

平成27年10月21日
函館循環器病懇談会

肺高血圧症の3例

中島内科循環器科メンタルクリニック

中島 滋夫

肺高血圧症の分類 (5th World Symposium on PH , NICE)

1. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)	2. 左心疾患による肺高血圧症
<ul style="list-style-type: none"> 1.1. 特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH) 1.2. 遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH) <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 2.1. 左室収縮機能障害 2.2. 左室拡張機能障害 2.3. 弁膜症 2.4. 先天性/後天性の左心流入路/流出路障害および先天性心筋症
<ul style="list-style-type: none"> 1'. 肺静脈閉塞性疾患(PVOD)および/または肺毛細血管腫症(PCH) 1''. 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) 	<ul style="list-style-type: none"> 3. 肺疾患および/または低酸素による肺高血圧症 <ul style="list-style-type: none"> 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. 肺胞低換気症 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 <ul style="list-style-type: none"> 5.1. 血液疾患:慢性溶血性貧血,骨髄増殖性疾患,脾摘 5.2. 全身疾患:サルコイドーシス,肺組織球増殖症,リンパ脈管筋腫症 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、慢性腎不全、区域性肺高血圧

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の定義

(5th World Symposium on PH , NICE)

- 右心カテーテル検査により測定した安静時

mPAP \geq 25mmHg

- 肺動脈楔入圧(PAWP) \leq 15mmHg

- 肺血管抵抗(PVR) $>$ 3Wood単位

240 (80x3)dyn \cdot sec \cdot cm⁻⁵

症例①43歳、♀

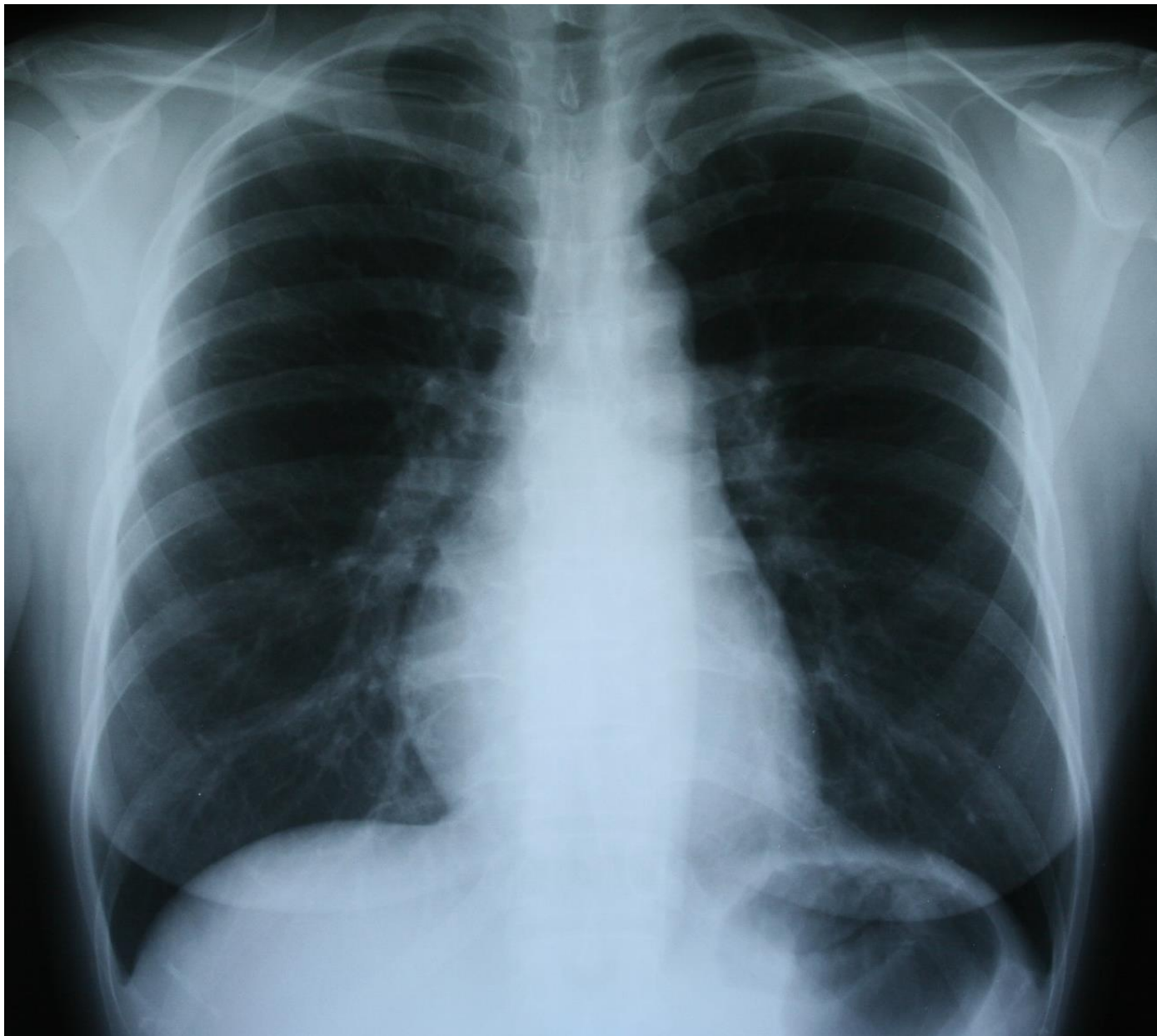
以前より寒い日に両手指が真っ白になったり紫色になることがあった。

1年前から疲労感あり。

1ヶ月前より階段を昇ると動悸、息切れが出現するようになり当院受診。

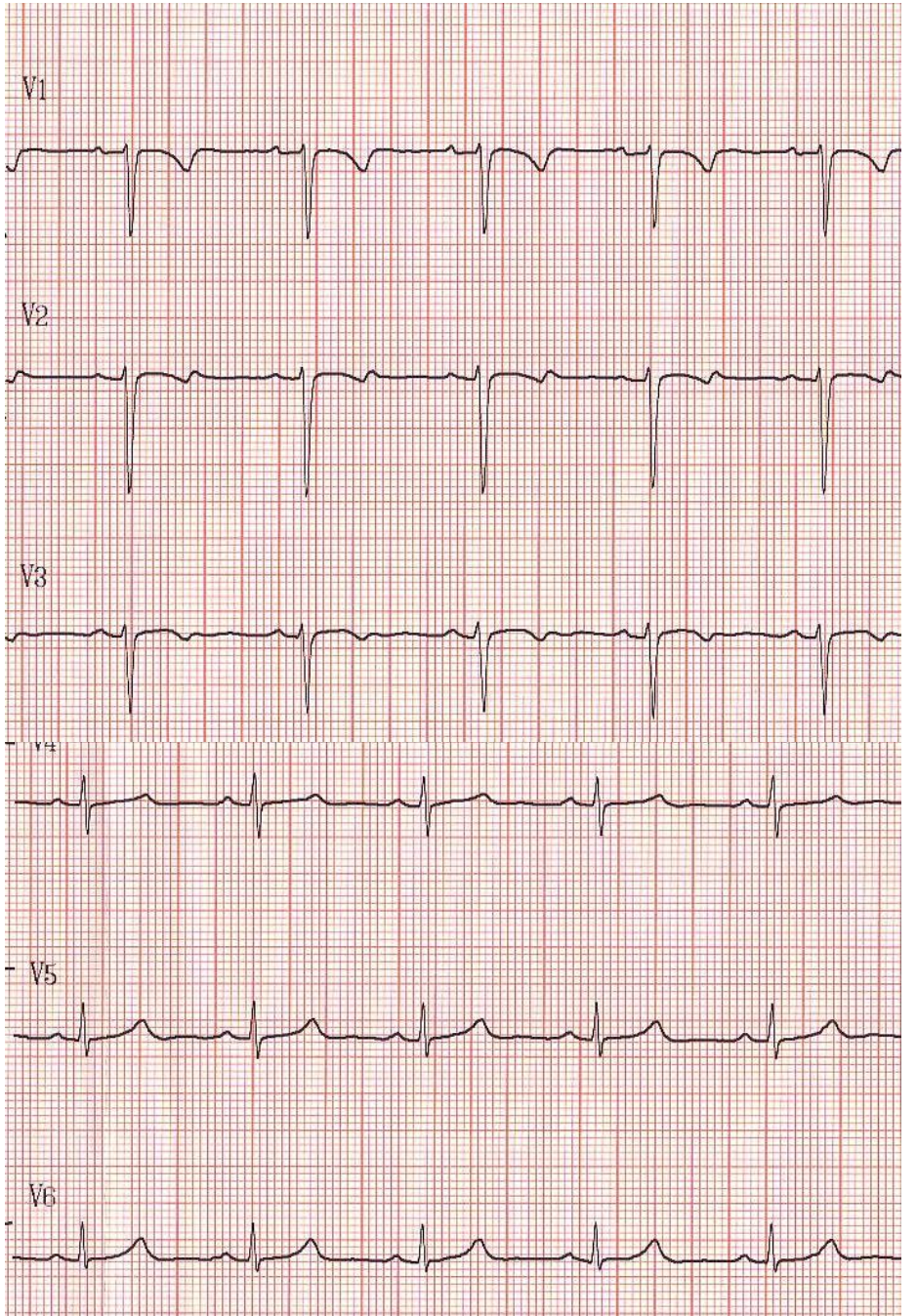
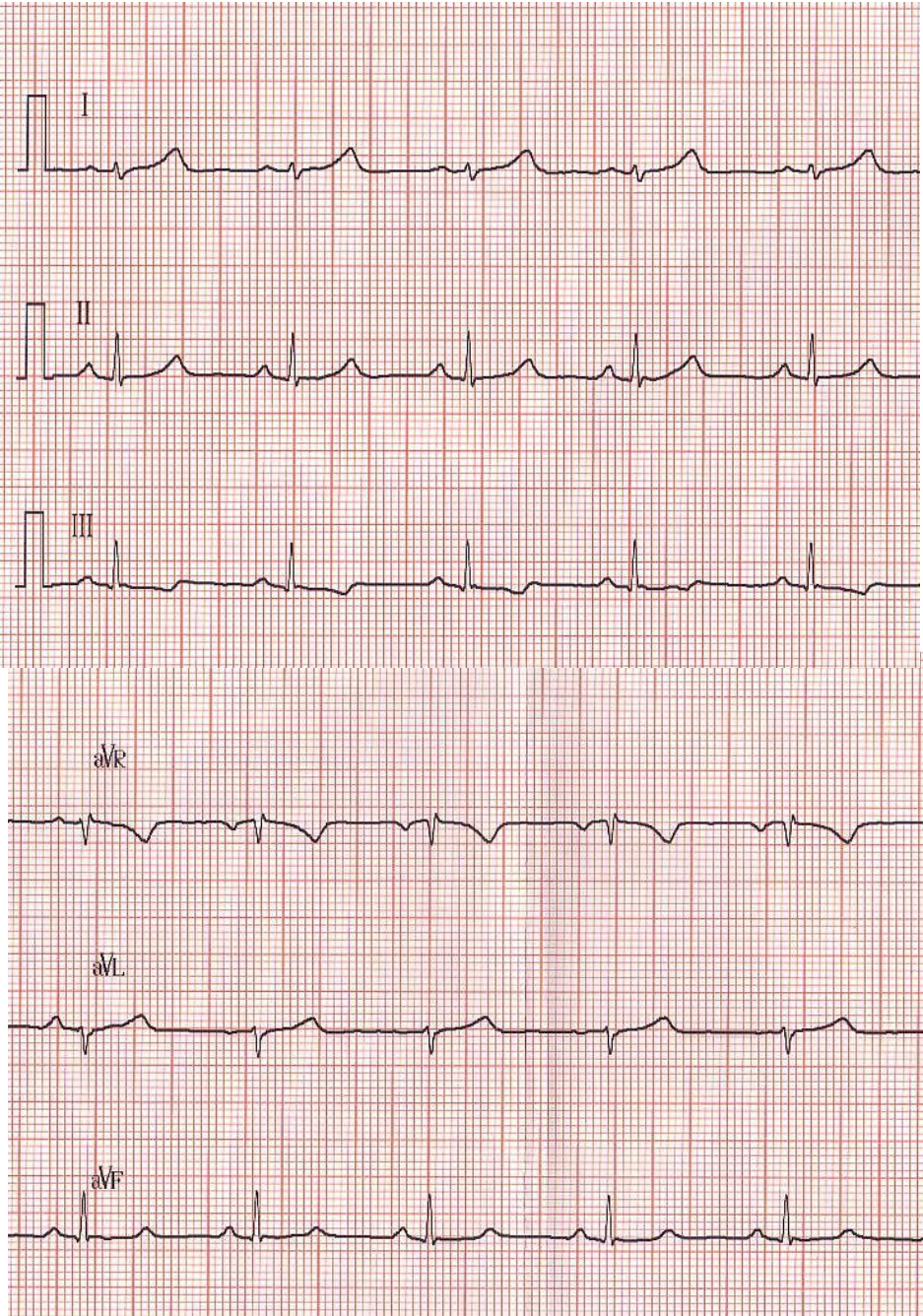
身長 148cm、体重 51.2kg

血圧 130/74mmHg、
脈拍 88/分

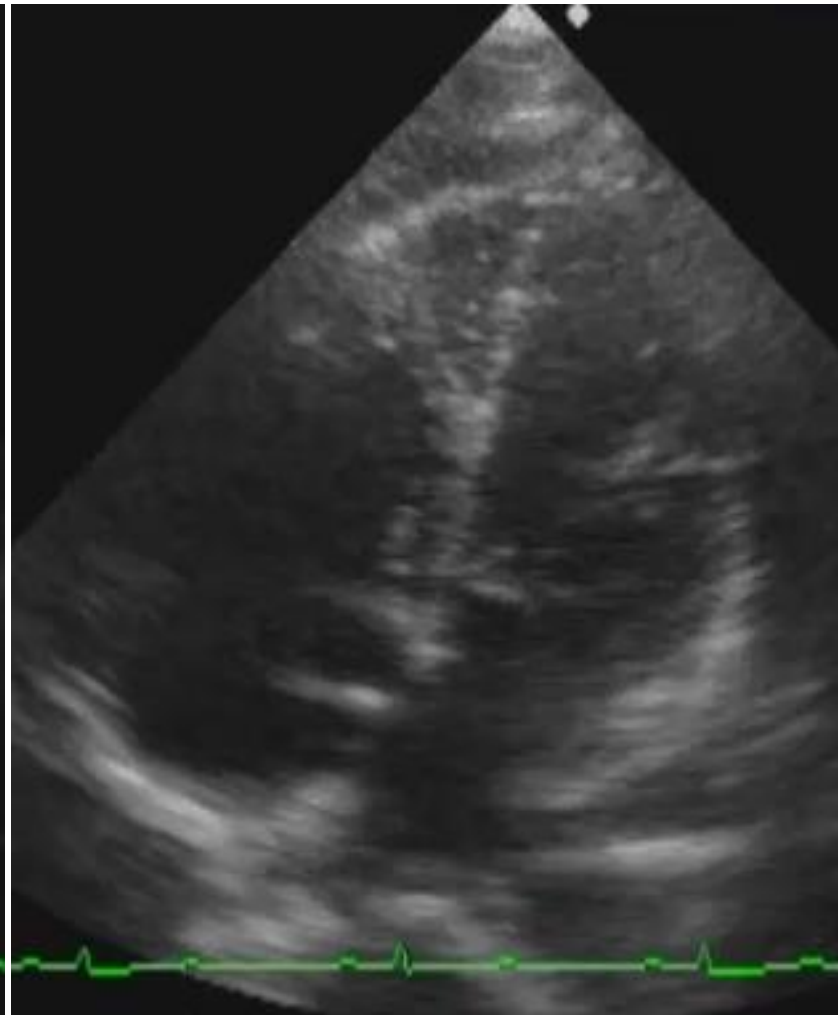
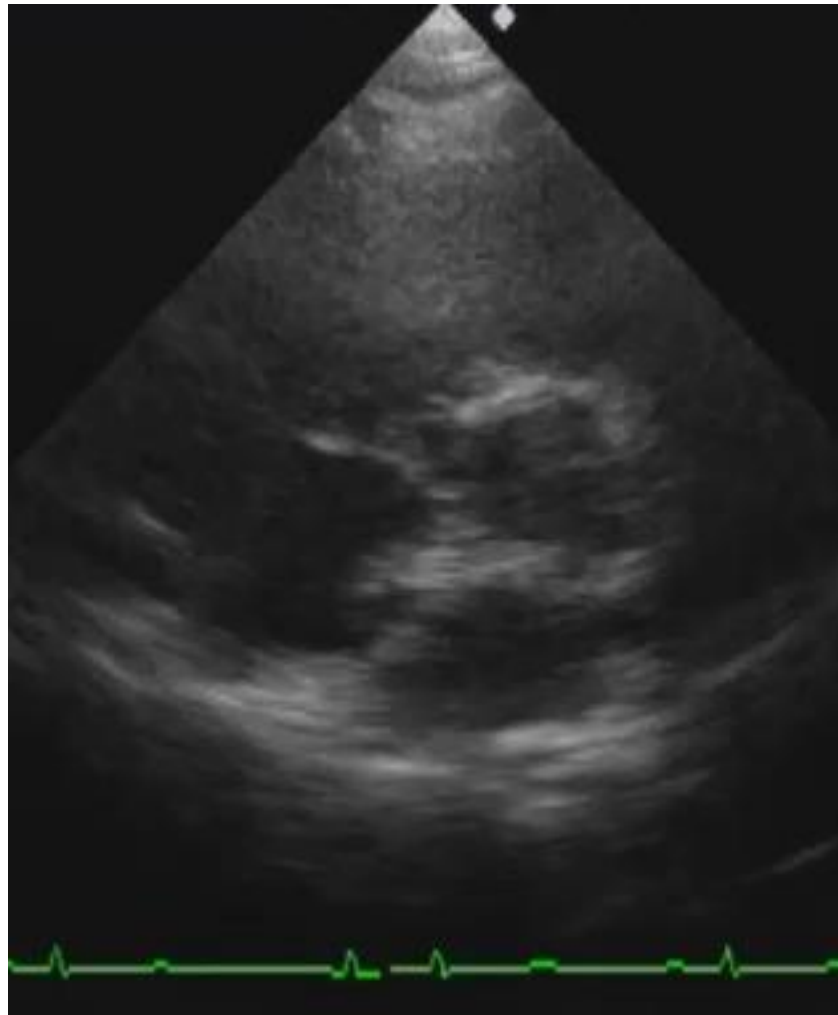
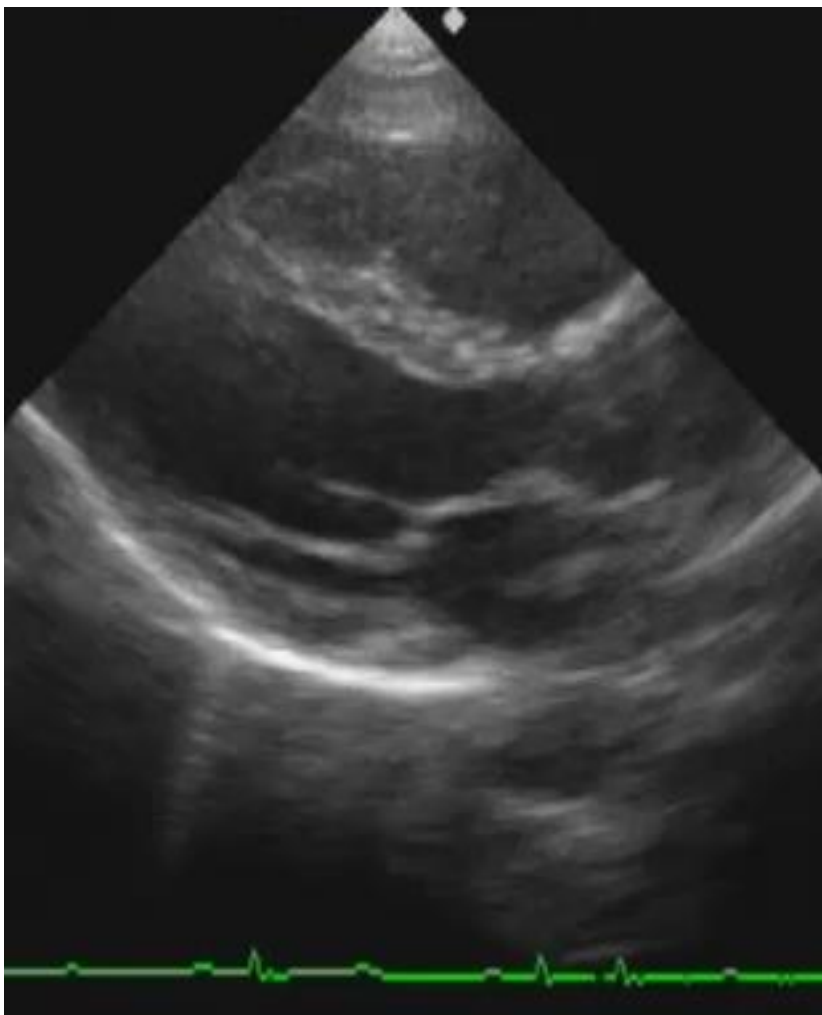


