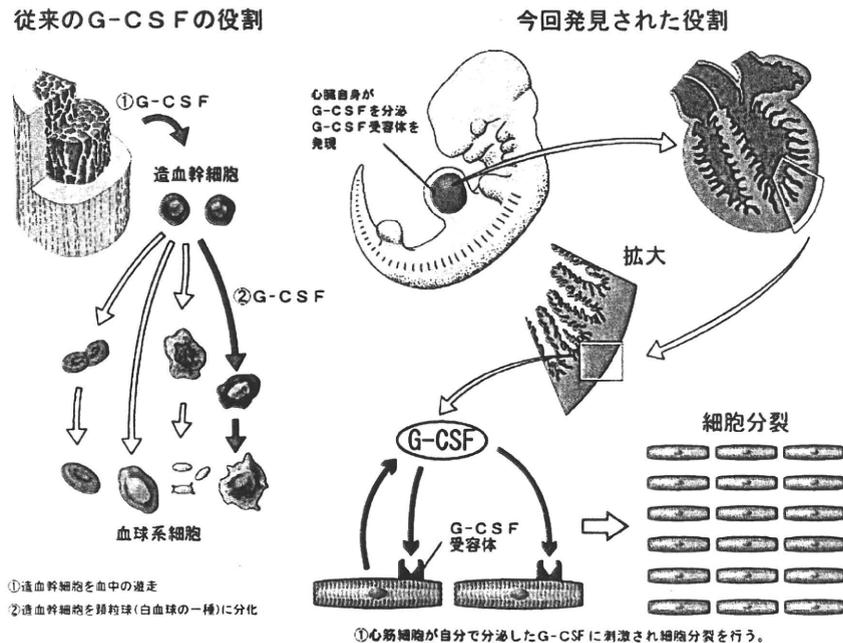


Fig. 3 G-CSF/G-CSF 受容体は autocrine 作用により胎仔期心筋の細胞増殖を行う
従来の考えではサイトカインの G-CSF は血液系に作用し、造血幹細胞の末梢血中への流出や顆粒球への移動が主たる作用であると考えられてきた。今回のわれわれの研究では G-CSF 及び G-CSF 受容体は胎仔期には心筋に最も多量に発現し、心筋細胞の増殖を司っていることが明らかとなった。これを再生医学に応用し、幼若な心筋細胞を細胞増殖させ収量を増加させることが出来るようになった(文献 7)より改変。

