

Topics 6

強皮症に伴う 血管病変としての肺高血圧症

桑名 正隆

要旨：肺高血圧症（PH）は、さまざまな疾患に関連して発症するが、強皮症（SSc）に伴うPHは予後不良な特有のサブセットを形成している。SSc-PHではPHをきたす肺動脈性肺高血圧症、肺静脈性閉塞性疾患、左心疾患によるPH、肺疾患によるPHが併存するケースが多い。既存の肺血管拡張薬は肺動脈性肺高血圧症に対する効果しか期待できないうえに、他の病態によるPHを顕性化または悪化させるリスクがある。治療開始前の病態評価が困難なため、運動耐容性の維持を目指して頻繁な病態モニタリングと治療調整を実践することが必要である。

キーワード：強皮症、肺高血圧症、心筋拡張障害、間質性肺疾患
Systemic sclerosis, Pulmonary hypertension,
Myocardial diastolic dysfunction,
Interstitial lung disease

連絡先：桑名 正隆
〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5
日本医科大学アレルギー・膠原病内科
(E-mail: kuwanam@nms.ac.jp)

はじめに

肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) はさまざまな疾患・病態に関連して発症する。PHの基礎疾患のなかでも、患者数の多さとともにユニークな病態を呈することから、膠原病に伴うPHは特有のサブセットを形成している。膠原病は炎症、免疫異常、組織構造改変を基盤とする全身性疾患であり、肺血管病変は単独で存在するのではなく、広範に分布する病態の一つとして理解する必要がある。近年の炎症メディエーターを標的とした生物学的製剤や免疫抑制薬の適正使用により、膠原病患者の機能・生命予後は著しく改善した。しかし、依然として治療に対する反応性が不良の難治性病態が残されており、その代表がPHである。我が国では1999年以降、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) に対して効能を有する肺血管拡張薬が次々に導入され、PH診療は新たな時代を迎えている。しかし、膠原病患者の全死因に占めるPHの割合はむしろ増えており、いまだ満足できる治療成果は得られていない。本稿では、膠原病に伴うPHについて、特に予後不良の強皮症 (systemic sclerosis: SSc) に焦点を絞り、病態および治療反応性に乏しい理由を考察する。

SSc 血管病変の特徴

SScでは皮膚および内臓諸臓器の線維化とともにレイノー現象、手指潰瘍など末梢循環障害、抗核抗体産生など自己免疫現象を同時に有する。SSc患者のほぼ全例でレイノー現象、爪郭毛細血管異常を認め、線維化病変の顕性化に数ヶ月～数年先行する。レイノー現象とは、寒冷刺激や精神的緊張により誘発される手指、足趾などの可逆性の3相性の色調変化 (白→紫→赤) である。一過性の血管攣縮により誘発される現象であるが、SScではその基礎に細～小動脈、毛細血管、細静脈レベルの広範な血管障害が存在する。SScの血管病変は他疾患で見られないユニークな3つの特徴を有する。第一に細～小動脈および細静脈と広範囲に及ぶ著明な内腔狭窄があげられる (図1A)。その本態は内膜から中膜にかけての高度の線維化で、平滑筋細胞や血管内皮細胞などの細胞増殖、炎症性細胞の浸潤に乏しい。剖検例では、中枢神経と肝を除くほぼすべての組織で同様の血管変化が得られ

る。ただし、その程度は臓器ごとに異なり、組織学的な変化の強さと臨床表現型にはある程度の相関がみられる。四肢末端の動脈変化は手指潰瘍、肺動脈の変化はPAH、腎動脈の変化は腎クレーゼをきたす。第二の特徴は毛細血管の消失で、SSc患者組織に普遍的にみられる。この所見は爪郭毛細血管を観察することで容易に確認することができる (図1B)。爪郭毛細血管異常はSScにおける感度、特異度が高いことから、2013年に改訂された分類基準の1項目として採用されている¹⁾。また、皮膚硬化の出現に先だって出現することから、早期診断にも有用である。爪郭だけでなく皮膚、消化管、肺など多くの臓器で同様の所見がみられる。第三は血管の形成異常で、拡張により巨大化した毛細血管 (giant capillaries) や分枝した異常血管の形成が爪郭で高頻度に観察される (図1B)。毛細血管拡張は皮膚や口唇、消化管などの粘膜でも観察され、罹病期間が長くなるにつれて増加する。毛細血管拡張も、SScの診断に有用な所見であるため新分類基準に採用されている (図1C)。このように、SSc患者では多臓器の細～小動脈、毛細血管、細静脈に病理組織学的な変化が存在することを念頭に置くべきである。

