

Fig-5 CTR

Stage2以下を軽症群、Stage3以上を重症群と考え、この2群間でKaplan-Meier法による累積生存曲線による予後の比較を行った。Fig-6に示すように、軽症群の1年、2年、3年生存率は100%、95%、88.7%と良好であったのに対して、Stage3以上の重症群の1年、2年、3年生存率は83.3%、65.9%、54.4%であり、中間生存期間も39ヶ月と両群間で明らかな有意差 ($P < 0.01$) が認められた。

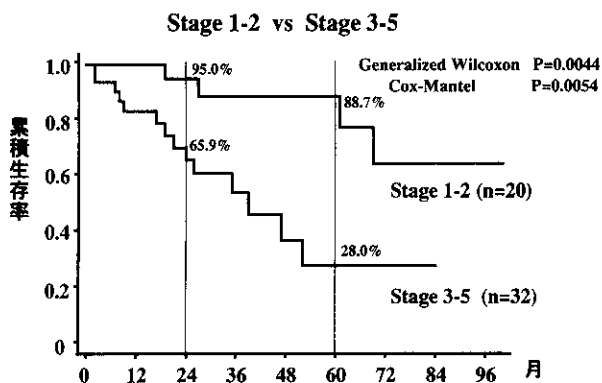


Fig-6 累積生存曲線による比較

考案・結論

原因不明で高度な肺高血圧症を呈する原発性肺高血圧症 (PPH) は、未だ確立された治療法がなく予後の極めて不良な疾患として知られている¹⁾²⁾。1980年代より本症に対して心肺の同時移植が試みられ³⁾、自覚症状の改善に加え肺高血圧の著明な軽減がみられたことより、有効かつ根本的治療法とも考えられていた。しかしその後、片肺移植にても十分な肺高血圧の改善が得られることが報告され⁴⁾、手術術式および免疫抑制剤の改良などもあり、累積生存曲線にみられる術後成績の改善も得られている。さらに、近年欧米を中心として、Ca拮抗薬大量療法⁴⁾や

PGI2の持続静注療法⁵⁾が試みられ、QOLの改善に加え生命予後の改善もみられたことから、PPHに対する第一選択の治療法ともなりつつあり、治療法の選択肢として移植療法も含めいくつか選択可能となった。しかしながら、移植医療は欧米においてもドナー不足という大きな問題があるため、適応症例の十分な検討が必要であり、PGI2持続静注療法においても、血圧の低下や持続静注に伴う感染症などの重篤な合併症の可能性もあり、適応ガイドライン作成が急務といえる。

移植療法においてレシピエントの適応基準の1つに、その残存余命が著しく制限されることがあげられており、PPHに対してもいくつかの予後推測の試みが行われている⁹⁾。一般に、PPHの予後因子としては、肺動脈圧や肺血管抵抗に加え、右室機能を反映する因子でもある右房圧や心拍出量が重要とされ⁹⁾¹⁰⁾、このほかNYHA心機能分類⁹⁾¹¹⁾や混合静脈血酸素分圧¹²⁾¹³⁾なども予後との相関が認められている。本症の治療法を選択するにあたっては、その予後を十分に考慮することが重要であり、予後を反映した重症度基準が治療のガイドライン作成に必要といえる。

今回のPPH症例における重症度分類は、心疾患患者でのQOLを評価する簡便な指標であるNYHA心機能分類を基本とし、NYHA分類のI度を最も軽症なStage1とし、NYHA分類のIV度を最重症のStage5とする5段階分類とした。このNYHA心機能分類は、一般臨床医にもよく知られた指標であるうえ、特にPPHにおいては予後推測因子の1つとしても知られている。実際に、NIHによるPPH Registryの成績⁹⁾でも、NYHA III度の症例の平均余命は2.5年、NYHA IV度では6ヶ月と報告されている。また今回、NYHA III度の症例を肺動脈平均圧 (PAm)により55mmHg以上をStage4へ、55mmHg未満の場合にはStage3へ分類した。今回Stage3および4の分類の基準として用いたPAm 55mmHgの値は、PPH症例の平均値に近い値 (Table-1) であるうえ、前述したPPH Registryの予後成績でも、PAm 55mmHg未満の症例の平均余命は4年と比較的良好であることから、2群に分ける指標として妥当なものと思われた。さらに、右心不全の合併は予後不良因子でもあることから、右心不全の既往のあるもの、ならびに胸部レントゲン写真で心胸郭比 (CTR) が60%以上のものをStage分類で1ランク上げる付帯条件が設けられている。

今回対象として用いたPPH症例は、平成9年度に実施したPPHの全国疫学調査にて収集された97例のうち、1990年以降の初回右心カテーテル検査にて診断確定された60例 (61.9%) である。対象例の年齢や性別、肺循環諸量は、アメリカやわが国においてこれまで行われた大規模

調査例と比較しても大差ないものであり (Table-1)、わが国におけるPPH症例の現状を代表するものといえる。しかしながら、今回の対象例は1990年以降の診断例で、かつ1996年度の調査時点で生存もしくは死亡が確認された症例であるため、比較的長期生存例が多く含まれていることになり、累積生存曲線にみる予後でも、1年生存率89.4%、2年生存率79.4%、3年生存率71.0%であり、中間生存期間も69.0ヶ月と通常のPPH症例と比べ良好なものであった。対象例60例のうち、診断時におけるNYHA心機能分類の記載のあった54例を、今回の重症度基準に従い分類してみると、Stage1から5まで5例から15例に分類された。そこで、各Stage毎に肺循環諸量およびCTRの分布をみると、PAmではStageによる差は明瞭ではなかったものの、Stageが重症になるにつれて肺小動脈抵抗は上昇、心係数は低下し、肺循環諸量により評価される一般的な重症度とも矛盾しないものであった。また、CTRでもStage3以上の症例で50%以上の症例の頻度が高いことも考慮し、Stage2以下(20例;37.0%)を軽症群、Stage3以上(34例;63.0%)を重症群に分類した。両群における累積生存曲線を比較したところ、明らかな有意差が認められたことから、今回の重症度基準は予後をも反映したものと考えられた。

