

小児科診療 UP-to-DATE

2017年7月12日放送

小児の肺動脈性高血圧症: 診断と治療

九州病院 小児科
医長 宗内 淳

肺動脈性肺高血圧症とは、肺血管そのものの異常による肺高血圧症で、肺動脈平均圧 25mmHg 以上に加え、肺動脈楔入圧あるいは肺静脈圧が 15mmHg 以下であると定義されます。小児では様々な年齢や体格を対象としますので、肺動脈圧の絶対値だけでは評価できないこともあり、特に生後 3 か月未満の乳児では、体動脈と肺動脈平均圧の比率が 0.3 を超える場合、肺高血圧と診断します。

小児の肺動脈性高血圧において二つ重要なポイントが挙げられます。一つはその原因が成人とは異なること、もう一つはその病態に、肺動脈の発生、分化、成長という要素が関わっている点です。肺高血圧の病態の多様性を踏まえ、肺高血圧国際分類、いわゆるニース分類が広く用いられます。ニース分類の第 1 群には、今回のテーマである肺動脈性肺高血圧が

肺高血圧の定義

- 肺高血圧
 - 肺動脈平均圧 $\geq 25\text{mmHg}$ (>生後3か月)
- 肺動脈性肺高血圧
 - 肺動脈平均 $\geq 25\text{mmHg}$ かつ
肺動脈楔入圧or肺静脈圧 $\leq 15\text{mmHg}$
(肺血管抵抗 < 3 Wood単位)
- 小児では血圧そのものが低いので肺/体平均血圧比を基準とする
 - 軽度 $0.3 < \text{Pp/Ps} < 0.45$
 - 中等度 $0.45 \leq \text{Pp/Ps} < 0.75$
 - 重度 $0.75 \leq \text{Pp/Ps}$

分類され、原因不明の特発性肺動脈性肺高血圧症、これは IPAH と言われ、遺伝的背景が明らかなのは、遺伝性肺動脈性肺高血圧症、これは HPAH と言われます。これらの疾患は、肺血管の中膜平滑筋細胞の増殖性変化と血管内腔の閉塞、特徴的な plexiform lesion を伴う血管リモデリング反応を生じ、緩徐に進行する予後不良の疾患です。また、左→右シャントを伴う先天性心疾患に合併する肺高血圧も第 1 群に含まれます。左→右シャントにより肺動脈閉塞性病変が進行す

ればアイゼンメンジャー症候群となります。その他、新生児遷延性肺高血圧症や膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧もこの第 1 群に分類されます。更に、小児でよく経験するのが先天性門脈体循環シャントに合併する肺動脈性肺高血圧症です。門脈血が直接肺へ流れることにより、肺動脈の器質的変化が進行し肺高血圧症を生じます。ニース分類の第 2 群は、左心系狭窄病変や左心機能低下による肺高血圧で、これは post-capillary pulmonary hypertension とさ

れます。第 3 群は肺疾患に伴う肺高血圧で、例えば扁桃肥大による上気道狭窄や睡眠時無呼吸を生じると、肺泡低酸素から肺血管攣縮を生じ機能的肺血管床減少を招きます。また早期産児で、酸素投与や人工呼吸器の機械的刺激、あるいは胎内感染を契機に発症する、気管支肺異形成という病態がありますが、この約 25%に肺高血圧を合併します。第 4 群は慢性血栓閉塞性肺高血圧、いわゆる CTEPH で、第 5 群は分類不能の肺高血圧として稀な病態となります。成人の肺高血圧症では、約半数が IPAH・HPAH、次いで、膠原病に伴うものが 15%、先天性心疾患や CTEPH がそれぞれ 10%となります。一方小児では、成人と同じく約半数が IPAH・HPAH ですが、次いで先天性心疾患に伴うものが 30%、呼吸器疾患に伴うものが 10%と続きます。

先天性心疾患や染色体異常、あるいは気管支肺異形成などの疾患群では肺動脈の発生・分化・成長の障害が病態に影響してきます。肺の発生は偽腺状期から、管状期、終末囊胞期、肺胞期に分かれます。間葉系細胞の血管内皮細胞への分化や肺血管構造の構築は、胎生 16 週までの偽腺状期に生じますので、この時期における障害は肺血管床のそのものの減少へとつながります。肺胞数は生後 3~4 歳まで増加すると言われますが、肺血管床の成長の程度は各症例により様々です。

