

最新のトピックス

肺高血圧症の定義と臨床分類

信州大学医学部内科学第一教室

和田 洋典

I はじめに

肺高血圧症 (pulmonary hypertension; PH) とは、肺血管収縮, 肺動脈内皮障害, 肺血管リモデリングにより肺動脈圧の上昇を認める病態の総称である。さまざまな疾患を背景として発症し, 後述する5つの群に分類される。当教室で経験することの多い肺疾患 (chronic lung disease; CLD) に伴う PH (CLD-PH) は2018年に開催された第6回肺高血圧症国際会議 (World Symposium on Pulmonary Hypertension; WSPH) で提案された肺高血圧症臨床分類の第3群に分類されている¹⁾。3群 PH は, 左心性疾患に伴う第2群 PH に次いで症例数が多いとされ, 総じて肺動脈圧上昇の程度は強くないが, 気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema; CPFE) などの一部において重症な肺高血圧症例が存在するため, 特殊な病態に関心が集まっており, その成因には低酸素に関連した機序 (血管収縮, 肺血管リモデリング, 炎症, 成長因子の活性化) と, 低酸素非依存性の機序 (喫煙による内皮細胞の機能低下, 肺血管床の減少など) が関与していると考えられている。第6回 WSPH において肺血行動態の定義について見直しがなされ, より早期の診断, 重症化する症例のスクリーニングが強調され, 3群 PH にみられることの多い比較的軽症な肺動脈圧の上昇も PH の診断基準に含まれるようになった。最新の肺血行動態の定義と臨床分類について概説する。

II 血行動態の定義

血行動態の定義は定期的に専門家会議において見直されてきた。1973年, 第1回 WSPH に相当する World Health Organization (WHO) 主催の専門家会議において, PH の定義は安静下で平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure; mPAP) が25 mmHg 以上と提唱された。その後2008年の第4回 WSPH

(アメリカ・ダナポイント) では, 安静時に右心カテーテル検査 (right heart catheterization; RHC) を用いて実測した mPAP が ≥ 25 mmHg, 肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure; PAWP) ≤ 15 mmHg の場合を前毛細血管性肺高血圧症 (pre-capillary PH) と定義し, PH の確定診断には RHC を用いた肺血行動態の評価が必須であることが強調された。その後, 健常者における血行動態の解析が進み, 健常者の mPAP は平均で 14 ± 3.3 mmHg であり, 性別・人種間での差が少ないことが報告され, 平均値に標準偏差 (standard deviation; SD) の2倍を足した値を正常上限 (mean+2SD) と考えた場合, 健常者では基本的に mPAP が20 mmHg を超えることはないことが確認された²⁾。また, これまで境界領域肺高血圧とされてきた mPAP が25 mmHg 未満においても, 死亡リスクが増加していることが報告された³⁾。これらの知見や, 重症化する PH を早期に発見する意義が強調され, 2018年の第6回 WSPH (フランス・ニース) では mPAP が20 mmHg を超え, 肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR) が3Wood 単位以上の場合を肺高血圧症と定義することが提案された。今後はこの基準が採用されていくと考えられる。一方で, 肺動脈圧の上昇は心拍出量の増加や左心不全による肺静脈圧の上昇などでも生じるため, 肺動脈圧上昇が必ずしも肺血管病変の存在を意味するわけではない点に注意が必要である。

肺動脈圧の上昇にはさまざまな要因があり, その原因が肺毛細血管よりも前にある PH を総じて pre-capillary PH という。第6回 WSPH では PH の原因が毛細血管より後にある PH を後毛細血管性肺高血圧症 (isolated post-capillary PH; IpcPH), 両者が混在している PH を混合性肺高血圧症 (combined pre- and post-capillary PH; CpcPH) と分類し, いずれも mPAP >20 mmHg であること, pre-capillary PH と CpcPH については PVR ≥ 3 Wood 単位を満たす必

要性があることが強調された (表1)。Pre-capillary PH のなかには肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension ; PAH) やシャント性心疾患による肺血流増加による PAH, 肺疾患に伴う PH や高地 PH にみられる低酸素性肺血管収縮による肺血管床の機能的減少による PH, 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension ; CTEPH) など肺血管床の器質的減少による生じる PH などが含まれる。Pre-capillary PH の診断基準には, 後毛細血管性 PH を除外するため, PAWP ≤ 15 mmHg であることが含まれている。ま

めると, pre-capillary PH の診断には mPAP > 20 mmHg, PVR ≥ 3WU 単位, PAWP ≤ 15 mmHg を満たすことが必要である (表1)。

