

筋炎に特異的な自己抗体がいくつか明らかになってきており、皮膚筋炎においても約75%の症例では関連した自己抗体が検出されることが分かってきた。

1) 抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体
以前は、皮膚筋炎、多発性筋炎の診断に保険収載されていたのは、抗ARS抗体の代表的な抗体である抗Jo-1抗体の測定のみであった。しかし、2013年12月に抗Jo-1抗体、抗PL-7抗体、抗PL-12抗体、抗EJ抗体、抗KS抗体という5つの抗ARS抗体を一括して測定する抗ARS抗体という項目の測定が、皮膚筋炎と多発性筋炎において保険収載された。抗ARS抗体陽性例は慢性ないし亜急性の間質性肺炎がほぼ必発である。皮膚筋炎や多発性筋炎で通常みられない関節炎が本抗体陽性例では高率にみられるため、関節リウマチなどとの鑑別が問題になることがある。

なお、抗ARS抗体は対応抗原が細胞質に存在するため、抗核抗体は陰性で、抗細胞質抗体の1つである。皮膚症状のなかでは、メカニックハンドという手指腹の角化を伴う紅斑が、本抗体にかなり特異的である (Fig. 3f)。

2) 抗Mi-2抗体

現時点ではまだ保険収載されていないが、皮膚筋炎に特異的な抗体として、抗Mi-2抗体、抗transcriptional intermediary factor 1 (TIF-1)抗体、抗melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA-5)抗体がある。抗Mi-2抗体は典型的な皮膚筋炎の皮膚症状や筋症状を呈し、間質性肺炎や内臓悪性腫瘍の合併はみられないために生命予後は良好である。本抗体が陽性の場合、抗核抗体が高力価で陽性である。

3) 抗TIF-1抗体

金沢大学皮膚科の加治、藤本らと米国のグループがほぼ同時期に報告した抗体であり、本抗体陽性の高齢者では70~80%以上に悪性腫瘍の合併がみられる。ただし、小児や若年成人発症例には悪性腫瘍の合併はみられない。本抗体の対応抗原は核内に存在するが、抗核抗体の力価は低く、ときに陰性と判定されることもあるので、注意が必要である。本抗体陽性例では、浮腫性紅斑が顕著で皮膚症状が激しいのが特徴的である。

4) 抗MDA-5抗体陽性例では、筋炎がないか

ほとんどみられない clinically amyopathic DM (CADM) の症例が多く、急速性進行性間質性肺炎を高率に生じるために予後不良である。本抗体も、抗ARS抗体と同様に細胞質に存在する抗原に対する抗体である。本抗体陽性例では、逆ゴットロン徴候や外的刺激の加わる部位に血管障害によると思われる潰瘍などを呈してくるのが特徴的である。

おわりに

皮膚科医が、自己抗体や膠原病の皮膚症状に精通していれば、膠原病の診断、特に早期例、軽症例、非典型例などの診断に中心的な役割を果たすことができるはずである。膠原病を早期に正確に診断することで、早期に有効な治療を開始して予後を改善しうると考えられる。

本総説の要旨は第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会学術大会 (2013年11月29日~12月1日、於金沢市) において報告した。

文 献

- 1) Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al : Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med*, 349 : 1526-1533, 2003
- 2) Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al : Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*, 64 : 2677-2686, 2012
- 3) van den Hoogen F, Khanna D, Franssen J, et al : 2013 classification criteria for systemic sclerosis : an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative, *Arthritis Rheum*, 65 : 2737-2747, 2013
- 4) Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al : Skin thickness score in systemic sclerosis : an assessment of interobserver variability in 3 independent studies, *J Rheumatol*, 20 : 1892-1896, 1993
- 5) Hasegawa M : Dermoscopy findings of nail fold capillaries in connective tissue diseases, *J Dermatol*, 38 : 66-70, 2011

Medical Practice for Collagen Diseases : Autoantibody and Skin Lesion

Minoru HASEGAWA¹⁾

¹⁾ *Department of Dermatology, School of Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui
23-3, Matsuokashimoaizuki, Eiheiji-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-1193, Japan*

The diagnosis of collagen diseases is sometimes difficult, since their symptoms are heterogeneous, even in the same disorder. In this review, I discuss autoantibodies and cutaneous lesions in systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis. The appearance of autoantibodies precedes the development of symptoms, and the type of autoantibody is closely associated with clinical features. Therefore, autoantibody is the most useful tool to diagnose collagen diseases. Recently, the clinical significance of several autoantibodies related to myositis, including anti-aminoacyl-tRNA synthetase (ARS) antibody, anti-transcriptional intermediary factor 1 (TIF-1) antibody, and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA-5) antibody, has been clarified. Skin manifestations also include helpful information to diagnose collagen diseases. In addition to disease-specific skin lesions, non-specific skin eruptions are important, especially for diagnosing early, mild, or atypical cases. Furthermore, findings of nail-fold capillary detected by capillaroscopy or dermoscopy are specific for systemic sclerosis and dermatomyositis, and have great diagnostic value in these disorders.

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 8 (4) : 231-238, 2014)

Key words : systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, systemic sclerosis, autoantibody, skin lesion

症例提示-1

Sequential combination therapy を行うも救命できなかった lcSSc-PAHの1例

A case of lcSSc-PAH refractory to sequential combination therapy

波多野 将

● はじめに

全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症(systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension; SSc-PAH)は、PAHの中でも特に予後不良であることが知られている。また、SSc-PAHの患者には、PAHよりもさらに稀な疾患と考えられている肺静脈閉塞症(pulmonary veno-occlusive disease; PVOD)を合併していることも少なくないことが近年報告され、このこともSSc-PAHが予後不良であることの一因となっているものと考えられる。このような疾患特殊性から、SSc-PAHにおいては積極的なスクリーニングによる早期発見、さらには早期治療介入の重要性が強調されているが、今回われわれは境界域肺高血圧症の段階で発見できていたにもかかわらず、救命できなかったSSc-PAHの症例を経験したので報告する。

● 症例

現病歴：

症例は64歳、女性。1996年頃よりレイノー現象を、2000年頃より労作時呼吸困難を認めていた。2006年、当院皮膚科にて限局皮膚硬化型全身性強皮症(limited cutaneous systemic sclerosis; lcSSc)および甲状腺機能低下症と診断され、以後同科に通院を開始。2007年になり300mの平地歩行で2回休憩が必要な程度まで労作時呼吸困難増悪を認めたため、心エコーを施行。推定右室圧54mmHgと肺高血圧症(pulmonary hypertension; PH)が疑われたため、当科を紹介受診。同年3月精査加療目的で当科第1回入院となった。

既往歴：虫垂炎(15歳)、眼底出血(58歳)、高脂血症、脂肪肝(60歳)。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙(-)、飲酒；機会飲酒。

入院時現症：

身長152.3cm、体重60.5kg、体温36.0℃、血圧144/84 mmHg、脈拍97bpm・整、SpO₂ 91%(room air)、心音；I(→)、II(→)、III(-)、IV(-)、心雑音を聴取せず、呼吸音；正常肺胞呼吸音、腹部；特記すべき異常なし、四肢；下腿浮腫なし、皮膚；レイノー現象(+：両手指、3相性)、爪上皮延長(+)、爪上皮出血点(+：左第4指)、手指先端の硬化および潰瘍形成、手指先端の狭小化を認める、TSS 2点(手指1/1)、両手指にgottron sign軽度あり、手背・頸部・眼瞼周囲に色素沈着あり。

入院時検査所見：

(血算) WBC 7,200/ μ L(Eos 0.4%, Baso 0.3%, Mono 8.2%, Lym 40.4%, Neutro 50.7%), RBC 408 $\times 10^4$ / μ L, Hb 13.5g/dL, Hct 40.3%, PLT 28.5 $\times 10^4$ / μ L。

(生化学) TP 7.1g/dL, ALB 3.6g/dL, LDH 199 IU/L, GOT 27 IU/L, GPT 18 IU/L, γ -GTP 34 IU/L, ALP 164 IU/L, T.Bil 0.7mg/dL, T-Cho 207mg/dL, HDL-C 47.5mg/dL, LDL-C 144mg/dL, TG 149mg/dL, BUN 8.1mg/dL, Cre 0.54mg/dL, Na 140mEq/L, K 3.9mEq/L, Cl 105mEq/L, CK 129 IU/L, CRP 0.26mg/dL, SP-D 184ng/mL, KL-6 655 U/mL, Glu 98mg/dL, HbA_{1c} 5.3%, BNP 20.5pg/mL。

