

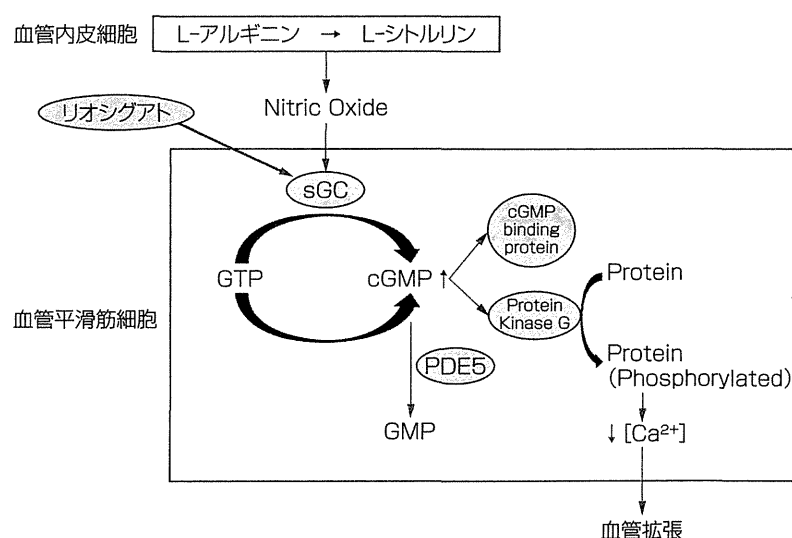


図1 リオシグアトの作用機序

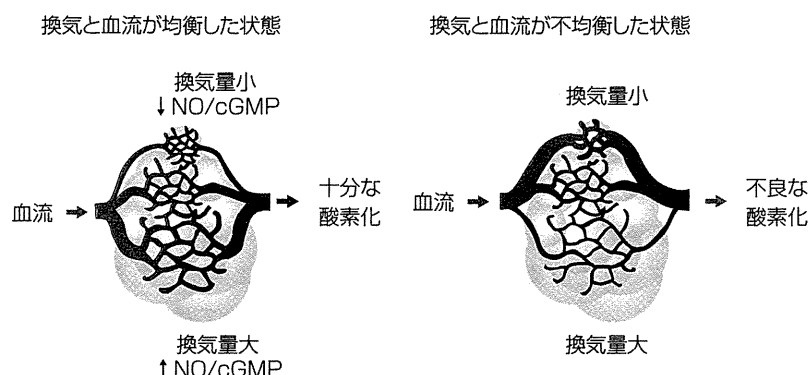


図2 肺内でNOが換気血流の均衡に果たす役割
(文献1より改変)

の血管は換気量も多い(図2)¹⁾。プロスタサイクリン製剤のような選択性のない血管拡張薬は換気血流ミスマッチを惹起して酸素化を悪化させてしまうことがあるが、リオシグアトのようなNO経路に作用する薬剤は、有効な換気を行っている部分を選択的に拡張して換気血流の均衡を崩さないことが期待される。実際、Beckerらは、片肺換気中のミニプタに対してエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン、PDE5阻害薬であるシルデナフィル、リオシグアトを投与したところ、リオシグアトを投与した時が最も動脈血酸素飽和度の低下が少なかったことを報告している²⁾。

臨床試験成績

1. リオシグアトのPAHに対する効果

リオシグアトに関してはPAHおよびCTEPHに対して良好な成績を示した第II相試験³⁾の結果を受け、引き続き第III相国際共同治験(PATENT-1)が行われた⁴⁾。これは、PAH患者443人をプラセボ群、1日最大2.5 mg×3回内服する群(2.5 mg群)、1日最大1.5 mg×3回内服する群(1.5 mg群)を2:4:1に分けて行った二重盲検試験であり、主要評価項目は12週後における6分間歩行距離の変化であった。この結果、6分間歩行距離の変化は2.5 mg群：プラセボ群＝

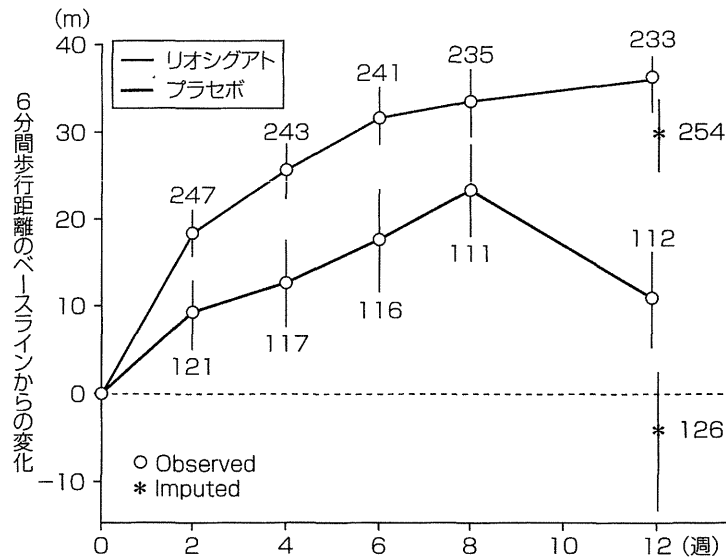


図3 PATENT-1における6分間歩行距離のベースラインからの変化

Observed: 実際に検査を行えた人の結果 (数字は患者数)

Imputed: 死亡や臨床的悪化などにより検査を行うことができなかった患者の結果を0 mとした時の結果 (数字は患者数)

(文献4より)

+30 m: -6 mと、2.5 mg群でプラセボ群に比し有意な改善を認めた(95%CI 20~52 m, $p < 0.001$) (図3)⁴⁾。また、副次評価項目である肺血管抵抗やNT-proBNPの変化に関しても、いずれもプラセボ群に比し2.5 mg群で有意な改善を認め(順に -223 ± 260 vs -9 ± 317 dyne $\cdot$ sec/cm⁵, $p < 0.001$, -198 ± 1721 vs 232 ± 1011 pg/mL, $p < 0.001$)、臨床的悪化を認めた患者〔肺高血圧症(pulmonary hypertension:PH)による入院, PAH治療薬の追加, PH悪化による6分間歩行距離の持続的減少, WHO機能分類の持続的な悪化, 死亡のいずれかで定義]の割合も2.5 mg群で有意に低かった(6% vs 1%, $p = 0.005$)。また、サブ解析においては、エンドセリン受容体拮抗薬もしくはプロスタサイクリン製剤(経口, 吸入, 皮下注のいずれか)による前治療を受けていた群(131名)における6分間歩行距離の変化は+34 mと、前治療なしの群(123名)における変化(+38 m)と差がなく、リオシグアトは前治療の有無によらず有効であることが示唆された。

さらに、PATENT-1については先行試験のいずれの群の患者も1回最大2.5 mgまで内服でき

るように再度用量調節を行って長期経過観察する試験(PATENT-2)が引き続き行われたが、1年後の6分間歩行距離は先行試験のいずれの群でも先行試験終了時より延長しており(2.5 mg群: 400 m→417 m, 1.5 mg群: 406 m→417 m, プラセボ群 390 m→426 m)、リオシグアトの効果は長期に渡って持続することが示唆された⁵⁾。

一方、PATENT試験においてはリオシグアトと同じNO経路の薬剤であるPDE5阻害薬との併用は禁止されたが、PDE5阻害薬との併用の効果を検討する試験として、PATENT PLUSという試験が行われた⁶⁾。これはシルデナフィルを90日以上内服しているPAHの患者に対して、12週間のリオシグアトもしくはプラセボの追加投与を行った二重盲検試験であるが、この結果ではリオシグアトは肺血行動態、6分間歩行距離、WHO機能分類などにおいてプラセボ群に比して有効性を示すことができなかった。さらに、両群において同様に体血圧が低下し(仰臥位収縮期血圧においてプラセボ群 -20.2 ± 12.9 mmHg vs リオシグアト群 -20.7 ± 18.0 mmHg)、12週間の試験期間中には両群間で投与中止イ

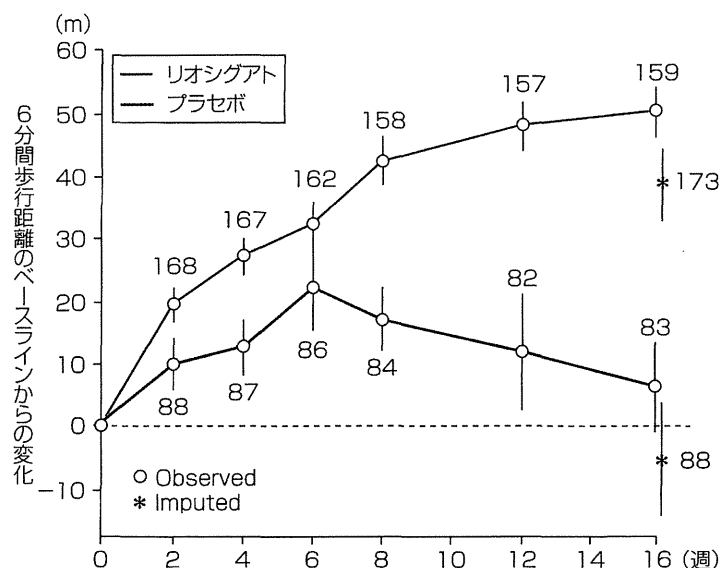


図4 CHEST-1における6分間歩行距離のベースラインからの変化
 Observed: 実際に検査を行なった人の結果 (数字は患者数)
 Imputed: 死亡や臨床的悪化などにより検査を行うことができなかった患者の結果を0 mとした時の結果 (数字は患者数)
 (文献7より)

