

平成29年3月3日
第10回札幌肺高血圧症研究会
札幌プリンスホテル

肺高血圧症を、どうやって早期に 見つけるか？

中島内科循環器科メンタルクリニック
中島 滋夫

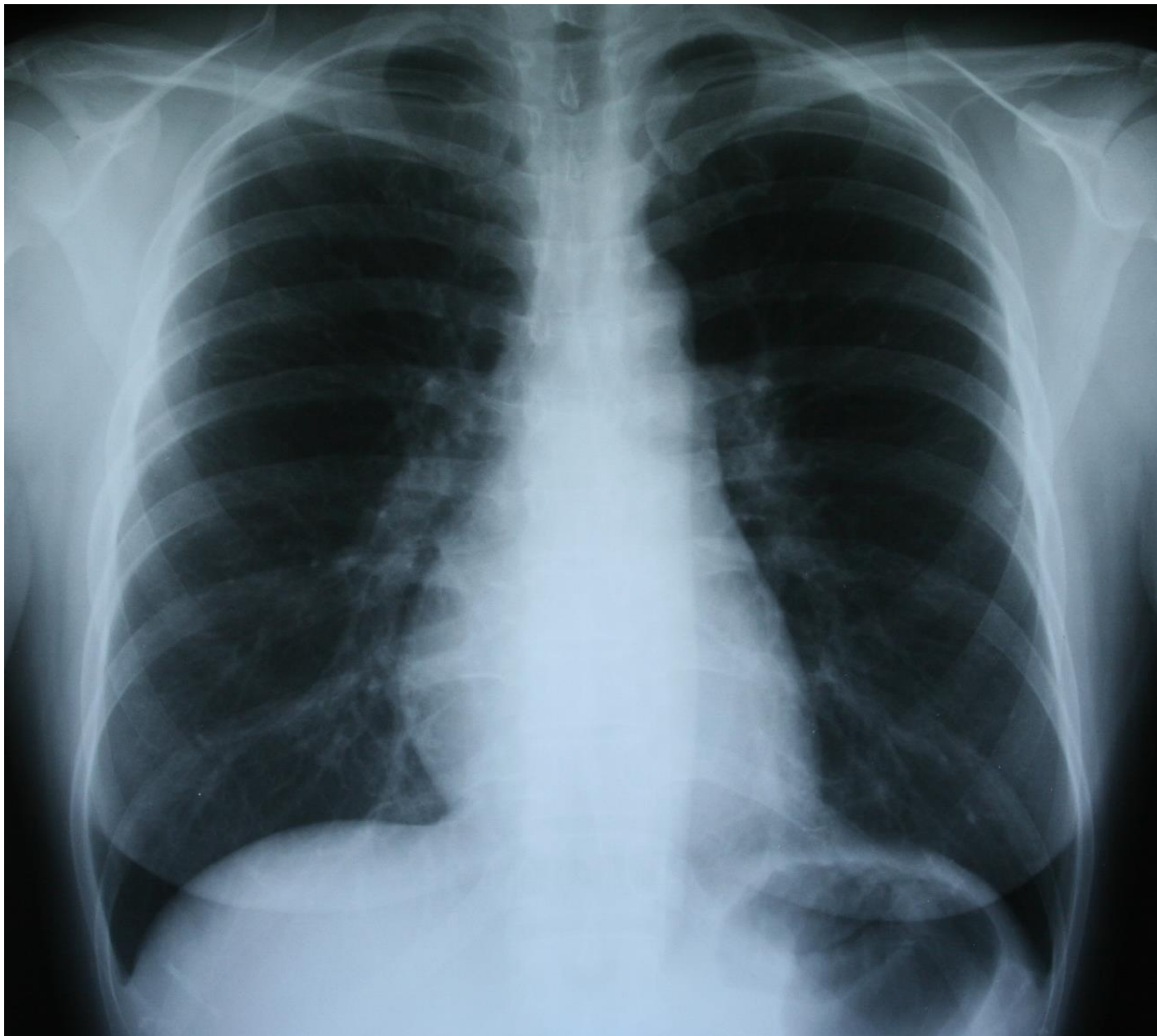
症例① 43歳、♀

1年前から疲労感あり。近
医受診するも異常を指摘
されず。

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。

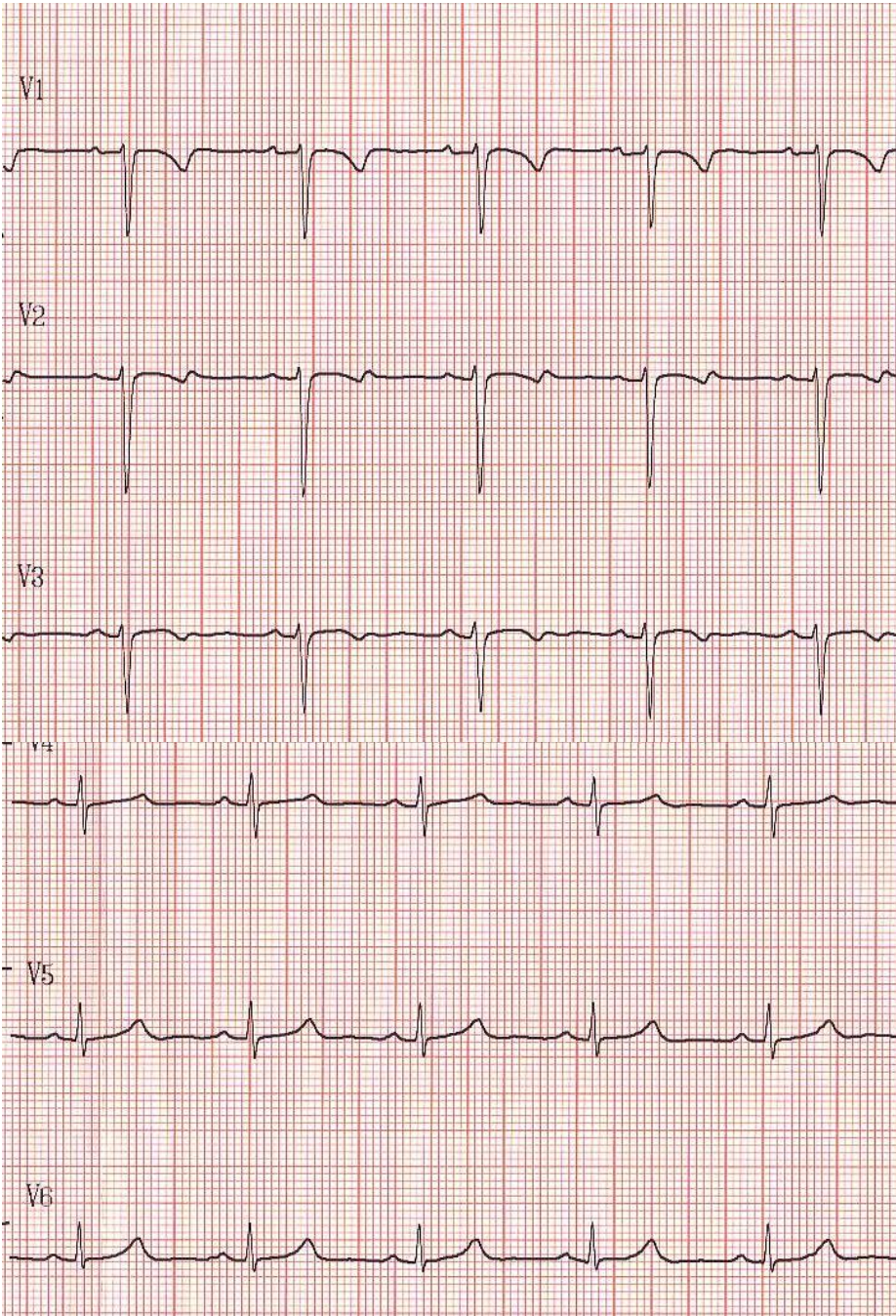
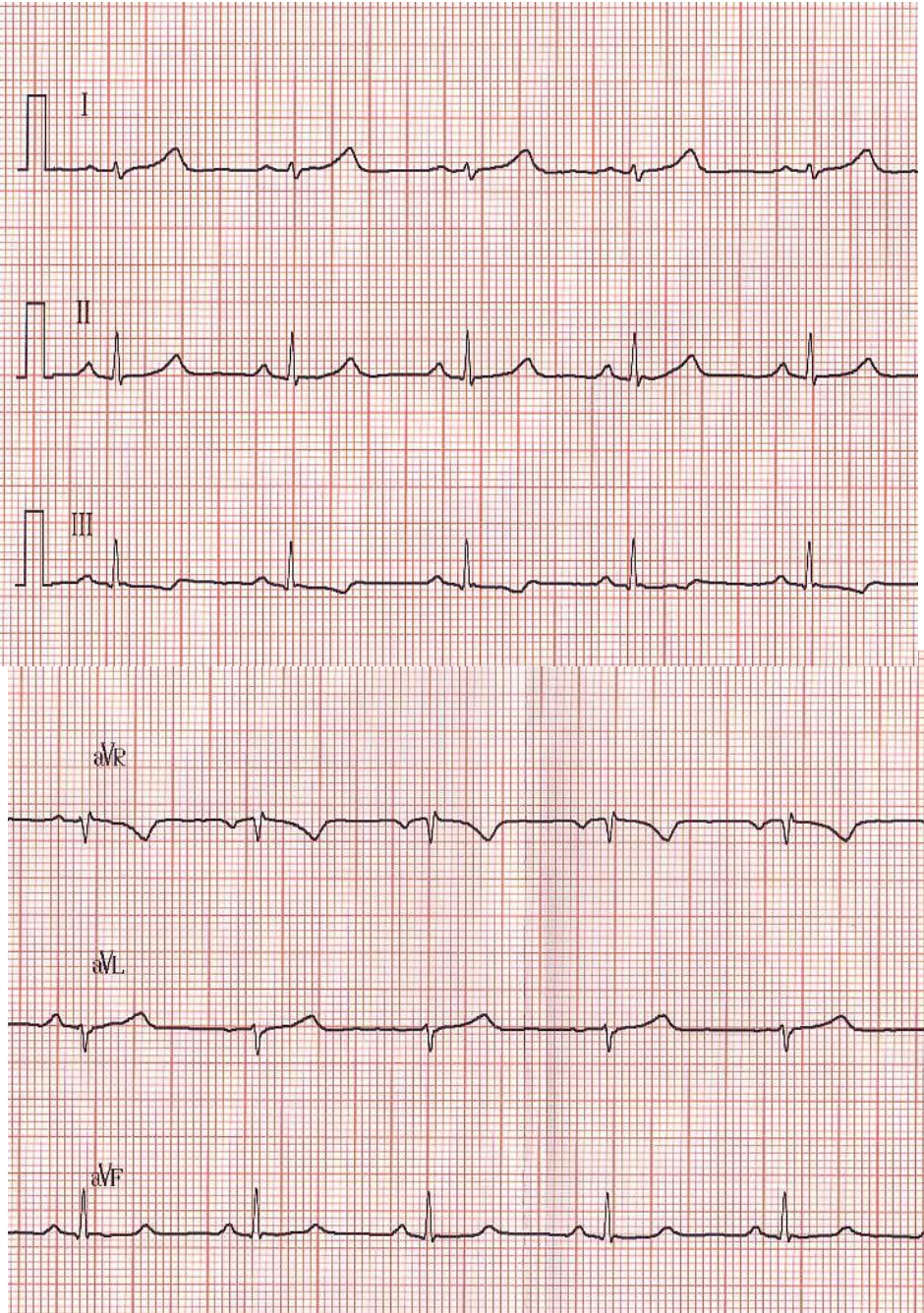
身長 148cm、体重 51.2kg

