

IV. 研究成果の刊行物・別刷

心不全ケア 教本

編集◎眞茅みゆき・池亀俊美・加藤尚子

The Textbook of Care for Heart Failure Patients

メディカル・サイエンス・インターナショナル

肺高血圧症患者の治療とケア

疾患の定義・概念

肺高血圧症 pulmonary hypertension (PH) は、安静時平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上と定義され、その成因に器質的肺動脈病変および肺動脈攣縮が大きく関与している。また、進行性の肺血管抵抗上昇および肺動脈圧上昇が特徴で、きわめて予後不良な疾患である。最新のダナポイント分類では、障害部位にもとづいて大きく5つに分かれている(表1)¹⁾。

肺高血圧症の原因はさまざまであり、そのうち、肺高血圧症の基礎疾患となりうる心肺疾患がなく、原因不明のものを特発性肺動脈性肺高血圧症と定義している。膠原病、先天性心疾患、薬剤性などの複数の成因により肺動脈性肺高血圧症をきたしうる。また、肺高血圧症には、左心疾患、呼吸器疾患、慢性肺血栓塞栓症にともなうものもある。

特発性肺動脈性肺高血圧症の新規発症頻度は100万人に1~2人^{*1}であり、発症のピークは20~40歳の若年者である。小児では男女差を認めないが、成人では1:1.5~2で女性に多く、現在日本で1000人程度の患者数があると報告²⁾されている。

これらの肺血管疾患あるいは呼吸器疾患にともなう肺高血圧症を基礎疾患として右心室の肥大および拡張をきたした右心不全状態を肺性心とよぶ。

表1◆肺高血圧症の最新分類【ダナポイント分類(2008)】

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
 - 1.1. 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)
 - 1.2. 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH)
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, エンドグリン (遺伝性出血性毛細血管拡張症合併あるいは非合併)
 - 1.2.3. 不明
 - 1.3. 薬物および毒物誘発性
 - 1.4. 他の疾患に関連するもの
 - 1.4.1. 結合組織病
 - 1.4.2. HIV 感染症
 - 1.4.3. 門脈圧亢進症
 - 1.4.4. 先天性心疾患
 - 1.4.5. 住血吸虫症
 - 1.4.6. 慢性溶血性貧血
 - 1.5. 新生児遷延性肺高血圧症
- 1'. 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (PCH)
2. 左心疾患による肺高血圧症
 - 2.1. 収縮障害
 - 2.2. 拡張障害
 - 2.3. 弁膜症
3. 呼吸器疾患および/または低酸素による肺高血圧症
 - 3.1. 慢性閉塞性肺疾患
 - 3.2. 間質性肺疾患
 - 3.3. 拘束型閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患
 - 3.4. 睡眠呼吸障害
 - 3.5. 肺胞低換気症
 - 3.6. 高地への慢性曝露
 - 3.7. 成長障害
4. 慢性血栓塞栓症肺高血圧症 (CTEPH)
5. 原因不明の複合的要因による肺高血圧症
 - 5.1. 血液疾患: 骨髄増殖性疾患, 脾摘
 - 5.2. 全身疾患: サルコイドーシス, 肺 Langerhans 細胞組織球症, リンパ管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎
 - 5.3. 代謝疾患: 糖原病, Gaucher 病, 甲状腺疾患
 - 5.4. その他: 腫瘍塞栓, 線維性縦隔洞炎, 透析中の慢性腎不全

(Simonneau G, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(1 Suppl): S43-54. より)

症状

肺動脈性肺高血圧症の初期症状は労作時呼吸困難や全身倦怠感である。特異的な

*1 年間 100 人程度

症状ではなく、疑わないと診断できない。進行してくると労作時胸痛、失神発作、血痰、顔面や下肢の浮腫といった右心不全症状を呈する。そのほかに、右心不全にともなう静脈系のうっ血から、食欲不振や腹部膨満感、重症例では腹水を認める。

診断

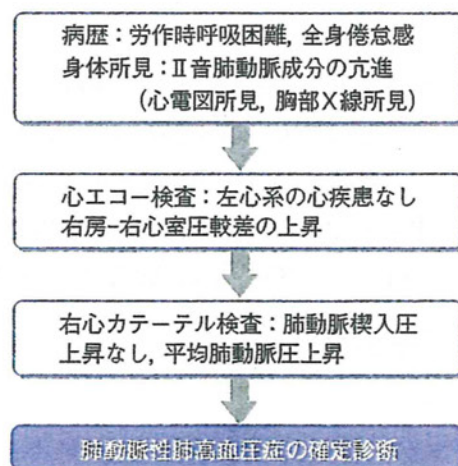
肺動脈性肺高血圧症の診断手順を図1に示す。ポイントは、症状がある症例に対しては積極的に心エコー検査を行い、肺高血圧症の有無を調べることである。肺高血圧症初期には有意な心電図所見、胸部X線所見がないことが多く、肺高血圧症の確定診断は右心カテーテル検査にて行う³⁾。

肺動脈性肺高血圧症の診断は右心カテーテル検査によって、

(a) 肺動脈圧の上昇（肺動脈平均圧で25 mmHg 以上）

かつ

図1 ● 肺動脈性肺高血圧症の診断手順



症状があれば積極的に心エコー検査を行い、肺高血圧症の有無を調べる。肺高血圧症初期には有意な心電図所見、胸部X線所見がないことが多いので注意が必要。肺高血圧症の確定診断は右心カテーテル検査にて行う。

(b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15 mmHg 以下）

の場合に診断される。

肺動脈楔入圧と肺動脈拡張期圧に圧較差を認めることで、前毛細管性肺高血圧症であることを証明する。肺動脈楔入圧が上昇している場合は、左心系疾患にともなう肺高血圧症を考える。

治療

肺高血圧症に対する治療⁴⁾

◎ 血管拡張薬

肺血管抵抗を下げる。

- プロスタグランジン製剤：経口投与可能なベラプロストは持続静注のエポプロステノール（フローラン[®]）と比べ低用量だが、症状および運動耐容能の改善を認める。

持続静注用エポプロステノールは高用量の投与が可能であり、現在最も効果がある治療法である。しかし、半減期がきわめて短時間であるため持続静注が必要で、投与のためのカテーテルを植込む必要があり（図2）、感染症などの合併症が多い。

プロスタグランジン製剤の作用は、血管拡張作用、血小板凝集抑制作用、血管リモデリング抑制作用、である。

- ホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬：PDE5阻害作用により血管平滑筋でのサイクリックGMPを増加させ、平滑筋弛緩作用、血管拡張作用を有する。症状、運動耐容能、肺血行動態を改善する。

