

原発性肺高血圧症の予後：
自験例の検討

Prognosis of patients
with primary pulmonary
hypertension

半田俊之介
赤石 誠
岩永 史郎
吉川 勉
阿部 純久
山田 隆康
大西 祥平
中村 芳郎
吉村ゆかり*
細田 泰弘*

Shunosuke HANDA
Makoto AKAISHI
Shiro IWANAGA
Tsutomu YOSHIKAWA
Sumihisa ABE
Takayasu YAMADA
Shohei ONISHI
Yoshiro NAKAMURA
Yukari YOSHIMURA*
Yasuhiro HOSODA*

Summary

Primary pulmonary hypertension is a rare disease entity. Clinical evaluations of such patients were deemed inadequate during a multi-center study in Japan (1976). The prognoses of our patients in Keio Hospital were evaluated, especially in terms of their clinical pictures and hemodynamic backgrounds.

The study group consisted of 15 patients, who fulfilled the clinical criteria of primary pulmonary hypertension according to the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare in Japan. There were four males and 11 females, whose age ranged from 16 to 72 years and averaged 34.7 years. Follow-up periods from the onsets were from 15 to 152 months, and they averaged 51 months.

Nine of the 15 patients were deceased, and autopsies were performed in eight. The periods from onsets to deaths were between 15 and 152 months, and averaged 53 months (4 years and 5 months). Except for four cases followed for less than 2 years, there were seven who survived over three years and four patients who were deceased in this period, but there were no differences between these groups in terms of their clinical pictures, such as age, sex and symptomatology at onset. Survivors included three patients associated with thyroid disease, one with liver cirrhosis, and one with the Sjogren syndrome.

Hemodynamically, heart rates and pulmonary artery pressures did not differ among six survivors more than 2 years after the hemodynamic evaluations and five patients who were deceased within this period. In the deceased group, however, cardiac output was low and arterio-venous differences in oxygen content were high.

In conclusion, it was difficult to estimate life expectancy by means of the clinical pictures at the times of onset. Pulmonary artery pressure, in other words pulmonary hypertension, did not relate to their prognoses. Cardiac outputs and arteriovenous differences in oxygen content were the hemodyna-

慶応義塾大学医学部 内科
*同 病理学
東京都新宿区信濃町 35 (〒160)

Department of Medicine and Pathology, School of
Medicine, Keio University, Shinanomachi 35, Shin-
juku-ku, Tokyo, 160

Received for publication October 5, 1988; accepted December 14, 1989 (Ref. No. 35-K15)

mic parameters affecting their prognoses.

Key words

Prognosis

Primary pulmonary hypertension

Cardiac output

はじめに

原発性肺高血圧症はまれな疾患である。笹本らによる厚生省特定疾患原発性肺高血圧症調査研究班(1978年)の報告によれば、我が国で新たに発見される症例の数は年間十数例にすぎない¹⁾。この全国多施設の経験を集計した成績は、我が国における原発性肺高血圧症の基本的理解となっている。しかし多施設アンケート調査の宿命でもあり、成績の基礎となる個々の施設の経験が乏しかったこともあって、臨床像やその背景となる循環動態異常の把握は必ずしも十分とは言えず、なお問題が残る。

同一の視点から全例を検討し得る自験例のみについて臨床像、循環動態の異常と予後の関連について再検討した。

対象と方法

対象は1974年より1987年の間に慶応義塾大学病院に入院精査し厚生省特定疾患調査研究班の臨床的基準により原発性肺高血圧症と診断された15症例(男性4例,女性11例,年齢16歳から72歳,平均34.7歳)である。すべての症例で右心カテーテル検査を、5例で左心カテーテル検査を行った。観察期間は平均4年3ヵ月,15ヵ月から12年8ヵ月である。観察期間を通じて行った治療は安静ないし5 Mets以下の運動制限,減塩食,強心薬,利尿薬,血管拡張薬および抗凝固療法の併用である。

