特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症

要 旨

特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension : IPAH)/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable pulmonary arterial hypertension : HPAH) は基礎疾患を持たないにもかかわらず、高度の肺高血圧を呈する疾患である。女性に多く、かつては若年者の疾患であったが、近年、高齢の患者が増加している。本症の治療成績は飛躍的に改善し、大部分の患者は10年以上の長期生存が可能となった。本症の症状・所見は非特異的なものばかりであるが、早期治療介入を可能とするためにも、より早期の診断が重要である。

松原 広己

〔日内会誌 107 : 208~213, 2018〕

Key words 肺高血圧症, 予後, 理学所見, 生理学的検査

はじめに

かつて原発性肺高血圧症と呼ばれていた時代の本疾患は、主として20~30歳代の女性に好発する極めて予後の悪い疾患であった。しかし、近年、肺高血圧症の診断精度が向上すると共に発症年齢は60~70歳代まで広がり、また、治療薬の開発に伴い、その予後は飛躍的に改善した。本稿では、特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension : IPAH)/遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable pulmonary arterial hypertension : HPAH) の疫学と現在の治療成績を示したうえで、診断に至るポイント、注意すべき鑑別疾患等につき概説する。

1. I/HPAHの疫学

以前は原発性肺高血圧症と呼ばれていたI/HPAHは、他に原因と考えられる基礎疾患を持たないにもかかわらず、高度の肺高血圧を呈する疾患である。家族性を示すものをHPAHと呼ぶが、家族歴を呈さずにIPAHと診断された例でも20%程度にはHPAHと同様に*BMPR2*遺伝子変異が見つかるため、遺伝子診断以外で両者を厳密に区別することは困難である。遺伝子異常の有無を除けば病態や治療に差はないため、本稿では両者をまとめて扱う。

本症の発症頻度は人口100万人対1~2人とされている。我が国では1996年から本症が特定疾患治療研究事業の対象とされ、毎年70~100名の新規発症があり、2008年度の特定疾患受給

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター循環器内科

Pulmonary Hypertension - Diagnosis and Treatment -. Topics : II. Idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension.

Hiroimi Matsubara : Department of Cardiology, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Japan.

者数は1,023名であった。2009年からは範囲が広がって肺動脈性肺高血圧症が対象となったため患者数が急増し、2014年度の特定疾患医療費受給者数は2,946名であった¹⁾。肺動脈性肺高血圧症を対象とした最近のレジストリ研究²⁾によれば、新規登録患者の46.3%がI/HPAH症例であり、本邦における2014年度のI/HPAH患者数は1,300名程度と推測され、依然として稀な疾患であることがわかる。2008年当時の男女比は1:2.3、年齢のピークは30~39歳であったが、2014年度の男女比は1:2.2、年齢のピークは70歳以上であった。I/HPAH以外にも含まれている統計ではあるものの、本症と診断される高齢者が増えていることは間違いないものと考えられる。

2. I/HPAHの治療成績

元来、本症は進行性で不可逆の病態と考えられてきた。一旦上昇した肺動脈圧を低下させることは困難であり、右心不全の進行は避けがたく、本症の生命予後は極めて不良であった。このため、特異的治療薬登場以前は、診断確定から3年後の生存確率が40%程度に過ぎなかった。急性血管反応性を有するごく一部の患者においては、カルシウム拮抗薬により肺動脈圧の低下が得られ、予後改善につながると報告されたため³⁾、かつてはカルシウム拮抗薬が多くの患者に使用された。しかし、残念ながら、本邦の患者のほとんどは急性血管反応性試験が陰性で、これらの患者に対するカルシウム拮抗薬の投与は全く無効であった。

1999年に肺高血圧症の特異的治療薬であるエポプロステノールが承認され、その使用が広まるにつれ、状況は劇的に変化した。2012年までに当院で治療を開始された56名のI/HPAH患者の3年、5年、10年の生存確率は、各々96%、96%、78%に達した⁴⁾。さらに、生命予後の改善は肺動脈圧の低下と関連することが示され、