ベントの差はなかったものの、全例に対して実薬投与を行った長期継続試験に移行後、6件(35%)で投与中止に至る有害事象が発生したため、現状では安全性の面でシルデナフィルとリオシグアトの併用は原則禁忌である。

2. リオシグアトのCTEPHに対する効果

リオシグアトについてはPATENT-1と同時期にCTEPHに対しても国際共同III相試験(CHEST-1)が行われた⁷⁾。こちらは外科的治療不適応または外科的治療後に残存・再発したCTEPHの患者261人を対象として、プラセボ群と実薬群(1日最大2.5 mg×3回内服)を1:2の割合で割り付けて行われた。この結果、主要評価項目である16週後の6分間歩行距離の変化は、実薬群:プラセボ群=+39 m:-6 mと、実薬群でプラセボ群に比し有意な改善を認めた(95%CI 25~67 m, $p<0.001$)(図4)⁷⁾。また、副次評価項目の肺血管抵抗やNT-proBNPの変化に関しても、いずれも実薬群でプラセボ群に比し有意な改善を認めたが(順に -226 ± 248 vs 23 ± 274 dyne·sec/cm⁵, $p<0.001$, -291 ± 1717 vs

76 ± 1447 pg/mL, $p<0.001$)、臨床的悪化を認めた患者の割合は両群で有意差は認めなかった(6% vs 2%, $p=0.17$)。また、先に述べたようにリオシグアトは換気血流ミスマッチを悪化させないことが期待されるが、この試験においてもPaO₂がプラセボ群でベースラインの 69 ± 11 mmHgから16週後に -5 ± 12 mmHg悪化したのに対し、実薬群では 70 ± 12 mmHgから -3 ± 15 mmHgの悪化と、両群間で差を認めなかった。

また、サブ解析においては、外科的治療不適応のCTEPH患者(121名)における6分間歩行距離の変化は+54 m、外科的治療後に残存・再発したCTEPH患者(52名)では+27 mと、いずれもプラセボ群に比べて延長しており、いずれの群においてもリオシグアトが有効であることが示された。

CHEST試験においても、PATENT試験同様に長期試験(CHEST-2)が引き続き行われたが、1年後の6分間歩行距離は先行試験のいずれの群でも先行試験終了時より延長しており(実薬群: 396 m→411 m, プラセボ群 368 m→405 m),

CTEPH患者においてもリオシグアトの効果は長期に渡って持続することが示唆された⁸⁾。

CTEPHに保険適用されている肺血管拡張薬がこれまで一つもなかった状況において、CHEST試験はリオシグアトのCTEPHに対する有効性を示した世界で初めてのプラセボ対照試験として極めて重要である。PATENT試験およびCHEST試験の結果を受けて、リオシグアトはPAHおよびCTEPH治療薬として各国で相次いで承認申請が行われ、2013年9月に世界で初めてカナダでCTEPH治療薬として承認された。次いで米国でも10月にPAHおよびCTEPH治療薬として承認された。わが国ではまずCTEPHについて承認申請がなされ、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。

リオシグアト使用上の注意点

リオシグアト(アデムパス®)の承認用量は最高1回2.5 mgまでで1日3回内服するが、効果および副作用には個人差があるため、1回1.0 mgから開始し、2週間ごとに0.5 mgずつ量を増減する。原則として収縮期血圧が95 mmHg以上あれば増量可能であり、95 mmHg未満で低血圧症状を伴う場合には減量を考慮する。CHEST試験においては、最大用量の1回2.5 mgまで増量できた人の割合が76.9%と認容性はおおむね良好と考えられるが、副作用として他の肺血管拡張薬同様に頭痛(25%)、めまい(23%)、末梢性浮腫(16%)、低血圧(9%)、失神(2%)などがあるので注意を要する(括弧内の数字はいずれもCHEST試験における実薬群での発現率)。また、胸焼けや悪心といった消化器症状を訴えることが比較的多いので、胃薬や消化剤を早めに併用するなどの対処が重要である。

現時点での適応はCTEPHのみであり、わが

国において近年急速に普及している肺動脈バルーン拡張術(balloon pulmonary angioplasty: BPA)とどのように組み合わせていくかが今後の検討課題である。血行動態が悪い患者ほどBPAの合併症も起こりやすいことを考えると、末梢型CTEPHもしくは外科的治療後に残存・再発したCTEPH患者に対してBPAを考慮する場合には、まずリオシグアトを導入して血行動態を改善させた後にBPAを行うことが、治療の安全性を高めてよりよい治療効果を得るためによいのではないかと筆者は考える。また、間もなく適応追加承認される見込みのPAHについては、PDE5阻害薬との併用は原則禁忌であるため、PDE5阻害薬との使い分けが最大の問題になるものと思われる。これについてはさらなる検討を待ちたい。

文 献

- 1) Ghofrani HA, et al.: Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur Respir Rev* 18:35-41, 2009
- 2) Becker EM, et al.: Effects of different pulmonary vasodilators on arterial saturation in a model of pulmonary hypertension. *PLoS One* 8:e73502, 2013
- 3) Ghofrani HA, et al.: Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 36:792-799, 2010
- 4) Ghofrani HA, et al.: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369:330-340, 2013
- 5) Rubin L, et al.: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): 1-year results from the PATENT-2 long-term extension study. *Chest* 144 (4_MeetingAbstracts): 1024A, 2013
- 6) Galie N, et al.: A placebo-controlled, double-blind Phase II interaction study to evaluate blood pressure following addition of riociguat to patients with symptomatic PAH receiving sildenafil (PATENT PLUS). *Am J Respir Crit Care Med* 187:A3530, 2013
- 7) Ghofrani HA, et al.: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 369:319-329, 2013
- 8) Simonneau G, et al.: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 1-year results from the CHEST-2 long-term extension study. *Chest*. 144 (4_MeetingAbstracts): 1023A, 2013

著者連絡先 (〒113-8655) 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部附属病院循環器内科 波多野 将

進歩した肺高血圧症の病態解明—実地医家の理解と診療の向上のために—

その他の肺動脈性肺高血圧症

波多野 将

東京大学医学部附属病院循環器内科／はたの・まさる

はじめに

肺動脈性肺高血圧症 pulmonary arterial hypertension (PAH) は特発性 idiopathic/遺伝性 heritable 肺動脈性肺高血圧症 (I/HPAH) 以外にも種々の疾患が含まれる。本稿では PAH のうち他項で取り上げていない、薬物・毒物誘発性 PAH、門脈肺高血圧症 portopulmonary hypertension (PoPH)、HIV 感染症による PAH について解説する。

薬物・毒物誘発性 PAH

PAH 発症との因果関係がわかっている(疑われている)薬物・毒物には表1のようなものがある¹⁾。この中で代表的なのはアミノレックス、フェンフルラミンなどの食欲抑制薬であり、1960年代にはすでに欧州においてアミノレックスと原発性肺高血圧症 primary pulmonary hypertension (PPH：現在の I/HPAH) との関連が指摘されている。1996年にはフェンフルラミンを中心とした食欲抑制薬により PPH の発症率が 10.1 倍になり、3ヵ月以上服用を続けると 23.1 倍にも上がることが報告され²⁾、欧州では 1998 年にこれらの食欲抑制薬の発売は中止された。しかし、フランスではベンフルオレックスの販売が 2009 年まで続けられ、特に 1998～2009 年の間に多く使用された。フランスのレジストリーでは、1999～2011 年の間に 85 例のベンフルオレックス服用による PAH が報告されている。これによれば、服用期間の中央値は 30 ヶ月で、服用開始から PAH 発症までの期間

表1 薬物・毒物誘発性 PAH の原因物質

確実	可能性あり
アミノレックス(食欲抑制薬)	コカイン
フェンフルラミン(食欲抑制薬)	フェニルプロパノールアミン
デクスフェンフルラミン(食欲抑制薬)	セントジョーンズワート
毒性の菜種油	抗癌剤
ベンフルオレックス(食欲抑制薬)	インターフェロン α および β
SSRI	アンフェタミンおよびその類似薬
可能性高い	可能性が否定できない
アンフェタミン	経口避妊薬
レトリプトファン	エストロゲン
メタンフェタミン	喫煙
ダサチニブ	

(文献1)より引用、一部改変)

の中央値は 108 ヶ月であった。また、25% の症例では弁膜症も合併しており、食欲抑制薬は弁膜症との関連も指摘されている。

チロシンキナーゼ阻害薬は一時期 PAH 治療薬として期待され、イマチニブ(グリベック[®]) は PAH 患者を対象として国際共同 II/III 相試験も行われたが、その高い有害事象発現率から予後を改善することができず、PAH 治療薬としての開発が断念された。一方、チロシンキナーゼ阻害薬の一つであるダサチニブ(スプリセル[®]) は、逆に PAH 発症との関連が指摘されている。フランスでダサチニブによる治療を受けた慢性骨髄性白血病患者 2,900 人のうち、13 人が PAH を発症し、欧州全体ではダサチニブ