結 果

1. 発症から死亡までの期間

観察期間平均4年3ヵ月(51ヵ月)間に15例中9例が死亡した。発症から死亡までの期間は15ヵ

月から12年8ヵ月(152ヵ月),平均4年5ヵ月(53ヵ月)であった。

死亡した9例中8例を剖検し,病理学的診断を行った。

2. 生命予後を規定する因子

1. 発症時の臨床像

15症例を発症から3年以上生存した7例(生存群)とそれ以前に死亡した4例(死亡群)に分けた。残る4例はなお生存しているが,観察期間が3年未満のため検討から除外した。生存群と死亡群の発症時の臨床像,すなわち年齢,性別,初発症状などについては,両群間に差を認めなかった。

生存群7症例の中3例で甲状腺疾患,1例で肝硬変,1例でシエーグレン症候群の合併を認めた。

Table 1. Results of initial cardiac catheterizations in 15 patients with primary pulmonary hypertension

Hemodynamic parameters	Mean ± SD
Heart rate (beat/min)	79 ± 12
Ao systolic pressure (mmHg)	100 ± 22
Ao mean pressure (mmHg)	79 ± 22
LV end-diastolic pressure (mmHg)	8 ± 6
PA systolic pressure (mmHg)	82 ± 23
PA mean pressure (mmHg)	53 ± 17
PC wedge mean pressure (mmHg)	5 ± 2
Cardiac output (L/min/M ²)	2.67 ± 0.95
Arterial oxygen pressure (Torr.)	71 ± 14
Difference A-V oxygen content (vol%)	5.88 ± 2.22
PA resistance (dynes·sec·cm ⁻⁵)	1118 ± 495

Pulmonary artery systolic pressure was elevated up to 82 mmHg and it was 80% of systemic pressure. Cardiac output was low. Arterio-venous difference in oxygen content was increased.

Ao=aortic; LV=left ventricular; PA=pulmonary artery; PC=pulmonary capillary; A-V=arteriovenous; PA resistance=pulmonary arteriolar resistance.

これらの疾患と肺高血圧症の間の因果関係は明らかではなかった。

なお発症から2年の時点で生存例, 死亡例を分けても同様の結果であった。

2. 発症時の循環動態

循環動態の予後に対する関与について検討した。

15症例の初回カテーテル検査成績を **Table 1** にまとめた。大動脈収縮期圧 100 ± 22 mmHg に対し, 肺動脈収縮期圧は 82 ± 23 mmHg であった。心拍出量は 2.67 ± 0.95 L/min/M² と正常下限にあり, 動静脈酸素含量較差は 5.88 ± 2.22 Vol% と増大していた。肺小動脈抵抗は 1118 ± 495 dynes·sec·cm⁻⁵ であった。なお左室拡張末期圧は 8 ± 6 mmHg であった。

初回検査の施行後2年間以上生存し得た6例とそれ以前に死亡した5例の2群に分け, 循環動態上の差を検討した (**Table 2**; **Figs. 1~3**)。残る4例はなお生存しているが観察期間が2年に達していないので検討から除外した。

死亡例は生存例に比べ心拍数が多く, 大動脈収

縮期圧は低く, 肺動脈圧は高い傾向にあったが, いずれも有意ではなかった。肺動脈収縮期圧は生存例 76.0 ± 27.3 mmHg, 死亡例 86.8 ± 24.9 mmHg で有意差がなかった。

生存例, 死亡例の動脈血酸素分圧, 心拍出量, 動静脈酸素含量較差では, 動脈血酸素分圧は死亡例で低い傾向を示したが有意差はなかった。明らかな差を示したのは心拍出量で, 生存例 3.44 ± 0.91 ml/min/M² に対し, 死亡例では 1.93 ± 0.71 ml/min/M² と異常な低値であった ($p < 0.05$)。動静脈酸素含量較差も死亡例では異常に増加し, 生存例との間に差を認めた ($p < 0.05$)。