今回作成したPPHに関する重症度基準は、QOLを反映したNYHA心機能分類を基本としているが、肺循環諸量やCTRにより評価される重症度ともよく一致しており、さらには予後をも反映する可能性も高く、今後PPHに対する内科的治療や肺移植の適応基準として有用な指標になりうるものと思われた。

文献

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216, 1987.
2. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 104:236-250, 1993.
3. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 334:296, 1996.
4. 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* 327:76, 1992.
5. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 306:557, 1982.
6. Pasque MK, Trulock EP, Kaiser LR, Cooper JD. Single-lung transplantation for pulmonary hypertension. Three-month hemodynamic follow-up. *Circulation* 84:2275, 1991.
7. 岡田 修、田辺信宏、巽浩一郎、他：呼吸不全6疾患の全国疫学調査—わが国における原発性肺高血圧症の検討— 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成9年度研究報告書 125-128, 1998.
8. Okada O, Tanabe N, Yasuda J, et al. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey in the period 1980-1990. *Intern Med* 38:12-16, 1999.
9. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115:343, 1991.
10. Rich S, and Levy PS. Characteristics of surviving and nonsurviving patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 76:573, 1984.
11. Dolara A, Camerini F, Menotti A, Thiene G. Primary pulmonary hypertension: an Italian multicenter study. *G Ital Cardiol* 18:115, 1988.
12. 岡田 修、森 典子、田辺信宏、他：原発性および膠原病性肺高血圧症の病態と予後因子—組織レベルにおける低酸素状態の臨床的意義に関して— 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成8年度研究報告書 78-82, 1997.
13. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Fyfe RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 70:580, 1984.

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺血栓内膜摘除術の 適応基準に関する検討

田辺 信宏¹⁾ 岡田 修¹⁾ 栗山 喬之¹⁾* 中西 宣文²⁾
国枝 武義³⁾**

はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する肺血栓内膜摘除術 (PTE)^{1) - 9)} は、術後著明な肺血行動態、症状の改善をもたらすとされるが、重症例の死亡率はまだまだ高く^{1), 5) - 7)}、本邦での手術適応基準は明確ではない。今回我々は、PTEの手術成績と手術の危険因子について検討し、手術適応基準を明確にすることを試みた。

対象と方法

対象は、1986年～1998年に千葉大学医学部附属病院および国立循環器病センターでPTEを施行した53例 (男19例、女34例、年齢50 ± 14 [SD] (21～73) 歳) で、NYHA II度が6例、III度が35例、IV度が12例であった。術前の平均肺動脈圧 (meanPpa) は、47 ± 7mmHg、心係数 (CI) 2.24 ± 0.58 l/min/m²、肺血管抵抗 (PVR) 953 ± 360 dyn · sec · cm⁻⁵と著明な肺高血圧を認め、低炭酸ガスを伴う低酸素血症を呈した (表1)。手術適応としては、サンディエゴグループに準じ^{2), 4)}、meanPpa

30mmHg以上またはPVR300 dyn · sec · cm⁻⁵以上、2) 血栓の中樞側が区域枝またはより近位にあり、外科的にアプローチ可能であること、3) NYHA II度以上、4) 他の重要臓器に合併症がないこと、をもって適応とした。16例は外側開胸法^{1) 8) 9)} で片側を、うち2例では二期的に対側のPTEを施行した。37例は正中切開法^{1) - 7)} で、超低体温間歇的循環停止下に、両側のPTEを施行した。生存例と術後1ヶ月以内に死亡した手術関連死亡例間で手術の術前危険因子について検討し、さらに生存例のうち術後PVRが30%以上低下し、臨床的に改善がみられた著効例とそれ以外の非著効例間、外側開胸法、正中切開法間で、術前因子および術後の改善度について比較検討した。

統計学的解析としては、術前後の比較は、paired t testで、各2群間の比較は、unpaired t testを用いた。また、術式間の手術関連死亡率の比較はFisherの直接法による検定を用い、p < 0.05を有意とした。

結果

手術関連死亡例が、11例 (20.8%) に認められたが、生存例は術前後で、meanPpaが45 ± 7から25 ± 9mmHg、PVRが820 ± 234から316 ± 185 dyn · sec · cm⁻⁵と著明な改善を認めた。また低酸素血症、低炭酸ガス血症ともにその後の経過で改善し、NYHA分類も改善した (表2)。

表1 CTEPH症例の術前検査成績

平均肺動脈圧 (meanPpa) (mmHg)	47 ± 7
心係数 (CI) (l/min/m ²)	2.24 ± 0.58
肺血管抵抗 (PVR) (dyn · sec · cm ⁻⁵)	953 ± 360
全肺血管抵抗 (dyn · sec · cm ⁻⁵)	1122 ± 393
PaO ₂ (torr)	59 ± 10
PaCO ₂ (torr)	33 ± 5

表2 生存例における手術前後の呼吸循環諸量の比較

	n=40		
	手術前	手術後	p-value
meanPpa (mmHg)	45 ± 7	25 ± 9	< 0.0001
CI (l/min/m ²)	2.39 ± 0.53	3.22 ± 0.60	< 0.0001
PVR (dyn · sec · cm ⁻⁵)	820 ± 234	316 ± 185	< 0.0001
PaO ₂ (torr) (n=37)	59 ± 9	76 ± 11	< 0.0001
PaCO ₂ (torr) (n=37)	34 ± 4	39 ± 4	< 0.0001
NYHA (n=25)	3.0 ± 0.5	1.9 ± 0.6	< 0.0001

1) 千葉大学医学部呼吸器内科

2) 国立循環器病センター心臓血管内科

3) 慶應義塾大学伊勢慶應病院内科

* 「呼吸不全」調査研究班 主任研究者

** 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

生存例と手術関連死亡例の術前因子の比較では、死亡例は、生存例に比して有意にPVRが高く、CIが低い症例であった。しかしながら両群間で、meanPpa、PaO₂に有意差は認められなかった(表3)。また、生存例のうち術後評価を行い得た40例中、33例が著効例、7例が非著効例と考えられた。著効例と非著効例間に術前の肺血行動態、血液ガスに差は認められなかったが、非著効例は、著効例に比して、%ΔPVR([術前PVR-術後PVR]×100/術前PVR)やΔPaO₂(術後PaO₂-術前PaO₂)といった肺血行動態、血液ガスの改善が悪かった(表4)。術式による比較では、両術式間で手術関連死亡率に有意差は認められなかったが、正中切開法は、外側開胸法に比して、%ΔPVRが大きく術後のPVRが低かった(表5)。