- 薬物・毒物誘発性 PAH の原因薬剤には食欲抑制薬、ダサチニブ、インターフェロンなどがある。
- 薬物・毒物誘発性 PAH の治療に当たっては原因薬剤の中止が基本となる。PAH 患者を診る際には必ず薬物治療歴やサプリメント摂取歴などを詳細に聴取する。
- PoPH は肝硬変患者の 1~2%、門脈圧亢進症の患者の 2~6% に合併するとされる。
- PoPH を疑う患者に対しては HVPG の測定が有用である。門脈圧亢進症がある場合には、 $HVPG \geq 10 \text{ mmHg}$ となる。

投与により PAH を発症した患者は約 100 人に上るとされている。ダサチニブによる PAH 発症率は少なくとも 0.45% 以上と考えられている³⁾。ダサチニブ以外のチロシンキナーゼ阻害薬による PAH 発症は現在のところ報告されていない。

インターフェロン(IFN)の有害事象としては間質性肺炎が広く知られているが、IFN- α および β は PAH 発症の危険因子としても知られている。フランスのレジストリーによれば、1998~2002 年の間に IFN 使用歴のある PAH 患者が 53 名報告されている¹⁾。そのほとんど(48 名)は慢性 C 型肝炎に対して IFN- α が投与されたものであり、さらにその多くは HIV との重複感染や門脈圧亢進症などの、他の PAH の危険因子を併せ持っていた。すなわち、IFN はなんらかの PAH の危険因子がある症例に対し、PAH 発症のトリガーとして働いているのではないかと考えられる。その機序として、IFN- α および β は肺動脈の血管内皮細胞からエンドセリン-1 を放出させることが基礎実験から報告されている。IFN 投与開始から PAH 発症までの平均期間は約 3 年と報告されている。

これらの薬物・毒物誘発性 PAH に対する治療法としては、原因薬剤の中止は当然のことであるが、ダサチニブにしても IFN にしても、薬剤の中止のみでは必ずしも PAH の十分な改善は認められないことが報告されている。このため、I/HPAH に準じて肺血管拡張薬を用いた治療が行われることが一般的である。食欲抑制薬による PAH の予後は IPAH と同等である

とされている。

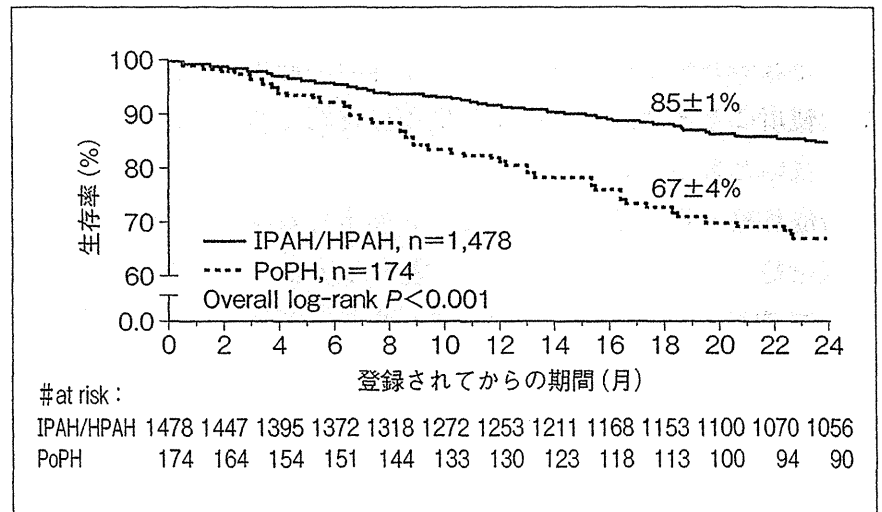
門脈肺高血圧症

PoPH は「慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認め、安静時平均肺動脈圧(mPAP) $\geq 25 \text{ mmHg}$ 、肺動脈楔入圧(PCWP) $< 15 \text{ mmHg}$ 、肺血管抵抗(PVR) $> 240 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 」によって定義される。肝硬変患者においては全身血管抵抗の減少とそれに伴う心拍出量の増加をしばしば認め、その場合は心拍出量の増加に伴い肺動脈圧が上昇するが、肺動脈圧の上昇のみで肺血管抵抗の上昇を伴っていない場合には PoPH とは呼ばない。なお、PoPH を疑う場合には、右心カテーテルの際に肝静脈圧較差(肝静脈楔入圧と肝静脈圧の差(HVPG))を測定すると良い。通常は 5 mmHg 未満であるが、門脈圧亢進症がある場合には HVPG は 10 mmHg 以上になる。PoPH は肝硬変患者の 1~2%、門脈圧亢進症の患者の 2~6% に合併するとされる。

Krowka らが REVEAL Registry のデータをまとめた報告によれば、PoPH の患者は I/HPAH の患者と比してエントリー時の血行動態は有意に良い(mPAP $49 \text{ vs } 53 \text{ mmHg}$, $p < 0.001$, 心拍出量 $5 \text{ vs } 4 \text{ l/分}$, $p < 0.001$, PVR $8 \text{ vs } 12 \text{ Wood units}$, $p < 0.001$)にもかかわらず、その予後は図 1 に示した通り有意に不良であった⁴⁾。当然のことながら、PoPH の患者は基礎に肝疾患を有しており、その肝疾患自体の予後に大きく影響を受けているのは確実ではあるが、一方で PoPH の患者は十分な肺血管拡張

- ボセンタンは中等度以上の、アンブリセentanは重度の肝障害がある患者には禁忌であるため、PoPHの患者に対する投与は慎重に判断する必要がある。
- その他の肺血管拡張薬についてもPoPHの患者においては薬物代謝の問題から認容性が低いことが多い。このため、低用量から開始して認容性をみながら維持量を決めることが重要である。

図1 PoPHの予後(文献4)より引用)



薬の投与が行われないことが多く、このことも予後に影響を与えているものと考えられる。実際、先ほどのKrowkaらの報告によれば、エントリー以前に肺高血圧症 pulmonary hypertension (PH)の診断がなされていた患者においても、エントリー時に肺血管拡張薬が投与されていなかった患者の割合はI/HPAHの患者に比して有意に高く(16% vs 6%, $p < 0.001$)、エントリー後もエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)が投与された患者の割合はI/HPAHの患者に比して有意に低かった。ボセンタン(トラクリア®)は中等度以上の肝障害のある患者には禁忌であるし、アンブリセentan(ヴォリブリス®)もまた重度の肝障害のある患者に対しては禁忌であるため、確かにPoPHに対するERAの投与は慎重に行うべきである。とはいえアンブリセentanについては過去にボセンタンで肝障害が出現した症例に対しても安全に投与できたとの報告⁵⁾や、PoPHに対する有効性・

安全性を示した報告⁶⁾もあり、PoPHに対しても比較的安全に使用できるものと考えられる。ただし、薬物代謝の問題からその認容性については明らかにその他のPAHの患者に比べると劣るため、低用量から開始して認容性をみながら維持量を決定することが重要である。本年、第3のERAであるマシテンタン(オプスミット®)が承認されたが、まだ新しい薬剤であるためPoPHに対する有効性・安全性は明らかではない。しかしながら、国際共同治験においては肝障害の発生率がプラセボ群と変わらなかったことが報告されており、PoPHの患者にも安全に使用できることが期待されている。PoPHの患者においてPAH治療薬に対して認容性が低いのは、プロスタサイクリン製剤およびホスホジエステラーゼ(PDE)-5阻害薬についても同様であり、PoPHに対しては他のPAHの症例に使用するような最大量・高用量の肺血管拡張薬の使用はできないことが多い。このため、

- PoPH は基礎にある肝疾患が予後規定因子となることが多い。肝臓移植の適応がある症例については、血行動態が移植の禁忌 ($mPAP \geq 35 \text{ mmHg}$, $PVR \geq 250 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$) に抵触しないところまで改善することを目標にする。
- HIV 感染症による PAH においては、HAART が血行動態を改善するかどうかは明らかではない。
- HIV 感染症による PAH においても肺血管拡張薬の投与を行うが、薬物相互作用の観点から PDE-5 阻害薬は多くの抗 HIV 薬と併用できない。

PoPH に対して肺血管拡張薬を使用する際には、それぞれの薬剤は認容性が許す範囲の低用量の使用にとどめ、早めに多剤併用に移行するのが良いと考えられる。

治療目標としては、基礎となる肝疾患に対する根治療法である肝臓移植を考慮するにあたり、移植時の $mPAP$ が 35 mmHg 以上、 PVR が $250 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 以上であると予後が不良であることが知られているため、これ未満に改善することを目指すべきである。なお、PAH に対する支持療法である抗凝固療法については、PoPH 患者の多くは易出血性であり、特に消化管出血のリスクが高くなるため推奨されない。

HIV 感染症による PAH

HIV 感染者の 0.5% が PAH を発症すると報告されている。多剤併用抗ウイルス薬療法 (HAART) および PAH 特異的治療薬が普及する以前はきわめて予後不良とされ、1 年生存率は 50% 程度であったが、現在では 5 年生存率は 70% を超える。HAART およびボセンタン投与により、数年後には 17% (10/59) の症例で血行動態が正常化したとの報告もある⁷⁾。HAART そのものが肺血行動態を改善するかどうかは明らかではないため、通常は PAH 治療薬の投与が行われる。先に述べたボセンタン以外にも、エポプロステノール (フローラン[®]) やトレプロステニル (トレプロスト[®]) の有効性

