

図5 吸入用抗コリン薬の作用機序

用ステロイドの長期安全性については十分には検討されていないが, 皮膚症状が少数例で認められているものの, 骨密度や骨折頻度への影響や白内障, 緑内障の増加はみられない. 気管支喘息を合併した患者では, 重症度にかかわらず吸入用ステロイドの適応となる.

b) 長時間作用性 β_2 刺激薬 / 吸入用ステロイド配合薬: 長時間作用性 β_2 刺激薬はステロイドの受容体への結合を促進し, ステロイドは β_2 受容体やGタンパクの合成を増加させて β_2 刺激薬の効果を高める. この結果, 両者は相乗作用を示すことが知られている(図6). さらに, 長時間作用性 β_2 刺激薬 / 吸入用ステロイド配合薬は, それぞれを単剤で使用するよりも呼吸機能や運動耐容能, 呼吸困難感を改善し, 増悪頻度も減少させる.

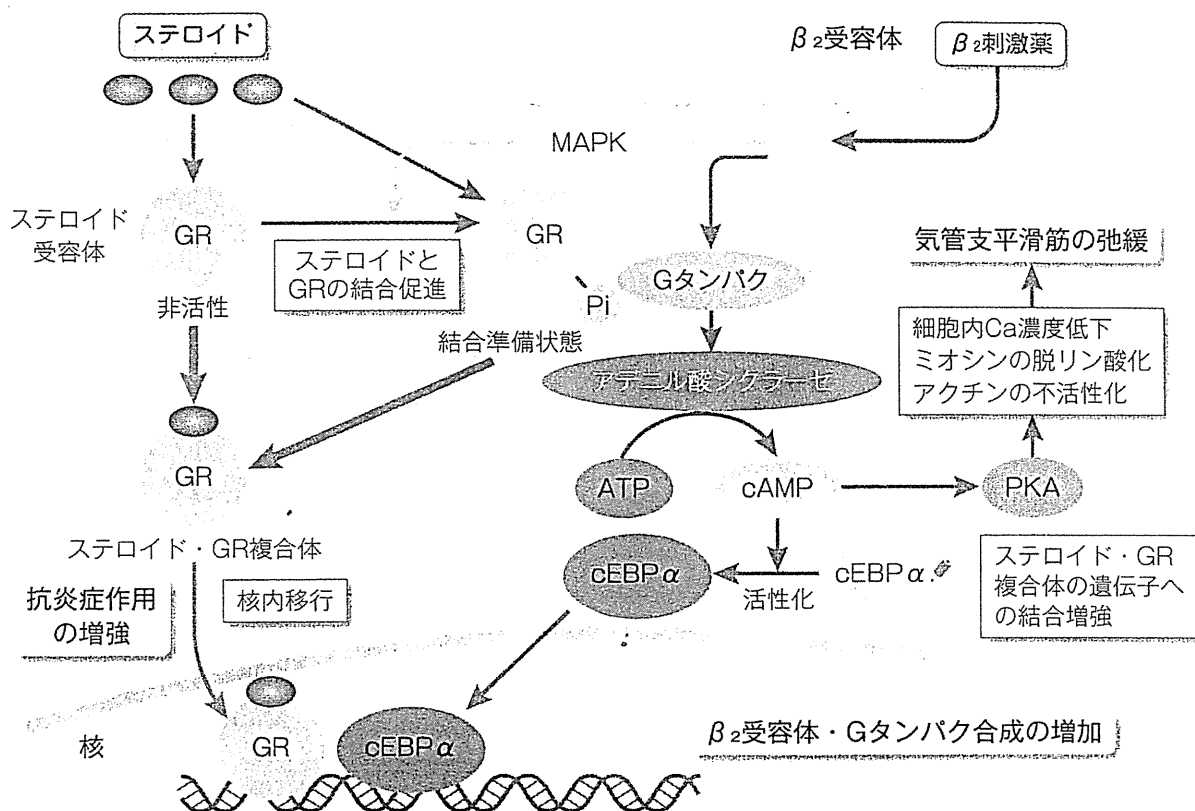
c) 経口ステロイド: 経口グルココルチコイドの長期投与はステロイドミオパチー(特に呼吸筋)をきたし, 呼吸不全を悪化させるため推奨されない.

その他の薬剤

喀痰調整薬には呼吸機能や呼吸困難に対する改善効果はないものの, 増悪頻度と増悪の罹病期間を減少させることが示されている. マクロライド系抗細菌薬の長期投与が増悪頻度を低下させることが報告されている. 右心不全合併時には利尿薬の投与が必要となる.

◆ Gタンパク
Gタンパク共役受容体は細胞膜上に存在し, 細胞外の神経伝達物質やホルモンを受容すると, Gタンパクを活性化し, シグナルを細胞内に伝える.

◆ ステロイドミオパチー
Cushing症候群やステロイド投与中にみられる筋力低下.



ATP: アデノシン-3-リン酸, cAMP: 環状アデノシン-1-リン酸, cEBP α : CCAAT/エンハンサー結合タンパク質, GR: グルココルチコイド受容体, MAPK: MAPキナーゼ, Pi: リン酸化, PKA: プロテインキナーゼA

図6 長時間作用性吸入 β_2 刺激薬の作用機序と吸入用ステロイドの併用効果

栄養療法のターゲット

- ① エネルギーインバランスの解消 ⇒ 十分なエネルギー量の摂取
- ② 食後の腹部膨満感を軽減 ⇒ 1日4~6回の分食, 消化管でガスを発生しやすい食物や炭酸系飲料水の制限
- ③ 筋タンパク量の保持 ⇒ 十分なタンパク源の摂取, BCAAの含有率が高い食品の摂取
- ④ 呼吸筋・四肢運動筋の収縮力保持 ⇒ カリウム, カルシウム, リン, マグネシウム, 鉄などの電解質や微量元素の十分な摂取
- ⑤ 中等度以上の体重減少患者や運動療法中の患者の場合 ⇒ 栄養補給療法を実施
 - ・ 十分なエネルギー補給
 - ・ 高炭酸ガス血症患者では脂質主体の栄養補給
 - ・ BCAA, n-3系脂肪酸, コエンザイムQ₁₀を含む栄養剤を使用

◇ cEBP α
転写因子の1つで α ~ ζ の6種類が同定されており, 組織特異的な発現がみられる。主に細胞の増殖や分化に関する遺伝子の発現制御に重要な働きを持つ。

栄養療法はこうする(図7)

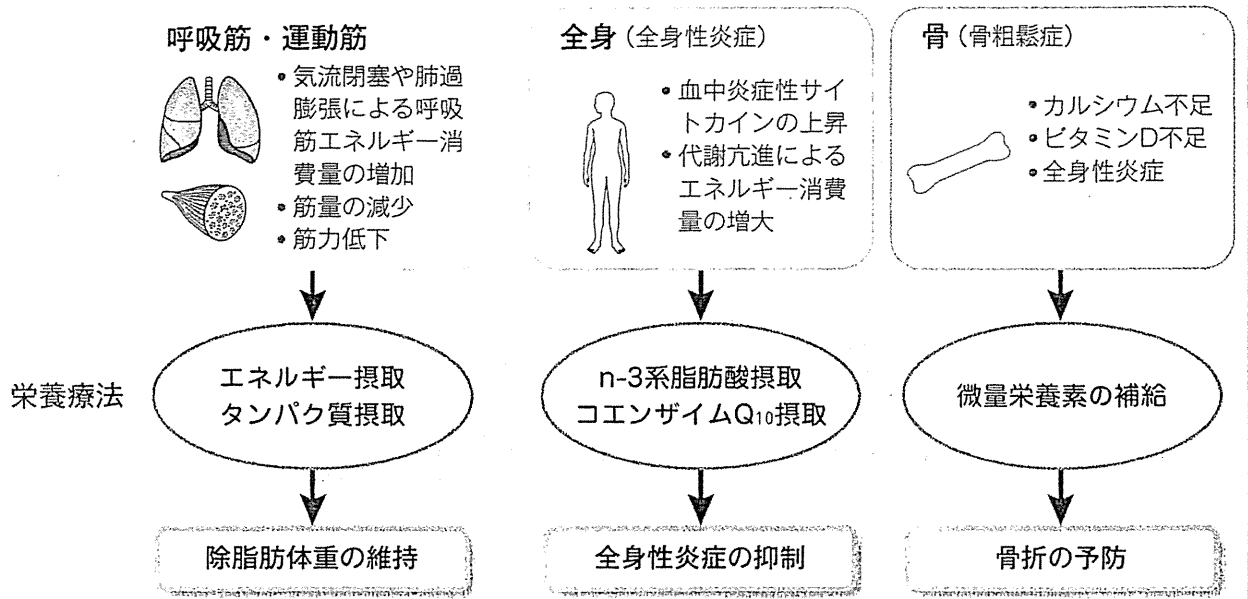


図7 COPDにおける栄養療法のターゲット

④ 食事方法の工夫

COPDでは腹部膨満感を訴える患者が多い。食後では横隔膜が挙上してさらに呼吸困難が増悪するため、食事は4~6回の分食として1回摂取量を少なくする。腹部膨満感に対しては消化管機能調整薬が有効なこともあるが、消化管でガスを発生しやすい食物や炭酸系飲料水の摂取を避ける。

