

綜 説

肺病変を伴う肺高血圧症：スクリーニングと病態鑑別の考え方

和田 洋 典

信州大学医学部内科学第一教室

Pulmonary Hypertension with Lung Disease : Screening and Pathological Differentiation

Yosuke WADA

First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words : pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE), interstitial lung disease (ILD)
肺血管抵抗, 平均肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 肺血管拡張薬

I はじめに

肺高血圧症 (pulmonary hypertension : PH) の有病率は約 1% とされ, 65歳以上の高齢者においては慢性心疾患合併の影響でより有病率が高いとされている¹⁾。最新の PH 国際分類は病態から 5つの group に分かれており, 若年から高齢者まで幅広い年齢幅で PH を発症する可能性がある¹⁾。国際分類は病態によって分けられており, 患者の PH がどの group に該当するかによって, その後の治療方針も定まっていく (表 1)。頻度としては左心疾患に伴う PH (第 2 群 PH) が多く, 次いで慢性肺疾患に伴う PH (PH with chronic lung disease : CLD-PH) が多い。CLD-PH には一定の呼吸機能障害を呈する慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) や間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) に伴う PH が含まれ, 国際分類の第 3 群 (第 3 群 PH) に分類され, PH の合併は各肺疾患の予後不良因子である²⁾⁻⁴⁾。特に, 気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) は喫煙に関連した気腫性病変と繊維化を伴う間質性病変を有する症候群であり, PH 合併率は 30~50% と高い⁵⁾⁶⁾。

CLD-PH は, 呼吸機能障害の程度によって該当する国際分類が変わり得る⁷⁾。肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) に軽度な呼吸機

能異常を伴う場合は第 1 群 PH に分類され, 重度な呼吸機能異常を伴う CLD-PH は第 3 群 PH に分類される。膠原病肺に合併した PH は, 基本的に第 1 群に分類される⁸⁾。第 1 群 PH と第 3 群 PH の区別について明確な基準は定まっておらず, 症例毎に各検査所見を総合的に検討し分類を決める。第 1 群 PH, すなわち PAH に対しては保険診療で処方可能な肺血管拡張薬の進歩が目覚ましい一方, 第 3 群 PH については在宅酸素療法⁹⁾の他, 予後改善が期待できる治療がなかった⁹⁾。近年, ILD に伴う PH (ILD-PH) について, 肺血管拡張薬の一種である吸入トレプロスニチルの有効性が報告された¹⁰⁾¹¹⁾。これを受けて, 肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン 2025 において吸入トレプロスニチルの使用が弱く推奨されている⁷⁾。また, 肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance : PVR) の高い重症な CLD-PH については, 換気血流不均衡を比較的きたしにくい PDE5 阻害薬による治療開始が選択肢となるが, その有効性についてのエビデンスがまだ不十分である⁷⁾。これまで有効な治療法がなかった CLD-PH についても薬物療法の発展がみられており, 治療適応のある CLD-PH 患者が, PH 専門医療機関へ適切に紹介され治療が最適化されることで, 生活の質, および予後改善が期待できるようになった。

2025 年は日本呼吸器学会からは肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドラインが発表され, 日本循環器学会, 日本肺循環学会合同ガイドラインとして, 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が公開された⁷⁾¹²⁾。また, 日本呼

Corresponding author : 和田洋典 〒390-8621
松本市旭 3-1-1 信州大学医学部内科学第一教室
E-mail : yosuke@shinshu-u.ac.jp

表1 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	4. 血管閉塞に伴う肺高血圧症
1.4.4 先天性心疾患	4.1 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）
1.4.5 住血吸虫症	4.2 その他の肺血管閉塞
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（PVOD）	
1.7 新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）	
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 全身性疾患
2.3 弁膜疾患	5.3 その他
2.4 先天性流出路閉塞	5.4 複合的な先天性心疾患

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

吸器学会・日本リウマチ学会合同ガイドラインとして発表された膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針2025には、膠原病に伴う間質性肺疾患（connective tissue disease-associated interstitial lung disease : CTD-ILD）に合併する PH に関して記述されている⁸⁾。

