

抗セントロメア抗体陽性で皮膚症状を伴わない肺高血圧症の一例

伊庭 弘 花¹ 東風平 勉² 浅田 宏 史²
新城 治² 新 里 讓² 砂 川 長 彦²

¹ 沖縄赤十字病院 初期臨床研修医 ² 沖縄赤十字病院 循環器内科

要 旨

76歳女性, 検診の二次精査のための上部消化管内視鏡検査中に, 経皮酸素飽和度 (SpO₂) の低下があり, 胸部X線写真で両側胸水, 心拡大を認めたため入院となった. 右心カテーテル検査では平均肺動脈圧 (mPA) 26mmHg, 肺血管抵抗 (PVR) の上昇, 肺動脈楔入圧 (PCWP) 13mmHgを認め, 肺動脈性肺高血圧の診断となった. 血液検査上, 抗核抗体陽性, 抗セントロメア抗体陽性であったが, Raynaud症状や皮膚硬化所見は認めず全身性強皮症 (SSc) の診断基準は満たさなかった. 心不全の急性期治療後, 肺動脈性肺高血圧に対してアンプリセンタンを開始した. アンプリセンタン増量中に心不全の再増悪を認め, PCPW上昇を呈したためアンプリセンタンを減量し利尿薬を増量した. 本例は皮膚所見はないが, SScの前段階の肺高血圧症と考えられ, 予後不良の可能性があり, 早期の治療介入が必要と考えられた.

Keywords : 肺動脈性高血圧症, エンドセリン受容体拮抗薬, 強皮症

はじめに

強皮症は, 皮膚硬化を特徴とする疾患で, びまん性皮膚硬化と限局性皮膚硬化型に分かれるが, 肺高血圧を合併すると予後不良と言われている. 抗セントロメア抗体陽性の限局性皮膚硬化 (limited) 型全身性強皮症は, 診断基準上皮膚硬化所見は四肢末梢のみとされ, 一般に肺高血圧も数10年の経過後に発症するとされている. 今回, 抗セントロメア抗体陽性だが皮膚所見のない肺高血圧症を経験し, 限局性皮膚硬化 (limited) 型全身性強皮症の初期を疑われたため報告する.

症 例 : 76歳 女性

主 訴 : 労作時呼吸困難

既往に33年前に抗がん剤治療で寛解を得た悪性リ

ンパ腫, 10年前に胆石で胆嚢摘出, 心原性脳梗塞, 脳動脈瘤があった. 内服はイコサペント酸エチル600mg, アムロジピン 5 mg, ダビガトラン 220mg分 2 である. アレルギーはなく, 飲酒喫煙歴もない.

現病歴 : 心房細動, 高血圧, 高脂血症で近医通院中であった. 来院1ヶ月前より, 歩行時の息切れを自覚するようになり, 来院1週間前より増悪した. 来院当日, 検診の二次精査のための上部消化管内視鏡検査中に, SpO₂の低下があり, 胸部X線写真で両側胸水, 心拡大を認めたため入院となった. 身体所見 : 身長145.7cm 体重63.6kg 体温37.2℃ 血圧140/64 mmHg, 心拍数90/分 不整 SpO₂ 95-98% (Nasal 1L)

眼 球 : 結膜貧血 黄染なし

頸 部 : 頸静脈怒張なし リンパ節腫脹なし

肺 音 : 正常肺胞音 湿性ラ音聴取せず

心 音 : 不整 II音の亢進, III, IV音聴取せず.

心尖部に汎収縮期雑音 (Levin III度) を聴取する.

(平成30年10月31日受理)

著者連絡先 : 伊庭 弘花

(〒902-8588) 沖縄県那覇市与儀1-3-1

沖縄赤十字病院 初期臨床研修医

腹部：平坦軟 腸蠕動音亢進減弱なし 圧痛なし

四肢：末梢動脈触知可能 両下腿圧痕性浮腫あり

血液検査では、WBC 4,700/ μ L, Hb11.3g/dL, plts11.4万/ μ L, Alb 3.5g/dL, T-Bil, AST35 IU/L, ALT28IU/L, γ GTP45 IU/L, ALP 491IU/L, CK82 IU/L, Na131mmol/L, K3.4mmol/L, Cl107mmol/L, BUN17.2mg/dL, Cre0.48mg/dL, LDL-C77mg/dL, HbA1c5.7%, CRP0.23mg/dL, BNP205.8pg/mL, PT-INR1.19, aPTT45.2s, D-dimer1.0 μ g/mL, pH 7.39, PO₂ 60.2mmHg, PCO₂ 44.2mmHg, HCO₃⁻ 25.8 mmol/L, ABE 1.3mmol/L, AG6.2mEq/Lであった。また、抗核抗体640倍、抗ミトコンドリア抗体陰性、IgG2,011mg/dL, HCV抗体陰性、HBS抗原陰性であった。