十分な水分摂取は、痰の咯出困難や便秘防止に有効である。ただし、肺性心による浮腫があれば、塩分は7~8g/日に制限して水分摂取量も尿量をモニターしてコントロールする。

⑤ 各栄養素の投与

炭水化物、脂質にかかわらず十分なエネルギー量を摂取させる。筋タンパクの保持には、十分なタンパク源の摂取も必要であり、プロテインスコアが高い良質なタンパク質や、分岐鎖アミノ酸(BCAA)含有率が高い食品の摂取が勧められる。カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、鉄などの電解質や微量元素は呼吸筋や四肢運動筋の収縮力の保持に重要であるため、十分に摂取する。

利尿薬内服中にはカリウムの補給に留意する。COPD患者では高率に骨粗鬆症の合併が認められるため、カルシウムやビタミンDの補給も積極的に行う(図7)。

⑥ 栄養補給法の選択

%標準体重(%IBW)が90%未満の体重減少患者で進行性の体重減少が認められれば、経腸栄養剤による経口栄養補給療法を導入する。特に、除脂肪体重(FFM)が減少している患者やFFMの減少が予測される中等度以上の体重減少患者(%IBW<80%)では栄養補給療法の絶対的適応とする(図8)。運動療法を単独で実施した

◆ BCAA
分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid)。必須アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシンの総称。筋タンパク中では必須アミノ酸の約35%を占める。タンパク合成促進作用と筋タンパク崩壊抑制効果がある。主に筋肉で代謝され、エネルギー源になる。

◆ %IBW
%IBW = 実体重 / 理想体重 (IBW: BMI22に相当する標準体重) × 100

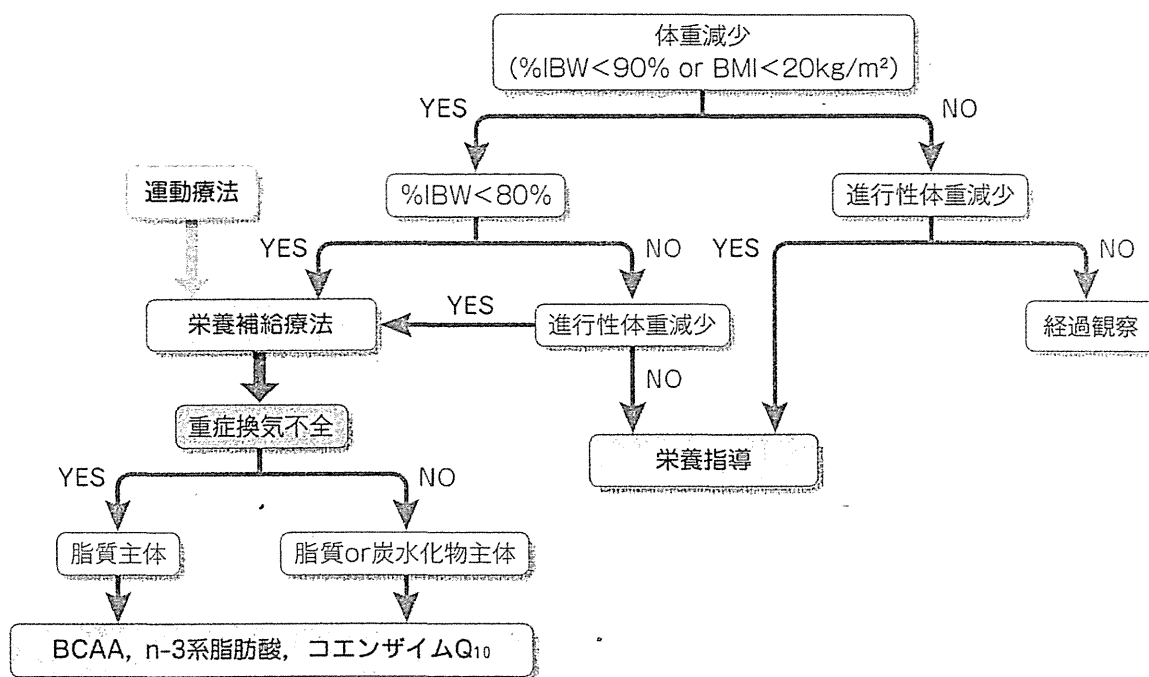


図8 栄養補給療法の適応に関するアルゴリズム

(日本呼吸器学会COPDガイドライン第3版作成委員会(編): COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン, 第3版, メディカルレビュー社, 東京, 2009)

場合には体重減少が進行し、また体重減少患者では運動療法[☞]の効果が抑制されることから、運動療法を行う際には栄養補給療法も同時に行う必要がある。

使用する経腸栄養剤は患者の病態を考慮して選択するが、総摂取エネルギー量に占める栄養剤の比率が高いほど、病態との関連が重要となる。エネルギー消費量の増大に見合う十分なエネルギー量の摂取を最優先し、実測安静時エネルギー消費量(REE)の1.5倍または予測REEの1.7倍を目標とする。少なくとも3ヵ月以上継続し、明らかな栄養状態の改善がない場合でも栄養障害の進行を抑制する目的で可能な限り継続する。

1) 経腸栄養剤の選択

i) 換気能からみた選択：換気不全による高炭酸ガス血症を伴う場合は、呼吸商[☞]の小さい脂質を主体とする栄養剤が有用である。高脂質含有栄養剤の骨格筋機能や運動能に対する有用性も示唆されているが、脂質は胃内での停留時間が長いこと横隔膜運動を低下させる要因となり、労作時呼吸困難が悪化する可能性も指摘されている。通常の経口栄養補給の場合、著しい換気障害がなければ、炭水化物主体、脂質主体にかかわらず十分なエネルギー補給を最優先する。

ii) 抗炎症作用からみた選択：n-3系脂肪酸は転写因子である nuclear factor- κ B(NF- κ B)を制御することで、炎症性サイトカインの産生を抑制する。プロスタグランジンE₂やトロンボキサンA₂などの炎症性エイコサノイドの産生抑制作用もある。コエンザイムQ₁₀は活性酸素種を消去する抗酸化物質として作用する。

☞ 運動療法
呼吸リハビリテーションの中核をなす。歩行や自転車エルゴメーターなどによる運動トレーニングを行う。運動療法は運動能力を改善し、労作時呼吸困難を軽減する。

☞ 呼吸商
酸化反応によって生じるCO₂量(V_{CO2})を消費されるO₂量(V_{O2})で除した値。脂質は0.7と糖質よりも低値を示す。

- iii) アミノ酸組成からみた選択: BCAA には異化抑制やタンパク合成促進作用があり, 侵襲下ではエネルギー源として横隔膜での利用が亢進している. BCAA を強化した栄養剤によって, 栄養状態および呼吸筋力, 骨格筋力が改善し, 自覚症状も軽減する. 運動能の改善や運動療法施行時の併用効果もみられる.

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会(編): COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン, 第3版, メディカルレビュー社, 東京, 2009
- 2) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会呼吸リハビリテーション委員会 ほか: 呼吸リハビリテーションマニュアル: 患者教育の考え方と実践, 照林社, 東京, 2007
- 3) 吉川雅則, 木村 弘: 呼吸器疾患における栄養管理の実際. 呼吸と循環 **55**: 997-1005, 2007
- 4) 日本静脈経腸栄養学会(編): 静脈経腸栄養ガイドライン, 第2版, 南江堂, 東京, 2006

IgG4陽性の形質細胞による肺病変を認めた 多中心性キャスルマン病

症 例

児山紀子・笠井孝彦・木村 弘

(奈良県立医科大学)

症 例：45歳，男性

主 訴：全身倦怠感

既往歴：24歳時に虫垂切除術，35歳からアレルギー性鼻炎，41歳時に胃潰瘍およびH.pylori感染を指摘され除菌治療，輸血歴なし

生活歴：喫煙歴 10本/日×25年（20～45歳），
飲酒歴なし，ペット飼育歴なし

家族歴：特記事項なし

職業歴：生花店経営

現病歴：1998年（35歳時）に検診の胸部X線で肺門リンパ節腫大を指摘され精査目的に当科受診，自覚症状を認めず経過観察されていた，2008年6月の胸部CTで肺門・縦隔のリンパ節腫大に肺野の小粒状陰影と嚢胞性陰影や腹腔内リンパ節腫大，脾腫大を指摘された，リンパ増殖性疾患を疑い精査目的に2009年1月胸腔鏡下生検を施行した，