も報告されている。PDE-5 阻害薬については、シルデナフィル (レバチオ[®]) がリトナビル (ノービア[®])、ダルナビル (プリジスタ[®])、インジナビル (クリキシバン[®]) と、タダラフィル (アドシルカ[®]) がリトナビル、アタザナビル (レイアタツツ[®])、インジナビル、ネルフィナビル (ビラセプト[®])、サキナビル (インビラーゼ[®])、ダルナビルといった抗 HIV 薬と併用禁忌であるため、PDE-5 阻害薬を使用できる患者は限られている。

文 献

- 1) Simonneau, G. et al. : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62 : D34-41, 2013
- 2) Abenham, L. et al. : Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med 335 : 609-616, 1996
- 3) Montani, D. et al. : Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation 125 : 2128-2137, 2012
- 4) Krowka, M.J. et al. : Portopulmonary hypertension : a report from the US-based REVEAL Registry. CHEST 141 : 906-915, 2012
- 5) McGoon, M.D. et al. : Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. CHEST 135 : 122-129, 2009
- 6) Cartin-Ceba, R. et al. : Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. CHEST 139 : 109-114, 2011
- 7) Degano, B. et al. : Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 33 : 92-98, 2009

この症例から何を学ぶか

免疫抑制療法が有効であった
オーバーラップ症候群の一例

波多野 将

東京大学医学部附属病院循環器内科／はたの・まさる

症例の提示

症例：44歳，女性。

1. 主 訴

労作時息切れ。

2. 病 歴

現病歴：1991年，レイノー現象，両手指皮膚潰瘍を認めたため近医を受診。抗核抗体陽性(5,120倍)，抗RNP抗体陽性(140.1)，抗セントロメア抗体陽性(5,120倍)より混合結合組織病 mixed connective tissue disease (MCTD) およびCREST症候群と診断された。プレドニゾン(プレドニン®) (PSL) 20 mgを開始され，5 mgまで漸減，維持された。

2010年，右足趾潰瘍が出現。PSLは10 mgに増量された。

2011年6月頃，労作時息切れを自覚。症状増悪を認めたため，2012年4月に他院で心エコーを施行。推定右室圧(RVSP) 65～70 mmHgと肺高血圧 pulmonary hypertension (PH)を認めたため，同年5月，精査加療目的で当院循環器内科紹介受診，同年6月に当院第1回入院。右心カテーテルにて肺動脈圧(PAP) 83/25/45 mmHg，心係数(CI) 3.22 L/min/m²，肺血管抵抗(PVR) 674 dyne・sec/cm⁵と高度のPHを

認めた。肺血流シンチで左肺S¹⁺²，左肺下葉，右肺上葉，右肺下葉などに楔形血流欠損を認め，慢性血栓塞栓性肺高血圧症 chronic thromboembolic pulmonay hypertension (CTEPH)の関与も考えられたものの，膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 connective tissue disease-PAH (CTD-PAH)の要素が主体と考え，前医より投与されていたベラプロスト(ドルナー®など) 120 μgに加え，ボセンタン(トラクリア®) 125 mg，タダラフィル(アドシルカ®) 40 mg，ワルファリン(ワーファリン®)を開始して退院。また，膠原病については精査の結果，全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus (SLE)の診断基準を満たす(抗核抗体陽性，2006年に胸膜炎および血小板減少の既往あり，円盤状皮疹，日光過敏症の5項目を満たす)と判断され，SLE + 全身性強皮症 scleroderma (SSc)，CREST症候群の基準を満たす)のオーバーラップ症候群と診断された。

2012年7～9月，免疫抑制療法施行目的で当院第2回入院。免疫抑制療法導入前に施行した右心カテーテル検査では，mPAP 35 mmHgと，ボセンタンおよびタダラフィル開始により著明な肺動脈圧の低下を認めていた。カテーテル施行後，PSLを40 mgに増量し，エンドキサン

パルス療法(IVCY)を施行($500 \text{ mg/m}^2 = 650 \text{ mg/body}$)。これにより mPAP 29 mmHg まで低下を認めたものの、入院中胆管炎による敗血症性ショックを発症したため、IVCY は1回のみで終了し、PSL は20 mg まで減量されて退院となった。

以後、外来で PSL は5 mg まで漸減されたが、2013 年5月に労作時息切れの増悪を認めた。心エコー上 RVSP 83 mmHg (退院時は59 mmHg)と PH 増悪が疑われたため、外来でボセンタンを250 mg に増量。2013 年6月、精査加療目的で当院第3回入院。

既往歴：バセドウ病(2007 年)、出産、流産歴なし。

家族歴：叔母；膠原病(詳細不明)。

生活歴：飲酒；ビール 350 ml/日(週3回)、喫煙；なし。

3. 入院時身体所見

独歩で入院、身長 154.2 cm、体重 42.2 kg、BMI 17、血圧 96/50 mmHg、心拍数 102 bpm、体温 36.9°C 、 SpO_2 93% (室内気)。意識清明、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし。

頸部：頸静脈怒張なし、頸部 bruit を聴取せず、頸部リンパ節腫脹なし。

心音： S_1 (→) S_2 (↑) S_3 (−) S_4 (−)、心雑音を聴取せず。

呼吸音：清、ラ音なし。

腹部：平坦、軟、腸蠕動音あり、肝脾腫なし。

四肢：四肢動脈触知良好、下腿浮腫あり、手指皮膚硬化あり、爪郭部毛細血管拡張あり、両前腕伸側に石灰化を認める、左2-4指、右3/4指に手指短縮を認める、右2/5指 amputation 後、両手足にレイノー現象を認める。

皮膚：日光過敏あり。

4. 入院時検査所見

異常値を下線で示す。

血算：WBC $6,600/\mu\text{l}$ 、RBC $469 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 11.9 g/dl 、PLT $71.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 。

生化学：TP 4.2 g/dl 、ALB 4.1 g/dl 、AST 19 U/L 、ALT 10 U/L 、LDH 191 U/L 、ALP 292 U/L 、 γGTP 43 U/L 、T.Bil 0.5 mg/dl 、BUN 13.1 mg/dl 、Cre 0.51 mg/dl 、Na 143 mEq/l 、K 4.5 mEq/l 、Cl 108 mEq/l 、CK 32 U/L 、BNP 54.4 pg/ml 。

血清・免疫：CRP 0.25 mg/dl 、IgA 324 mg/dl 、IgG $1,110 \text{ mg/dl}$ 、IgM 66 mg/dl 、CH50 56.1 U/ml 、C3 98 mg/dl 、C4 33 mg/dl 、抗核抗体陽性(Speckled $40\times$ 、Centromere $2,560\times$)、抗 Sm 抗体 0.5 U/ml 以下、抗 DS-DNA 抗体 1.3 IU/ml 、抗 SS-DNA 抗体 2.7 U/ml 、抗 U1-RNP 抗体 5.0 U/ml 、抗 SS-A 抗体 76.7 U/ml 、抗 SS-B 抗体 5.4 U/ml 、以下、当院第1回入院時の結果)抗 Scl-70 抗体陰性、抗セントロメア抗体 153 index、抗カルジオリピン GP1 抗体 1.2 U/ml 以下、抗カルジオリピン IgG 抗体 8 U/ml 以下、ループスアンチコアグラント 1.11 (基準値 1.3 未満)。

凝固：PT-INR 1.47、aPTT 53.7 sec、Fib 381 mg/dl 、FDP $4.2 \mu\text{g/ml}$ 、Dダイマー $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以下。

血沈：21 mm/時。

尿定性：比重 1.010、pH 6.5、Pro (−)、Glu (−)、Ket (−)、OB (−)、Uro (±)、Bil (−)、Nit (−)、WBC (−)。

血液ガス分析：(室内気) pH 7.416、 PaCO_2 34.6 mmHg 、 PaO_2 64.2 mmHg 、 HCO_3^- 21.7 mmol/l 、BE -2.2 mmol/l 、 SpO_2 91.8%。

胸部単純 X 線：CTR 44.5%、左第2弓突出、右肺動脈下行枝径 18 mm (図1)。

12 誘導心電図：正常洞調律、心拍数 110 bpm、右軸偏位 (94°)、 V_1 で R 波増高 (7 mm) V_5 で深い S 波 (7 mm) (図2)。