血圧 130/74mmHg、脈拍
88/分

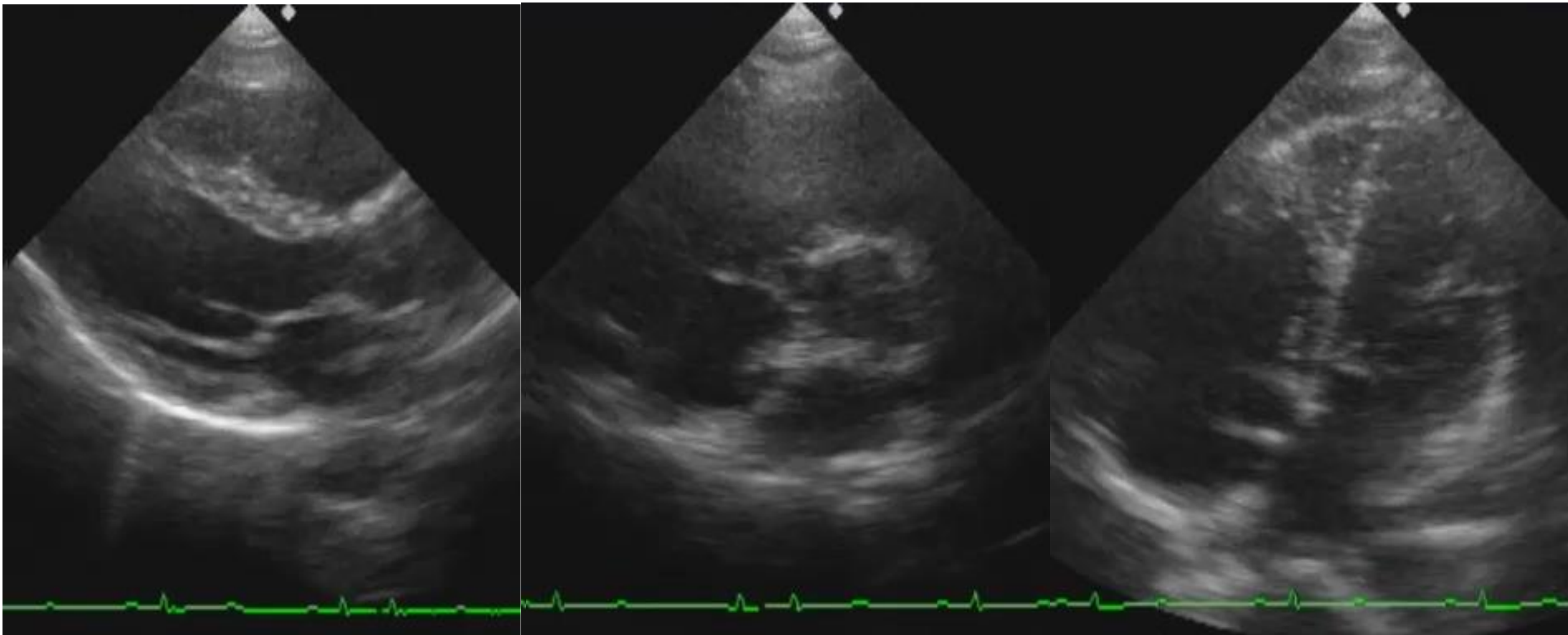


CTR 41.2%

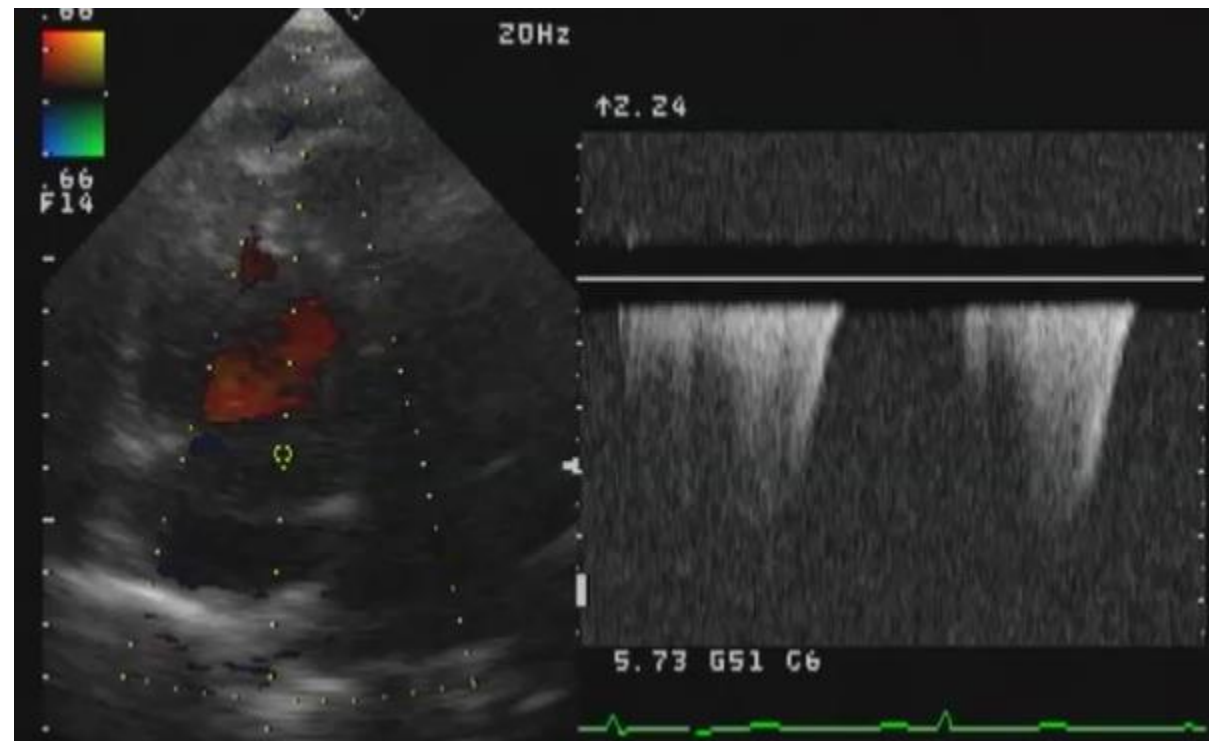
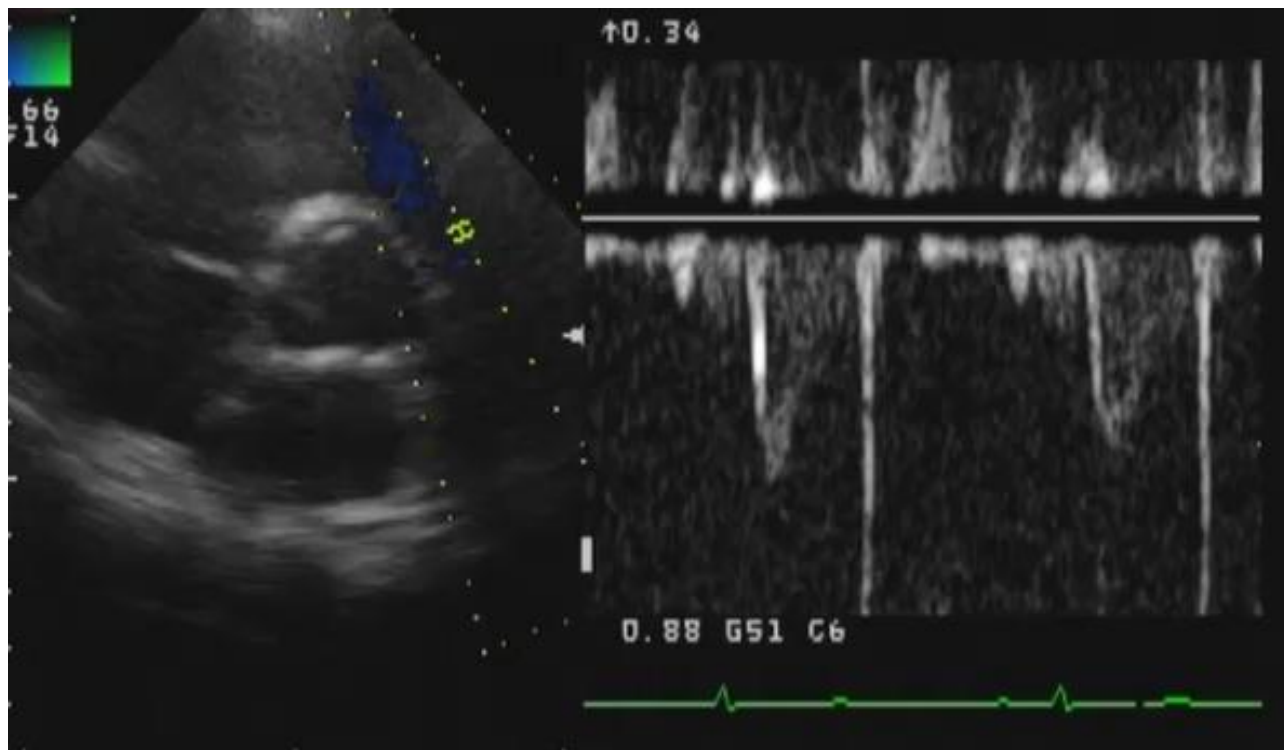
症例①43歳、♀
ECG



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)



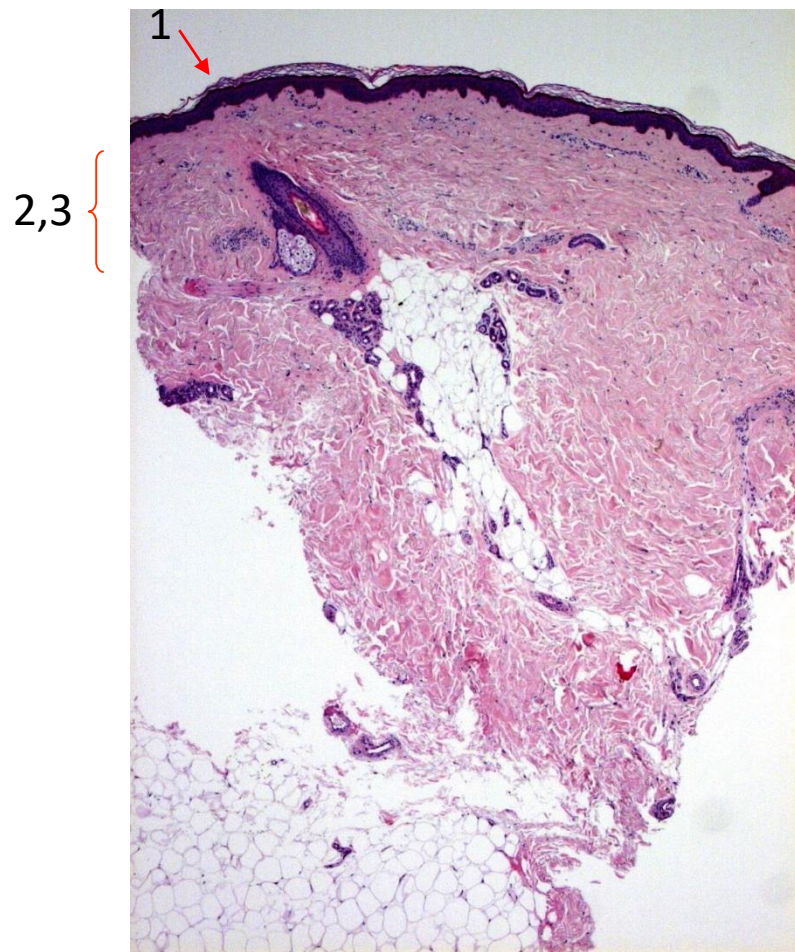
Case① 血液検査

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)	KL-6	356(<500U/ml)
(discrete speckled)			

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

全身性強皮症 (診断基準 2010 年)

- **大基準** 手指あるいは足趾を越える皮膚硬化
- **小基準**
 - 1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
 - 2) 手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮
 - 3) 両側性肺基底部の線維症
 - 4) 抗トポイソメラーゼI(Scl-70) 抗体、抗セントロメア抗体
抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性

大基準、あるいは小基準 1)かつ 2)～4)の 1 項目以上を満たせば
全身性強皮症と診断

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Scl70抗体 抗RNAポリメラーゼⅢ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

2015年 日本皮膚科学会

Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS)

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(Puffy finger)
- 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

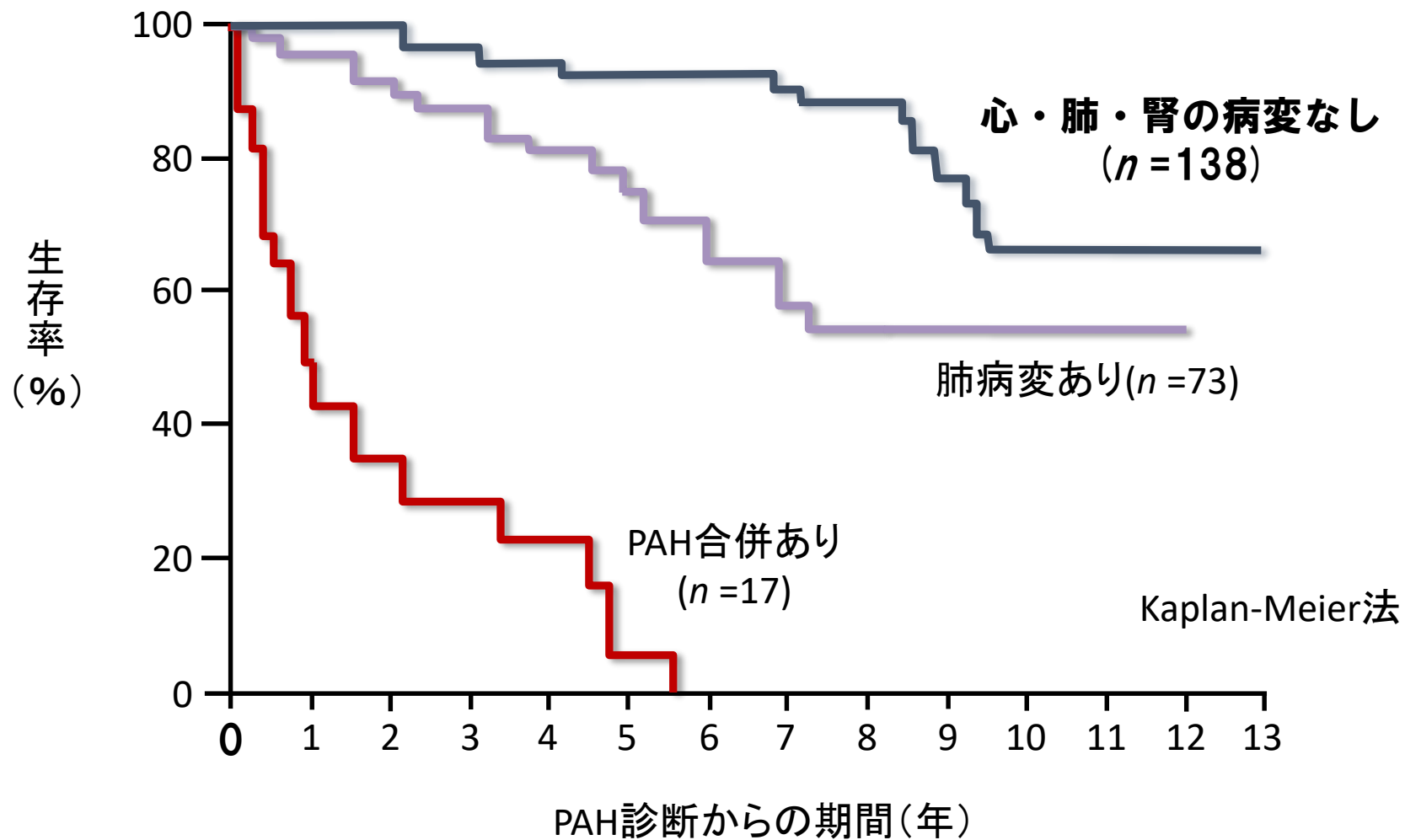
小項目のすべて

レイノー現象

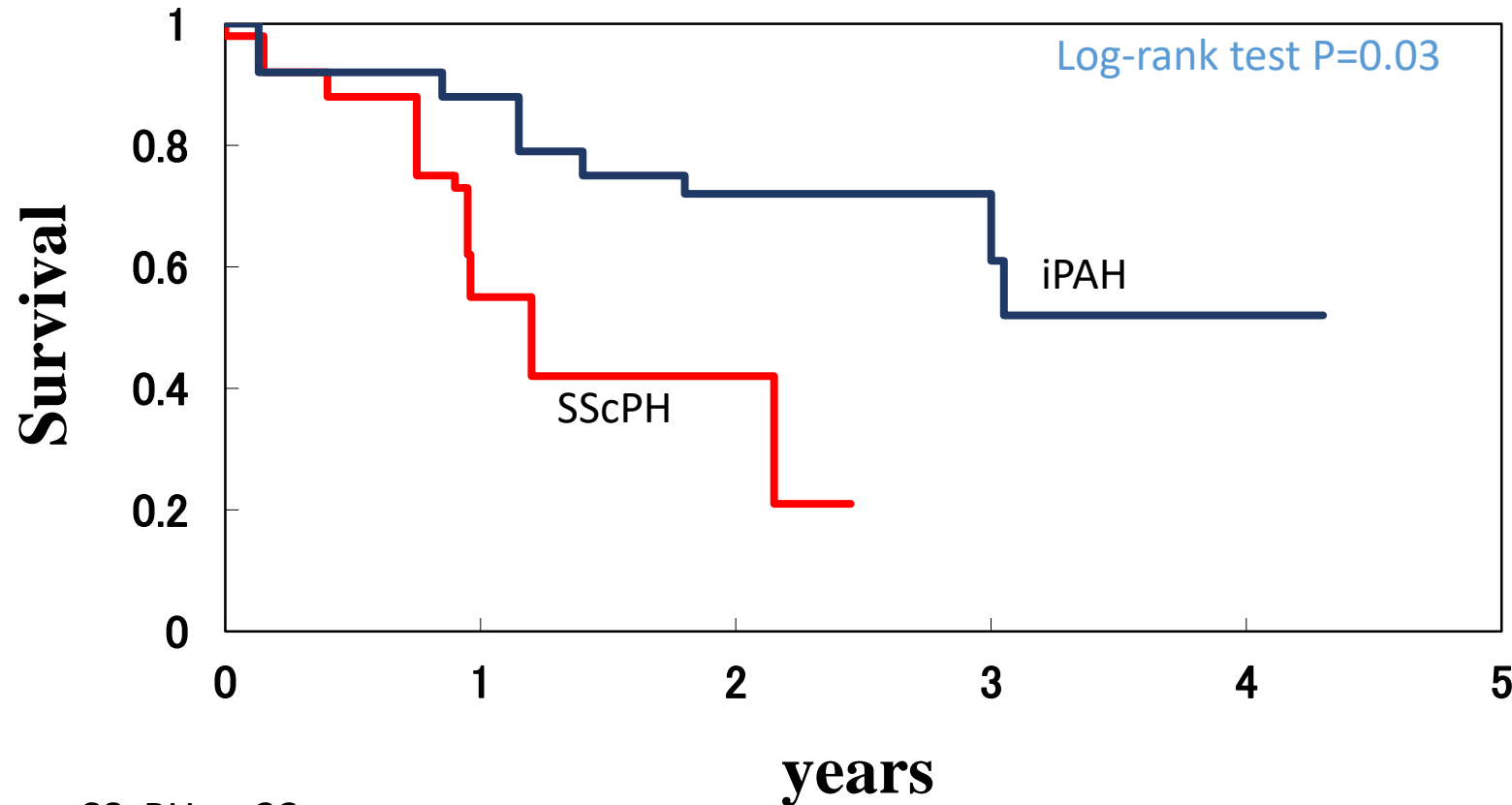
- ①末梢細動脈の攣縮により、指先が蒼白。
- ②静脈の鬱滞と脱酸素によりチアノーゼ（紫色）。
- ③反応性に血管拡張し赤。
 - 経過は数分から30分で、痛みやしびれを伴うことも多い。
 - 冷刺激やストレスが引き金となって末梢の細動脈が可逆的に攣縮



強皮症のPAH合併例の予後



Kaplan-Meier survival estimates of patients with SScPH and PPH

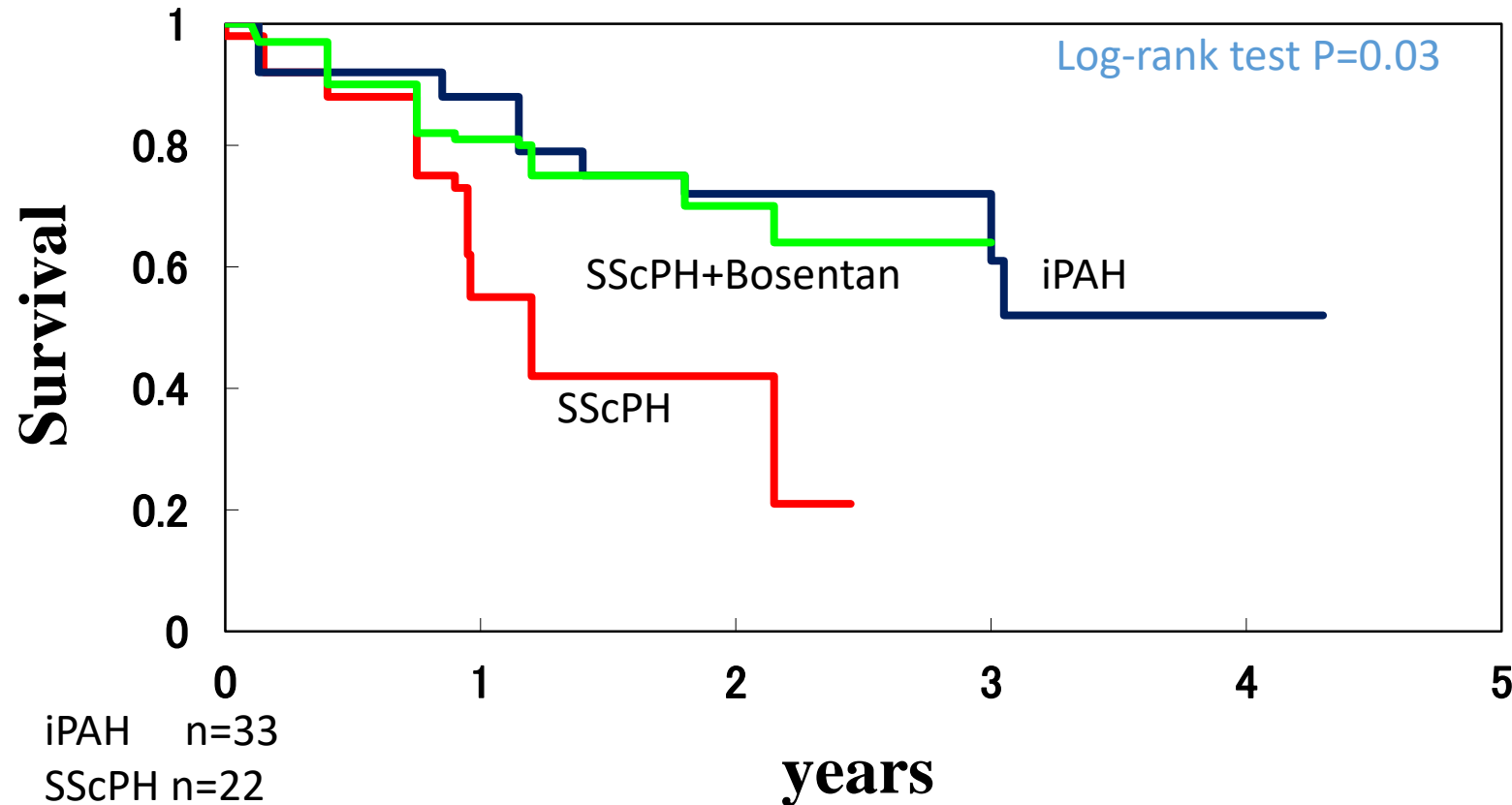


SScPH n=22

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*

函館肺高血圧症研究会

	開催日	特別講演 演者	演題
1	2008/7/5	東北大学附属病院 第1内科 講師 福本義弘先生	最近の肺高血圧症の内科的治療について
2	2009/6/26	東京大学医学部附属病院 循環器内科 波多野将先生	肺動脈性肺高血圧症の最近の診断と治療
3	2009/12/4	札幌医科大学 内科学第二講座 講師 橋本暁佳先生	当院におけるボセンタンの使用経験と肺高血圧症の治療戦略
4	2011/5/27	神戸薬科大学 臨床薬学 教授 江本憲昭先生	肺高血圧症の新しい治療戦略—エンドセリン拮抗薬の位置づけ
5	2011/12/12	北海道大学病院 第二内科 准教授 渥美達也先生	肺高血圧症を合併する膠原病の病態と診断
6	2012/8/10	岡山医療センター 臨床研究部長兼循環器科医長 松原広己先生	肺高血圧症の内科的治療の最前線
7	2013/10/18	国立循環器病研究センター 肺循環科 医長 大郷剛先生	肺高血圧症の最新の診断と治療
8	2014/9/19	札幌医科大学 循環器腎臓代謝内分泌内科学講座准教授 橋本暁佳先生	肺高血圧症診療における心エコー検査の有用性
9	2015/9/25	東京女子医科大学 リウマチ科 臨床教授 川口鎮司先生	膠原病に伴うPAHの早期診断と治療
10	2016/9/30	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授 波多野将先生	肺動脈性肺高血圧症の最近の診断と治療

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

安静時平均肺動脈圧mPAP \geq 25mmHg

(境界肺動脈圧21-24、正常 \leq 20mmHg)

■ 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

心エコードプラ法による平均肺動脈圧の推定

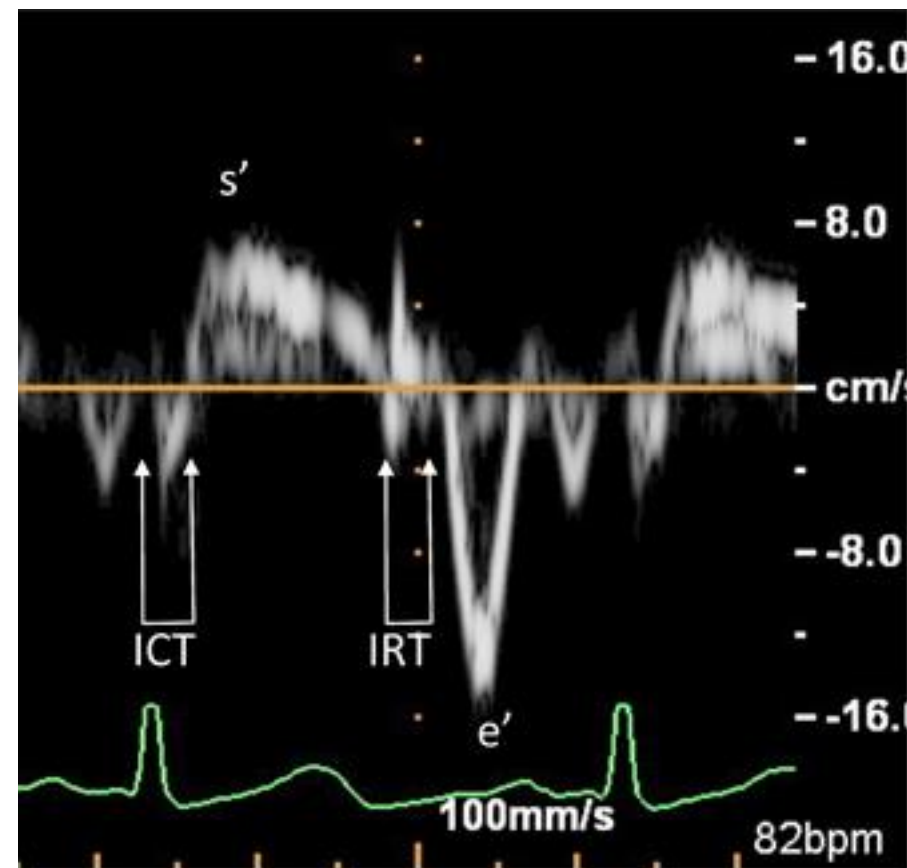
- 推定肺動脈収縮期圧(esPAP)= $4 \times \text{三尖弁血流最大速度}(\text{TRVmax})^2 + \text{右房圧}(\text{RAP})$
- RAPは3-15mmHg

IVC(mm)	呼吸変動	eRAP(mmHg)
<15	虚脱	0-5
15-25	>50%	5-10
15-25	<50%	10-15
>25	<50%	15-20

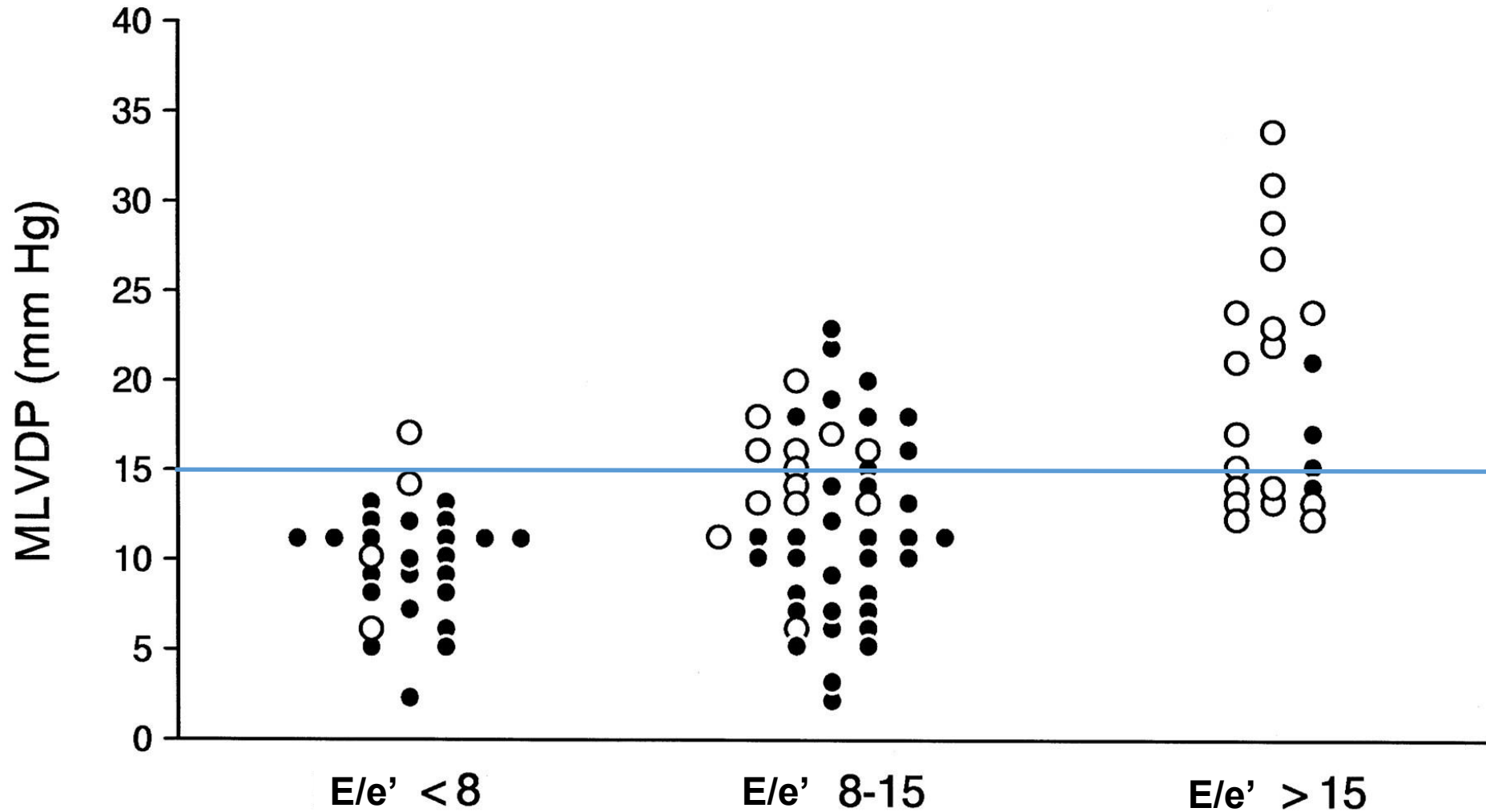
- mPAP25mmHgに相当するsPAPは35-45mmHg
- TRVmax2.5-3.0m/sでsPAP35-46mmHg
- emPAP= $0.61 \times \text{esPAP} + 2 \text{mmHg}$

組織ドプラ法による肺動脈楔入圧 (PAWP) の推定

- 僧帽弁弁輪部運動を組織ドプラ法で記録すると収縮期のS'波, 拡張早期のE'波, 心房収縮期のA'波が得られる。
- 左室流入血流速波形のE波とe'波のピーク速度の比E/e'はLVEFの影響を受けず, 肺動脈楔入圧と正相関。
- $PCWP = 1.24 \times E/e' + 1.9$
- $E/e' < 8$ で $PCWP \leq 15 \text{ mmHg}$



M-LVDP versus groups defined by values of septal E/e'



S. R. Ommen et al. Circulation. 2000;102:1788-1794

○ Indicates patients with EF <50%; • patients with EF >50%.



肺血管抵抗

(pulmonary vascular resistance: PVR)

オームの法則(電圧=電流×抵抗)より

肺血管圧=肺血流量 × 肺血管抵抗

肺血管圧=肺動脈平均圧 - 肺動脈楔入圧より

肺血管抵抗[L/min]

= (肺動脈平均圧 - 肺動脈楔入圧) ÷ 肺血流量 (=心拍出量)

単位は 圧(mmHg)/流量(L/min)で計算した Wood単位

またはこれを80倍したメートル単位 $\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$

$$ePVR = (TRV_{\max} / RVOT - TVI) \times 10 + 0.16$$

$$ePVR = \{ (0.61 \times e_sPAP + 2) - (1.24 \times E / e' + 1.9) \} / CO$$

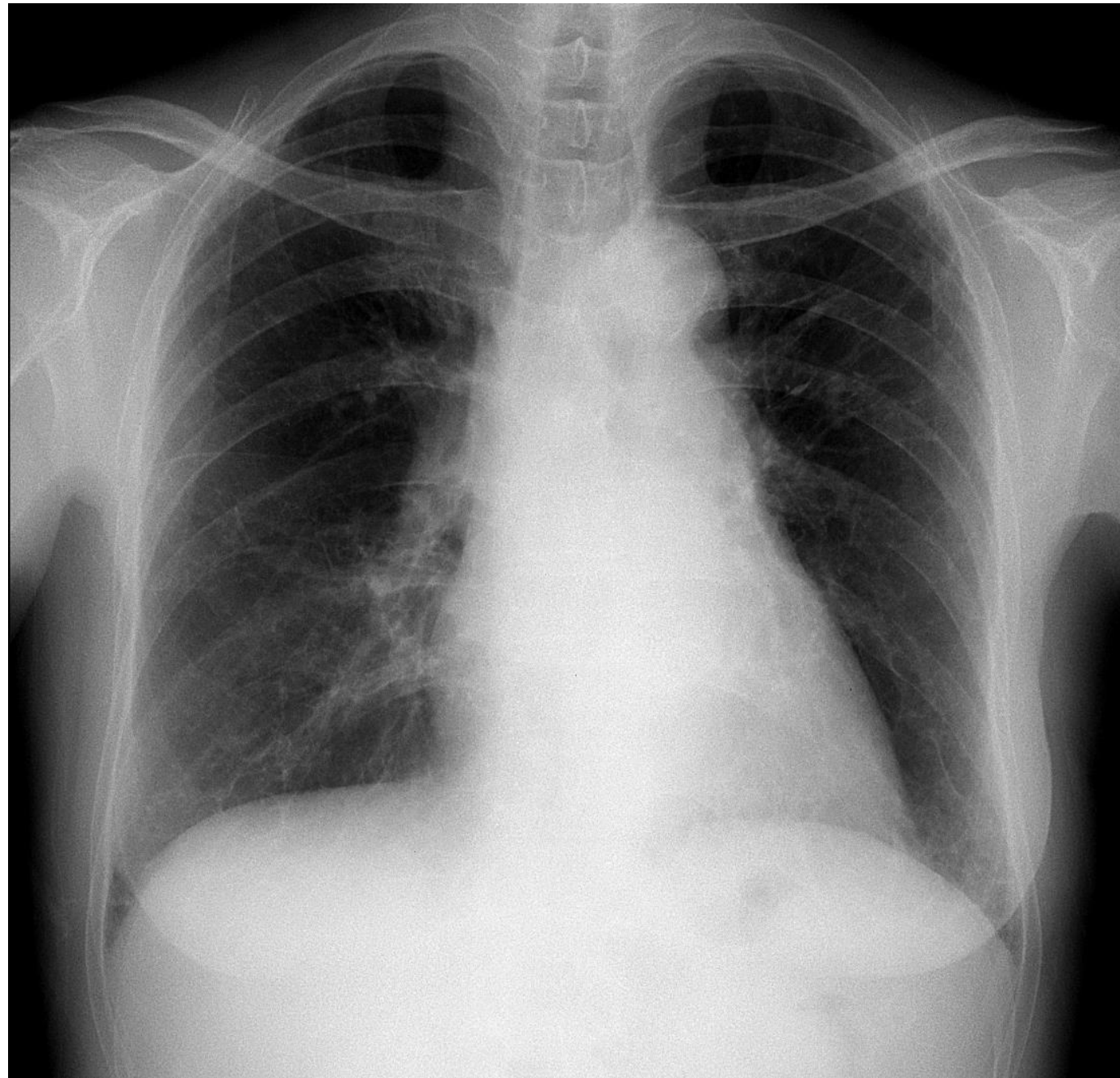
RVOT-TVI: time-velocity integral in the right ventricular outflow tract

症例② 66歳 女

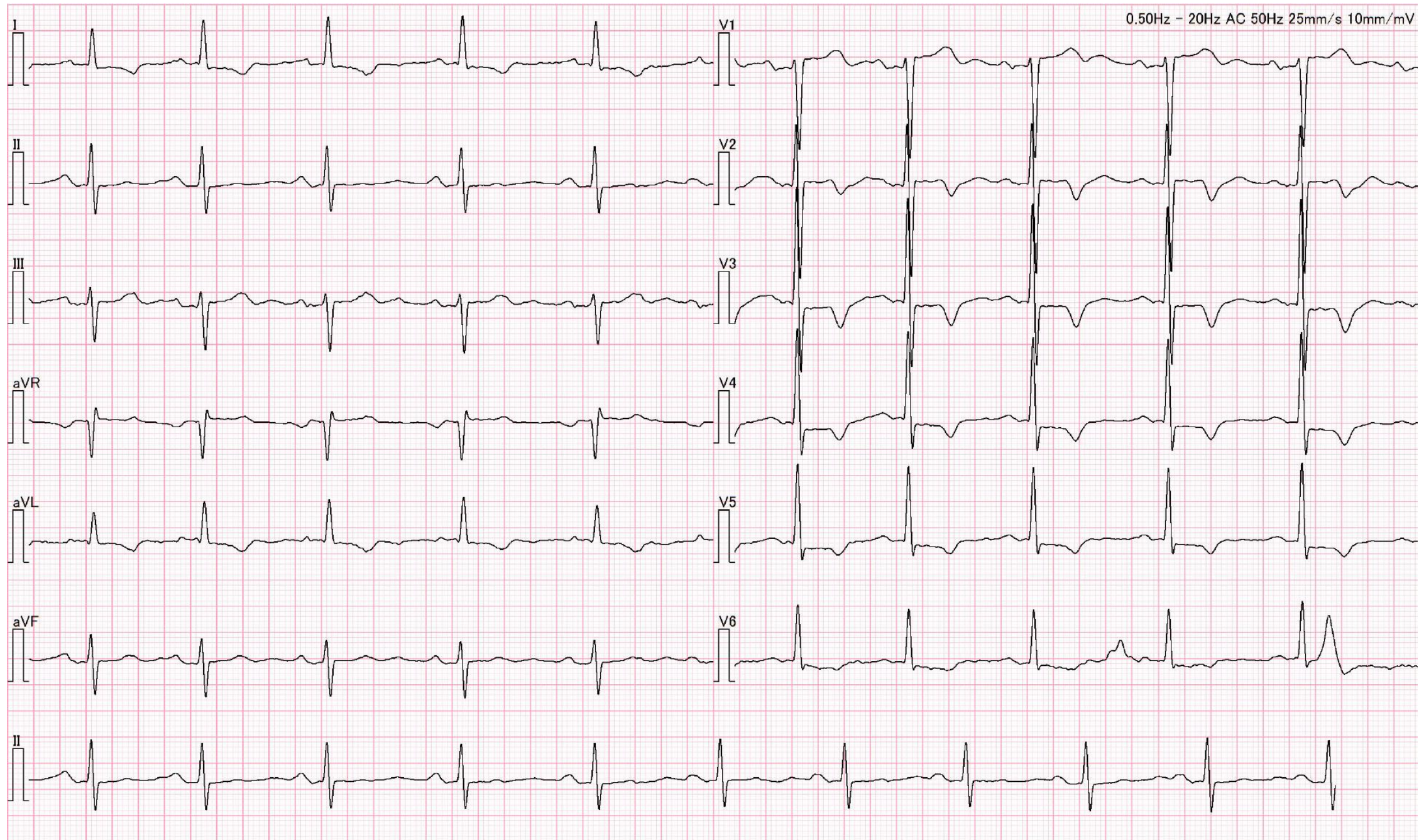
- 主訴： 動悸、労作時の息切れ
- 既往歴： 38歳時に悪性リンパ腫。
- 現病歴：

40歳頃より手指の冷感、しびれ感、寒い日に手が白くなったり、紫色になったりすること有り。バージャー病？の診断を受けた。数カ月前より歩行時の息切れ、夜間の動悸有り。
- 現症 160cm、55kg、血圧124/82mmHg、脈拍76/分、6分間歩行180m SatO₂ 99→92%

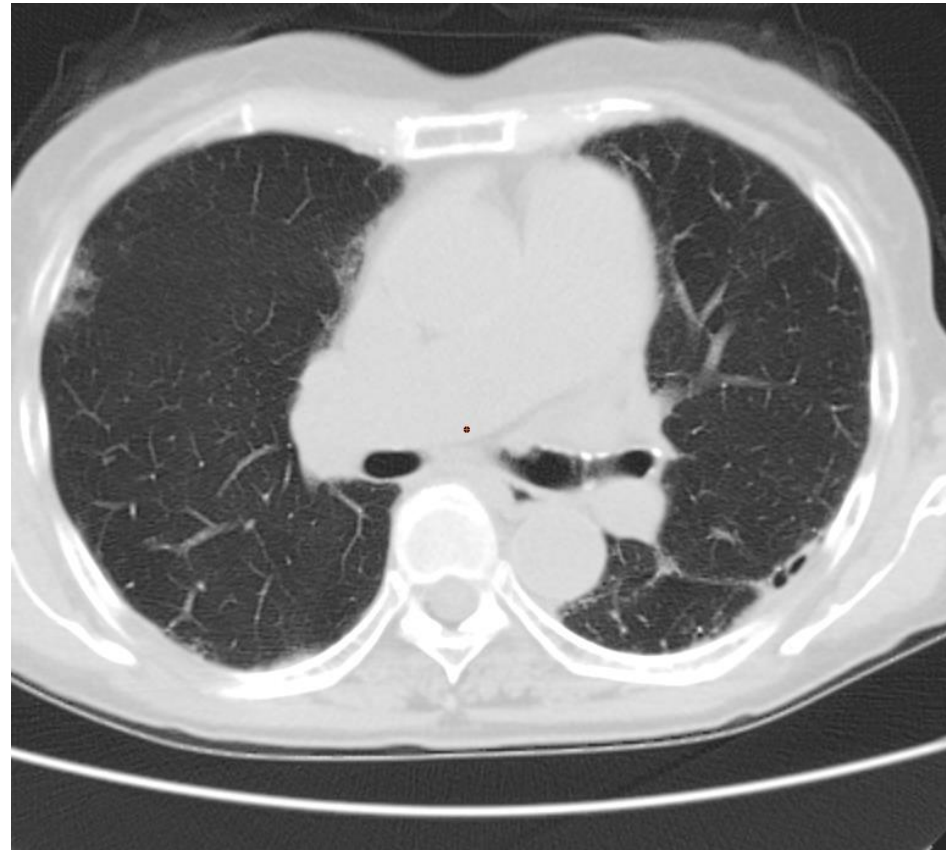
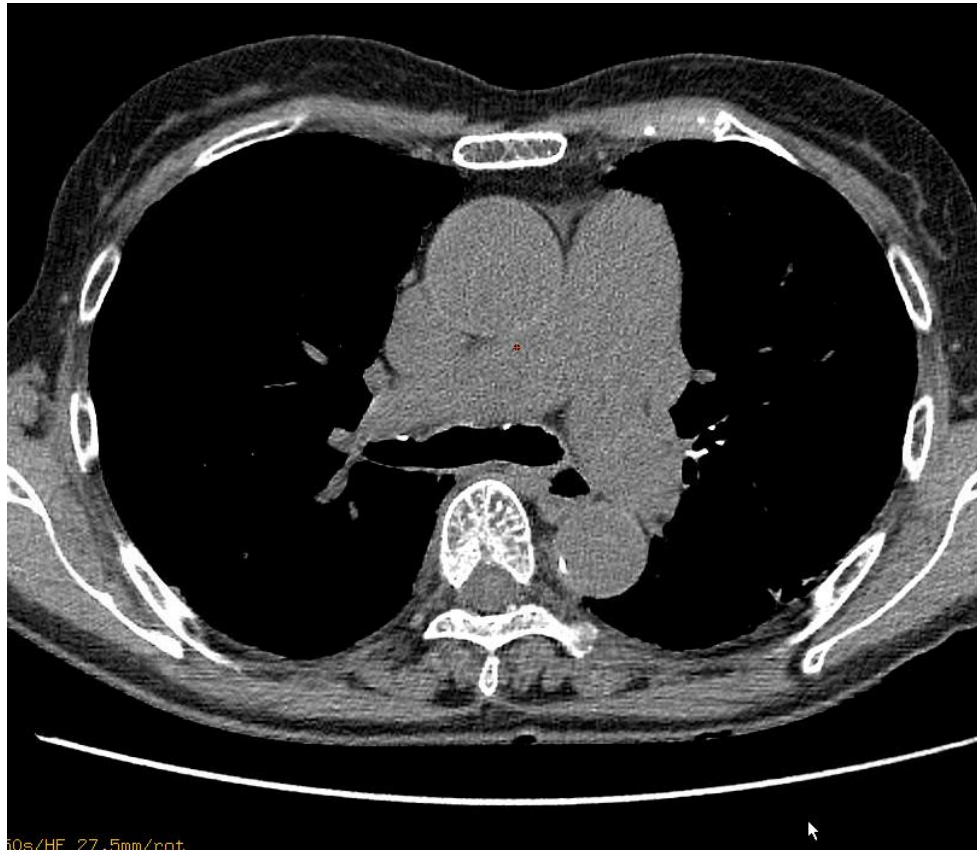
症例② 66才♀
胸部XP



症例②
66才女
ECG



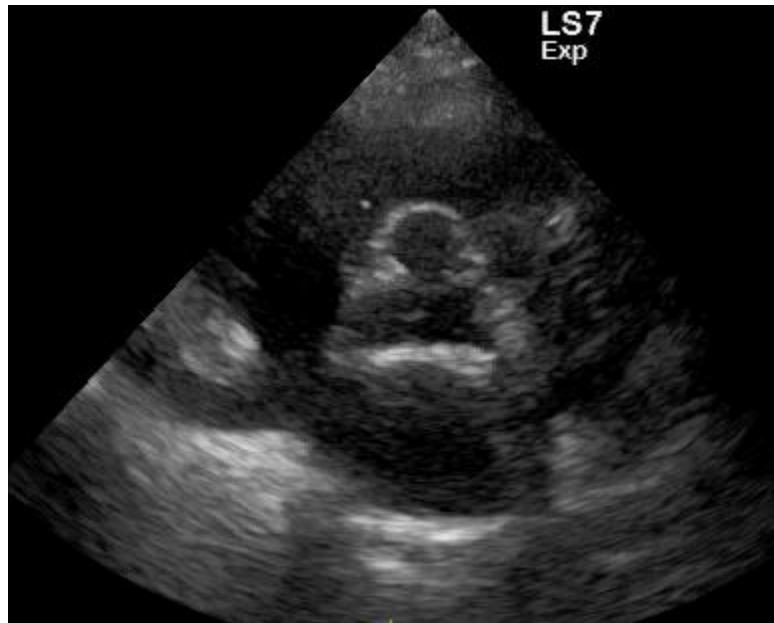
症例② 66才 女 胸部CT



Φ mPA=38.6mm

症例② 66才女
心エコー

TRVmax=3.0
EF=0.65
E/e'=4.8



症例② 66才 女 血液検査

3/25/2016					
WBC	3500	RF	4	<15	IU/ml
RBC	401	ANA	x160 Speckled	<x40	
Hb	12.0	抗RNP抗体	64.8	<10	U/ml
TP	9.0	抗Sm抗体	1.2	<10	U/ml
BUN	15.2	抗カルジオリピン抗体	14	<10	U/ml
Cr	0.72	抗SCL70抗体	1.0	<10	U/ml
Na	145	抗セントロメア抗体	1.0	<10	U/ml
K	3.7	C3	104	62-132	mg/dl
Cl	105	C4	25	16-51	mg/dl
AST	20	BNP	556	<18.4	pg/ml
ALT	11	NTproBNP	2030	<55	pg/ml
ALP	220				
CRP	0.06				

混合性結合組織病

mixed connective tissue disease; MCTD

a.概念・定義 膠原病重複症候群の一病型

- ①全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎(PM)、強皮症(SSc)の所見。
- ②血清中に抗U1-RNP抗体が高値。

b.疫学

男女比は1:13~16。
30~40歳代が好発年齢。

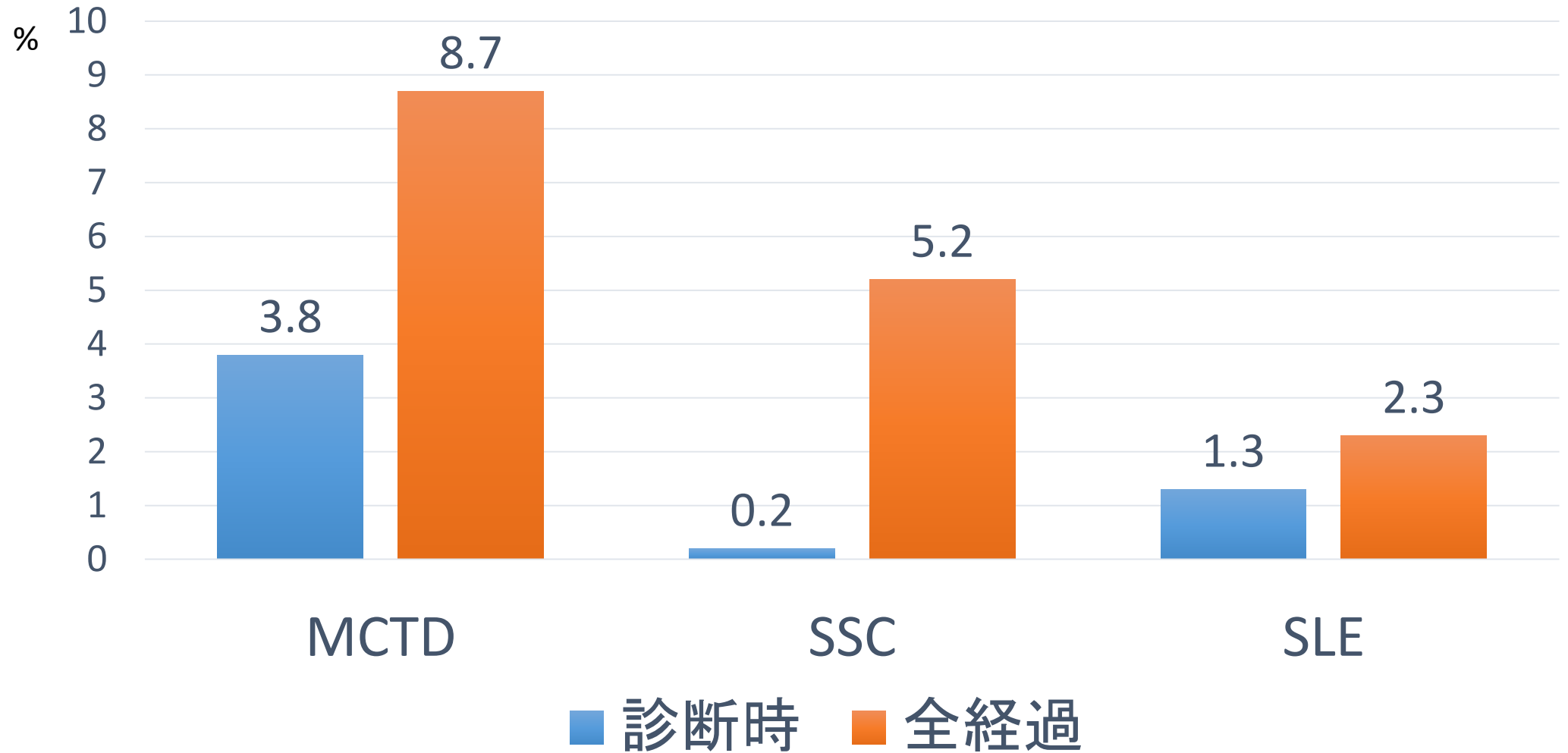
c.症状

Raynaud現象はほぼ全例。
手指および手の腫脹80~90%。
肺高血圧症10%。

d.予後

5年生存率93.7%。生命予後は肺高血圧症がハザード比4.57と最も大きな影響。

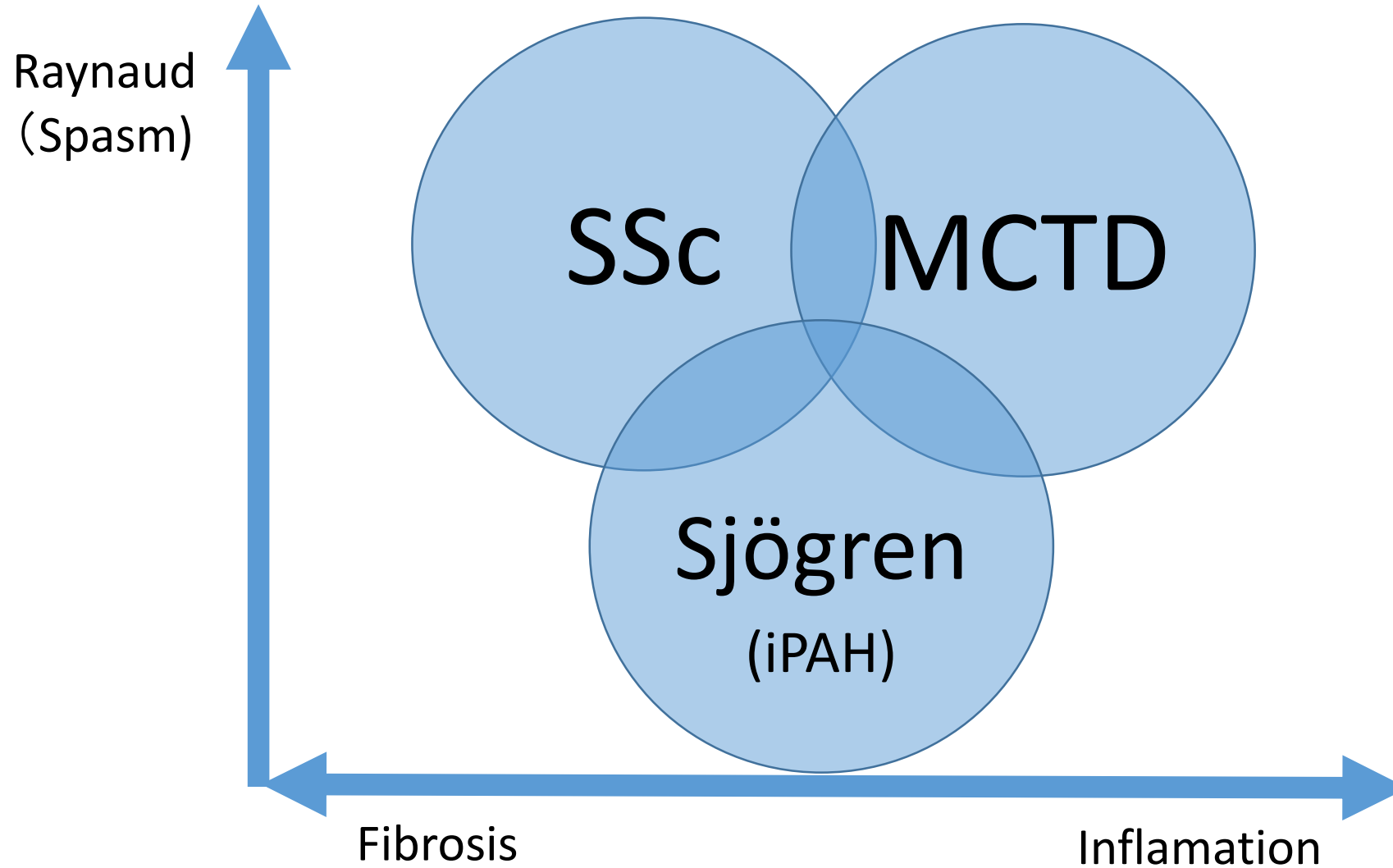
肺高血圧の出現時期



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
1.1. 特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)	2.1. 左室収縮機能障害
1.2. 遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH)	2.2. 左室拡張機能障害
1.2.1. BMPR2	2.3. 弁膜症
1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3	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
1.2.3. 不明	
1.3. 薬物および毒物誘発性	3. 肺疾患および/または低酸素による肺高血圧症
1.4. 他の疾患に関連するもの	3.1. 慢性閉塞性肺疾患
1.4.1. 結合組織病	3.2. 間質性肺疾患
1.4.2. HIV感染症	3.3. 拘束型閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患
1.4.3. 門脈圧亢進症	3.4. 睡眠呼吸障害
1.4.4. 先天性心疾患	3.5. 肺胞低換気症
1.4.5. 住血吸虫症	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
1'. 肺静脈閉塞性疾患(PVOD)および/または肺毛細血管腫症(PCH)	5.1. 血液疾患:慢性溶血性貧血,骨髄増殖性疾患,脾摘
1''. 新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)	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