肺小動脈抵抗は死亡例では $1,500$ dynes·sec·cm⁻⁵ を越え, 生存例の倍の値を示した ($p < 0.05$)。生存例, 死亡例の間で右室拡張末期圧, 右房平均圧には差を認めなかった。

3. 剖検病理所見

剖検診断した8例のうち, 当院で検討することのできた6例の成績を **Table 3** にまとめた。いずれの症例でも右室壁厚の増加を認め, 全例5mm以上で, 最も厚い症例は8mmであった。肺血管

Table 2. The differences in hemodynamics between survivors more than 2 years and patients deceased less than that period

Hemodynamic parameters	Survivors		Non-survivors		p value
	mean	SD	mean	SD	
Heart rate (beat/min)	75	14	83	10	ns
Ao systolic pressure (mmHg)	108	22	92	15	ns
Ao mean pressure (mmHg)	88	25	73	11	ns
LV end-diastolic pressure (mmHg)					
PA systolic pressure (mmHg)	76	27	86	25	ns
PA mean pressure (mmHg)	49	21	56	15	ns
PC wedge mean pressure (mmHg)					
Cardiac output (L/min/M ²)	3.44	0.91	1.93	0.71	0.05
Arterial oxygen pressure (Torr.)	77	16	64	9	ns
Difference A-V oxygen content (vol%)	4.73	1.04	7.93	1.97	0.05
PA resistance (dynes·sec·cm ⁻⁵)	762	371	1612	363	0.05

There were no significant differences in pulmonary artery pressures, though deceased patients had lower cardiac output and increased arteriovenous differences in oxygen content.

The flow reduction appeared to be related to elevated pulmonary arteriolar resistance.

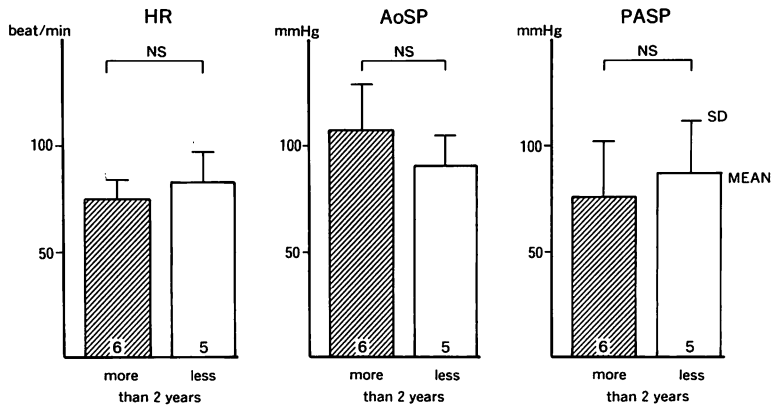


Fig. 1. Heart rate, aortic systolic pressure, and pulmonary artery systolic pressure in survivors over 2 years and patients deceased within the 2-year period after hemodynamic evaluations.

There were no differences in these parameters. The pulmonary artery pressure was not related to life expectancy.

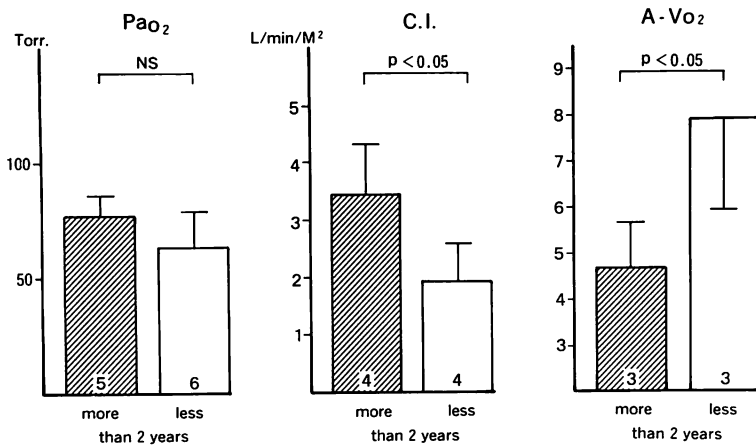


Fig. 2. Arterial oxygen pressure, cardiac output, and arteriovenous difference in oxygen content.