現 症：身長166 cm，体重59 kg，体温36.2℃，
血圧114/70 mmHg，脈拍88/分（整），皮膚所見なし，眼瞼結膜貧血様，表在リンパ節腫大触知せず，心音清，呼吸音ラ音聴取せず，ばち指なし，下腿浮腫なし，

検 査 所 見：WBC4,800/ μ L，（Sta 2.0%，Seg 43.0%，Lym 35.0%，Mon 13.0%，Eos 6.0%，Bas 1.0%），RBC 394×10^4 / μ L，Hb 8.4 g/dL，Ht 27.5%，Ret 21%，Plt 53.1×10^4 / μ L，ESR 112 mm/h，CRP 12.1 mg/dL，TP 9.0 g/dL，Alb 3.1 g/dL，Glb 5.9 g/dL，GOT 12 IU/L，GPT 8 IU/L，LDH 86 IU/L， γ -GTP 21 IU/L，TG 34 mg/dL，T-Chol 100 mg/dL，Glu

102 mg/dL，CRE 0.75 mg/dL，Ca 9.0 mg/dL，T-Bil 0.4 mg/dL，IgA 359.3 mg/dL，IgG 3692.2 mg/dL，IgM 150.5 mg/dL，M蛋白（-），ACE 5.3 U/L，RF 12 IU/mL，抗核抗体×160（Speckled type），抗SS-A抗体（-），抗SS-B抗体（-），C-ANCA（-），P-ANCA（-），抗Jo-1抗体（-），抗CCP抗体（-），抗Scl-70抗体（-），抗RNP抗体（-），抗Sm抗体（-），KL-6 350 U/mL，IgE 6,940 U/mL，可溶性IL-2受容体 2,030 U/mL，IL-6 58.5 pg/mL，VEGF 2,010 pg/mL，IgG4 330 mg/dL

動脈血ガス所見（room air）：PaO₂ 92.9 Torr，
PaCO₂ 38.5 Torr，pH 7.456

肺機能所見：VC 4.47 L，%VC 119%，FEV_{1.0} 2.94 L，%FEV_{1.0} 91.2%，FEV_{1.0}% 68.7%，
DLco 18.22 mL/min/mmHg，%DLco 65.5%

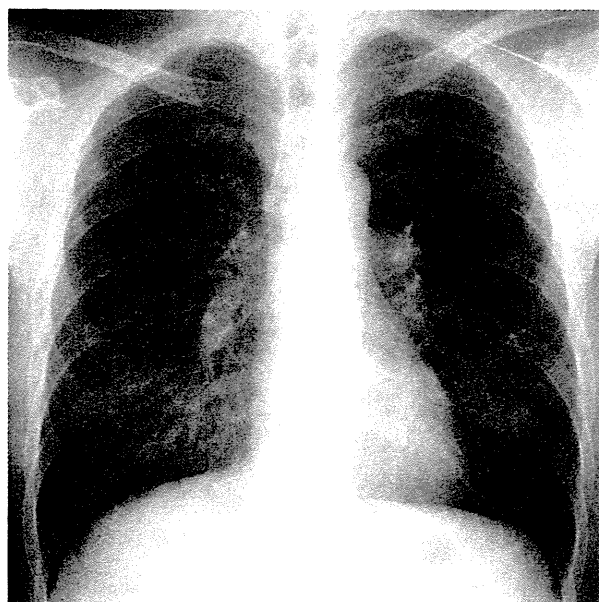


図1 胸部X線

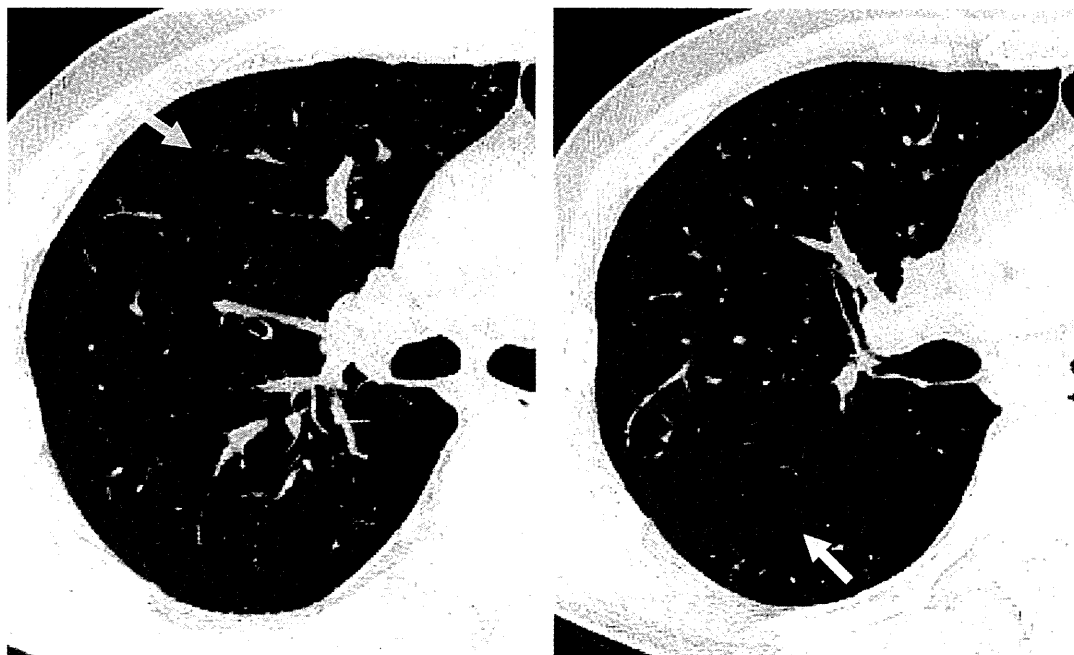


図2 胸部CT(HRCT)：嚢胞性陰影
斑状の淡いすりガラス(様)陰影や嚢胞性病変が認められる。



図3 胸部CT(胸部造影CT縦隔条件)
肺門・縦隔リンパ節腫大を認めた。

胸部X線所見(図1)：2009年1月16日の胸部単純X線写真では軽度の両側肺門リンパ節腫脹がみられ両側肺野にびまん性に粒状影が認められた。

胸部CT所見(図2,3)：2008年12月2日の胸部CTでは融合傾向の少ない肺門・縦隔リンパ節の腫大、肺野の気管支血管束に連なる小粒状影、軽度の斑状の淡いすりガラス(様)陰影や嚢胞性病変、わずかな小葉間隔壁肥厚、気管支壁肥厚を認めた。

病理所見(図4-6)：2009年1月20日胸腔鏡下肺(右S⁶)生検ならびに縦隔リンパ節(#7)

生検が施行された。

①リンパ節所見：リンパ濾胞の間に広範に形質細胞浸潤が認められた。免疫染色で形質細胞の40～50%がIgG4陽性であった。IL-6も形質細胞に陽性であった。

②肺組織所見：小葉中心部と細気管支血管鞘に不整な形状の線維化病変を認め、周囲にリンパ球や形質細胞の集簇がみられ、形質細胞の一部にRussell小体が認められた。リンパ節と同様に形質細胞に占めるIgG4は、40～50%程度であった。

