症例報告

アスベスト関連疾患を合併し肺高血圧症を呈した 腎不全患者の1例

山本 康隆 和田 幸寛 富田 瑛子 林 純一
齋藤 友広 井 芹 健 井 上 隆 柴田 孝則
昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

キーワード：アスベスト，アスベスト関連疾患，肺高血圧症，腎不全

〈要旨〉

症例は82歳女性。20代にアスベスト（石綿）の曝露歴がある。50代に糖尿病を発症し、糖尿病性腎症と腎硬化症による慢性腎臓病（CKD）と陳旧性心筋梗塞、石綿関連疾患（ARD）で近医に通院していた。今回、食欲不振と呼吸困難で当科受診し、低酸素血症とCKD増悪で緊急入院となった。入院時、肺塞栓症はなく、心エコーでは心収縮能正常も肺高血圧症（PH）と心負荷所見がみられ、胸部CTでは両側胸膜に肥厚と石灰化を認めた。透析で除水し、ペラプロストも開始したが、呼吸不全是持続し、肺炎と心筋梗塞、脳梗塞を発症して、第33病日に死亡した。剖検では肺実質に線維化や石綿小体を認めなかったが、壁側胸膜斑が散在し、肺動脈の中膜肥厚が顕著であった。過去にPHだけでなくARDも合併した腎不全患者の報告はなく、本例の難治性PHの成因に心疾患や腎不全だけでなく、石綿曝露歴も一部関与した可能性があり、貴重な症例として報告する。

Pulmonary hypertension complicated with asbestos-related disease in a patient with severe renal impairment

Yasutaka Yamamoto, Yukihiro Wada, Eiko Tomita, Junichi Hayashi, Tomohiro Saito, Ken Iseri, Takashi Inoue, Takanori Shibata

Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

Keywords: asbestos, asbestos-related disease, pulmonary hypertension, renal impairment

〈Abstract〉

An 82-year-old female with severe renal impairment and therapy-resistant pulmonary hypertension (PH) was admitted on an emergency basis due to dyspnea. She had a history of occupational exposure to asbestos during her 20s and chronic kidney disease due to diabetic nephropathy and benign nephrosclerosis, an old myocardial infarction, and a pleural lesion that was compatible with asbestos-related disease (ARD). Laboratory tests performed upon admission revealed elevated levels of serum creatinine and brain natriuretic peptide. Hypoxia was also evident, but no pulmonary thromboembolisms were detected. Chest computed tomography demonstrated pleural thickening lesions with calcification. Ultrasound cardiography showed PH and congestion, but the patient's left ventricular ejection fraction was within the normal range. Hemodialysis (HD) was started to reduce the burden of heart congestion and uremic toxins. However, the hypoxia persisted despite intensive care, including beraprost therapy and excess fluid removal by HD. The patient died as a result of complications (pneumonia, a myocardial infarction, and a stroke) on day 33 after admission. An autopsy revealed scattered pleural plaques (but no evidence of lung fibrosis or asbestos bodies) and marked medial thickening of the pulmonary artery. To the best of our knowledge, this is the first reported case of PH combined with ARD involving a patient with renal impairment. We consider that the patient's asbestos exposure, renal failure, and left-sided heart disease all contributed to the development of therapy-resistant PH.

和田 幸寛 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門 〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8

Yukihiro Wada Tel: 03-3784-8533 Fax: 03-3784-5934 E-mail: yukihiro@med.showa-u.ac.jp

〔受付日：2017年3月13日，受理日：2017年6月27日〕

緒 言

肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) はさまざまな原因で肺動脈圧 (pulmonary arterial pressure: PAP) が上昇した病態であり, 右室カテーテル検査を用いて実測した平均 PAP が 25 mmHg 以上の場合に診断が確定し, 右心不全や呼吸不全が順次進行する予後不良な難治性疾患である¹⁾. 近年では, ドプラ法による心エコーなど種々の診断法の発達により, PH を呈する疾患が多数存在することが判明し, 腎不全患者でも PH の合併頻度は高いとされている^{2,3)}.

