

平成30年3月28日
第187回函館循環器病懇談会定例会
フォーポイントバイシエラトン

なぜ肺高血圧症を 見逃してはいけないのか？

中島内科循環器科メンタルクリニック
中島 滋夫

こんな症例どうします？

若年女性の動悸、息切れ、めまい

心電図、胸部XP正常..でも症状持続！

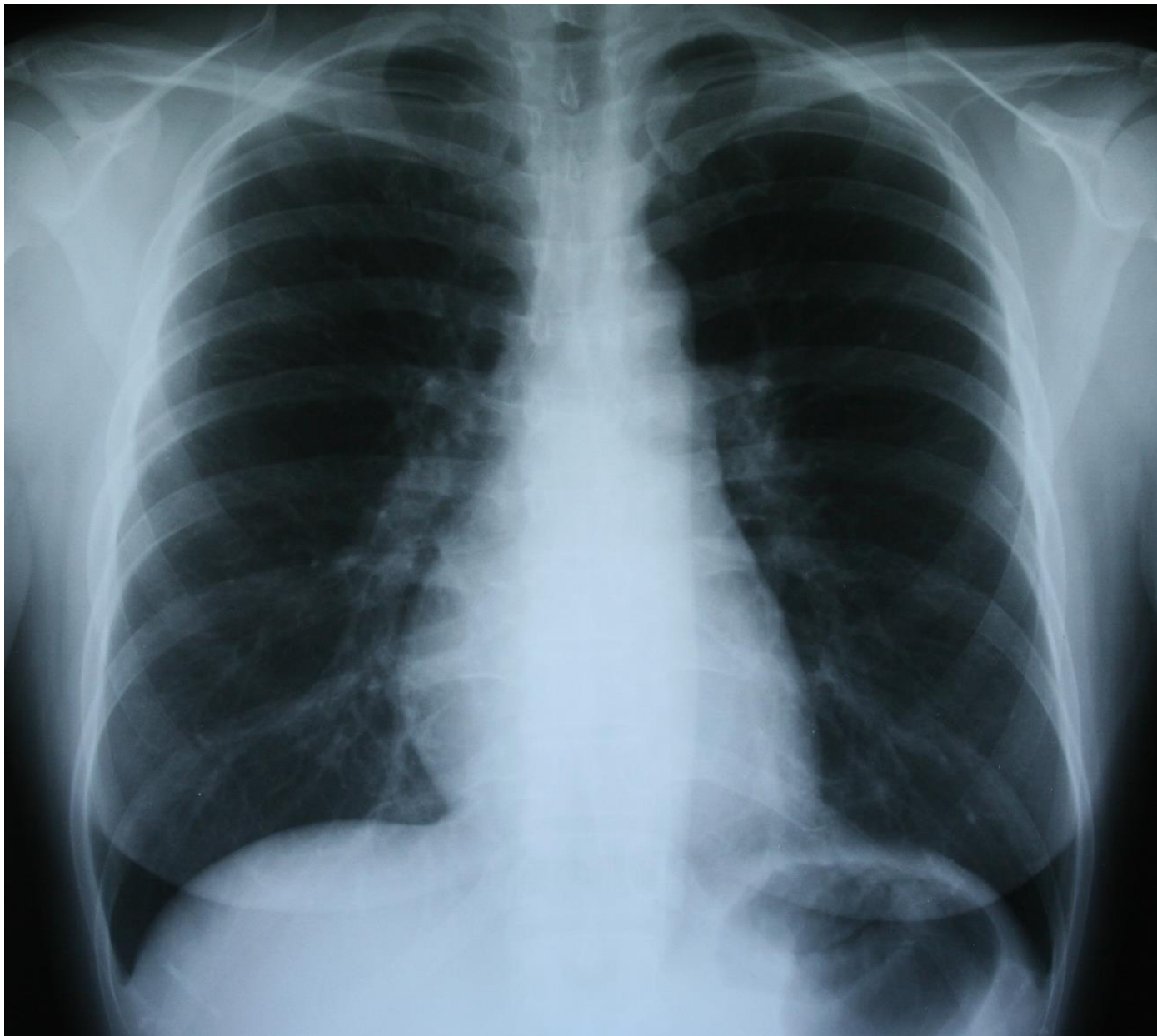
メンタルクリニックに行きなさい？

症例① 43歳、♀

1年前から疲労感あり。近医受診しECG、胸部レントゲン、血液検査を受けたが異常を指摘されず。精神的なものと言われた。

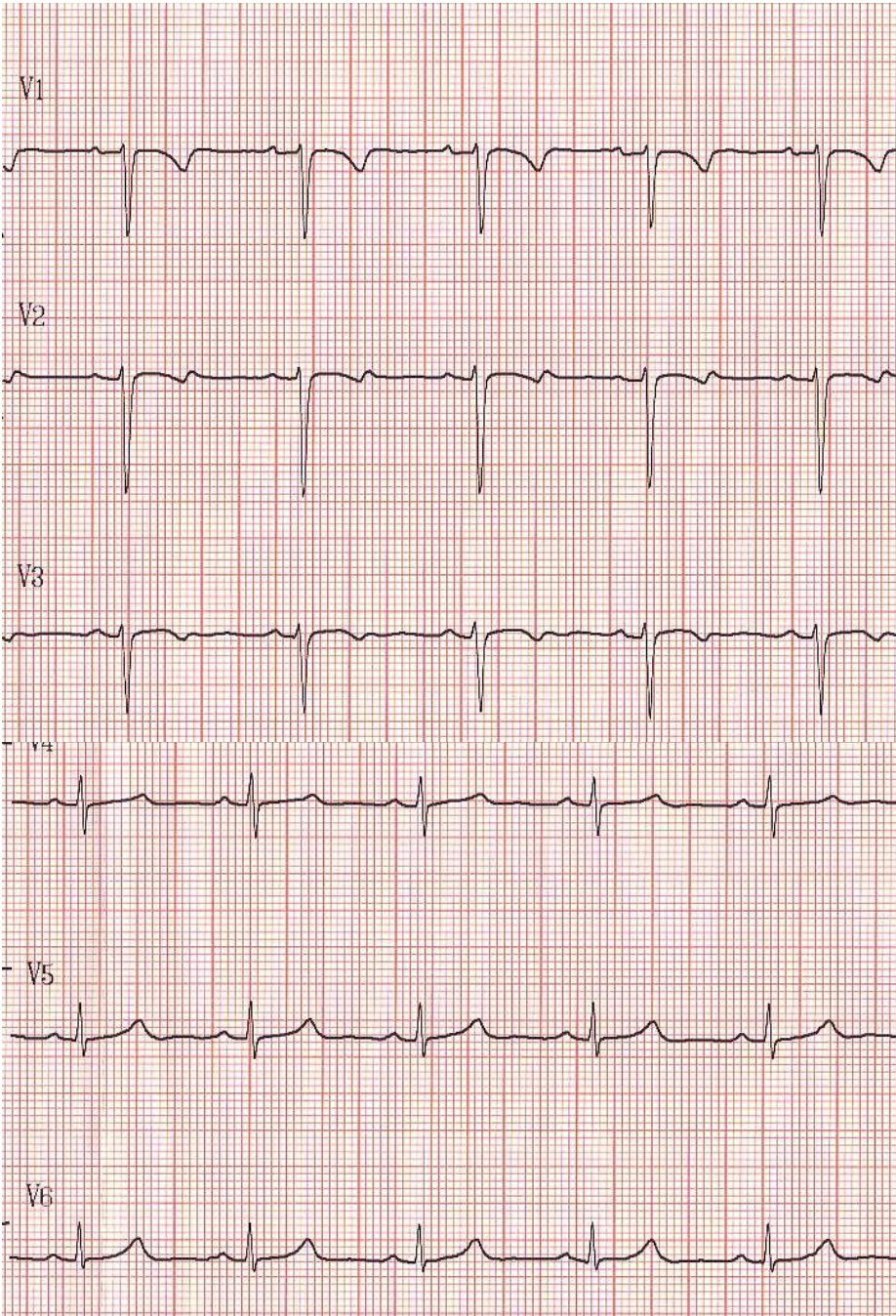
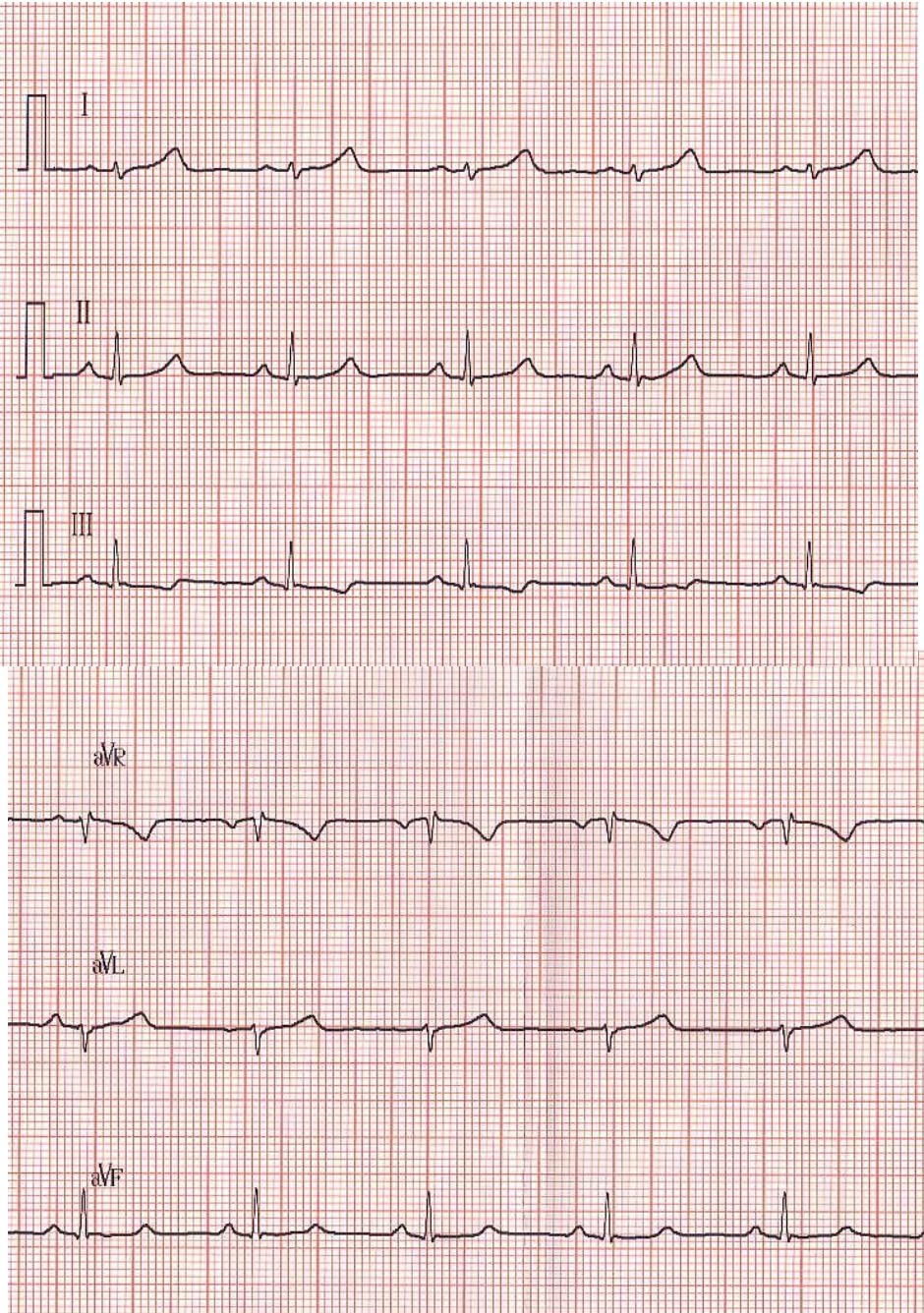
1ヶ月前より階段を昇ると動悸、息切れが出現するようになり当院受診。

身長 148cm、体重 51.2kg
血圧 130/74mmHg、脈拍 88/分

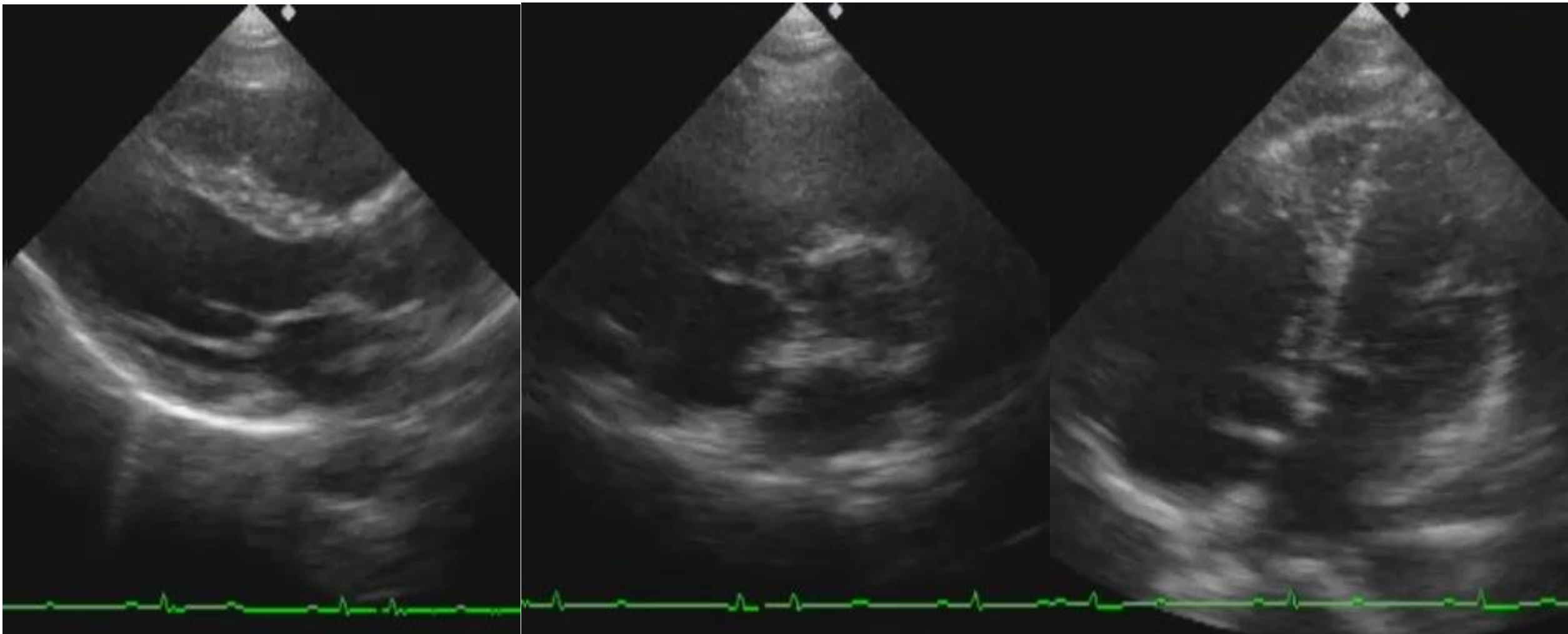


CTR 41.2%

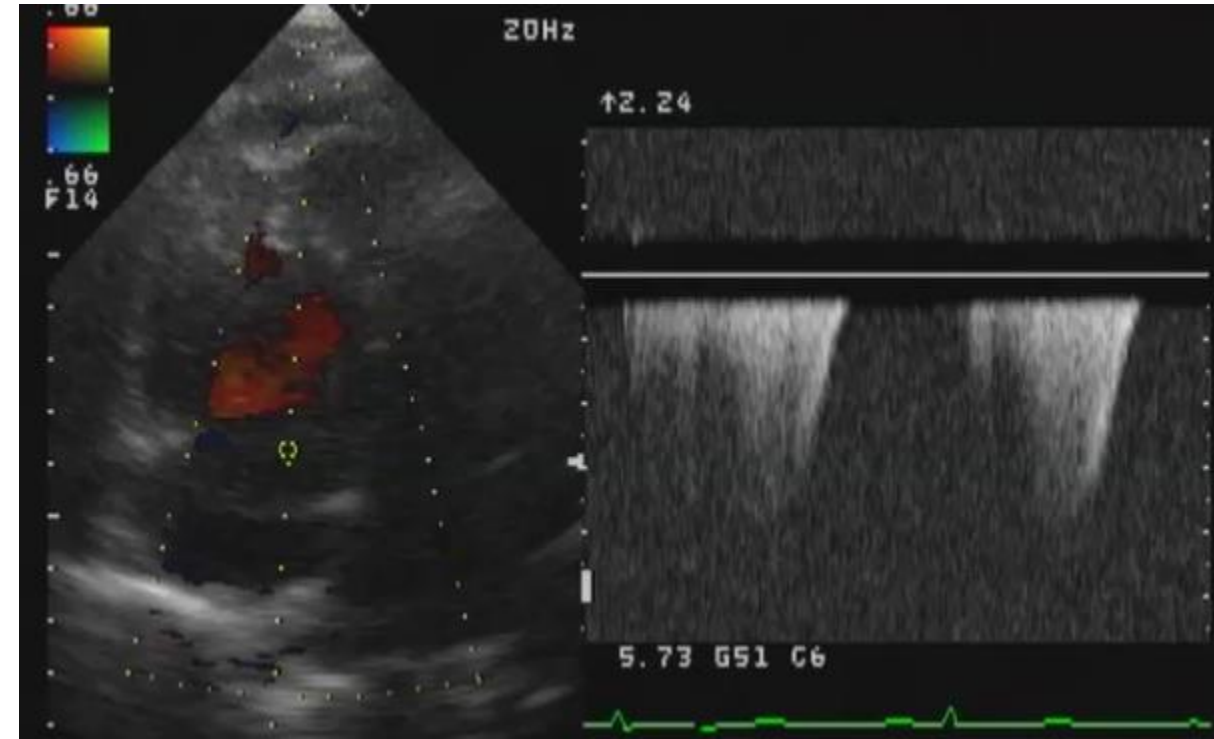
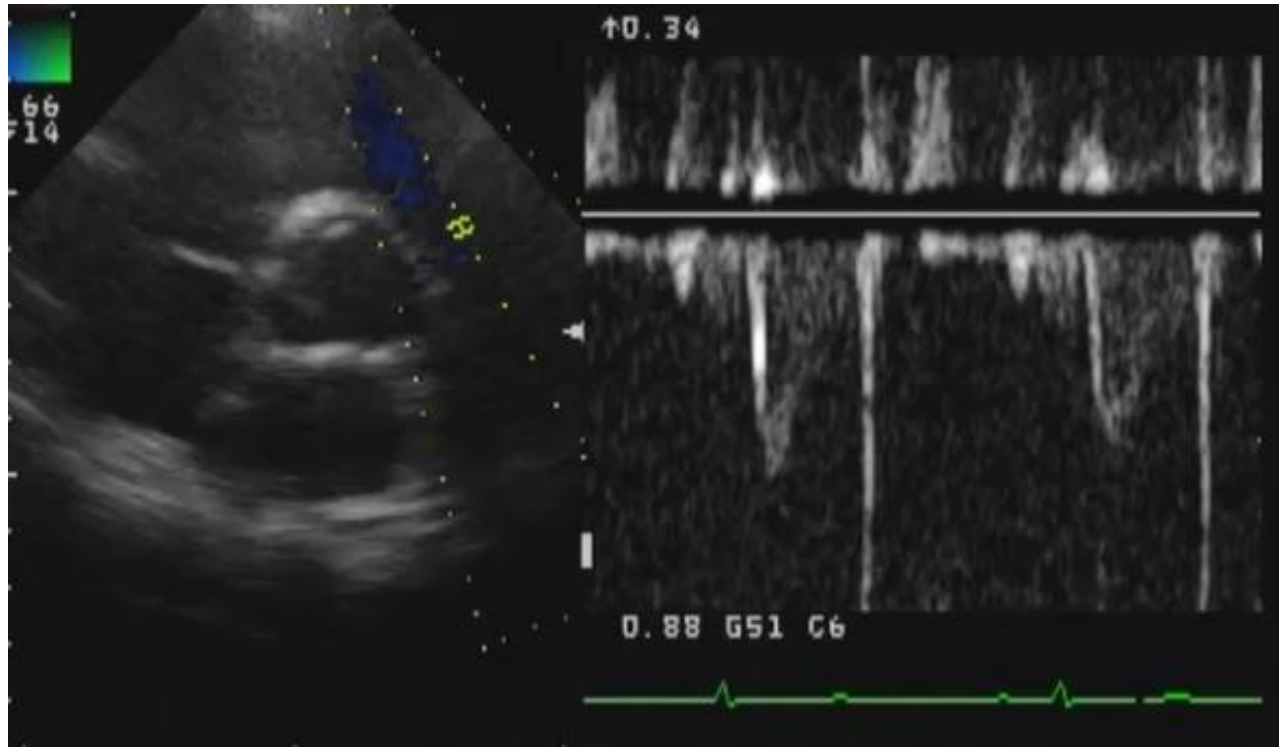
症例①43歳、♀
ECG



症例①43歳、♀、心エコー



症例①43歳、♀、心エコー②



簡易ベルヌーイ式 圧較差=4x(血流速度m/s)²

推定肺動脈収縮期圧eSPAP=4x(三尖弁逆流最大流速TRVmax)²+右房圧RAP=4x3.83x3.83+10=68.7mmHg

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)

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) 手指尖端の陥凹性癍痕、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

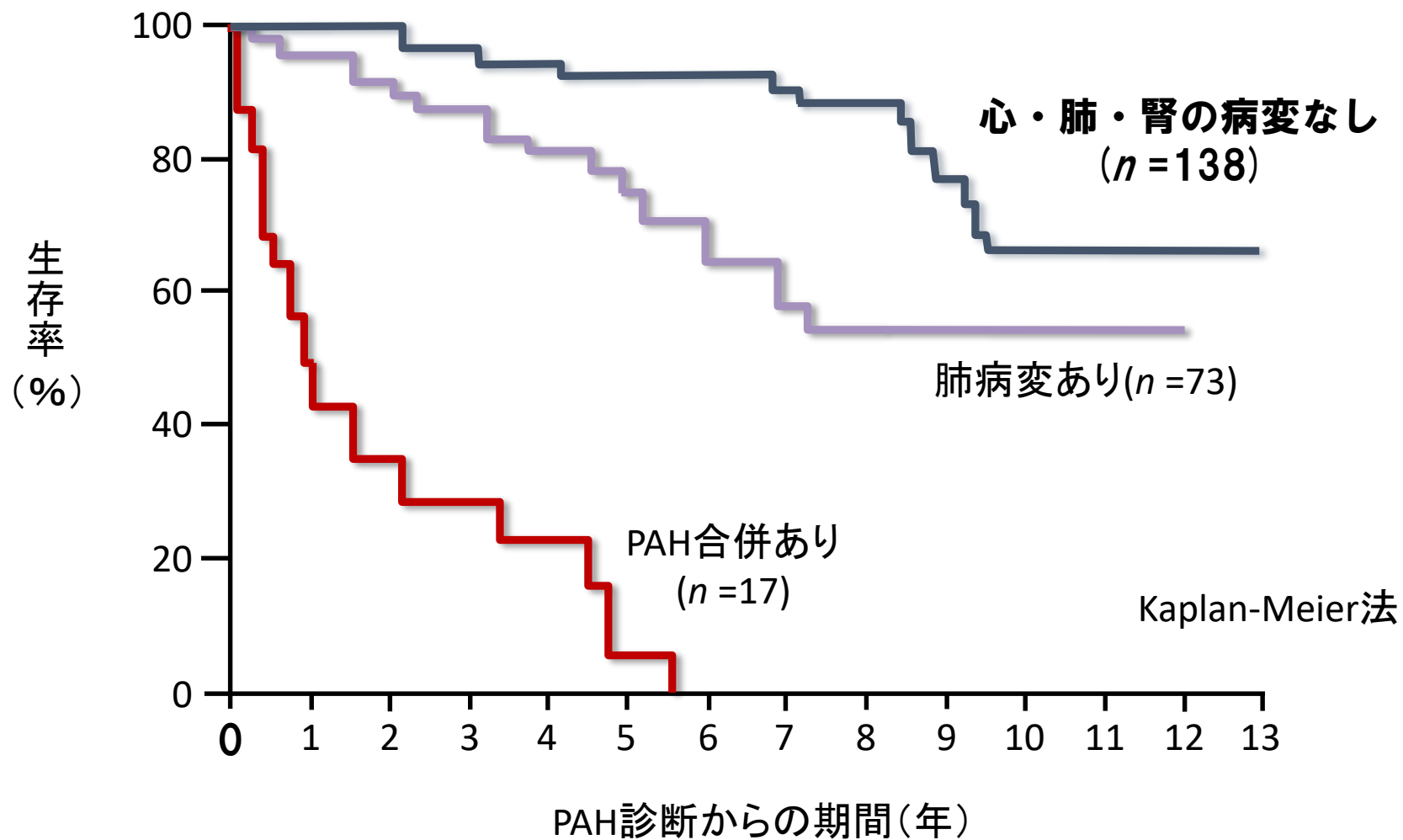
大項目1と小項目2項目/大項目2と小項目bまたはc

小項目のすべて

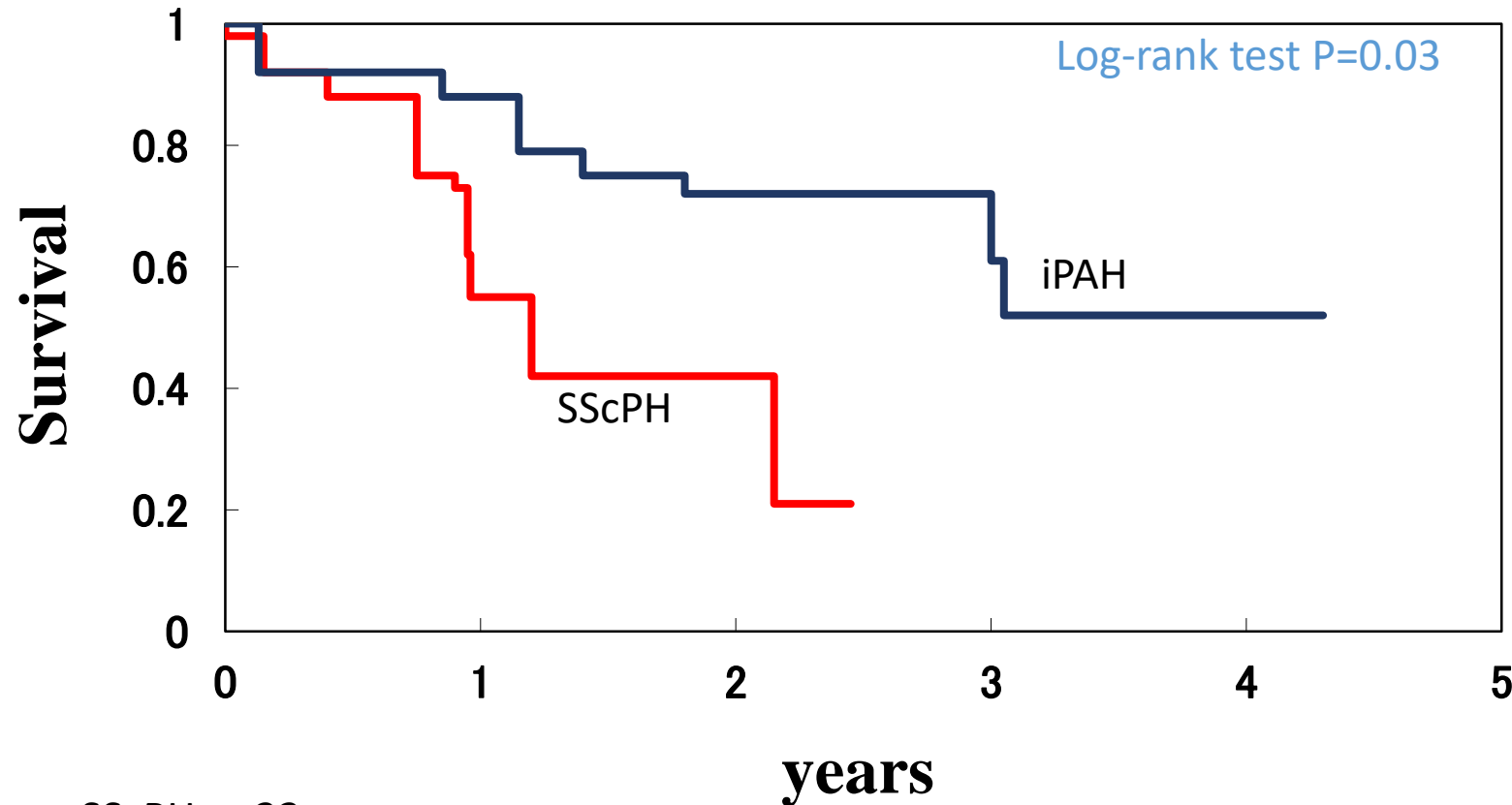
レイノー現象



強皮症のPAH合併例の予後



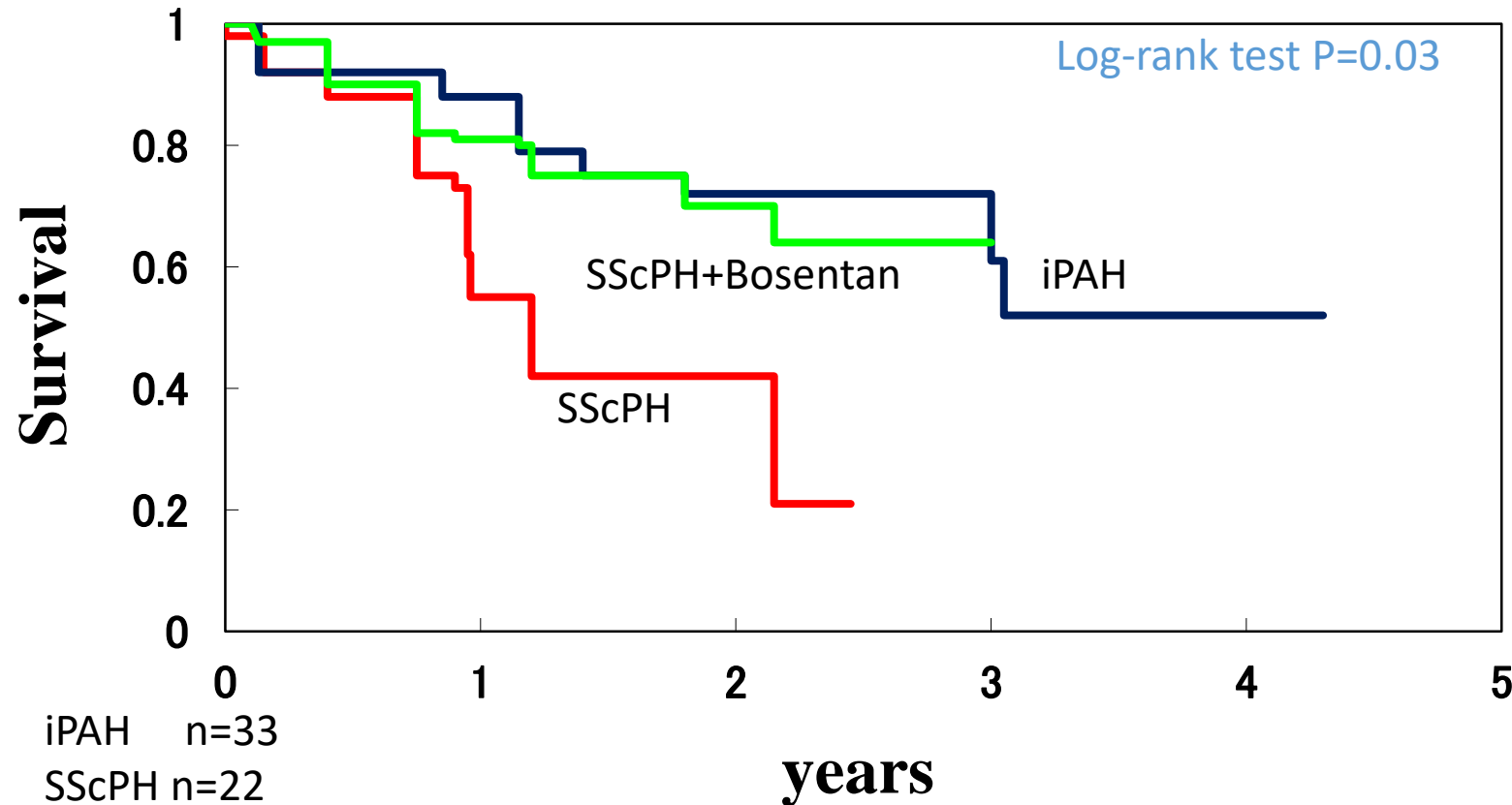
Kaplan-Meier survival estimates of patients with SScPH and PPH



