

## 原 著

肺高血圧と肺血栓塞栓症の診断と治療効果の評価  
—心臓超音波検査を主体として—

岩 瀬 正 嗣\*

正常な肺血管床は低圧系であり、血管抵抗としては体血管床の1/10以下である。肺高血圧は肺動脈圧が上昇することによって起こる血行動態異常であり、診断基準として平均肺動脈圧が25mmHg以上の状態であり、心拍出量は正常か低下した状態で、肺動脈楔入圧は正常な場合とされている。肺血管病変の進展には複数の因子が関与し、多因子誘発仮説”multiple-hit hypothesis”が想定されており、この中にはいくつかの遺伝的な要因に加えて、合併疾患、環境因子などがある。こうした状態が引き起こされると、肺血管の収縮に加えて細胞増殖と易血栓性状態が起こり、その結果として臨床的な肺高血圧になると考えられている<sup>1)</sup>。遺伝的な要因に関しては、特に弁膜症において同程度の重症例においても肺高血圧を合併する場合と、そうでない場合があることをしばしば経験することがあり、身近なところでは登山や観光で3000m以上の高所に行った場合に高度障害の起こり方に個人差が大きなことからもある程度は推測することができる。

## 疾病分類

WHOによる肺高血圧の疾病分類は初め1973年に行われ、1998年に続いて2003年に3度目の改訂が行われ、現在ではこの分類が用いられており、その翻訳を表1に示す。なお、WHOにより本症の機能分類 (functional class[FC])も提案されており、その翻訳を表2に示す。心不全でのNYHA

分類とはほぼ同様のものであり、煩雑になると思われるが、本症の重症度を表す指標としてしばしば用いられている<sup>1)</sup>。

本疾患群の中でも特発性肺動脈高血圧(IPAH)は、以前は原発性肺高血圧(PPH)と呼ばれており、このPPHという略語は馴染みも深く、一部では依然として用いられている。本症は原因不

表1 肺高血圧のWHO分類  
3rd World Conference in Venice in 2003

- I 特発性肺高血圧 (Idiopathic PAH)
- 1.2 家族性 (Familial PAH)
- 1.3 合併性 (Associated PAH)；他の疾患に関連
  - 1.3.1) 膠原病
  - 1.3.2) 左右短絡を伴う先天性心疾患
  - 1.3.3) 門脈圧亢進症
  - 1.3.4) HIV 感染症
  - 1.3.5) 薬物ないし毒物・食欲抑制薬など
  - 1.3.6) その他 (甲状腺疾患、代謝性疾患、他)
- 1.4 静脈ないしは毛細血管障害に伴う
- 1.5 新生児持続性肺高血圧
- II 左心不全に伴う肺高血圧
- 2.1) 左房ないしは左室疾患
- 2.2) 左心系弁疾患
- III 肺疾患ないしは低酸素に伴う肺高血圧
- IV 慢性血栓塞栓性肺高血圧
- V その他；サルコイドーシス他

表2 肺高血圧のWHO機能分類

- I 身体活動に制限はなく、通常の身体活動では息切れ・疲労・胸痛・失神様症状は起こさない。
- II 肺高血圧が存在し、身体活動に軽度の制限を伴う。安静時には不快感はないが、通常の身体活動で息切れ・疲労・胸痛・失神様症状を起こす。
- III 身体活動に著明な制限を伴う。安静時には不快感はないが、軽度の身体活動で息切れ・疲労・胸痛・失神様症状を起こす。
- IV 安静時の身体活動が困難で、右心不全兆候を伴う。安静時にも息切れ・疲労感があり、ごく軽度の身体活動でも症状が増悪する。

\* 藤田保健衛生大学短期大学  
(いわせ まさつぐ)

明の疾患であり、組織学的特徴として内皮細胞の網状の血管増殖があり、前毛細血管の細動脈の筋性動脈化、細胞の内膜増殖、血管平滑筋細胞の増殖による中膜肥厚からなる。IPAHは希であり、厳密に定義すると年間発症率は人口100万あたり2-5人、男女比は1;1.7、1987年の米国の調査では平均年齢37歳であるが、治療法の進歩により高齢化している<sup>1)</sup>。若年女性の疾患という印象が強いが、最近の我々の経験では60歳以上の高齢になってから発症する症例も少なくない。それに次ぐものとしては膠原病に伴う肺高血圧があり、通常はこの2つの疾患群を診察することが多い。その他には先天性心疾患に伴うものがあるが、この場合にはEisenmenger症候群とも呼ばれ手術禁忌となるために、上記2疾患群と同様の治療法になる。左室機能低下ないしは弁膜症に伴う肺高血圧症も時に認められるが、この場合にはリスクは高いものの、原疾患の治療に成功すれば、肺高血圧は正常化することが多いので、この点を念頭に置いた治療が必要である。肺塞栓に伴う肺高血圧は急性と慢性のものがある。急性肺塞栓は血栓溶解ないしは外科的な血栓除去により急性期を乗りきることができれば、慢性化することは極めて少なく、3%程度とされている<sup>2)</sup>。我々の経験では、慢性例は肺高血圧による息切れ等の症状から受診し、急性期の症状を伴わないことが多い。

### 自・他覚症状

肺高血圧の症状は息切れが最も多く、それに続いて狭心症様胸痛、失神様症状、失神がみられ、最終的には右心不全となる。息切れを自覚する患者では肺疾患、心疾患の有無を問わず、原疾患の重症度と不釣り合いな症状を示す場合に肺高血圧の合併が疑われる。その他の症状としては易疲労性、体力低下、腹部膨満がある。安静時に症状がある場合にはかなり病状が進んだ段階と判断される。身体所見からPHを疑うものとしては胸骨左縁の膨隆、肺動脈性2音の亢進、三尖弁逆流雑音、肺動脈弁逆流雑音、右心性3音、頸静脈怒張、肝腫大、末梢性浮腫、腹水、四肢冷感があり、こ

した所見が認められれば、より定量的な検査で肺高血圧の有無と重症度を正確に評価する必要がある<sup>3)</sup>。

### スクリーニング検査

#### 心電図

右室肥大所見( $R-V_1 > 0.7mV$ ,  $R/S > 1$  in  $V_1$ ,  $RAD$  (右軸偏位)  $> +110^\circ$ ,  $V_{1,2}$ のST-T変化)が肺高血圧を示唆することもあるが、感度は低く、非特異的であるとされている。平均肺動脈圧50mmHg以上の61例を検討した最近の報告では、 $RAD > 100^\circ$ の感度は73%、右室肥大所見( $R-V_1 > 0.5mV$ ,  $R/S > 1$  in  $V_1$ ,  $RAD > 80^\circ$ )の感度は55%であり、全く正常の心電図を示した症例も8例、13%に認められている<sup>4)</sup>。実際、典型的な右室肥大所見を認めることが多いが、一部には高度な肺高血圧が存在することを右心カテーテル検査で確認していながら右室肥大所見を全く認めない症例を我々も経験している(図1)。従って、心電図で右室肥大所見を認める場合には肺高血圧を疑うことができるが、認められない場合にも本症を否定することはできないことを認識する必要がある。

#### 胸部X線

本症を疑う最初の手掛かりとなることがあり、肺高血圧、特にIPAHでは肺門部肺動脈の拡大と肺動脈末梢陰影の乏しいことが特徴的である。しかし、心電図と同様に正常な心血管陰影であっても肺高血圧を否定することはできない。図2で示すIPAHの女性3例のうち最初の2例は図1で提示した36歳と43歳の症例であり、共に典型的な肺門部肺動脈の拡大が認められる。しかし、高齢で発症した65歳の症例では、心拡大のみで肺門部肺動脈の拡大はほとんど認められず、この胸部X線所見から肺高血圧を疑うことは難しい。

#### 心エコードプラ法

本症における必須のスクリーニング検査であり、観血的な肺動脈圧測定と良好に相関することがその理由とされている。しかし、他の検査法と同様に個々の症例では過大評価や過少評価することもあり、観血的な肺動脈圧測定を一度は行った

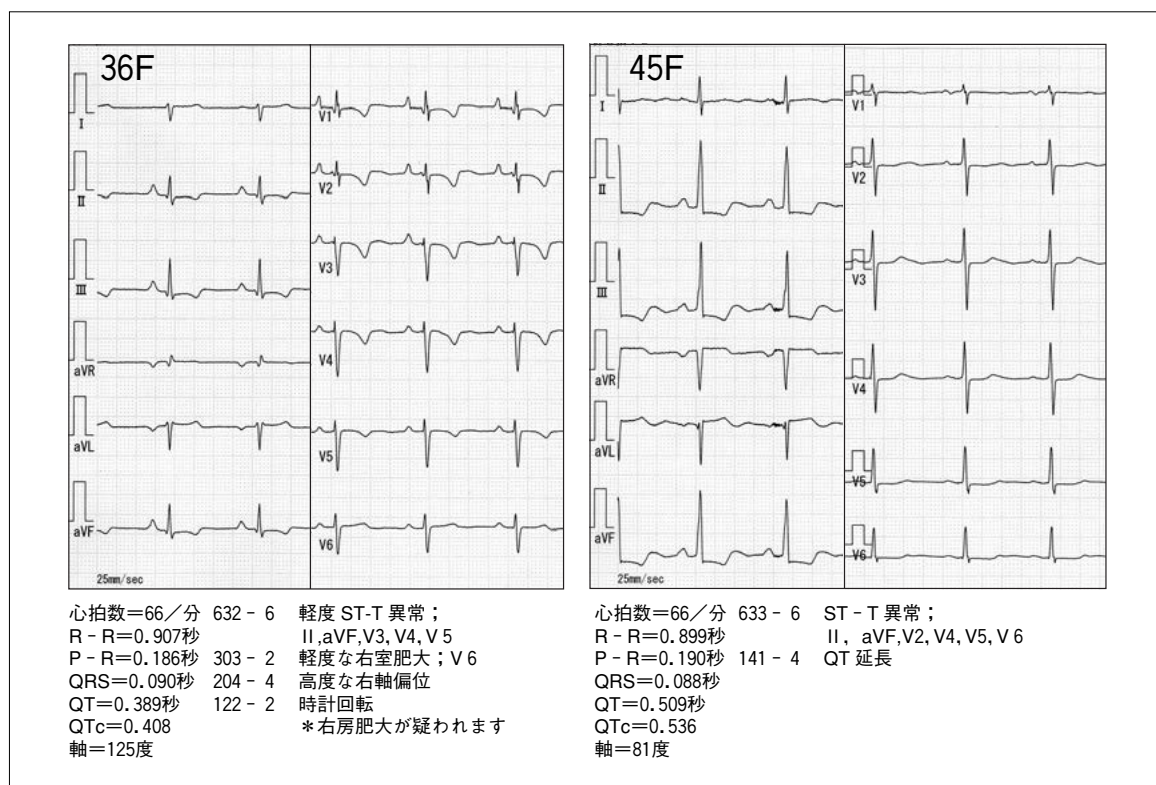


図1 IPAHの36歳と43歳の女性例の心電図

図左の36歳女性例は典型的な右室肥大所見(R/S>1 in V<sub>1</sub>, RAD (右軸偏位) >+110, V<sub>1,2</sub>のST・T変化)を認める。一方、図右の43歳女性例では右室肥大所見を全く認めない。図右の症例での2,3,aVfでのST・T変化も冠動脈造影で病変がないことが確認されている。2例とも収縮期肺動脈圧が100mm Hgであることが右心カテテル検査で確認され、心エコーでは典型的な右室圧負荷所見が認められている。



図2 IPAHの36歳、43歳および65歳の女性例の胸部X線写真

左と中央の2例は図1で提示した症例であり、両方の症例とも肺動脈の突出を認める。しかし、心拡大は中央例のみである。36歳の女性例は自覚症状発生6ヶ月以内のものであり、一方43歳女性は発症してから10年以上経過してから当院に症状悪化のために紹介された症例であり、臨床経過が長いことが心拡大に影響していると推測される。図右の65歳女性例は5年間の維持透析症例であり、5年目になって初めて息切れが出現し、心エコーでそれまで認めなかった肺高血圧所見を認めたため、当院に精査加療のために紹介された症例である。

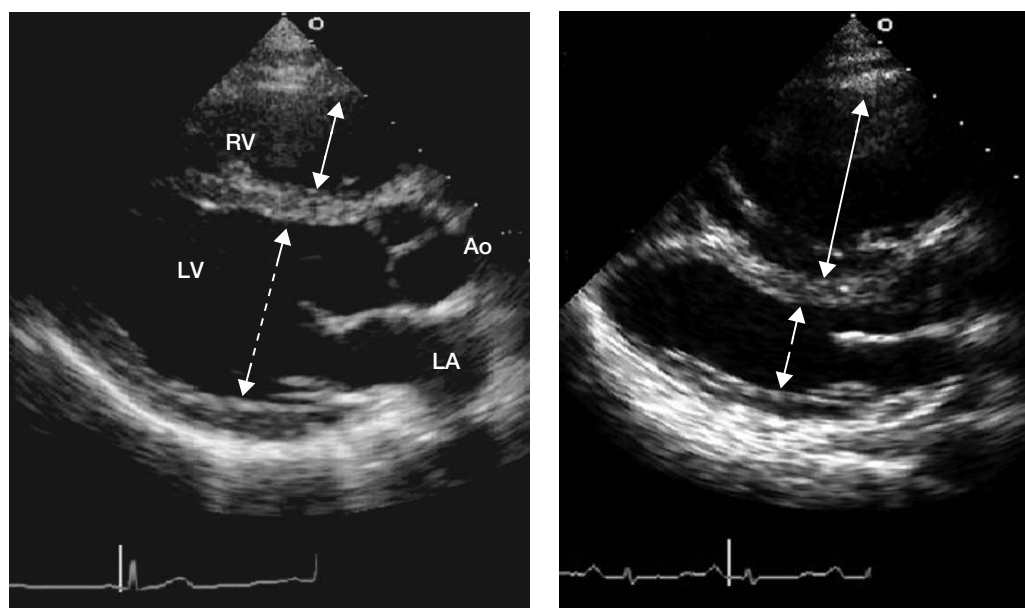


図3 健常人と特発性肺高血圧患者の胸骨左縁拡張末期長軸像

図左の健常人では実線で示す右室内径と点線で示す左室内径を比べると左室内径が2〜3倍であることが分かる。図右の特発性肺高血圧患者の胸骨左縁長軸像では実線で示す右室内径は点線で示す左室内径より大きく、右室が拡大していることが推測される。しかし、この所見だけではASD等の容量負荷との区別はできない。図3から5の右側のIPAH症例の画像と図6は全て図1、2で示した36歳女性例である。LV：左室、LA：左房、RV：右室、Ao：大動脈

上で、両者の相関を確認することが必要だとも言われている<sup>1)</sup>。なお、高リスク患者では年1回の経過観察も必要とされている。さらに、心エコー法は肺動脈圧だけでなく、2次性のものでは基礎心疾患の状態、さらに肺高血圧患者の予後を規定する重要な所見である右室の大きさや機能を知ることでもある。

心エコー検査のポイントとしては、最初に観察する胸骨左縁長軸像をみると、右室の拡大がみられ、何らかの右心負荷を疑うことができる(図3)。しかし、この所見だけではASD等の容量負荷との区別はつかず、あくまでも第一印象としての定性的な所見と考えるべきである。この断面からの右室径の計測は最近では行われていないが、おおまかな判断として右室径が左室径と同等ないしは、より大であれば、右心負荷を疑うことができる。次に評価する画像は乳頭筋レベルの左室短軸断面であり、正常では左室収縮期圧は右室圧より4〜5倍は大きいことから、左室断面は円形となっている。しかし、右室圧が上昇するに従って心

室中隔は偏平化し、アルファベットのDの形態に近づくことから、D-shapeと呼ばれる形態となる。この最大径と最小径を計測して、その比から偏平度を評価し、正常の1より大になることから半定量的に重症度を判定する(図4)。通常は収縮末期の最も偏平度が大きくなった時相で計測するが、心電図のR波時相で計測する場合もある。なお、ASD等の容量負荷疾患では右室の収縮期圧の上昇はほとんどないので、拡張期の偏平化のみで、収縮期の左室短軸断面は円形となっていることから容易に区別することができる。最後に心尖部4腔像から右室の肥大と拡大を評価する。正常であれば心尖部は左室からなり、拡張期の左室と右室の内径の比はほぼ2:1位であるが、肺高血圧患者では心尖部は右室からなり、左室よりも右室の内径が大となる(図5)。さらに、右室自由壁の厚さを計測し、5mm以上であれば肥大と判定する。こうした断層画像上の右室圧負荷所見は容易に評価することができるが、定量的な肺動脈圧の推定は不可能であり、あくまでも定性

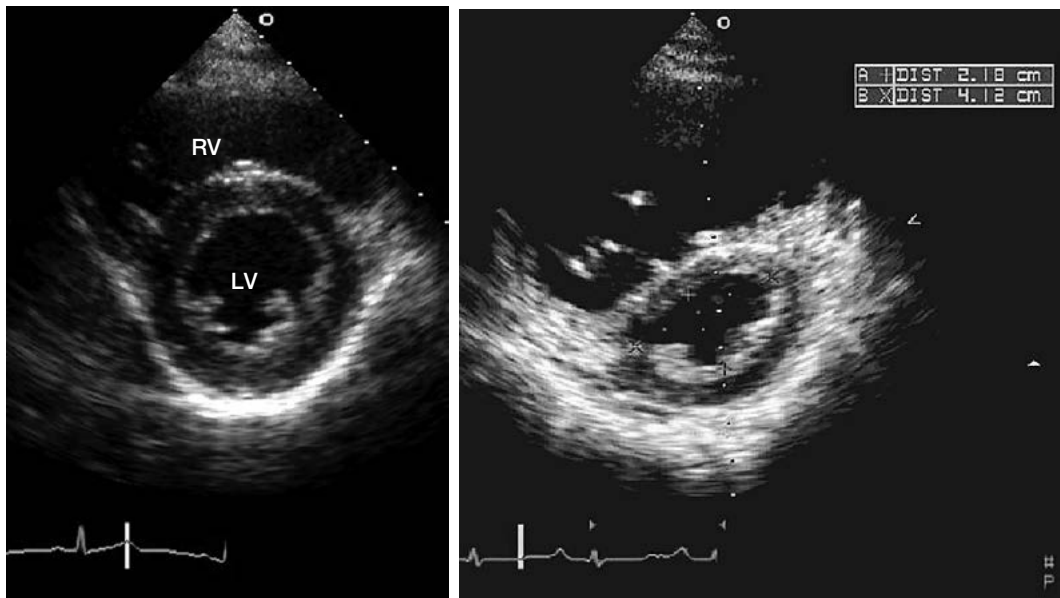


図4 健常人と特発性肺高血圧患者の胸骨左縁収縮末期短軸像

図左の健常人では左室の短軸画像は円形となっている。一方、図右で示す特発性肺高血圧患者の短軸画像では心室中隔が右室側から圧迫されて偏平化し、アルファベットのDの形態に近づいている。短軸の最大径と最小径を計測して、その比から偏平度を評価する。本例の偏平度は1.89であり、正常の1よりかなり大となっている。LV:左室、RV:右室

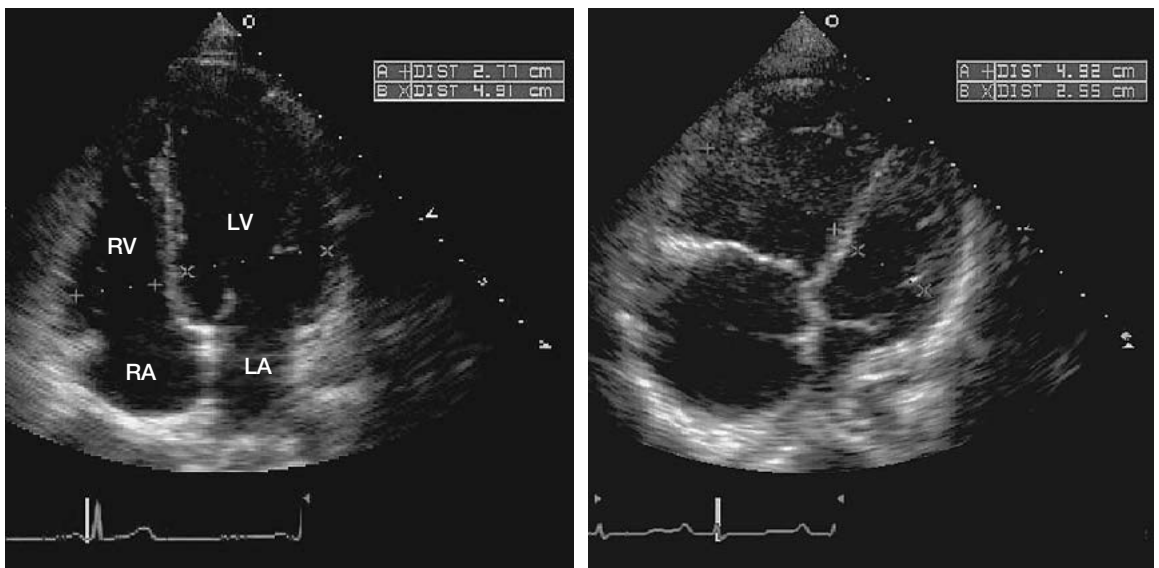


図5 健常人と特発性肺高血圧患者の心尖部拡張末期4腔像

図左の健常人では心尖部は左室からなり、拡張期の左室と右室の内径の比は1.8と、ほぼ2位である。一方、図右で示す特発性肺高血圧患者の心尖部4腔像では心尖部は右室からなり、左室と右室の内径の比は逆転して、0.52となっている。なお、注意深く観察すると、図左の健常人では心室中隔が右室側に凸となっているが、図右での特発性肺高血圧患者では心室中隔が左室側に凸となっていることも観察され、右室圧負荷所見を反映している。この画像は拡張末期であるが、収縮末期の時相では心室中隔の左室側に凸となる所見は、より明瞭となる。LV:左室、LA:左房、RV:右室、RA:右房

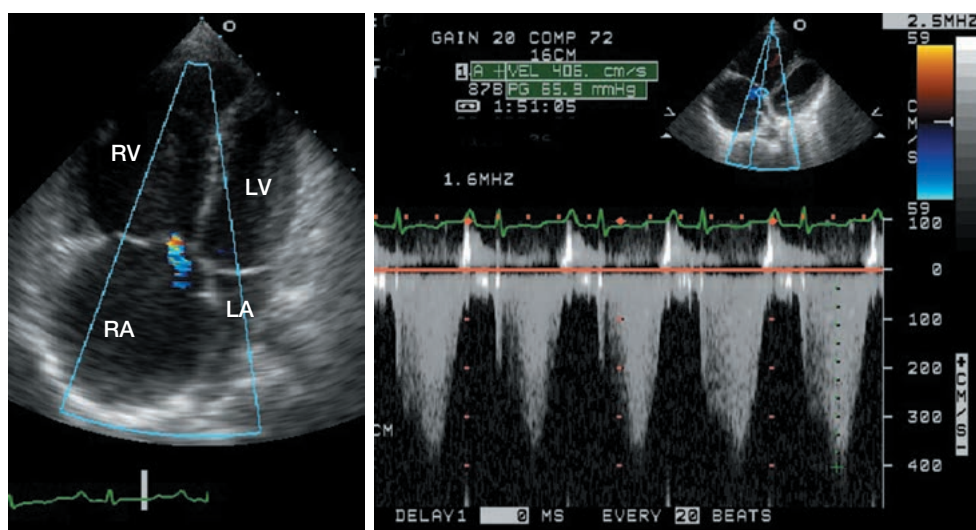


図6 特発性肺高血圧患者の心尖部4腔像での3尖弁逆流血流とその連続波ドプラ波形

図左の心尖部4腔像の3尖弁逆流シグナルはかなり小さい。しかし、図右で示す連続波ドプラ波の最大流速は大きく、計測上406cm/sec, PG66.9mmHgとなり、肺動脈圧は通常、右房圧を10mmHgとして、77mmHgと推定された。しかし、本例の1週間以内に行った右心カテーテル検査での収縮期肺動脈圧は100mmHgであり、これにはカテーテル検査時の不安等の状態が反映されている可能性も考えられた。VEL：血流速度、PG：圧較差

的ないしは半定量的な評価である。定量的な肺動脈圧推定には3尖弁逆流の連続波ドプラ波形が用いられ、簡易ベルヌーイ式 ( $P = 4V^2$ ) から圧較差を計測し、右房圧を加えることで収縮期の肺動脈圧を推定することができる(図6)。図7は急性肺血栓塞栓症で入院した症例の3尖弁逆流の連続波ドプラ波形であり、CCU入院時と血栓溶解剤投与翌日にSwan-Gantzカテーテル波形と同時に記録しており、両者は入院時/治療後とも良好に相関しており、ドプラ法による肺動脈圧推定の信頼性が高いことが理解される<sup>5)</sup>。このように正確な肺動脈圧が計測できることから、最近ではCCU入院患者に対して肺動脈圧測定だけのためであれば、Swan-Gantzカテーテル挿入は不要と考えられている。なお、肺高血圧の診断基準は平均肺動脈圧が25mmHg以上と定義されているために、3尖弁逆流から推定する収縮期肺動脈圧のみでは直接的な診断が難しくなる。最近、この収縮期肺動脈圧に推定式 ( $MPAP = 0.61SPAP + 2$  mmHg;  $r^2 = 0.979$ ;  $p < 0.001$ ) を用いることで、平均肺動脈圧の評価が可能なることも報告されている<sup>6)</sup>。しかし、この推定式は対象とした症例が少

ないためか、最近のガイドラインでも採用されておらず、一般的に用いるには問題かもしれない。なお、連続波ドプラから求める収縮期肺動脈圧の正常値としてはMGHから健常人3790例の肺動脈収縮期圧の検討があり、平均 $28.3 \pm 4.9$  mmHg (95% CI 18.7~37.9 mmHg) であり、正常上限は38 mmHgと報告されている<sup>7)</sup>。この場合の右房圧は10 mmHgを用いており、心不全のない場合にはこの値が広く用いられている。しかし、右心不全が疑われる場合には下大静脈の径と呼吸性変動を評価して、20 mm以上の内径があり、呼吸性変動が認められなければ右房圧を20 mmHgとすることも必要である(図8)。呼吸性変動の有無は50%以上とされているが、実際には肉眼的に判断して明らかな変動があれば10 mmHg、ほとんど認められない場合を20 mmHg、軽度の変動がある場合は、その中間の15 mmHgとする方法も考えられている。

なお、先天性心疾患に伴うEisenmenger症候群に於ける右左短絡の有無を評価するためには、末梢静脈から攪拌した生理的食塩水を注入するコントラストエコーを行うことで、容易に診断することができる(図9)。



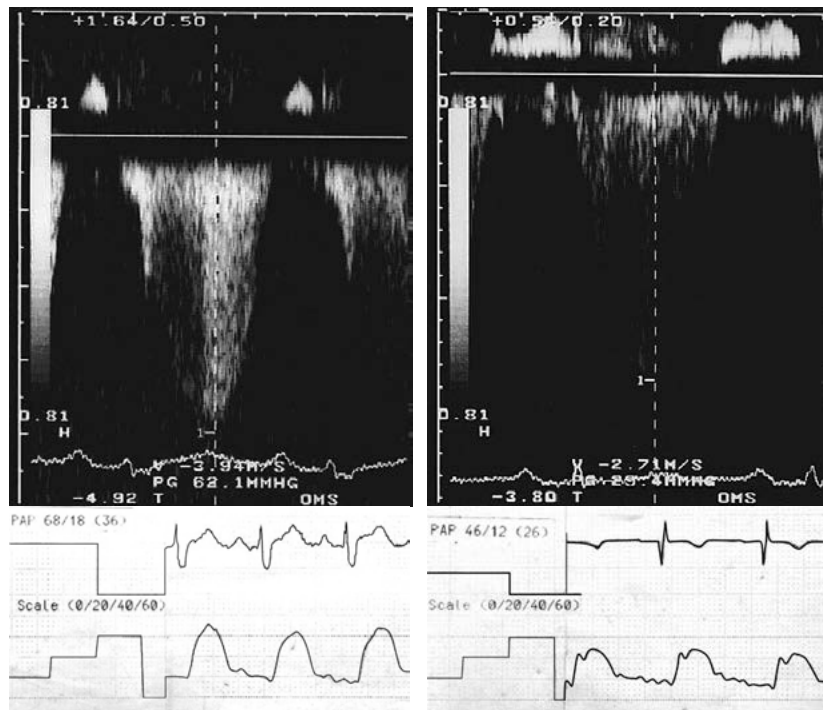


図7 急性肺血栓塞栓症で入院した症例のCCU入院時と血栓溶解剤投与翌日に同時に記録した3尖弁逆流の連続波ドブラ波形とSwan-Gantzカテーテル波形

図左は入院時であり、3尖弁逆流の連続波ドブラ波形からの圧較差は62mmHgであり、右房圧を10mHgとすれば、推定肺動脈収縮期圧は72mmHgと推定され、Swan-Gantzカテーテル波形での68mHgとほぼ一致している。図右の血栓溶解剤投与翌日の全身状態が改善した後の3尖弁逆流の連続波ドブラ波形からの圧較差は29mmHgであり、右房圧を10mHgとすれば、推定肺動脈収縮期圧は39mmHgと推定され、Swan-Gantzカテーテル波形での46mHgにほぼ近い値が得られている。

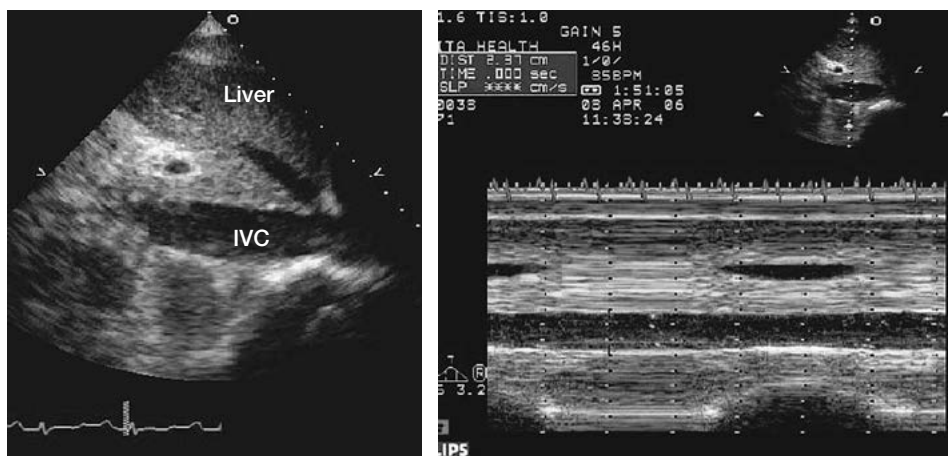


図8 下大静脈の評価

図左は断層画像であり、拡大した下大静脈(IVC)が観察される。断層の静止画像では呼吸性変動を評価することができないので、図右に示すように呼吸性変動を観察しやすいようにスイープ速度を遅くしたM-mode波形を記録することも有用である。20mm以上の拡大と呼吸性変動の消失が明瞭に観察され、右房圧は20mmHgと推定される。

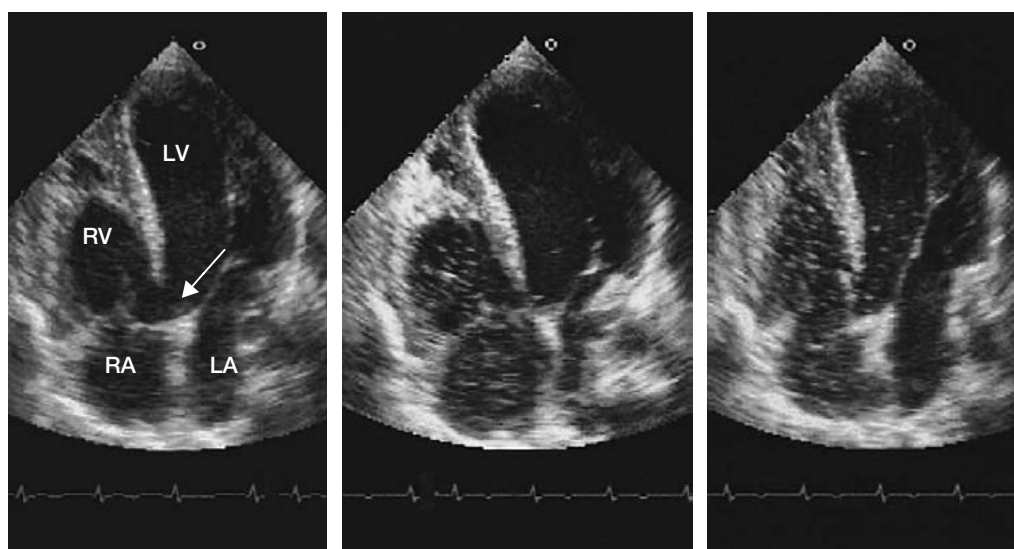


図9 コントラストエコーによる右左短絡の評価

症例は large VSD+PH の31歳女性例であり、図左の矢印で示す部位に大きな VSD が認められる。図中央は末梢静脈から攪拌した生理的食塩水を注入したコントラストエコーが右房と右室に出現した時相であり、図右のさらに数秒経過した画像では左室内にもコントラストエコーが認められることから、右左短絡の存在を診断することができる。

## 右心カテーテル検査

ドプラ法の普及により右心カテーテル検査で新たに判明する所見はほとんどなくなったが、確認のために一度は必要とされている。肺動脈造影は重症例ではリスクが大きいことから、最近では造影 CT が主に用いられている。肺血流シンチは肺血栓塞栓症が疑われる症例には必須の検査であり、教科書的には換気シンチと併用すべきとされている。しかし、COPD 等の肺疾患が疑われることがなければ、換気シンチを併用する必要はないとも考えられ、実際には肺血流シンチのみが行われることが多い。

## 治療

右心不全の治療薬としては主に利尿薬が用いられる。低酸素が肺血管収縮を促進することから、在宅酸素療法が推奨されている。ジギタリスに関してはデータが限られており、効果に関しては不明だが一部のエキスパートは右心不全と低心駆出状態に対して用いている。抗凝固薬であるワーファリン治療の効果は2つの小さな検討のみであるが、予後改善効果が得られている。INR の範囲

に関しては2.0～2.5に保つとされているが、勧告によっては1.5～2.0であったり、2.0～3.0の場合もある<sup>1)</sup>。

## 肺血管拡張反応の評価

IPAH 患者の治療を考える場合に、急性の血管拡張反応は血管平滑筋の収縮が関与している程度を評価することができるという重要な意義を持つことから、最初の心カテ時には同時に行うべきとされている。最近のガイドライン<sup>1)</sup>によると、反応試験に用いる薬剤としては epoprostenol か adenosine の静脈注入、あるいは NO ガスの吸入があり、我が国で経験的に用いられてきた酸素吸入ないしはカルシウム拮抗薬静脈注入は含まれていない。効果の診断基準として心駆出量が不変ないしは増加した状態で平均肺動脈圧10mmHg 以上の低下ないしは平均肺動脈圧40mmHg 以下への低下とされており、こうした症例では、カルシウム拮抗薬の治療効果が期待できると考えられている。心機能分類Ⅳの症状、明らかな右心不全、進行した血行動態（右房圧の著明な上昇、心拍出量の減少）がある患者の場合にはカルシウム拮抗薬



の治療効果が期待できず、得られる利益よりも危険性の方が高いので、この血管拡張テストをする必要はないとされている。

#### カルシウム拮抗薬

従来から肺動脈圧を低下させる薬物として用いられてきたが、IPAH 患者557例の検討では、急性の血管拡張試験で肺動脈圧が20%以上低下した症例は12.8%であり、慢性投与で効果がみられた症例はさらに低く、6.8%と報告されている<sup>8)</sup>。しかし、我々の実際の印象ではカルシウム拮抗薬が効果的であった症例の経験はない。

#### プロスタサイクリン製剤

現在、最も治療効果が得られている薬物は静脈持続投与の Epoprostenol (商品名；フローラン) であり、心機能分類、6 分間歩行距離、生存率全てに改善効果が得られている<sup>9)</sup>。機能分類 III と IV の178例の検討では、従来の、1、3、5 年後の生存率68%、48%、34%、に対して85%、63%、55%に改善がみられている。しかし、この治療法の問題点は持続静脈投与を要するために、カテーテルが挿入された部位の清潔管理と自宅での1日数回の注射薬の交換が必要となることから、ある程度の QOL 低下を伴うことである。副作用として重篤なものはないが、自覚的には頭痛、発赤、関節痛がみられ、時には耐え難いことがあり治療を中止した症例も1例経験している。症状が進行した状態で Epoprostenol 治療を始めた場合には、早期から始めた症例よりも予後改善効果が低いことと、この治療を始めて3～17カ月後に WHO 機能分類 I から II に改善した症例では、III から IV に留まったままの症例よりも予後が良好と報告されている。経口投与可能な prostacyclin 製剤として Beraprost があるが、効果は弱く、現在適応が認められているのは我が国と韓国だけである。

#### エンドセリン拮抗薬

非選択的エンドセリン拮抗薬である Bosentan は現時点で我が国で保険適応が認められており、経口投与可能で治療効果が認められている薬物としては唯一のものである。治療効果としては自覚

症状と予後改善であるが、肺動脈圧の低下はほとんど認められていない<sup>10)</sup>。問題点は催奇(形)性と肝機能障害であり、肝臓酵素の正常の3倍以上の増加は11%に出現すると報告され、治療中は月一回の肝機能検査と3カ月毎の貧血検査が必要とされている。我々の実際の適応としては、自覚症状が強いものの、フローラン治療を拒否する症例に用いている。

#### Phosphodiesterase 阻害薬

Sildenafil は元々心不全治療薬として開発が進められてきた薬剤であり、その副作用の応用から勃起障害治療薬として現在は世界中で使われている。選択制の高い PDE-5 阻害薬であり、肺高血圧の運動能力、心機能分類、血行動態を改善することが数多くの研究から証明されている。副作用に重篤なものではなく、頭痛、紅潮、消化不良、鼻出血等である。FDA は2005年に肺高血圧に対して1日3回20mgを認可しており、ヨーロッパでも2006年に認可されている<sup>11)</sup>。我々も治療困難な肺高血圧に対して3例に経口投与を行い、図10に示すような急性効果を確認し、さらに勃起障害の治療効果とは異なり、肺血管拡張作用は8～12時間まで持続している。慢性投与は3例に行い、1例は原疾患の悪化により治療効果は得られなかったが、他の2例では血行動態、自覚症状とも改善が得られており、我が国でも認可の待たれる薬剤である。特に薬剤費としてみると、表3に示す様に他の2剤と比べて著しく安価である。しかし、現時点では我が国では保険適応がないために自己負担となることが大きな問題である。

#### 複合治療

治療効果を最大限にして副作用の低減を目的に Epoprostenol、Sildenafil、Bosentan を組み合わせて用いることも行われているが、現時点ではまだ明らかな有用性は得られていない。

#### 外科治療

慢性肺血栓塞栓による肺高血圧は血栓の部位が手術的に到達可能な領域に存在すれば、リスクは

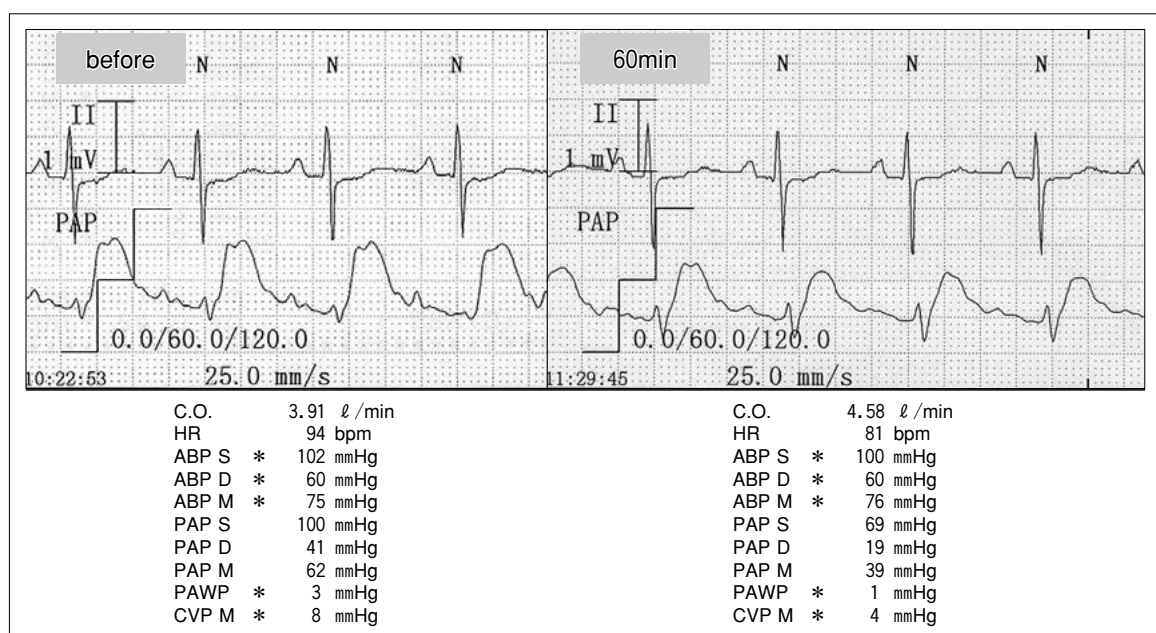


図10 Sildenafil の経口投与による急性効果

図は Swan-Ganz カテーテルによる投与前と60分後の肺動脈圧波形と心拍出量である。投与60分後の肺動脈収縮期圧と平均圧は約30%低下し、心拍出量は約30%増大しており、肺血管抵抗としては約50%の改善が得られた。一方、体血圧に変化はみられなかった。

高いものの、内膜とともに血栓を除去することによって、ほとんどの症例で肺高血圧は正常化する。一方、平均肺動脈圧が40mmHg以上で適切な治療を受けられない場合には、5年生存率は30%と報告されている。

姑息的な治療手技ではあるが心房中隔欠損作成が肺高血圧に伴う右心不全低減のために行われており、ある程度の効果があると言われている。しかし、手技に伴うリスクも大きく、経験の豊富な外科医のみが行うべきとされており、我々は経験していない。肺移植は最良の内科的治療でも効果が得られない症例に対してのみに用いるべきとされているが、その1年生存率は66から75%と決して高くはない<sup>12)</sup>。通常は両肺移植が行われ心肺移植は複雑心奇形のために取っておかれている。我々も、京都大学で肺移植を受けた1症例を経験している。本例はウイルス感染管理のために術後半年以上の入院が必要であったが、退院後は拒絶反応等の合併症もなく健常人と同様の生活が可能となっており、現時点で術後5年を経過している。

表3 効果が認められている肺高血圧治療薬の日本での価格

|                                   |         |
|-----------------------------------|---------|
| 静注用フローラン1.5mg (1.5mg 1瓶)          | 36,074円 |
| (一日薬価: 65,984円、1ヶ月薬価: 1,979,570円) |         |
| ボセンタン 62.5mg 1錠                   | 4,496円  |
| (一日薬価: 17,986円、1ヶ月薬価: 539,580円)   |         |
| Sildenafil 50mg 1錠                | 約1,500円 |
| (一日薬価: 約1,500円、1ヶ月薬価: 約45,000円)   |         |

資料提供: 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座教授 渡邊裕司

が、この時点の心エコーでも全く正常な心形態となっており、肺高血圧の再発を疑わせる所見はない。しかし、心および肺移植は10年までの予後は期待できても、長期の免疫抑制薬によって移植後10年を経過すると悪性腫瘍の発生率がかなり高くなり20年後の予後予測することは難しいという現実があることも理解すべきである。

#### 自然歴と予後規定因子

1981から1985に米国 NIH に登録された194例の検討<sup>13)</sup>では平均余年は2.8年、1年、3年、5年

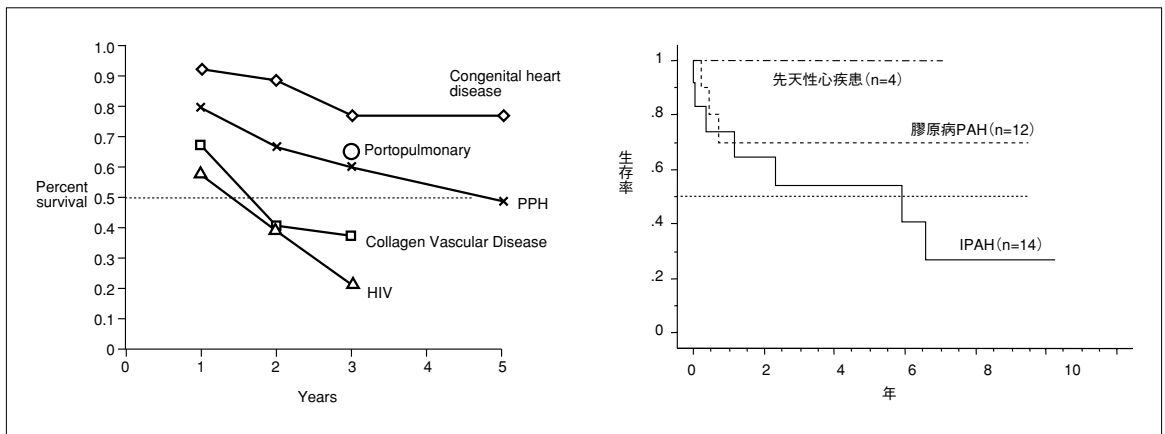


図11 最近の米国と藤田保健衛生大学での肺高血圧患者の予後

最近の報告であるにもかかわらず、特発性肺動脈高血圧はPPHと記載されており、5年生存率は50%となっている。膠原病に伴う肺動脈高血圧の予後はより悪く、先天性に伴うものは、より良好である。我々の施設での2006年までの検討でも、IPAH (n=14) の5年生存率は約50%となっている。膠原病に伴う肺動脈高血圧の予後は米国より良好であるが、これは膠原病の改善により肺高血圧がほぼ消失した症例が含まれているためと思われる。

の生存率は夫々68%、48%、34%、となっている。先天性心疾患に伴うものは生命予後としては比較的良好であり、我々も73歳の女性例を経験しているが、在宅酸素療法で自立した日常生活が可能であった。我が国での予後調査は1991年に行われており、1980-1990年に右心カテーテルで診断された223例では、男79例、女144例と女性の比率が高く、平均肺動脈圧は $58 \pm 18$ mmHg、平均余命は32.5カ月と米国の報告とはほぼ同様であった。最近では治療法の進歩により5年生存率50%への改善が得られており<sup>14)</sup>、我々の施設でも最近、同様の検討を行い、同じような結果が得られている(図11)。予後に関しては肺動脈圧ばかりでなく、自覚症状も重要であり、機能分類ⅠとⅡでの平均余命は6年に対して、機能分類Ⅲでは2.5年、機能分類Ⅳでは6カ月となっている。運動耐用能の評価法として、本症では一般的に6分間歩行距離(6-minute-walk distance; 6MWD)が用いられ、150m未満は予後が著しく悪く、Epoprostenol治療3カ月で380m以上となった症例は予後が良好であることも報告されている<sup>15,16)</sup>。

なお、筆者が経験した肺高血圧症例のうち、心エコーが診断と治療法を決定する上で有用であった症例を最後に紹介する。

#### 症例1

西三河地域の小さな個人病院に筆者が大学から外来と病棟回診のために週1日派遣されていた1993年に経験した61歳女性症例である。脳梗塞後のリハビリ入院中に心不全状態となり診察依頼があり、ジギタリスと利尿薬で経過を見たが一般状態が徐々に悪化したために、当院のCCUに転院して心不全治療を行うことになった。その病院には循環器の画像診断装置としては心電図と胸部レントゲン写真しかなく、両者の所見(図12)からは特異的な病態を診断することはできず、聴診上も特異的な心音、心雑音は聴取されなかった。CCU入院時の心エコーが図13であり、先に述べた胸骨左縁長軸像での右室拡大、左室短軸断面でのD-shape、三尖弁逆流の連続波ドプラ波形から肺高血圧が診断され、原因検索のために行った肺血流シンチで、左肺の血流欠損から肺血栓塞栓症が診断された。治療のため血栓溶解と抗凝固治療を行い、一時的に悪化は認めたものの、最終的には3ヶ月の経過でほぼ正常化して退院に至ることができた(図14)。もし、この症例に心エコー検査を行わなければ、原因不明の心不全として、そのまま死亡した可能性もある症例であった。

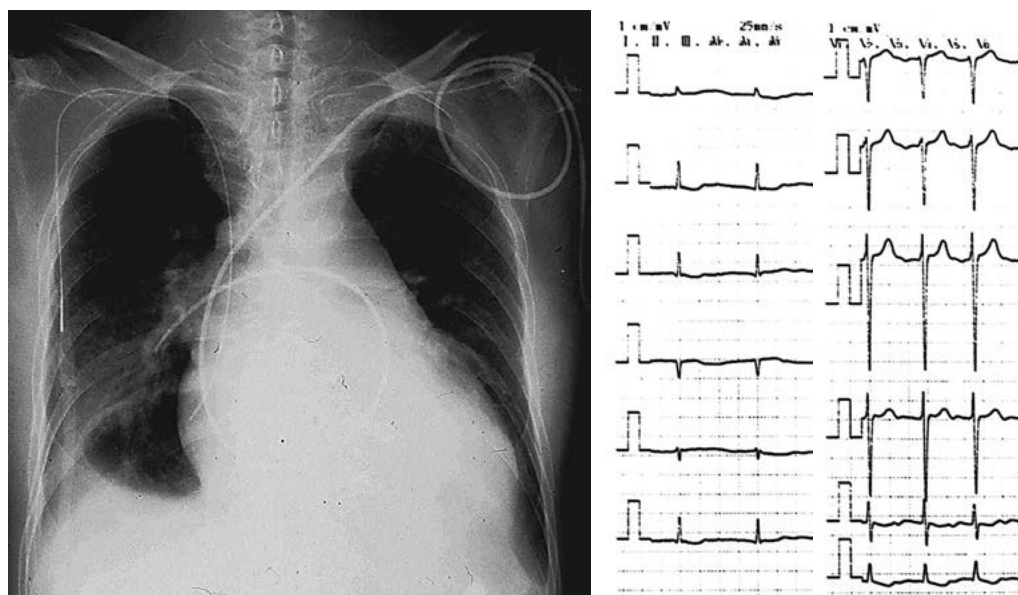


図12 心不全治療のためにCCUに転院した時点での胸部レントゲン写真と心電図

図左の胸部レントゲン写真では心拡大と胸水を認め、心不全と診断されるが、基礎疾患を示唆するような特徴的な所見は認めない。図右の心電図では心房細動で、左側胸部誘導でのR波増高が乏しいが、他に異常所見はなく、右心負荷疾患を示唆するような特異的な所見は認めない。

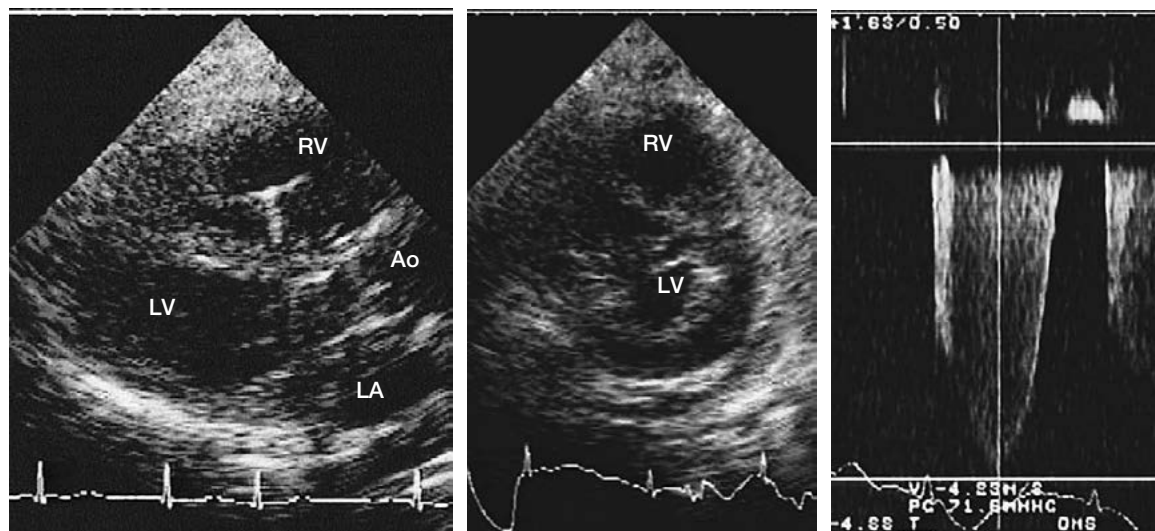


図13 心不全治療のためにCCU転院時の心エコー図

図左の胸骨左縁長軸像では右室拡大を認め、右心負荷疾患が示唆される。図中央の左室短軸断面では心室中隔のD-shapeを認め、肺高血圧が示唆される。図右の三尖弁逆流の連続波ドプラ波形から最大流速4.23m/s、圧較差71.6mmHgと計測され、右房圧を10mmHgとすると、肺動脈収縮期圧82mmHgの肺高血圧と診断される。