(凝固) PT-INR 1.10, APTT 29.5秒, Fib 396mg/dL, FDP 4.4 μ g/mL, Dダイマー 1.4 μ g/mL。

(自己抗体) RAテスト 陰性、抗核抗体320倍(抗中心体抗体)、抗RNP抗体 陰性、抗セントロメア抗体 陰性、抗Scl-70抗体 陰性、抗Jo-1抗体 陰性、抗カルジオリピン β 2GP1抗体 陰性、ループスアンチコアグラント 陰性、C-ANCA 陰性、P-ANCA 陰性。

東京大学医学部附属病院循環器内科

Department of Cardiovascular Medicine, the University of Tokyo Hospital

Masaru Hatano

● Key words：境界域肺高血圧症、Sequential combination therapy、肺静脈閉塞症(PVOD)

表 1 血行動態およびBNPの推移

	2007年 3月	2008年 1月	2008年 7月	2008年11月	2009年 2月	2009年 5月	2009年11月	2010年 2月
治療薬	Ber 120 μ g	Ber 120 μ g Bos 125mg	Ber 120 μ g Bos 125mg Sil 75mg	Ber 120 μ g Bos 250mg Sil 60mg	Ber 120 μ g Bos 250mg Sil 60mg Ima 100mg	Ber 120 μ g Bos 250mg Sil 60mg Ima 100mg	Ber 120 μ g Bos 250mg Sil 60mg Ima 100mg	Ber 120 μ g Bos 250mg Sil 60mg
心拍数(bpm)	82	90	95	101	91	91	85	91
右房圧(mmHg)	3	6	8	8	9	7	11	12
肺動脈圧 (mmHg)	33/16/24	68/30/44	83/34/49	80/35/51	65/30/43	71/30/44	77/33/50	95/43/61
肺動脈楔入圧 (mmHg)	7	8	5	9	10	10	11	11
心係数 (L/min/m ²)	2.80	3.07	2.90	3.58	3.50	3.12	3.13	2.70
肺血管抵抗 (dyne·sec/cm ⁵)	311	590	772	653	486	581	647	1,023
SpO ₂ (%)	93	94.1	90.4	94.8	93.7	97.2	95.2	94
SvO ₂ (%)	70.5	69.7	59.9	68.3	63.8	70.2	61.6	55
BNP(pg/mL)	20.5	62.8	255.9	360.2	493.6	364.0	686	1,202.5

Ber：ベラプロスト、Bos：ボセンタン、Sil：シルデナフィル、Ima：イマチニブ

入院後の経過：

各種検査の結果、左心疾患に伴うPH、間質性肺疾患に伴うPH、慢性血栓塞栓性肺高血圧症などは否定的で、SSc-PAHと考えられた。入院後、右心カテーテル検査を施行したところ、PHの程度は境界域程度であった(平均肺動脈圧24mmHg、心係数2.8L/min/m²、肺血管抵抗311 dyne·sec/cm⁵、表1)ため、もともと末梢循環改善のために投与されていたベラプロスト120 μ g/日を継続して経過観察とした。

しかし、労作時呼吸困難増悪を認めたため、2007年11月当科再診。ポータブル心エコーにて推定右室圧80mmHg程度まで増悪を認めたため、外来でボセンタン125mg/日を追加し、在宅酸素療法を導入のうえ、2008年1月当科第2回入院となった。この際の右心カテーテル検査にて平均肺動脈圧44mmHg、心係数3.07L/min/m²、肺血管抵抗590dyne·sec/cm⁵と著明な血行動態の悪化を認めたため(表1)、自主臨床試験にてシルデナフィル75mg/日投与を行うも、2008年7月の右心カテーテル検査でも平均肺動脈圧49mmHg、心係数2.90L/min/m²、肺血管抵抗772

表 2 PVOD/PCHの臨床診断スコア

	左記を満たす場合	本症例
性別：男性	+1	No
喫煙歴：あり	+1	No
6分間歩行中のSpO ₂ 低下 \geq 9%	+1	Yes 91→70%
%DLCO<34%	+1	No 37.6%
HRCT		
すりガラス影(GGO)	+1	No
小葉間隔壁の肥厚	+1	Yes
粒状影	+1	No
肺血流シンチグラフィ：		
上葉の血流低下	+1	Yes
肺血管拡張薬投与後に肺水腫が出現	+2	No
Total	10	3

Total score \geq 4だとPVOD/PCHが疑われる(感度94%、特異度91%)
(文献4より改変引用)

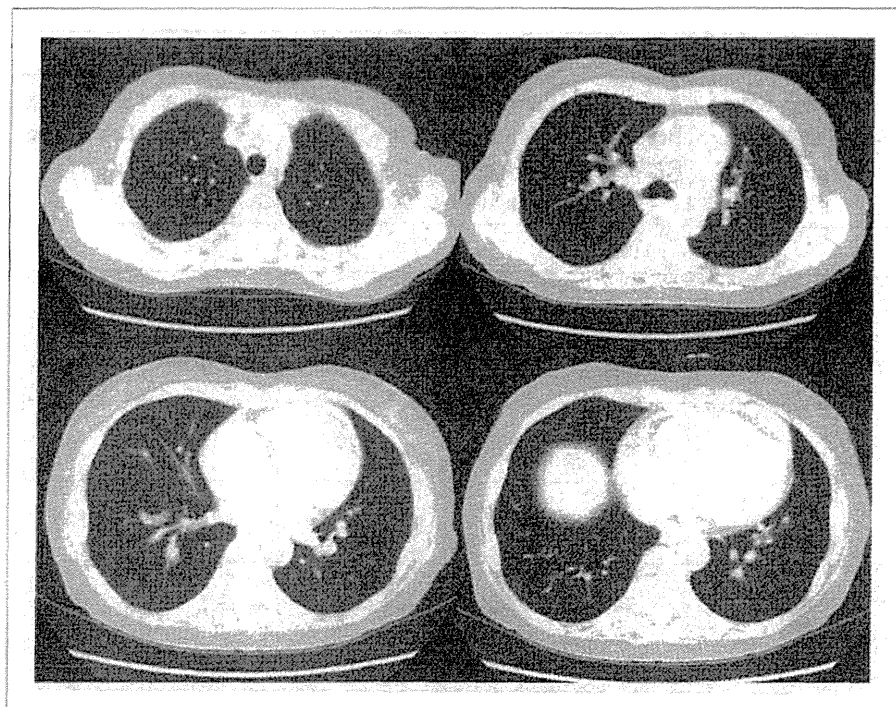


図1
胸部CT(2010年2月)
すりガラス影や粒状影は明らかではないが、小葉間隔壁の肥厚を認める。

dyne・sec/cm⁵と血行動態の改善は得られなかった(表1)。

シルデナフィルが保険適用となった後、引き続きイマチニブの自主臨床試験にて、血行動態の改善を認めた(2008年11月；平均肺動脈圧51mmHg, 心係数3.58L/min/m², 肺血管抵抗653dyne・sec/cm⁵→2009年2月：平均肺動脈圧43mmHg, 心係数3.50L/min/m², 肺血管抵抗486dyne・sec/cm⁵, 表1)。ただし、イマチニブ投与開始後、浮腫出現を認めたため、100mg/日から増量はせずに経過観察とした。経過中、エボプロステノール持続静注療法の導入も検討したが、高齢であること、および指尖潰瘍のため薬液の自己調製が困難であることから断念した。

その後、投与開始6カ月まで状態は安定していたが、以後徐々に血行動態の再増悪を認めた。2009年12月自宅で転倒して頭部打撲。その4日後に意識消失発作を認めたため他院に入院。当院に転院翌日に施行した頭部CTにて硬膜下血腫を認めた。保存的加療により血腫拡大を認めなかったため、2010年1月にいったん退院。その後、右心不全増悪のため2月に再入院。平均肺動脈圧61mmHg, 心係数2.70L/min/m², 肺血管抵抗1,023dyne・sec/cm⁵と著明な血行動態の悪化を認めたが(表1), 塩分制限, 水分制限などにより体重50.1→47.6kg, BNP 1,202.5→717.6pg/mLと改善したため退院となった。しかし退院後、歩

行障害, 手の震え, 頭痛などの症状が増悪し, 頭部CTにて血腫の拡大を認めたため, 尖頭ドレナージ術を施行。3月に施行したfollow up CTにて再発を認めたため再手術を勧められるも拒否。その後自宅で意識レベル低下を認め他院入院。入院翌日に永眠。

