日本小児循環器学会雑誌　14巻4号　500～502頁（1998年）

＜**Editorial Comments**＞

『小児期の原発性肺高血圧』の概念

東邦大学第1小児科　佐地　勉

門間論文『小児の原発性肺高血圧』は，一施設での30年間，28例のPPH症例の臨床的観察の報告である．30年間には様々な新しい治療薬剤の変遷があり，一概には判断出来ない部分がある．これまでにも小児期での臨床像は成人のそれとは若干異なる事が報告されてきたが，その一端を知る報告であると考えられる．最近の小児期における原発性肺高血圧（PPH）のconsensusを中心に，commentを述べたい．

【疫学】

1992年の千葉大学呼吸器内科栗山教授の集計によれば，10年間で55症例のPPHが紙上発表され，これは成人例の約5分の1であったとされている．しかし門間らが行なった最近の小児肺循環研究会による全国調査の結果では，全国の主要小児科診療施設1,453施設のうち755施設から解答がよせられ，この5年間（1992．1～1997．9）で15歳未満のPPH約219例が診療をうけており，予想以上に多くの症例が存在する事が疑われる．

一般に成人での男女比は1：2に近く，成人女子における何らかの発症特異性が存在する．小児期では男女比は1：1.2～1.4と低く，自験例での小児期の発症年齢は平均9.5±2.7歳で，3分の2は8～14歳に多く集中している．

家族発症は6.4%（NIH Registry，1987），4.9%（栗山）と少ないが，男女比は約1：1と同頻度であり，遺伝的因子の関与も疑われる．親子例は6家系，兄弟例は11家系で報告がある．我々の経験した親子例は父一息子例という極めて稀な症例であった．親子例の発症では男女とも26歳前後が親の発症年齢である．

【発症前後の患児の病像】

自験17例の初発症状では，検診における心電図異常が5例（30%）あり，臨床症状出現前に既に右室肥大，右軸偏位，そして中等度の肺高血圧が存在すると思われる．この面でも学校検診の重要性を再認識させられた．発症から初診までの期間は平均9.9±6.7カ月で初期には突然の症状出現があるが，その他の症状は無く日常の学校生活には影響が無い時期が暫く続いている．この期間はその後の患児の予後，進行度を左右する極めてcriticalな期間と思われる．その他の臨床症状としては息切れ5例，失神4例，胸痛1例，易疲労感1例であった．

初回心臓カテーテルでは，平均肺血管抵抗値（Rp）は20±13単位，平均肺動脈収縮期圧（PAP）77±19mmHg，平均大動脈（AoP）102±13mmHg，肺/体血圧比0.77±0.19であった．

【予後】

自験例17例の内，死亡した症例の平均発症後生存期間は2年8カ月であった．一般に小児期では，若年発症例ほど予後不良であり，診断時の肺血管抵抗値Rpも高い．Longらの比較では発症時Rpは小児期28.1±18.1 VS成人15.4±8単位（unit・M^2）である．また病状の進行が早いとされている．事実，中学生以上の発症例では8～10年と長期に生存する症例も時に経験されるが，幼児期発症例では進行が早い印象がある．

一方肺血管拡張薬に対する急性反応は良く，小児ではより肺血管攣縮の因子が強い事が予想される．つまりこれは内皮依存性血管拡張不良による収縮因子過剰状態と考えても差支えないであろう．しかし病状の進行に伴い，内皮非依存性血管拡張も障害されるため，血管平滑筋に直接作用する薬剤の使用もやむを得ない状態となる．

【薬物療法の効果】

PPHの治療法に画期的な改善をもたらしたものはCa拮抗剤，在宅酸素，抗凝固剤，そして最近ではPGI2の経口投与，さらにPGI_2持続静注とnitric oxide（NO）吸入であろう．このPGI2持続静注療法はPPHの治療の上で，“歴史を変える可能性”があると期待している．

Presented by Medical*Online

表1　小児期原発性肺高血圧の特徴(自験例より)

1. 発症のピークは8-14歳(平均9.5±2.7歳)
2. 発症時の肺血管抵抗値，肺動脈血圧が高い (Rp＝20±13単位，PAP＝77±19mmHg，AoP＝102±13 mmHg)
3. 肺血管拡張薬に対する反応性は成人に比し高いと思われる
4. 進行が早く，生存期間が短い(平均2.8年，1カ月～9年4カ月)
5. 男女比が顕著でない(1：1.2～1.4)
6. 病初期では初診時の検査上，肺高血圧を示唆する異常所見が見い出せない事もある
7. 平均で初診の10カ月前(2～24カ月)から何等かの心症状を経験している

1987年 Rich により発表された nifedipine の大量療法により生存率の改善がみられている．酸素療法では1978年長坂らにより長期在宅酸素療法の有用性が報告され，睡眠中，労作後の低酸素による肺血管抵抗値の上昇に効果があると思われる．1984年には Fuster らにより，warfarin の効果が報告された．PPH では肺動脈内，右房内，右室内に血栓が見られこれらを予防する事は肺動脈の血栓塞栓症の合併症を防ぐことになる．

長期の治療経過に伴い，肺血管の remodeling に対する効果も期待される．発症要因ならびに発症誘因には heterogenous な因子がかかわっており，治療に際しても多因子的な治療戦略を考える必要があろう．

