

青黛による薬物・毒物誘発性肺高血圧症に関するステートメント

日本肺高血圧・肺循環学会

難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」

千葉大学呼吸器内科 巽 浩一郎

国立循環器病研究センター 中岡 良和

産業医科大学循環器内科 片岡 雅晴

はじめに

青黛による薬物・毒物誘発性肺高血圧症のスクリーニング検査が本ステートメントの主題であるが、（１）肺高血圧症の概要、（２）薬物・毒物誘発性肺高血圧症の概要を理解した上で、スクリーニング検査の必要性を考慮することが必要である。難治性潰瘍性大腸炎の罹患のみで肺に基礎病態がない場合と、肺に肺高血圧症の予備状態（遺伝的素因）があり、そこに second hit として青黛投与が加わった場合など、さまざまな状況が考えられる。

肺高血圧症の定義

定義は右心カテーテル検査結果に基づいている。肺高血圧症（pulmonary hypertension：PH）とは一つの病気ではなく、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称である。肺高血圧症の臨床分類は適切な治療に繋がる。安静臥位での平均肺動脈圧が 25mmHg 以上で PH と診断される。平均肺動脈圧 20～25mmHg の病態を肺高血圧症に含めるかどうかの結論は出ていない¹⁾。

参考文献

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53 1801913.

肺高血圧症の臨床分類

第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウム（2018 年）にて提案された肺高血圧症臨床分類の中で、遭遇しうる頻度の低い病態は除き、薬物・毒物誘発性肺高血圧症を含めて、PH の病態を考慮する上で重要と考えられる項目を記載する（表 1）¹⁾。PH は前毛細血管性 PH（毛細血管よりも右心室側の肺動脈に PH の原因病態が存在する）と後毛細血管性 PH（左心機能低下により肺静脈圧が上昇→結果として肺動脈圧が上昇）に二大別される。

表 1 肺高血圧症（PH）の臨床分類（文献 1 より一部抜粋、日本語訳）

-
- 1 肺動脈性肺高血圧症（PAH）
 - 1.1 特発性 PAH
 - 1.3 薬物・毒物誘発性 PAH
 - 1.4 各種疾患に伴う PAH
 - 1.4.1 結合組織病
 - 1.6 静脈／毛細血管（PVOD/PCH）病変の明らかな特徴を示す PAH
 - 2 左心性心疾患に伴う PH
 - 3 肺疾患及び／又は低酸素血症に伴う PH
 - 3.2 拘束性肺疾患（間質性肺炎）
 - 4 肺動脈閉塞に伴う PH
 - 4.1 慢性血栓塞栓性 PH
 - 5 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う PH
-

略記：PAH：肺動脈性肺高血圧症；PVOD：肺静脈閉塞症；PCH：肺毛細血管腫症

肺高血圧症の自覚症状、他覚所見

肺高血圧症の自覚症状として、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、失神などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧症では出現しにくく、症状が出現した時には既に明らかな肺高血圧症となっている。

他覚的所見としては、低酸素血症に伴うチアノーゼ、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫などが挙げられる。

肺高血圧症の病因

臨床的な病因（表向きの表現型 phenotype）が臨床分類（表 1）である。表 1 の 1～5 は第 1 群～第 5 群を表している。ではこれら異なる病態が最終的に何故 肺高血圧症に至るのかが真の病因になる。「第 1 群の肺動脈性肺高血圧症 PAH」と「第 2 群～第 5 群の肺高血圧症 PH」の病態は同じでない。「肺高血圧症」の一部が「肺動脈性肺高血圧症」である。薬物・毒物誘発性肺高血圧症は、第 1 群「肺動脈性肺高血圧症」の一つに分類されている。

第 1 群の「肺動脈性肺高血圧症」では肺血管の壁が厚くなり内腔が狭小化する、平滑筋が存在する中膜の肥厚が先行し、その後内膜の肥厚が生じて血管内腔が狭くなり肺血管抵抗が上昇する。病変の程度が比較的軽度の時は、運動時（労作時）のみに肺高血圧症になるが、進行すると安静時にも肺高血圧症を呈する。病初期は（肺血管収縮物質の増加、肺血管拡張物質の減少、肺胞低酸素などの複合的要因による）可逆的な肺血管攣縮の要素が強いために肺血管拡張薬の効果

