症例報告

急速に進行した強皮症合併肺動脈性肺高血圧症の一例

石田 素子, 宮村 知也, 海江田智絵, 木村 大作, 中村 彰宏
高濱宗一郎, 喜安 純一, 南 留美, 山本 政弘, 末松 栄一

Rapidly progressive pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis : a case report

Motoko ISHIDA, Tomoya MIYAMURA, Tomoe KAIEDA, Daisaku KIMURA, Akihiro NAKAMURA,
Soichiro TAKAHAMA, Junichi KIYASU, Rumi MINAMI, Masahiro YAMAMOTO and Eiichi SUEMATSU

*Department of Internal Medicine and Rheumatology, Clinical Research Institute, National Hospital Organization,
Kyushu Medical Center*

(Accepted February 7, 2013)

summary

A 68-year-old female who had Raynaud phenomenon for a decade was admitted to our hospital in January 2012. She complained of sclerodactyly and scleroderma that did not extend past the elbows. She also had fingertip ulcers that repeatedly disappeared and recurred for several years. Blood tests showed that she was anti-centromere antibody positive. Therefore, she was diagnosed with limited cutaneous systemic sclerosis. Two months after diagnosis, she returned to our hospital because she experienced dyspnea on exertion and exacerbation of her fingertip ulcers. Chest X-rays revealed cardiac enlargement, an echocardiography showed tricuspid regurgitation with an increased tricuspid pressure gradient (91 mmHg) and right heart catheterization showed a mean pulmonary arterial pressure of 59 mmHg. Chest computed tomography and lung perfusion scintigraphy showed no abnormalities. She was then diagnosed with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. She improved rapidly with daily treatments of prednisolone in addition to warfarin, bosentan and beraprost sodium. This is a rare case of rapidly progressive pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis that can be markedly improved with early diagnosis and treatment.

Key words——pulmonary arterial hypertension; systemic sclerosis

抄 録

症例は68歳女性。平成10年頃からRaynaud症状、平成20年頃より指尖部潰瘍が出現し、増悪消退を繰り返していた。平成24年1月当院初診し、強指症状、両肘を超えない皮膚硬化、短指症、抗centromere抗体陽性で強皮症(limited cutaneous systemic sclerosis; lcSSc)と診断された。診断2か月後より労作時呼吸困難感を自覚、指尖部潰瘍の増悪を認めた。心臓超音波検査で推定肺動脈圧91 mmHgを認めた。胸部レントゲンで心拡大を認めるが、肺野異常なく、心機能正常、胸部CT検査・肺血流シンチで異常を認めず、右心カテーテル検査で平均肺動脈圧59 mmHgを確認し、強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症と診断した。ボセンタン・ベラプロストナトリウム・ワーファリンに加え、プレドニゾロンで治療を開始、臨床症状・検査所見は速やかに改善した。皮膚硬化進行や他の臓器病変の出現は認めないものの強皮症関連肺動脈性肺高血圧症が急速に進行し、治療に速やかに反応した非常に稀な症例を経験した。

はじめに

強皮症 (systemic sclerosis ; SSc) に伴う肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension ; PAH) は長い罹患期間後に慢性に発症することが多い。近年、肺高血圧症 (pulmonary hypertension ; PH) は治療薬の進歩により生存率の改善が認められているものの、SSc 関連の PAH の予後は未だ不良である。今回我々は、皮膚や他の臓器病変の変化は認めないものの 2 か月で急速に進行した SSc 合併 PAH でステロイドを含む多剤併用治療により速やかな改善を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：68 歳，女性

主 訴：体動時の呼吸苦

既往歴：高血圧症

家族歴：特記事項なし

現病歴：平成 10 年頃より Raynaud 症状を自覚。

平成 20 年頃より指尖部潰瘍が出現し、増悪寛解を繰り返していた。平成 23 年 11 月より右母趾尖端潰瘍が出現し、平成 24 年 1 月 31 日当院紹介初診。強指症状、両肘を超えない皮膚硬化、短指症、抗 centromere 抗体陽性で強皮症 (limited cutaneous systemic sclerosis ; lcSSc) と診断した。診断時に施行した心臓超音波検査では PH を疑う所見は認めなかった。3 月下旬より労作時呼吸困難感を自覚、