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*

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

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

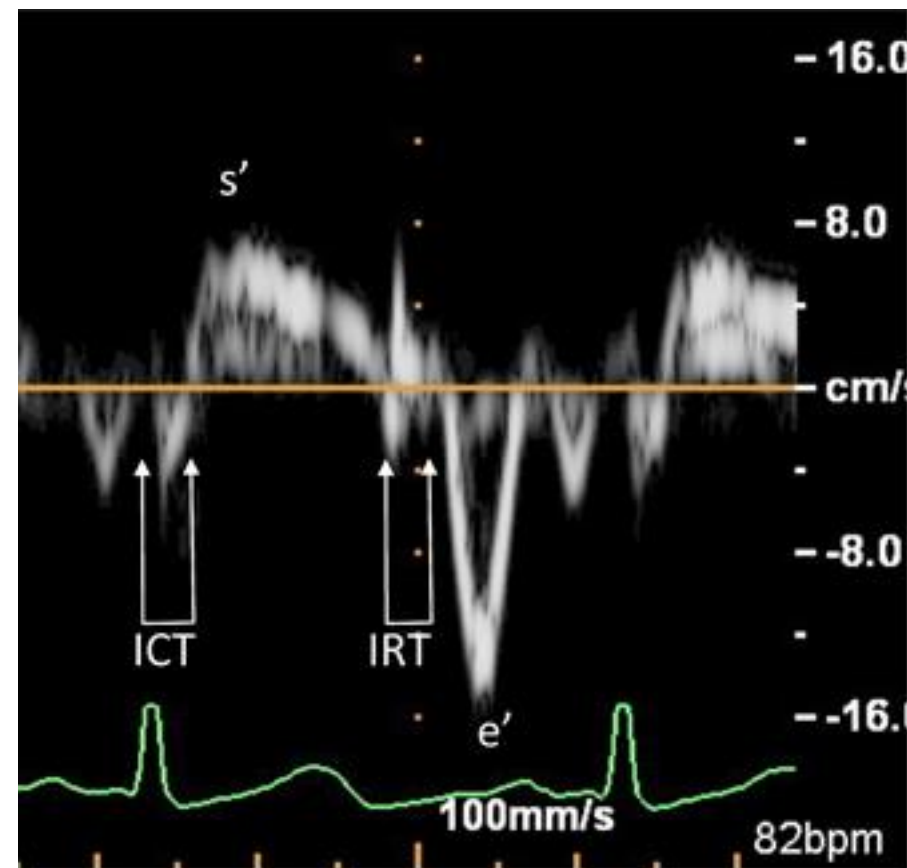
- 推定肺動脈収縮期圧(esPAP)= $4 \times \text{三尖弁血流最大速度}(\text{TRVmax})^2 + \text{右房圧}(\text{RAP})$
- RAPは3-15mmHg

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
- $\text{emPAP} = 0.61 \times \text{esPAP} + 2 \text{mmHg} \rightarrow \text{mPAP} 25 = \text{eSPAP} 38 = \text{TRVmax} 2.63 \text{m/s}$

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 $PCWP \leq 15 \text{ mmHg}$



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 $\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$

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

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

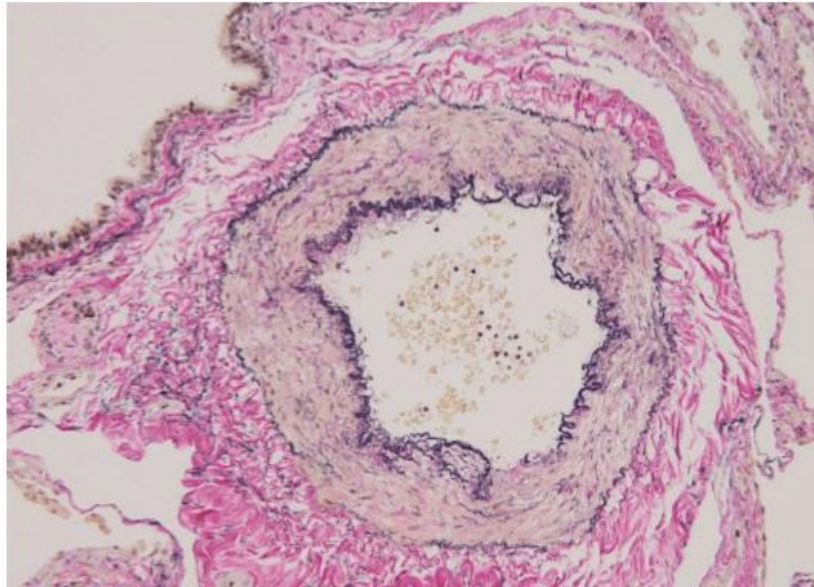
RVOT-TVI: time-velocity integral in the right ventricular outflow tract

病理所見(Heath-Edwards分類)

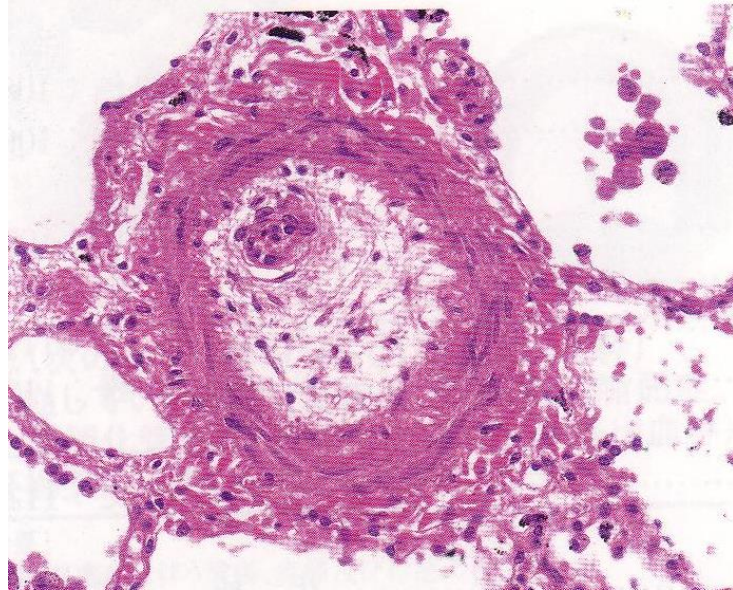
1. 孤立性中膜肥厚:isolated medial hypertrophy(Heath-Edwards I , II)
筋性動脈では中膜平滑筋細胞の肥大、壁の肥厚。
細動脈の筋性動脈化(muscularization of arteriole)。
この中膜肥厚は可逆性。
2. 内膜肥厚の合併:intimal thickening (Heath-Edwards III)
3. 複合血管病変:complex lesion
 - ① 叢状病変:plexiform lesion (Heath-Edwards IV)
瘤状となった血管内に腎系球体類似の毛細血管の増生。
肺動静脈シャント。
 - ② 拡張性病変:dilatation lesion(Heath-Edwards V)
静脈様に蛇行して拡張した血管、叢状病変の遠位側。
 - ③ 血管炎:arteritis(Heath-Edwards VI)
叢状病変の前駆病変もしくは結合組織病。

病理所見(Heath-Edwards分類)

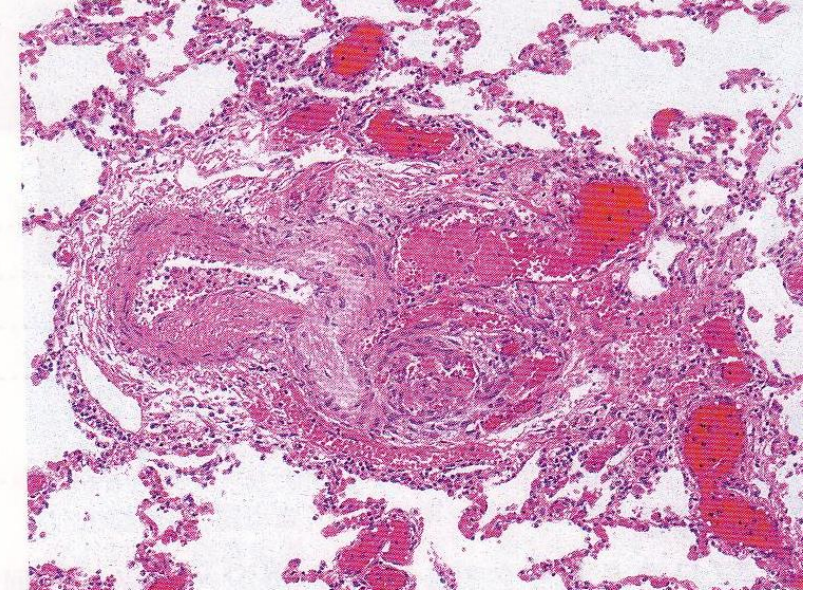
Heath-Edwards I , II



Heath-Edwards III



Heath-Edwards IV

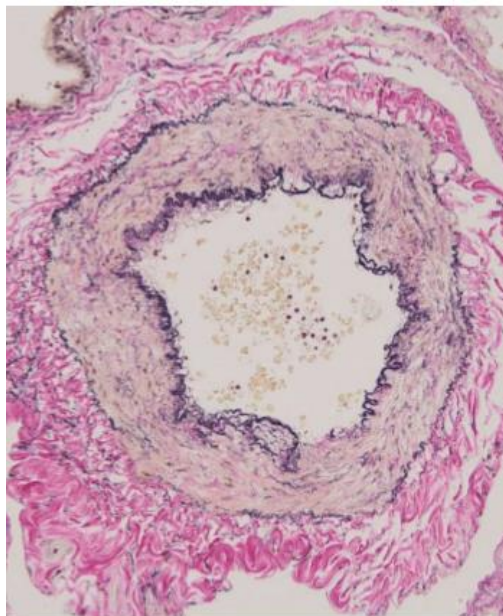


筋性動脈では中膜平滑筋細胞の肥大、壁の肥厚、**Proteoglycan**に富む
内膜肥厚

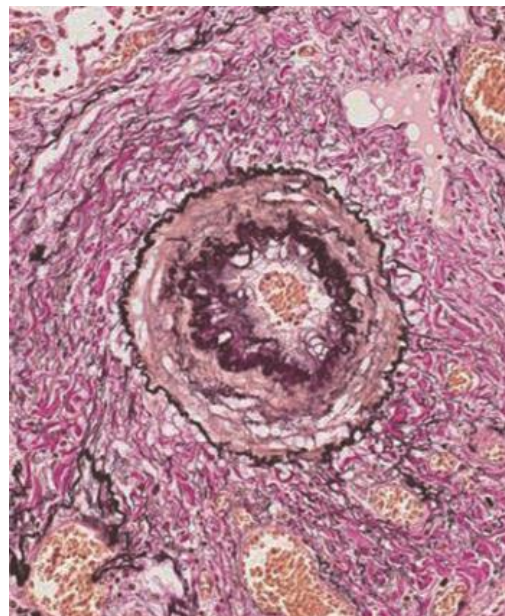
細動脈周囲蔦状血管腔
微小動脈瘤と瘤内血栓

病理所見(Heath-Edwards分類)

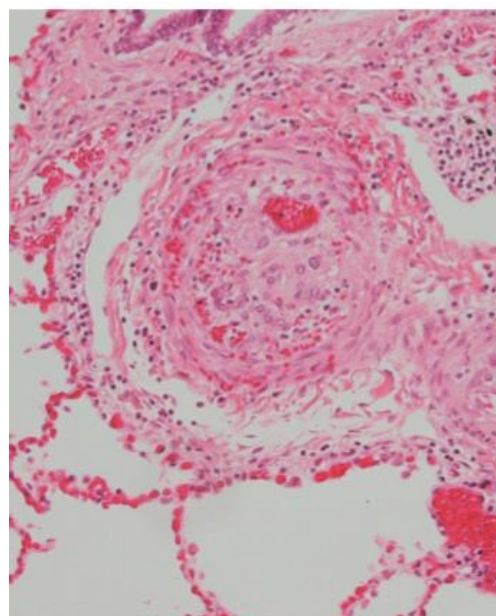
可逆性病変



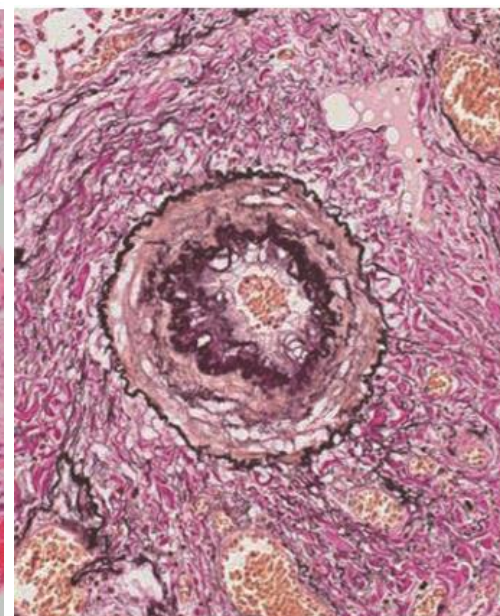
筋性肺動脈の中膜平滑筋の肥厚



筋性肺動脈軽度の内膜肥厚

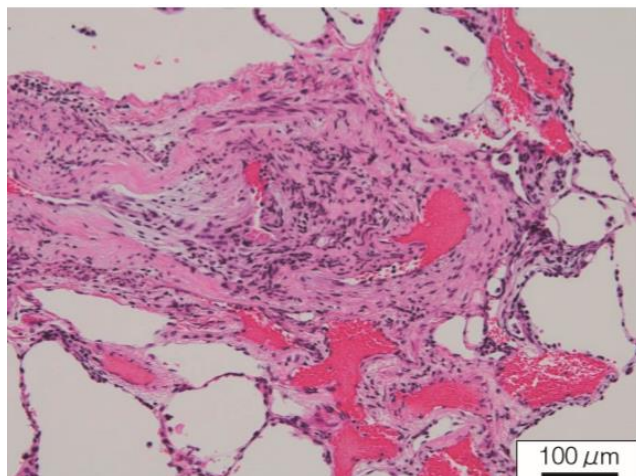


内膜の細胞性増殖による狭窄

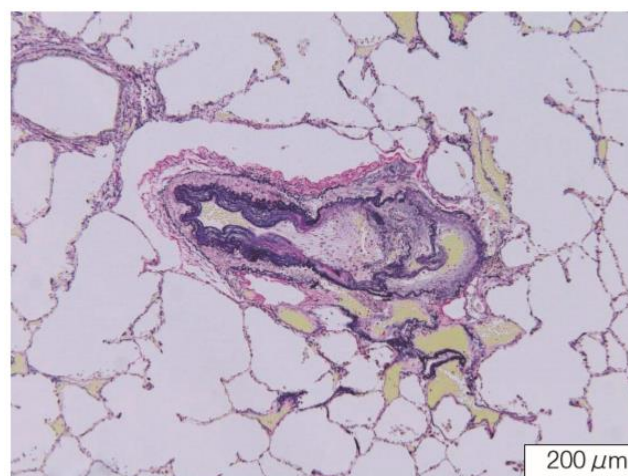


内膜肥厚が線維化が主体

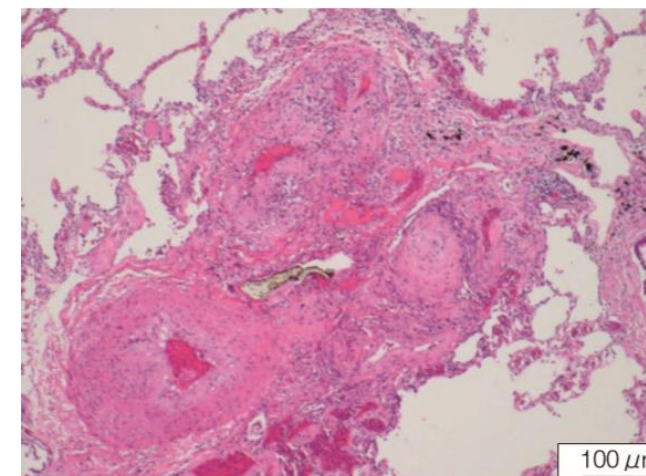
複合血管病変



本幹の肺動脈からの動脈瘤状分岐、末梢の糸球体様の血管増生、外膜周囲の血管拡張



拡張性病変



肺動脈壁内に炎症細胞浸潤、壁破壊

肺高血圧症治療ガイドライン

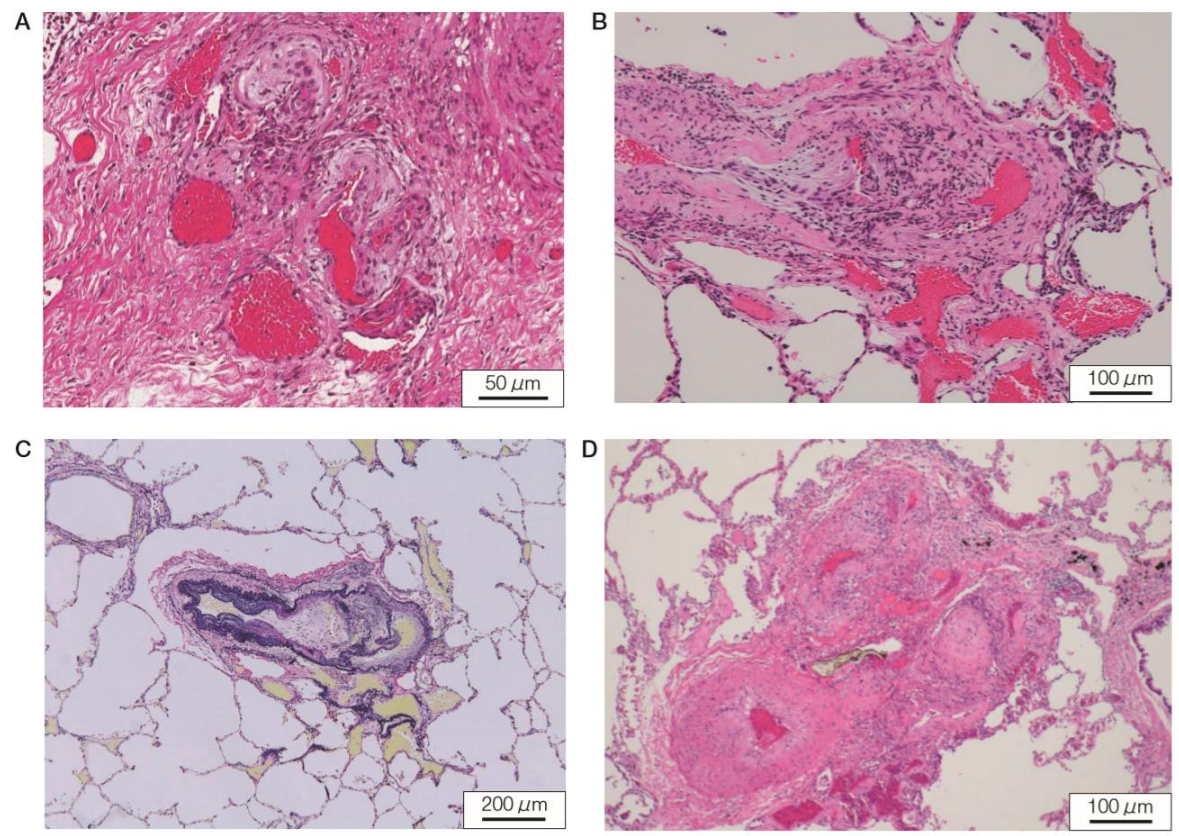


図5 複合血管病変

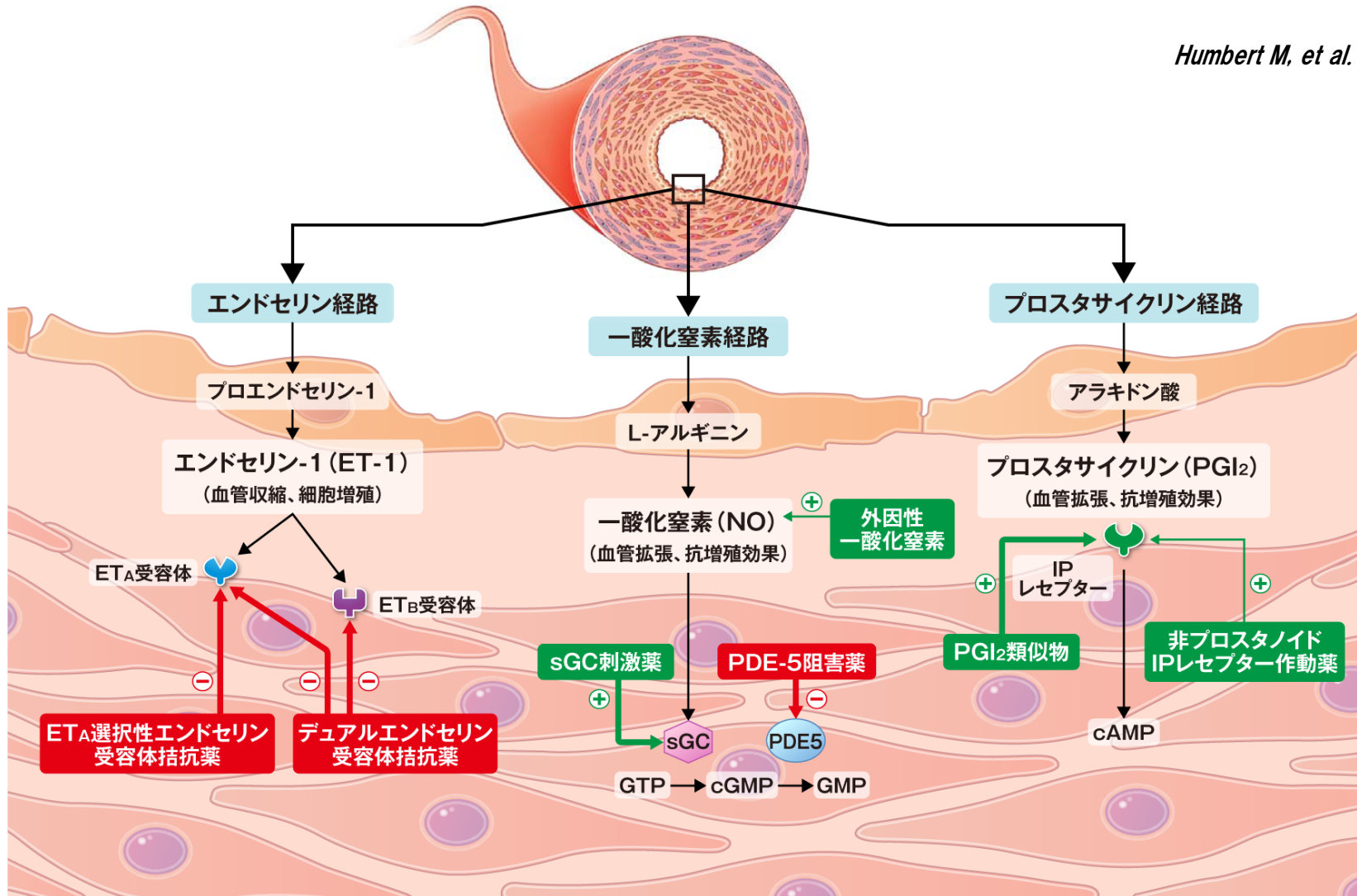
- A, B: 嚢状病変 (Heath-Edwards グレード4): 本幹の肺動脈からの動脈瘤状または血管腫様の分岐と、さらに末梢の糸球体様の血管増生、外膜周囲の血管拡張を示す (HE 染色)
- C: 拡張性病変 (Heath-Edwards グレード5): 動脈から異常分岐周辺に毛細血管の拡張を認める (EVG 染色)
- D: 血管炎 (Heath-Edwards グレード6): 肺動脈壁内に炎症細胞浸潤を認め、一部壁が破壊されている (HE 染色)

症の頻度は MCTD で 7.0%, SSc で 5.0%, SLE で 1.7% であり、多発性筋炎 (PM)/皮膚筋炎 (DM) にはみられなかった²⁰³⁾。一方、右心カテーテル検査での評価を必須とした海外の報告では、SSc における PAH の有病率は 7~12% で^{12, 204, 205)}、3,818 人を対象としたメタ解析では 9% で

PAH だけでなく PVOD (第 1 群)、左心性心疾患に伴う肺高血圧症 (第 2 群)、間質性肺疾患 (ILD) など肺疾患に伴う肺高血圧症 (第 3 群)、CTEPH (第 4 群)、肺動脈炎に伴う肺高血圧症 (第 5 群) などとも生じうる^{210, 212-214)}。また、これらの臨床分類の混合型もしばしばみられ、複雑な