SSc 血管病変形成のメカニズム

病初期の皮膚血管では血管内皮細胞のアライメント不整、細胞間隙の拡大、アポトーシスが高率に観察され、何らかの要因による血管内皮の傷害が想定されている。血管内皮傷害が誘因となり、それに引き続く血小板の活性化、炎症・免疫応答により細胞増殖や線維化を促進する成長因子・サイトカインが分泌され、さらに低酸素、虚血と再灌流による傷害機転、凝固線溶系のアンバランスによる血栓傾向、過剰な酸化ストレスなどの要因が相乗的に働き特徴的な血管病変が進行する仮説が提唱されている²⁾。誘因となる血管内皮傷害の原因として、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染などが報告されているが、詳細な機序は明らかでない。しかし、内皮細胞傷害はさまざまな要因により普遍的にみられる現象であることから、そのみでSSc固有の血管病変を説明できない。最近、血管傷害に対して本来誘導されるはずの再生、修復機転が十分に機能しない機序が明らかになった。成人における血管の形成・修復には、血管新生 (angiogenesis) と脈管形成 (vasculogenesis) の2つの機

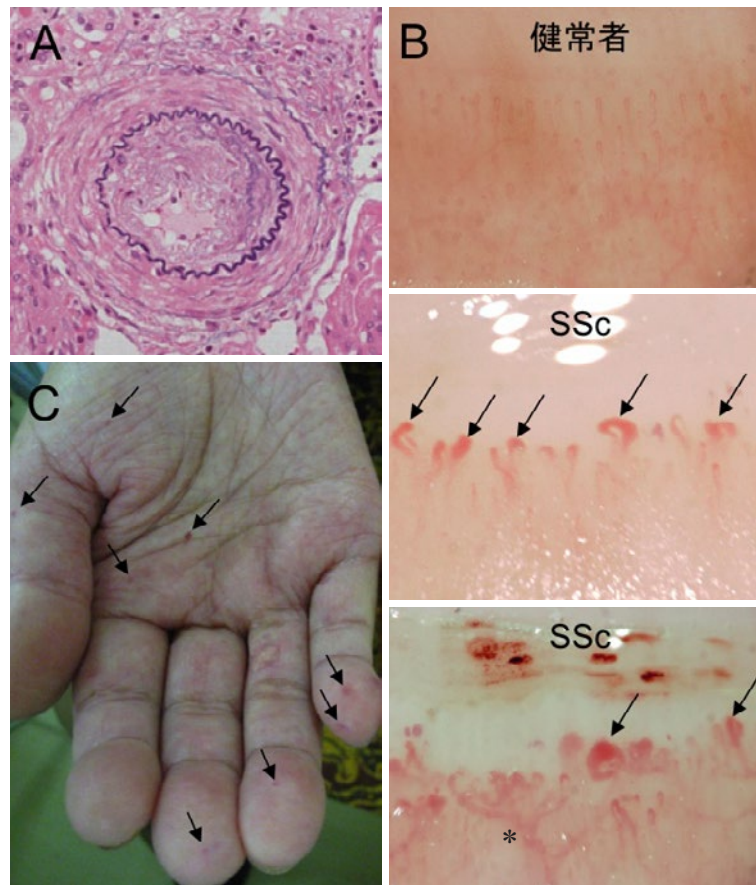


図1 SScに特徴的な血管病変。(A) 腎クリーゼで死亡したSSc症例の剖検時に得られた腎組織所見。腎弓状動脈にみられた内膜中心性線維化とそれに伴う内腔狭窄。hematoxylin-eosin+ビクトリアブルー染色。(B) 健康者およびSSc患者の爪郭毛細血管所見(100倍)。SScでは毛細血管ループの減少と著明な拡張(矢印)がみられる。また、分枝した異常血管の新生(*)、爪上皮の出血点も伴っている。(C) SSc患者手掌にみられた毛細血管拡張(矢印)。