ヒトiPS心筋細胞の電気生理学的解析

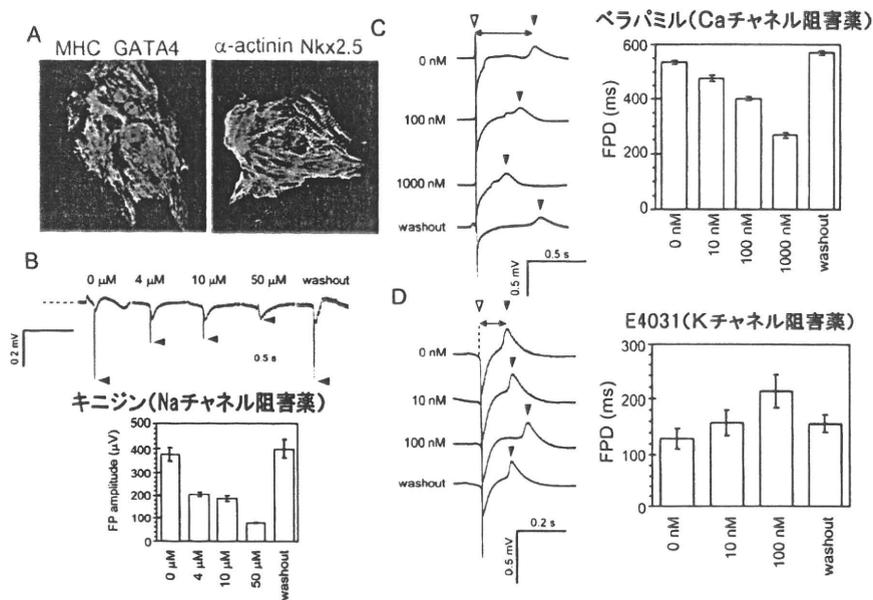


Fig. 4 ヒト再生心筋の活動電位と各種薬剤による変化

ヒト iPS 細胞を心筋細胞に分化誘導し、この再生心筋を多電極解析装置上で field potential を測定した。この field potential に対し、各々 Na 電流遮断薬 (キニジン)、Ca 電流遮断薬 (ベラパミル)、K 電流遮断薬 (E4031) を投与し、記録を行った (文献 8) より改変。

性を秘めている。本領域の研究が進み、治療を待つ患者さんに一日も早く恩恵を届けられるよう、われわれを含めた多くの研究者のより一層の努力が求められている。

文 献

- 1) Takahashi, K., Yamanaka, S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, **126**, 663-676 (2006).
- 2) Takahashi, K. *et al.*: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, **131**, 861-872 (2007).
- 3) Seki T., Yuasa S., Mayumi Oda., Egashira T., Yae K., Kusumoto D., Nakata H., Tohyama S., Hashimoto H., Kodaira M., Okada Y., Seimiya H., Fusaki N., Hasegawa M., Fukuda K.: Generation of induced pluripotent stem cells from human terminally differentiated circulating T cells. *Cell Stem Cell*, **7**, 11-4 (2010).
- 4) Yuasa S., Itabashi Y., Koshimizu U., Tanaka T., Sugimura K., Kinoshita M., Hattori F., Fukami S., Shimazaki T., Ogawa S., Okano H., Fukuda K.: Transient and strong inhibition of BMP signals by Noggin induces

cardiomyocyte differentiation in murine embryonic stem cells. *Nature Biotechnology*, **23**, 607-611 (2005).

- 5) Yuasa S., Fukuda K.: The multiple roles of BMP signaling in cardiac development. *Drug Discovery Today*, **5**, 209-214 (2008).
- 6) Chen H., Hattori F., Murata M., Weizhen Li., Yuasa S., Onitsuka T., Shimoji K., Ohno Y., Sasaki E., Hakuno D., Sano M., Makino S., Ogawa S., Fukuda K.: Common marmoset embryonic stem cell can differentiate into Cardiomyocytes. *Biophys. Biochem. Res. Comm.*, **369**, 801-806 (2008).
- 7) Shimoji K., Yuasa Y., Onizuka T., Hattori F., Tanaka T., Hara M., Ohno Y., Chen H., Koshimizu U., Ogawa S., Fukuda K.: G-CSF promotes the proliferation of developing cardiomyocytes in vivo and in derivation from ES and iPS cells. *Cell Stem Cell*, **6**, 227-237 (2010).
- 8) Tanaka T., Tohyama S., Murata M., Nomura F., Kaneko T., Chen H., Hattori F., Egashira T., Seki T., Ohno Y., Koshimizu U., Yuasa S., Ogawa S., Yamanaka Y., Yasuda K., Fukuda K.: *In vitro* pharmacologic testing using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **385**, 497-502 (2009).

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、エポプロステノール、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 (ベラプロスト徐放剤)

日本で開発され、1999年に経口プロスタサイクリン(PGI₂)誘導体制剤ベラプロスト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-PGF1 α 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⁸⁾。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 62.5 mg 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 125 mg よりも 250 mg 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 250 mg 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 500 mg 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 250 mg 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 44 m 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、エポボロステノールやシルデナ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. シルデナフィル

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。PDE V 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。シルデナフィルはこの PDE V の分解を抑制して cGMP を増加させ血管拡張作用を生じる。PDE V 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
BREATH-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		PVR
PHIRST-1	bosentan + sildenafil	45	PVR, 血中濃度
PACES	bosentan + tadalafil	216	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(BREATH-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 μ g(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

