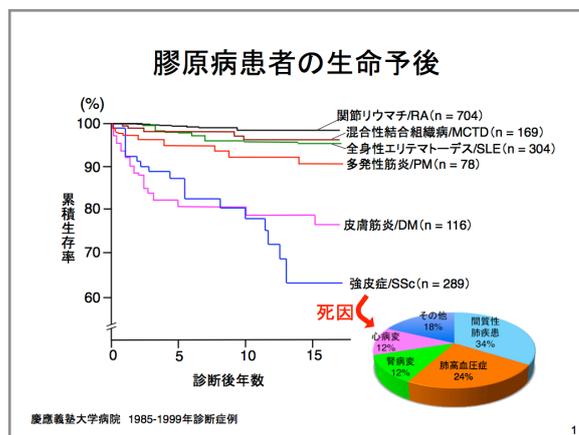


# 膠原病と肺高血圧症 1

肺高血圧症がどういうものなのか、さらに膠原病の患者さんにとって肺高血圧症をどのように理解して、ご自身の健康管理に役立てればよいかについてお話しします。



(参照 1)

このスライドは膠原病の疾患別にみた患者さんの生命予後です。生命予後とは、ある時点で診断された患者さんが何年後に何パーセント生存したかというデータです。ただし、膠原病のない方でも病気や事故などでお亡くなりになる方もいます。年齢を一致させた日本人一般の生命予後はおおよそ5年で99.2%、10年で98.5%というのが最近の統計になります。それを頭に入れて、それぞれの病気の生存率をみると、関節リウマチ、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスでは、診断から10年、15年たっても生存率は95%以上です。これら病気で命を落とす患者さんは、現在の医療で極めて少ないことがおわかりいただけるかと思います。

それに比べて、残念ながら生存率が経過とともに下がってしまう病気が強皮症です。不幸にも亡くなられた患者さんの死因を調べてみると、一番多いのは間質性肺炎または間質性肺疾患ですが、次に多いのが今日のテーマである肺高血圧症です。肺高血圧症を克服できれば、強皮症の生存率はかなり改善するはずです。

私自身、肺高血圧症の診療、研究を始めて20年以上たちますが、たくさんの患者さんといろいろな形で交流、診療させていただきました。その中でも私がまだ研修医、医者になりたての頃に経験した非常に印象の残る患者さんを紹介いたします

**症例: 24歳 女性**

**臨床経過:**

1992年1月 第一子出産3ヶ月後からレイノー現象と息切れを自覚

1992年4月 当院受診し、手背腫脹、手指硬化、白血球減少、抗U1RNP抗体高価陽性よりMCTDと診断

その際の評価で肺高血圧症と診断 (WHOクラスIII, mPAP 55 mmHg, CI 1.9 L/min)

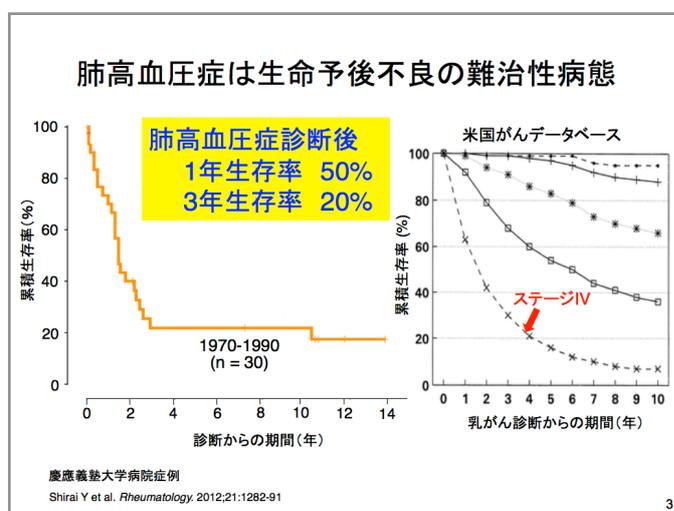
ブドニゾン20mgに加えてフルフェリン、利尿薬、ニフェジピンを開始

1993年1月 息切れ・むくみが進行し、家事も困難となった  
右心不全のために入院  
酸素投与、利尿薬増量により症状軽減するも mPAP 72 mmHgと上昇  
ステロイドパルス療法を施行  
シクロホスファミド50→100mg/日を追加

1993年3月 自宅で心停止の状態で見つかる

(参照 2)

24歳の若い女性で、当時まだ生まれたばかりの赤ちゃんをだっこして外来にいらっしやいました。そのときの訴えが、寒いときに指先が白や紫色になるレイノー現象でした。それから、歩くと少し息切れがしますけれども産後なので、たぶん、そのせいでしょうとおっしゃっていました。診察をすると、手全体が腫れて手指の皮膚が硬く、血液検査では白血球が少なく、抗U1RNP抗体が陽性で、混合性結合組織病と診断しました。息切れがあるため入院して調べてみると、肺高血圧症があることがわかりました。当時使える治療法のステロイド、利尿薬、抗凝固薬で治療を始めました。この時、患者さんに、私はこの子が成人になるまで生きられますかと聞かれました。当時から膠原病で肺高血圧症があると非常に予後が悪いことはわかっていたので、この質問に対してきちんと答えることができませんでした。そのあとも定期的に外来で拝見させていただきましたが、半年を過ぎると、かなり苦しくなって家事もできないような状態になって、入退院を繰り返すようになりました。ステロイドパルス療法をしたり、エンドキサンという免疫抑制薬を使用しましたが、残念ながら診断から1年の経過でお亡くなりになりました。



この当時は、肺高血圧症と診断されると多くの患者さんがこのような経過をたどっていました。肺高血圧症と診断された膠原病の患者さんの生命予後に関する当時のデータでは、診断から2年経つと8割以上の方が亡くなる極めて予後が悪い病態でした。ちなみに当時のステージ4の乳がんの患者さんは大体2年で8割ぐらいが亡くなっていました。ステージ4とは乳房以外の遠隔に転移がある、がんの末期と呼ばれる状態の患者さんです。この当時は膠原病で肺高血圧症と診断された方は、がんの末期と同じ生命予後でした。そのため、患者さんからどのくらい生きられるかと問われても正直に伝えることができませんでした。

肺高血圧症がどうしてこんなに患者さんの命を縮めてしまうのか、まずその病態について説明をしていきます。高血圧症って言葉をよく聞くとおもいます。これは、上腕などで計る体循環の動脈血圧が高いということです。今のガイドラインですと、上の血圧が140、下の血圧が90、これを超えると高血圧と呼びます。肺高血圧も基本的には全く同じで、肺

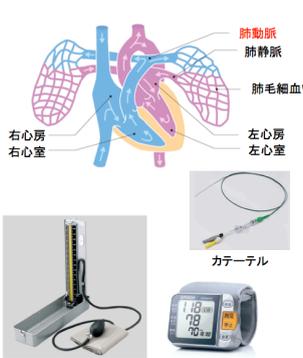
循環の血圧が上昇する病態です。体循環と肺循環は異なる血行動態を示します。全身から戻ってきた静脈血が右心房・右心室を通過して、肺の中に入れ込み、酸素と二酸化炭素を交換してきれいな血液になって、左心房・左心室に戻って心臓からポンプで全身に吐き出されます。そのときの右心系から肺に入っていく血管が肺動脈です。この血圧が上がるのが肺高血圧です。

### 肺高血圧症(PH)とは

肺高血圧症とは、「肺動脈圧が上昇する病態」の総称

肺高血圧症の診断基準(Nice 2013)

