

Table 1
Characteristics of 47 cases of bronchial artery varices in Japan.

Characteristic	n
Age (n = 47)	
Average \pm SD	50.6 \pm 18.0
Sex (n = 47)	
Male	21
Female	26
Chief complaint (n = 47)	
Haemoptysis, haemosputum	39
Cough	2
Dyspnoea	1
None	5
Chest radiography (n = 46)	
Abnormal shadow	27
Normal	19
Location of bleeding point (n = 44)	
Side	
Right	30
Left	12
Both	2
Location of bronchus	
Trachea	1
Main bronchus	7
Right upper	12
Middle	7
Lower	13
Left superior segment	5
Lingular segment	4
Lower	4
Bronchoscopic findings (n = 45)	
Bulge or polypoid lesion	35
Blood clots or bleeding	8
Normal	2
Pulsatility (n = 29)	
+	8
–	21
B–P shunt (n = 40)	
+	28
–	12
Therapy (n = 47)	
Lobectomy/segmentectomy	24
Ligation of BA	14
BAE	18
None	2

B–P, right bronchial artery to the right pulmonary artery; BA, bronchial artery embolization; BAE.

bifurcation to the bronchus intermedius (Fig 1d, arrow). These vessels were consistent with the lesions seen on bronchoscopy at the right second bifurcation (Fig 1b) and bronchus intermedius (Fig 1c), respectively. The patient was suspected of having BAVs, and selective bronchial arteriography was performed, which revealed bilateral tortuous (Fig 2a, b, arrowhead) and dilated bronchial arteries with shunt formation between the right bronchial artery (BA) and the right pulmonary veins (PVs; Fig 2a, asterisk). Thus, she was diagnosed with bilateral BAVs with a shunt from the right BA to the PVs, suggesting the shunt of the right BA to the right PA (B–P shunt).

Three-dimensional (3D) CT showed bilateral coronary to pulmonary artery fistulas (CPAFs) that originated from the proximal portion of the left circumflex (LCX) coronary artery (Fig 3a, b, d and e, arrow) and atrioventricular nodal branch (Fig 3d and e, double arrow) of the right coronary

artery (RCA). The curved multiplanar reconstruction (MPR) image (Fig 3e) confirmed the right B–P shunt (Fig 3e, arrowhead), which was evident in the bronchial arteriography.

Further evaluation with coronary angiography demonstrated fistulous arteries from LCX (Fig 3c, arrow) and RCA (Fig 3f, double arrow) draining to the right and left pulmonary arteries in the moving images, respectively, but the fistulous communication with each pulmonary artery was not clearly delineated in the images (Fig 3f). Right heart catheterization showed pulmonary artery pressure was normal (21/9 mmHg), with only mild oximetric step-up with multiple blood sampling between the right heart (oxygen saturation SaO₂, 71%) and pulmonary arteries (SaO₂, 78%), suggesting that the fistula was mainly distal to the blood sampling points. Moreover, the pulmonary to systemic blood flow ratio (Q_p/Q_s) was calculated and found to be small (1.3), which seemed to be a cause of the poor identification of the PA in the still frames of the coronary angiographic images (Fig 3f).

CAFs are rare congenital anomalies but acquired forms occur as complications of coronary angioplasty, chest trauma, and bypass surgery.⁴ While, bronchial artery varices, including bronchopulmonary anastomosis, seem to be associated with pulmonary diseases such as tuberculosis, bronchiectasis, empyema, pneumonia, and mediastinal tumour.⁵ However, none of these diseases was noted in the present patient's lung. Thus, she was diagnosed with bilateral BAVs with right B–P shunt and bilateral CPAFs, both of which were categorized as congenital in origin. After supportive care, the patient seemed to be better, but 2 months later she died of recurrent, sudden, massive haemoptysis.

Case 2

A 76-year-old woman was referred to hospital because of haemosputum and haemoptysis. She had a history of thoracic aortic dissection and left carotid artery stenosis 19 and 6 years earlier, respectively, for which she was treated with warfarin and ticlopidine hydrochloride. Her vital signs and physical examination were normal, except for decreased breath sounds in her right lower lung field. On admission, the chest radiograph showed a dense consolidation in the same area. Bronchoscopy 1 week after admission demonstrated protruding submucosal masses measuring up to 3 cm in size with pulsation from the orifice of the right superior lobar branch (Fig 4a, arrow) to the bronchus intermedius or lower trunk. Enhanced thoracic CT depicted enormous collateral dilating vessels predominantly surrounding the right bronchus intermedius (Fig 4b) with atelectasis of right lower lobe (figure not shown). Further evaluation by both maximum intensity projection (MIP) imaging (Fig 4c) and aortic angiography (Fig 4d) confirmed that these vessels were consistent with bronchial artery varices, some of which arose from the internal mammal artery (Fig 4c, d, arrowhead) or a few points of the aortic arch (Fig 4c, d, arrow). As with case 1, there was no apparent underlying pulmonary disease; thus, she was

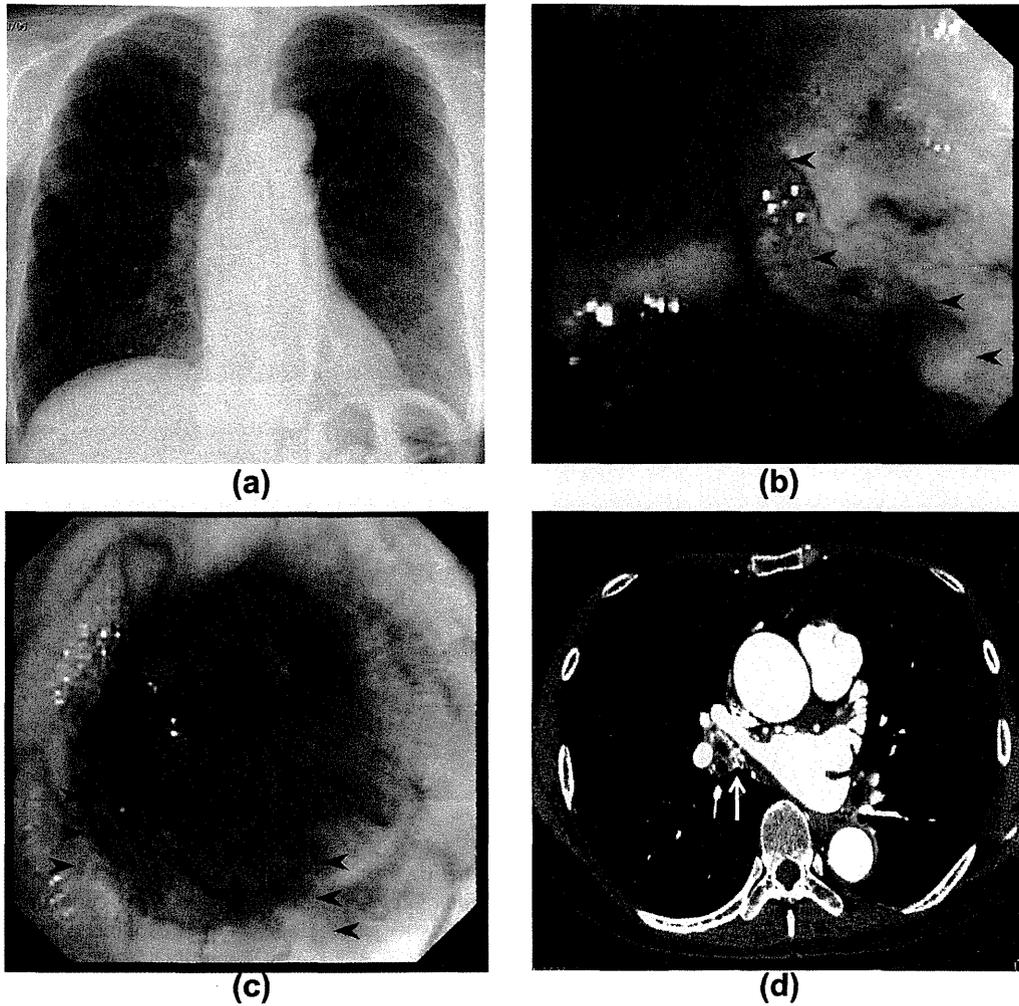


Figure 1 (a) The admission chest radiograph showed a faint abnormal shadow in the right lower lung field. Bronchoscopy performed 10 days after admission demonstrates a non-pulsatile lesion like a wheal covered by normal mucosa (b, arrowhead), with dilated submucosal vessels or bridging folds (b, c, arrowhead) at the orifice of the right second bifurcation (b), right upper trunk, and bronchus intermedius (c). Contrast-enhanced thoracic CT undertaken the same day as the bronchoscopy, demonstrates multiple enhanced and dilated vessels surrounding the bronchial wall of the bronchus intermedius (d, arrow).

