■PH治療に際しては，どの程度血行動態や右心機能を改善するかということだけでなく，改善するまでの期間を極力短縮することが重要である。
■そのためには，Upfront combination therapyが有用である。

月後に行われた初回フォローにおいて，エポプロステノール導入群ではRAPが11.0mmHg→7.4mmHgと有意に低下していたのに対し，内服治療群では10.7mmHg→10.5mmHgと低下しておらず，エポプロステノール導入までの平均7ヵ月の間に右心不全・右心機能の改善が不十分であったことが予後に影響したものと考えられる。先に示した自験例においても，症例1は診断時からPAH治療薬が投与されていたのに対し，症例2はPAH治療薬の投与開始まで発症から16年が経過していたことから，その後血行動態は症例1と同様のレベルまで改善することができたものの，PAH治療薬の投与が開始されるまでの間に進行した右心不全の状態は改善できなかったものと考えられる。すなわち，PH治療に際してはどの程度血行動態や右心機能を改善するかということだけでなく，改善するまでの期間を極力短縮することが重要といえよう。その意味では，いまだガイドライン上の推奨度は低いものの，Upfront combination therapy（図3中の初期併用療法）の必要性が今後ますます高まっていくものと考えられる。実際，2014年の欧州呼吸器学会では，アンブリセンタンとタダラフィルを初期から併用すると，それぞれの単剤群と比べて臨床的悪化/死亡イベント発生のリスクを50%低下させることが報告され（AMBITION試験），upfront combination therapyの有用性を示す重要なエビデンスとなるものと考えられる。

おわりに

PH患者において，同様の血行動態であっても年齢や病歴，基礎疾患などによって右心機能は異なるため，予後予測や治療効果判定にあたっては必ず心エコーやMRIによる右心機能の評価を行うべきである。PH治療にあたっては右心機能を改善させることが重要であるが，できるだけ早期に改善させることが長期予後改善につながるため，今後はますますupfront combination therapyが広まっていくものと考えられる。

文献

1）循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011合同研究班報告），肺高血圧症治療ガイドライン（2012改訂版）
2）Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al：Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension：physiology and pathobiology. J Am Coll Cardiol 62（25 Suppl）：D22-33, 2013
3）Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H：Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. Life Sci 118：414-419, 2014
4）van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al：Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. J Am Coll Cardiol 58：2511-2519, 2011
5）Fujimoto S, Mizuno R, Nakagawa Y, et al：Estimation of the right ventricular volume and ejection fraction by transthoracic three-dimensional echocardiography. A validation study using magnetic resonance imaging. Int J Card Imaging 14：385-390, 1998
6）Inaba T, Yao A, Nakao T, et al：Volumetric and functional assessment of ventricles in pulmonary hypertension on 3-dimensional echocardiography. Circ J 77：198-206, 2013
7）Bergot E, Sitbon O, Cottin V, et al：Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension：data from the French pulmonary hypertension registry. Int J Cardiol 172：561-567, 2014

[2] PHの診断について

東京大学医学部附属病院循環器内科助教 波多野 将 *Hatano, Masaru*

1 [illegible]PHの診断

肺高血圧症(pulmonary hypertension：PH)とは，安静時に右心カテーテル検査で実測した平均肺動脈圧(mPAP)が25 mmHg以上により定義される．以前は「運動時のmPAP≧30 mmHg」もPHの定義に含まれていたが，健常人であっても高齢者では運動中に容易にmPAP≧30 mmHgとなってしまうことなどから，第4回世界肺高血圧症シンポジウム(4thWSPH)以降はPHの定義から除外された．また，4thWSPHではmPAPが21～24 mmHgのものを境界域肺高血圧症(borderline PH)と定めたが，これらの症例の自然歴や治療介入の意義などはいまだ明らかではないため，5thWSPHではborderline PHという言葉の使用は避けるべきと定められた．ただし，mPAPが21～24 mmHgであって，特に全身性強皮症をはじめとした膠原病の患者，あるいは親族に特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症(IPAH/HPAH)と診断されている患者がいる場合などは，将来PHを発症するリ

表1 肺高血圧症の分類

[illegible]	[illegible]
1) 特発性肺動脈性肺高血圧症(idiopathic PAH：IPAH) 2) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症(heritable PAH：HPAH) a) BMPR2 b) ALK1，endoglin，SMAD9，CAV1，KCNK3 c)不明 3) 薬物もしくは毒物誘発性 4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症(APAH) a) 結合組織病 b) エイズウイルス感染症 c) 門脈肺高血圧 d) 先天性短絡性疾患 e) 住血吸虫症	1) 慢性閉塞性肺疾患 2) 間質性肺疾患 3) 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 4) 睡眠呼吸障害 5) 肺胞低換気障害 6) 高所における慢性曝露 7) 発育障害
1' 肺静脈閉塞性疾患(PVOD) and/or 肺毛細血管腫症(PCH)	[illegible]
1" 新生児持続性肺高血圧症(PPHN)	[illegible]
[illegible]	1) 血液疾患(慢性溶血性貧血，骨髄増殖性疾患，脾摘後) 2) 全身性疾患(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) 3) 代謝性疾患(糖原病，Gaucher病，甲状腺疾患) 4) その他(腫瘍塞栓，線維性縦隔炎，慢性腎不全)，区域性肺高血圧
1) 左室収縮不全 2) 左室拡張不全 3) 弁膜疾患 4) 先天性／後天性の左室流入路／流出路狭窄	

(5th World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013より引用)

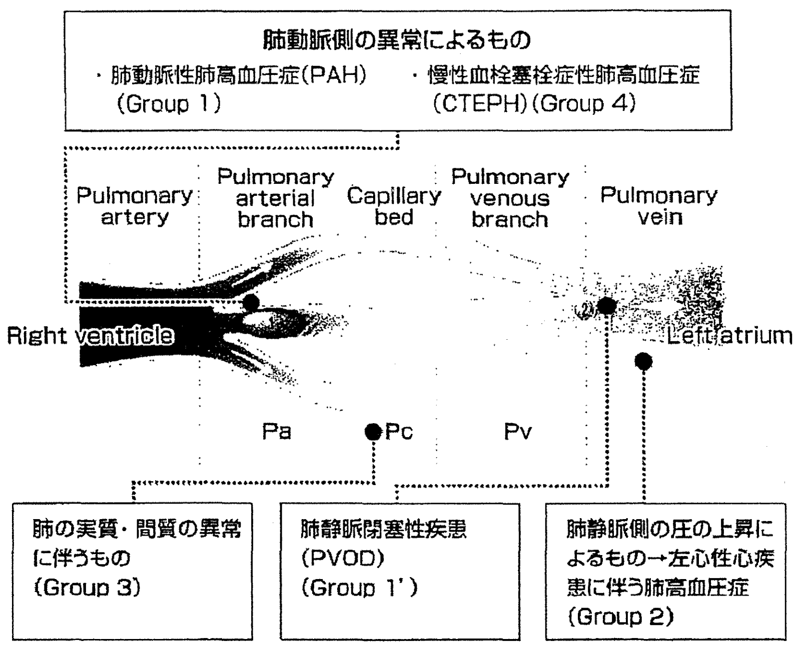
スクが高いものとして厳重に経過観察する必要がある.

