

肺高血圧症の診断と治療

—肺および心臓以外の原因による肺高血圧の発症について—

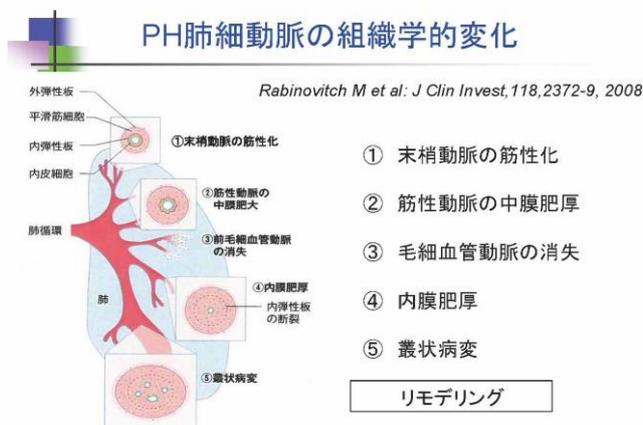
鳥取大学獣医内科学教育研究分野 教授 日笠 喜朗

肺高血圧症 (PH) はきわめて予後が悪く、死亡、難治例の予見因子のひとつであり、犬の生存期間中央値は診断から3~91日との報告があります。ヒトPH分類のガイドラインでは、肺動脈性PH(分類1)、肺静脈閉塞症や肺毛細血管腫症によるPH(分類1')、左心疾患によるPH(分類2)、肺疾患や低酸素症によるPH(分類3)、慢性血栓塞栓症によるPH(分類4)、その他の詳細不明な多因子のメカニズムによるPH(分類5)に臨床分類されています。多くは肺疾患と心臓の疾患がPHの原因となります。しかし、その他の原因による肺高血圧症に遭遇することもあります。今回、肺および心臓以外の原因によるその他の肺高血圧症について概説しましたので、臨床医の皆さんの今後の診療に役立てていただければと思います。

【日笠喜朗：「肺高血圧症の原因別診断法と治療法」、第36回動物臨床医学会年次大会(大阪；2015年11月)講演要旨より一部抜粋】

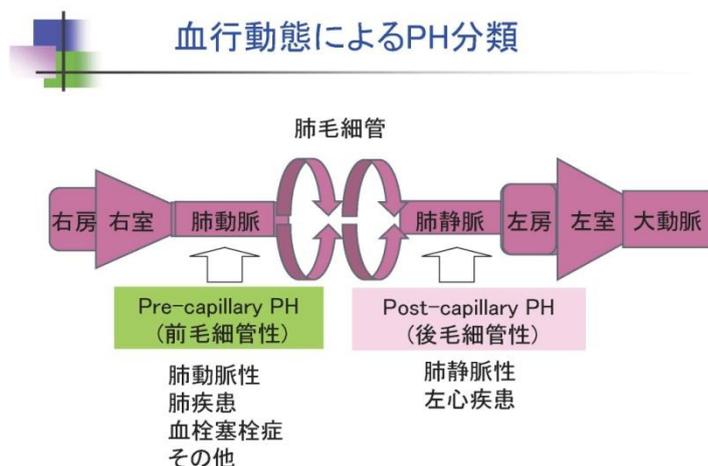
【肺高血圧と組織変化】

●PHの組織学的変化は、肺動脈性PHにおいては肺細動脈に中膜肥厚、内膜肥厚、外膜肥厚、血栓および叢状病変などを認めます。興味深いことに、いずれの分類でも叢状病変以外は肺動脈性PHと同様の血管変化などを認めます。つまり、左房圧や肺静脈圧が上昇し、一見肺動脈とは無縁と思われる左心疾患の僧帽弁閉鎖不全症などによるPHにおいても、肺小動脈内腔の狭窄・閉塞(リモデリング)が起こることが明らかになっています。



●血行動態によるPHの分類では、肺毛細管を中心として、それより前に原因があるものは前毛細管性PH、後に原因があるものは後毛細管性PHと呼ばれ、前毛細管性PHは肺動脈性PHに、後毛細

管性PHは肺静脈性PHに分類されます。また、前毛細管性PHは肺動脈性PH、肺疾患によるPH、血栓塞栓症によるPHおよびその他のPHが相当し、後毛細管性PHは左心疾患によるPHが相当します。さらに、左心疾患によるPHはpassive(受動型)とreactive(反応型)に分けられ、反応型PHでは平均肺動脈圧と肺動脈楔入圧の差が12 mmHg以上あると定義されている。反応型PHは、受動型PHより重度に肺細動脈リモデリングが生じるためPHはさらに進行し、従来の左心不全治療では反応性が悪いこともわかっています。このような重度のPHは、左心疾患や肺疾患の病因いかに関わらず、肺動脈性肺高血圧症(PAH)特異的治療薬の使用が前向きに検討されます。