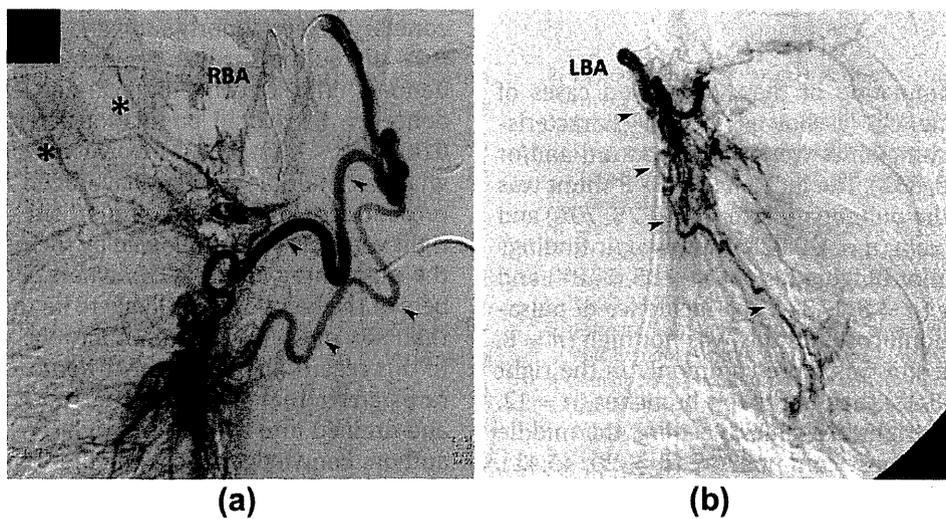


Figure 2 Selective bronchial arteriography shows bilateral tortuous (a, b, arrowhead), dilated bronchial arteries and fistulas with pulmonary veins (asterisks). LBA, left bronchial artery; RBA, right bronchial artery.

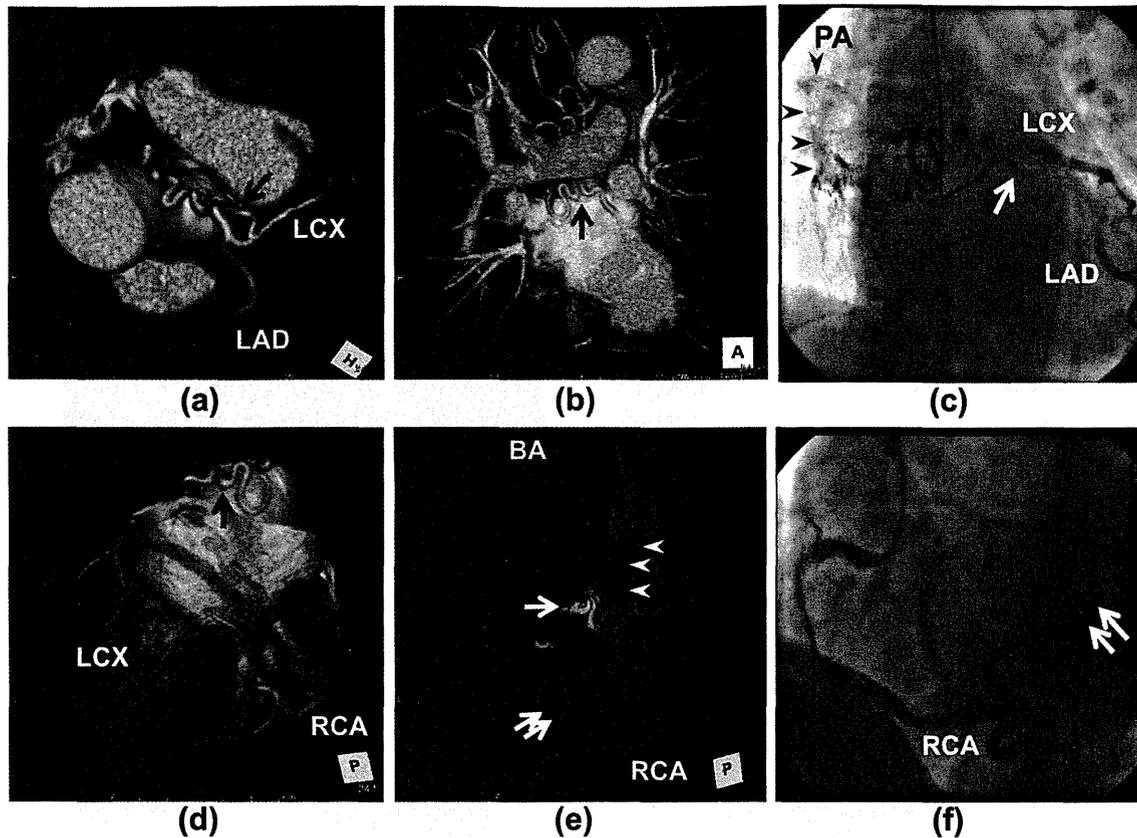


Figure 3 Three-dimensional (3D) CT shows fistulous communication originating from the proximal portion of the LCX artery (a, arrow) and running through adjacent to the inferior left atrial wall (b, d, arrow) toward the right PA. (c) Coronary angiography confirmed this fistulous artery arose from the LCX artery (arrow), and finally connected to the right PA (arrowhead). 3D-CT also shows fistulous communication originating from the distal portion of the atrioventricular nodal branch (d, double arrow) of the RCA. The curved multiplanar reconstruction (MPR) image (e) demonstrates bilateral fistulous arteries from the LCX (arrow) and RCA (double arrow), respectively. The right B–P shunt was also noted (arrowhead). (f) Coronary angiography demonstrated a fistulous artery from the atrioventricular nodal branch (double arrow).

considered as having congenital BAVs. Although surgery was planned, 3 weeks after the first visit to the hospital, she died of sudden massive haemoptysis.

Discussion

An intensive examination of the 47 reported cases of BAVs in Japan (Table 1)^{6–19} showed several characteristics.^{16–19} The chief complaints were haemoptysis and/or haemoptysis ($n = 39$, 83%). The incidence of B–P shunt was 70% ($n = 28$), with the pulmonary artery ($n = 28$, 70%) and both the artery and vein ($n = 1$, 0.02%). Endoscopic findings were a polypoid and/or bulging lesion ($n = 35$, 77.8%) and blood clots/bleeding ($n = 8$, 17.8%). The incidence of pulsation among these submucosal lesions was not high ($n = 8$, 27.6%). The bleeding site was more commonly in the right bronchus ($n = 30$, 68.2%) than in the left bronchus ($n = 12$, 27.2%). Regarding the right bronchial bleeding, the middle to lower lobe was the most common site ($n = 20$, 45.4%), followed by the upper lobe ($n = 12$, 27.3%). The chief complaints of the present two cases were haemoptysis and haemoptysis, with bleeding from the right bronchus. Both cases had submucosal lesions with or without

pulsation, and only case 1 had a B–P shunt. These findings of the present cases were identical with the findings described in the previous reports.

CAF was first described by Krause in 1865;²³ today, this was the most common haemodynamically significant coronary artery abnormality, and it has been identified in 0.2% of routine cardiac angiographic studies.²⁰ The incidence is 0.13% of congenital cardiac lesions, while its incidence in the overall population is estimated to be about 0.002%.^{21,22} Most CAFs involve a single communication, whereas multiple fistulas have been identified, as in the present case. The most common sites of drainage are the right ventricle (41%), followed by the right atrium (26%) and the pulmonary artery (17%), whereas the left-sided chambers of the heart are less likely to be the draining site. More than 90% of the fistulas drain into the venous circulation.²⁴ In this regard, the present CAF demonstrated an extremely rare pattern that originated from both the RCA and the LCX and drained into the left and right PAs, respectively. To the authors knowledge, this is the first report of bilateral BAVs combined with bilateral CPAFs.

