

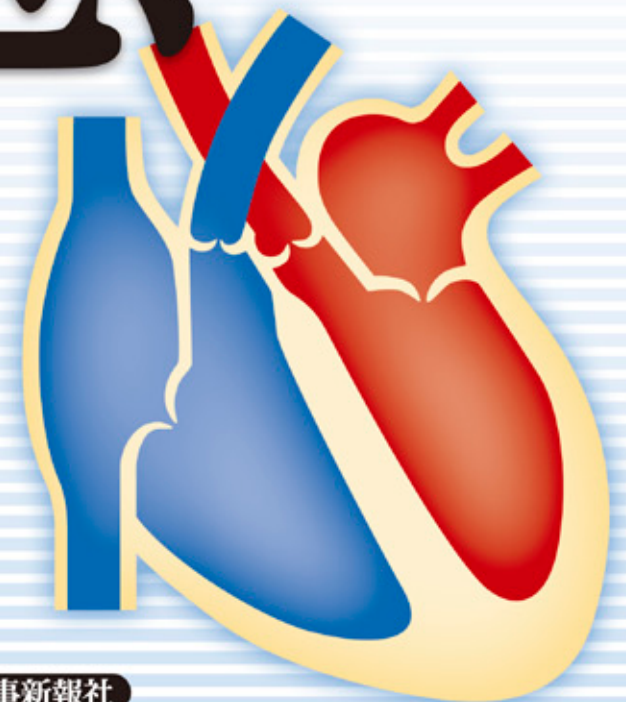
循環器

治療過程で遭遇する
諸問題の解決法

疾患

順天堂大学大学院
医学研究科
循環器内科学 教授

代田浩之 編



日本医事新報社

2 強皮症に合併する肺高血圧症の鑑別—肺動脈性と強皮症心に合併する左心不全によるPH

症例の臨床経過

- Scene 1** 68歳 心房細動を指摘される。69歳時に行った心エコー上駆出率 (EF) 65%, TRPG 36mmHgと左心機能は良好であるものの、軽度の肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) を認めていた。
- ↓
- Scene 2** 73歳 肺炎の診断で他院に入院した際にPHおよび全身性強皮症を指摘され、ベラプロスト内服開始。当院で精査の結果、全身性強皮症 (systemic scleroderma: SSc) による肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH: SSc-pulmonary arterial hypertension) と診断した。
- ↓
- Scene 3** 第1回入院より2カ月後 特定疾患の申請終了を待ってPAH治療薬導入目的で、当院第2回目の入院。右心カテーテルの結果、平均肺動脈圧 (mPAP) 35mmHg、肺動脈楔入圧 (PAWP) 12mmHgと第1回入院時より上昇を認めていた。予定通りボセンタン125mgを導入して退院。
- ↓
- Scene 4** 退院後、労作時呼吸困難が増悪。1カ月後の外来受診時、SpO₂ 88%と酸素飽和度の低下、体重増加 (退院時38.1→39.8kg)、および胸部X線上心拡大の進行 (退院時71.4→80%) を認めたため、精査加療目的で外来受診、翌日第3回目の入院となった。

症 例

73歳女性

現病歴 68歳時に労作時呼吸困難を主訴に他院受診。以後、心不全、心房細動の診断にて同院に通院していた。69歳時に行った心エコー上EF 65%, TRPG 36mmHg, mild MRの所見であった。73歳時に肺炎の診断で他院入院。この際の胸部X線にてCTR 60%と心拡大、心エコー上TRPG 108mmHgとPHを認めた。手指硬化を認めたため、

自己抗体の精査を行ったところ、抗セントロメア抗体陽性 (1280倍以上) を指摘され、全身性強皮症に伴うPHの診断にてベラプロスト60μgを開始した。入院加療により肺炎は軽快して他院を退院した後、専門的精査・加療目的で当院アレルギーリウマチ内科および循環器内科を紹介受診し、精査目的で当院第1回入院となった。

