

肺循環動態からみた原発性  
肺高血圧症の自然歴

Natural history of pri-  
mary pulmonary hyper-  
tension elucidated by  
pulmonary hemodyna-  
mics

兼本 成斌

Nariaki KANEMOTO

**Summary**

The present study was undertaken to clarify the natural history of primary pulmonary hypertension (PPH) from a hemodynamic point of view. The subjects consisted of 83 patients (18 men and 65 women), whose ages ranged from 14 to 69 years and averaged 33 years. They were contacted through a nationwide survey. All patients underwent right-sided cardiac catheterization; cardiac output was measured in 52 patients and pulmonary capillary wedge pressure, in 40 patients. The following results were obtained.

1. The patients who died within three months of their cardiac catheterization were in severe right ventricular failure as shown by their elevated right atrial pressures and decreased cardiac indices.

2. The patients who died suddenly within two years of their cardiac catheterization had the same degree of right ventricular failure. The only difference was severe hypoxia in the patients with cardiac failure ( $54 \pm 21$  vs  $66 \pm 4$  mmHg,  $p < 0.05$ ).

3. The patients who survived more than two years had normal right ventricular function.

4. Among the hemodynamic variables used to estimate prognosis; namely, pulmonary artery diastolic pressure, pulmonary capillary wedge pressure, cardiac index, pulmonary vascular resistance and pulmonary to systemic vascular resistance ratio, the cardiac index was the best predictor of prognosis.

**Key words**

Primary pulmonary hypertension

Right heart failure

Sudden death

Cardiac index

はじめに

原発性肺高血圧症 (PPH) は原因不明, かつきわめて予後の悪い疾患の一つであり, 診断が確定してからの平均余命は 2.5 年である<sup>1-6)</sup>. 死因は右心不全と突然死が 90% を占める<sup>6)</sup>.

この研究の目的は PPH の予後を retrospective に分析し, 肺循環動態と対比することによって, (1) 肺循環動態の経時的推移の特徴はなにか, (2) 突然死の本態はなにか, (3) 重症度を判定する上に最も適切なパラメーターはなにか, を明らかにすることである.

東海大学医学部 内科  
伊勢原市望星台 (〒259-11)

Department of Internal Medicine, Tokai University  
School of Medicine, Bohseidai, Isehara 259-11

Received for publication November 27, 1987; accepted January 16, 1988 (Ref. No. 35-36C)

対象と方法

自験例および全国諸施設から提供を受けた PPH 83 例が対象である。内訳は男 18 例, 女 65 例で, 平均年齢は 33 歳 (14~69) である。PPH の診断は厚生省の指標<sup>5)</sup>に基づき各施設が下したもので, 全例に右心カテーテル検査が施行されている。なお, 心拍出量 (CO) は 52 例, 肺動脈楔入圧 (PCW) は 40 例で測定され, 体血圧はカフ法により測定されている。心係数 (CI), 右室仕事係

数 (RVWI), 全肺血管抵抗 (PVR), 全末梢血管抵抗 (SVR) は以下の式によって計算した:

$$CI = CO / BSA,$$

$$RVWI = CI \times (PA \text{ mean} - RV \text{ edp})$$

$$\times 0.0136 \text{ kgm/min/m}^2,$$

$$PVR = PA \text{ mean} \times 60 / CO \times 1332 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5},$$

$$SVR = SP \text{ mean} \times 60 / CO \times 1332 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}.$$

ここに, BSA = 体表面積, PA mean = 肺動脈

Table 1. Hemodynamic and arterial blood gas data in five groups categorized by survival periods from the time of cardiac catheterization

	Group I (n=17)	Group II (n=14)	Group III (n=12)	Group IV (n=14)	Group V (n=26)
Age (years)	32±3	35±4	29±4	29±2	37±2
Sex	4M 13F	5M 9F	1M 11F	5M 9F	3M 23F
Survival (months)	1.6±0.3	6.9±0.7	17.9±1.2	29.3±1.4	58.3±4.1
RA mean (mmHg)	13±3	6±1	6±1	7±1	7±1
RV systolic (mmHg)	100±8	88±5	100±9	96±8	91±5
edp (mmHg)	13±2	9±2	10±1	9±1	7±1
PA systolic (mmHg)	97±8	91±4	91±9	91±7	85±6
diastolic (mmHg)	44±4	42±3	43±4	36±4	38±3
mean (mmHg)	61±4	58±3	58±6	58±4	54±4
PCW mean (mmHg)	7±2 (6)	5±1 (7)	7±1 (9)	9±1 (5)	10±1 (13)
SP systolic (mmHg)	106±3	96±8	117±5	109±9	111±4
diastolic (mmHg)	71±2	67±1	78±5	72±5	75±3
mean (mmHg)	83±2	77±5	92±5	84±6	87±3
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2.41±0.30(8)	2.48±0.22(11)	2.46±0.26(7)	3.32±0.38(9)	3.27±0.20(17)
PVR (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> )	1841±518 (8)	1412±131 (11)	1334±111 (7)	1042±122 (9)	943±143 (17)
SVR (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> )	2260±388 (8)	1730±188 (11)	1838±124 (7)	1374±121 (9)	1671±190 (17)
RVWI (kgm/min/m <sup>2</sup> )	1.46±0.18(8)	1.83±0.23(11)	1.71±0.45(7)	2.13±0.41(9)	1.95±0.27(17)
SPA/SSP	0.86±0.20	1.00±0.03	0.88±0.08	0.87±0.07	0.75±0.07
PVR/SVR	0.76±0.12(8)	0.82±0.07(11)	0.80±0.04(7)	0.68±0.06(9)	0.54±0.06(17)
SaO <sub>2</sub> (per cent)	91±2	90±3	92±2	92±3	93±1
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	61±6	64±8	65±5	69±6	67±4
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	27±1	33±2	33±3	24±4	30±2
pH	7.47±0.02	7.44±0.02	7.47±0.03	7.47±0.01	7.46±0.02
Ht (per cent)	44±2	45±3	48±1	43±1	41±3

RA=right atrial; RV=right ventricular; PA=pulmonary artery; PCW=pulmonary capillary wedge; SP=systemic pressure; CI=cardiac index; PVR=total pulmonary vascular resistance; SVR=total systemic vascular resistance; RVWI=right ventricular work index; SPA/SSP=systolic pulmonary artery to systolic systemic pressure ratio; Ht=hematocrit.

( ) number of patients.

中間圧, RVedp=右室拡張末期圧, SP mean=前腕動脈中間圧.

対象を右心カテーテル検査後の生存期間により5群に分類した. I群は3ヵ月以内に死亡した17例(10例は右心不全, 6例は突然死, 1例は肺炎), II群は4~12ヵ月で死亡した14例(10例は右心不全, 4例は突然死), III群は13~24ヵ月で死亡した12例(9例は右心不全, 3例は突然死), IV群は25~36ヵ月生存していた14例(2例は右心不全で死亡した), V群は37ヵ月以上生存していた26例(2例は右心不全で死亡, 1例は突然死)である.

統計: すべてのデータはmean±SEMで示した. 検定はStudent's t testにより行い, p<0.05

をもって有意差ありとした.

結 果

1. 全5群における肺循環動態および血液ガス分析の値とその統計結果をTable 1, 2に示した. 右房中間圧はI群が13±3 mmHgと他群に比べて高い傾向があった. RVedpも同様の傾向があった. 肺動脈収縮期圧と中間圧はI群に比べV群で低い傾向があり, 拡張期圧はI群に比べ, IV・V群で低い傾向があった. 体血圧はいずれの群間でも有意差が示されなかった. PCWはI・II・III群はIV・V群より低い傾向にあった. CIはI・II・III群はIV・V群より低く, I・II群とV群, III群とIV群間に有意差が示された.

Table 2. Statistics of data in Table 1

		I vs II	I vs III	I vs IV	I vs V	II vs III	II vs IV	II vs V	III vs IV	III vs V	IV vs V
Age (years)		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
RA	mean (mmHg)	0.10	0.10	0.10	0.05	*	*	*	*	*	*
RV	systolic (mmHg)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	diastolic (mmHg)	*	*	*	0.05	*	*	*	*	*	*
PA	systolic (mmHg)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	diastolic (mmHg)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	mean (mmHg)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
PCW	mean (mmHg)	*	*	*	*	0.05	0.02	0.05	0.10	*	*
SP	systolic (mmHg)	*	0.10	*	*	*	*	*	*	*	*
	diastolic (mmHg)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	mean (mmHg)	*	0.05	*	*	*	*	*	*	*	*
CI (l/min/m <sup>2</sup> )		*	*	0.10	0.05	*	0.10	0.05	*	0.05	*
PVR (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> )		*	*	*	*	*	0.10	0.05	*	0.10	*
SVR (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> )		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
RVWI (kgm/min/m <sup>2</sup> )		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
SPA/SSP		*	*	*	*	*	*	0.05	*	*	*
PVR/SVR		*	*	*	0.10	*	*	0.05	*	0.05	*
SaO <sub>2</sub> (per cent)		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
PaO <sub>2</sub> (mmHg)		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)		0.05	0.10	*	*	*	*	*	*	*	*
pH		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ht (per cent)		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Abbreviations are the same as in Table 1.

\*=not significant.

PVR は I 群から V 群の順に低値をとる傾向が認められた。PVR/SVR は I・II・III 群より IV・V 群で低値をとる傾向が示された。

以上のように、I・II・III 群と IV・V 群の間に差が示される傾向が少なくなかったので、これらの 2 群、すなわち 2 年以内死亡群とそれ以上生存した群に分類して比較検討した (Table 3)。有意差が示されたものは、RVedp  $11 \pm 1$  vs  $8 \pm 1$  mmHg, PCW  $7 \pm 1$  vs  $9 \pm 1$  mmHg, CI  $2.45 \pm 0.14$  vs  $3.28 \pm 0.18$  l/min/m<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ), PVR  $1500 \pm 148$  vs  $985 \pm 96$  dyne·sec·cm<sup>-5</sup> ( $p < 0.01$ ), PVR/SVR  $0.79 \pm 0.05$  vs  $0.58 \pm 0.05$  ( $p < 0.01$ ) であった。

2. 肺循環動態の各パラメーターと測定後の生存月数との関係：PCW とは  $r = 0.418$  ( $p < 0.01$ ), CI とは  $r = 0.601$  ( $p < 0.01$ , Fig. 1), PVR とは  $r = -0.403$  ( $p < 0.01$ ), PVR/SVR とは  $r = -0.370$  ( $p < 0.01$ ) と有意な相関関係が認められた。

3. 右心カテーテル検査後 2 年以内に死亡した症例を右心不全と突然死の 2 群に分類して肺循環動態を検討した (Table 4)。しかし、血行力学的な諸指標にはすべて有意差が示されず、唯一の差は、PaO<sub>2</sub> が突然死群で  $54 \pm 21$  mmHg と、右心不全死群  $66 \pm 4$  mmHg より有意 ( $p < 0.05$ ) に低値をとったことであった。

**Table 3. Comparison of hemodynamic and arterial blood gas data of patients decreased within two years (Nonsurvivors) and patients who survived more than two years (Survivors) after the times of their catheterization**

	Nonsurvivors ( $\leq 2$ years) (n=43)	Survivors ( $> 2$ years) (n=40)	p value
Age (years)	$32 \pm 2$	$34 \pm 2$	*
RA mean (mmHg)	$9 \pm 1$	$7 \pm 1$	*
RV systolic (mmHg)	$94 \pm 5$	$93 \pm 4$	*
edp (mmHg)	$11 \pm 1$	$8 \pm 1$	0.05
PA systolic (mmHg)	$93 \pm 4$	$87 \pm 4$	*
diastolic (mmHg)	$43 \pm 2$	$37 \pm 3$	0.01
mean (mmHg)	$59 \pm 2$	$56 \pm 3$	*
PCW mean (mmHg)	$7 \pm 1$ (22)	$9 \pm 1$ (18)	0.01
SP systolic (mmHg)	$105 \pm 3$	$110 \pm 4$	*
diastolic (mmHg)	$71 \pm 2$	$74 \pm 2$	*
mean (mmHg)	$83 \pm 2$	$86 \pm 3$	*
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	$2.45 \pm 0.14$ (25)	$3.28 \pm 0.18$ (26)	0.01
PVR (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> )	$1500 \pm 148$ (25)	$985 \pm 96$ (26)	0.01
SVR (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> )	$1956 \pm 167$ (25)	$1586 \pm 142$ (26)	*
RVWI (kgm/min/m <sup>2</sup> )	$1.68 \pm 0.16$ (25)	$2.03 \pm 0.23$ (26)	*
SPA/SSP	$0.90 \pm 0.04$	$0.78 \pm 0.05$	0.01
PVR/SVR	$0.79 \pm 0.05$ (25)	$0.58 \pm 0.05$ (26)	0.01
SaO <sub>2</sub> (per cent)	$91 \pm 2$	$92 \pm 1$	*
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	$63 \pm 4$	$68 \pm 3$	*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	$31 \pm 1$	$29 \pm 2$	*
pH	$7.46 \pm 0.01$	$7.76 \pm 0.01$	*
Ht (per cent)	$45 \pm 1$	$42 \pm 2$	*

Abbreviations are the same as in Table 1.

( ) number of patients.

\* Not significant.

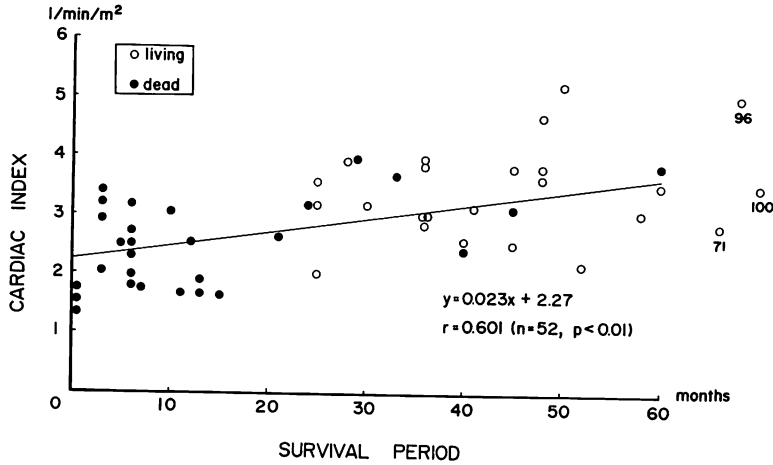


Fig. 1. Relationship of the cardiac index to survival in months from the time of measurements.

考 按

この研究で明らかにされたことは、① 3 ヶ月以内に死亡した患者は、著しく右房圧が上昇し、心係数が低下しているなど、右心不全に陥っていたこと、② これに対して2年以上の生存例は、著明な肺高血圧は認めるが、右心機能は代償されていたこと、③ 突然死患者は、右心不全死例と同程度の右心不全状態にあったこと、④ 経時的な変化因子は、右室拡張末期圧、肺動脈拡張期圧、肺動脈楔入圧、心係数、肺血管抵抗、肺/体血管抵抗比であることなどである。以下にこれらの問題点について考察を加える。

Nielsen ら<sup>7)</sup>は、右房圧>7 mmHg、肺動脈収縮期圧>70 mmHg の症例はきわめて予後の悪いこと、Rich と Levy<sup>8)</sup>は6 ヶ月以内死亡例は右房圧が高く、1 回拍出係数が低く、予後判定の指標となることを示した。また Yu<sup>1)</sup>は、右室拡張末期圧と心係数、1 回拍出係数、右室仕事係数とは有意な逆相関関係があったと報告している。

しかし、本研究では、肺動脈圧そのものは予後判定の指標とならず、心係数は2年以内に死亡した患者はそれ以上生存したものに比べて明らかに低下しており、右房圧は3 ヶ月以内に死亡したも

ののみが高値をとり、それ以上生存例では有意差が示されなかった。

また本報で Yu<sup>1)</sup> や Nielsen ら<sup>7)</sup>が示した関係が認められなかったのは、PPH と診断された時点で、殆どどの症例が肺動脈収縮期圧>70 mmHg と著しく後負荷が増大しており、それに対する右室の適応が一律でなく、収縮性および拡張性に差違があったためであろうと推察される。