術前PVRを測定し得なかった1例を除く52例について、PVRを横軸にCIを縦軸にとってプロットすると、PVR 1100 dyn·sec·cm⁻⁵未満の症例の死亡率は、2.7%(1/38)と低く、著効例も多かったが、PVR 1100 dyn·sec·cm⁻⁵以上の症例では死亡例が多く、著効例は少なかった。PVR 1100 dyn·sec·cm⁻⁵以上でかつCIが2.0l/min/m²以下の症例の死亡率は70%と著明に高かった。

考案・結論

本研究によって、本邦で手術経験が多いとされる2施設において、①PVR 1100 dyn·sec·cm⁻⁵未満の症例が危険の低い手術適応で、より重症例では、死亡例や非著効例が多いこと、②生存例における非著効例を術前の肺血行動態や血液ガスから予測することは困難であること、③術式の違いで、死亡率に差はみられないが、肺血管抵抗の改善度は正中切開法が優っていること、などが明らかになった。

PTEの有用性については、サンディエゴグループにより、多数例の検討が報告され²⁾、手術関連死亡率も年々低下し、1995年のJamiesonの報告では5.1%とされる⁴⁾。しかしながら、他施設の死亡率は、フランス(Simmonneau, 1995⁵⁾)18%、ドイツ(Mayer, 1996⁶⁾)24%と高く、イリノイ大学のHartzらの報告では⁷⁾、PVR > 1100 dyn·sec·cm⁻⁵の症例の死亡率は41%とそれ以下の症例の死亡率5.9%に比して有意に高く、今回の報告と一致するものであった。PVR > 1100 dyn·sec·cm⁻⁵の症例においては、心拍出量の評価、血栓部位の評価を十分に行い、熟練した術者、スタッフ、設備のもとに施行されるべきと考えられる。

非著効例を術前の肺血行動態、血液ガスから予測することは困難であったが、多くの症例は、血栓が末梢優位のため十分な血栓摘除が行えず、肺血管抵抗が低下しな

表3 生存例と手術関連死亡例の術前因子の比較

	生存例 (n = 42)	手術関連死亡例 (n = 11)	p-value
年齢(年)	49 ± 13	54 ± 15	0.24
meanPpa (mmHg)	46 ± 7	50 ± 8	0.11
CI (l/min/m ²)	2.37 ± 0.54	1.70 ± 0.46	0.0007
PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	847 ± 250	1399 ± 419	<0.0001
PaO ₂ (torr)	59 ± 9	56 ± 13	0.37
PaCO ₂ (torr)	34 ± 4	31 ± 6	0.77
NYHA	3.0 ± 0.6	3.5 ± 0.5	0.026

表4 著効例と非著効例の術前因子、手術改善度の比較

	著効例 (n = 33)	非著効例 (n = 7)	p-value
年齢(年)	48 ± 12	51 ± 19	0.63
術前meanPpa (mmHg)	45 ± 7	47 ± 9	0.68
術前PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	811 ± 187	886 ± 401	0.45
術前PaO ₂ (torr)	60 ± 9	59 ± 10	0.85
%ΔPVR	65 ± 18	21 ± 28	<0.0001
ΔPaO ₂ (torr)	21 ± 12	1.9 ± 8.3	0.0019
術後meanPpa (mmHg)	22 ± 8	36 ± 7	0.0005
術後PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	264 ± 130	600 ± 196	<0.0001
術後PaO ₂ (torr)	79 ± 9	62 ± 9	0.0001

表5 手術術式による術前因子、手術改善度の比較

	正中切開法 (n = 37)	外側開胸法 (n = 16)	p-value
年齢(年)	50 ± 13	49 ± 14	0.74
術前meanPpa (mmHg)	47 ± 7	45 ± 7	0.68
術前PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	1007 ± 371	830 ± 308	0.10
術前PaO ₂ (torr)	59 ± 10	58 ± 8	0.79
%ΔPVR	65 ± 27	46 ± 17	0.03
ΔPaO ₂ (torr)	15 ± 12	22 ± 14	0.16
術後meanPpa (mmHg)	22 ± 9	28 ± 9	0.05
術後PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	268 ± 159	402 ± 204	0.03
術後PaCO ₂ (torr)	79 ± 9	74 ± 12	0.19
手術関連死亡率(%)	24.3	12.5	0.47

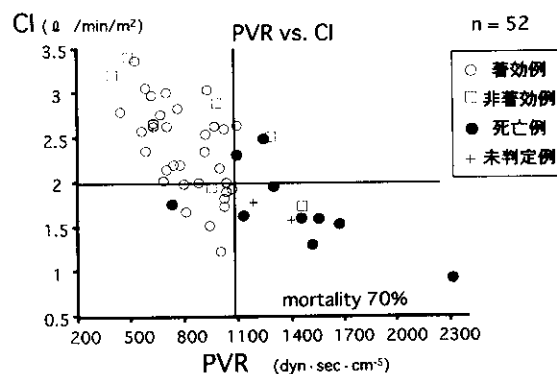


図1 肺血栓内膜摘除術の術前危険因子

かったと推測される症例であった。正確な血栓部位および2次性肺高血圧性変化の評価が今後重要であると考えられた。

術式に関しては、血栓が両側に存在すること、無血視野を得やすいことから、現在、両側に同時アプローチ可能な正中切開法が主流とされる。本研究においても、血管抵抗の改善度は正中切開法で優っていた。しかしながら術式間の死亡率に差は認められず、血栓が片側のみにある症例、末梢にある症例では、今後も選択の一つとなりうるものと考えられた。

我が国においては、1997年にCTEPHの診断基準が示され¹⁰⁾、1998年12月より治療給付対象疾患となったことから、今後、正確な診断がなされ、手術適応の考慮が必要な症例が増加するものと考えられる。手術による血行動態およびQOLの改善は著明であるが、現時点では重症例の死亡率は高く、特に末梢血栓優位の症例は手術適応とはいえない。今後、手術技術の向上に加え、肺移植の適応、内科治療の適応およびその予後などを明らかにすることが重要と考えられた。

