

<症 例>

咯血により死亡した小児期発症原発性肺高血圧症の8年間の観察

(平成8年5月15日受付)

(平成8年9月18日受理)

帝京大学医学部溝口病院小児科¹⁾, 東邦大学医学部第1小児科²⁾

石北 隆¹⁾²⁾ 小澤 安文²⁾ 橋口 玲子²⁾

佐地 勉²⁾ 松尾 準雄²⁾

key words : 原発性肺高血圧症, 長期生存, 肺動脈破裂, トロンボキサン合成阻害剤, 経口プロスタサイクリン誘導体

要 旨

運動時の息切れを主訴に13歳で診断し8年2カ月にわたる経過観察の末, 肺動脈破裂による咯血・血胸で死亡した原発性肺高血圧症例を経験した. 剖検時の肺組織像からはHeath-Edwards分類4度のplexogenic pulmonary arteriopathyと診断した. 心不全症状の出現する以前の早期診断, 薬剤負荷試験による適切な血管拡張剤の選択, 抗凝固・抗血小板療法, 在宅酸素療法の継続, 経口プロスタサイクリン誘導体制剤(40 μ g/日/分4)などにより肺動脈圧の上昇や肺血管抵抗値の上昇に比し心係数を長期に及び維持し得たことが患者のQOLを高め長期生存を可能にした, と思われた.

はじめに

原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension: PPH)は前肺血管性の肺高血圧を来す原因不明の難病であり, 本邦でも200例以上の症例が経験されている. 心肺移植が困難な我が国をはじめ海外においても様々な薬物療法が試みられてきた. 我々は各種の薬剤を用い8年間に及ぶ経過観察を行いながらも肺動脈破裂による咯血・血胸により死亡したPPH症例を経験した. 経過を再考し本症例における長期の生存要因を考察した.

症 例

症例: 21歳, 女性(専門学校生)

主訴: 易疲労感, 呼吸困難

既往歴: 特記すべきことなし.

家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴(図1): 12歳頃より運動時の息切れを感じ, 1986年, 13歳5カ月時に初診. 胸部聴診にてII音の亢進, 胸部X線像にて左第II弓の突出, 心電図の右室負荷所見, 心臓カテーテル検査からPPHと診断した. こ

の際, 主肺動脈にスワン・ガンツカテーテルを留置し酸素, nifedipine, tolazoline, hydralazine, captopril, prazosin, isosorbide dinitrate (ISDN), isoproterenol (ISP), prostaglandin E₁ (PGE₁)などで薬剤負荷試験を行った(表1). その結果から収縮期肺動脈圧を26%低下させたnifedipine(30mg/日/分3)を在宅酸素療法とwarfarin(1mg/日/分1)と共に開始, 以後継続した. 14歳時よりwarfarinに代えトロンボキサン合成酵素阻害剤(ozagrel hydrochloride)(300mg/日/分3)と, 頭痛, 嘔気, 倦怠感, 下腿の浮腫など副作用の発現したnifedipineに代えdiltiazem(90mg/日/分3)を開始した. 肺高血圧クレーゼを呈し入院した19歳からは, 経口プロスタサイクリン誘導体制剤(beraprost sodium)(40 μ g/日/分4)を用いた. 経口プロスタサイクリン誘導体制剤投与開始後, 臨床症状はNYHA機能分類IVからIIへと改善し, 心エコー検査では肺動脈逆流の改善がみられ, 心係数も1.2から最高3.9l/min/m²へと改善した. 同時にトロンボキサンB₂/6ケトプロスタグランジンF₁ α 比(TXB₂/6-K-PGF₁ α 比)の改善もみられた. これらの薬物療法を行い入退院をくり返しながらも高等学校, 専門学校へと進学した. 1994年6月, 右心不全症状が増悪し,

