

# 心臓病変及び肺高血圧症 重症度分類，CQ 及び診療アルゴリズム

研究分担者	<b>波多野将</b>	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー・膠原病内科学分野 教授
研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	<b>牧 尚孝</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
協力者	<b>小室一成</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 教授
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

## 研究要旨

全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成にあたり、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、CQ及び診療アルゴリズムを作成した。心臓病変の重症度分類においては、自覚症状及び左室駆出率を基本としながら、強皮症の心臓病変として合併することの多い拡張障害を加味した内容とした。また、肺高血圧の重症度分類は前回のものとは変更はないが、新たに肺高血圧の定義を付記した。ただし、肺高血圧の診断に際しては、心臓カテーテル検査を原則とするものの、多くの施設で広く施行可能となるよう、心エコーによる診断も認めることとした。CQについては原則前回のを踏襲しながら、新しい知見を反映した内容とした。CQに対する推奨度には新Minds推奨グレードを用い、エビデンスレベル分類については、旧エビデンスレベル分類のI及びIIをA、IIIをB、IVをC、及びVをDとした。診療アルゴリズムにおいては、心臓病変について心電図や心臓超音波検査などでスクリーニングをした上で各疾患に応じた精査加療を行う手順を示すことで、非専門医から専門医への橋渡しがスムーズに行えるよう留意した。肺高血圧については肺動脈性肺高血圧症の最新ガイドラインを取り入れながら、強皮症に合併することの多い肺静脈閉塞症、左心疾患による肺高血圧、間質性肺疾患による肺高血圧の鑑別にも注意が向かうように配慮した。

## A. 研究目的

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症

度分類・診療ガイドラインは現在の医療現場の状況を認識した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針を提示することを目的としている。肺高血圧及び心臓病変は全身性強皮症の生命予後を規定しうる重大な合併症である。このため、重症度を正確に把握して早期に適切な治療介入を行うことが重要であり、一般臨床医でも分類しやすい簡便な重症度分類となるよう心がけた。CQ については日常臨床に役立つよう、実際の医療現場で遭遇するであろう問題点を取り上げ、これに対する推奨文を作成し、エビデンスレベル及び推奨グレードから推奨度を定めた。また、診療アルゴリズムについても一般臨床医にも分かりやすいようにフローチャート形式とした。

## B. 研究方法

2010 年に改定された全身性強皮症診療ガイドラインを参考とし、最新の知見を取り入れて肺高血圧及び心臓病変の新たな重症度分類、CQ 及び診療アルゴリズムを作成した。CQ に対する推奨度には新 Minds 推奨グレードを用い、エビデンスレベル分類については、旧エビデンスレベル分類の

I ( システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス)及び (1 つ以上のランダム化比較試験による)を A、 (非ランダム化比較試験による)を B、 (分析疫学的研究)を C、 (記述研究)及び (患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見)を D とした。

## C. 研究結果

### 1. 重症度分類

#### (1) 心臓病変

心臓病変の重症度分類を表 1 に記した。各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。

また、拡張早期左室流入波 (E 波) と僧帽弁輪速度 (e' 波) の比  $E/e' > 15$  を拡張障害と定義する。

#### (2) 肺高血圧症

- 0(normal) 肺高血圧症(PH)なし
- 1(mild) PH あり, かつ WHO クラス I
- 2(moderate)PH あり, かつ WHO クラス II
- 3(severe)PH あり, かつ WHO クラス III
- 4(very severe) PH あり, かつ WHO クラス IV

なお、右心カテーテルにて安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上のものを PH と診断するが、右心カテーテルが施行できない場合には、心エコーにおける三尖弁逆流速

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率(EF)
0 (normal)	なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	NHYA I 度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NHYA II 度	治療を要する不整脈、伝導異常		40%<EF<50%
3 (severe)	NHYA III 度	カテーテルアブレーションもしくはペースメーカーの適応		EF<40%
4 (very severe)	NHYA IV 度			

表 1. 心臓病変の重症度分類

度が 3.4 m/分を超える場合(= 三尖弁圧較差が 46 mmHg を超える場合)に PH と診断する。

## 2. 診療ガイドライン

### (1) 心臓病変

・CQ1 全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？

推奨文：拡張障害は SSc に合併する心臓病変として最も頻度が多く、約 20%の SSc 患者に認めるため、スクリーニングを行うことを推奨する。

推奨度：1C

・CQ2 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変にはどのようなものがあるか？

推奨文：SSc に合併する心臓病変には拡張障害の他、収縮障害、冠動脈疾患、伝導障害、心外膜炎、弁膜症(大動脈弁、僧帽弁)などがあり、その検索を行うことを推奨する。

