

肺高血圧症の診断と治療

下川原 裕人¹⁾

¹⁾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

はじめに

肺高血圧症(pulmonary hypertension: PH)は、本邦では現在、右心カテーテル検査における安静時の平均肺動脈圧(mean pulmonary arterial pressure: mPAP) ≥ 25 mmHgと定義されている。欧州心臓病学会と欧州呼吸器学会の肺高血圧症に関する合同ガイドラインが7年ぶり変更され¹⁾、肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)の診断基準が mPAP > 20 mmHg、肺動脈楔入圧 ≤ 15 mmHg、肺血管抵抗値 > 2 WU に改訂されたため、今後変更されていく可能性がある。臨床的にはその原因疾患に応じて 1 群: 肺動脈性肺高血圧症(PAH), 2 群: 左心系疾患に伴う PH, 3 群: 肺疾患及び/または低酸素血症による PH, 4 群: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH), 5 群: 詳細不明・多因子の機序による PH の 5 つに群別される。本稿では、1群と4群の診断と治療を中心に概説する。

1. 肺高血圧症の症状と診断

(1) 症状

PH において典型的な症状は労作時呼吸困難、息切れ、易疲労感と非特異的であり、右心不全の進行に伴い下腿浮腫や体重増加、失神といった症状も出現する。

(2) 各種検査と診断の流れ

上記自覚症状を有する患者のうち、胸部 X 線検査で心拡大、左第2弓の突出や拡大、心電図検査で右軸偏位、右側胸部誘導の R 波増高や T 波の陰転化等が認められれば、PH の存在が強く疑われる。このような症例では、積極的に心エコー図検査を施行し、右室・右房の拡大、短軸像での左室の圧排像、三尖弁逆流速度の上昇等の有無を確認する。最終的には右心カテーテル検査を施行する。本邦においては、安静時 mPAP が 25mmHg 以上、肺血管抵抗値 3 Wood unit 以上、肺動脈楔入圧 15mmHg 以下であることを証明し確定診断を行う。PAH の診断を確定するためには、まず経胸壁心エコー、呼吸機能検査、CT や MRI、肺換気血流シンチグラムや肺動脈造影検査の所見から、頻度の高い第 2 群の左心系心疾患による PH と、第 3 群の呼吸器疾患による PH、さらには第 4 群の CTEPH の鑑別を行う。CTEPH の診断の詳細に関しては、後述する。これらの疾患が除外された場合には第 1 群の PAH の診断に至る(表 1)。PAH と診断確定すれば、結合組織病や門脈性肺高血圧症、先天性心疾患等の PAH の原因となる疾患の鑑別を行う必要がある。

2. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

(1) PAH とは

PAH とは特発性、遺伝性、薬物・毒物誘発性、各種疾患関連性[結合組織病、ヒト免疫不全ウイルス感染症、門脈圧亢進症、先天性心疾患などが原因で、末梢肺動脈の中膜・内膜肥厚による閉塞病変と plexiform lesion を含む複合病変により肺血管床が減少し、その結果として、肺動脈圧、肺血管抵抗値の上昇をきたす疾患群である。PAH はかつて、徐々に進行する右心不全から死に至る難治性疾患として捉えられてきた。しかし、過去 20 年間の研究により新しい治療薬や治療法が開発され、PAH の治療は大きく変化した。それに伴い、PAH 患者の予後も大幅に改善してきた。良好な治療成績を得るためには、速やかな確定診断と、臨床症状や血行動態の重症度に応じた治療方針の決定が重要である。