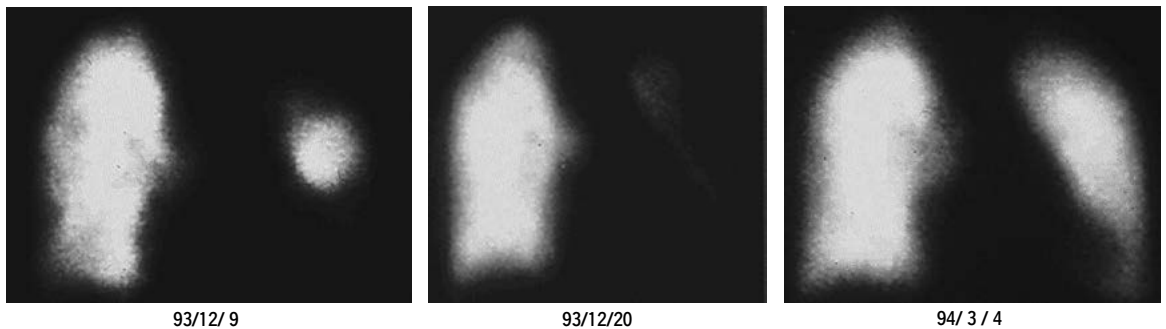


図14 心不全治療のために CCU 転院した症例の肺血流シンチ

図左の CCU 転院時の93/12/9の肺血流シンチでは左肺の広範囲の血流欠損を認め、肺血栓塞栓症と診断された。図中央の血栓溶解と抗凝固治療を行った10日後の肺血流シンチでは左肺の血流欠損はさらに悪化している。図右の3カ月の肺血流シンチでは両肺とも血流欠損は消失し、心エコーでの右心負荷疾患も正常化した。肺組織は肺動脈と気管支動脈の2つの動脈血流からの還流を受けるために、梗塞となっても必ずしも壊死に至る訳ではなく、慢性の肺梗塞であっても、このような血流正常化がしばしば認められる。

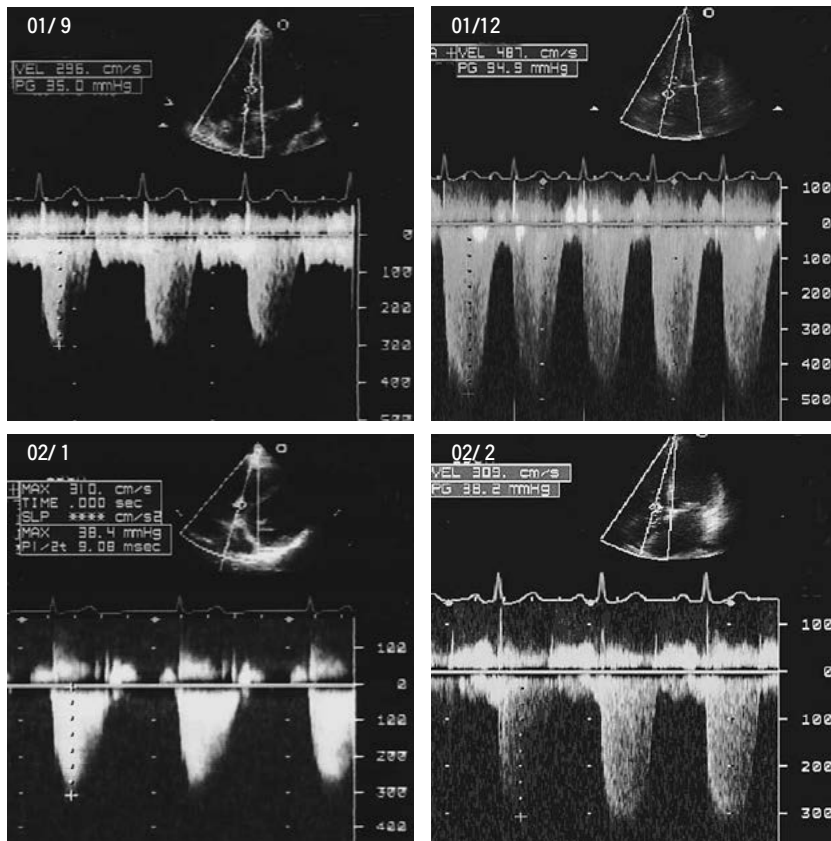


図15 31歳 女性例の妊娠3カ月と6カ月、帝王切開による出産後とその後に施行されたバルーンカテーテルによる僧帽弁裂開術施行後の三尖弁逆流の連続波ドプラ波形

図左上、妊娠3カ月の三尖弁逆流から計測する圧較差は35mmHgであり、右心不全もないことから右房圧を10mmHgと仮定すると肺動脈収縮期圧は45mmHgと軽度の肺高血圧が推定される。図右上、妊娠6カ月後の三尖弁逆流から計測する圧較差は95mmHgと上昇しており、この時点でも右心不全はないことから右房圧は10mmHgと仮定され、肺動脈収縮期圧は105mmHgと高度な肺高血圧が推定される。図左下、帝王切開1週間後の三尖弁逆流の圧較差は38mmHgと、妊娠3カ月と同様の軽度の肺高血圧に改善している。図右下はバルーンカテーテルによる僧帽弁裂開術施行後の三尖弁逆流波形であり、僧帽弁の弁口面積は拡大したが、圧較差は帝王切開後と同様であり、肺動脈圧自体は不変と判断される。

## 症例 2

31歳 女性例で、妊娠中の心機能評価を産科より依頼された症例である。当院で26歳時、僧帽弁狭窄症に対してバルーンカテーテルによる僧帽弁裂開術を施行し、弁口面積は0.9から1.4cm<sup>2</sup>に拡大し、自覚症状が改善したために3カ月後からは通院を自己中断していた。2001年8月、近くの産婦人科で妊娠を診断され、頑張れば出産可能と言われて、念の為に心機能評価を受けるように勧められて妊娠3カ月で来院した。その時点の心エコー所見では、弁口面積は1.0cm<sup>2</sup>で、中等度の再狭窄が認められたが、軽度の三尖弁逆流の連続波ドブラ波形から判断する肺高血圧は軽度なため、3カ月後の経過観察とした。妊娠6カ月後となる2度目の来院時の自覚症状は軽度であったが、心エコーでは三尖弁逆流から判断する肺高血圧は高度となっており、妊娠の継続が可能かどうか危惧された(図15)。最終的に国立循環器センターの周産期部門で妊娠28週、胎児重量1000gで帝王切開にて出産し、母子ともに無事であった。帝王切開による血行動態の改善により、肺高血圧も著しく低下した。本例は、その後バルーンカテーテルによる僧帽弁裂開術を再度施行し、弁口面積も拡大したが、肺動脈圧自体は不変であった。未熟児治療のために、その後も5カ月間の入院が必要であったが、無事退院することができ、最近5年後の心エコー検査を行い、多少の再狭窄がみられたが、自覚症状は軽度で、当分は内科的に管理可能な状態であり、児は順調に発育している。

## 〔文 献〕

- McLaughlin VV, McGoon MD Pulmonary Arterial Hypertension. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine. Circulation. 2006 ; 114 : 1417-1431
- Pengo V, Lensing A, Prins M, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2257-2264
- Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004 ; 25 : 2243-2278
- Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, et al. Electrocardiography to Define Clinical Status in Primary Pulmonary Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Collagen Vascular Disease Chest. 2002 ; 122 : 524-527.
- Currie PJ, Seward JB, Chan KL. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. J Am Coll Cardiol. 1985 ; 6 : 750-756
- Chemla D, Castelain V, Humbert M et al. New Formula for Predicting Mean Pulmonary Artery Pressure Using Systolic Pulmonary Artery Pressure Chest. 2004 ; 126 : 1313-1317.
- McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects Circulation 2001 ; 104 : 2797-2802.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension N Engl J Med 1992 ; 327 : 76-81.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy Circulation 2002 ; 106 : 1477-1482.
- McLaughlin V, Sitbon O, Rubin L, et al. The effect of first-line Bosentan on survival of patients with primary pulmonary hypertension Am J Respir Crit Care Med 2003 ; 167 : A442.
- Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin V. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004 ; 126 : 35S-62S.
- Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. Ann Thorac Surg. 2002 ; 73 : 209-217
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study, Ann Intern Med 1987 ; 107 : 216-223
- McLaughlin et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004 ; 126 : 78S-92S
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 : 487-492.
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing Circulation 2002 ; 106 : 319-324