アスベストとは石綿とも呼ばれる天然のケイ酸塩であり, 非常に細い繊維状の物質で, 耐熱性に優れることから, 建築用製材や工業用製品, 一部の織物などに用いられてきた⁴⁾. しかしながら, この繊維の吸入でさまざまな健康被害が発生しており, 過去の近隣曝露や職業性曝露によって発症するアスベスト関連疾患 (asbestos-related disease: ARD) への対応が臨床的に問題となっている. 一般に ARD には石綿肺症, 肺癌, 悪性中皮腫, 非悪性の胸膜プラーク形成や肥厚, 胸水貯留などがあり, アスベスト吸入後に長期の経過で発症し, 進行性の呼吸困難をきたすことが報告されている^{5,6)}.

今回, われわれはアスベストの傍職業性曝露歴による ARD を合併し, 治療抵抗性の PH を呈した腎不全患者を経験した. 同様な報告は過去になく, 示唆に富む貴重な症例として報告する.

I. 症 例

患者: 80 歳代, 女性.

主訴: 食欲不振, 呼吸困難.

既往歴: 67 歳: 脳幹部脳梗塞, 74 歳: 心筋梗塞 (左前下行枝の経皮的冠動脈形成術後), 75 歳: 心房細動, 81 歳: 盲腸癌 (回盲部切除後).

生活歴: 喫煙歴なし, 飲酒なし.

内服薬: フロセミド 120 mg, アムロジピン 5 mg, ドキサゾシンメシル酸塩 4 mg, カルベジロール 5 mg, ジルチアゼム 200 mg, アスピリン 100 mg, ワルファリン 2 mg, アロプリノール 100 mg, インスリンアスパルトキット 6 単位毎食直前.

現病歴: 20 歳代に数年間に及ぶ石綿製品製造工場での勤務歴があり, 70 歳代前半に胸部 CT で胸膜肥厚と両側胸水を指摘され, 呼吸機能検査で混合性換気障害も認めたことから ARD と診断されていた. また 50 歳

代前半に 2 型糖尿病 (diabetes mellitus: DM) を発症し, 60 歳代前半に DM 性網膜症を合併した. さらに同時期から蛋白尿が出現し, 高血圧と腎機能障害も認めていた. 近医で加療され, 血圧は収縮期血圧 150 mmHg 前後, 拡張期血圧 90 mmHg 前後と高めに推移し, インスリン製剤使用下で空腹時血糖 180~220 mg/dL 程度, ヘモグロビン A1c 8.0~8.5% 程度と血糖管理も不良で, 入院 2 か月前に測定した血清クレアチニン (serum creatinine: s-Cr) は 2.0 mg/dL であった. その後, 入院 2 週間前から食欲不振, 嘔気, 尿量低下, 下腿浮腫, 呼吸困難を自覚し, 入院前日に他院を受診した. s-Cr 4.7 mg/dL と腎機能が悪化し, 呼吸困難も増悪したため, 当院当科を紹介され, 緊急入院となった.

入院時現症: 身長 156 cm, 体重 72 kg, BMI 29.6 kg/m², 意識清明, 血圧 139/59 mmHg, 脈拍 96/min, 体温 35.6°C, 呼吸数 28 回/min, SpO₂ (鼻カニュラ 3 L 下) 96%, 眼瞼結膜貧血様, 眼球結膜黄染なし, 呼吸音は両側に水泡性ラ音あり, 心音は不整で胸骨左縁第 4 肋間に Levine III/VI の汎収縮期雑音あり, 腹部は平坦・軟で腸蠕動音は正常, 両側下腿に圧痕性浮腫あり, 表在リンパ節腫脹なし, 皮疹なし, レイノー現象なし, 関節痛なし, 神経学的異常所見なし.