診断時点で60 mmHgを超える平均肺動脈圧を42.5 mmHg未満まで下げられれば、10年生存が100%期待できることも明らかとなった。一旦上昇してしまった肺動脈圧でも低下可能であることは、最近のレジストリ研究からも明らかとなっている。すなわち、今日ではI/HPAHの病態は、進行性でも不可逆性でもなく、大部分の症例では十分長期の生存が期待できるようになったのである。これら血行動態や予後の改善は、多種類の特異的治療薬を早期から併用することによりさらに容易となるが、本稿では治療については割愛する。エポプロステノールをはじめとする非経口プロスタサイクリン製剤の使用には熟練を要するうえ、他の肺高血圧症特異的治療薬にも各々特徴があり、適切な薬剤の選択・処方には知識と経験が必要となる。いずれも高額な希少疾病用医薬品（オーファン医薬品）であり、貴重な医療資源を無駄遣いしないためにも、治療導入や変更は専門施設に委ねるべきである。

3. I/HPAHの診断

I/HPAHの診断確定のためには、まず肺高血圧症の存在を診断し、その後、他の原因を除外することが必要となる。肺高血圧症の存在診断のためには、最終的に右心カテーテルによって平均肺動脈圧25 mmHg以上であり、肺動脈楔入圧は正常（15 mmHg以下）であることを証明する必要がある。重要なのは、カテーテル検査に持ち込むまでに至ること、すなわち、以下に示すような所見から肺高血圧症の存在を疑うことができることである。

1) 自覚症状

肺高血圧症に伴う自覚症状のほとんどは、労作時呼吸困難、息切れ、易疲労感、動悸等非特異的なものばかりである。これは、肺動脈圧が上昇していること自体はほとんどの場合症状に

反映されず、低心拍出（特に労作時）に伴う症状が主体であるためである。安静時肺動脈圧の上昇は肺動脈の通過障害によるもので、肺血管抵抗[(平均肺動脈圧-肺動脈楔入圧)/心拍出量]の増加を伴うが、肺動脈には大きな予備能があるため、肺血管抵抗が上昇するためには肺血管床の約2/3以上が障害される必要がある。このような状態では、既に予備能は使い果たされているため、労作時に肺血管抵抗を下げて心拍出量の増加を受け止めることはできない。右室は高い肺動脈圧に打ち勝って労作に必要な心拍出量を増加させなければならないが、いかに代償機序が働き、肥大した右室であっても限界があるため、労作時に低心拍出の症状が出ることになる。もちろん、病状が進行して肺血管抵抗がさらに高まれば、全身のうっ血症状（浮腫等）や安静時にも低心拍出症状が認められるようになったり、脳血流低下のため失神を来したりする。

2) 理学所見

右心不全を来たしていれば、頸静脈怒張、下腿浮腫や腹水を認めるが、肺高血圧症単独ではこれらの所見は認めないことが多い。胸部の所見としては、右室拍動や肺動脈拍動を触知する。I/HPAHでは、症状出現までに長期間を要するため、特に若年者の場合、受診時点では代償機序による右室肥大・拡大も十分進行して左側胸部全体が膨隆し（図1）、右室拍動が視認できることも多い。聴診では、II音肺動脈成分の亢進が特徴的であるが、大動脈成分との分離が難しく、単に強勢なII音として聴取されることも多い。三尖弁逆流音もしばしば聴取される。心音の到達しない肺野領域での血管性雑音は、先天性肺動脈分枝狭窄症や慢性血栓塞栓性肺高血圧症に特徴的で、聴取できた場合には本症をほぼ否定できる。安静時のSpO₂も右心不全を来たしていなければほぼ正常範囲内である。