診断にあたり、各病態の好発年齢を知る必要があります。IPAH・HPAH の診断年齢は平均 8 歳~9 歳ですが、先天性心疾患に合併するのは新生児期から成人にかけて各年齢においてみられることも特徴でしょう。気管支肺異形成に合併する肺高血圧は新生児から乳児にかけて生じる病態です。症状は、心内シャントがない場合、肺動脈圧上昇に伴う右心拍出量低下と、それに続く左心拍出量低下によるものです。初期は労作時の息切れなどですが、病状が進行すると、狭心痛あるいは腹痛を訴えます。また脳虚血を伴うと失神することもあり、てんかんなどと間違っ

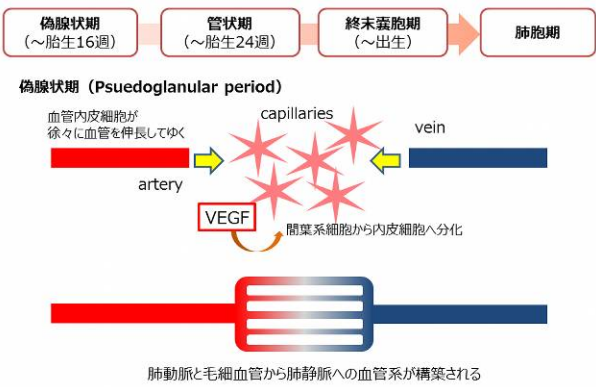
肺高血圧臨床分類（ニース分類）

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 肺動脈性肺高血圧症 <ol style="list-style-type: none"> 1.1 特発性 (IPAH) 1.2 遺伝性 (HPAH) 1.3 薬物性 1.4 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 <ol style="list-style-type: none"> 1.4.1 膠原病 1.4.2 HIV感染 1.4.3 門脈性肺高血圧症 1.4.4 先天性心疾患 (シャント性) 1.4.5 住血吸虫症 1'. 肺静脈閉塞性疾患・肺毛細血管腫症 1''. 新生児遷延性肺高血圧症 | <ol style="list-style-type: none"> 3. 呼吸器疾患/低酸素血症による肺高血圧 <ol style="list-style-type: none"> 3.1 慢性閉塞性肺疾患 3.2 間質性肺疾患 3.3 その他の混合性肺疾患 3.4 睡眠時無呼吸 3.5 肺泡低換気障害 3.6 慢性高地暴露 3.7 肺発達障害 4. 慢性血栓閉塞性肺高血圧 5. 原因不明/複合的要因による肺高血圧 <ol style="list-style-type: none"> 5.1 血液疾患:溶血性疾患 MDS 5.2 全身性疾患:サルコイドーシス 5.3 代謝疾患:糖尿病病 ゴーシェ病 5.4 その他 |
|--|---|

2. 左心疾患による肺高血圧症

- 2.1 左心収縮能低下
- 2.2 左心拡張能低下
- 2.3 弁膜症
- 2.4 先天性左心室流入路流出路狭窄

肺動脈の発達



て間違って診断されるケースもあります。心内シャントがある場合は、右心拍出量が低下した時に

右→左シャントが生じますので、チアノーゼは生じますが体循環の心拍出量は維持されることがあります。

このような症状が生じる前に、早期診断早期治療が欠かせません。本邦では学校心臓検診システムがありますので、校医の先生方によるII音の異常や心雑音を契機に診断されるケースもあります。胸部X線や心電図の変化に注意を配り、疑いがある場合は心エコー図検査を実施しましょう。

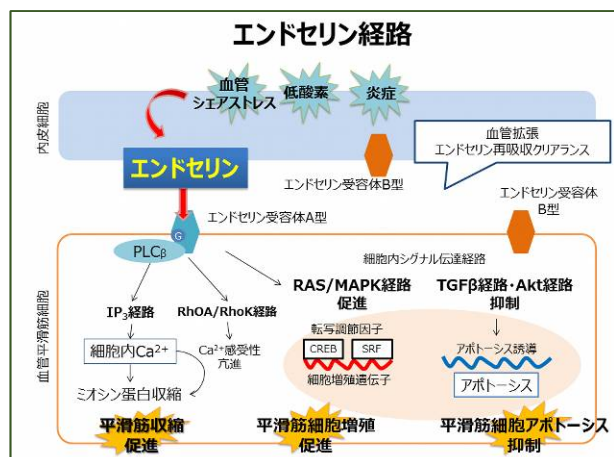
傍胸骨短軸像で心室中隔の圧排の有無や、三尖弁逆流の流速から右室圧を推定することで診断します。ここまでの診断プロセスで肺高血圧の診断がなされれば、病態診断に入ります。肺CT検査、肺機能検査、血液ガス分析、肺換気血流シンチを行い、第2群、3群、4群を含めて除外します。そして、右心カテーテル検査を実施し、肺動脈圧と肺動脈楔入圧を測定します。欧米の肺高血圧症診療ガイドラインでは右