既往歴 50歳: 下肢静脈瘤。72歳: 逆流性食道炎

家族歴 特記事項: なし

生活歴 喫煙歴: なし。飲酒歴: 機会飲酒

現 症 レイノー症状なし、明らかな舌小帯短縮なし、爪上皮延長なし、爪郭部出血点なし、pitting scarなし、手掌に毛細血管あり、手指硬化あり、前腕にわずかな皮膚硬化あり。

Scene 1 68～69歳 心房細動、PHを認める

68歳時に心房細動を指摘される。69歳時に行った心エコー上EF 65%, TRPG 36mmHgと左心機能は良好であるものの、軽度のPHを認めていた。

問題点は何か?

- PHが疑われたときに原因検索がなされているか?

68歳時より心房細動を指摘され、他院に通院していた。心不全症状もあり、心エコー上TRPG 36mmHgと軽度のPHを認めていたものの、特に原因検索はなされなかった。PHは表1¹⁾の通り5つのグループに分類される。頻度としては第2群の左心性心疾患に伴うPH (PH-LHD) が原因としては最も多いが、第1群の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) もわが国に約1万人の患者がいると想定されている。特に、膠原病に伴うPAHは第1群の中でも最も患者数が多い。本症例においてはセントロメア抗体陽性やSScの身体所見がいつから出現していたかは定かではないが、PHの原因疾患として膠原病があることを念頭に置いていけば、68歳時にSScを診断できていた可能性がある。

今だから言える

忘れてはいけない ポイント

- 心エコー所見を評価する際には右心系のパラメータへの注意も忘れずに。PHが疑われる際には膠原病を示唆する身体所見がないかどうか注意を払うとともに、少なくとも抗核抗体はチェックしておくべきである。

表1 再改訂版肺高血圧症臨床分類

第1群 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
1) 特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic PAH: IPAH) 2) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable PAH: HPAH) 1. BMPR2 2. ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1 3. 不明 3) 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症 4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (associated PAH: APAH) 1. 結合組織病 2. エイズウイルス感染症 3. 門脈肺高血圧 4. 先天性心疾患 5. 住血吸虫症
第1'群 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (PCH)
第1''群 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)
第2群 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
1) 左室収縮不全 2) 左室拡張不全 3) 弁膜疾患 4) 先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞
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
1) 慢性閉塞性肺疾患 2) 間質性肺疾患 3) 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 4) 睡眠呼吸障害 5) 肺泡低換気障害 6) 高所における慢性暴露 7) 発育障害
第4群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
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
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(糖原病, 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) 区域性肺高血圧

循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf (2014年6月閲覧)

Scene 2 第1回入院時

当院第1回入院時にPHの原因精査のため各種検索を施行。

- 心電図：心房細動，心拍数(HR)72回/分(図1)
- 胸部X線：CTR 63%，右第2弓，左第3・4弓突出を認める(図2)。
- 心臓カテーテル検査：右心カテーテルでは表2の通りmPAP 26mmHgとPHを認めるが，PAWPは7mmHgと正常。冠動脈造影では有意狭窄を認めず。