The previous reports of the BAVs reported in Japan between 1981 and 2010 indicated several characteristic critical issues in the diagnosis of the patients. The possibility

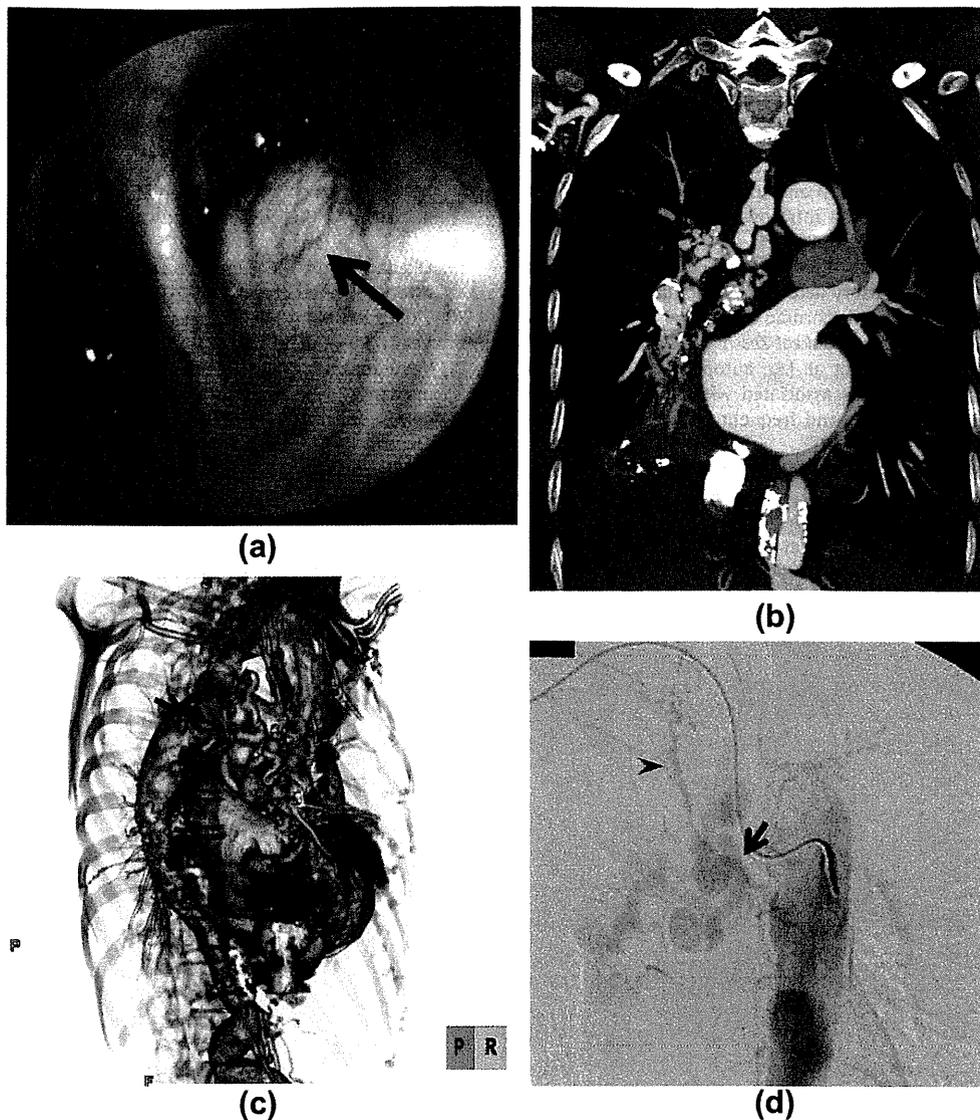


Figure 4 (a) Bronchoscopy performed 1 week after admission demonstrates the protruding submucosal masses measuring up to 3 cm in size at the orifice of the right superior lobar branch (arrow). (b) Enhanced thoracic CT depicts the enormous dilated vessels predominantly surrounding the right bronchus intermedius. The MIP image (c), and aortic angiography (d) show the bronchial artery varices, some of which arise from the internal mammal artery (arrowhead) or aortic arch (arrow).

of BAVs should be considered whenever a patient presents with haemoptysis and/or haemoptysis; polypoid and/or bulging lesion on bronchoscopy regardless of its pulsation; bleeding or abnormal findings on bronchoscopy or radiography (ie. enhanced thoracic CT) in middle to lower lobe.

Acknowledgements

The authors thank Mr Koyanagi M., Radiological Technologist (Department of radiology, Kyorin University hospital, Tokyo, Japan), for his useful advice on radiological assessment.

References

1. Babo H, Huzly A, Deininger HK, et al. [Angiomas and angioma-like changes of the bronchial arteries (author's transl)]. *Rofo* 1976;**124**:103–10.
2. Deininger HK, von Babo H, Franzen G. [Angiographic diagnosis of haemoptysis with particular reference to angiomas of the bronchial arteries (author's transl)]. *Rontgenblätter* 1979;**32**:659–64.
3. Uchiyama D, Fujimoto K, Uchida M, et al. Bronchial arteriovenous malformation: MDCT angiography findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007;**188**:W409–11.
4. Gundogdu F, Arslan S, Buyukkaya E, et al. Coronary artery fistula in a patient with coronary artery disease: evaluation by coronary angiography and multidetector computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;**23**:299–302.
5. Ishihara T, Inoue H, Kobayashi K, et al. Selective bronchial arteriography and hemoptysis in nonmalignant lung disease. *Chest* 1974;**66**:633–8.
6. Kanamori S, Nakamura H, Nakamoto A, et al. [Successful thoracoscopic ligation and transection of racemose hemangioma of bronchial artery]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000;**38**:403–7.
7. Narato R, Enomoto T, Ono H, et al. [A case of successful bronchial artery embolization for primary racemose hemangioma with massive hemoptysis]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006;**44**:641–6.
8. Kuraishi H, Yano R, Hasumoto M, et al. [Successful surgical ligation and transection of racemose hemangioma of bronchial artery]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006;**44**:415–9.

9. Yasumoto N, Nakayama E, Noguchi T, et al. [A case of asymptomatic racemose hemangioma treated by bronchial artery embolization]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2007;**45**:333–6.
10. Okamoto H, Kaneko K, Adachi H, et al. [Case of primary racemose hemangioma of a bronchial artery with life-threatening hemoptysis]. *Masui* 2008;**57**:178–81.
11. Sato K, Suzaki N, Goda Y, et al. [Successful treatment of a primary racemose hemangioma using ligation and transection of the bronchial artery decided on the basis of the intra-operative arterial pressure]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008;**46**:832–5.
12. Ishiguro T, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. [Bilateral primary racemose hemangioma of the bronchial artery detected by nodular stenosis of the bronchial lumen in a patient with chronic cough and a review of the Japanese literature]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009;**47**:805–11.
13. Murase K, Imai Y, Tachikawa R, et al. [An autopsy case of racemose hemangioma of bronchial arteries associated with neovascularization from the chest wall after ligation and frequent embolizations]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009;**47**:27–31.
14. Shinoda M, Kobayashi H, Kawano S, et al. [Bronchoscopic follow-up of secondary racemose hemangioma of the bronchial artery]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010;**48**:23–7.
15. Oka S, Hanagiri T, Baba T, et al. [Bronchial artery-pulmonary vein fistula undergoing right upper lobectomy; report of a case]. *Kyobu Geka* 2010;**63**:836–9.
16. Ishikawa N, Yokota Y, Ikegami Y, et al. A case of secondary racemose hemangioma of the bronchial artery with hemoptysis. *JJSB* 2001;**23**:69–73.
17. Narita Y, Kojima H, Honjo S, et al. Asymptomatic primary racemose hemangioma of the bronchial artery showing remarkable enlarged and convoluted vessels. *JJSB* 2009;**31**:152–8.
18. Esaki R, Kajihara T, Nitta T, et al. A case of primary racemose hemangioma of the bronchial artery with special reference to a history of hemoptysis and abnormal chest image. *JJSB* 2009;**31**:31–5.
19. Okada R, Shin Y, Sasamoto S, et al. A case of ligation of the bronchial artery for hemoptysis. *JACS* 2010;**24**:103–8.
20. Hobbs RE, Millit HD, Raghavan PV, et al. Coronary artery fistulae: a 10-year review. *Cleve Clin Q* 1982;**49**:191–7.
21. Vavuranakis M, Bush CA, Boudoulas H. Coronary artery fistulas in adults: incidence, angiographic characteristics, natural history. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;**35**:116–20.
22. Quatrini I, Zaca V, Mondillo S. Coronary artery–pulmonary artery fistula: case report. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;**5**:19.
23. Strange JW, Bucciarelli-Ducci C, Mathur A, et al. Images in cardiovascular medicine. Multiple coronary fistulae: a cause of subendocardial ischemia. *Circulation* 2008;**117**:853–6.
24. Zenooz NA, Habibi R, Mammen L, et al. Coronary artery fistulas: CT findings. *RadioGraphics* 2009;**29**:781–9.