が期待できる。しかし病態が進展すると非可逆的な肺血管の器質的変化が進行するため、肺血管拡張薬の効果が乏しくなる。さらに PAH の病態が進行、ないしは併存する肺疾患の病態が進行すると肺血管の消失が起こり肺血管抵抗の上昇をもたらす（図 1）。

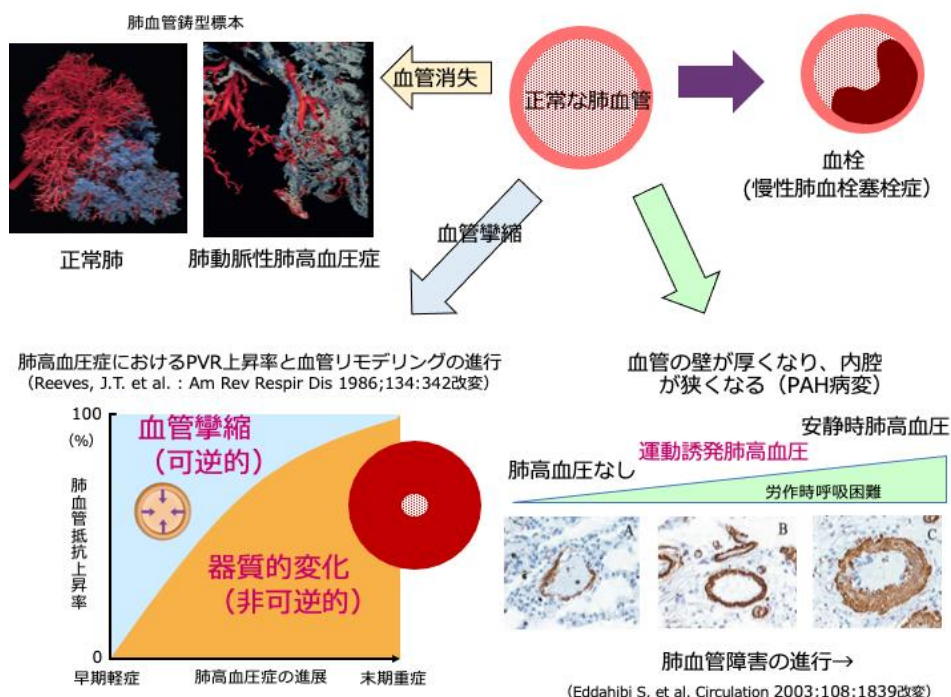


図 1. 肺高血圧症における肺血管病変

血管攣縮は可逆的な部分であり肺血管拡張薬に反応しうる。器質的変化（血管壁リモデリング）は現時点では非可逆的である。肺血管障害の進行に伴い労作時呼吸困難が出現してくる。肺血管障害が進行すると、解剖学的に血管の消失を生じる。

肺高血圧症の病態生理

肺高血圧症の病態は、肺血流障害の結果としての右心不全／組織低酸素血症である。肺血流の流れを障害する肺血管病変により肺血流抵抗が上昇し、右心室に圧負荷がかかるために右心室が肥大・拡張、右心室機能が破綻した状態が右心不全である。全身への心拍出量が低下するために組織酸素化が障害され呼吸不全（組織低酸素症）となる。

肺高血圧症診断のための検査

非専門医では、また肺高血圧症の専門医ですら、薬物・毒物誘発性肺高血圧症を想起することは容易なことでない、が前提としてある。

難治性潰瘍性大腸炎で青黛を投与する際は、最初から循環器内科医、呼吸器内科医と院内連携をすることが望まれる。普段とは異なる息切れの訴えがあった場合、循環器内科医への相談とその後の継続連携が望ましい。

一般論としては、検査に至る前段階として、定時受診の際の問診にて、肺高血圧症に関係する他覚所見を認めるかどうかを確認する。また、息苦しさの出現などでの予定外受診の際に、肺高血圧症の出現による受診の可能性を念頭に置くことが必要になる。通常、息苦しさの出現を消化器内科医に訴えることは稀と想定される。患者さんが他科受診を希望した場合には、適切な院内連携が必要になる。一般的には自覚症状／他覚所見なしの場合には、スクリーニング検査で肺高血圧症が発見されることは極めて稀である。

