

Pulmonary hypertension secondary to respiratory disease and/or hypoxia in dogs: Clinical features, diagnostic testing and survival

J.A. Jaffey^{a,1}, K. Wiggen^a, S.B. Leach^a, I. Masseau^b, R.E. Girens^a, C.R. Reinero^{a,*}

イントロダクション

肺高血圧症(PH)

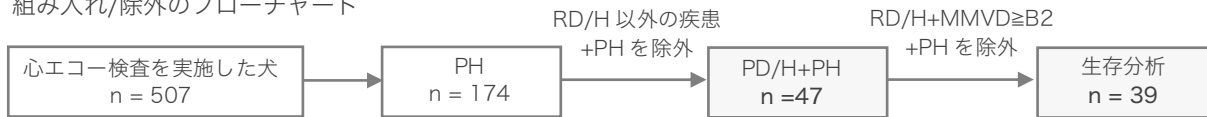
- 心エコー検査によって推定される収縮期肺動脈圧が持続的に上昇(≥ 30mmHg)している状態。
- 血管リモデリング、右心不全、死をもたらす疾患で、ヒトでは組織学、血行動態、治療方法により5群に分類される。(裏面参照)
- ヒト同様に、犬においても左心疾患と呼吸器疾患/低酸素症(RD/H)に起因するPHが一般的とされる。
- ヒトのRD/Hにおいて、PHを合併することにより有意に予後が悪化することがわかっているが、犬においては予後因子や生存期間に関する情報は乏しい。

本研究の目的: **RD/H + PHの犬**において以下の3つを調査すること。

- 1) 臨床的な特徴、各種検査の結果
- 2) RD/Hのタイプ/サブタイプ
- 3) 予後と予後因子

材料と方法

- 回顧的研究、Missouri 大学 Veterinary Health Center、2017年8月-2018年7月
- 組み入れ/除外のフローチャート



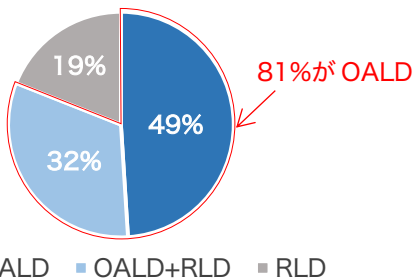
- 目的 1)~3)を調査するための記録/統計解析

PHの診断/重症度	裏面のPHの診断と重症度を参照
抽出された記録	シグナルメント、主訴、治療、診断検査(エコー、胸部レントゲン、CT、蛍光透視検査、ビデオ透視嚥下検査、気管気管支鏡検査、BALF、肺病理組織検査)
RD/Hタイプの診断方法とサブタイプ	裏面のTable 1を参照
生存分析	非生存検出 - ROC、生存との相関 - 単変量 COX、多変量 COX、生存期間 - Kaplan Meier

結果

- n = 47、年齢 12歳(1-18)、体重 6.9kg(1.7-29.4kg)

▶ RD/H サブタイプの内訳

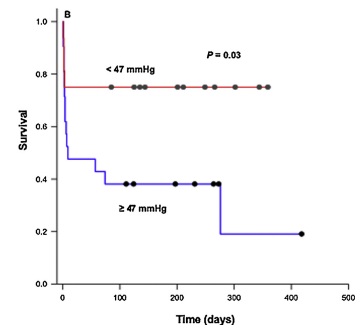


▶ RD/H タイプの内訳

OALD	確定診断	RLD	確定診断	[疑診]
気管虚脱	27頭(57%)	肺線維症	4頭(8%)	[10頭(21%)]
主気管支虚脱	24頭(51%)	肺腫瘍	2頭(4%)	[0頭(0%)]
気管支軟化症	18頭(38%)	誤嚥性呼吸器症候群	0頭(0%)	[4頭(8%)]
気管支拡張症	9頭(19%)	特徴づけられない肺疾患	0頭(0%)	[5頭(10%)]
細気管支疾患	4頭(10%)			
肺気腫	1頭(2%)			
短頭種気道症候群	1頭(2%)	ニューモシス・カリニ	1頭(2%)	[0頭(0%)]

▶ 予後/予後因子

生存期間(全体)	276日(0-699日)、フォローアップ期間中に生存51%、非生存49%
非生存のマーカー	[ROC] sPAP カットオフ値 47mmHg 感度 0.78、特異度 0.63
生存と相関する因子	[単] sPAP、sPAP カットオフ値 47mmHg、PDE5阻害剤使用 [多] PDE5阻害剤使用 PDE5阻害剤使用群は未使用群の4倍長く生存した。
生存期間 (sPAP ≥ 47 vs < 47)	sPAP ≥ 47mmHgは<47mmHgよりも生存期間が有意に短い。(右図) (sPAP ≥ 47mmHgの生存期間中央値 9.0日、sPAP < 47mmHgは計算不可)