● 考察

今回われわれは、境界域肺高血圧症の段階でスクリーニングできていたにもかかわらず、約3年の経過で失ってしまったlcSSc-PAHの症例を経験した。境界域肺高血圧症はガイドライン上治療対象とは考えられていないが、本来進行性のPAHにおいて、早期発見・早期治療という考え方はどの程度の症例にまで当てはめるべきか、今後検討を要するものと考えられる。Kovacsらは、平均肺動脈圧が15.5±3.2mmHgの境界域程度のPHを呈するSScの患者10人に対し、12カ月間無治療で経過観察した後にボセンタン投与を行ったところ、経過観察後に18.0±3.2mmHgまで上昇した平均肺動脈圧がボセンタン投与6カ月後に15.5±3.1mmHgまで低下したことを報告している¹⁾。PAHは希少疾患ゆえ大規模臨床試験による検証は難しいが、早期介入の有効性に対するエビデンスの構築が望まれる。

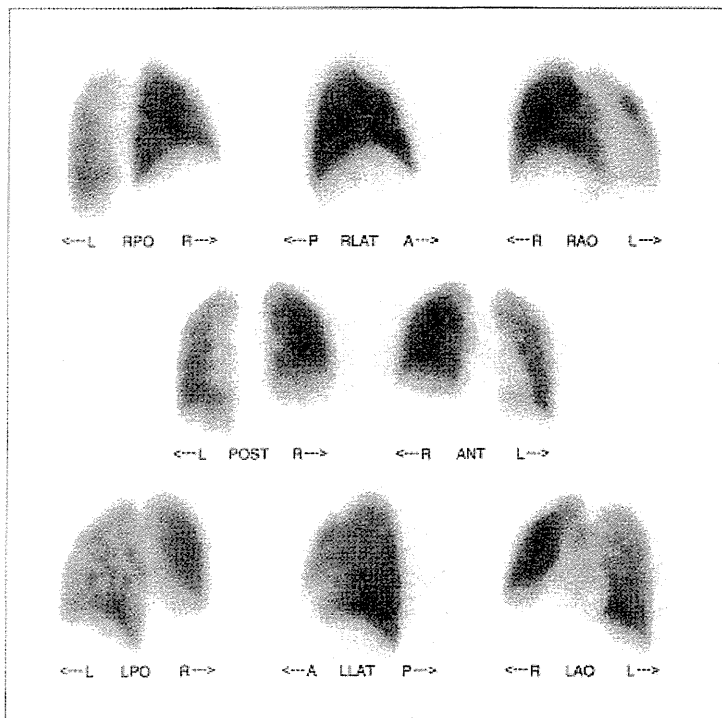


図2
肺血流シンチグラフィ
右肺上葉の血流低下を認める。

また、近年SSc-PAHの症例におけるPVODの高い合併率が注目されているが^{23,24}、本症例についてもPVODを合併した可能性が疑われる。小川らはPVODあるいは肺毛細血管腫症(pulmonary capillary hemangiomatosis; PCH)の臨床診断スコアを提唱しており、10点満点中4点以上だと感度94%、特異度91%でPVOD/PCHと診断できるとしている⁴⁾。本症例にこのスコアを適用すると表2のとおり3点となり診断基準を満たさないが、このスコアはSScの患者を念頭において作成されたものではないため、本症例にこのスコアをそのまま当てはめるのは適切ではないと思われる。むしろ、図1のように胸部CTにて小葉間隔壁の肥厚を認めることや、図2のように肺血流シンチグラフィにて上葉の血流低下を認めることなどからは、本症例においてもPVODを合併していたことが疑われ、治療抵抗性であった一因となっていたのではないかと思われる。

● 結語

境界域肺高血圧症の段階でスクリーニングできていたにもかかわらず、約3年の経過で失ってしまったlcSSc-

PAHの症例を経験した。SSc-PAHはPAHの中でも特に予後不良であることから、予後改善のためには境界域肺高血圧症の段階であっても積極的な治療介入を検討すべきと考えられた。

文 献

- 1) Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al : Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1257-1262
- 2) Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al : Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis : a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 371-379
- 3) Günther S, Jaïs X, Maitre S, et al : Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 2995-3005
- 4) 小川愛子, 松原広己 : Pulmonary Veno-Occlusive Disease と Pulmonary Capillary Hemangiomatosis の診断のポイント. *Ther Res* 2012 ; 33 : 1532-1534

心筋炎後にPAHを発症し、後に弁膜症によるPHの合併も認めたOverlap症候群の1例

波多野 将

●はじめに

膠原病(connective tissue disease: CTD)の患者においては、その基礎疾患にもよるがおよそ5～10%の患者に肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)を合併するといわれている。一方で、CTDの患者に合併する肺高血圧症(pulmonary hypertension: PH)には左心疾患に伴うPHや間質性肺炎に伴うPHなどもあり、その病態を正しく把握することが治療方針を決定するうえで極めて重要である。今回われわれは心筋炎後にPAHを発症し、後に弁膜症によるPHの合併も認めたOverlap症候群の1例を経験したので報告する。

●症例

現病歴:

症例は66歳女性。1987年ころレイノー症状、両膝関節痛を認めたため他院を受診。混合性結合組織病(mixed connective tissue disease: MCTD)と診断され、以後プレドニゾロン10～30mg内服していた。1997年9月下肢筋力低下、全身倦怠感のため当院アレルギーリウマチ内科入院。血液検査でCK 5,925 IU/L, CRP 4.8mg/dL, 抗核抗体陽性(speckled 2,560倍), 抗RNP抗体陽性であった。筋電図で筋原性変化を、筋生検で筋炎の病理所見を認め、多発性筋炎と診断。また、心電図上V₂～₄にてST上昇、心エコー上左室駆出率(ejection fraction: EF)24%とび慢性的左室壁運動低下、心臓カテーテル検査では肺動脈圧(pulmonary arterial pressure: PAP)43/20/28mmHgとPHを認めた。また、心筋生検では心筋炎の所見であった。さらに、両側肺底部の軽度線維化を認め、間質性肺炎と診断された。以上よりMCTDに伴う心筋炎・筋炎と考えステロイドパルス療法を施行。これによりEFは56%まで改善した。さらに、経過中に強指症・爪上皮延長・肺高血圧

症などから強皮症と診断された。2005年3月左2・3指尖、右2～4指尖潰瘍のため当院皮膚科に入院。この際、心エコー上推定右室収縮期圧(right ventricular systolic pressure: RVSP)61mmHgとPH増悪を認めたため、ベラプロスト60μgを導入された。退院後は皮膚科外来にてプレドニゾロン15mgを処方されていた(が自己判断にて調節されていた)。2007年2月細菌性肺炎を契機にRVSP 90mmHgとPH悪化から右心不全をきたし、当院アレルギーリウマチ内科に入院。一時人工呼吸器管理を要した。もともとB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)キャリアーであり、経過中B型肝炎が増悪するも、エンテカビル投与により軽快。PH悪化と心不全に関しては利尿薬増量にて対処し、5月26日退院となった。2007年8月PHに対する加療目的で当科紹介受診し、同年12月シルデナフィル導入目的で当科第1回入院となった。

既往歴: 慢性B型肝炎(垂直感染のキャリアー)、虫垂炎(19歳)、腎盂腎炎(20歳)、腸閉塞(35歳)、帯状疱疹(54歳)。

家族歴: 兄が肝細胞癌(hepatocellular carcinoma: HCC)のため58歳で死去。

生活歴: 喫煙(-)、飲酒: 機会飲酒。

入院時現症: 身長147.5cm, 体重47.6kg, 体温36.9℃, 血圧120/80mmHg, 脈拍75bpm整, SpO₂ 99% (room air), 心音: I(→), II(↑), III(-), IV(-), Levine II/VIの収縮期雑音を聴取, 呼吸音: 両側下肺野優位にfine cracklesを聴取, 腹部: 特記すべき異常なし, 四肢: 下腿浮腫なし, 皮膚: レイノー症状(+: 両手指, 2相性), 爪上皮延長(+), 爪上皮出血点(+: 左第4指), 手指先端の硬化および潰瘍形成を認める, TSS 2点(手指1/1)。

入院時検査所見:

(血算) WBC 7,900/μL, RBC 401万/μL, Hb 11.4g/

東京大学医学部附属病院循環器内科

Department of Cardiovascular Medicine, the University of Tokyo Hospital

Masaru Hatano

● Key words: Out-of-proportion PH, transpulmonary pressure gradient (TPG), diastolic pulmonary vascular pressure gradient (DPG)

本シンポジウムにおける情報として、本誌承認・本誌承認外遊学並びに用法用量が空まれる場合がありますが、それらを機転するものではございませんので、ご承知ください。

表 血行動態およびBNPの推移

	2007年12月	2008年3月	2011年10月	2012年3月
投薬内容	Ber 120 μ g Fur 20mg	Ber 120 μ g Sil 60mg Fur 20mg	Ber 360 μ g Sil 60mg Fur 40mg	Ber 360 μ g Tad 20mg Amb 10mg Fur 100mg
心拍数(bpm)	69	69	77	61
右房圧(mmHg)	4	4	13	6
肺動脈圧(mmHg)	57/24/38	46/17/28	77/33/52	37/18/23
肺動脈楔入圧(mmHg)	8	9	17	10
心係数(L/min/m ²)	2.46	2.59	2.36	2.76
肺血管抵抗(dyne·sec/cm ⁵)	686	410	854	286
BNP(pg/mL)	416	347	1,308	528

Ber:ベラプロスト, Sil:シルデナフィル, Tad:タダラフィル, Amb:アンプリセンタン, Fur:フロセミド

dL, Hct 34.7%, PLT 31.0万/ μ L.