「自覚症状／他覚所見なし」が問題になる。患者さんに息切れの有無を漠然と質問しても、ほとんどは空振りである。「同年齢、同性の人と比べて同じペースで活動できなくなっていますか?」「普段どのくらい動いていますか?」「動くのがつらくなってきていませんか?」「動く時に息苦しく感じますか?」など、色々な角度からの問診が必要である。しかし、忙しい日常臨床の中で可能かどうかは別問題である。

第一段階のスクリーニング検査は、一般内科医がほぼどこでも施行可能な、胸部 X 線検査、心電図検査、血液検査である。

胸部 X 線検査：両側中枢側肺動脈の拡張と右心房・右心室の拡張に伴う心拡大が認められる。

心電図検査：右室肥大に伴った心電図変化（右軸偏位・II, III, aVf, V1-V3 誘導の陰性 T 波・V1 誘導の R 波増高・V5~V6 誘導の深い S 波など）が現れる。

血液検査：心負荷の指標である BNP（NT-proBNP）、結合組織病に関連する抗体、肺血栓塞栓症鑑別のために凝固系マーカーである D-dimer が病態診断・鑑別診断に有用である。

第二段階のスクリーニング検査として、循環器内科医に相談して心エコー検査を検討、呼吸器内科医に相談して精密肺機能検査（肺の基礎疾患の有無、6 分間歩行距離の低下／歩行中の低酸素血症）を検討、動脈血ガス分析が挙げられる。

心エコー検査：肺高血圧症では右心室、右心房の拡張を認める。肺高血圧が高度の場合には心室中隔の左室側への偏位が認められる。心エコー・ドプラ法を用いた肺動脈圧の推定には幾つかの方法があるが、三尖弁逆流から簡易ベルヌーイ式を用いて推定する方法がもっとも一般的である。肺高血圧症例では、推定肺動脈収縮期圧 > 40 mmHg、肺動脈収縮期流速加速時間／右心室駆出時間（AcT／ET） < 0.3 などがみられる。心エコー検査の結果解釈は循環器内科医などの専門家の判断が必要になる。

精密肺機能検査：一般呼吸機能検査での閉塞性換気障害、拘束性換気障害の有無により、基礎疾患として肺疾患の存在の有無を検査する。PAH では拡散障害を認めるため、精密肺機能検査での DLco の測定が必要になる。肺高血圧症では、労作時の心拍出量増加が制限されるため 6 分間歩行距離の低下、歩行時低酸素血症（酸素飽和度低下）が機能評価として有用である。

動脈血ガス分析：PAH では低炭酸ガス血症を伴った低酸素血症を認めることが多い。末梢性過換気を生じているため、 PO_2 以外に PCO_2 の値にも注目する必要がある。

肺高血圧症が疑われる場合、肺血栓塞栓症の存在の有無を検討する必要がある。肺血流シンチグラムおよび胸部造影 CT 検査を考慮する。

肺血流シンチグラム：肺血流シンチグラムは血流障害部位の検出に用いられるが、肺実質障害部位でも血流欠損を生じ、病態診断には胸部 X 線検査や胸部 CT 検査といったほかの画像や換気シンチグラムを併用する。肺塞栓症では血流障害部位が楔状血流欠損像として描出される。

胸部造影 CT 検査：造影剤を使用することで肺動脈内血栓や肺動脈病変の評価が可能である。肺血管の形態変化を観察するための gold standard は肺動脈造影であるが、胸部造影 CT 検査にて特に中枢部の病変の描出は代用可能である。