2

PH はさらにその成因により 5 つのグループに分類される(表 1). 1～4 群については，図 1 に示したように病変の首座がどこにあるかによって分類されていると考えると理解しやすい[1]．ただし，肺静脈閉塞性疾患(PVOD)は肺の細小静脈レベルに病変の首座がありながらも 1 群の亜型に位置づけられていることに注意が必要である．PH の鑑別に際しては，日本循環器学会の肺高血圧症治療ガイドラインでは図 2 のようなアルゴリズムに従って行うことを推奨しているので[2]，以下このアルゴリズムに沿ってスクリーニングおよび鑑別診断の要点を解説する．

1．症状・身体所見・病歴

PH の自覚症状としては動悸，息切れ，労作時呼吸困難，易疲労感などがある．重症例においては失神を認めることもあり，突然死の危険性もある．身体所見としては右室肥大に伴う傍胸骨拍動，II 音肺動脈成分の亢進，三尖弁閉鎖不全症に伴う胸骨左縁での汎収縮期雑音(吸気時に増強し Rivero-Carvallo 徴候と呼ばれる)，肺動脈弁閉鎖不全症に伴う拡張早期雑音(Graham Steel 雑音)，収縮期早期 click 音，右室由来の III 音，IV 音などを認める．右心不全が進行した例では頸静脈怒張，肝腫大，下腿浮腫，腹水などを認める．



(文献 1 より改変引用)

図 1 肺高血圧症の分類と病変

2．心電図

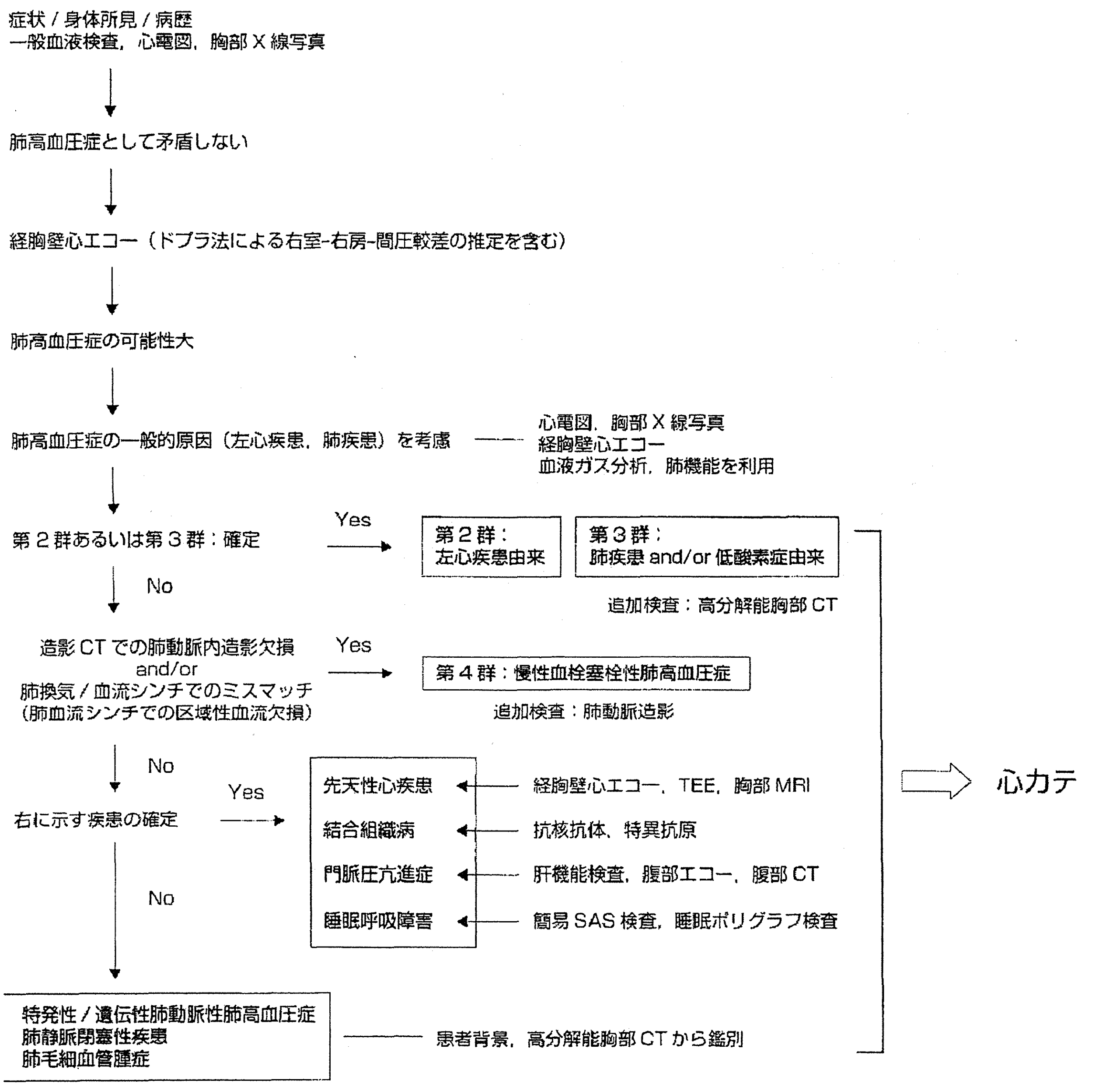
PH の患者に認められる心電図変化としては，右室肥大による心電図変化(右軸偏位，V1 の R 波増高(0.7 mV 以上)ないし V1 の R 波 0.5 mV 以上かつ R/S 比＞1，V5，V6 の深い(0.7 mV 以上) S 波，前胸部誘導における陰性 T 波など)や右房負荷に伴う肺性 P 波などが認められる．ただし，PH の診断における心電図検査の感度は 55%，特異度は 70%にとどまるため，心電図上 PH に特徴的な所見を認めないからといって PH を否定することはできないことに注意が必要である．

3．胸部 X 線検査

PH の一般的な所見として両側中枢側肺動脈の拡張と末梢肺動脈の急峻な狭小化，右心房，右心室の拡張に伴う心拡大などを認めるが，特に中枢側肺動脈の拡張が著しく瘤状になっているケースでは，大量の左右短絡を有する短絡性心疾患の存在を疑わせる．また，3 群の肺疾患および／または低酸素血症に伴う PH のうち，慢性閉塞性肺疾患および間質性肺疾患の鑑別に特に有用である．

4．心エコー

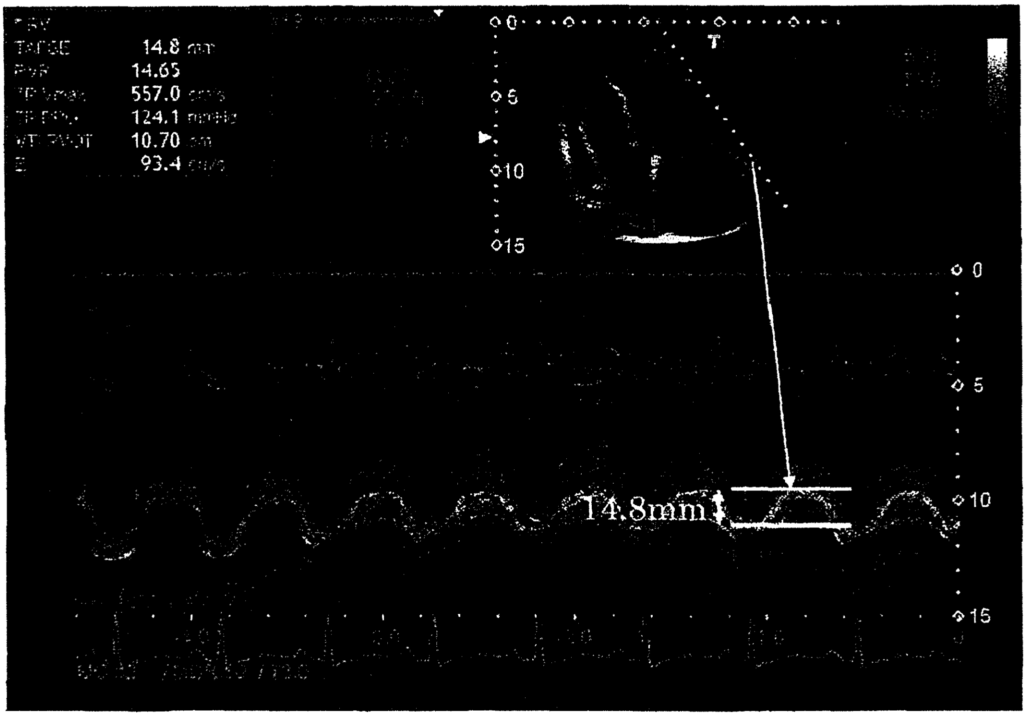
心エコーは PH のスクリーニング検査として特に有用である．ESC/ERS/ISHLT 合同ガイドラインでは，心エコー上 TRV ＞ 3.4 m/s もしくは RVSP ＞ 50 mmHg の場合には PH である可能性が高く，TRV ≦ 3.4 m/s もしくは RVSP ≦ 50 mmHg の場合であっても，肺動脈弁逆流の