CTR 41.2%

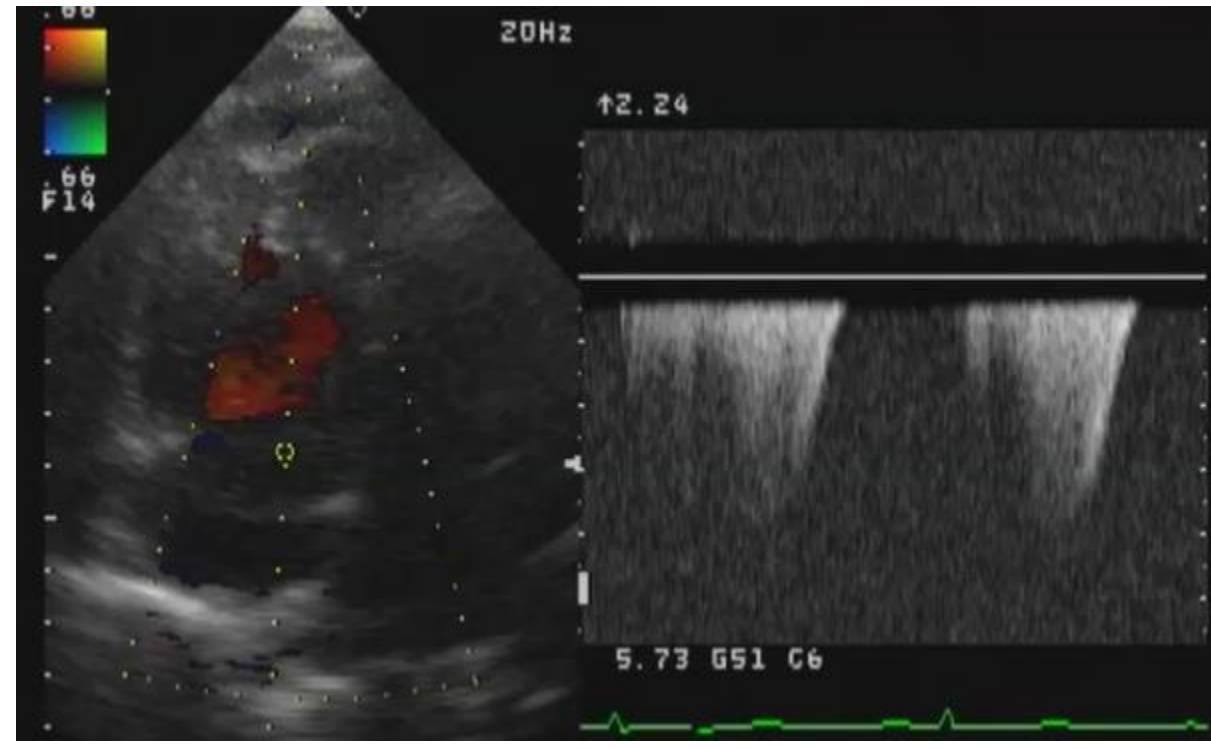
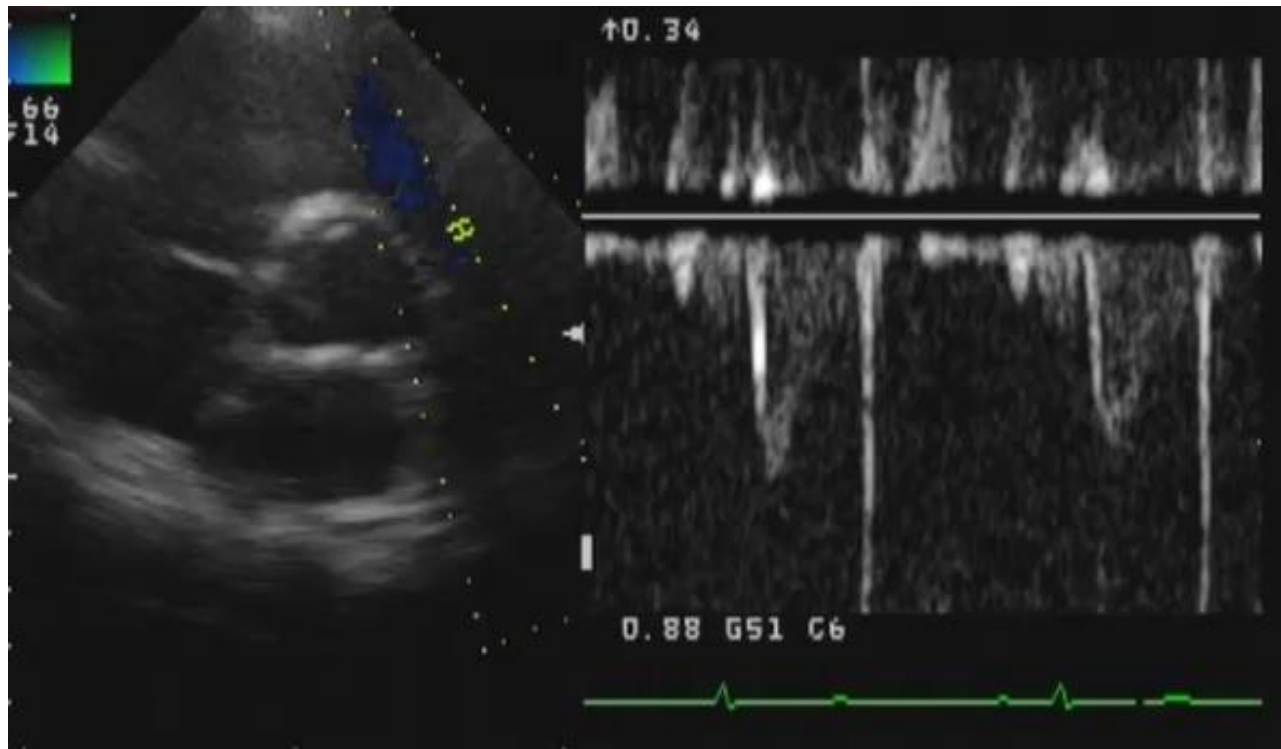
症例①43歳、♀
ECG



症例①43歳、♀、心エコー



症例①43歳、♀、心エコー②



爪上皮の点状出血 (Nail fold bleeding)



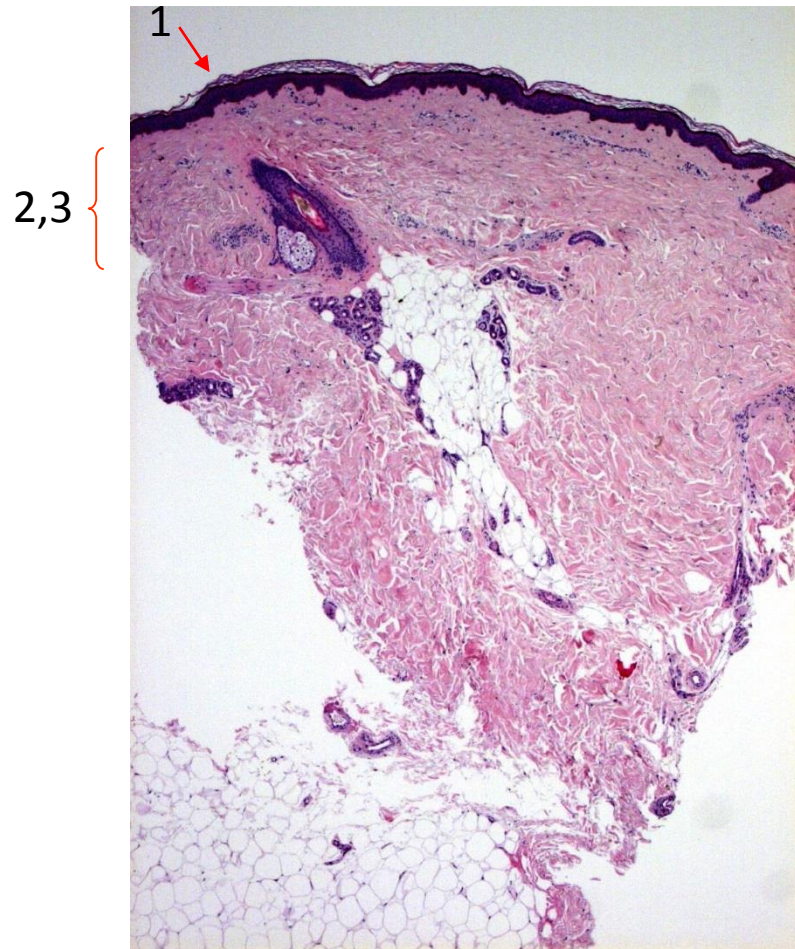
Case① 血液検査

赤沈	7/16	抗RNP抗体	(-)
IgG	1914mg/dl	抗Sm抗体	(-)
IgA	199	抗SS-A抗体	(-)
IgM	154	抗Centromere抗体	× 1280
C3	89	抗SCL-70抗体	(-)
C4	14.0(<54mg/dl)	抗Jo-1抗体	(-)
RF	(-)	P-ANCA	1(<9U/ml)
ANA	× 1280(< × 80) (discrete speckled)	KL-6	356(<500U/ml)

生検部位の皮膚(左前腕)

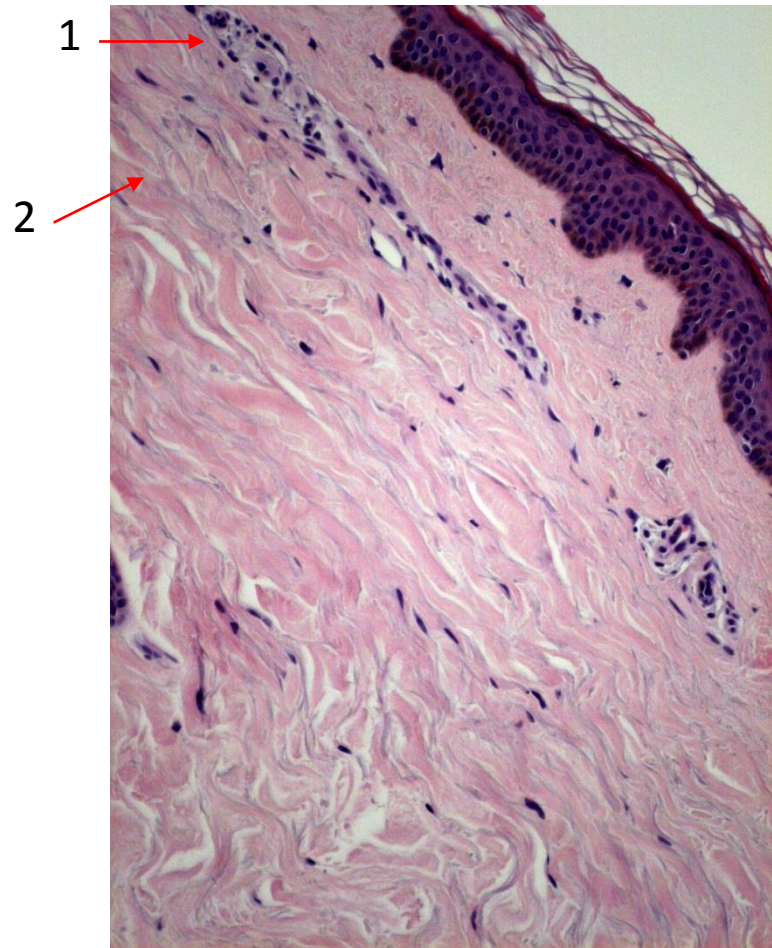


病理組織学的所見



1. 表皮の萎縮
2. 真皮の萎縮(付属器及び脂肪織が上に上がってきている)
3. 膠原線維の膨化・増生

病理組織学的所見2



1. 血管及び付属器周囲のリンパ球浸潤
2. 膠原線維間のムチンの沈着

全身性強皮症(SSc)の病型分類

	dSSc (diffuse cutaneous SSc)	lSSc (limited)
皮膚硬化	肘関節より近位	遠位
進行	急速	緩徐
Raynaud	皮膚硬化が先行	先行
爪上皮内出血点	進行期に消失	多数
関節拘縮	高度	軽度
石灰沈着	まれ	多い
臓器病変	肺、腎、心、食道	肺高血圧、食道
抗核抗体	抗トポイソメラーゼ1抗体 抗ポリメラーゼ抗体	抗セントロメア抗体

皮膚硬化認めない全身性強皮症の早期診断基準(案)

2015年 日本皮膚科学会

大項目

1. **レイノー現象**
2. 抗Scl-70(トポイソメラーゼ I)抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体のいずれかが陽性(ELISA)