本稿では最新のガイドラインに基づいて、CLD-PH スクリーニングのための考え方、また PH 専門医療機関に紹介された後、どのように病態を鑑別するかについて紹介したい。

II CLD-PH のスクリーニング

PH の主な症状は労作時呼吸困難であり、慢性心肺疾患との区別がしばしば困難である。欧州循環器学会（European Society of Cardiology : ESC） / 欧州呼吸器学会（European Respiratory Society : ERS）の診療ガイドラインでは、病歴、身体所見、心電図、脳性ナトリウム利尿ペプチド（Brain Natriuretic Peptide : BNP） / N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（N-terminal pro-B-type natriuretic peptide : NT-proBNP）、酸素飽和度を参考に鑑別疾患を想起し、必要な検査を予定することを勧めている（図1）¹⁾。心電図で、右室肥大を示唆する右軸偏位や胸部誘導の R 波増高などを確認する。右室拡大が目立つ症例の場合、胸部誘導

の以降帯変化（V4～V5間への時計方向回転）を認めることもあり、過去の心電図との比較が参考となる症例をしばしば経験する。PH が疑わしい場合、左心疾患に伴う PH（第2群 PH）と CLD-PH（第3群 PH）の頻度が多いことから慢性心肺疾患の有無を確認し、治療が必要な慢性肺疾患がある場合、それぞれの治療を最適化する。COPD、ILD といった慢性肺疾患については呼吸機能検査と画像検査で、左心不全、弁膜症については心エコー図検査を用いて調べる。高齢 PH 患者の場合、特に慢性心肺疾患を合併していることが多く、併存する心肺疾患の治療を最適化するだけで、自覚症状の改善や BNP の低下をみることもある。心エコー図検査における三尖弁逆流圧較差（tricuspid regurgitation pressure gradient : TRPG）の上昇は PH スクリーニングにおいて重要であるが、左心不全による肺水腫、肺うっ血をきたしている場合も TRPG は上昇する。TRPG の上昇をみた際、必ず画像検査を再確認して、肺水腫の有無を確認することが肝要である¹³⁾。

患者に PH 合併があると判断した場合、右心不全の合併について確認する必要がある。

右心不全の場合、主な症状として頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫などがみられる。特に重症の右心不全に

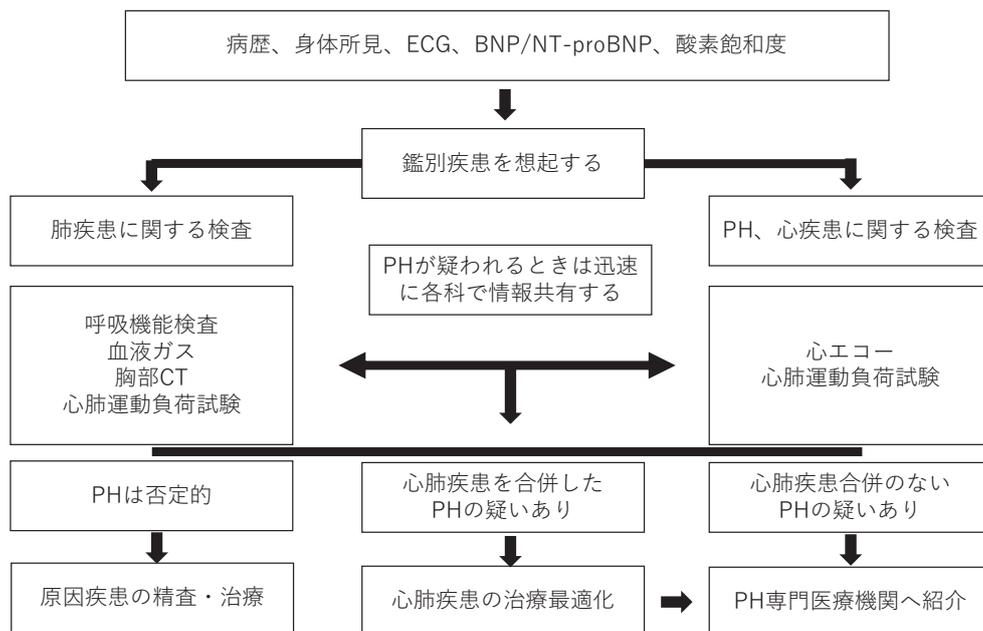


図1 労作時息切れを主訴とする患者のPH診断アルゴリズム（文献1より引用し改変）

においては、吸気時に頸静脈怒張が顕著となるクスマウル徴候がみられるときがある¹¹⁾。PH患者の診察において、心拍出量（Cardiac Output：CO）の低下に関連した症状に注意する。低COにより末梢循環不全をきたすと、四肢が冷たくなり口唇や爪床にチアノーゼを認めることがある。舌が乾燥しているかどうか、握手をして手が冷たいかどうかを確認するといった簡便な視診・触診を通して、患者の心拍出量の低下を推測し、患者の息切れの程度と合せてカルテに残す努力が必要である。軽症から重症に至るまで、PH患者の自覚症状と最も良く相関する血行動態指標はPVRで、PVRはCOが低下しても上がるからである。

PHのスクリーニングにおいて、肺動脈圧を推定できることから心エコー図検査が重要である。PHの確定診断には右心カテーテル（Right Heart Catheterization：RHC）検査が必要であるが、心エコー図検査は非侵襲的であり、ガイドラインにおいても心エコー図検査を用いたPHのリスク評価が推奨されている⁹⁾。

PHの指標となる三尖弁逆流圧較差（tricuspid regurgitation pressure gradient；TRPG）と右室収縮期圧は、連続波ドプラ法を用いて得られるTRの最高速度（tricuspid regurgitant velocity；TRV）から算出して推測することが可能である¹³⁾¹⁴⁾。

$$\text{TRPG} = 4 \times (\text{TRV})^2$$

上記の式は簡易ベルヌーイ式と呼ばれ、TRPGは

右房－右室間の収縮期圧較差を意味するため、TRPGに推定右房圧を加えることで、右室収縮期圧を推定できる。

$$\text{右室収縮期圧} = \text{推定肺動脈収縮期圧} = 4 \times (\text{TRV})^2 + \text{推定右房圧}$$

推定右房圧は下大静脈径と呼吸性変動から推測される（表2）¹³⁾¹⁵⁾。複数の断面でTRを描出し、ジェットとビームのなす角度が最も小さい断面でTRVを計測する。TRPGが35 mmHg以上であれば、PHの可能性が高くなるが、TRPGは左心不全による肺水腫でも上昇し得るため、画像検査も参照し総合的にTRPG上昇がPHによるのか判断する。2022年のESC/ERS PHガイドラインでは、よりシンプルにTRVを用いてPHのリスク評価を行うことを推奨しており、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でもこのスクリーニング法が紹介されている¹⁾¹²⁾。

Ⅲ PHの原因となる病態の鑑別

専門医療機関にPH患者を紹介すると、国際分類に基づいてPHの原因となる病態を精査する。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では、まず慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH）を除外するために、換気血流シンチを行うことを推奨している¹¹⁾。換気血流シンチにて

表2 心エコー図による肺高血圧症のリスク評価と右心房圧の推定（文献1，文献15より引用し改変）

心エコー検査による肺高血圧症のリスク評価		
三尖弁逆流最高速度（TRV）	肺高血圧症を示唆する心エコー所見	心エコー図検査における肺高血圧の可能性
≤2.8 m/s 又は測定不能	なし	低い
≤2.8 m/s 又は測定不能	あり	中間
2.9～3.4 m/s	なし	中間
2.9～3.4 m/s	あり	高い
>3.4 m/s	不要	高い
右心房圧の推定		
下大静脈径（cm）	下大静脈の虚脱率（％）	推定右房圧（mmHg）
≤2.1	≥50	3
≤2.1	<50	8
>2.1	≥50	8
>2.1	<50	15
肺高血圧症を示唆する主な心エコー所見		
右室径 / 左室径 > 1.0（心基部）	心室中隔扁平化	下大静脈径 > 21 mm （呼吸性虚脱率の低下）

