

サルコイドーシスの肺高血圧：包括的な理解のために

長井苑子

【要旨】

サルコイドーシスは原因不明の全身性疾患であるが臨床経過には大きな幅がある。

肺高血圧の存在も予後不良になるが、特定疾患治療研究事業の中で、肺高血圧と関連が強いと推定される疾患の中には認定されていない。欧米では、サルコイドーシス関連肺高血圧という用語での報告もだされており、肺高血圧症の分類（Nice, 2013）においては、サルコイドーシスは5群に含められ認定されている。

この教育講演においては、肺高血圧の基本的な理解と、それをサルコイドーシスという疾患と関連させたときに、単に、病態不明の5群としてのサルコイドーシスではなく、複数の病態によっておこるサルコイドーシス関連肺高血圧という存在を認識して、診断、治療管理をしていくために、必要な情報と課題についてレビューすることを意図した。

[日サ会誌 2016; 36: 63-66]

キーワード：サルコイドーシス，肺高血圧，心病変，肺線維化，血管病変

Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension

Sonoko Nagai

Keywords: sarcoidosis, pulmonary hypertension, cardiac lesions, pulmonary fibrosis, vessel lesions

はじめに

サルコイドーシスは原因不明の全身性疾患であるが臨床経過には大きな幅（自然寛解，慢性化，再燃，悪化・難治化）がある^{1,2)}。気管支血管束に沿う線維化，血管内病変，心筋病変，眼病変，神経病変などに難治化例がある。肺高血圧の存在も予後不良になるが、特定疾患治療研究事業の中では、肺高血圧と関連が強いと推定される疾患の中には認定されていない。欧米では、サルコイドーシス関連肺高血圧という用語で報告もだされており、肺高血圧症の分類（Nice, 2013）においては、サルコイドーシスは5群に含められ認定されている³⁾。

サルコイドーシスに関連した肺高血圧が難治例として認識されてきたのは1980年ころからである。しかし、報告はまれな頻度で、欧米で注目されてきたのは2000年以降である。我々は、間質性肺炎の急性悪化の病態に肺高血圧による心不全があることを認識したのが1990年ころで、この過程でサルコイドーシスにおける肺高血圧にも着目するようになった。

ここでは、肺高血圧の基本的な理解と、それをサルコイドーシスという疾患と関連させたときに、単に病態不明の5群としてのサルコイドーシスではなく、複数の病態に

よっておこるサルコイドーシス関連肺高血圧という存在を認識して、診断、治療管理をしていくことを強調したい。

肺高血圧とは

右心カテーテルで評価して安静時の平均肺動脈圧が25 mmHg以上の場合、肺高血圧があると定義される。肺動脈圧は、正常では、安静時に 14 ± 3 mmHgで、正常上限値は20 mmHgである。21-24 mmHgの境界値の意義ははっきりしていない⁴⁾。しかし、間質性肺炎症例での我々の検討では、安静時の平均肺動脈圧17 mmHgが生存状況を有意にわけるカットオフ値であったことを報告している⁵⁾。肺動脈圧上昇により、右心への負荷が継続してかかり、心不全を呈してくると、間質性肺炎の場合などでは、急性悪化としての治療が導入されて、予後改善ができない症例もある。間質性肺炎と肺高血圧の鑑別に注目して、呼吸器領域では、肺高血圧への関心が増えてきた経緯がある⁶⁾。サルコイドーシスにおいても、肺の線維化がある場合には、同じ鑑別の問題があると考えられる。

ガイドラインでも記載されているが、肺高血圧は、循環動態と病理病態的な背景でおこってくるもので、種々の臨

公益財団法人京都健康管理研究会中央診療所

Central Clinic/Clinical Research Center

著者連絡先：長井苑子（ながい そのこ）
〒604-8111 京都府京都市中京区三条高倉柵屋町
56-58
公益財団法人京都健康管理研究会中央診療所
E-mail : nagai@chuo-c.jp

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

床的な背景でおこりうるものである。循環動態的肺高血圧の定義では、Pre-capillary PH (pulmonary hypertension) と post-capillary PH とに大別されるが、サルコイドーシスはPHの分類としての5群としては、Pre-capillary PHとして理解されている。しかし、post-capillary PHに含まれる左心系疾患による肺高血圧もサルコイドーシスでは可能性として常に評価する必要がある。さらに、肺動脈のみならず、肺静脈における病態も、肺高血圧の発生に少なからず関与していることがわかってきている。