小項目

- a. 抗核抗体陽性(蛍光抗体間接法)
- b. 手指の腫脹
- c. **爪上皮出血点**が2本以上の指に認められる

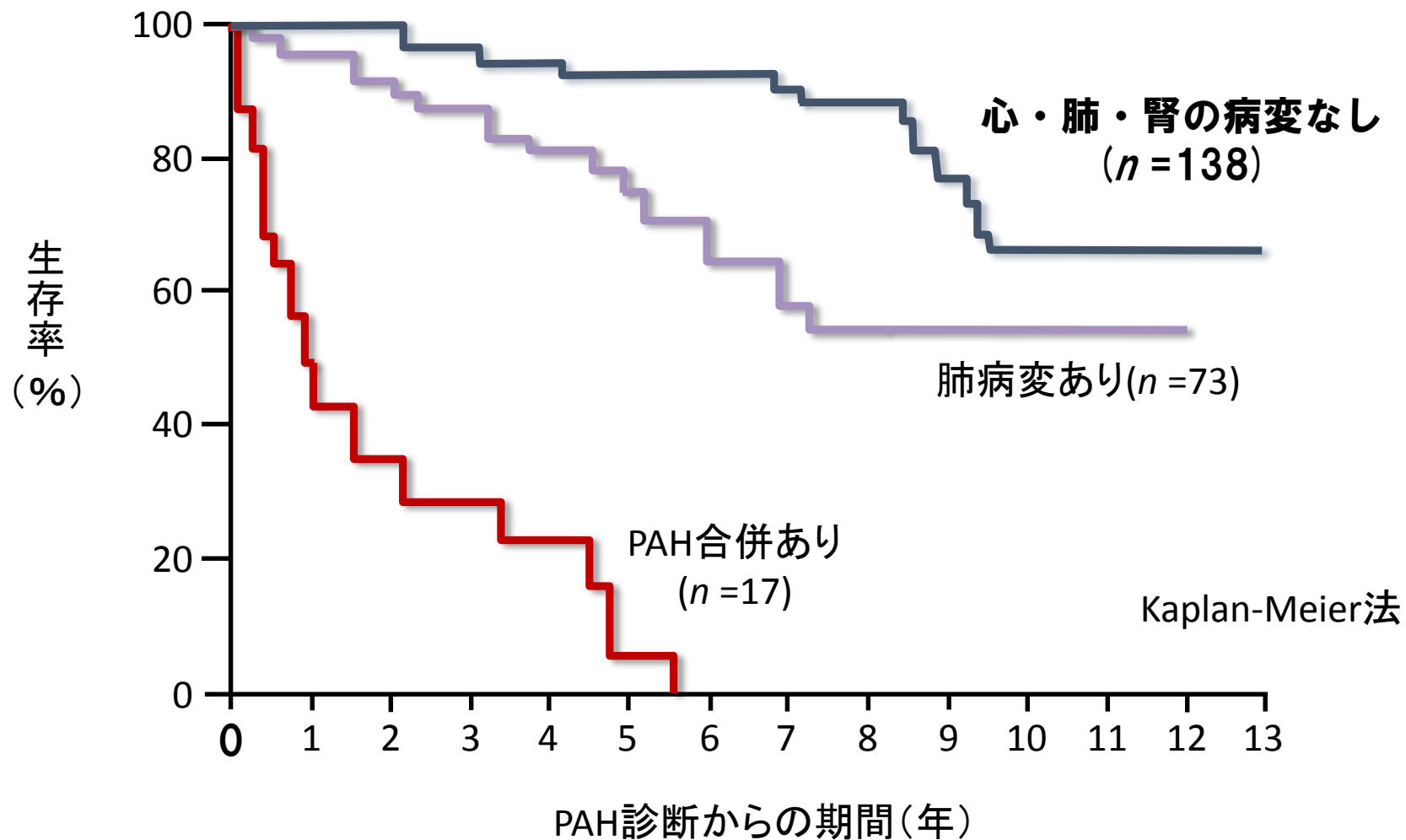
判断基準

大項目すべて

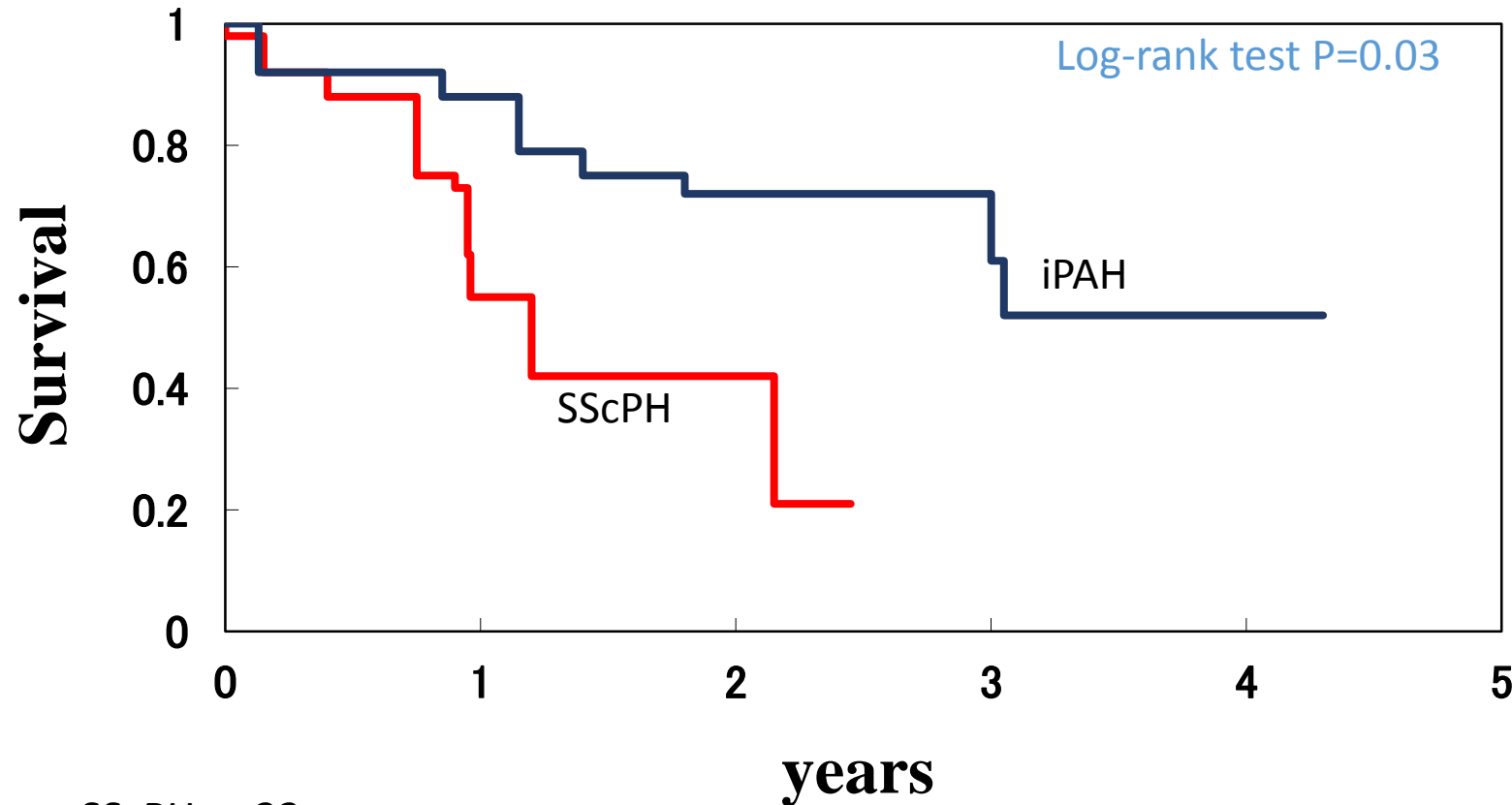
大項目1と小項目2項目/大項目2と小項目bまたはc

小項目のすべて

強皮症のPAH合併例の予後



Kaplan-Meier survival estimates of patients with SScPH and PPH

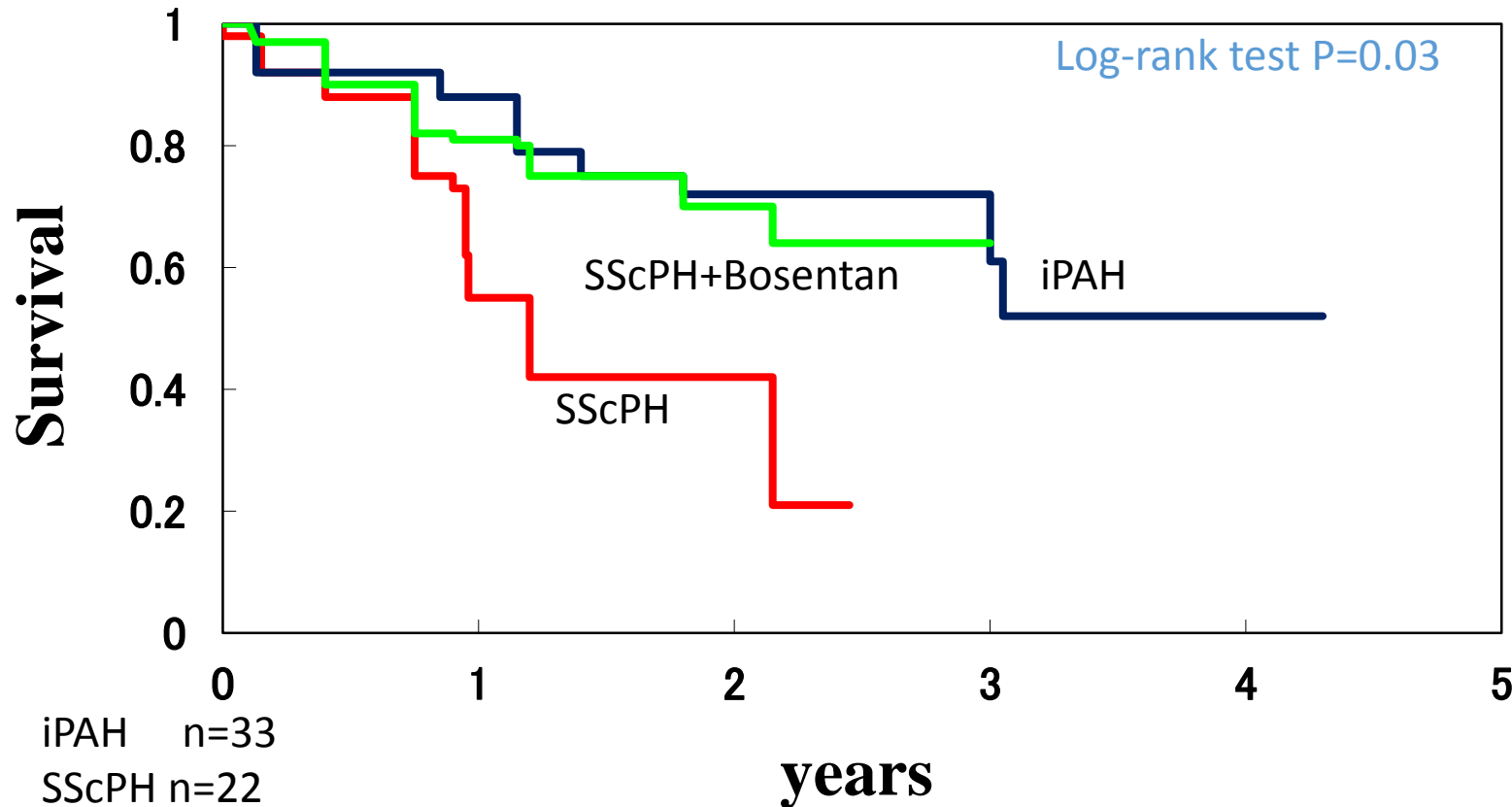


SScPH n=22

PPH n=33

Steven M et.al. 2003;123;344-350 *Chest*

Kaplan-Meier survival estimates of patients with SScPH and PPH



iPAH n=33

SScPH n=22

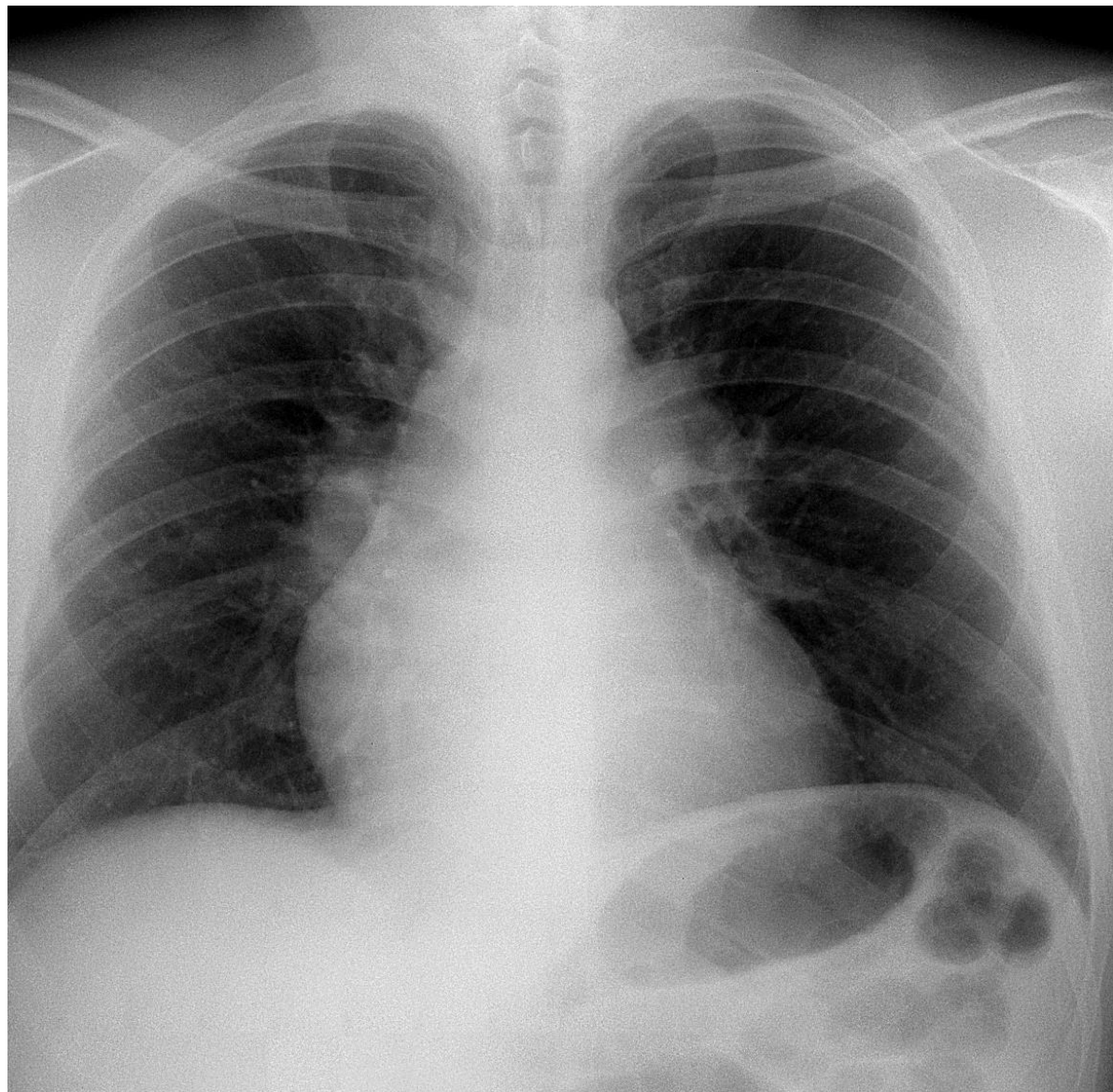
SScPH+Bosentan n=45

(62.5mg bid for 4w then 125mg bid)

Steven M et.al. 2003;123;344-350 *Chest*
Williams MH et.al. 2006 *Heart*

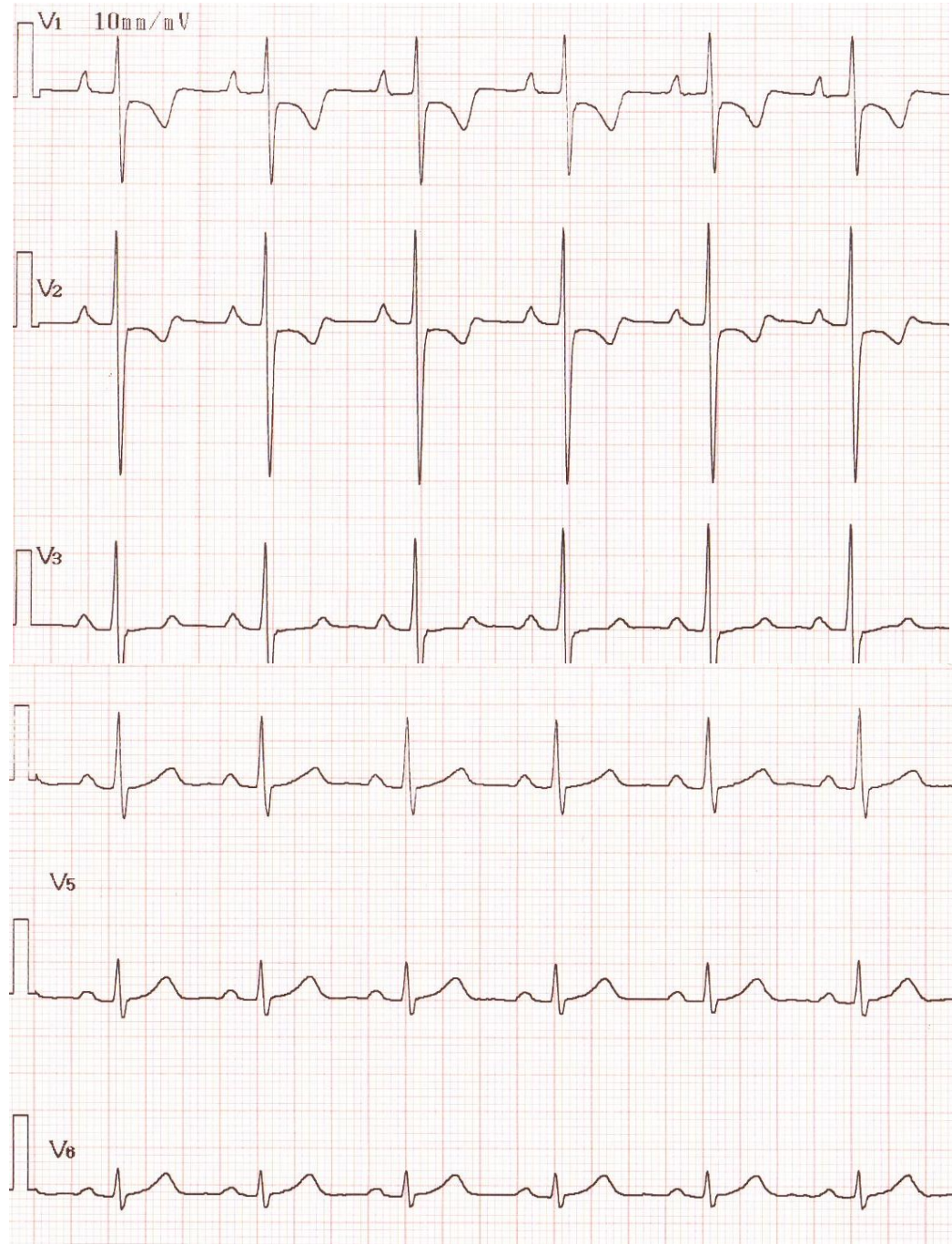
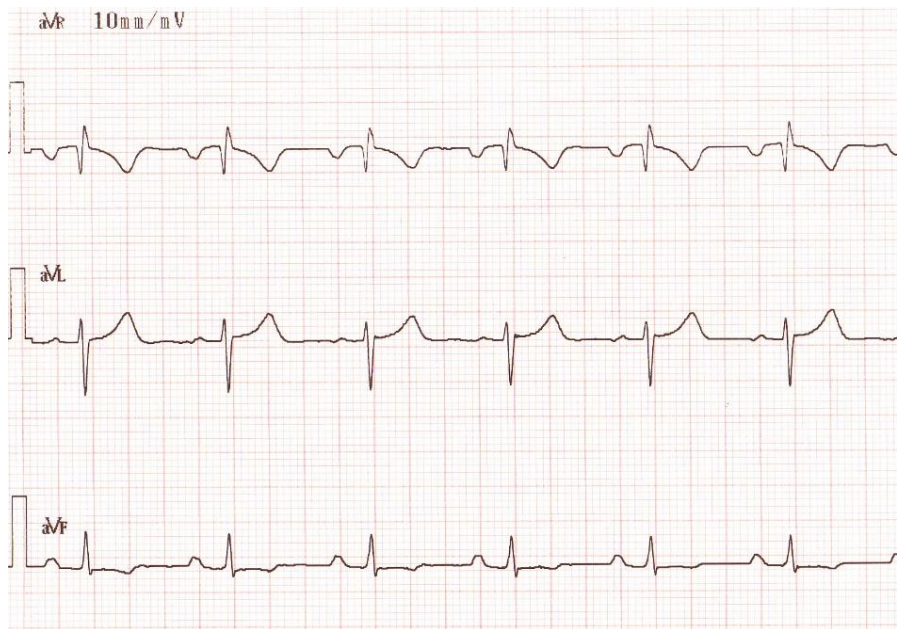
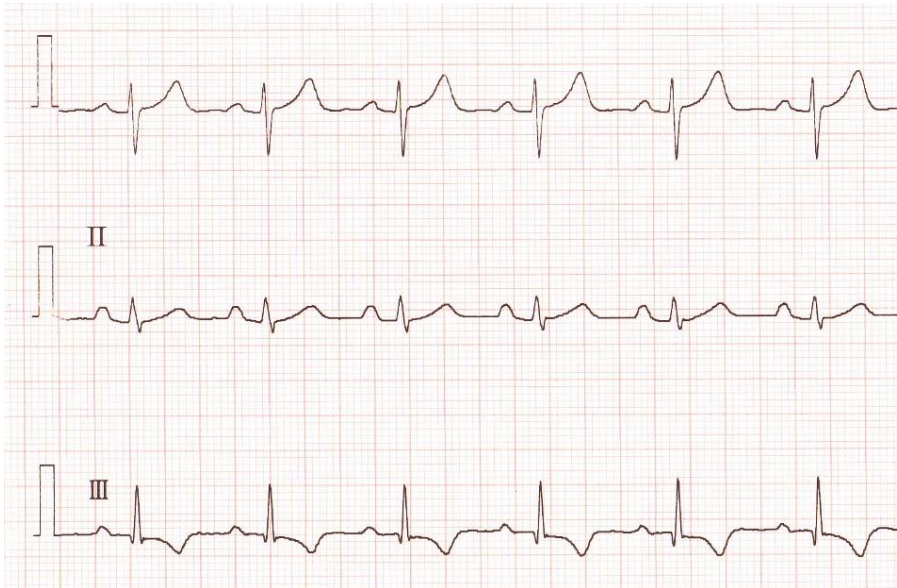
Case② 32歳 ♂

- 2ヶ月前よりごろより突然の呼吸困難出現し、最近、階段昇降困難となり当院受診。
- 身長170cm、体重94.4kg
- 血圧120/70mmHg、脈拍97/分

