

表 1 2008年：第4回PH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'. 肺静脈閉塞性疾患および/または肺毛細血管腫症
2. 左心系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/または低酸素血症による肺高血圧症
 - 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. 原因不明あるいは複合的な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，Gaucher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1より引用)

MCTD, SLE での肺高血圧の合併率が高く，MCTDで16%，SLEで9.3%に達しており，SScでも11.4%との報告がある⁷⁾。

b) HIV 感染症

フランスからの報告では，HIV感染症に関連するPAH (HIV-related PAH：HR-PAH)は全体の約6%である。またHIV例中のPAHの有病率は0.46%と報告されている。しかし，日本でのHIV感染症に関連するPAHの報告例は極めて少ない。

c) 門脈肺高血圧症 (portopulmonary hypertension：POPH)

門脈圧亢進症では，その2~6%に肺高血圧症を合併するといわれている。POPHの初期では

I. 肺高血圧症の病態生理を理解する

高心拍出量状態や心臓の拡張障害などにより、計算上の肺血管抵抗は正常であることが多い。病理学的所見は IPAH と同一と報告されている。

d) 先天性心疾患に伴う PAH (congenital heart disease - PAH : CHD-PAH)

先天性の左-右シャントを有する心疾患ではその経過中に高率に肺高血圧症の合併例がみられ、欧州と北米からの報告では CHD-PAH の頻度は、成人 100 万人あたり 1.6~12.5 人で、そのうち 25~50% が Eisenmenger 化するとの報告がある⁸⁾。

e) 住血吸虫症

発展途上国に多いとされる住血吸虫症に合併した PAH であるが、日本ではほとんど報告例はない。

f) 慢性溶血性貧血

鎌状赤血球症、サラセミア、遺伝性球状赤血球症、有口赤血球症、微小血管症性溶血性貧血などに合併する肺高血圧症である。本症も日本での報告例は少ない。

4. 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)

胎児が出生後の循環動態の変化に対応できず肺高血圧が持続する場合を新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn : PPHN) という。PPHN は新生児の 0.2% 程度に生じ、新生児死亡の主因のひとつとして報告されている。

b 第 1' 群 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (PCH)

肺静脈閉塞性疾患 (pulmonary veno-occlusive disease : PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis : PCH) は臨床的・組織学的に PAH と共通点が多いが、内科的治療に対する反応は PAH と大きく異なり、PAH 治療薬の投与により約半数の症例で肺水腫が発症するとされる。予後も PAH に比し不良である。このため両者は第 1' 群として分類された⁹⁾。

c 第 2 群 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」はその機序により、①左室の収縮機能障害、②拡張症機能障害、③弁膜症、の 3 種に細分類される。本群に属する症例数は、肺高血圧症のなかでは一番多い可能性があるとの指摘もある。肺動脈楔入圧の上昇が肺高血圧発症の主要な成因で、このため計算上の肺血管抵抗は著明に増加していない場合が多い。

d 第 3 群 呼吸器疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD)、間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD)、睡眠呼吸障害、慢性の高地低酸素曝露など種々の呼吸器疾患や低酸素血症に合併する肺高血圧症である。肺実質障害による肺高血圧症では、一般には高度肺高血圧症を生じる場合は少なく、肺動脈平均圧が 40 mmHg 以上を示す症例は全体の 1% と報告されている。

e 第4群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) は、器質化した肺動脈内血栓による肺高血圧症である。急性肺血栓塞栓症の一部が慢性化し発症すると考えられているが、詳細な原因は確定されていない¹⁰⁾。以前は主要な血管閉塞部位より中枢型 CTEPH と末梢型 CTEPH に細分類されていたが、ダナポイント分類ではあえて中枢型/末梢型の区別は行わないこととなった。

f 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

最近、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（糖尿病 1a 型など）、その他（腫瘍、人工透析など）で高度の肺高血圧合併例が存在することが判明してきた。これらの症例は従来の区分に分類することが困難であることから、ダナポイント分類では当面、第5群として扱うことになった。症例数も多くはない。

文 献

- 1) Simonneau G, et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : S43-S54
- 2) Lane KB, et al : Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension : The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 81-84
- 3) Trembath RC, et al : Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 325-334
- 4) Humbert M, et al : Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 1023-1030
- 5) Hachulla E, et al : Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis : a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 3792-3800
- 6) Mukerjee D, et al : Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension : application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 1088-1093
- 7) 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. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態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, p40-43, 2004
- 8) Galiè N, et al : Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008 ; 68 : 1049-1066
- 9) Montani D, et al : Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009 ; 33 : 189-200
- 10) Moser KM, et al : Chronic thromboembolic pulmonary hypertension : clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992 ; 5 : 334-342

原発性肺高血圧症

Primary pulmonary hypertension (PPH)

中国医文 国立循環器病研究センター・心臓血管内科部門 肺循環科特任部長 (大阪)

病態と診断

肺高血圧は肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上と定義され、確定診断には右心カテーテル検査が必要である。肺高血圧を主徴とする疾患は、現在は 1 群：肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 以下 5 つの群に分類されている。本項の対象とする原発性肺高血圧症 (PPH) は 1 群の PAH に属する疾患で、原因が不明の肺高血圧症 (現在は特発性 PAH および遺伝性 PAH に分類される) の旧称である。PPH はきわめて予後不良の疾患であり、早期の診断と治療介入が必要である。