Cardiac output was low and the arteriovenous differences in oxygen content were high in patients deceased within 2 years. These parameters may indicate poor prognoses. Flow is essential for oxygen transport and energy metabolism.

系の変化の評価は、Heath-Edwards 分類によると、VI 度 2 例、IV 度 2 例、III 度 1 例、II 度 1 例であった。6 例中 5 例に肺動脈内血栓を認めたが、軽度であり、肺高血圧症に合併した副次的変化と考えられた。初回心臓カテーテル検査後 2 年

以上生存した症例では、器質的障害の程度が強い傾向を認めた。

3. 循環動態に regression を認めた 1 例 (Table 4)

症例：32 歳，主婦。

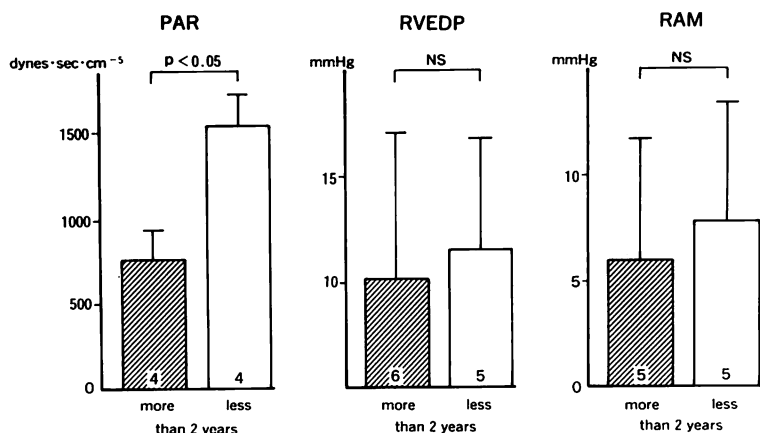


Fig. 3. Pulmonary arteriolar resistance (PAR), right ventricular end-diastolic pressure (RVEDP), and mean right atrial pressure (RAM).

There was a difference in the level of increased pulmonary arteriolar resistance, indicating it was the main cause of decrease in cardiac output. There was no difference in diastolic parameters such as in RVEDP and RAM, though they were abnormally high.

Table 3. Summary of autopsy findings in 6 patients

Number	①	②	③	④	⑤	⑥
Case age sex	FE 28 M	HK 68 F	HS 40 F	KR 36 F	IS 20 F	MA 18 F
Heart weight (gram)	330	380	400	350	300	300
RV wall thickness (mm)	8	5	5	6	6	5
Muscular pulmonary artery						
Med hypertrophy	+	++	+	++	+	+
Int thickening (cellular)			+		+	
Int thickening (fibrous)	++	++	++	++		++
Plexiform lesion		++		++		+
Dilatation lesion	+	+				
Necrotizing arteritis			+	+		
Heath-Edwards class	III	IV	VI	VI	II	IV
Thrombus formation	++	++	+	+		+

RV=right ventricular; Med=medial; Int=intimal.