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の頻度

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の疫学、頻度をすることは、この病態が予後不良と関係しているために、早期発見して適正な治療管理が必要であることから重要である。しかし、欧米では、肺移植適応例や進行例での頻度の報告では70-80%という頻度である⁷⁾。説明のつかない息切れを愁訴としている患者を対象とした検討では、47%という報告もある⁸⁾。安定期のサルコイドーシス症例を対象にした報告としては、われわれの2006年の報告(5.7%)⁹⁾と、1983年のイタリアの報告(5.3%)¹⁰⁾、イスラエルからの報告(28.3%)¹¹⁾がある。

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の診断

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の診断においても、基本的には、心カテテル検査による評価が必要である。しかし、問診、身体所見上の肺高血圧を示唆する所見があり、臨床経過からみて予後因子としてのリスクファク

ターが存在している場合、心エコーは次に選択すべき検査方法として位置づけられる。心エコーでは、推定収縮期肺動脈圧sPAPの正常値は年齢によってTable 1のように異なるが²⁾、我々は安静時40 mmHg以上を肺高血圧の可能性ありとしてスクリーニングした。Table 2に中央診療所における2006年から5年間で評価した2147例について示した。この表からサルコイドーシス症例では、6.6%に肺高血圧の可能性が、0.9%以上では明らかな存在が確認された。

肺高血圧が確認され、かつ肺高血圧をきたすほかの疾患、病態が否定されている場合に、サルコイドーシスに関連する肺高血圧があると診断する。しかし、診断できた場合でも、いわゆる肺動脈性肺高血圧とは異なり、肺高血圧をきたす病態が複数あることが多く、診断と治療が肺動脈性肺高血圧のようにはいかないという問題がある。

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の病態

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の病態は複数考えられる。

サルコイドーシスは全身性血管系リンパ系を中心とした炎症性疾患であるために、肺の血管系に類上皮細胞肉芽腫ができたり血管炎により閉塞がおこり肺高血圧をきたす場合がある。一部は、ステロイドに反応する。動脈系ではなく、静脈系における閉塞性の病変、たとえば、肺静脈閉塞性疾患PVODなどは、基本的に治療に奏功しないで肺移植が適応となる病態である。

肺静脈閉塞性疾患の場合には、最近では、肺生検のリスクが大きい病変であるために、臨床診断の基準も示されてきているので¹³⁾、肺高血圧の存在を確認した場合に、つねに鑑別診断として、これらの情報は評価すべきであろう。肉芽腫性血管炎によりPVOD様の病変へと経過して予後不良となったサルコイドーシス関連肺高血圧症例も報告されている¹⁴⁾。

リンパ節腫脹により血管系が圧排されておこる場合や、線維化性縦隔炎による場合にはステロイド治療で改善が見られることが多い。

サルコイドーシスでは、心筋症が5%くらいの頻度で見られ、これによる左心機能障害からくる肺高血圧の病態も可能性がある。実際の頻度は不明であるが、Figure 1に示すように種々の部位での病変により肺高血圧がおこる可

Table 1. 肺高血圧の診断における心エコー上の推定肺動脈圧の基準値

Upper ranges for sPAP	N	Women	Men
		Upper 95% CI for sPAP (mmHg)	
Age (yrs)			
<20	856	29.2	31.2
20-29	669	29.4	31.3
30-39	650	30.7	32.5
40-49	494	32.5	33.3
50-59	344	34.4	35.6
>60	199	37.1	38.6

右房圧：10 mmHg

(McQuillan BM, et al. 2001)

Table 2. 2147症例にみられるPHの頻度 Doppler echocardiographyによるスクリーニング

	sPAP >40 mmHg	sPAP >50 mmHg	sPAP >70 mmHg
	mild	moderate	severe
sarcoidosis	56/847 (6.6%)	8/847 (0.9%)	2/847 (0.2%)
Interstitial pneumonia	60/445 (13.5%)	56/445 (12.6%)	3/445 (0.7%)
Connective tissue diseases	23/268 (8.6%)	15/268 (5.6%)	5/268 (1.9%)
Others (COPD, IHD, HP, etc)	34/587 (5.8%)	5/587 (0.9%)	0/587 (0.0%)