分類	mPAP(安静時) (mmHg)
正常上限	20
境界肺動脈圧 (Borderline mPAP)	21-24
明らかな肺高血圧 (Manifest PH)	≥ 25



右心房 右心室 左心房 左心室 肺動脈 肺静脈 肺毛細血管

カテーテル

高血圧症の分類(高血圧治療ガイドライン 2009)

分類	収縮期血圧 (mmHg)	かつ	拡張期血圧 (mmHg)
正常	< 130		< 85
正常高値	130-139	または	85-89
高血圧	≥ 140	または	≥ 90

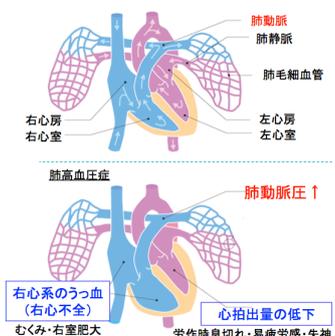
4 (参照 4)

もともと体血圧は 100 を超えますが、肺循環は非常に低圧で、正常では 20 を超えません。肺高血圧症は平均の圧が安静時に 25 を超えた状態と定義をされています。通常、体血圧は上腕、最近では手首でも簡単に測れます。残念ながら肺の血圧、肺動脈圧は簡単に測れません。測定にはカテーテルという管を首、腕、足の付け根から肺動脈まで進めて直接血圧を測ることが必要になります。体血圧より評価に困難を伴うことが、一般に認識がなかなか広まらない大きな理由です。

### 肺高血圧症(PH)の循環動態

肺高血圧症の診断基準(Nice 2013)

分類	mPAP(安静時) (mmHg)
正常上限	20
境界肺動脈圧 (Borderline mPAP)	21-24
明らかな肺高血圧 (Manifest PH)	≥ 25



右心房 右心室 左心房 左心室 肺動脈 肺静脈 肺毛細血管

肺高血圧症

右心系のうっ血  
(右心不全)  
むくみ・右室肥大

心拍出量の低下  
労作時息切れ・易疲労感・失神

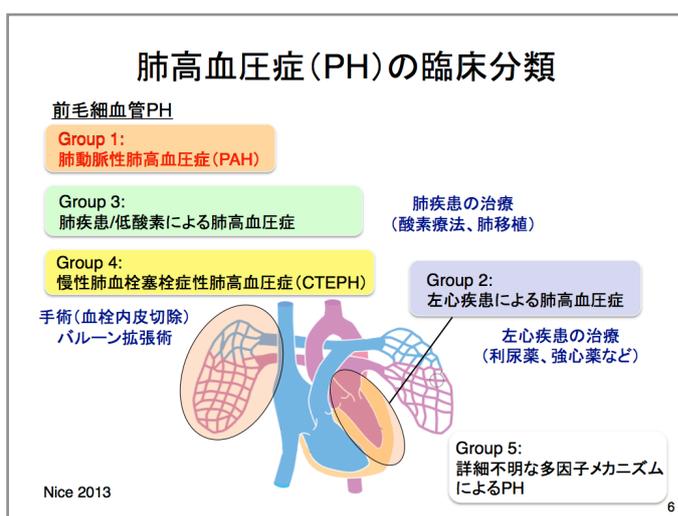
5 (参照 5)

それでは、肺高血圧症になると、何でこんなに命が縮まってしまうのでしょうか。肺動脈圧が上がると血管内の抵抗が上がる。すなわち、そこから先に血液が流れづらくなります。そうすると心臓が一生懸命収縮して肺に血液を送り出そうとしても、中に入ってい

ない。そうすると、右心室・右心房に血液がたまるうっ血という状態になります。ひどくなると体がむくんだり、右心室がだんだん肥大していきます。

それ以上に肺高血圧症が我々の体に悪影響を及ぼす点は、肺に血液が入っていかない結果として、酸素を十分に供給されたきれいな血液が左心系に戻ってこないことです。本来我々の体では、心臓がポンプとして働いて安静時に1分間に30から50ぐらいの血液を全身に吐き出しています。しかしながら、肺から血液が戻ってこなければ、一生懸命心臓がポンプとして働いても、それだけの血液を全身に送り出すことができず、心拍出量が低下します。そうすると、全身に血液が供給されません。血液は酸素を運びますので、酸素が不足して息が苦しくなったり、疲れやすくなったり、場合によっては脳に十分な血液がいかなくなると失神、倒れてしまうようなことも起こります。このように、心拍出量の低下が患者さんにとって大きな影響を及ぼします。

肺高血圧症は肺動脈圧が上がる病態です。ただし、その原因にはさまざまなものがあります。肺動脈圧が上がる理由として1番多いのが、肺動脈が枝分かれして細くなった末梢で細くなる肺動脈性肺高血圧症で、膠原病の患者さんでも最も多く見られます。それだけではなく、たとえば、肺線維症や間質性肺疾患などの肺の病気で肺の構造、血管が壊れてしまった結果として、血液が流れづらくなって起こる肺疾患による肺高血圧症もあります。

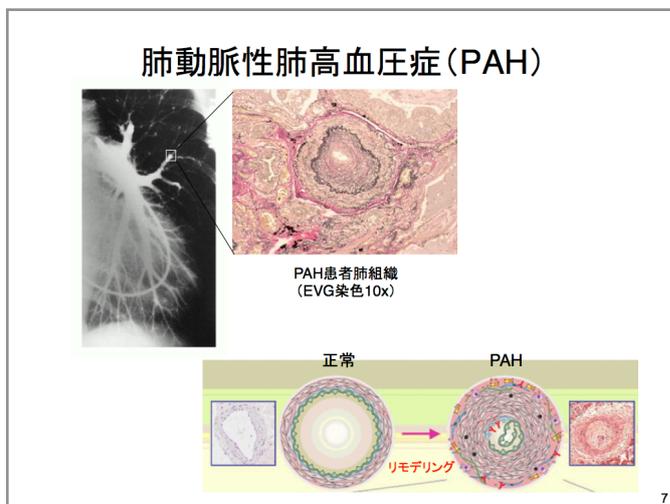


(参照6)

あるいは、血栓が肺動脈に詰まって、そこから先の血液が流れづらくなる慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症もあります。さらに心臓、特に左心系の動きが悪い左心不全という状態になると、血液が左心系、さらには肺血管にたまり肺動脈圧が上がる左心疾患による肺高血圧もあります。このようなさまざまな原因で肺高血圧症が起こってきます。

しかしながら、たとえば、肺が悪くて肺高血圧症になったら治療の基本は肺の病気をよくすること。心臓が悪くて肺高血圧症になったら心臓の治療をすればよいこととなります。血栓が詰まって肺高血圧症になれば、血栓を溶かしたり、取り除けばよくなります。したがって、もともと原因となる病態を解除することでこれらの肺高血圧症をよくすることが

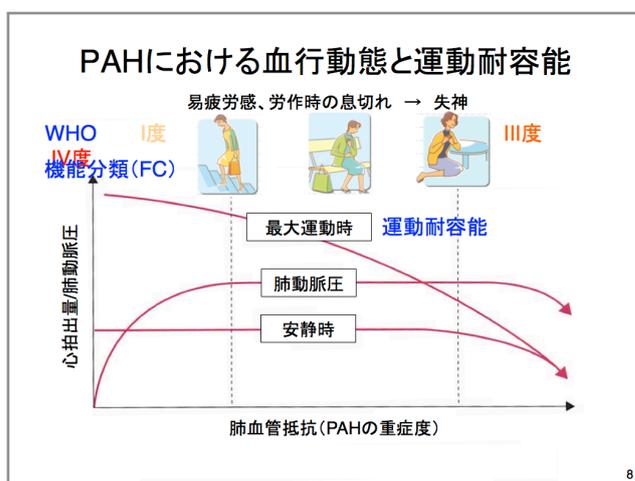
できます。それに対して、肺動脈自体に病気が起こる肺動脈性肺高血圧症の治療が一番やっかいになります。ここから先は、膠原病患者さんで最も多い肺動脈性肺高血圧症について説明をしていきます。