参考文献

1. Tanabe N, Okada O, Nakagawa Y, Masuda M, et al. : The efficacy of pulmonary thromboendarterectomy on long-term gas exchange. *Eur Respir J* 1997; 10: 2066-2072.
2. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. : Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992; 5: 334-342.
3. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. : Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116-27.
4. Jamieson SW. : Treatment of pulmonary hypertension due to chronic pulmonary thromboembolism. *Jpn J Phlebol* 1995; 6: 1-12.
5. Simonneau G, Azarian R, Brenot F, et al. : Surgical management of unresolved pulmonary embolism: a personal series of 72 patients. *Chest* 1995; 107: 52s-55s.
6. Mayer E, Dahm M, Hake U, et al. : Mid term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-92.
7. Hartz RS, Byrne JG, Levitsky S, et al. : Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1225-60.
8. Chitwood WR, Lyerly HK, Sabiston DC. : Surgical management of chronic pulmonary embolism. *Ann Surg* 1985; 201: 11-26.
9. Cabrol C, Cabrol A, Acar J, et al. : Surgical correction of chronic postembolic obstructions of the pulmonary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 620-628.
10. 栗山喬之: 総括報告 慢性血栓塞栓性肺高血圧症診断基準. In: 班長 栗山喬之 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成8年度研究報告書. 1997: 1-9.

慢性血栓性肺高血圧症の臨床病態に関する研究

国枝 武義¹⁾* 中西 宣文²⁾ 佐藤 徹²⁾ 岡野 嘉明²⁾
京谷 晋吾²⁾

はじめに

慢性の血栓性肺高血圧症 (TPH) は、区域肺動脈以上の比較的太い肺動脈を広範囲に器質化血栓が閉塞する疾患であり、肺血流シンチグラム上、多発性血流分布欠損 (multiple perfusion defects) がみられる。単に急性肺血栓塞栓症が慢性になったものではない。著明は肺高血圧を伴い、予後の悪い疾患とされてきた¹⁾。古くは原発性肺高血圧症 (PPH) と混同されてきたが、肺血流シンチグラム、肺血管造影が行なわれるようになり、PPH から鑑別診断できるようになった²⁾。このように PPH と類似の病態であるが、治療法が異なるためその鑑別が必要であり、今回その臨床病態を検討した。

対象および方法

慢性血栓性肺高血圧症 (TPH) 66 例 (男 27 例、女 39 例、年齢 50 ± 13 歳、1SD) を対象とした。確定診断は心カテーテル法、心エコー法、肺スキャン法、肺血管造影法によった。肺高血圧症の診断は WHO の定義に従って肺動脈平均圧が 25mmHg を超える病態とした³⁾。血液凝固線溶系を含む各種臨床化学検査に加えて、動脈血ガス分析を施行した。胸部単純 X 線写真、その他の生理機能検査として心電図、肺機能検査を施行した。また、発症経過における病歴を詳細に聴取して、急性肺血栓塞栓症の既往の有無を調査した。

成績

1) 主要臨床症状

図 1 に示すごとく、労作時呼吸困難は 100% (66/66) の症例でみられた。次いで、顔面・下肢の浮腫が 59% (39/66) の症例でみられた。特記すべきは、肺野の血流雑音 (bruit) の聴取と失神の既往で、それぞれ 29% (19/66) と 26% (17/66) にみられた。血痰の既往と胸部単純 X 線写真の陳旧性肺梗塞陰影はそれぞれ 21% (14/66) と 20% (13/66) にみられた。深部静脈血栓は予想外に低く 17% (11/66) の頻度であった。

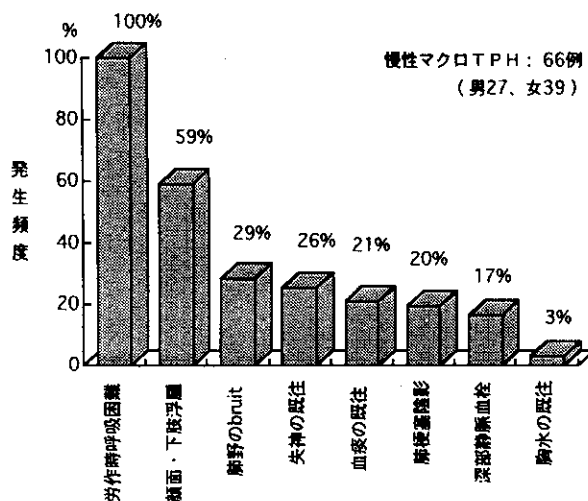


図 1. 慢性血栓性肺高血圧症の主要臨床症状

また胸水既往が 3% (2/66) にみられた。動脈血ガス値の分布は、図 2、図 3 に示すごとくで、動脈血酸素分圧 (PaO_2) は、 $\text{PaO}_2 \leq 60\text{mmHg}$ が 53% (35/66)、 $60 < \text{PaO}_2 \leq 70\text{mmHg}$ が 26% (17/66)、 $70\text{mmHg} < \text{PaO}_2$ が 21% (14/66) あった。また、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO_2) は、 $\text{PaCO}_2 \leq 35\text{mmHg}$ が 77% (51/66)、 $35\text{mmHg} < \text{PaCO}_2$ が 23% (15/66) であった。 PaCO_2 はすべて 45mmHg 以下であった。