- エンドセリン受容体拮抗薬：血管内皮細胞から産生されるエンドセリン-1の受容体をブロックする。経口薬で非

常に有効な薬物であり、肺高血圧患者において自覚症状、運動耐容能、肺血行動態、生命予後を改善する。

エンドセリン受容体拮抗薬の作用は、血管拡張作用、線維芽細胞による線維化の抑制、サイトカイン抑制による抗炎症作用、である。

◎ 抗凝固薬の経口投与

肺血管における血栓形成を予防する。

◎ 酸素療法

低酸素は肺血管の収縮を引き起こし、肺小動脈における平滑筋の肥大を促進するため、酸素投与を行う。

◎ 一酸化窒素 (NO) ガス吸入療法

NOは肺血管拡張作用を有している。吸入療法でも肺血管に作用し、体血圧への影響が少ないため有効な治療法である。ただし保険適用外であり、技術的な問題から在宅治療は不可能である。

右心不全に対する治療

必要に応じ、利尿薬や強心薬を用いて右心不全をコントロールする。

基礎疾患の治療

原因となる疾患があれば、その加療を行う。

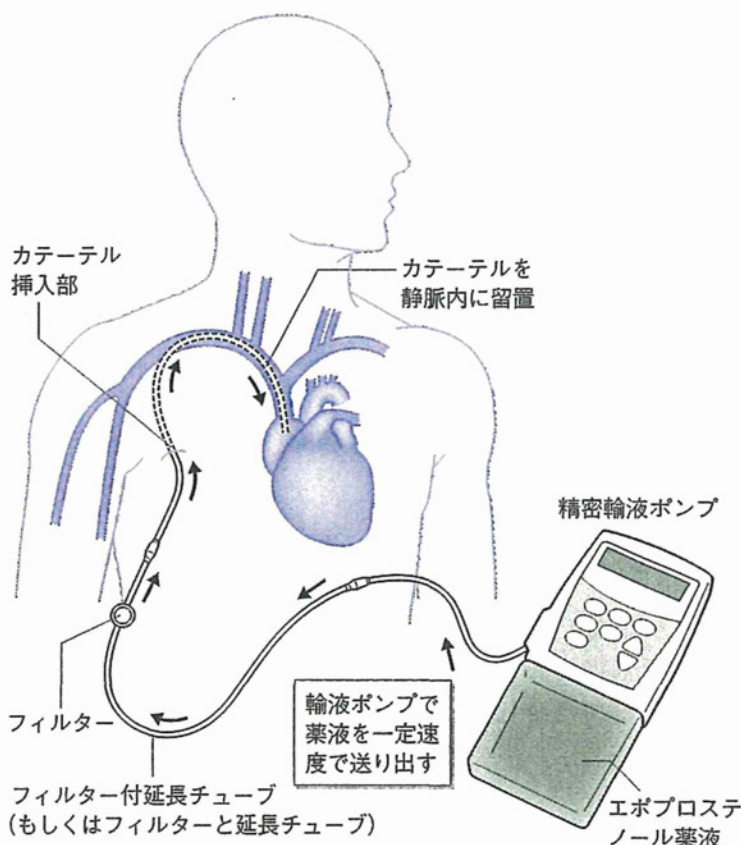
経皮的肺動脈バルーン拡張術

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に適応となる。バルーン拡張により物理的に肺血管を拡張し、肺動脈圧を低下させる。

肺移植

上記の治療に抵抗性で、特に難治性の重症肺高血圧症に対する最終的な治療法である。肺高血圧症に対しては両肺移植が適応となり、低心機能症例では心肺同時移植を考慮する。

図2 ● エボprostenoール持続静注療法の実際



鎖骨下静脈から挿入したカテーテルを乳頭横まで皮下トンネルを作成・留置し、持続静注用ポンプへ接続する。

経過・予後

肺動脈高血圧症は進行性の病変で、一般に予後は悪く、診断後数か月以内に死亡する患者がいる一方、何十年も生存する患者もおり、その予後はさまざまである。全体では5年生存率は約60%である。

看護のポイント

観察のポイント

- バイタルサイン
- 自覚症状：労作時の息切れ、疲労感、倦怠感、呼吸困難、胸痛、めまいなど

- ・右心不全症状の有無
- ・血痰の有無，色と性状の観察：肺出血の可能性があり，安静を保持する
- ・喀血：肺動脈からの出血は早急な対処を必要とする（絶対安静，止血剤の投与，強心薬の投与）
- ・血液検査，胸部X線，心エコー，心電図，動脈血液ガス分析

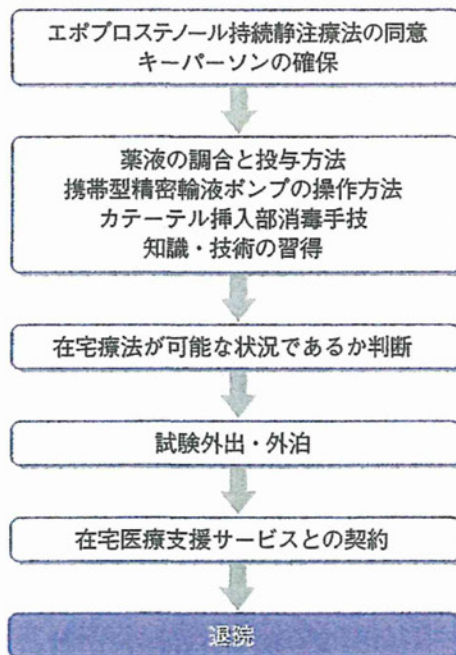
…

エンドセリン受容体拮抗薬（トラクリア[®]）内服時には，特に肝機能値上昇に注意する。

ケアのポイント

心臓の仕事量を減らし，酸素消費量を減少させ，心負荷を増やさないように運動耐容能に応じた日常生活の援助と患者指導が必要である。また，入院の長期化や重症化のリスクもあり，精神的苦痛の緩和に努める。血痰喀出時は患者の不安が

図3●治療導入から退院までのスケジュール



患者が在宅で静注用エポプロステノールを作成し，ポンプに接続する必要があるため，計画的な患者教育が重要である。

大きいため，特に不安の軽減に努める必要がある。

【注意】 PH クリーゼ pulmonary hypertensive crisis (PHC)

- ・原因：重篤な低酸素性肺血管収縮と考えられている。
- ・発生機序：肺高血圧→右心負荷増大→右心拡大による左心系圧迫・低心機能→重篤な全身酸素供給量低下→低酸素・交感神経刺激→肺血管収縮⇒急変⇒生命の危険

◎患者指導

- ・日常生活に関する指導：安静保持，運動制限，水分制限，塩分制限，脂肪摂取制限，飲酒・喫煙の禁止，妊娠や出産の禁止，右心不全症状への注意喚起
- ・医療費助成制度の紹介：特定疾患治療研究事業に指定されている。
- ・患者会の紹介