治療方針

PPH に対する治療には、肺高血圧自体に対する肺血管拡張薬と、結果として生じた右心不全などの合併症に対する補助療法が存在する。治療の主要目的は十分に肺動脈圧を低下させ、QOL の改善・生存年代の延長をはかることである。しかし多くの場合十分な降圧は困難で、次善の目標としては日常生活に特に支障がでない程度の運動耐容能の確保を目指す場合も多い。わが国では異なった作用機序をもつ複数の肺血管拡張薬の併用療法が行われる場合が多い。

① 補助療法

① 抗凝固療法 抗凝固療法により予後改善のエビデンスがあり、本治療は咯血などの重篤な出血のリスクがない限り、基本的には全例が対象となる。プロトロンビン時間を INR で 2 前後に用量調節する。

② 処方例

ワーファリン錠 (1 mg) 必要量 (1-5 錠) 分 1 回 1 回

② 酸素療法/在宅酸素療法 (HOT) PPH でみられる低酸素血症は、低酸素性肺血管れん縮を介してさらに肺高血圧を悪化させるため、酸素吸入が行われる。わが国では HOT は肺高血圧に対して保険適用となっている。

③ 右心不全対策 右心不全とこれによる浮腫に対しては強心薬・利尿薬が用いられる。軽症例では経口薬 (1-3) を必要に応じ処方する。十分な効果が得られない場合には 4) を追加する場合がある。

重症例では 5) とし、血行動態が不安定な場合、6), 7) の併用も遅滞なく行う。

④ 処方例

- 1) ラシックス錠 (20 mg) 1-2 錠 分 1-2 回
- 2) ルブラック錠 (4 mg) 1-2 錠 分 1-2 回
- 3) アルダクトン A 錠 (25 mg) 1-2 錠 分 1 朝 1 回
- 4) フリトラン錠 (2 mg) 1 錠 分 1 朝 1 回
- 5) ラシックス注 (20 mg) 1 回 10-20 mg 1 日 1 回 - 必要量 静注 1 回
- 6) ドブトレックス注 1-5 μg/kg/分 点滴静注 1 回
- 7) イノバン注 1-5 μg/kg/分 点滴静注 1 回

⑤ 肺動脈拡張療法

PPH に対してはプロスタサイクリン経路、エンドセリン経路、一酸化窒素 (NO) 経路の 3 系統の特異的治療薬が存在する。欧米の PAH 治療ガイドラインでは、まず肺血管反応試験を行い、反応例はカルシウム拮抗薬を用いる。非反応例で NYHA II 度例・III 度例ではエンドセリン経路のトラクリア/ヴォリプリスか、NO 経路のレバチオ/アドシルカが適応とされる。NYHA IV 度例ではプロスタサイクリン経路のフローランを第 1 選択薬とする。作用機序の異なる薬剤 2-3 種の併用療法については、わが国では積極的に行われているが、現時点ではガイドライン上は有用である可能性について触れられている程度である。ケアロード LA, ベラサス LA はわが国で開発された経口プロスタサイクリン誘導体の徐放錠で、比較的軽症例の NYHA II 度例と III 度の一部例に対し第 1 選択薬として処方される場合が多い。

⑥ 処方例) 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

- 1) ケアロード LA 錠 (60 μg) またはベラサス LA 錠 (60 μg) 2-6 錠 分 2 回
- 2) トラクリア錠 (62.5 mg) 2-4 錠 分 2 回
- 3) ヴォリプリス錠 (25 mg) 2-4 錠 分 1 回
- 4) レバチオ錠 (20 mg) 3 錠 分 3 回
- 5) アドシルカ錠 (20 mg) 1-2 錠 分 1 回
- 6) フローラン注 0.5-1 ng/kg/分より持続点滴静注を開始する。10 ng/kg/分ぐらいまでは 1-2 日ごとに 1 ng/kg/分程度ずつ増量し、以後は病状に合わせて用量調節を行う

⑦ 患者説明のポイント

- ・本症は厚生労働省の指定する特定疾患治療研究事業の対象疾患 (難病) であり、申請し認められれば医療費自己負担の軽減措置を受けられる。
- ・現在では治療法の発達により長期生存例も存在す

5 呼吸器

るが、肺移植の対象疾患であることも説明する。

服薬指導・薬剤情報

小池香代

- ・ワーファリン服用時は、ビタミンKエポキシドレダクターゼ複合体サブユニット1 (VKORC1) の遺伝子変異 (効果減少) も考慮して必要量を設定する医療機関がある。食事などのビタミンK摂取、CYP2C9阻害薬などの相互作用による凝固能変動をINR値のモニタリングにて確認する重要性を説明する。特に、ワーファリンの血中濃度低下 (トラクリアと併用時には効果減弱の可能性あり)、鼻出血など出血傾向助長 [プロスタグランジン₂ (PGL₂), ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬、フローランと併用時には相互に作用増強して出血の危険性大およびPGL₂の肺出血 (喀血)] への注意を与える (血小板減少あり)。
- ・PGL₂徐放錠は、割ったり、砕いたり、すりつぶして服用すると過量投与になるので避けることを指導する。トラクリア、フローランとの併用時は血圧低下の可能性に留意する。
- ・フローランはpH10-11とアルカリ性であるため血管外にもらすと組織障害を起こすおそれがあること、半減期が非常に短いため持続点滴液をセットするとき、投与部位を変更するときはすみやかにを行うことを指導する。調製後溶液は室温では8時間以内に投与を終了する。
- ・エンドセリン受容体拮抗薬では、肝酵素上昇およびヘモグロビン減少などに留意する。
- ・PDE5阻害薬投与時は、一酸化窒素 (NO) 供与薬の投与がないことを確認し (血圧低下が現れることがある)、急激な視力低下あるいは急激な聴力低下などに気づいたときは、眼科あるいは耳鼻科を受診することを指導する。アシルカ投与時は、CYP3A4阻害薬・誘導薬との相互作用に留意する。