Ⅲ 肺高血圧症の臨床分類

肺高血圧症の臨床分類は1998年, 第2回 WSPH (フランス・エビアン) において, 病因・病態・治療の類似点・相違点を基に5つの群に整理され, 臨床分類として提案された (エビアン分類)。本分類法は2003年の第3回 WSPH (イタリア・ベニス) で若干改訂されてベニス分類となり, 2008年の第4回 WSPH

表1 肺高血圧症の定義 (文献¹⁾より引用改変)

| Definitions | mPAP | PAWP | PVR | Clinical groups [#] |
|---|----------|----------|-------|------------------------------|
| Pre-capillary PH | >20 mmHg | ≤15 mmHg | ≥3 WU | 1, 3, 4 and 5 |
| Combined pre- and post-capillary PH (CpcPH) | | >15 mmHg | ≥3 WU | 2 and 5 |
| Isolated post-capillary PH (IpcPH) | | >15 mmHg | <3 WU | 2 and 5 |

mPAP: mean pulmonary arterial pressure, PAWP: pulmonary arterial wedge pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, WU: Wood Units. [#]: group1: PAH, group2: PH due to left heart disease, group3: PH due to lung diseases and/or hypoxia, group4: PH due to pulmonary artery obstructions, group5: PH with unclear and/or multifocal mechanisms.

表2 肺高血圧症の新臨床分類 (文献¹⁾より引用改変)

| | |
|--|-------------------------------------|
| 1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) | 3. 肺疾患および / または低酸素血症に伴う肺高血圧症 |
| 1.1 特発性 PAH | 3.1 慢性閉塞性肺疾患 |
| 1.2 遺伝性 PAH | 3.2 間質性肺疾患 |
| 1.3 薬物・毒物誘発性 PAH | 3.3 混合障害を伴う他の肺疾患 |
| 1.4 各種疾患に伴う PAH | 3.4 肺疾患を伴わない低酸素血症 |
| 1.4.1 結合組織病 | 3.5 発育障害 |
| 1.4.2 HIV 感染症 | |
| 1.4.3 門脈圧亢進症 | |
| 1.4.4 先天性短絡性心疾患 | |
| 1.4.5 住血吸虫症 | |
| 1.5 カルシウム拮抗薬長期反応性 PAH | |
| 1.6 肺静脈閉塞症 (PVOD) および / または肺毛細血管腫症 (PCH) | |
| 1.7 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) | |
| | 4. 血管閉塞に伴う肺高血圧症 |
| | 4.1 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) |
| | 4.2 その他の肺血管閉塞 |
| 2. 左心疾患に伴う肺高血圧症 | 5. 詳細不明なメカニズムに伴う肺高血圧症 |
| 2.1 EF の保たれた心不全 (左室拡張不全) | 5.1 血液疾患 |
| 2.2 EF の低下した心不全 (左室収縮不全) | 5.2 全身性および代謝性疾患 |
| 2.3 弁膜疾患 | 5.3 その他 |
| 2.4 先天性 / 後天性の左室流入路 / 流出路閉塞 | 5.4 複合的な先天性心疾患 |

HIV ; Human Immunodeficiency Virus, Ejection Fraction ; EF, PCH ; pulmonary capillary hemangiomatosis, PPHN ; persistent pulmonary hypertension of the newborn, CTEPH : chronic thromboembolic pulmonary hypertension

に踏襲されてダナポイント分類と呼ばれた。本分類法は European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS), American College of Cardiology (ACC) の PH 診療ガイドラインにも採用され、この分類を基礎として多くの臨床研究が行われている。2018年の第6回 WSPH でも基本骨格は変更されなかったが、主に1群の小分類中で薬剤性および長期カルシウム拮抗薬反応性 PAH, 肺静脈閉塞症 (pulmonary capillary hemangiomatosis ; PVOD), 肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangioma-

sis ; PCH) について一部修正され、5群に分類されていた疾患について変更・整理がなされた (表2)。

IV おわりに

第6回 WSPH で提唱された血行動態の定義変更、臨床分類の変更点に関し概説した。これまで境界領域とされてきた PH にも注目し、早期治療介入や、PAH 様に重症化する症例のスクリーニングをテーマとした研究に取り組んでいく必要がある。

文 献

- 1) Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al: Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 53: 1801913, 2019
 - 2) Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H: Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34: 888-894, 2009
 - 3) Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al: Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation* 133: 1240-1248, 2016
-