7 (参照 7)

これは肺動脈性肺高血圧症の患者さんの胸部レントゲン写真ですが、造影剤を右心系から注入しているので肺動脈が枝分かれしていくのを見ることができます。ただし、よく見ると、途中で途絶して先が写っていません。ここの部分の組織を顕微鏡で見ると、肺動脈の内腔が極端に狭くなっています。当然そこから先に造影剤が流れづらくなるので写らなかったわけです。肺動脈が狭くなって血液が通らなくなると肺でのガス交換、すなわち二酸化炭素を捨てて酸素を取り込むというので十分に行われず苦しくなります。

血行動態が自覚症状とどのように結びつくかをまとめたグラフを示します。



8 (参照 8)

このグラフを理解すれば肺高血圧症が我々の体に及ぼす影響がわかると思いますので、少し時間をかけて説明します。肺高血圧症による症状は疲れやすい、息が切れるなどです。その重症度を、WHOの機能分類というスケールで表します。1度、2度、3度、4度、数字が大きくなるほど重症ということになります。1度では症状がありませんが、2度に

なると、階段を上ったり、速足で歩いたりしたときに苦しいけれども、休むとすぐに症状はなくなります。3度というの、安静にしていれば症状はありませんが、身の回りの家事や軽動作をすると苦しくなります。4度では、安静にしても苦しくなる最も重い状態です。

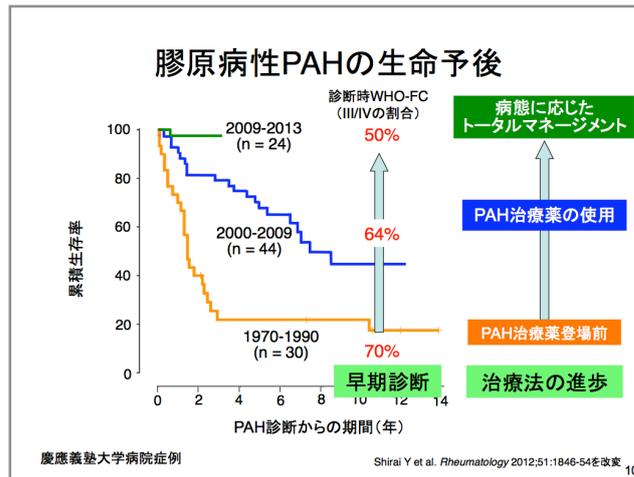
こちらのグラフでは縦軸に心拍出量、心臓がポンプとして全身に血液を吐き出すときの血液量を示しています。大体1分間に30から50ぐらいです。走るなどの運動をすると、全身の筋肉がたくさん酸素を必要としますので、心臓は一生懸命働きます。脈が速くなるし、心臓のポンプの力も強くなって5倍から10倍心拍出量が増えます。安静時30だったものが、最大運動時は200ぐらい1分間に血液を出します。したがって、肺高血圧症の早期にまず影響を受けるのが最大運動時です。安静時は全く問題なくても、運動すると苦しくなるのは、運動時に必要な心拍出量に見合っただけの血液を送り出せないためです。肺動脈圧がさらに上がると、最大運動時の心拍出量が直線的に下がってきます。肺高血圧が重症になると、安静時の30から50の心拍出量すら維持できなくなります。こうなると、安静時でも頭に十分な血液が行かなくなり、失神で倒れてしまうことも起こります。このように、肺高血圧症の自覚症状、重症度は心拍出量の低下で説明ができます。

臨床診断	症例数	PH	PAH
混合性結合組織病(MCTD)	183	9.8%	8.7%
強皮症(SSc)	575	8.7%	5.2%
全身性エリテマトーデス(SLE)	769	2.9%	2.3%
多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)	306	0.7%	0.3%
関節リウマチ(RA)	1,953	0.2%	0.1%

慶應義塾大学病院症例 1996-2010年

9 (参照9)

それでは、膠原病の中のどの病気の患者さんが肺動脈性肺高血圧症になりやすいかを我々の施設のデータを元にお示しします。肺動脈性肺高血圧症の発症頻度が一番高いのは混合性結合組織病、次いで強皮症です。その頻度は大体10%弱で、10人から15人に1人の患者さんは経過中に肺動脈性肺高血圧症を併発することになります。次いで多いのは、全身性エリテマトーデスで、その頻度は3%程度です。実は、この3つ以外の膠原病で肺動脈性肺高血圧症を起こすことは稀です。したがって、この3つの病気、混合性結合組織病、強皮症、全身性エリテマトーデスの患者さんは肺動脈性肺高血圧症をおこすリスクがあることを認識することが大切です。我々医療側だけでなく、患者さんもその点に注意をして、もし疑わしい症状があればきちんと調べることが必要になります。



(参照 10)

最初に膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症の患者さんの生命予後が悪いという話をしました。しかし、それは昔の話で、現在は大きく進歩しています。先ほどお示した1990年までの患者さんの生命予後では、2年たつと8割が亡くなっていました。2000年以降になると、2年たつても8割の方が生存しています。ただ、診断から5年を過ぎると半分ぐらいの方は亡くなっています。2009年以降はまだ観察期間が短く、長い方でも4～5年ですけれども、亡くなる方はほとんどいなくなりました。これだけ短い間に劇的に生命予後が改善した病気はほかにないと思います。ちなみに、先ほど比較のために出した乳がんも生命予後は改善していますが、ここまでよくなっていません。膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症の予後がこんなによくなったか、それには2つの大きな理由があります。

1つは、肺動脈性肺高血圧症が命に関わる重症な病態だということを我々医療側が認識したことで、早く見つけて診断をしようという意識が高まったことです。診断時にWHO機能分類3度または4度の重症例の割合が20年前の7割から5割まで下がりました。ただし、下がったといってもまだ半分です。早期診断の試みはまだ改善する余地が多く残されています。もう1つは、治療法が大きく進歩したことです。1990年当時になかった有効な治療薬が増え、それらを専門医がうまく使いこなすことによって生存率は改善してきました。



ここからは早期診断と治療法の進歩について話を進めていきます。まず、早期発見・早期診断についてお話しします。肺動脈性肺高血圧症は、膠原病などの基礎疾患がない方で起こることは極めて稀です。一般人口における肺動脈性肺高血圧の頻度は0.002%未満で、宝くじの1等賞に当たるぐらい低いことが知られています。それに対して膠原病、特に強皮症、混合性結合組織病の方は先ほど示したように10%ぐらいが肺動脈性肺高血圧症を発症します。単純に計算すると、一般の方々に比べて強皮症、混合性結合組織病の患者さんは何千倍も肺動脈性肺高血圧症になりやすいこととなります。最近のゲノム研究で、ある特定の遺伝子の変異を持っている方が肺動脈性肺高血圧症になりやすいことがわかってきました。その遺伝子変異を持っている方でさえも、10から20%ぐらいしか肺動脈性肺高血圧症にならないことを考えると、いかに強皮症や混合性結合組織病の患者さんが肺動脈性肺高血圧症になりやすいかがご理解できるかと思えます。実際、膠原病の患者さんはすでに病院に定期的に通院していますので、10%の方が肺動脈性肺高血圧症になることがわかっていれば、定期的にチェックして早く見つけようと誰もが考えるはずですが、