肺高血圧症発症に関する3大経路

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



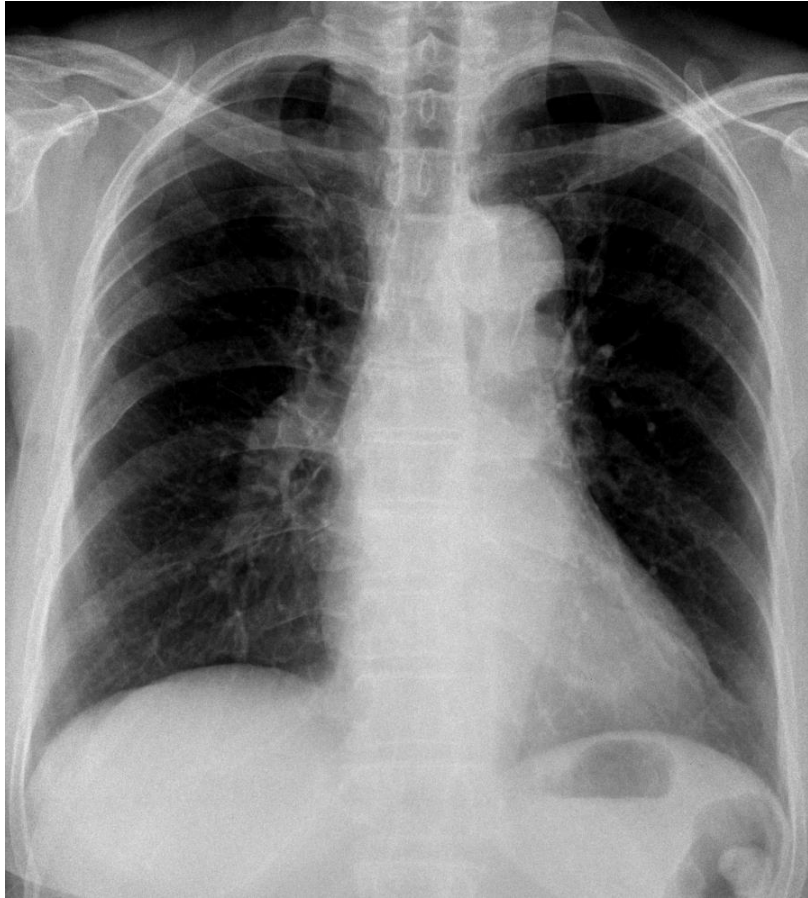
ETA: エンドセリンA受容体、ETB: エンドセリンB受容体、sGC: 可溶性グアニル酸シクラーゼ、GTP: グアノシン三リン酸、cGMP: サイクリックグアノシンーリン酸、GMP: グアノシンーリン酸、PDE: ホスホジエステラーゼ、IP: プロスタグランジン₂、cAMP: サイクリックアデノシンーリン酸

症例②(10774) 74才 女

- 主訴: 肺高血圧検査目的
- 現病歴: 10年前より強皮症指摘されるも自覚症状なし。平成29年3月に心エコーで肺高血圧症(ドプラ推定肺動脈収縮期圧36mmHg)指摘され当院紹介。
- 現症: 身長156cm、体重50kg。血圧156/87mmHg、脈拍80/分。
II p音の亢進や心雑音聴取せず。
レイノー症状なし
SatO₂98%、6分間歩行距離(6MWD)213m、最小SatO₂95%

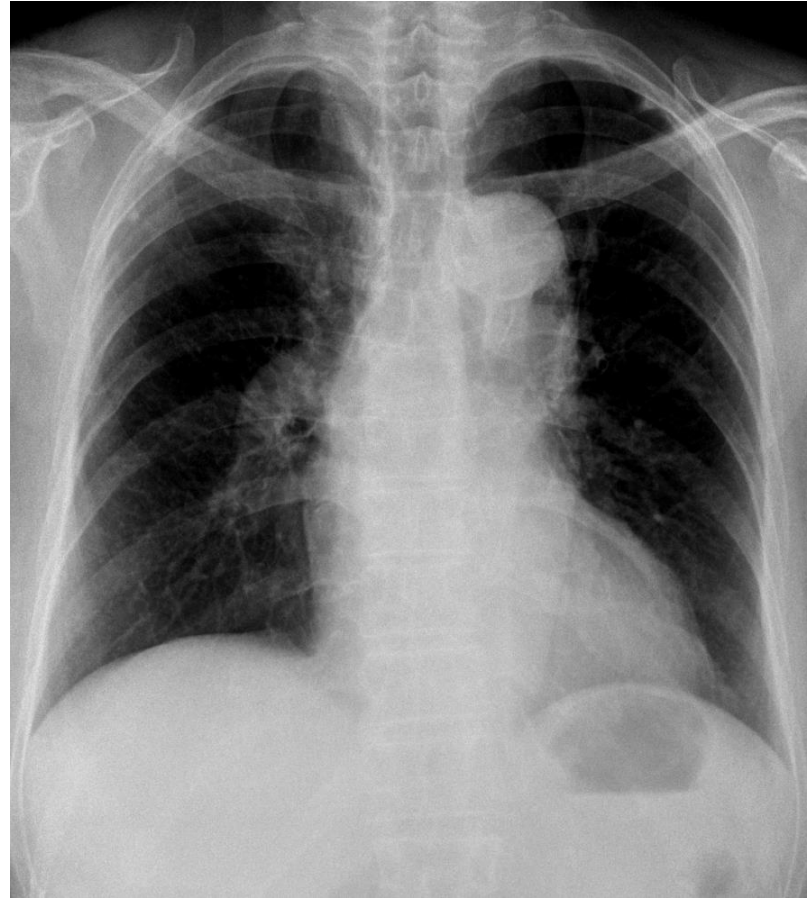
症例②(10774) 74才 女 胸部XP

3/24/2017
eSPAP40mmHg



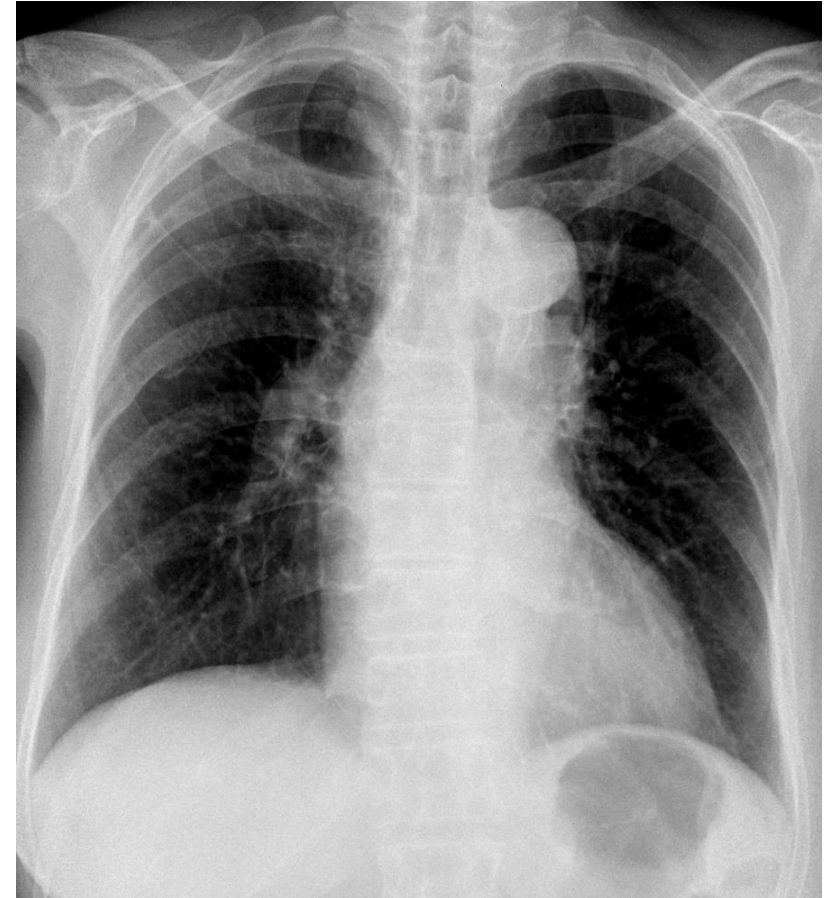
CTR47.9%

10/10
eSPAP55mmHg



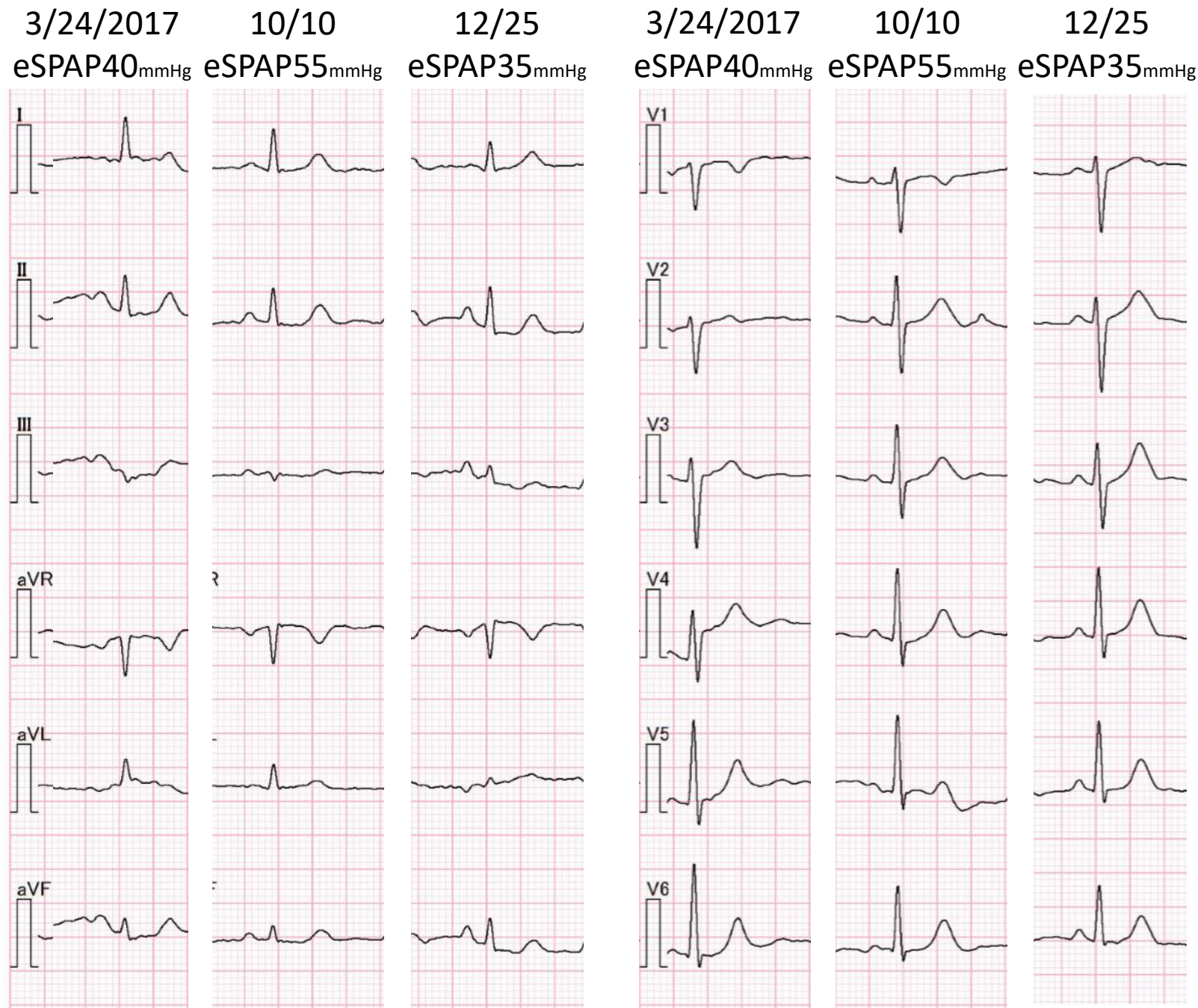
CTR50.9%

12/25
eSPAP35mmHg



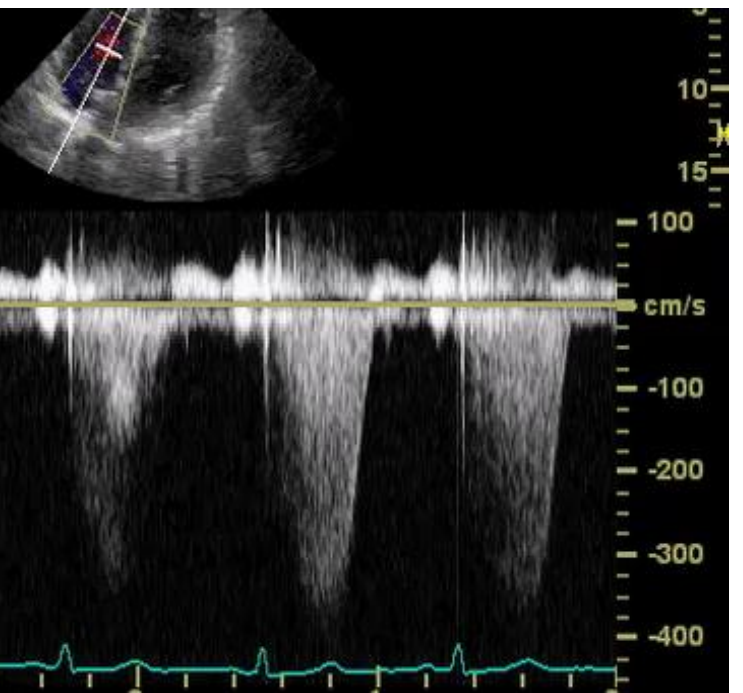
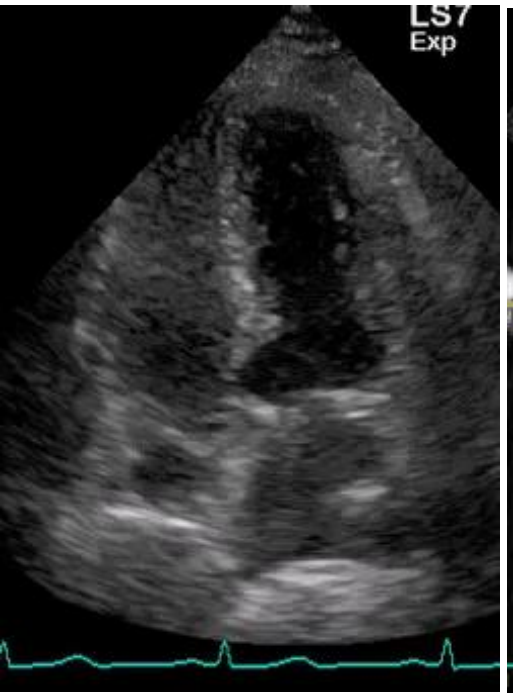
CTR51.4%

症例②(10774) 74才 女
ECG

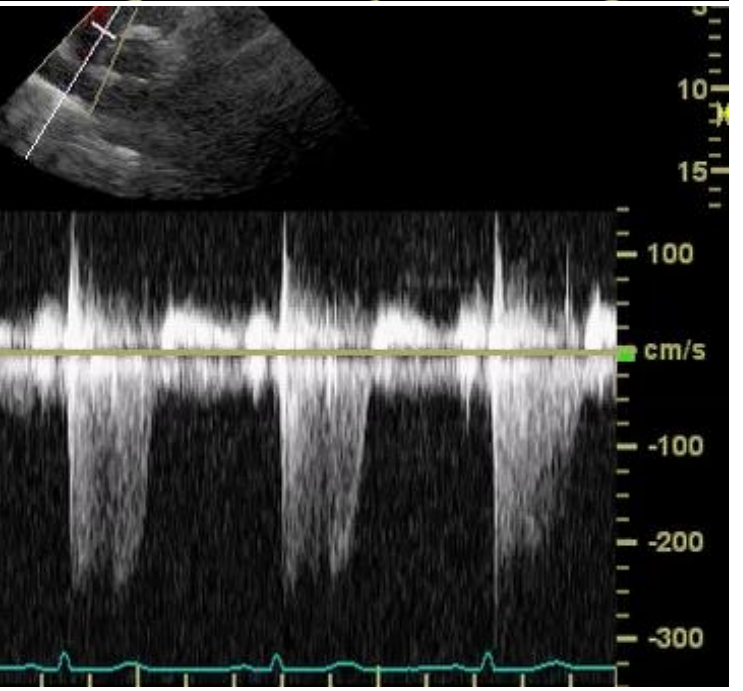


症例②(1077)
74才 女
心エコー

10/10/2017
eSPAP55mmHg



2/2/2018
eSPAP30mmHg



症例②(10774) 74才 女 臨床経過

DATE	TR velocity	eSPAP	6MWD	MAX	MIN	NTproBNP	マシテンタン	シルデナフィル	セレキシパグ
03/15/17	2.79	41	212	97	95	107			
04/04/17	2.82	42	213	97	95	88			
05/09/17	2.78	41				88			
06/14/17	2.71	39							
07/14/17	2.69	39				141			
09/13/17	2.90	44				95			
10/04/17	3.17	50	238	95	87	203			
10/11/17	3.53	60	288	91	84		10	60	
10/12/17	3.18	50	175	92	77		10	60	0.4
10/13/17	3.31	54	162	93	81		10	60	0.4
10/16/17	2.91	44					10	60	0.8
10/17/17	2.94	45	263	93	86		10	60	0.8
10/25/17	2.72	40	375	91	83		10	60	1.2
10/31/17	2.82	42	388	91	82		10	60	2
11/07/17	2.82	42	450	91	86	102	10	60	2
11/14/17	2.74	40	350	88	82		10	60	2.4
12/01/17	2.86	43	300	91	85	105	10	60	2.8
01/05/18	2.74	40	281	93	89	63	10	60	3.2
02/02/18	2.60	37	308	95	79	86	10	60	3.2

症例②(10774) 74才 女 右心カテーテル検査

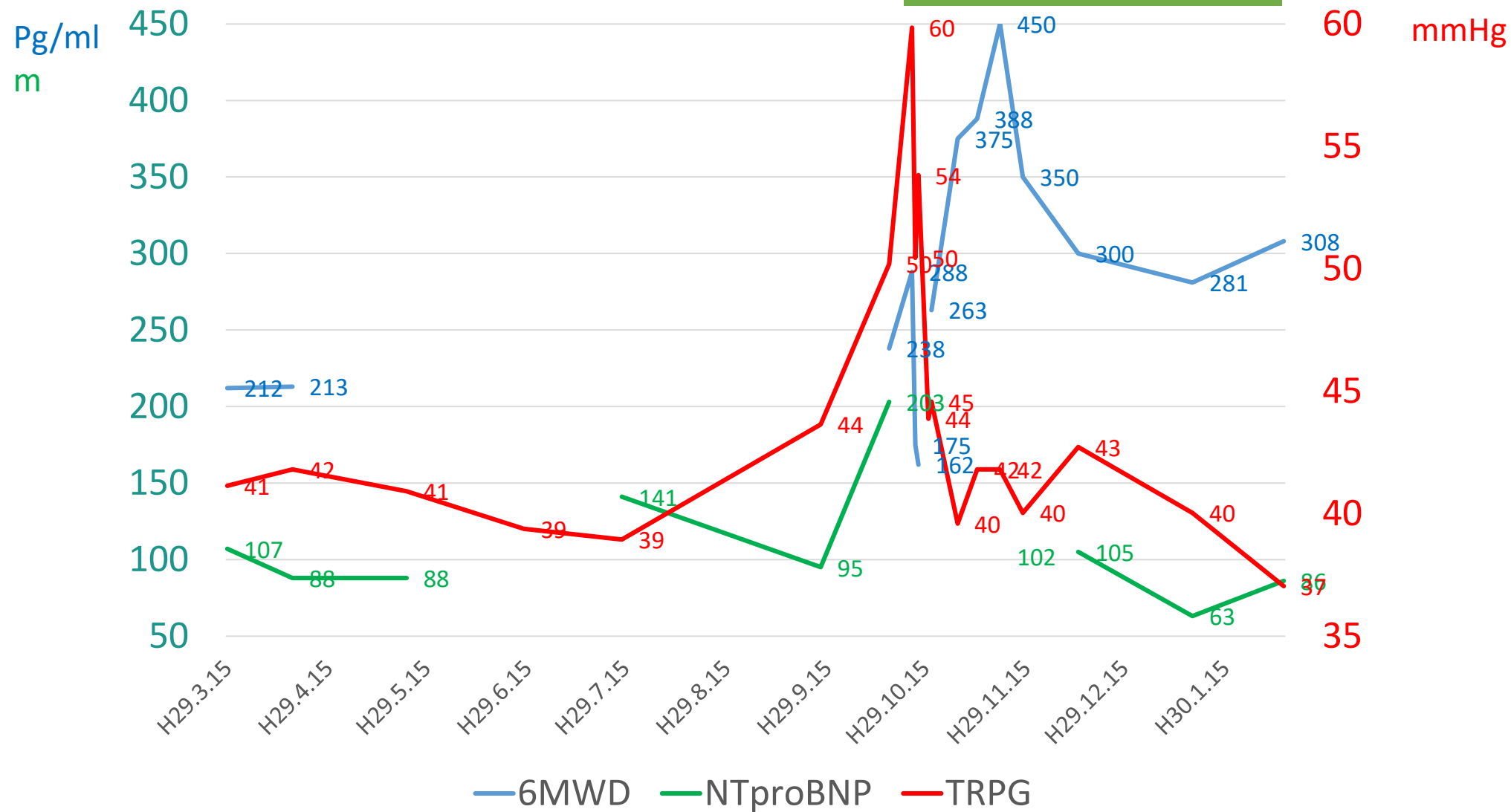
- 平均肺動脈圧meanPAP=33mmHg(<25)
- 肺動脈楔入圧PCWP=10mmHg(≤ 15)
- 肺血管抵抗PVR=489dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵(<240)、または6.1Wood(<3)
- 混合肺静脈酸素飽和度SvO₂=69.7%(>60%)
- 心係数CI=2.5l/min/m²(>2.6)
- 心拍出量CO=3.76l/min

右心カテーテル所見(治療前後)

		10/6 /2017	2/27 /2018
平均肺動脈圧(mPAP)	<25mmHg	33	25
肺動脈楔入圧(PCWP)	≤ 15 mmHg	10	17
肺血管抵抗(PVR)	<240dynes \cdot sec \cdot cm ⁻⁵	489	128
心係数(CI)	>2.6l/min/m ²	2.50	3.33
心拍出量(CO)	l/min	3.76	4.98

症例②(10774) 74才 女 臨床経過

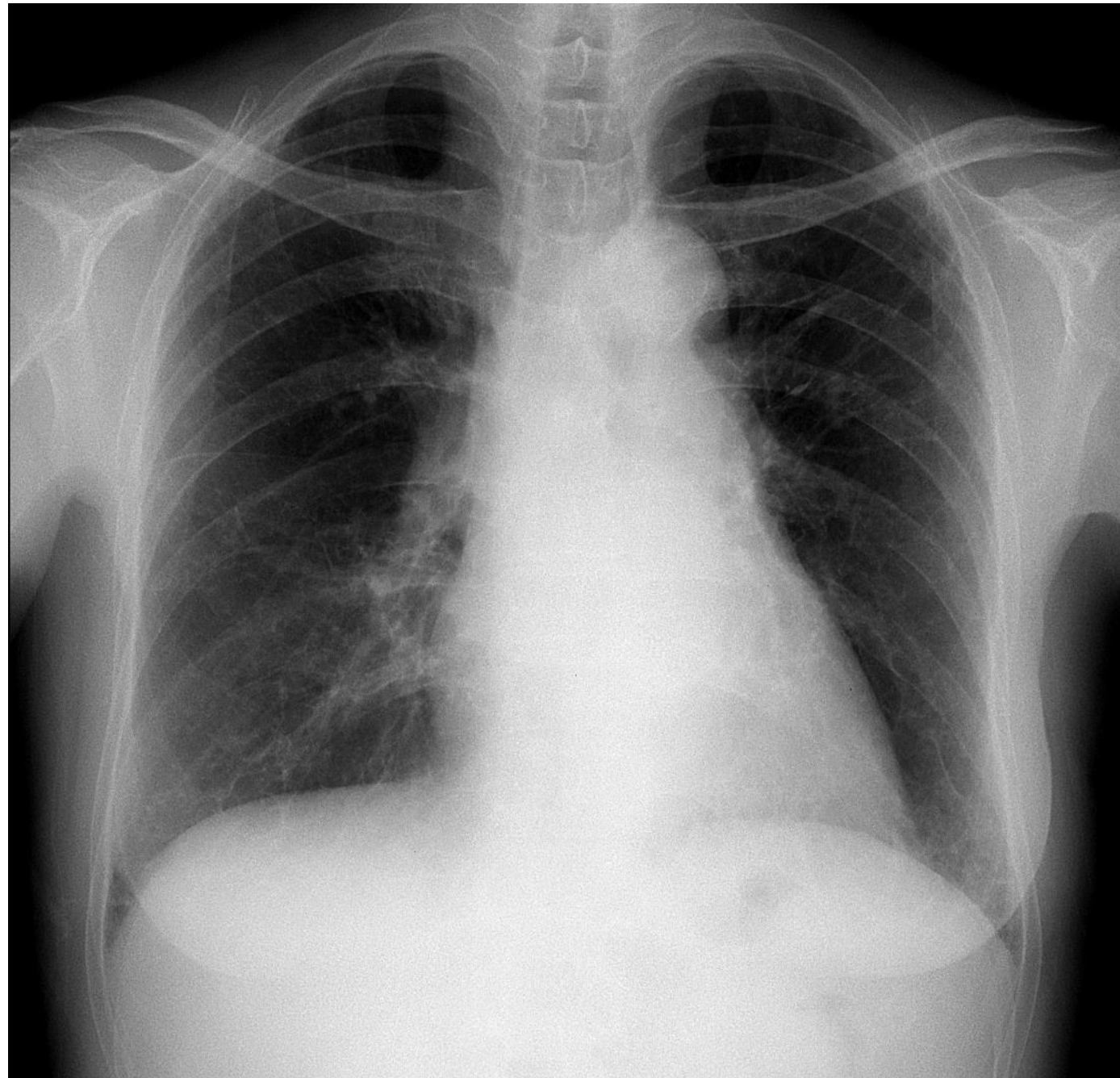
セレキシパグ0.4→3.2mg
 マシテンタン10mg
 シルデナフィル60mg



症例③ 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③ 66才♀
胸部XP

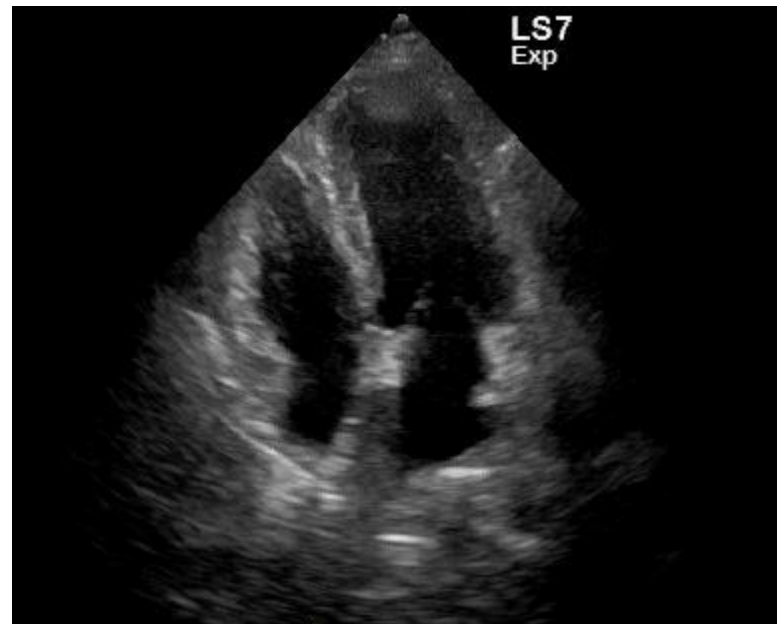
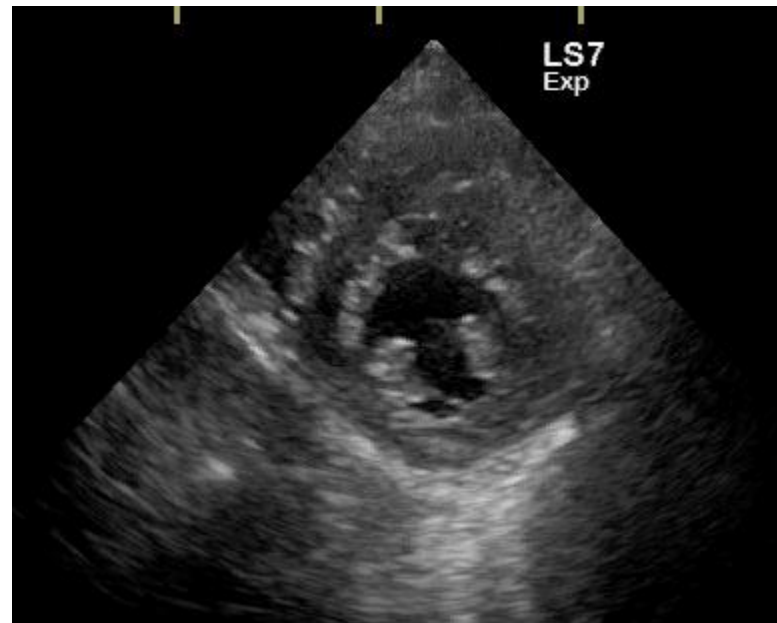


症例③ 66才女
心エコー

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

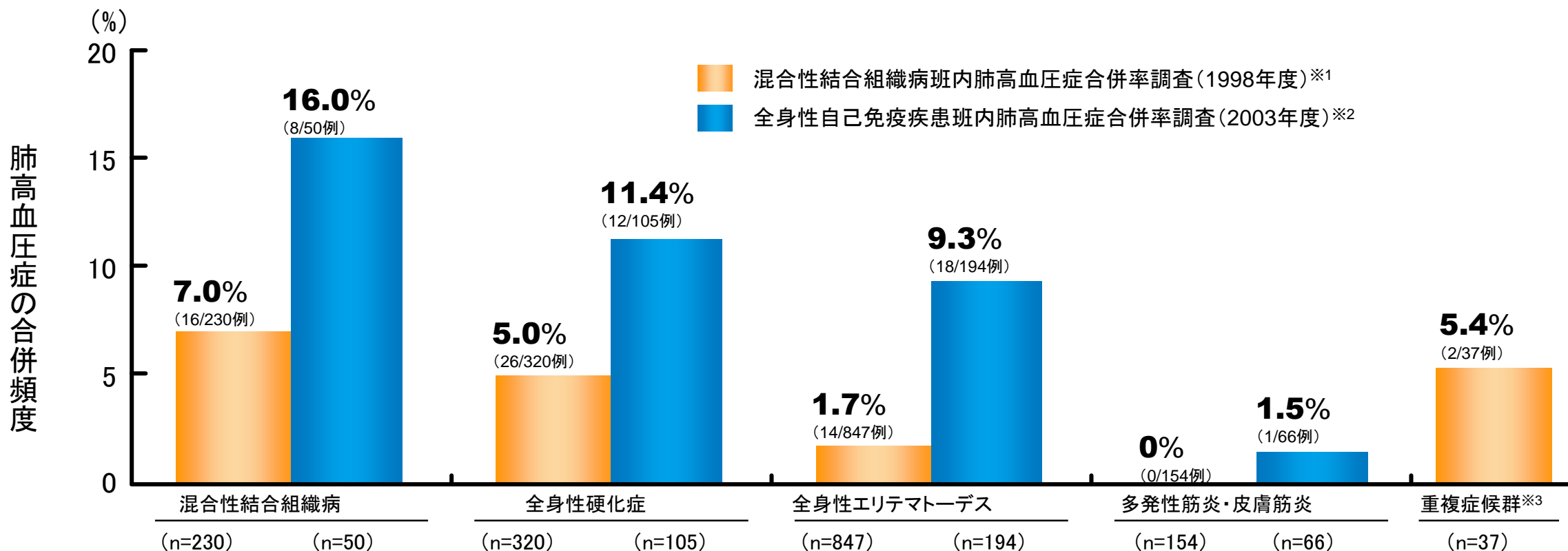
Raynaud現象はほぼ全例。
手指および手の腫脹80~90%。
肺高血圧症10%。

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。

膠原病患者における肺高血圧症の合併頻度

- 日本の膠原病患者における肺高血圧症の合併頻度

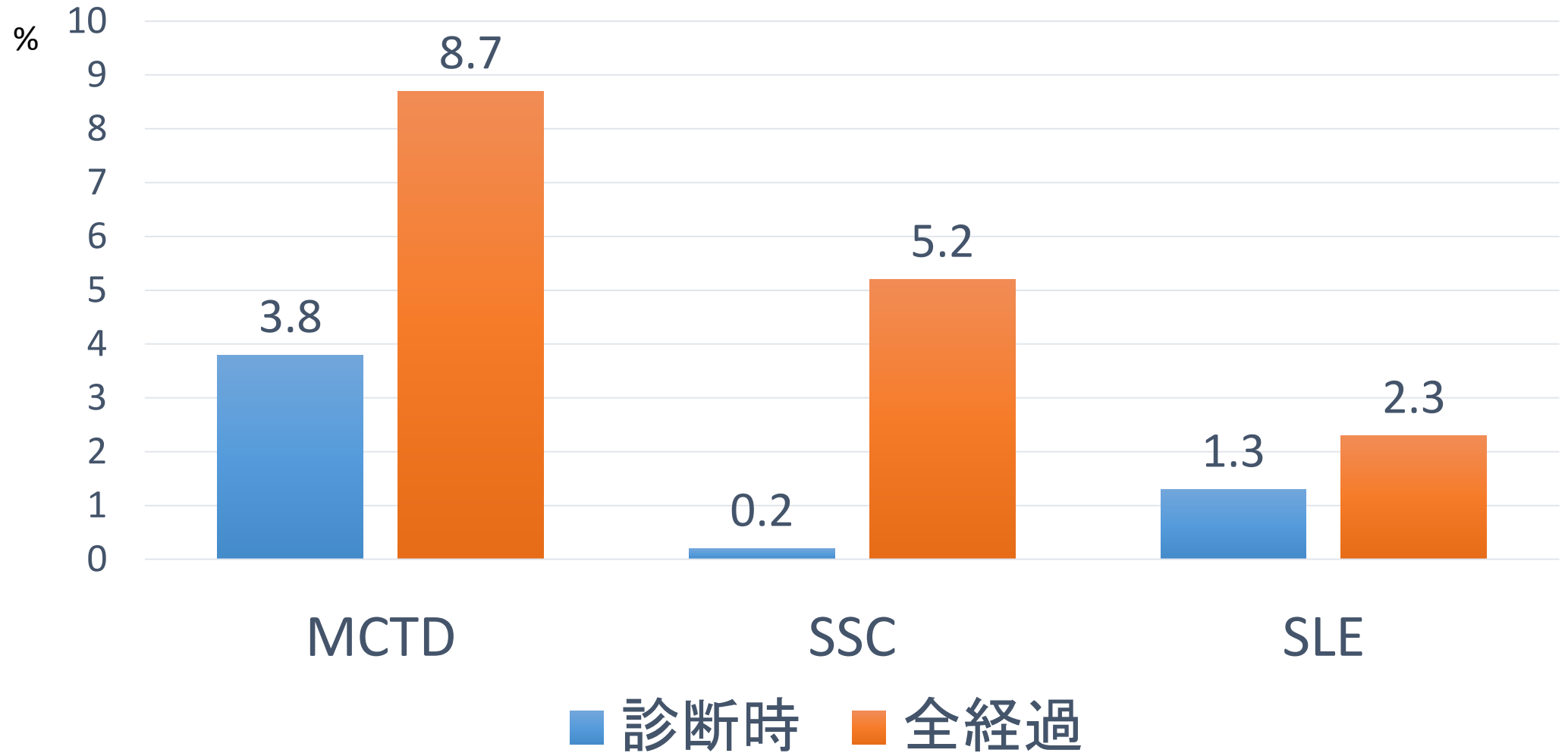


※1: 日常診療のなかで主治医が肺高血圧症を合併していると認識している患者に関する調査

※2: 心エコー検査等

※3: 2003年度調査では項目なし

肺高血圧の出現時期

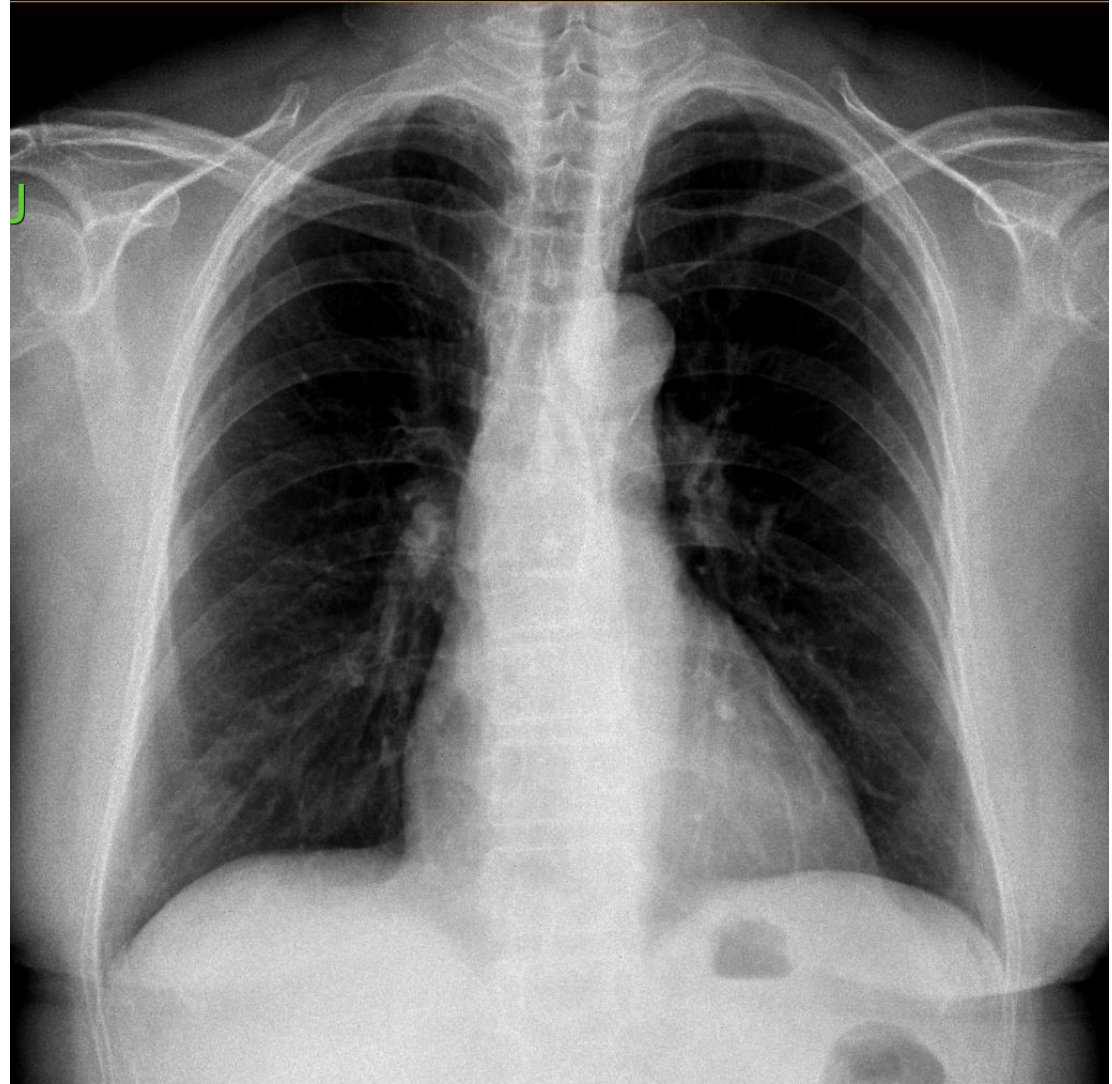


症例② 66歳 女 MCTD治療経過

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

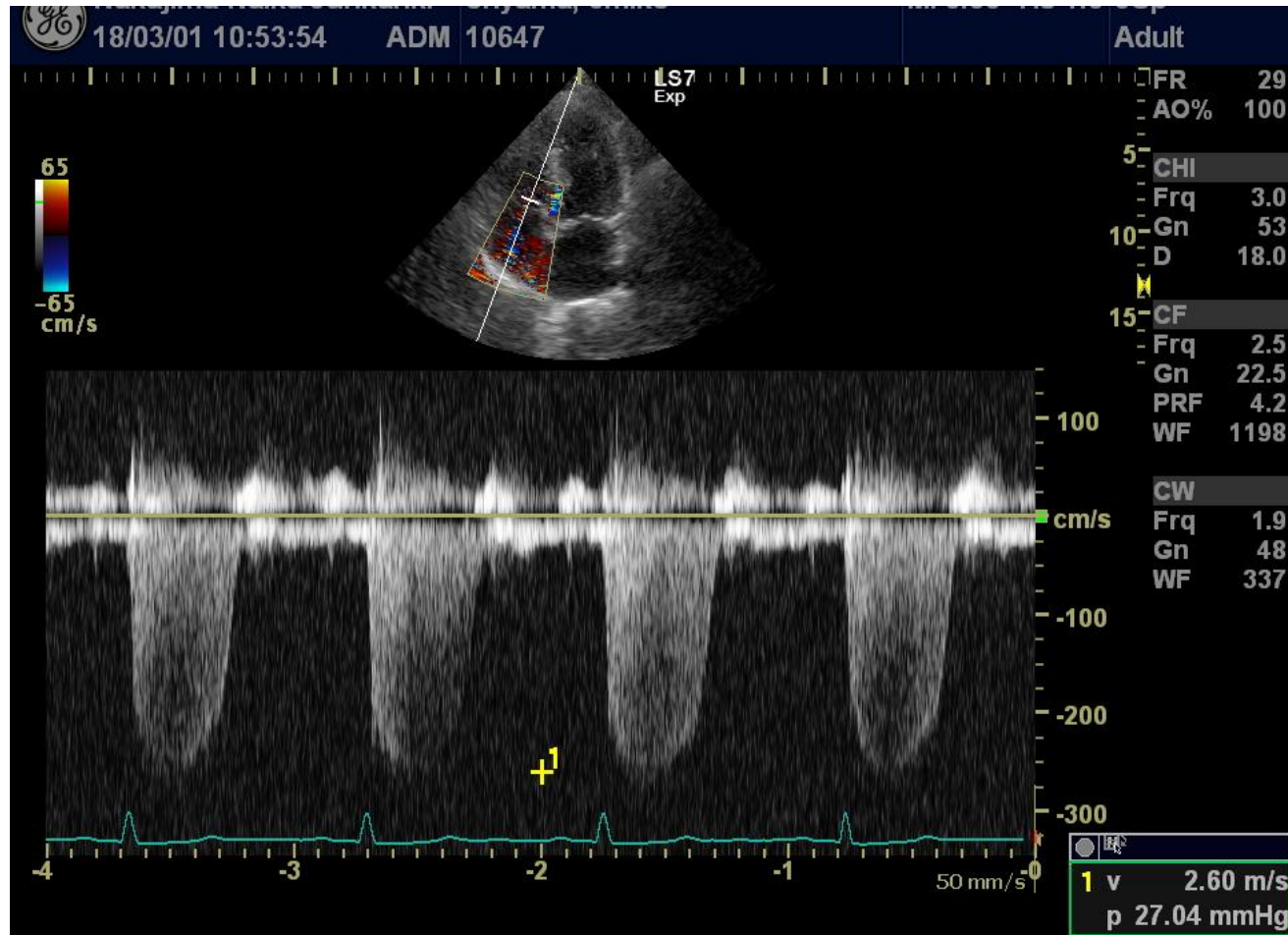
症例③10647 66才 女

- 主訴:息切れ
- 現病歴:検診で高血圧指摘、以前より労作時の息切れ自覚。
- 現症:血圧174/109mmHg、脈拍87/分。聴診所見には以上認めず。

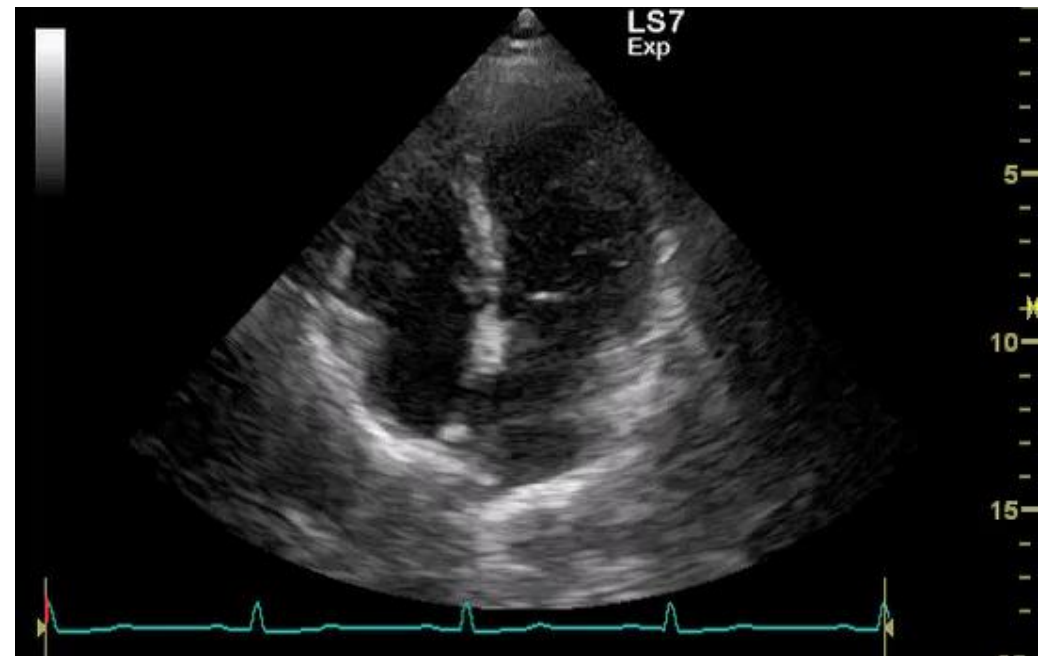
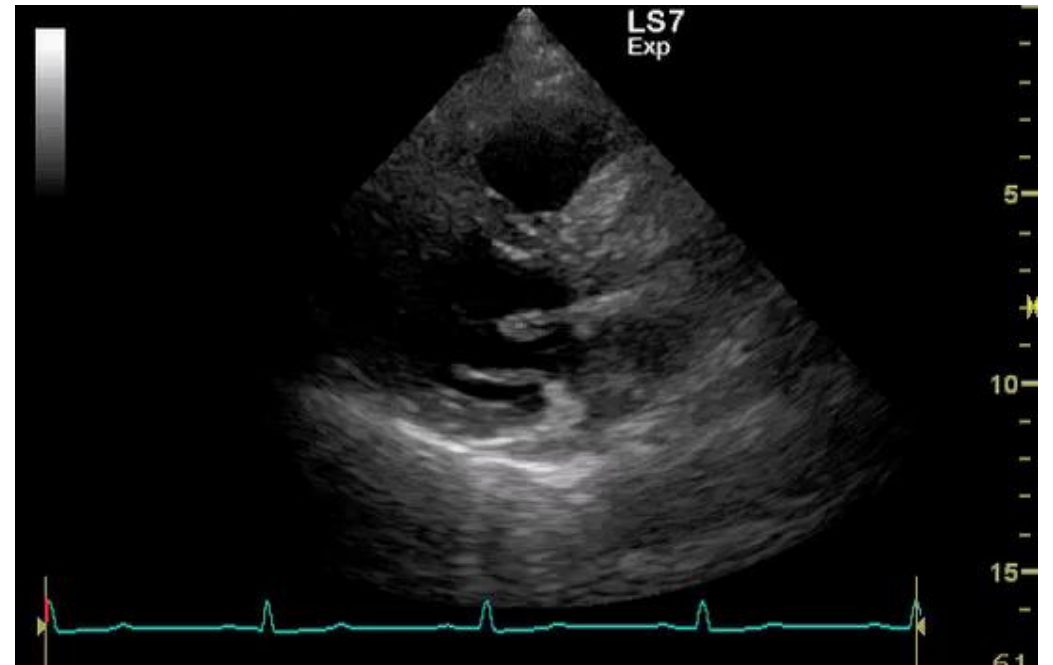


CTR50.2%

10647 66才 女



TRPG2.6m/s eSPAP=37mmHg



検査項目名	HL	検査結果	コメント	低	正常	高	単位	基準値
CRP(定量)判定		(-)						(-)
CRP(定量)測定値		0.06			■		MG/DL	0.30以下
ANA判定		(+)						(-)
ANA抗体価	▲	160				■■■■	IU	40未満
ANA HOMOGENEOUS型		(+)						
ANA SPECKLED型		(+)						
ANA CENTROMERE型		(-)						
ANA NUCLEOLAR型		(-)						
ANA PERIPHERAL型		(-)						
ANA GRANULAR型		(-)						
ANA核膜型		(-)						
セントロメア抗体インデックス		5.0未満						10.0未満
セントロメア抗体判定		(-)						(-)
抗DS-DNA抗体IgG		1.9			■		IU/ML	12.0以下
抗GAL欠損IgG抗体		2.1			■		AU/ML	6.0未満
シアル化糖鎖抗原KL6		279			■		U/ML	500未満
抗カルジオリピン抗体		1			■		U/ML	10未満
抗RNP抗体(CLEIA)	▲	13.4	[W]			■■■	U/ML	10.0未満
抗Sm抗体(CLEIA)		1.0未満			■		U/ML	10.0未満
抗SCL-70抗体(CLEIA)		1.0未満			■		U/ML	10.0未満
抗SS-A抗体(CLEIA)	▲	200				■■■■	U/ML	10.0未満
抗SS-B抗体(CLEIA)	▲	58.4				■■■■	U/ML	10.0未満

シェーグレン症候群

1. 慢性唾液腺炎と乾燥性角結膜炎を主徴とし、多彩な自己抗体の出現や高ガンマグロブリン血症を来す自己免疫疾患。
2. 乾燥症が主症状となるが、全身の外分泌腺が系統的に障害されるため、autoimmune exocrinopathy。
3. 他の膠原病の合併がみられない一次性と関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病を合併する二次性とに大別。
4. 一次性シェーグレン症候群は、病変が涙腺、唾液腺に限局する腺型と病変が全身諸臓器に及ぶ腺外型にわけられる。

シェーグレン症候群の症状

1. 乾燥症状(眼、口腔、気道乾燥、皮膚乾燥、腔乾燥)
2. 唾液腺・涙腺腫脹
3. 関節症状(関節痛、関節炎)
4. 甲状腺(甲状腺腫、慢性甲状腺炎)
5. 呼吸器症状(間質性肺炎、慢性気管支炎、嚕声など)
6. 肝症状(原発性胆汁性胆管炎、自己免疫性肝炎)
7. 消化管症状(胃炎)
8. 腎症状(遠位尿細管性アシドーシス、低カリウム血症による四肢麻痺、腎石灰化症)
9. 皮膚症状(環状紅斑、高ガンマグロブリン血症による、下肢の網状皮斑や紫斑)
10. その他(レイノー現象、筋炎、末梢神経炎、血管炎、悪性リンパ腫など)

シェーグレン症候群改訂診断基準

(厚生労働省研究班、1999年)

1. 生検病理組織検査
 - A) 口唇腺組織でリンパ球浸潤が 4mm^2 当たり1 focus 以上
 - B) 涙腺組織でリンパ球浸潤が 4mm^2 当たり1 focus 以上
2. 口腔検査
 - A) 唾液腺造影で stage I (直径 1mm 以下の小点状陰影) 以上
 - B) 唾液分泌量低下 (ガム又はサクソンテスト)、かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下所見
3. 眼科検査
 - A) シルマー (Schirmer) 試験で $5\text{mm}/5\text{min}$ 以下で、かつローズベンガルテスト陽性
 - B) シルマー (Schirmer) 試験で $5\text{mm}/5\text{min}$ 以下で、かつ蛍光色素 (フルオレセイン) 試験で陽性
4. 血清検査
 - A) 抗SS-A抗体陽性
 - B) 抗SS-B抗体陽性

診断のカテゴリー

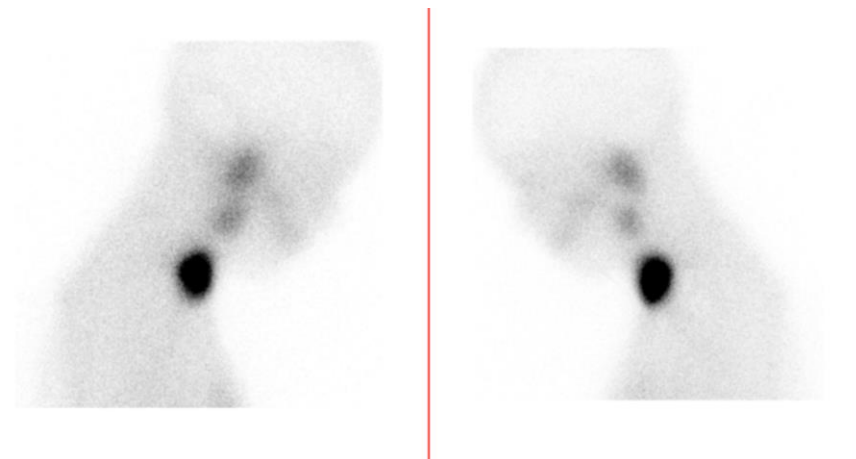
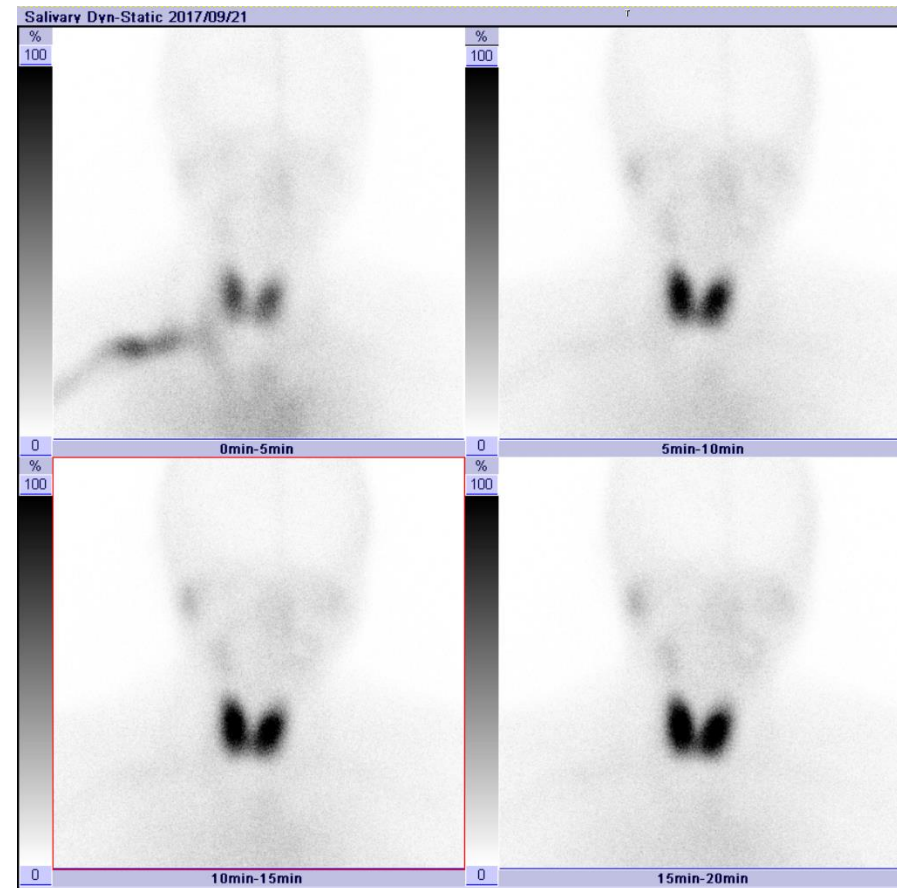
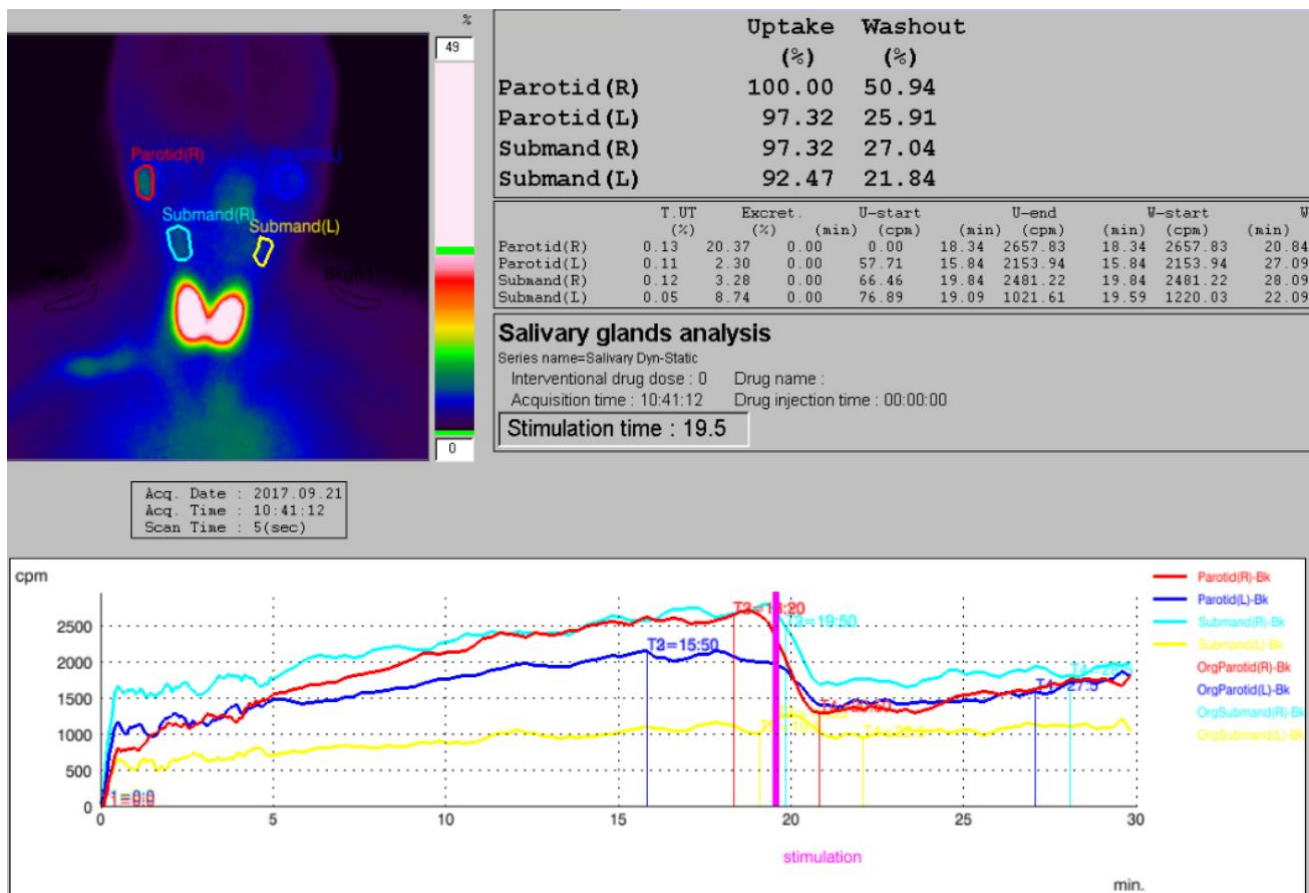
1、2、3、4のいずれか2項目が陽性

唾液腺シンチ

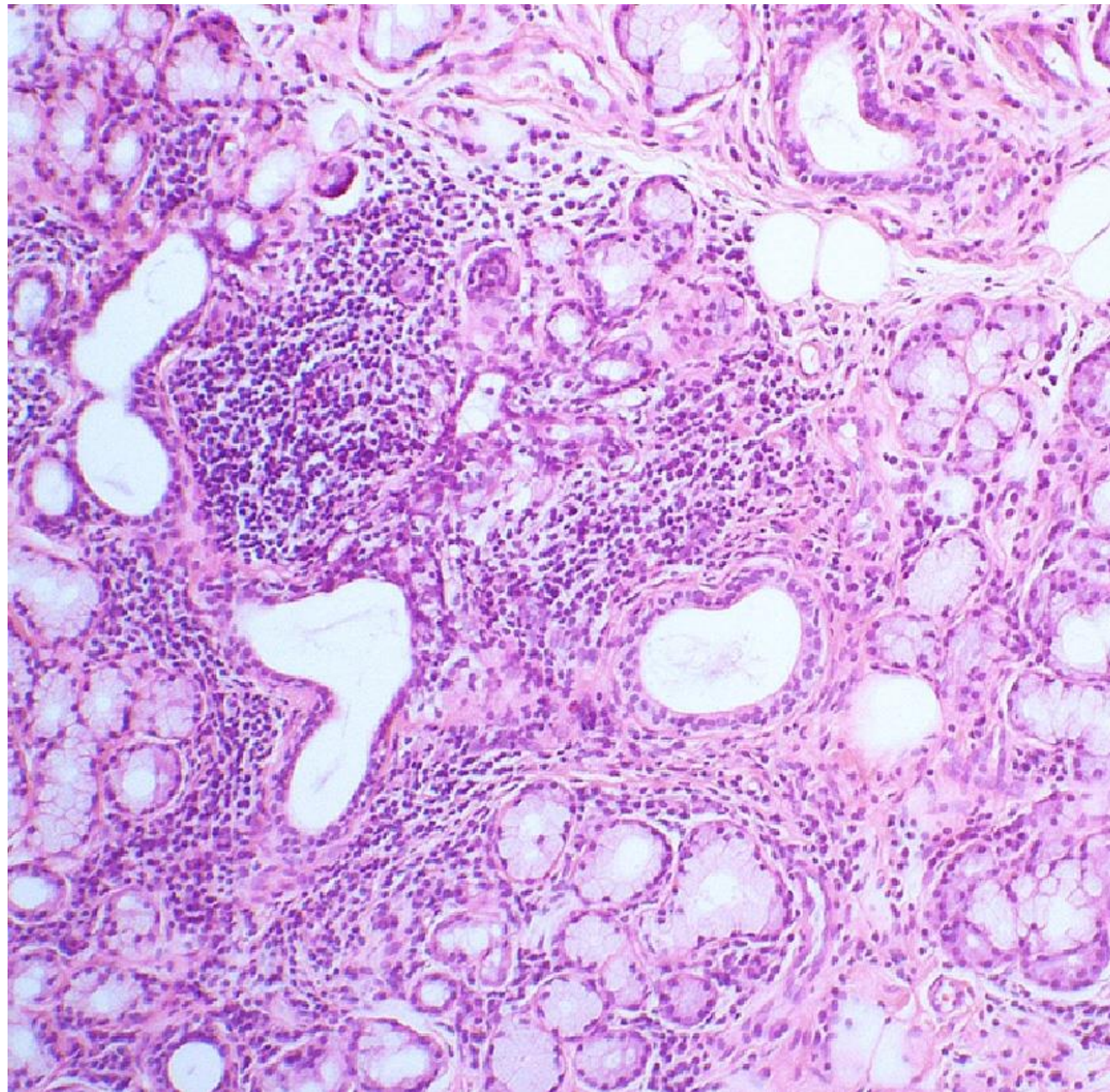
両側耳下腺、顎下腺の集積低下

レモン刺激後のWashout 左耳下腺、両側顎下腺25%↓

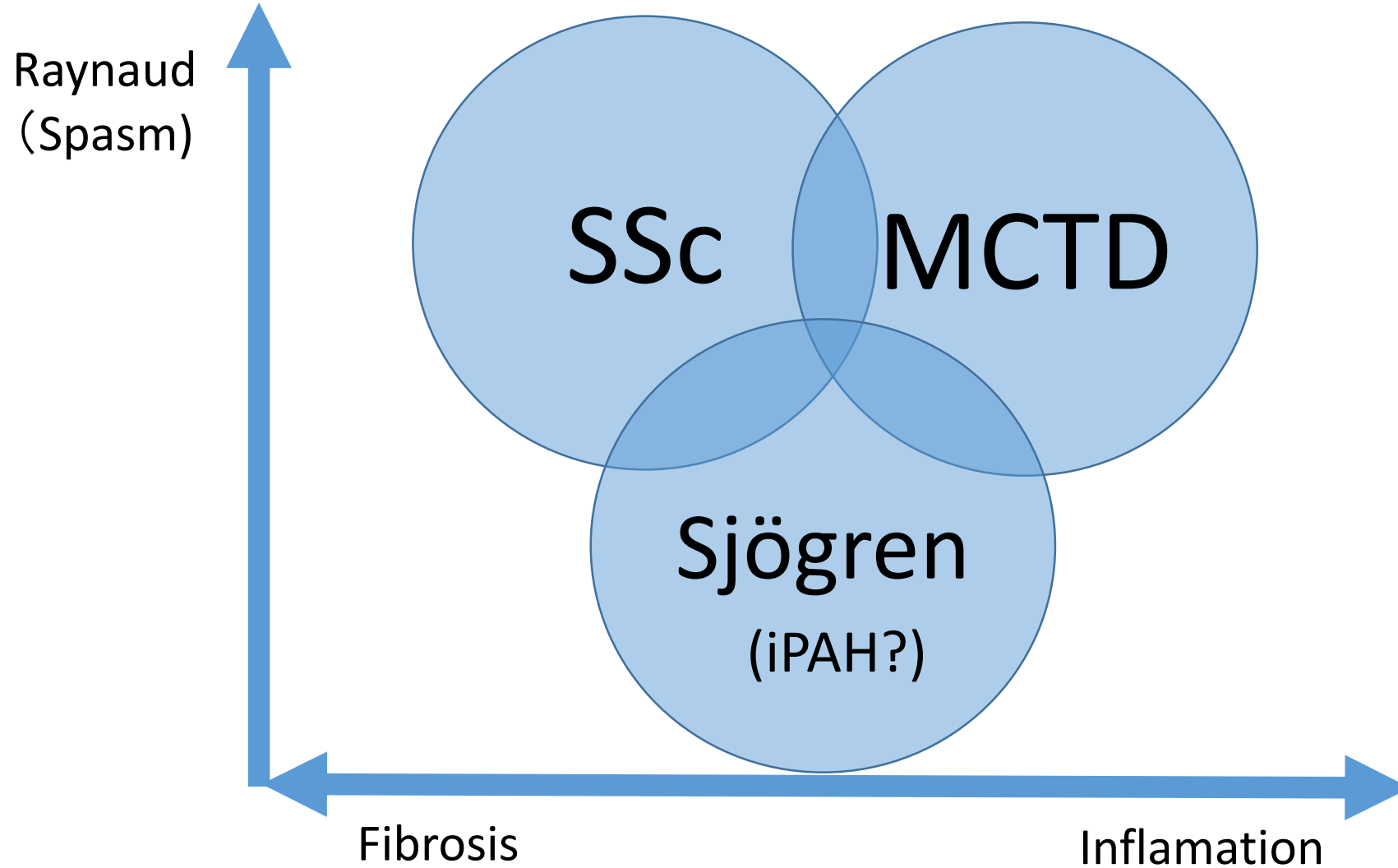
口腔内への排泄少量



口唇腺生検



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BNP測定→心エコー



抗セントロメア、RNP、Sm、SS-A抗体測定

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がさらに上昇なら右心カテ、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？

Case④8681 80歳 女

- 関節リウマチのため生物学的製剤(トシリズマブ162mg/14日)投与中
- 平成29年9月の検査で抗CCP抗体158.9(<10U/ML)、抗核抗体x320、抗セントロメア抗体1374(<100)
- レイノー症状(+)、皮膚硬化なし

Case④8681 80歳 女

	TRFV	eSPAP	E/e'	オプスミット	シルデナフィル	セレキシパグ
08/15/17	2.15	28.5	4.4			
09/19/17	2.90	43.6	6.7			
10/06/17	2.90	43.6	6.7			
02/22/18	2.91	43.9	5.3			
02/25/18	2.82	41.8	5.9	10	60	
02/26/18	2.79	41.1		10	60	
03/02/18	2.78	40.9	6.8	10	60	
03/09/18	2.79	41.1	7.5	10	60	0.2
3/16/18	2.52	35.4	6.8	10	60	0.4

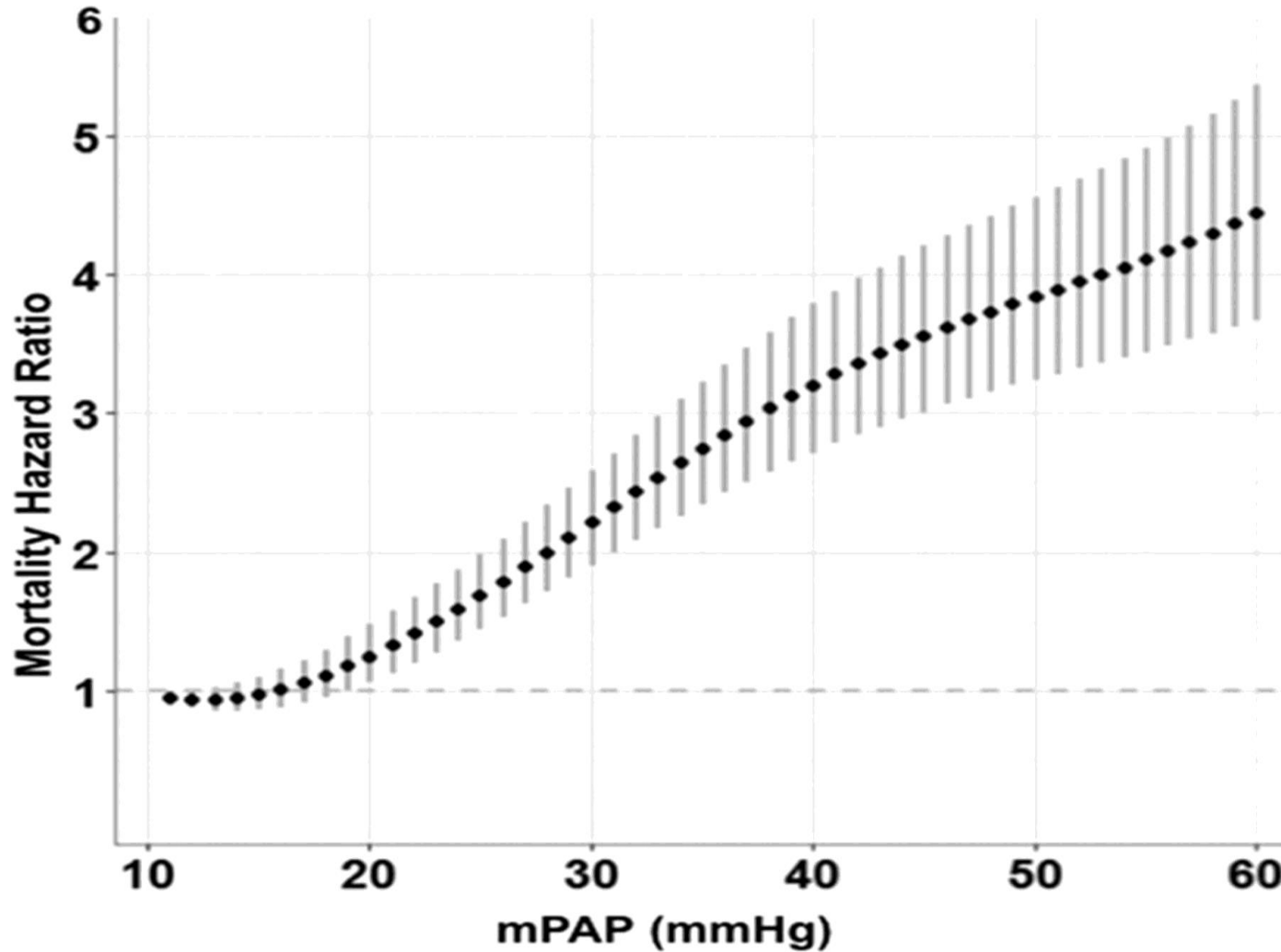
症例④(8681) 80才 ♀ 右心カテーテル検査

- 平均肺動脈圧meanPAP=25mmHg(<25)
- 肺動脈楔入圧PCWP=7mmHg(\leq 15)
- 肺血管抵抗PVR=343dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵(<240)、または6.1Wood(<3)
- 混合肺静脈酸素飽和度SvO₂=70.6%(>60%)
- 心係数CI=2.86l/min/m²(>2.6)
- 心拍出量CO=4.2l/min

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).



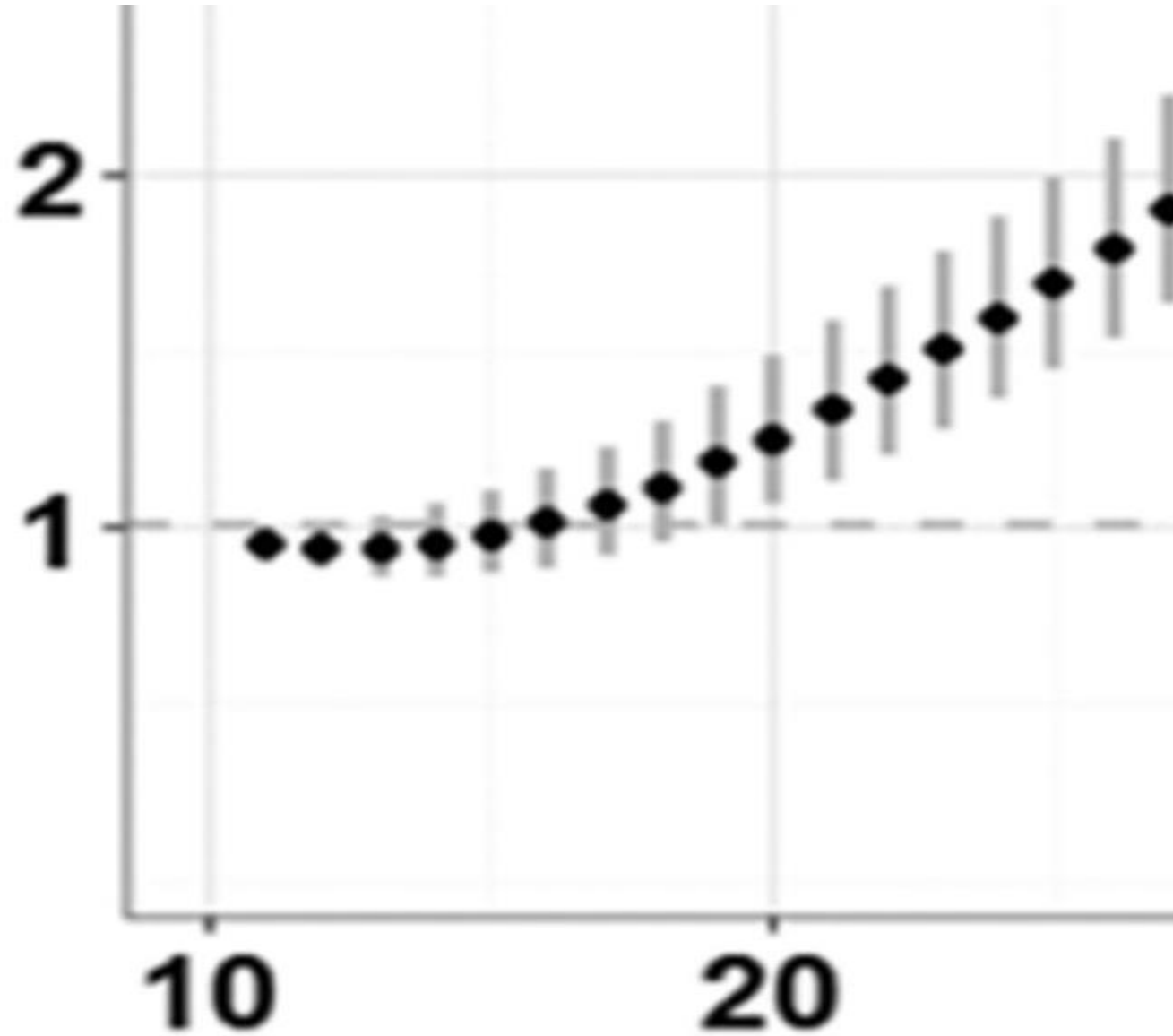
n=21727
908-day median follow-up

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).



ニースワールドシンポジウム2018 Feb/27

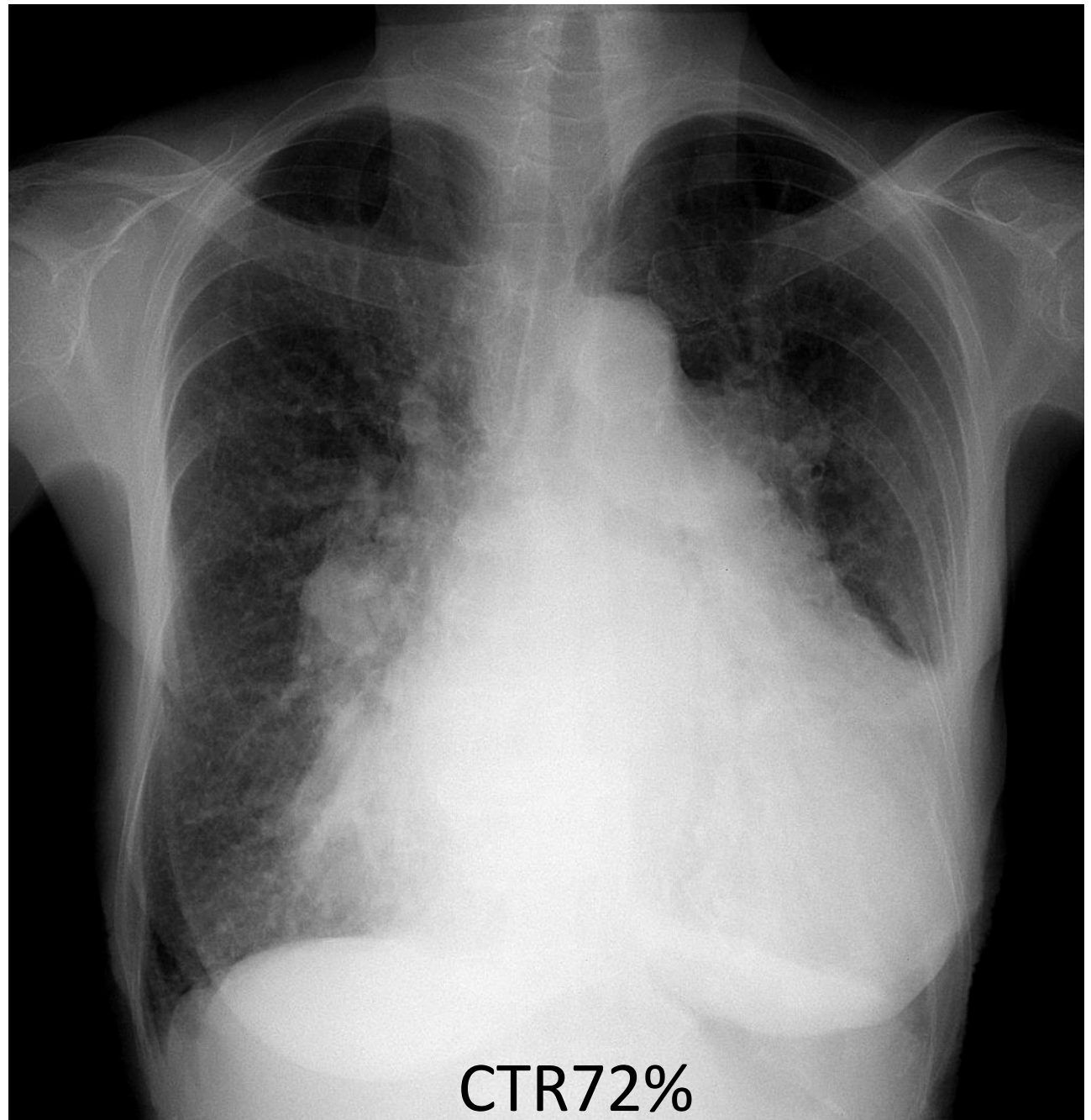
- 4群以外のmPAP>20mmHgを肺高血圧症と定義
- 群の細分化
 - 2群:Isolated post capillary PH/ Combined post capillary PH
 - 3群:Chronic lung diseases without PH/ CLD with PH/CLD with severe PH
 - 4群:CTEPH Chronic thromboembolic diseases(CTED)
Exercise PH
- 1'→1.6 PAH with overt signs of venous/capillaries(PVOD/PCH)
- 2.4 Congenital post-capillary obstruction lesions
- 5.4 Complex congenital heart disease

Case⑤ 84才 女

労作時の息切れ

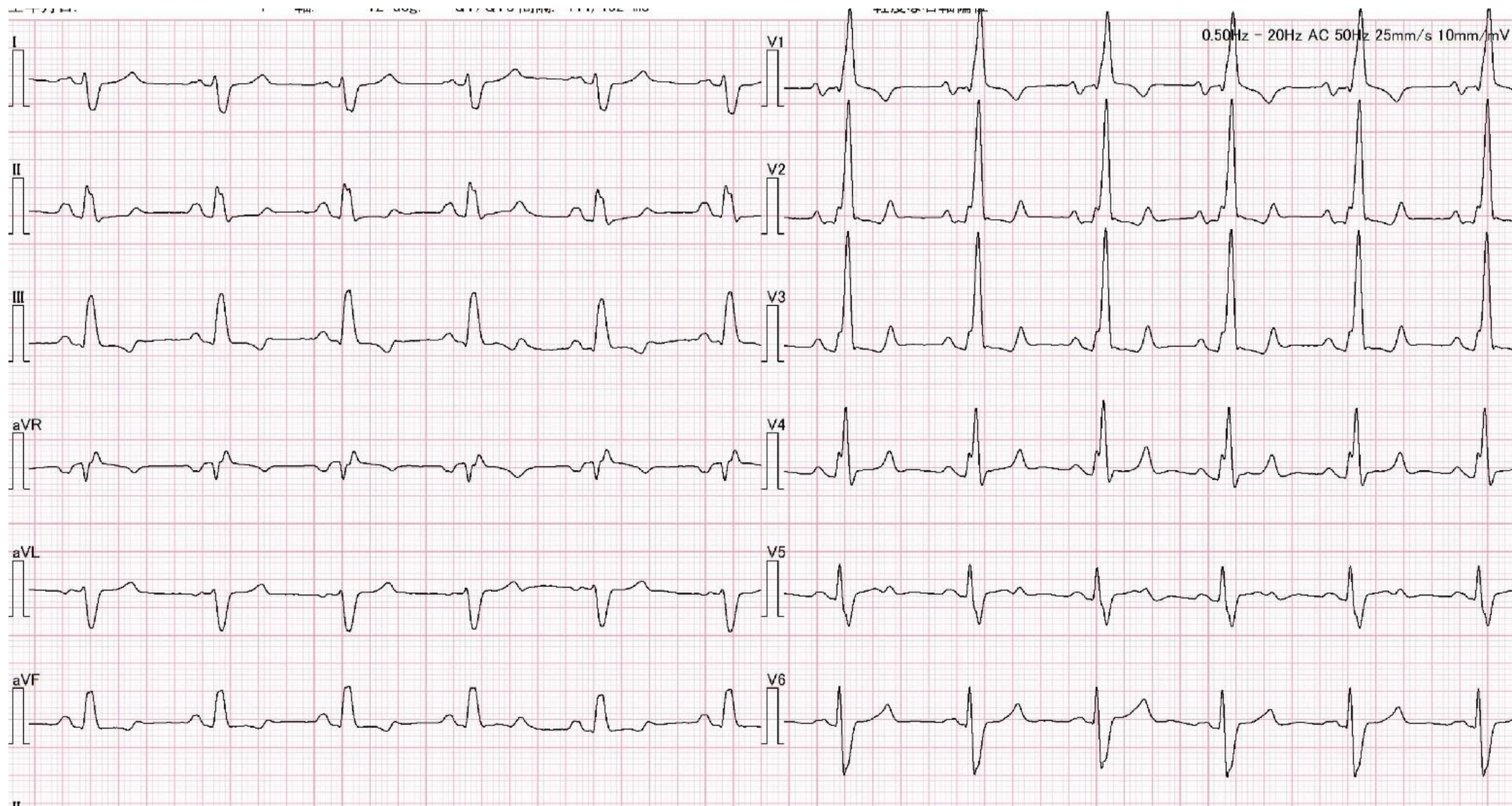
身長149cm、体重46kg

血圧150/70、脈拍 91/分

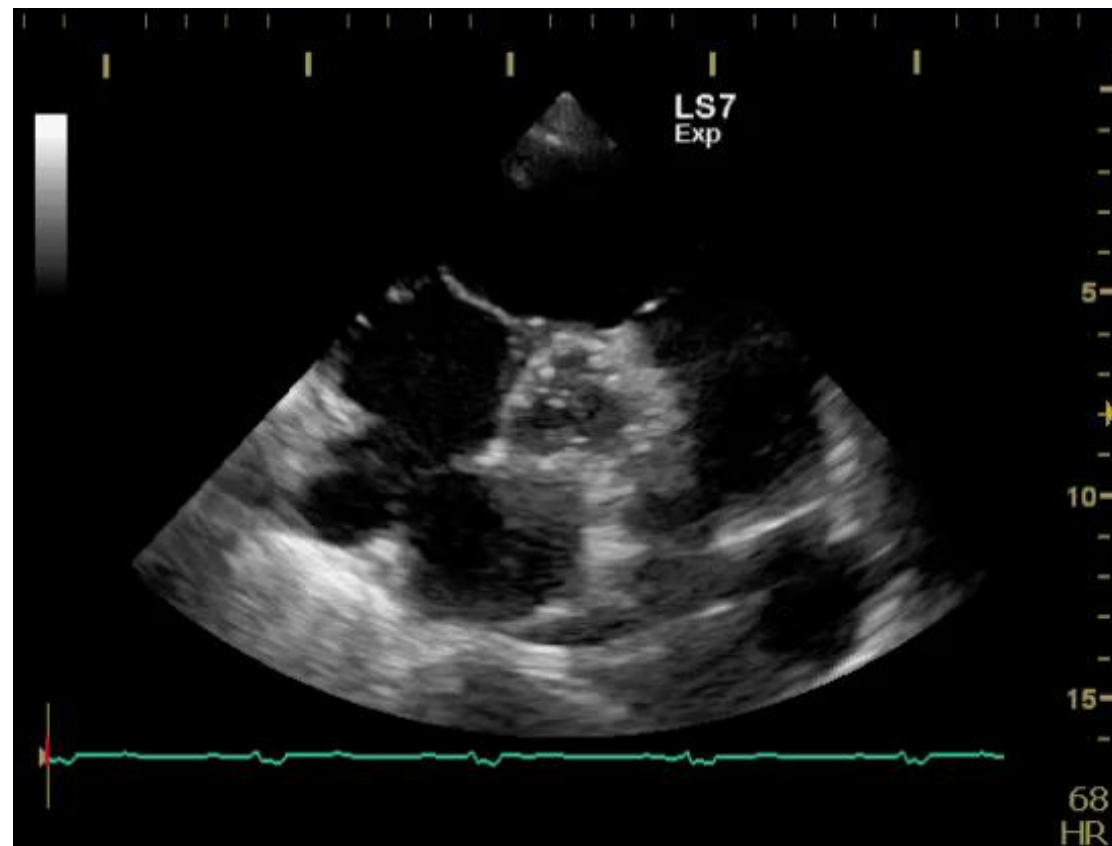
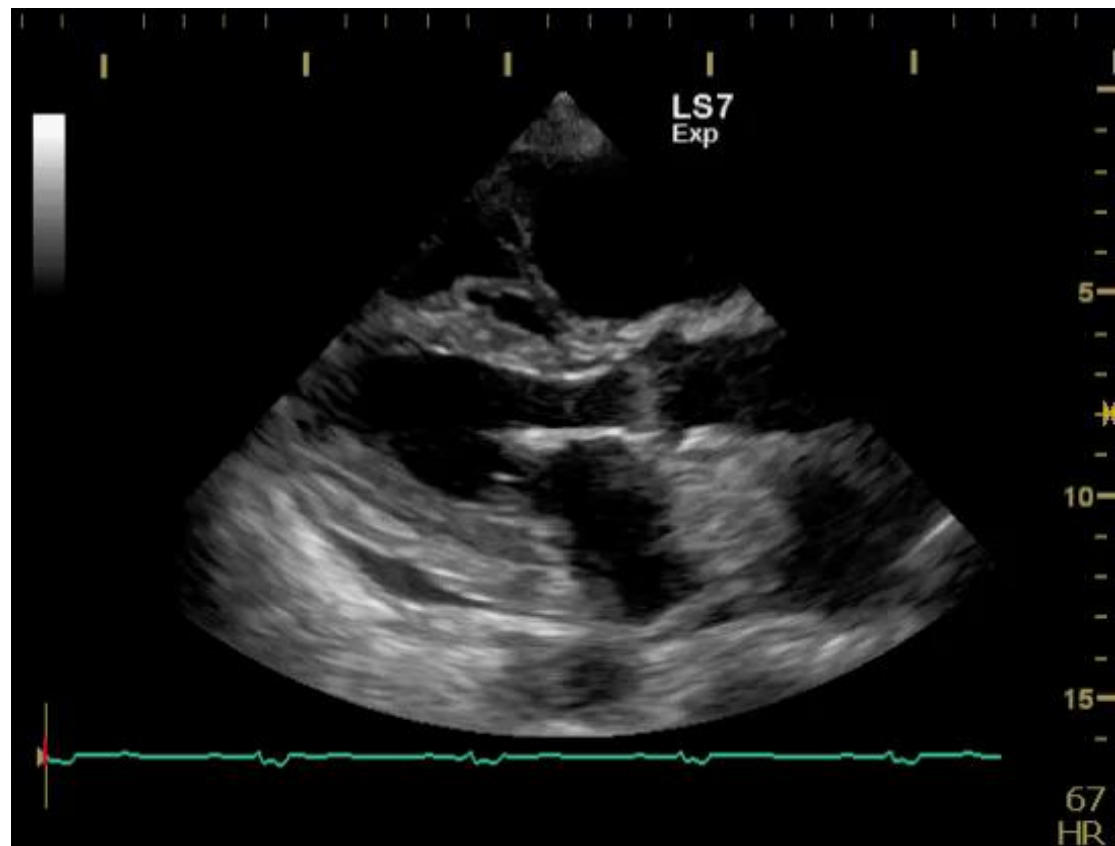