別刷請求先: (〒213) 神奈川県川崎市高津区溝口74
帝京大学溝口病院小児科 石北 隆

年齢 (歳)	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
NYHA 機能分類	I	II				III	IV	II	III	IV
CTR (%)	56	58		60	57	62		56		62 68
RA (mmHg)	(5)	(4)						(5)		
RV	65/EDP7	67/EDP8		62/EDP9				111/EDP8		
PA	65/24(41)	68/26(44)						98/57(71)		
PCW	(10)									
Ao	76/45(56)	100/57(53)		71/53(60)				102/69(82)		
Ao・SaO ₂ (%)	96	91		93				88		
Rp (U・m ²)	9.5	14.2						34.8		
CI (l/min/m ²)	3.4	2.9		2.1			(1.2) (3.1)	3.9	(3.1)	(1.4)
TXB ₂ /6-K-PGF _{1α}	1.8	0.03		6.8			6.7	1.9	11	15.8
(治療) 在宅酸素療法										
利尿剤										
nifedipine-----diltiazem-----										
warfarin-----										
TXA ₂ 合成阻害剤-----										
(ozagrel hydrochloride) 経口プロスタサイクリン誘導体-----										
(beraprost sodium) NO-----										

☆心臓カテーテル検査時のCI(心係数)は熱希釈法, ()は心エコーによる計測値.

図1 臨床経過

表1 酸素および各種薬剤による負荷試験の成績

負荷薬剤	投与量	投与経路	収縮期肺動脈圧または右室圧の変化		収縮期橈骨動脈圧の変化
			前→後(mmHg)	変化率(%)	変化率(%)
100%酸素	10分	吸入	65→59	-9.2	+17.1
nifedipine	10mg	舌下	86→64	-25.6	-3.4
tolazoline	1mg/kg	肺動脈注入	65→69	+6.2	+14.5
hydralazine	50mg	経口	85→92	+8.2	-0.9
captopril	25mg	経口	92→88	-4.3	-10.2
prazosin	0.5mg	経口	82→83	+1.2	-6.1
ISDN	5mg	経皮	79→78	-1.3	-11.2
ISP	0.05μg/kg/分	持続静注	100→102	+2.0	-5.4
PGE _i	0.02μg/kg/分	持続静注	86→81	-5.8	-4.4
ozagrel	1.0μg/kg/分	持続静注 30分	62→60	-3.2	+11.3
	1.0μg/kg/分	持続静注120分	62→71	+14.5	±0

間歇的 NO 吸入療法を目的として入院した。

入院時診察所見：身長167cm, 体重51kg. 脈拍90/分, 血圧114/90mmHg. 胸部聴診ではII音の亢進とクリック音, Levine II度の肺動脈逆流雑音を認めた. 肝, 脾は触知しないが下腿の浮腫を認めた.

入院時検査所見(表2)：血小板の減少, 凝固能の低下, 蛋白・アルブミンの減少, 軽度の肝機能障害, hANP, トロンボキサン B₂の増多が認められた. 発症からそれまでの8年間, 抗核抗体は陰性であった.

胸部 X 線所見：心胸郭比は62%で著明な肺動脈基

幹部の拡張と末梢での血流減少が認められた(図2).

心電図所見：QRS 電気軸+110°, V₁はqR型でR波高2.6mV, V₆では深いS波を呈し右室負荷所見を認めた(図3).

断層心エコー図所見：右室腔の拡大, 心室中隔の左室側への突出, 多量の心嚢液貯留を認めた(図4).

入院後経過：20ppmの間歇的 NO 吸入療法を試みた. 吸入時には経皮酸素飽和度や心エコー検査での心拍出量の一時的な改善が認められた. しかし, 入院中の早朝排便直後に右肺動脈枝破裂による咯血, 血胸を

表 2 入院時血液検査

RBC	511×10 ⁴ /μl	PT	16.4 sec.
Hb	16.4 g/dl	PT (%)	53 %
Ht	48.3 %	APTT	50.3 sec.
WBC	6,600 /μl	Fbg	207 mg/dl
Plt	6.7×10 ⁴ /μl	HPT	43 %
TP	5.5 g/dl	CRP	0.1 mg/dl
Alb	3.4	IgG	1,605 mg/dl
T-Bil	2.7 mg/dl	IgA	338
GOT	23 IU/L	IgM	256
GPT	12	hANP	160 pg/ml
LDH	551	TXB ₂	380 pg/ml
ALP	222	6-K-PGF _{1α}	24 pg/ml
γ-GTP	37		
LAP	82		
ChE	188		
BUN	10 mg/dl		
Cr	0.53		