### PAHの早期発見に自覚症状はあてにならない

- PAHの初期症状は**軽度で非特異的**
  - 易疲労感、労作時の呼吸困難や息切れ
  - 胸痛(胸骨後部痛)、失神、右心不全徴候は病初期にはみられない
  - 症状が非特異的なことが診断の遅れの原因となる

↓

- **ハイリスク例**では、自覚症状の有無にかかわらず定期的な**スクリーニング**を実施すべき

12 (参照 12)

ただし、問題は自覚症状があてにならないことです。たとえば関節が炎症を起こせば、

関節が痛みます。あるいは、腎臓が悪くなれば、尿検査で蛋白や潜血が陽性になります。残念ながら、肺動脈性肺高血圧症は自覚症状や検査で早く見つけることが非常に難しいのです。自覚症状として初期に出てくる症状は疲れやすい、激しい運動をしたときに息が切れるなどで特異的ではありません。失神や運動をした際におこる胸骨後部痛などの特徴的な症状は重症になって現れますので、早期診断には役立ちません。さらに都合の悪いことに、膠原病の患者さんは息切れの原因となる様々な病態を併発します。間質性肺炎などの肺の病気、心臓の病気、貧血でも息切れがおこります。ステロイドを服用していれば筋力が落ちますから、息切れにつながります。食道の逆流症状を息切れと訴える場合もあり、精神的な要因あるいは肥満でも息が切れます。したがって、自覚症状をあてにしていたら肺動脈性肺高血圧症の早期発見は難しいことになります。そこで、肺動脈性肺高血圧症のリスクの高い患者さんは症状と関係なく定期的に肺動脈性肺高血圧症の発見に有用ないくつかの検査を組み合わせしていくスクリーニングが必要です。

**膠原病性PAHは経過中に出現することが多い**

臨床診断	症例数	膠原病診断時	全経過
混合性結合組織病(MCTD)	183	3.8%	8.7%
強皮症(SSc)	575	0.2%	5.2%
全身性エリテマトーデス(SLE)	769	1.3%	2.3%
多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)	306	0%	0.3%
関節リウマチ(RA)	1,953	0%	0.1%

慶應義塾大学病院症例 1996-2010年

13 (参照 13)

肺動脈性肺高血圧症がでてくる時期をみてみると、MCTD の場合には約半数、強皮症ではほぼ全ての方が経過中に診断されています。ということは、通院中に定期的に検査していれば早く見つけることができることになります。

強皮症の患者さんで肺動脈性肺高血圧症のリスクが高い方は限局皮膚硬化型とよばれる、皮膚の硬化だけをみるとむしろ軽症例です。強皮症と診断されると、自己抗体検査を受けると思いますが、その中でも特に抗セントロメア抗体が陽性の方が肺動脈性肺高血圧症の高リスク群です。レイノー現象が出現してから 10 年、20 年と長い罹病期間を経て、年齢も 60 歳を超える高齢の方が肺動脈性高血圧症を起こしやすいことがわかっています。

### 膠原病におけるPAHのリスク因子

無症候例でのスクリーニング

- ✓ SSc
  - lcSSc(抗セントロメア抗体)
  - 長い罹病期間(≥10年)
  - 高齢者(≥60歳)
  - 毛細血管拡張
- ✓ MCTD
  - 若年者(30-40歳台)
  - 半数はMCTD診断時にPAHの診断
- ✓ SLE
  - 若年者(20-30歳台)
  - 半数はSLE診断時にPAHの診断
  - 2/3以上は疾患活動性上昇に一致して出現
  - 抗U1RNP抗体陽性がリスク



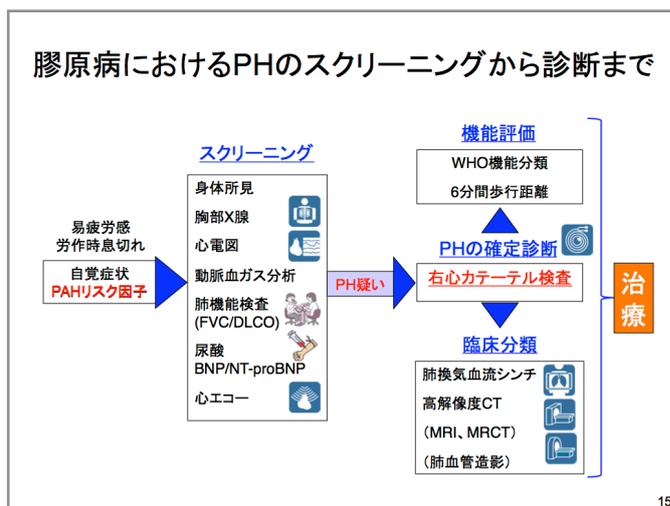
SLE/MCTD診断時  
疾患活動性上昇時  
労作時息切れ

Denton CP, Hachulla E. *Eur Respir Rev* 2011;20:270-6  
Shirai Y et al. *Rheumatology* 2012;51:1846-54

(参照 14)

患者さん自身が自分の体を見てわかりやすいリスクとなる所見として、毛細血管拡張があります。赤い斑点状の皮疹で、血管がとぐろを巻いているために血液がたまって赤くなります。そのため、圧迫するときれいに消えます。手や口唇に出やすく、その数が増えくると肺動脈性肺高血圧症のリスクが高まることがわかっています。したがって、強皮症の中でも限局皮膚硬化型でセントロメア抗体陽性、レイノー現象出現から10年以上過ぎた方で、毛細血管拡張がたくさんある患者さんは、自覚症状と関係なく、毎年検査を受けることが必要です。

それに対して、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスでは、40歳台以下の若い女性がほとんどです。このような方では、息切れの自覚症状が結構あてになります。混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスでは膠原病が診断されたときに、同時に肺動脈性肺高血圧症が見つかる方が約半分います。また、熱がでたり、関節が痛くなるなど膠原病の症状が悪くなる時期に肺動脈性肺高血圧症が出てくる方が結構多い。そのため、この2つの病気では、診断時、病気自体の活動性が上がってきたとき、息切れを自覚したときに検査をすることで早い段階にみつかることができます。ただし、混合性結合組織病は全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎の症状が混在している病気ですが、強皮症による症状が主体の方は強皮症と同様のスクリーニングをすることが推奨されています。



スクリーニングは自覚症状がある、もしくは自覚症状がなくても肺動脈性肺高血圧症リスク因子ある方に1年もしくは2年に1回程度行うべきとされています。その手順としては、医師による診察や心臓エコーなどの検査を受け、肺動脈性肺高血圧症の疑いがあればカテーテル検査をしてきちんと肺高血圧症の診断をします。さらに、その原因が肺動脈性肺高血圧症なのか、肺や心臓の病気または血栓による肺高血圧症なのかを鑑別をした上で、適切な治療を始めます。