心カテーテル検査は Class I と推奨されていますが、肺出血などのリスクも高いので専門施設で検査することを勧めます。右心カテーテル検査では心拍出量測定や、一酸化窒素吸入試験・薬物負荷試験を行い、肺高血圧の重症度に加え、肺血管の器質的変化がどの程度まで進行しているのかを診断してゆきます。血液検査で膠原病・感染症・薬物性・血液疾患・門脈体循環シャントも忘れずに除外しましょう。

治療の基本方針は、肺高血圧症を生じている原因を取り除きつつ、肺動脈に起こっている異常な反応を是正することです。原因の多様性にも関わらず、共通している血管変化は、肺動脈の収縮拡張バランスの破綻と、血管平滑筋細胞の増殖性変化および異常な血管リモデリング反応です。この反応にはエンドセリン経路、一酸化窒素経路、プロスタサイクリン経路の3つが働き、これ

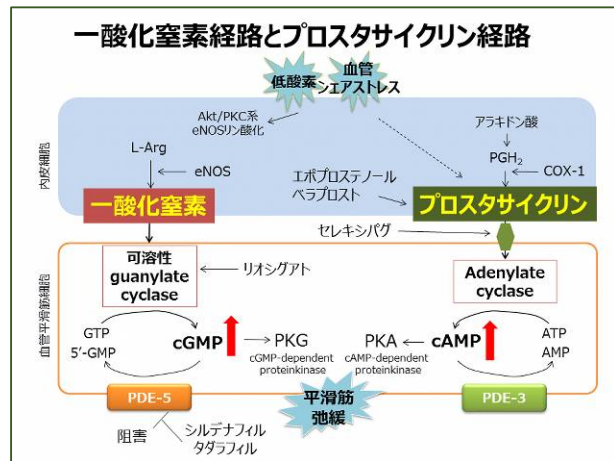
らを標的としたターゲットセラピーが行われます。エンドセリンは血管内皮から産生され平滑筋細胞の収縮と増殖を惹起します。この反応は主に A 型受容体を介してなされます。興味深いことにもうひとつ受容体サブタイプである B 型受容体は、A 型受容体の働きに対して拮抗し、血管拡張作用やエンドセリンのそのもののクリアランスを促進します。胎児期は B 型受容体の発現が低いことも特徴です。ボセンタ



ンは A 型 B 型受容体に作用し、アンプリセンタンは A 型受容体に選択的に作用します。最近市販されたマシテンタンは A 型 B 型受容体に作用しますが、受容体結合率が良いことが特徴とされ、今後の効果が期待されます。一酸化窒素とプロスタサイクリンはそれぞれ、可溶性 guanylate

cyclase を介した cyclic GMP の上昇と、adenylate cyclase を介した cyclic AMP の上昇により血管平滑筋細胞を弛緩させます。シルденаフィルやタダラフィルに代表されるホスホジエステラーゼ阻害薬は cyclic GMP 分解を抑制することでその効果を発揮し、エポプロステノールに代表されるプロスタサイクリン誘導体は cyclic AMP の上昇により効果を発揮します。最近では可溶性 guanylate cyclase 刺激薬であるリオシグアトや、プロスタサイクリン受容体アゴニストであるセレキシパグも市販され、今後の効果が期待されます。注意すべきことは新生児期においては一酸化窒素経路の方が、プロスタサイクリン経路よりも大きな働きを持っているため、新生児期の治療においては一酸化窒素経路をターゲットとした治療の方が有効性高いと考えられます。ヨーロッパ肺高血圧診療ガイドラインではこれらの薬物効果のエビデンスをまとめていますのでご参照ください。また WHO 心機能分類 I 度から II 度の臨床症状であれば、単剤から開始し逐次治療薬を追加してゆく、いわゆる sequential combination therapy を行い、WHO 心機能分類 III 度や IV 度など臨床症状が進行していれば、最初から多剤併用で行う upfront combination therapy を行うことを推奨しています。私たちの経験でも早期から多剤併用で行う方が、予後良好と考えます。小児の IPAH・HPAH は、このような治療導入される以前は診断から 5 年しか生存できないと言われてきましたが、現在は、1 年生存率が 90%、5 年生存率は 75%までに回復してきました。

年齢や病態に応じた薬物の選択を行い効果的な治療を行うことが推奨されますが、小児の肺動脈性肺高血圧症においてはエビデンスの蓄積が不足していますので、今後さらなる調査研究がおこなわれることを期待します。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>