転が協調的に働く。血管新生は促進・阻害因子のバランスにより制御されているが、SSc病変部では阻害機転が優位となっており、十分な血管新生が起こらない。脈管形成は血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell: EPC)の骨髄からの動員、病変局所へのホーミングにより誘導されるが、我々はSSc患者で循環血液中のEPC数の減少、EPCの血管内皮細胞への分化能の障害がみられることを見いだした³⁾。

SScに伴うPHの特徴

PHはさまざまな膠原病を基礎に発症する。欧米の報

告ではSScにおけるPHの頻度は7~12%で、膠原病に伴うPHの70%以上を占める。一方、我が国では膠原病に伴うPHの基礎疾患としてSSc、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)、混合性結合組織病(mixed connective tissue disease: MCTD)はほぼ同じである⁴⁾。これら3疾患に伴うPHを比べると、SLEやMCTDに伴うPHの90%以上がPAHであるのに対し、SScでは左心疾患によるPH(グループ2)や間質性肺疾患(interstitial lung disease: ILD)によるPH(グループ3)など多彩なPH病態がみられる点が特徴である。肺動脈楔入圧(15 mmHgをカットオフ)、努力性肺活量(70%をカットオフ)で層別化したヨーロッパのコホート研究では、SScに伴うPHに占めるPAHの割合が51%、

左心疾患による PH が 20%、ILD による PH が 27%、肺静脈性閉塞性疾患 (pulmonary veno-occlusive disease : PVOD) が 2% と報告されている。我々の施設の 67 例の検討でも、PAH が 56%、左心疾患による PH が 17%、ILD による PH が 27% であった。このように、SSc に伴う PH には多彩な病態が混在することから、肺血管拡張薬投与前の病態鑑別が重要である。

SSc と SLE に伴う PAH は臨床的に大きく異なる。全経過における頻度は SSc で高いが、膠原病診断時に PAH を伴う頻度はむしろ SLE で高い。SSc ではレイノー現象出現から 10 年以上経過した高齢者がほとんどであるのに対して、SLE では 20~30 歳代の若年者が多い。このことから、SSc では長い罹病期間を経て PAH を発症することがわかる。SSc では皮膚硬化が肘、膝より遠位に限局する限局皮膚硬化型 SSc (limited cutaneous SSc) に多く、抗セントロメア抗体が高率に検出される。一方、SLE では抗 UIRNP 抗体陽性例が多く、発症時あるいは他の疾患活動性の上昇に一致して PAH を発症することが多い。血行動態を比較した報告では、肺動脈圧は同等であるが、SSc-PAH で心拍出量/心係数が相対的に低いことが示されている。剖検例での肺血管病理では、SLE では肺動脈の平滑筋、血管内皮の増殖がみられ、叢状病変を呈することが多い。一方、SSc では中心性線維化による内腔狭窄が主体で、細胞増殖に乏しく、叢状病変をきたすことはない。また、これら 2 つの PAH 病態で大きく異なる点は、免疫抑制療法に対する反応性と生命予後である。膠原病に伴う PAH では、ステロイドや免疫抑制薬が短期的に自覚症状や血行動態を改善する場合があることが報告されているが、その多くは SLE、MCTD、シェーグレン症候群を基礎に持つ PAH で、SSc-PAH の有効例はきわめて少ない。また、エポプロステノールなどの肺血管拡張薬登場前には両者の生命予後に明確な差はなく、1 年生存率は 50%、3 年生存率は 20% 以下と きわめて予後不良であった⁴⁾。しかし、肺血管拡張薬の使用が可能になって以降の生命予後の改善は SLE-PAH でより顕著で、1 年、3 年生存率ともに 90% 以上である。一方 SSc では、少なくとも 2 剤以上の肺血管拡張薬の使用が可能になった最近のコホート研究でも、1 年生存率は 90% に届かず、また 3 年生存率は 50~70% にすぎず、今なお予後不良の病態である。以上より、SSc、SLE に伴う PAH は全く異なる病態であることは明白で、膠原病に伴う PAH として一括することは慎むべきである。

