

肺動脈性肺高血圧

1. 疾患名ならびに病態

肺動脈性肺高血圧

極めてまれな、特に原因と思われる基礎疾患を持たない高度の肺高血圧を主徴とする疾患である。肺の筋性動脈や細動脈の中膜、内膜肥厚により肺動脈の血圧が高まり、心拍出量低下を生じ、右心不全をはじめ心臓や肺の機能に障害をもたらす、進行性の疾患である。

原因は、BMP2、ALK1、Endoglin、ACVRL1などの遺伝子異常が存在するもの（遺伝性肺高血圧症）と、未だ遺伝子異常があきらかでないものがある。遺伝子異常により、肺動脈平滑筋の異常増殖が起こる可能性がある。なんらかの炎症機転が働くことも示唆されている。遺伝子異常があっても本症が発症するとは限らない。

100万人に1人の発症率である。小児期の発症は少ない。予後不良で治療介入を行わなかった場合、診断からの平均生存期間が2.8年と非常に予後不良であった。1990年以降、様々な肺血管拡張薬が開発され、臨床使用されるようになり、予後は改善してきているが、それでも依然予後不良の疾患であることには変わらない。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、既に高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに、進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

◇ 診断の時期と検査法

小児期発症することはまれであり、発見に至る症状も非特異的なものが多く、上記症状で受診した際の精査や学校心臓検診の心電図異常で発見されることもある。

● 診断法

【胸部エックス線所見】 心拡大、肺門部肺動脈陰影の拡大を認める。

【心電図】 右軸偏位、右室肥大を認める。

【心エコー図】 心エコー図にて右室圧負荷所見を認める。三尖弁閉鎖不全の逆流血流速度や、心室中隔の形態から右室圧が推定できる。

【心臓カテーテル】 右室、肺動脈圧が上昇する。肺高血圧症の定義は右心カテーテルを用いて実測した安静仰臥位の肺動脈平均圧 $>20\text{mmHg}$ と定義され、さらに肺動脈楔入圧 $>15\text{mmHg}$ 、肺血管抵抗 $>2\text{Wood}$ 単位であることとされている。

◇ 経過観察のための検査法

(上記診断法に同じ)

◇ 治療法

小児期に発症する特発性および遺伝性肺動脈性肺高血圧は、肺血管拡張薬が存在しなかった時代には、診断後平均生存期間は1年以内という予後不良疾患であったが、1990年以降に様々な肺血管拡張薬が開発されてからは、飛躍的に予後が改善している。近年では診断からの5年生存率は70~80%とされている。

治療の基本は薬物療法である。主に、プロスタサイクリン経路に属するプロスタサイクリン (PGI₂) 製剤 (エポプロステノール) およびその誘導体、エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬 (ボセンタンなど)、一酸化窒素経路に属するホスホジエステラーゼ5型阻害薬 (PDE5阻害薬; シルデナフィルなど)、ならびにアクチビンシグナル経路に作用するアクチビンシグナル伝達阻害薬 (ソタテルセプト) が用いられる。これらの薬剤は、単剤療法として、あるいは病態や重症度に応じて多剤併用療法として使用される。薬物療法に加え、在宅酸素療法が施行されることがある。

積極的な内科治療によっても NYHA 分類がⅢまたはⅣ度の症例で右心不全の進行がある場合には肺移植が検討される。移植には生体肺移植、脳死肺移植、心肺移植がある。

◇ 合併症および障がいとその対応

肺高血圧を呈する疾患は、呼吸器疾患・心疾患・全身疾患など種々存在し、これらの鑑別が必要である。こうした二次性の肺高血圧においては原疾患の治療が優先される。肺移植後の合併症には急性期の移植臓器不全、感染症、閉塞性細気管支炎などがある。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

成人診療科で診断されることも多い疾患であり、小児ということによる特殊性はないため、患者の生活状況や施設事情で時期を決定する。希少な疾患であり、年齢にかかわらずより専門性の高い施設・診療科に早期に紹介することも念頭におく。

◇ 成人期の診療の概要

進行性であるため、成人期以降においても薬物治療の継続が不可欠である。肺動脈性肺高血圧症では、右室への圧負荷に伴い右室拡大および右室機能低下が進行し、右室-肺動脈連関が破綻すると、心拍出量の低下を来す。この段階では、心拍出量低下により肺動脈圧が相対的に低下することがある。さらに右房圧の上昇が持続すると全身のうっ血が進行し、肝不全、腎不全、腸管浮腫などの多臓器障害が出現・進行する。これらの多臓器障害が可逆的な段階で、肺移植を含めた適切な治療戦略を検討することが重要である。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

肺動脈病変と右心系障害は経年的に悪化する

◇ 生殖の問題

妊娠・出産は妊産婦死亡率が高く、肺高血圧患者の母体死亡率は近年では25%程度、

肺高血圧症治療薬による治療を受けた患者では 9~16%との報告がある。妊娠の際に厳重な注意を要する、あるいは妊娠を避けることが強く望まれるとされている。カウンセリング時には避妊を徹底させ、妊娠を回避することを推奨すべきである(妊娠は禁忌)。仮に妊娠が発覚したとしても、中絶を早期に行うことは、母体リスクを避ける意味では重要な選択肢となる。専門家による十分な説明を行ったうえでも妊娠継続という判断に至った場合には、経験の豊富な施設において必要な専門家を集めたチームを組んで管理することが必要となる。妊娠前から診断がついておらず、妊娠を契機に失神や息切れの顕在化・増悪を生じ初めて発見される場合もある。

遺伝子異常によっては 50%の再発危険率のため、適切な遺伝カウンセリングと児の疾患に注意を払う必要がある。

◇ 社会的問題

肺高血圧症の程度により、就労就学が困難なことがある。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

小児期においては小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象となる。成人期においては、肺動脈性肺高血圧症は指定難病に認定されており、所定の要件を満たす場合には指定難病医療費助成制度の適用を受けることができる。

◇ 生活支援

肺高血圧症の重症度や身体活動制限の程度によっては、小児期には特別児童扶養手当、成人期には障害年金の認定対象となる場合がある。

◇ 社会支援

病態や治療反応性、運動耐容能により個人差はあるものの、症状が安定している場合には、身体的負荷の少ない就学・就労が可能と考えられる。就労にあたっては、労働内容や勤務時間の調整、職場環境への配慮が重要であり、主治医による医学的評価に基づいた支援が望まれる。

【参考文献】

- ・『新・発達心臓病学』中外医学社
- ・2025年改訂版 成人先天性心疾患診療ガイドライン
- ・2025年改訂版肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン(日本循環器学会 / 日本肺高血圧・肺循環学会合同ガイドライン)

【文責】

日本小児循環器学会移行医療委員会