（文献2より引用）

流速上昇，右室から肺動脈への流出血流の加速時間短縮，右心系の拡大，心室中隔の扁平化，右室壁肥大，肺動脈主幹部の拡大といった所見を認める場合にはPHである可能性があるとしている[3]．なお，右室自由壁側の三尖弁輪の長軸方向移動距離をMモード法で計測した三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)は右室収縮能を表す指標として有用とされ，15 mm 未満だと予後不良とされる(図3)．

また，心エコーは2群に属する左心性心疾患に伴うPHの鑑別に有用である．PAHのうち先天性短絡性疾患の鑑別にも有用であるが，Qp/Qsが1に近いような心房中隔欠損症は経胸壁心エコーでは見逃されて



本症例のTAPSEは14.8 mmであり，予後不良であることが示唆される．

図3 三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)の計測

しまうことも少なくない．先天性短絡性疾患が疑われるケースでは経食道心エコーも施行することが望ましい．心エコーで鑑別可能な肺高血圧症の原因疾患を表2に記した[1]．

5．血液検査，血液ガス分析

各種自己抗体の測定が，膠原病性の肺動脈性肺高血圧症(PAH)の鑑別に有用である．膠原病患者のPHにおいては，PAHのみならず慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)のケースもあるので，ループスアンチコアグラントや抗カルジオリピン抗体の測定も重要である．また，CTEPHが疑われるケースではプロテインC，プロテインSを測定し，

表2 心エコーで鑑別可能な疾患

[illegible]
1. 先天性・後天性弁膜疾患(僧帽弁閉鎖不全症，僧帽弁狭窄症，大動脈弁狭窄症，人工弁機能不全)
2. 左室収縮不全
3. 左室拡張不全(高血圧性心疾患，肥大型心筋症，ファブリー病，拘束型心筋症)
4. その他の閉塞性障害(大動脈縮窄症，大動脈弁上・弁下狭窄，三心房心)
5. 先天性短絡性疾患(心房中隔欠損症，心室中隔欠損症，冠動脈瘻，動脈管開存症，肺静脈還流異常)
6. 肺血栓塞栓症(下大静脈，右房・右室，もしくは肺動脈内の血栓の存在，三尖弁もしくは肺動脈弁の疣贅)
7. 肺静脈血栓症 / 狭窄症
[illegible]
1. 左心系の弁の変性(全身性エリテマトーデス，やせ薬の使用)
2. 肺内シャント(遺伝性出血性毛細管拡張症)
3. 心嚢液貯留(IPAH，全身性エリテマトーデス，全身性強皮症)

(文献4より改変引用)

先天性凝固異常の有無をチェックする．その他，肝機能の測定は門脈高血圧の鑑別に有用であり，HIV抗体の測定はエイズウイルスによるPAHの鑑別に有用である．また，BNPもしくはNT-proBNPや血清尿酸値は重症度評価に有用である．

血液ガス分析においては，PHの多くでは低炭酸ガス血症を伴った低酸素血症を認めることが多い．高炭酸ガス血症を認める場合には慢性閉塞性肺疾患や肺胞低換気症候群を疑う．

6．呼吸機能検査

慢性閉塞性肺疾患では閉塞性換気障害を呈し，間質性肺疾患では拘束性換気障害を呈する．IPAH/HPAHでも軽度の拘束性障害を呈したり，進行例では残気量の増加や最大換気量の減少を認めたりすることもある．肺拡散能(DLCO)はほぼすべてのPHで低下するが，IPAHやHPAHよりも膠原病性のPAHやPVOD，ないし3群の肺疾患および/または低酸素血症に伴うPHで特に著しい．IPAH/HPAHとPVODはしばしば鑑別が問題となるが，その要点を表3に示した[1]．

7．胸部CT・MRI

胸部X線同様，慢性閉塞性肺疾患および間質性肺疾患の鑑別に特に

[illegible]

[illegible]	[illegible]	[illegible]
遺伝子変異	10-40%にBMPR2遺伝子の変異	BMPR2遺伝子変異例の報告あり
[illegible]	[illegible]	[illegible]
男女比	女性：男性＝２：１	女性：男性＝１：１
喫煙歴	無関係	喫煙者に多い
化学療法の既往	症例報告あり	症例報告あり
[illegible]		
ラ音の聴取	なし	可能性あり
ばち状指	可能性あり	可能性あり
喀血	可能性あり	可能性あり
[illegible]		
FEV_1，FVC，TLC	正常(もしくは軽度の拘束性障害)	正常(もしくは軽度の拘束性障害)
DLCOおよびDLCO/VA	しばしば低下	IPAHよりも低下
安静時PaO_2	しばしば低下	IPAHよりも低下
気管支肺胞洗浄	正常	潜在性肺胞出血の可能性あり
[illegible]		
NO吸入による急性肺血管反応試験	Ca拮抗薬の長期の反応性や予後の予測に有用	Ca拮抗薬の反応性の予測には役に立たない(Ca拮抗薬導入により肺水腫の恐れあり)
PAH治療薬に対する反応	血行動態，WHO機能分類，予後を改善	肺水腫を惹起して病態を悪化させる可能性あり．病状の一時的な安定化には有用であることがあるが，原則肺移植までの橋渡しの治療

IPAH/HPAH：特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症，PVOD：肺静脈閉塞性疾患，FEV_1：努力性呼気1秒量，FVC：努力性肺活量，TLC：全肺気量，DLCO：肺拡散能，VA：肺胞換気量，PaO_2：動脈血酸素分圧，NO：一酸化窒素，PAH：肺動脈性肺高血圧症

(文献1より改変引用)

有用である．また，造影CTで肺動脈内血栓像を同定できれば肺血栓塞栓症の診断に有用である．肺血栓塞栓症においては単純CTでモザイクパターン(血流のある部位の肺野が高吸収領域，ない部位の肺野が低吸収領域)を呈することが特徴とされ，このような所見を認めるときには本疾患を疑う．なお，高解像度CT(HRCT)では比較的末梢の血栓を同定することも可能であるが，それでも肺動脈区域枝よりも末梢の血栓の同定には限界があるため，シンチグラムなどの結果から肺血栓塞栓症が疑われながらCTで血栓が同定できないような場合には，肺動脈造影を考慮すべきである．

また，HRCTはPVODの鑑別に特に有用である．肺・縦隔リンパ節腫大，小葉中心性のすりガラス様陰影(ground-glass opacity：GGO)を伴った限局性の水腫，小葉隔壁の肥厚はPVODを強く示唆する所見である．

MRIは形態や容積の評価に優れており，シネMRIを用いて右室拡張/収縮末期容積を測定することにより，1回心拍出量や右室駆出率(RVEF)などを正確に算出することができる．このため，MRIは右心機能の評価に特に有用であり，RVEF＜35%などが予後不良の予測因子とされている[5]．