発症から死亡まで3年4カ月の間に、経過を追って6回の循環動態検査を行った。NYHAの機能分類に基づく臨床症状の変動ばかりでなく、病的循環動態の緩解悪化を繰り返した。心拍出量、肺小動脈抵抗はともに増加、減少を認めた。例えば肺小動脈抵抗値は発症6ヵ月後の1,754に対し、

10ヵ月後は720 dynes·sec·cm⁻⁵に低下した。全経過を通じ肺血栓症の予防に最善の努力を傾けたが、なおかつ臨床的に感知できない微少な肺血栓症を生じ、循環動態の悪化あるいは軽快を来した可能性は否定できなかった。剖検時の肺血栓は軽度に過ぎなかった (Table 3 症例④)。

Table 4. A patient with repeated regressions in NYHA functional class and hemodynamics during the follow-up period of 31 months

Examination	①	②	③	④	⑤	⑥
Follow-up	initial	2 weeks	6 weeks	6 months	10 months	31 months
NYHA class	II	II	I-II	III	I-II	III
Heart rate (beat/min)	70	66	78	83	80	97
Ao pressure (mmHg)	104/70	96/62	130/66	85/50	92/60	78/48
PA pressure (mmHg)	85/35	97/62	91/40	110/56	75/32	108/45
PA mean pressure (mmHg)	55	52	55	68	45	65
RVEDP (mmHg)	6	6	5	6	5	4
Cardiac output (L/min/M ²)	2.3	2.3	3.1	2.1	3.5	2.2
PA resistance (dynes·sec·cm ⁻⁵)	1294	1224	936	1754	720	1461

The patient had been treated with anti-coagulants and vasodilators, in addition to the usual supportive therapy for patients with chronic congestive heart failure.

RVEDP=right ventricular end-diastolic pressure.

考 按

原発性肺高血圧症は一般に予後不良の不可逆性疾患とされる。若年女子に多く、病因についての仮説はあるものの、いまだ明らかにされていない¹⁾。国外の文献でも発症後の生命予後は数年以内とするものが多いが、まれに数十年の経過をたどる症例のあることが報告されている^{2,3)}。

発症から死亡までの期間は自験例で平均4年5ヵ月であった。個々の症例でばらつきはあるものの、この成績は厚生省調査研究班の全国統計(1978年)の平均2年9ヵ月に比べると2年近く長い。予後改善の理由として、調査研究班の経験に基づく治療法の進歩ばかりでなく、心臓カテーテル検査と直接関連した死亡が無いことを上げることができる。

各種の治療手段のうち薬物治療として、当施設では従来から使用されているジギタリス薬や利尿剤に加え、全例に諸種の血管拡張薬と抗凝固療法を併用している^{4,5)}。血管拡張薬については心臓カテーテル検査により治療効果を確認している。更に長期投与の経過中、確認のため循環動態の測定を繰り返している。効果不十分な場合には薬剤の変更を行い、有効な治療を再選択し効果が持続す

るよう努力を払う。治療一般について、診断が確定した後は患者を十分教育し、循環動態に応じて運動労作制限、減塩食を徹底するのは当然である。

従来不用意な心臓カテーテル検査が患者の生命予後に重大な影響を及ぼし、急死を招くとの報告が見られる¹⁾。すなわち心臓カテーテル検査直後の死亡が37%に達したとの成績である。諸外国の文献にも類似の危険が報告されている。これらの報告を集計した Voelkel らは、152症例のうち、31例が心臓カテーテル検査および血管造影と関連して、検査中あるいは36時間以内に死亡したとしている⁶⁾。しかし今回のシリーズでは心臓カテーテルに直接関連した死亡症例はなかった。注意すべき点として、心臓カテーテルを施行する前後の患者管理を可能な限り慎重に行うこと、カテーテルが右心室内で心室頻拍発作などの不整脈を招かぬよう操作手技に熟練すること、抗凝固療法を必ず併用すること、致命的な肺血栓の誘発を避けるため、右心カテーテル法には大腿静脈を使わないようにすることなどがあげられる。心拍出量が低下し血流が緩徐になっている症例では、静脈穿刺部の圧迫止血により、末梢静脈系に血栓が形成され易い。肺動脈造影は、心拍出量低下例では基本的に禁忌と考えられる。