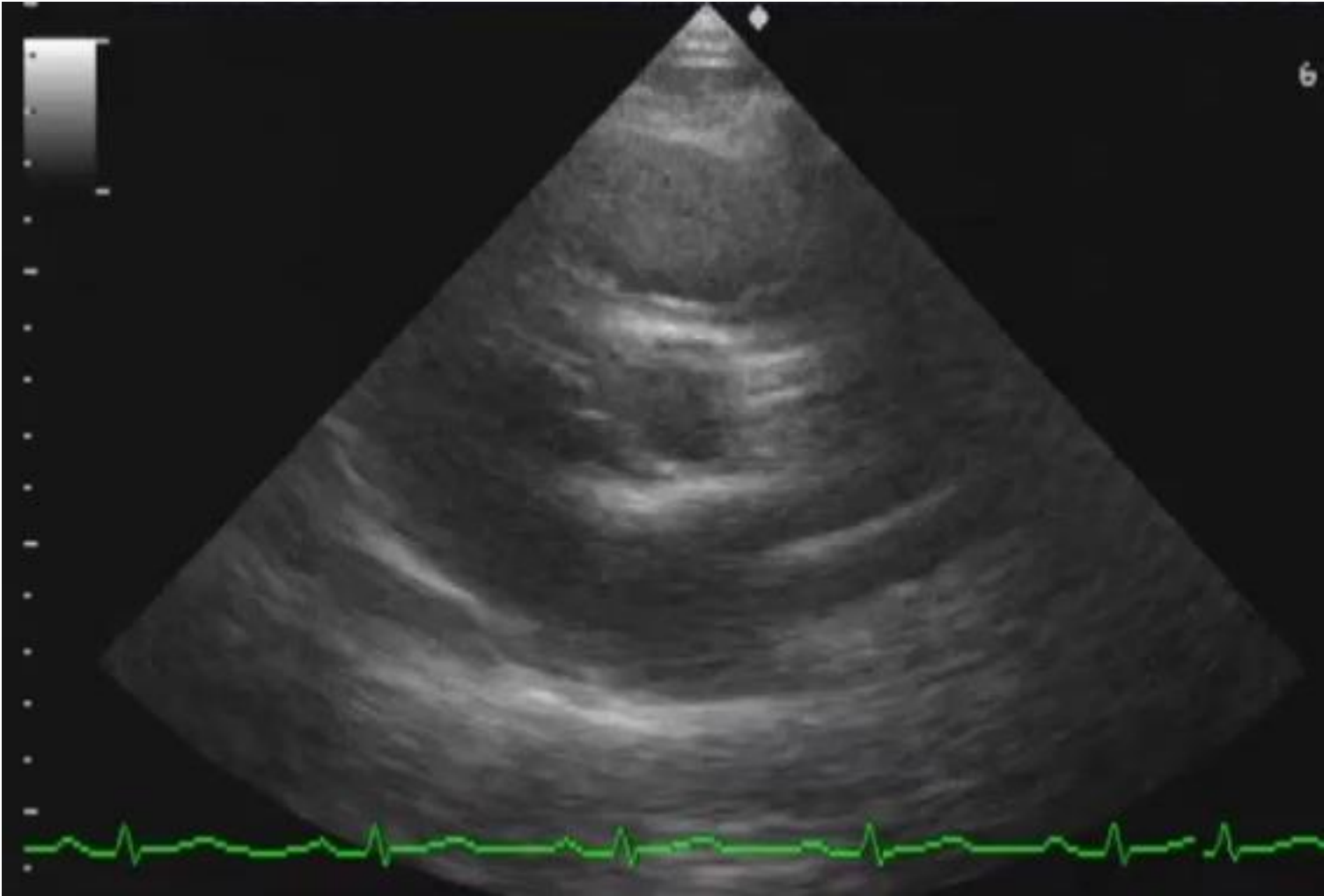


胸部XP CTR54%

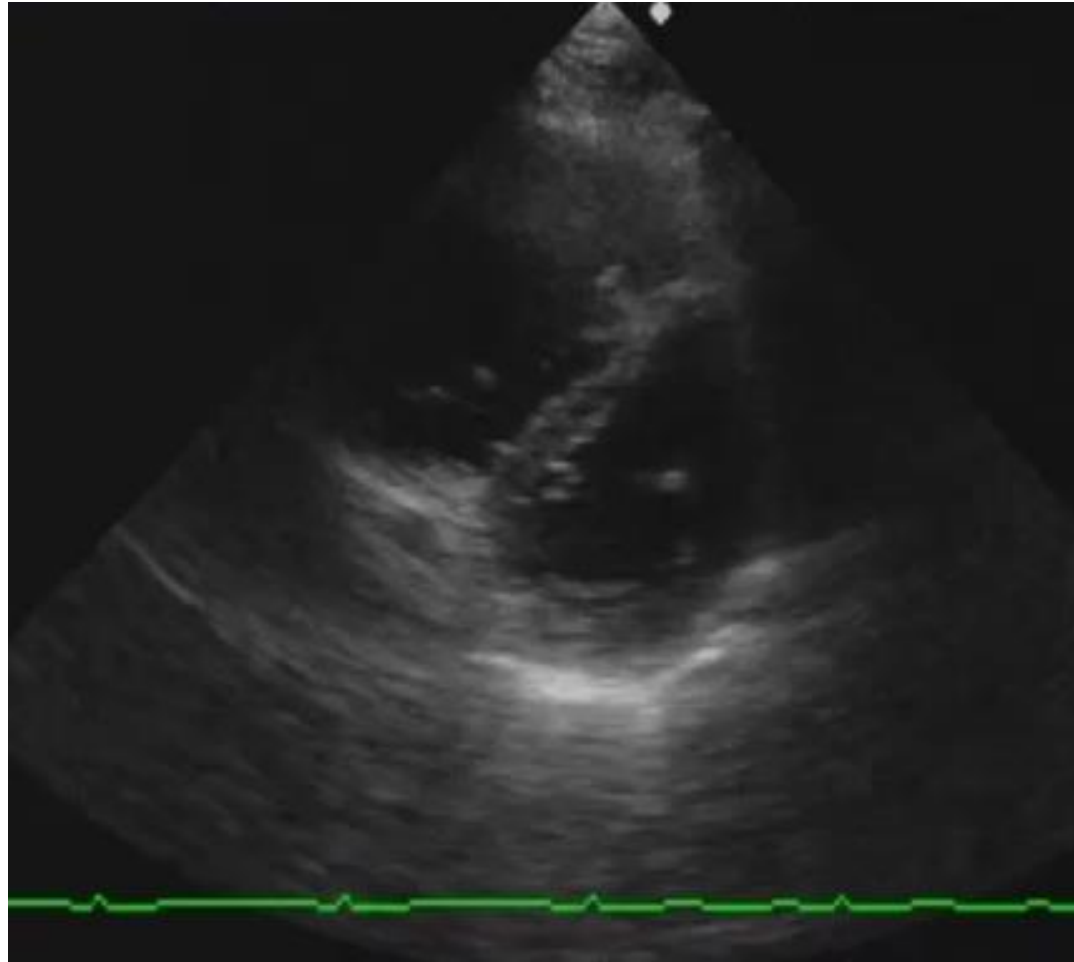
Case ②
32歳♂ ECG



Case② 32歳♂ 心エコー



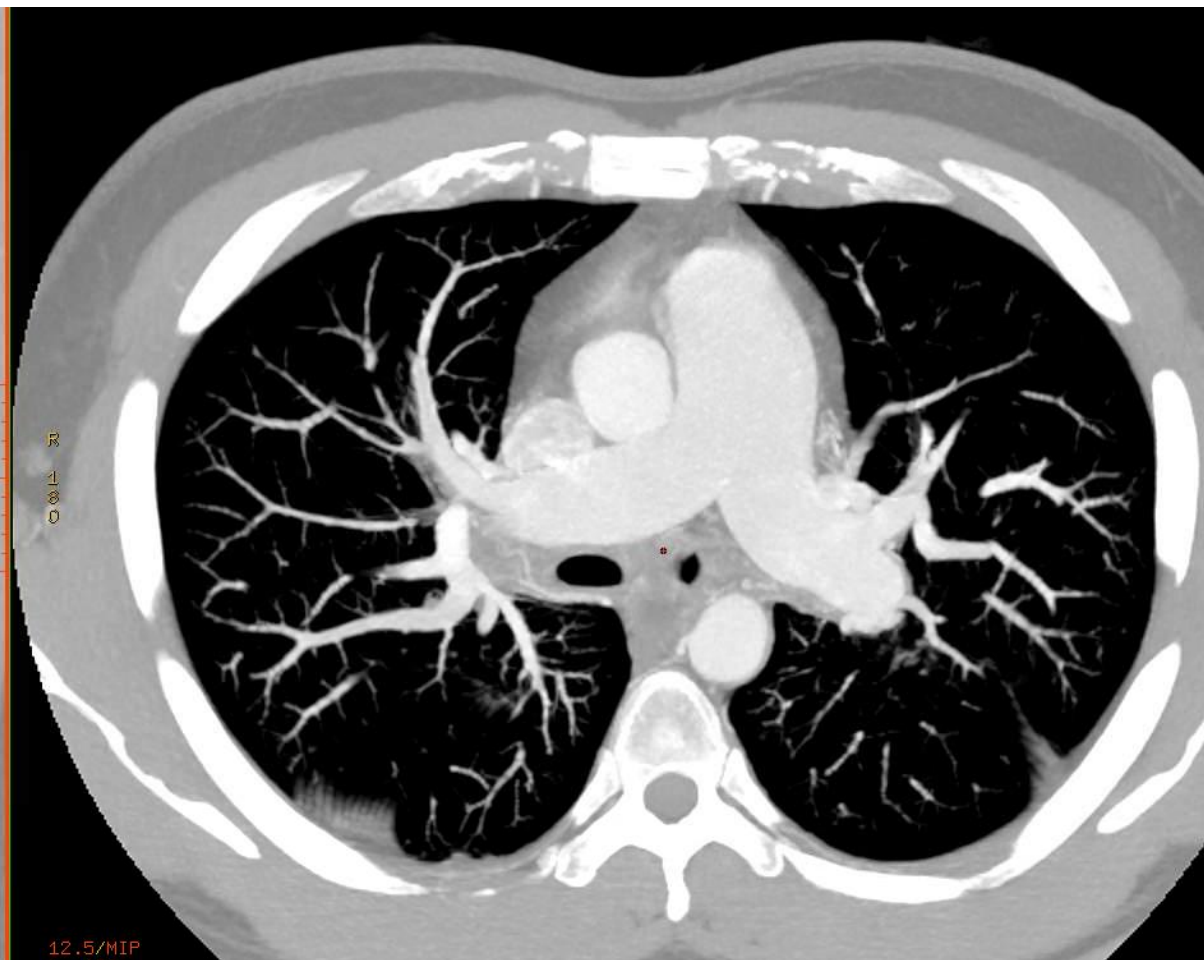
Case② 32歳♂ 心エコー



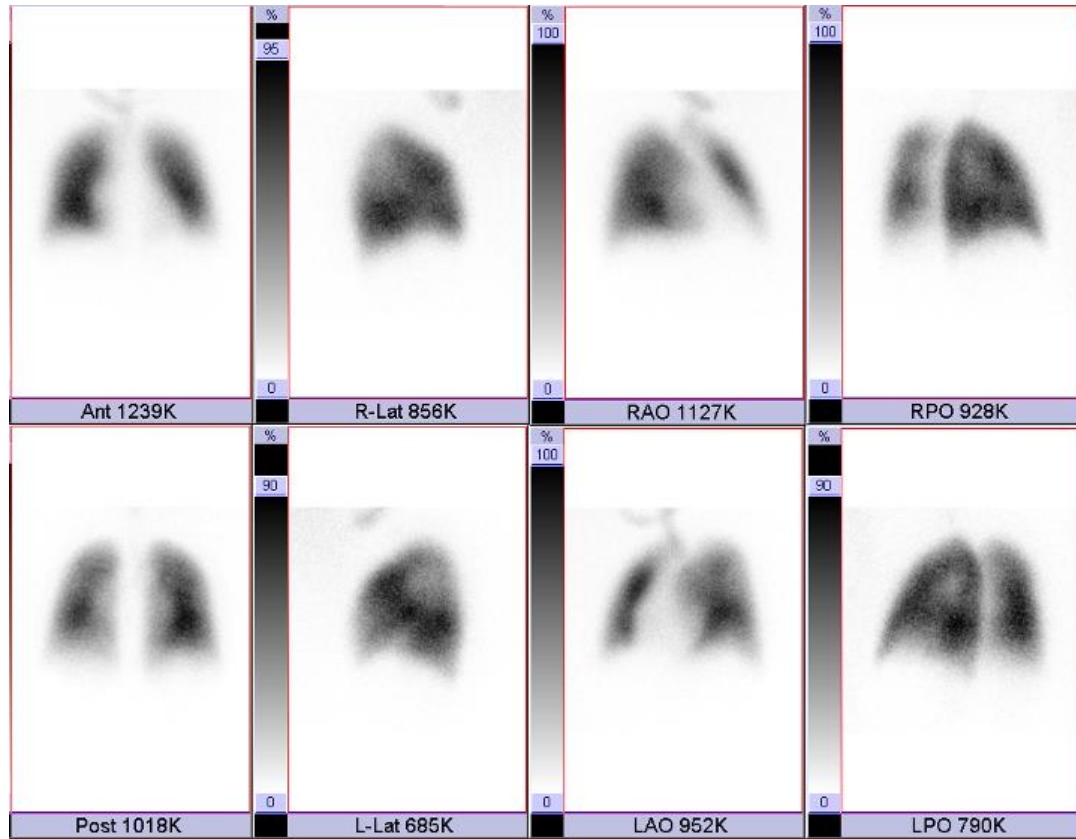
Case② 32歳 ♂

- 6分間歩行 250m 前SatO₂93%、最小 90%
- FEV1.0%49%、%FVC 91.6%
- PaO₂ 71.3Torr、PaCO₂ 32.8Torr、PH 7.41、HCO₃ 20.3、BE -3.4mmol/L
AaDo₂ 63.1Torr
- WBC5900、RBC 506、Hb15.5、PLT 28.8、NTproBNP770ng/L
- Dダイマー0.46μg/ml、プロテインS89%(74-132)、C93%(64-135)
- ANA(-)、L-アンチコアグラント0.9(<1.3)、抗カルジオリピン抗体<8.0
- 右心カテ PAP 70/36(47) PCWP7mmHg RAP11mmHg CO2.98l/分 肺血管抵抗2960dyn·sec·cm⁻⁵ 混合静脈血酸素分圧37.9mmHg

Case② 32歳 ♂ 肺動脈CT

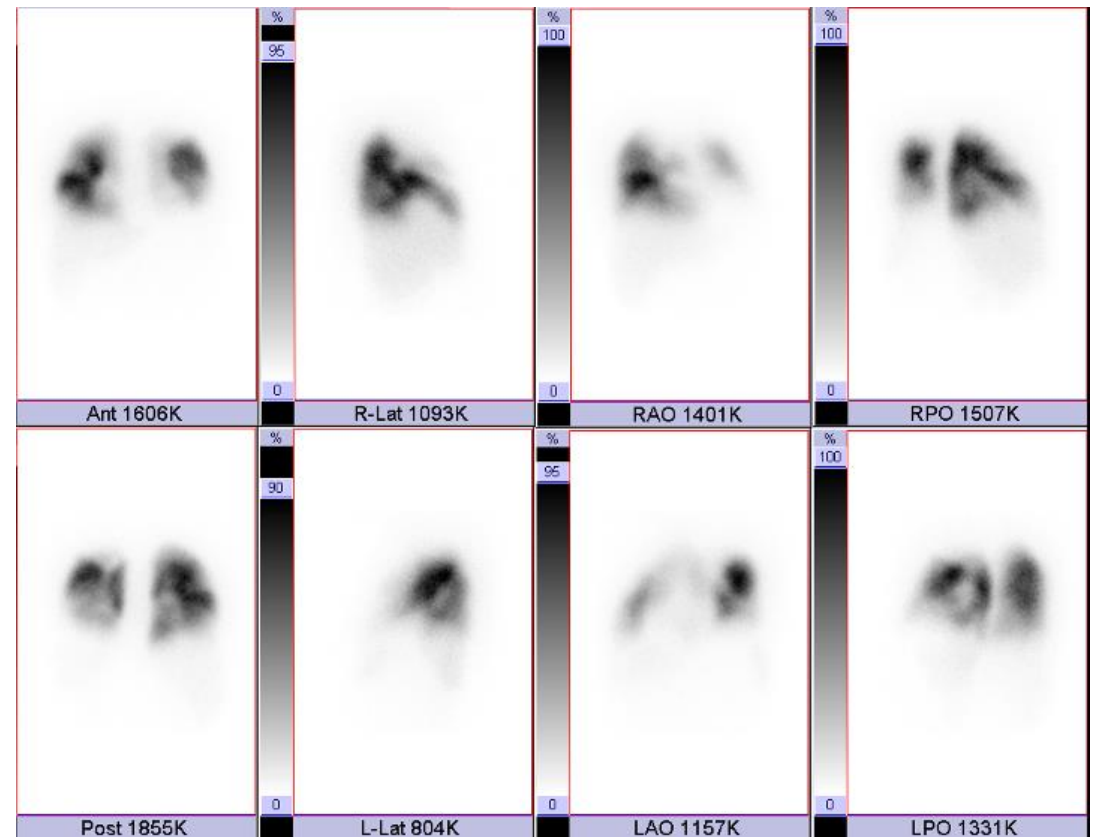


Case② 32歳 ♂ 肺換気血流シンチ



換気シンチ

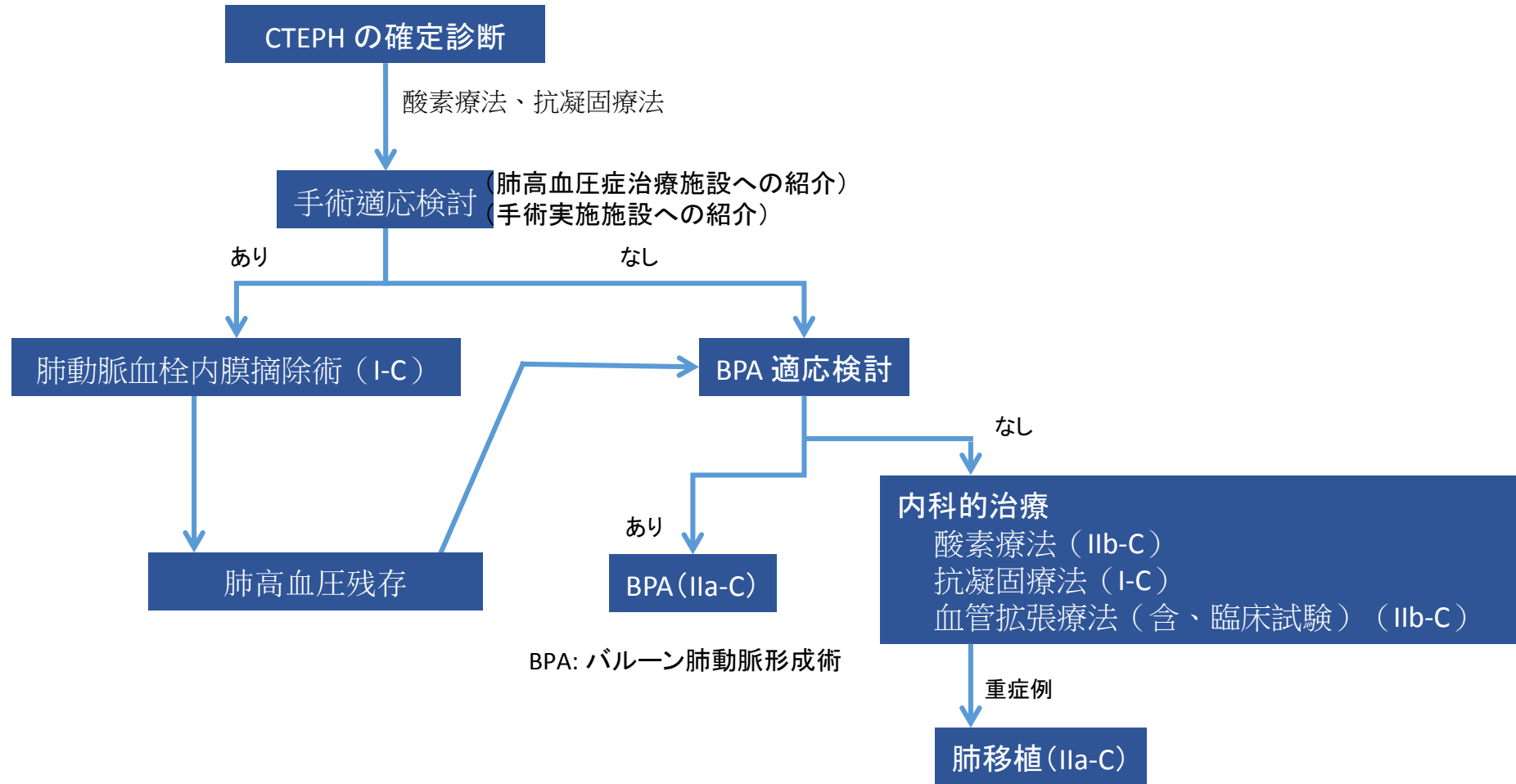
右肺上葉背部(S^2)、左上葉背部(S^{1+2})、
左下葉上背部(S^6)、左肺下葉底部(S^8 、 S^{10})の一部
に換気低下