5
呼吸器

肺血栓塞栓症

pulmonary thromboembolism (PTE)

異 浩一郎 千葉大学大学院教授・呼吸器内科学

病態と診断

症候性の肺血栓塞栓症の半数以上に深部静脈血栓症が認められるという報告もあり、肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症は1つの連続した病態であるとの考

えから、これらを併せて「静脈血栓塞栓症 (thromboembolism: VTE)」とよんでいる。塞栓症の臨床像は、無症状から突然死まで基礎疾患の有無、閉塞血管の程度・大きさ、栓自然溶解による病態の差異などにより臨床像が異なる。呼吸困難と胸痛が最も多い肺血栓症の自覚症状である。診断は急性循環不全 (ク) を含めた呼吸循環症状から本症を疑う。深部静脈血栓症の診断も含めて一般的検査行し、肺血流シンチグラムおよび胸部造影CTはほぼ診断可能である。

治療方針

急性肺血栓塞栓症の治療は急性期治療と慢性期に大別される。慢性肺血栓塞栓症の治療は外科と内科治療に大別される。

① 急性肺血栓塞栓症に対する抗凝固療法

急性肺血栓塞栓症を疑った例ではすみやかに開始する。

② 処方例

- 1) ノボ・ヘパリン注 肺血栓塞栓症疑いの場合、禁忌のない限り5,000単位をゆっくりと注し、診断確定後は維持療法として10,000-20,000単位を点滴静注。7日間間隔部分トロンボプラスチン時間 (APTT) コントロール値の2倍前後 (1.5-2.5) になるように投与量を調節。投与開始後24時間後から2) を併用する (ヘパリン投与期間 ②)
- 2) ワーファリン錠 (1mg) 5mg 分1回投与開始。2日間連続でプロトロンビンは国際標準化比 (PT-INR) が2-3に達するまで1) を中止して、ワーファリンの投与とする。最終的にはPT-INRが2.0-3.0 (1.5-2.5) になるように投与量を調節する。

ワーファリンの投与期間は、手術・外傷による初発例では最低6か月を目安とする。再発肺血栓塞栓症を有する場合は永続的投与が必要となる。

③ 急性肺血栓塞栓症に対する血栓溶解療法

血圧低下例の一部 (心肺停止など重篤な急性不全がない場合)、および血圧低下には陥っていないが心エコー検査・造影CT検査にて右心拡大がある場合に考慮する。血栓溶解療法は一部静脈血栓症からの血栓遊離を新たに起こす可能性があるため、可能な限り一時的に下大静脈カテーテルを留置してから治療することが望ましい。出血などで出血性リスクのある場合は適応ではない。血栓溶解療法施行6時間後から抗凝固療法 (ワー

2012年版 処方例中の四角囲み数字は治療薬マニュアル2012別冊付録 重要薬手帳の頁数を示す (凡例参照)

リン注)を開始する。

【用法】

リファクター注 27,500 IU/kg 約2分間で静注 80,000 IU/mLとなるように生理食塩液で溶解し、約10 mL (80万 IU)/分の速度で静注

⑥ 急性肺血栓塞栓症に対するカテーテルインターベンション

急性循環不全(ショック)を呈する重症例で、施行可能な施設では、経皮的心肺補助装置(PCPS)下でのカテーテル的血栓破碎・除去術、外科的血栓摘除術を考慮する。

⑦ 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の外科治療

慢性血栓塞栓の反復がおおむね6週間以内であれば、新鮮血栓の溶解を期待して急性肺血栓塞栓症と同様な血栓溶解療法も考慮される。しかし慢性例の多くが器質化した血栓によるものであるため、血栓溶解療法などの内科的治療法には限界があり、外科的に器質化した血栓を内膜とともに鑄型状に剝離摘出す肺血栓内膜摘除術が必要となる。

肺血栓内膜摘除術の適応基準は以下のものが挙げられる。

- 1) 息切れを評価するMRC質問票で原則としてⅢ度以上の労作時呼吸困難を呈する(NYHA心機能分類としてはⅢ度以上)。
- 2) 平均肺動脈圧で30 mmHg以上、肺血管抵抗で300 dyne・sec/cm⁵以上の肺高血圧症を示す。
- 3) 主たる血栓が外科的手術にて到達可能な肺動脈近位部(肺動脈区域枝より近位)に存在する。
- 4) ほかの重要臓器に障害がない。
- 5) 本人および家族の外科的手術への強い希望がある。

⑧ 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の内科治療

一般に、自覚症状が軽度(MRC質問票でⅡ度以下)もしくはNYHA心機能分類でⅡ度以下)であつ平均肺動脈圧が30 mmHg未満の症例では、ワルファリン内服による抗凝固療法および在宅酸素療法などの内科的治療を選択する。一方、自覚症状が強く、肺高血圧の程度が強い場合には肺血栓摘除術の適応を考慮する。手術不能例に対し肺動脈性肺高血圧症に準じた血管拡張薬の経口投与(プロサイリン、ドルナー、ケアローラ、ベラサスLA)、ホスホジエステラーゼ5阻害薬(レバチオ、アドシルカ)、エンドセリン受容体拮抗薬(トラクリア、ヴォリブリス)、PGI₂(フーラン)持続静注療法などの投与を行い、QOL改善や延命効果がみられる症例もある。慢性血栓塞栓性肺高血圧症が疑われる場合は、専門医への紹