胸部 CT：間質性肺炎なし、肺動脈に明らかな血栓を認めず (図3)。

肺血流シンチ：左肺 S^{1+2} 、 S^9 および舌区に楔形の集積低下を認める。右肺上葉(肺尖部や

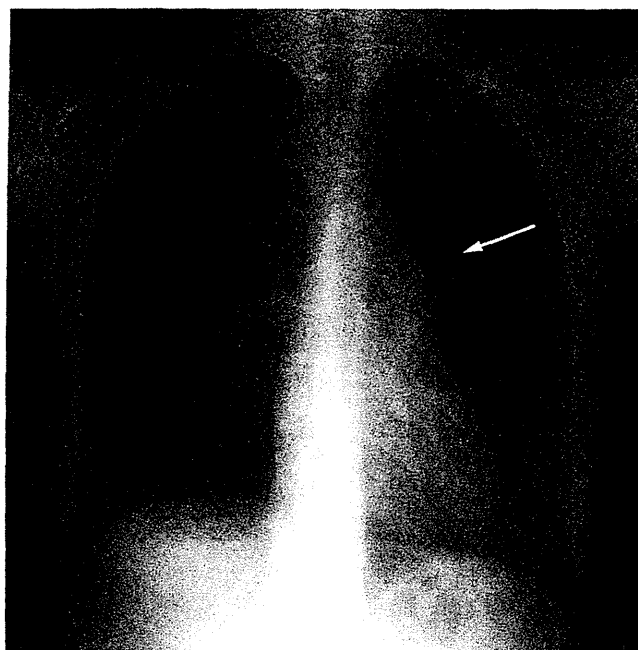


図1 胸部X線所見

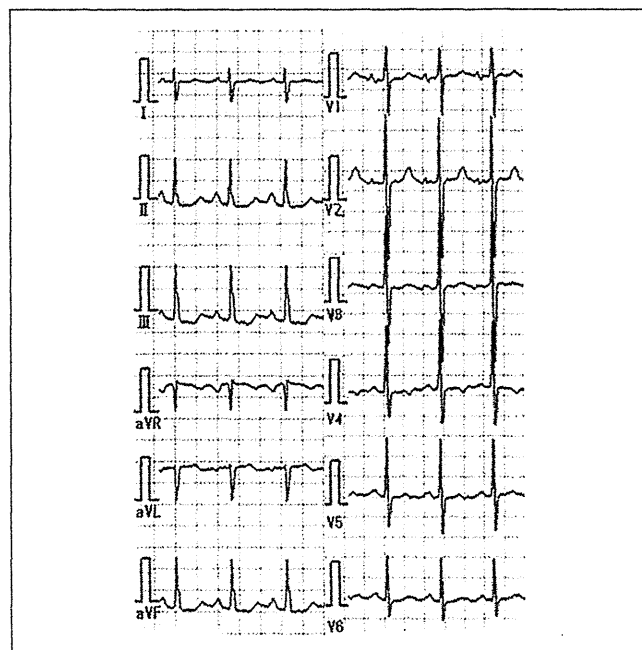


図2 12誘導心電図所見

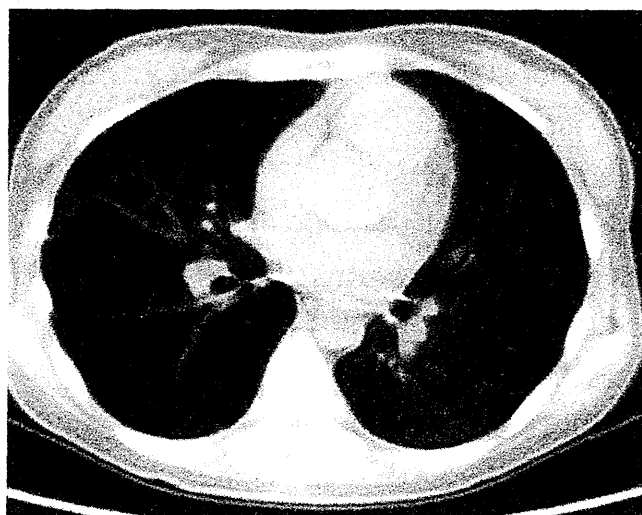


図3 胸部CT所見

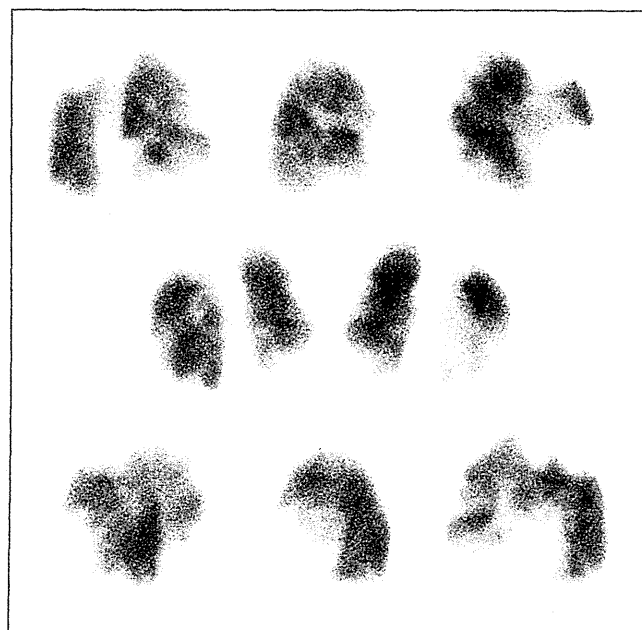


図4 肺血流シンチ所見

外側部), 右肺中葉, 下葉に楔形の集積低下を認める. 左右血流比は右:左 = 54:46 (図4).

心エコー: AoD 29 mm, LAD 38 mm, IVST/PWT 9/9 mm, LVDd/Ds 46/24 mm, % FS 47%, EF 79%, 左室壁運動異常を認めず, mild MR, mild TR, TRPG 55 mmHg (RVSP 63 mmHg), 右心系拡大(+), TAPSE 18.9 mm (図5).

呼吸器機能検査: VC 2.48L (92%), TLC 3.58 L (92%), FEV_{1.0} 2.08 L, FEV_{1.0}% G

84.8%, % DLco 57%, DLco/VA 67%.

右心カテーテル検査: HR 90 bpm, RAP 8 mmHg, PAP 80/24/47 mmHg, PCWP 10 mmHg, CO 5.48 l/min (CI 3.97 l/min/m²), PVR 540 dyne · sec/cm⁵. 肺動脈造影では右肺動脈は末梢領域(特に下葉)でやや avascular であり, 細動脈レベル以降での血管狭窄が疑われる. 区域枝レベルでの血栓などによる閉塞像

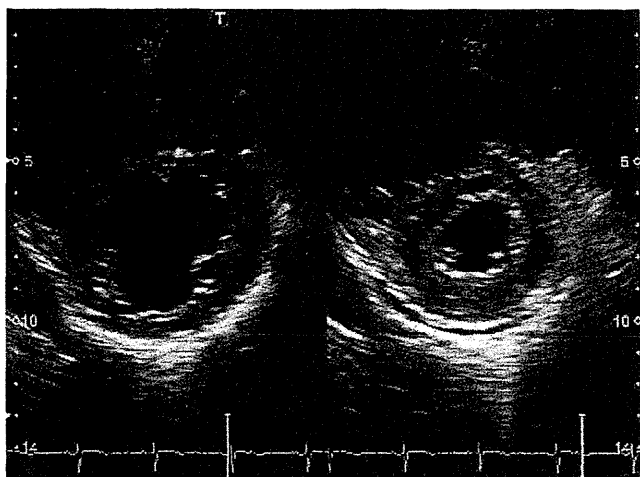


図5 心エコー所見

は認めない。左肺動脈は比較的末梢まで造影は良好だが、wash outはやや早い。下葉枝A10にはslitを認める。こちらも、区域枝レベルでの血栓などによる閉塞像は認めない(図6)。

第3回入院までの経過を図7に示す。

鑑別するべき疾患

1. PHの原因疾患

①CTD-PAH, ②CTEPH.

本症例は基礎疾患としてオーバーラップ症候群があるため、PHの原因としては第一にCTD-PAHを考える。しかし、肺血流シンチおよび肺動脈造影からCTEPHの存在も強く疑われた。本症例ではカルジオリピン抗体やループスアンチコアグラントは陰性であったが、一般にSLEには抗リン脂質抗体症候群を合併することが多く、PHの原因がPAHではなくCTEPHの場合もあることに注意が必要である。本症例にもCTEPHの要素もあるものと考えられたが、血栓内膜摘除術pulmonary endarterectomy (PEA)や肺動脈バルーン形成術balloon pulmonary angioplasty (BPA)の適応となる病変ではないため、抗凝固療法を開始するとともに、PAHの治療に準じて肺血管拡張薬(ボセンタン、タダラフィル)による治療を行うこととした。肺血管拡張薬に対する反応がきわめて良