### PAHスクリーニングに有用な検査

**✓ 肺機能検査**

**✓ 血液検査 (尿酸、BNP/NT-proBNP)**

**✓ 心エコー**

検査番号	検査日時	検査場所	検査者	身長	体重	血圧														
2012/01/27	2012/01/27 12:22	リウマチ内	リウマチ内	159.4 cm	44.6 kg	75/3 mmHg (1012.3 hPa)														
DATE	AGE	VC	FVC	FEV1	FEV1%	FEV1%	RV	RV%	TLO	NILO	RV/VC	DLCO	DLCO%	VA(S)	DLVA/VA	DLVA/VA	臨床診断	検査者		
2012/01/27	50	1.78	96.7	1.82	107.1	1.35	103.8	74.2	1.28	90.8	3.06	79.5	41.8	4.48	28.3	2.42	1.85	33.3		
2010/01/27	79	1.99	101.6	1.94	112.8	1.40	104.5	72.2	1.44	103.6	3.21	83.8	44.9	5.77	36.1	2.78	2.09	31.5		

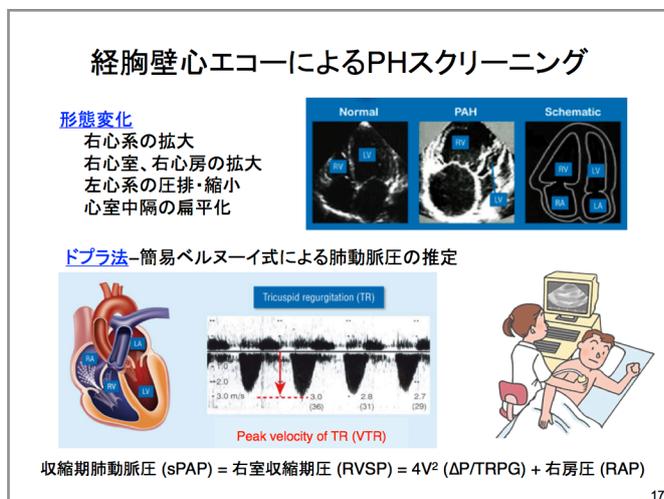
**肺拡散能(DLCO)**  
肺胞から毛細血管に至るガス移動効率の指標  
PAHでは著明な減少を呈することがほとんど

16 (参照 16)

スクリーニング検査として肺動脈性肺高血圧症の早期診断に有用な検査には以下の3つがあり、それらを組み合わせることで、見逃しが少なく精度も上がるということが知られています。1つ目は肺機能検査。息を吸って、吐いてを繰り返す検査です。%VCが肺活量で、これらが低下するのは間質性肺炎です。FEV1% (1秒率) が下がるのは慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や気管支喘息などの閉塞性肺疾患で、膠原病では多くありません。肺高血圧症のスクリーニングで注目してほしいのはDLCOという数値です。肺拡散能という項目で、肺の中での酸素と二酸化炭素のガス交換の効率を反映する検査です。肺動脈性肺高血圧症の患者さんではDLCOが極端に下がることが多いので、肺機能検査の結果をもらっ

たら、まず確認してください。

2つ目は血液検査です。尿酸は上昇すると痛風を起こすということで有名な検査ですが、肺動脈性肺高血圧症の方でも上がります。心不全のマーカーのBNP、NT-proBNPも肺動脈性肺高血圧症で上昇します。



(参照 17)

3つ目は心エコー検査です。心エコーは心臓の断面をリアルタイムにビデオで映す検査です。横になっている患者さんの前胸部に、技師さんがプローブという棒をあてると、おおよその断面が出てきます。たとえば、心臓を縦に輪切りにした図では右心房、右心室、左心房、左心室がみえます。正常では左心房・左心室の方が大きく映りますが、肺高血圧症では右側が大きくなります。したがって、重症な肺高血圧症は簡単に見つけることができます。ただし、軽症または早期の場合には、このような形態の変化が明らかでない場合があります。そのときには、三尖弁の逆流のジェットのスPEEDから肺動脈圧を推測することができ、広く活用されています。肺機能検査、血液検査、心エコーは患者さんの負担があまり大きくないので、年に1回受けることをお勧めします。

アメリカでは、強皮症の患者団体である SCLERODERMA FOUNDATION とある製薬会社が協力して、心エコーで肺動脈性肺高血圧症を早期に発見するキャンペーンを4年間に渡って行いました。これはそのときのパンフレットで、英語で書いてありますが、要約すると、強皮症患者では年に1回心エコーを受けることはきわめて重要と述べています。なぜなら、この検査を受けることで肺動脈性肺高血圧症が早く見つかると、早く治療ができ、それによって多くの患者さんの命が救えると書いてあります。現にこのキャンペーンの前後で比べると、肺動脈性肺高血圧が新たに見つかる患者さんの数が2倍増え、診断時に重症の患者さんの割合が2分の1に減ったということが示されています。このようなキャンペーンを展開するだけで、早期発見が飛躍的に進むことが実証されました。

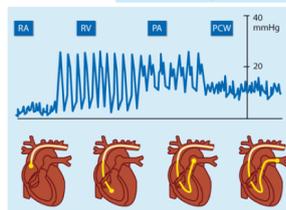
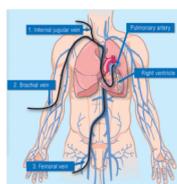
## 右心カテーテル検査

肺高血圧症の診断基準 (Nice 2013)

分類	mPAP(安静時) (mmHg)
正常上限	20
境界肺動脈圧 (Borderline mPAP)	21-24
明らかな肺高血圧 (Manifest PH)	≥ 25

### 血行動態評価:

- 右房圧 (RAP)、右室圧 (RVP)
- 肺動脈圧 (PAP)
- 肺動脈楔入圧 (PAWP) ≒ 左房圧
- 心拍出量 (CO)・心係数 (CI)
- 肺血管抵抗 (PAR/PVR)



18 (参照 18)

スクリーニング検査で肺動脈性肺高血圧症が疑われると、次にカテーテル検査により診断します。受けたことのある方もいらっしゃると思いますが、カテーテル検査には入院が必要です。検査自体は非常に安全な手技ですが、体の中にカテーテルを入れることから、合併症、特にカテーテルを入れたことによる出血あるいは血管の損傷が起こる可能性があるため慎重な対応が求められます。肺高血圧症の基準は、安静時の平均の肺動脈圧が 25 以上で、その測定にはカテーテル検査による圧を測定が必要です。我々の施設では通常は頸静脈からカテーテルを入れますが、施設によっては肘や足の付け根から入れる場合もあります。圧の波形では、右心房から右心室に進めると圧のピーク（収縮期）が上がります。実際には、この波形から肺動脈の平均圧を求めます。現状では、右心カテーテルを実施しない限り肺高血圧症の診断はできません。カテーテル検査では肺動脈圧だけでなく、その他の重要な情報も得られます。カテーテル検査をしたときに、冷めたい生理食塩水を注入したり、酸素濃度を計測することで心拍出量の計算ができます。さらに、肺動脈の狭さを示す肺血管抵抗も求めることができます。したがって、右心カテーテル検査はただ単に肺動脈圧を測るだけでなく、重症度の評価も一緒にできる検査ですので、主治医より指示をされたら是非お受け下さい。早期発見と早期から治療することが、生命予後を改善した大きな要因であったことは間違いありません。ただし、まだ日本における取り組みは不十分です。

### PGI<sub>2</sub>誘導体 -エポプロステノール-

- ✓ 24時間持続静注
- ✓ 冷所保存(後発品で安定性向上)
- ✓ 毎回専用溶解液で作成
- ✓ 血管刺激強いため、中心静脈投与
- ✓ 中断によりPAHクリーゼ
- ✓ 年間薬剤費が2000万~1億円