図1 I/HPAH 患者の胸部 CT

20 歳代、女性。自覚症状出現からは約 1 年の経過であるが、左胸郭は右室により挙上（矢印）されており、長期間に及ぶ右心負荷がうかがわれる。

3) 血液検査所見

肺高血圧症に特異的な検査値の異常はない。しばしば貧血が認められる若年女性においても、本症の場合、ヘモグロビン値は正常範囲内であることが普通であり、息切れを訴える患者の検査値としては、むしろ正常すぎて違和感を覚えるかもしれない。右心不全を来たしていなければ、BNP（B-type natriuretic peptide）値も正常範囲内である。右心不全により肝うっ血を来たせば肝機能異常を認めることがあるが、こういった場合には肝硬変等に続発する門脈肺高血圧症と鑑別が必要となる。末梢組織の低酸素を反映して尿酸値の上昇を認めることもある。動脈血ガス分析では、心拍出量の低下に応じて酸素分圧の低下を認めるが、呼吸性に代償されるため軽度にとどまる。二酸化炭素分圧は低下している。

4) 胸部X線撮影

肺動脈主幹部の拡張を反映して、左第2弓の突出を認める。心房中隔欠損等肺血流増多に伴うものと異なり、初診時には主幹部のみの拡張

図2 I/HPAH 患者の胸部X線写真
(図1と同じ症例)

肺動脈主幹部の拡張（白矢印）を認める。本例は平均肺動脈圧 54 mmHg と非常に高度の肺高血圧症であったが、X線写真上は右房（白矢頭）・右室（黒矢頭）の拡大は顕著ではない。

がほとんどであるため、あたかも肺門リンパ節の腫大のように見えるので、注意を要する。右房・右室の拡大を反映して、それぞれ右第2弓、左第4弓の突出も認められる（図2）。肺野には特に異常所見は認めないが、末梢肺動脈の狭小化を反映して肺野の透過性は亢進していることが多い。

5) 生理学的検査

心電図では右心負荷所見が認められるが、感度・特異度が低く、検査を行う意義は少ないとされている。実際、心電図所見がないことを根拠に肺高血圧症の否定はできないが、心エコー検査を行うきっかけの1つにはなり得る。右房負荷を反映するII誘導におけるP波の増高、右室肥大を反映する右軸偏位や右側胸部誘導のR波の増高・T波の陰転化等が代表的な所見である（図3）。年長者においては、肺高血圧症の程度に比してR波増高が目立たないことが多い。若年者におけるV1～V3誘導の陰性T波は異常所

図3 I/HPAH 患者の心電図
(図1と同じ症例)

右房負荷を反映してV2-3誘導で高いP波、右室負荷を反映して右軸偏位、V1で高いS波、V6で深いS波、及びV1-4で陰性T波を認める。

見とはいえないが、V4誘導に陰性T波が認められると明らかに異常である。

肺活量、1秒量等の一般的な呼吸機能には特に異常を認めないことが多い。肺拡散能は肺血管床の減少を反映して低下するが、予測値の60%程度まで、多くは75～80%程度にとどまる。

心エコー検査については他稿で触れられているので割愛するが、肺高血圧症のスクリーニングとして最も有用な検査である（図4）。

6) 診断のポイント

本症は、症状のみならず、検査所見も非特異的なものばかりであるため、なかなか診断に至れないケースも多い。症状と比較して他覚的所見に乏しいため、咳喘息やうつ病と診断されてしまうケースもある。高齢者であれば、年齢を理由に経過観察のみで済まされているケースも見受けられる。もちろん、いずれの場合も、心

図4 I/HPAH患者の心エコー図（図1と同じ症例）
右室の拡大と、収縮期には心室中隔の扁平化を認める。

エコーまで検査が進めば肺高血圧症と診断することはさほど困難ではない。さりとて、不定愁訴に近い訴えの患者全てに心エコー検査を行うわけにもいかない。本症診断の一番のポイントは、自覚症状と基本的な検査所見から肺高血圧症の存在を疑って、心エコー検査を行うべき患者を判別することである。これまでの経験から、肺高血圧症患者の訴えに共通しているのは、①通常初診時の自覚症状は労作時のみ、②前かがみの姿勢で症状増悪、③しゃがんで前かがみだとさらに増悪といったところである。前かがみになると胸郭運動が制限されることから呼吸苦が強くなり、しゃがむことにより静脈還流が増えても右室が対処しきれないため、うっ血症状が増強する。患者はこれらのことを自覚しているが、意識して質問してみなければ聞き出せないことが多い。例えば、「2階までの階段を休まず上れますか?」、「掃除機を使つての掃除を休まずにどのくらい行えますか?」、「風呂