心電図所見は、調律は心房細動で、Ⅲで陰性T波、正常軸であり肺動脈圧上昇が疑われた。胸部レントゲンでは、CTR 64%と心拡大、両側胸水貯留し、肺うっ血の所見もみとめた。胸部CTでは肺塞栓は認めず、肺野条件では軽度のすりガラス様陰影をみとめたが、モザイクパターンや小葉間隔壁肥厚は認めなかった。心臓超音波検査はLADs 49mm, LAVI54ml/m, LVDd/Ds 39/30mm, IVS/PW 8/10mm, 左室壁運動異常なし, EF (modified simpson) 58%, IVC23mm, 呼吸性変動あり。AR (-), AS (-), MR (mild), MS (-), TRPG47mmHgであった。肺機能検査は、%VC75%, FEV1.0% 126.6%, %DLCO 60.2%であり正常範囲であったが低下していた。

右心カテーテル検査は、RA36/18/26mmHg, RV43/1/6mmHg, PA (a/v/m) 36/18/26mmHgと上昇し、PCWP (a/v/m) 13mmHg, CO3.55L/min, CI 2.33L/min/m², PVR 293 dyne/sec/cm⁵ (3.66wood) であり、冠動脈造影 (CAG) で有意狭窄を認めず、LVGも異常を認めなかった。また肺血流シンチグラフィーでは、区域性血流分布欠損はなく、mPA26mmHg, PVR上昇を認め肺動脈性肺高血圧の診断となった¹⁾。

自己抗体検査では、抗DNA抗体2倍、抗RNP抗体<2IU/mL, 抗Scl-70抗体<1.0IU/mL, 抗セントロメア抗体97.2IU/mLであったが、皮膚科診察

ではRaynaud症状や皮膚硬化所見は認めず全身性強皮症の診断基準は満たさなかった²⁾ (table.1)。

table.1 「2003年厚生労働省研究班 強皮症 診断基準」の改変

主要項目	大基準	手指あるいは足趾を超える皮膚硬化※
	小基準	a 手指あるいは足趾に局限する皮膚硬化 b 手指尖端の陥凹性癒痕、あるいは指腹の萎縮※※ c 両側性肺基底部の線維症 d 抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体または抗セントロメア抗体陽性
除外項目	※1	限局性強皮症 (いわゆるモルフィア) を除外する
	※2	手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く



Fig.1 皮膚所見



Fig.2 皮膚所見

以上より、抗セントロメア抗体陽性の肺高血圧症の診断となった。

カルペリチド、フロセミドによる心不全の急性期治療後、肺高血圧症の特定疾患の認定を受け、アンブリセンタンを開始した。しかしアンブリセンタンを増量中に心不全の再増悪を認めた。そのため、右心カテーテル検査を再検し、左心不全の所見をみとめたためアンブリセンタンを減量し利尿薬を増量した (Fig.3)。