Man : 952 Women : 1195 no PH...1880/2147 (87.6%)

sPAP : estimated systolic PA pressure at rest

(June 2006 to June 2011, 中央診療所)

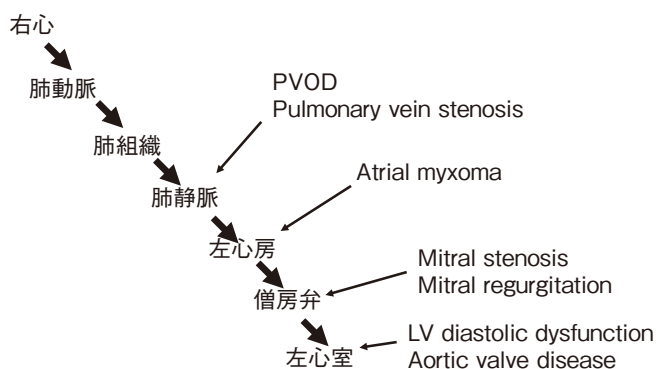


Figure 1. サルコイドーシスに併存した肺高血圧：左心系病変との関連 (Kiefer TL, et al 2011)

能性がある¹⁵⁾。

さらに、肺病変の一部にみられる気管支血管束周囲の線維化により正常肺胞構造の破壊変化がおこり血管床の減少によりおこってくる肺高血圧がある。病期Ⅳ期の142症例(平均年齢48.1歳, 74例が男性)の検討では、経過観察期間平均7年くらいのあいだに、肺高血圧は29.7%に認められている¹⁶⁾。この報告での10年生存率は84.1%で全体の同年齢の一般人口のそれと比べても悪い。

これらの複数の病態が同時に並存している場合もある。鑑別診断が重要な問題である。

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の治療と経過・予後

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の病態発生は複数の可能性があることから、いわゆる肺動脈性肺高血圧とは異なり、治療反応性も予後も幅があることが理解される。

しかし、まちがった診断により妥当でない治療管理方針をとることによる臨床経過の悪化だけは防ぐべきである。すなわち、鑑別診断をできる限り行うことが、妥当な治療管理方針の導入には必須である。

胸部写真上線維化陰影やリンパ節腫脹もないのに肺高血圧がある場合には、いわゆる画像上の変化に比べて肺高血圧が明らかな場合として肺動脈性肺高血圧の治療(エンドテリン受容体拮抗薬、フォスフォディエステラーゼ阻害薬、プロスタノイド系)に準じてよいと考えられる。もちろん、左心系の病変の可能性、肺静脈閉塞性の可能性についてはできるかぎり鑑別評価しての上の治療導入となる。

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の予後についての報告では、130症例が、免疫抑制薬治療にもかかわらず持続する息切れを主訴としており、右心カテーテルで評価したところ、肺高血圧は、15.4%で、左室機能低下を併存しており、38.5%で機能低下がなかった。左室機能低下を示した症例のうち35%に左室心筋症が認められた。興味深いことに、死亡率は、左室機能低下がない場合のほうが機能低下のある場合よりも3.14倍不良であった⁸⁾。これはPVODや肺静脈性肺高血圧など肺血管病変が予後不良と

関係している可能性があるのではないかと推察されている。

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の予後の指標としては、基本的に、ほかの肺高血圧と同様である。すなわち、息切れの程度、胸部写真所見、右心カテーテル検査上の指標(平均肺動脈圧、肺血管抵抗など)、心エコー上の推定肺動脈圧、6分間歩行での酸素飽和度低下の程度、肺機能上の%DLCO、%FVC、血液NT-proBNP、移植までの期間、生存期間、生存率、死亡率などである。これらの指標を用いての比較対照試験報告は少ない。

サルコイドーシス関連肺高血圧に対する治療報告としては、エボプロステロール長期投与での肺血管抵抗の25%以上の軽減が認められたとの成績がある¹⁷⁾。

2つのセンターを合わせた報告では、進行期症例で、ボセンタン、シルデナフィル、イロプロスト吸入、エボプロステロール静注などの併用治療を行い、NYHA classの改善が認められたことや、mPAPが改善していることから、原発性肺動脈性肺高血圧に対する標的治療の併用で、一部のサルコイドーシス関連肺高血圧症例も治療反応性を示すとしている¹⁸⁾。