(生化学) TP 7.6g/dL, ALB 3.3g/dL, LDH 257 IU/L, GOT 23 IU/L, GPT 11 IU/L, γ -GTP 72 IU/L, ALP 164 IU/L, T.B 0.6mg/dL, HDL-C 45.8mg/dL, LDL-C 172mg/dL, TG 180mg/dL, BUN 26.2mg/dL, Cre 0.77mg/dL, Na 135mEq/L, K 4.1mEq/L, CL 102mEq/L, CK 38 IU/L, CRP 1.24mg/dL, BNP 415.8pg/mL.

(凝固) PT-INR 1.06, APTT 27.5秒, Fib 419mg/dL.

(血糖) HbA1c 5.0%.

(感染症) STS(+), HBs-Ag(+), Hbe-Ag(-), HCV-Ab(-), HIV(-).

(自己抗体) RF 381.9 AU/mL, 抗RNP抗体 200.0 U/mL, 抗Sm抗体 12.2(index), 抗SS-A抗体 11.1(index), 抗SS-B抗体 10.9(index), 抗トポイソメラーゼI抗体 14.1(index), 抗Jo-1抗体 3.0 U/mL, 抗セントロメア抗体 15(index), 抗CL-GPI抗体 0.8 U/mL, アルドラーゼ 8.3 IU/L, C-ANCA 10 EU, P-ANCA 10 EU, ループスアンチコアグラント 35.6秒, 抗カルジオリピン抗体(IgG 0.5 U/mL, IgM 0.6 U/mL, IgA 0.5 U/mL), 抗核抗体(speckled 2,560+ 紡錘体 2,560+), ds-DNA 18.0 IU/mL, ss-DNA 67.0 U/mL.

12誘導心電図:正常洞調律, 心拍数 61bpm, 電気軸 26°, V₁-₃でT波陰転化, V₁のR波 0.5mV, V₅のS波

0.4mV.

胸部X線:心胸郭比 60%, 肺動脈拡大.

心エコー:左室拡張末期径/収縮末期径 48/31mm, EF 64%, 僧帽弁流入血速度:E/A 0.84/1.18m/s, DeT 205msec, RVSP 69mmHg, 大動脈弁硬化(+), 大動脈弁最大流速 2.26m/s, AR I°, 僧帽弁輪石灰化(+), MR trace

入院後の経過:

各種検査の結果, 心筋炎の既往や軽度の肺線維症は認められるものの, Overlap症候群によるPAHが主体と考えられた(血行動態については表参照), 慢性B型肝炎があるため, ボセンタン投与は慎重になるべきと考えられ, PAHについてはベラプロスト内服のみで経過観察されていた. これに対し, 治験に参加する形でシルデナフィル60mg/日投与を開始し, 投与3カ月後には平均肺動脈圧(mPAP) 38 → 28mmHg, 心係数 2.46 → 2.59L/min/m², 肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance; PVR) 686 → 410 dyne·sec/cm⁵と著明な血行動態の改善を得た(表), その後, 外来で経過観察していたが, 2011年6月の心エコーにてRVSP 80mmHgと肺高血圧の増悪が疑われたため, 10月に当科第3回入院, 入院時の右心カテーテル検査にてPAP 77/33/52mmHgとPHの著明な増悪を認めた. 同時に肺動脈楔入圧(pulmonary arterial wedge pressure; PAWP)17mmHgと上昇して

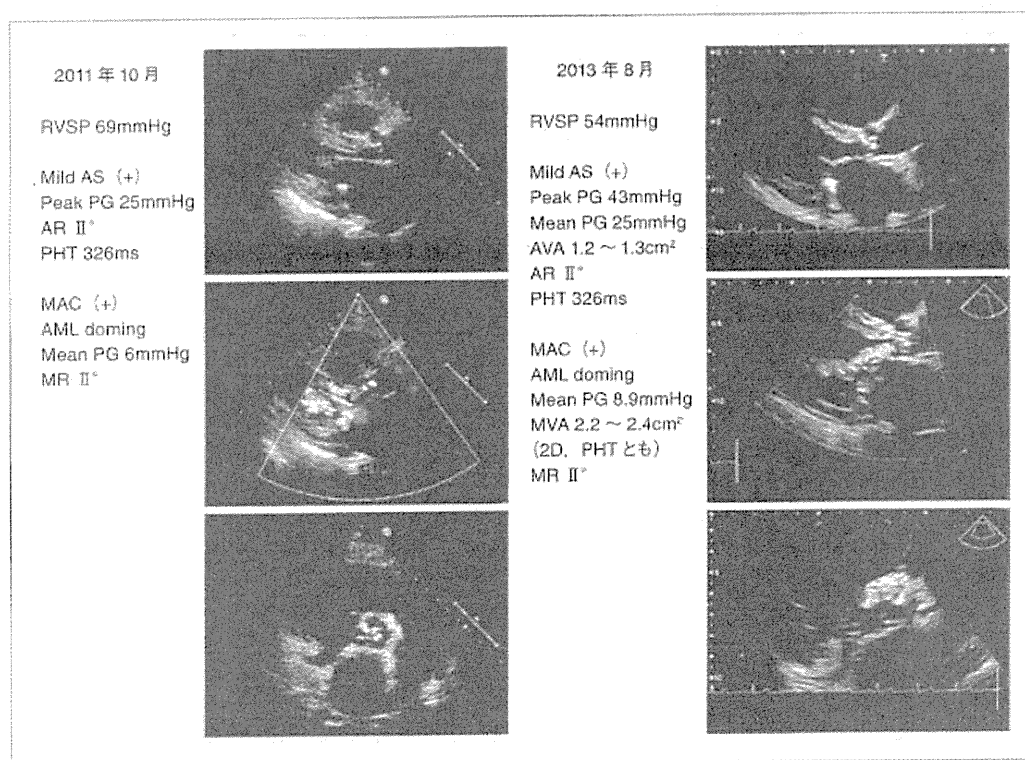


図1 心エコー所見の推移

おり、左心疾患による Out-of-proportion PHの状態となっていた(表)。冠動脈造影では冠動脈に有意狭窄を認めなかったが、心エコーにて大動脈弁狭窄兼閉鎖不全症(大動脈弁最大圧較差 25mmHg, 大動脈弁閉鎖不全Ⅱ度)およびⅡ度の僧帽弁閉鎖不全を認め、PH増悪の一因となっているものと考えられた。これに対し、まず利尿薬を増量(フロセミド 40 → 80 mg/日)し、体重が48 → 46.2kgまで低下したことを確認後、アンプリセンタン投与を開始するとともに、シルデナフィルはタダラフィルに変更。これによりBNPも1,308 → 372pg/mLと低下したため退院となった。その後外来でフロセミドは100mgまで増量したところ、2012年3月には体重は41.6kgまで減少し、PAP 37/18/23mmHg, PAWP 10mmHgと血行動態も著明に改善した(表)。以後、現在まで外来で経過観察中であるが、PHの増悪は認めないものの、弁膜症の進行に伴いBNP 1,000pg/mL以上で推移し(心エコー所見の推移については図1参照)、自覚症状もWHO機能分類Ⅲ~Ⅳ度と全身状態は緩徐に悪化傾向にある(治療経過については図2参照)。