掃除はできますか?」といった具合である。こういった自覚症状の特徴は、患者の判別にある程度有用であろう。第2のポイントは理学所見をきちんととることで、特に右室拍動や肺動脈拍動は特徴的であり、これのみでも心エコー検査を行うべきと判断できる。なお、若年女性のIPAHにおいては、通常、心電図変化が典型的であることが多い。従って、息切れを訴える若年女性においては、心電図検査を忘れないことも重要である。

4. 鑑別診断

他の原因に基づく全ての肺高血圧症が、本症と鑑別を要する疾患である。肺高血圧症を来す元疾患である膠原病・先天性心疾患・門脈圧亢進・HIV (human immunodeficiency virus) 感染症等の全てを否定せねばならない。このプロセスは治療方針決定と密接に関連するため、肺

高血圧症が疑われた場合、鑑別にいたずらに時間をかけずに専門施設に紹介・治療依頼をすべきである。特異的治療薬の1つであるシルデナフィルの治験の際に、プラセボ投与群に割り付けられ、シルデナフィル投与が3カ月遅れた患者は、当初から実薬が投与された患者と比して、3年後の生存確率が16%も低下した⁵⁾。治療開始時点でのわずかの遅延が、その後の治療成績を大きく低下させる可能性を示すものである。また、I/HPAHを疑われた患者には、約10%程度の肺静脈閉塞性疾患（pulmonary veno-occlusive disease：PVOD）/肺毛細血管腫症（pulmonary capillary hemangiomatosis：PCH）患者が含まれている。PVOD/PCHは血管病変の首座が肺動脈ではなく、その末梢の毛細血管や肺静脈にある。このため、肺血管拡張薬の使用により肺水腫を来たして重篤化する恐れもあるが、専門医でも診断に苦慮することがしばしばある。一般に、PVOD/PCHの場合、右心不全の程度と比して体動後の低酸素が顕著であることが多いが、確定には生検組織での病理診断が必要となる。

5. 治療

肺高血圧症治療専用の血管拡張薬を使用する。前述したように、カルシウム拮抗薬は血管反応性を有するごく一部の患者にしか有効では

ないので、むやみに投与しない。近年、経口で用いることが可能な肺血管拡張薬も市販されているが、PVOD/PCHの鑑別前の安易な使用は禁物である。PVOD/PCHと内科的治療に反応が乏しいI/HPAHでは肺移植を考慮する。この際、登録から実際に移植ができるまでに約2.5年の待機期間があることを忘れてはならない。殊に、PVOD/PCHは平均生存期間が2年以下と極めて不良であり⁶⁾、できるだけ早期に肺移植専門施設へ紹介しなければ、移植を受ける機会も逸してしまうことになる。

おわりに

以上、主としてI/HPAHの診断について概説した。非特異的な症状・所見から心エコーの実施に至るためには、本疾患を知ったうえで、その存在を疑うことが第一歩であることは言うまでもない。従前に比べれば、良好な治療成績も期待できる状況にあるが、早期に診断に至れば、治療が容易なものとなることに変わりはない。日常診療に際して、本稿が読者諸兄の一助となれば幸いである。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：松原広己；講演料（アクテリオンファーマシューティカルズジャパン、AOP Orphan、日本新薬、バイエル薬品）

文献

- 1) 難病情報センター：特定医療費（指定難病）受給者証所持者数。
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>（2017年9月閲覧）
- 2) Tamura Y, et al : Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*, 2017 (in press).
- 3) Rich S, et al : The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327 : 76-81, 1992.
- 4) Ogawa A, et al : Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci* 118 : 414-419, 2014.
- 5) Rubin LJ, et al : Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension : the SUPER-2 study. *Chest* 140 : 1274-1283, 2011.
- 6) Ogawa A, et al : Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for patients with pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Respir Med* 131 : 215-219, 2017.