推奨度：1C

・CQ3 全身性強皮症に伴う心臓病変の血清学的指標はあるか？

推奨文：心筋障害のスクリーニング及び重症度評価に際しては、血清学的マーカーの BNP または NT-proBNP の測定を提案する。

推奨度：2C

・CQ4 全身性強皮症に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？

推奨文：SSc に伴う心臓病変の検出には心臓 MRI 及び心筋シンチグラフィを行う

ことを提案する。

推奨度：2C

・CQ5 全身性強皮症に伴う心臓病変に Ca 拮抗薬は有用か？

推奨文：Ca 拮抗薬は SSc に伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2C

・CQ6 全身性強皮症に伴う心臓病変に ACE 阻害薬や ARB は有用か？

推奨文：ACE 阻害薬や ARB は SSc に伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2C

・CQ7 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？

推奨文：SSc に伴う心臓病変に特異的な治療薬はなく、原因疾患に応じた治療を行うことを提案する。

推奨度：2C

・CQ8 全身性強皮症に伴う心臓病変に免疫抑制療法は有用か？

推奨文：SSc に伴う心外膜炎に対してはステロイドの投与を提案する。SSc に伴うその他の心臓病変に対する免疫抑制療法の有用性は明らかではない。

推奨度：心外膜炎に対するステロイド投与 = 2D, その他の心臓病変に対する免疫抑制療法 = なし

### (2) 肺高血圧症

CQ1 全身性強皮症(SSc)における肺高血圧症(PH)の成因と頻度は？

推奨文：SSc に合併する PH には肺動脈

性肺高血圧症(PAH), 左心疾患によるPH(PVH), 間質性肺疾患によるPH(ILD-PH)がある。PAHはSSc患者の約10%に合併し、SSc-PAH, PVH, ILD-PHの比は10:10:2.5~3程度である。

推奨度: なし

・CQ2 全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症(SSc-PAH)をきたすリスク因子は何か?

推奨文: IcSSc, 抗セントロメア抗体, 抗U1RNP抗体がPAHのリスク因子となるが、すべてのSSc患者で年1回の定期的なスクリーニングを推奨する。

推奨度: 1C

・CQ3 SSc-PAHのスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか?

推奨文: 身体所見(毛細血管拡張), 血清学的検査(血清BNPもしくはNT-proBNP高値, 血清尿酸値高値), 心電図(右軸偏位), 呼吸機能検査(%FVC/%DLCO高値), 心エコーが有用であり、その施行を推奨する。

推奨度: 1C

・CQ4 右心カテーテルを施行する基準は?

推奨文: 心エコーにて三尖弁逆流速度(TRV)が3.4m/sを超える、もしくは推定右室収縮期圧(RVSP)が50mmHgを超える場合にはPHである可能性が高いため右心カテーテルを行うことを提案する。TRV 3.4m/sもしくはRVSP 50mmHgの場合には、その他にPHを疑わせる所見があれば右心カテーテルを行うことを提案する。

推奨度: TRV > 3.4 m/s もしくは RVSP > 50 mmHg の場合 = 2A TRV 3.4 m/s もしくは RVSP 50mmHg の場合 = 2B

・CQ5 全身性強皮症に伴うPHの中で、肺静脈閉塞症(PVOD)様病変の合併頻度は? その鑑別法は?

推奨文: 重症のSSc-PAHには約半数でPVOD様病変を合併している可能性がある。確定診断は組織学的検査によるが、胸部CTで小葉間隔壁の肥厚, 小葉中心性のすりガラス影, 縦隔リンパ節腫大を認める場合に疑うことを提案する。

推奨度: 2C

・CQ6 全身性強皮症に伴うPAHの予後を規定する因子は?

推奨文: 年齢及び心係数がSSc-PAHの予後規定因子であるため、これらの因子を考慮することを推奨する。性別(男性), サブタイプ(限局皮膚硬化型), WHOFC, 肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるため、これらの因子も考慮することを提案する。

推奨度: 年齢, 心係数(CI) = 1C 性別, サブタイプ, WHOFC, 肺血管抵抗(PVR) = 2C

・CQ7 SSc-PAHに対して支持療法は必要か?

推奨文: 右心不全に対する利尿剤投与, PaO<sub>2</sub> 60mmHgを維持するための酸素療法を行うことを提案する。

推奨度: 2C

・CQ8 全身性強皮症に伴うPHに免疫抑制療法は有用か?