入院時検査所見: 尿検査では蛋白尿を認めたが, 潜血反応は陰性であり, FE_{Na} と FE_{UN} はいずれも低値であった (表 1). 血液検査では軽度の貧血と高血糖, 高尿酸血症がみられ, s-Cr 4.92 mg/dL, BUN 95.9 mg/dL, eGFR 7.1 mL/min と高度の腎機能障害を認めた. 免疫血清学的には CRP 1.02 mg/dL と弱陽性であったが, 免疫グロブリンや血清補体価に異常はなく, 抗核抗体も陰性であった. また, 肺サーファクタントプロテイン A および D の上昇を認め, BNP 461.3 pg/mL と心不全マーカーが上昇していた. 鼻カニュラ 3 L 酸素下での血液ガス分析は代謝性アシドーシスと PO₂ 66.6 mmHg の低酸素血症を呈した (表 1). 心電図所見は脈拍 65 bpm の心房細動 (atrial fibrillation: Af) であり, 胸部単純 X 線写真では心胸郭比 (cardio thoracic ratio: CTR) 65% の拡大と肺血管陰影の増強, 胸膜の石灰化を認めた (図 1A). 胸部 CT 画像では軽度の胸水貯留と胸膜から横隔膜面にかけての肥厚および石灰化がみられた (図 1B, C). 心臓超音波検査 (ultrasound cardiography: UCG) では大動脈弁や僧帽弁に異常を認めなかったが, 左心房だけでなく右心室も拡大し, 三尖弁に高度の逆流を認めた. また心筋拡張障害はなく, 左室駆出分画率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) も 65.0% と正常範囲であったが, 下大静脈径

表 1 入院時臨床検査所見

尿検査		BUN	95.9 mg/dL	Ferritin	46 ng/mL
蛋白定性	(2+)	Cr	4.92 mg/dL	IgG	1,523 mg/dL
蛋白定量	0.48 g/gCr	eGFR	7.1 mL/min	IgA	313 mg/dL
潜血反応	(-)	UA	9.8 mg/dL	IgM	42 mg/dL
FE _{Na}	0.9%	Na	136.3 mEq/L	C3	98.0 mg/dL
FE _{UN}	15.4%	K	5.3 mEq/L	C4	25.2 mg/dL
		Cl	105.4 mEq/L	CH50	42 U/mL
血液一般		Ca	8.2 mg/dL	RF	<7.0 IU/mL
白血球数	6,600/mm ³	P	5.9 mg/dL	ANA	陰性
赤血球数	390 × 10 ⁴ /mm ³	GOT	19 IU/L	MPO-ANCA	<10 EU
ヘモグロビン	10.9 g/dL	GPT	27 IU/L	PR3-ANCA	<10 EU
ヘマトクリット	33.5%	LDH	396 IU/L	KL-6	97 U/mL
血小板	14.8 × 10 ⁴ /mm ³	CK	79 IU/L	SP-D	204.6 ng/mL
		LDL	92 mg/dL	SP-A	169.5 ng/mL
凝固系		HDL	34 mg/dL		
PT 活性	16%	TG	125 mg/dL	心不全マーカー	
PT-INR	2.89	Glu	229 mg/dL	BNP	461.3 pg/mL
APTT	43.8 sec	HbA1c	8.5%		
フィブリノゲン	390 mg/dL	Fe	48 μg/dL	血液ガス (鼻カニューラ 3 L 下)	
D-dimer	0.7 μg/mL	TIBC	242 μg/dL	pH	7.34
		Intact PTH	112 pg/mL	PO ₂	66.6 mmHg
生化学				PCO ₂	31.7 mmHg
TP	7.3 g/dL	免疫血清学		HCO ₃	17.0 mmol/L
Alb	3.6 g/dL	CRP	1.02 mg/dL	BE	-7.7 mmol/L

図 1 入院時胸部 X 線および CT

胸部 X 線 (A) では心拡大と肺うっ血, 胸膜石灰化 (黒矢印) を認めた. 胸部 CT では縦隔条件 (B) および肺野条件 (C) で軽度の胸水貯留がみられ, 石灰化を伴う胸膜肥厚 (白矢印) を両側に認めた.