肺高血圧

大郷 剛・中西 宣文

ポイント

- ★肺動脈性肺高血圧症は稀な疾患であり、適切な治療が行われない場合、非常に予後が悪い。専門施設との連携が大切である。
- ★以前は抗凝固療法、利尿剤、酸素投与といった補助的治療が肺高血圧の治療であった。
- ★近年、肺動脈性肺高血圧症特異的治療薬の使用が可能となってきている。
- ★予後は改善してきているが、いまだに根治させる方法はない。

肺高血圧症はさまざまな原因により肺動脈圧上昇を示す病態の総称であり、比較的稀で難治性であるが、機序の究明、遺伝子異常の発見など、近年の進歩は目覚ましい。肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)における近年の最も大きな進歩はPAH特異的治療薬が使用可能になったことであり、治療戦略が変化してきている。

本稿では、ガイドラインに基づいた肺高血圧症治療薬の使用について概説する。

肺高血圧症の定義

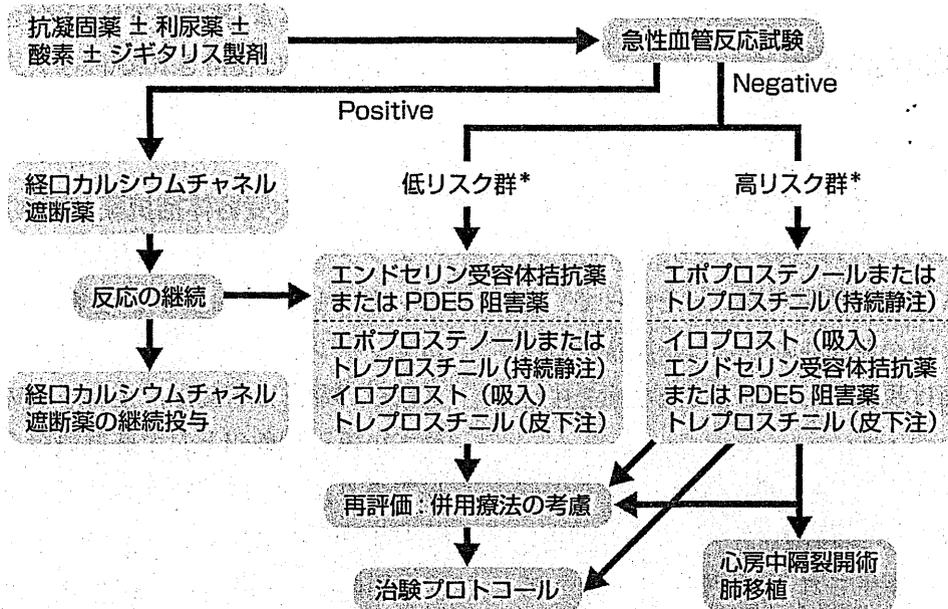
肺高血圧症はさまざまな原因により肺動脈圧上昇を示す病態の総称であり、ガイドラインでは平均肺動脈圧を25 mmHg以上としている。

分類は2008年のDana pointで開催された国際シンポジウムで4回目の改訂がなされているが詳細は割愛する。

肺高血圧症の治療

肺高血圧症はさまざまな原因により発症する。PAH特異的治療薬の開発により肺高血圧症の治療が進歩していることは間違いないが、現時点ではPAH特異的治療薬のエビデンスは特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症(idiopathic/heritable PAH: I/HPAH)を中心としており、I/HPAH以外の肺高血圧症ではガイドライン上適応がない。先に述べたように、近年PAHの内科的治療は大幅に進歩してきており、その理由はPAH特異的治療薬が使用可能となったことが大きい。治療薬の選択肢が広がり、複雑化しているが、2009年American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)およびEuropean Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS)にて肺高血圧症の診断治療のガイドラインが作成されている。

本稿では、ACCF/AHAの治療アルゴリズムに基づいた治療薬の使い方を述べる(図1,表1)。



【図 1】肺高血圧症(PAH)治療アルゴリズム 2009 ACCF/AHA expert consensus document(文献 2 引用改変)

*リスク評価については表 1 を参照。

【表 1】PAH の長期的リスク評価(文献 2 引用改変)

	低リスク	高リスク
臨床経過	安定：症状増悪なし and/or 心不全	不安定：症状増悪 and/or 心不全
身体所見	右心不全の所見なし	右心不全の所見あり
WHO 機能分類	I / II	IV
6 分間歩行距離	400 m 以上	300 m 以下
心エコー	右室サイズ, 機能正常	右室拡大, 機能低下
血行動態	右房圧：正常, 心拍出量：正常	右房圧：上昇, 心拍出量：低下
BNP	正常に近い/安定もしくは低下傾向	上昇/上昇傾向

従来からの基礎的治療

酸素, 抗凝固療法, 利尿剤, ジギタリス製剤などが用いられる。PAH の肺血管内に微小血栓形成が指摘され, 抗凝固療法が使用される。ジギタリスの長期効果は不明である。酸素投与は予後改善の十分なエビデンスはないが, 低酸素肺血管攣縮の改善や自覚症状, 運動耐容能の改善を目的として行われる。これらは個々の病態に伴い検討されるべきである。

カルシウムチャネル遮断薬

カテーテル検査にて急性肺血管反応性試験を行い, 陽性の場合にはカルシウムチャネル遮断薬の適応があり, 効果を示す例も存在する。しかし, 欧米と比較して日本人での陽性率は低く, また, 非反応例での投与は無効であり, 血管反応を確認しない投与は重篤な合併症を引き起こす可能性もあるため, 経験的な安易な投与は慎む必要がある。

PAH 特異的治療薬

PAH 特異的治療薬としてはプロスタサイクリン経路、一酸化窒素(NO)経路、エンドセリン(ET)経路の3つの経路をターゲットとしている。メカニズムが判明するにしたがって、さらに効果的な薬が開発されることが期待されているが、今回は現在本邦で使用可能な薬を中心に話を進める。

プロスタサイクリン製剤

血管内皮から産生される血管弛緩物質として発見されたのがプロスタサイクリン(PGI₂)である。現在までに多種多様な作用が報告され、血小板凝集抑制作用や細胞増殖抑制作用があることも報告されている。このPGI₂を合成し、持続静注で用いられるエポプロステノール(フローラン®)、トレプロスチニル、吸入薬として使用されるイロプロスト、経口プロスタサイクリン類似薬のベラプロストナトリウム(ベラプロスト®)、ベラプロスト徐放剤(ケアロードLA®, ベラサスLA®)がある。

①エポプロステノール(フローラン®)

エポプロステノールは現在で最も効果のある薬であるが、半減期が5分以内であるため持続静脈注射が必要である。エポプロステノール持続注射はI/HPAHに対するランダム化比較対照試験(randomized controlled test: RCT)にて症状、運動耐容能、血行動態、生命予後の改善が示されている。

②ベラプロストナトリウム

本邦で開発された経口プロスタサイクリン製剤である。日本では後ろ向き試験にて血行動態と予後の改善が指摘され比較的軽症から中等症の患者には多く処方されているが、海外でのRCTでは12カ月での血行動態の改善は認めず海外でのガイドラインでは削除されている。ト

レプロスチニル(持続皮下注)、イロプロスト(吸入)は本邦では使用されておらず、詳細は割愛する。

エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)

エンドセリンは強力な血管収縮がある。経口エンドセリンAおよびB受容体拮抗薬であるボセンタン(トラクリア®)は、RCTにて症状、運動耐容能、血行動態、生命予後の改善が示されている。副作用として肝機能障害に注意が必要であり、また催奇形性の問題がある。エンドセリンA受容体拮抗薬であるアンプリセンタン(ヴォリプリス®)は肝機能障害が少ないのが特徴である。

ホスホジエステラーゼ5阻害薬(PDE5阻害薬)

血管平滑筋にてcGMPの分解を抑制し血管拡張を起こす。シルденаフィル(レバチオ®)、タダラフィル(アドシルカ®)ともにRCTにて運動耐容能、血行動態の改善が示された。

併用療法

単剤投与で効果不十分であれば、併用療法が検討されているが、今後の検討が待たれる。エポプロステノール静注にシルденаフィル内服を併用するPACES studyでは運動耐容能、血行動態が改善し、エポプロステノール単剤使用に比較し予後の改善も示した。単剤と比較し最良の組み合わせは不明であり、今後の検討が待たれる。また、シルденаフィルとボセンタンの併用では、シルденаフィルの血中濃度の低下、ボセンタンの濃度上昇も指摘され、薬剤の相互作用も考慮が必要である。

今後の治療展望

GhofraniらによるイマチニブによるPAH治

療の症例報告はインパクトを与えた。結果が待たれるが、現実的に肺動脈リモデリングに対する治療を行う時代にパラダイムシフトしてきている。今後、同様のアプローチによる治療薬の開発が待たれる。