8．肺換気血流シンチグラム

肺換気血流シンチグラムは4群の慢性血栓性および/または塞栓性疾患におけるPHの鑑別に有用である．換気分布に異常のない区域性血流分布欠損(segmental defects)を認めるときには肺血栓塞栓症を疑う．CTで診断が困難とされる亜区域枝以下の末梢塞栓も肺血流シンチグラムで診断できる場合がある．ただし，肺血流シンチは肺実質障害部位でも血流欠損を生じるため，胸部X線や胸部CTといった他の画像あるいは換気シンチグラムの所見と併せて判断することが必要である．

9．右心カテーテル検査，肺動脈造影

右心カテーテルでは右心房圧，右室圧，肺動脈圧，肺動脈楔入圧，動脈血および混合静脈血の酸素飽和度，心拍出量を測定してPHの診断確定および重症度評価を主に行うが，先天性短絡性疾患の鑑別にも有用である．先にも述べたように，経胸壁心エコーでは見逃されてしまうケースも少なくないので，特に経食道心エコーが施行されていないようなケースでは，血液サンプリングを行い，シャントが存在しないかどうか確認することが重要である．また，PAHでは「平均肺動脈圧－肺動脈楔入圧」によって求められるtranspulmonary pressure gradient(TPG)が通常20以上となるが，TPGが小さい(通常12以下)の場合には，2群の左心系疾患に伴うPHを疑う．

肺動脈造影は侵襲の高い検査であり，その適応については慎重に判断する必要があるが，現代においても肺血栓塞栓症の鑑別のためには極めて重要な検査である．慢性肺血栓塞栓症においては，肺動脈の分枝が閉塞し，閉塞部周囲に形成された器質化した血栓内に造影剤が貯留した所見(pouching)，造影不良により生じるスリット状の陰影(web or bands)，血栓および内膜の肥厚による血管壁の不整(intimal irregularity)，主肺動脈の突然の狭小化(adrupt narrowing)，肺動脈の閉塞(total obstruction)などの所見が認められる．

鑑別診断を行う際に注意が必要なのは，特に膠原病などではPAHと間質性肺炎，PAHと肺血栓塞栓症など，複数の原因を合併しているケースが少なからずあるため，診断が1つ得られたからといってそこで検索をやめてしまうと，合併している疾患が見逃されてしまう恐れがあるということである．間質性肺疾患に伴うPH(ILD-associated PH)は，「全肺気量(TLC)＜60%」もしくは「60%＜TLC＜70% かつ CT上中等度以上の線維化がある」患者に合併したPHなどとして定義されることがあるが[6]，特に強皮症の患者などでは，間質性肺疾患の程度に比してPHが重症であるような場合には，PAHとILD-associated PHを合併しているものと考えた方が良いことも多い．このため，実際には先に述べた鑑別のために必要な検査については，肺動脈造影などの侵襲の高い検査を除いては，極力網羅的に行うべきである．また，近年のPAH治療薬進歩の弊害として，十分な鑑別診断が行われないままに安易に治療

が行われているように思われる．当然のことながらPAH治療薬はPAH以外のPHに対してはエビデンスがないだけでなく，原因疾患によっては症状を悪化させてしまうこともある．さらに，検索が不十分なまま治療が開始されてしまうことにより，本来の原因疾患に対する治療がなされないままに経過してしまうという恐れもあるので，各群の鑑別には細心の注意を払う必要がある．

References

1) Huertas A, Girerd B, Dorfmuller P, et al：Pulmonary veno-occlusive disease：advances in clinical management and treatments. Expert Rev Respir Med 5 (2)：217-229, 2011
2) 2011年度合同研究班：肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)．循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011年度合同研究班報告)．
3) Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al：Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension：the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 30 (20)：2493-2537, 2009
4) McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, 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. J Am Coll Cardiol 53 (17)：1573-1619, 2009
5) van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al：Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. J Am Coll Cardiol 58 (24)：2511-2519, 2011
6) Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al：Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases：impact of interstitial lung disease. Arthritis Rheum 60 (2)：569-577, 2009

Transplantation Now
発行 日本医学館

今日の移植

2015 Vol.28 No.4
Japanese Journal of Medicine
隔月刊(1·3·5·7·9·11各月)通巻167号
4

別 刷

心臓移植レシピエント候補患者における臓器障害の可逆性の評価

波 多 野　将*

review article
Transplantation Now

Evaluation for reversibility of organ damage in heart transplant recipients
心臓移植レシピエント候補患者は，何らかの臓器障害を呈していることが多いため，登録に当たってはそれが可逆的であるかどうかを評価することが重要である．心拍出量を増加させることが臓器機能改善のために最も重要なことであり，強心剤投与のみでは血行動態の改善が不十分な場合には，試験的に大動脈内バルーンポンピング(IABP)を実施するという方法もある．ただし，IABPは離脱後にリバウンドをきたすおそれも高いことから，十分な経験のある施設で行うべきである．また，組織学的評価も臓器障害の可逆性の判断に有用であるが，重症心不全患者に対する経皮的な生検は大きなリスクを伴う．
そのなかで，肝生検は経内頸静脈的アプローチが可能であり，必要な患者には施行を考慮するべきである．さらに，高い肺血管抵抗を呈する患者に対しては，急性肺血管反応試験を行ってその可逆性を評価することが重要である．

*Masaru Hatano**

key words：慢性腎臓病(CKD)ステージ分類，transjugular liver biopsy(TLB)，Cr スコア，Bil スコア，急性肺血管反応試験

日本循環器学会心臓移植委員会の定める心臓移植の適応の中で，肝臓，腎臓の不可逆的機能障害は絶対的な除外条件となっている．また，肺血管抵抗が血管拡張薬を使用しても6 wood単位以上の肺高血圧症も絶対的な除外条件となっているが，これは“肺血管床”という臓器の不可逆的な機能障害をあらわしていると考えることができる．一方で，心臓移植レシピエント候補患者は慢性的な低心拍出状態や臓器うっ血の結果，これらの臓器障害を呈していることが多いが，何をもって“可逆的”“不可逆的”と判断するのかについていまだに明確な基準がないのが現状である．

そこで本稿では，心臓移植レシピエント候補患者におけるこれらの臓器障害の可逆性をどのように評価するかについて考察する．

*The University of Tokyo Hospital, Department of Cardiovascular Medicine　東京大学医学部附属病院循環器内科

腎機能障害の可逆性の評価法

1．不可逆的腎機能障害とは

まず，慢性腎臓病(chronic kidney disease，CKD)とは以下の①②のいずれか，または両方が3カ月以上持続する状態と定義される．

① 尿異常(特に蛋白尿の存在が重要)，画像診断，血液，病理で腎障害の存在が明らか

② 推定糸球体濾過量(eGFR)＜60 mL/min/1.73 m^2

もちろん，CKDの人すべてが不可逆的であるわけではないので，不可逆的と判断されるのは一定以上の重症例になるが，その基準は必ずしも明確ではない．eGFR＜50の群では，60≦eGFR＜70の群とくらべて2倍以上のスピードで腎機能低下が進むとの報告があり，これを根拠に日本腎臓病学会が作成したCKD診療ガイドではeGFR＜50を腎臓専門医に紹介する基準としている．しかし

表1　CKDのステージ分類
（日本腎臓学会編CKD診療ガイド2012より引用）

原疾患	尿蛋白区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr比（mg/gCr）		正常 30未満	微量アルブミン尿 30〜299	顕性アルブミン尿 300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白定量/Cr比（g/gCr）		正常 0.15未満	軽度蛋白尿 0.15〜0.49	高度蛋白尿 0.50以上
GFR区分（mL/分/1.73m²） G1	正常または高値	>90			
G2	正常または軽度低下	60〜89			
G3a	軽度〜中等度低下	45〜59			
G3b	中等度〜高度低下	30〜44			
G4	高度低下	15〜29			
G5	末期腎不全（ESRD）	<15			