表 2 入院時心臓超音波検査所見

・ M mode 法 (基準値)	・ LV inflow (基準値)
LVEF : 69.0% (>55%)	E 波 : 168.0 cm/sec (70-100 cm/s)
LVDd : 49.0 mm (32-55 mm)	DcT : 179.0 ms (160-240 ms)
LVDs : 30.0 mm (22-39 mm)	
LAD : 45.0 mm (19-40 mm)	・ Tricuspid valve (基準値)
AOD : 33.0 mm (20-37 mm)	maxPG : 58.4 mmHg
LVPW : 12.0 mm (8-11 mm)	RVSP : 65.0 mmHg (<25 mmHg)
IVCD : 24.0 mm (<17.0 mm)	
・ 心嚢液貯留 : なし	・ 弁膜疾患の有無 :
	三尖弁に高度逆流あり

図 2 入院後経過

BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド, CHDF: 持続濾過血液透析, HD: 血液透析, NIPPV: 非侵襲的陽圧換気法, PCO₂: 動脈血二酸化炭素分圧, PO₂: 動脈血酸素分圧

は 24 mm で呼吸性変動なく, 右室収縮期血圧 (right ventricular systolic pressure: RVSP) も 65.0 mmHg と異常高値であった (表 2)。

入院後経過: 慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) の急性増悪と低酸素血症で緊急入院となった。入院時の胸部 X 線や CT 所見では ARD によるびまん性の胸膜肥厚が確認され, UCG は心疾患と PH の合併を示唆する所見であった。CKD の原疾患は DM 腎症と考えたが, 軽度の腎萎縮も認められ, 高血圧歴も長いことから腎硬化症による CKD の可能性も考えられた。腎障害の急性増悪は腎血流低下による腎前性の要因が考えられ, 心疾患や PH などによる循環不全の影響が考えられた。低酸素血症の原因は胸部 X 線や UCG 所見よりうっ血性心不全とそれに付随した肺水腫, さらには PH や ARD による影響などが考えられた。治療は入院後より酸素投与を開始した。またうっ血の解除と全身循環不全の改善を目的に輸液して高用量のフロセミドを静注したが, 十分な利尿が得られ

ず, BUN と s-Cr も上昇したため, 第 3 病日に透析用ダブルルーメンカテーテルを挿入して血液透析 (hemodialysis: HD) を開始した。しかし HD で除水するも CTR は改善せず, 低酸素血症は持続した。さらに第 12 病日の UCG では RVSP が 52.0 mmHg と依然高値であり, 第 13 病日夜間には低酸素血症が増悪し, 肺炎も合併して, 呼吸不全をきたした。非侵襲的陽圧換気法 (non-invasive positive pressure ventilation: NIPPV) を用いて呼吸管理し, 抗生剤投与を開始した。また血圧低下も頻回に認めたことから, HD から持続血液透析濾過 (continuous hemodiafiltration: CHDF) に変更して緩徐に除水し, PH に対して Beraprost sodium (BPS) を 60 μ g/日で開始した (図 2)。第 18 病日には酸素化も良好となり, NIPPV や CHDF を離脱したが, 慢性透析療法への移行が不可避と判断され, HD が継続された。同様に, 酸素投与も鼻カニューラ 3L 以下に減量できず, 継続された。その後, 第 23 病日の透析中に心電図変化と心筋逸脱酵素の上昇を認

図 3 剖検時肉眼所見

心臓横断面 (A) では左室前壁に急性心筋梗塞巣 (白矢印) がみられ, 高度の求心性左室肥大を認めた. 壁側胸膜 (B) には石灰化を伴う胸膜斑 (黒矢印) が多発していた.

図 4 剖検時肺病理所見 (HE 染色×20)

肺組織ではヘモジデリンを貪食したマクロファージ (Mφ) の集積を認め (A), 筋性動脈から細動脈レベルの肺動脈で中膜肥厚が高度であった (B).

め, 左前下行枝の心筋梗塞と診断された. 同日に狭窄部位に対して経皮的冠動脈形成術が施行され, 薬剤溶出ステントが挿入された. なお, この時の右心カテテル検査では, 心係数 (cardiac index: CI) が 3.36 L/min/m^2 , 心拍出量 (cardiac output: CO) が 5.50 L/min といずれも正常範囲であったが, 肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure: PCWP) は 20 mmHg , PAP は $39/19 \text{ mmHg}$ (平均 PAP 29 mmHg) といずれも高値であり, 肺うっ血と PH が持続していた. また, CTR 62% と心拡大も改善していなかった. さらに翌日の第 24 病日に失語と右上下肢の脱力を自覚し, 頭部 CT と MRI で左中大脳動脈領域の出血性脳梗塞が診断された. 脳梗塞に対して保存的加療を行い, 再度 CHDF で管理して集中治療を施したが, 状態は改善せず, 第 33 病日に死亡確認となった (図 2).