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

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。

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)

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 肺動脈性肺高血圧症(PAH) <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 5 新生児遷延性肺高血圧症 1. 肺静脈および/または肺毛細管閉塞 <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 1 収縮障害 2 拡張障害 3 弁膜症 | <ol style="list-style-type: none"> 3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症 <ol style="list-style-type: none"> 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) 肺泡低換気障害 6) 高所への慢性暴露 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 <ol style="list-style-type: none"> 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, ヒストチオサイトーシス 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, ゴーシェ病, 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)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

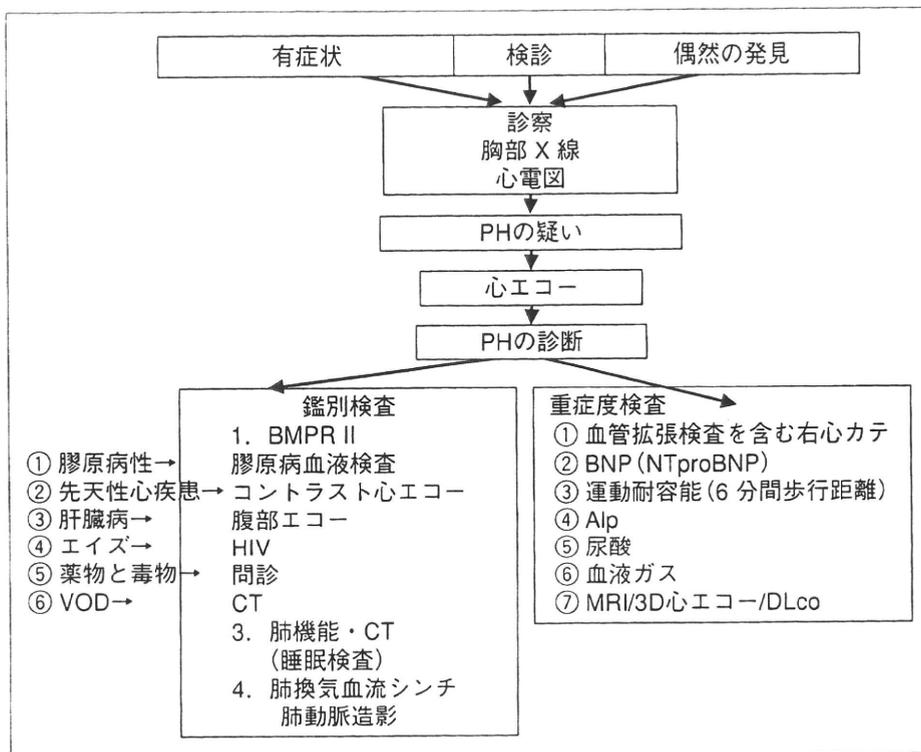


図1 肺高血圧症の診断手順 (Barst RJ. JACC 2004 ; 43 : 40Sを改変)