推奨文: SSc-PAHに対して免疫抑制療法は行わないことを提案する。

推奨度：2C

・CQ9 肺動脈圧が境界域高値(21～24 mmHg),あるいはWHO機能分類Ⅰ度の症例に対して薬剤介入すべきか？

推奨文：肺動脈圧が境界域(21～24 mmHg),あるいはWHO機能分類Ⅰ度の症例に対する薬剤介入の有用性は証明されていない。

推奨度：なし

・CQ10 WHO機能分類Ⅱ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？

推奨文：エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)(ボセンタン,アンプリセンタン,マシテンタン),ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬(シルデナフィル,タダラフィル),可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬(リオシグアト)をWHOFCⅡ度のSSc-PAHに対して使用することを推奨する。また,ベラプロスト及びその徐放剤をWHOFCⅡ度のSSc-PAHに対して使用することを提案する。

推奨度：ERA,PDE5阻害薬,sGC刺激薬=1B ベラプロスト徐放剤=2C ベラプロスト通常錠=2D

・CQ11 WHO機能分類Ⅲ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？

推奨文：ERA(ボセンタン,アンプリセンタン,マシテンタン),PDE5阻害薬(シルデナフィル,タダラフィル),リオシグアト,エポプロステノール静注,トレプロステニル皮下注,イロプロスト吸入をWHOFCⅢ度のSSc-PAHに対して使用することを推奨する。

ベラプロスト,トレプロステニル静注をWHOFCⅢ度のSSc-PAHに対して使用することを提案する。また,これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。

推奨度：ERA,PDE5阻害薬,リオシグアト,エポプロステノール静注,トレプロステニル皮下注,イロプロスト吸入=1B ベラプロスト,トレプロステニル静注=2B 初期併用療法=2A

・CQ12 WHO機能分類Ⅳ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？

推奨文：WHOFCⅣ度のSSc-PAHに対してはエポプロステノール静注を推奨する。ERA(ボセンタン,アンプリセンタン,マシテンタン),PDE5阻害薬(シルデナフィル,タダラフィル),リオシグアト,トレプロステニル皮下注及び静注,イロプロスト吸入,これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。

推奨度：エポプロステノール静注=1A 初期併用療法=2A ERA(ボセンタン,アンプリセンタン,マシテンタン),PDE5阻害薬(シルデナフィル,タダラフィル),リオシグアト,トレプロステニル皮下注及び静注,イロプロスト吸入=2C

・CQ13 SSc-PAHの治療目標は？

推奨文：WHOFCⅠ度ないしⅡ度,心エコー上右室機能の正常化,右心カテーテルにて右房圧<8 mmHg及び心係数>2.5～3.0 L/min/m<sup>2</sup>,6分間歩行距離>380～440 m,BNPもしくはNT-proBNP正常化を目標とすることを推奨する。

推奨度：1C

・CQ14 間質性肺病変に伴う PH(ILD-PH)の場合に肺血管拡張薬を使用すべきか？

推奨文：ILD に伴う PH に対する PAH 治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。

推奨度：2C

・CQ15 SSc-PAH や ILD に対して肺移植は有用か？

推奨文：難治性 SSc-PAH や ILD に対しては肺移植の適応を評価することを提案する。

推奨度：2C

・CQ16 SSc-PAH に対してイマチニブは有用か？

推奨文：イマチニブは難治性 PAH に有用である場合があるが、安全性の観点から投与しないことを提案する。

推奨度：2B

・CQ17 SSc-PAH に対してリツキシマブは有用か？

推奨文：SSc-PAH に対するリツキシマブの有用性は現在のところ明らかでない。

推奨度：なし

### 3. 診療アルゴリズム

#### (1) 心臓病変

心臓病変の診療アルゴリズムを図 1 に示した。心電図や心臓超音波検査などでスクリーニングをした上で各疾患に応じた精査加療を行う手順を示すことで、非専門医から専門医への橋渡しがスムーズに行えるよう留意した。

#### (2) 肺高血圧症

肺高血圧症の診療アルゴリズムを図 2 に

示した。肺動脈性肺高血圧症の最新ガイドラインを基本とした上で 1)、強皮症に合併することの多い、肺静脈閉塞症、左心疾患による肺高血圧、間質性肺疾患による肺高血圧の鑑別にも注意が向かうように配慮した。

## D. 考察

肺高血圧症は主として肺動脈性肺高血圧症を念頭において重症度分類を行ったが、強皮症患者は肺静脈閉塞症や間質性肺疾患に伴う肺高血圧を合併することも多く、診療に当たっては注意が必要である 2)-4)。これらについては CQ で取り上げるにより理解を促すこととした。また、心臓病変については合併頻度が高いとされている拡張障害を新たに重症度分類に取り入れた。先にも述べたように重症度分類は広く一般臨床医が行えるよう、自覚症状・心電図・心エコー所見からの分類とした。一方、心臓病変を評価するのに有用な心臓 MRI などの諸検査については、CQ で取り上げて解説を加えることとした。

## E. 結論

全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおける肺高血圧症及び心臓病変の重症度分類，CQ 及び診療アルゴリズムを作成した。

## F. 文献

1) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G,

Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2015 [Epub ahead of print]

2) Overbeek MJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. Eur Respir J. 2009; 34(2) : 371-9.

3) Günther S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary

hypertension. Arthritis Rheum. 2012; 64(9) : 2995-3005.

4) Mathai SC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. Arthritis Rheum. 2009; 60(2) : 569-77.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし