

特集 肺高血圧症の展開 2014

Topics 5

間質性肺炎に伴う 肺高血圧症の診断と 治療の進歩

市村 康典 / 田邊 信宏 / 巽 浩一郎

要旨：間質性肺炎に伴う肺高血圧症は、軽度～中等度の肺動脈圧上昇にとどまる症例が多いが、運動耐容能の低下や QOL の低下、死亡率の増加と関連し、臨床面や予後予測の点からは重要である。近年、肺血管拡張薬の知見が集積されつつあり、一部では有用性を示唆する報告もある。間質性肺炎の診療では、肺高血圧症の合併を疑うとともに、症例に応じた対応が必要となる。

キーワード：間質性肺炎，肺高血圧症，Out of proportion，
換気血流不均衡
Interstitial pneumonia, Pulmonary hypertension,
Out of proportion, Ventilation-perfusion mismatch

連絡先：市村 康典
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1
千葉大学医学部呼吸器内科
(E-mail: yichimura@chiba-u.jp)

はじめに

さまざまな慢性呼吸器疾患において、進行期や重症例では肺高血圧が合併することがこれまでに広く報告され、肺性心ともいわれてきた。慢性呼吸器疾患の中で、特に慢性閉塞性肺疾患や特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) に肺高血圧症合併が多いと報告されている¹⁾。

肺高血圧症の国際分類を表1に示す²⁾。肺高血圧症は5つの群に分けられ、そのうちの慢性呼吸器疾患に伴う肺高血圧症 (pulmonary hypertension due to chronic lung diseases : PH-CLD) は第3群に分類され、間質性肺炎に伴う肺高血圧症 (PH-IP) も多くはこの群に含まれる。第3群のなかには、慢性呼吸器疾患に伴うもののほかに、睡眠呼吸障害や肺胞低換気症候群、高地環境下に伴う肺高血圧症も含まれる。第3群は、肺高血圧症全体の原因では2番目に多く、比較的高頻度に認められると Strange らは報告している³⁾。

また、間質性肺炎および肺高血圧症を呈する疾患として、サルコイドーシス、ランゲルハンス組織球症 (Langenhans' cell histiocytosis : LCH)、血管炎などもあげら

れるが、これらは肺高血圧症の分類としては第5群に分類される。一方膠原病は1群および3群の双方に関係している。肺高血圧症を合併する主な呼吸器疾患を表2に示した⁴⁾。

PH-IPに関する疫学や治療の報告の多くは、特発性線維症に伴う肺高血圧症 (pulmonary hypertension due to idiopathic pulmonary fibrosis : PH-IPF) に関するものであり、近年知見が集積されつつある。これらの定義、疫学、診断、治療について述べていく。また、近年話題となっている気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) についても後述する。

定義

肺性心は、「一次的に肺・肺血管または肺のガス交換を障害し、肺高血圧を惹起する疾患によって生じた右室肥大 (右室拡張および、あるいは右室肥大) あるいは右室不全」と定義される。

PH-IPでは平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure : mPAP) は軽度の上昇にとどまることが多い。そのため、ある一定以上 mPAP が上昇した例では、こ

表1 肺高血圧症国際分類

1. 肺動脈性肺高血圧症	3. 呼吸器疾患 および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
1.1 特発性肺動脈性肺高血圧症	3.1 慢性閉塞性肺疾患
1.2 遺伝性肺動脈性肺高血圧症	3.2 間質性肺疾患
1.2.1 BMPR2	3.3 その他の拘束性と閉塞性の混合障害を伴う呼吸器疾患
1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3	3.4 睡眠呼吸障害
1.2.3 不明	3.5 肺胞低換気障害
1.3 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症	3.6 高所への慢性曝露
1.4 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症	3.7 発育性呼吸器疾患
1.4.1 結合組織病	4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
1.4.2 HIV 感染	5. 詳細不明な多因子の機序を伴う肺高血圧症
1.4.3 門脈肺高血圧症	5.1 血液疾患：慢性溶血性貧血、骨髄増殖性疾患、脾摘出
1.4.4 先天性心疾患	5.2 全身性疾患：サルコイドーシス、肺ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症
1.4.5 住血吸虫症	5.3 代謝性疾患：糖原病、ゴーシェ病、甲状腺疾患
1'. 肺静脈閉塞性疾患および/または肺毛細血管腫症	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
1''. 新生児遷延性肺高血圧症	
2. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症	
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/流出路閉塞と先天性心筋症	

れまで“out of proportion” PH と表現されることがあり、病態として肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) の合併と考えられてきた。2013 年に行われた肺高血圧シンポジウムでは、IPF または CPFE に伴う肺高血圧症は、表 3 のとおり定義され⁵⁾、この中では out of proportion という用語は用いられていない。

特発性肺動脈性肺高血圧症でも、主に気道閉塞のために、明らかな気道・肺実質の疾患を合併しなくとも、軽度～中等度の換気障害を示すことがある。そのため、臨床では PAH または PH-IP の鑑別が問題となることが多い。

疫 学

PH-IPF の有病率は、10 万人対 14～20 であり、平均生存期間は 2.5～3.5 年と報告されている。IPF の末期では、全体の約 2/3 の症例で肺高血圧が合併し、mPAP が 40 mmHg を超える症例も約 9% に認められる⁶⁾。

予後との関連では、PH-IPF において、mPAP と努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) が独立した予後予測因子であったとの報告がある一方で、mPAP ではなく肺血管抵抗または心係数が予後と関連するとの報告もある。いずれにしても、肺高血圧の存在は独立した予後規定因子となっている。

病 態

PH-IP の発症には、主に低酸素依存性の機序 (血管攣縮、肺血管のリモデリング、炎症、成長因子の活性化) と低酸素非依存性の機序 (喫煙による内皮細胞の機能低下、肺血管床の減少、液体貯溜など) が複雑に関連していると考えられている。

低酸素依存性の機序で注目されるのが、低酸素性肺血管攣縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction : HPV) である。これは、肺において、局所的な肺胞低酸素状態で周囲の肺動脈の攣縮が惹起され、肺血管抵抗が上昇する反応のことであり、本来は換気/血流比の不均衡による動脈血低酸素の悪化を抑制する生理的な反応の一つである。しかし、低酸素領域が著しく広範囲な場合、肺血管床全体の血管抵抗が上昇し、肺動脈圧の上昇が生じる。

肺血管のリモデリングについて、PH-IP では、PAH と

表 2 肺高血圧を合併しうる慢性呼吸器疾患

閉塞性換気障害を呈する肺疾患
慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD)
気管支喘息 (非可逆性気道閉塞合併例)
嚢胞性線維症
気管支拡張症
閉塞性細気管支炎
拘束性換気障害を呈する肺疾患
神経筋疾患
脊柱後側弯症
肺結核後遺症
サルコイドーシス
塵肺
薬剤性肺障害
外因性アレルギー性胞隔炎
膠原病
特発性肺線維症
二次性肺線維症
気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE)
中枢由来の呼吸障害
中枢性肺胞低換気症候群
肥満低換気症候群
睡眠時無呼吸症候群

表 3 IPF・CPFE に伴う肺高血圧症の分類

IPF/CPFE without PH (mPAP < 25 mmHg)
IPF/CPFE with PH (mPAP ≥ 25 mmHg)
IPF/CPFE with severe PH (mPAP ≥ 35 mmHg または mPAP ≥ 25 mmHg かつ 心係数 < 2.0 L/min/m ²)

は所見が異なるといわれている⁶⁾。低酸素や喫煙により、間質性肺炎では、上皮細胞障害や遺伝素因により向増殖因子が増加し、その際に増殖因子が血管外から作用することで内膜肥厚を含む血管リモデリングが生じると想定される。肺間質の向線維化に伴う因子により、血管新生因子 (VEGF など) が減少し、血管内皮障害を起こすことが PH-IP の病態に影響する⁷⁾。また、増殖関係遺伝子発現の増加が、筋線維芽細胞増殖や血管のリモデリングにつながるとの報告もあり、膠原線維の産生や、マクロファージや線維細胞の集積などが組み合わさることにより、肺血管のリモデリングが生じる⁸⁾。右室のリモデリングは、PAH と比較して軽度であると考えられ、心筋細胞のアポトーシスや右室の線維化、毛細血管密度の

減少は多くの場合に観察されない。

また、PH-IP では、肺血管の病変の部位が肺動脈のみならず肺静脈にも及ぶことで、肺静脈閉塞性疾患 (pulmonary veno-occlusive disease : PVOD) 様の病態を合併することがある。後述する治療内容を検討するにあたり重要である。

診 断

間質性肺炎症例では、病歴、症状、身体所見に加え、画像検査 (単純 X 線, 胸部 CT), 呼吸機能検査 (スパイロメトリー, 肺拡散能など) が施行されることが多い。

これらの症例で肺高血圧症の診断を行うためには、まずその合併を疑うことが必要となる。呼吸困難や疲労感、間質性肺炎だけではなく肺高血圧症においても、疾患の進行とともに認められるが、検査所見と「一致しない」症状を呈した場合に、肺高血圧症の合併をより強く疑う (例: 呼吸機能検査では軽度の換気障害のみであるのに対して、軽度の労作でも強い呼吸困難が認められる場合など)。また、6 分間歩行検査などでの著明な低酸素血症や、呼吸機能検査にて DLco の低値が認められた場合には、肺高血圧症合併が強く示唆される。強皮症における肺高血圧症の検討では、%肺活量 (% vital capacity : %VC) の低下に比して %DLco の低下が高度の場合 (%VC/%DLco 比 $\geq 1.4 \sim 2.0$) には、肺高血圧症の合併が予測できるとされている⁹⁾。