エポプロステノール持続静注療法のケア（図3）

治療

肺動脈性肺高血圧症で内服治療では十分な効果が得られない場合に適応となる。

エポプロステノールは前述のごとく，肺血管拡張作用により肺動脈圧と肺血管抵抗を低下させ，また，血小板凝集抑制作用により肺血管における血栓形成を予防する。一方で副作用として，ほてり，顔面紅潮，頭痛，あごの痛み・しびれ，立ちくらみ，めまい，血圧低下などがある。

ケアのポイント

エポプロステノール導入後は，副作用症状への対処のほか，長期に及ぶ持続静注治療となるため，自己管理へのストレスや悩み，不安などが生じる。患者個人の

理解度や背景^{※2}に合わせ、社会復帰も踏まえた計画的な指導が重要となる。

病状が安定した患者では、携帯型の精密輸液ポンプを用いて、在宅でも継続して行うことが可能である。ただし、患者自身が薬液の調合や投与方法、カテーテル管理などについて十分な訓練を受け、習得しなければならない。さらに、体調不良時に備えて、キーパーソンにも同手技を習得してもらう必要があるため、家族の理解と受け入れ体制を確保する必要がある。

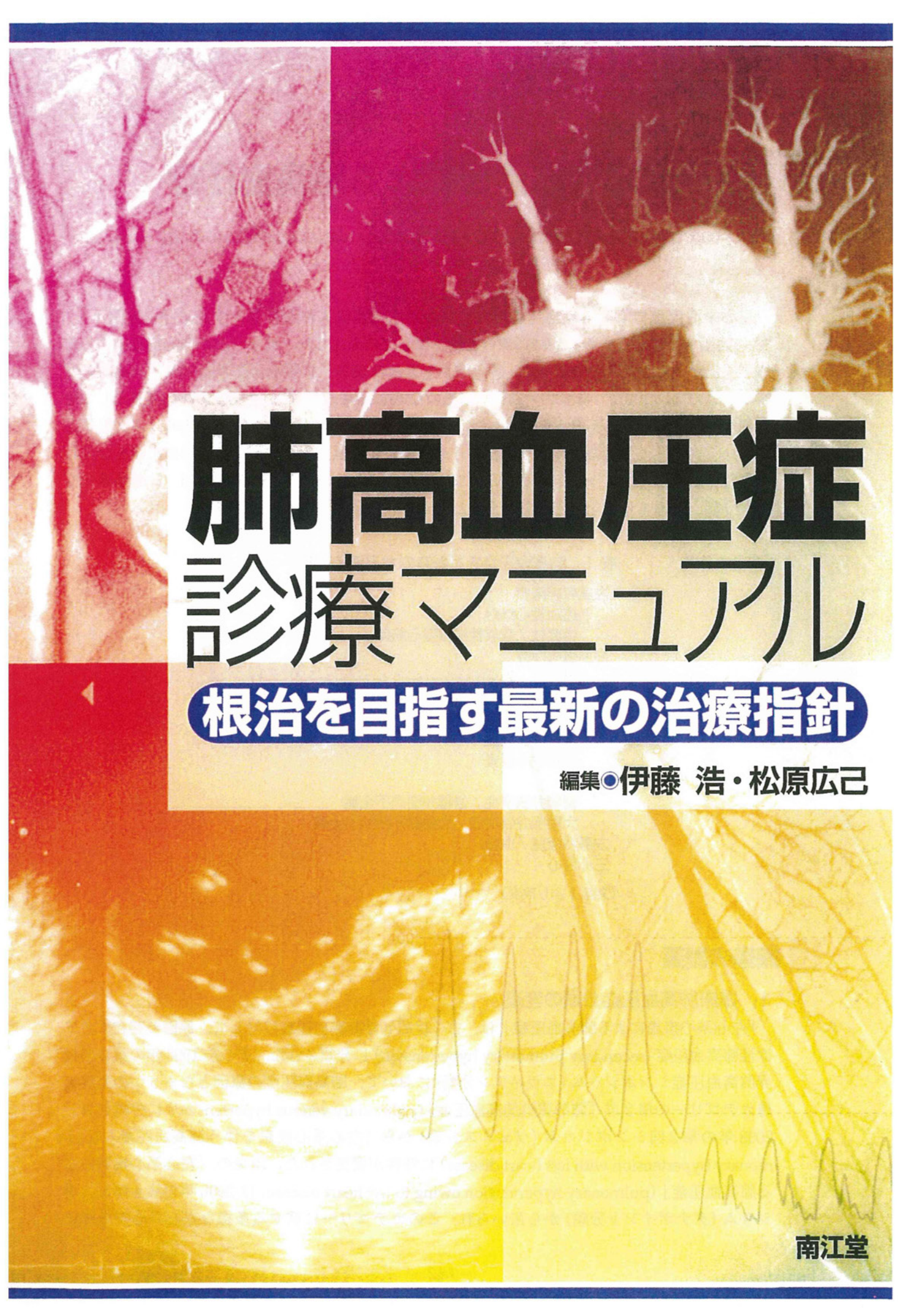
また、エポプロステノールは半減期が非常に短く、カテーテル閉塞やポンプトラブルにより持続静注が中断されると病状の急速な悪化が予測される。そのため、緊急連絡先や医療機関へ向けた対処方法を記載した「緊急時連絡用カード」を常に携帯するなど、緊急時も慌てず対応できるような指導を行う必要がある。

(太田 有香・奥山 節子・福本 義弘)

●文献

- 1) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (1 Suppl): S43-S54.
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008-2009 年度合同研究班報告). 循環器領域における性差医療に関するガイドライン (班長: 鄭 忠和). 《<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010tei.h.pdf>》(2011 年 10 月閲覧).
- 3) Galiè N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30: 2493-537.
- 4) Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J*. 2011; 75: 1801-10.