1) 慶應義塾大学伊勢慶應病院内科

2) 国立循環器病センター心臓血管内科

* [呼吸不全] 調査研究班 分担研究者

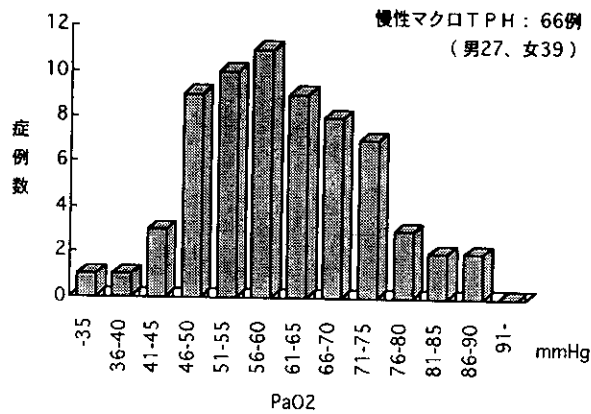


図2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症のPO₂別頻度

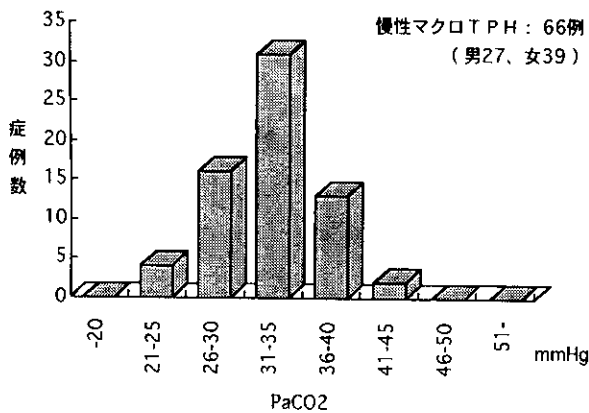


図3. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症のPaCO₂別頻度

2) 基礎疾患と急性肺血栓塞栓症の既往

TPHにおける基礎疾患の種類とその頻度を図4に示した。基礎疾患を有しないものが圧倒的に多く65% (43/66) である。

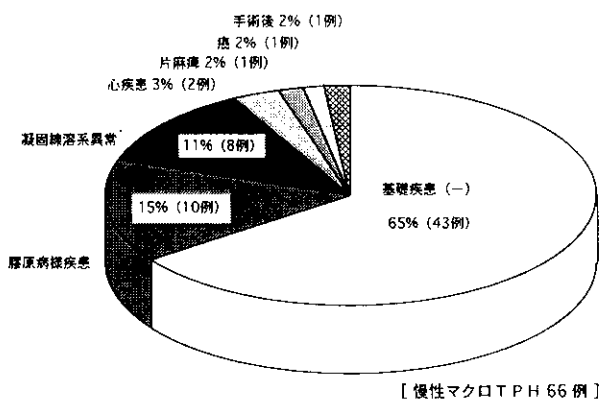


図4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の基礎疾患と頻度

を占めた。基礎疾患を有するものでは、明らかな血清免疫異常を有する膠原病様疾患が最も多く15% (10/66) であった。次いで、血液凝固線溶系異常を示す症例が、11% (8/66) でみられた。この11%には、免疫異常に続発する凝固線溶異常は含まれていない。いわば原発性の凝固線溶異常であり、自己免疫異常を示す症例は膠原病様疾患に入れた。そのほか通常の急性肺血栓塞栓症の基礎疾患として知られる片麻痺、心疾患、癌、血液疾患が2%、各1例ずつあった。基礎疾患の有無による肺血行動態の比較を表1に示した。両者間に血行動態に関する有意差はみられなかった。基礎疾患の有無による年齢分布の違いを図5に示した。平均年齢は、基礎疾患 (+) で46 ± 15歳、1SD (N=23)、基礎疾患 (-) で53 ± 12歳、1SD (N=43) であり、両者は t testで p < 0.05の有意差があった。基礎疾患を有する群で年齢が有意に若年であり、その年齢分布は20歳、30歳代で発生頻度が相対的に高いことが分かった。

表1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の肺血行動態の比較

	症例数	PAm (mmHg)	CI (l·min ⁻¹ ·m ⁻²)	TPR (mmHg·l ⁻¹ ·min)
基礎疾患 (+)	22	48 ± 11	2.17 ± 0.62	15.1 ± 6.8
基礎疾患 (-)	40	49 ± 12	2.19 ± 0.63	15.6 ± 6.4

NS, 平均 ± 1SD

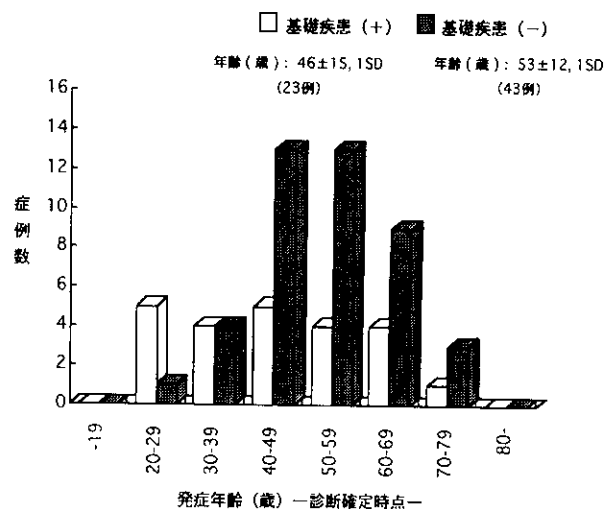


図5. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症66例における基礎疾患の有無による年齢分布の比較

急性肺血栓塞栓症の既往を有する群と有しない群の比率は図6に示すごとくで、急性肺血栓塞栓症の既往(-)の群が圧倒的に多く71% (47/66)であった。残りの29%が急性肺血栓塞栓症の既往(+)であった。この既往(-)は、慢性の血栓塞栓性の肺高血圧症が完成するまで見るべき急性期を経過していない症例であり、徐々に進行して本症を発症するものが多いことを示したものである。

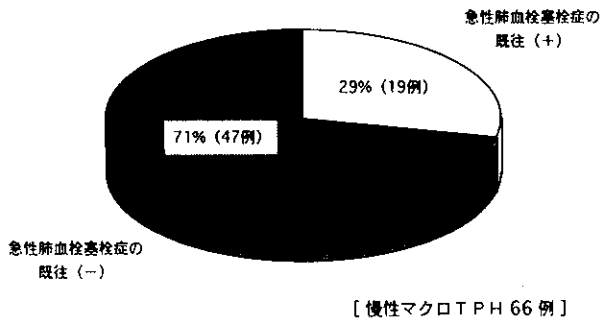


図6. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の発症に関する急性肺血栓塞栓症の既往の有無

急性肺血栓塞栓症の既往の有無による年齢分布をみたものを図7に示した。平均年齢では既往(+)群と既往(-)群の間で有意差はなかったが、年齢分布では若年で既往(+)群のウエイトが大であった。また、急性肺血栓塞栓症の既往の有無による基礎疾患の割合を比較したものを図8に示した。既往(+)群で基礎疾患(+)症例の相対的割合が高く53% (10/19)を示し、逆に既往(-)群