血流シンチ

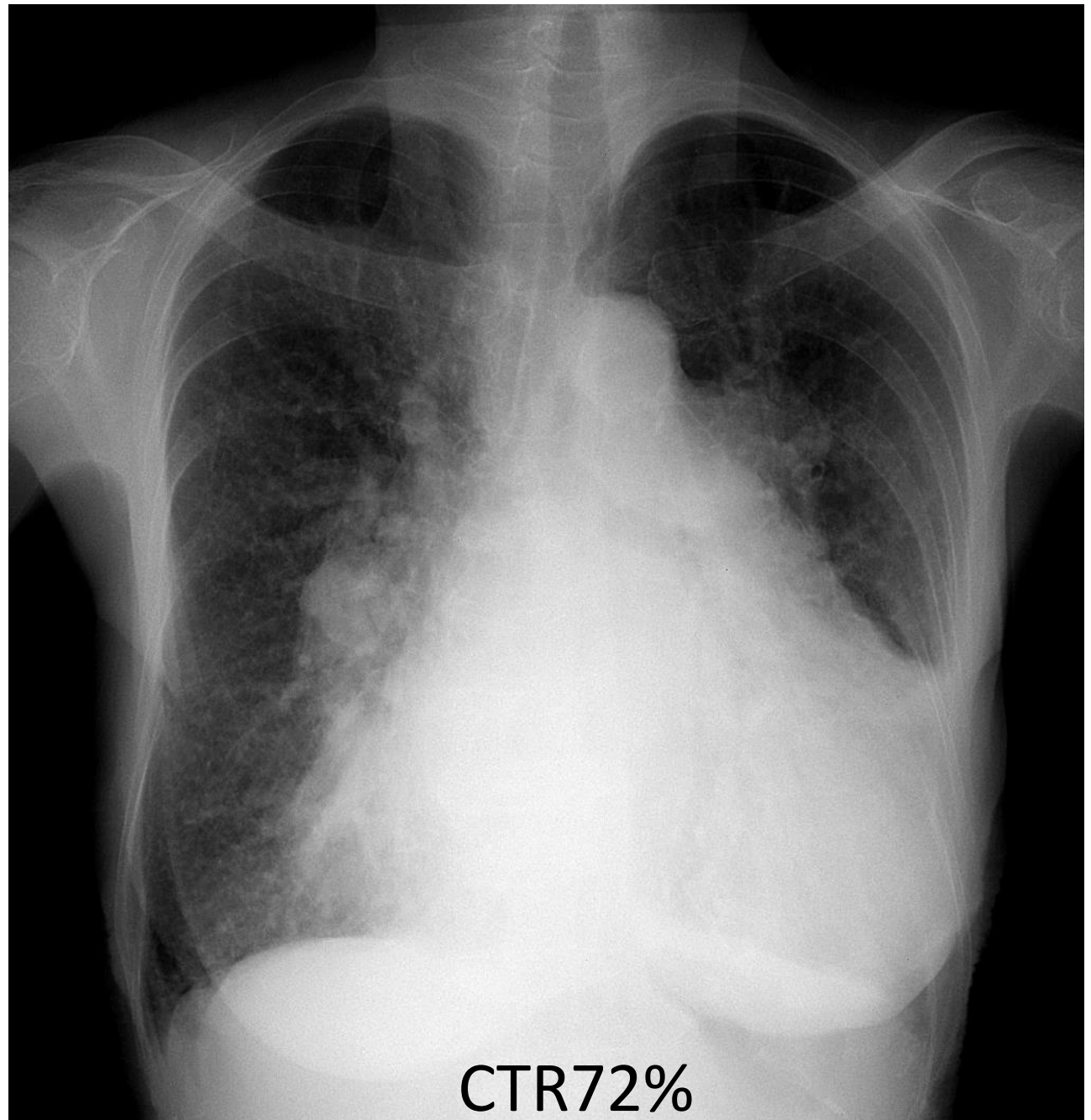
左右下葉の大半に血流低下。
正常の取り込みは右上葉の一部と左舌区のみ。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の治療ガイドライン

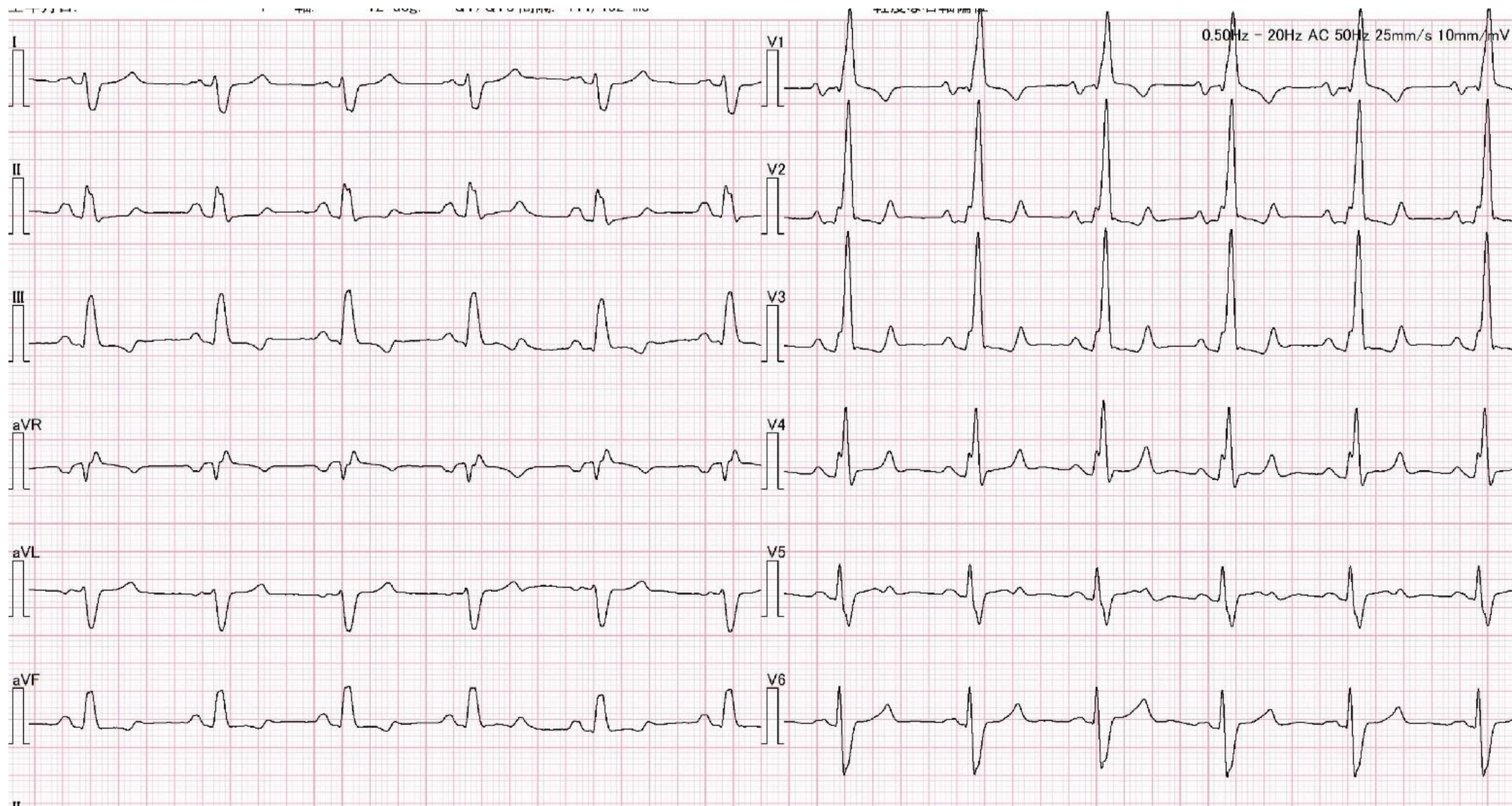


Case③ 84才 女

わずかな労作時の息切れのみ
身長149cm、体重46kg
血圧150/70、脈拍 91/分



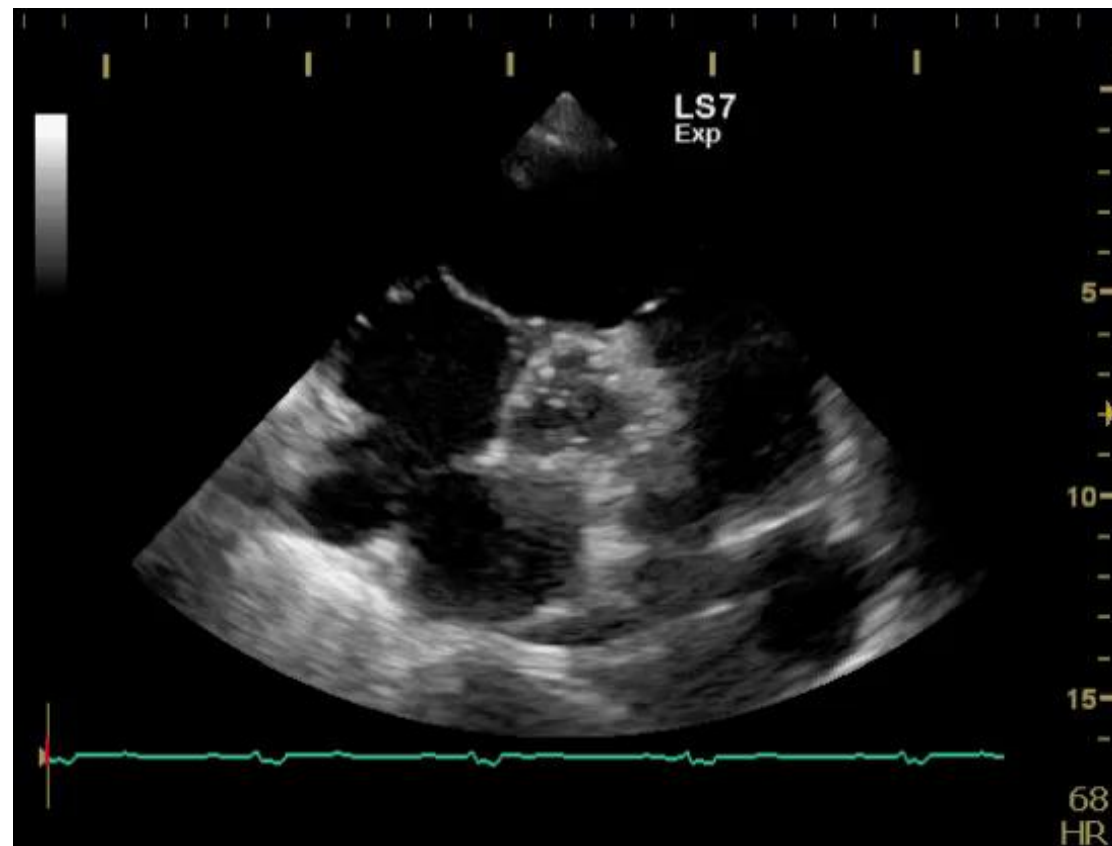
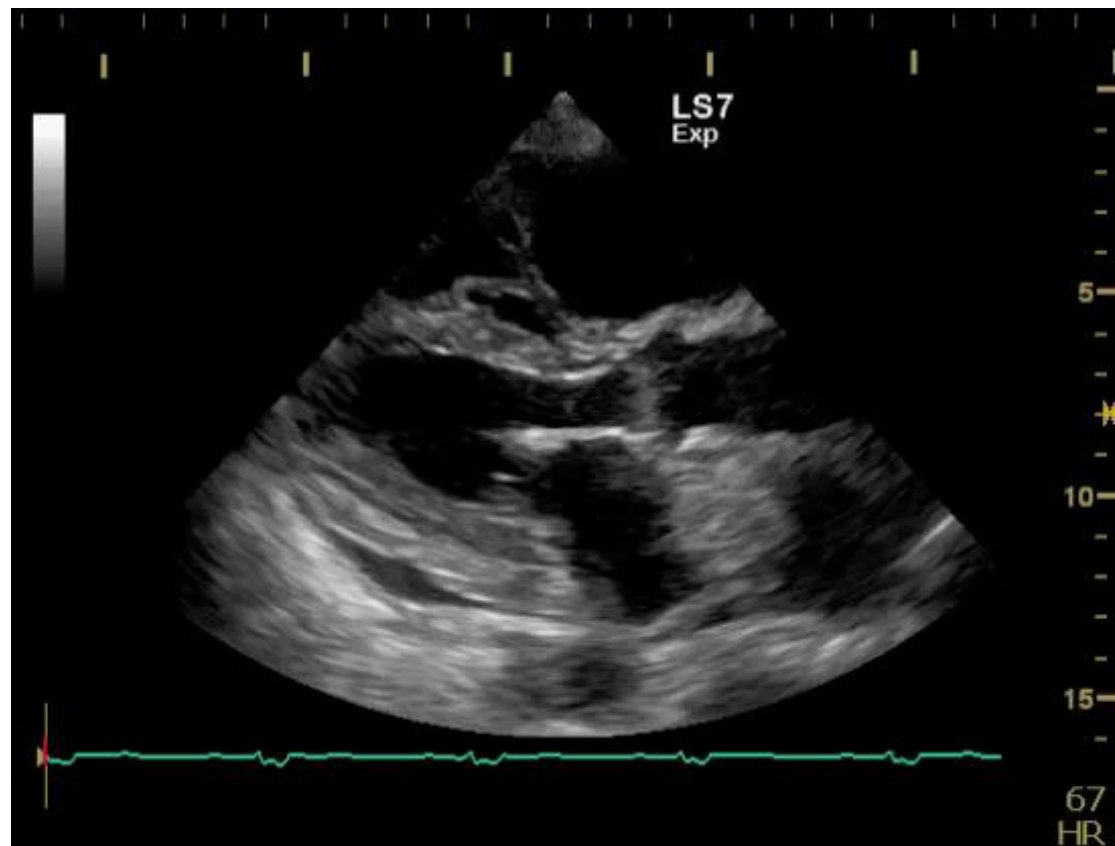
Case③ 84才 ♀



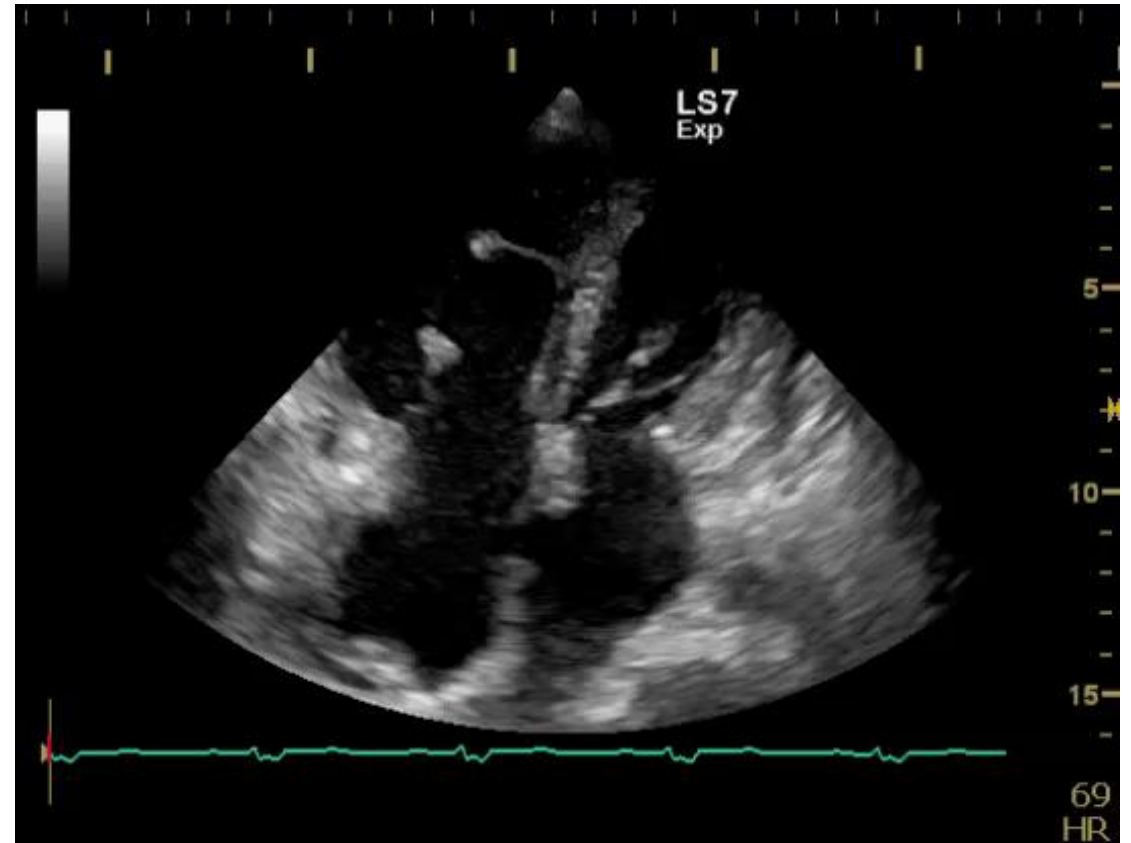
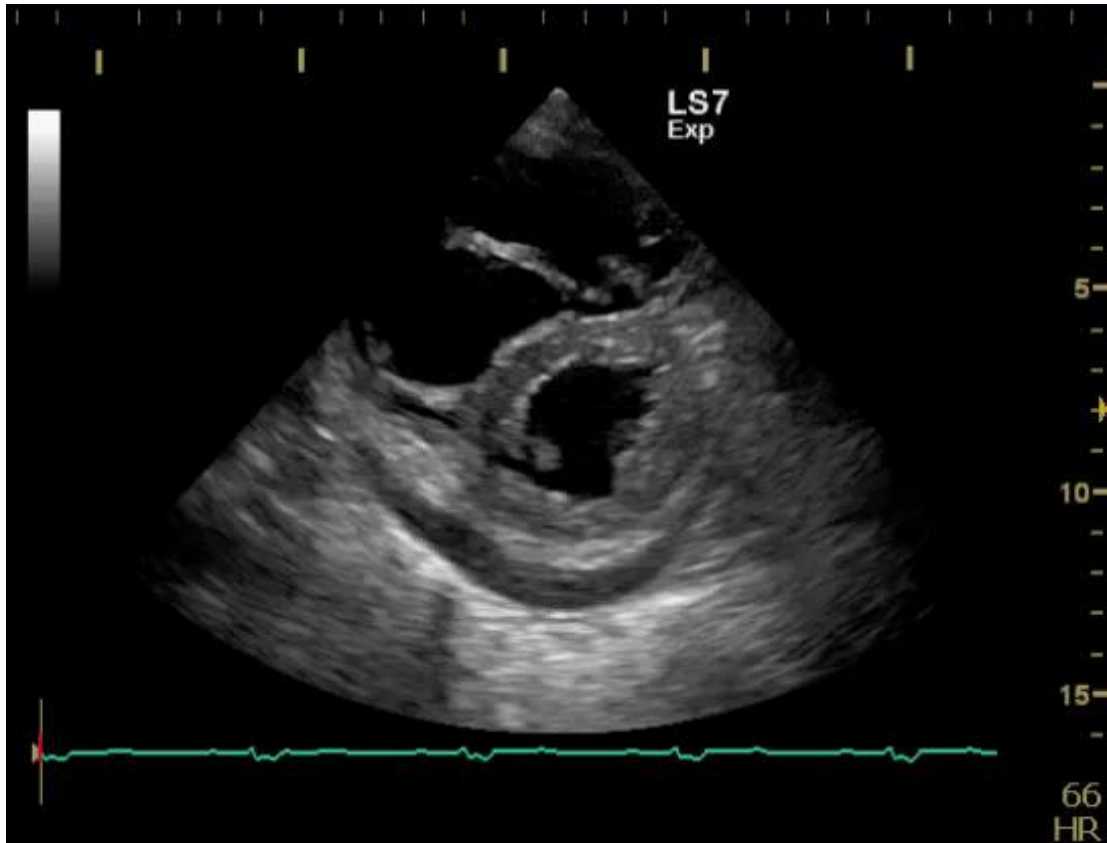
Case③ 84才 女