(2) PAH の治療

1) 薬物治療

PAH の治療目標は、血行動態の正常化、つまり心拍出量を低下させることなく右心カテーテル検査における mPAP を正常値(25mmHg 以下)に低下させることである。現実的には mPAP を 30mmHg 未満に保つことが妥当な治療目標ではないかと考える。PAH 治療戦略の基軸は以下に示す 3 点であると考えている。まず第 1 点は早期治療介入である。シルデナフィルという薬剤の長期試験である SUPER-2 試験において、わずか 3 か月間プラセボ群に割り付けられた症例の長期予後は、治験が終了し実薬が開始された後でも実薬群に比しはるかに劣っていた²⁾。この結果は初期治療の遅れが予後に大きく影響する可能性があることを示しており、PAH ではできるだけ早期の治療介入が重要であることを示している。第 2 点は肺血管拡張薬の早期併用である。PAH に対するマシテンタンの治療効果を見た SERAPHIN 試験では、約 60%の患者が併用薬をすでに内服していたが、プラセボ群に対してマシテンタン群でイベント発生率が低かった³⁾。GRIPHON 試験でも同様に、約 80%の患者が併用薬をすでに内服していたにも関わらず、プラセボ群に対してセレキシパグ群で有意にイベント発生率が低かった⁴⁾。さらに、アンプリセンタンとタダラフィルを治療初期から併用し、その治療効果を見た AMBITION 試験では、初期併用群の方がいずれの単剤群に対しても死亡、もしくは病態の悪化の発現リスクを 50%低下させたと報告された⁵⁾。これらの結果は、肺高血圧症に対して治療開始初期から作用機序の異なる薬剤を併用する、初期併用療法 (upfront combination therapy) の有用性を示している。そのため、早期の血行動態の改

善のためには、治療開始初期の段階から肺血管拡張薬の併用療法(薬剤を組み合わせる使用法)を行うことが重要と考えられている。

第3点は、十分に強力な血管拡張作用を有する薬剤を使用することである。本邦で使用可能な肺血管拡張薬の中には、経口薬と非経口薬(静注薬)が存在する。非経口薬は、患者自身による在宅での薬液の調整や携帯ポンプの使用が必要なうえ、下顎痛や足底痛、下痢、血小板数減少等の副作用が起こるというデメリットがあるが、全ての肺血管拡張薬の中で治療効果が最も高いという最大のメリットを有している。内服薬による治療だけでは効果が不十分であると予想されるような症例や、内服開始後の右心カテーテル検査において mPAP の低下が不十分であるような症例では、躊躇なく非経口薬の併用に踏み切るべきである。その他の治療法については、本疾患の本体が右心不全であることから、安静と塩分・水分摂取の制限や適切な強心薬・利尿薬の使用等の一般的な心不全における管理が必須である。労作時の低酸素血症が認められる症例では、低酸素による肺動脈の攣縮を防ぐために酸素療法の徹底も効果的である。さらに、鉄欠乏性貧血の存在は PH の増悪に強く関連することから、欧米のガイドラインでは鉄剤の投与による貧血の補正を積極的に推奨している⁷⁾。

3. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

(1)CTEPH とは

CTEPH は、器質化した血栓による肺動脈の慢性閉塞・狭窄が原因で肺高血圧症を呈する疾患である。自覚症状としては前述の PAH と同様に、労作時息切れ、体重増加や下腿浮腫などの右心不全兆候、全身倦怠感、胸部不快感等があり、重症例では失神をきたすこともある。2017年度の欧州からの報告によると急性肺塞栓症例の2.3%が慢性期にCTEPHに移行するとされている⁸⁾。一方でCTEPHの25-75%には急性肺塞栓症の既往がない事も報告されており⁷⁾、急性肺塞栓症はCTEPHの一因に過ぎないと考えられている。抗リン脂質抗体症候群やプロテインC・Sの欠損や欠乏、第Ⅷ因子上昇等の先天的凝固異常、深部静脈血栓症や悪性腫瘍、甲状腺機能低下症等の基礎疾患、ペースメーカー・脾臓摘出術の病歴などがCTEPHの危険因子として指摘されているが、CTEPHの発症機序は現在でも不明のままである。

(2)CTEPH の診断

CTEPHは薬物治療が中心のPAHとは異なり、後述する外科的手術やカテーテル治療といった侵襲的治療が著効するため、心電図・胸部レントゲン検査・経胸壁心臓超音波検査でPHが疑われる場合には、肺換気血流シンチグラフィ検査を行い、CTEPHを確実に鑑別することが重要である(図1)。同検査で換気血流不均衡が認められれば、CTEPHの可能性が高くなるため専門医療機関へ紹介する。現在本邦では、最終的に右心カテーテル検査

で mPAP \geq 25 mmHg かつ肺動脈楔入圧 \leq 15 mmHg を証明し、肺動脈造影検査で肺動脈の器質化血栓による狭窄・閉塞所見を証明できれば確定診断となる。

(3)CTEPH に対する治療

CTEPH に対する治療は、①外科的開胸手術である肺動脈血栓内膜摘除術(pulmonary endarterectomy: PEA)、②バルーンカテーテルを使用した経皮的治療であるバルーン肺動脈拡張術(balloon pulmonary angioplasty: BPA)、③内服治療の3つで構成されている。いずれの治療法を選択するかは、病変の局在(器質化した血栓が肺動脈のどの部位に存在するか)や患者年齢、併存・合併疾患の有無等により決定される(図2)。