生命予後に関して発症時の臨床像を検討したが、予後の良否を鑑別することはできなかった。発症初期の段階で臨床像から生命予後を予測することは困難と結論せざるを得ない。

臨床症状の背景となる循環動態については、初回の心臓カテーテル検査時、肺動脈圧は既に著しく上昇し、体血圧の 80% に達していた。肺動脈圧と生命予後の間には関連が見られなかった。つまり、診断された段階での肺高血圧症の重症度は、生命予後を決定する直接因子ではないといえる。これは従来の報告を支持する成績である⁷⁻⁹⁾。

肺動脈圧は肺血管系のインピーダンスと右室収縮による血液駆出量のバランスによる。すなわち肺循環と右心機能の相互関与により決定されることができる。肺血管系のインピーダンスがあるレベルに増大するまで、肺動脈圧は直線的に上昇するかもしれないが、それ以上になると心収縮力が伴わず、圧の増大は頭打ちとなるであろう。重症例で右室不全を生じると、収縮性の低下に加え、右室の拡大により弁輪が開大し、三尖弁閉鎖不全症を生じ、心拍出量は一層減少する。肺動脈圧は経過中にむしろ低下してくることも経験される。

将来、診断技術が進歩し、より早期に軽症肺高血圧症の診断が可能となれば、臨床症状出現の時期や、予後と肺高血圧の程度との関連が示される可能性は残されている。通常、原発性肺高血圧症における病期の流れの上で、現在の臨床診断のタイミングは、既に肺血管系のインピーダンスが著しく上昇し、不可逆性となった病態末期とすることができる。循環器系統の疾患の少ない若年女子に頻度が高く、軽症の肺高血圧症は無症状に経過するため、健康診断などの際にもチェックが不十分となることなどが、早期診断を困難とする理由の一つである。今後、予後を改善するために無症状の早期に発見し対応することが望まれる。

初回心カテーテル検査時の循環諸量のうち、生命予後と関連した指標は心拍出量であった。原発

性肺高血圧症の患者は、健常人では考えられないほど極端な低心拍出状態にも適応している場合が見られる。しかし、心拍出量が低下し、正常下限を割るような症例は、予後不良であった。心拍出量、すなわち血液循環が、酸素その他の運搬という点から生体エネルギー代謝の上で欠くべからざる基本要素であることを考えると、これは当然の帰結とも言えよう。

右室圧負荷例ではしばしば三尖弁逆流が合併するため、熱希釈法による心拍出量の正確な測定は困難な場合が多い。そこで血液の酸素運搬能を反映するもう一つの指標、動脈血の酸素供給と末梢の extraction の差である動静脈酸素含量較差を検討した。動静脈酸素含量較差は酸素供給能と末梢組織の需要とのバランスを表す。この較差は予後不良例では心拍出量の低下と関連して異常増加した。需要供給のバランスの破綻が予後と関連することが明らかとなった。

予後不良例にみる心拍出量低下は、肺小動脈抵抗の著しい増加に表される肺血管インピーダンスの上昇と、血流障害が主因と考えられた。右心不全の指標とされている右室拡張末期圧、右房平均圧は、生命予後と関連しなかった。初期診断の段階で右心不全を呈した症例でも治療により回復可能な場合もあることを示している。

原発性肺高血圧症の生命予後に直接関与する因子としては心拍出量の低下が重要であり、心拍出量低下の主因は肺血管系の抵抗増大であることが確認された。

しかし個々の症例について予後を判断する場合には、必ずしもこのような単純な概念図式を適用できないことを付け加えたい。

剖検病理所見では、Heath-Edwards 病理分類で変化の軽い症例には肺血管系の機能的調節機構がなお残存しているとも考えられ、内科的管理治療の余地が残されていたとすることができる。すなわち患者の管理治療の方法によっては、なお予後を延長し、生存が可能であったことも否定はできない。しかし逆に高度の変化を来した症例では、