おわりに

PAH の治療は近年 PAH 特異的治療薬により改善してきているものの、いまだに根治できない。発症機序の究明が進み、肺血管リモデリングに対する治療も含めた治療薬が開発されることで治癒への期待が高まる。また肺高血圧症の診断、治療は循環器の中でも特殊であり、内服治療のみならず、患者教育、エポプロステノール静注療法や肺移植適応評価なども含めた総合的な管理が必要であり、専門施設との連携が重要である。治療の選択肢は増えたが安易な投与により適切な治療が遅れ、結果的に患者に不利益を与えることのないようにしたい。

文献

- 1) Simonneau G, et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 54(1 Suppl) : S43-S54, 2009
- 2) McLaughlin VV, et al ; ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association : developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc, and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation 120 : e13, 2009
- 3) Humbert M, et al : Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 351 : 1425-1436, 2004
- 4) 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 30 : 2493-2537, 2009
- 5) Ghofrani HA, et al : Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 353 : 1412-1413, 2005

特集

肺高血圧症・肺血栓塞栓症の最新情報

肺高血圧症の
過去・現在・未来*

中西宣文**

Key Words : pulmonary arterial hypertension (PAH), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), Eisenmenger syndrome, Dana Point classification

はじめに

循環器系は体循環と肺循環から構成され、肺循環は主として肺におけるガス交換能を担っている。体循環系と同様に、肺循環系にもさまざまな解剖学的・機能的異常に起因する多様な疾患が生じ得る。しかし、旧来は肺血栓塞栓症や肺性心など少数の疾患が肺循環系の疾患として認識されていた程度であった。しかし近年、心エコー法やCT, MRIなどの検査法の発達により、これまでは認知できなかった肺循環系における種々の病態を可視化することができるようになり、実際は多様な疾患が存在することが判明してきた。私見ではあるが、肺循環疾患を大別すると肺血管の形態異常を主とする例(肺動静脈瘻や肺動脈瘤、先天性心疾患に合併する種々の肺血管奇形など)、肺高血圧症を主徴とする例、および救急疾患として重要な急性肺血栓塞栓症に分類することが临床上は有用と考える。

肺高血圧症は、近年特にその病態解明と治療法の進歩が著しく、多くの臨床医の関心を集めるようになってきた病態である。本症に関して

はこれまで計4回のワールドシンポジウム、すなわち1973年のWHO主催による原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension; PPH)専門家会議(スイス:ジュネーブ)、1998年のWHO共催PPHワールドシンポジウム(仏:エビアン)、2003年のNIH後援の肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension; PAH)ワールドシンポジウム(伊:ベニス)、2008年の第4回肺高血圧症ワールドシンポジウム(米:ダナポイント)が開催され、それぞれの時点での知識が集約されてきた歴史がある。そこで2008年第4回のダナポイント会議までを肺高血圧症の過去、ダナポイント会議以降現時点までを肺高血圧症の現在と定義することも可能である。

ダナポイント会議では病態や治療法などで共通点の多い症例をまとめて5つの肺高血圧症グループに分類し、第1群:PAH、第2群:左心系疾患に伴う肺高血圧症、第3群:肺疾患および/または低酸素による肺高血圧症、第4群:慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH)、第5群:その他の肺高血圧症とした¹⁾(表1)。本稿では肺高血圧症の代表的疾患である第1群PAHと第4群CTEPHにつき、その過去、現在、未来を概説するものとする。なお、PAHにはさらに結合組織病、Eisenmenger症候群などの先天性心疾患、門脈圧亢進症などに合併する肺高血圧症などが、

* Pulmonary hypertension : Recent advances & future prospects.

** Norifumi NAKANISHI, M.D., Ph.D.: 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門肺循環科[☎565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1]; Division of Cardiology and Pulmonary Circulation, Department of Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka 565-8565, JAPAN

表1 2008年：第4回肺高血圧症ワールドシンポジウム(ダナポイント分類)

1. 肺動脈性肺高血圧症
 - 1.1. 特発性肺動脈性肺高血圧症
 - 1.2. 遺伝性肺動脈性肺高血圧症
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglin(遺伝性出血性毛細管拡張症合併あるいは非合併)
 - 1.2.3. 不明
 - 1.3. 薬物および毒物に起因するもの
 - 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'. 肺静脈閉塞症および/または肺毛細血管腫症
2. 左心系疾患に伴う肺高血圧症
 - 2.1. 収縮障害
 - 2.2. 拡張障害
 - 2.3. 弁膜症
3. 肺疾患および/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. 発達障害
4. 慢性血栓閉塞性肺高血圧症
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，摘脾
 - 5.2. 全身疾患：サルコイドーシス，肺ランゲルハンス細胞組織球症：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，ゴーシェ病，甲状腺疾患
 - 5.4. その他：腫瘍による閉塞，線維性縦隔洞炎，透析中の慢性腎不全

(文献より引用)

「その他の疾患に関連するPAH；associated PAH」として取り上げられているが，これらに関しては今回は割愛する。

ダナポイント分類第1群：PAH

1. PAHの過去

古来，肺高血圧症の代表的な疾患としてPPHとEisenmenger症候群をあげることが可能である。PPHの歴史は1951年にDresdaleらが右心カテテル法を用いて右室肥大，肺動脈硬化，肺高血圧を呈する3例を報告したことから始まる²⁾。また，Eisenmenger症候群は1897年にすでに発表されていたが³⁾，Woodらは，PPHとEisenmenger

症候群とで肺血管に類似の病理所見が存在することを発表している⁴⁾。PPHは若年発症のきわめて予後不良で稀な疾患として一部の専門家に知られていたが，1967年，欧州で食欲抑制剤aminorexと関連のある肺高血圧症が急増し，この臨床像がPPHときわめて類似していることから注目されるようになった。そして，1973年にWHO主催のPPH専門家会議がジュネーブで開催され，本会議では改めて「PPH」の疾患概念の確認と，肺高血圧の定義(肺動脈平均圧が25mmHg以上)，病理学的所見などが報告された。

ジュネーブ会議を契機に，1981年から米国でPPHの症例登録が始まり，1987年に臨床像の解

析結果が発表された⁵⁾。その内容「高度の肺高血圧症を主徴とし、発症年齢の平均は36±15歳、男女比は1:1.7で女性に多い」などは本症の特徴とされてきた臨床像と合致するものであった。その後PPHの臨床研究が進み、ほかにも多くのPPH類似の病態を持つ肺高血圧症例の存在が確認された。そして、1998年エビアンにおいて第2回PPHワールドシンポジウムが開催され、肺高血圧を主症状とする疾患の新たな分類法が提唱された(エビアン分類)。エビアン分類の特徴は、PPHや膠原病、Eisenmenger症候群などの先天性心疾患、門脈圧亢進症などに合併する肺高血圧症は組織学的所見や臨床病像に共通点が多く、これらを一括して「PAH」として一つのグループとしたことにある。現在の「PAH」という疾患概念はここから始まったと言える。エビアン会議から5年経過した2003年、ベニスにおいて第3回目の肺高血圧症会議が「PAH World Symposium 2003」として開催された。本会議では第2回のワールドシンポジウムで提唱されたPAH分類が再検討され、従来の「PPH」という病名は廃止、またsporadic PPHは「idiopathic PAH ; IPAH」、familial PPHは「familial PAH ; FPAH」とすることになった⁶⁾⁷⁾。

PPHの病態・病因に関しては、当初は肺血管内皮機能の障害の結果、ここで産生される血管収縮因子と血管拡張因子に不均衡が生じ、肺血管攣縮が惹起されることと仮定された。実際、PAH患者においてthromboxaneとprostacyclin代謝産物の不均衡⁸⁾やendothelinの産生の亢進⁹⁾、内皮型NO合成酵素の発現低下¹⁰⁾などが報告されている。また、FPAHの存在により本症発症には特定の遺伝子異常が関与している可能性が指摘されてきたが、2000年にBMPR2遺伝子が¹¹⁾、2001年には遺伝性出血性末梢血管拡張症の原因遺伝子であるACVRL1の異常例がPPH例で発見されている¹²⁾。この両遺伝子はTGFBスーパーファミリーに属し細胞増殖の制御に関与することから、本発見は本症発症の解明につながる可能性が注目されている¹³⁾。

PPHの治療に関しては旧来はカルシウム拮抗薬の大量療法¹⁴⁾やワルファリンが使用されていた。その後、prostacyclinが多施設共同の臨床試験で

本症に有効であることが確認され¹⁵⁾¹⁶⁾、欧米では1995年(わが国では1999年)にepoprostenolの薬剤名で正式にPPH治療薬として承認された。また、その後の多施設共同の大規模前向き無作為化試験で、運動耐用能の増加と肺血行動態、予後改善効果が証明され¹⁷⁾、epoprostenolのPPHに対する治療法としての位置づけが確定した。次いでprostacyclinとは作用機序の異なるendothelin受容体拮抗薬(bosentan)、やPDE5阻害剤(sildenafil)を対象とした多施設共同のランダム化比較試験が行われ^{18)~20)}、2001年にbosentan(わが国では2005年)が、2005年にsildenafil(わが国では2008年)が治療薬として正式承認された。