- NTproBNP 202ng/L Dダイマー1.6
- WBC4400 RBC421 Hb12.8 PLT21.3
- ANA(-) 抗セントロメア抗体(-) 抗Scl70抗体(-) 抗カルジオリピン抗体(-)
- PH7.33 PaCO₂ 50.8 PaO₂ 72.9 HCO₃ 29.0 BE2.9 AaDO₂ 15.9
- FEV1.0% 81.0% %FEV 42.5
- 6分間歩行 170m SatO₂ 93→88%
- 右心カテ PAP46/20(30) PCWP 12 CO4.8L/min PAR 300dyn・sec/cm⁻⁵
Qp/Qs2.26

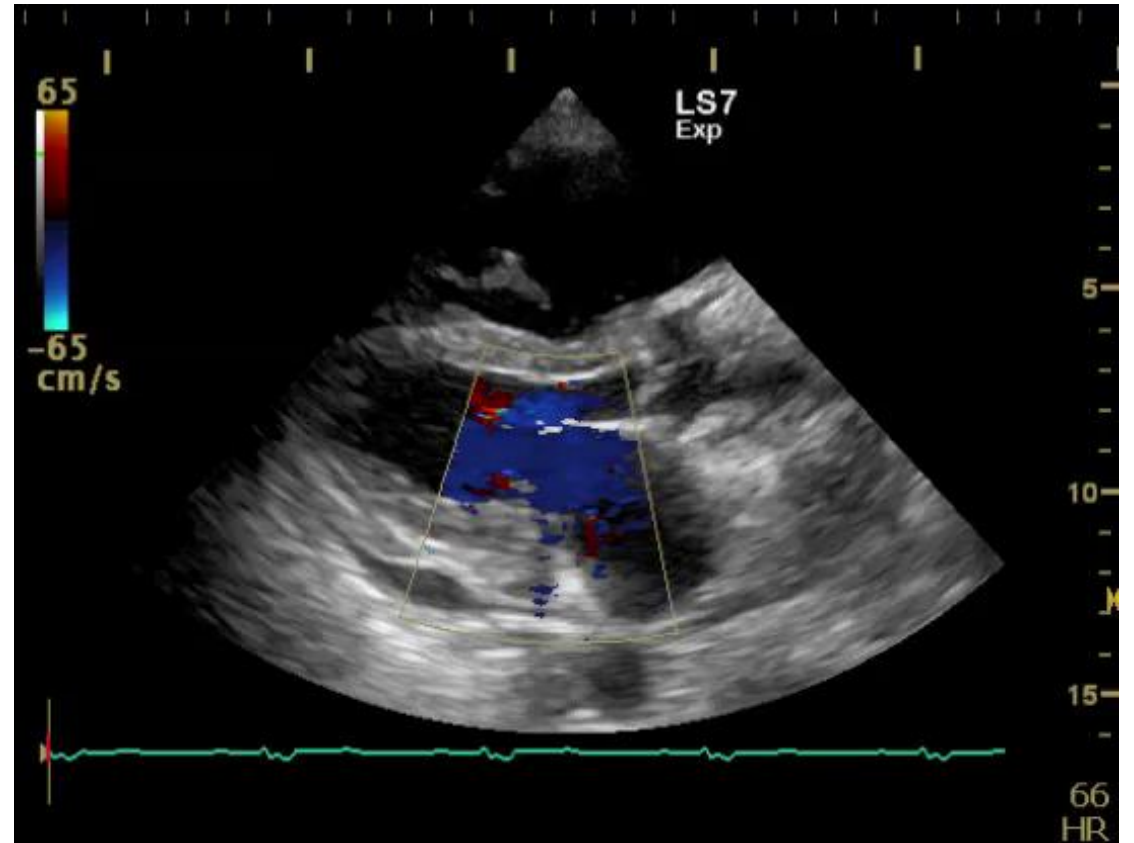
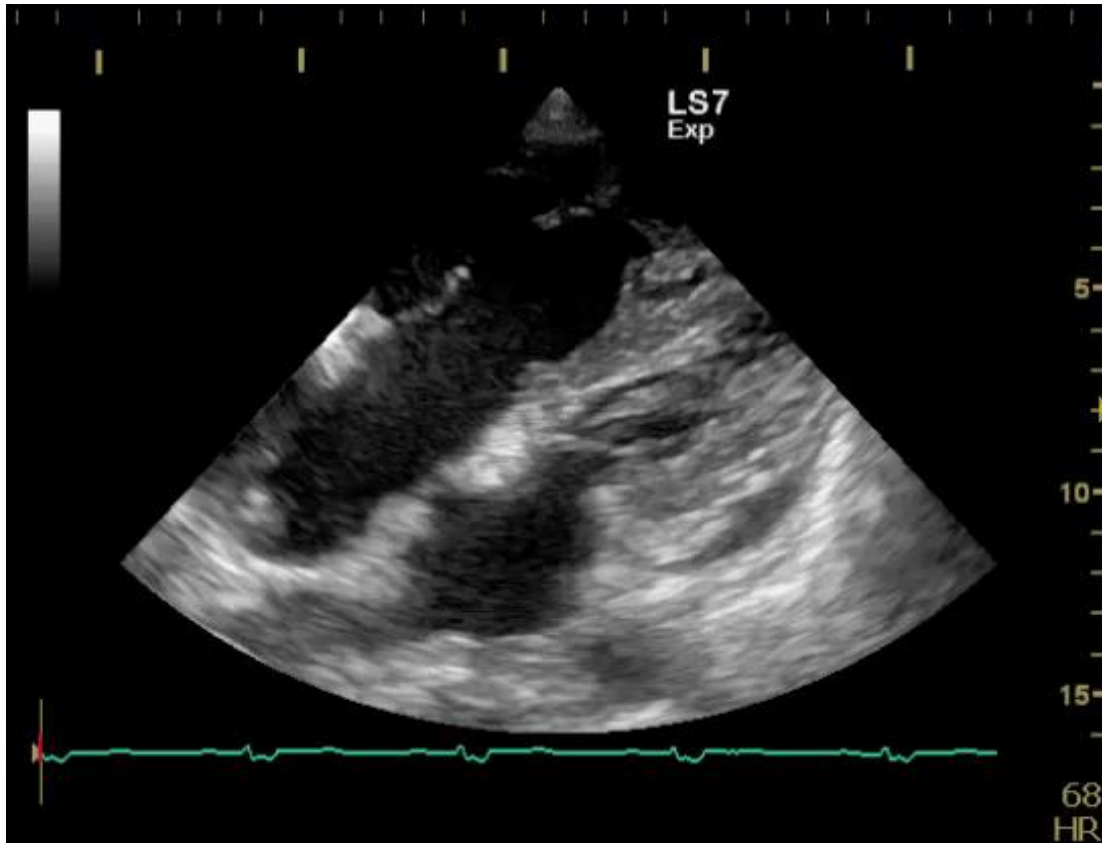
Case⑤ 84歳 女



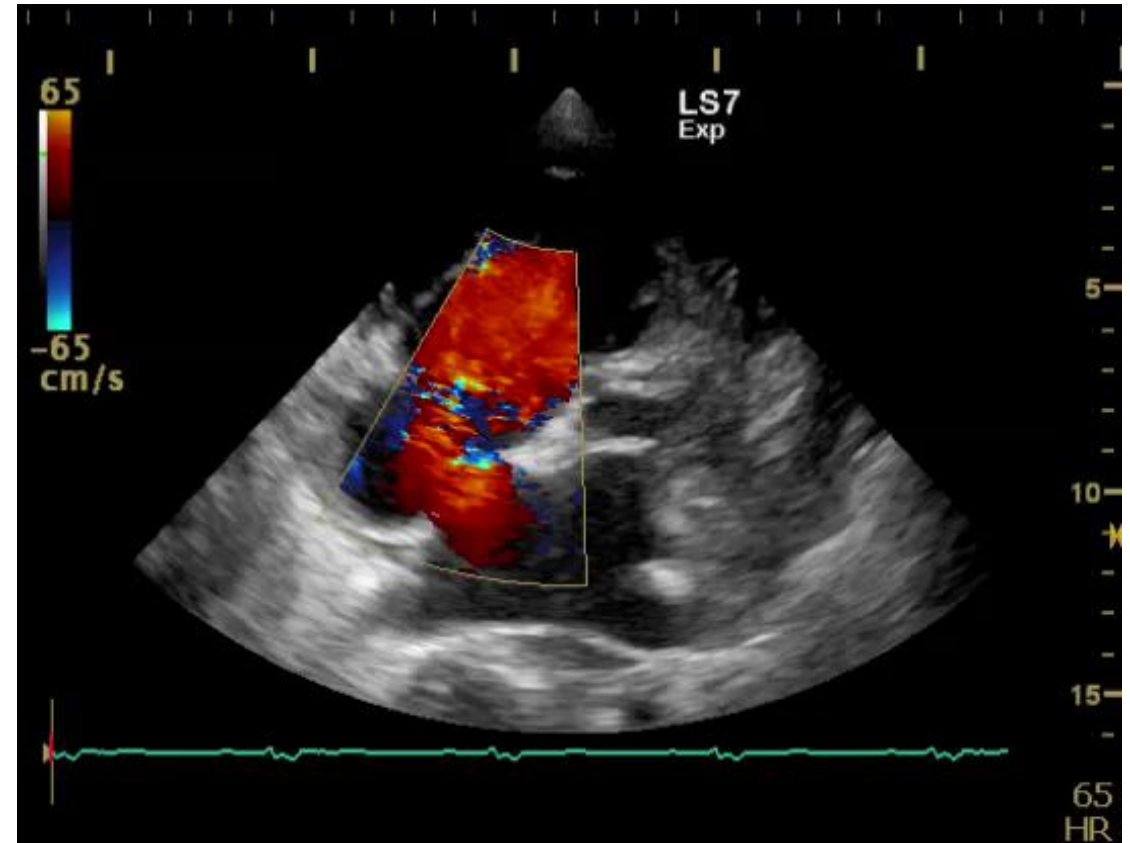
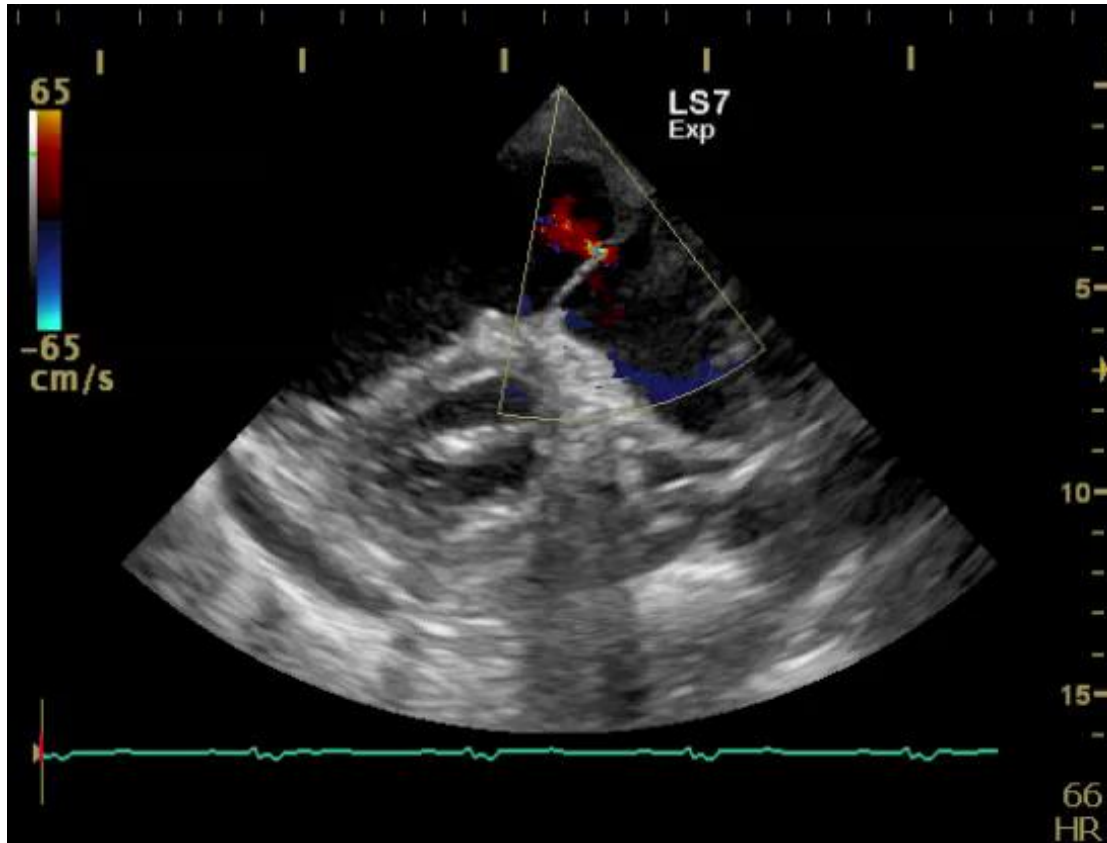
Case⑤ 84歳 女性 軽い労作時の息切れ



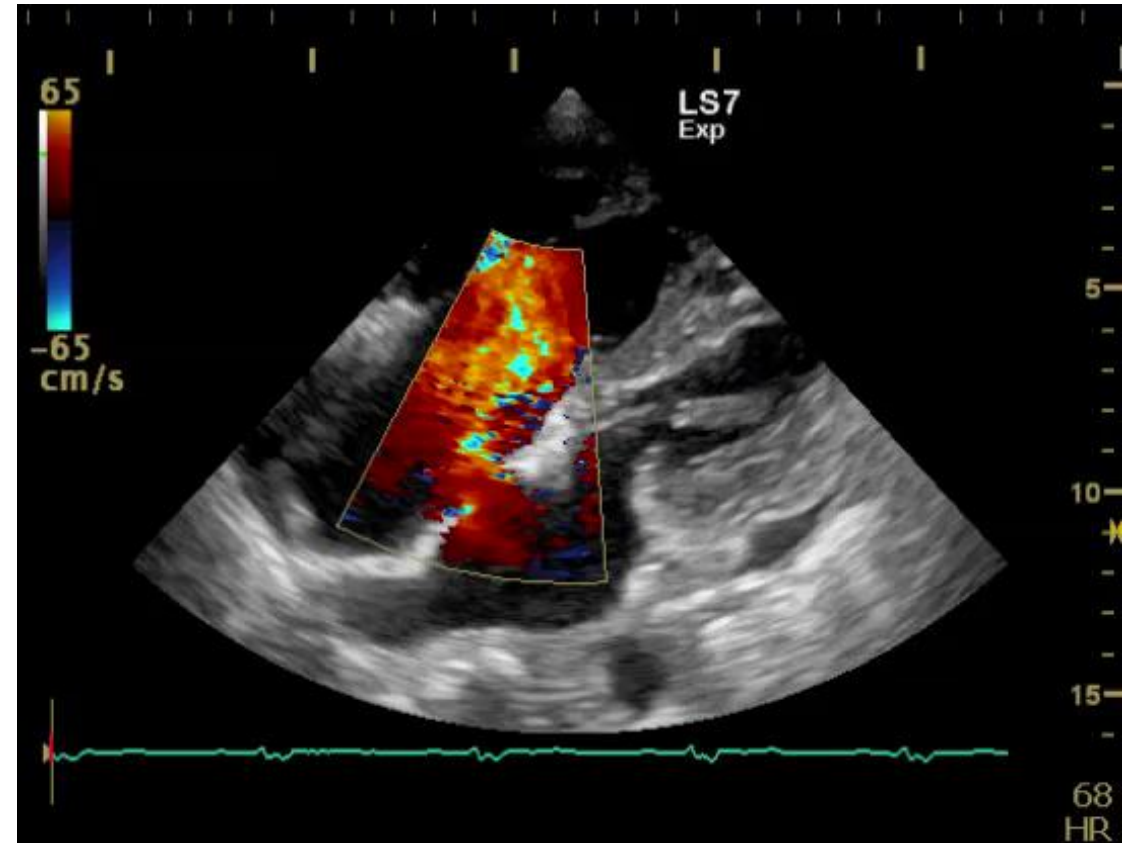
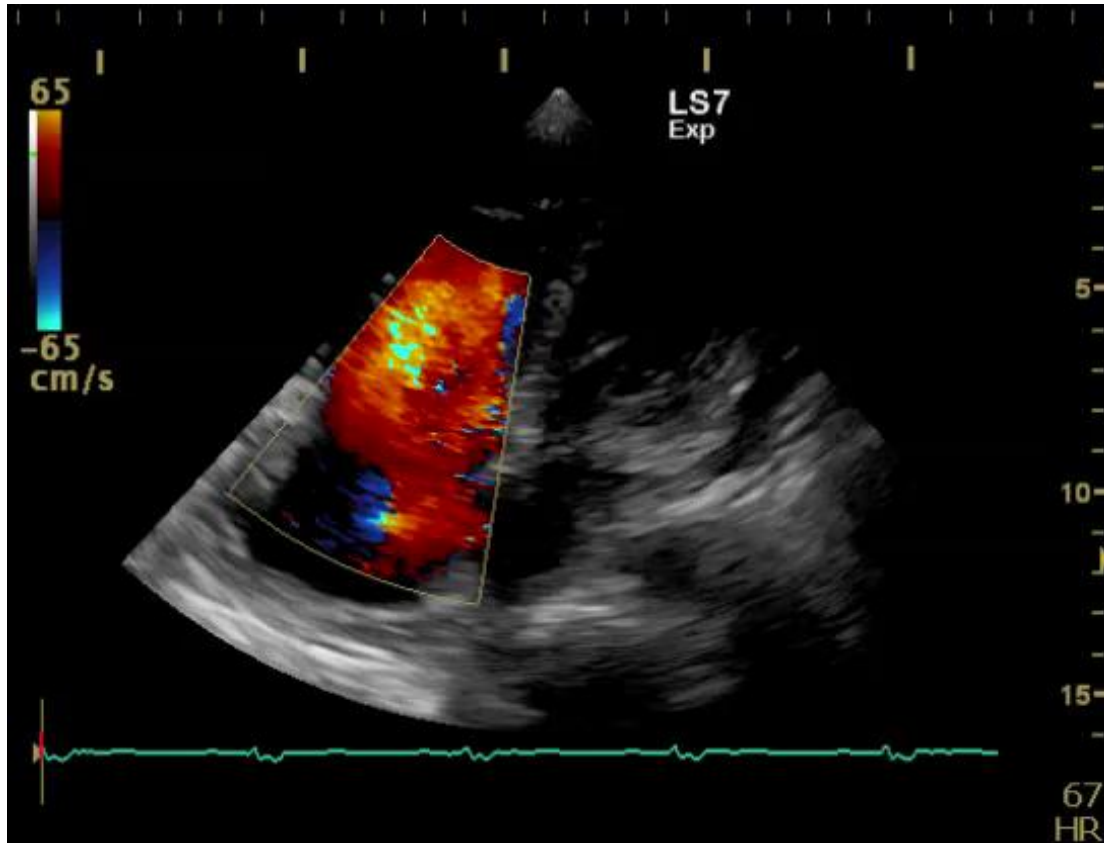
Case⑤ 84歳 女性 軽い労作時の息切れ