内科治療の限界を越えたとも言える。この分類法で III 度を越えた場合には完全に不可逆性で、病態は進行性に悪化するとも言われている¹⁰⁾。このような場合には生命予後の改善手段として心肺同時移植など、極めてラジカルな治療手段も考慮すべきであると判断される。

結 論

発症初期の患者臨床像から予後を予測することは困難であった。肺動脈圧すなわち肺高血圧症は必ずしも予後を反映しなかった。生命予後は心拍出量の異常低下、動静脈酸素含量較差の増大と関連した。その主たる規定因子は肺血管系の抵抗増大であった。今後更に症例を集積して、より明確に結論を求める必要がある。

要 約

原発性肺高血圧症はまれな疾患であり多施設集計による従来の臨床成績では、個々の症例の評価が必ずしも十分でない。同一の視点から全例を検討し得る自験例について、臨床像、血行動態指標と予後の関連を検討した。

厚生省特定疾患調査研究班の臨床的基準による 15 症例を対象とした。男性 4 例、女性 11 例、年齢は 16 歳から 72 歳、平均 34.7 歳である。観察期間は 15 ヶ月から 12 年 8 ヶ月平均 4 年 3 ヶ月である。

1. 15 例中 9 例が死亡し、うち 8 例を剖検した。発症から死亡までの期間は 15 ヶ月から 12 年 8 ヶ月、平均 4 年 5 ヶ月であった。発症より 3 年以上観察し、なお生存している 7 例と、それ以前に死亡した 4 例とでは、年齢、性別、初発症状などの臨床像に差を認めなかった。この 7 例中 3 例で甲状腺疾患、1 例で肝硬変、1 例でシェーグレン症候群が合併していた。

2. 循環動態の関与について、心臓カテーテル検査から、2 年以上生存した 6 例とそれ以前に死

亡した 5 例とでは、心拍数、肺動脈圧には差がなかった。しかし予後の短かった例では心拍出量は明らかに低く、動静脈酸素含量較差は増大していた。

結論として、臨床像から原発性肺高血圧症の予後を推定することは困難であり、また肺動脈圧から予後を予測することもできなかった。生命予後は全体としての循環機能を反映する指標である心拍出量、動静脈酸素含量較差と関連を示した。

文 献

- 1) 厚生省特定疾患原発性肺高血圧症調査研究班：本邦における原発性肺高血圧症。昭和 52 年度研究業績 p 33, 昭和 53 年 3 月
- 2) Suarez LD, Sciandro EE, Llera JJ, Perosiso AM: Long-term follow-up in primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 41: 702-708, 1979
- 3) Fujii A, Rabinovitch M, Matthews EC: A case of spontaneous resolution of idiopathic pulmonary hypertension *Br Heart J* 46: 574-577, 1981
- 4) Handa S, Fujii I, Ohonishi S, Yamazaki H, Nakamura Y: Strategy to manage pump failure due to chronic pulmonary diseases: Pathophysiology and treatment of right ventricular overload. *Jpn Circ J* 50: 350-358, 1986
- 5) Fuster V, Giuliani ER, Brandenburg RO, Weidman WH, Edwards WD: The natural history of idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 47: 422, 1981 (abstr)
- 6) Voelkel N, Reeves JT: Primary pulmonary hypertension in *Pulmonary Vascular Diseases*. (ed by Moser KM). Dekker Inc, New York, Basel 1979, pp 573-628
- 7) Walcott G, Burchell HB, Brown AL: Primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 49: 70-79, 1970
- 8) Kanemoto N, Sasamoto H: Pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *Jpn Heart J* 20: 395-405, 1979
- 9) Nielsen NC, Fabricius J: Primary pulmonary hypertension, with special reference to prognosis. *Acta Med Scand* 170: 731-741, 1961
- 10) Wagenvoort CA: International Symposium on Pulmonary Hypertension, 1983 at Chandigarh in India