リンパ節、肺組織ともに monoclonality は

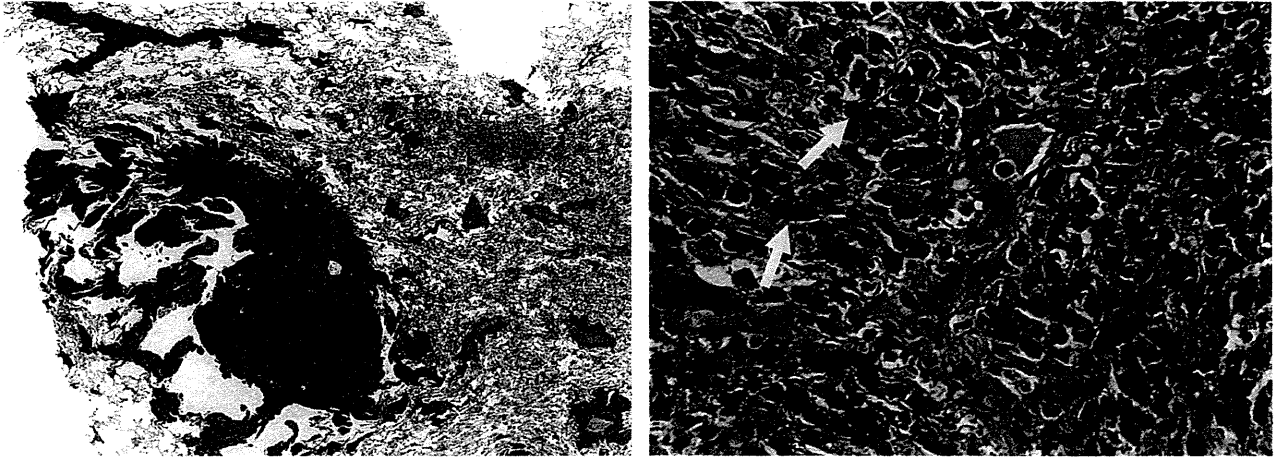


図4 VATSによる右肺S⁶の病理組織所見((HE染色)
左：弱拡大 右：強拡大 矢印：ラッセル小体

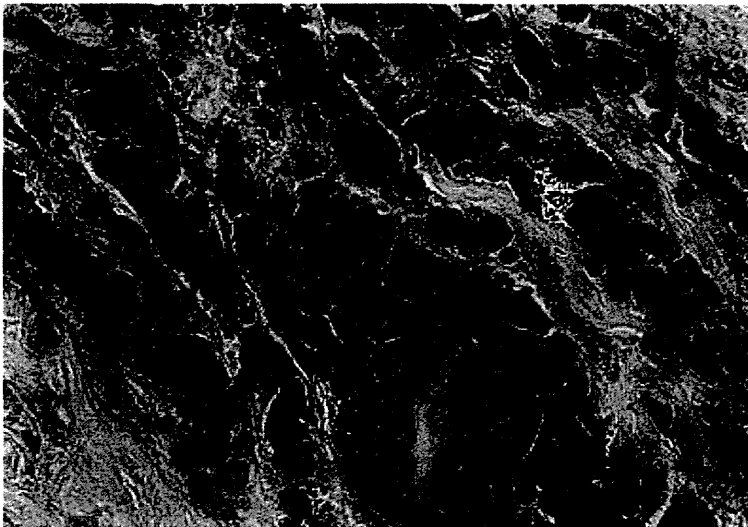


図5 VATSによる右S⁶の病理所見(強拡大)
形質細胞はIL-6陽性であった(IL-6免疫組織染色).



図6 VATSによる右S⁶の病理所見(強拡大)
形質細胞のIgG4/IgGは40~50%であった
(IgG4免疫組織染色).

認められなかった。以上の所見から形質細胞型多中心性キャスルマン病と診断した。IgG4 関連肺疾患が鑑別にあがるが、臨床所見

が多中心性キャスルマン病に矛盾しない一方でIgG4 関連疾患にみられる臨床所見を認めないことからIgG4 関連肺疾患と診断する

のは適切ではないと考えた。

治療と経過：貧血、全身倦怠感の進行により2010年6月からプレドニゾロン1 mg/kg/日によるステロイド治療を開始。縦隔リンパ節は縮小し、Hb10.2 g/dL、IL6 28.8 pg/mL、IgG 2,668 mg/dLと改善傾向である。

解 説

キャッスルマン病は1954年 Castleman らが胸腺腫に類似した病変からなる縦隔リンパ節腫大を呈する症例を報告したものが最初である¹⁾。その後 Kellar らが hyaline vascular type と plasma cell type の2つの subtype を提唱し、Chen らが全身性 plasma cell type の症例を多中心性キャッスルマン病として報告した。病因は不明であるが、HIV 感染症例においては HHV-8 が関連していると報告されている。検査所見は polyclonal な高 γ グロブリン血症、赤沈

亢進、IL-6 異常高値による炎症性蛋白 (CRP、血清アミロイド A、フィブリンノーゲンなど) の著明な上昇や鉄利用障害による貧血などの症状を呈する。近年この異常高値を呈する IL-6 に対して受容体抗体トシリズマブ投与の有効性が示され、現在わが国でキャッスルマン病治療薬として承認されている。

多中心性キャッスルマン病の約半数が肺病変を有するとされ、肺門縦隔リンパ節腫大、気管支血管束の肥厚、肺野の小葉中心性粒状影や末梢の多発性嚢胞形成が報告されている。肺病変の病理組織は主に形質細胞の浸潤であり、IgG4 関連肺疾患との鑑別が重要である。Sato らは、両者の病理学的な鑑別は困難であり、IL-6、CRP の上昇が鑑別に有用であると報告している²⁾。IgG4 関連疾患は近年新たに提唱された疾患概念であり、両疾患の今後のさらなる病態解明が望まれる。

文 献

- 1) Castleman B, Towne VW: Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises: founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med* 251: 396-400, 1954.
- 2) Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, Inoue D, Shiomi H, Iwao H, Yoshino T: Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol* 63: 1084-1089, 2010.

各論25

肺高血圧症

木村 弘

(奈良県立医科大学)

① 定義と分類

肺高血圧症 (pulmonary hypertension : PH) は安静時における平均肺動脈圧が25 mmHg以上のときと定義される。ただし、健常人においては安静時の平均肺動脈圧は20 mmHg以上にならないことより、COPDや間質性肺炎などの呼吸器疾患においては、平均肺動脈圧が20 mmHg以上の場合にPHと診断する。血行動態的には、平均肺動脈圧が25 mmHg以上で、肺動脈楔入圧が15 mmHg以下の場合には肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) (もしくは、前毛細血管性肺高血圧症)、肺動脈楔入圧が15 mmHg以上の場合には肺静脈性肺高血圧症 (後毛細血管性肺高血圧症) という。

PHの臨床的分類は、2008年に米国ダナポイントにおいて改訂され、グループ1の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH)、グループ2の左心疾患によるPH、グループ3の肺疾患/低酸素血症によるPH、グループ4の慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH)、グループ5のその他の原因不明/多因子PH、に分類された (表1)。また肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症は、従来PAHに包括されていたが、病態および治療ストラテジーが異なるため、グループ1'として分類された^{1,2)}。

PAHのうち、膠原病、門脈圧亢進症、HIV感染症、先天性心疾患などに伴う肺高血圧症は

表1 肺高血圧症の臨床分類
(Dana Point分類, 2008年)

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
 - ・ 特発性 (IPAH) } 従来のPPH
 - ・ 遺伝性 }
 - ・ 薬物および毒物誘発性
 - ・ 各種疾患に伴うPAH (APAH)
 - ・ 結合組織病
 - ・ 門脈圧亢進症
 - ・ HIV感染症
 - ・ 先天性心疾患
 - ・ 住血吸虫症
 - ・ 慢性溶血性貧血
 - ・ 新生児遷延性PH
- 1'. 肺静脈閉塞性疾患 および/または肺毛細血管腫症
2. 左心疾患による肺高血圧症
3. 肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症
 - ・ COPD
 - ・ 間質性肺疾患
 - ・ 拘束性および閉塞性の混合パターンをとる肺疾患
 - ・ 睡眠呼吸障害
 - ・ 肺泡低換気障害
 - ・ 高所の慢性曝露
 - ・ 成長障害
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
5. 原因 および/または多因子性肺高血圧症
 - ・ 血液疾患: 骨髄増殖性疾患, 脾摘出
 - ・ 全身性疾患: サルコイドーシス, 肺ランゲルハンス細胞ヒスチオサイトーシス, リンパ脈管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎
 - ・ 代謝疾患: 糖原病, ゴーシェ病, 甲状腺疾患
 - ・ その他: 腫瘍性閉塞, 線維性縦隔炎, 透析を要する慢性腎疾患

(文献2)より)

associated with PAH (APAH) と分類される。このAPAH, 薬物に伴うもの、新生児遷延性など以外のPAHは特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension :

IPAH) となる (図1)。従来から、広く用いられてきた原発性肺高血圧症 (primary pulmonary hypertension : PPH) とは IPAH と遺伝子異常を伴う遺伝性 PAH を包括したものである。

② 疫学

わが国の PPH (IPAH) の全国平均有病率は、平成 20 年度厚生労働省特定疾患臨床調査個人票による調査結果から、人口 10 万人あたり

0.89 人と計算される。診断においては右心カテーターを必須とするため、確定診断まで至らない症例も多数存在すると推測される。発症年齢は 0 歳から 70 歳代まで広い年齢層に分布するが、ピークは 20 歳から 40 歳までの若年者に多くみられる。小児では明らかな性差が認められないのに対して、成人においては女性に多くみられ、その男女比は約 1 : 2 とされている。