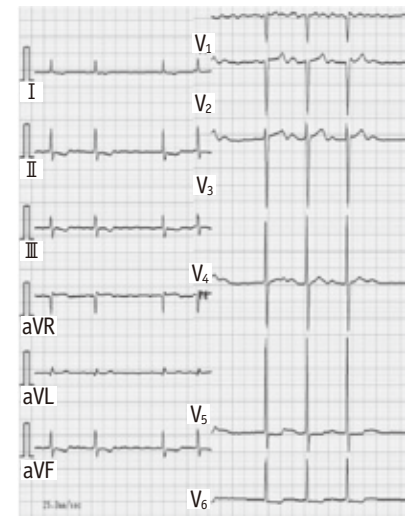


図1 第1回入院時心電図
HR72回/分，心房細動

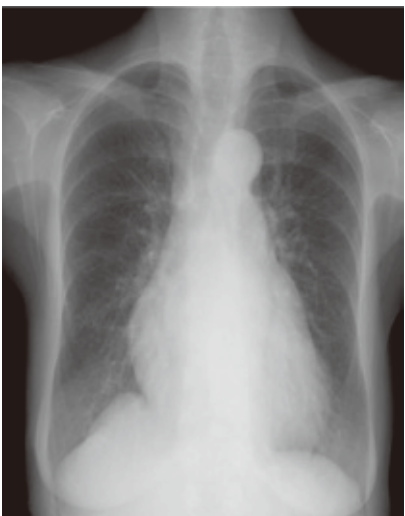


図2 第1回入院時胸部X線
CTR 63%，右第2弓，左第3・4弓突出

表2 右心カテーテル所見およびBNP，6分間歩行距離

投薬内容	ベラプロスト60μg，ジルチアゼム100mg，フロセミド20mg，ジゴキシン0.125mg，ワルファリン1.75mg
HR(回/分)	70
PAP(mmHg)	40/19/26
PAWP(mmHg)	7
CI(L/分/m ²)	1.99
PVR(dyne・sec/cm ⁻⁵)	606
SvO ₂ (%)	67
BNP(pg/mL)	415
6分間歩行距離(m)	372

CI：心係数，PVR：肺血管抵抗，SvO₂：混合静脈血酸素飽和度

5 睡眠時無呼吸の治療により左心機能が著明に改善した肥満症例

症例の臨床経過

- Scene 1** 高度の肥満，高血圧のある47歳男性。以前より無呼吸が頻回となり易疲労感を自覚。終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography : PSG) 検査で中枢性睡眠時無呼吸と診断され，持続的陽圧呼吸 (CPAP) と酸素療法が開始となる。
- ↓
- Scene 2** 下腿の浮腫，息切れが増悪し，夜間に呼吸困難となる。胸部X線写真上，心拡大と肺うっ血像を認め，うっ血性心不全の診断で当院に入院となる。左室駆出率は35%に低下していたため，収縮不全に対する標準的薬物治療を行った。
- ↓
- Scene 3** PSG検査では，混合型無呼吸を主体とする睡眠呼吸障害に変化していたため，CPAP治療を継続しつつ退院。3カ月後にPSG検査を再度行った結果，重症閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) の所見であった。CPAP治療の継続により心機能は著明に改善した。

症 例

47歳男性，会社員（ゲームソフト開発担当）

現病歴 30歳頃からいびき，無呼吸，肥満，高血圧を指摘されていたが放置。45歳頃から駅の階段で息切れを自覚するようになり，1カ月前から日中の倦怠感が強くなり，体重がさらに増加した。また，いびきは以前より減ったが，睡眠中の呼吸の停止回数が多かったことを妻から指摘されていた。近医（睡眠時無呼吸専門クリニック）を受診し，PSGが施行された。その結果，無呼吸低呼吸指数 (AHI) は105.5回/時，うち中枢型無呼吸指数93.1回/時であり，重症の中枢性睡眠時無呼吸症候群と診断された（図1）。CPAP療法が導入されたが，CPAP圧の設定のために施行されたPSG（CPAPタイトレーション）では，AHI 67.3回/時と中枢性無呼吸の残存を認めたた