PGI2に次ぐ次世代の治療薬としては，endothelin-A 受容体拮抗薬の臨床応用が待たれる．

【心カテーテル検査】

PPH において心臓カテーテル検査を行なう理由は三つある．第一は直接肺動脈圧等を計測し，正しい肺血管抵抗値を算出する事，第二は他の心奇形，心疾患の合併を除外すること，三番目として薬物への急性反応をみることである．二番目の目的は概ね心エコー，肺血流シンチグラフィーにてその目的を達し得るが，他の二つはやはり他の検査では検索できない．三尖弁逆流が無い症例や，右房圧の上昇した症例では右室圧，肺動脈圧の推定も難しい．やはり治療前に一度は検査を受けることになろう．

以前から，PPH の患者では心臓カテーテル検査によって心不全が増悪し，また緊急事態が発生する可能性があると教えられてきた．この論文でも24回中7回に検査後の緊急事態が発生している．その原因としては，右心不全の症例に長時間仰臥位をとらせる事，前投薬，鎮静薬投与に伴う呼吸抑制による低酸素性肺血管攣縮の増悪や呼吸機能の低下，カテーテル中の不整脈の出現，高浸透圧の造影剤による肺血管内皮細胞の浮腫，肺動脈内への静脈血栓や右心系血栓の塞栓，急激な造影剤注入圧による右室圧，肺動脈圧の反応性上昇，左心不全の増悪，vagotony の増強，vasovagal reflex 等の影響が考えられる．検査に際しては，細心の注意を払う事が必須で“勇気ある撤退”もやむを得ない．また肺血流シンチグラフィーを行なう事によって，肺動脈血栓塞栓症を鑑別する事が可能であり，肺動脈造影を行なう必要性は，肺血流シンチグラフィで区域性の大きな欠損像が存在する時に限られる．肺末梢血管の構築を観察したい時は，出来る限り wedge angiography で済ませる方が良いと考えている．成人では最近血栓塞栓症の診断，治療が話題になっており，造影検査を行なう事が多いようであるが，Rp，PAP が比較的低い事も幸いしているのであろう．

これらの合併症を予防するためには，酸素投与，造影剤使用前のステロイド使用，利尿剤，血管拡張薬の短期使用，ミルリノン/ドブタミン静注使用，全身麻酔下でのカテーテル検査等を考慮するべきであろう．肺動脈攣縮の要素が強いと考えられる小児期の症例にはより一層の配慮が必要と思われる．

また PPH の患者に肺機能検査を行なう事も，その後の増悪を来すとの印象を持っている．

【PPH の左心不全】

予後に拘わるもう一つの重要な因子は，心機能，特に合併する左室機能不全であろう．PPH 患者の多くは潜在的な左室機能低下を合併している．PPH の左室は右室に圧排され扁平化し，内腔は極めて狭小化し冠循環にも異常をきたしている可能性がある．死因の内，心臓性急死以外の多くは，慢性の心不全死であり，右心不全

Presented by Medical*Online

表2　小児期原発性肺高血圧の管理上の注意点

1. 心臓カテーテル検査は
   ① 治療薬剤への反応性を検討する事
   ② 肺動脈血栓塞栓症を否定する事
   ③ 正確な肺血管抵抗値を算出し，生活制限，予後の判定に有用であると判断出来る事，等に関しては必要であるが，通常の診断に関しては，肺血流シンチグラフィを含めた非侵襲的検査で概ね可能である
2. 下肢からの方法では肺動脈楔入圧の測定が困難なため，上肢，頸部からの方法も考慮される
3. 繰り返す急性心不全の増悪，PH crisis，をその都度切り抜ける事が肝要．我が国でのプロスタサイクリンの使用開始までには，まだしかるべき期間が必要
4. 生存期間の延長には歩行，階段昇降を含めた生活制限とinformed consentとが必須

優位の両心不全の状態とも考えられる．言うまでもなく，PPHは肺高血圧のみで死亡するのではなく，徐々に心拍出量と血圧が低下して心不全で死亡するのである．その意味では血管拡張薬のみで急性心不全の増悪期を乗切る事は不可能であり，強心薬，カテコラミンのsupportが必要となる．その際inodilatorである，phosphodiesterase阻害剤のamrinone，milrinoneは肺動脈圧ならびに肺動脈楔入圧の低下作用があり，且つ心拍出量を保つ目的で使用され，PPHのような強度の肺高血圧症例においても効果が期待できる．今後の症例の蓄積により有用性がさらに吟味される事と思われる．

文　献

1) 栗山喬之：肺高血圧症の臨床．日本胸部疾患学会雑誌　1992；30：3—11
2) Barst RJ：Primary pulmonary hypertension in children, In Primary Pulmonary Hypertension, ed Rubin LJ, and Rich S, Lung Biology in Health and Disease. Vol 99, p175—229, Dekker, New York, 1997
3) 佐地　勉：原発性肺高血圧症の治療の変遷と最新の考えかた．小児科診療　1997；35：35—45
4) 佐地　勉：原発性肺高血圧に対するPGI2持続静注療法と生体肺葉移植．循環器専門医　1997；5：379—384

Presented by Medical*Online