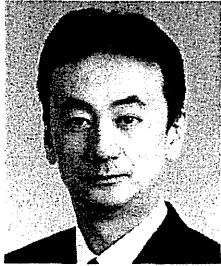
介が必要である。

■患者説明のポイント

- ・慢性血栓塞栓性肺高血圧症は厚生労働省の指定する難治性疾患であり、特定疾患治療給付対象になっている。
- ・専門施設での右心カテーテル検査などの結果、認定基準に合致すれば医療費の公費負担が受けられる。

結合組織病に伴う肺高血圧症

Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease



桑名正隆

Masataka KUWANA

慶應義塾大学医学部リウマチ内科

◎肺高血圧症は結合組織病(CTD)に残された難治性病態のひとつで、1990年代には3年生存率20%以下ときわめて予後不良であった。近年、CTD関連肺高血圧症の70%近くを占める肺動脈性肺高血圧症(PAH)に対して肺血管拡張作用を有する分子標的薬が臨床に導入され、診療体系が変貌しつつある。PAH治療薬の使用により3年までの生命予後は改善したが、5年以降の長期予後はいまだ不良である。そのため、CTD関連PAHの特殊性を念頭におき、診療体系の最適化が必要である。まずCTD、とくに強皮症と混合性結合組織病(MCTD)はPAH高リスク集団であることから、定期的なスクリーニングにより早期発見に努める。また、進行が早く、反応性不良な例も多いことから、早期から積極的にPAH治療薬を併用していく必要がある。さらにMCTD、全身性エリテマトーデス(SLE)で疾患活動性を有し進行性の場合には、ステロイドを含めた免疫抑制療法がすくなくとも短期的効果を示す場合が多いことから、免疫抑制療法をPAH治療薬に組み合わせる。これらの取組みによりCTD関連PAHのさらなる生命予後の改善が望まれる。



結合組織病(CTD)、膠原病、強皮症、混合性結合組織病、免疫抑制療法、間質性肺疾患

近年、新規治療法の導入や対症・支持療法の進歩により、結合組織病(connective tissue disease: CTD)の生命予後は著しく改善した。一方、いぜんとして治療に対する反応が不良の難治性病態が残されており、そのひとつが肺高血圧症(pulmonary hypertension: PH)である。PHにはさまざまな病態が含まれるが、CTD患者では肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)がもっとも多い。CTD患者にみられるPHにはいくつかのユニークな特徴がある。まず、CTDはPHの発症リスク集団である。また、PAHのみならず、左心疾患、間質性肺疾患(interstitial lung disease: ILD)、肺血栓塞栓症によるPHもみられ、複数の要因が併存する複雑な病態を呈する場合もある。さらに、特発性PAHと異なりステロイドを含めた免疫抑制療法が効果を示す症例が存在する。

そこで本稿では、複数のPAHに対する分子標的薬(以下、PAH治療薬)が使用可能な現状を踏

まえ、CTD関連PHのうちPAHを中心に最新の知見を総括する。

CTD関連PAHの疫学

PAHはさまざまなCTDを基礎に発症するが、頻度の高い疾患として強皮症が知られている。欧米での報告では強皮症におけるPAHの頻度は7~12%である¹⁾。最近、フランスで実施された前向き調査では、強皮症におけるPAH新規発症率は0.61/患者・年と報告されている²⁾。一方、わが国ではPAHの基礎疾患として混合性結合組織病(mixed connective tissue disease: MCTD)が古くから認知されており、厚生労働省研究班の集計ではMCTDにおけるPAHの頻度は7~16%とされている。

図1に、著者らの施設で確定診断されたCTD関連PAH70例の疾患分布と、海外のコホート調査³⁻⁶⁾の成績との比較を示す。興味深いことに、MCTDがもっとも多く、ついで全身性エリテマ

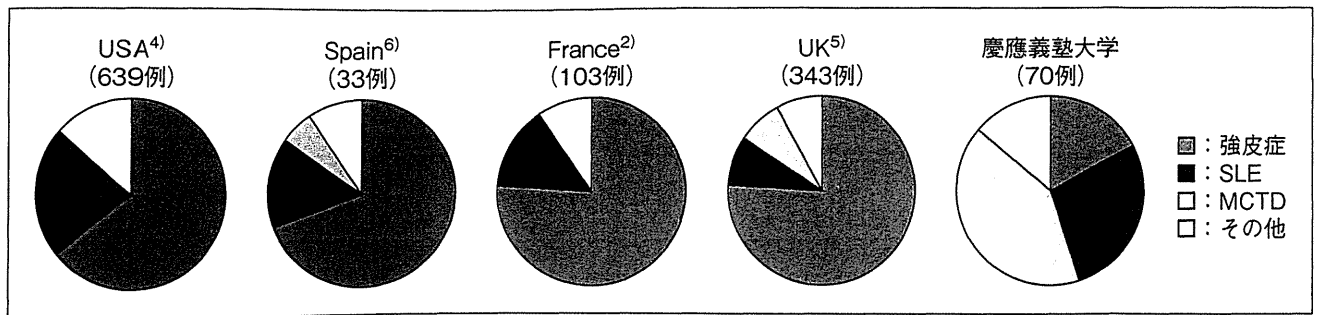


図 1 欧米およびわが国におけるCTD関連PAHの基礎疾患の分布

トーデス (systemic lupus erythematosus : SLE), 強皮症の順であった。この分布は強皮症が70%以上を占める欧米のデータと大きく異なる。強皮症では限局皮膚硬化型とよばれる軽症例が10年以上の長い罹病期間の後にPAHを発症する例が多く、欧米と日本で共通している。一方、MCTD,