※2 年齢, 性別, 性格, 家庭環境, 社会環境など。



肺高血圧症 診療マニュアル

根治を目指す最新の治療指針

編集◎伊藤 浩・松原広己

南江堂



左心系心疾患による肺高血圧症

左心系心疾患による肺高血圧症は、弁膜疾患や左室流入障害をきたす左心系心疾患¹⁾(表1)に起因する左房圧の上昇が肺循環へ受動伝播した結果生じる。近年、左心系心疾患による肺高血圧症が注目される理由として、①収縮不全患者の60%、拡張不全患者の70%、有症状の僧帽弁疾患のほぼ100%、有症状大動脈弁疾患の65%に合併し²⁾、肺高血圧症の原因疾患として最も頻度が高く、②右心不全への進展、死亡や心不全再入院、心移植後右心不全のリスク因子となり、③高齢化、生活習慣の欧米化に伴う心不全患者の急速な増加から、肺高血圧症を合併した心不全患者の増加も予想されること、などがあげられる。一方、病態の解明、診断基準やリスク分類、治療エビデンスの確立は十分とはいえ、今後の課題である。

表1 肺高血圧症をもたらす左心系心疾患

左室収縮障害
虚血性心筋症
特発性 / 家族性拡張型心筋症
左室拡張障害
高血圧
冠動脈疾患
肥大型心筋症
拘束型心筋症
収縮性心膜炎
弁膜症
僧帽弁狭窄症 / 僧帽弁閉鎖不全症
大動脈弁狭窄症 / 大動脈弁閉鎖不全症
左房粘液腫 / 血栓
三心房心

(文献1より改変)

a 疾患の概要

1. 臨床肺高血圧症分類の変遷

「左心系心疾患による肺高血圧症」は、古くは原発性肺高血圧症に対して、原因の存在する二次性肺高血圧症 (secondary pulmonary hypertension) に分類された。その後1998年の第2回世界肺高血圧症シンポジウム (エヴィアン分類) において、肺高血圧症の原因となる5つの主要疾患カテゴリーの第2群「肺静脈性肺高血圧症」(pulmonary venous hypertension) に分類され、2003年の第3回シンポジウム (ヴェニス分類) から「左心系心疾患を伴う肺高血圧症」(pulmonary hypertension with left heart disease) に呼称が変更された。現在の、「左心系心疾患による肺高血圧症」(pulmonary hypertension owing to left heart disease) は2008年の第4回シンポジウム (ダナポイント分類) から用いられ、このカテゴリーに属する多様な左心系心疾患群に

よって肺高血圧症が進展する因果関係をより適切に表現している³⁾。

2. 病態

a) 受動的肺高血圧症から反応性肺高血圧症への進展

左心系心疾患による肺高血圧症は、初期には上昇した左房圧、肺静脈圧の肺動脈への受動的伝播により生じる。さらに心不全患者における神経体液性因子の活性化、サイトカインの産生、低酸素、遺伝的要因などのストレスが血管内皮障害を惹起し、肺血管のリモデリングが進行していくと考えられている。また、機能的収縮は肺血管トーンスを決定する内皮依存性血管作動反応が重要であり、平滑筋の弛緩をもたらす一酸化窒素(NO)と収縮、細胞増殖作用を有するエンドセリン(ET)の局所放出バランスにより決定される。心不全患者における一酸化窒素産生低下とエンドセリン濃度上昇が報告されている⁴⁾。

肺血管リモデリングの病理学的所見として、肺毛細管拡張、間質の浮腫、肺胞出血、肺静脈の拡張と肥厚、リンパ管拡張などが認められるが、congestive vasculopathyに最も特徴的とされるのは筋性肺動脈における中膜肥厚である⁵⁾。この所見はPAHと病因が異なることや心移植後右心不全発症のリスク因子として説明される。

受動的肺高血圧症から機能的収縮、器質的病変への進展時期、リスク要因、治療による可逆性などの詳細は不明である。

b) 右心不全

圧負荷に対し初期には肥大で代償する右室は、次第に拡大しFrank-Starlingの機序を用いて心拍出量を維持する。また、右室形態の変化に伴う三尖弁閉鎖不全や肺高血圧症による肺動脈弁閉鎖不全の合併は、右室の容量負荷となる。長期的な圧容量負荷は心内膜下心筋虚血やwall stressを増大させ、最終的に右心不全に進行する⁴⁾。二次性肺高血圧症と右室機能障害は左室収縮低下を認める患者の2/3以上に存在し、右室機能障害のない患者と比較し2倍以上の死亡リスクを有することが報告されている⁶⁾。

3. 肺血行動態による定義²⁾

表2に欧州心臓病学会が提唱する肺高血圧症の血行動態による分類を示す。同基準には肺血

表2 肺高血圧症の血行動態による定義

定義	圧所見
PH	mPAP \geq 25
pre-capillary PH	mPAP \geq 25 PCWP \leq 15 CO normal or reduced
post-capillary PH	mPAP \geq 25 PCWP $>$ 15 CO normal or reduced
passive	TPG \leq 12
reactive	TPG $>$ 12

PH : pulmonary hypertension
単位 : mmHg
(文献2より引用)

V. 特殊な肺高血圧症の診療指針と実践

管抵抗が含まれない。第4回シンポジウム non-PAH PH working group の拡張不全による肺高血圧症診断アプローチ⁷⁾では、肺血管抵抗 ≥ 3 WUを pre-capillary componentとしている。

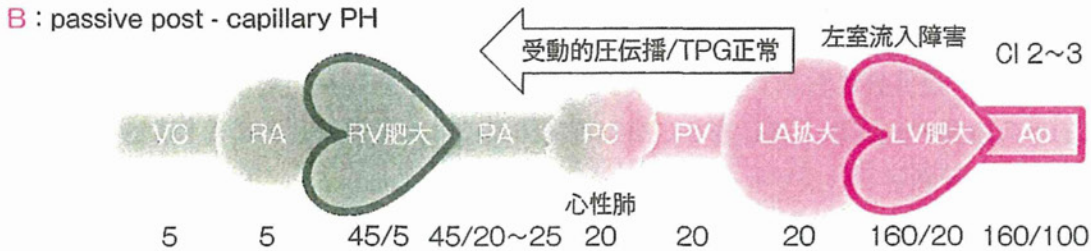
右心カテーテル検査において $mPAP \geq 25$ mmHg, $mPCWP > 15$ mmHg 以上を認めれば、後毛細管性肺高血圧症 (post-capillary pulmonary hypertension) の診断となる。さらに“ $mPAP - mPCWP$ ”で定義される経肺圧較差 (TPG) から受動的肺高血圧症 (passive post-capillary pulmonary hypertension) と反応性肺高血圧症 (reactive post-capillary pulmonary hypertension) を区別する。前者は、上昇した左房圧の肺動脈への受動的伝播 (in proportion pulmonary hypertension) であり、TPG, 肺血管抵抗の上昇はない。後者は、肺動脈の機能性収縮や肺血管床の器質的リモデリングをきたした状態で、TPG, 肺血管抵抗の上昇から、肺動脈圧は左房圧の程度から予測されるよりも不均衡に上昇 (out of proportion pulmonary hypertension) している。