2. PAHの現在

現在、肺高血圧症に関しては、ダナポイント会議で提案された肺高血圧症臨床分類(表1)や治療手順、およびこれをより臨床の場で使いやすい形に改良したESC/ERSによる肺高血圧症の診断と治療ガイドライン²¹⁾を中心とした研究・臨床が進行していると言ってよい。ダナポイント会議ではまず肺高血圧を肺動脈平均圧25mmHg以上と再定義し、本症の確定診断には右心カテーテル検査を必須として、本症をより明確に定義した点が大きな進歩である。ダナポイントの肺高血圧臨床分類は、基本的には前回のベニス分類を踏襲している。その変更点としては、第1群: PAHでFPAHを「heritable PAH ; HPAH」とし、第2群、第3群はそれぞれ、「左心系疾患に伴う肺高血圧症」、「肺疾患および/または低酸素による肺高血圧症」と若干名称の変更を行い、第4群はCTEPHを正式名称とした。

PAHの治療に関しては、現在使用可能な3種類の治療薬を用いて、対象例の重症度を勘案した治療ガイドラインの設定を行ったことが大きな進歩である。また、ダナポイントの治療ガイドラインでは単一薬剤についての記述が主であったが、最近では一定の治療目標を設定し、必要に応じて3種類の治療薬を逐次追加していく「目標指向型治療法」の有効性が注目されてきている²²⁾。

PAHは右心カテーテル検査で実測した肺動脈圧値のみで定義された希少疾患の集合体である。その背景には発症原因の異なる多様な疾患群が

存在し、一応の診断・治療ガイドラインは整備されたが、すべての症例に対しこのガイドラインが十分に機能するとは限らない。このため欧米では、国家単位や国際共同の肺高血圧症に関する症例登録プロジェクトが開始され、PAHを構成する各疾患群の症例数や予後などが再検討されつつある^{23)~25)}。わが国でも、厚生労働省/難治性疾患克服研究事業/呼吸不全調査研究班の主導による臨床調査個人票を用いた「PPH難病登録制度」が「PAH難病登録制度」に改正され、世界標準に合わせ疫学データが集積されつつある。

3. PAHの未来

ダナポイント会議で2008年時点での肺高血圧症に関する知識の総括が行われ、現在の診療体系が一応定められたが、現在もPAHに関する情報は急速に蓄積しつつある。PAHには結合組織病や先天性心疾患、肝疾患に合併するPAHなどが含まれるが、左心系疾患や呼吸器疾患に合併する肺高血圧症はPAHとは異なるグループに分類されている。しかし現在これらの中で、特に肺動脈圧が高いいわゆるout of proportionの症例については、PAHとの類似性が考えられている。また、第5群に属する症例にも特異的PAH治療薬が有効であったとの報告があり、その発症機序にPAHとなんらかの共通性が存在する可能性も否定できない。今後はさらに肺高血圧症臨床分類が改訂される可能性があると予想される。PAHの治療方法についても、より早期の治療介入や3剤併用療法により、病状の進行を抑え血管病変のreverse remodelingも期待できるとの考え方も出てきた。さらに、従来薬とは若干作用機序の異なった肺血管拡張薬の臨床試験も行われている。また、本症発症の一因として肺血管構成細胞の類腫瘍説が唱えられ、白血病の分子標的治療薬であるイマチニブのPAHに対する臨床試験も終了し、近日中にその結果が公表される予定もある。今後も新しい発想による治療薬が開発されてくることが期待される。

ダナポイント分類第4群：CTEPH

慢性肺血栓塞栓症は、肺動脈内の血栓塞栓が器質化し固定した病態と理解されている。また慢性の定義は、わが国では「肺血栓塞栓症の診断

後、6か月以上にわたって肺血流分布ならびに肺循環動態が大きく変化しないことが明らかな症例」とされている。慢性肺血栓塞栓症には肺高血圧症を合併する例と合併しない例が存在する。肺高血圧合併例は本邦では特発性慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)、欧米では以前からCTEPHと呼ばれていたが²⁶⁾、ダナポイント会議でCTEPHは正式名称となった。CTEPHもPAHと同様に有効な治療法がなく予後不良であったことから、厚生労働省により特定疾患治療研究事業対象疾患(難病)に指定されている。

1. CTEPHの過去

大量の肺動脈内器質化血栓に起因すると思われる慢性右心不全例の最初の報告は1837年に、同様の例を多数まとめた報告は1944年には行われている。このような肺動脈内の血栓は心疾患や呼吸疾患などにも合併することが知られているが、特に基礎疾患を指摘できない肺動脈内血栓例の報告が1950年代から行われてきた^{27)~29)}。そして1956年に、Ballらは右心カテーテルにより著明な肺高血圧の存在を確認し、現在のCTEPHに相当すると思われる4例を報告した³⁰⁾。これらの例の治療に関しては、以前は古典的な心不全に対する治療とワーファリンによる抗凝固療法が行われるのみで有効な治療法とは言えず、1982年のRiedelらの論文ではその予後は肺動脈圧に反比例してきわめて不良であることが示された。そこで1957年には手術で肺動脈内の血栓塊を除去する試みが開始され³¹⁾、1960年には最初の陳旧性血栓と肺動脈内膜を一塊として摘出する肺動脈内血栓摘除術の報告が³²⁾、1963年には本手術の最初の成功例が報告された³³⁾。以後1984年までに85症例に対して肺動脈内血栓摘除術が試みられたが、周術期死亡率は22%と高率で³⁴⁾、きわめて難易度が高いことから広く普及はしなかった。しかし、その後カルフォルニア大学サンディエゴ校(USCD)で、手術適応やさまざまな術式の改良が行われ、徐々に治療成績が改善してきた。

2. CTEPHの現在

CTEPHの一般的な概念は現在ほぼ確定し、肺高血圧症に関する専門施設であれば心エコー、肺換気-血流シンチグラム、造影CT、右心カテーテル/肺動脈造影検査を駆使し、本症に対する標

準的な診断手順に従えばその診断は困難ではない。従来CTEPHは稀な疾患と言われてきたが、臨床調査個人票によるわが国の疫学調査では、2010年時点で1,288名の患者が現存することが判明している。CTEPHは元来治療法がないとの理由で難病指定を受けたが、少なくとも肺動脈内血栓摘除術の適応例については根治が可能な場合も多い。手術成績もUSCDの直近1,100例の周術期死亡率は4.7%と、著明な改善が得られてきている³⁵⁾。ダナポイント会議のCTEPHに対する治療指針は、本症が疑われた症例は肺高血圧症の専門施設で確定診断と重症度評価を行い、適応があれば手術を、適応がない例に関しては肺血管拡張薬などの治療が行われている場合はこれへの参加を推奨している。CTEPHの発症原因については、通常本症は急性肺血栓塞栓症を基礎として成立するとの考え方が一般的である。しかし、CTEPHの肺動脈造影像はきわめて多彩で血管炎の関与やPAHに類似する病態が合併することも想定され、種々の検討が始まっている³⁶⁾。

3. CTEPHの未来

CTEPHの基本的な診断法と肺動脈血栓内膜摘除術による治療方針は一応確定したと言ってよい。しかし、本症の疫学情報はまだまだ不足しており、発症原因や病態についても解明すべき点は多く残っている。また、手術適応のないいわゆる末梢型CTEPHや術後残存肺高血圧例に対する内科治療の方針は確立していない。現在これらの症例に対してはPAH治療薬の適応外使用が行われている場合が多く、いくつかの臨床試験も実施されているが結果は満足できるものではない³⁷⁾³⁸⁾。近年わが国ではCTEPHに対しカテーテルを用いた肺動脈形成術(balloon pulmonary angioplasty; BPA)が行われるようになってきた。BPAは欧米では2001年に原法が報告されているが³⁹⁾、有用性は高いが肺動脈血栓内膜摘除術と同程度の治療リスク・死亡例も存在することから実施例は少なく、ダナポイント会議のCTEPHの治療指針にも組み入れられていない。しかしBPAは、十分CTEPHに経験を持つ施設で慎重に適応を十分選べば、今後有用な治療法になりうる可能性がある。