SLEではPAH診断時の年齢が20~30歳代の若年者が多く、半数はMCTDまたはSLE診断時にPAHをすでに有している点が、強皮症と大きく異なる。MCTDの全例がRaynaud現象を有し、かつ抗U1RNP抗体陽性であるが、SLEの半数はRaynaud現象を欠く。また、PAHを有するSLEにおける抗U1RNP抗体陽性頻度は55%で、PAHなしのSLEと大差ない。このように、基礎となるCTDによりPAHの臨床特徴が異なる。また、わが国ではPAHの基礎疾患として強皮症に限らず、MCTD, SLEも念頭におく必要がある。

サイド
メモ

結合組織病と膠原病

結合組織病(connective tissue disease : CTD)は聞き慣れない用語であるが、膠原病(collagen disease)とほぼ同義と考えてよい。膠原病の呼称は1942年にアメリカの病理学者Klempererが、病理組織学的に全身の結合組織にフィブリノイド変性という共通変化がみられる一群の疾患を膠原病とよんだことに由来する。当初は関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎、結節性多発動脈炎、リウマチ熱の6疾患であったが、現在は病因が解明されたリウマチ熱を除外し、あらたにシェーグレン(Sjögren)症候群や、結節性多発動脈炎以外の血管炎症候群も包括した概念となっている。一方、CTDは結合組織のおもな構成成分である細胞外マトリックスに異常をきたす疾患群を指し、本来、膠原病だけでなくマルファン(Marfan)症候群などの先天性疾患も含む。抗核抗体など自己免疫現象を伴う後天性CTDは自己免疫性CTD(autoimmune CTD)に分類され、膠原病とほぼ同義である。自己免疫性CTDは通称“CTD”とよばれている。海外では“膠原病”はほとんど使用されず、“CTD”が好んで用いられる。Dana PointのPH臨床分類でもCTDが採用されている。その理由は、Klempererによる病理所見の記載が詳細であったことから、現状の臨床診断名とかならずしも合致しないためである。

CTD関連PAHの生命予後

PAH治療薬が登場する以前の報告ではCTD関連PAHの1年生存率はわずか50%、3年生存率は20%以下ときわめて予後不良であった⁷⁾。この生存率は特発性PAHに比べても低い⁸⁾。著者らの施設の1970~1990年の集計でも、1年生存率73%、3年生存率26%であった。

PAH治療薬導入後の多くのコホートで、3年までの生存率の改善を認めている。すくなくとも2剤以上のPAH治療薬が使用可能になった以降にPAHと診断された症例コホートの治療成績を表1に示す^{2,5,9-11)}。多くのコホートで診断後1年までは80%以上の生存率を維持しているが、その後急速に低下し、3年生存率は半数で50%に満たない。

ただし、この結果の解釈には注意を要する。同じCTD関連PAHでも基礎疾患により予後が異なり、強皮症はSLE, MCTDに比べて予後不良である^{4,5)}。ILD併発例ではさらに予後が悪くなる⁹⁾。実際、成績の悪い欧米のコホートは強皮症を対象としており、中国や著者らのコホートではSLE, MCTDが半数以上を占め、強皮症が少ない。ま

表 1 PAH治療薬使用下でのCTD関連PAHの生命予後

発表者	報告国	症例数	基礎疾患	診断からの累積生存率(%)		
				1年	2年	3年
Mathai(2009) ⁹⁾	アメリカ	39	SSc(ILDなし)	87	79	64
Mathai(2009) ⁹⁾	アメリカ	20	SSc(ILDあり)	82	46	39
Hachulla(2009) ²⁾	フランス	47	SSc	75	68	56
Condliffe(2009) ⁵⁾	イギリス	259	SSc	78	58	47
Hasselstrand(2011) ¹⁰⁾	スウェーデン	30	SSc	86	59	39
Zhang(2011) ¹¹⁾	中国	103	SLE/SSc/ MCTD/pSS*	85	76	54
自験例	日本	40	MCTD/SLE/ SSc/pSS*	89	82	78