重症度のステージはGFR区分と尿蛋白区分をあわせて評価する．
重症度は原疾患・GFR区分・尿蛋白区分をあわせたステージにより評価する．CKDの重症度は死亡，末期腎不全，心血管死亡発症のリスクを　のステージを基準に，▒，■，■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する．

ながら，これをもって必ずしも心臓移植の絶対的除外基準に抵触するというわけではなく，実際にはCKDの存在が心臓移植後の生存率や腎機能維持にどのような影響を与えるかを加味して考えるべきと考えられる．

Singhらは，6,654人の心臓移植を施行された患者を解析し，eGFR≧90の患者と比してeGFR 30〜59で2.2倍，eGFR 30未満で3.3倍も移植後の院内死亡率が高かったことを報告している[1]．このため，eGFR 30未満は移植の絶対的除外基準と判断してよいと思われる．eGFR 30〜59の場合には，CKDステージ分類においてStage G3bA2以上において末期腎不全に至る危険が高い（**表1**）ことを考えると，Stage G3bA1までにとどまっている場合には，可逆的と判断してよいと思われるが，それ以上に進行した症例では，不可逆的と判断せざるをえないと思われる．

ただし，ここで問題となるのは，重症心不全患者は慢性的に低心拍出状態にあるため，腎前性腎不全の要素が大きいということである．腎前性の要素は腎血流量（≒心拍出量）を増加させることにより改善を期待できるため，腎機能障害のためにレシピエント登録が可能かどうか判断に迷う症例においては，尿蛋白が陰性（糖尿病患者においては微量アルブミン尿までにとどまる）であるならば，積極的に強心剤を使用して心拍出量を増加させる努力をすることが重要となる．さらに，強心剤投与のみでは不十分な場合，下記のように試験的にIABPを挿入するという方法も考えられる．

2．腎機能障害の可逆性評価の実際

心臓移植レシピエント登録に際して腎機能障害の可逆性が問題となったが，試験的IABP挿入により腎機能障害の可逆性を示し，登録が可能となった1例を示す（症例1）[2]．

症例1は経過3年の拡張型心筋症の50歳男性で，カテコラミン依存状態となったために心臓移植レシピエント登録目的で当院に転院となった．転院時ドブタミン4γが投与された状態でCr 2.33 mg/dL，eGFR 25.0 mL/min/1.73 m^{2}であり，転院後さらにCr 2.71 mg/dLまで上昇した．この時点ではCKD stage G4と判断せざるをえない状況であったが，尿蛋白は陰性で，腎機能障害は低心拍出による腎前性の要素が強いと考えられた．

表2 Child-Pugh 分類

	スコア	1点	2点	3点
項目	脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
	腹水	ない	少量	中等量
	血清ビリルビン値(mg/dL)	2.0未満	2.0〜3.0	3.0超
	血清アルブミン値(g/dL)	3.5超	2.8〜3.5	2.8未満
	プロトロンビン活性値(%)	70超	40〜70	40未満

各項目のスコアを加算しその合計点で分類する.
Child-Pugh 分類・A：5〜6点，B：7〜9点，C：10〜15点

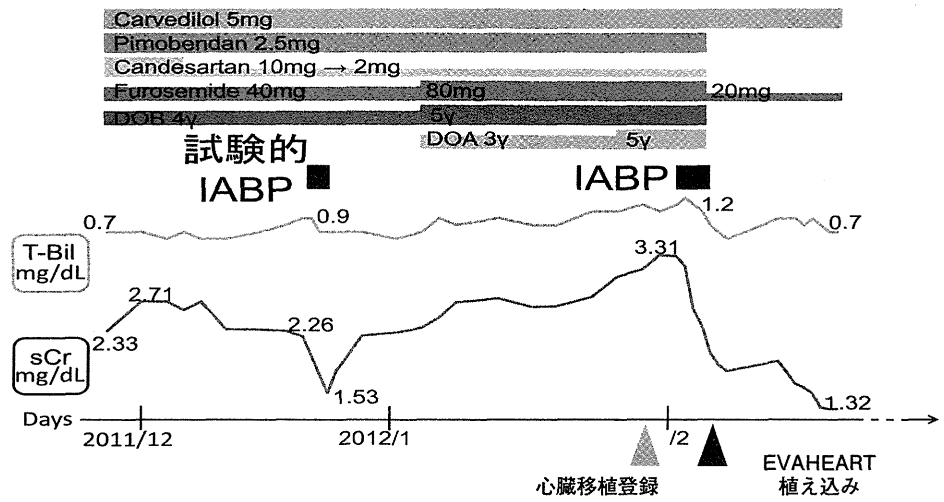


図1 症例1の経過

先に述べた通り，腎機能障害が可逆性であるかどうかを判断するには低拍出状態を改善するのが一番であるが，すでにドブタミンが投与されている状態において，薬物治療でそれを実現するのは困難と考えられた．このため，試験的にIABPを挿入して心拍出量を増加せしめ，これにより腎機能が改善するかどうかをみることとした．IABP挿入直前の心係数(CI)2.41 L/min/min^{2}であったが，IABP挿入20分後にはCI 2.64 L/min/min^{2}と上昇を認めた．IABP挿入3日後にはCr 1.63 mg/dL，eGFR 37.0 mL/min/1.73 m^{2}まで改善し，本症例の真の腎機能はStage G3bA1であり，腎機能障害は可逆性を有している状態と判断された．これにより本症例は心臓移植レシピエント登録が可能となり，登録後EVAHEARTの植込みを施行され，LVAD装着3年1ヵ月後に心臓移植を施行された．移植後はCr 1.2 mg/dL，eGFR 50 mL/min/1.73 m^{2}程度で推移している．

このように，強心剤投与のみでは十分な心拍出量の増加が得られないような症例では，IABPを挿入して心拍出量を増加せしめ，腎機能の改善が得られるかどうかをみるのも有効である．ただし，IABPを離脱した後にリバウンドをきたすおそれがあるので，その適応は慎重に判断するべきである．

本症例においても，IABP離脱後，心不全・腎不全の再増悪をきたし，EVAHEART挿入前には再度のIABP挿入を必要とした(**図1**)．

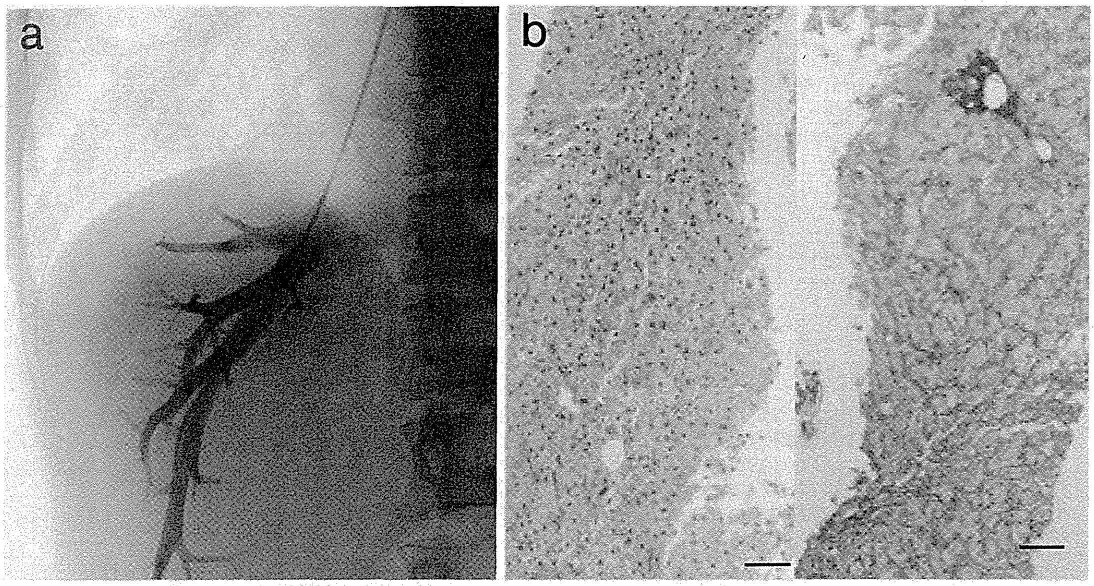


図2 経内頸静脈アプローチ肝生検(a)および組織像(b)

a：右内頸静脈アプローチでJ型の5Frカテーテルを肝静脈内に留置．造影にて右肝静脈に入っていることを確認．ガイドワイヤーを0.035インチAmplatzに変更し，14G金属筒を挿入．肝静脈の腹側壁に押しつけるようにして18Gのクック生検針にて生検を施行した．

b：中心静脈周囲には星芒状の線維化がやや目立つものの，門脈域に線維性拡大はなく，肝小葉内の肝細胞の壊死はほとんど認められない．心不全に伴う鬱血肝として矛盾しない所見であるが，肝硬変には至っておらず，可逆的な変化と考えられた．