● 考察

今回われわれはOverlap症候群に合併したPAHに対してシルデナフィルが著効したものの、その後弁膜症の進行によりPH増悪をきたした症例を経験した。本症例で重要なのはPH増悪をきたした際(2011年10月)の血行動態の解釈である。mPAP 28 → 52mmHg, PVR 410 → 854dyne・sec/cm³と著明に上昇しているが、PAWPも9 → 17mmHgと上昇しており、この段階ではPAHではなく左心疾患によるPHといわざるを得ない状態となっている。「mPAP-PAWP」により表される transpulmonary pressure gradient (TPG)は35mmHgと開大しており、TPG > 12mmHgによって定義される“Out-of-proportion PH”というべき状態である。さらに近年では肺動脈拡張期圧とPAWPの差をとった diastolic pulmonary vascular pressure gradient (DPG)により、DPGの開大した(≥7mmHg)、「左心系の圧の上昇に肺血管床の傷害が合併したPH」と、DPGの小さい(<7mmHg)、「左室充満圧の上昇が受動的に波及することにより生じたPH」に分けられる¹⁾。本症例では2011年10

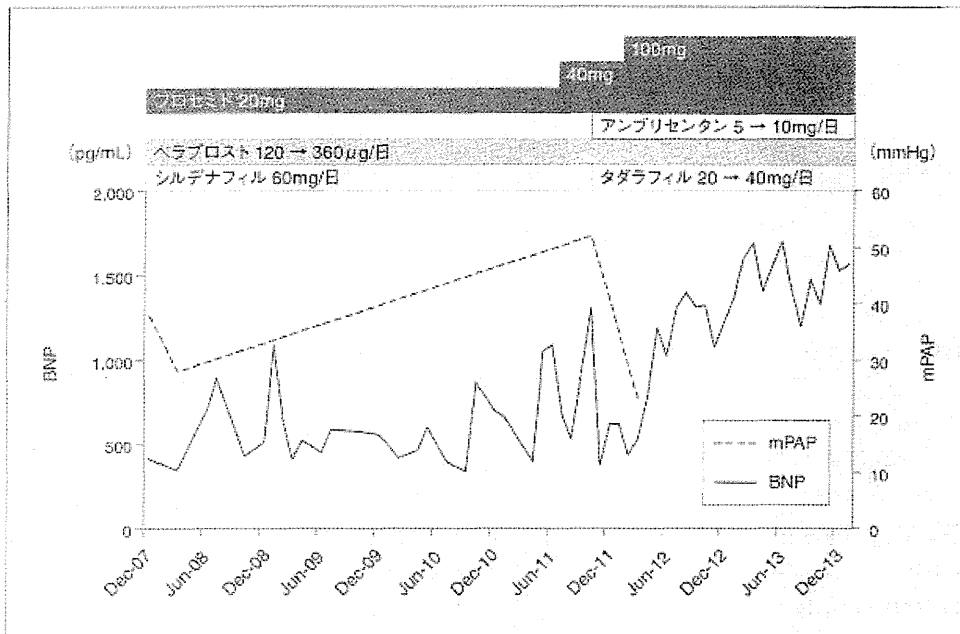


図2 治療経過のまとめ

月の時点でのDPGは16mmHgであり、基礎疾患としてもともとPAHがあったことを考えても、肺血管床の傷害が主体のPHであることは明らかである。しかし一方で左心疾患に合併したPHにおいては、基礎の左心疾患に対する治療が基本になることを忘れてはならない。本症例の左心疾患は弁膜症によるものと考えられたため、β遮断薬の有効性は期待しにくく、また弁膜症としての重症度からも患者の基礎疾患(Overlap症候群)や全身状態からも手術という選択肢は現実的ではなかった。そこで、右房圧が13mmHgまで上昇しており、体液貯留傾向が顕著であったことを踏まえ、利尿薬を増量して体液量を減少させようとして肺血管拡張薬を強化するという治療方針をとり、6カ月後にはmPAP 23mmHg、PVR 286dyne・sec/cm⁵と著明なPHの改善を得ることができた。アンプリセンタンの追加やシルデナフィルをタダラフィルに変更したことも有効であったものと思われるが、この間最も有効であったのは体重を6kg以上減少させて体液貯留を改善したことと考えられる。

このように、CTDの症例においてはPAHのみならず

さまざまな病態のPHを合併し得るので、病状が変化した際には右心カテーテルを含めた各種精査を行い、病態の評価をしっかりと行ったうえで治療方針を決定すべきと考えられる。

● 結語

心筋炎後にPAHを発症し、後に弁膜症によるPHの合併も認められたOverlap症候群の一例を経験した。右心カテーテルによりPAWPの上昇を認め、PH増悪に左心疾患の進行が寄与していることを確認のうえ、病態に応じて至適な投薬調整を行うことにより著明なPHの改善を得ることができた。

文 献

- 1) Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al : Diastolic pulmonary vascular pressure gradient : a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest* 2013 ; 143 : 758-766

乳癌骨転移治療中の低酸素血症で PTTM (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy) の診断に至った1例

中村祥子*1,2 田辺真彦*2 波多野将*3 高橋俊二*4
岩瀬拓士*1 伊藤良則*2

抄録

45歳女性。乳癌骨転移にて化学療法および内分泌療法を5年間継続していたが、徐々に労作時息切れを自覚するようになった。症状出現から2カ月後、強度の低酸素血症を認め入院した。胸部造影CTで異常なく、肺血流シンチグラフィで両肺に斑状の血流低下を認めた。血液検査で凝固能異常を認め、微小血栓症を疑い抗凝固療法を開始したが呼吸不全は進行した。肺動脈楔入血細胞診は悪性で臨床的にPTTMと診断した。PTTMは微小肺動脈血栓および内膜の線維性肥厚により呼吸不全を起こす疾患概念であり、癌細胞の産生するPDGFが血管リモデリングを惹起すると考えられ、本例でもPDGFが高値であった。明らかな肺塞栓所見を認めず、抗凝固療法施行後も呼吸不全が進行する担癌患者では、PTTMを鑑別の1つとして念頭におくべきである。

索引用語：呼吸不全, Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, Imatinib

A Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy with Hypoxia During Endocrine Therapy for Metastatic Breast Cancer : Nakamura S*1,2, Tanabe M*2, Hatano M*3, Takahashi S*4, Iwase T*1 and Ito Y*2 (*1Department of Surgery, Breast Oncology Center, The Cancer Institute Hospital, *2Department of Internal Medicine, Breast Oncology Center, The Cancer Institute Hospital, *3Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo Hospital, *4Department of General Oncology, The Cancer Institute Hospital)

A 45-year-old woman with metastatic breast cancer in multiple bones received treatment for five years. After she had suffered from dyspnea for two months, she was admitted to our hospital with a diagnosis of severe hypoxia. Although enhanced computed tomography did not show a pulmonary embolism, scintigraphy demonstrated patchy flow reduction in both lungs. A blood coagulation test suggested micro-thromboembolism. Hypoxia rapidly progressed even after anticoagulation therapy. Wedged pulmonary arterial blood cell sampling revealed cytologically malignant cells, which confirmed the diagnosis of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM). PTTM is characterized by fibrocellular intimal proliferation and thrombus formation of the small pulmonary arteries. The serum of the patient showed a high level of platelet-derived growth factor (PDGF), produced by tumor cells, which promotes vascular remodeling. Despite administering the anti-PDGF

*1 がん研究会有明病院 乳腺センター乳腺外科
*2 がん研究会有明病院 乳腺センター乳腺内科
*3 東京大学医学部附属病院 循環器内科
*4 がん研究会有明病院 総合腫瘍科

agent imatinib, she died of respiratory insufficiency in 24 days. When observing progressing hypoxia without clear findings of pulmonary embolism during anti-coagulation treatment, PTTM is one of the differential diagnoses

Key words : Dyspnea, Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, Imatinib

Jpn J Breast Cancer 29(2) : 185~190, 2014

はじめに

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は微小肺動脈腫瘍塞栓に加えて内膜の線維性肥厚が認められ、肺高血圧と低酸素血症をきたす疾患概念であり、1990年に Herbay らによって提唱された¹⁾。画像所見が乏しいこと、症状が急速に進行することから診断、治療に苦慮することが多い。今回われわれは薬物療法中の転移乳癌に PTTM が合併した症例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：45歳、女性。

主 訴：労作時呼吸困難。

現病歴：2006年1月に右乳癌骨転移 (cT2N0M1, 骨転移 右坐骨・左腸骨・仙骨) StageIV の診断。

組織診断 (乳房針生検) 結果は浸潤性乳管癌 (硬癌)、浸潤径2.7 cm、核グレード1、ER 陽性 (Allred score PS5, IS2)、PgR 陽性 (PS5, IS2)、HER2 0 (免疫組織化学法)。