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

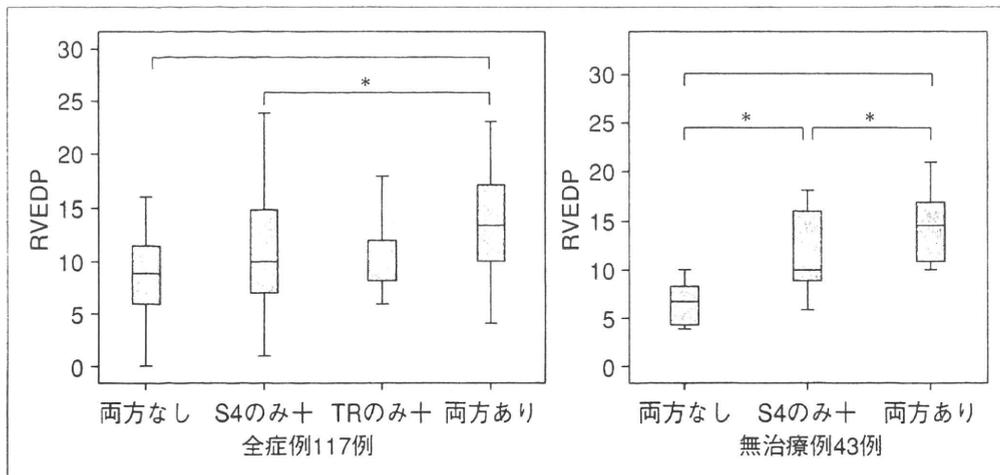


図2 肺高血圧症におけるS4とTRと重症度の関係

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。

* $P < 0.05$

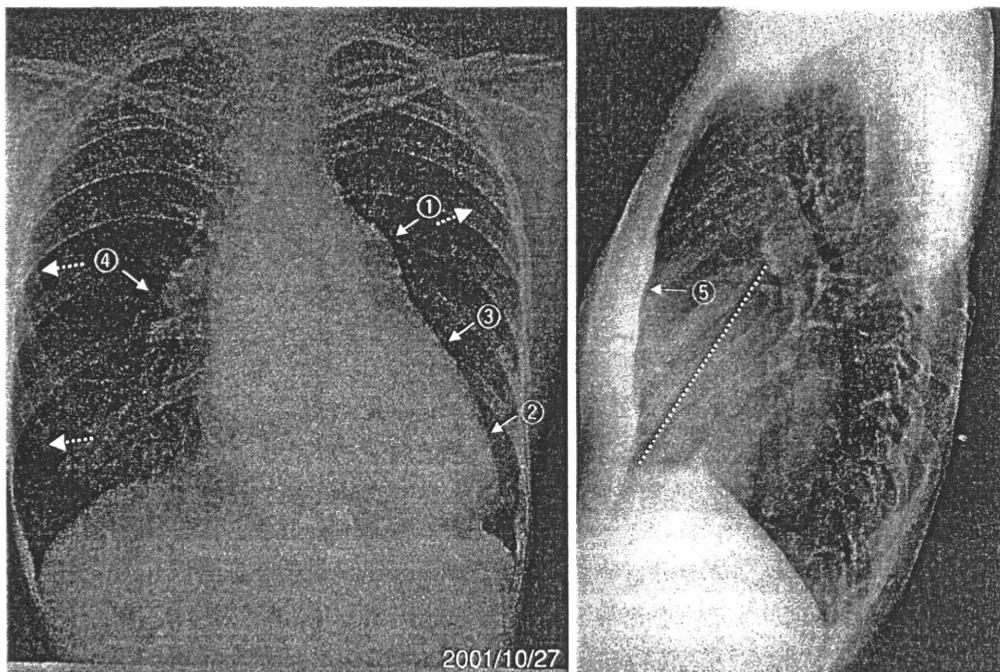


図3 肺高血圧症における胸部X線上の異常所見(本文参照)