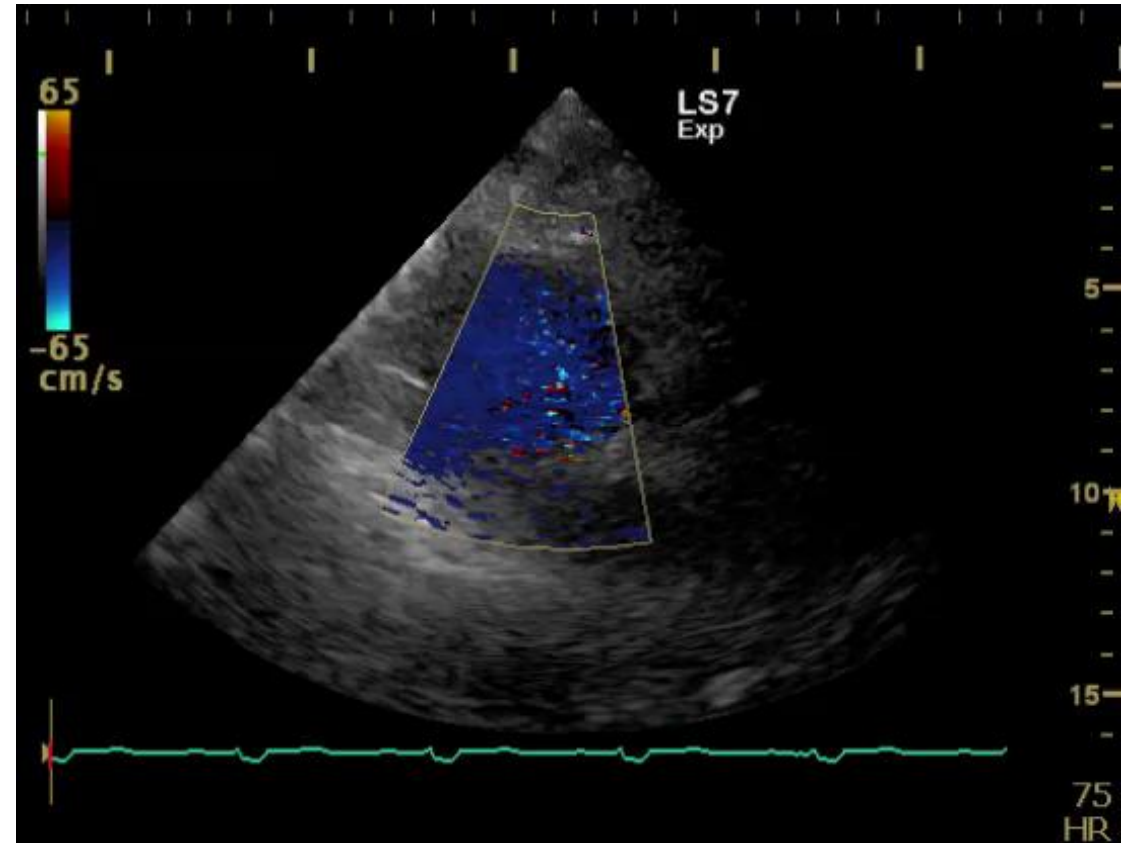
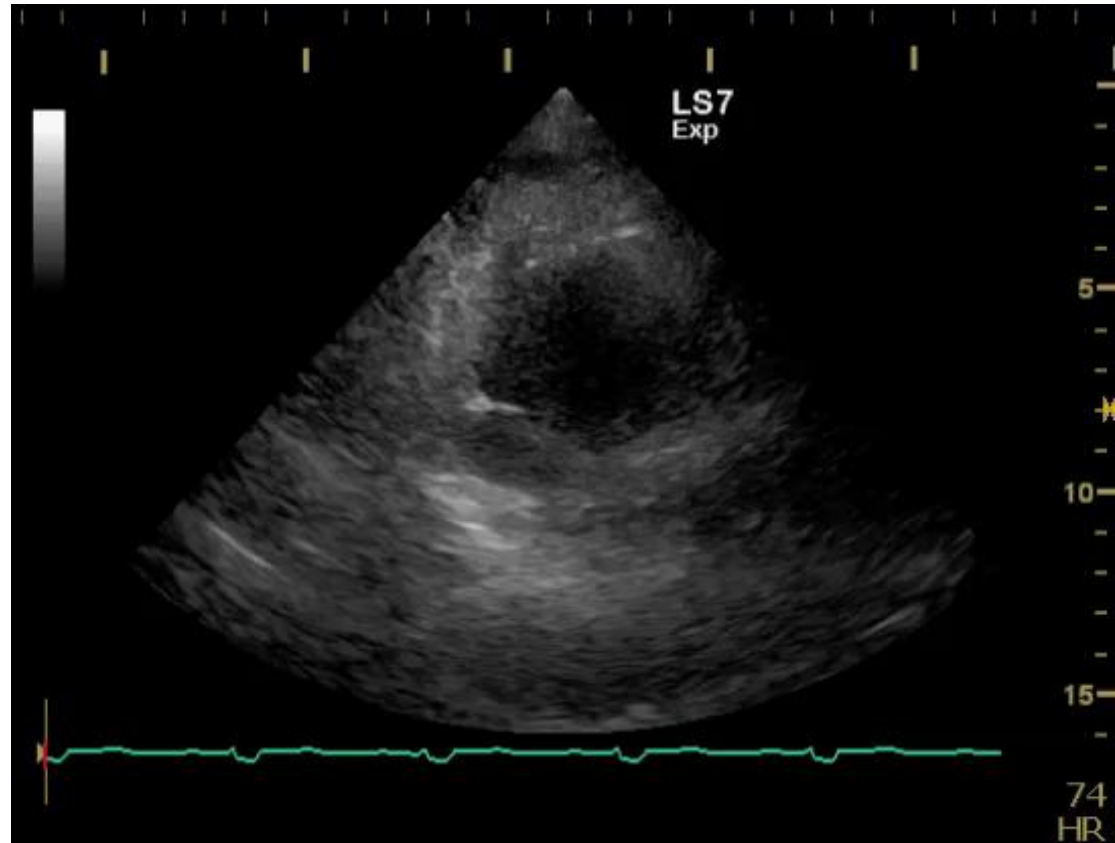
Case⑤ 84歳 女性 軽い労作時の息切れ



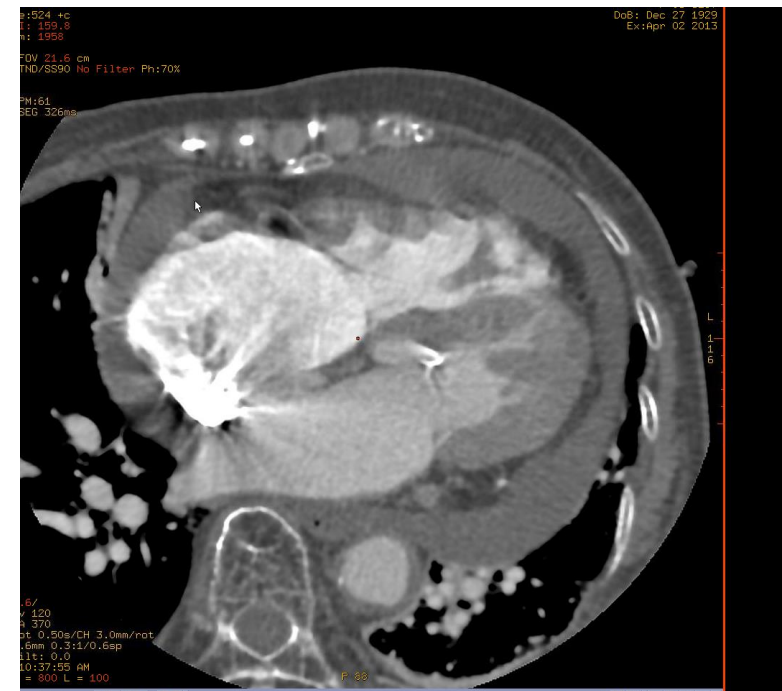
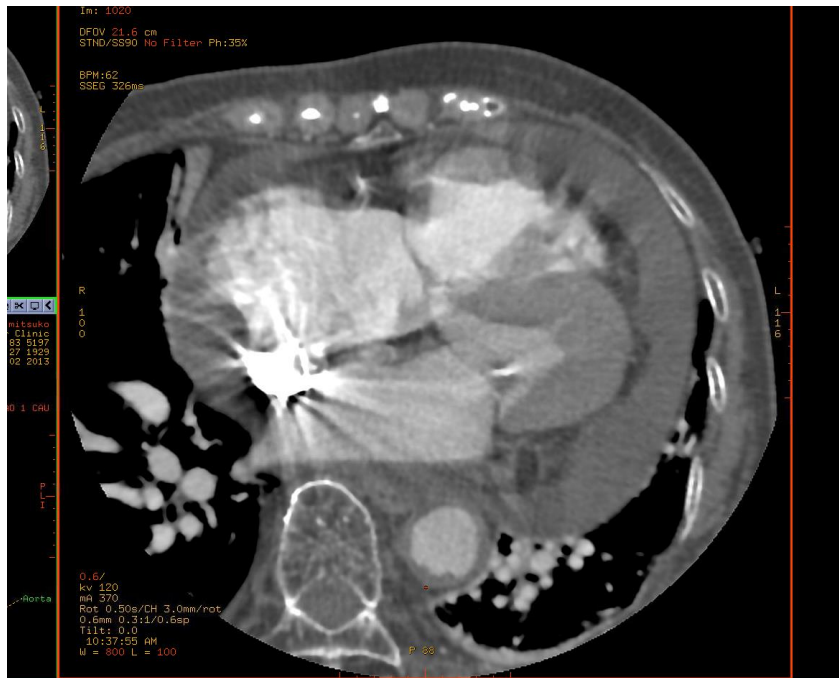
Case⑤ 84歳 女性 軽い労作時の息切れ



Case⑤ 84歳 女 心エコー ASA方向

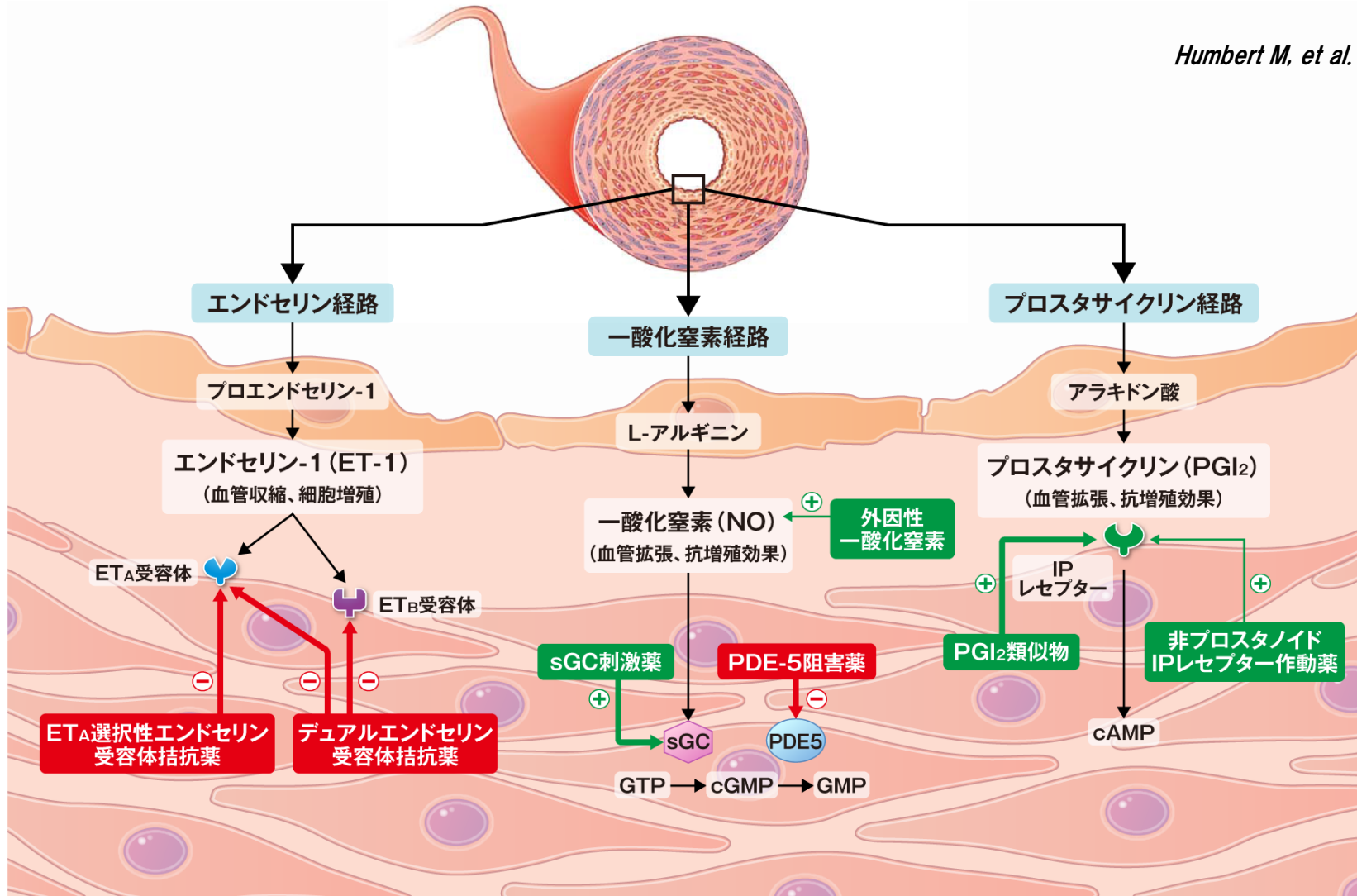


Case⑤ 84才 女



肺高血圧症発症に関する3大経路

Humbert M, et al. Circulation 2014; 130: 2189



ETA: エンドセリンA受容体、ETB: エンドセリンB受容体、sGC: 可溶性グアニル酸シクラーゼ、GTP: グアノシン三リン酸、cGMP: サイクリックグアノシンーリン酸、GMP: グアノシンーリン酸、PDE: ホスホジエステラーゼ、IP: プロスタグランジン₂、cAMP: サイクリックアデノシンーリン酸

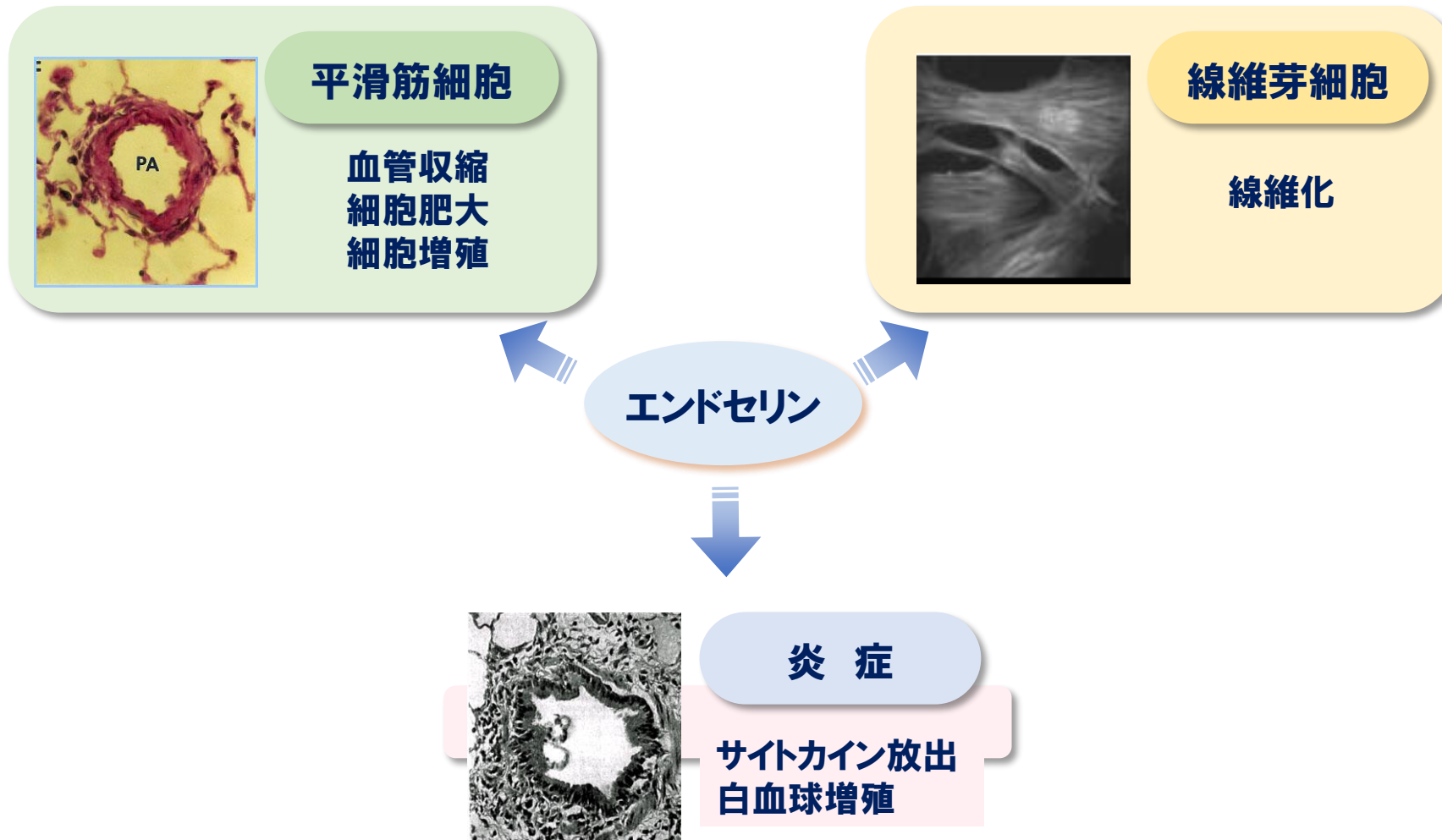
PAH患者の治療目標

(5th World Symposium on PH, NICE)

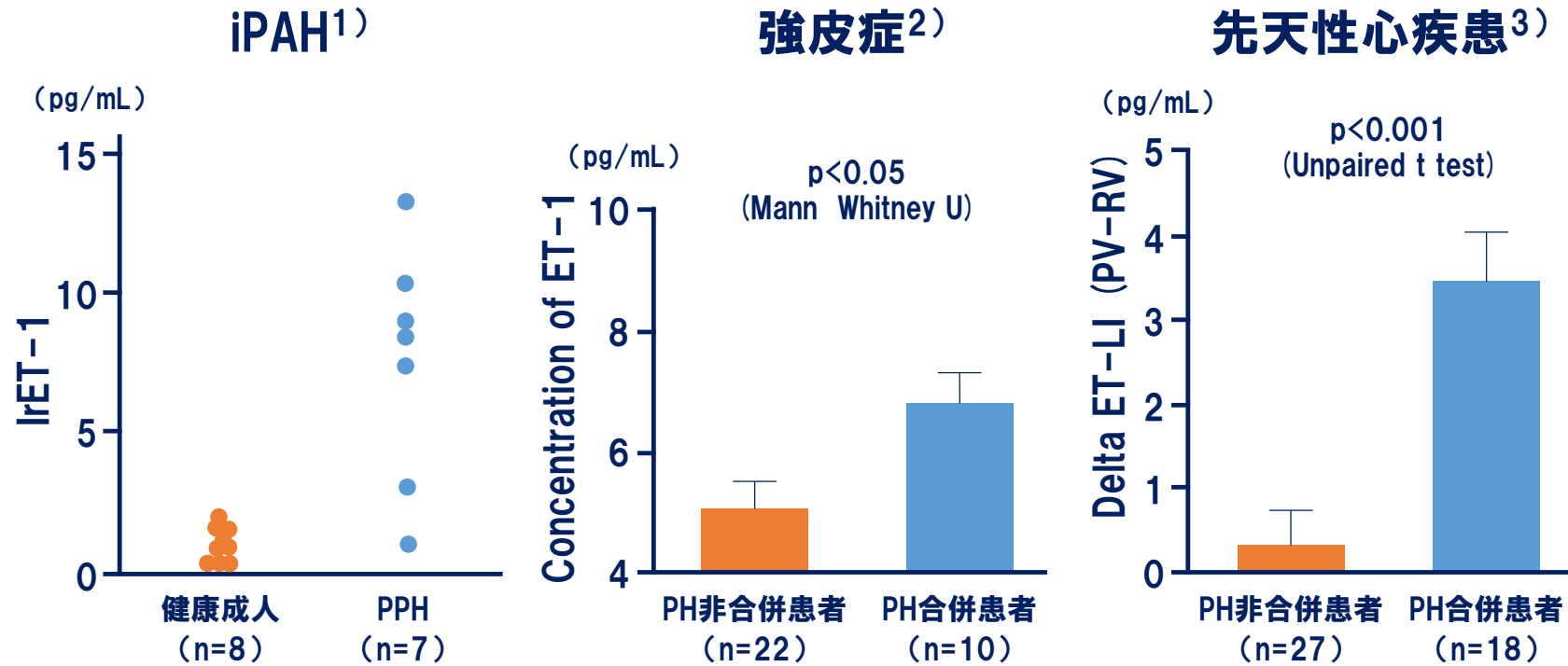
治療指標	目標
WHO機能分類	I または II
心エコー検査/CMR	右室容量および機能 正常/ほぼ正常
血行動態	右室機能正常 (RAP < 8mmHg および CI > 2.5~3.0L/min/m ²)
6分間歩行距離	> 380~440m (若年患者に対してこの数値を積極的に適応するには不十分)
心肺機能検査	peakVO ₂ > 15mL/分/kg および EqCO ₂ < 45L/分/L/分
BNP	正常