2006年~2010年で tamoxifen + leuprorelin (6カ月)、CAF (Cyclophosphamide 500 mg/m², Adriamycin 50 mg/m², Fluorouracil 500 mg/m²) × 9 サイクル + zoledronic acid (7カ月)、triweekly docetaxel × 14 サイクル (11カ月)、anastrozole + leuprorelin + zoledronic acid (21カ月)、capecitabine (8カ月) による治療を継続していた。2011年6月頃より徐々に体重減少、腫瘍マーカーの上昇を認めるようになった。この時点では CT 画像上は病勢の進行は認めなかった。同年9月には労作時呼吸苦も出現。PET-CT にて骨転移進行と診断し、内服を exemestane (EXE) に変更した。その後も呼吸症状の改善が得られず、11月の定期受診の際に低酸素血症を認めたため精査加療目的で入院

となった。

入院時現症：血圧118/72 mmHg、脈拍104/min、SpO₂ 89% (room air)、肺音、心音に異常なし。

入院時検査所見：血液ガス分析 (安静時, room air) PH 7.539, PCO₂ 24.3 mmHg, PaO₂ 106.8 mmHg, HCO₃ 20.3 mmol/l。

血液生化学検査：血算に異常なし、AST 157 IU/l、ALT 15 IU/l、LDH 667 IU/l、BUN 11 mg/dl、Cre 0.69 mg/dl、PT-INR 1.22、APTT 25.4 sec、AT III 83%、FDP 41.6 μg/ml、D-dimer 11.3 μg/ml、BNP 54.3 pg/ml、CEA 596.4 ng/ml、CA15-3 32.9 U/ml。

心電図：心拍数108 bpm、洞性頻脈。

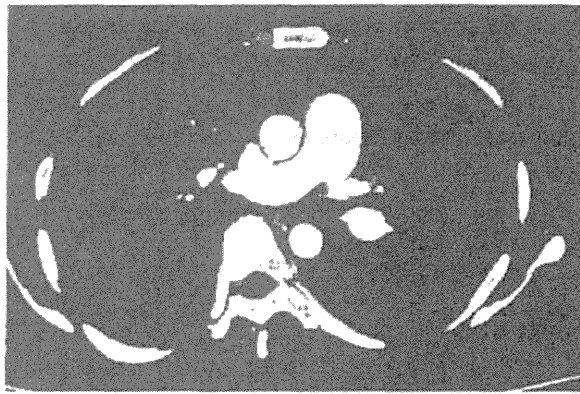
胸部 Xp：CTR 45% 肺野に異常なし。

UCG：EF 60%、RSVP 52 mmHg、軽度肺高血圧の疑い。

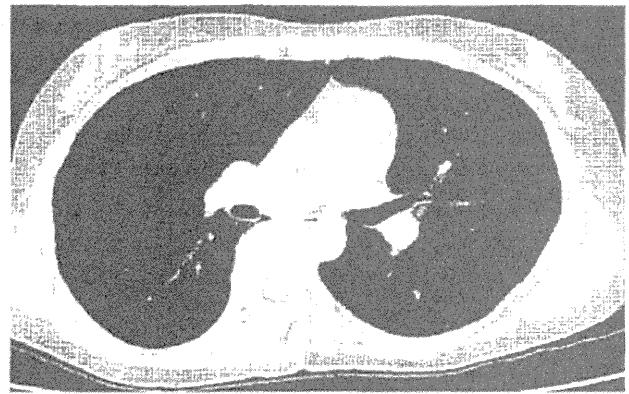
胸部造影 CT：明らかな血管陰影欠損、肺野異常影は認めず (図1)。

肺血流シンチグラフィ：両肺野でびまん性、線状に集積低下を認めるが末梢まで輪郭を追うことは可能であった (図2)。

入院後経過：FDP 高値、PT-INR の軽度延長を認めた事、肺血流シンチグラフィの結果から DIC による微小な血栓塞栓の可能性を考え、danaparoid sodium、heparin、warfarin の点滴静注、酸素投与による加療を開始したが徐々に呼吸状態は悪化した。入院後の胸部造影 CT でも有意な所見は認めなかった。呼吸不全の増悪と画像所見が解離していること、肺血流シンチグラフィの所見から PTTM が疑われ、第21病日に精査加療目的に東京大学医学部附属病院循環器内科に転院となった。転院後施行された右心カテーテル検査では、room air 下で SpO₂ 78.9% と低酸素血症著明であり、また肺動脈圧47/18/29 mmHg、心係数 2.98 l/min/m²、肺血管抵抗490 dyne・sec/cm⁵ と肺



a



b

図1 入院時胸部造影CT

a: 縦隔条件

明らかな血管の陰影欠損は認めなかった。

b: 肺野条件

異常所見は認めなかった。

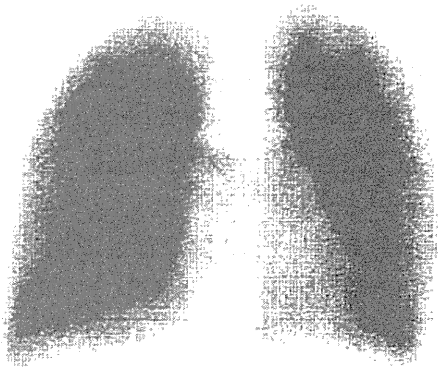


図2 肺血流シンチグラフィ

両肺野で斑状の集積低下を認めるが、輪郭は末梢まで追うことができた。

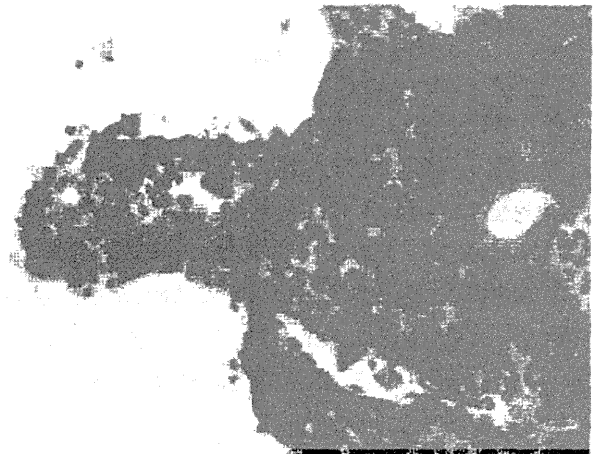


図3 肺動脈細胞診

異型細胞上皮の重積性集塊多数認めた。中には腺腔形成を示す部分がありクロマチンが細顆粒状を示していることから乳癌を疑う所見であった。

高血圧症を認めた。肺動脈造影では、上葉を中心に末梢肺動脈の造影不良所見を認めた。また、肺動脈に楔入したカテーテルから吸引、採取した血液細胞診にて悪性 (adenocarcinoma) と診断された (図3)。血液検査では、血清血小板由来成長因子 (PDGF-BB) 468 pg/ml (0.942~7.366 pg/ml) と高値であり、臨床経過、肺血流シンチグラフィの結果も鑑みて臨床的に PTTM と診断

した。PTTM は症状出現から増悪するまでの経過が非常に急速であり、確定診断がついてからの治療が間に合わないことが多いとされる。しかし、肺動脈性肺高血圧症治療薬として開発が進行中であった imatinib を高度の肺高血圧症を呈した症例に投与したところ、劇的な肺高血圧症の改善を得、後日胃の低分化腺癌による PTTM と診断された報告があった²⁾。また、東京大学医学

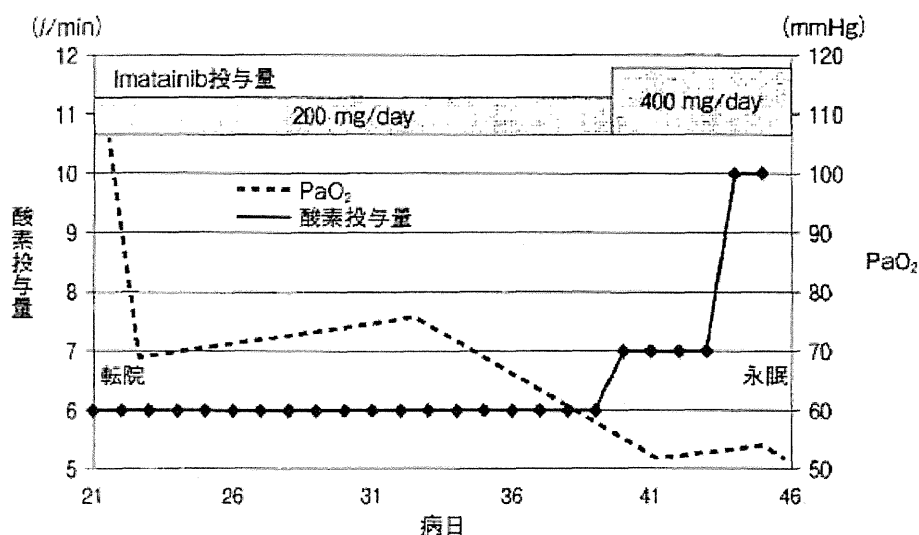


図4 imatinib 投与後の経過

部附属病院においては胃の印環細胞癌を背景としたPTTMの症例に対してimatinibの投与を行い、劇的に改善した例を経験していた。これらを根拠に本症例に対してもimatinibの有効性が期待されると判断し、同日よりPTTMに対する自主臨床試験として、imatinib治療を200 mg/日より開始した。投与開始1週間後に施行した右心カテーテルでは、SpO₂ 79.3% (room air)、肺動脈圧45/22/30 mmHg、心係数3.65 l/min/m²、肺血管抵抗410 dyne・sec/cm⁵と低酸素血症および肺高血圧症の状態はほぼ不変であった。このため、原疾患に対する治療も必要と判断してEXE 25 mg/日の投与も再開したが酸素化は徐々に悪化、imatinibを400 mg/日まで増量するも、投与開始から24日目に急速に呼吸不全が進行し、永眠された(図4)。臨床医より剖検の提示がなされたが、ご家族はCTネクロプシーのみ承諾されたこと、前医ではネクロプシーの体制が整わなかったことから本症例においては剖検は断念された。