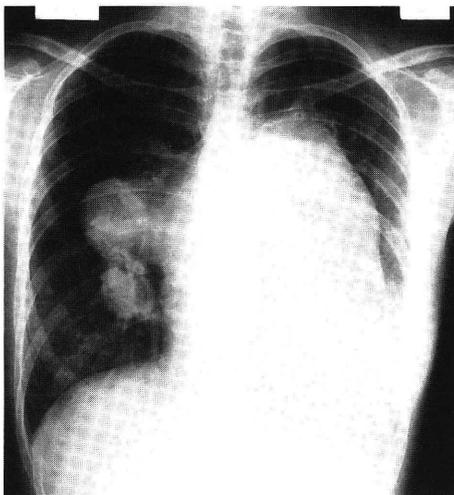


図 2 入院時胸部 X 線像

呈し急死した。全経過は 8 年 2 カ月であった。

剖検：心臓重量は450g で著明な右室肥大を認めた。右肺動脈は肺動脈弁より8.5cm の部位で1.5×1.0cm の内膜壊死と壁着血栓を伴い破裂し右血胸 (1,500ml) を認めた。肺は右中葉，左上・下葉の肺出血を認めた。肺組織像は肺小動脈の高度の中膜肥厚，内膜の線維性肥厚が認められ，多くの血管で内腔を閉塞していた。閉塞した血管を迂回するように plexiform lesion を数多く認め，一部には血管の壊死像もみられ Heath-Edwards 分類 4 度の plexogenic pulmonary arteriopathy と診断した (図 5)。肝臓は重量600g と萎縮

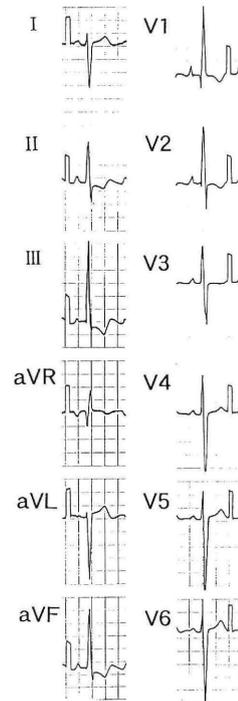


図 3 入院時心電図

し，断面に直径0.3から2cm の黄白色の散在性結節性病変を認めた。肝硬変はなく他に脾腫や食道静脈瘤など門脈圧亢進を示唆する所見もなく肝の結節性再生過形成 (nodular regenerative hyperplasia: NRH) と診断された。

考 察

PPH は1890年代以来世界で症例の蓄積があり，家族例¹⁾や薬剤の影響²⁾などが指摘されているが未だにその原因は不明であり，治療法も確立されていない。予後は極めて不良で多くは発症後平均2.8年³⁾とされている。本症例は13歳で発症した後，新しく考案された様々な治療法を試み 8 年 2 カ月間にわたって経過を観察し得た貴重な症例と思われる。

1986年，13歳時の初回入院では体血圧の変動が少なく肺動脈圧を低下させる薬剤を選択する目的で各種の血管拡張剤を用いて負荷試験を行い nifedipine を選択した。Ca 拮抗剤は Ca の血管平滑筋への流入を阻害することにより血管平滑筋を弛緩させ，肺血管抵抗を低下させる。血管拡張剤を用いた PPH の治療⁴⁾は広く報告されているが，多くの報告にみられるように本症例でも発症早期には nifedipine が最も有効と思われる。しかし，臨床的には小康状態を保ったものの翌年