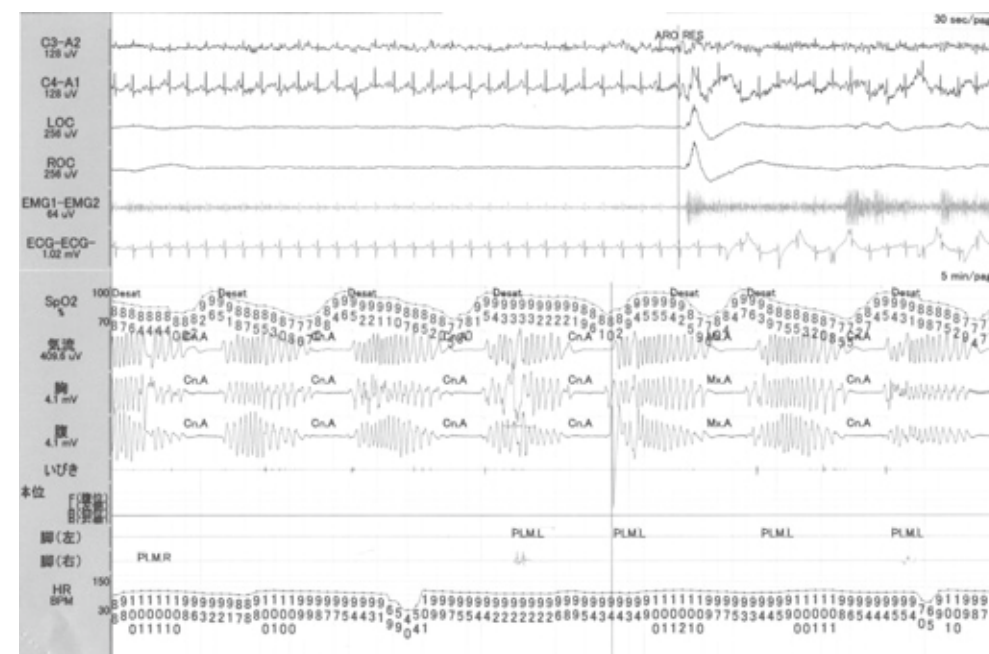


図1 終夜睡眠ポリグラフ検査—中枢性睡眠時無呼吸

め，在宅酸素療法の併用となった。その後も，歩行時の息切れは持続し，夜間に呼吸が苦しくなったため当院を紹介受診。

既往歴 特記事項：なし

家族歴 父：脳梗塞

生活歴 喫煙歴：なし。飲酒歴：缶ビール（500mL）2本を毎日

入院時所見 身長165cm，体重89.1kg，BMI 33.1，体温36.9℃，血圧154/80mmHg，脈拍104回/分・整。動脈血液ガス（大気下）：pH 7.48，PaCO₂ 37.2mmHg，PaO₂ 64.0 torr，HCO₃⁻ 27.1mEq/L。

心音 IV音聴取，肺雑音なし。両下腿に浮腫あり。心電図：洞調律 92/分 左室肥大。

心エコー検査 左室内腔の拡大，びまん性収縮低下（左室拡張末期径60mm，左室駆出率35%，中隔壁厚12mm，後壁壁厚12mm）左室流入血流速波形は拘束型パターン

Scene 1 中枢性睡眠時無呼吸と診断

肥満，高血圧のある47歳男性。無呼吸が頻回となったためPSG検査を受けた結果，中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea : CSA) と診断。CPAPと酸素療法が開始となった。

問題点は何か？

● OSAの原因検索がなされたか？

OSAは、肥満者に高率な合併がみられ、高血圧をはじめとする循環器疾患や心不全の原因となりうる。米国の大規模な疫学研究において、男性において重症OSAは心不全の発症を規定する因子であると報告されている¹⁾。一方、CSAは心不全の結果招来すると理解され、心不全患者ではしばしば両者が混在している。本症例は高度の肥満、高血圧、いびきの既往があることから、通常はOSA主体の睡眠呼吸障害を疑うのが一般的であるが、無呼吸頻度の増加につれて、逆にいびきがなくなってきた経過は、心不全の増悪によりOSA主体からCSA主体の睡眠呼吸障害へシフトしてきたことを想像させる経過であった。PSG検査の結果、重度CSAと判断したのであれば、心不全の存在を強く疑って心機能を評価し、基礎心疾患の検索を行うべきであった。その上で、心不全治療の最適化を行うのが基本である。