図1に左心系心疾患による肺高血圧症の血行動態を例示する。

A : normal hemodynamics



B : passive post - capillary PH



C : reactive post - capillary PH with right heart failure

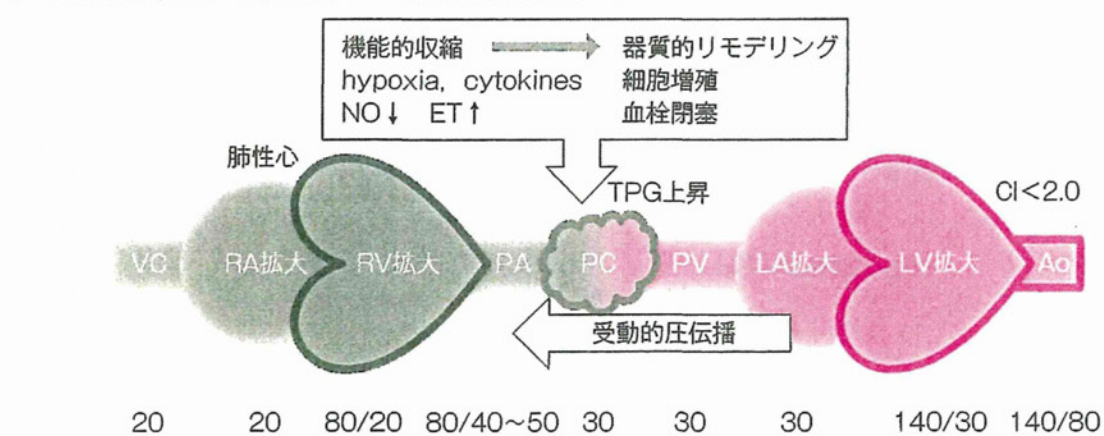


図1 左心系心疾患による肺高血圧症の病態

- A : 正常範囲の心係数 (CI), 左房圧.
- B : 左室流入障害による LA 圧の上昇と PA への圧受動的伝播.
- C : 受動的圧伝播に加え, PA の反応性収縮が加わり TPG が上昇する.

b 診断のポイント

肺高血圧症患者の臨床肺高血圧症分類に基づくカテゴリー/サブカテゴリー診断は、カテゴリー-特異的な肺高血圧症の病態認識，リスク分類，治療法選択のうえで非常に重要である。

1. 問診，診察

左心系心疾患による肺高血圧症の特徴的な症状として起座呼吸や夜間発作性呼吸困難があげられる。また，拡張不全患者には高齢者，高血圧，肥満，糖尿病など⁷⁾の臨床的特徴(表3)が認められ，既往症や合併症の把握は重要である。身体所見ではバイタルサインのほか，肺野のラ音，弁膜症性心雑音，Ⅲ，Ⅳ音の存在，末梢冷感，毛細血管再循環時間，末梢チアノーゼなどから左心不全徴候の有無を判別する。また，頸静脈怒張，胸骨左縁の肺動脈・右室拍動の触知，Ⅱ音の亢進，肝腫大，下腿浮腫など肺高血圧症や右心不全の徴候にも留意する。

表3 肺高血圧症を合併した左室拡張不全の診断を示唆する因子

臨床的特徴

- 年齢 > 65 歳
- 上昇した収縮期血圧
- 脈圧の拡大
- 肥満，メタボリックシンドローム
- 高血圧
- 冠動脈疾患
- 糖尿病
- 心房細動

心エコー

- 左房拡大
- 中心性左室リモデリング(相対壁厚 > 0.45)
- 左室肥大
- 心エコー図での左室流入圧上昇指標の存在

中間評価(心エコー後)

- 利尿薬による症状の改善
- 運動による収縮期血圧の増悪
- 胸部X線での心不全に合致する持続した所見

(文献7より引用)

2. 心エコー図検査

肺高血圧症が疑われる患者のスクリーニングに最も有用な検査である。三尖弁逆流速度と下大静脈径から肺動脈収縮期圧が推定可能である。また，左室径・駆出率の計測，僧帽弁・大動脈弁の観察により左室収縮障害と弁膜症を診断する。左室収縮障害と弁膜症が否定的であれば左室拡張不全による肺高血圧症を疑う。左房圧推定指標として拡張早期僧帽弁流入血流速度Eと組織ドブラ法による拡張早期僧帽弁輪速度E'の比E/E'が有用である。E/E'は左室流入圧と正相関することが知られ，欧州心不全・心エコー学会の拡張不全診断フローチャート⁸⁾(図2)では15以上で拡張不全，8~15の範囲はほかの指標との組み合わせにより診断を確定する。