剖検所見: 死後 7 時間後に開胸および開腹した. 開頭に関しては家族の同意を得られなかった. 心臓は重量 540 g で左室前壁に心筋梗塞巣があり求心性左室肥大を認めた (図 3A). なお, ステント内再狭窄は認めなかった. 肺は両側にうっ血水腫と胸水を認め, 両側の壁側胸膜に石灰化を伴った胸膜斑が多発していた (図 3B). また細菌や真菌感染による肺炎像が一部残存し, ヘモジデリンを貪食したマクロファージ (Mφ) の集積を広範囲に認めた (図 4A). さらに肺動脈は筋性動脈から細動脈の範囲で中膜の肥厚が高度であった (図 4B). しかし, 肺実質に線維化やアスベスト小体などは同定されず, 肺動脈に血栓や Mφ 浸潤, 石灰化などを認めなかった. 腎臓は軽度萎縮し, 尿細管の萎縮, 間質の線維化, 細動脈の硝子化, 中小動脈に動脈硬化性病変を認めた. また虚脱や全節性硬化をきたした糸

球体が散見され, 結節性病変を伴う分節性糸球体硬化も認められた. さらに腹部大動脈に粥状硬化を認めた. 盲腸癌術後に関しては癌の転移や再発を認めなかった.

II. 考 察

本症例はHDやCHDFで除水し容量負荷が軽減された第23病日の右室カテーテル検査で, 平均PAPが29 mmHgと高値であった. このことから, 入院時のPAPはさらに高く, 重度のPHを合併していたと考えられた. 他方, 除水後もPHが残存していたことから, 溢水以外の要因でPHが形成された可能性が示唆された. また, 本症例のPHは肺循環に障害を与え, 重度の呼吸不全をひき起こした. よって, 肺血管抵抗の低下を目的にBPSを開始し, 肺うっ血を軽減させるため除水を進めたが, 呼吸不全は改善せず, 心筋梗塞や脳梗塞, 肺炎などを合併して不幸な転帰となった.

PHの臨床分類はダナポイント分類が一般的であり, 欧米諸国や本邦のPH診断治療ガイドラインで汎用されている^{1,7,8}. ダナポイント分類ではPHは以下の5群, すなわち第1群: 肺動脈性PH (特発性, 遺伝性, 薬物・毒物誘発性, 各種疾患に伴うPH), 第2群: 左心疾患によるPH, 第3群: 肺疾患および/または低酸素血症によるPH, 第4群: 慢性血栓塞栓性PH, 第5群: 詳細不明な多因子のメカニズムに伴うPH, に分類されている. 本症例は遺伝的素因や特異的感染症の罹患, 毒性薬物の服用歴などはなく, 肺血栓塞栓症も認めなかったことから, 第1群と4群に関連する因子は否定的であった. 一方, 求心性心肥大や左房拡大があり, ARDなどの呼吸器疾患と低酸素血症を合併していたことから, 第2群および3群の病態に起因したPHの可能性が考えられた. さらに第5群に関しても, 詳細不明な多因子としてガイドラインに列挙されている血液疾患や膠原病, 代謝性疾患などを認めなかったが, 腎不全を合併しており, それによるPHの可能性も考えられた.