【肺および心臓以外が原因の肺高血圧症】

肺および心臓以外の原因によるその他の肺高血圧症としては、主に冒頭の分類 5 の範疇に入ります。

①血液疾患 (慢性溶血性貧血、骨髄増殖性疾患、脾摘出)、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、神経線維腫症、血管炎)、③代謝性疾患 (糖尿病、ゴーシェ病、甲状腺疾患)、④その他：腫瘍塞栓、線維性縦隔炎、慢性腎不全が挙げられます。しかし、犬や猫の臨床例においては、これらの疾患と肺高血圧の病態を具体的に示した報告例は少ないです。内分泌疾患では、甲状腺機能低下症や亢進症、副甲状腺機能亢進症、副腎皮質機能亢進症で肺高血圧を起こす可能性があります。このようなPHにおいても上記に記述したような変化や血栓を含めて何らかの肺細動脈の組織変化が起こっています。

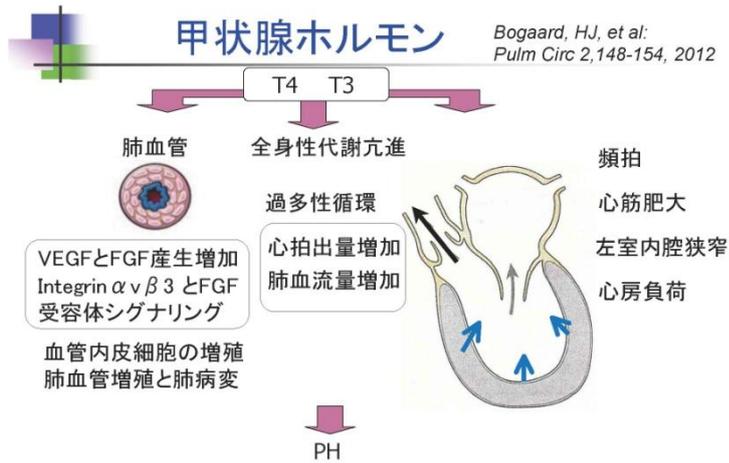
【甲状腺疾患】

《甲状腺機能低下症》

甲状腺機能低下症は拡張型心筋症の発症要因の1つで、進行するとうっ血性心不全、さらに肺高血圧に進展し、この肺高血圧症を呈した患者は予後が悪いです。甲状腺機能低下症に伴う肺高血圧の治療は、甲状腺ホルモン治療が必須ですが、拡張型心筋症の治療にはピモベンダン、ACE阻害薬などの薬物の補助療法が有効です。

《甲状腺機能亢進症》

甲状腺機能亢進症は、肥大型心筋症の発症要因の1つで、収縮過多性循環および心筋肥大による左心室内腔狭窄と心房負荷により肺高血圧に進展する可能性があります。一方、甲状腺ホルモン自体が血管内皮細胞の増殖作用を介して肺血管を増殖させ、インテグリン $\alpha v \beta 3$ とFGF受容体を介するシグナリングが肺高血圧症の肺血管病変に関与します。このため、治療は一般的なPHに対する治療に加え、甲状腺機能亢進に対する特異的治療が重要です。



【上皮小体機能亢進症】

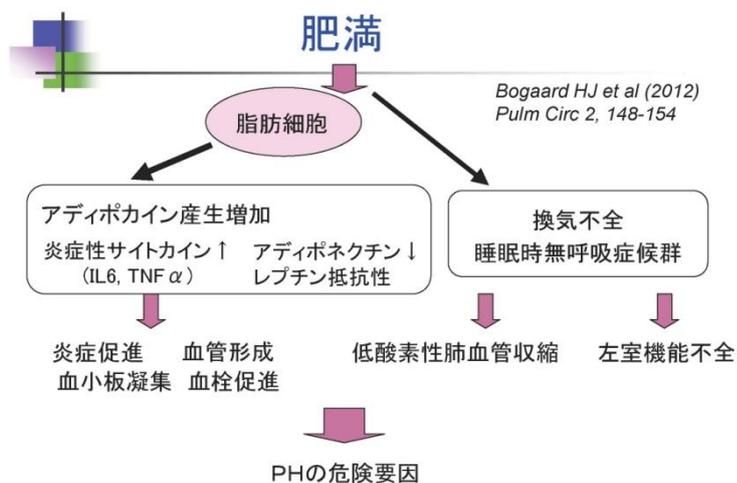
犬慢性腎不全モデルにおける続発性上皮小体機能亢進症は、肺血管の石灰化と肺高血圧症に関連があります。犬の慢性腎不全における過剰なPTH分泌は、肺の石灰化像、肺高血圧および右室肥大を誘発します。