肺高血圧症の非侵襲的なスクリーニング検査として、心臓超音波検査は PH-IP においても、依然として中心となっている。ドップラーエコーによる三尖弁逆流 (tricuspid regurgitation : TR) 速度および三尖弁収縮期圧較差、推定収縮期肺動脈圧が指標として用いられる。しかし、間質性肺炎症例においては、心臓超音波検査の有用性に限界がある。TR 速度は PAH 症例と比較すると測定されにくく、測定できた TR 速度を用いても、右室収縮期圧の推定は偽陽性と偽陰性が多くなり、しばしば不正確となる。

そのため右心カテーテル法 (right heart catheterization : RHC) は、PH-IP 診断のゴールドスタンダードとなっている。RHC の侵襲性を考慮し、その適応は慎重に検討する必要があるが、慢性呼吸器疾患症例において特に以下のような場合には、RHC を施行することが推奨される⁵⁾。

- (1) 肺移植のための評価が求められる場合
- (2) 換気障害が軽度であるにもかかわらず、臨床的に悪化が認められる場合
- (3) 重篤なガス交換異常 (DLco 低値や運動時の低酸素血症) が、換気障害から予測される程度を超えている場合
- (4) 正確な予後評価が重要であると考えられる場合
- (5) 左心不全の疑いがあり、肺動脈楔入圧 (pulmonary artery occlusion pressure : PAOP) の測定が求められる場合

RHC に加えて、これらの患者で身体活動制限因子を詳細に検討するため、運動負荷試験を併せて行う場合がある。運動負荷試験の有用性が、IPF で報告されつつあり、今後の応用が期待される。

治 療

間質性肺炎に対しては、禁煙指導および長期酸素療法、呼吸リハビリテーションが実施され、適応を満たした場合には N アセチルシステイン (N-acetyl-cysteine : NAC) やピルフェニドンが使用される。また、右心不全合併例では、安静、減塩・水分制限、利尿薬や強心昇圧薬 (ドパミン, ドブタミン) などが適用される。

血管拡張薬を含めた PAH 特異的薬物療法の適用については議論が行われている。これらの治療を行う場合には、換気/血流不均衡の増悪、PVOD 様の病態による肺うっ血から、ガス交換が悪化するリスクも考えられ、肺高血圧症と慢性呼吸器疾患に精通した医療施設などでの慎重な投与が求められる。

PH-IPF に対するプロスタサイクリンの経静脈投与では mPAP が低下しても、HPV が解除されることで肺血管が拡張し、結果として換気血流不均衡が増悪し、低酸素血症の悪化がみられた。一方、投与方法が異なる NO や iloprost・treprostinil の吸入では、換気血流不均衡の増悪なく、mPAP が低下すると報告されている。

phosphodiesterase-5 (PDE-5) 阻害薬であるシルデナフィルは、PH-IPF に対して、mPAP や PVR の低下、換気血流不均衡・ガス交換能の改善、呼吸困難や QOL の改善、体血管と比較して肺血管への特異性の高さを認めた。換気血流不均衡を改善する機序として、シルデナフィルは肺の換気良好な部分への血流改善作用を持つことが推測されている⁶⁾。IPF を対象としてシルデナフィ

ルを投与したSTEP-IPFでは、主要評価項目に関しては効果を示さなかったが、動脈血液ガスやDLco、呼吸困難などの改善を認めた。

エンドセリン受容体拮抗薬に関しては、IPFを対象とした試験として、ボセンタン (BUILD-III)、アンブリセタン (ARTEMIS-IPF)、macitentan (MUSIC) の各試験が行われたが、良好な結果は得られなかった。ARTEMIS-IPFに関しては、アンブリセタン群で疾患進行が速く、入院率、死亡率が高率であり、早期中止となった。PH-IPFを対象としたものとしては、ボセンタンの効果をみるB-PHITが現在行われている。

PH-IPFを対象とした、可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylate cyclase : sGC) 刺激薬であるriociguatの試験が、phase IIまで終了している。PVRや心拍出量の増加が認められたが、mPAPは不変、動脈血酸素分圧は軽度悪化、6分間歩行距離は軽度改善との結果であり¹⁰⁾、今後のさらなる試験が必要である。