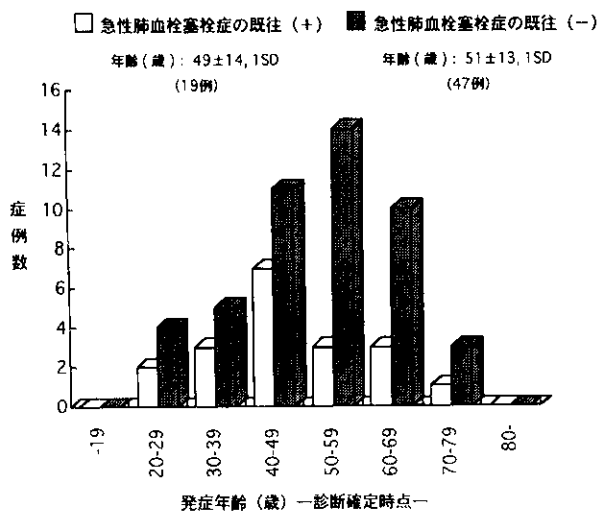


図7. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症66例における急性肺血栓塞栓症の既往の有無による年齢分布の比較

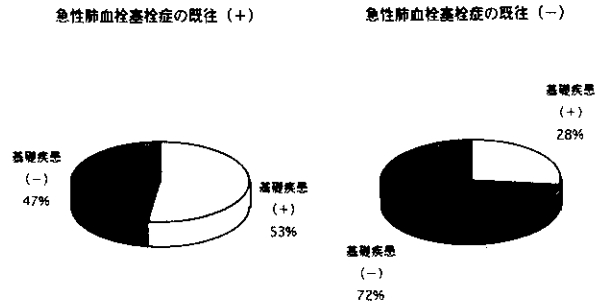


図8. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における急性肺血栓塞栓症の既往の有無による基礎疾患の割合の比較

で基礎疾患(-)症例の相対的割合が高く72% (34/47)であった。これを男女別にして、基礎疾患を有する頻度を調べたものを図9に示した。急性肺血栓塞栓症の既往(+)群では、基礎疾患を有する頻度は男性で55% (6/11)で女性で50% (4/8)と高値を示したが、とくに男女差はみられなかった。これに対して基礎疾患の少ない急性肺血栓塞栓症の既往(-)群では女性で基礎疾患を有する頻度が相対的に高かった。

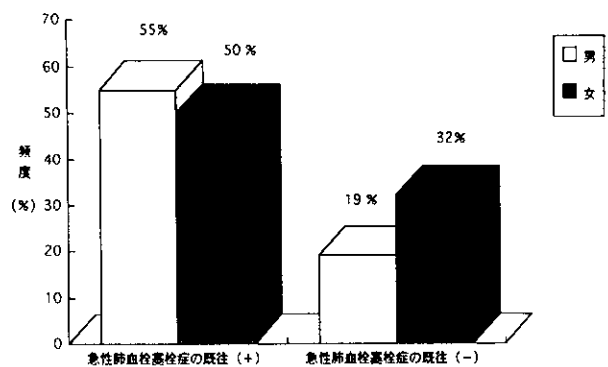


図9. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における急性肺血栓塞栓症の既往の有無による基礎疾患を有する頻度の男女別比較

考察

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (TPH) は、適切な診断をもとに、両側血栓内膜除去術を行えば治癒し得る疾患であり⁴⁾、その病態が目目される。主要臨床症状の中で注目すべき病態として、肺野のbruitがある。比較的太い肺動脈の器質化血栓の存在を示唆する重要な所見である⁵⁾。29%の症例で診られるが、本症を疑った場合には肺野の血流雑音を念頭に入れて注意深く診察する必要がある。

このbruitはPPHではみられず、重要な鑑別診断の根拠となる。本症で血痰がみられるのは肺梗塞を合併したものでその頻度は20%程度であることが分かった。なお胸水が3%の症例でみられているが、胸水も肺梗塞合併例のみ診られる所見である。深部静脈血栓の合併頻度は17%と低く診断の役には立たないことが判明した。動脈血ガス分析では、いわゆるPaO₂が60mmHg以下の呼吸不全は約半数(53%)の症例でみられたが、70mmHg以下の準呼吸不全を含めると、その頻度はおよそ8割(53+26=79%)に達した。またPaCO₂は全例45mmHg以下であり、本症の呼吸不全の型はI型呼吸不全であった⁶⁾。

TPHの発症機序の詳細は不明であり、急性肺血栓塞栓症がそのまま慢性の肺高血圧を伴う肺血栓塞栓症になるのではないことが最近ようやく明らかになった。すなわち、自他覚所見を含めた積極的な調査にもかかわらず、本症では急性肺血栓塞栓症の既往を有しない症例が71%と圧倒的に多く、これらは徐々にほとんど無症状で経過するものと考えられている。そして慢性の器質化血栓が肺動脈を閉塞して著明な肺高血圧を伴うようになることが分かっている。更に本症は、基礎疾患を有しないものが65%と圧倒的に多いこともまた、その特徴ある病態とされている。一方、基礎疾患を有するものでは、20歳、30歳の若年で相対的に発生頻度が高いことが明らかにされ、平均年齢も基礎疾患を有しないものに比べて有意に若年であることが分かった。基礎疾患としては、膠原病様疾患と先天性ならびに後天的凝固線溶系異常が主たるものであった。膠原病様疾患としたものは、診断基準から膠原病と診断できるものが半数ありその他は血清中に自己抗体が証明された自己免疫疾患が疑われる疾患であった。先天性凝固線溶異常にはプロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、ATⅢ欠乏症があり、後天性凝固線溶異常にはループスアンチコアグラント陽性を示す疾患があった。また、急性肺血栓塞栓症を経過して本症を発症するものの相対的頻度が、このような基礎疾患を有するものに明らかに多いことが判明し、本症発生に凝固線溶系の異常が関与している可能性が強く示唆された。

