

「他の疾患に関連して発症した肺動脈性肺高血圧」の分類と その病因、病態、治療についての考察 血管医学的視点から

三重大学医学部小児科
三谷 義英

横山論文¹⁾は、比較的まれで学問的に興味ある症例を紹介しており、肺血管の組織病変が詳細に記載された貴重な報告である。本例は、経過と組織病変から判断すると習慣的にはいわゆる「PPH(原発性肺高血圧)」と呼ばれる。この症例も含めた「他の疾患に伴って発症した肺血管病変」を伴う肺高血圧は、従来「小児期ASDに伴うPPH」、「膠原病に伴うPPH」、「肝硬変に伴うPPH」、「やせ薬(食欲減退薬)内服に伴うPPH」、「HIV感染に伴うPPH」などと呼ばれてきた。ところが新しいやせ薬(dexfenfluramine)による肺高血圧の流行、HIV感染など肺高血圧関連因子の多様化により、本来は原発性であるPPHの概念に混乱を来した。そこでこれらの例は、病理学的には共通の特徴的なplexiform lesionが見られること、経過が進行性で比較的類似であることから、1998年にWHO新分類(Evian分類, Table 1)²⁾としてpulmonary arterial hypertension(PAH)という一つのカテゴリーに分類され、PPHは原発性のPAHとして分類された。その後家族性および散発性のPPHの原因遺伝子BMPR2の報告がなされ³⁾、他のPAHとの遺伝学的差異が問題となり、種々の新しい治療薬の出現による治療効果の差異を区別する上でもこの分類は意義がある。従って本例のような例は、心房中隔欠損(ASD)に伴う若年発症の病理学的に証明されたPAHと考えられる。

しかし今回の報告例は、通常肺血流増加の時期がほとんどないかあっても軽度なことが推測され通常のEisenmenger症候群とは異なる例であり、肺血流増加ということでは説明困難でPPHに酷似する。ところが一般に「他の疾患に伴って発症した」PAHは、通常おのおのの疾患群の中ではPAH発症はまれであり横山論文の例に類似する。やせ薬dexfenfluramineの3カ月以上の内服は、1~2/100万人の有病率のPPHの頻度を約23倍に増加した程度である⁴⁾。しかし中には1カ月程度の内服で急速な経過でPAHで死亡した例も報告される⁵⁾。また膠原病により肺高血圧が発症するとされるが、PAHの発症率は混合性結合組織病(MCTD)で5.02%、全身性エリテマトーデス(SLE)で0.9%、強皮症(SSc)で2.64%、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)で0.56%程度である⁶⁾。門脈圧亢進症を伴う肝硬変での肺高血圧の合併率は0.25~0.73%、HIVと肺高血圧の合併率は0.5%である^{7,8)}。従ってこれらのPAHの発症には遺伝的感受性の関与が想定されてきた。幼少期にASDにPAHを伴った例はまれであるが、心血管系の発生過程でBMP/BMPR系が重要であることを考えると、肺血流増加に対する遺伝的感受性の差ないし先天性心疾患による肺血流刺激以外のPAHに対する遺伝的感受性がPAH発症と関連があるとも考えられる。すなわちBMPは胎生期の心房中隔形成をはじめとする心臓形態形成にかかわり、転写因子nkx2.5を活性化すると報告され⁹⁾、実際そのmutationはASD患者で報告されている¹⁰⁾。従ってBMPの下流の何らかの遺伝子が心房中隔形成とともに肺高血圧発症にかかわりうるかが推測され興味深い。やせ薬dexfenfluramineに伴うPAHにおいてBMPR2のmutationの報告はあるが¹¹⁾、膠原病では発見されておらず¹²⁾、肺動脈瘤に伴うPAHではTGF superfamilyの受容体であるALK1のmutationがあると報告され¹³⁾、「他の疾患に関連して発症するPAH」の関連遺伝子検索は今後の課題である。

ASDを含む肺血流増加型心疾患のPAHの発症機序は、動物モデル作成が困難なため、その報告は少ない。ヒトでの研究から「長期のずり応力増加に伴うNO産生低下」、「エンドセリン産生亢進の関与」に加え、上記の「BMPR2の下流の転写因子Smadの抑制系といわれるSmad6がずり応力で活性化されること」が、先天性心疾患に伴うPAHの機序を考える上で重要なポイントとなる¹⁴⁾。最近の報告では二次性肺高血圧患者由来培養平滑筋は、BMP-2によりアポトーシスを来すが、PPH患者由来平滑筋は反対にアポトーシス誘導作用は低下するとされている¹⁵⁾。しかし個々の先天性心疾患患者由来平滑筋細胞のBMP受容体機能は現時点では不明である。今回の報告例の血管細胞機能は不明であるが、今後BMPRを介する系を調節する薬剤など新しい治療薬の可能性を考えると、症例の遺伝子異常、血管病態により薬剤選択の異なる可能性も推測される。