4 月 10 日心臓超音波検査で三尖弁圧較差 91 mmHg と上昇あり、精査のため入院となった。

入院時現症：身長 145 cm，体重 38.3 kg，体温 36.9°C，脈拍数 110/分・整，血圧 155/66 mmHg，呼吸回数 20 回/分，SpO2 93%。舌小帯の短縮あり，胸部呼吸音左右差なし，ラ音なし，心音 II 音亢進あり，Raynaud 症状あり，右示指中指短指症あり，Nail fold capillary change (NFCC) あり，右母趾に既存の潰瘍あり，右足外側に新規潰瘍あり，足背動脈触知不良，顔面・前胸部中心に毛細血管拡張あり，modified Rodnan total skin thickness score 16 点。

入院時検査所見 (表 1)：検尿異常なし，血算異常なし，血液生化学では BNP 87.5 pg/ml，NTproBNP 1012 pg/ml と著明な上昇を認め，赤沈は 31 mm/1 時間値とやや亢進していた。凝固線溶系マーカーは正常であった。血液動脈ガス分析では酸素分圧 PaO2 71.1 mmHg と低下を認めた。免疫学的検査では CRP 1.29 mg/dl とやや上昇し，抗核抗体 1280 倍 (discrete-speckled pattern)，抗 centromere 抗体 182 と陽性，抗 dsDNA 抗体，抗 U1-RNP 抗体，抗リン脂質抗体はいずれも陰性であった。胸部 X 線検査ではうっ血像はないが，心拡大 (CTR 57%) を認めた。また，強皮症診断時には異常所見を認めなかった心臓超音波検査では，三尖弁逆流が出現しており，三尖弁圧較差 79 mmHg と著明な上昇を認め，右心系の拡大と圧排による心室中

表 1 入院時検査成績

〈urinalysis〉		〈serum chemistry〉		〈ABG〉 room air	
Prot	(-)	TP	7.1 g/dl	PH	7.438
OB	(-)	Alb	4.5 g/dl	PaCO2	29.7 mmHg
sugar	(-)	T.Bil	0.6 mg/dl	PaO2	71.7 mmHg
〈CBC〉		LDH	262 IU/l	HCO3-	19.8 mmol/l
WBC	5800/ μ l	AST	38 IU/l	〈serology and immunology〉	
Neut	77%	ALT	23 IU/l	CRP	1.29 mg/dl
Ly	19%	BUN	19 mg/dl	IgG	876 mg/dl
Mono	4%	Cr	0.7 mg/dl	CH50	45 U/ml
RBC	439×10^4 / μ l	Na	141 mEq/l	ANA	1280 $\times$, Dis
Hb	13.5 g/dl	K	4.7 mEq/l	Anti-dsDNA Ab	<12 U/ml
Ht	41.2%	Cl	106 mEq/l	Anti-U1RNP Ab	<5 IU/ml
Plt	24.7×10^4 / μ l	Glu	84 mg/dl	Anti-Scl-70Ab	12.9 U/ml
〈ESR〉	31 mm/hr	BNP	87.5 pg/ml	Anti-centromere Ab	182
		NTproBNP	1012 pg/ml	PR3-ANCA	<10 EU
		KL-6	286 U/ml	MPO-ANCA	<10 EU
		SP-D	89.4 ng/ml	Anti-CLlG Ab	<8 U/ml
				LA	1.11

隔の扁平化を認めた (図 1). 胸部 CT 検査では間質性肺炎所見なく, 肺血流シンチでは欠損像を認めなかった. 呼吸機能検査では肺活量は正常だが, 拡散能低下 (%DLCO 37.4%) を認めた (表 2). 右心カテーテル検査で平均肺動脈圧 59 mmHg, 肺

血管抵抗 $2244 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ と著明な上昇を認め, 肺動脈楔入圧の上昇はなかった. 6 分間歩行は 275 m であった. また, 下肢動脈造影では腓骨動脈のみ開存し, 前後脛骨動脈は狭窄・閉塞していた.