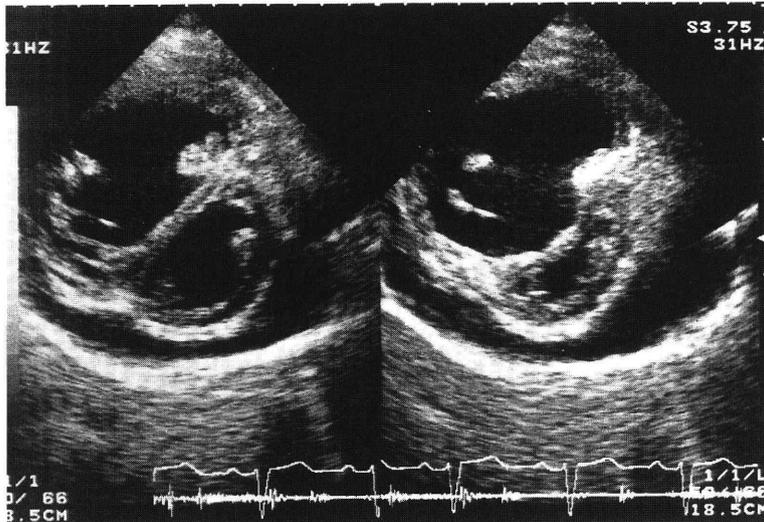


図4 入院時断層心エコー図（胸骨旁心室短軸像）

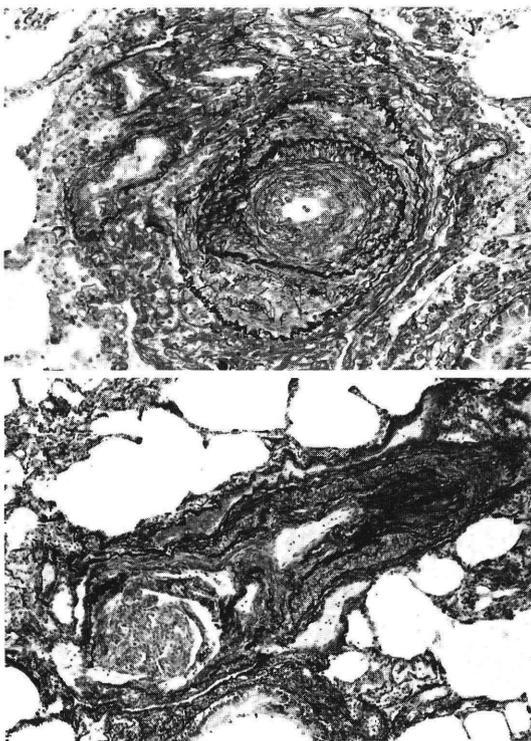


図5 剖検時の肺組織像（EVG染色）

上段：同心円状の線維性内膜肥厚，下段：plexiform lesion

の心臓カテーテル検査時には肺血管抵抗値は9.5から14.2U・m²へと上昇し，熱希釈法による心係数は3.4か

ら2.9l/min/m²へと低下していた。投与中に頭痛，嘔気，倦怠感，下腿の浮腫などの副作用を認めたためdiltiazemに変更し以後継続投与した。症例によってはCa拮抗剤により長期の効果を認めたものもある⁵⁾が，これは肺の組織変化の進行度による肺血管の反応性の差異によると考えられる。病初期に診断され肺小動脈の組織変化が軽度の症例には病状の進行を遅らせるなどの効果が期待できる。

肺高血圧症におけるプロスタグランジンとアラキドン酸カスケードの異常が指摘されている⁶⁾。我々は患児の初回入院時よりTXB₂/6-K-PGF₁α比を追跡し，トロンボキサン合成酵素阻害剤（ozagrel hydrochloride）に着目して肺高血圧に対する使用を14歳時より開始した。Ozagrel hydrochlorideはトロンボキサンA₂の産生を抑制することから肺血管収縮を軽減するであろうと考えた。投与量は300mg/日/分3としたが，肺高血圧症例に対する使用経験がそれまでなかったため適切であったかは今後の症例数の蓄積に頼らざるを得ない。静注製剤による負荷試験（表1）でも効果を得られなかったが，この時期には臨床症状の増悪はみられずNYHA機能分類IIを保持了。右心不全増悪による入院を機に投与5年6カ月に中止した。主な副作用としては下肢の出血斑が認められた。

我が国において静注用製剤は承認されていないが肺高血圧症に対する静注用プロスタサイクリン製剤療法の欧米で行われている⁷⁾。1992年（19歳）より開始した経口プロスタサイクリン誘導体制剤は呼吸困難の改善

