

Vascular Street


 特集

第1回 福岡肺高血圧症研究会

肺動脈性肺高血圧症の診断と治療



福岡大学医学部
心臓・血管内科学

教授

朔 啓二郎 先生



北九州市立八幡病院

副病院長

太崎 博美 先生



福岡大学医学部
呼吸器内科学

教授

渡辺 憲太郎 先生



福岡大学病院
循環器内科

講師

西川 宏明 先生

はじめに

肺高血圧症は、心臓から肺へ血液を送る血管に何らかの原因で異常が生じ、心臓が徐々に機能不全になっていく疾患です。しかし、いくつかの薬剤の開発によって、予後の改善が期待されるようになってきました。今日は、臨床肺高血圧症のレビューと最新の治療法を太崎先生にお聞きします。

朔 先生と私は、20年以上の付き合いです。先生のレパトリーはかなり広く、冠動脈治療に加え、脂質代謝、LDL アフェレーシス、動脈硬化、酸化ストレスに関するお仕事も数多くあるのですが、先生が肺高血圧症と付き合いようになった経緯は何ですか？

太崎 産業医大にいるときに、膠原病内科の先生方の依頼で心エコーをとる機会が多かったのですが、そのような患者さんの約1~2割の方が肺高血圧を呈していました。その患者さんを追跡して症例が増えたのだと思います。

朔 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、平均の肺動脈圧が25mmHg 以上で右心不全症状を呈する難治性疾患です。原因が特定できないものや膠原病に基づく動脈を基礎とする事が多いとされていますが、肺高血圧症の分類や日本の実態はいかがでしょうか？

太崎 肺高血圧の分類は様々なものがあります。以前から使われてたものにヴェニス分類があります。PAH の中に特発性、家族性、各種疾患に伴う associated PAH、例えば膠原病に伴う PAH のことです。その他の肺高血圧症としては、左心不全に伴うもの、肺実質性疾患に伴うもの、慢性

血栓塞栓症によるもの等に分けられてます。最近、報告されたダナ・ポイント分類 (JACC 2009) を表1に示しますが、ヴェニス分類を大筋で継承していますが、PAH を家族歴もなく孤発的におこった特発性 PAH (IPAH) と、家族性の名称を放棄し遺伝性 PAH (HPAH) とに分けられてます。だんだん、病態の解析が進んだためだと思います。また、PAH サブグループに住血吸虫症、慢性溶血性貧血も入ってます。肺静脈閉塞性疾患と肺毛細血管腫症はグループ1と違ってグループ1 ダッシュとして分けられてます。

さて、日本にどれだけの患者さんがいるかですが、原発性の肺動脈性肺高血圧症 (IPAH、HPAH) は年間100万人に1人か2人発生します。蓄積しますので約1,000人位です (図1)。膠原病に合併する PAH はもっと多く1,800人位、MCTDそれから強皮症、SLE が多いですね。いわゆるレイノーを呈する膠原病は肺高血圧が多い。40万人の先天性心疾患での1~2%がアイゼンメンゲル化していますので3,000~4,000人、従って総肺高血圧患者は約6,000人と報告されています。もっとも見つかっている患者さんの数ですね。症状がでにくいので、今後患者数はもっと増えると思

表1 肺高血圧症の最新分類(ダナポイント、2008)