おわりに

以上、PAHとCTEPHを中心に肺高血圧症の過去・現在・未来について解説した。本症は近年その存在が認識され診断例も多くなってきているが、基本的には希少疾患/予後不良の疾患で正確な鑑別診断が予後を規定すると言ってよい。ESC/ERSによる肺高血圧症の診断と治療ガイドラインにも記されているが、肺高血圧症と診断された例は早期に一度は専門施設での評価が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : S43.
- 2) Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary Pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951 ; 11 : 686.
- 3) Eisenmenger V. Die angeborenen Defecte der Kammerscheidewand des Herzen. *Z Klin Med* 1987 ; 32 Suppl : 1.
- 4) Wood P. The Eisenmenger syndrome. *Br Med J* 1958 ; 2 : 701, 755.
- 5) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Int Med* 1987 ; 107 : 216.
- 6) Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 5S.
- 7) Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension : ACCP Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004 ; 126 : 7S.
- 8) Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 70.
- 9) Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1732.
- 10) Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients

- with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 214.
- 11) The International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000 ; 1 : 81.
 - 12) Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 325.
 - 13) Loyd JE. Genetics and pulmonary hypertension. *Chest* 2002 ; 122 : 284S.
 - 14) Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 76.
 - 15) Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 485.
 - 16) Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 409.
 - 17) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 296.
 - 18) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension : a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001 ; 358 : 1119.
 - 19) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 896.
 - 20) Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension : comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002 ; 105 : 2398.
 - 21) Galiè N, Marius M, Hoeper MM, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009 ; 30 : 2493.
 - 22) Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 858.
 - 23) McGoon MD, Krichman A, Farber, et al. Design of the REVEAL registry for US patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2008 ; 83 : 923.
 - 24) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 1023.
 - 25) Pittrow D, Ghofrani HA, Opitz CF, et al. International, prospective register for the documentation of first-line and maintenance therapy in patients with pulmonary hypertension (CompERA-XL). *Dtsch Med Wochenschr* 2009 ; 134 : S173.
 - 26) Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990 ; 81 : 1735.
 - 27) Carroll D. Chronic obstruction of major pulmonary arteries. *Am J Med* 1950 ; 9 : 175.
 - 28) Owen WR, Thomas WA, Castleman B, et al. Unrecognized emboli to the lungs with subsequent cor pulmonale. *N Engl J Med* 1953 ; 249 : 919.
 - 29) Hollister LE, Cull VL. The syndrome of chronic thrombosis of the major pulmonary arteries. *Am J Med* 1956 ; 21 : 312.
 - 30) Ball KP, Goodwin JF, Harrison CV. Massive thrombotic occlusion of the large pulmonary arteries. *Circulation* 1956 ; 14 : 766.
 - 31) Hurwitt ES, Schein CJ, Rifkin H, et al. A surgical approach to the problem of chronic pulmonary artery obstruction due to thrombosis or stenosis. *Ann Surg* 1958 ; 147 : 157.
 - 32) Allison PR, Dunnill MS, Marshall R. Pulmonary embolism. *Thorax* 1960 ; 15 : 273.
 - 33) Snyder WA, Kent DC, Baisch BF. Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary

- artery. Clinical report and physiologic studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963 ; 45 : 482.
- 34) Chitwood WR Jr, Lyerly HK, Sabiston DC Jr. Surgical management of chronic pulmonary embolism. *Ann Surg* 1985 ; 201 : 11.
- 35) Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, et al. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008 ; 14 : 274.
- 36) Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006 ; 3 : 571.
- 37) Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension : BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 52 : 2127.
- 38) Sheares KK, Hughes R, Morrell NW, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008 ; 134 : 229.
- 39) Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001 ; 103 : 10.

* * *

総説

結合組織病に合併する肺高血圧症

Key words: pulmonary hypertension,
connective tissue disease-associated
pulmonary arterial hypertension,
systemic sclerosis-associated pulmonary
arterial hypertension,
mixed connective tissue
disease-associated pulmonary arterial
hypertension,
clinical classification

国立循環器病研究センター心臓血管内科部門-肺循環科
中西 宣文

要 旨

結合組織病に合併する肺高血圧症は、病態は多くの点で特発性肺動脈性高血圧症と類似し、このため改訂版肺高血圧症臨床分類（ダナポイント分類）では第1群：肺動脈性高血圧症の項に Connective tissue disease-PAH (CTD-PAH) の名称で分類されている。しかしCTD-PAHは特発性肺動脈性高血圧症に比して予後が不良であることや、本症の肺高血圧の成因には結合組織病自身の病態に加え、左心系疾患による肺高血圧症、肺疾患による肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症などの要素を含む極めて複雑な病態を持つことが判明してきた。CTD-PAHの治療には、現在は基本的には特発性肺動脈性高血圧症の治療指針に準じて本症に特異的な治療薬が用いられている。しかしわが国ではこれに加え免疫抑制剤を組み入れた治療指針が提案され、その有効性が検証されつつある。

肺高血圧症の定義と成因

2008年の肺高血圧症ワールドシンポジウムでは「肺高血圧」は肺動脈平均圧 (PAPm) が25 mmHg 以上と定義され²⁾、確定診断には右心カテーテル検査を用いて肺血行動態を直接測定することが必要となった。肺高血圧が成立する機序としては、1) 肺循環系を通過する血液量が増加することによる肺血流増加型、2) 肺血管床が機能的・器質的要因によって減少することが原因の肺血管床減少型、3) 左房圧・肺静脈圧が上昇することにより成立する肺静脈圧上昇

型などがある²⁵⁾。「肺高血圧症」とはこれらの原因によって肺動脈の圧が上昇し固定した病態と定義される。

肺高血圧症の臨床分類

個々の患者の肺動脈圧上昇の要因は、通常上記の機序が単独・または種々の程度に複合して関与していると考えられ、適切な治療には肺動脈圧上昇の要因を正確に診断する必要がある。しかし、一般臨床では個々の肺高血圧症の成因を定量的に評価することは困難である。そこで旧来より病態や臨床像に共通性を持つ症例を一つ

の疾患グループとしてまとめた肺高血圧症の臨床分類が作成されてきた。現在は2008年に米国・ダナポイントで開催された第4回肺高血圧症ワールドシンポジウム(ダナポイント会議)で提案された改訂版肺高血圧症臨床分類(ダナポイント分類)が最も一般的に用いられている(表1)。ダナポイント分類では、肺高血圧症は第1群:肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH), 第2群:左心系疾患による肺高血圧症, 第3群:肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症, 第4群:慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH), 第5群:原因不明あるいは複合的な要因による肺高血圧症の5群に分類されている²⁾。

第1群 PAH はいわゆる肺高血圧症として最も典型的な臨床症状を呈する疾患群である。本症は器質的肺血管床減少型に属し、組織像では肺小動脈を中心に高度の中膜肥厚・内膜増殖・叢状病変・血管壊死などの組織病変が広範囲に存在していることが示されている。未治療例は急速に肺高血圧が進行し、難治性右心不全や咯血によって急死する場合が多い。PAHには、基礎疾患を指摘できない特発性 PAH, 家族歴や BMPR2/ACVRL1 (ALK1) などの遺伝子変異を伴う遺伝性 PAH, 食欲抑制剤などを摂取後に発症する薬剤・毒物関連 PAH などが存在する。また結合組織病や HIV, 門脈圧亢進症, 先天性心疾患, 慢性溶血性貧血症などで特発性 PAH に類似した肺血管病変を持つ例が存在し、これらは併発性 PAH と言われている。さらに新生児遷延性肺高血圧症や、第1群の亜型として肺静脈閉塞性疾患(pulmonary venoocclusive disease: PVOD) および肺毛細血管腫症(pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH) などの疾患も第1群に含まれる。

第2群の左心系疾患による肺高血圧症は、肺静脈圧上昇型の肺高血圧症である。肺静脈圧が上昇する病態として左室の収縮機能障害, 拡張機能障害, 弁膜症の3種のサブクラスが設定されている。僧帽弁狭窄症や閉鎖不全症, 左室心筋障害の結果, 左室拡張末期圧や左心房圧が

表1 2008年:第4回 肺高血圧症ワールドシンポジウム(ダナポイント分類)

1. 肺動脈性肺高血圧症
1.1. 特発性肺動脈性肺高血圧症
1.2. 遺伝性肺動脈性肺高血圧症
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK1, endoglin(遺伝性出血性毛細管拡張症合併あるいは非合併)
1.2.3. 不明
1.3. 薬物および毒物に起因するもの
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'. 肺静脈閉塞症および/または肺毛細血管腫症
2. 左心系疾患に伴う肺高血圧症
2.1. 収縮障害
2.2. 拡張障害
2.3. 弁膜症
3. 肺疾患および/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. 発達障害
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
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, 摘脾
5.2. 全身疾患: サルコイドーシス, 肺ランゲルハンス細胞組織球症: リンパ脈管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎
5.3. 代謝疾患: 糖原病, グーシェ病, 甲状腺疾患
5.4. その他: 腫瘍による閉塞, 線維性縦隔洞炎, 透析中の慢性腎不全