考察

- 過去の報告ではPHの原因としてはRLDが主であったが、本研究ではOALDあるいは混合型が主(計81%)であったことは新しい。
- PHの重症度、sPAP ≥ 47mmHgがRD/H犬の負の予後因子であり、また生存にとって有益な因子はPDE5阻害剤使用であった。
- MMVD+PHのMSTは456日に対して、RD/H+PHのMSTは276日(sPAP ≥ 47mmHgではMST9日)と短く、RD/H+PHではオーナーへの予後情報提供も重要となる。PHの原因としてMMVDが除外された場合、呼吸器疾患の診断検査の重要性を示唆する

批評

- 複数の呼吸器疾患とPHの関連性が調査されたことはなく興味深い。
- 一次診療にて遭遇率の高い気管虚脱などの “common disease” にPHが潜んでいる可能性があり、身近な病態であることを指摘。
- RD/Hに遭遇した時に、PHを評価する意義がある。PH(+)ならば基礎疾患の治療に加えて、シルデナフィルの使用を検討する。
- 生存分析に対する疑問：
sPAP \geq 47 群の生存期間が短いことの要因として、独立した予後因子ではないためRD/Hそのものの重症度が大きいのでは？
- 一次診療として知りたい情報：
RD/HあるいはRD/HのタイプごとのPH有病率と予後
- **臨床研究のテーマ**：
前向きに、呼吸器疾患を有する犬の集団における肺高血圧症の有病率、臨床的特徴、予後を調査する。

▶ 肺高血圧症の分類

分類	定義
Group 1	肺動脈性肺高血圧症
Group 2	左心疾患に起因する肺高血圧症
Group 3	呼吸器疾患/低酸素症(RD/H)に起因する肺高血圧症
Group 4	慢性血栓栓性肺高血圧症
Group 5	原因不明/複数のメカニズムに起因する肺高血圧症

▶ PHの診断と重症度

TRが存在する場合	
肺高血圧症の診断	・ TRの最大速度 \geq 2.8 m/s ・ 簡易ベルヌーイ式により推定肺動脈収縮期圧(sPAP)を算出 (Kellihan, J Vet Cardiol.2012)
肺高血圧症の重症度	・ 推定 sPAP 軽度 30-49 mmHg、中等度 50-75 mmHg、重症 >75 mmHg (Serres, JAVMA, 2006)
TRを欠く場合	
肺高血圧症の診断	・ PRの最大速度 \geq 2.2m/s ・ MSPAFP 中期-収縮期肺動脈血流波形 type II、type III (Kellum, J Vet Intern Med, 2007) ・ RPAD 右肺動脈伸展性指標 < 34.6% (Visser, J Vet Intern Med, 2016)
肺高血圧症の重症度	・ MSPAFP type IIIは重度

▶ Table 1

タイプ	サブタイプ	確定診断	疑診
気管/主気管支虚脱		頸部/胸部レントゲン 蛍光透視法、CT、気管鏡	犬種 a) 臨床症状 b)
気管支軟化症	閉塞性 (OALD)	吸気/呼気 CT 気管支鏡、病理組織	臨床症状 (呼気プッシュ)
閉塞性睡眠時無呼吸/ 短頭種閉塞性気道症候群		犬種、他の疾患がなく症状が一 致する f)	
細気管支疾患 g)		病理組織	CT
びまん性気管支拡張症		胸部レントゲン、CT、病理組織	
肺気腫		病理組織	CT
肺線維症		病理組織	犬種 d)、クラックル音、 胸部レントゲン/CT e)
肺腫瘍	拘束性 (RLD)	細胞診、病理組織	全身性の症状を伴う胸部画像診断における 腫瘍/結節性病変
ニューモシスチス肺炎		細胞診、病理組織、PCR	
誤嚥関連呼吸器症候群 h)			素因的障害 i)、慢性逆流、ビデオ蛍光透視嚥 下試験における胃食道逆流、呼吸器症状
特徴づけられていない実質疾患			呼吸器症状、胸部レントゲン/CT によって 確定診断できない実質異常

- ヨークシャ・テリア、ミニチュア・プードル、パグ、マルチーズ、チャウチャウ、ポメラニアン
- “ガチョウの鳴き声、や “ゼーゼー” と称される発作性の乾いた激しい咳
- 呼吸プッシュ、今日食わない気道虚脱を示唆する他の疾患を欠く場合
- ウエストハイランド・ホワイト・テリア、スタッフォードシャー・テリア
- レントゲンにて含気不足と間質パターン、あるいはCTにて構造上の歪み±牽引性気管支拡張、実質帯
- 狭窄音や吸気性喘鳴(ゼーゼーや呼吸困難ではない);典型的な短頭種の異常
- 細気管支疾患は閉塞性(収縮性の閉塞性細気管支炎)、または拘束性、あるいは両方の混合。
- びまん性誤嚥性細気管支炎、再発性誤嚥性肺炎、肺線維症
- 巨大食道症や他の機能的食道運動障害、裂孔ヘルニア、喉頭麻痺