③ 病因と病態生理

肺循環系は体循環系と比較して低圧・低抵抗系である。しかし PAH では、何らかの機序で肺循環系への傷害がもたらされ、肺内の動脈の不規則な拡張と狭小像、末梢肺小動脈における内膜 (血管内皮細胞) および中膜の増殖性変化、動脈瘤状変化 (plexiform lesion) などの肺血管リモデリング (組織改築) が生じる (図2)。そのため肺動脈圧および肺血管抵抗の上昇がもたらされる。初期の段階では、肺動脈圧上昇の機序としては機能的な肺血管攣縮も関与する。肺血管病変は肺毛細血管より上流に位置するため肺動脈楔入圧の上昇は認めない。肺動脈圧の上昇、つまり、右室に対する後負荷の増大により、右室の拡張、さらには右室肥大が生じるが、初期には右室拍出量は維持される。しかし、後

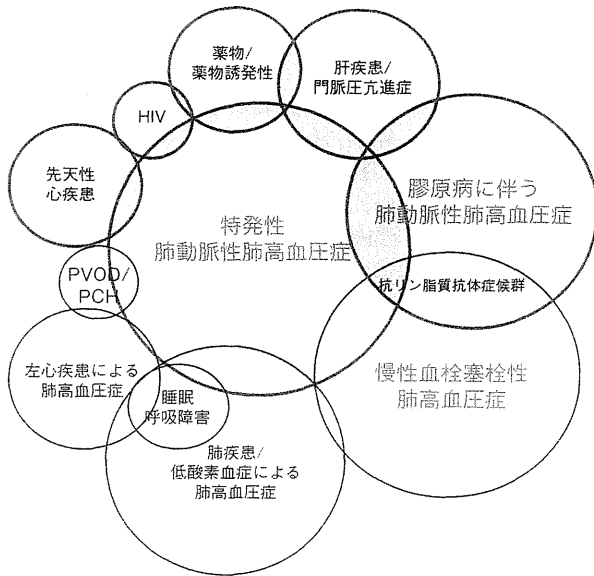


図1 肺高血圧症の相互関係(木村)
青色部分がPAHに相当する。

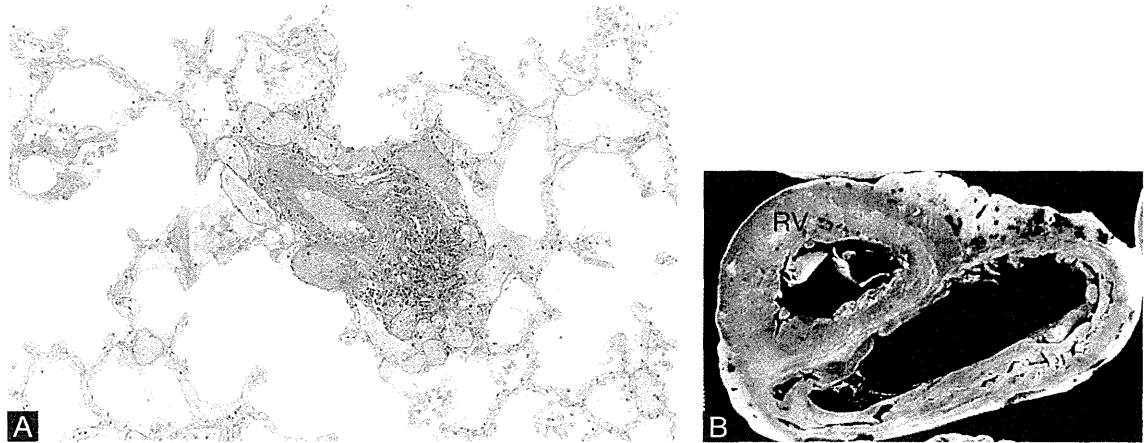


図2 肺高血圧症の組織像と心臓の剖面

- (A) 肺高血圧症の H&E 像：肺内の動脈の不規則な拡張と狭小像、動脈瘤状変化 (plexiform lesion) がみられる。
- (B) 肺高血圧症の心臓の剖面：右心室 (RV) の拡張性肥大が著明である。

(病理各論コア画像 14. 肺高血圧症. 日本病理学会教育委員会編集 <http://jsp.umin.ac.jp/corepictures2007/05/o14/index.html> より引用)

負荷の増大が急激であったり、右室の限界を超える場合には右心不全が引き起こされる。右室拍出量の制限に、心室中隔の左室壁後方への偏位による左室拡張制限も加わり、心拍出量は低下するため体血圧は低下する。体動時に四肢筋への血流分布が増大すると脳血流が低下し失神発作を引き起こすこともある。肺高血圧症では、動脈血酸素分圧 (PaO_2) は、肺血栓塞栓症の関与を認めない限り、多くの場合は正常か軽度の低下にとどまる。 PaO_2 の低下は、心拍出量の低下に起因する組織低酸素（右心カテーテル時の混合静脈血酸素分圧の低下）、肺毛細血管レベルでの肺胞気との接触時間の短縮、左心不全の合併による肺内うっ血による換気血流のミスマッチなどに起因する。

PAHの発症における遺伝子異常に関しては、Transforming growth factor- β (TGF- β) スーパーファミリーに属する骨形成蛋白質の受容体タイプII (Bone morphogenetic protein receptor type II: BMPR II) の異常が2000年になり報告された。BMPR II 遺伝子は肺血管の構成細胞における増殖および細胞死に関係する遺伝子である。この遺伝子異常は肺血管においてアポトーシス抵抗性細胞の増殖を招き、PHの病因に深く関わると考えられているが、遺伝性PAHで50~100%、IPAHでは約25%で異常を認めるにとどまる。また、遺伝性出血性毛細血管拡張症に伴うPAHでは、TGF- β スーパーファミリーに属するActivin receptor-like kinase-1 (ALK-1) の遺伝子異常が報告されている³⁾。またIPAHにおける肺血管内皮細胞の増殖性変化は腫瘍性病変の成立過程と共通部分があり、monoclonalな細胞増殖が引き起こされるとの仮説が提唱されている⁴⁾。

④ 臨床症状と身体所見

PHの初期臨床症状としては、労作時の息切れ、易疲労感・全身倦怠、動機、めまい・立ちくらみ、失神、浮腫、血痰、胸痛などがあげら

れる。身体所見としては、心音II音における肺動脈成分の亢進が特徴的である。また三尖弁逆流による収縮期雑音も聴取される。

⑤ 診断と臨床評価

- ① 右心カテーテル検査はPH診断のゴールドスタンダードである。PAHを対象とした厚生労働省特定疾患治療給付対象疾患の改定認定基準においても、右心カテーテルによる診断が必須事項となっている(2009年12月)。安静時の平均肺動脈圧が25 mmHg以上で肺動脈楔入圧が15 mmHg以下の場合にはPAHと診断しうる。心内シャントがないことの確認も重要である。さらに臨床分類における鑑別診断、および他の肺高血圧をきたす二次性肺高血圧症の除外診断が必要となる。
- ② 心エコーでは、ドップラー法における三尖弁収縮期圧較差 ($\Delta P(\text{TR})$) の増大(40 mmHg以上)、右室・右房の肥大および拡大、心室中隔の扁平化ないし左室側への圧排と奇異性運動、左室拡張終期径の低下などが認められる。なお、心エコーはあくまでスクリーニング検査として有用であるが、確定診断には右心カテーテルが必須となる。確定診断および臨床経過の把握には、肺動脈圧のみではなく心拍出量、肺血管抵抗を評価する必要がある。 $\Delta P(\text{TR})$ のみでは肺高血圧の病態を正確には評価しえない。
- ③ 胸部X線写真にて肺動脈本幹部の拡大が認められる。一方、末梢肺血管陰影の狭小化が認められる。
- ④ 心電図にて右軸偏位、V1でのR/S > 1、V5でのR/S < 1、不完全右脚ブロックといった右室肥大の所見に加え、V1-V4での陰性T波、肺性Pなどが認められる。
- ⑤ 肺血流シンチグラムでは、IPAHにおいては正常パターンもしくは肺区域に一致しない不規則な斑状血流欠損像を示す。区域性血流欠損を認めないことがCTEPHとの鑑別にお

いて重要となる。

- ⑤動脈血液ガス分析では、軽度のPaO₂の低下とともにPaCO₂の低下がみられることが多い。しかしPaO₂は正常のこともある。肺機能検査においては、肺拡散能の中等度以上の低下がしばしば認められる。心拡大による軽度の肺活量低下も認められる場合がある。
- ⑥血液検査では、PAHに特異的検査所見はなく、あくまで二次性肺高血圧症のスクリーニングに行われる。PAHの一部では、赤沈値亢進、抗核抗体陽性、 γ -グロブリン高値を認める。膠原病に伴う肺高血圧症との鑑別のために、血清補体価や各種自己抗体の測定も重要となり、膠原病のいずれの診断所見も満たさない場合にIPAHと臨床的に診断される。
- ⑦重症度の評価および治療効果の判定には、WHO心機能分類、6分間歩行試験(6MWT)、BNP値、尿酸値などが有用である。