SSc：強皮症，SLE：全身性エリテマトーデス，MCTD：混合性結合組織病，pSS：原発性 Sjögren 症候群。*：割合の多い順に疾患を記載。

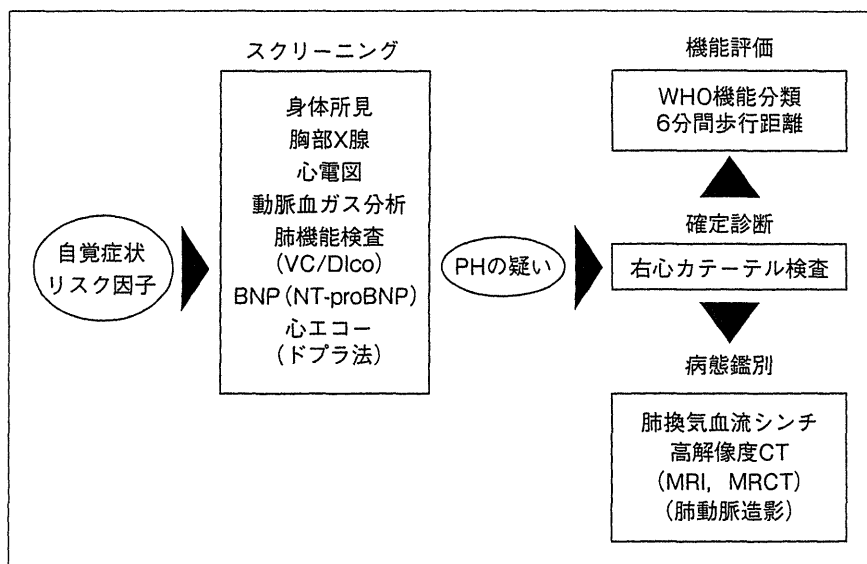


図 2 CTDにおけるPAHのスクリーニングと診断のアルゴリズム

た、これらコホート登録時(2008年以前)には単剤による治療開始が主流で、早期からの積極的併用療法が実施されていない可能性が高い。さらに、登録例の大半が診断時にWHOクラスⅢ以上の重症例である。ただし、これらの制約を勘案してもCTD関連PAHはいまなお予後不良の病態であるに違いはない。

PAHのスクリーニングと診断

PAHの初期症状は軽度かつ非特異的で、通常は労作時の息切れである。CTDではILD、心筋障害、胃食道逆流症、関節変形、四肢筋力低下などさまざまな要因が息切れの原因になることから、自覚症状から早期のPAHを疑うことはきわめて困難である。そのため、PAH高リスク集団である

強皮症、MCTDではつねにPAHの存在を念頭におき、自覚症状の有無にかかわらず定期的なスクリーニングを実施することが望ましい。

PAHの診断は、①スクリーニング、②右心カテーテルによる確定診断、③病態鑑別と④機能評価の順に系統的に進める(図2)。スクリーニングでPHの存在を示す所見として、肺性Ⅱ音の分裂や亢進など身体所見、胸部X線や心電図による右心負荷所見があげられるが、いずれも早期例での感度は高くない。PAHを早期にとらえるのに有用なスクリーニング検査として、肺機能検査による一酸化炭素拡散能(DLco)と脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide:BNP)またはその前駆体NT-proBNPが注目されている。ILDによる拘束性換気障害では%VC、%DLcoと

表 2 右心カテーテル検査実施の目安

1. ドプラエコーで推定収縮期 PAP > 50 mmHg
2. ドプラエコーで推定収縮期 PAP 37~50 mmHg, かつ以下の所見を1つ以上満たす
 - ・心エコー上PHの存在を疑う形態異常がある(心室中隔の扁平化など)
 - ・%DLco < 50%または1年間に20%以上の低下
 - ・BNP > 90 pg/mL(ただし, 明らかな左心系疾患がない場合)
3. PH以外の病態で説明できない労作時の息切れがある
4. “Out-of proportion” ILD(画像所見・肺機能に比べて息切れが強い, 酸素化不良)

もに低下するが, PAHでは%VCに比べて%DLco低下が顕著となる¹²⁾. %VC/%DLco比が1.4~2.0を超えた例でPAHの存在を疑う. 一方, BNPはPAH患者で上昇するが, 左心不全でも高値を示す. また, PAHのない強皮症の約半数で基準値を越えることから, 単独での特異性はきわめて低い. そのため, 通常%DLcoとBNPを組み合わせる. フランスで実施された強皮症を対象とした前向き研究では, %DLco低下とNT-proBNP上昇の両者を有する例は, その後3年以内にPAHと診断されるリスクが47倍高いことが示されている¹³⁾.

スクリーニング検査として広く用いられている検査は経胸壁心エコーである. とくに, ドプラ法により求めた三尖弁逆流ジェット速度から計算した三尖弁逆流最大圧格差または推定右房圧(通常は5 mmHg)を足した収縮期肺動脈圧(PAP)の推定値が汎用されている. ただし, ドプラ法による推定収縮期 PAPと右心カテーテル検査で測定した平均 PAP 実測値の相関はかならずしも強くない¹⁴⁾. PHの基準となる平均 PAP 25 mmHgに相当するドプラ法による推定収縮期 PAPを設定することは困難なことから, PHを疑う場合は積極的に右心カテーテル検査を実施すべきである. ただし, ドプラ法による推定収縮期 PAP 50 mmHg以下のほとんどの例で右心カテーテルによりPHが否定されることから, 著者らの施設では表2に示す目安で右心カテーテル検査を実施している.

CTDではPAH以外のPHをきたす場合があることから, 治療開始前にそれらの除外が必要である. 右心カテーテル検査で肺毛細血管楔入圧の上昇がなければ左心疾患によるPHは否定される. 慢性肺血栓塞栓症の除外のため肺換気血流シンチグラムや造影CTの実施は必須である. 機能評価ではILDや筋骨格系障害のため, 6分間歩行距離の絶対値がPAHの重症度をかならずしも反映しないことに留意する¹⁵⁾.