CTR72%

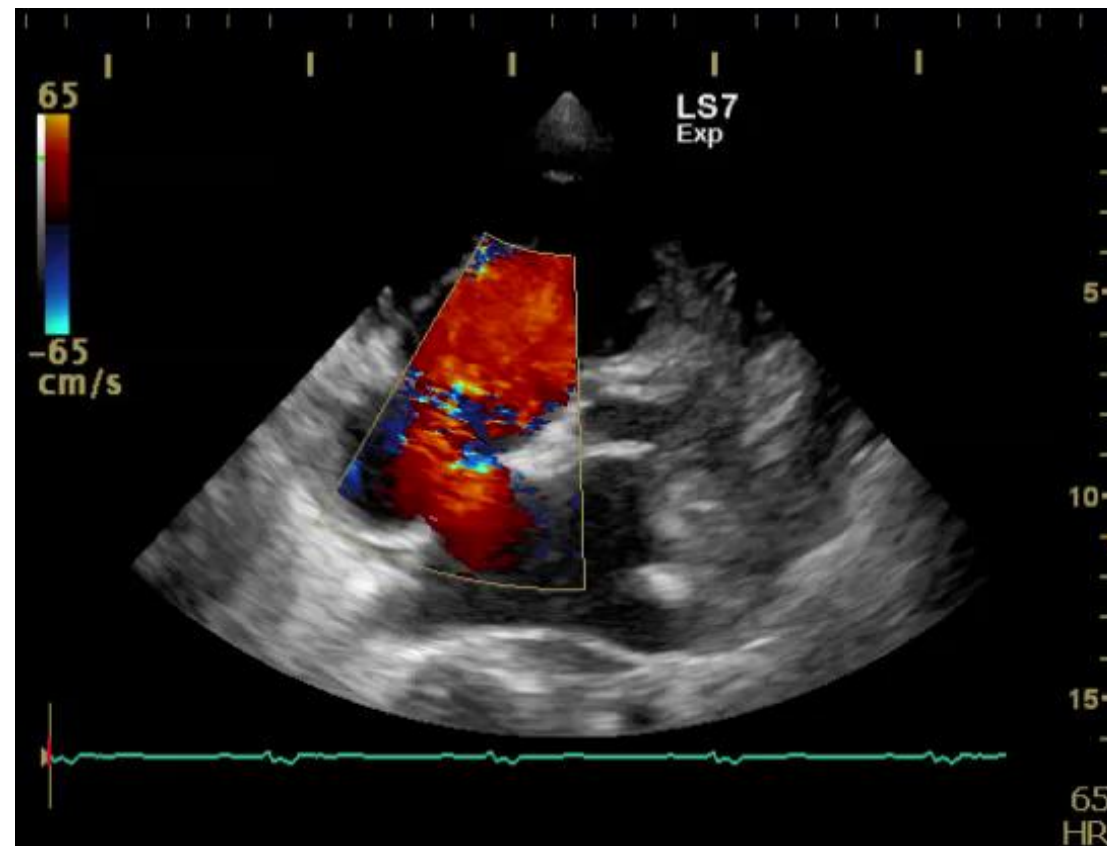
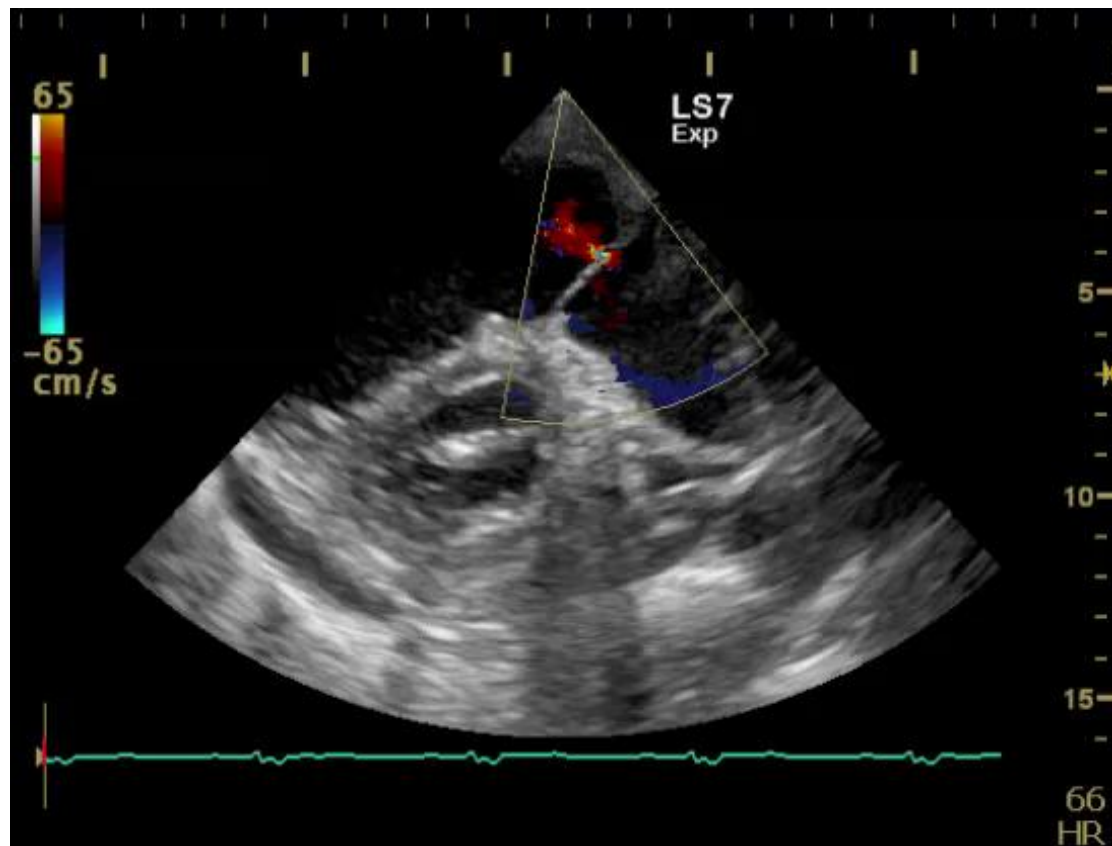
Case⑤ 84才 ♀



Case⑤ 84歳 女



Case⑤ 84歳 女性



Case⑤ 84才 女

- NTproBNP 202ng/L Dダイマー1.6
- 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
- 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

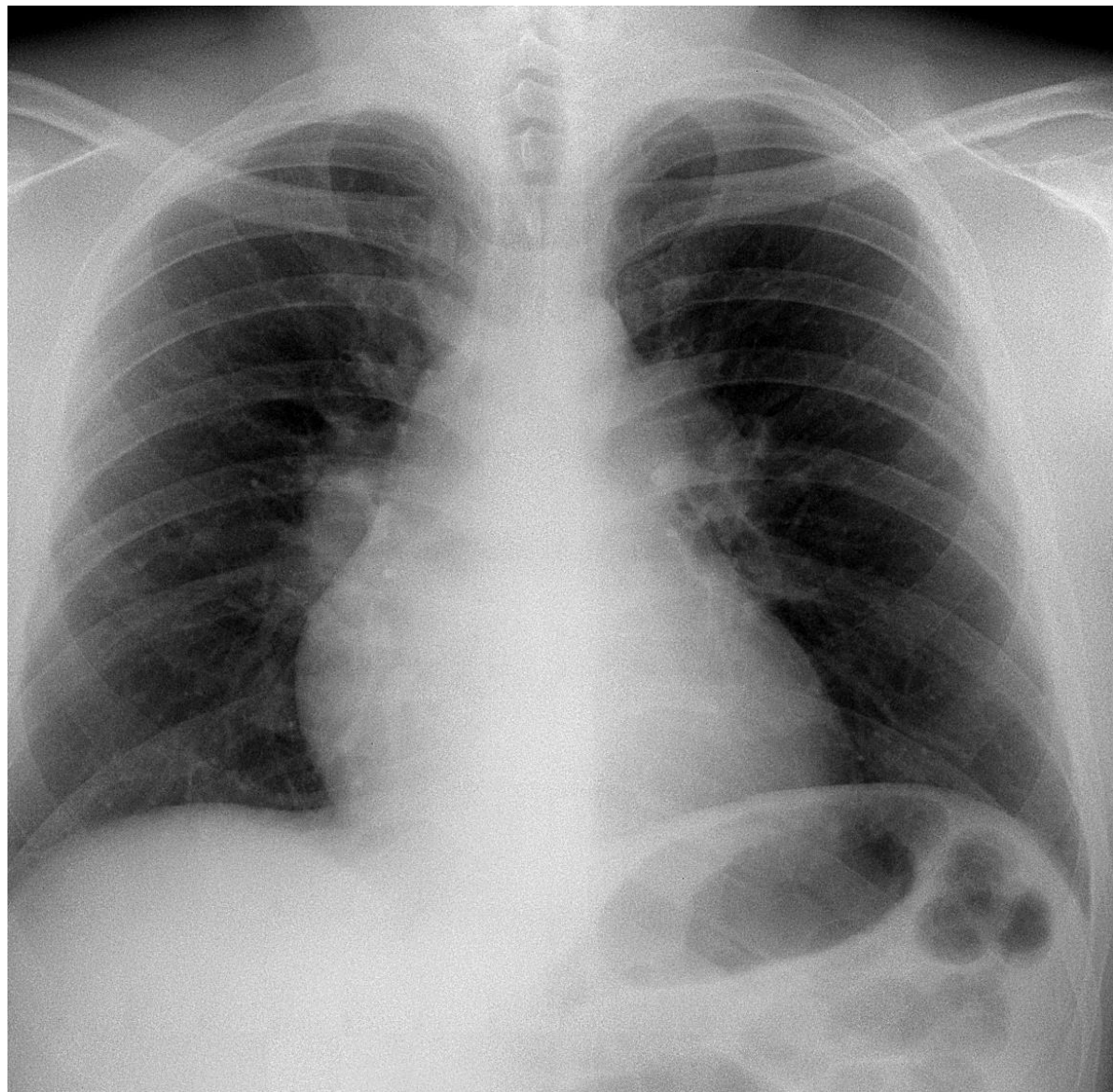


症例⑤イロプロスト吸入による血行動態の変化

	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

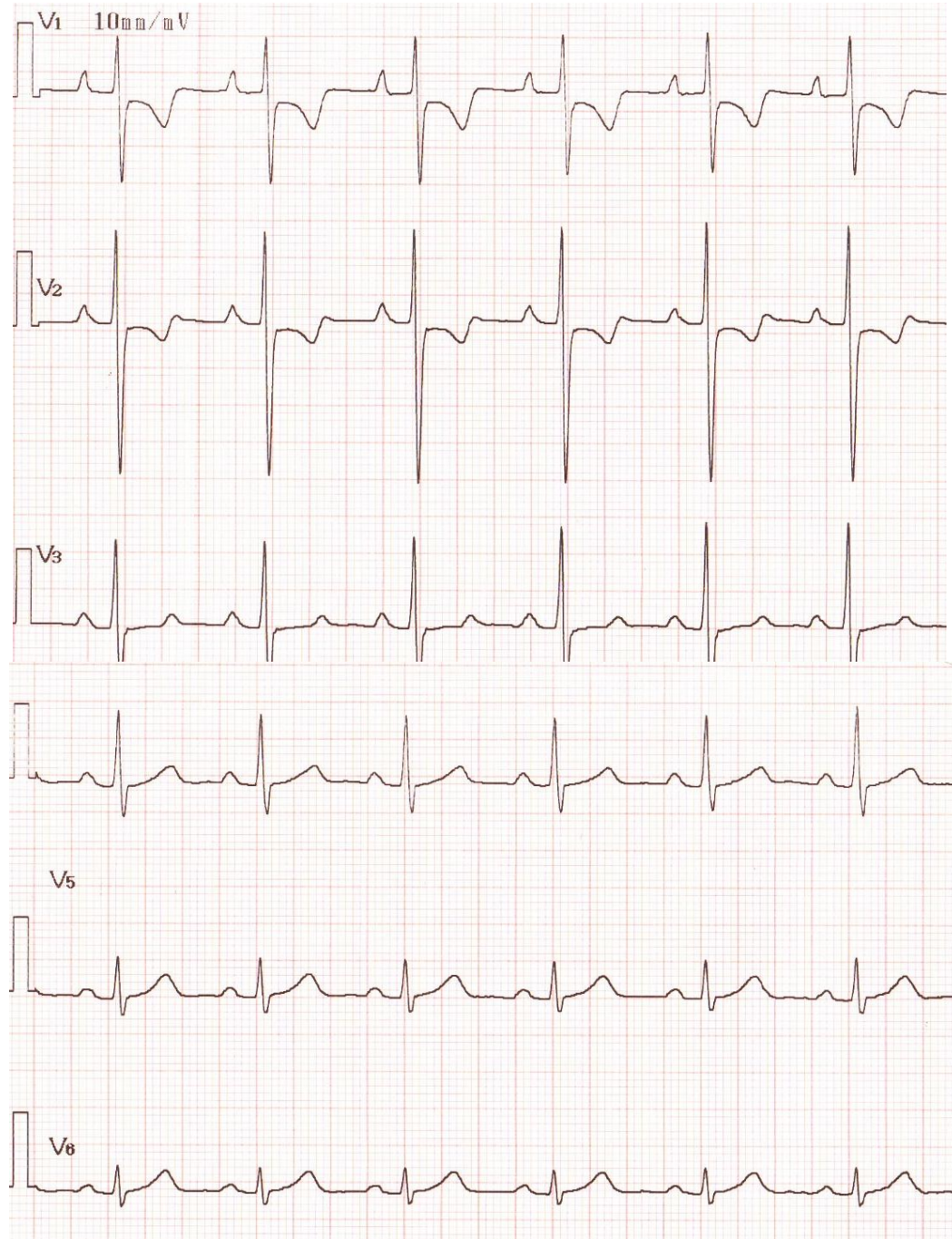
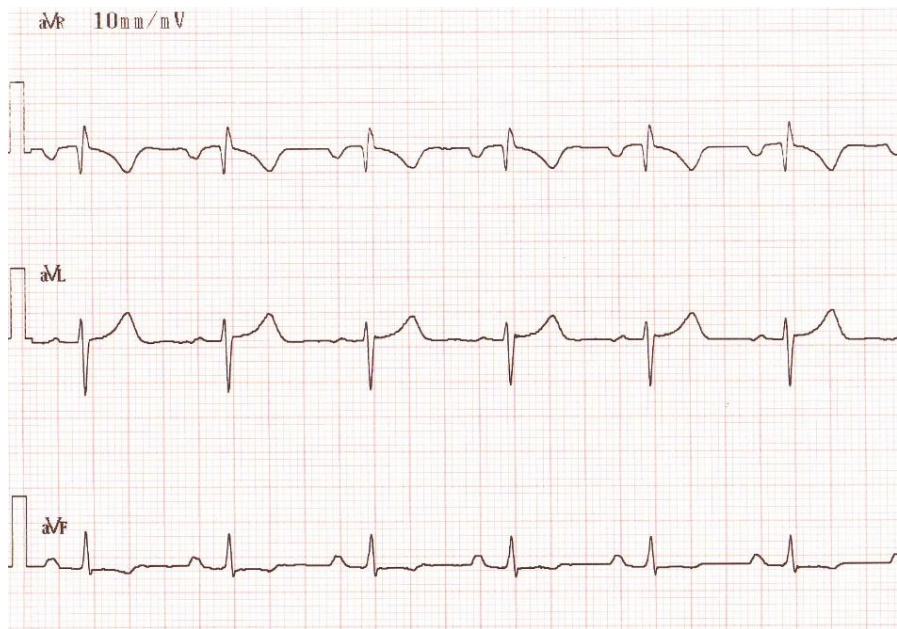
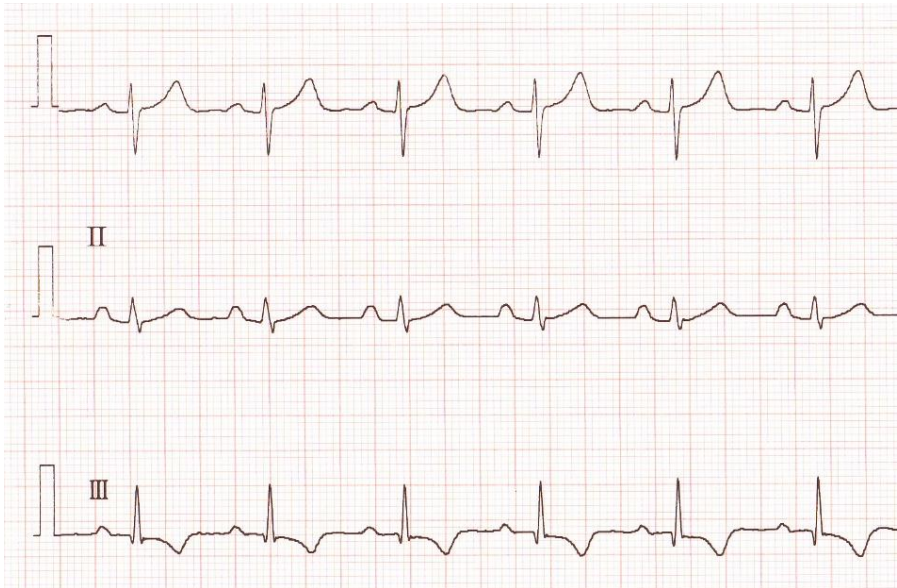
Case⑥ 32歳 ♂

- 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

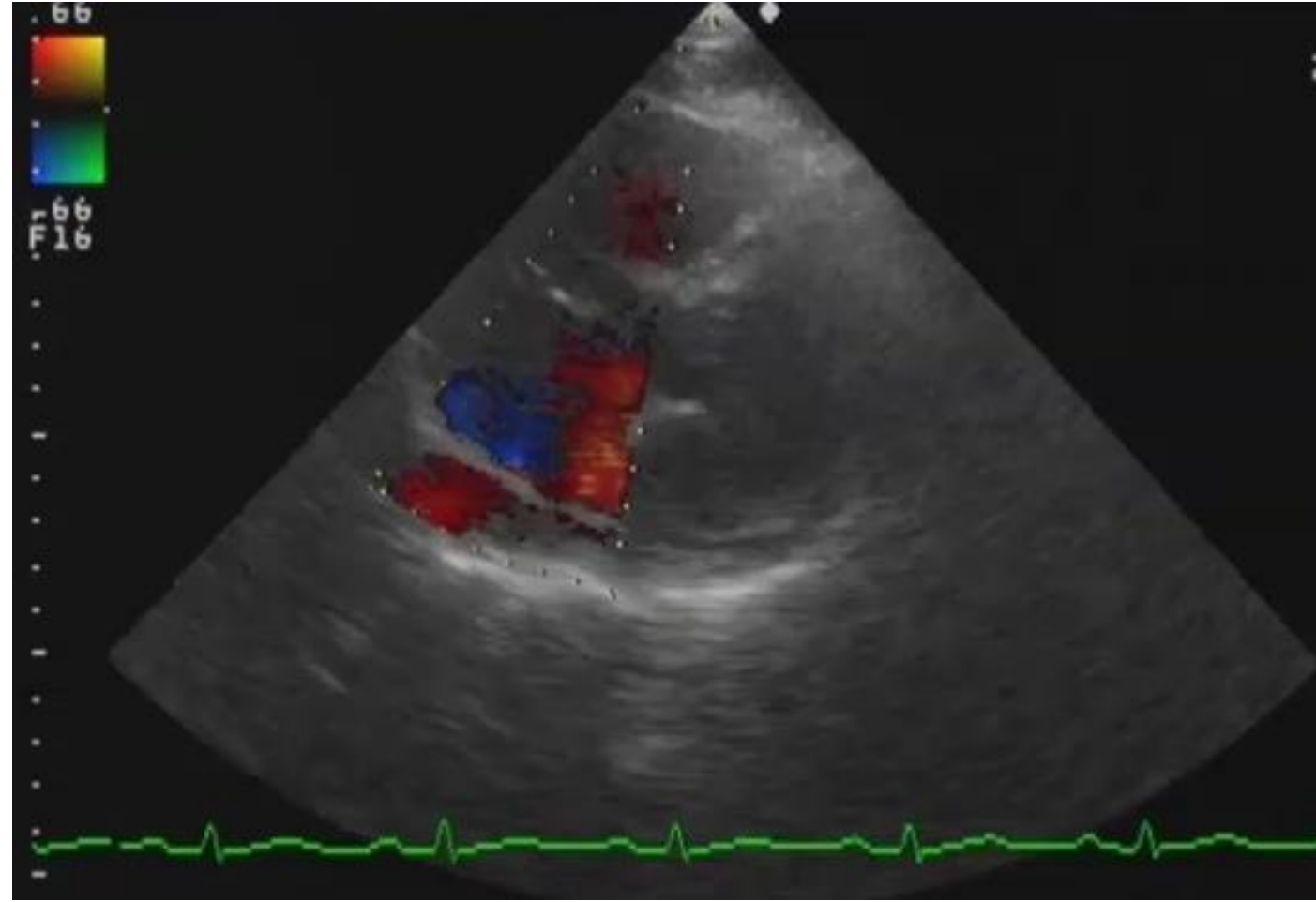


胸部XP CTR54%

Case ⑥
32歳♂ ECG



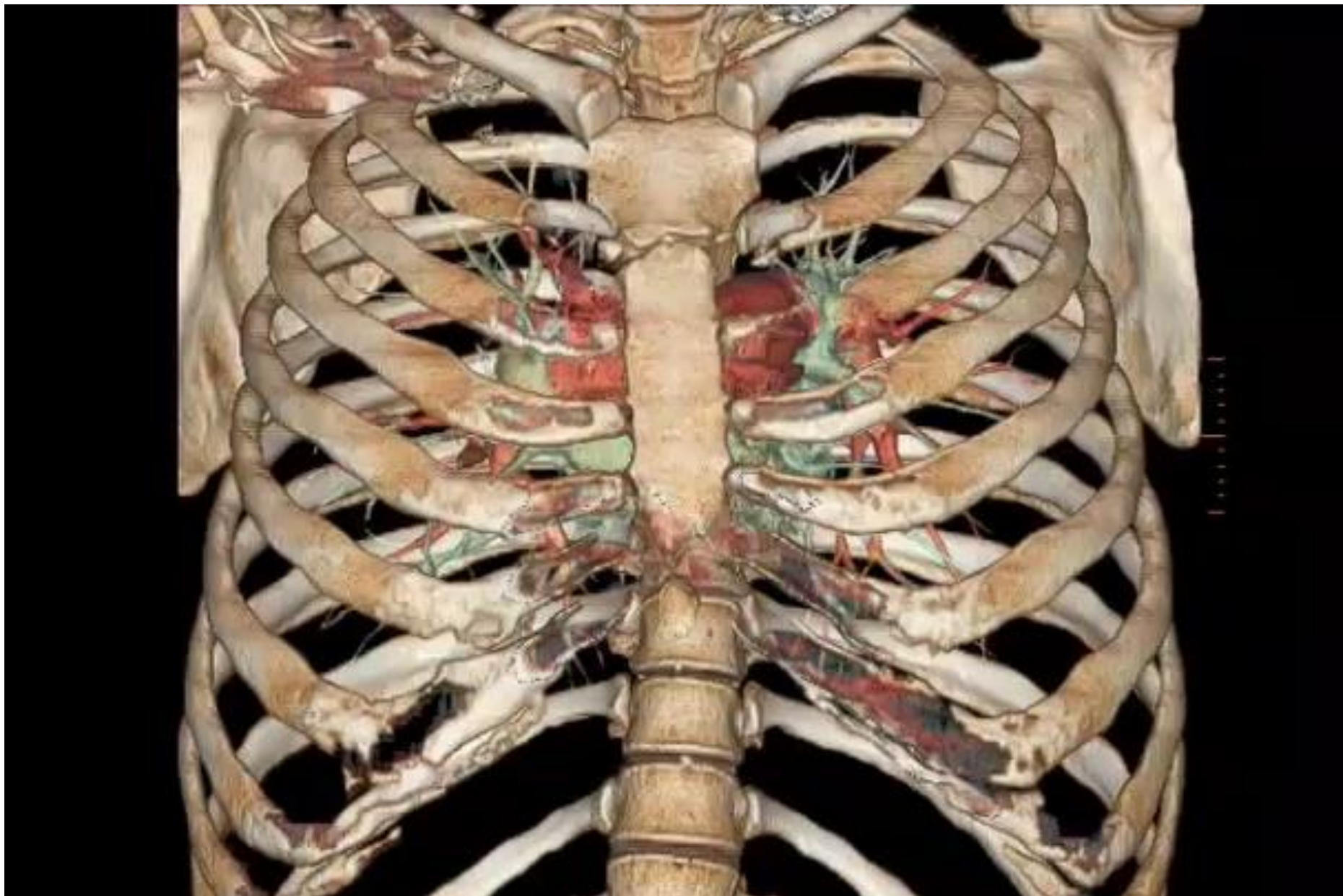
Case⑥ 32歳♂ 心エコー



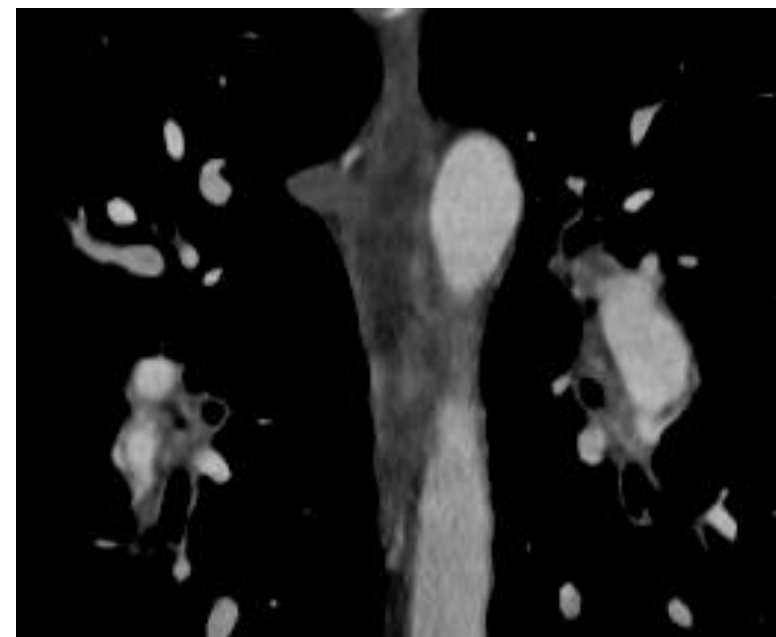
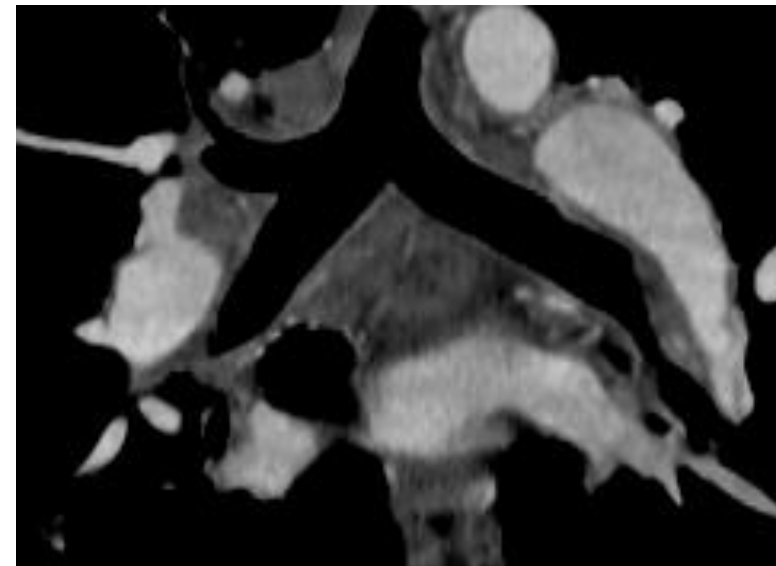
Case⑥ 32歳 ♂