CTEPH（第4群PH）の可能性が低い場合、次に右心カテーテル検査（RHC）を行う。平均肺動脈圧（mPAP）が20 mmHgを越えている場合、PHと診断される。肺動脈楔入圧（pulmonary artery wedge pressure：PAWP）が15 mmHgを越えている場合、左心疾患に伴うPH（第2群PH）と考えられる。第4群PH、第2群PHを鑑別から除外した後、残りの第1群、第3群、第5群（分類不能）のいずれに分類することが妥当か、基礎疾患の有無や各種検査から総合的に病態を考察する。第5群に含まれる病態について、血液疾患、サルコイドーシス、肺ランゲルハンス組織球症、神経線維腫症1型、代謝性疾患（糖原病、Gaucher病）、慢性腎不全、PTTP、繊維性縦隔炎などがある。

第1群に含まれる病態について、特発性PAH（Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension：iPAH）や遺伝性PAH（heritable pulmonary arterial hypertension：hPAH）が有名だが、その他に門脈圧亢進症、先天性心疾患、Human Immunodeficiency Virus（HIV）感染症、住血吸虫症、強皮症などの膠原病、肺静脈閉塞症（pulmonary veno-occlusive disease：PVOD）/肺毛細血管腫症（pulmonary capillary hemangiomatosis：PCH）、薬物・毒物誘発性と、様々な病態が第1群にまとめられている（表1）。PVODは肺移植以

外に有効な治療方法が乏しいため、疑った場合速やかにPH専門医療機関への紹介が勧められる。薬物性PHにも留意が必要であり、例えば血液疾患に対して用いられるチロシンキナーゼ阻害薬（ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ）は希ではあるがPAHを誘発したとする症例報告がなされており、処方を開始した後はPAH合併に留意する必要がある^{16)~18)}。

第3群PHの鑑別について、しばしば患者を第1群に分類すべきか、第3群PHに分類すべきか判断に悩むことを経験する。最新のガイドラインでは、呼吸機能と高分解能CTによって呼吸機能障害の程度、画像所見の程度をまず把握することを勧めている。呼吸機能の目安として、1秒量の対標準予測値（%FEV1）が60%を下回る場合や、努力性肺活量（%FVC）が70%を下回る場合、第3群を示唆する。右心カテーテル/心エコー図検査による血行動態のプロファイルから、中等度～重症のPHと考えられる場合、第1群を示唆し、軽症～中等度のPHである場合、それは第3群を示唆する。心肺運動負荷試験（Cardiopulmonary exercise test：CPET）が実施できる場合、CPETによる循環予備能の低下は第1群を示唆する所見となる。実際は肺血管疾患と肺実質疾患の重症度は連続性であり、PHの病態機序へのそれぞれの関与の度合いが不

明確な症例が多く、それぞれのPH専門医療機関で実施可能な検査所見を総合的に判断して鑑別されている。

第3群PHの重症度において、レジストリデータからの報告にもとづき肺血管抵抗PVRの評価が重要視されている。PVRは計算上、平均肺動脈圧が上がっても上昇する一方、心拍出量が低下しても上昇し、重症PHにおいても、患者の息切れの程度と良く相関することが知られている。2022ESC/ERS PHガイドラインにおいて、重症と非重症の鑑別にPVRを採用しており、 $PVR > 5$ WUの場合は重症CLD-PHと考える。COPD-PH患者のコホート研究において、 $PVR > 5$ WU群は $PVR < 5$ WU群に比べて予後不良だった¹⁹⁾。またILD-PH患者について、COMPERAレジストリから抽出されたILD-PH患者662例の部分集団事後解析によっても、 $PVR > 5$ WU群は $PVR < 5$ WU群に比べて予後不良だった²⁰⁾。

IV 低酸素と肺高血圧症

信州大学医学部内科学第一教室では、長年にわたり高地肺水腫 (high-altitude pulmonary edema : HAPE) の研究を通して、低酸素曝露に関連したPHの病態解明に取り組んでいる²¹⁾。急性期と安定期におけるHAPE患者の肺血行動態についても、世界に先駆けて報告している²²⁾。さらにHAPE病態形成のメカニ

