

**Point!!** 診断上の論点①

肺高血圧と膠原病の 2 者に何か関係があるのか?

全身の結合組織への炎症により、肺の間質性病変を来し、肺高血圧の原因となりうる。

【肺高血圧の 5 つの原因】

- ① 肺動脈性高血圧
  - ・ 特発性
  - ・ 遺伝性 ..... × 家族歴は特になさそう。
  - ・ 薬物・毒物誘発性 ..... △ フェンテルミンの服薬歴がある。
  - ・ HIV 感染 ..... × HIV 検査は陰性。
  - ・ 膠原病 ..... ○ 矛盾はしない。
- ② 左心疾患に続発 ..... × エコーで左心系の異常は指摘されていない。PCWP も正常範囲。
- ③ 肺疾患に伴うもの ..... × 背景となる肺疾患は認められない。
- ④ 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 ..... × ventilation-perfusion lung scan 正常
- ⑤ その他、血液疾患、機能疾患、代謝疾患によるもの ..... × 支持する所見はない。

フェンテルミンは交感神経アミンと同種で、中枢神経に働き食欲抑制作用をもつ。1990 年代、同じく食欲抑制作用をもつフェンフルラミン<sup>9)</sup>と、フェンテルミンを同時服用した患者が、肺高血圧と心臓弁疾患を発症し死者を出したことで有名となった。肺高血圧の主な原因となったのは、フェンフルラミンの方であると言われており、今回の患者ではフェンフルラミンの服用がないことから、薬物誘発性は否定的。

**Point!!** 診断上の論点②

どの膠原病が最も可能性が高いのか?

抗核抗体陽性から以下の疾患を考える。

【全身性エリテマトーデス】一般に、

- ・ 抗核抗体陽性、抗 dsDNA 抗体陽性、抗 Sm 抗体陽性、抗リン脂質抗体陽性。
- ・ 20 代～30 代の女性に多い。
- ・ 肺高血圧の合併は多くない。
- ・ レイノー現象、滲出液貯留の合併は起こりやすい。

→ 抗 dsDNA 抗体 (66% から 95% の SLE 患者で陽性) が陰性なので否定的。

【強皮症】一般に、

- ・ 皮膚にコラーゲンが沈着。
- ・ 30 代～50 代の女性に多い。
- ・ 限局性とびまん性に分類される。
- ・ かゆみ → 浮腫 → 硬化、と進行する。
- ・ レイノー現象、肺高血圧、食道病変、肺線維症、腎不全を合併しやすい。
- ・ 肺高血圧の合併は、SLE よりは高頻度。
- ・ 抗核抗体陽性、抗 Scl-70 抗体陽性、抗セントロメア抗体陽性、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性、抗  $\beta_2$  グリコプロテイン I 抗体陽性

→ 最も典型的であるはずの皮膚障害がないので否定的。

<sup>9)</sup> フェネチルアミン構造を有し、アンフェタミン、エフェドリンとも類似。

### 【混合性結合組織病】

- ・ SLE + 強皮症 + 筋炎。症状が最も似ている疾患に準じた治療を行う。
- ・ 10代から20代の女性に多い。
- ・ SLE や強皮症の診断基準を満たす + 抗 U-1 RNP 抗体陽性。
- ・ 関節痛, 関節炎, レイノー現象。
- ・ 肺高血圧の合併が多く, 急激に悪化し死に至ることもある。
- ・ 心膜炎, 肺線維症。
- ・ 筋炎の症状は少し時間が経ってから発症。

➔ この患者は SLE と強皮症の両方の特徴を有しているが, どちらの診断も微妙。肺高血圧, 関節痛, レイノー現象の症状があることから, 混合性結合組織病の可能性が最も高い。

### 【抗核抗体の精査をしたところ】

- ① 抗 Sm 抗体陰性, 抗 dsDNA 抗体陰性 ➔ SLE は否定的
- ② 抗 U1-RNP 抗体陽性 ➔ 混合性結合組織病の可能性 ↑

### Point!! 診断上の論点③

それ以外に除外すべき鑑別疾患にはどんなものがあるか? どんな検査をすればよいか?

### 【リンパ節腫大が心配!】

- ・ 悪性リンパ腫
- ・ サルコイドーシス
- ・ 結核感染
- ・ HIV 感染

リンパ節生検を施行することが重要!

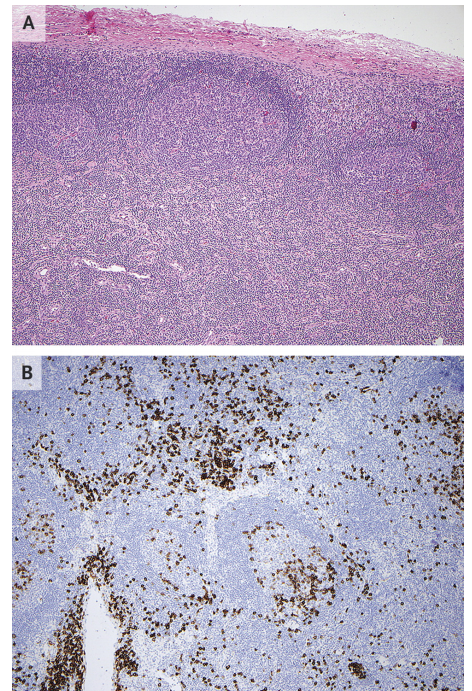
### 【腋窩リンパ節生検を施行】

濾胞や傍皮質の過形成, 組織球と形質細胞の浸潤を認める。CD-138 染色陽性のため, 形質細胞の浸潤であることを支持する。悪性腫瘍, 肉芽腫, ウイルス感染は否定的。

一般に, このような反応性リンパ細胞増殖の原因として,

- ・ ウイルス感染
- ・ 細菌感染
- ・ 自己免疫性疾患 (RA, SLE, MCTD)
- ・ 薬剤性
- ・ 医原性

などが挙げられるが, 悪性腫瘍と肉芽腫の否定のため, 生検必須!



### Point!! 診断上の論点④

この後, どのような治療を進めていけばよいか?

実際に処方されたのは, エボプロステノール<sup>\*10</sup> 持続静注, ボセンタン<sup>\*11</sup> 経口投与, シルденаフィル<sup>\*12</sup> 経口投与で, 肺高血圧の症状は緩和した。MCTD のコントロール目的に, ヒドロキシクロロキン<sup>\*13</sup>, プレドニゾンを使用し, 経過良好。

**最終診断: 抗 U1-RNP 陽性の混合性結合組織病を原因とした肺高血圧症**

<sup>\*10</sup> プロスタグランジン I<sub>2</sub> を主成分とし, 血管拡張作用をもつ。肺高血圧の治療によく用いられる。

<sup>\*11</sup> エンドセリン受容体拮抗薬。正常ではエンドセリン-1 が肺血管を収縮させる働きをもつ。

<sup>\*12</sup> 商品名はバイアグラ (勃起不全治療薬), レバチオ (肺高血圧治療薬)。cGMP の分解を行うホスホジエステラーゼ (PED-5) の活性を阻害し, 肺や陰茎の動脈平滑筋を弛緩させる。

<sup>\*13</sup> 抗マラリア薬。欧米では SLE, RA の治療薬として用いられているが, 日本では未承認。