①外科的治療:PEA

CTEPHは、病変の局在に応じて中枢型(肺動脈本幹から肺葉・区域動脈を主体とした病変)と末梢型(区域動脈よりも末梢の小動脈を主体とした病変)の2つに分類される。中枢型CTEPHはPEAの良い適応であると考えられている。かつて、末梢型CTEPHは外科的到達性の困難さや術後の遺残病変による残存PHのため中枢型と比較して不良な治療成績が報告されてきた。しかし、欧米の経験豊富な施設からの良好な治療成績が報告され、現在では末梢型CTEPHに対してもPEAを推奨する動きが見られる。しかしながら、手術難易度の高さや熟練したオペレーターの不足により、本邦ではPEA施行可能な施設は限定されている。

②カテーテル治療:BPA

BPAは2001年にFeinsteinらが18症例のCTEPH患者に対するBPAの治療成績を報告したが⁹⁾、血行動態の改善に比して高頻度な合併症も報告されたため、報告当時、普及には至らなかった。筆者らの施設では2004年に初めてのBPAを施行して以降、治療法の試行錯誤を繰り返して、2012年にCTEPH68症例に対して改良版のBPAとして、その治療成績を報告した⁹⁾。その報告以降、日本及び世界各国でもBPA治療が行われるようになり、近年各国での治療成績が報告されている。一方で血行動態の改善や合併症発生率に関する治療成績には、世界各国の間でばらつきがあることも事実であり、安全で有効なBPA治療の確立には、長期的な多施設データの解析や術者の育成を含めた技術的な交流が必要であると考えられている。BPAの適応に関しては、手術非適応と判断されたほぼ全ての症例がBPAの対象となりうる。具体的には、外科的到達困難な末梢病変を有する症例や、高齢患者や併存疾患を有する等の理由でPEA手術困難と判断された症例、またPEA後の残存PH症例がBPAの適応と考えられる。しかしながら、BPA治療の際には造影剤の使用が必須であり、ステロイド等の前処置を行ってもコントロール困難なヨード造影剤アレルギーを有する症例はBPAの施行は難しい。

③内服治療

CTEPH においては血栓予防のため終生の抗凝固療法継続が必須である。当院ではワルファリンであれば PT-INR:2-3 程度を目安に容量調整を行っている。近年使用する機会が増えている直接経口抗凝固薬においては、ワルファリンと比して出血イベントの発症率が少ないと報告された一方で¹⁰⁾、抗リン脂質抗体症候群患者等の先天性凝固異常を有する患者においては、ワルファリンと比較して血栓イベントの再発率が高かったとする報告もある¹¹⁾。そのため先天性凝固異常を有する症例では、ワルファリンの使用が推奨されている。

現在 CTEPH に対して使用できる肺血管拡張薬は可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトと選択的プロスタサイクリン受容体作動薬であるセレキシバグのみである。薬剤の使用により血行動態や運動耐容能の改善が得られることが報告されている¹²⁻¹³⁾。BPA と内服治療との間で有効性と安全性を比較した多施設無作為化対照試験試験において、CTEPH 患者における予後規定因子である mPAP の低下を含めた血行動態の改善に関しては、BPA の方が優れていたと報告された¹⁴⁻¹⁵⁾。しかしながら、BPA により安静時の mPAP を 25mmHg 以下に改善させる事ができた症例であっても、運動耐容能の低下により労作時の息切れ等の自覚症状が残存する患者が存在することが報告されている¹⁶⁾。そのような残存自覚症状を有する患者において BPA と内服治療との併用療法が有効であると考えられている。現在、その妥当性について当施設を中心に多施設無作為化比較対象試験が現在進行中である(NCT04600492)。今後さらなるエビデンスの創出が待たれる。

【利益相反】

下川原医師はバイエル薬品株式会社および日本新薬株式会社から講演料を受領し、バイエル薬品株式会社から研究助成を受けた。

【引用文献】

- 1) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- 2) Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011 Nov;140(5):1274-1283.
- 3) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):809-18.