や浮腫の軽減に加え心エコーでの肺動脈逆流の改善、心係数の改善など明らかな効果を認めた。プロスタサイクリン (PGI₂) は、血管内皮細胞においてアラキドン酸から PGH₂ を経て産生され強力な血管弛緩作用と血小板凝集抑制作用を持つが極めて不安定な物質である。経口プロスタサイクリン誘導体制剤は PGI₂ にほぼ匹敵する効力を持ちながら 6-k-PGF_{1α} への不活化が阻止され PGI₂ に比し生体内で極めて安定な化合物であるとされている。静注用製剤に比し外来通院が可能であり患者の QOL を高めることから今後の PPH 治療への可能性が示唆される。副作用は 60μg/日/分 3 の投与で顔面紅潮、頭痛、咳嗽、眠気がみられ、40μg/日/分 4 投与に変更後消失した⁸⁾。

間歇的吸入療法を行った NO は強力な肺血管拡張作用と弱い気道平滑筋弛緩作用を持ち、半減期が短く、肺泡レベルでは速やかにメトヘモグロビンとして代謝されるため全身の低血圧をきたさないという利点があり今後の発展が期待できる⁹⁾。PPH のクリーゼに対する NO 吸入療法の効果に関しては鶴田らの報告¹⁰⁾がある。

これまで述べてきた薬物療法に加え、在宅酸素療法の継続や肺高血圧症例では微小血栓が少なからず存在するため抗凝固療法の併用利尿剤をはじめとした抗心不全療法、日常生活指導は慢性の経過をたどった本症例において極めて重要であったと思われる。

PPH の経過を予測する上で右房圧、右室圧、肺血管抵抗値、心係数などが予後の推定に役立つとされており、長期生存例においては心係数の維持された症例が多く認められる^{11)~15)}。本症例では心不全症状の出現する以前に早期診断が可能であったこと、薬剤負荷試験により適切な血管拡張剤を選択したこと、抗凝固・抗血小板療法、発症早期からの在宅酸素療法、プロスタサイクリン誘導体制剤の投与が可能となったことなどにより、増加する肺血管抵抗に比し心係数を維持できたことが長期の経過観察を可能にしたと思われる。

PPH の死因はこれまで進行性の右心不全による心不全死が多くを占めていた。しかし近年では本症例のように咯血、肺出血による死亡例も PPH 症例の 3.6% に認められている¹⁶⁾。以前に比べ原疾患に対する薬物療法と心不全のコントロールが向上したため、肺血管抵抗が極度に増加した状態までも肺血流が維持され結果的に肺動脈壁が断裂するまで生存の可能性が延長したためと思われる。

尚、本症例の剖検で認められた肝の結節性再生過形

成の合併に関しては張ら¹⁷⁾が報告しているので参照されたい。

稿を終えるにあたり、本症例の肺組織像について御助言を頂いた公立刈田総合病院循環器科、八巻重雄先生に深謝致します。

文 献

- 1) 石北 隆, 梅沢哲郎, 佐地 勉, 橋口玲子, 山本真, 松裏裕行, 松尾準雄: 原発性肺高血圧症の父・息子例. 日児誌 1993; 97: 1035—1040
- 2) Thomas HL, Butt AY, Corris PA, Egan JJ, Higenbottam TW, Madden BP, Waller PC: Appetite suppressants and primary pulmonary hypertension in the United Kingdom. Br Heart J 1995; 74: 660—663
- 3) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, Levy PS, Pietra GG, Reid LM, Reeves JT, Rich S, Vreim CE, Williams GW, Wu M: Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1991; 115: 343—349
- 4) Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Elliot CG, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, Koerner SK, Levy PS, Pietra GG, Reid LM, Rich S, Vreim CE, Williams GW, Wu M: The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1623—1630
- 5) 三上修司, 島 尚司, 松本 健, 名村宏祐, 宮武博明, 岡田敏男, 水谷哲郎, 水戸 寿: 診断確定後20年間経過観察中である原発性肺高血圧症の1例. 呼と循 1994; 42: 1113—1117
- 6) 橋口玲子, 松尾準雄: 循環器疾患とアラキドン酸カスケイド. 小児科 1990; 31: 783—790
- 7) Cremona G, Higenbottam T: Role of prostacyclin in the treatment of primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1995; 75: 67A—71A
- 8) 佐地 勉, 小澤安文, 橋口玲子, 石北 隆, 山本真, 青木 裕, 松尾準雄: プロスタサイクリンと肺高血圧. 児診療 1993; 56: 1845—1854
- 9) 佐地 勉: We have NO idea. 小児科臨床 1995; 48: 2319—2327
- 10) 鶴田恵子, 青木 裕, 小澤安文, 佐地 勉, 松尾準雄: 原発性肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法の経験. 日児誌 1995; 99: 723—724
- 11) Rich S, Levy PS: Characteristics of surviving and nonsurviving patients with primary pulmonary hypertension. Am J Med 1984; 76: 573—578
- 12) Chapman PJ, Bateman ED, Benatar SR:

- Prognostic and therapeutic considerations in clinical primary pulmonary hypertension. *Resp Med* 1990; 84: 489—494
- 13) 兼本成斌：肺循環動態からみた原発性肺高血圧症の自然歴。 *J Cardiol* 1988; 18: 757—763
- 14) 大久保俊平, 内藤雅裕, 中西宣文, 大林良和, 国枝武義, 由谷親夫, 吉岡公夫：原発性肺高血圧症の予後およびその影響因子について。 *J Cardiol* 1988; 18: 1097—1107
- 15) 半田俊之介, 赤石 誠, 岩永史郎, 吉川 勉, 阿部純久, 山田康隆, 大西祥平, 中村芳郎, 吉村ゆかり, 細田泰弘：原発性肺高血圧症の予後。 *J Cardiol* 1989; 19: 877—884
- 16) 栗山喬之：肺高血圧の臨床。 *日胸疾会誌* 1992; 30: 3—11
- 17) 張 澤安, 羽鳥 努, 野中博子, 長山正史, 伊原文恵, 秋間道夫, 松裏裕行, 大島 毅, 佐地 勉：肝結節性再生性過形成を合併した原発性肺高血圧症の1剖検例。 *病と臨* 1996; 14: 663—667

A 8-Year Follow-up of Juvenile-Onset Primary Pulmonary Hypertension: A Case Report

Takashi Ishikita¹⁾²⁾, Yasufumi Ozawa²⁾, Reiko Hashiguchi²⁾,
Tutomu Saji²⁾ and Norio Matsuo²⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University School of Medicine

²⁾First Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine

A case of juvenile-onset primary pulmonary hypertension (PPH) is reviewed.

The patient was a 21-year-old female. She was diagnosed as PPH at age 13.

Several vasodilators including oxygen, nifedipine, tolazoline, hydralazine, captopril, prazosin, isosorbide dinitrate, isoproterenol and prostaglandin E₁ were tested to see whether treatment reduce the pulmonary hypertension or not.

Only nifedipine was effective in reducing the pulmonary arterial pressure by -26%. Accordingly, nifedipine and warfarin were administered. However side effects of nifedipine such as headache, nausea and fatigability appeared, another Ca⁺⁺ blockade, diltiazem, was administered in place of nifedipine, and also thromboxan A₂ inhibitor, ozagrel, administered. In this period, her NYHA functional classification was in grade II. At the age of 19, when the patient suddenly deteriorated, oral prostacyclin derivative, beraprost, was started. The clinical effectiveness was observed. Clinical symptoms of right heart failure were improved, 2-D echocardiography showed an improvement of cardiac output and TXB₂/6-k-PGF_{1α} ratio was decreased. In spite of elevated pulmonary arterial pressure, cardiac index (CI) was maintained. At the age of 21, intermittent inhaled No therapy was carried out against progressive pulmonary hypertension. Short-term improvement in symptoms, CI and Sat. O₂ was observed, but she expired suddenly by massive hemoptysis due to rupture of the right pulmonary artery. The observation period was 8 years.

Pathological findings of the lung specimens obtained by autopsy showed severe medial hypertrophy, luminal obstruction, fibrinoid necrosis of the arterioles, and plexiform lesions, which was classified as Heath-Edwards grade IV.

We speculated that predisposing factors of her long survival were early diagnosis, suitable combined vasodilator therapy including oral prostacyclin derivative, anticoagulants, and continuous oxygen inhalation at night for maintaining cardiac output.