その他の薬剤として、増殖因子がPH-IPFの病態に関与していることを考えると、チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) の効果が期待される。ただ、IPFを対象とした試験で、TKIであるイマチニブは生存率や呼吸機能に効果を示さず、PH-IPFに対する有効性も認めなかった。同じくTKIでは、IPFに対してnintedanibのphase III試験が現在行われている。今後、循環動態を含めた検討が待たれる。

PH-IPFは、国際心肺移植学会のガイドラインで示されたIPFの肺移植適応基準 (①画像/病理でUIPの診断が得られている、②%DLco<39%、③6ヶ月でFVCが10%以上低下する、④6分間歩行試験でSpO₂<88%、⑤高分解能 (HR) CT上の蜂巢肺 : 線維化スコア>2) に該当する場合があります、必要に応じて慎重に肺移植の適応を検討する。

CPFEについて

近年、気腫と線維化を合併する症例が注目され、定義や臨床的な意義を含めて多くの検討や議論が行われている。

CPFEという用語は、Cottinらが2005年に命名し¹⁾、我が国ではこの病態を「気腫合併肺線維症」と呼ぶことが多い。Cottinらが提唱したCPFEは、上葉に気腫優位病変が、下葉に間質性病変がみられ、男性喫煙者に多

く、安静時・労作時の酸素化の障害が強く、肺拡散能力の低下が著明で、HRCTで評価したときの線維化の程度も強く、予後不良であるのが特徴とされている。呼吸機能検査に関しては、必ずしも拘束型閉塞型の混合型換気障害を示すわけではない。

CPFEにおいては、心臓エコー診断にて、推定収縮期肺動脈圧が45 mmHgを超える肺高血圧症を呈する頻度は診断時で47%、経過観察中を含めると55%と非常に高率であったと報告され、また、CPFEで肺高血圧を合併すると予後が悪いとされる。Mejíaらの報告¹⁾でも、予後悪化の規定因子として、肺気腫や肺線維症のほかに、sPAP>75 mmHgがあげられている。

CPFEに伴う肺高血圧症 (pulmonary hypertension due to combined pulmonary fibrosis and emphysema : PH-CPFE) は、気管支拡張症や嚢胞性線維症とともに、肺高血圧症国際分類では第3群内の「その他の拘束性と閉塞性の混合障害を伴う呼吸器疾患」に分類される。

治療としては、CPFEのみに対する臨床試験や前向き研究がなく、多くのIPF臨床試験で著明な気腫性変化をもつ症例は除外されている。そのため、CPFE症例に対する標準療法は確立されていない。PH-CPFEのうち重症肺高血圧群では、肺血管拡張薬などの薬物療法が検討されうる。現時点ではCPFEに対する有効性が確立した薬剤はなく、投与する場合には、低酸素血症を含めた臨床経過の悪化に注意が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 市村 康典 ; 研究費・助成金 (ちば県民保健予防財団), 田邊 信宏 ; 講演料 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン, ファイザー), 寄付講座 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン), 巽 浩一郎 ; 講演料 (ベリンガーインゲルハイム, ツムラ, ノバルティスファーマ, アストラゼネカ, ファイザー, 第一三共, 武田薬品工業, グラクソ・スミスクライン), 原稿料 (メディックメディア, 医学書院), 奨学寄付 (ベリンガーインゲルハイム, アステラス, ファイザー)。

引用文献

- 1) 市村康典, 他. 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 肺高血圧症の臨床. 大阪 : 医薬ジャーナル社. 2013; 267-80.
- 2) Simonneau G, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34-41.

- 3) Strange G, et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012; 98: 1805-11.
- 4) Chaouat A, et al. An integrated approach to the treatment of pulmonary hypertension related to hypoxic lung diseases. In: Peacock AJ, et al. ed. *Pulmonary Circulation*. 3rd ed. Florida: Hodder/CRC Press. 2011; 479-88.
- 5) Seeger W, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109-16.
- 6) Ghofrani HA, et al. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 689-702.
- 7) Farkas L, et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats. *J Clin Invest* 2009; 119: 1298-311.
- 8) Stenmark KR, et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006; 99: 675-91.
- 9) Steen VD, et al. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
- 10) Hoeper MM, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J* 2013; 41: 853-60.

Abstract

The progress of diagnosis and therapy in pulmonary hypertension due to interstitial pneumonia

Yasunori Ichimura, Nobuhiro Tanabe and Koichiro Tatsumi

Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

The pulmonary hypertension resulting from interstitial pneumonia is limited to a minor-to-medium-degree increase of pulmonary arterial pressure. It is, however, related to exercise tolerance, degraded QOL, and increased fatality, and it is important from clinical and prognostic prediction perspectives. In recent years, the knowledge of vasodilator drugs has been accumulated, and some reports indicate their efficacies. In the medical practice of interstitial pneumonia, it is important to suspect the coexistence of pulmonary hypertension and to correspond individually to each case.