今だから言える

忘れてはいけない ポイント

- 重症OSAの存在は心不全発症のリスクであることから、高度の肥満でいびきを伴う患者では、OSAを疑って早期にスクリーニングを行うべきである。
- 睡眠ポリグラフ検査でCSAが確認されたならば、心不全の存在を強く疑って問診と診察を行い、循環器内科と連携して精査すべきである。
- 心不全患者に合併するCSAに対しては、CSAへ直接介入する前に心不全治療の最適化をめざす必要がある。

Scene 2 下腿浮腫、息切れ、夜間呼吸困難を発症

CPAPと酸素療法がなされたが、下腿の浮腫、息切れが増悪し、夜間に呼吸困難が生じた。胸部X線写真上、心拡大と肺うっ血像を認め、うっ血性心不全の診断で入院となった。左室駆出率は35%に低下していたため、収縮不全に対する標準的薬物治療を行った。

問題点は何か？

● 臨床経過と前医でのPSG検査所見をもとにどのように病態をとらえるべきか？

本症例は、左室収縮不全を呈しており、基礎心疾患の検索が必要である。冠動脈造影では異常はなく、虚血性心疾患は否定された。その他の全身疾患と関連する特定心筋疾患も否定的であっ

た。左室壁の軽度肥厚を呈しており、高血圧性心疾患が考えられたが、肥満に合併する収縮機能低下であり、いわゆる肥満心筋症 (obesity-related cardiomyopathy) と呼ばれる病態を鑑別する必要があった。肥満例では過剰な脂肪組織に血管床が発達しており、高拍出状態を引き起こし、容量負荷を増大させる。さらに心室充満圧の上昇から心筋障害が生じ、心室内腔の拡大と壁運動の低下をきたすとされている²⁾。

しかし、肥満心筋症と収縮機能についての最近のレビュー論文によれば³⁾、肥満は左室拡張障害および収縮障害をきたすが、高度の収縮不全 (LVEF < 35%) の独立した規定因子ではなく、OSAをはじめとした他の因子の関与を想定すべきと結論づけている。肥満と心不全との関連についてのこれまでの多くの研究ではOSAの関与が検討されてこなかった。虚血性心疾患、心不全のない男性約2000名を8.7年追跡した米国の観察研究において、AHI > 30/時の重症OSAは心不全発症の規定因子であることが報告されており¹⁾、肥満者に高率に合併するOSAが心不全の発症、進展へ与える影響は少なくないと考えられる。

前医でのPSG検査所見で重症CSAを認めた時点で、心不全が存在すると判断し、その背景疾患の病態を把握する必要があった。CSAの発現機序として、呼吸調節の不安定化を背景とした中枢の炭酸ガス換気応答の亢進、心拍出の低下による循環遅延が挙げられる。周期的な低酸素は交感神経活性を賦活し、さらに中枢の炭酸ガス換気応答を亢進させる悪循環も形成される。最近では体液移動 (fluid shift) も注目すべき機序の1つと考えられている。すなわち、夜間睡眠中に下肢から上気道周囲へのfluid shiftにより上気道が閉塞することでOSAが発生するとした新しい概念であり、肺への体液貯留やうっ血がCSAの発生に関与すると想定されている⁴⁾。

今だから言える

忘れてはいけない ポイント

- 肥満者の収縮不全は、安易に拡張型心筋症と判断しないで原因を検索する。
- 高度の肥満は心不全をきたす原因となるが、睡眠呼吸障害が心機能低下の一因となりうることを念頭に置く。
- 高度肥満患者には肥満低換気症候群に該当する例がある。心不全急性増悪時に、酸素吸入のみで観察しているとCO₂ナルコーシスをきたすことがある。必ず血液ガス分析を行い、高炭酸ガス血症 (PaCO₂ > 45mmHgが診断基準) がないかを確認し、積極的に持続的陽圧呼吸治療を行うことが大切である。