- 6分間歩行 250m 前SatO₂93%、最小 90%
- PaO₂ 71.3Torr 、 PaCO₂ 32.8Torr、 PH 7.41、 HCO₃ 20.3、 BE -3.4mmol/L
AaDo₂ 63.1Torr
- 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、
抗セントロメア抗体(-)、抗SCL70抗体(-)、抗RNP抗体(-)
- 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

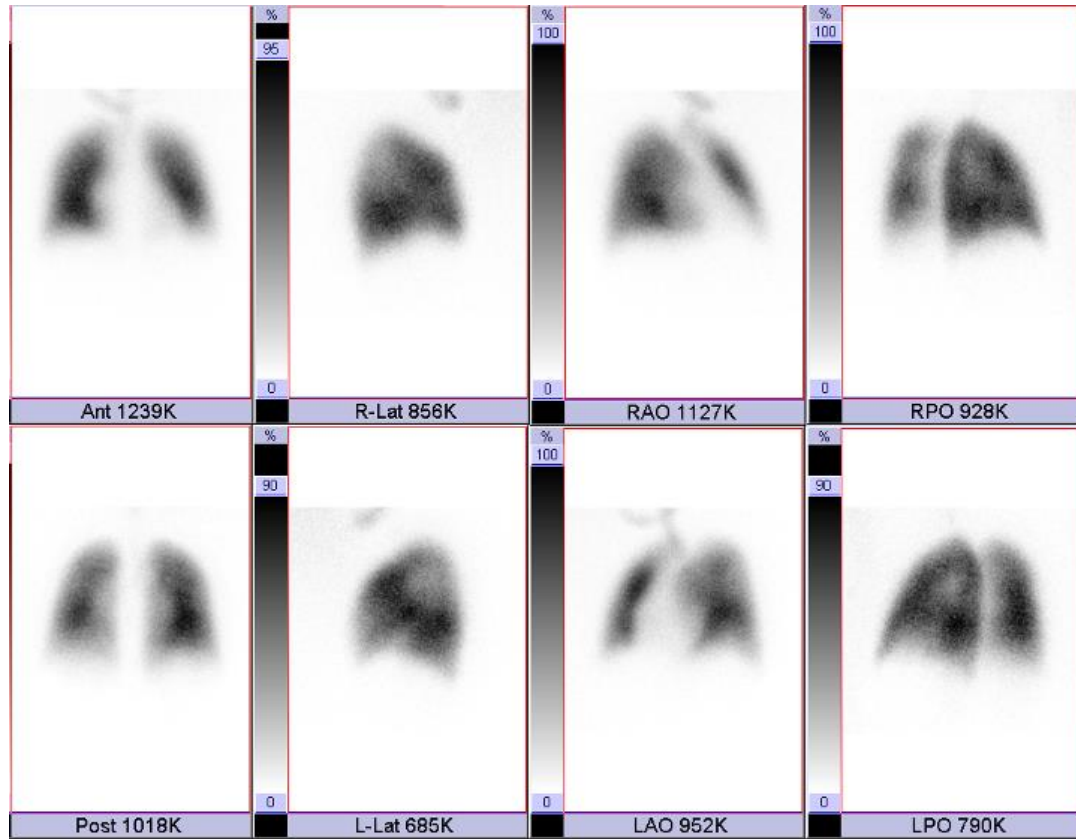
Case⑥ 32歲 ♂ 肺動脈CT



Case⑥ 32歳 ♂ 肺動脈CT

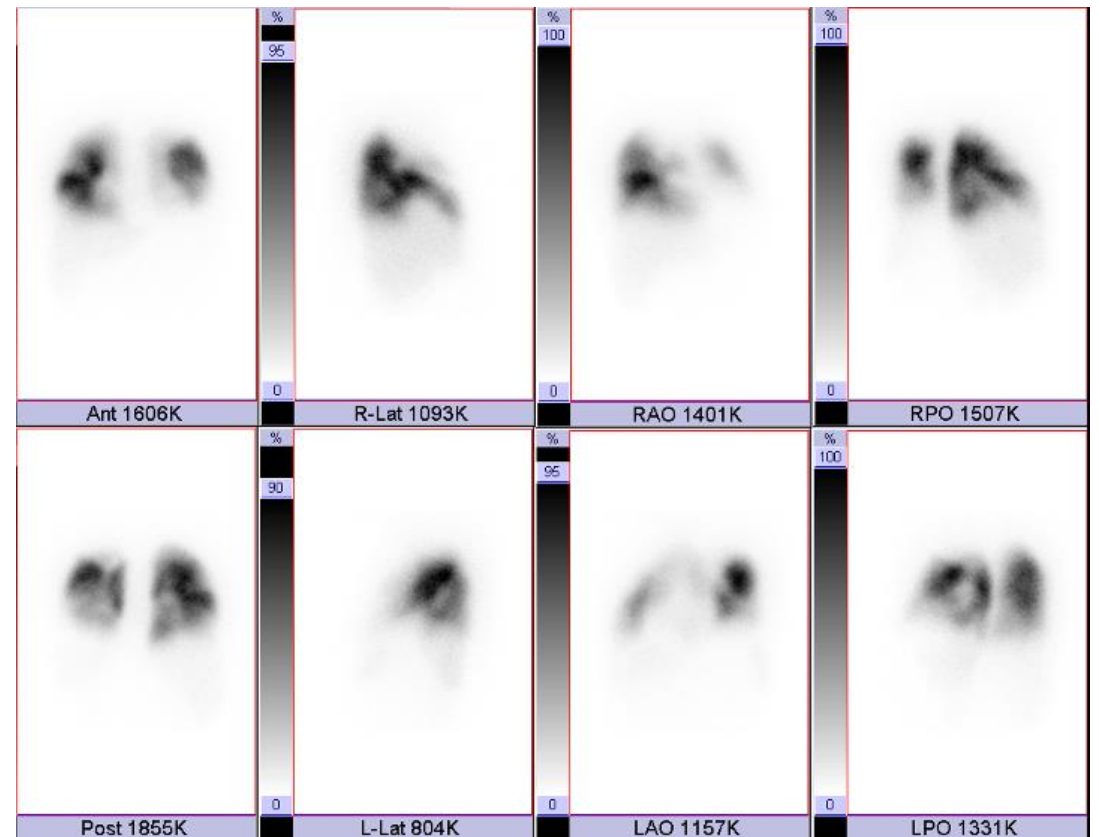


Case⑥ 32歳 ♂ 肺換気血流シンチ



換気シンチ

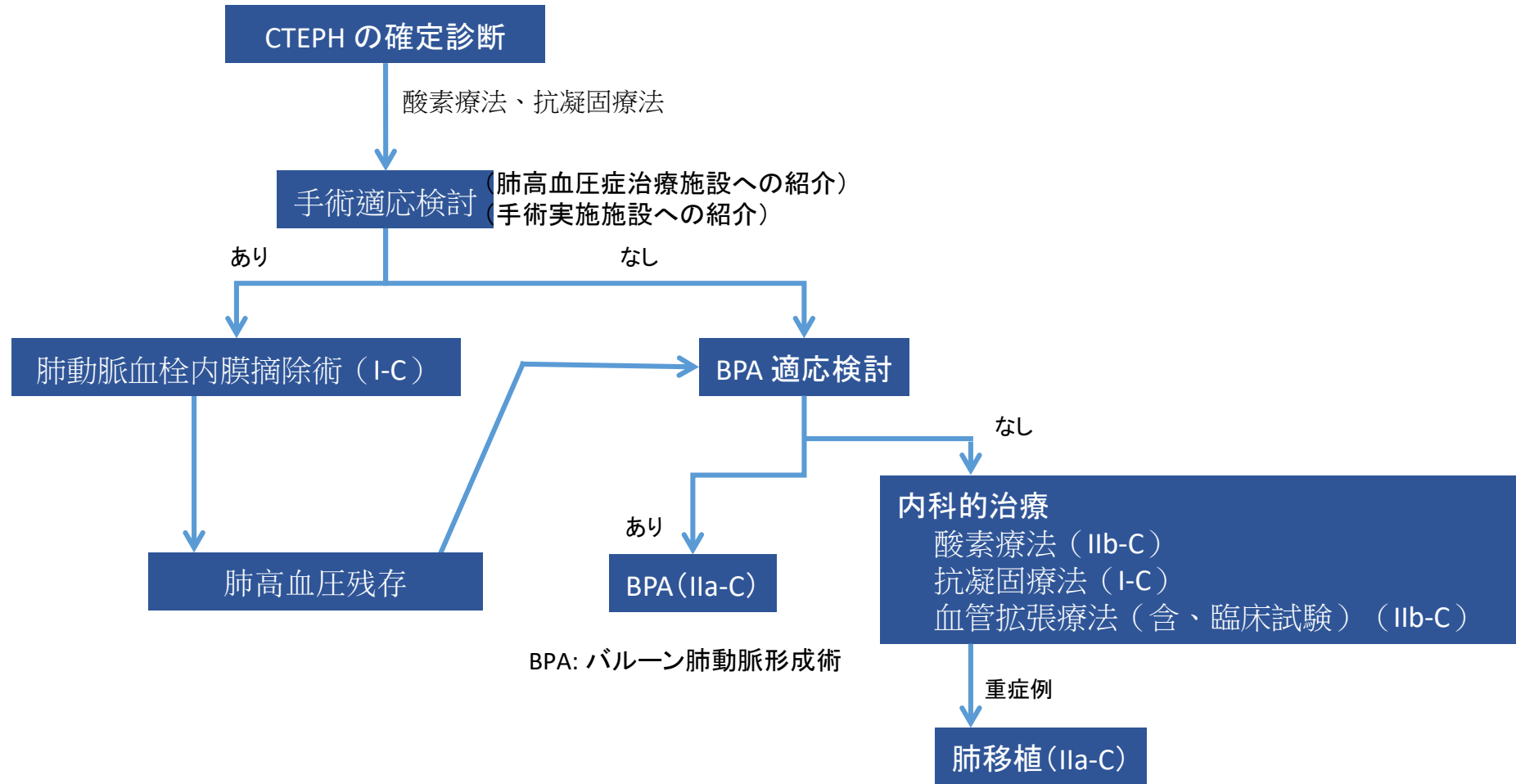
右肺上葉背部(S^2)、左上葉背部(S^{1+2})、
左下葉上背部(S^6)、左肺下葉底部(S^8 、 S^{10})の一部
に換気低下



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



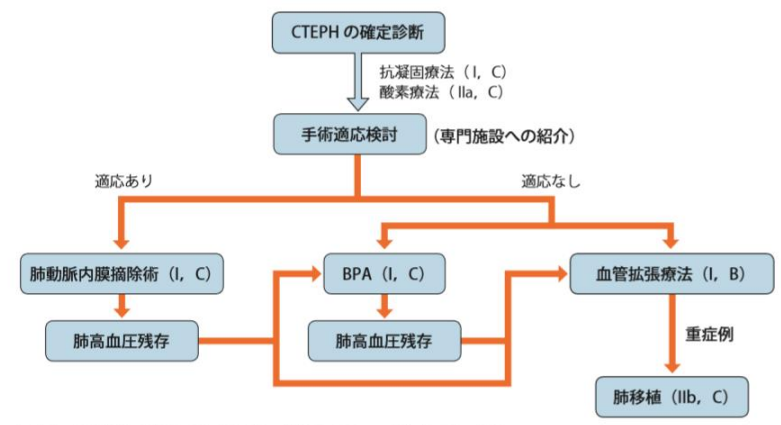


図16 CTEPHの治療アルゴリズム (推奨クラス, エビデンスレベル)

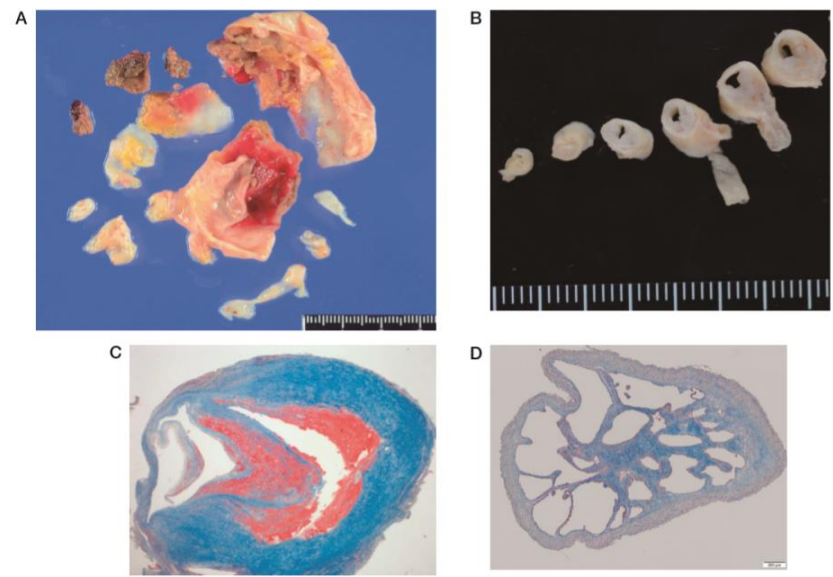


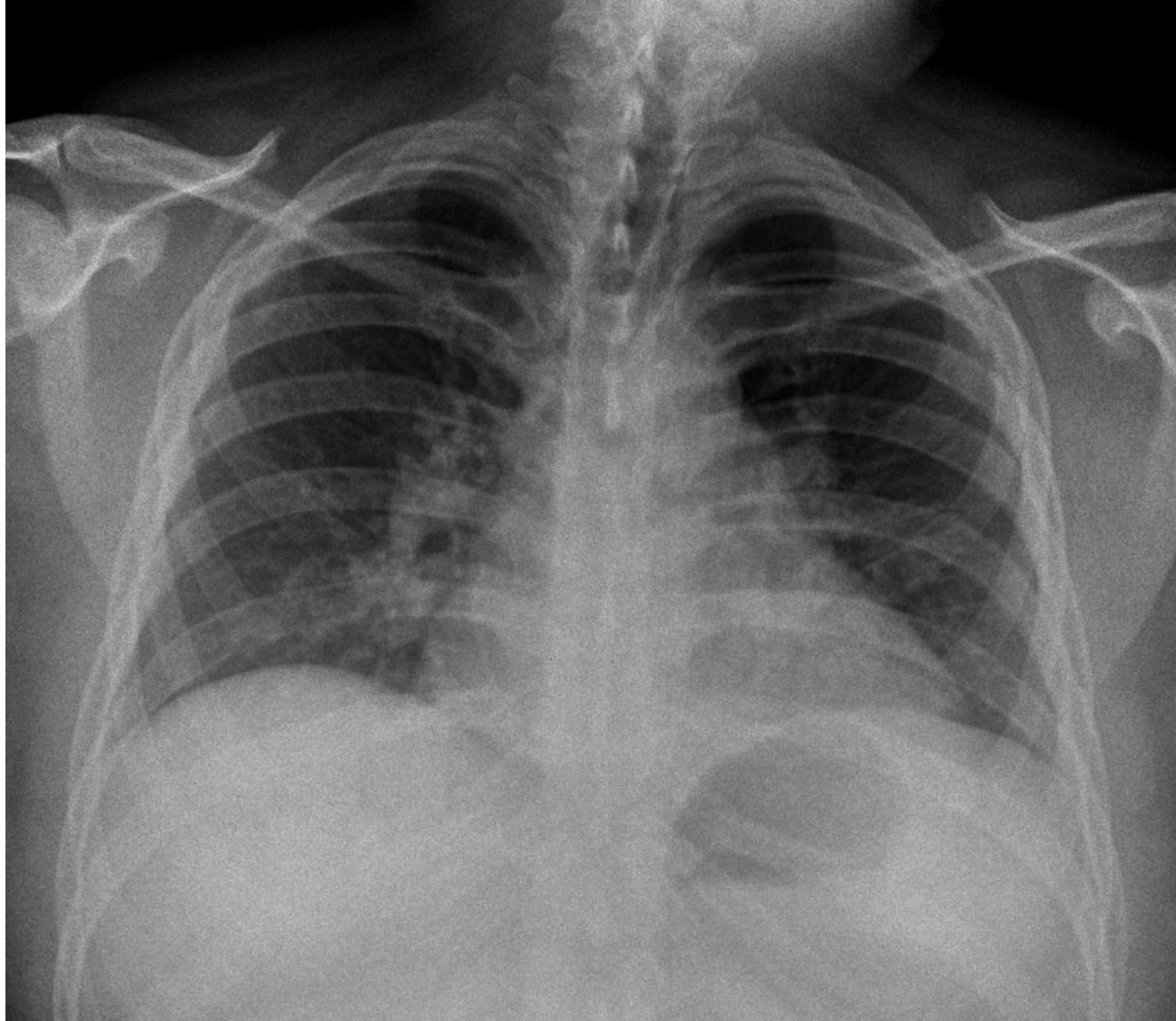
図17 手術により摘出されたCTEPH患者の肺動脈内膜

A: 主肺動脈の近くには大量の血栓が付着している。
 B: 摘出された末梢肺動脈は再開通している。
 C: 肺葉動脈レベルでは、壁に血栓による内膜肥厚を認める。
 D: 末梢の区域枝動脈レベル以下では、節状の再疎通像が認められる。

Case⑦ 32才 女

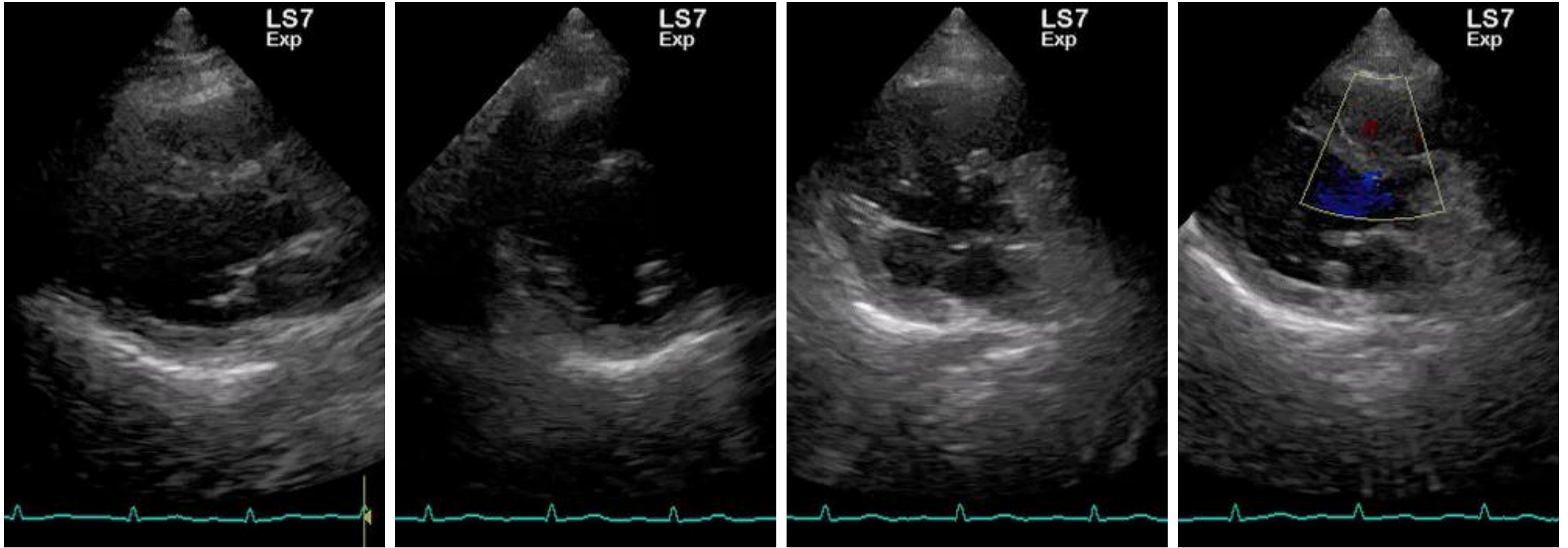
- 主訴：低酸素血症
- ダウン症で小児期に心室中隔欠損症（心室瘤、小シャント）指摘。夜間の低酸素血症のため夜間のみ在宅酸素療法施行。
- 子宮がんのためT病院婦人科にて全摘術。その際、肺高血圧を指摘され原因検索のため当院紹介受診
- 136cm、71.6kg。BP94/60mmHg、HR60/分。
- 胸骨左縁第4肋間に収縮期雑音聴取。

Case⑦ 32才 女



CTR54%

Case⑦ 32才 ♀ 心エコー一所見



TR flow 2.91m/s 推定肺動脈収縮期圧 39-44mmHg E/e' 9.4

ウオッチパッド検査

睡眠検査レポート

サマリー

開始時刻:	21:15:52
終了時刻:	7:16:38
検査時間:	10 hrs, 0 min

睡眠時間	9 hrs, 46 min
REM睡眠の割合 %:	15.2

睡眠時無呼吸指数

	REM	NREM	All Night
pRDI:	76.0	83.6	82.5
pAHI:	75.1	83.6	82.4
ODI:	77.7	78.2	78.1

Indices are calculated using valid sleep time of 8 hrs, 10 min.
pRDI/pAHI are calculated using oxi desaturations $\geq 3\%$

平均値:	74	最低値:	51	最大値:	97
平均最低酸素飽和度 (%):	70				

酸素飽和度の低下. %:	4-9	10-20	>20	Total
イベント数	359	268	12	639
割合 %	56.2	41.9	1.9	100.0

酸素飽和度, %:	<90	<88	<85	<80	<70
持続時間 (minutes):	483.2	470.2	443.4	364.9	133.2
睡眠中 %	82.3	80.1	75.6	62.2	22.7

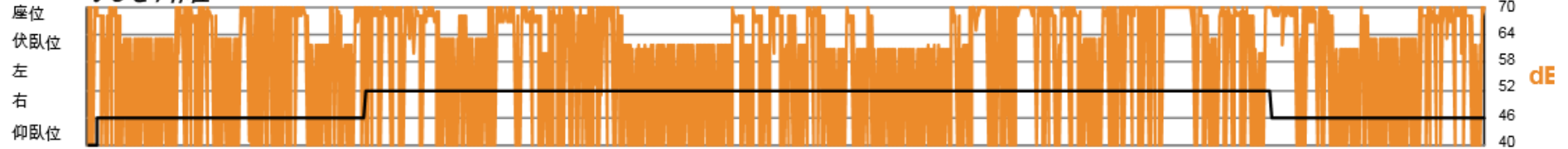
睡眠中の脈拍数 (BPM)