**入浴・シャワー**

- PGI<sub>2</sub>は経皮により吸収するため、入浴は精密ポンプを完全に停止した状態で、カテーテルが皮膚に付着しないよう注意して入浴する。
- 精密輸送ポンプには水がつかないよう、カテーテル挿入部を保護する。
- カテーテル挿入部を清潔に保つ。

**外出**

- 外出時に精密ポンプなどカテーテルが当たるような場合は、事前に医師や薬剤師に必要事項を確認する。

**旅行**

- 旅行時に精密輸送ポンプは、事前に医師や薬剤師に必要事項を確認する。

**禁忌事項**

- カテーテルが抜けたり精密ポンプにカテーテルが絡んだりした場合、医師に連絡し、処置を受ける。
- カテーテルが皮膚に刺さる場合、医師に連絡し、処置を受ける。
- カテーテルが皮膚に刺さる場合、医師に連絡し、処置を受ける。

**カテーテル留置の影響**

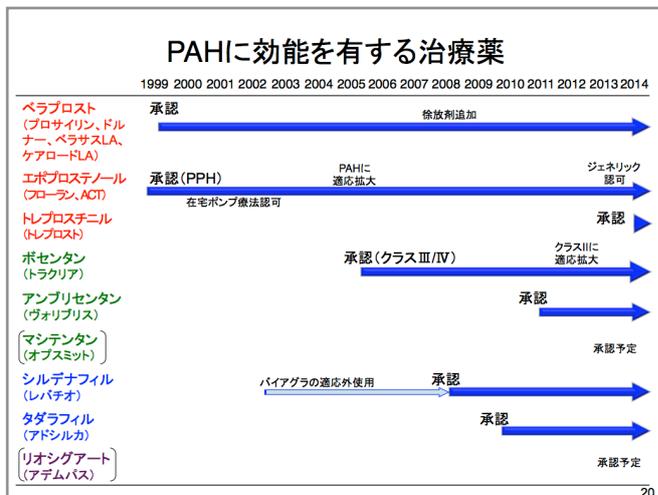
- カテーテルが皮膚に刺さる場合、医師に連絡し、処置を受ける。

19 (参照 19)

次に治療のお話をします。先ほど提示した患者さんは、診断されたのが20年前です。診断後1年でお亡くなりになってしまいました。こちらの別の患者さんが診断されたのは10年後の2002年です。この患者さんの診断時のWHO機能分類は3度で、最初の患者さんと同じくらいの重症度です。でも、この患者さんは2010年まで生きることができました。何が違うのか。ステロイドや免疫抑制剤など膠原病の治療はほぼ同じです。大きく異なるのはエポプロステノールという薬です。この薬は1999年から日本で使えるようになりました。この薬を使うことによって、この患者さんは実に診断から8年間、とても元気に過ごすことができました。平均肺動脈圧は診断時に60ぐらいでしたが、治療開始後は30前後で維持され、心拍出量も50近くと正常を保てました。それでは何でこの患者さんが亡くなったか疑問を持たれると思います。死因は敗血症性ショック、感染症です。エポプロステノール(商品名フローラン)は肺動脈性肺高血圧症の治療薬として現状でも最も強力な薬ですが、その使用に際して大きな制約があります。非常に不安定な薬で効果の持続時間が短いために投与し続けられないといけません。しかも、塩基性(アルカリ性)の強い製剤なので腕などの末梢から注入ができません。そのため、カテーテルを体の中に埋め込んで、その先を心臓の近くに留置します。ポンプを使って薬剤を24時間持続して流し続けることが必要です。先ほどの患者さんは、非常時にお元気な状態でしたが、皮膚の下に留置していたカテーテルから細菌が体内に入ってしまう、あっという間に全身に広がって敗血症性ショックで亡くなりました。せっかく肺動脈性肺高血圧症の画期的な治療薬ができて、症状を改善して長生きできるようになったにもかかわらず、この特殊な投与方法が足かせになって合併症で命を落とすことになりました。

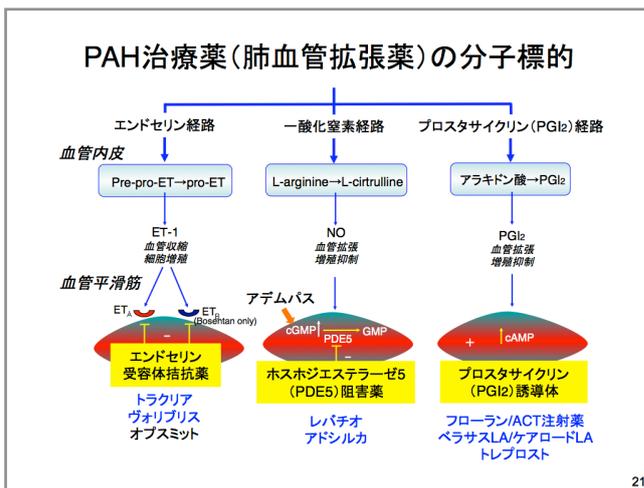
エポプロステノールの使用には煩雑な操作が必要です。したがって、導入後は入浴やシャワーの際に細心の注意が必要ですし、外出や旅行にも大きな制限があります。また、患者さん自身が薬剤を溶かしたり、低温で維持しなくてはなりません。最近では安定性が改善された製剤も出てきますが、患者さんの負担はとて大きいことが欠点です。また、万が一カテーテルが詰まったり、ポンプが壊れて薬の供給が途絶えると、肺動脈性肺高血圧症

が急速に悪化することがあるので、緊急時にすぐにトラブルを解消するサポートも必要になります。非常に煩雑な治療法ですが、この薬剤が出たおかげで多くの患者さんが長く生きようになりました。



(参照 20)

エポプロステノールの欠点である静脈からの持続投与を改良するため、現在までに多くの薬が開発されてきました。現在、日本で承認されている肺動脈性肺高血圧症に適応を持つ製剤は7剤あり、来年にあと2剤が追加される見込みです。

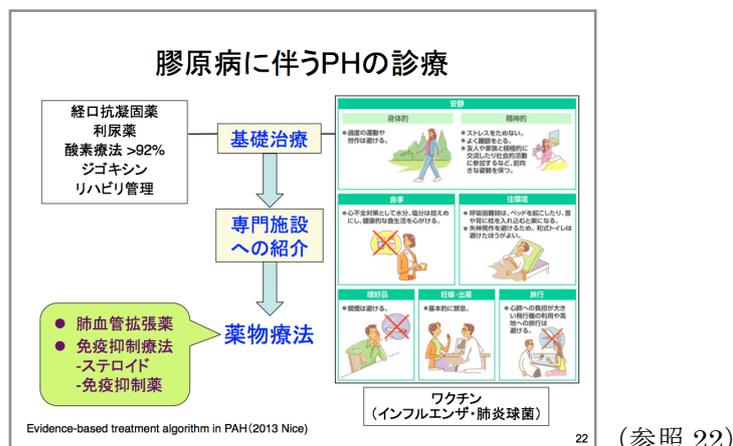


(参照 21)