CTD関連PAHの治療

治療の基本は免疫抑制療法とPAH治療薬である. 基礎となるCTD, 重症度を勘案してこれら治療薬を使用する. 最近, 厚労省強皮症研究班で

PHの診療アルゴリズムを作成した¹⁶⁾. 作成にあたってはエビデンスを重視し, それが十分でない場合は特発性PAHのエビデンスやエキスパートの意見を取り入れた. さらに, その過程をクリニカルクエスチョンに対する答えとして詳細を記載している. このアルゴリズムは強皮症患者を対象とした内容であるため, CTD全般に活用できるよう一部改変したものを図3に示す.

1. 免疫抑制療法

CTD関連PAHでは免疫抑制療法が効果を示す症例があることから, 血管拡張療法導入前にその適応を検討する. これまで対照群を設定した前向き比較試験はないが, 免疫抑制療法に反応する症例の特徴として, ①SLEまたはMCTD¹⁷⁾, ②PAH診断あるいは増悪時に発熱, 紅斑, 腎炎, 抗二本鎖DNA抗体高値, 低血清補体価など疾患活動性を伴う, ③PAHが進行性, などが知られている. これら条件を満たす例では中等量以上のステロイドを単独, あるいはシクロホスファミドなどの免疫抑制薬を併用する. 有効例では比較的速やかに自覚症状や血行動態が改善する¹⁸⁾. しかし, 免疫抑制療法のみでPAHの寛解を長期維持することは難しく, 著者らの施設の集計でも免疫抑制療法の有無による長期生命予後の差はない. したがって, 免疫抑制療法とともに早期からPAH治療薬を併用すべきである.

2. PAH治療薬

現時点で肺血管に選択的な血管拡張作用を有する分子標的薬としてプロスタサイクリン誘導体(エポプロステノール, ベラプロスト), エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン, アンブリセント

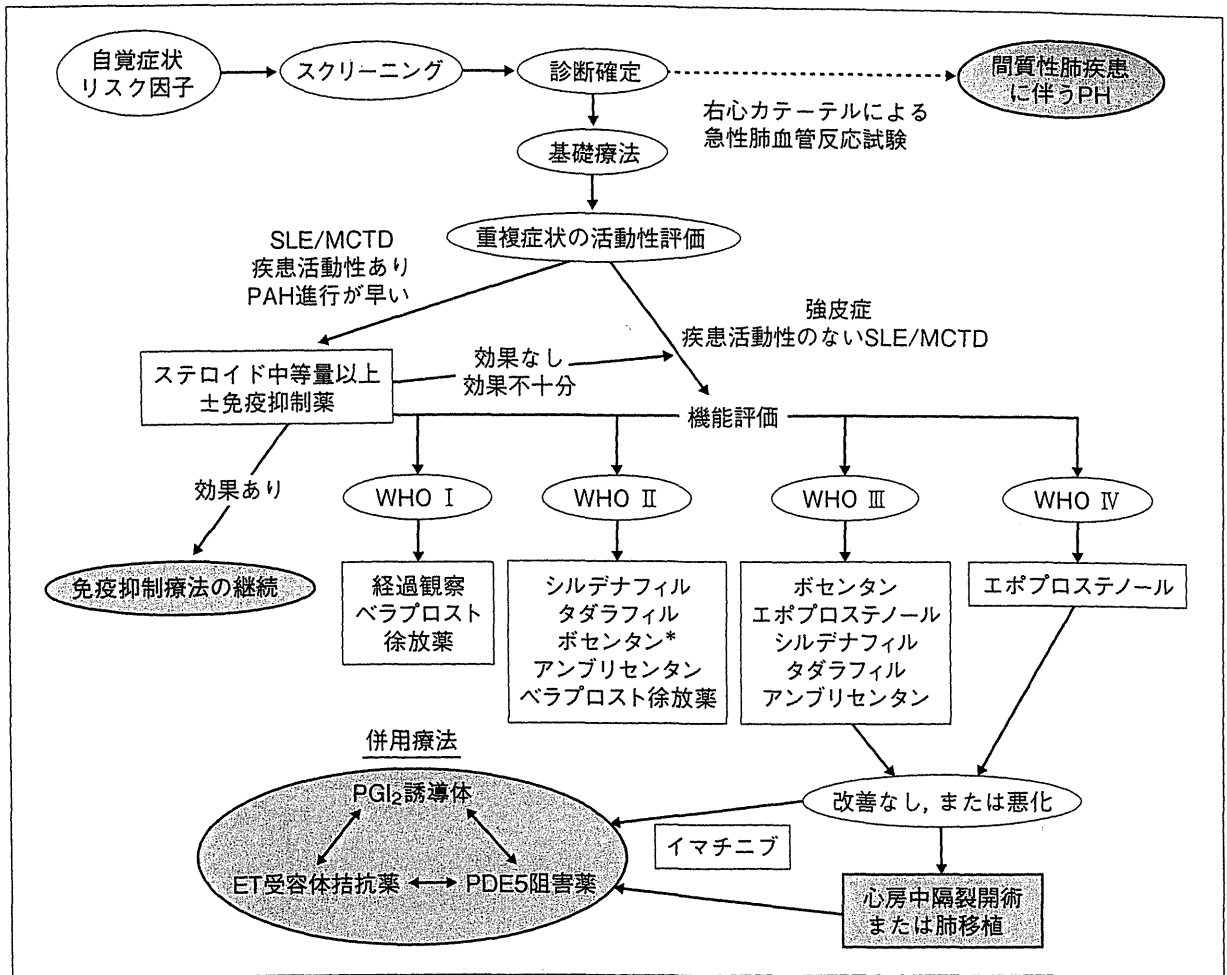


図3 CTDに伴うPHの診療アルゴリズム¹⁶⁾

*: 2010年9月現在, 保険適応なし.