さらに、2年以内死亡例では肺動脈拡張期圧は高く、肺血管抵抗が増大していたが、これは肺細小動脈の閉塞性病変が進展し、肺動脈のコンプライアンスが低下することを示唆する所見であろう。Walcott ら<sup>2)</sup>は臨床病理学的な研究で、肺血管病変の重症度と肺血流量は正相関することを示している。本研究でも疾病が重篤になるに従い、心係数が低下し、測定後の生存月数と有意な正相関関係があり、予後判定上、有用な指標であることが明らかにされた。そして、死亡例における低い肺動脈楔入圧は、低心拍出量状態を反映しているものと考えられた。

最近では血管拡張療法が PPH の治療法の主体となりつつある<sup>9-10)</sup>。しかし、必ずしも良好な効果が得られている訳ではなく、かえって悪化したという報告もある。今回の検討では、右心カテー

**Table 4. Comparison of hemodynamic and arterial blood gas data in patients who died suddenly and patients who died of right heart failure within two years of their catheterizations**

	Sudden death (n=13)	Right heart failure (n=29)
Age (years)	27±2	34±3
RA mean (mmHg)	9±3	9±2
RV systolic (mmHg)	86±12	98±4
edp (mmHg)	9±3	12±1
PA systolic (mmHg)	87±12	97±4
diastolic (mmHg)	44±5	43±2
mean (mmHg)	58±6	60±2
PCW mean (mmHg)	6±2 (4)	7±1 (16)
SP systolic (mmHg)	98±6	108±3
diastolic (mmHg)	65±3	74±2
mean (mmHg)	76±3	85±3
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2.30±0.22(7)	2.44±0.16(19)
PVR (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> )	1215±164 (7)	1641±196 (19)
SVR (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> )	1921±341	2026±183
RVWI (kgm/min/m <sup>2</sup> )	1.58±0.30(7)	1.67±0.78(19)
SPA/SSP	0.82±0.09	0.93±0.05
PVR/SVR	0.74±0.01(7)	0.80±0.06(19)
SaO <sub>2</sub> (per cent)	89±4	92±2
PaO <sub>2</sub> * (mmHg)	54±21	66±4
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	33±2	30±2
pH	7.43±0.07	7.47±0.01
Ht (per cent)	46±2	45±2

Abbreviations are the same as in Table 1.

\* p<0.05

( ) number of patients.

テル検査時に右心機能が代償されていた患者は、肺高血圧の程度にかかわらず、2年以上生存する可能性が示唆された。これらの患者は肺血管抵抗<1000 dyne·sec·cm<sup>-5</sup>を示すものが多く、肺細小動脈病変に可逆性があり、血管拡張剤に反応するであろうことが推察される。

一方、I群の患者は可逆性がなく、血管拡張剤により肺細小動脈は反応せず、全身の細小動脈が反応する結果として、体血圧が降下し、心拍出量が低下するなど、adverse effectを招来してしま

う。II・III群では肺循環動態のみから可逆性を判定することはできず、100%酸素吸入法などにより、肺細小動脈の反応を確かめ、さらに有用な血管拡張剤を模索する必要がある。

我が国における調査ではPPHの死因は右心不全(53%)と突然死(37%)が2大死因であり、両者で90%を占めている<sup>5,6)</sup>。突然死は右心カテーター検査、肺動脈造影法、小手術、麻酔導入中や肺シンチグラフィー施行時などに出現しており<sup>17-23)</sup>、今回の検討では、突然死はhypoxiaを有する重篤な右心不全時にもたらされることが明らかにされた。

### 要 約

この研究の目的は自験例および全国諸施設から提供頂いた原発性肺高血圧症(PPH)83例(男18,女65,平均33歳)について、PPHの予後を右心カテーター検査の日からretrospectiveに分類し、肺循環動態の面から自然歴を明らかにすることである。検討の結果、以下の結論をえた。

1. 右心カテーター検査後3ヵ月以内に死亡した患者は右房圧が高く、心係数が著しく低下しているなど、重篤な右心不全状態にあった。
2. これに対して、2年以上生存している患者は、著明な肺高血圧を有するが、右室機能は代償されていた。
3. PPHは、診断された時点で、すでに著明な肺高血圧を有していた。経過による変化因子は、肺動脈拡張末期圧、肺動脈楔入圧、心係数、全肺血管抵抗、全肺血管抵抗/全末梢血管抵抗比であった。
4. 心係数と測定後の生存月数とはかなり密な正相関関係があり(r=0.601, p<0.01)、予後を知る指標となりうるものと考えられた。
5. 右心カテーター検査後2年以内に右心不全死した患者と、突然死した患者の間に、肺循環動態における差はみられなかった。唯一の差はPaO<sub>2</sub>で、それぞれ66±4, 54±21 mmHg (p<0.05)と、突然死群が有意に低値をとった。