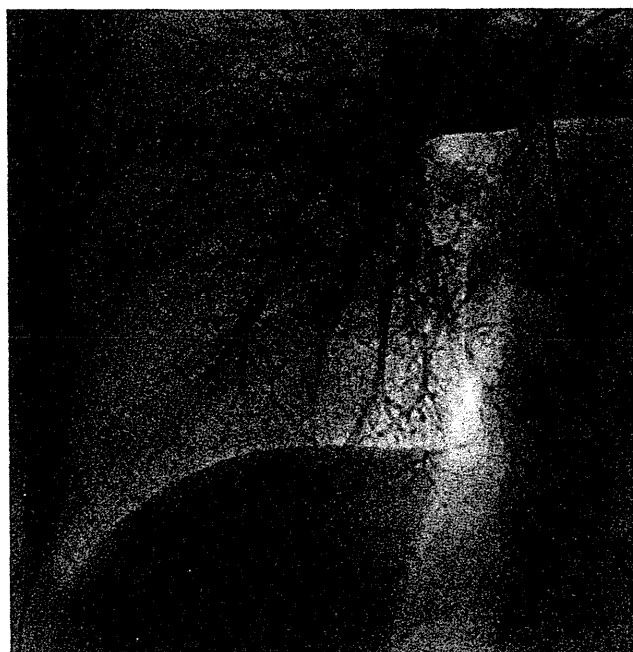


図6 肺動脈造影

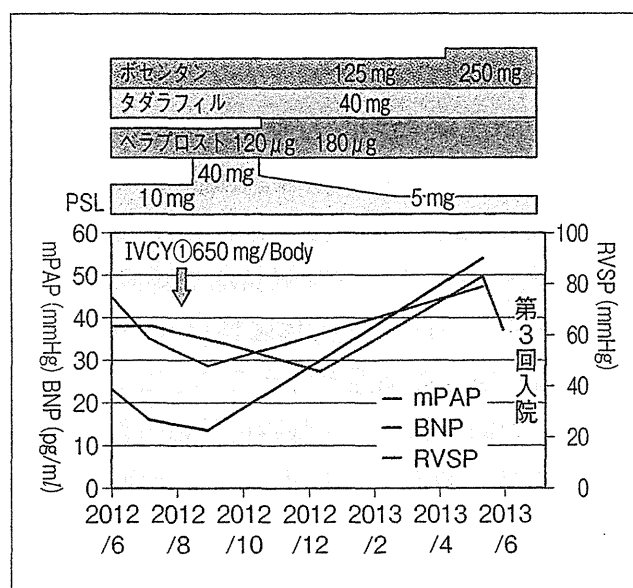


図7 第3回入院までの経過

好であった(1ヵ月間でmPAP 45→35 mmHgに低下)ことを考えると、本症例はCTEPHの関与も考えられるものの、PHの本体はCTD-PAHと考えてよいと判断した。

2. PAHの原因疾患

①SSc-PAH, ②SLE-PAH.

CTD-PAHにおける肺血管拡張薬の使用法は特発性PAH idiopathic PAH (IPAH)などと大きく変わるところはないが、原因疾患によっ

ては免疫抑制療法の適応があるというところが IPAH とは大きく異なるところである。一般に、SLE, MCTD, シェーグレン症候群であれば免疫抑制療法の有効性が期待でき、全身性強皮症に伴う PAH SSc-PAH においては無効であるとされている。本症例では皮下石灰沈着、レイノー現象、食道運動障害、強指症、毛細血管拡張症という CREST 症候群の特徴をすべて満たし、罹病期間も約 20 年になることから、完成された限局皮膚硬化型全身性強皮症 limited cutaneous SSc (lcSSc) の所見が前面に立つ病態と考えられた。一方で、SLE については診断基準を辛うじて満たすものの(抗核抗体陽性、胸膜炎および血小板減少の既往、円盤状皮疹、日光過敏症の 5 項目を満たす)、SLE に特徴的な身体所見には乏しく、抗 ds-DNA 抗体や抗 Sm 抗体は陰性であった。また、当初は MCTD と診断されていたが、当院第 3 回入院時は抗 U1-RNP 抗体は陰性であり、MCTD と診断しがたいと考えられた。このため、lcSSc + SLE のオーバーラップ症候群ということではできるものの、U1-RNP 抗体陽性(の時期があった)lcSSc-PAH の病態と考えるべきとも思われた。このため、第 3 回入院時の治療方針の決定に際しては、肺血管拡張薬による治療を強化、すなわちエボプロステノール導入なども考慮されたが、前年に PSL を 40 mg に増量して IVCY を 1 回施行した際に、mPAP 35 → 29 mmHg と血行動態の改善を認めていたため、免疫抑制療法に反応する病態が存在し、IVCY を 1 回のみで中止したことに加えて、PSL 減量のペースが早かったことが今回の増悪を招いた可能性があるのではないかと考え、再度免疫抑制療法を施行する方針とした。

入院後経過

上記の通り、免疫抑制療法を強化する方針とし、PSL を 40 mg に再増量するとともに IVCY

(650 mg/body) を再開した。IVCY 1 ヶ月後に施行した右心カテーテル検査では、mPAP 30 mmHg と入院時(47 mmHg)に比して著明な低下を認めた。このため、免疫抑制療法は有効と判断し、2013 年 11 月までに 2012 年に施行したのものも含め合計 6 回の IVCY を施行した。この間 PSL は 15 mg まで漸減され、2013 年 11 月に施行した最終の右心カテーテル検査では、mPAP 39 mmHg とやや上昇を認めたものの、IVCY 再開前と比して CI は上昇し(3.40 → 3.86 l/min/m²)、PVR は低下(439 → 418 dyne·sec/cm⁵)を認め、免疫抑制療法の効果は保たれているものと判断した。治療経過中の血行動態の推移は表 1 の通り。

診断のまとめ

1. PH の原因疾患：lcSSc + SLE のオーバーラップ症候群による CTD-PAH.
2. PAH の原因疾患：CTEPH.

本症例から学ぶべきこと

PH はその原因疾患により治療方針が大きく異なるため、鑑別診断が非常に重要である。特に膠原病の場合には PAH のみならず、本症例のように CTEPH や、さらには左心疾患や間質性肺疾患による PH を呈することも少なくないので注意が必要である。最近では PAH に対する抗凝固療法は controversial であるが、CTD-PAH において血栓症の関与も疑われる場合には抗凝固療法は必要であると思われる。また、CTEPH (の合併) が疑われる場合には、病変によっては PEA や BPA の適応になる場合もあるので、肺動脈造影まで含めた評価を行うべきである。

CTD-PAH の治療に当たっては、免疫抑制療法の適応があるかどうかの判断がきわめて重要となってくる。一般に、SLE, MCTD, シェーグレン症候群であれば免疫抑制療法の有効性が

表1 血行動態の推移

	2012/6 (初診時)	2012/9 (IVCY ①後)	2013/6 (再燃時)	2013/7 (IVCY ②後)	2013/11 (IVCY ③後)
治療内容	PSL 10 mg Ber 120 μ g	PSL 25 mg Ber 120 μ g Bos 125 mg Tad 40 mg	PSL 5 mg Ber 180 μ g Bos 250 mg Tad 40 mg	PSL 35 mg Ber 180 μ g Bos 250 mg Tad 40 mg	PSL 15 mg Ber 180 μ g Bos 250 mg Tad 40 mg
HR (bpm)	87	72	90	77	89
RAP (mmHg)	3	2	8	3	8
PCWP (mmHg)	7	6	10	5	11
PAP (mmHg)	83/25/45	49/14/29	80/24/47	49/16/30	60/24/39
CI (L/min/m ²)	3.22	3.04	3.97	3.40	3.86
PVR (dyne·sec/cm ⁵)	674	446	540	439	418
BNP (pg/mL)	22.7	13.8	54.4	11.4	12.2

Ber: ベラプロスト, Bos: ボセンタン, Tad: タダラフィル

期待でき、SSc-PAH においては無効であるとされているが、本症例のように複数の膠原病の要素がオーバーラップしているような場合には、そのうちの何が PAH の病態に最も関与しているかによっても治療方針が異なってくる。このため、必ず膠原病専門医にコンサルトしながら治療方針を決定するとともに、頻回に治療

効果判定を行って方針が正しいかどうかを常に再評価することが重要である。また、免疫抑制療法は通常治療薬を漸減していく方法をとるため、その過程で再増悪をきたすおそれがある。その場合には適宜肺血管拡張薬の増量・追加を考慮する必要があるため、その意味でも治療効果判定は重要である。



Common disease から入る 皮膚疾患

編集●土田哲也(埼玉医科大学皮膚科教授)

❖内科総合誌 Medical Practice の人気連載を単行本化。内科医など、皮膚科を専門としない医師を対象に、皮膚科 Common disease のポイントをわかりやすく解説している。クイズ形式でいろいろな鑑別疾患の臨床写真を紹介しているので楽しみながら学べる。ひととおり皮膚科の common disease を知っておきたいという医師に最適な 1 冊。

●B5判・212頁・4色刷／定価(本体7,000円+税) ISBN978-4-8306-3458-1

Ⓐ 文光堂 <http://www.bunkodo.co.jp> 定113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

特集

膠原病に伴う循環器疾患

強皮症に伴う肺高血圧症の病態と治療

波多野 将

呼 吸 と 循 環

第63巻 第11号 別刷

2015年11月15日 発行

医学書院

特集

膠原病に伴う循環器疾患

強皮症に伴う肺高血圧症の病態と治療*

波多野 将¹

はじめに

全身性強皮症(SSc)に伴う肺高血圧症(PH)には肺動脈性肺高血圧症(PAH), 左心疾患に伴う肺高血圧症(PVH), 間質性肺疾患に伴う肺高血圧症(ILD-PH)など様々なものがある。また, PHのなかでも非常に稀な病態と考えられている肺静脈閉塞症(PVOD)についても, SScの患者には合併頻度が高いことが明らかとなってきた。PAHについては近年次々と新たな肺血管拡張薬が登場してきたことに伴い, その治療成績も飛躍的に進歩しているが, SSc-PAHは肺血管拡張薬に対する反応が不良な症例も多く, 予後は依然として不良である。さらに, PAH治療薬のPVHやILD-PHに対する有効性は明らかではなく, むしろ病態を悪化させてしまうケースもあるため, 個々の病状に応じた治療方針の決定が求められる。一方で, 予後不良とされるSSc-PAHであっても, 積極的なスクリーニングによる早期発見・早期治療介入を行うことによりその予後を改善できることが近年示され, SSc-PAHにおいてはスクリーニングの重要性が一段と高まってきている。本稿ではこのような複雑な病態を呈するSScに伴うPHについて, その分類からスクリーニングおよび治療について解説する。