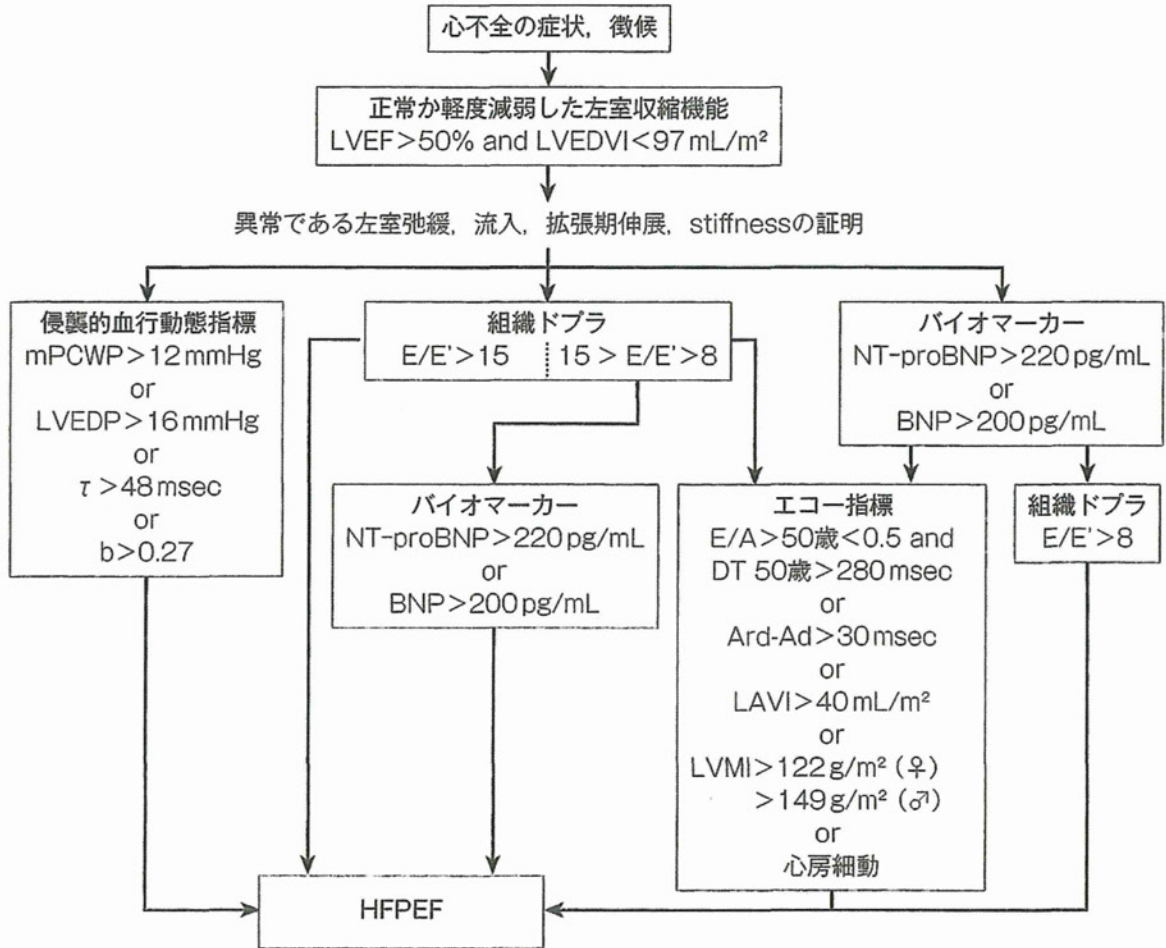


図2 左室駆出率の保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction : HFPEF) の診断

Ard : 心房収縮期逆行性血流 A 波時間, Ad : 僧帽弁血流 A 波時間, b : 左室 chamber stiffness 定数, DT : 僧帽弁血流 E 波減衰時間, LAVI : 左房容積係数, LVMI : 左室重量係数, τ : 左室弛緩時定数 (文献 8 より引用)

3. 心臓 MRI

特に右心形態, 機能の評価に有用である. シネモードにて心室の容積, 駆出率, 心筋重量が計測される. 血管あるいは弁の血流速度情報と横断面積から 1 回拍出量, 心拍出量, 弁逆流率などが求められる. 造影により心筋灌流やバイアビリティの評価が可能となる. 遅延造影では線維化, 壊死, 浮腫の範囲が同定される⁹⁾.

4. 心カテーテル検査

PAH と左心系心疾患による肺高血圧症の鑑別に両心カテーテル検査が必要となることも多い. 診断基準は前述したが, 血行動態指標単独では正確な診断を誤る場合がある. pre-capillary pulmonary hypertension 症例でみられる心室中隔, 心膜を介した右室左室相互作用による左室流入障害は, 肺動脈楔入圧を上昇させ, post-capillary pulmonary hypertension の血行動態を示す. 進行した右心不全では肺動脈圧は低下することがある. 一方, 左心系心疾患による肺高血

圧症であっても利尿薬などの治療により肺動脈楔入圧が低下し¹⁰⁾、見かけ上 pre-capillary pulmonary hypertension や偽正常化を示す可能性がある。このような場合、運動・volume・硝酸薬負荷により PAH と拡張不全の鑑別が可能とされる⁷⁾。

C 治療の実際

1. 治療の基本

左心系心疾患に伴う肺高血圧症の治療の基本は、原疾患に対する治療を行い、左房圧を低下させることにある。心不全、弁膜症のガイドラインを参考に、薬物治療を中心とした標準的治療の導入を、個々の症例に合わせて行う。

a) 収縮不全の場合

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAA) 阻害薬、 β 遮断薬を用いて神経体液性因子活性による心室リモデリングを抑制する。

b) 拡張不全の場合

拡張不全に対する確立された治療ガイドラインは存在せず、降圧が重要である。拡張不全の症状は、左室流入障害による肺うっ血と低心拍出によりもたらされる。利尿薬、硝酸薬による前負荷軽減と RAA 阻害薬、カルシウム拮抗薬など血管拡張薬による後負荷軽減を行い、血圧と体水分量の適正化を図る。また、拡張期流入時間の確保に β 遮断薬も使用される。

c) 弁膜症の場合

肺高血圧症を合併した弁膜症は、進行したステージにある。日本循環器学会のガイドラインでは、症状が軽度の僧帽弁疾患であっても、安静時収縮期肺動脈圧 50 mmHg 以上の肺高血圧症を合併した場合、外科的治療をクラス I ~ IIa で推奨している。

2. 選択的肺血管拡張薬

PAH の治療に用いられる選択的肺血管拡張薬が、標準的治療を導入した左室収縮障害による心不全に対しても有効であるか、試験が行われている。プロスタサイクリンおよびエンドセリン経路の小規模短期試験では血行動態、NYHA 心機能分類、6 分間歩行距離などの改善が報告されたが、前向き長期投与試験では予後改善効果は証明できなかった (試験対象は重症収縮不全であり、左心系心疾患による肺高血圧症ではない)⁴⁾。現在、残る一酸化窒素経路 (図 3) に作用する血管拡張薬が注目されている。

a) プロスタサイクリン (PGI₂) : エボプロステノール

PGI₂ はアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させ強力な血管拡張作用を発現する。エボプロステノールは IPAH の予後改善効果を示したが、NYHA 分類 III ~ IV、左室駆出率 $\leq 25\%$ の重症心不全患者を対象に長期投与を行った FIRST 試験では、エボプロステノール群で心係数、肺動脈楔入圧の改善を認めたが、死亡率の増加から早期に中止された。

b) エンドセリン受容体拮抗薬 : ボセンタン

エンドセリンは血管内皮細胞由来のペプチドで、強力な血管収縮作用を有する。NYHA 分類 III ~ IV の進行した重症心不全患者 370 例を対象に施行されたボセンタンのランダム化投与試験 (REACH-1) では、投与量過多から肝機能障害が出現し早期中止された。その後、低用量で行われた ENABLE 試験や選択的エンドセリン A (ETA) 受容体拮抗薬 durasentan のランダム化試験 (EARTH) においても予後改善は認められなかった。