文献2)より

上昇し、これにより肺静脈圧が上昇して肺高血圧の発症に至る病態である。第2群例の右心カテーテル検査では、肺動脈平均圧の上昇に加え、肺動脈楔入圧の増加を示す点が第1群PAHと異なる。

第3群の肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症は、主に肺線維症や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患に合併する肺高血圧症のグループである。本群の肺高血圧発症の機序は、肺実質病変による器質的肺血管床減少型の要素に加え、低酸素血症による肺血管攣縮が原因の機能的肺血管床減少型が混在していると考えられている。

第4群CTEPHは器質化血栓が肺動脈を閉塞することにより発症する器質的肺血管床減少型肺高血圧症である。肺動脈の末梢が広範に閉塞して生じる末梢型CTEPHと近位肺動脈に巨大な血栓が存在する中枢型CTEPH、およびその混合した病型が存在する。末梢型CTEPHにはPAHに類似した血管病変が併発した例も存在すると言われている。

第5群の原因不明あるいは複合的な要因による肺高血圧症は、現時点では上記の4群に分類することができない種々の肺高血圧症で、近年では4つのサブグループ、即ち血液疾患(骨髄増殖性疾患など)、全身性疾患(サルコイドーシスなど)、代謝疾患(糖原病I a型)、その他(腫瘍、人工透析))に大別されている。

結合組織病に併発する肺動脈性 高血圧症の疫学

欧米では1960年代より全身性硬化症(SSc)に併発する肺高血圧症例が相次いで報告されてきた²³⁾。しかし1975年に開催された原発性肺高血圧症(現在の特発性PAHと遺伝性PAHを併せた疾患概念)に関するWHO専門家会議報告書には本症に関する記述はなく、1980年代のSScやCREST症候群に合併する肺高血圧症の報告例の増加に伴い、ようやく結合組織病が肺高血圧症を合併する疾患として認知されるようになってきた。1998年の第2回原発性肺高血圧症ワールドシンポジウムでは、現在用いられ

ている肺高血圧症臨床分類の原型が提案され、さらに肺動脈自身の一義的病的变化により発症する「PAH」の概念が確立した。また結合組織病に併発する肺高血圧症は、種々の点で特発性PAHと類似していることから、結合組織病に併発する肺動脈性高血圧症(Connective tissue disease-PAH:CTD-PAH)としてダナポイント分類第1群のPAHに含めると定められた。

CTD-PAHはPAHに属する肺高血圧症の1疾患であり、且つ結合組織病の1合併症でもある。前者の立場からおこなわれた疫学調査では、2002~2003年のフランスの症例登録結果、PAH674例中CTD-PAHの頻度は15.3%であったことが報告されている¹¹⁾。スコットランドの肺血管疾患症例データベースでは、登録されたPAH374例中でCTD-PAHは111例(29.7%)¹⁸⁾、スイス肺高血圧センターのデータによると250例中41例(16.4%)²⁴⁾、近年発表された米国のREVEAL研究では、2525例のPAH中でCTD-PAHは639例(25.3%)であった³⁾。以上より、CTD-PAHはダナポイント分類第1群PAH中では特発性/遺伝性PAHについて2番目に症例数の多い疾患であるといえる。わが国では現時点で類似の統計はないが、厚労省呼吸不全調査研究班は2010年よりPAH全般の疫学調査を実施中である。

CTD-PAHの基礎となる結合組織病の分布については、欧米ではSScが65~76%、全身性エリテマトーデス(SLE)が8~22%、混合性結合組織病(MCTD)が8%と報告され³⁾⁵⁾、CTD-PAHの大半はSScより発症している。さらに同一のSSc群について肺高血圧症の合併率を経時的に観察した報告では、CTD-PAHは一定の頻度で増加したとの興味ある報告もなされている¹⁰⁾。一方、各々の結合組織病におけるPAHの合併率は、SScで8~12%⁹⁾¹⁷⁾、SLEで0.5~14%⁸⁾、古い報告ではあるがMCTDで50%とされている²²⁾。わが国における各結合組織病の肺高血圧症合併頻度は、MCTDで7~16%、SLEで1.6~9.3%、SScで5~11.4%との報告があり、現在もリウマチ学会等の関連研究班で検証が続いている。またMCTDが原因の

CTD-PAHが全体の1/3以上との報告がある¹⁴⁾。これは欧米とは傾向が大きく異なっており、CTD-PAHの基礎疾患には人種差が存在する可能性がある。

結合組織病における肺高血圧症の実態は近年少しずつ明らかにされてきた。ただし肺高血圧症の疫学調査にはいくつかの問題があり、その第1点は肺高血圧の診断方法である。従来は診断に心エコー法や右心カテーテルなど異なった方法が用いられ、また肺高血圧の診断基準値も統一されおらず、このため論文間で肺高血圧症合併頻度の直接比較が困難であった。しかし今回のダナポイント会議で「肺高血圧」の定義と測定法が明確に規定され、今後は論文間の比較が可能となるものと期待される。第2の問題点は欧米の報告ではCHD-PAHの基礎疾患としてSScが大半を占めるが、一方わが国ではMCTD, SLEに合併するCHD-PAHが多く、人種間で臨床像に顕著な差が存在する点にある。第3点は結合組織病における肺高血圧症の成因の多様さに関してである。これまで結合組織病に併発する肺高血圧症の大半はダナポイント第1群のCHD-PAHと考えられてきた。しかしSScには高頻度に肺線維症を合併し、肺線維症に併発する肺高血圧症はダナポイント分類の第3群に属している。SScの心筋障害例ではダナポイント分類第2群の肺高血圧を合併し¹⁶⁾、SLEに合併する抗リン脂質症候群ではダナポイント分類第4群のCTEPHが発症している場合も報告されている。結合組織病に併発する肺高血圧症がすべての例でCHD-PAHでは無いことに留意する必要がある¹⁾。

CTD-PAHの予後

PAHは元来予後不良の疾患であるが、CTD-PAHはその中でも特に予後不良であることが知られている。2000年代初期の特発性PAHとSScに合併するPAH(SSc-PAH)の予後を比較した研究では、特発性PAHの1年生存率が84%であったのに比しSSc-PAHでは55%であった¹³⁾。その後の研究でも特発性PAHの1年生存率、3年生存率がそれぞれ91.5%、83.6

%であったのに対し、SSc-PAHでそれぞれ87.8%、48.9%と不良との報告がある⁶⁾。またSLE-PAHに比較してSSc-PAHの予後はより不良との報告や⁵⁾、SSc-PAHでさらに呼吸器病変を併発した例の予後は非併発例より不良との報告もあり⁵⁾¹⁵⁾、同じCTD-PAHでも基礎疾患・病態により臨床像はかなり異なることも判明してきている。

CTD-PAHの治療

PAHに対する標準的治療ガイドライン

PAHに対する内科的治療法は、約10年前までは実質的に皆無であったと言える。しかし欧米では1995年のプロスタサイクリンを生合成したエポプロステノール、2001年のエンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン)、2005年のフォスフォジエステラーゼ5阻害薬(シルデナフィル)と3種類の作用機序の異なる特異的肺高血圧症治療薬が臨床応用可能となり、近年治療結果に関するエビデンスが集積されてきた。そこでダナポイント会議では、これらの結果を統合したPAH治療ガイドラインが提案され⁴⁾、欧州でもECS(欧州心臓病学会)とERS(欧州呼吸器学会)が共同でダナポイント会議結果をより実践的にした肺高血圧症治療ガイドラインを発表している¹⁹⁾。この治療ガイドラインでは、まずPAHの診断が確定した場合、ワルファリンによる抗凝固療法、利尿薬やジゴキシンによる右心不全治療、低酸素血症に対する酸素投与などの補助療法を開始する。次いで右心カテーテル検査で肺血行動態評価と急性肺血反応性試験を行い、一酸化窒素(NO)やエポプロステノールの投与により肺血管拡張反応が確認された例についてはカルシウム拮抗薬(CCB)を使用する。CCBでWHO機能分類I~II度を維持できれば本治療を続行し、反応性の無い例またはCCBで症状の改善が得られない例に対しては、3種類のPAH特異的治療薬の何れかで治療を開始する。肺高血圧症治療薬の選択時にはWHO機能分類の重症度を重視し、WHO II度またはIII度例の場合には、エンドセリン受容体拮抗薬か