1. 肺動脈性肺血圧症 (PAH)
 - 1.1. 突発性肺動脈肺高血圧症 (IPAH)
 - 1.2. 遺伝性肺動脈性高血圧症 (HPAH)
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1、endoglin (遺伝性出血性毛細血管拡張症合併あるいは非合併)
 - 1.2.3. 不明
 - 1.3. 薬物および毒物誘発性
 - 1.4. 他の疾患に関連するもの
 - 1.4.1. 結合組織病
 - 1.4.2. HIV 感染症
 - 1.4.3. 門脈圧亢進症
 - 1.4.4. 先天性心疾患
 - 1.4.5. 住血吸虫症
 - 1.4.6. 慢性溶血性貧血
 - 1.5. 新生児遷延性肺高血圧症
- 1'. 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および / または肺毛細血管腫症 (PCH)
2. 左心疾患による肺高血圧症
 - 2.1. 収縮障害
 - 2.2. 拡張障害
 - 2.3. 弁膜症
3. 肺疾患および / または低酸素による肺高血圧症
 - 3.1. 慢性閉塞性肺疾患
 - 3.2. 間質性肺疾患
 - 3.3. 拘束型閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患
 - 3.4. 睡眠呼吸障害
 - 3.5. 肺泡低換気症
 - 3.6. 高地への慢性曝露
 - 3.7. 成長障害
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
5. 原因不明の複合的要因による肺高血圧症
 - 5.1. 血液疾患: 骨髄増殖性疾患、脾摘
 - 5.2. 全心疾患: サルコイドーシス、肺ランゲルハンス細胞組織球症; リンパ脈管筋腫症、神経線維腫症、血管炎
 - 5.3. 代謝疾患: 糖原病、ゴーシェ病、甲状腺疾患
 - 5.4. その他: 腫瘍塞栓、線維性縦隔洞炎、透析中の慢性腎不全

従来のヴェニス分類との変更点は太字で示した。
 ALK1=アクチビン受容体様キナーゼタイプ1
 BMPR2=骨形成タンパク受容体タイプ2
 HIV=ヒト免疫不全ウイルス

ます。症状がないレベルで悪くなるので、予後も良くないですね。PAHの5年生存率が38.1%、膠原病では肺高血圧があるか否かですらいぶん予後がちがいます。通常の進行性の癌と同様の予後です。

次に症状ですが、肺高血圧の早期症状はありません(図2)。肺血管が30%ほどやられて初めて症状が出ますので、かなり余力もあります。従って、ハイリスクの方には心エコーでのスクリーニングの必要があります。早く病態をみつければ予後が良くなるのがわかっています。初期症状は一般の心臓病と同様で易疲労感、動悸、胸痛、失神などですが、この

ような症状を診た時に肺高血圧症のルールアウトを頭に置く必要があります。

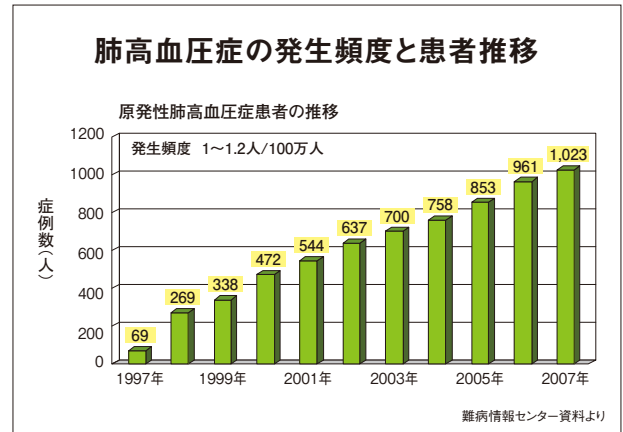


図1

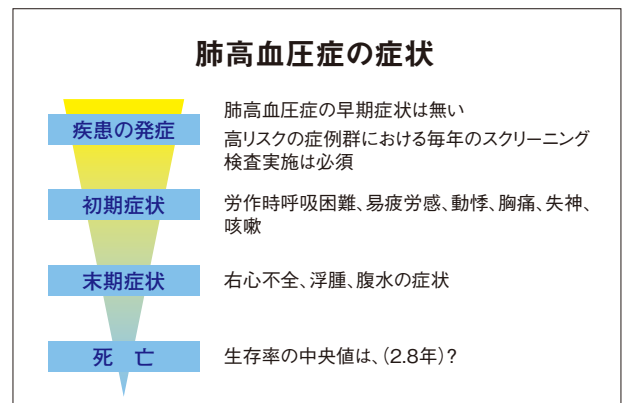


図2

PAHは10代20代をピークにして女性優位に発症してきます。膠原病性のPAHは膠原病のパターンですから若い女性、50代にもピークがあります。症状は右心不全の症状です。アウトプットがでませんので、頻脈、IIpの亢進、右心不全を中心とした下腿浮腫、肝脾腫等の症状です(図3)。