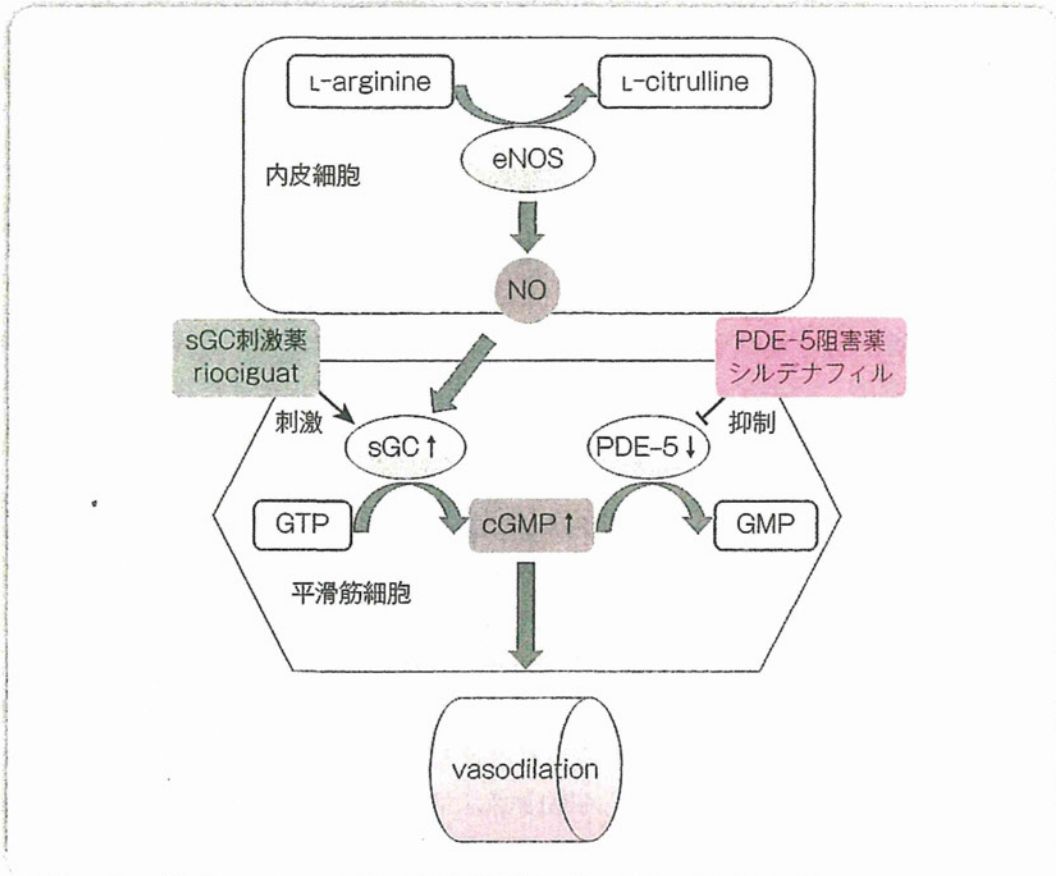


図3 一酸化窒素-sGC-cGMP 経路に作用する血管拡張薬

riociguatは一酸化窒素(NO)産生の減弱している心不全患者において、一酸化窒素非依存性にsGCを刺激しcGMPの細胞内濃度を上昇させる。また、シルデナフィルはcGMPを分解する酵素PDE-5の阻害により血管拡張作用を発現する。

(文献11より改変)

c) ホスホジエステラーゼ-5 (PDE-5) 阻害薬：シルデナフィル

PDEは一酸化窒素経路のセカンドメッセンジャーであるcGMPを分解する酵素であり、cGMPの血管拡張作用を減弱する。中等症までの肺高血圧症を合併した安定期収縮不全患者を対象としたいくつかの試験において、PDE-5阻害薬であるシルデナフィルの短期的投与は肺血行動態を改善させた。しかし、長期予後の改善効果を示した試験、拡張不全、弁膜症性肺高血圧症を対象とした試験はない。

d) 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬：riociguat

riociguatは一酸化窒素受容体である可溶性グアニル酸シクラーゼ(soluble guanylate cyclase：sGC)の経口刺激薬である。一酸化窒素非依存性に直接sGCを刺激しcGMP濃度を上昇させることで血管拡張作用を発揮する(図3)。心血管、内皮を含めた終末臓器保護効果が認められ、現在、左室収縮不全による肺高血圧症に対し治験(LEPHT試験)が行われている。

3. 非薬物治療

虚血性心疾患や弁膜症では血行再建術や外科的治療の適応を考慮する。また、心臓再同期療法や非侵襲的陽圧換気(NPPV)も必要に応じて導入する。末期心不全においては左心補助デバ

イスや心移植により，肺高血圧症の改善が報告されている。

左心系心疾患による肺高血圧症は，肺高血圧症のなかで最も頻度が高く，その合併は基礎疾患の進行したステージにあり，予後不良のリスク因子である。しかし現在のところ，左心系心疾患による肺高血圧症患者を対象とした治療ガイドラインは存在せず，基礎心疾患の治療が優先される。また，PAHに用いられる選択的肺血管拡張薬で左心系心疾患による肺高血圧症の長期予後改善効果を示した薬剤はなく，その使用は慎重に行う必要がある。

文 献

- 1) Oudiz RJ : Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007 ; 28 : 233-241
- 2) Galie N, et al : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009 ; 30 : 2493-2537
- 3) Simonneau G, et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 (Suppl 1) : S43-S54
- 4) Guazzi M, Arena R : Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2010 ; 7 : 648-659
- 5) Delgado JF, et al : Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005 ; 7 : 1011-1016
- 6) Ghio S, et al : Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 183-188
- 7) Hooper MM, et al : Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : S85-S96
- 8) Paulus WJ, et al : How to diagnose diastolic heart failure : a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 2539-2550
- 9) Benza R, et al : Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 52 : 1683-1692
- 10) Silke B : Central hemodynamic effects of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993 ; 7 (Suppl 1) : 45-53
- 11) Mitrovic V, et al : Soluble guanylate cyclase modulators in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2011 ; 8 : 38-44

循環器内科医のための Xa阻害薬のすべて

Comprehensive Knowledge of Xa Inhibitors for Cardiologists

監修

小室一成

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学教授

編集

中村真潮

三重大学大学院医学系研究科臨床心血管病解析学講座教授

山下武志

財団法人心臓血管研究所所長・付属病院長

Chapter ③ VTEの病態

1) VTEの病態

福本義弘／下川宏明

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学

はじめに

静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism；VTE)は深部静脈血栓症と急性肺血栓塞栓症を併せた疾患概念であり，その病態は動脈血栓塞栓症のそれとは全く異なる。従来，欧米に比較し本邦ではVTEの頻度が少ないとされていたが，近年の食生活の欧米化に伴うためか，医師の認識・診断技術の向上により診断率が上昇したためか，その頻度が増加傾向であると報告されている。本稿ではそれぞれのVTEの病態に関し概説する。