スクリーニング検査でなく、確定診断のためには右心カテーテル検査が必要である。循環器内科医、呼吸器内科医などの肺高血圧症に関する専門医の判断が必要になる。

総括すると、図 2 のようになる。

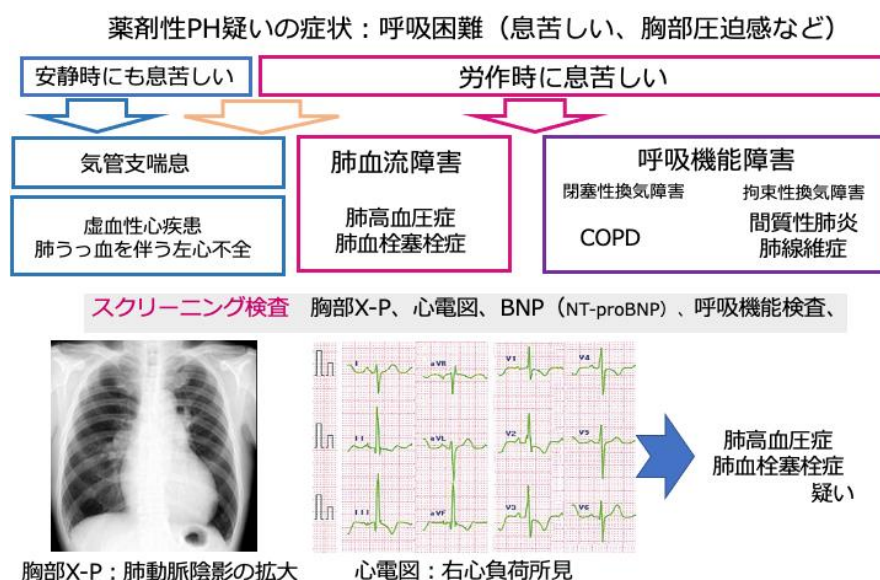


図 2. 薬物・毒物誘発性肺高血圧症のスクリーニング検査への流れ

薬物・毒物誘発性肺高血圧症が疑われた時、他の息切れを呈する病態を念頭に置きながら、スクリーニング検査として胸部 X-P、心電図、採血検査（BNP, NT-proBNP）、心エコー検査、呼吸機能検査を施行する。

薬物・毒物誘発性 PAH

薬物・毒物に関連する PAH は 2 つのサブグループに分類される¹⁾。「確実な関連性あり (Definite association)」には、疫学的症例対照研究あるいは大規模多施設共同研究に基づくデータが存在する薬物が含まれる。「関連可能性あり (Possible association)」は、複数の症例集積研究または同様の作用機序をもつ薬物による症例から示唆されている (表 2)。

青黛 [Qing-Dai] の主成分としては、慶應義塾大学病院 IBD (炎症性腸疾患) センター (金井隆典教授) の HP などから考察すると、インジルビンよりもインジゴがより多く含まれている。インジルビンはインジゴの構造異性体であり、ともに aryl hydrocarbon receptor (AhR) アゴニストであり、青黛にはともに含まれている。PAH に関連する薬物・毒物としては、インジゴ・インジルビン (漢方薬の青黛の主成分) と記載するのが適切と考える。

表 2 PAH に関連する薬物・毒物の分類

(Eur Respir J. 2019;53 1801913.から引用／日本語訳、さらに日本肺高血圧・肺循環学会改変)

確実な関連性あり (Definite association)

アミノレックス (減量のための覚醒剤、市場から撤退したはず)、フェンフルラミン (食欲抑制薬)、デクスフェンフルラミン (セロトニン作動性食欲抑制薬)、ベンフルオレックス (食欲抑制薬 + 脂質降下薬)、メタンフェタミン (覚醒剤)、ダサチニブ (慢性骨髄性白血病治療薬、チロシンキナーゼ阻害薬)、毒性を有する菜種油

関連可能性あり (Possible association)

コカイン、フェニルプロパノールアミン、L-トリプトファン、セイヨウオトギリソウ、アンフェタミン (ほぼ確実な関連性あり)、インターフェロン- α 及び- β 、アルキル化薬、ボスチニブ、C 型肝炎ウイルスに対する直接作用型抗ウイルス薬、レフルノミド、インジゴ・インジルビン (漢方薬の青黛の主成分)

天然藍 (青黛 [Qing-Dai]) に関連した可能性ありと推定される PAH^{2~8)}

青黛の有効活性成分はインジゴ・インジルビンであるため、表 2 ではインジゴ・インジルビンとした。未承認の漢方薬である天然藍 (青黛 [Qing-Dai]) 服用に関連して PAH を発症したと推定している症例報告は日本からのみである。慶應義塾大学の長沼らは、日本における大規模疫学調査である INDIGO survey 論文の中で、潰瘍性大腸炎 49,320 例の中で 877 例 (1.8%) が青黛を服用していた、青黛を常時服用したという病歴がある PAH 症例が 11 例集積されたことを記載している⁵⁾。