SSc-PAH が予後不良な理由

SSc-PAH が現状の肺血管拡張薬や免疫抑制療法に対する反応が不良で、生命予後がいまだに改善しない理由として以下の要因があげられる。

1. 肺血管病変の特殊性

SSc-PAH の肺組織でみられる病理所見は消化管や腎など他臓器と同様で、細胞成分に乏しい線維化と中心性の内腔狭窄である。特発性 PAH や他の膠原病に伴う PAH と異なり、細胞増殖や炎症性細胞浸潤は少ない。また、内膜線維化は比較的サイズの太い筋性動脈から毛細血管、細静脈まで広範囲に及び、毛細血管の減少は顕著である。毛細血管、静脈病変は病理学的に PVOD (グループ 1') と区別はできず、SSc-PAH の多くが PVOD の要素を併せ持っている⁵⁾。このように、SSc-PAH は組織学的にきわめてユニークで、現状の肺血管拡張薬が主たる標的とする血管平滑筋の増殖病変や免疫抑制療法が作用する免疫応答、炎症性変化に乏しい。

2. 心筋障害の併存

SSc では、心筋の持続的な循環障害による微細な心筋線維化を高率に伴う。剖検では組織学的な小線維化巣が 80% 以上に観察されるが、臨床的に収縮機能障害からうっ血性心不全や治療を要する不整脈を呈する例は 10% 程度にすぎない。ただし、心エコーや MRI を用いて詳細な心筋機能を評価すると、発症早期から高頻度に拡張障害が検出される。心筋の線維化を反映する MRI の遅延造影効果も 50% 以上で陽性となる。罹病期間が長くなると拡張障害の頻度は高くなるとともに程度も進行し、PAH 発症が多い発症から 10 年以上経過した時点ではほぼ全例が拡張障害を有する。

心筋拡張障害の併存は PH の診断、臨床分類、治療効果に大きく影響を及ぼす。とくに平均肺動脈圧が 21~24 mmHg のボーダーライン域や 25~30 mmHg の軽症 PH では肺血管病変による PAH (グループ 1) と左心疾患による PH (グループ 2) の鑑別が困難である。肺動脈圧が低いと、肺動脈楔入圧 15 mmHg のカットオフも信頼できず、左心カテーテル検査で測定する左室拡張末期圧や生理食塩液を短時間に投与する水負荷試験 (fluid challenge test) による評価が必要になる。Fox らによる SSc に伴う PH 53 例を対象とした検討では、肺動脈楔入圧 15 mmHg 以下を基準に PAH と診断された 29 例のうち 11 例が左室拡張末期圧 15 mmHg 以上、または

水負荷で肺動脈楔入圧の上昇を認め、左心疾患によるPH (グループ2) であったことを報告している⁶⁾。また、SSc-PAHでは肺動脈圧に比して相対的に心拍出量が低い原因の一つとして心筋障害が考えられ、心筋に負荷がかかる状況で血行動態の悪化要因となる。

3. ILDの併存

SScにおけるILDの頻度は50~60%で、PHよりはるかに高頻度である。しかし、呼吸不全に至る例はILDを有する例の1/3以下にすぎない。残りの例では、ILDが直接的に生命予後に影響を及ぼすことはないが、PHが併存すると予後不良因子となる。国内外の多くのコホート研究で、SScに伴うPHにILDが併存すると生命予後が悪化し、死亡リスクを高めることが報告されている⁷⁾。PHとILDが併存する場合のPHが、PAH (グループ1)、肺疾患によるPH (グループ3)、あるいは両者の合併 (以前はout-of-proportionと呼ばれた) かの鑑別は難しい。肺血管拡張薬はPAHに対して有効であるが、ILDによるPHに対する効果は期待できない。

したがって、SScに伴うPHでは複数の病態が混在し、既存のPH臨床分類で明確に分けることは困難である。多くの例がPAH (グループ1)、PVOD (グループ1'), 左心疾患によるPH (グループ2)、肺疾患によるPH (グループ3) の要素を有しており、新たな1群として分類すべきである。