患者さんの数は決して多くない病気にこれだけたくさんの薬を製薬会社が作っていることは、製薬業界も難治性病態を克服するという高い認識をもってからに他なりません。

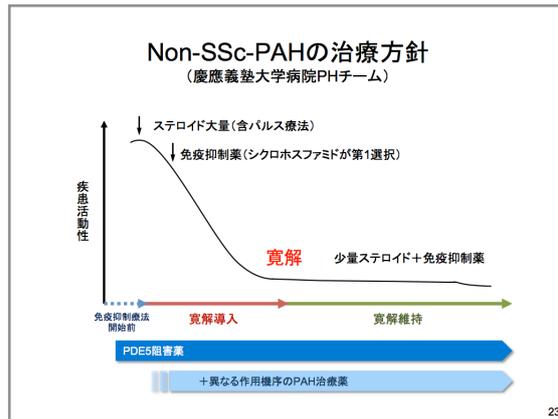
エポプロステノールが1999年から使われるようになって、患者さんの予後が非常に伸びました。その後、トラクリア、レバチオという経口薬が2005年、2008年に相次いで承認され、治療の幅が広がりました。レバチオは、勃起不全治療薬として有名なバイアグラとして知られていた薬で、一部の専門施設では承認前から適用外で使用していました。さらに、ヴォリブリス、アドシルカという経口薬も加わりました。これらの薬は、いずれも肺血管を拡張することで肺動脈圧を下げ、自覚症状を改善し、生命予後を延長する効果が

実証されています。大きく3つの系統に分けられ、エンドセリン受容体阻害薬、ホスホジエステラーゼ-5阻害薬、プロスタサイクリン製剤に分類されます。最近では、1種類の薬ではなく、異なる3つの系統の薬の併用による強力な治療が主流になってきています。



治療の実際についてお話しします。診断をすると、まず基礎治療を開始します。まず、安静です。心拍出量を増やす運動は心臓に大きな負担をかけますので、過度の運動を避ける必要があります。ただし、ずっと家の中で安静にする必要はなく、呼吸の苦しさが無いことを目安に、ある程度の身体を動かすことも必要です。食事では、塩分を控え、過度の水分摂取をしない。あるいは感染症を起こすと重症化する場合があるので、住環境を清潔にしたり、インフルエンザや肺炎球菌のワクチンなどの感染予防対策が必要です。喫煙は肺血管を収縮しますので絶対に駄目です。

妊娠中は、心臓がご自身と胎児の2人分の血液を送り出すため、心拍出量が倍ぐらい増えます。肺動脈性肺高血圧症の患者さんはそれに耐えられずに、病態が悪化することが多いため、原則妊娠・出産はできません。このような生活面での注意を基本にして、もし酸素濃度が低ければ、酸素を吸ったらい、心臓が弱っていれば強心剤も使い、むくみがあれば利尿薬を使います。さらに、血栓形成が病態を悪くしている証拠があれば凝固薬を使います。最後に、肺動脈性肺高血圧症はまれな病気なため、膠原病や循環器の専門医でも治療経験のない医者がたくさんいます。そのため、経験のある専門施設で治療を受けることが非常に重要になります。



(参照 23)

肺動脈性肺高血圧症の治療としては、先ほどお話しした肺血管拡張薬に加えて、免疫を抑えるステロイドや免疫抑制薬を組み合わせで使います。この患者さんは、6年前に全身性エリテマトーデスに伴う肺動脈性肺高血圧症と診断した23歳の若い女性です。新婚の方で、微熱、関節痛、息切れが進むために我々の施設に紹介されてきました。来院した時には全身がむくみ、息切れが相当ひどく、心不全の状態でした。蝶形紅斑、発熱、関節炎があり、糸球体腎炎、白血球減少、抗DNA抗体も高値陽性で全身性エリテマトーデスと診断しました。自覚症状が出てわずか3か月で肺動脈性肺高血圧症も相当進んでいました。そこで、ステロイドパルス療法と免疫抑制薬による治療を始めたところ、尿蛋白は消失し、それとともに肺動脈圧も正常化しました。肺血管拡張薬は一切使っていません。激しい運動をしても全く苦しくなく、肺動脈性肺高血圧症が治った状態、寛解になりました。薬も減らして行って、少量のステロイドと免疫抑制薬になりました。これだけ元気になると、どうしてもお子さんがほしいと相談がありました。ただし、先ほど話したように、肺動脈性肺高血圧症の方は原則妊娠は禁忌です。妊娠をすることによって、せっかく寛解になった肺動脈性肺高血圧症が悪くなる可能性があることから説得を試みましたが、実際には、寛解になった肺動脈性肺高血圧症の患者さんについて妊娠が安全に行えるかのデータはありません。最終的には、リスクを承知で妊娠をしたいと強く希望されたので、妊娠を許可しました。その後半年ぐらいで妊娠をされました。私は非常に心配で、慎重に毎月患者さんの診療をしましたが、幸いにもこの患者さんは妊娠、出産の経過中、肺動脈性肺高血圧症の悪化は見られませんでした。この患者さんに関する記事が読売新聞に掲載されました。

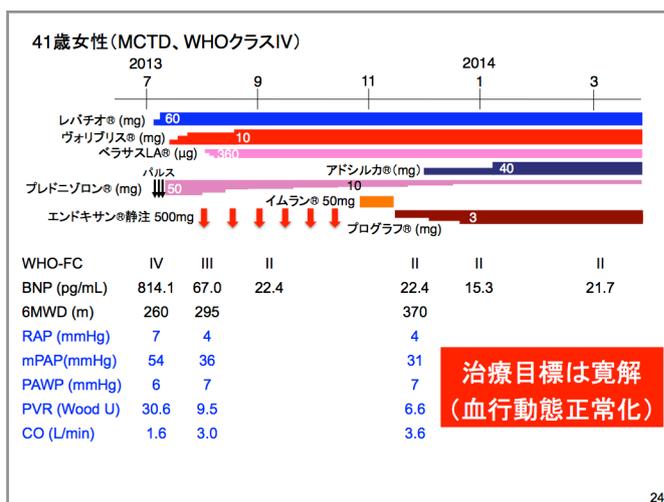


(参照 23')

これがその患者さんとご主人で、元気なお子さんです。この患者さんの場合は、肺動脈性

肺高血圧症でしたが、症状が出てわずか3か月と非常に早い時期に治療を始められたことが功を奏しました。早期に治療をすることにより症状が大きく改善し、寛解まで持ち込みました。使う薬も最小限にできたことも、妊娠・出産を安全に行えた要因のひとつです。

現状では、肺血管拡張薬を単剤ではなく、系統の異なる薬剤を併用し、全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病ではさらに免疫抑制療法を加える強力な治療を行っています。以前は、1剤使って効果が充分でないときに2剤目、また効かないと3剤目と順次併用していましたが、結局は3剤の併用を必要とすることが多かった。そのため、今は最初から2剤、3剤を併用する積極的な治療をしています。



この方はい最近診断をした混合性結合組織病の患者さんで、症状が出て半年の早期に我々の施設に紹介されてきました。ただ、その時点でWHO機能分類4度。少し歩くだけで息が切れる状態で、右心不全も伴っていました。そこで、3種類の経口の肺血管拡張薬に、ステロイドのパルス療法、免疫抑制薬を組み合わせた非常に強力な治療を行いました。1か月後に自覚症状は改善し、心不全徴候はなくなり、右心カテーテル検査でも肺動脈圧が54から34まで下がっていました。そのため、肺血管拡張薬をもう1剤追加し、免疫抑制薬も変更しました。つい最近右心カテーテル検査をしたところ肺動脈圧が21と、ほぼ正常まで下がっていました。

肺動脈性肺高血圧症の治療目標は生命予後を伸ばして、長生きしてもらうことです。我々はさらに一歩進めて、治すということを念頭に治療しています。そのため、治療目標は血行動態を正常にする寛解です。この患者さんは血行動態が正常になったので、今後は免疫抑制薬、ステロイドを減らしていくつもりです。肺血管拡張薬も減らせるかどうかは今後の課題です。最初に強力な治療をして寛解に持ち込み、その後に薬を減らしてその影響を減らしていくことが、今の治療の考え方です。それをシェーマで表します。症状が出てからの期間が短い患者さんほど治療反応性があるので、とにかく早く診断することが大切です。