臨床経過 (図 2): 肺高血圧症の原因としては強皮症診断時駆出率低下を認めていたが, 肺高血圧症診断時には正常値を示しており, 肺動脈楔入圧も正常で左心不全に伴うもの, 間質性肺炎や閉塞性肺疾患などの肺疾患や低酸素血症に伴うもの, 慢性血栓塞栓に伴うものはいずれも否定的であり, SSc に伴う PAH (SSc-PAH), WHO 肺高血圧症機能分類 3 度と診断した. 4 月 20 日よりボセンタン・ベラプ

図 1 診断時と PAH 発症時の心臓超音波検査

- 1) 心房心室サイズ正常, 駆出率 62%, 三尖弁逆流なし
- 2) 右心房・右心室の拡大あり, 右心系による圧排のため心室中隔の扁平化あり, 駆出率 72%, 三尖弁逆流 II°, 三尖弁圧格差 79 mmHg

表 2 診断時と PAH 発症時の呼吸機能検査結果

	診断時	PAH 発症時
%VC (%)	93.7	104.2
Dlco (%) / VA	40.2	37.4
%VC / %Dlco	2.6	2.6

VC : volume capacity

Dlco : Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

VA : alveolar ventilation

診断時より SSc-PH を示唆する所見を認めていた.

図 2 臨床経過

PSL : prednisolone

6MWT : 6 minutes walking test

TRPG : tricuspid regurgitation pressure gradient

ロストナトリウム・ワーファリン・プレドニゾロン 20 mg/日の内服療法を開始した。労作時の呼吸症状は速やかに改善し、胸部レントゲン写真上 CTR 48%と改善、また心臓超音波検査で三尖弁圧較差も著明に改善し、BNP 値、NTproBNP 値も低下、2 か月目には正常化した。しかし、その後プレドニゾロン漸減に伴い、心臓超音波検査で三尖弁圧較差の漸増がみられており、今後も慎重な経過観察が必要な状態である。

考 察

SSc は皮膚の線維性硬化、末梢循環障害を主病変とする全身性自己免疫疾患である。そのうち全身の皮膚硬化および内臓臓器病変の合併を併う diffuse cutaneous type (dcSSc) と皮膚硬化が肘または膝を超えない遠位部に存在し内臓臓器病変の合併が少ない limited cutaneous type (lcSSc) に大別される¹⁾。主病変である血管病変はレイノー現象や手指・足趾への虚血から生じる潰瘍、壊疽など全身の微小・小血管の障害 (microvascular disease) によるものが多いが、中・大血管の障害 (macrovascular disease) により下肢の循環障害なども引き起こすとされる。比較的予後良好な lcSSc においても長期罹病期間の後に macrovascular disease を合併することが報告されている²⁾。また、近年心肺病変による死亡率が増加しており、SSc における心病変の合併は予後不良因子の 1 つで生命予後を考える意味でも重要な病態である³⁾。本症例は SSc 診断後、2 か月で急速に進行した PAH を合併し、ステロイド剤を含む多剤併用治療に速やかに反応した。SSc 診断当初、心臓超音波検査では三尖弁逆流や圧較差上昇を認めず、PH の診断には至っていない。しかし、呼吸機能検査による PH 評価では肺活量低下に比し、拡散能低下が著しいこと ($\%VC/\%Dlco > 1.4 \sim 1.8$) が PH の徴候を示すと報告されており、本症例も潜在的に PH 状態を呈していた可能性がある⁴⁾。また、足趾潰瘍の存在は macrovascular disease によるものと考えられ、SSc に長期罹病していた結果と考えられる。そのため、本症例は慢性 PAH の急性増悪であった可能性が高い。

