

## エンドセリン受容体拮抗薬が奏効した、抗核抗体強陽性の非特異型間質性肺炎 (NSIP) に合併した肺高血圧症の1例

6045 田中志津

はじめに

肺高血圧症とは肺動脈圧の上昇を認める病態の総称で、安静時の平均肺動脈圧が25mmHg以上で診断される。分類には2003ヴェニス分類が用いられており、特に特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)、家族性肺動脈性肺高血圧症(FPAH)は治療抵抗性で予後が悪い。膠原病に合併する肺高血圧症は特に全身性強皮症(SSc)や混合性結合組織病(MCTD)で頻度が高いが、それらの患者の予後規定因子として注目されている。治療は酸素療法や肺血管拡張療法が中心で、近年、新しい治療薬が開発されてきた。今回、エンドセリン受容体拮抗薬が奏効した抗核抗体強陽性の非特異型間質性肺炎(NSIP)に合併した肺高血圧症を経験したので報告する。

【症例】 64歳 男性

【主訴】 咳嗽 呼吸困難感

【既往歴】 18歳 若年性高血圧(内服治療)

43歳 胆石症

【家族歴】 父:急性心筋梗塞、母:高血圧

【嗜好歴】 喫煙歴:60本/日 25~43歳

飲酒歴:1合/日 25~43歳

【職歴】 会社員(粉塵曝露なし)

【現病歴】

平成14年頃に咳嗽と呼吸困難感を自覚。平成15年8月胸部X線およびCTにて間質性肺炎を疑われ、VATS下肺生検(右S6)によりNSIP(fibrotic type)と診断。平成16年1月気胸を発症し入院。心エコーで肺高血圧症が強く疑われ、7月よりBeraprost(ドルナー®)60 $\mu$ g/day開始。平成17年2月右心カテーテル検査施行し、肺血圧と肺血管抵抗の上昇を認めた。平均肺動脈圧25mmHgでかつ肺動脈楔入圧正常のため肺動脈性肺高血圧症と診断。在宅酸素療法導入となり、ドルナー®を120 $\mu$ g/dayに増量した。4月頃より心房粗動を認め、カテーテルアブレーション施行するも著効せず。10月にドルナー®を160 $\mu$ g/dayに増量。11月にNSIPに対して、PrednisoloneとCyclophosphamideを開始。平成18年3月白色の痰が出現、呼吸困難感の増悪、BNP上昇(89 129)、CTRの増大(56% 59%)を認め、入院。心エコーで右房/右室の拡大を認め、不整脈に対してジゴシン®、メイソート®、ワソラン®、血栓予防のためワーファ

リン®を開始。6月、エンドセリン受容体拮抗薬(Bosentan(トラクリア®))導入のため、当科入院となった。

【入院時現症】

身長167cm、体重67kg、BMI24.0kg/m<sup>2</sup>、BT36.5、BP118/68mmHg、HR68回/min不整、頭頸部:異常なし、胸部:心音音亢進、左第4肋間で収縮期雑音(+)、呼吸音:両側下肺野にfine crackles聴取、腹部・四肢・神経系:異常なし

【入院時検査所見】

1)血液検査

RBC  $425 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、Hb 14.0 g/dl、Ht 41.2%、WBC 9700/ $\mu\text{l}$ 、Plt  $13.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、PT-SEC 13.3sec、PT-INR 1.14、APTT 47.8sec、TP 6.3g/dl、Alb 3.7 g/dl、GOT 15IU/l、GPT 10IU/l、LDH 249IU/l、Glu 98mg/dl、Cre 0.9mg/dl、Na 136mEq/l、K 4.0mEq/l、Cl 98mEq/l、CRP 0.8mg/dl、KL-6 748U/ml、SP-D 231.0ng/ml、ANA > 10240倍、抗RNP抗体(-)、抗Jo-1抗体(-)、抗SS-A抗体(-)、抗SS-B抗体(-)、C-ANCA(-)、P-ANCA(-)、RF(-)

2)肺機能検査

VC 2.63L、%VC76.6%、FEV<sub>1</sub>2.13L、FEV<sub>1</sub>% 83.8%、DLco5.78ml/min/mmHg、%DLco 22.8%、DLco/VA1.67ml/min/mmHg、%DLco/VA 36.4%

3)血液ガス (room air)

PaO<sub>2</sub> 61mmHg、PaCO<sub>2</sub> 34.9mmHg、pH 7.429

【画像所見】

- 胸部X線:左第2弓の突出。CTR65%。両下肺野に粒状網状影あり。
- 胸部CT:胸膜から連続した間質影と牽引性の気管支拡張があり(fig.1-1)、また右房拡大と右室拡大による左室の著明な圧排を認めた。
- 換気血流シンチ:換気血流の不一致なし。右下肺野で換気低下あり。
- 心エコー:右房、右室が著明拡大、心室中隔の左室側への圧排による左室変形(fig.1-2)