唯一の二重盲検比較対照試験の成績は、サルコイドーシス関連肺高血圧35例についての報告である。左室系の機能低下をしめした症例は除外して、mPAP 36-32 mmHgの肺高血圧症例で、ボセンタン125 mgを16週投与している。治療群では、mPAP値の有意な低下が見られた¹⁹⁾。肺移植適応例への薬物治療の可能性を強調している。

サルコイドーシスに関連した肺高血圧の今後の課題

以上解説してきたように、サルコイドーシスに関連した肺高血圧の発生病態は複雑で多岐にわたるし、それらが併存していることもあるので、肺高血圧の存在を診断することが、治療管理にすぐに結びつくのではないことを認識すべきである。すなわち、鑑別診断をいかにすすめていくかが、治療管理の妥当性、ひいては予後へとリンクすることとなる。

現在の時点では、実地臨床的なまとめをしておくとして、サルコイドーシス関連肺高血圧の診断、治療管理とその課題については、1. 原則として右心カテーテル検査でも肺高血圧の確認が必要であるが、心エコーでの評価も可能である。2. 肺高血圧が確認されても、肺動脈性肺高血圧、肺静脈性肺高血圧、閉塞性肺静脈性疾患、左心系の病変による肺高血圧、に加えて、肺の線維化による肺高血圧、リンパ節圧排による肺高血圧、線維化性縦隔炎や肉芽腫性血管炎などによる肺高血圧などの鑑別診断が必要である。3. ステロイド薬は、リンパ節圧排や線維化性縦隔炎などには効果を示すが、ほかの病態でおこってくる肺高血圧には効果がない。4. 左室機能を評価して肺動脈性肺高血圧にたいする治療薬(肺血管拡張薬)を用いるかどうかを慎重に検討する。5. 臨床的にPVODを示唆する場合には、肺移植の可能性を評価する。移植までの橋渡しの薬物投与はあ

りうる。6. 薬物療法による効果が少ない場合には、在宅酸素療法、利尿薬、心不全治療、などの治療選択を行う。

引用文献

- 1) Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, et al. Pulmonary sarcoidosis: Clinical courses and prognosis. *Curr Opin in Pul Med.* 1999; 5: 293-8.
- 2) Nagai S, Handa T, Izumi T, et al. Outcome of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008; 29(3): 565-74.
- 3) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: D34-41.
- 4) Gallie N, Hoepfer M M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493-537.
- 5) Hamada K, Nagai S, Izumi T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 131(3): 650-6.
- 6) Handa T, Nagai S, Izumi T, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with interstitial pneumonias: comparison between idiopathic and collagen vascular disease associated interstitial pneumonias. *Intern Med.* 2007; 46(12): 831-7.
- 7) Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2005; 25(5): 783-8.
- 8) Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, et al. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest.* 2010; 138(5): 1078-85.
- 9) Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, Izumi T. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2006; 129: 1246-52.
- 10) Rizzato G, Pezzano A, Sala G, et al. Right heart impairment in sarcoidosis. : hemodynamic and echocardiographic study. *Eur J respire Dis.* 1983; 64: 121-8.
- 11) Maimon N, Salz L, Shershevsky Y, et al. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(3): 406-11.
- 12) McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001; 104(23): 2797-802.
- 13) Huertas A, Girerd B, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: advances in clinical management and treatments. *Expert Rev Respir Med.* 2011; 5(2): 17-29.
- 14) Dwyer N, Smith R, Challis D, et al. Granulomatous angitis leading to a pulmonary veno-occlusive disease-like picture. *Eur Respir J.* 2009; 33: 666-9.
- 15) Kiefer TL, Bashore TM. Pulmonary hypertension related to left-sided cardiac pathology. *Pul Med.* 2011; 2011: 1-11.
- 16) Nardi A, Brillet PY, Letoumellin P, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and cause of death. *Eur Respir J.* 2011; 38(6): 1368-73.
- 17) Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension utocome with long-term epoprosterol treatment. *Chest.* 2006; 130: 1481-8.
- 18) Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension A two-center experience. *Chest.* 2009; 135: 1455-61.
- 19) Baughmann RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension A double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest.* 2014; 145: 810-7.