⑥ 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症

呼吸器疾患に伴うPHはダナポイント分類ではグループ3に位置づけられている。主な呼吸器疾患としては、COPD、間質性肺炎／肺線維症、肺結核後遺症、肥満低換気症候群などが該当する。PHの形成機序は、機能変化(低酸素性肺血管攣縮)と形態変化(肺血管リモデリング)との混在によるが、グループ3の疾患の特徴としては、PAHと比較すると機能変化の要素が強い。特発性間質性肺炎／特発性肺線維症(IIPs/IPF)においても、膠原病に合併する肺高血圧症(CTD-PAH)と比較すると、炎症性機序を介する肺血管リモデリングの程度は比較的軽度に留まる。呼吸器疾患に伴うPHでは、その程度も軽症例が多く平均肺動脈圧が20 mmHg以上の際にPHと診断する。

⑦ 膠原病に伴う肺高血圧症

膠原病に合併する肺高血圧症(CTD-PAH)

は、疾患への認識の高まり、診断技術の向上等により、従来考えられていたよりその頻度は高まっている。一般に、膠原病性PHはIPAHと比べ予後は不良である。そのため早期診断と早期治療が重要となる。

わが国における膠原病を対象としたPHの有病率に関する2004年の疫学調査では、混合性結合組織病(MCTD)の16.0%、強皮症(SSc)の11.4%、全身性エリテマトーデス(SLE)の9.3%でPAHの合併が報告されている⁵⁾。欧米においてもほぼ同様で、SScの7~12%、門脈圧亢進症の2~6%にPHが合併するとされている⁶⁾。

CTD-PAHの予後に関しては、米国での54のPH専門施設におけるコホート研究が2010年に報告された。全例にて右心カテーテル(RHC)が施行されており、RHCによる心機能、心エコーによる右心機能は、ともにCTD-PAH(n=641)ではIPAH(n=1,251)と比較して良好であった。一方で、CTD-PAHでは心嚢水の出現頻度が高く、6分間歩行距離(6MWD)、肺拡散能(DLco)が低く、BNPが高値であり、予後解析でも1年後生存率と入院回避率はCTD-PAHはIPAHより不良であった。CTD-PAHのなかでも、特にSSc-PAHのフェノタイプは特徴的であり、血行動態は他のCTD-PAHと同レベルであったものの、BNPはより高値、DLcoはより低値であった。またSSc-PAHの1年生存率は、MCTD-PAHとの間では差は認めないものの、SLE-PAHやRA-PAHと比較し明らかに不良であった⁷⁾。このように、CTD-PAHでは血行動態の検査所見はIPAHより良好であるにもかかわらず、予後が悪いことから、より早期の診断、治療が必要であるといえる。

CTD-PAHに対する治療はPAHに対する治療が適応される。CTD-PAHを対象とした免疫抑制療法の治療効果に関しては、その効果は限定的なものであり、また疾患により一様ではない。CYPおよび／またはステロイド剤による免疫抑制療法の初回治療効果をNYHA心機能分

類の改善度で評価すると、CREST 症候群では全く効果を認めなかった。一方、SLE や MCTD では改善効果を認める症例が存在するものの、その効果は各々約 1/3 の症例に留まっていたという⁸⁾。SSc-PAH では、PH に対しても免疫抑制療法の効果は期待しがたく、他の CTD-PH に対する治療と同様に、肺血管拡張薬を遅れることなく適切に使用すべきである。

⑧ 治療と薬理メカニズム

治療の目的は、肺血管への選択性の高い薬剤にて肺血管の収縮を解除すること、さらに、肺血管構成細胞の増殖を抑制し肺血管リモデリングを改善することにある。PH においては、肺血管におけるプロスタサイクリン (PGI₂) 系の作用機序が抑制され、また一酸化窒素 (NO) 系の抑制 (フォスフォジエステラーゼ-5 の活性化)、エンドセリンの活性化が認められる⁹⁾。その結果、肺小動脈の収縮とともに、構成細胞の増殖が引き起こされる。よって、これらの生理活性物質を介した薬剤を用いることで肺血管平滑筋の弛緩、細胞増殖の抑制を図る。しかし、現在の臨床現場では、肺高血圧治療薬にて肺血管拡張効果は認めても、細胞増殖の抑制や肺血管リモデリングの抑制を期待するまでの薬効は十分とはいえない。

1) 支持療法および一般的処置

支持療法としては、肺動脈での二次的血栓形成を防止する目的でワルファリンによる抗凝固療法が推奨される。さらに、利尿薬、ジギタリス製剤を投与する。右心不全に対するジギタリス製剤の有効性に関しては、必ずしも意見の一致をみていないが、不整脈の出現に十分注意しつつ投与されることが多い。また、病状の進行に伴い心拍出量が低下するため、たとえ PaO₂ の低下はなくとも、組織低酸素の指標となる PvO₂ 値 (右心カテーテル時の肺動脈血から測定) が低下する。このため、組織低酸素の改善

のために長期酸素吸入 (在宅酸素療法) を施行する (わが国における在宅酸素療法の保険適用は、肺高血圧症を認める場合には PaO₂ 値によらず認められる)。症状が進行し、右心不全症状をきたした場合には、安静度を強めるとともに、利尿薬の追加投与を行う。著明な肺高血圧のため十分な心拍出量が出せず、体血圧が維持できない場合には、ドブタミンやドーパミンの投与も行われる。PAH の確定診断後には、まず支持療法および一般的処置を行い、引き続き特異的薬物療法としての肺血管拡張療法を行う。図 3 に PAH に対する治療アルゴリズム (Dana Point, 2008 年) を示す (2011 年 4 月現在で日本において未発売の薬剤は英字表記とした)。

2) 肺血管拡張療法

PAH に対する肺血管拡張療法においては、いかに肺血管に対する選択性の高い血管拡張薬を病期に応じた的確に用いるかが重要なポイントとなる。

右心不全急性期に、エポプロステノール (フローラン注) などの血管拡張薬を新規に開始することは、容易に全身血圧の低下を招くため禁忌となる。血管拡張薬は右心不全の急性期を乗り越えた後に、全身血圧や尿量の維持に注意を払いながら慎重に開始する。

WHO 機能分類クラス II およびクラス III では、ホスフォジエステラーゼ 5 型阻害薬またはエンドセリン受容体拮抗薬が用いられる。前者としてはシルデナフィル (レバチオ錠; エビデンス A) もしくはタダラフィル (アドシルカ錠; エビデンス B)、後者としてはエンドセリン A、B 受容体拮抗薬のボセンタン (トラクリア錠; エビデンス A)、もしくはエンドセリン A 受容体選択的拮抗薬のアンプリセンタン (ヴォリブリス錠; エビデンス A) を投与する。エポプロステノール (エビデンス A) も推奨される。エビデンスはやや劣るがベラプロスト徐放薬 (ケアロード LA 錠, ベラサス LA 錠) も用いられる。なお、わが国においては、ボセンタ