従来の肺高血圧の治療薬は、薬物療法開発の点からみると、内皮機能障害克服を目的とするなかでも肺血管拡張作用を第一の治療標的として考えられてきた。現在臨床応用されているprostacyclin製剤、sildenafilなどPDE5阻害剤などは血小板機能低下を来し、Eisenmenger症候群、肝硬変に伴うPAHなどでは喀血、吐血などの副作用が問題に

Table 1 WHO diagnostic classification of pulmonary hypertension

-
- 1 . Pulmonary arterial hypertension
 - 1-1 Primary pulmonary hypertension
 - a) sporadic disorder, b) familial disorder
 - 1-2 Associated with
 - a) collagen vascular disease, b) congenital systemic to pulmonary shunt, c) portal hypertension, d) HIV infection, e) drugs and toxins (i) anorexic agents, ii) others), f) persistent pulmonary hypertension of the newborn, g) others
 - 2 . Pulmonary venous hypertension
 - 3 . Pulmonary hypertension associated with disorders of the respiratory system and/or hypoxia
 - 4 . Pulmonary hypertension resulting from chronic thrombotic and/or embolic disease
 - 5 . Pulmonary hypertension resulting from disorders directly affecting the pulmonary vasculature
-

なる。また軽症のEisenmenger症候群(特にposttricuspid type)で、これらの血管拡張剤が血管病変を改善するか、あるいは逆に左右短絡を招き病変に最終的に悪影響を及ぼすかは明らかでない。膠原病、肝硬変、やせ薬、HIV感染などのPAH発症機序は不明であるが、肺血管の慢性炎症、門脈 - 体静脈短絡による循環物質のクリアランス低下、セロトニントランスポータの異常、炎症性サイトカインの産生異常の関与などが想定され、肺血管拡張が治療標的として最善であるかは疑問が残る。また前述のPPH原因遺伝子BMPR2は、血管収縮弛緩因子でなく細胞増殖・細胞死調節因子の受容体として知られることも示唆に富む。近年、血管免疫、原因遺伝子の分子機序さらには幹細胞生物学を対象とした血管医学研究が盛んになりつつあるが、横山論文¹⁾の示唆する“ASDなど”他の疾患に関連するPAH」の臨床とその特異な分子病態”を考えると、新しい原理に基づく病態に則した薬物療法の開発が必要と思われる。

【参考文献】

- 1 横山詩子, 岩本眞里, 安井 清, ほか: 心房中隔欠損症に合併した肺動脈性肺高血圧の3例. 日小循誌 2003; 19: 92-96
- 2 Rich S: Primary pulmonary hypertension: Executive summary from the world symposium-primary pulmonary hypertension 1998. 1998, World Health Organization
- 3 Lane KB, Machado RD, Pauciuolo MW, et al: Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. Nat Genet 2000; 26: 81-84
- 4 Voelkel NF, Clarke WR, Higenbottam T: Obesity, dexfenfluramine, and pulmonary hypertension. A lesson not learned? Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 786-788
- 5 Mark EJ, Patalas ED, Chang HT, et al: Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. N Engl J Med 1997; 337: 602-606
- 6 康奈 毅: 膠原病四疾患における肺高血圧の頻度に関する全国疫学調査. 厚生省特定疾患皮膚結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会, 平成10年度研究報告書, 1999, pp3-6
- 7 Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al: Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: Prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. Gastroenterology 1991; 100: 520-528
- 8 Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, et al: Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: Two new cases and a review of 86 reported cases. Mayo Clin Proc 1998; 73: 37-45
- 9 Jamali M, Karamboulas C, Rogerson PJ, et al: BMP signaling regulates Nkx2-5 activity during cardiomyogenesis. FEBS Lett 2001; 509: 126-130
- 10 Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al: Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. Science 1998; 281: 108-111
- 11 Humbert M, Deng Z, Simonneau G, et al: BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. Eur Respir J 2002; 20: 518-523
- 12 Morse J, Barst R, Horn E, et al: Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease: Lack of bone morphogenetic protein receptor 2 mutations. J Rheumatol 2002; 29: 2379-2381
- 13 Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al: Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 2001; 345: 325-334
- 14 Topper JN, Cai J, Qiu Y, Anderson KR, et al: Vascular MADs: Two novel MAD-related genes selectively inducible by flow in human vascular endothelium. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94: 9314-9319
- 15 Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al: Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. Circulation 2002; 105: 1672-1678