肝機能障害の可逆性の評価法

1．不可逆的肝機能障害とは

不可逆的な肝機能障害の終末像である肝硬変は以下のように病理組織学的に定義される．

① 肉眼的に結節形成が存在すること
② 門脈域相互あるいは中心静脈(ないし肝静脈)間に間質性隔壁が存在すること
③ 肝小葉構造の改築が存在すること
④ びまん性の病変であること

実際には，血液生化学所見や画像診断から肝硬変であることが明らかな場合には，肝生検は行われないことが多く，その場合にはChild-Pugh分類(**表2**)や以下の式によって定義されるMELDスコアをもとにして肝機能障害の重症度が判断される．

MELDスコア＝(0.957×ln(血清Cr)＋0.378×ln(血清Bil)＋1.120×ln(PT-INR)＋0.643)×10

実際，移植前のアルブミンが3.5 mg/dL以下[3]，あるいはMELDスコア16点以上[4]などが移植後の予後不良因子として報告されているが，心臓移植を必要とするような重症心不全患者においては，低栄養，ワーファリンの使用，低心拍出の影響などによりアルブミン，プロトロンビン時間，クレアチニンは必ずしも肝機能障害の重症度を表しているとは限らないため，Child-Pugh分類やMELDスコアをそのまま当てはめるのは適当ではないことも多い．この中にあって血清ビリルビン値は純粋に肝機能を反映するパラメーターとして肝機能障害の可逆性の評価に用いられることが多く，2〜2.5 mg/dL程度がカットオフ値とされることが多い．血清ビリルビン値がこれを超えるような患者においては，肝機能障害の可逆性を見極めるために，腎臓の場合と同様に強心剤やIABPなど心拍出量を増加させることを試みることが重要であるが，その効果は腎機能に対するものよりは低いという印象がある．

このため，そもそも肝硬変が病理組織学的に診

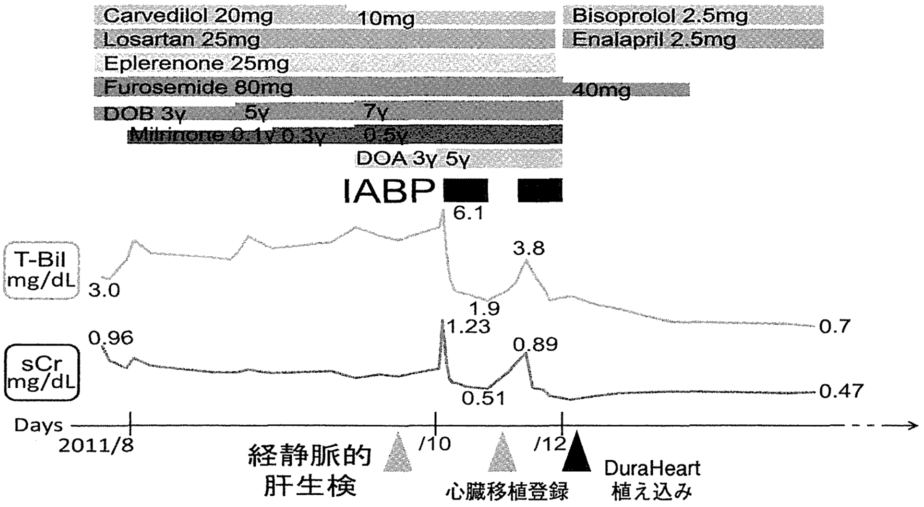


図3　症例2の経過

断されるものであることを考えても，肝機能障害の可逆性を評価するに当たっては，肝生検の施行が必要となることがある．経皮的な肝生検は出血リスクの高い患者(プロトロンビン時間50〜60%未満，血小板60,000/μL未満，腹水貯留，抗凝固療法中)では禁忌となるが，心臓移植レシピエント登録を考慮するべき重症心不全患者はこれに該当することが多い．このような場合には，経内頸静脈アプローチでの肝生検(transjugular liver biopsy，TLB)がきわめて有用である．

実際，Brigham and Women's Hospitalで1995年〜2006年の間にLVAD挿入もしくは心臓移植前の評価目的で行われた肝生検のうち，59%(35/59)がTLBであった[5]．経内頸静脈アプローチ肝生検は経皮的肝生検と安全性は変わらないと報告されており，わが国では欧米に比して普及率の低い手技であるが，今後経皮的肝生検が禁忌となってしまうことの多い重症心不全患者に対しては積極的に考慮すべきと思われる．

2．肝機能障害の可逆性評価の実際

心臓移植レシピエント登録に際して肝機能障害の可逆性が問題となったが，TLBにて肝機能障害の可逆性を示し登録が可能となった1例を示す(症例2)[2]．

症例2は，経過4年の拡張型心筋症の36歳男性で，カテコラミン依存状態となったために心臓移植レシピエント登録目的で当院に転院となった．転院時ドブタミン3γを投与された状態でT. Bil 3.0 mg/dLと高値であったため，ドブタミンを増量するとともにミルリノンを追加して心不全治療を強化したが，T. Bilは5.3 mg/dLとさらに上昇を認めた．このため，肝機能障害の可逆性を示すためには病理組織学的評価が必要と考えられたが，低左心機能で抗凝固療法施行中であったため，**図2**左のごとくTLBを施行した．

この結果，**図2**右のごとく肝臓の線維化は最小限にとどまっており，組織学的に肝硬変には至っておらず，肝機能障害は可逆的と考えられた．

本症例はこの結果をもって心臓移植レシピエント登録を行い，DuraHeartの植込みを施行，LVAD装着2年2カ月後に心臓移植を施行された．本症例では，LVAD植込み前に最大T. Bilは6.1 mg/dLまでの上昇を認めたが，IABP挿入により1.9 mg/dLまで低下を認め，IABPもきわめて有効であった(**図3**)．

年齢および血清クレアチニン，ビリルビン値からの臓器可逆性の予測

臓器障害の可逆性を判断するに当たっては，年齢を考慮することも重要である．

表3 PH-LHDに対する急性肺血管反応試験(患者背景，N=19)

年齢(歳)	45.3±16.0
NYHA	3.5±0.7
HFrEF：HFpEF	15：4
原疾患	DCM 9 ICM 3 弁膜症 2 その他 5
LVEF(%)	31.5±21.1

HFrEF：heart failure with reduced ejection fraction (EF <50%)
HFrEF：heart failure with preserved ejection fraction (EF ≧50%)

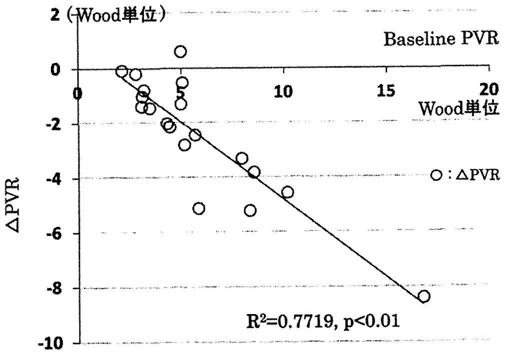


図4 BaselineのPVRとNO負荷によるPVRの変化
PVR：肺血管抵抗．R＝Pearson's product moment correlation coefficient