【副腎皮質機能亢進症】

副腎皮質機能亢進症では、しばしば血栓症や肺炎などの合併症が起こり、これらの要因は肺高血圧症と右心不全に関連します。副腎皮質機能亢進症が肺動脈血栓症を起こし、肺高血圧症と右心不全が起こった例が犬で報告されています。また、副腎皮質機能亢進症では心筋肥大、全身性高血圧が起こり、高カルシウム血症、軟部組織や血管の石灰化は肺高血圧症の要因となります。

【肥満】

肥満は炎症細胞や炎症メディエーターとの相互作用または内分泌シグナリングの変化を介して肺循環に影響を及ぼす可能性があります。肺静脈圧が高い患者では肺高血圧症の主要な危険因子となります。



【肝疾患とPH】

肝疾患に伴う肝肺症候群はPHの要因となります。一方、門脈圧亢進症に伴うPHは、門脈肺高血圧症 (portopulmonary hypertension; POPH) といわれ、肝硬変や肝疾患の重症度にかかわらず、門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症のことを意味します。POPHの病態生理学的機序は十分に解明されていないが、進行したPOPHの肺動脈病変は特発性肺動脈性PHと類似します。血管作動性物質の肝クリアランスの欠如により、これらの物質が主に肺血管性リモデリングを起こし、血管収縮は肺動脈圧と右室機能不全を招くことによると考えられています。POPHを呈する肝疾患患者の予後は不良とされますが、PAHに対する特異的治療薬がPOPH患者の予後を改善する報告もあります。動物においても肝硬変に続発してPHと右心不全を呈した、ヒトと類似するPOPH例が報告されています。

【慢性貧血】

ヒトでは鎌状赤血球症、球状赤血球症、口唇状赤血球症のような慢性の溶血性貧血は、PHのリスク増加と関連が認められており、そのPHの詳細な機序は不明ですが、慢性血栓塞栓症、脾臓摘出術、高心拍出量、左心疾患および過粘稠度を含め、しばしば多因子性です。慢性の溶血による遊離血漿ヘモグロビンによる一酸化窒素の不活性化の役割が議論の的になっています。全身性エリテマトーデス (SLE) による慢性貧血が低酸素血症を起こし、肺高血圧症の進展に関連するとの報告があります。一方、鉄欠乏自体が肺血管のリモデリングの原因となり得ることが報告されています。

【その他】

- **エンドトキシン**による肺血管収縮により低酸素性肺高血圧が起こり、ケタンセリン、トロンボキサン A2 受容体拮抗薬、低濃度のNOの吸入、PGE1が肺高血圧の緩和に有効です。
- **慢性血栓塞栓症**や実験的に誘発した急性肺血栓塞栓症による肺高血圧が動物モデルで報告されており、シルデナフィルの治療の有効性が報告されています。
- **犬におけるエールリヒアキャニス感染症**に関連する肺高血圧も報告されており、肺の血管炎に関連した間質性肺炎や血栓塞栓症の関与が示唆されます。
- **急性脾炎犬**における救急蘇生として、血圧と心拍出量維持のための乳酸化リンゲル液の投与でも肺血管抵抗の増加を伴う肺高血圧、肺血流の減少と肺水腫がしばしば起こります。

【PHの治療】

● 小動物臨床において、肺と心臓以外の原因による肺高血圧症の病態解析と発生機序は、十分に解明されていませんが、背景要因は多因子です。

● 治療にはその背景となる原因に対する治療が不可欠です

● 肺高血圧の特異的PAH治療薬

肺血管に選択性の高い3系統（一酸化窒素経路、エンドセリン経路、プロスタサイクリン経路）の血管拡張薬が主に使用されています。

■ 一酸化経路

● **ホスホジエステラーゼ5阻害薬**：シルデナフィル、タダラフィル

■ エンドセリン経路

● **エンドセリン受容体拮抗薬**：ボセンタン

■ プロスタサイクリン経路

● **プロスタグランジン_{I₂}（プロスタサイクリン）系薬剤**：エポプロステノール、ベラプロスト

■ **PDGF阻害薬**：肺血管リモデリング抑制

● **イマチニブ**：必ず低用量（抗腫瘍薬量の1/6~1/3量）で使用し、通常用量を使用しな

いこと

Arita & Hikasa (2013) Can Vet J 54, 255-261

●一般的な心不全治療薬に加え、これら薬物の使用を PH の重症度に併せて考慮する必要があります。