急性 PAH は急性発症、慢性 PAH の急性増悪と手術に起因するもののいずれかの形式をとるとされる⁵⁾。その機序としては塞栓症、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、敗血症などが挙げられる。しかし、本症例ではその何れも満たさなかった。また、

SSc-PAH で肺高血圧が急速に進行した報告は文献検索の範囲では認められなかった。

リウマチ性疾患における PAH の危険因子としては lcSSc、高齢発症 SSc、Raynaud 症状、多数の毛細血管拡張、抗 U1-RNP 抗体陽性、抗-U3RNP 抗体陽性、抗 Ro/SS-A 抗体陽性、抗 centromere 抗体陽性、抗-Th/To 抗体陽性、抗-B23 抗体陽性、拡散能低下 ($Dlco < 55\%$)、爪床毛細血管異常などがあげられている⁶⁾。一方、macrovascular disease の病因として炎症・血管内皮機能障害とともに自己抗体の関与が示唆されており、切断を要する重度の虚血を有する例では抗 centromere 抗体陽性率が高く、その関連性が報告されている⁷⁾。本症例では PAH の危険因子を多数有しており、中でも抗 centromere 抗体が陽性であり、macrovascular disease の関連因子でもあることも考慮すると今回足指潰瘍が悪化していたことと PAH 進行とも関連があるかもしれないが、その証明はできていない。SSc-PAH では全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病に比し、免疫抑制療法への反応に乏しいとされている⁸⁾。そのため各疾患の重複症状があり、それらの活動性がある場合にはステロイド剤や免疫抑制剤効果が期待できるとされるが、SSc-PAH 自体には推奨されていない^{9,10)}。SSc-PAH の病理変化は炎症所見を伴わない血管内膜の肥厚であることが確認されており、血管炎でないことが、免疫抑制剤への反応が得られない理由と考えられている。本症例では重複症状は認めなかったものの急速に進行した点を考慮し、ステロイド治療を行った。他の PH 治療薬を併用しており、ステロイド自体の効果の判定は困難である。しかし、一般的に SSc-PAH では PH 治療でも予後が悪いとされるにも関わらず、本症例は治療に速やかに反応しており、急速に進行した経過も加味すると血管内膜の肥厚だけでなく、ステロイド治療に反応するような血管炎などが存在した可能性が考えられ、更にステロイド減量に伴う心臓超音波検査で三尖弁圧較差上昇もそれを示唆している可能性があると考えている。

本症例の経過より心臓超音波検査上 PH の所見を認めなくても危険因子を有する症例では PH 存在の可能性や、また急速な進行を来す可能性があることにも注意を要すると考えられた。

文 献

- 1) Le Roy EC, et al. : Scleroderma (systemic sclerosis) : classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* **15** : 202–205, 1988.
- 2) Marvi U, et al. : Digital ischemic loss in systemic sclerosis. *Int. J. Rheumatol.* 2010.pii 130717.
- 3) Steen VD, et al. : Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* **66** : 940–944, 2007.
- 4) Steen VD, et al. : Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **35** : 765–770, 1992.
- 5) Gan Hui-li, et al. : The Management of Acute Pulmonary Arterial Hypertension. *Cardiovasc Ther.* **29**(3) : 153–175, 2011.
- 6) Fagan KA, et al. : Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis.* **45**(3) : 225–234, 2002.
- 7) Park JH, et al. ; Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatol. Int.* **29** : 1081, 2009.
- 8) C. Opitz, et al. : systemic sclerosis-A systemic overview Part 2—Immunosuppression, treatment of SSc-associated vasculopathy, and treatment of pulmonary arterial hypertension. *vasa* **40** : 20–30, 2011.
- 9) Jais X, et al. : Immunosuppressive therapy in lupus and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension : a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* **58** : 521–531, 2008.
- 10) Sanchez O, et al. : Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* **13** : 182–189, 2006.