SScに伴うPHの分類

PHとは肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり, 安静時の平均肺動脈圧(mPAP)が25 mmHg以上のものをいう。肺動脈圧が上昇する原因には様々なものがあり, 表1のように分類される¹⁾。PAHは主として肺の抵抗血管である数十~数百 μ mレベルの細小動脈レベルにおいて, 「血管リモデリング」と呼ばれる血管内皮細胞の肥厚や中膜平滑筋細胞の過剰増殖の結果, 肺動脈の内腔が狭小化することによって生じ, 「mPAP $\geq$ 25 mmHgかつ肺動脈楔入圧(PAWP) $\leq$ 15 mmHgかつ肺血管抵抗(PVR) $>$ 3単位」によって定義される。SScはPAHを来す代表的な疾患であり(SSc-PAH), 後述するようにSScにおけるPAHの合併率は10%程度とされる。また, SSc-PAHはPAHのなかでも特に予後不良であることが知られており, Fisherらによれば, 特発性PAH(IPAH)の1年生存率が97.4%, 3年生存率が88.6%であるのに対し, SSc-PAHではそれぞれ82.5%, 48.2%に過ぎない²⁾。さらに近年では, 1'群としてPAHの亜型に位置づけられ, PAHよりも稀な疾患と考えられていたPVOD様の病態を合併する頻度が, SSc患者では非常に高いということが明らかとなってきた。Overbeek

* Pathophysiology and Management of Pulmonary Hypertension associated with Scleroderma

¹ 東京大学医学部附属病院循環器内科(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1) Masaru Hatano: Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo Hospital

表 1 肺高血圧症の分類(文献¹⁾より引用)

第1群. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)	第3群. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
1) 特発性肺動脈性肺高血圧症(idiopathic PAH: IPAH)	1) 慢性閉塞性肺疾患
2) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症(heritable PAH: HPAH)	2) 間質性肺疾患
1. BMPR2	3) 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患
2. ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1	4) 睡眠呼吸障害
3. 不明	5) 肺低換気障害
3) 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症	6) 高所における慢性曝露
4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症(associated PAH: APAH)	7) 発育障害
1. 結合組織病	第4群. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)
2. エイズウイルス感染症	第5群. 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症
3. 門脈肺高血圧	1) 血液疾患(慢性溶血性貧血, 骨髄増殖性疾患, 脾摘出)
4. 先天性心疾患	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, リンパ管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎)
5. 住血吸虫症	3) 代謝性疾患(糖原病, ゴーシェ病, 甲状腺疾患)
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)	4) その他(腫瘍塞栓, 線維性縦隔炎, 慢性腎不全)
第1"群. 新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)	区域性肺高血圧
第2群. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症	
1) 左室収縮不全	
2) 左室拡張不全	
3) 弁膜疾患	
4) 先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞	

らは、8名の限局皮膚硬化型全身性強皮症(lcSSc)に合併するPAH患者と11名のIPAH患者について、肺移植などの際に得られた病理組織像を検討し、IPAHでは11名中3名にしか認めなかった肺静脈の線維化が、lcSSc-PAHでは全例で認められたことを報告している³⁾。さらに、lcSSc-PAHでは8名中4名にPVODで認められるような肺うっ血像を認めた。一方、Guntherらは前毛細管性PHを呈するSSc患者26名のCT画像を解析したところ、肺門や気管支リンパ節腫大、小葉中心性のすりガラス影、小葉間隔壁の肥厚といった、PVODで認める特徴的な所見を高率に有し、16名(61.5%)の患者でこれらの所見を複数認めた⁴⁾。さらに、これらの患者においては臨床経過もPVODに類似しており、8名(50%)が肺血管拡張薬投与により肺水腫を生じており、3年生存率も30%以下と、PVODに特徴的なCT所見を一つ以下しか有しなかった患者の約80%と比べ、生命予後も有意に($p=0.03$)悪かった。ただし、これらの患者においては当然動脈病変も合併していることに注意が必要である。すなわち、SSc患者においては高率にPAHとPVODを合併すると理解するべきである。

また、SSc-PAHにおいては動脈病変そのものもIPAHとは異なる特徴を有している。先のOverbeekらの報告によれば、SSc-PAHにおいてはIPAHで認める中膜の血管平滑筋の増殖性病変は少なく、逆にIPAHではあまり認めない内膜の線維化が、SSc-PAHにおいては病変の主体となっている³⁾。このようなPVOD様病変の合併や動脈病変の特徴が、後に述べる治療に対する反応性や予後に大きく影響を及ぼしているため、SSc-PAHを診るうえではこれらの特徴をよく理解している必要がある。

また、SSc患者においては拡張障害をはじめとした心筋病変を合併することも多く、結果として「mPAP $\geq$ 25 mmHgかつPAWP $>$ 15 mmHg」によって定義される2群の左心疾患に伴う肺高血圧症(PVH)を呈することも少なくない。さらに、SScには間質性肺疾患に伴うPH(ILD-PH)を合併することも多い。ILD-PHについては肺血管拡張薬の有効性は定かではなく、SSc-PAHよりもさらに予後不良であるため、診療上注意が必要である⁶⁾。

では、SSc患者に合併するPAH、PVH、ILD-PHの頻度はどの程度であろうか。合計3,818人

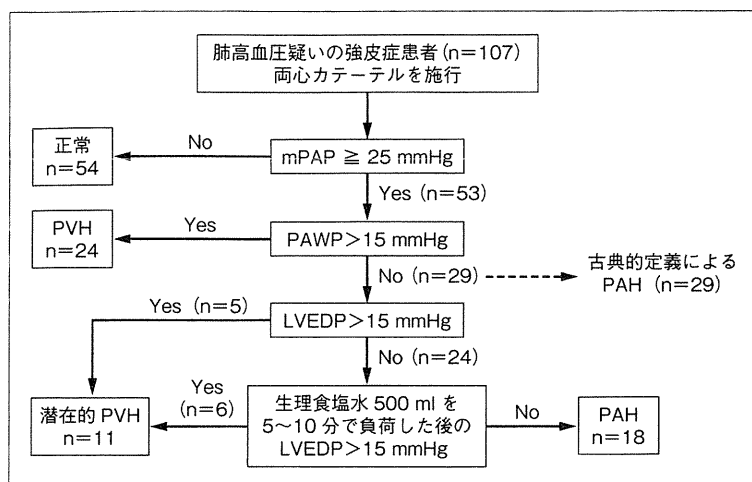


図 1 生理食塩水負荷による潜在的 PVH の検出(文献¹⁰⁾より引用改変)
mPAP: 平均肺動脈圧, PVH: 左心疾患による肺高血圧, PAWP: 肺動脈
楔入圧, LVEDP: 左室拡張末期圧, PAH: 肺動脈性肺高血圧症

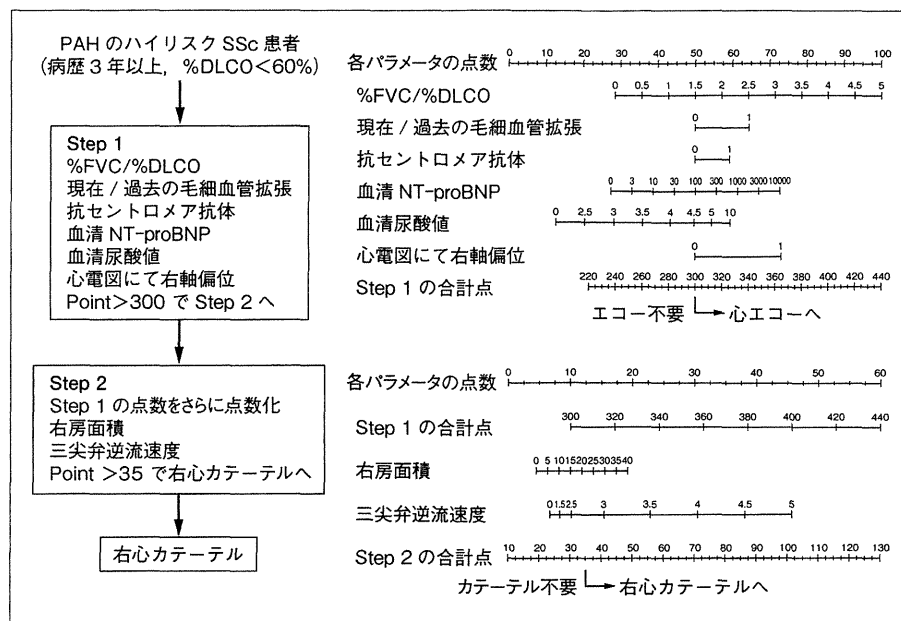
の SSc 患者を解析したメタ解析では, SSc 患者における PAH の有病率は 9% であった⁷⁾. SSc 患者における PAH の有病率の報告は複数あるが, いずれも有病率は 7~12% と報告しており, PAH は SSc 患者の約 10% に合併するものと考えられる. 一方, フランスの多施設前向き調査では, 384 例の SSc 患者を 3 年間追跡し, その間の PH 発症率は 100 人・年あたり 1.37 例, PAH が 0.61 例, PVH が 0.61 例, ILD-PH が 0.15 例と報告されている⁷⁾. これによれば PAH と ILD-PH の比は 4:1 程度ということになるが, 北米のレジストリー(PHAROS) (49:15)⁸⁾やイギリスのコホート (343:86, ただし, SSc 以外の膠原病も含む)⁹⁾でもほぼ同様の数字を報告しており, PAH と ILD-PH の発症頻度は概ね 10:2.5~3 と考えてよい. 一方, PAH と PVH の発症頻度は先の報告によれば 1:1 となるが, これは PHAROS レジストリーにおける PAH と PVH の発症頻度 49:7 と大きく異なる. ただし, PHAROS レジストリーは PAH のハイリスク患者を対象としたものであることに注意が必要である. 実際, FOX とも PAH と PVH の有病率を 29:24 と報告しており⁹⁾, SSc 患者における PAH と PVH の有病率はほぼ等しいと考えられる.