- 4) Sitbon O¹, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2522-33.
- 5) Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):834-44.
- 6) Yvonne M. Ende-Verhaar, Suzanne C. Cannegieter, Anton Vonk Noordegraaf, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601972.
- 7) Joanna Pepke-Zaba, Pavel Jansa, Nick H. Kim, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013; 41: 985-90.
- 8) Jeffrey A. Feinstein, Samuel Z. Goldhaber, James E. Lock, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10-13.
- 9) Sert Sena, Mutlu Bulent, Kocakaya Derya, et al. Real-life data of direct anticoagulant use, bleeding risk and venous thromboembolism recurrence in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients; an observational retrospective study. *Pulm Circ* 2020; 10: 2045894019873545.
- 10) Katherine Bunclark, Michael Newnham, Yi-Da Chiu, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 114-122.
- 11) Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 114-122.
- 12) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-329.
- 13) Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, et al. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2022; 60.
- 14) Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 949-960.
- 15) Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled

trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 961-971.

16) Kikuchi H, Goda A, Takeuchi K, et al. Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2020; 56.

【図説】

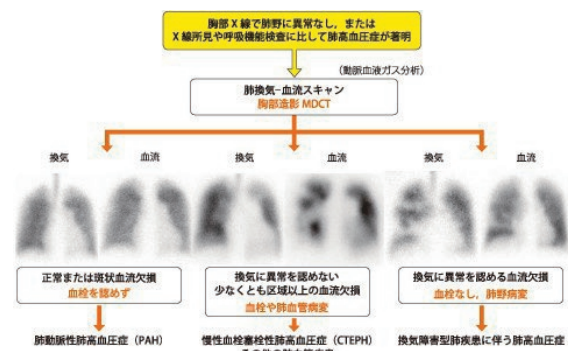


図 1: 原因不明の肺高血圧症に対するアプローチと慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の位置付け。日本循環器学会. 肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版)より抜粋

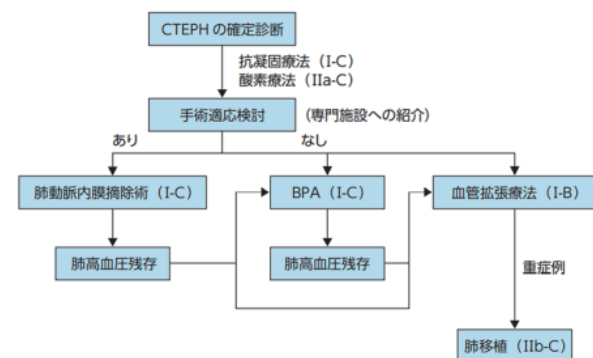


図 2: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の治療アルゴリズム(推奨クラス, エビデンスレベル)。慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)診療ガイドライン(日本肺高血圧症・肺循環学会)より抜粋

<p>第1群 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)</p> <p>1.1 特発性 PAH 1.2 遺伝性 PAH 1.2.1 BMPRI2 1.2.2 ALK1, ENG, SMAD3, CAV1, KCNK3 1.2.3 その他 1.3 薬物・毒物誘発性 PAH 1.4 各種疾患に伴う PAH 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 性染色体異常</p> <p>第1群 肺静脈線維性疾患 (PVOD) および/または肺毛細血管腫 (PCH)</p> <p>第1群 新生児慢性肺高血圧症 (PPHN)</p> <p>第2群 左心不全に伴う肺高血圧症</p> <p>2.1 左室収縮不全 2.2 左室拡張不全 2.3 弁膜疾患 2.4 先天性/後天性の左心流入路 / 流出道閉塞および先天性心疾患</p>	<p>第3群 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症</p> <p>3.1 慢性閉塞性肺疾患 3.2 間質性肺疾患 3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 3.4 睡眠呼吸障害 3.5 肺動脈低換気障害 3.6 高所における慢性曝露 3.7 発育障害</p> <p>第4群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)</p> <p>第5群 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症</p> <p>5.1 血液疾患: 慢性溶血性貧血、骨髄増殖性疾患、脾摘出 5.2 全身性疾患: サルコイドーシス、肺組織球増殖症、リンパ管嚢腫、肺嚢腫 5.3 代謝性疾患: 糖尿病、ゴーンシェ病、甲状腺疾患 5.4 その他: 腫瘍塞栓、線維性縦隔炎、慢性腎不全、区域性肺高血圧症</p>
---	---

表 1: 肺高血圧症の臨床分類 肺高血圧症治療ガイドライン (2017年改訂版)より引用