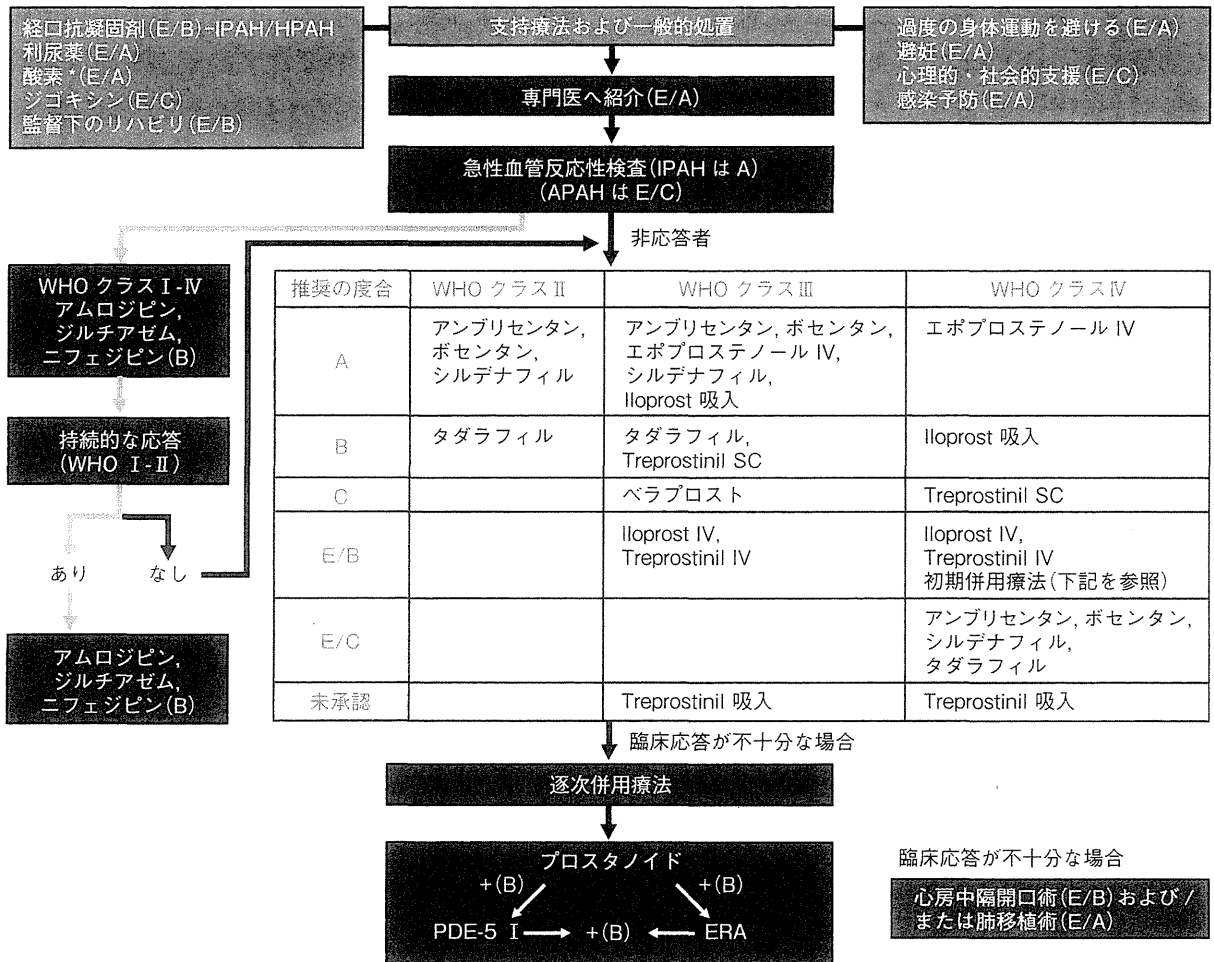


図3 肺動脈性肺高血圧症のエビデンスに基づく内科的治療アルゴリズム(ダナポイント, 2008年)

ERA: エンドセリン受容体拮抗薬, PDE-5I: ホスフォジエステラーゼ5型阻害薬

推奨の度合 A: 強く推奨, B: 通常の推奨, C: やや推奨, E/B: 専門家の意見のみに基づく通常の推奨, E/C: 専門家の意見のみに基づいてやや推奨

(2012年3月現在で, Barst RJ, et al: JACC 2009; 74: S78-84より改変)

はクラスIII以上での保険適用となっている。また、エンドセリン受容体拮抗薬は一般的に肝障害をきたしやすいが、アンブリゼンタンはその程度が比較的軽度にとどまる。ボセンタンはCYP系代謝薬剤との相互作用が強いため、シクロスポリンなどとの免疫抑制剤との併用は禁忌となっているが、アンブリゼンタンとは併用は可能となっている。ただし、アンブリゼンタンはシクロスポリンとの併用によりAUCが約2倍になるため、最大投与量は10mg/日ではなく、5mg/日に制限されている。

WHOクラスIVでは、エボプロステノール(フローラン注;エビデンスA)が最も強く推奨され予後改善効果も明らかである。エビデ

スは低いが、エンドセリン受容体拮抗薬やホスフォジエステラーゼ5型阻害薬も用いられる。

これらの各種血管拡張薬は臨床効果が不十分な場合には、重症度にかかわらず、逐次併用療法(エンドセリン受容体拮抗薬、ホスフォジエステラーゼ5型阻害薬、ベラプロストやエボプロステノールなどのプロスタノイド)を考慮する。

3) 外科的治療ほか

最大限の内科的治療を試みても、失神発作を繰り返したり、右心不全症状が改善しないなど治療に抵抗性を示す場合には、心房中隔裂開術により右→左シャントを作成することもある。

肺移植に関しては、重症患者においては検討を行う必要があるが、移植適応例はすべての内科的治療に反応しない例とされる。

本症の的確な予防法は現時点では確立されていない。過労やストレスをさけ、右心不全に対しては減塩食とともに水分制限を指導する。また、過度の運動や高所への旅行は避けるとともに、喫煙および妊娠も避けるように指導する。

4) 薬理メカニズム

(A) PGI₂による血管拡張作用

ベラプロストやエポプロステノールなどのプロスタノイドに関しては、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼやPGI₂合成酵素 (PGIS) などの働きによりプロスタサイクリン (PGI₂) の産生が主経路となる。PGI₂は周囲に拡散し、血管平滑筋細胞のレセプターを介し、アデニル酸シクラーゼ (AC) を活性化しセカンドメッセンジャーである細胞内サイクリック AMP (cAMP) 濃度を上昇させ、強力な血管拡張作用をもたらされるとともに、細胞増殖抑制作用も有する。PGI₂は強力な血小板凝集抑制作用も有する。ベラプロストは、わが国において開発されたプロスタサイクリン類似体の経口薬である。プロスタサイクリンと同様に血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を有する。一方、エポプロステノールはプロスタサイクリン製剤の静注薬である。肺循環動態および運動耐容能の改善とともに、QOL および生命予後の改善も報告され、WHO クラス IV 症例では第一選択治療薬となっているが、長期間にわたるプロスタサイクリン治療に対して不応性の症例も存在する。投与方法としては、半減期が短く光にて代謝されやすいことより、皮下に携帯用小型ポンプを埋め込み中心静脈よりの持続静注を行う。近年、新規 PGI₂ 類似体や、吸入や皮下注などの投与経路の工夫が開発されてきている。

(B) NO およびシルデナフィルにおける肺血管拡張作用

血管内皮細胞において、ひずみストレスやセ

ロトニン、アセチルコリンなどの血管作動性物質刺激により細胞内 Ca²⁺ 濃度が上昇すると、内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) が活性化され、L-アルギニンがL-シトルリンに変換される際に一酸化窒素 (NO) が産生される。産生された NO はグアニル酸シクラーゼ (GC) を活性化して細胞内セカンドメッセンジャーであるサイクリック GMP (cGMP) 濃度を上昇させる。この cGMP は cGMP 依存性プロテインキナーゼを活性化させることにより血管平滑筋を弛緩させ血管拡張作用をもたらす。同時に、血管平滑筋細胞の遊走・増殖抑制作用なども認める。NO によって、GC の活性化を介して産生された cGMP は、ホスフォジエステラーゼの作用により GTP に分解される。シルデナフィルは、肺動脈平滑筋と陰茎血管平滑筋に多く存在するホスフォジエステラーゼ 5 型 (PDE5) の阻害薬で、その投与により cGMP の分解が阻害される結果、血管平滑筋内の cGMP 濃度が維持され平滑筋弛緩反応がもたらされる。

(C) エンドセリンの血管作用

ET ファミリーは、ET-1、ET-2 および ET-3 の 3 種類からなり、その受容体には ET_A および ET_B の 2 種類が存在する。血管平滑筋細胞には主に ET_A 受容体が存在し、その受容体に最も親和性が高い ET-1 が作用すると細胞内 Ca²⁺ 濃度が増加し平滑筋の収縮がもたらされる。一方、血管内皮細胞には ET_B 受容体が存在し、ET-1 が ET_B 受容体に作用すると細胞内 Ca²⁺ が増加し、NO や PGI₂ の産生を介して平滑筋の弛緩がもたらされる。PAH 患者では、肺高血圧の重症度に従い血中 ET-1 濃度の上昇と肺血管における ET-1 産生の増加が報告されている。ET-1 は PAH の病態においては炎症、線維化、平滑筋細胞増殖などを誘発し病態形成に関与する。そのためエンドセリン受容体拮抗薬が PAH に対する治療に用いられる。ET_A 受容体と ET_B 受容体の双方をブロックするボセンタンと、ET_A 選択的受容体阻害薬であるアンブリセンタンがある。

9 予後

予後に関しては、従来は確定診断からの中間生存率は2.5～3年、5年生存率は40%前後と きわめて不良であった。しかし、近年、プロス

タサイクリン持続療法やエンドセリン受容体拮抗薬、フォスフォジエステラーゼ5型阻害薬などが導入されて以来、著しい改善がみられる。死因としては右心不全が約50%に、突然死が約25%にみられる。

文 献

- 1) Galiè N, Hoepfer MM, 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*. 30: 2493-2537. 2009.
- 2) Barst RJ, Gibbs JS, et al: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 (1 Suppl): S78-84. 2009.
- 3) International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 26: 81-84. 2000.
- 4) Lee SD, Shroyer KR, et al: Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 101: 927-934. 1998.
- 5) 吉田俊治, 深谷修作: 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析. 全身性自己免疫疾患における難治性自己免疫疾患の診断と治療法に関する研究班. 平成15年度総括・分担研究報告書: 40-43. 2004.
- 6) Simonneau G, Robbins IM, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Am J Coll Cardiol* 54: S43-54. 2009.
- 7) Chung L, Liu J, et al: Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 138: 1383-1394. 2010.
- 8) Sanchez O, Sitbon O, et al: Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 130: 182-189. 2006.
- 9) Humbert M, Sitbon O, et al: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351: 1425-1436. 2004.