CTD-PH



肺高血圧症の早期診断のために

(若い)女性の動悸、息切れ



レイノー症状、爪上皮の点状出血確認



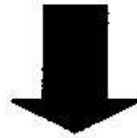
XP、ECGのみでなく必ず心エコー、NTproBNP測定



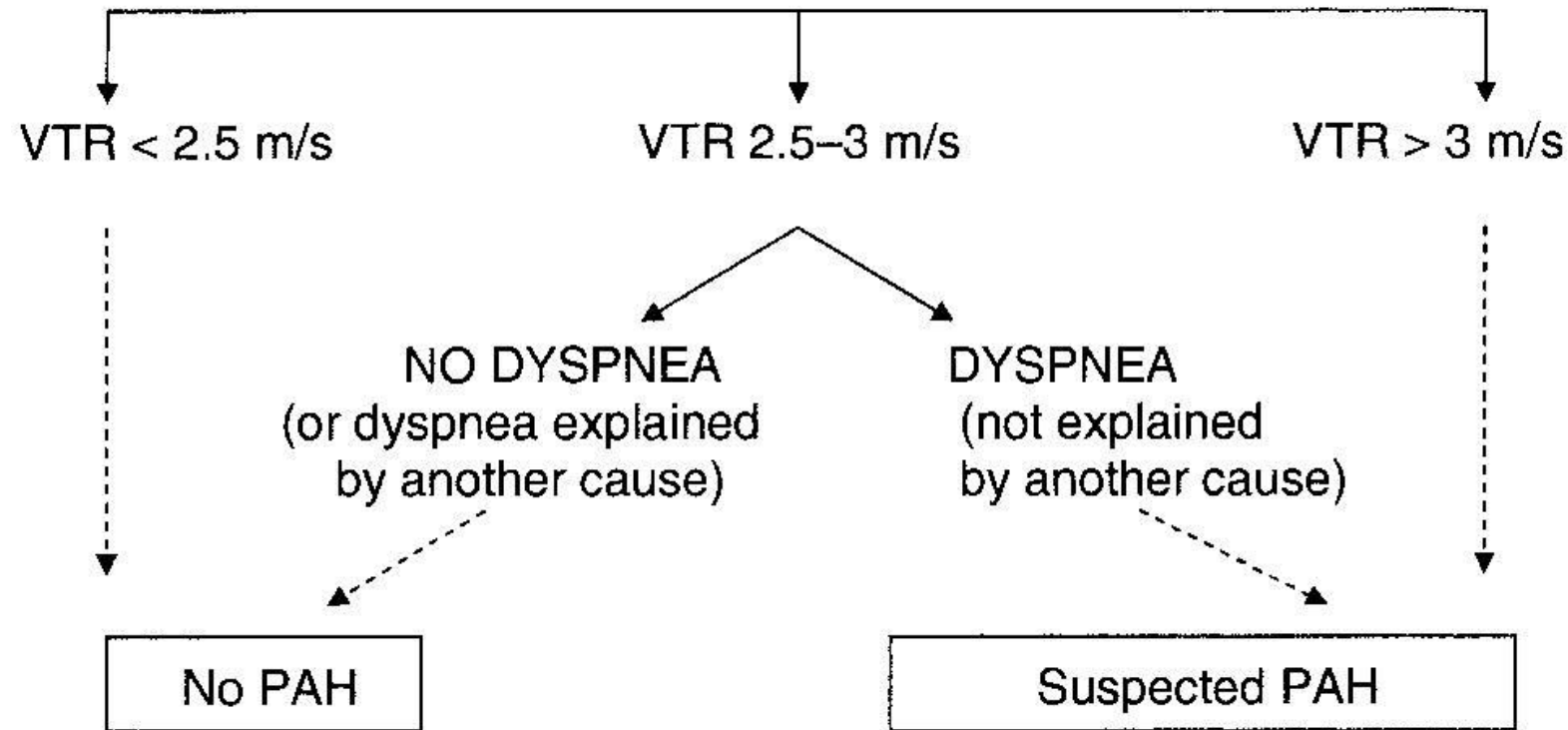
抗セントロメア、RNP、Sm、SS-A抗体測定

強皮症(膠原病)に伴う肺高血圧症の早期診断

SSc patients with no severe pulmonary function abnormalities



Doppler echocardiography



強皮症(膠原病)に対する早期治療介入

(3~)6ヶ月ごとに心エコー

TRVmax>2.5m/sなら毎月心エコー

①間質性肺炎(-) ②6分間歩行<300m ③E/e'<8

TRVmaxがさらに上昇傾向なら治療を考慮

肺高血圧症早期診断のジレンマ

早期診断のための右心カテーテル検査



mPAP \geq 25mmHgの呪縛

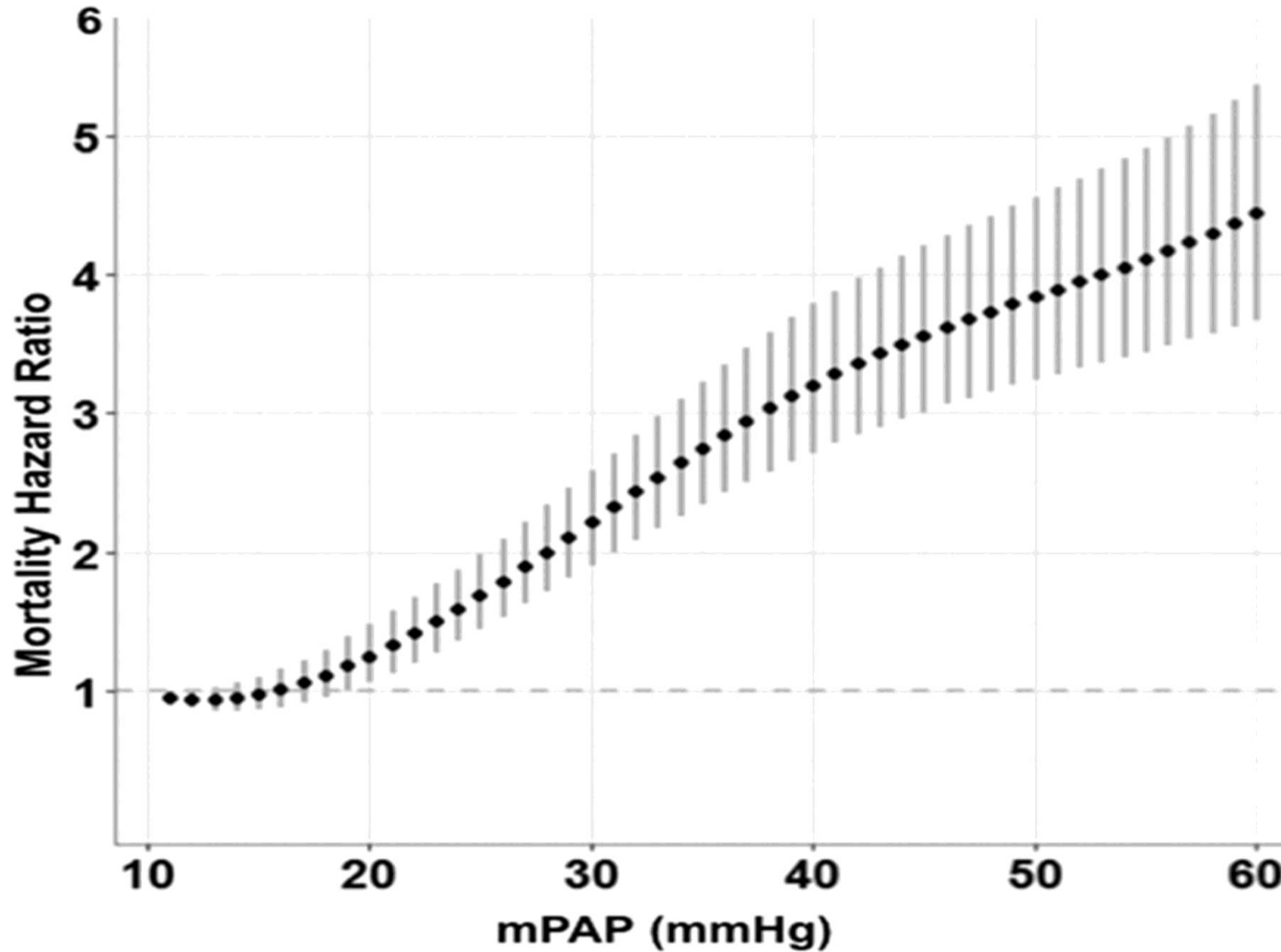


境界領域21～24mmHgをどうするか？

肺高血圧症のmPAP(mmHg)診断基準

- 1973年第1回 WHO meeting(ジュネーブ)
肺高血圧症 >25 、健常者 <15 、高齢者 <20
- 2008年第4回(ダナポイント)
肺高血圧症 ≥ 25 、健常者平均 14 ± 3.3 、最大 20.6 、
 $21 \sim 24$ mmHgまでは自然歴を調べる必要ありと追記

The adjusted hazard ratio for mortality according to mean pulmonary artery pressure (mPAP).



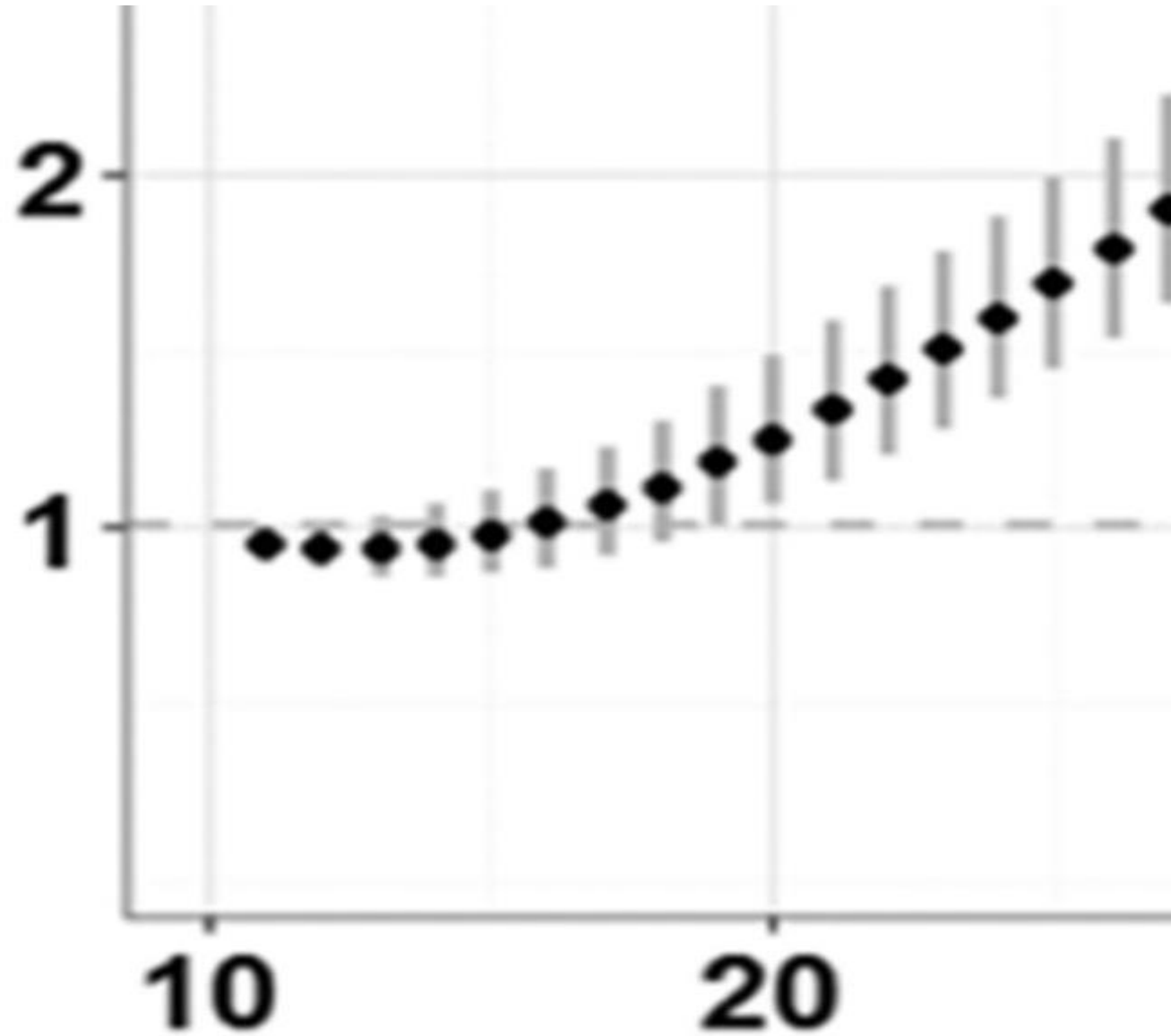
n=21727
908-day median follow-up

Bradley A. Maron et al. *Circulation*. 2016;133:1240-1248

All US veterans undergoing right heart catheterization (2007–2012) in the Veterans Affairs healthcare system.



The adjusted hazard ratio for mortality according to mean pulmonary artery pressure (mPAP).



Hazard Ratio for Mortality and Hospitalization Among Patients Assigned to the Borderline PH and PH Groups Compared With the Referent Group

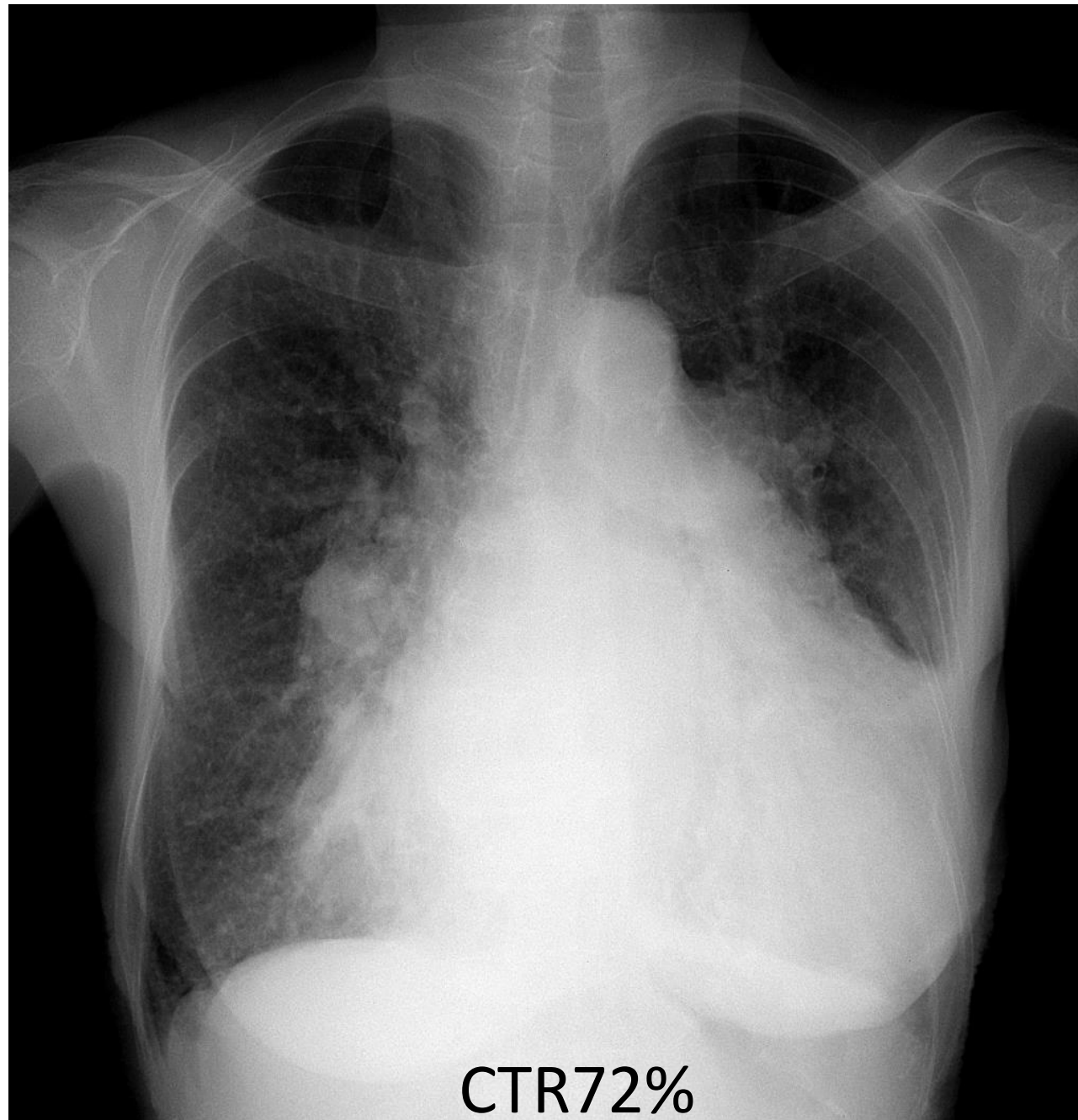
mPAP (mm Hg)	Unadjusted Mortality	<i>P</i> Value	Adjusted Mortality	<i>P</i> Value	Unadjusted Hospitalization	<i>P</i> Value	Adjusted Hospitalization	<i>P</i> Value
≤18	1.0		1.0		1.0		1.0	
19–24	1.26 (1.15–1.39)	<0.0001	1.23 (1.12–1.36)	<0.0001	1.08 (1.03–1.13)	<0.0001	1.07 (1.01–1.12)	0.0149
≥25	2.57 (2.37–2.78)	<0.0001	2.16 (1.96–2.38)	<0.0001	1.30 (1.25–1.36)	<0.0001	1.15 (1.09–1.22)	<0.0001