考 察

PTTMは悪性腫瘍患者において肺の亜区域枝よりも末梢の細動脈、最小動脈への腫瘍塞栓に引き続き、内膜の線維、細胞性(fibrocellular)肥厚により特徴づけられる病態である。腫瘍塞栓部での局所的な凝血充進と内膜肥厚により肺動脈内腔の狭小化あるいは閉塞をきたし、肺高血圧をも

たらすとされる¹⁾。

全悪性腫瘍剖検例の0.9~3.3%にみられ^{1,3)}、そのほとんどが腺癌である。中でも胃癌の割合が高く、本邦で乳癌に合併した報告は、われわれが調べ得た限りでは自験例を含め4例(抄録、会議録除く)であった⁴⁻⁶⁾。

進展経路に関しては一定の見解は得られていないが、鈴木らは①大静脈系へ腫瘍が直接浸潤し右心系から肺動脈に至るケース、②腫瘍が所属リンパ管を通じ、胸管→上大静脈→右心系→肺動脈(PA)に至るケースの2通りの可能性を述べている⁷⁾。本例に関しては明らかなリンパ節腫大や骨以外の遠隔転移は認めていなかったため、骨転移乳癌細胞が①、②の経路を通じてPAに至ったと推測される。

PTTMの臨床像は非特異的であり、また、呼吸不全が急速に進行することから診断に苦慮することが多い。初期症状としては労作時呼吸困難が多くみられ、呼吸不全症状が強く出ているにもかかわらず胸部造影CTでは葉・区域などの中枢肺動脈に血栓、塞栓がみられず、肺実質領域での明らかな腫瘍形成が認められないことなどが特徴としてあげられる⁸⁾。しかし、実際には下肺野優位の粒状陰影、tree-in-bud様の分岐状陰影など所見はさまざまである⁹⁾。本症例のように胸部造影CTで陰影欠損がないこと、肺血流シンチグラフィで多発小欠損像(^{99m}Tc-MAA)を示すことは

診断の手がかりとなることがある。ただし、肺血流シンチグラフィを施行することでさらに塞栓が進行し、症状が増悪する可能性も示唆されているため検査の施行には慎重を要する¹⁰⁾。

生前の確定診断は困難であることが多く、ほとんどが剖検により診断される。生前の確定診断の方法としてはCTガイド下肺生検、胸腔鏡下肺生検、経気管支肺生検などの報告があり^{11,12)}、近年では本症例のようにSwan-Ganz (SG) カテーテルでの吸引細胞診での診断の報告がなされるようになってきた¹³⁾。しかし、PTTMにおいて肺血管内に存在する腫瘍細胞はまばらであり、Herbayらも肺生検で腫瘍細胞が認められない場合にもPTTMを考慮してもよいとしている¹⁾。また、SGカテーテルで血液採取をする場合、肺動脈内に悪性細胞があることを証明するために肺動脈を楔入して採取することが重要である。本症例では病理解剖が施行されなかったため病理学的な診断は適わなかったが臨床経過、細胞診の結果からは矛盾はないと考える。

PTTMの機序に関しては、腫瘍細胞あるいは肺胞マクロファージにおけるPDGF発現亢進が関与しているとの報告がある¹⁴⁾。治療に関しては一定の見解は得られていないが、PDGF受容体のチロシンキナーゼ阻害薬であるimatinibがPTTMにおいて肺高血圧と肺動脈リモデリングを消退させる可能性が示唆されている²⁾。ただし、実際にimatinibによる加療で良好な予後が得られたという報告はきわめて少ない。また乳癌への使用報告は現時点ではわれわれが調べ得た限りではなく、今後さらなる検討が必要であると考えられた。加えて、原疾患治療としての薬物療法が施行できるかどうか重要な点であり、比較的效果がみられた症例はいずれも現疾患に対する化学療法がなされていた^{2,5)}。本症例に関しては乳癌薬物療法経過が長く、症状発症時に有効な化学療法を施行することができなかつたことも救命できなかった一因であると考えられた。

まとめ

画像上特徴的な所見がなく、診断に苦慮したPTTMの1例を経験した。PTTMは臨床的な症

状、検査所見が非特異的であることから、担癌患者において急速な呼吸不全を呈した際には本疾患も鑑別にあげることが重要である。imatinibは本疾患に対して有効な可能性があるが、今後さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al: Pulmonary Tumor Thrombotic microangiopathy with Pulmonary Hypertension. *Cancer* 66: 587-592, 1990
- 2) Ogawa A, Yamadori I, Matsubara O, et al: Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy with Circulatory Failure Treated with Imatinib. *Intern Med* 52: 1927-1930, 2013
- 3) 田村厚久, 松原 修: 肺動脈腫瘍塞栓症: 臨床像と病理所見の関係について. *日胸疾患会誌* 31: 1269-1278, 1993
- 4) 林 透, 石川恵美: 臨床と剖検 乳がんによる pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *福岡大学医学紀要* 27(2): 128-129, 2000
- 5) 関 香織, 笠松 悠, 吉野谷清和, 他: 放射性肺臓炎との鑑別を要した乳癌の pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1剖検例. *日呼吸誌* 1: 526-530, 2012
- 6) 近藤圭介, 生島壮一郎, 栗野暢康, 他: 化学療法とボセンタンの併用が奏功した、乳癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例. *Modern Physician* 32 臨: 78-80, 2012
- 7) 鈴木 学, 木田恵子, 伊藤永喜, 他: 急速な経過をたどった pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1剖検例. *日呼吸会誌* 45(7): 560-565, 2007
- 8) 竹崎彰夫, 新井 徹, 井上義一, 他: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy による急性呼吸不全を呈し、血清 vascular endothelial growth factor Dの上昇を認めた胃がんの1剖検例. *日呼吸会誌* 49(12): 890-896, 2011
- 9) 宇留賀公紀, 黒崎敦子, 藤井丈士, 他: pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の臨床、画像および病理学的特徴. *臨床放射線* 54(1): 27-32, 2009
- 10) Roberts KE, Hamel-Bena D, Saqi A, et al: Pulmonary Tumor Embolism: A Review of the Literature. *Am J Med* 115: 228-232, 2003
- 11) Miyano S, Izumi S, Takeda Y, et al: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J. of clin Oncology* 25: 597-599, 2007
- 12) 宇留賀公紀, 諸川納早, 榎本崇宏, 他: CTガイド下肺生検にて診断しえた pulmonary thrombotic microangiopathy を伴った原発性肺腺癌の1例. *日呼吸会誌* 46(11): 928-933, 2008

- 13) Abati A, Landucci D, Danner R, et al : Diagnosis of Pulmonary Microvascular Metastases by Cytologic Evaluation of Pulmonary Artery Catheter-Derived Blood Specimens. *Human Pathol* 25 (3) : 257-262, 1994
- 14) Yokomine T, Hirakawa H, Ozawa E, et al : Pulmonary thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 63 : 376-369, 2010
-

肺動脈性肺高血圧症における新たなチャネル異常

A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension.