18. 呼吸不全(慢性閉塞性肺疾患)

わが国では慢性呼吸不全を呈する主な基礎疾患として慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD), 肺結核後遺症, 間質性肺炎があげられる. COPDは患者数が最も多く, 40歳以上の日本人における有病率は8.5%であり, 約530万人が罹患していると推測されている¹⁾. 今後も患者数の増加が予測され, 医療経済的にも早期診断と適切な管理が必要とされている.

1 COPD患者における栄養障害

平成20年度の呼吸不全に関する調査研究班²⁾の報告では, COPD患者全体ではbody mass index(BMI)が 20 kg/m^2 未満の体重減少の頻度は約30%と, 従来の調査結果よりも低率であった. 体重減少は気流閉塞の重症度と関連しており, 重症(Ⅲ期)患者では約40%, 最重症(Ⅳ期)患者では約60%に体重減少が認められた. 一方, COPDの診断と治療のための国際的ガイドラインであるGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD)³⁾では中等症ないし重症COPD患者の約25%に体重減少がみられると記載されており, わが国では欧米よりも体重減少が高率と考えられる.

2 COPDの病態

1. 定義

COPDは有害な粒子またはガスを吸入することによって肺に異常な炎症反応が生じ, その結果慢性かつ進行性の気流制限をきたす疾患である³⁾. 慢性の気流制限には末梢気道病変と肺胞破壊の両者が関与する. また, 個々の患者の重症度には肺以外の症状も影響する.

2. 危険因子

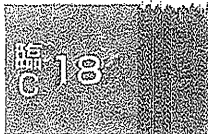
危険因子には喫煙や大気汚染などの外因性因子と遺伝素因などの内因性因子とがある⁴⁾. タバコ煙は最も重要な危険因子であるが, COPDを発症するのは喫煙者の一部であることから, 喫煙感受性を規定する遺伝素因の関与が考えられている.

3. 症状および診断

多くが喫煙歴のある中高年者で、労作時呼吸困難、喀痰、咳嗽が主症状であり喘鳴を伴うこともある。スパイロメトリーで気管支拡張薬吸入後の1秒率[1秒量：FEV₁の努力性肺活量(FVC)に対する比率]が70%未満の閉塞性換気障害があり、胸部画像所見などによって他の心肺疾患を除外できればCOPDと診断できる。その他の呼吸機能では、肺胞の破壊を反映する拡散障害(DLcoの低下)や肺過膨張の指標となる残気量(RV)や残気率[RV/TLC(total lung capacity)]の増大がみられる。胸部CT検査は、肺胞の破壊像(肺気腫)の早期発見に有用である。画像所見から気腫が優位に認められる気腫型COPDと、気腫がないかわずかにみられる程度 of 非気腫型COPDの2つの亜型に分類される⁴⁾。

3 COPDの栄養代謝状態

「COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン」では推奨される栄養評価項目が示されている(表Ⅲ-92)⁴⁾。同年齢の健常対照者と比較し、%標準体重(% ideal body weight ; % IBW)やBMIなどの身体計測値はすべて低下しており、体成分分析ではfat mass(FM), fat-free mass(FFM)がともに減少している。FMの減少は軽度の体重減少(80% ≤ % IBW < 90%)から認められ、FFMと骨塩量(bone mineral content ; BMC)の減少は中等度以上の体重減少(% IBW < 80%)で明らかになる⁵⁾。内臓タンパクでは血清アルブミンの減少例は少ないが、血清トランスサイレチン(プレアルブミン)、レチノール結合タンパクなどのrapid turnover protein(RTP)が低下しており、血漿アミノ酸分析では、分岐鎖アミノ酸(BCAA)の減少によるBCAA/芳香族アミノ酸(AAA)比の低下がみられる。安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure ; REE)は実測値、基礎代謝量(basal energy expenditure ; BEE)に対する予測値比(% REE)とともに増大しており高率に代謝亢進が認められる⁵⁾。すなわち、安定期においてもCOPD患者は代謝亢進状態にあり、アミノ酸インバランスとRTPの低下を伴うマラスムス型のタンパク・エネルギー栄養障害を呈している。



呼吸不全(慢性閉塞性肺疾患)

表Ⅲ-92 推奨される栄養評価項目

必須の評価項目
体重(% IBW, BMI), 食習慣, 食事摂取時の臨床症状の有無
行うことが望ましい評価項目
食事調査(栄養摂取量の解析), 安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure : REE), %上腕囲(% AC), %上腕三頭筋部皮下脂肪厚(% TSF), %上腕筋囲(% AMC : AMC = AC - π × TSF), 血清アルブミン
可能であれば行う評価項目
体成分分析(LBM, FM など), RTP, 血漿アミノ酸分析(BCAA/AAA), 握力, 呼吸筋力, 免疫能

[日本呼吸器学会：COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第3版⁴⁾より転載]

4 栄養障害と病態との関連

% IBW や FFM は FEV_1 , DLco, RV/TLC などの肺機能指標と相関を示す⁵⁾。また, FFM は呼吸筋力や骨格筋力と相関を認め, 6分間歩行距離や最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2max}$) などの運動耐容能の規定因子となる。すなわち, COPD 患者の病態生理と栄養障害とは FFM の減少を介して相互に密接に関連している。REE の増大は閉塞性障害や肺過膨張による換気効率低下や呼吸筋力低下に基づく呼吸筋の仕事効率の低下と関連している。

5 栄養障害と予後との関連

BMI の低下は COPD 患者の死亡率に対する独立した危険因子となる^{3,4)}。多元的な予後因子として, BMI(B)に加えて, 閉塞性換気障害(O), 呼吸困難感(D), 運動能(E)をスコア化して評価する BODE index が考案された⁶⁾。BODE index は対標準 1 秒量 (% FEV_1) 単独よりも優れた予後予測因子であり, 増悪や入院リスクの予測因子にもなる。また, FFM が体重よりも有用な予後因子になりうる事が報告されている⁷⁾。

6 栄養障害の原因

COPD における栄養障害は複合的な要因によって引き起こされる。主として代謝亢進に起因するエネルギーインバランスや全身性炎症, 内分泌ホルモンの分泌動態の変化などが関与⁸⁾している(図 III-103)。

1. 代謝亢進

安定期においても REE の増大で示される代謝亢進状態にある。増大したエネルギー消費にみあう摂取が確保できない場合には, エネルギーインバランスに起因する栄養障害が

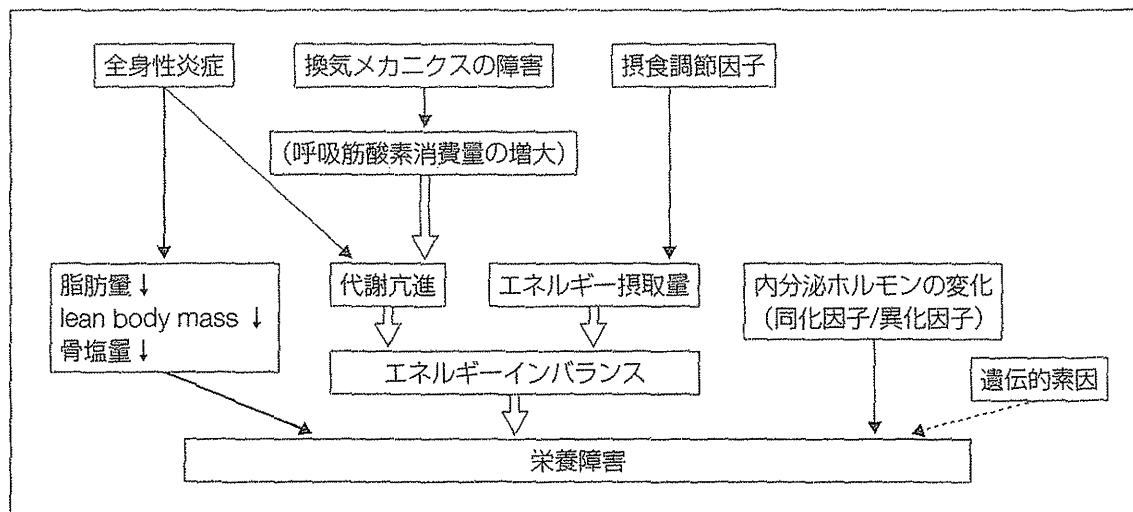


図 III-103 COPD における栄養障害のメカニズム