Case③ 84才 女

労作時の息切れ

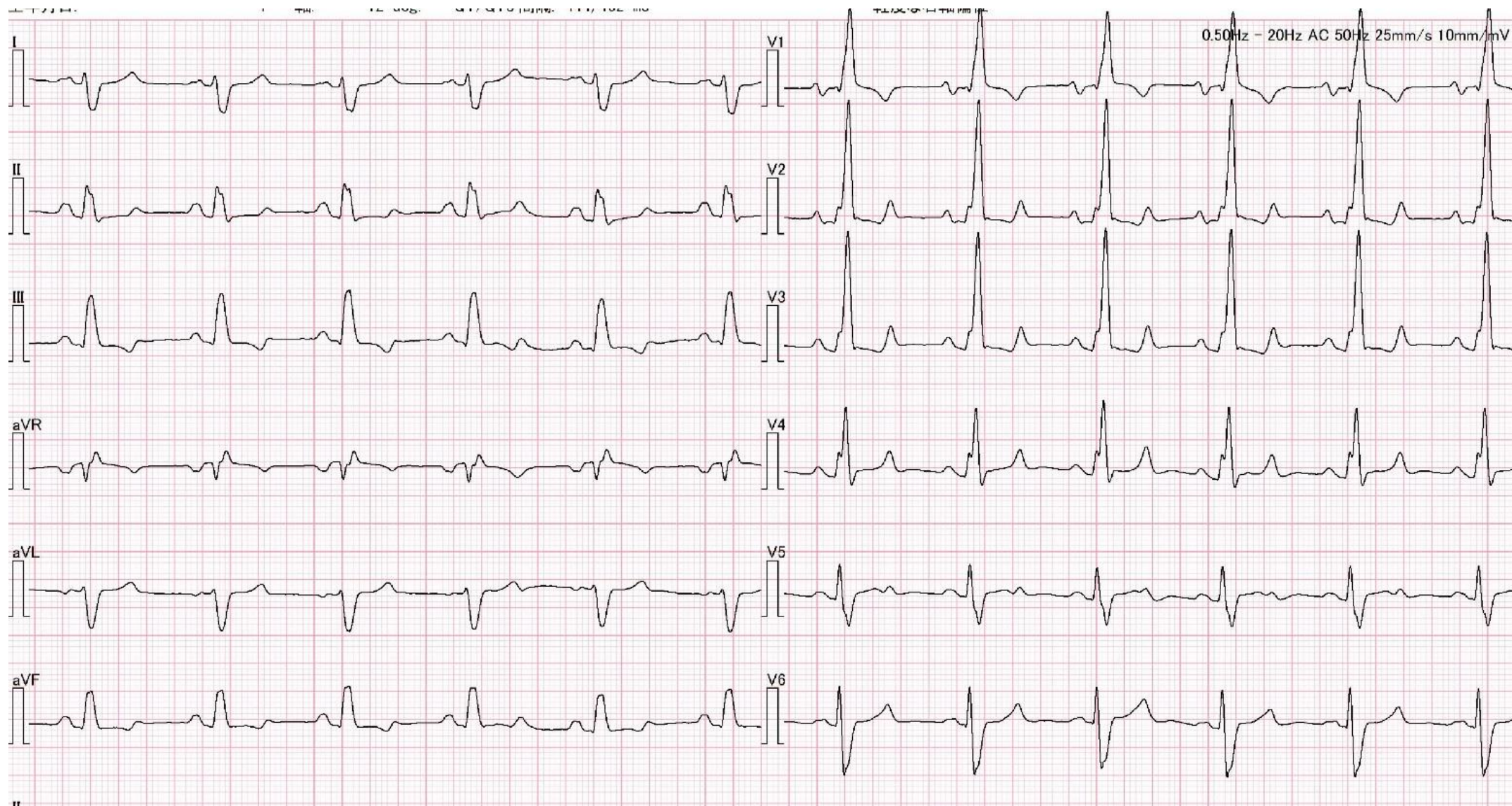
身長149cm、体重46kg

血圧150/70、脈拍 91/分

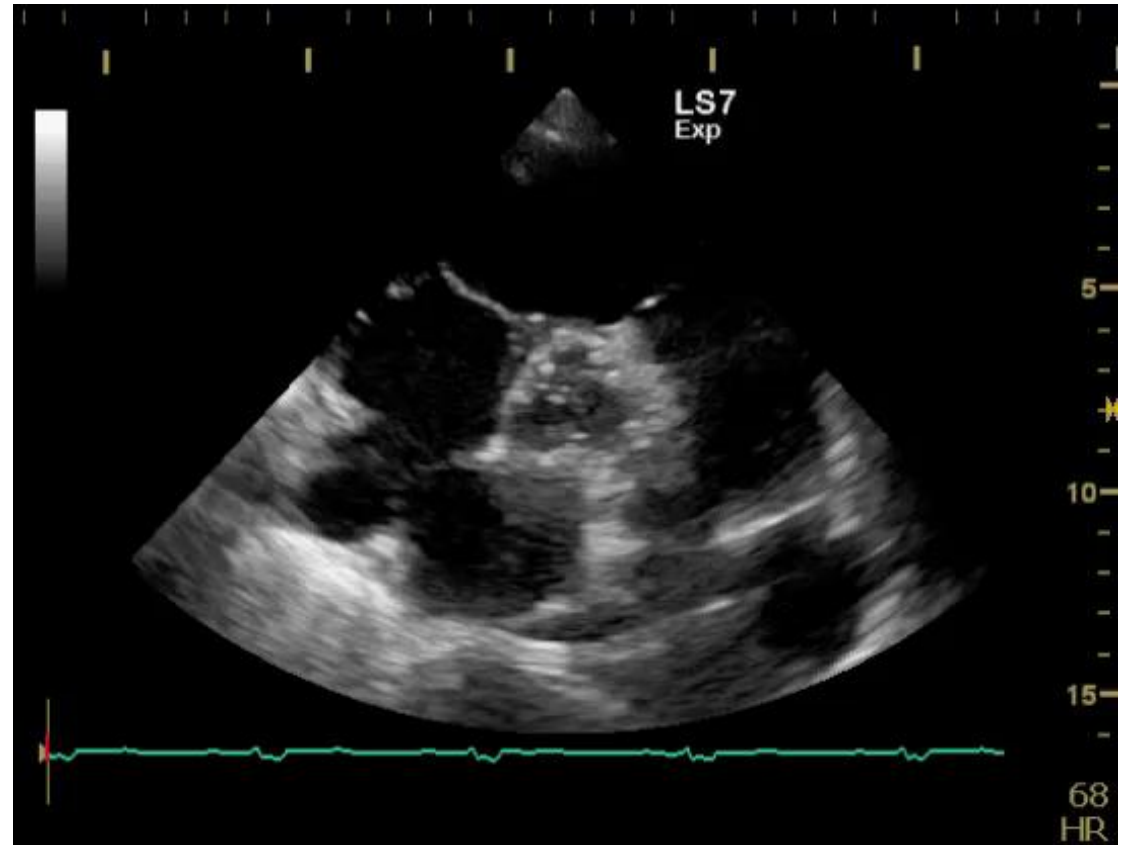
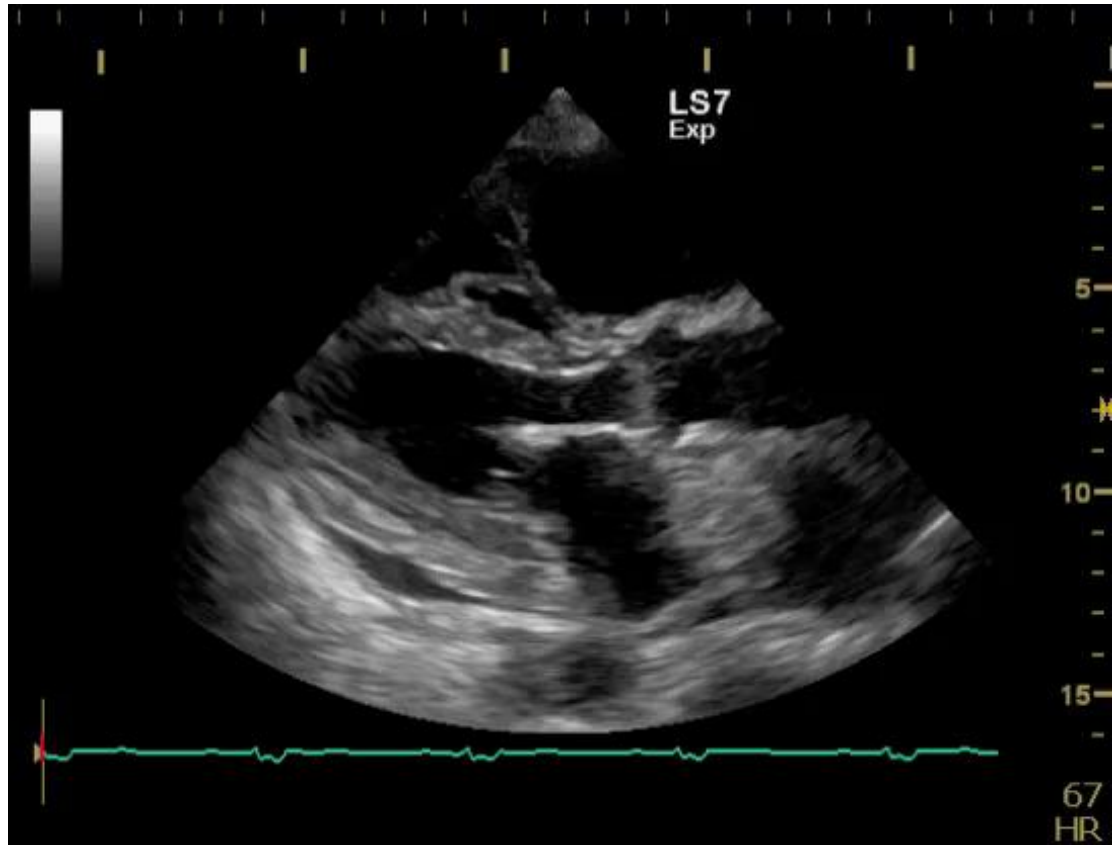