20年前には、肺動脈性肺高血圧症は全く歯が立たなかった病気です。その時代は、患者

さんからどこまで生きられますかって聞いても答えられない。そういう病気が今や画期的な薬が使えるようになり、我々専門医の認識も高まって、治癒に近い状態まで治せるようになりました。しかしながら、すべての患者さんで、寛解まで改善できるわけではありません。特に我々が今一番困っているのは強皮症の患者さんです。この強皮症の患者さんは、肺動脈性肺高血圧症だけでなく、間質性肺疾患、心筋の障害もあって3つの病態が併存していました。2種類の肺血管拡張薬を使って一時期少しよくなりましたが、心不全をくり前して残念ながら5年で亡くなりました。もともと2年で8割亡くなる病気が5年生きられれば延命はできていますが、この領域ではまだまだ改善の余地が残されています。

強皮症では全身の血管に障害がみられるため、肺動脈性肺高血圧症に複数の心肺病態が加わっています。肺血管拡張薬を使えば肺動脈性肺高血圧症はよくなりますが、他の病態をむしろ悪くしてしまうことが多く、専門的な知識と経験にもとづいた微妙な薬剤調整が必要になります。血行動態の正常化は難しいですが、ある程度の改善はでき、その状態を長期間維持することが可能になってきています。

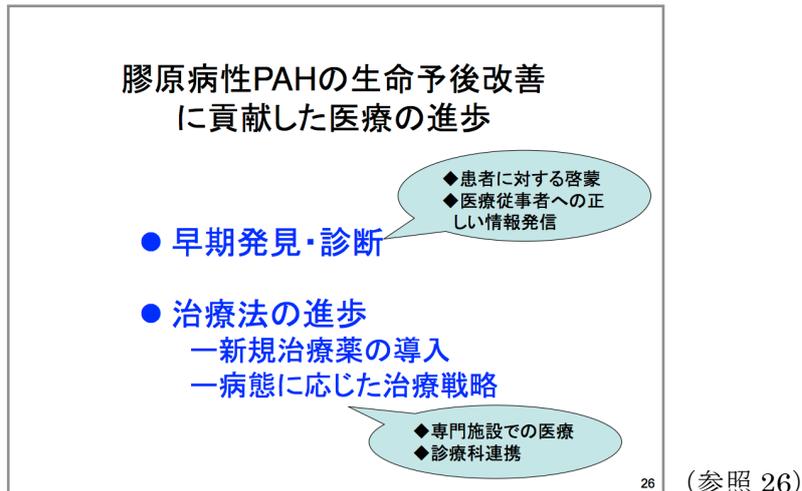
### 膠原病と肺高血圧症

- ◆ 現状でも膠原病の**主要な死因**(約40%)
- ◆ 様々な病態をきたすが、**肺動脈性肺高血圧症 (PAH)**が2/3を占める
- ◆ **SSc、MCTD、SLE**がPAHの基礎疾患
- ◆ 無治療での3年生存率は20%程度(きわめて**予後不良**)であったが、近年**生命予後は飛躍的に改善**した
- ◆ 生命予後の改善には**早期発見・診断・治療**が必須
- ◆ 治療効果を最大に得るためには病態に応じた**個別化医療**が必要

25

(参照 25)

このスライドが今日お話しした内容のまとめです。膠原病全般で見ると患者さんの生命予後は飛躍的によくなっています。しかしながら、現在でもまだ亡くなる患者さんがおり、その死因の代表が肺高血圧症です、膠原病による直接死因の4割を占めています。肺高血圧症はさまざまな病態で起こりますが、特に肺動脈性肺高血圧症が多い。基礎疾患としては強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスが多く、生命予後は飛躍的に改善しています。

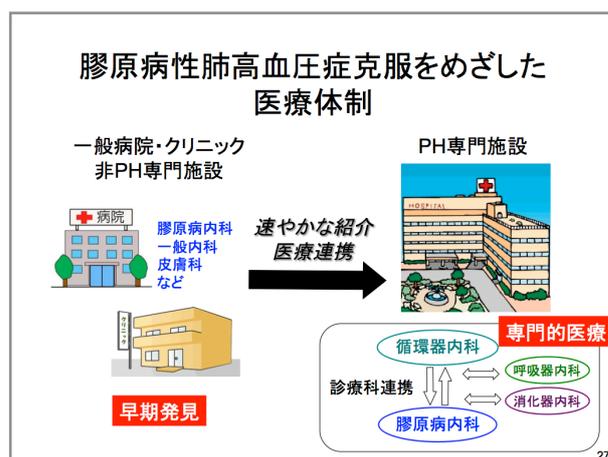


それにご貢献したのは早期発見と治療、もう1つが新しい作用機序の治療薬が導入されて病態に応じた早期からの積極的な治療ができるようになった点です。

でも、現状ではまだ肺高血圧症の治療効果は十分ではありません。今後も我々医療側だけじゃなく、製薬会社、患者さん自身、あるいは患者団体あるいは行政を含めた、まだまだ取り組みが必要です。たとえば、早期発見については、患者さんに定期的な検査をすすめる。それは、医師が認識を持つことも必要ですが、患者さんに対して正しい情報を発信するという必要になります。

薬が増えて、それらを活用することによって、かなり患者さんの状態よくすることができるようになりました。しかし、このような治療ができるのは、限られた専門施設だけです。しかも、膠原病・リウマチの専門医だけで治療はできません。循環器内科や呼吸器内科の先生との診療科を超えた連携がきちんとできた専門施設でしか最先端の医療を受けられないことも課題の一つです。

最後に膠原病を伴う肺高血圧症を克服するために、医療体制をどのようにしていけばいいかということをお話します。膠原病の患者さん、特に強皮症としての皮膚硬化が軽い患者さんの方が肺動脈性肺高血圧症になりやすい。このような患者さんは、開業の先生とか中小の病院で経過を診てるケースも実際多いことがわかっています。特定疾患の受給者の統計を見ますと、開業の先生や中小の病院に通院している方が40%以上もいます。そういう施設では、定期的にスクリーニング検査をしたり、患者さんを診察して肺高血圧症の疑いのある患者さんを見つけることはできても、診断をしたり治療をすることはできません。したがって、そういう施設で肺高血圧症が疑われる患者さんを見つけたときに速やかに専門施設に送る医療連携システムを作ることが非常に重要になります。ここで時間を費やしていたら、せっかく早く見つけても意味がなくなってしまいます。そのためには、医療従事者間の密な医療連携を立ち上げる必要があります。当然ながら、行政の方々もそのような認識をもって対応していただきたいと思っています。



(参照 27)

肺高血圧症の専門施設は経験豊富な先生がいることが第一ですが、診療科連携ができていないと駄目です。これら2つの要素を兼ね備えた専門施設は、日本には多くありません。少なくとも、各都道府県に1つは専門施設がないと、全ての肺高血圧症患者さんをカバーすることは難しいと思いますが、東京ですら専門施設は数えるほどしかありません。患者団体から行政に要望を上げていただき、この領域をさらに発展させて、肺高血圧症で命を落とす患者さんをなくせるようにすることが必要と考えています。以上、少々長くなりましたけれどもこれで終わりたいと思います。ご清聴ありがとうございました。《拍手》