実際，当院でLVAD植込みを行った69名について解析を行ったところ，肝腎機能障害が遷延するかどうかを判断する基準として，下記のようなCrスコア，Bilスコアが導かれた[6]．

Crスコア＝0.2×年齢＋3.6×術前Cr
Bilスコア＝0.15×年齢＋1.1×術前T. Bil

このスコアを用いると，Crスコア＞14.1ならば感度0.917，特異度0.772でLVAD植込み6カ月後にCr＞1.5 mg/dLであることが予測でき，Bilスコア＞11.0ならば感度0.833，特異度0.847でT.Bil＞1.5 mg/dLであることが予測できる．LVAD植込み後と心臓移植後の条件は同じではないので，このスコアをそのまま心臓移植後の臓器障害の可逆性の予測に使えるわけではないが，わが国においては，LVAD植込み患者≒心臓移植レシピエントであることを考えれば，参考にするべきものと考えられる．

肺高血圧症の可逆性の評価法

1．左心不全に伴う肺高血圧症の分類

先に述べた通り，肺血管抵抗(PVR)が血管拡張薬を使用しても6 wood単位以上の肺高血圧症(PH)を合併している場合には，心臓移植レシピエント登録の絶対的な除外条件となる．左心不全に伴う肺高血圧症(PH-LHD)の原因は，本来肺血管床あるわけではないので，必ずしもPVRの上昇を伴っている必要はない．逆にいえば，PVRの上昇を伴っているPH-LHDは，肺血管床の器質的障害を合併しているものと考えられ，「PVRが血管拡張薬を使用しても6 wood単位以上」は，障害が不可逆的であるかどうかのカットオフ値と判断されているということができる．

実際，平均肺動脈圧(mPAP)と肺動脈楔入圧(PAWP)の差(mPAP-PAWP)によって定義されるTPG(transpulmonary pressure gradient)が上昇している(＞12 mmHg)(TPGを心拍出量で除したものがPVRなので，PVRが上昇している症例では当然TPGは高値となる)PH-LHDは，かつては反応性(reactiveもしくはout-of-proportion)PHと呼ばれ，肺動脈のれん縮やリモデリングといった肺動脈そのものの障害が加わった病態と考えられている．

最近では，TPGよりも肺動脈拡張期圧(dPAP)とPAWPの差(dPAP-PAWP)によって定義されるDPG(diastolic pressure gradient)の方がより肺動脈の障害の程度を正確に反映しているものと考えられており，「PAWP＞15 mmHg かつ DPG＜7 mmHg」のPH-LHDを後毛細管性単独PH(isolated post-capillary PH)，「PAWP＞15 mmHg かつ DPG≧7 mmHg」を前毛細管性および後毛細管性合併PH(Combined post-capillary and pre-capillary PH)とよぶことが提唱されている．

表4 急性肺血管反応試験の結果

	Pre	Post NO	P value
mBP(mmHg)	78.4±13.0	77.8±12.4	NS
mPAP(mmHg)	38.8±10.7	35.6±9.2	<0.01
PCWP(mmHg)	20.9±4.3	24.2±6.1	<0.01
TPG(mmHg)	17.9±9.2	11.4±5.6	<0.01
DPG(mmHg)	7.1±6.6	0.8±4.1	<0.01
CI(L/min/m^2)	2.1±0.4	2.3±0.7	0.02
PVR(wood 単位)	5.8±3.4	3.4±1.8	<0.01
SvO_2(%)	56.3±11.0	59.3±10.9	0.02

NO：一酸化窒素．mBP：平均動脈圧．mPAP：平均肺動脈圧．PCWP：肺動脈楔入圧．
TPG：mPAP−PCWP．DPG：肺動脈拡張期圧−PCWP．CI：心係数．PVR：肺血管抵抗．
SvO_2：混合静脈血酸素飽和度

2．急性肺血管反応試験

PVRが6 wood単位以上のPHを合併している場合，そのままでは心臓移植レシピエント登録ができないため，肺血管拡張薬を使用してPVRを下げることが必要となる．

近年，肺動脈性肺高血圧症(PAH)に対しては，プロスタサイクリン製剤(PGI_2)，エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)，ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬など多くの肺血管拡張薬が開発されており，その治療成績は飛躍的に改善している．しかし，これらの薬剤のPH-LHDに対するエビデンスは十分ではなく，これらの薬剤を安易にPH-LHDの治療に使用することは原則慎むべきである．

一方，半減期の短い肺血管拡張薬を短時間使用して血行動態の変化をみる急性肺血管反応試験であれば，短時間のうちに肺血管の可逆性を判定することができ，PVR高値の患者が登録可能かどうかを判断するのに有効であると考えられる．

実際，筆者らは，PH-LHDの患者に対して一酸化窒素(NO)吸入(20 ppm)による急性肺血管反応試験を行っており，この結果をもとに移植登録を可能とした症例も経験している．そこで，筆者らの施設におけるPH-LHDに対する急性肺血管反応試験の結果を以下に記す．

患者背景は，**表3**に示した通りで，収縮不全，拡張不全ともに含まれているものの，心筋症を中心とした収縮不全が主な対象疾患となっている．その結果は**表4**の通りで，全体としてCIの有意な上昇とmPAP，PVR有意な低下を認めた．ただし，PAWPは有意な上昇を認め，PH-LHDに対する安易な肺血管拡張薬の使用は肺うっ血を悪化させるおそれがあることに注意が必要と考えられる．

一方で，筆者らの検討では負荷前のPVRが高い症例ほどNO負荷によるPVRの低下度が大きいことも明らかとなった($R^2=0.77$，$p<0.01$)(**図4**)．特発性PAH(IPAH)などではPVRが高い症例ほど急性肺血管反応試験の反応がわるいといわれており，これとは相反する結果といえる．IPAHでは重症化に伴って肺動脈の器質的な変化が進行するのに対し，PH-LHDにおいてはより攣縮の要素が強いことが示唆される．すなわち，PVR高値のPH-LHDであっても，肺血管の可逆性が残されていることも少なくないので，急性肺血管反応試験などを行って肺血管の可逆性の有無を検討することが重要と考えられる．

3．PH-LHD患者に対する急性肺血管反応試験と肺血管拡張薬投与の実際

心臓移植レシピエント登録に際してPVR高値が問題となったが，NOおよびシルデナフィルを用いた急性肺血管反応試験にて肺血管の可逆性を示し，登録が可能となった1例を示す(症例3)[7]．