CTR72%

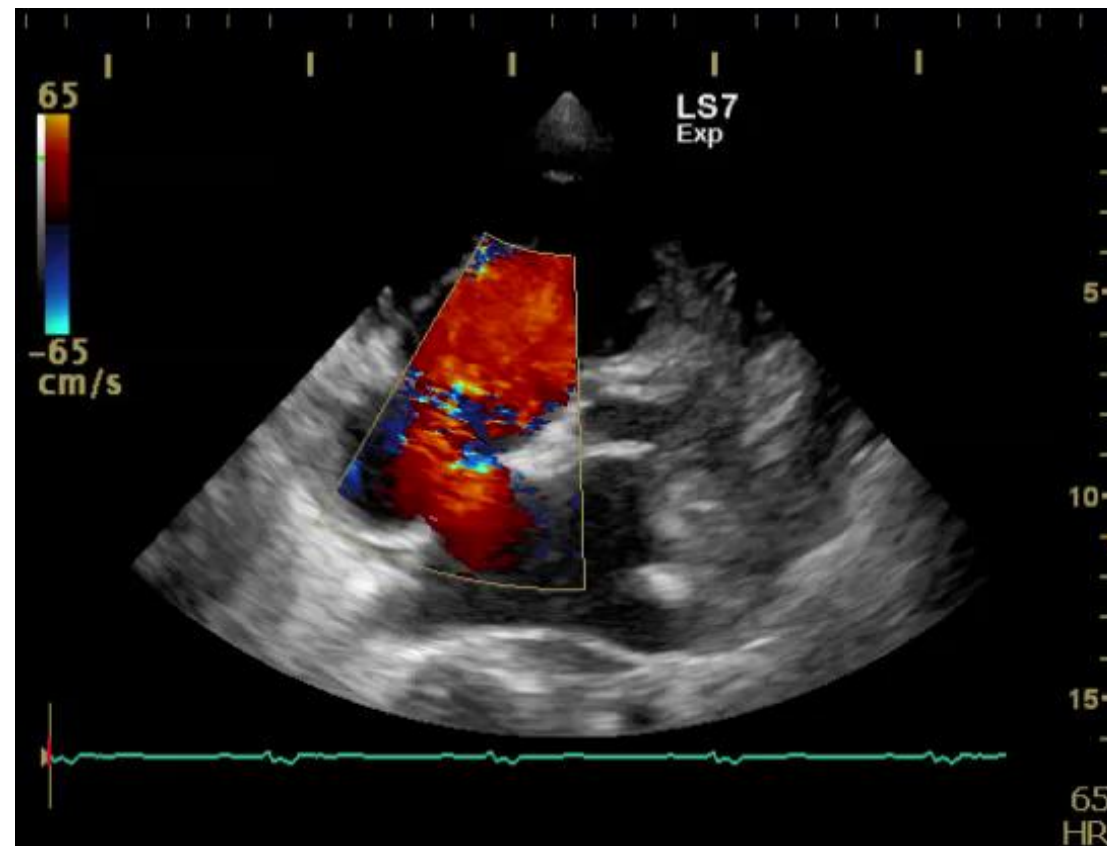
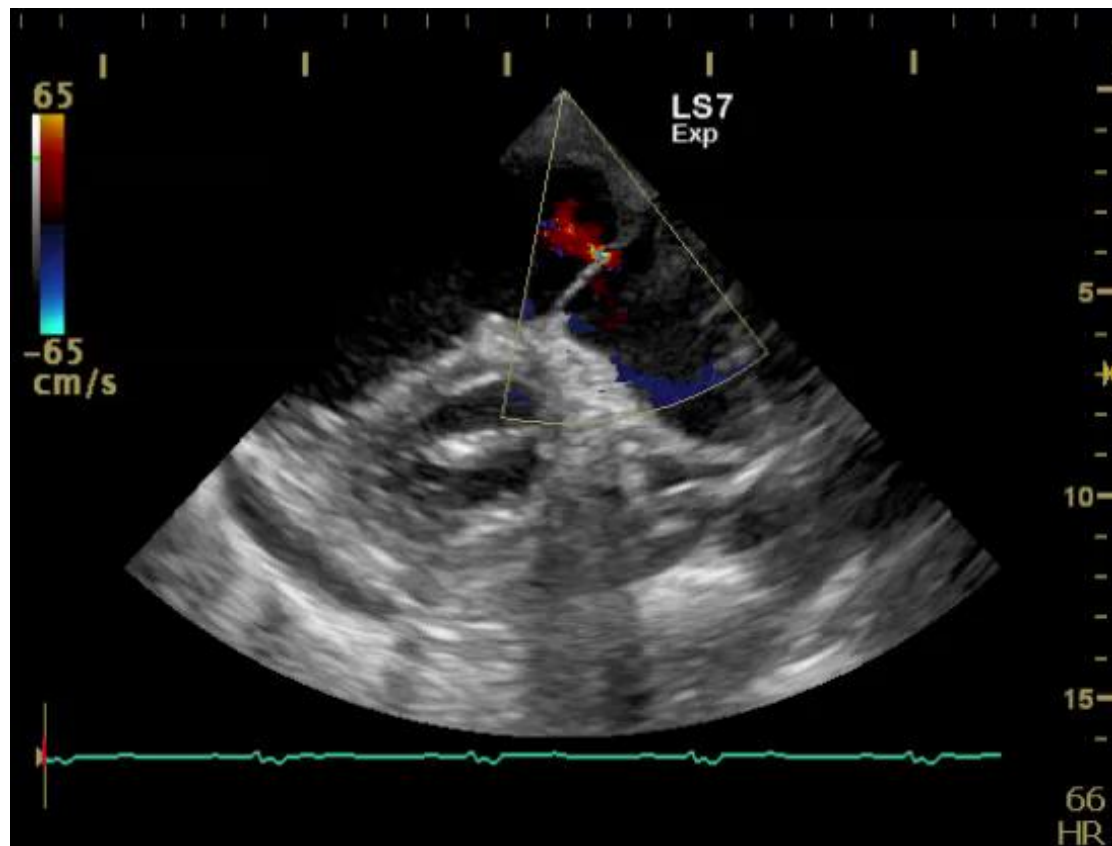
Case③ 84才 ♀



Case③ 84歳 女



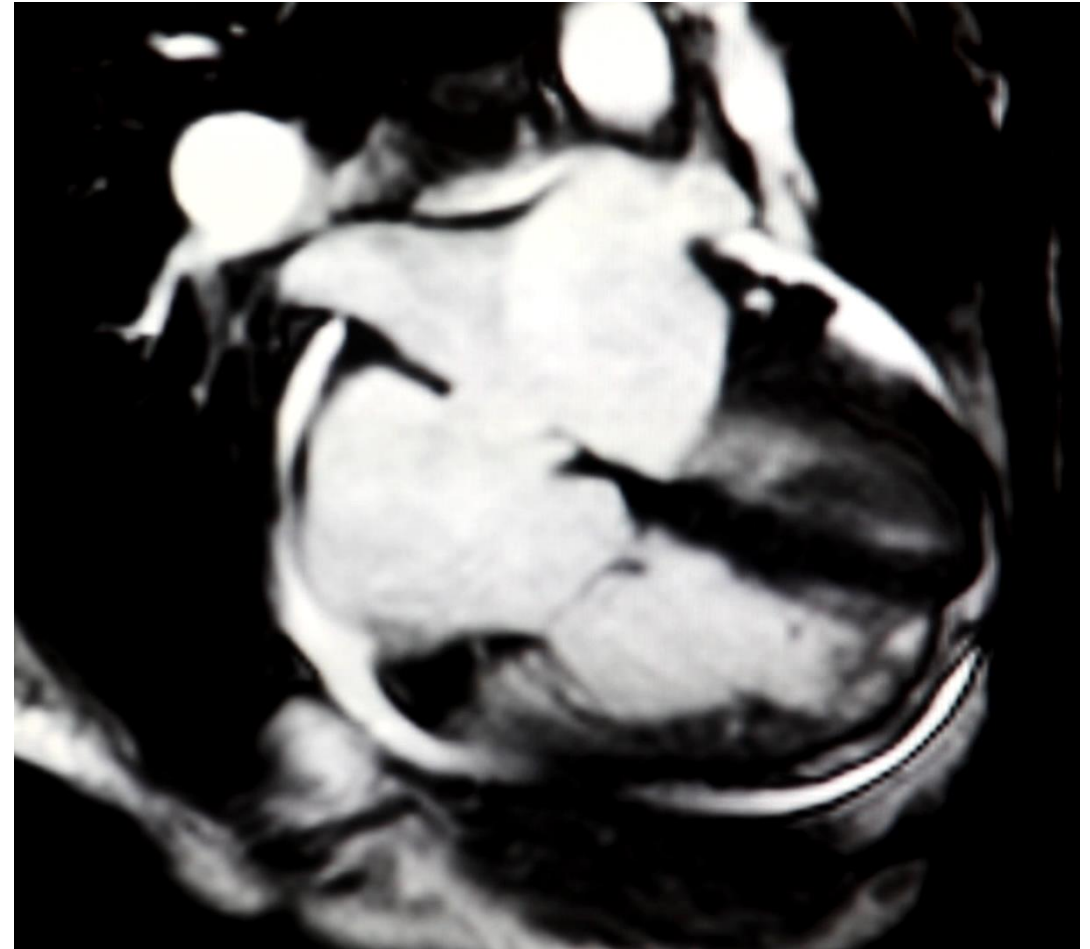
Case③ 84歳 女性



Case③ 84才 女 CMR シネMRI(シンプソン法)

左室 EF59.2%、心拍出量3.6L/min

右室EF45.2%、心拍出量8.2L/min Qp/Qs2.28



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

症例② 66歳 女 MCTD治療経過

DATE	ET マシテンタン	sGC リオシグアト	PGI ₂ セレキシパグ	NTpro BNP	6MWD	SatO ₂ max	SatO ₂ min	TRV _{max} m/s	eSPAP mmHg
3/25/16		1.5mg		2030	181	99	92	3.0	46
4/8		3.0mg		1080	225	98	92		
4/22	10mg	3.0mg			225	98	92	3.0	46
6/3	10mg	3.0mg		1070	219	97	93	2.7	40
7/1	10mg	6mg		1270					
12/20	10mg	7.5mg		974	219	94	85	2.4	32
1/24/17	10mg	7.5mg	0.4mg	882	244	95	90	2.3	31

症例③ 84歳 女 ASD治療経過

	ET ボセンタン マシテンタン	PDE5 シルデナ フィル	sGC リオシグ アト	PGI ₂ ベラプロ スト/イロ プロスト	NTproBNP pg/ml	6MWD m	SatO ₂ max %	SatO ₂ min %	TRV max m/s	esPVP mmHg
2/28/2015					245				3.2	51
3/7		60mg				187	92	82		
3/13	62.5mg	60mg				200	96	93	3.5	59
6/19	125mg	60mg		120μg	1630				3.3	54
7/11	192.5mg	60mg		120μg		150	93	90	3.3	54
7/23	250mg	60mg		120μg	1370				3.3	54
9/29	10mg	60mg		120μg	2170	163	95	92	2.9	44
10/9	10mg		2.5mg	120μg	2070				3.0	46
6/20/2016	10mg	60mg	中止	5μgX5		208	94	85		



症例③イロプロスト吸入による血行動態の変化

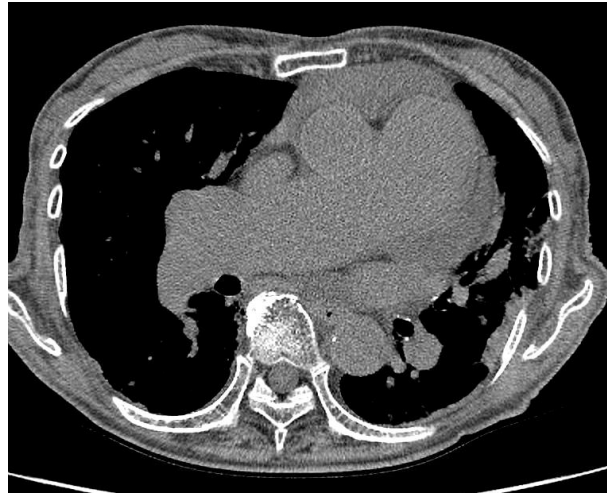
	2.5 μ g吸入 血圧	6分間歩 行距離	最大 SatO ₂	最小 SatO ₂	5 μ g吸入 血圧	6分間歩 行距離	最大 SatO ₂	最小 SatO ₂	TRVmax m/s	esPAP mmHg
前	126/76	187	95	89	132/63	193	96	86	3.2	50
直後									3.1	49
5分後	152/78				122/63				3.1	49
10分後	132/64	206	91	87	144/68	206	94	85	2.7	40
15分後									2.8	42
20分後	126/70				168/84				2.8	42
25分後									3.0	47
30分後	132/62	194	92	88	142/62	200	99	88	3.2	50

Case③セレキシパグ投与による血行動態の変化

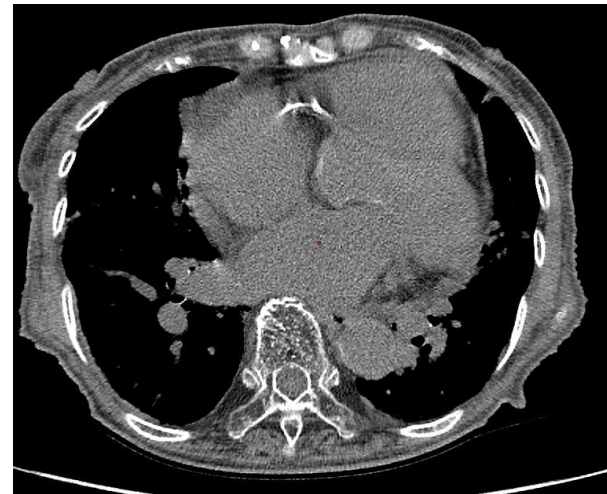
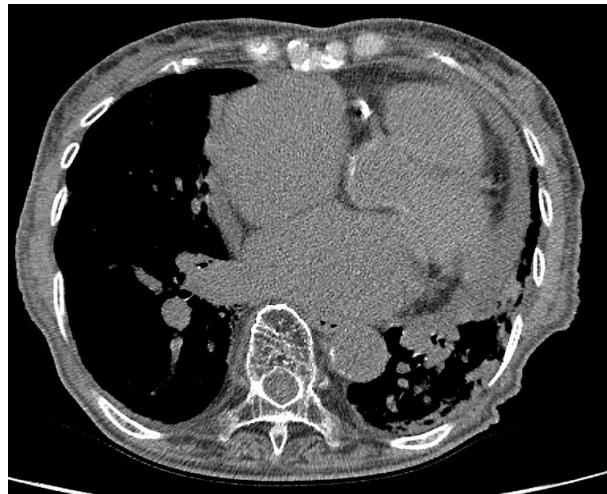
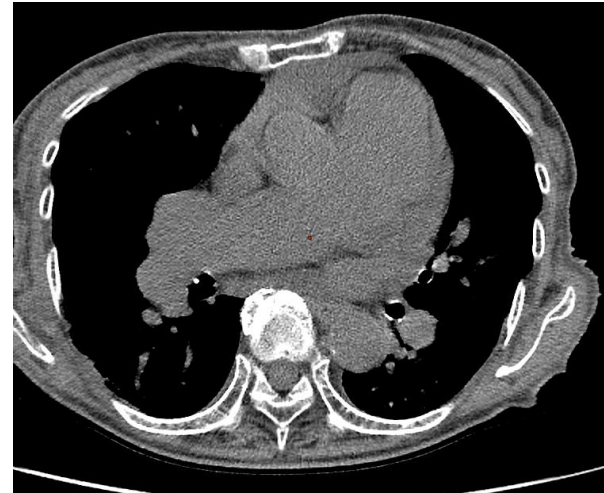
	6分間歩 行距離	最大 SatO ₂	最小 SatO ₂	TRVmax m/s	eSPAP mmHg
前	137	95	92	2.8	42
0.4mg	150	94	92	2.8	42
0.8mg	166	95	90	2.8	42

Case③胸部CT セレキシパグ0.8mg投与

7/5/2016



2/15/2017



結語

1. 肺高血圧症ではいかに早期に診断出来るかが患者の予後を決定する。
2. 診断には自覚症状、特に若い女性の動悸、息切れ、レイノー症状の確認が重要である。
3. 膠原病(強皮症)には心エコーを繰り返し施行する必要がある。
4. 近年の肺高血圧症の治療薬の進歩は著しく、治療選択の幅が広がっている。