2021 年国立循環器病センター 中岡ら⁷⁾は、青黛による薬剤惹起性 PAH 発症機序の詳細な検討をしている。青黛には核受容体であり転写因子である aryl hydrocarbon receptor (AhR) 作動物質 (agonist) が大量に含まれており、この AhR が薬剤惹起性 PAH の原因物質となりうるかどうかを検討している。AhR は agonist のない状態では細胞質において heat shock protein 90 (HSP90) などと結合している。AhR はその agonist と細胞質において結合すると核へ移動して AhR nuclear translocator (ARNT) と heterodimer を形成、xenobiotic response elements (XRE) と結合して標的遺伝子の転写を活性化する。肺血管内皮細胞および骨髄由来細胞における AhR は PAH の病因と関係していることが示された。

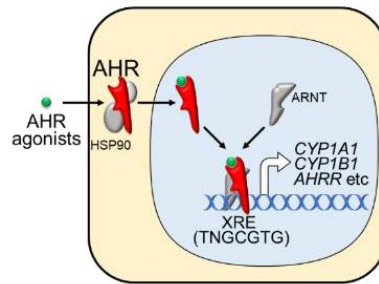


図 3. AhR 活性化の模式図 (文献 7 より引用)

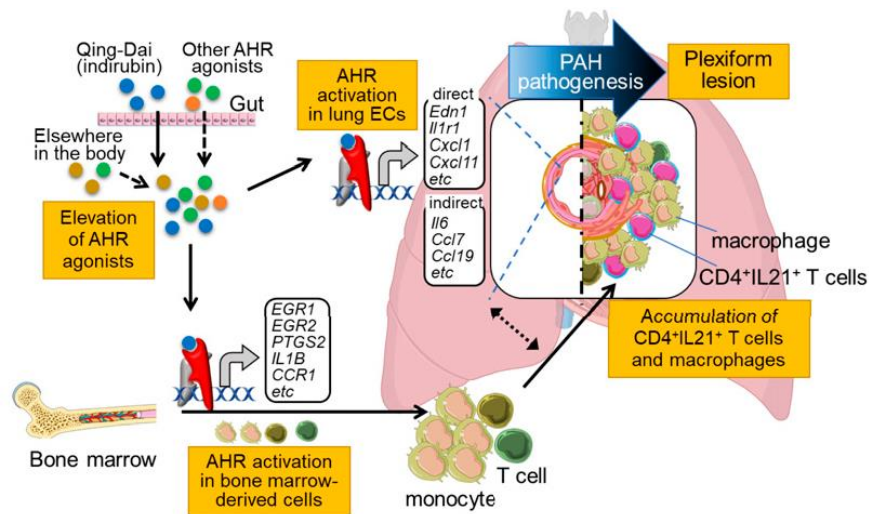


図 4. 青黛を含む AhR agonist が薬物・毒物誘発性肺高血圧症を惹起する機序仮説

AhR は青黛を含むその agonist と細胞質において結合すると核へ移動して、標的遺伝子の転写を活性化する。肺血管内皮細胞および骨髄由来細胞における AhR の活性化は PAH の発症機序と関係する。(文献 7 より引用)

PAH 患者と健常者血清において、AhR luciferase reporter assay (AHR-Luc) を用いて AhR 活性を測定した結果、PAH 患者血清では AHR-Luc が有意に高く、また WHO-FC 3 および 4 の患者群では有意に高値を示していた。PAH 患者において AHR-Luc の高い群と低い群を比較すると、AHR-Luc の高い群では PAH の予後悪化 (死亡、肺移植、右心不全による入院) を認めた。

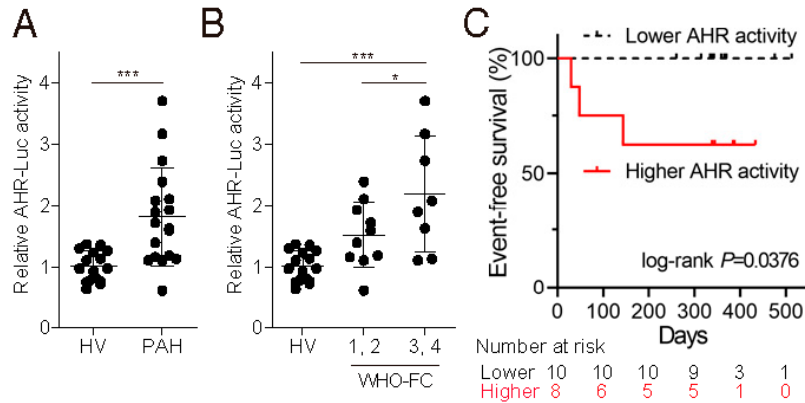


図 5. (A) AHR-Luc の PAH 患者、健常者における比較、 (B) WHO-FC による AHR-Luc、 (C) PAH 患者において AHR-Luc の高い群と低い群を比較 (文献 7 より引用)