Ma L, et al: *N Engl J Med* 369: 351-361, 2013

波多野 将

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学

はじめに

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の病因は多彩であるが、その一部に家族性のものが存在する。Bone morphogenetic protein receptor type II (BMPR2) 遺伝子変異は家族性 PAH (FPAH) 患者の約 70% に認められ、特発性 PAH (IPAH) 患者においても 10 ~ 25% に変異が認められる。その他にも、遺伝性出血性毛細血管拡張症の原因となる activin receptor-like kinase 1 (ALK1) や endoglin (ENG) 遺伝子変異によっても PAH は発症しうる。また、稀ではあるが mothers against deca-

pentaplegic homologue 9 (SMAD9) や caveolin 1 (CAV1) 遺伝子変異も I/FPAH 患者において認められることがある。一方で、FPAH 患者の約 25% においては遺伝子変異が同定されていない。そこで、今回の研究では、FPAH の家系の全エクソーム配列決定を行って新しい PAH の原因遺伝子の同定を行い、その遺伝子変異が他の I/FPAH の患者においても認められること、さらにはチャネルの機能を失わせることを明らかにした。

対象と方法

同一家系内で PAH を発症した 5 人の患者について遺伝子解析を行った。これらの患者においてはすでに PAH の原因遺伝子として同定されている BMPR2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1 の変異は認めなかった。5 人のうち 3 人について全エクソーム配列決定を行ったところ、potassium channel subfamily K, member 3 (KCNK3) 遺伝子の異型が新たに見つかった。そこで、KCNK3 については発病との関連を調べるため、今回研究の対象となった家系のメンバーのうち、解析が可能であった

人については全員シーケンスを行った。また、さらなる変異を同定し、その頻度を明らかにするため、FPAH の家系ではない 82 人および IPAH の患者 230 人についても DNA のシーケンスを、また別の 10 家系の FPAH の患者についても全エクソーム配列決定を行った。そして、KCNK3 遺伝子変異が認められた FPAH 患者の家系については、解析が可能であった家系のメンバー全員について解析を追加した。

一方、発見された遺伝子変異がチャネルの機能にどう影響するかを明らかにするため、ヒ

トKCNK3(hKCNK3)チャネルを用いてすべての発見された変異をCOS-7細胞で発現させ、

その機能をパッチクランプ法を用いて解析した。

結果

全エクソーム配列決定の結果、3人の患者に共通して377の単一塩基異型と6つの塩基挿入もしくは欠損が認められた。家系図より常染色体優性遺伝と考えられたため、ホモ接合性の異型は除外した。さらにそれらの変異が病因になり得るかどうかで絞り込みを行ったところ、KCNK3遺伝子のc.608 G→A(G203D)ヘテロ接合性ミスセンス変異が、この家系におけるPAHの原因遺伝子の候補として同定された。

この家系の中で解析が可能であったメンバー全員について同じ変異があるかどうかを調べたところ、PAHを発症した患者の子供5人のうち4人に同じ変異を認め、そのうち3人がPAHを発症した。また、変異を認めなかった子供1人はPAHを発症していなかった。

さらに、FPAHの他の10家系についても全エクソーム配列決定を行ったところ、新たにG97RとV221Lという2つの新たなKCNK3遺伝子のヘテロ接合性変異が見つかった。また、IPAHの患者230人についてもKCNK3遺伝子変異の有無を調べたところ、T8K、E182K、Y192Cという3つのヘテロ接合性変異が見つかった。KCNK3遺伝子変異はIPAH患者230人中3人(1.3%)およびFPAH患者93人中3人(3.2%)に認められた。

KCNK3遺伝子変異が認められた3家系の中で、遺伝子変異が認められた9人中2人がPAHを発症していないことから、浸透度は不完全であることが示唆される。発症者の発症年齢は8～44歳で、男女比は4:3であった。急性肺血管反応試験で陽性であったものは1例

もなく、3例が肺移植を受けた。肺移植を受けた症例の病理像では叢状病変が認められた。

KCNK3は4回膜貫通型のpH感受性カリウムチャネルをコードする遺伝子である。このチャネルは、静止膜電位を制御して肺動脈の弛緩をもたらす。KCNK3チャネルには電圧依存性はない。今回の研究で発見された変異のほとんどは保存塩基の変異であったことから、このチャネルの機能に重大な影響を与えるものと考えられた。

そこで、今回発見された6つの変異がチャネルの機能に与える影響をhKCNK3チャネルを用いて検討したところ、ホモ接合性変異体ではすべての変異体で生理的pH(7.4)においてチャネル機能は喪失した。しかしながら、4回膜貫通型のカリウムチャネルは二量体として存在し、患者はヘテロ接合性変異を有していることから、これを模して正常と変異体のhKCNK3のcDNAを共発現させたものでも検討を行った。Y192C、G203D、V221Lを用いて検討を行ったところ、いずれも正常のhKCNK3のみを発現させた場合に比べ、変異体を共発現させたものでは電流密度の低下を認めた。

ホスホリパーゼA2阻害薬ONO-RS-082は正常のhKCNK3チャネルを活性化するため、これが変異体のチャネルにおいても効果があるかどうかを検討した。T8K、E182K、G203Dについて検討を行ったところ、G203DについてはONO-RS-082投与によっても電流密度の改善は得られなかったが、T8KおよびE182Kにおいては改善が認められた。

考察

今回の研究で、FPAHの家系の複数の発症者においてKCNK3遺伝子変異を認めたこと、IPAHの患者においてもKCNK3遺伝子変異を認める症例があること、さらには発見された遺伝子変異がすべてチャンネルの機能喪失をきたしていることから、KCNK3遺伝子はPAHの発症に関与していることが示唆された。

KCNK3ノックアウトマウスにおいては低酸素に対する換気応答が鈍くなること、また、KCNK3は肺動脈平滑筋に発現しているが、これをノックダウンすると細胞膜の脱分極を引き起こしてカリウム電流が低下することから、KCNK3遺伝子は肺動脈の緊張性に重要な役割を果たしているものと考えられる。KCNK3遺伝子変異は細胞膜を脱分極させて肺動脈のれん縮をきたすものと思われるが、チャンネル機能喪失の機序は変異の場所により異なると考えられる。変異の1つであるT8KはN末端に存在し、小胞体からの膜輸送に重要な役割を果たしている。他の4つ(G97R, G203D, E182K, Y192C)はポアドメインに存在し、pH感受性やカリウム選択性に重要な役割を果たしている。また、V221Lは膜貫通領域に存在し、二量体を形成するのに重要と考えられている。これらの変異については、T8K以外はいずれもチャンネルの正常な生物学的機能を維持するのに重要と考えられる保存塩基の変異であった。また、今回の研究と同様、電位依存性カリウムチャンネル(Kv)においても、ダウンレギュレーションすることによりPAH患者の肺動脈平滑筋のれん縮や増殖が起こることが報告されている。

今回の研究では、KCNK3遺伝子変異による

チャンネルの機能異常がホスホリパーゼA2阻害薬ONO-RS-082によって改善し得ることも示された。他の薬剤によってもKCNK3は活性化されることが報告されており、たとえばプロスタサイクリンアナログのtreprostinilやcAMPアナログの8-bromo-cAMPなどもKCNK3を活性化する。さらに、KCNK3はエンドセリン1による血管収縮に関与しており、エンドセリン1によるKCNK3の抑制効果はRhoキナーゼ阻害薬のY-27632によって減弱することも示されている。このように、今回の研究ではPAH患者に対してKCNK3チャンネル電流を増加させるという新たな薬物介入の可能性も示唆された。

過去の研究でIPAH患者においてKvチャンネルの発現や機能に変化しており、Kvチャンネルの機能異常がPAHの発症に関与していることが報告されている。Kvチャンネル異常のない野生型マウスの研究においても、Kvチャンネルを活性化することがPAH治療に有効であることが示されており、KCNK3をターゲットにした治療においても、遺伝子異常の有無に関わらずこれを活性化することは有効である可能性があると思われる。

今回の研究ではKCNK3遺伝子異常がありながらPAHを発症していない人が2人おり、浸透率が不完全であることが示唆される。おそらくはKCNK3の機能異常に関与する他の遺伝子もしくは環境因子が発症に関与しているものと思われるが、いずれにしても遺伝的にハイリスクな患者を同定することが、早期の治療介入につながるものと考えられる。

コメント

本研究は、PAHの新たな原因遺伝子を同定したことのみにならず、ホスホリパーゼA2阻害薬であるONO-RS-082がPAHの新たな治療薬となる可能性を示したという点で実に興味深い。今回の研究で新たなチャネル異常が病因として明らかになったことで、そのチャネルの機能を改善させる治療が有効である症例が

存在することもまた明らかとなった。PAH治療では現在多剤併用療法が主流となっているが、このように治療のターゲットが明らかとなることで、個々の症例に応じて必要な薬剤を使い分ける、いわゆるテーラーメイド治療実現の可能性を期待させる貴重な研究である。