左心疾患によるPHは症例数が最も多く, 成因により左室の収縮不全, 拡張不全, 弁膜症, 先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞の4群に亜分類されている. 一般的には, 左室充満圧を上昇させる左心疾患によりPCWPが上昇して, PAPが上昇するため, 左心疾患の治療でPAPの軽減が期待される. しかし, 重度の左心疾患を合併し病態が長期化すると, 肺動脈の反応性収縮が起こりPHは悪化する. さらに, 肺動脈のリモデリングが起こり解剖学的変化をきたすとPH

はさらに進行し, 難治性になると報告されている^{1,7,8}. 本症例の場合, 入院時のBNPは上昇し, 左房拡大や心肥大が認められ, 容量負荷軽減後のPCWP (第23病日) も20 mmHgと未だに高値であったことなどから, 左心疾患合併が想定され, 既往歴などから陳旧性心筋梗塞や高血圧性心疾患などを合併してPHが形成されたと考えた. しかし, 予想に反して, 入院時のUCGではLVEFは正常で, 拡張不全や僧帽弁の異常を認めず, 心肥大による左心流入路/流出路閉塞も顕著ではなかった (表2). よって, ダナポイント分類で言及されている第2群の病態に合致しない所見が得られたことから, 本症例の難治性PHが上述した左心疾患だけで形成されたとは考えにくく, ほかの要因も考慮する必要があった.

HD患者におけるPHの有病率は30~58%程度と報告されており^{9~12}, PHを合併したHD患者の生命予後は不良とされている⁹. 一方, 保存期腎不全患者を対象にした報告では, Yiglaらが127名のCKD患者 (stageは不明)のうち13%にPHがみられ¹³, Havlucuらは288名のHD導入前のCKD患者 (stage 5)のPH有病率は39%であったと報告している². 以上より, 本症例のように非HD期の腎不全患者でもPH合併は起こり, PHは腎不全と密接に関係する病態といえる. 腎不全患者にPHが発症する主な要因に, 慢性的な体液過剰があり^{3,14}, HD期であれば内シャントによる動静脈瘻も影響して^{3,14}, 肺動脈の血流量が増加しPAPが上昇する. また, 肺動脈の血管抵抗を増加させる腎不全患者特有の要因に, 尿毒症性物質の蓄積や慢性炎症, 酸化ストレス亢進, 一酸化窒素低下などによる血管内皮細胞障害があり, 骨ミネラル代謝異常 (mineral bone disease: MBD) による血管石灰化などもあげられる^{3,14}. これらの因子は肺動脈のリモデリングにも深く関与しており, 肺血管壁の内皮細胞や平滑筋細胞のアポトーシス抵抗性と細胞増殖・マトリックス増生を誘導して内腔の狭窄化と中膜の肥厚を促進させる^{3,14,15}. 本症例では内シャントは作成されておらず, intact PTH 112 pg/mL (表1)とMBD管理も良好であったが, CKDの罹病期間が長く, 慢性的な体液過剰でPAPが上昇した可能性が考えられた. また, 内臓肥厚や内腔狭窄は目立たなかったが, 中膜肥厚の要因として, 上述した血管障害因子が長期間蓄積して, 肺動脈リモデリングが進行した影響が考えられた. しかしながら, CKD stage 5以降の末期腎不全患者に比べ, 本症例のようにCKD stage 3~4程度で長期に経過した保存期腎不全患者におけるPHの有病率や発症機序に関する報告は未だ不十分であり, 本症例のPH

が腎不全だけの影響で形成されたとは断定できないと思われた。治療に関しては、体液の是正と肺血管抵抗の改善が必要と考え、HDで除水してBPSを投与した。プロスタグランジン I_2 の静注やエンドセリン受容体拮抗薬 (endothelin receptor antagonist: ERA), ホスホジエステラーゼ5阻害薬などの経口投与は、本症例の重症度がNYHA/WHO肺高血圧機能分類Ⅲ度以上であり、治療ガイドライン⁸⁾で推奨されていたものの、HD中の血圧低下への懸念や腎不全に対するエビデンス不足から、使用しなかった。しかし結果として、上述した治療では治療効果が得られず、PHを合併した透析患者にERAが奏功した報告例¹⁶⁾もあったことから、ERAの併用投与は検討する余地があったと思われた。