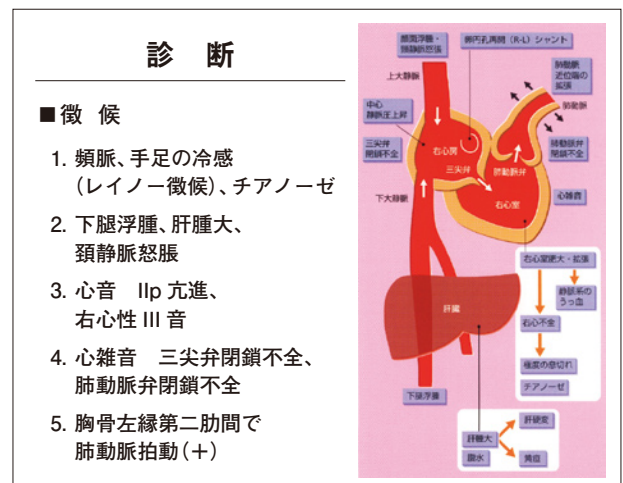


図3

朔 以上の説明を聞いて、ハイリスクな方をどのように定義し、どんな患者さんをスクリーニングするかですが、これに関してはいかがですか？

太崎 いわゆる原発性肺高血圧の家族歴がある場合は、年に1回の心エコー、膠原病(強皮症、MCTD、等)でレイノー症状を伴ったケース、肺拡散能低下の場合、BNP、尿酸値が増加したケースがこれにあたります。また原因不明の下腿浮腫も肺高血圧症を疑う必要があります。診断ですが、心エコーの他にCT、肺血流および換気シンチですね。血栓塞栓性PHは血流・換気シンチにミスマッチがありますが、原発性PH(IPAH/HPAH)にミスマッチはないのですが、スパズムが絡むこともあり、原発性PAHはまたさらに抜けることがありますので、ここは要注意ですね。それから心カテをします。肺動脈圧の測定、肺血管抵抗、肺動脈ガス分析をします。特に特定疾患認定には右心カテのデータが必要です。

朔 さて、治療ですが、エンドセリン、NO、プロスタサイクリンを介した経路が病態発症と関連がありますので、それぞれに使い分けます(表2)。NOガス吸入療法ですが、あまりはやりませんでした。肺移植、心房中隔切除などの外科的治療もありますが、それほどエビデンスにサポートされているわけではありません。まず、抗凝固療法から伺います。

肺高血圧症の治療

薬物療法

1. 血管拡張療法

プロスタグランジン I₂(プロスタサイクリン)誘導体制剤
エンドセリン受容体拮抗薬
ホスホジエステラーゼ5型(PDE-5)阻害薬
カルシウム受容体遮断薬 など

2. 一酸化窒素(NO)ガス吸入療法

3. 抗凝固療法

外科療法

1. 肺移植

2. 心房中隔切除術

表2

太崎 PAHにおける抗凝固療法ですが、これも様々なデータがあります。ほとんどが後ろ向きスタディですが、PAHでも末梢動脈に血栓がある場合もあるので使うケースが多いですが、一般には経口抗凝固療法を受けている患者の予後は受けてない同種の対照群に比して良好です。PAHが原因の右心不全に対する利尿薬の有用性は当然あります。もっとも特定の利尿薬に関する治験はおこなわれていません。PAHの25~50%に投与されているジギタリスの投与は科学的根拠に基づいていませんが臨床医の判断によると