1 深部静脈血栓症の病態

1856年にVirchowが提唱した，血液・血流・血管壁の3つの因子が血栓形成に関わるという概念の重要性は今も変わっていない。深部静脈血栓症(deep vein thrombosis；DVT)は，脱水，感染，旅行・長期臥床・手術などによる血流うっ滞を原因とし，エストロゲン製剤の使用，抗リン脂質抗体症候群などにより，深部静脈に血栓が生じ，炎症を起こす病態である(図1)。この血栓が急性肺血栓塞栓症(acute pulmonary thromboembolism；急性PE)の原因となり，乾燥している飛行機で，特に座席の狭いエコノミークラスで発症する確率が高いため，エコノミークラス症候群とも呼ばれているが，ファーストクラス，ビジネスクラス，列車やバスでも発症が報告されているため，旅行者血栓症とも呼ばれる。同様の状況は，大震災時の避難生活でも十分起こり得るし，実際にVTEの発症が増加することが報告されている。その病態を理

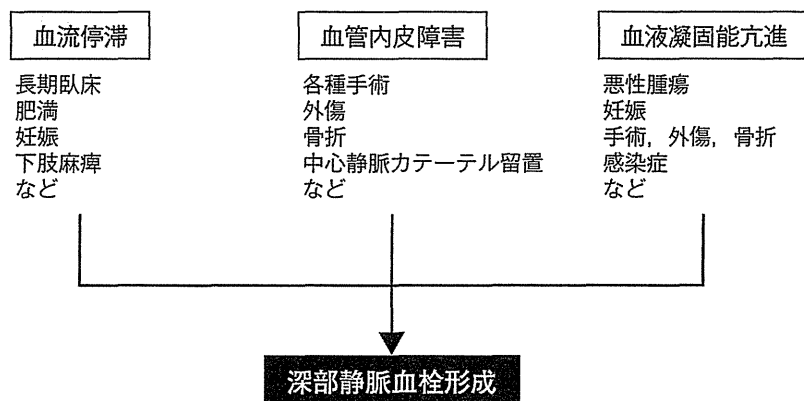


図 1 深部静脈血栓症の病態

血流停滞，血管内皮障害，血液凝固能亢進により，深部静脈内に血栓を形成する。

解したうえで，VTEの発症予防を行うことが重要である。前述の閉経後のエストロゲンホルモン補充療法がDVTを約3倍増加させるとの報告もある¹⁾ため，当該患者では注意が必要である。

1. 血栓症の病態について

静脈血栓の局在的病態としては，まず深部静脈に血栓が形成され，その後，血栓が増大・進展していくが，その際，内皮のセレクチンとその受容体，および血流中の血小板由来微小粒子や組織因子の関与が示されている。一方，血栓形成後の血栓溶解やその退縮には，各種サイトカインが複合的に関与することが示されている。発症から数日経つと，静脈血栓は炎症性変化により静脈壁に固定され，その後，器質化・退縮する²⁾。すなわち，深部静脈が血栓により閉塞した後に血流が再開する際，急性期には血栓の溶解や退縮が中心となり，慢性期にはその器質化や再疎通により血流が回復することになる。深部静脈血栓は，膝窩静脈より末梢側では数日～数週で消失するものが多いが，膝窩静脈より中枢側では，1年以内には約半数が退縮するものの，消失するものはまれで索状物として残存する。深部静脈の血流再開の際には，一部で静脈弁機能が保持されるものの，静脈弁は炎症性変化や器質化により障害される³⁾。

下肢DVTを発症すると，病側下肢の浮腫，血栓性静脈炎を伴う場合は熱感，疼痛を認める。足首を屈曲させてふくらはぎに疼痛を誘導させるHomans徴候もDVTの所見である。下肢DVTの検索には下肢静脈エコーが有用であり，直接血栓を描出できれば診断に至る。特に浮遊血栓は遊離しやすいので，塞栓症に注意が必要である。そのほかの所見として，圧迫法，血流の呼吸性変動やミルキングによる血流増加の消失などにより診断する。

2. 塞栓症の病態について

DVTでは，血栓の中枢端が塞栓あるいは塞栓源となり得る。通常は発症部位から中枢へ血栓が進展する過程で塞栓化する(図2)が，関節周囲や下腿筋ポンプ内のような特殊な状況で

深部静脈血栓 → 急性肺血栓塞栓症

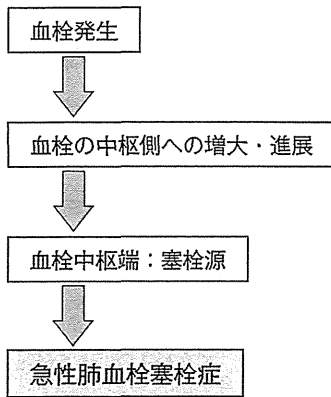


図2 急性肺血栓塞栓症の塞栓源としての深部静脈血栓

深部静脈血栓症において、発生部位から中枢へ血栓が増大・進展する過程で血栓の中枢端が塞栓源となり、急性肺血栓塞栓症を発症する。

は、進展血栓が容易に塞栓化するため、中枢へ進展せずに反復性塞栓を生じ得る。血栓の組成による違いも報告されており、白色血栓や混合血栓は静脈壁に固定されやすいが、赤色血栓は固定されにくく塞栓化する傾向が強い³⁾。骨盤内・下肢静脈で、仰臥位や座位では股関節や膝関節の運動などにより血栓が剥離され、また立位では歩行運動に伴う下腿筋ポンプ作用により血栓が駆出されるものとされている⁴⁾。塞栓症の発症時期は、深部静脈血栓の発生や進展から1週間以内であることが多いが、中枢端の血流状況によりその後も繰り返すことがある²⁾。

後述する急性PEの主な原因は、このDVTの塞栓によるが、その重症度は血栓塞栓の大きさと頻度が関係する。そのため、重症例では膝窩静脈から中枢側の塞栓源、特に大腿静脈より中枢側からの塞栓によるものが多いが、末梢側でも発生し得る²⁾。また、PEの塞栓源の30～60%は不明とされているが、無症候の症例でも、剖検により骨盤・下肢静脈に新・旧の塞栓源の存在が証明されていることから、PEの塞栓源は主にDVTであると言える。

2) 表在性血栓性静脈炎の病態

静脈弁の機能不全のため重力によって静脈血が逆流・停滞し、表在静脈が部分的に拡張・蛇行した状態である。表在静脈や穿通枝の弁機能不全に起因する一次性静脈瘤と深部静脈瘤・血栓性静脈炎・外部からの圧迫などに起因する二次性静脈瘤に分けられるが、一次性静脈瘤は立位作業・妊娠・出産・遺伝的要因によるものが多いため女性に偏っており、小さいものを含めると男性の40～50%、女性の50～55%に合併しており、明らかなものだと男性の10～15%、女性の20～25%に合併すると報告されている⁵⁾。表在性血栓性静脈炎は、下肢静脈瘤内の血流うっ滞、静脈注射・点滴、感染などにより、表在静脈の炎症や血栓により生じるもので、下肢静脈瘤は急性PEの危険因子の一つとして挙げられている²⁾。