ここで問題となるのは, SSc の患者においては

これらの病態を複数あわせ持っている患者が少なくないということである. 例えば, ILD がなく, $mPAP \geq 25$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg, を満たす患者は通常 SSc-PAH と診断されてしまうが, 実際にはこのような患者は PVOD 様の病態や PVH を合併していることも少なくない. 特に, PVH の要素がありながら診断基準上は PAH とされている (=潜在的 PVH) 患者を検出することが, SSc 患者の診療においては極めて重要となる. Benjamin らは, SSc の患者 107 名に右心カテーテルを施行したところ, 前述の診断基準による PAH, PVH の患者は順に 29 名, 24 名いたが, PAH 患者 29 名のうち 11 名 (38%) は生理食塩水 500 ml 負荷により左室拡張末期圧 (LVEDP) が 15 を超え, 潜在的 PVH と診断されたことを報告している (図 1)¹⁰⁾. 後述する肺血管拡張薬は肺動脈側を拡張させるものであり, より下流側に病変の首座がある PVOD や PVH の患者に対して安易に使用すると肺うっ血を招く/悪化させる恐れがあるため, 個々の患者の病態を正しく理解することが特に重要となる.

強皮症に伴う PAH のスクリーニング

一般に PH の確定診断は右心カテーテルによるが, スクリーニングには心エコーおよび呼吸機能

図2 SSc-PAHのスクリーニングアルゴリズム(文献¹⁷⁾より引用改変)

検査における肺拡散能(DLCO)が有用である。ヨーロッパのガイドラインによれば、心エコーにて三尖弁逆流速度(TRV)>3.4 m/s〔≒三尖弁圧差差(TRPG)>46 mmHg〕であればPHの可能性が高く、逆にTRV≤2.8 m/s(≒TRPG≤31 mmHg)かつPHを疑わせるその他のエコー所見(右心系の拡大、心室中隔の扁平化、右室壁の肥厚)がなければPHの可能性は低いとされている¹¹⁾。また、SSc-PAHに限っても、TRPG≥45 mmHgであれば特異度97%、陽性適中率98%でPHを予測できるとされる¹²⁾。呼吸機能検査については、%DLCOの低下がPHのスクリーニングに特に有用とされ、%DLCO<55%ないし%FVC/%DLCO≥1.6の場合にはPHの可能性が高い¹²⁾。血清学的検査ではBNP、NT-proBNPのいずれもスクリーニングに有用であり、CavagnaらはBNP>64 pg/mlなら特異度87%、NT-proBNP>239.4 pg/mlなら特異度80%でSSc-PAHの存在を予測できるとしている¹³⁾。また、同じ報告では、BNPとNT-proBNPを比較すると、若干BNPのほうがスクリーニングとして優れているとしている。血清尿酸値はSSc-PAHのみならず種々の原因のPAH患者において上昇していることが報告され

ており、やはりスクリーニングとして有用である^{14,15)}。

また、SSc-PAHのスクリーニングについては、北米とヨーロッパを中心として18カ国62施設466名が参加して行われたDetect studyの結果が2013年に発表された¹⁶⁾。これによれば、まずStep 1で6つの非侵襲的パラメータ(呼吸機能検査における%FVC/%DLCO、現在/過去の毛細血管拡張、抗セントロメア抗体、血清NT-proBNP、血清尿酸値、心電図での右軸偏位の有無)を点数化し、一定以上であればStep 2として心エコーによる評価を行う。心エコーでは右房の面積と三尖弁逆流速度を点数化し、これが一定以上であれば右心カテーテルを行ってPHの確定診断を行うというものである(図2)。このアルゴリズムを用いると、右心カテーテルまで行った患者のうち実際にPHと診断されるのは35%(69/198)程であるが、見落としが4%と極めて少ないため、優れたSSc-PAHのスクリーニングアルゴリズムとして現在推奨されている。

Humbertらは、症状が出現してから診断されたSSc-PAHでは90%近くがWHO機能分類Ⅲ度ないしⅣ度なのに対し、心エコーによる積極的

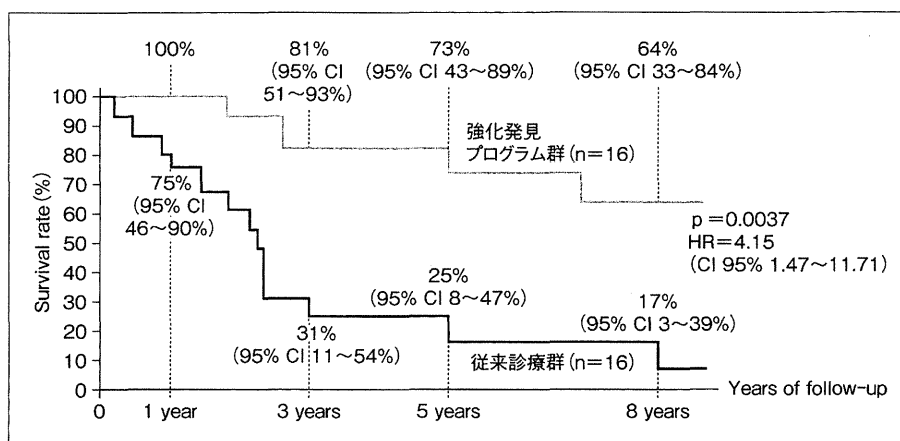


図3 SSc-PAHにおける積極的スクリーニングによる予後の改善(文献¹⁸⁾より引用改変)
三尖弁逆流速度(TRV)>3 m/sもしくは $2.5 \leq \text{TRV} \leq 3 \text{ m/s}$ で息切れの症状を伴う場合に右心カテーテルを行うというプロトコルでスクリーニングを行った場合、PHを疑わせる自覚症状が出てから右心カテーテルを行った群よりも有意に予後の改善を認めた。

なスクリーニングを行うと半数がI度ないしII度で診断することができるとともに、その予後も良好なことを報告しており(図3)¹⁷⁾、積極的なスクリーニングを行うことがSSc-PAHの予後改善に重要と考えられる。

SSc-PAHのスクリーニングに運動負荷心エコーを用いることは、エビデンスが不足しているという理由でESC/ERSのガイドライン上は推奨されていない¹¹⁾。一方、Grunigらは、特発性/遺伝性PAHの血縁者では、年齢を合わせた対照群に比して運動時の三尖弁逆流速度(TRV)が有意に高かったことを報告しており¹⁸⁾、運動負荷心エコーはPAHのハイリスク群を検出するのには有用である可能性がある。実際、Condiffらは、安静時にはPHはなく、運動時にのみPHを呈したSScの患者42名を追跡したところ、8名(19%)が平均 838 ± 477 日後にPHを発症したことを報告している⁹⁾。さらに、Codulloらは、運動負荷時の最大右室収縮期圧(RVSP)と安静時のRVSPの差が18 mmHgを超える場合には、感度50%、特異度90%でその後のPH発症を予測できるとしている¹⁹⁾。このように、SScの患者においても、運動負荷心エコーは将来のPH発症を予測するための検査として有用である可能性がある。

SSc-PAHの治療の進歩

SSc-PAHに限らず、現在PAH治療の中心となっている治療薬はプロスタサイクリン(PGI₂)誘導体、エンドセリン(ET)受容体拮抗薬(ERA)、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬である。現在、わが国においては、PGI₂誘導体は内服薬であるベラプロストおよびその徐放剤と静注薬であるエボプロステノール、さらには皮下注ないし静注で使用するトレプロステニルが、ERAはET_AおよびET_Bの両者を阻害するボセンタンおよびマシテンタンとET_Aのみを阻害するアンプリセンタン、PDE5阻害薬はシルデナフィルとタダラフィルが、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬はリオシグアトがそれぞれPAHに対して保険適応を得ている。このように使用可能なPAH治療薬は毎年のように増えているが、これらの実際の使用法についてはいまだ定まったものがないというのが現状である。Johns Hopkins pulmonary hypertension programのSSc-PAH治療アルゴリズムではWHO機能分類II度ないしIII度の患者の第一選択薬をPDE5阻害薬としている(図4)²⁰⁾一方で、カナダでSScの専門医117人に対して行った調査によれば、軽症のPAH患者に対