ころが多いですね。エポプロステノール(合成プロスタサイクリン)の持続静注療法は、自覚症状や運動耐容能、肺循環動態、等に改善がみられてます。エポプロステノールの量を増やすのも意味がありますし、経口活性型プロスタサイクリン誘導体のベラプロストもそれなりの効果があります。エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンですが、運動耐容能、肺循環動態、心エコー検査を改善し、臨床症状悪化までの時間も延長してます。PDE-5阻害薬も同様に改善してます。PAHの一例ですが、利尿薬を使って、ワーファリンを追加して私の所に来られたケースですが、ボセンタンを125mg/日から250mg/日に増量して、NYHA IIIからNYHA IIになったケースがあります。ボセンタンは長期予後を改善します。シルデナフィルは使いやすく、急性効果はありますが、慢性効果はまだ十分なデータがありません。併用して悪いことはありません。

どのような組み合わせにするかですが、Goal-oriented therapy(Eur Respir J 2005)があります。NYHA III~IVのPAHを診断されて6分間歩行で380m以上、peak $\dot{V}O_2 > 10.4 \text{ml/min/kg}$ 、収縮期血圧120mmHg以上を目標に、まずボセンタンを使う、そして目標に達しないならシルデナフィルを追加、そしてベラプロスト追加、ベラプロストをエポプロステノールに切り替え、それでもだめなら肺移植といった段階を踏みますと、従来の治療法に比べてずいぶん成績が良かった例があります。

朔 さて、最近JACC2009に報告されたばかりですが、ガイドライン的に治療アルゴリズムが示されてます。急性肺血管反応性試験をして次に移行する、特にIPAHには勧告の程度はA(強い推奨)、APAHつまり各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症にはE/Cですので専門家の意見のみによる弱い推奨と記載されています。この説明をお願いします(図4)。

太崎 欧米では急性肺血管反応性試験をしますが、欧米人の1割くらいの方はCa拮抗薬を大量に使うと肺高血圧が良くなる症例がいます。カテをしながらCa拮抗薬を使用しますが、日本ではしませんね。アルゴリズムにあるWHO Class II、III、IVですが、NYHAのII、III、IVと同様だと思って良いです。また、Aは推奨する、C、D、Eになるほど推奨できないものになりますが、この表でもわかるようにボセンタンとシルデナフィルが使いやすいですね。図5にボセンタンの臨床データを示しますが、肺血管抵抗、平均肺動脈圧を下げ、心拍出量、心係数を有意にあげます。

朔 APAH、つまり各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症にいつから治療を開始するかですが、これはいかがでしょうか？血圧が下がる方にもボセンタンをあげていく方が良いか、