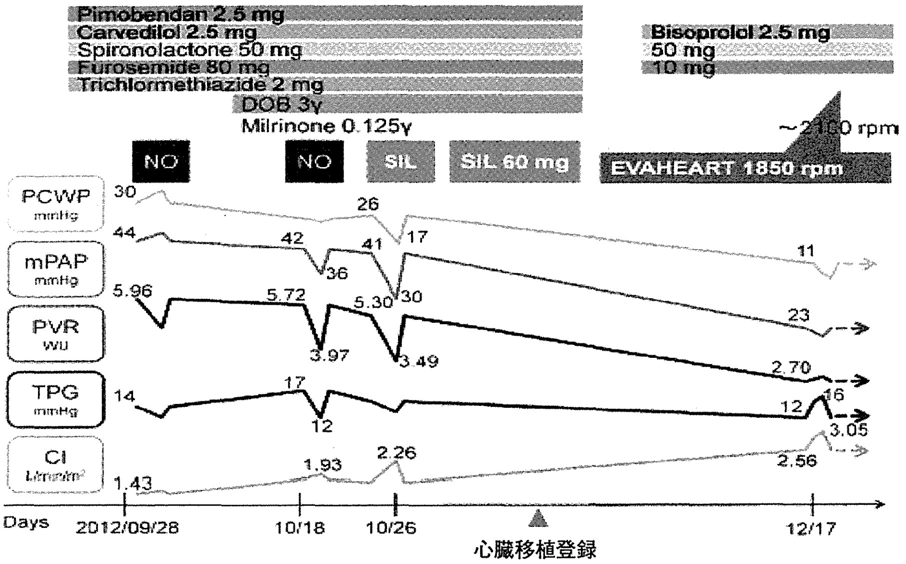


図5 症例3の経過

NO：一酸化窒素．SIL：シルデナフィル．PCWP：肺動脈楔入圧．mPAP：平均肺動脈圧．PVR：肺血管抵抗．TPG：mPAP―PCWP．CI：心係数

症例3は，拡張型心筋症の38歳男性で，内科的最大限の治療に抵抗性であったため心臓移植レシピエント登録目的で当院に転院となった．転院後最初に施行した右心カテーテルにてmPAP 44 mmHg，PVR 5.96 wood単位とPVR高値であり，この際に施行したNO 20 ppm吸入による急性肺血管反応試験では，PVR 4.81 wood単位までの低下にとどまった．これでも日本循環器学会の定めるレシピエント登録の禁忌にはかろうじて抵触しないが，国際心肺移植学会では，肺動脈収縮期圧(sPAP)が60 mmHgを超える場合(本症例のsPAPは68 mmHg)，(肺血管拡張薬投与の有無にかかわらず)PVR 5wood単位，肺血管抵抗係数6wood単位・m^2，TPG 16〜20 mmHgのいずれかを超える場合を移植の相対的禁忌と定めていることを考えると，本症例ではこのままでは肺血管の可逆性が十分に示されているとはいい難いと考えられた．このため，ドブタミン，ミルリノン投与を開始して心不全治療を強化した後に急性肺血管反応試験を再検したところ，NO 20 ppm負荷によりPVR 5.72⟶3.97 wood単位，シルデナフィル20 mg負荷によりPVR 5.30⟶3.49 wood単位と，ベースラインのPVR低下および肺血管反応性の改善を認めた．このため，本症例におけるPVR高値は可逆的と判断し，心臓移植レシピエント登録を行ったうえでEVAHeart植込みを行った．

なお，本症例ではシルデナフィルに対する反応が良好であったことから，LVAD植込みまでのブリッジとしてシルデナフィル60 mg/日の投与を行い，LVAD植込み後にはmPAP 23 mmHg，PVR 2.70 wood単位とPHのさらなる改善を認めた．先に述べたように，肺血管拡張薬を安易にPH-LHDの治療に使用することは原則慎むべきであるが，このように実際に投与を検討している薬剤そのもので急性肺血管反応試験を行い，その結果が良好であった場合には，治療上も有効である可能性があるものと思われる．なお，急性肺血管反応試験の結果を解釈する際には，mPAPやPVRの低下はもちろんのこと，PAWPの大きな上昇がないことを確認することがきわめて重要である．本症例においても，シルデナフィル負荷によりPAWPは26⟶17 mmHgとむしろ低下したことから，シルデナフィルを治療上安全に使用できると判断した(**図5**)．

文　献

1) Singh TP, Givertz MM, Gauvreau K：Risk stratification for in-hospital mortality after heart transplantation using the modification of diet in renal disease and the chronic kidney disease epidemiology collaboration equations for estimated glomerular filtration rate. Transplantation　98(9)：1000-1006, 2014.
2) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M et al：How to demonstrate the reversibility of end-organ function before implantation of left ventricular assist device in INTERMACS profile 2 patients? J Artif Organs　15(4)：395-398, 2012.
3) Kato TS, Cheema FH, Yang J, Kawano Y, Takayama H et al：Preoperative serum albumin levels predict 1-year postoperative survival of patients undergoing heart transplantation. Circ Heart Fail　6(4)：785-791, 2013.
4) Vanhuyse F, Maureira P, Mattei MF, Laurent N, Folliguet T et al：Use of the model for end-stage liver disease score for guiding clinical decision-making in the selection of patients for emergency cardiac transplantation. Eur J Cardiothorac Surg　44(1)：134-138, 2013.
5) Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, Glickman JN, Givertz MM, Fang JC：Clinical Predictors of Hepatic Fibrosis in Chronic Advanced Heart Failure. Circ Heart Fail　3(1)：59-64, 2010.
6) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N et al：Preoperative levels of bilirubin or creatinine adjusted by age can predict their reversibility after implantation of left ventricular assist device. Circ J　77：96-104, 2013.
7) Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Kato N, Minatsuki S et al：Acute pulmonary vasoreactivity test with sildenafil or nitric monoxide before left ventricular assist device implantation. J Artif Organs　16(3)：389-392, 2013.

診断と治療〔第*103*巻・第*4*号〕別　刷

*2015*年*4*月*1*日発行

発行所　株式会社　診断と治療社

注目の新薬

リオシグアト(アデムパス®)

Author 波多野 将 東京大学医学部附属病院循環器内科

現在，肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension：PAH)の病態生理に関わる3大経路として，プロスタサイクリン経路，エンドセリン経路，一酸化窒素(nitric oxide：NO)経路が広く知られており，すでに各経路に作用する薬剤が複数使用可能な時代を迎えている．この中にあって，NO経路に作用する薬剤は換気血流ミスマッチを悪化させないという優れた特性を有しているが，可溶性グアニル酸シクラーゼ(soluble guanylate cyclase：sGC)刺激薬であるリオシグアトは，この経路に作用する新たな薬剤として期待を集めている．

リオシグアトはPAHのみならず，慢性血栓塞栓症性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH)にも有効性が示されている．プラセボ対照試験においてCTEPHに対して有効性が示された肺血管拡張薬はリオシグアトが世界で初めてであり，わが国においてもアデムパス®という商品名で「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発したCTEPH」を適応症として2014年4月に薬価収載され，PAHについては現在承認申請中である．

そこで本稿ではリオシグアトの薬理作用およびPAH，CTEPHに対するエビデンスについて解説する．

リオシグアトの薬理作用

NOはL-アルギニンからNO合成酵素(NOS)により合成される．NOは血管平滑筋内においてsGCを活性化し，グアノシン三リン酸(GTP)から環状グアノシン一リン酸(cGMP)を産生する．cGMPはプロテインキナーゼG(PKG)の活性化を介してCa^{2+}の細胞内への流入を抑制して血管平滑筋を弛緩させる(図1)．既存のPAH治療薬であるホスホジエステラーゼ5 (PDE5)阻害薬は，cGMPの分解酵素であるPDE5を阻害することにより血管平滑筋内のcGMP濃度を上昇させて血管を拡張させる．図1からもわかるように，この効果はNOの存在下，すなわちNO依存性に発揮されるものであるが，PAH患者の肺においてはNOの産生が低下していることが知られており，NO依存性に効果を発揮するPDE5阻害薬では効果に限界があることが懸念される．

一方，sGC刺激薬であるリオシグアトはsGC活性を刺激して細胞内のcGMPの濃度を上昇させ，血管平滑筋を弛緩させる．図1に示すようにこれはNO経路に含まれるものではあるが，リオシグアトにはsGCの内因性NOに対する反応性を増強する作用のみならず，NOによる刺激がない状況，すなわちNO非依存性にもsGCを直接刺激するという二つの作用があるという点が大きな特徴であり，この点においてより強力な血管拡張作用を発揮することが期待される．

また，健常肺においてNOは換気と血流の均衡を保つのに重要な役割を果たしているといわれている．すなわち，NOの少ない部分の血管は収縮して換気量も少なく，NOの豊富な部分

0370-999X/15/¥100/頁/JCOPY