PGI₂: プロスタサイクリン, ET: エンドセリン, PDE5: ホスホジエステラーゼ5.

ン), ホスホジエステラーゼ5阻害薬(シルденаフィル, タダラフィル)の3系統6剤が承認されている。PAH患者を対象とした臨床試験で, これら薬剤は3カ月までの6分間歩行距離, 機能分類, 血行動態を, 偽薬群に比べて有意に改善する。また, 1年までの症状悪化までの期間を延長する効果が示されている。ただし, これまでのエビデンスはWHOクラスⅢ症例が中心の試験で得られており, クラスⅠ, Ⅱの早期あるいは軽症例に対する効果についてのエビデンスは少ない。また, 診療においてすでに広く行われている併用療法のタイミングや組合せに関するデータについても今後の集積が必要である。

アルゴリズムではクラスⅢに対してベラプロストを除く5剤いずれでも選択できるが, クラスⅣにはエポプロステノールの経静脈的投与を優先的に用いる。クラスⅢであっても血行動態が悪い例

(肺血管抵抗や右房圧が高い)ではエポプロステノールの導入を考慮する。ベラプロスト徐放薬は単剤でのエビデンスに乏しいが, 作用機序から他剤との併用で相乗効果が得られる可能性があることから, おもに併用療法薬として用いる。治療導入3~6カ月で血行動態により効果を判定し, 不十分であれば異なる系統の薬剤を段階的に併用していく。最近では早期からの積極的な併用療法が行われるようになっており, 2剤以上を同時あるいは1カ月以内に併用するケースも増えている。クラスⅠ症例の自然経過, 治療介入効果に関するエビデンスは現時点でまったくないが, PAHは元来予後不良であることから, PAHと診断されれば治療介入すべきと考えられる。

おわりに

複数のPAH治療薬が臨床に導入されたにもか

かわらず、CTD 関連 PAH が難治性病態である状況は解消されていない。さらなる予後改善のためには CTD 関連 PAH の特殊性を理解し、スクリーニングによる早期発見と免疫抑制療法と PAH 治療薬の併用療法を中心とした治療の最適化が必要である。また、PAH 治療薬は Raynaud 現象や手指潰瘍など末梢循環障害に対する効果も示されており、CTD 領域における幅広い応用も期待されている。

文献/URL

- 1) Avouac, J. et al.: *J. Rheumatol.*, **37** : 2290-2298, 2011.
- 2) Hachulla, E. et al.: *Arthritis Rheum.*, **60** : 1831-1839, 2009.
- 3) Hachulla, E. et al.: *Arthritis Rheum.*, **52** : 3792-3800, 2005.
- 4) Chung, L. et al.: *Chest*, **138** : 1383-1394, 2010.
- 5) Condliffe, R. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **179** : 151-157, 2009.

- 6) Ruiz-Cano, M. J. et al.: *J. Heart Lung Transplant.*, **28** : 621-627, 2009.
- 7) Koh, E. T. et al.: *Br. J. Rheumatol.*, **35** : 989-993, 1996.
- 8) Kawut, S. M. et al.: *Chest*, **123** : 344-350, 2003.
- 9) Mathai, S. C. et al.: *Arthritis Rheum.*, **60** : 569-577, 2009.
- 10) Hesselstrand, R. et al.: *Scand. J. Rheumatol.*, **40** : 127-132, 2011.
- 11) Zhang, R. et al.: *Chest*, 2011. (in press)
- 12) Steen, V. D. et al.: *Arthritis Rheum.*, **48** : 516-522, 2003.
- 13) Allanore, Y. et al.: *Arthritis Rheum.*, **58** : 284-291, 2008.
- 14) Mukerjee, D. et al.: *Rheumatology*, **43** : 461-466, 2004.
- 15) Schoindre, Y. et al.: *J. Rheumatol.*, **36** : 1481-1485, 2009.
- 16) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会：全身性強皮症診療ガイドライン 2010. (<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med24/SSc/pamphret/pdf/guidelines.pdf>)
- 17) Sanchez, O. et al.: *Chest*, **130** : 182-189, 2006.
- 18) Kato, M. et al.: *Lupus*, **20** : 1047-1056, 2011.

* * *

[V]研究班名簿

平成24年度患者会を中心とした肺高血圧症の前向き症例登録研究の開発と予後調査研究班名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	田村 雄一	慶應義塾大学医学部循環器内科	特任助教
研究分担者	福田 恵一	慶應義塾大学医学部循環器内科	教授
	佐藤 徹	杏林大学医学部循環器内科	教授
	国枝 武義	化学療法研究所附属病院 循環器内科	教授
	中西 宣文	国立循環器病研究センター心臓血管内科心不全肺循環科	特任部長
	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学	教授
	吉田 俊治	藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科	教授
	松原 広己	独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター	臨床研究部長
	八尾 厚史	東京大学保健・健康推進本部	講師
	阿部 弘太郎	九州大学大学院医学研究院 先端循環制御学	助教
	宮田 裕章	東京大学大学院医学系研究科 医療品質評価学講座	准教授
	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	准教授
	山岸 敬幸	慶應義塾大学医学部小児科（小児循環器）	専任講師