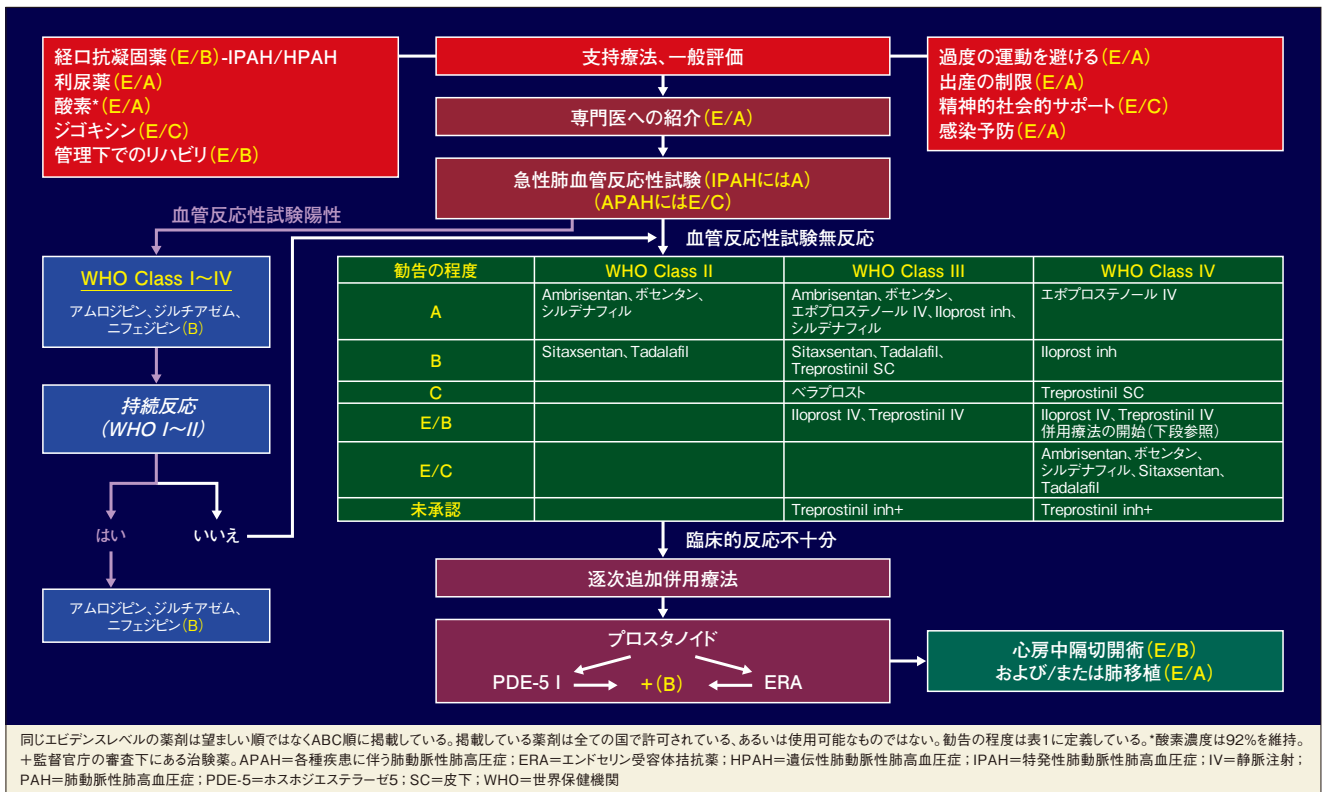


図4 PAH 治療のエビデンスに基づいたアルゴリズム

シルデナフィルを追加する方が良いかに関するコメントもお願いします。また、肺高血圧は変化していないのに、症状が取れるのはなぜでしょうか？

太崎 最も生命予後のデータがいいのはボセンタンですので、クラス II あたりの症状から使った方が予後が良かったデータがありますね。日本ではまだ一般的ではありません。それから血圧を下げる他の因子があればそれを減らす、患者さんの訴えが低血圧によってのものであれば考えますが、これは継続が良いですね。右心系のアウトプットが増え、症状改善がみられますが、その分、肺動脈圧は変化しない事もあります。

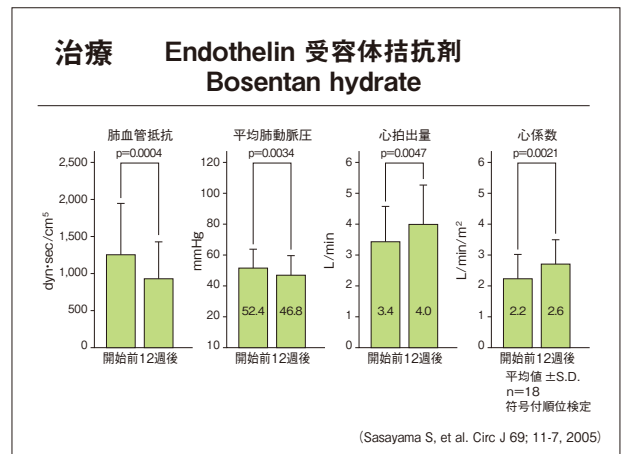


図5

Prof.K Saku's Commentary

この10年間に肺高血圧症の治療は大きく進歩した。しかし、現在の治療はあくまで対症療法であり、原因的治療ではない。つまり病気の進行を食い止める治療ではない。PAHと診断されて最初に行う治療法は、経口抗凝固薬、利尿薬、低酸素の場合に酸素投与を行う。WHO 機能分類 III 度は

シルデナフィルかボセンタンの適応が良さそうである。エボprost ノールの持続静注療法は、IPAH/HPAH の患者で生命予後改善が実証されている。いずれにしろ、PAH は早期治療介入が有効なことが示されていることを本日のメッセージにしたい。