SScにおけるPHスクリーニング

SSc-PAHは予後不良病態であることから、軽症の時点で発見し、早期から治療介入することで生命予後を改善できる可能性が指摘されている。治療開始時のWHO機能分類がI/II度の方がIII/IV度に比べて生命予後が良好であることが欧米のコホート研究で示されているが、I/II度がIII/IV度に進展する期間以上に生命予後を延長しているかは明らかでない。PHの初期症状は軽度かつ非特異的で、通常は労作時の息切れや易疲労感である。SScではILDや心筋障害による心肺機能低下、胃食道逆流症、関節拘縮、四肢筋力低下などさまざまな要因が息切れの原因になることから、自覚症状から早期、軽症のPHを発見することは困難である。そのため、SScでは自覚症状の有無に関わらず定期的なスクリーニングを実施することが推奨されている。特に、表1に示すPAHのリスク因子を有する例では年1回程度のスクリー

表1 SScにおけるPAHリスク因子

限局皮膚硬化型 (皮膚硬化が肘、膝の遠位にとどまる)
長い罹病期間 (レイノー現象出現から10年以上)
抗セントロメア抗体陽性
毛細血管拡張 (手指、口唇、顔面が好発部位)
爪郭毛細血管における高度の毛細血管消失
DL _{co} 低下 (<60%)
%FVC/%DL _{co} 比>2
血清尿酸高値 (基準値を超える)
BNP/NT-proBNP 高値 (基準値の3倍を超える)
運動負荷PH
ボーダーライン肺動脈圧 (21~24 mmHg)

ニングを行い、右心カテーテル検査を行うべき症例を効率よく抽出する必要がある。

PHスクリーニングとして広く用いられているのは、経胸壁心エコーである。右心系の拡大や心室中隔の扁平化などの形態変化のみならず、ドプラ法により求めた三尖弁逆流の最大ジェット速度から計算した、右室収縮期圧や右房圧の予測値を加えた収縮期肺動脈圧の推定値が汎用されている。ただし、ドプラ法による推定圧と右心カテーテルでの実測圧の相関は必ずしも強くない。SScでPAHを早期にとらえる他の有用なスクリーニング検査として、肺機能検査による一酸化炭素拡散能 (diffusing capacity for carbon monoxide: DL_{co}) と脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) またはその前駆体NT-proBNPが注目されている。ILDによる拘束性換気障害では%努力性肺活量 (forced vital capacity: FVC), %DL_{co} ともに低下するが、PAHでは%FVCに比して%DL_{co} 低下が顕著となる。一方、BNPはPAHで上昇するが、左心疾患でも高値を示す。また、PAHのないSScの約半数で基準値を超えることから、単独での特異性は低い。しかし、心エコーに%DL_{co}, BNPを組み合わせることで特異度が上昇する。欧米で実施されたSSc患者の前向きコホート研究 (DETECT) の結果に基づき、PAHリスク因子によるノモグラム (計算図表) から心エコー、さらには右心カテーテル検査を段階的に進めるアルゴリズムが提唱されている⁸⁾。