ズム解明にも取り組み、血管収縮作用を有するエンドセリン1の上昇や血管拡張作用を有する一酸化窒素の産生低下が、HAPE患者においてもみられること、HAPE発生と換気血流不均衡との関連についてもいち早く指摘し、HAPEの予防、治療法の開発に資する基礎的知見を提供し続けている²³⁾²⁴⁾。CLD-PH患者に肺血管拡張薬を開始する場合、換気不良な領域の肺動脈も拡張することで換気血流不均衡をきたし呼吸不全を増悪させるリスクと常に向き合わなければならない。HAPE研究を介した低酸素とPHとの関連における研究の積み重ねが、今後もCLD-PH治療の発展に寄与すると思われる。

V おわりに

CLD-PHにおけるスクリーニングの要点と、他病態によるPHとの鑑別の考え方について概説した。慢性心肺疾患を有する患者におけるPHスクリーニングは日々多忙な臨床医にとっては負担となるが、背景肺疾患についての治療が最適に見直す機会ともなり、患者の予後改善に寄与し得る。今後、CLD-PHの薬物療法は更なる発展が期待される。

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 61 : 2200879, 2023
- 2) Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, et al: Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One* 10 : e0141911, 2015
- 3) Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, et al: Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 58 : 2101483, 2021
- 4) Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, et al: Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest* 162 : 202-212, 2022
- 5) Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al: Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 50 : 1700379, 2017
- 6) Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al: Likelihood of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 23 : 593-599 : 2018
- 7) 日本呼吸器学会肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン2025作成委員会 (編) : 肺病変を有する肺高血圧症診療ガイドライン2025第1版, メディカルレビュー社, 東京, 2025
- 8) 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会合同膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針2025作成委員会 (編) : 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針2025第2版, メディカルレビュー社, 東京, 2025
- 9) Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A : Long-term oxygen therapy can reverse the

- progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 131 : 493-498, 1985
- 10) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al: Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 384 : 325-334, 2021
 - 11) Nathan SD, Tapson VF, Elwing J, et al: Efficacy of Inhaled Treprostinil on Multiple Disease Progression Events in Patients with Pulmonary Hypertension due to Parenchymal Lung Disease in the INCREASE Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 205 : 198-207, 2022
 - 12) 日本循環器学会 / 日本肺高血圧・肺循環学会. 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. (Accessed 2025年9月9日, 2025, <https://www.j-circ.or.jp/>)
 - 13) 小川愛子: 心エコー図の実際 - 読み方・診かた・考え方. 9. 肺高血圧症の見方. *総合臨床* 59 : 2003, 2010
 - 14) 天野裕久: 心エコー図による肺高血圧症の評価について. *日内会誌* 107 : 202, 2018
 - 15) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28 : 1-39, 2015
 - 16) Riou M, Seferian A, Savale L, et al: Deterioration of pulmonary hypertension and pleural effusion with bosutinib following dasatinib lung toxicity. *Eur Respir J* 48 : 1517-1519, 2016
 - 17) Quilot FM, Georges M, Favrolt N, et al: Pulmonary hypertension associated with ponatinib therapy. *Eur Respir J* 47 : 676-679, 2016
 - 18) Kubota K, Imai Y, Oh I, Ueno S, Kanda Y, Kario K: Relationship between Dasatinib-induced Pulmonary Hypertension and Drug Dose. *Intern Med* 61 : 2263-2271, 2022
 - 19) Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al: Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 58 : 2100944, 2021
 - 20) Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C, et al: Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 58 : 2101483, 2021
 - 21) Hanaoka M, Kobayashi T, Droma Y, et al: Clinical and Pathophysiological Features of High-altitude Pulmonary Edema in the Japanese Population: A Review of Studies on High-altitude Pulmonary Edema in Japan. *Intern Med* 63 : 2355-2366, 2024
 - 22) Koizumi T, Kawashima A, Kubo K, Kobayashi T, Sekiguchi M: Radiographic and hemodynamic changes during recovery from high-altitude pulmonary edema. *Intern Med* 33 : 525-528, 1994
 - 23) Droma Y, Hayano T, Takabayashi Y, et al: Endothelin-1 and interleukin-8 in high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J* 9 : 1947-1949, 1996
 - 24) Droma Y, Urushihata K, Kobayashi N, et al: The imbalance between nitric oxide and endothelin-1 in high-altitude pulmonary edema susceptible subjects under hypoxic condition. *Jpn J Mount Med* 41 : 9-15, 2021

(R 7. 10. 20 受稿)