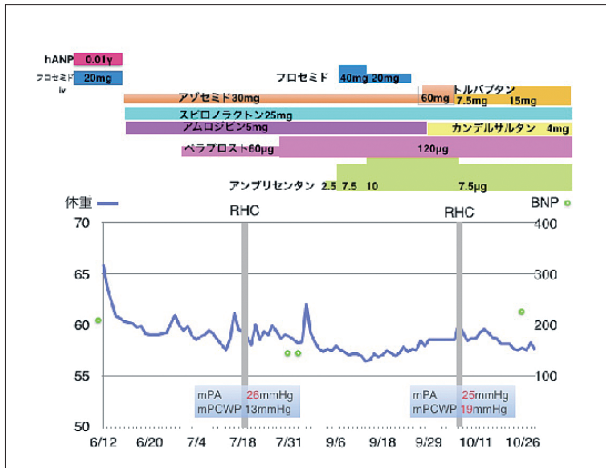


Fig. 3 臨床経過

考察

強皮症の中では、抗セントロメア抗体陽性例の限局皮膚硬化 (limited) 型全身性強皮症は、皮膚硬化所見は四肢末梢のみまたは出現しない場合もあり、肺高血圧は数10年の経過後に発症するとされている³⁾ (Fig. 4). 本症例は、抗セントロメア抗体陽性例で、皮膚所見のない限局皮膚硬化 (limited) 型全身性強皮症の初期の可能性が考えられたが、初診時に既に肺高血圧症を発症していた³⁾.

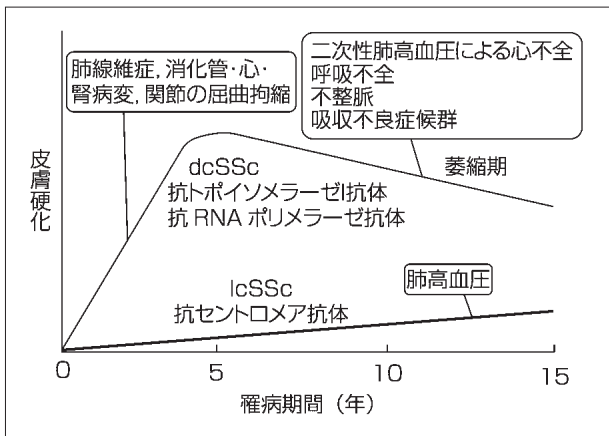


Fig. 4 強皮症罹病期間と皮膚硬化の関係

一般に限局皮膚硬化 (limited) 型の予後は通常良好であり、特に抗セントロメア抗体陽性例の5年生存率は97%、10年生存率は93%と報告されている⁴⁾ (table. 2). しかし、強皮症診断後5年以内に発症する早期発症の肺高血圧症は、5年以降に発症する場合と比較して重症であり、心係数CIが低く、肺血管抵抗が高く、予後不良との報告がある³⁾ (Fig. 5). そのため、本症例は皮膚所見に乏しく診断基準を満

table. 2 生存率

	5年生存率	10年生存率
dcSSc	81%	71%
lcSSc	95%	83%
抗セントロメア抗体陽性例	97%	93%

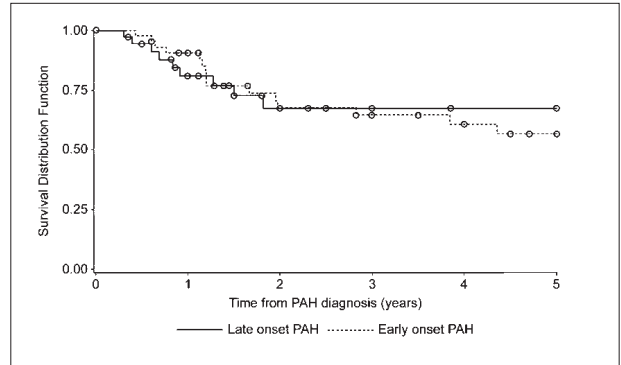


Fig. 5 肺高血圧診断後の生存分布関数

たさないがSSc初期の可能性があり、既に肺高血圧症を合併しているため、予後不良の可能性があり、肺動脈性肺高血圧に対するエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) による治療を開始した。しかしSSc発症前の状態から早期治療介入が予後を改善するかは未だ不明であり、注意深い経過観察が必要と考えられた。

結語

本症例は、抗セントロメア抗体陽性であるものの皮膚硬化がなく、強皮症の診断基準には合致しないが、限局皮膚硬化(limited)型全身性強皮症の初期状態と考えられ、初診時に既に肺高血圧症を認めており、強皮症の肺高血圧合併は予後不良であることもありERA導入による早期介入を開始した。今後も慎重な経過追跡を行う予定である。

文献

- 1) 肺高血圧治療ガイドライン2017
- 2) 日本皮膚科学会治療ガイドライン
全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン
- 3) 佐藤 伸一. 全身性強皮症の病態と治療 日内会誌 2013; 102: 1226-1232.より一部改変
- 4) Hachulla E et al. Chest 2009; 136(5): 1211-1219