文 献

- 1) Yu PN : Primary pulmonary hypertension : Report of six cases and review of literature. *Ann Intern Med* **49** : 1138-1161, 1958
- 2) Walcott G, Burchell HB, Brown AL Jr : Primary pulmonary hypertension. *Am J Med* **49** : 70-79, 1970
- 3) Kanemoto N : Primary pulmonary hypertension : A review and report of two cases. *Asian Med J* **17** : 79-124, 1974
- 4) Hatano S, Strasser T : Report on a WHO meeting : Primary pulmonary hypertension. WHO, Geneva, 1975
- 5) Annual Report of the Ministry of Health and Welfare Primary Pulmonary Hypertension Research Committee (Chairman : Sasamoto H), Japan 1976, 1977, 1978, March
- 6) Harasawa M, Oosaki G, Takishima T, Haga T, Satake T, Sagawa Y, Moriyama K, Nagano J : Primary pulmonary hypertension in Japan. *Nihon-kyobu-rinsho* **38** : 24-30, 1979 (in Japanese)
- 7) Nielsen NC, Fabricus J : Primary pulmonary hypertension with special reference to prognosis. *Acta Med Scand* **170** : 731, 1961
- 8) Rich S, Levy PS : Characteristics of surviving and non-surviving patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med* **76** : 573-578, 1984
- 9) Daoud FS, Reeves JT, Kelly DB : Isoproterenol as a potential pulmonary vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* **42** : 817-822, 1978
- 10) Lupi-Herrera E, Sandoval J, Seoane M, Bialostozky D : The role of hydralazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause. *Circulation* **65** : 645-650, 1982
- 11) Fishman AP : Unexplained pulmonary hypertension. *Circulation* **65** : 651-652, 1982
- 12) Rich S, Martinez J, Lam W, Levy PS, Rosen KN : Reassessment of the effects of vasodilator drugs in primary pulmonary hypertension : Guideline for determining a pulmonary vasodilator response. *Am Heart J* **105** : 119-127, 1983
- 13) McGoon MD, Vlietstra RE : Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. *Mayo Clin Proc* **59** : 672-677, 1984
- 14) Kanemoto N, Imaoka C, Goto Y : A case of primary pulmonary hypertension treated with prazosin and isosorbide dinitrate. *Jpn Heart J* **25** : 1085-1089, 1984
- 15) Cohen ML, Kronzon I : Adverse hemodynamic effects of phentolamine in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* **95** : 591-592, 1981
- 16) Packer M, Greenberg B, Massie B, Dash H : Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *New Engl J Med* **306** : 1326-1331, 1982
- 17) Inkley SR, Gillespie L Jr, Funkhouser RK : Two cases of primary pulmonary hypertension with sudden death associated with administration of barbiturates. *Ann Intern Med* **43** : 396-412, 1955
- 18) Caldini P, Gensini GG, Hoffman M : Primary pulmonary hypertension with death during right heart catheterization : A case report and a survey of reported fatalities. *Am J Cardiol* **7** : 519-526, 1959
- 19) Dworkin HJ, Smith JR, Bull EF : A reaction following administration of macroaggregated albumin (MAA) for a lung scan. *Am J Roentgenol* **98** : 427-433, 1966
- 20) Vincent WR, Goldberg SJ, Desilets D : Fatality immediately following rapid infusion of macroaggregates of Tc albumin (MAA) for lung scan. *Radiology* **91** : 1181-1184, 1968
- 21) Snider GL : Primary pulmonary hypertension : A fatality during pulmonary angiography. *Chest* **64** : 628-635, 1973
- 22) Bloomfield DA : Complications of angiography in primary pulmonary hypertension. *Chest* **66** : 468, 1974
- 23) James TN : On the cause of syncope and sudden death in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* **56** : 252-264, 1962