①になる。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

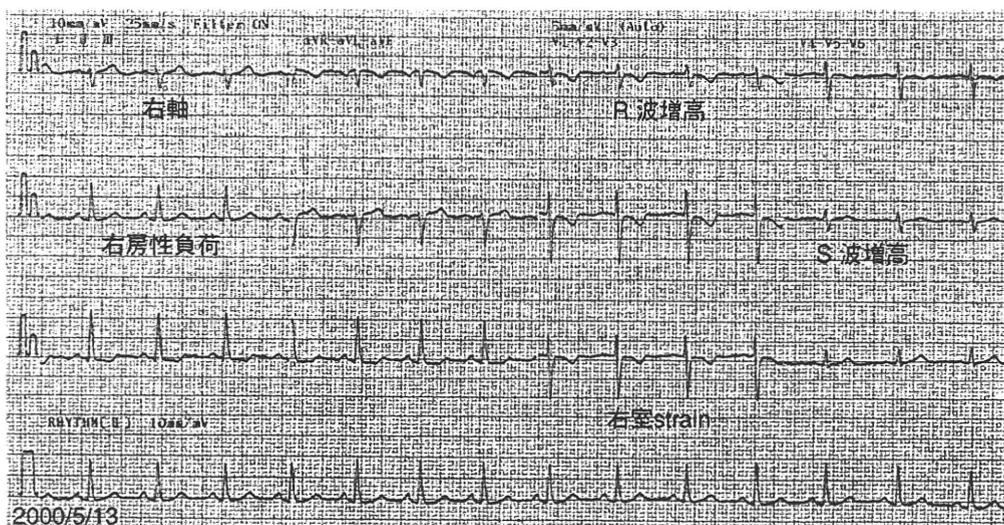


図4 肺高血圧症における心電図の異常所見(本文参照)

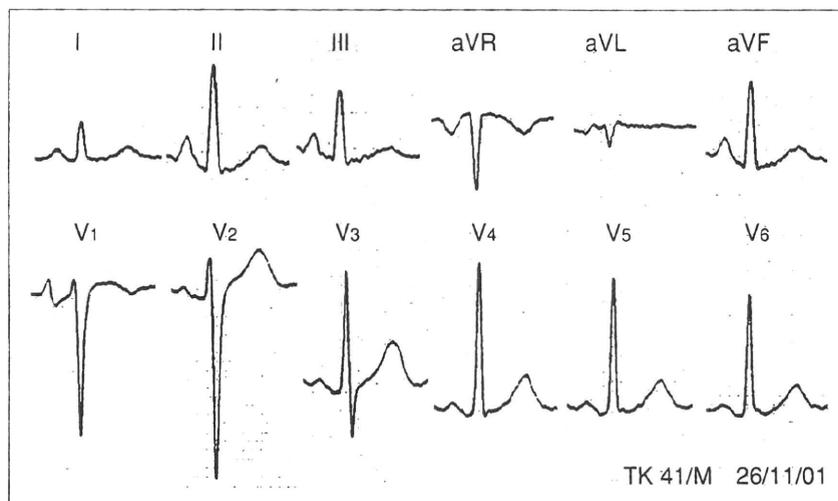


図5 急速進行型肺高血圧症の心電図所見

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例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、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), 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常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、カテーター検査で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

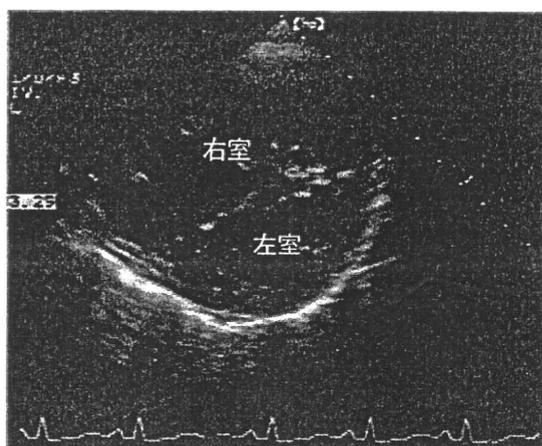


図6 肺高血圧症の心エコー所見
短軸像を示す。左室中隔の著明な扁平化がみられる。

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(BMPR II 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(BMPR II)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、