【Bosentan投与前の心臓カテーテル検査】

	PAm <sup>*</sup>	PVR <sup>**</sup>	CO <sup>***</sup>
2005. 2. 9	36	665	3.73
2005.10.26	40	665	5.05
2006. 6.21	37	638	3.76

(\* mmHg \*\* dyn/sec/cm<sup>5</sup> \*\*\* ml/sec)

【投与後の経過】

	投与直後	1か月後	3か月後
投与量	62.5mg	250.0mg	187.5mg
6MWT	1分30秒, 50m歩行時に 呼吸困難あり 頻脈発作なし	3分, 70m歩行時に 呼吸困難あり 頻脈発作なし	6分, 160m歩行 息切れが軽快した
P(TR)	75.6 mmHg	56.0 mmHg	-
PaO <sub>2</sub>	57.1 mmHg	53.0 mmHg	65.5 mmHg

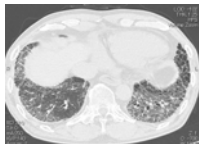


fig.1-1 投与前の胸部CT



fig.1-2 投与前の心エコー

【考察】

本症例は基礎疾患に NSIP があり、肺疾患による肺高血圧症とも考えられるが、間質性肺炎の進行が緩徐なのに比して肺動脈圧の上昇が著しかった。NSIP の治療としてステロイドや免疫抑制剤を投与する前に既に肺高血圧症と診断されていた。また、当初より抗核抗体が著明に高値で自己免疫疾患を発症しうる素因の存在も否定できない。診断確定していないが膠原病に起因する肺高血圧症とも考えられる。原因が特定されない特発性肺高血圧症との鑑別も困難であった。

肺高血圧症の分類によらず、治療はまず酸素療法が適用される。呼吸不全を呈さない場合でも組織レベルでは低酸素状態であることが多いと考えられているためである。また、肺血管拡張療法にはさまざまな治療薬が用いられている。エンドセリンの ETA 受容体は血管収縮性に、ETB 受容体の血管内皮上の受容体は血管拡張性に、血管平滑筋上の受容体は血管収縮性に働く。肺高血圧症では平滑筋上の ETB 受容体の発現が亢進しており、エンドセリンが血管収縮優位に作用していると考えられるため、Bosentan は両方の受容体を遮断して収縮を抑制することを目的として投与される。

本症例では投与後のBNPは高値ではあるが、投与前と比べて3か月後には約1/2に低下した。1か月後にみられた上昇は全身血圧が低下し、一時的に心不全が増悪したものと考えられ、不整脈治療として服用されていたプロックアを中止するなどして心不全は改善した。自覚症状も軽快し、PやPaO<sub>2</sub>も改善した。右心不全が著明で、プロスタサイ

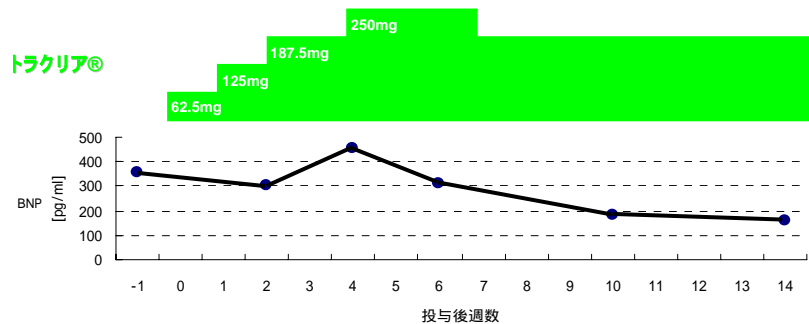


fig.2 投与後 BNP 推移

クリンアナログによってもコントロール困難な重症の肺高血圧症であったが、今回投与したエンドセリン受容体拮抗薬によって改善が認められた。(fig.2)

BosentanはNYHAクラス および の肺動脈性肺高血圧症のfirst-lineとして広く承認された治療薬で<sup>1)</sup>、対象疾患は特発性PAHと併発性PAHである。日本でも有用性が認められ2005年に承認されている。また、特発性肺線維症に対する臨床試験中で間質性肺炎への効果が検証されている<sup>2)</sup>。膠原病は間質性肺炎も肺高血圧症も発症しやすい。本症例のように併発している場合、両者の改善に奏功するならばBosentanは極めて有用な治療薬であると思われる。

参考文献

- 1) Galie N, et al: Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 43:81S-88S, 2004.
- 2) Walter N, et al: Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Proc Am Thorac Soc 3(4):330-8, 2006.

【謝辞】

大変お忙しい中、貴重な時間を割いてご指導いただきました木村教授、濱田准教授、中村先生、第2内科の諸先生方に深謝いたします。

【担当医コメント】

医学生としてのベッドサイドでの取り組みからレポート作成まで、積極的に目標を高く持った学習姿勢はすばらしく、考察も含めて非常に優れたものと評価できます。 濱田