SD ラットに対して、低酸素環境下で内因性 AhR agonist (6-formylindolo[3,2-b]carbazole) を投与すると重症 PAH モデルの作成が可能であった。CRISPR/Cas9 法で AhR KO ラットを作成し、SU5416/hypoxia PAH モデルの作成を試みたが、肺高血圧症の成立は認められなかった。野生型でみられる肺血管領域への CD4⁺IL-21⁺T 細胞、MRC1⁺マクロファージの浸潤が AhR KO ラットでは認められなかった。

SD ラットに対して、低酸素環境下で青黛 [Qing-Dai] を含む餌を与えたところ PAH を発症した。青黛誘発性 PAH 患者の PBMC において複数の炎症性シグナル経路が活性化されており、AhR シグナル経路は PAH 治療の新たな治療標的になると同時に、青黛 [Qing-Dai] 惹起性肺高血圧症の発症にも関与していることが示された。

また、2021 年 慶應義塾大学の片岡ら⁸⁾は、Fischer344 ラットを用いた実験によって青黛 [Qing-Dai] が AhR シグナル経路を介して肺高血圧症を惹起することを報告している (図 6)。

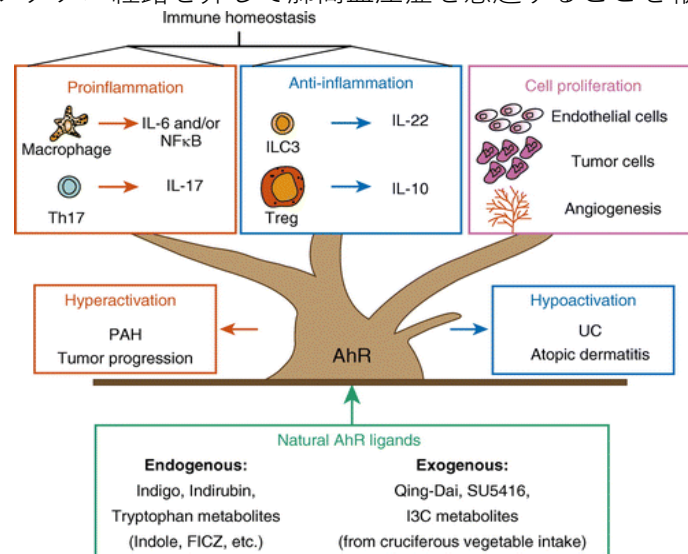


図 6. AhR シグナルの概要仮説 (文献 8 より引用)

AhR シグナルは免疫担当細胞により proinflammation にも anti-inflammation にも作用する。マクロファージ、Th17 細胞は IL-6, NF-kB, IL-17 などの proinflammatory サイトカインを分泌する。Group 3 の自然リンパ球（ILC3）および Treg は IL-22, IL-10 などの抗炎症サイトカインを分泌する。AhR シグナルによるこのバランスが生体の免疫バランスを維持している。青黛（インジゴ・インジルビン）は外因性の AhR リガンドである。AhR の活性化は PAH リスクを増加させる、一方 AhR の活性低下は潰瘍性大腸炎発症と関係している。

参考文献

2. Nishio M, et al. Chinese herbal drug natural indigo may cause pulmonary artery hypertension. *Eur Heart J* 2016;37: 1992.
3. Tamura Y, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated by Chinese herb nature indigo: Qing-Dai. Poster presentation at the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension, Nice, 2018; A108.
4. Misumi K, et al. Development of pulmonary arterial hypertension in a patient treated with Qing-Dai (Chinese herbal medicine). *Intern Med.* 2019;58(3):395-399.
5. Naganuma M, Sugimoto S, Suzuki H, et al; INDIGO survey Group. Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with indigo naturalis: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2019;54(10):891-896.
6. Sato K, et al. Chinese herbal medicine Qing-Dai-induced pulmonary arterial hypertension in a patient with ulcerative colitis: A case report and experimental investigation. *Respir Med Case Rep.* 2019;26:265-269.
7. Masaki T, et al. Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(11):e2023899118.
8. Hiraide T, et al. Pulmonary arterial hypertension caused by AhR signal activation protecting against colitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(3):385-388.