結論

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、原発性肺高血圧症と類似の病態であるが、治療法が異なるためその鑑別が必要でありその病態を検討した。労作時呼吸困難が全例でみられ、肺野の血流雑音(bruit)が29%、失神の既往が26%にみられ、深部静脈血栓症の合併頻度は17%と低かった。呼吸不全は53%の症例でみられ、PaCO₂は全例45mmHg以下であり、本症の呼吸不全の型はI型呼吸不全であった。無症状で発症する症例が71%と圧倒的に多く、その発症機序は不明であった。急性肺血栓塞栓症の既往を有する群と基礎疾患を有する群は若年で発症する頻度が高かった。基礎疾患の主たるものは膠原病様疾患と凝固線溶系異常で35%の症例でみられた。また、急性肺血栓塞栓症を経過して本症を発症する症例では基礎疾患を有する症例が明らかに多いことから、本症発生に凝固線溶系の異常の関与が示唆された。

参考文献

- 1) 国枝武義、中西宣文、佐藤 徹、ほか：生存曲線からみた原発性肺高血圧症(PPH)と血栓塞栓性肺高血圧症(TPH)の生命予後に関する研究。厚生省特定疾患呼吸系疾患調査研究班「呼吸不全調査研究班」平成8年度研究報告書。pp. 90-92, 1997.
- 2) 国枝武義：慢性マクロ血栓塞栓性肺高血圧症。心臓 25:1290-1292, 1993.
- 3) Hatano S, Strasser T (eds): Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
- 4) Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF et al: Experience and results of 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29 month period. J Thorac Cardiovasc Surg 106: 116-127, 1993.
- 5) Moser KM, Auger WR and Fedullo PF: Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 81:1735-1743, 1990.
- 6) 国枝武義：診断の実際。In. 肺循環障害のすべて。川上義和編、日本胸部疾患学会、東京、pp. 17-42, 1991.

肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症における体格指数 (BMI) に関する研究 —急性例との比較—

国枝 武義¹⁾* 中西 宣文²⁾ 佐藤 徹²⁾ 岡野 嘉明²⁾
京谷 晋吾²⁾

はじめに

肺血栓塞栓症は近年増加の傾向にあるといわれるが、その原因は不明である。肺血栓塞栓症の増加の実態は、各施設での急性肺血栓塞栓症の臨床例の報告の増加から知ることができる。増加の原因については、診断技術の進歩も当然考えられるが、それだけでは説明できないものがある。生活様式の欧米化、人口の高齢化の要素の関与が想定されているが、臨床例の増加に対する確たる証拠は示されていない。今回、体格指数 (BMI) を算出して、肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症の背景因子を、急性肺血栓塞栓症と対比して、肥満などの生活習慣病との関連から検討を加えた。

対象と方法

肥満の指標として、身長 (m) と体重 (kg) より、体重 (kg) / 身長 (m)² として体格指数 (body mass index, BMI) を算出した¹⁾。肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症 66 例 (男 27 例、女 39 例)、急性肺血栓塞栓症 137 例 (男 79 例、女 58 例) を対象として、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の BMI を急性肺血栓塞栓症の BMI と比較した。心カテーテル法、心エコー法、肺スキャン法、肺血管造影法により確定診断を行なった。肺高血圧症の診断は WHO の定義に従って安静時の肺動脈平均圧が 25mmHg を超える病態とした²⁾。

成績

1) 肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症の BMI 分布

肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症 66 例と急性肺血栓塞栓症 137 例の年齢分布を図 1、図 2 に示した。年齢分布では、

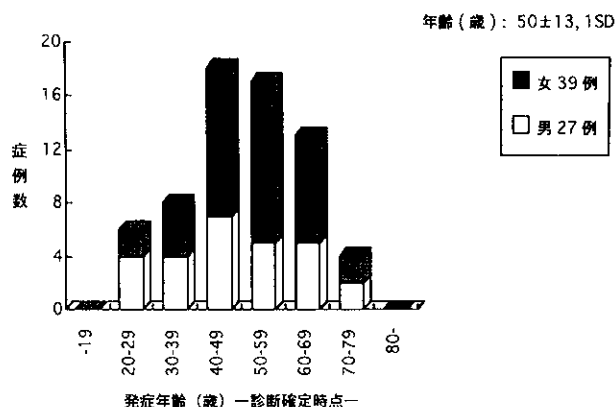


図 1. 肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症 66 例の男女別年齢分布

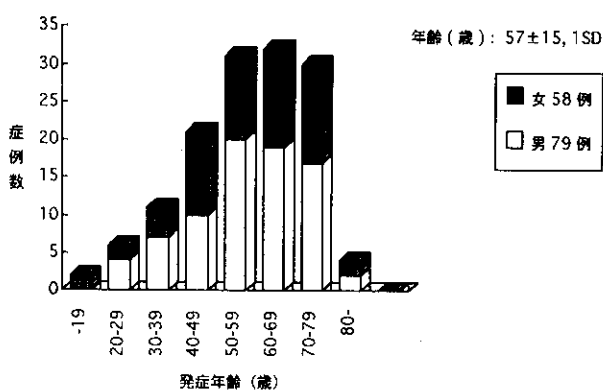


図 2. 急性肺血栓塞栓症 137 例の男女別年齢別分布

肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症は 40 歳代と 50 歳代を中心に多発し、急性肺血栓塞栓症では 60 歳代に中心があった。両者の平均年齢では、肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症は 50 ± 13 歳、1SD で、急性肺血栓塞栓症の 57 ± 15 歳、1SD に比べて有意に ($p < 0.005$) 若年であった。肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症は、約 10 歳若くて発症

1) 慶應義塾大学伊勢慶應病院内科

2) 国立循環器病センター心臓血管内科

* 「呼吸不全」調査研究班 分担研究者

することが分かった。そのBMI分布を図3、図4に示した。BMIは平均で、肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症で 21.7 ± 2.86 、1SD、急性肺血拴塞症で 22.8 ± 3.26 、1SDであり、有意差はなかったが、BMIは急性肺血拴塞症で大きい傾向にあった。肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症のBMI分布は18-20と20-22にピークがある1峰性分布を示した。これに対して、急性肺血拴塞症では、20-22と24-26にピークのある2峰性分布を示した。この分布の差異に対しては、女性の肺血拴塞症の関与によることが明かとなった。