平均値:	83	最低値:	59	最大値:	105
------	----	------	----	------	-----

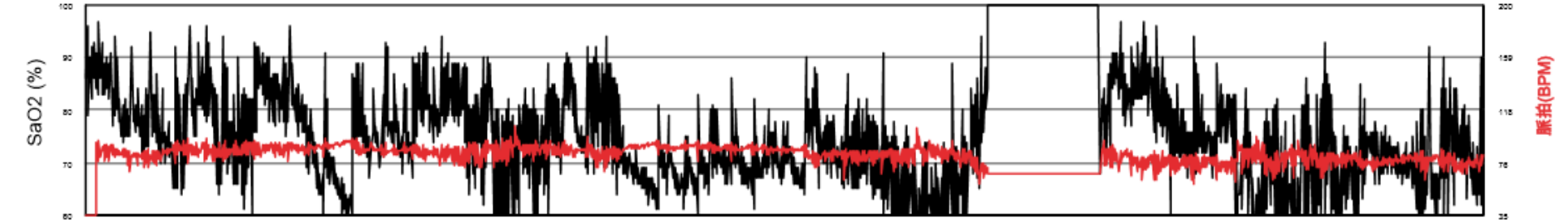
PAT呼吸イベント



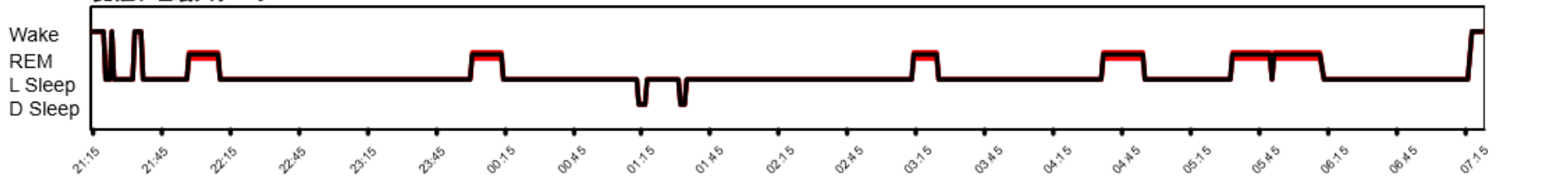
いびき / 体位



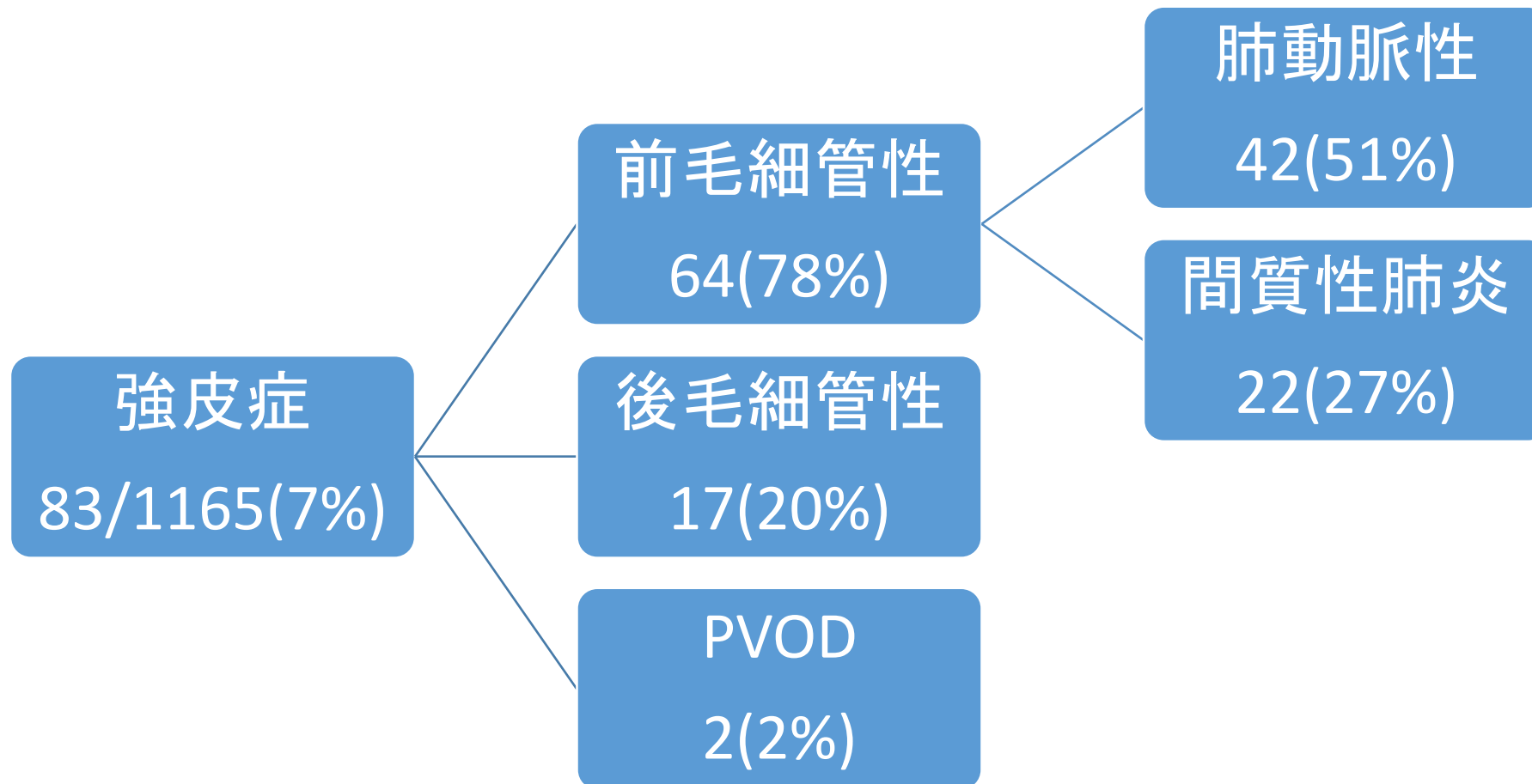
酸素飽和度 / 脈拍数



覚醒 / 睡眠ステージ



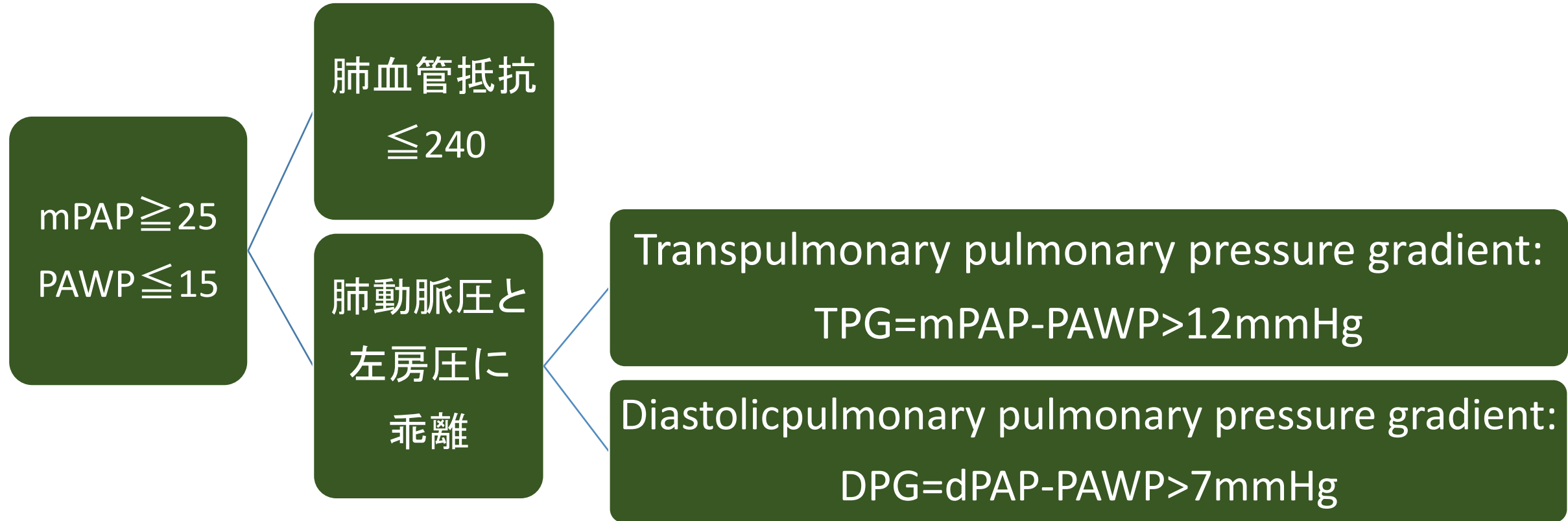
強皮症に伴う肺高血圧の多彩な病態



PVOD:Pulmonary veno-occlusive disease(肺静脈閉塞症)
末梢静脈に線維性組織による高度狭窄、閉塞をきたす

J.Rhumatol.2010;37:2290

強皮症に伴う左室拡張障害の鑑別



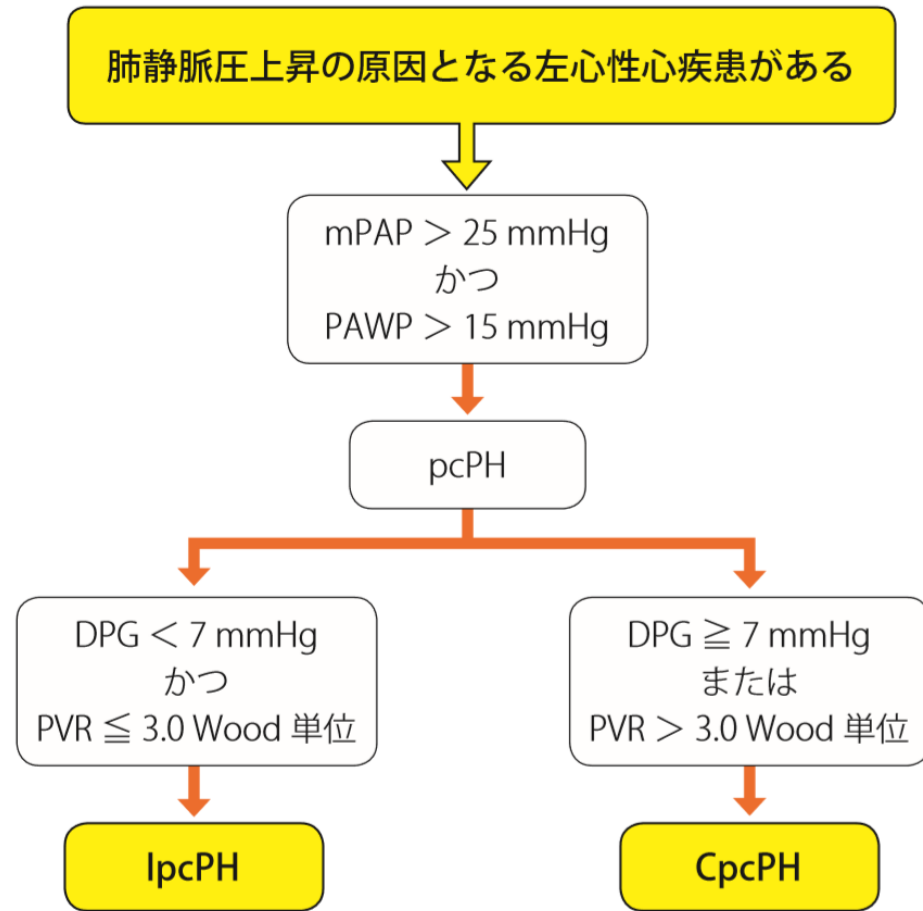


図 12 左心性心疾患に伴う肺高血圧症の診断アルゴリズム

注) ESC/ERS の肺高血圧症診断・治療ガイドライン 2015 では、DPG と PVR を用い、 $DPG < 7 \text{ mmHg}$ かつ / または $PVR \leq 3.0 \text{ Wood 単位}$ であれば lpcPH と定義しているが、これでは lpcPH と CpcPH のオーバーラップが生じてしまう。本ガイドラインでは $DPG \geq 7 \text{ mmHg}$ または $PVR > 3.0 \text{ Wood 単位}$ であれば pre-capillary な肺高血圧症の要素が加わっているものと考えて、 $DPG < 7 \text{ mmHg}$ かつ $PVR \leq 3.0 \text{ Wood 単位}$ の場合のみを lpcPH とした。

Case⑧9288

75才 女

強皮症、肺水腫

LVDd43

LVDs30

IVS10.4

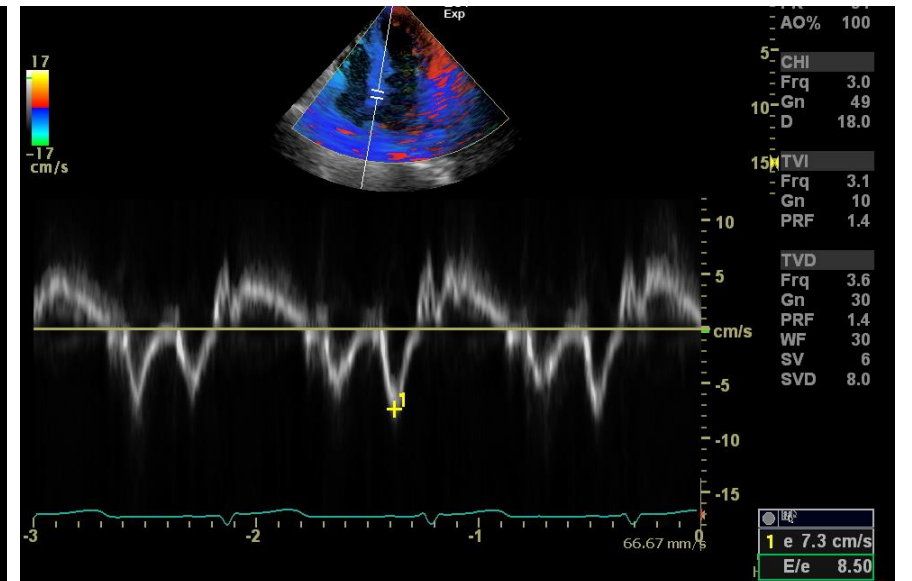
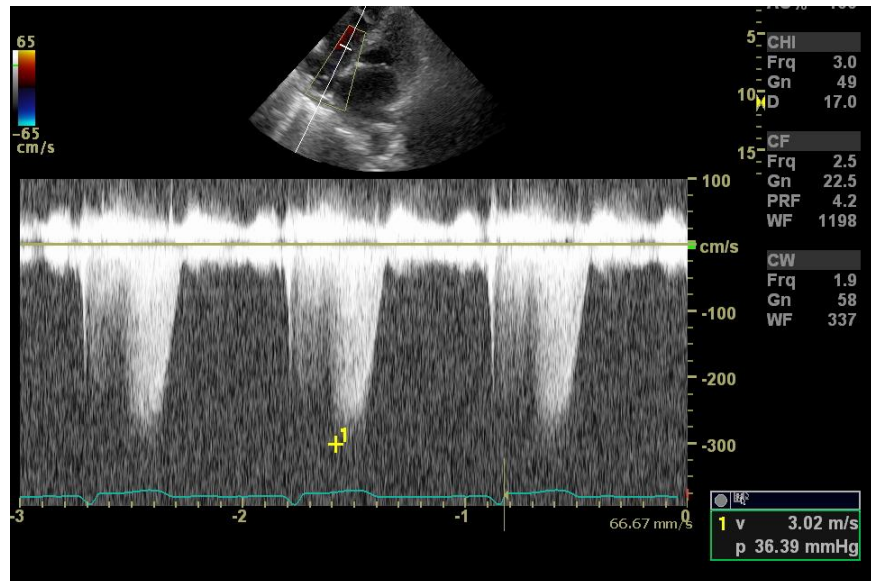
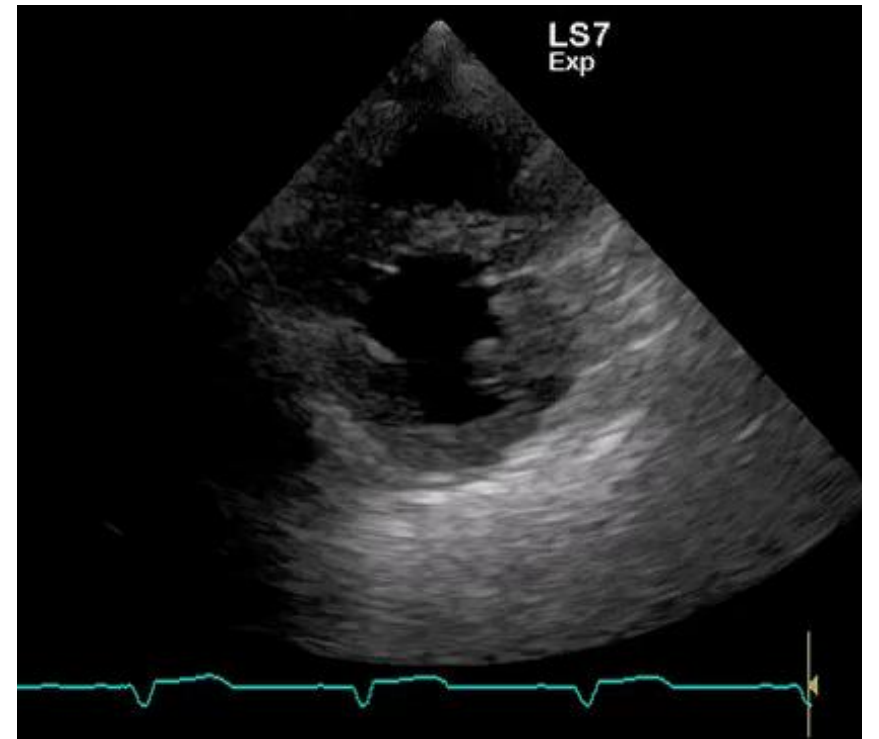
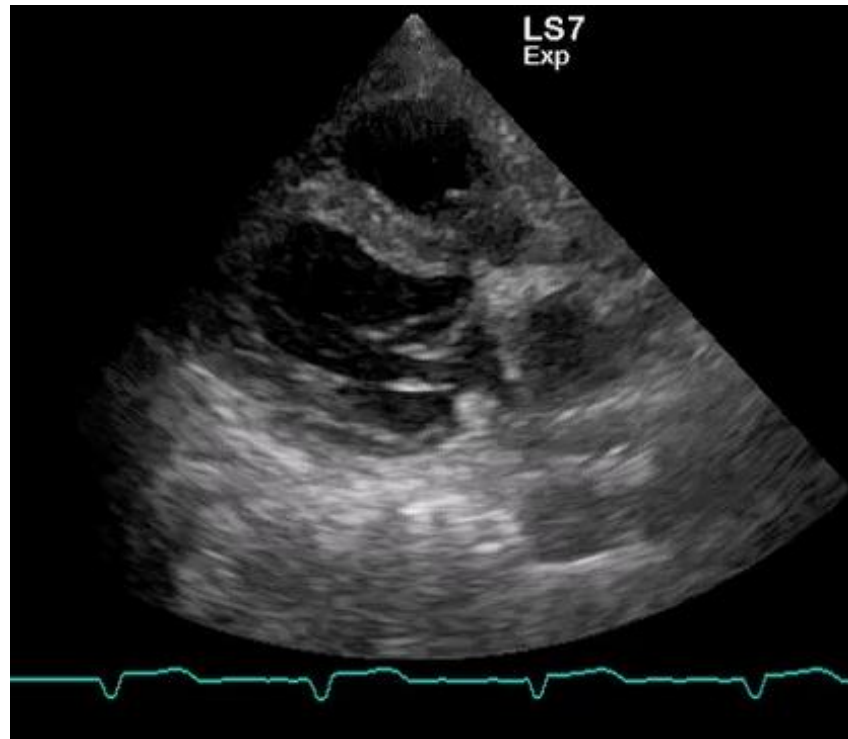
PW9.1

EF0.57

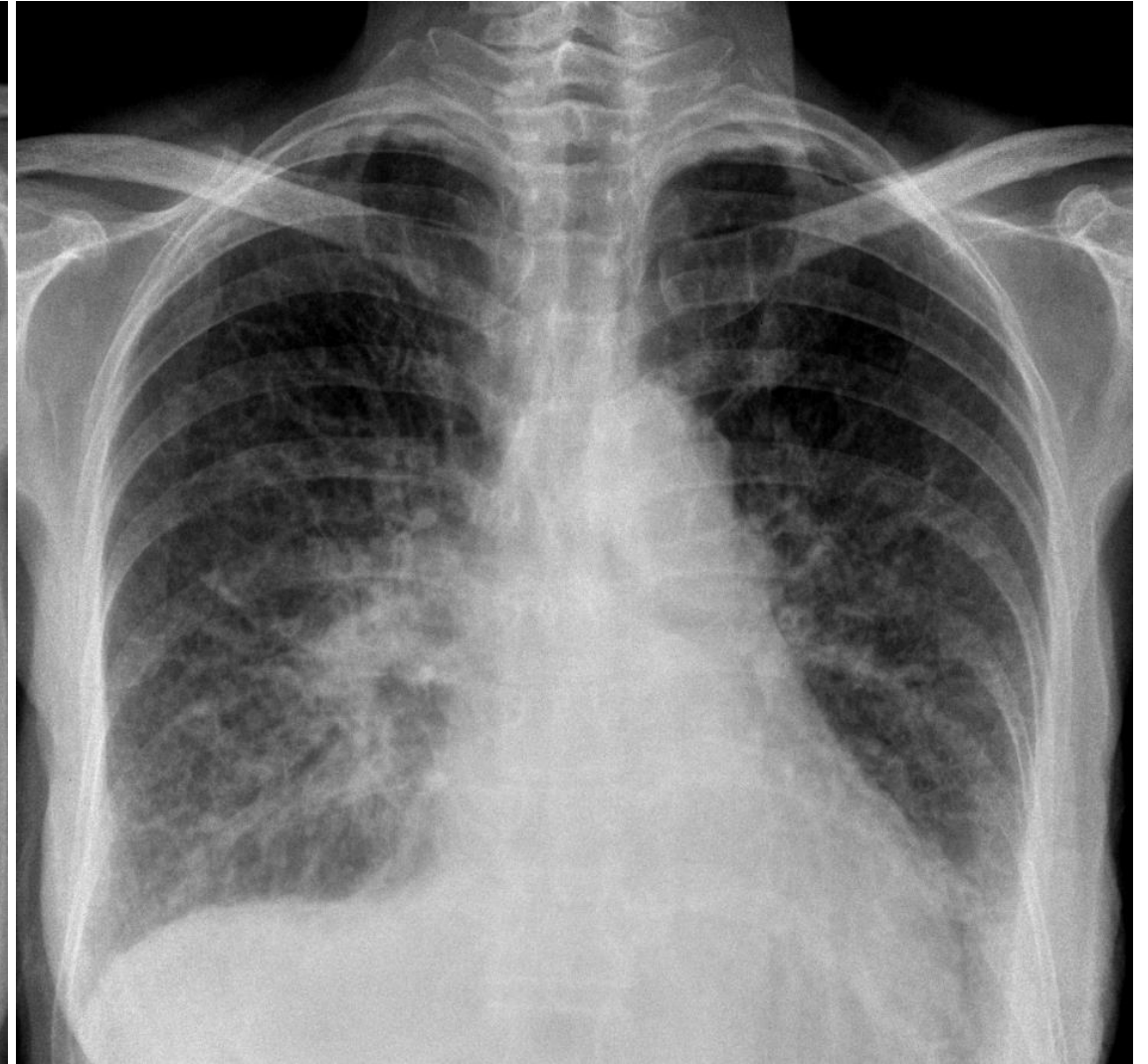
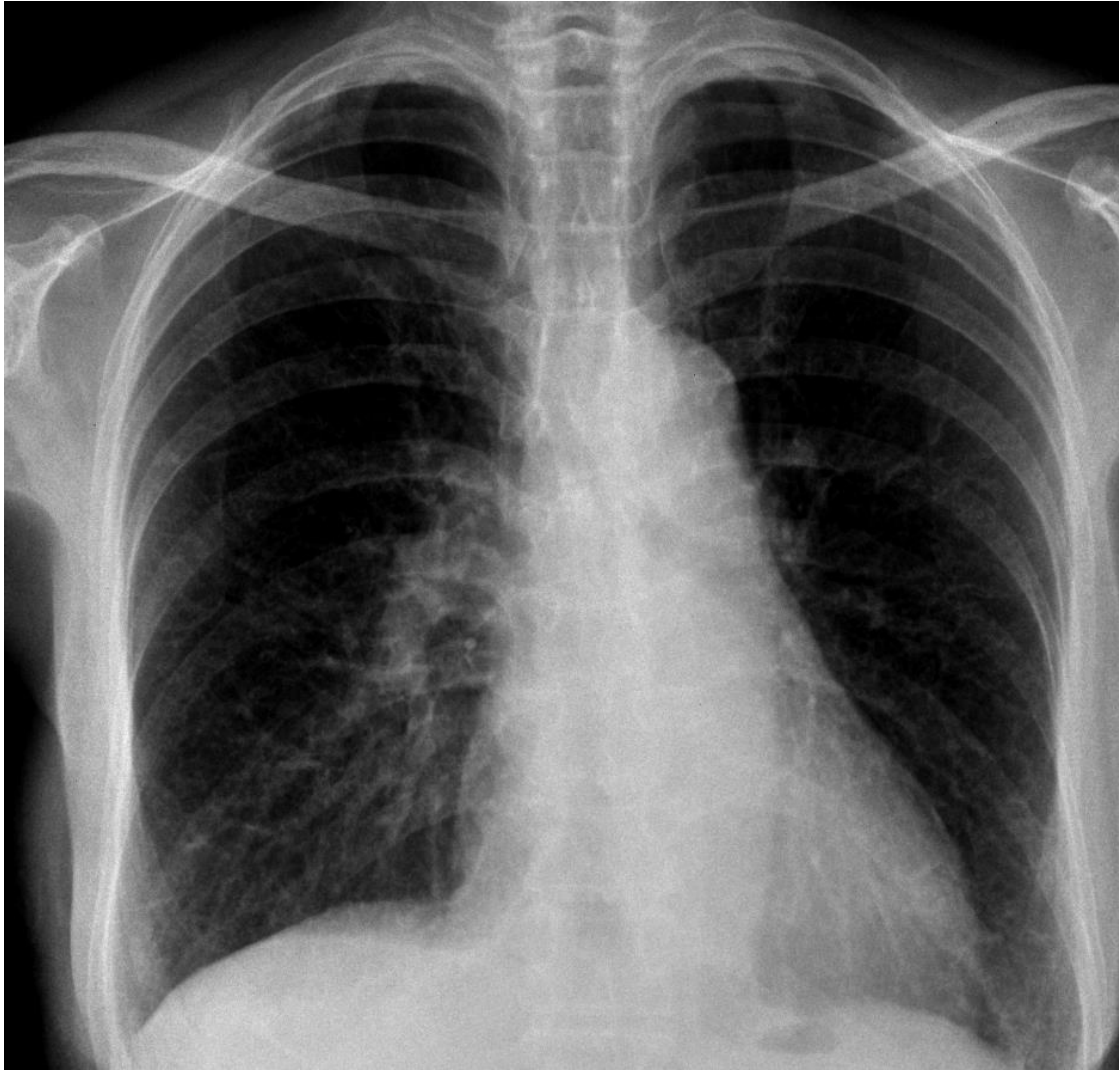
E/e'8.5

TRFV3.02

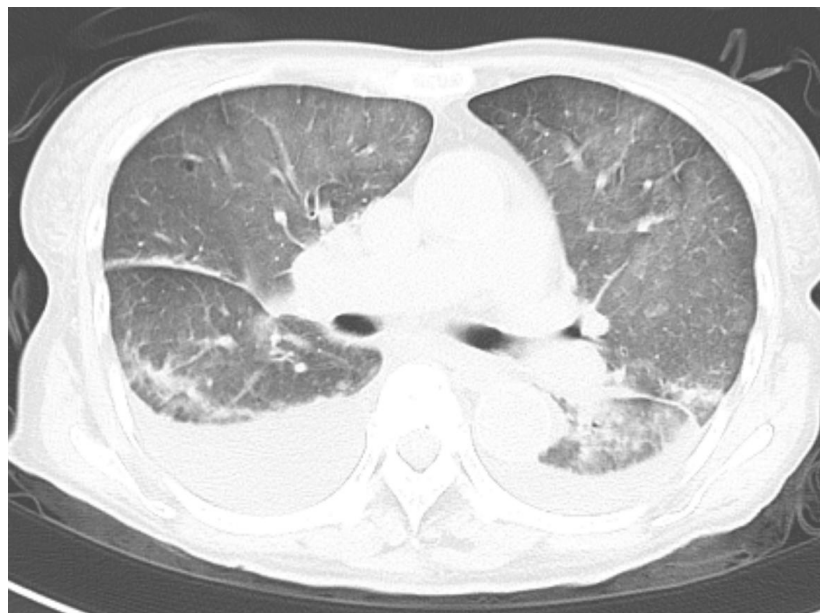
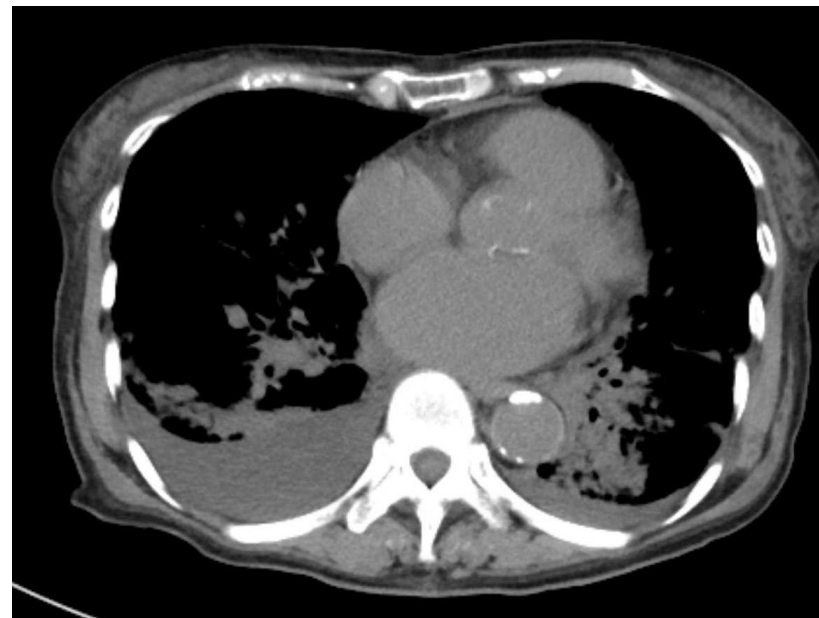
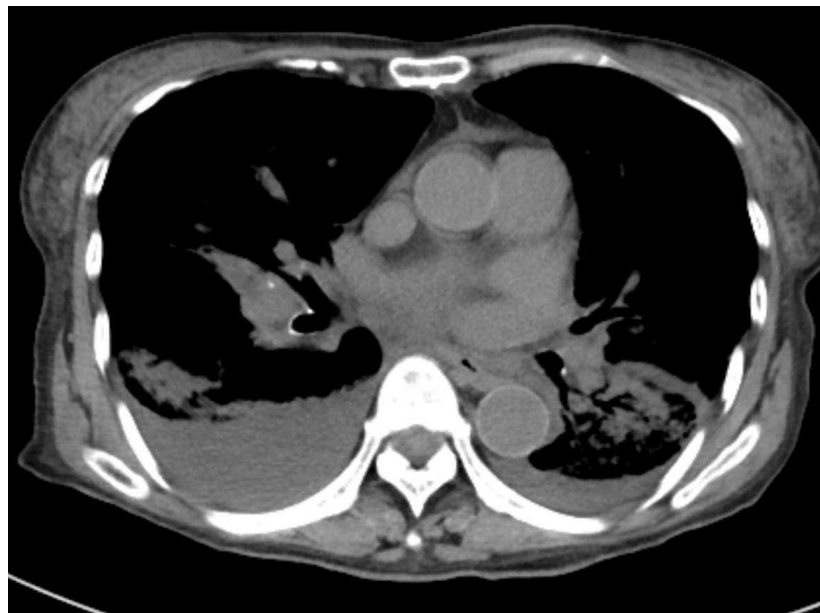
ePVSP47mmHg



Case⑧9288 75才 女 強皮症、肺水腫



Case⑧9288 75才 女
強皮症、肺水腫



こんな症例どうします？

若年女性の動悸、息切れ、めまい

心電図、胸部XP正常..でも症状持続！

メンタルクリニックに行きなさい→
心エコーをやりましょう！

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
11	2017/6/15	東北大学循環器内科講師 杉村 宏一郎先生	循環器専門医からみた肺動脈性肺高血圧症の治療戦略
12	2017/8/25	岡山医療センター循環器内科医長 松原 広己先生	肺高血圧症の再診の治療
13	2017/9/15	札幌医大循環器内科准教授 橋本 暁佳 リウマチ内科学教授 高橋 裕樹先生	肺高血圧症の早期診断と治療方針/知っておきたい膠原病診断のポイント

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。