SScに伴うPHに対する治療

SScに伴うPHと診断すれば、まず必要に応じて酸素療法、利尿薬、リハビリテーションなどの基礎治療を開

始する。平均肺動脈圧 21~24 mmHg のボーダーライン域では肺動脈圧上昇に貢献する要因が肺動脈病変、左心疾患、ILD かの鑑別はきわめて困難である。肺動脈-左心房圧較差、右心カテーテル時の生理食塩液負荷、左心カテーテルによる左室拡張末期圧の測定、運動負荷評価などの有用性が示されているが、いまだ確実な方法はない。現状でボーダーライン肺動脈圧に対する治療介入の有効性エビデンスはなく、確実に肺動脈病変が主病態と判断できる場合を除き肺血管拡張薬の使用は控えるべきである。平均肺動脈圧 25 mmHg 以上では、PAH (グループ 1)、PVOD (グループ 1'), 左心疾患による PH (グループ 2)、ILD による PH (グループ 3) の鑑別を進める。まず、左心疾患による PH (肺動脈楔入圧 > 15 mmHg)、ILD に伴う PH (平均肺動脈圧 25~35 mmHg かつ % FVC < 70%) が主たる病態の症例では、肺血管拡張薬を使用せずに基礎治療を徹底する。それ以外を PAH (グループ 1) に加えて PVOD (グループ 1'), 左心疾患による PH (グループ 2)、ILD による PH (グループ 3) が潜在的に併存する病態を想定し、肺血管拡張薬の使用を検討する。ただし、特発性 PAH や他の膠原病に伴う PAH で有効性が示されつつある早期併用療法は避けるべきで、PH に関与する複雑な心肺病変をトータルで改善することを目指す。そのため、安易な肺血管拡張薬の導入、増量、併用は控えるべきで、病態把握に努め、慎重な対応が要求される。なぜなら、肺血管拡張薬の使用が酸素化の悪化や運動耐容能の低下など病態の悪化を招くことがしばしば経験されるからである。たとえば、潜在的に PVOD (グループ 1') が併存すると、肺血管拡張薬の使用により肺うっ血をきたす場合がある。同様に左心疾患による PH (グループ 2) が併存すると、肺血管抵抗が低下することで左心への負荷が増し左心不全をきたすことがある。一方、肺胞構造の破壊により肺内シャントが潜在的に存在すると、肺血管拡張薬の投与により換気の悪い領域の血流が増えることで換気血流ミスマッチが増加し、低酸素血症が増悪することをしばしば経験する。したがって、肺血管拡張薬を少量から開始し、血行動態のみならず酸素化、肺うっ血の状態を評価しながら、増量もしくは他系統の薬剤を併用していく。6 分間歩行試験を繰り返し実施し、距離だけでなく最低酸素飽和度や直後の酸素飽和度の回復時間に注目し、悪化がないことを確認する。病態変化は数日以内に観察されることが多く、1~2 週間で病態悪化がなければ治療を継続または強化していく。ただし、数年を経て PAH (グループ

1) 要素の改善に伴って肺うっ血が顕性化する場合があるので、治療開始後は継続的に慎重なモニタリングが必要である。治療目標は最大の運動耐容能の維持と生命予後の改善であり、そのために頻繁な病態モニタリングと治療内容調整に基づく個別医療を実践する。また、SSc-PAH では SLE や MCTD に伴う PAH と異なり免疫抑制療法の効果を期待できないが、SSc 重複症候群や高度の免疫異常を伴うシェーグレン症候群合併例では免疫抑制療法に反応する場合もある。

おわりに

従来、膠原病に伴う PAH は一つの病態として把握されてきた。しかし、その病態はきわめて多様であり、特に SSc 患者では PH は全身の血管障害、線維化病変の一つにすぎない。さらなる予後改善のためには、SSc-PH の特殊性を理解し、病態評価に基づいた厳密な薬剤調整による治療の最適化と SSc 病態を是正する新たな治療の開発が求められる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 桑名 正隆; 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, グラクソ・スミスクライン)。

引用文献

- 1) Van den Hoogen F, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-47.
- 2) Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 453-60.
- 3) Yamaguchi Y, et al. Proangiogenic hematopoietic cells of monocytic origin: roles in vascular regeneration and pathogenic processes of systemic sclerosis. *Histol Histopathol* 2013; 28: 175-83.
- 4) Shirai Y, et al. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-center cohort. *Rheumatology* 2012; 51: 1846-54.
- 5) Overbeek MJ, et al. Pulmonary arterial hyperten-

sion in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 2009; 34: 371-9.

- 6) Fox BD, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 1083-91.
- 7) Yasuoka H, et al. Combined interstitial lung disease and pulmonary hypertension in systemic sclerosis:

pathophysiology and management. *CML-Pulmonary Hypertension* 2012; 3: 105-15.

- 8) Coghlan JD, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2013; 73: 1340-9.

Abstract

Pulmonary hypertension as one of vascular complications in patients with systemic sclerosis

Masataka Kuwana

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

Pulmonary hypertension (PH) is caused by various underlying pathogenesis. PH associated with systemic sclerosis (SSc) remains a unique subgroup with poor prognosis even in the modern treatment era. SSc-PH often has complex pathophysiologies consisting of pulmonary arterial hypertension, pulmonary veno-occlusive disease, PH left heart disease, and PH because of lung diseases and/or hypoxia. Current pulmonary vasodilators have been confirmed to be effective for pulmonary arterial hypertension alone, and they often unmask or worsen other forms of PH. Since it is difficult to fully assess mechanisms underlying SSc-PH before introduction of the treatment, in clinical practice it is important to monitor clinical and hemodynamic parameters frequently and to modify treatment regimens based on the underlying pathogenic process.