CI:心係数、CMR:心血管核磁気共鳴画像法、EqCO₂:二酸化炭素排泄量に対する換気当量

エンドセリンはPAHの進行に関与



肺高血圧症患者における血漿中エンドセリン濃度の上昇



1) Stewart et al. Ann Intern Med 1991 2) Vancheeswaran et al. J Rheum 1994 3) Yoshibayashi et al. Circulation 1991



SERAPHIN試験

Study with Endothelin Receptor Antagonist in
Pulmonary arterial Hypertension to Improve cliNical outcome

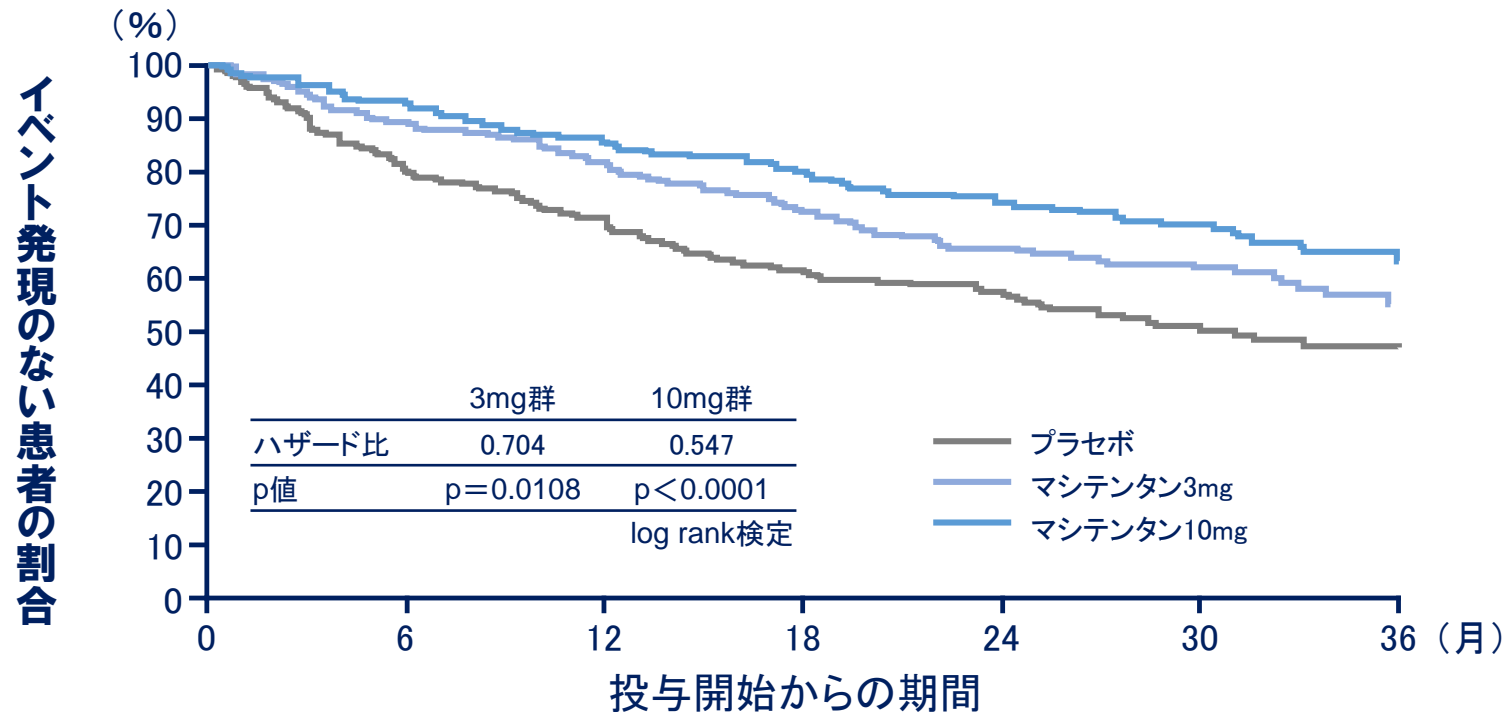
これまでの臨床試験とSERAPHIN試験の違い

	臨床試験	評価期間	主要評価項目	患者数
PGI ₂ 製剤(静注)	Barst et al. ¹	12 週間	6MWD	81
エンドセリン 受容体拮抗薬	ARIES-1 ^{2,3}	12 週間	6MWD	202
	ARIES-2 ^{2,4}	12 週間	6MWD	192
	Study-351 ^{5,6}	12 週間	6MWD	32
	BREATHE-1 ⁷	16 週間	6MWD	213
	EARLY ⁸	6ヶ月	PVR, 6MWD	185
sGC刺激薬	PATENT 1 ⁹	12 週間	6MWD	443
PDE-5阻害薬	SUPER-1 ¹⁰	12 週間	6MWD	277
	PHIRST ¹¹	16 週間	6MWD	405
PGI ₂ 誘導体制剤	FREEDOM-M ¹²	12 週間	6MWD	349
マシテンタン	SERAPHIN ¹³	115 週間*	Morbidity/Mortality	742

1. Barst RJ, et al. NEJM 1996. 2. Galiè N, et al. Circulation 2008. 3. Oudiz R, et al. Chest 2006. 4. Oudiz RJ, et al. J Am Coll Cardiol 2009. 5. Channick RN, et al. Lancet 2001. 6. Badesch D, et al. Curr Ther Res 2002. 7. Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002. 8. Galiè N, et al. Lancet 2008. 9. Ghofrani HA, et al. N Engl J Med 2013. 10. Galiè N, et al. N Engl J Med 2005. 11. Galiè N, et al. Circulation 2009. 12. Jing ZC, et al. Circulation 2013. 13. Pulido T, et al. N Engl J Med 2013.

*: 投与期間の中央値

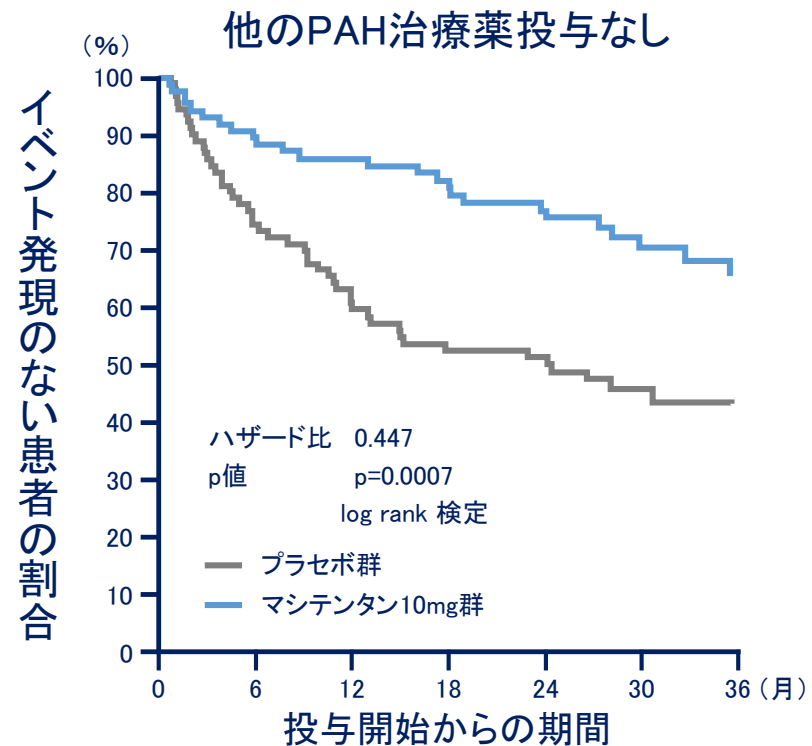
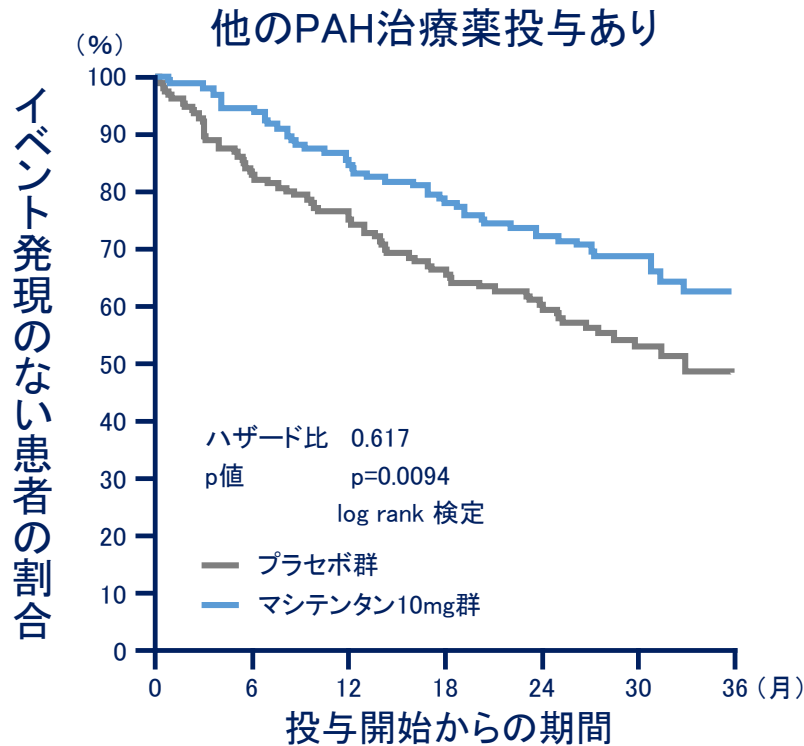
主要評価項目 : Morbidity/Mortality



Number at Risk

プラセボ	250	188	160	135	122	64	23
マシテンタン3mg	250	213	188	166	147	80	32
マシテンタン10mg	242	208	187	171	155	91	41

PAH治療薬の有無によるM/Mの発現リスク



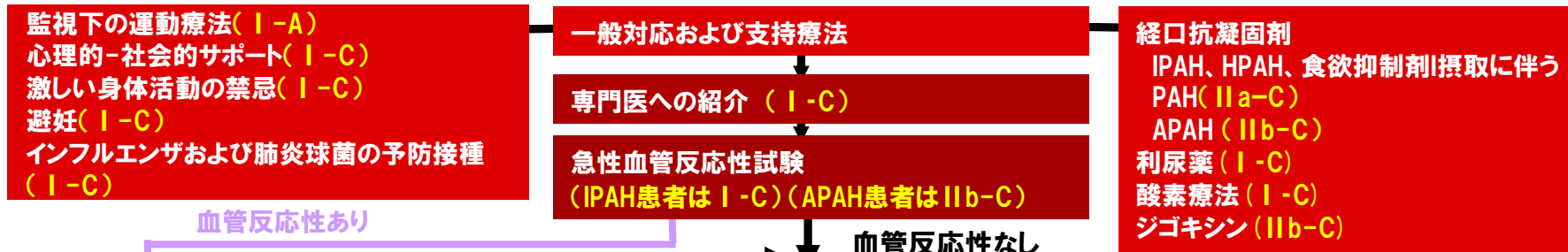
Number at Risk

	0	6	12	18	24	30	36
プラセボ	154	122	106	90	80	40	10
マシテンタン10mg	154	134	119	107	97	53	24

Number at Risk

	0	6	12	18	24	30	36
プラセボ	96	66	54	45	42	24	13
マシテンタン10mg	88	74	68	64	58	38	17

エビデンスに基づく治療アルゴリズム



血管反応性あり

血管反応性なし

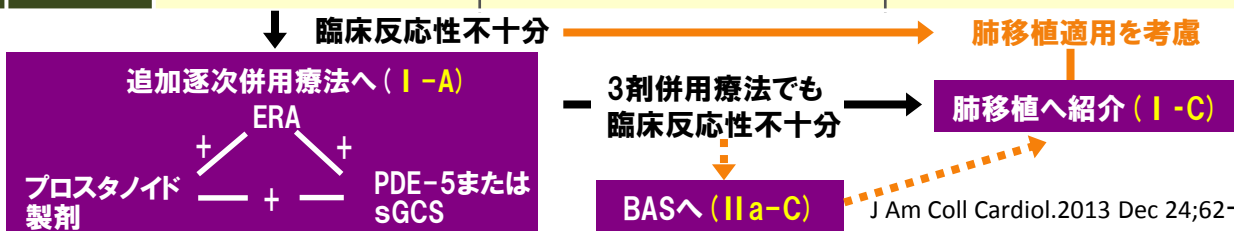
勧告の程度	エビデンスレベル	WHO - FC II	WHO - FC III	WHO - FC IV
WHO Class I - III カルシウム拮抗薬 (I-C)	I AまたはB	アンプリセンタン, ボセンタン マシテンタン* リオシグアト シルденаフィル タダラフィル	アンプリセンタン,ボセンタン エポプロステノール(静注)* Iloprost (inh) マシテンタン* リオシグアト シルденаフィル, タダラフィル トレプロスチニル(皮下注, inh)	エポプロステノール(静注)*
		IIa C	Iloprost (iv) トレプロスチニル(静注)	アンプリセンタン,ボセンタン Iloprost(inh,iv) マシテンタン*, リオシグアト シルденаフィル,タダラフィル トレプロスチニル(皮下注, 静注, inh)
		IIb B C	ベラプロスト 初期併用療法	初期併用療法

はい → カルシウム拮抗薬による治療継続

いいえ → 追加治療

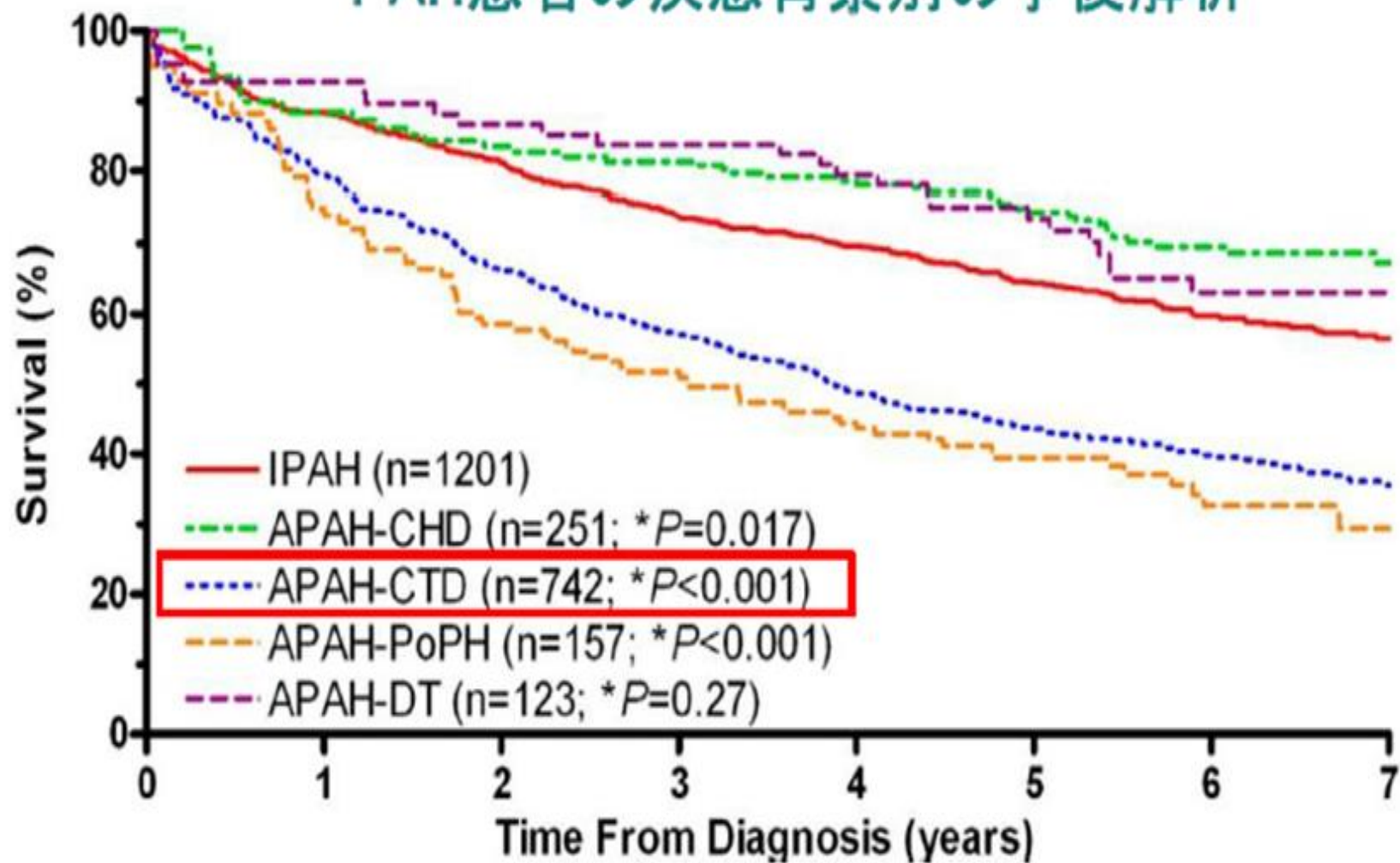
*RCTにおける主要評価項目としての発症率・死亡率, または原因を問わない死亡の減少がみられた薬剤を示す(前方視的な定義による)

※ 英表記は本邦未発売



J Am Coll Cardiol.2013 Dec 24;62一部改変

米国REVEALレジストリの生存曲線 —PAH患者の疾患背景別の予後解析—



IPAH:
特発性PAH

APAH-CHD:
先天性心疾患
に伴うPAH

APAH-CTD:
膠原病に伴う
PAH

APAH-PoPH:
門脈肺高血圧

APAH-DT:
薬物・毒物
誘発性PAH

結語

1. 肺高血圧症の3例の心エコー所見を供覧した。
2. 病歴および胸部XP、ECG、心エコーなど最初に施行される臨床検査所見によって疾患の鑑別がある程度可能となれば、迅速な治療の選択や予後の改善に役立つ。