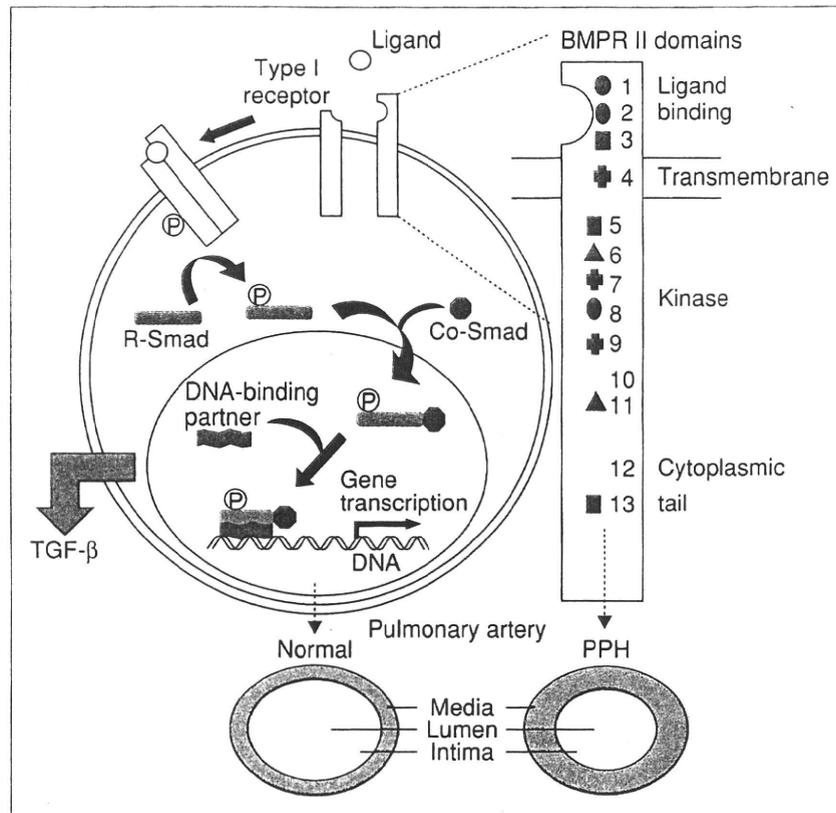


図7 特発性肺高血圧症におけるBMPR II遺伝子異常
BMPR IIによる細胞内シグナルの伝達を示す。

(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鑑別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 disease : textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. New York : Saunders ; 2001.
- 2) Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. BMPR2 mutation and outcome in pulmonary arterial hypertension : clinical relevance to physicians and patients. Am J Respir Crit Care Med 2008 ; 177 : 1300.
- 3) Hattori Y, Shimoda M, Okamoto S, et al. Pulmonary hypertension and thalidomide therapy in multiple 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 mortality of primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; 160 : 487.
- 5) Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension : comparison with cardiopulmonary exercise 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

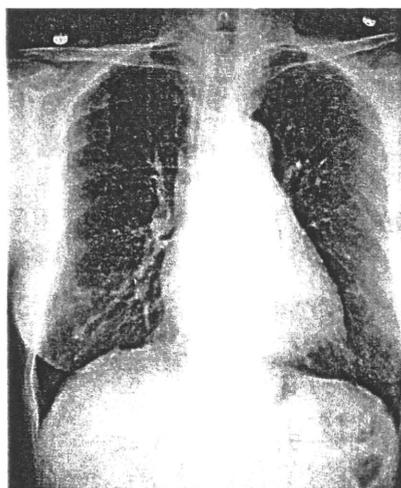
【表1】 静脈血栓生成の誘因

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 アンチトロンピン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

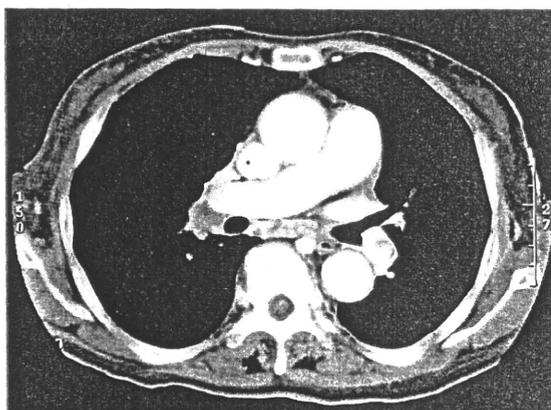
さとう とおる：杏林大学循環器内科 ㊟ 181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

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(血流のない肺胞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、梗塞部の水泡性ラ音、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、慢性肺血栓塞栓症に比べると発現頻度は低い。

心電図 急性肺血栓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、S I Q III 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栓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栓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、急性肺血栓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栓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、右室の血栓も必ず検索し、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は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