本症例は数年前からCT検査で胸膜肥厚や胸水貯留が認められ、低酸素血症も指摘されていた。入院約1年前の呼吸機能検査では、%肺活量が61.9%まで低下し1秒率も60.0%と混合性換気障害を呈していた。また、喫煙歴はなく、肺サーファクタントプロテインAおよびDが上昇し、CRPも弱陽性であったことなどから、前医によるARDの診断は妥当と考えられ、それが長期間存在し、胸水貯留や慢性炎症などをもたらして、肺障害に関与していたと考えられた。剖検では予想に反し、肺実質の線維化やアスベスト小体を特定できず、重度の呼吸器症状を呈する石綿肺症の確定診断⁴⁻⁶⁾には至らなかったが、胸水貯留や胸膜斑、広範囲に及ぶM ϕ 集積を認めたことから、左心疾患に付随した肺うっ血だけでなくARDも関与した慢性的な肺障害とそれによる低酸素血症が考えられ、ダナポイント分類3群に言及されている肺疾患および/または低酸素血症によるPHが形成されたと推察した。過去に本例のようなARDでPHをきたした報告はないが、Boltonらは、ARDでPHは十分起こりうると言及している¹⁷⁾。また、中西ら⁸⁾はアスベスト曝露歴をもつ患者の肺組織で本例のようにM ϕ が集積し、TNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインの発現が亢進して肺障害が進行すると報告しており、このような炎症性変化は上述した肺動脈のリモデリングにも関与¹⁸⁾することから、PH形成にアスベスト曝露歴が関与したとするわれわれの推察を支持する報告もある。

結 語

ARDを合併し治療抵抗性のPHを呈した腎不全患者を経験した。ARDとPH合併との因果関係は明確ではなかったが、PHの成因が左心疾患や腎不全だけで

は説明できない部分もあり、ARDによる慢性的な肺障害も一部関与して難治性のPHが形成された可能性が考えられた。過去にアスベスト曝露歴やARDをもつ腎不全患者の報告はなく、今後さらなる知見の集積が必要であると思われた。

なお、この論文の要旨の一部は第59回日本透析医学会学術集会・総会(2014年6月、神戸)で報告した。

利益相反(COI)に関して開示するものはなし。

文献

- 1) 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* 2009; 30: 2493-537.
- 2) Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration* 2007; 74: 503-10.
- 3) Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int* 2013; 84: 682-92.
- 4) 岸本卓巳. アスベスト肺の診断. *日内会誌* 2007; 9: 2032-8.
- 5) Hammar SP, Abraham JL. Commentary on pathologic diagnosis of asbestosis and critique of the 2010 asbestosis committee of the college of American Pathologists (CAP) and Pulmonary Pathology Society's (PPS) update on the diagnostic criteria for pathologic asbestosis. *Am J Ind Med* 2015; 58: 1034-9.
- 6) Takahashi K, Landrigan PJ, Collegium Ramazzini. The Global Health Dimensions of Asbestos and Asbestos-Related Diseases. *Ann Glob Health* 2016; 82: 209-13.
- 7) Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.
- 8) 中西宣文, 安藤太三, 植田初江, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版). 循環器病の診断と診療に関するガイドライン(2011年度合同研究班報告). 東京: 日本循環器学会, 2013; 1-69. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf

- 9) Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3908-14.
- 10) Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003; 123: 1577-82.
- 11) Ramasubbu K, Deswal A, Herdejurgen C, Aguilar D, Frost AE. A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. *Int J Gen Med* 2010; 3: 279-86.
- 12) Unal A, Tasdemir K, Oymak S, et al. The long-term effects of arteriovenous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 398-402.
- 13) Yigla M, Fruchter O, Aharonson D, et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 75: 969-75.
- 14) Kavar B, Ellam T, Jackson C, Kiely DG. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2013; 37: 281-90.
- 15) Masri FA, Xu W, Comhair SA, et al. Hyperproliferative apoptosis-resistant endothelial cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L548-54.
- 16) 安田直史, 田邊信宏, 小西建治, 他. 血液透析患者に発症し, ボセンタンが著効したシェーグレン症候群合併肺高血圧症の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 52-6.
- 17) Bolton C, Richards A, Ebdon P. Asbestos-related disease. *Hosp Med* 2002; 63: 148-51.
- 18) 田邊信宏. 肺動脈性肺高血圧症/肺静脈閉塞症の病態と治療の展望. *日内会誌* 2014; 103: 2137-43.