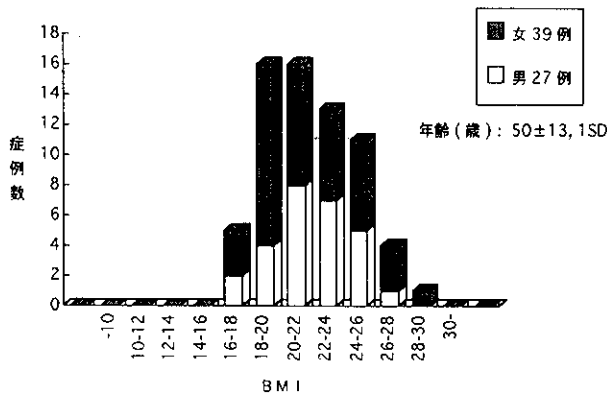


図3. 肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症66例の男女別BMI分布

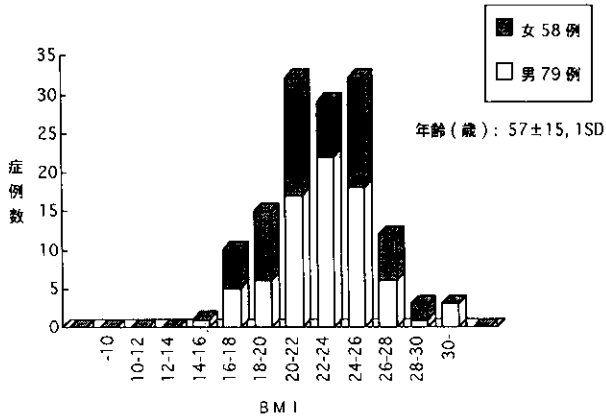


図4. 急性肺血拴塞症137例の男女別BMI分布

2) BMIからみた肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症の肥満とるい瘦

BMI ≥ 26.4 を肥満として¹⁾、肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症と急性肺血拴塞症で肥満の割合を調べたものを図5に示した。慢性マクロTPH（血拴塞性肺高血圧症）とは、肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症と同義語である。

急性肺血拴塞症で肥満は11% (15/137)であったが、肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症では8% (5/66)とさらに少なかった。男女別にみた肥満の頻度では、図6に示すごとくで慢性、急性ともに女性の関与が大であった。とくに急性肺血拴塞症の女性で肥満の頻度が高く14% (9/58)であった。逆に肥満の頻度が最も低いのは肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症の男性で4% (1/27)であった。男女別にみた肺血行動態を表1に示した。共に著明な肺動脈平均圧 (PAm) と全肺血管抵抗 (TPR) の上昇がみられ、心係数 (CI) の低下がみられたが、両者に有意差はなかった。

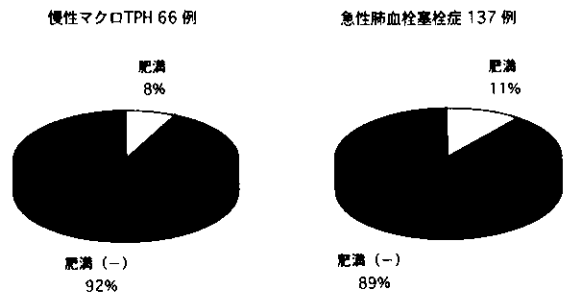


図5. 肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症（慢性マクロTPH）と急性肺血拴塞症における肥満の割合

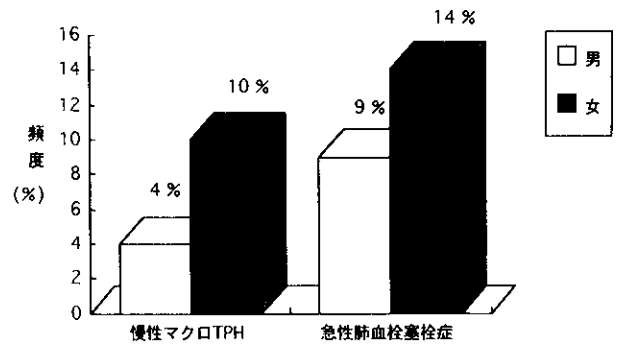


図6. 肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症（慢性マクロTPH）66例と急性肺血拴塞症137例における男女別肥満の頻度

表1. 肺高血圧を伴う慢性肺血拴塞症の肺血行動態の男女別比較

	症例数	PAm (mmHg)	CI ($l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	TPR ($\text{mmHg} \cdot l^{-1} \cdot \text{min}$)
男	27	47 ± 12	2.02 ± 0.53	15.3 ± 6.4
女	35	50 ± 12	2.31 ± 0.65	15.5 ± 6.6
全体	62	49 ± 12	2.18 ± 0.62	15.4 ± 6.5

NS, 平均 \pm 1SD

BMI < 20 のやや痩せ型の割合を調べた成績を図7に示した。肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症でBMIの20未満が32% (21/66) と高い割合を示した。急性肺血栓塞栓症ではBMIの20未満は19% (26/137) であった。男女別にみたBMIの20未満のややい瘦の頻度を図8に示した。肥満の場合と同じように、るい瘦でも慢性、急性ともに女性の関与が大であった。とくに肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症の女性でるい瘦の頻度が高く38% (15/38) であった。逆にるい瘦の頻度が最も低いのは肺高血圧を伴う急性肺血栓塞栓症の男性で15% (12/79) であった。

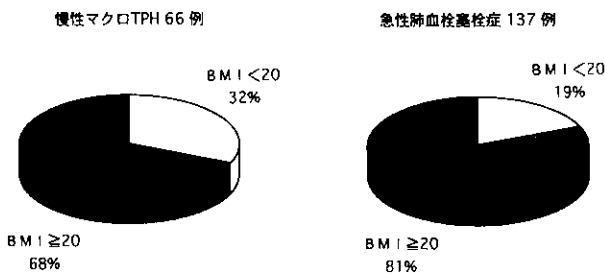


図7. 肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症（慢性マクロTPH）と急性肺血栓塞栓症におけるBMI < 20の痩せ型の割合

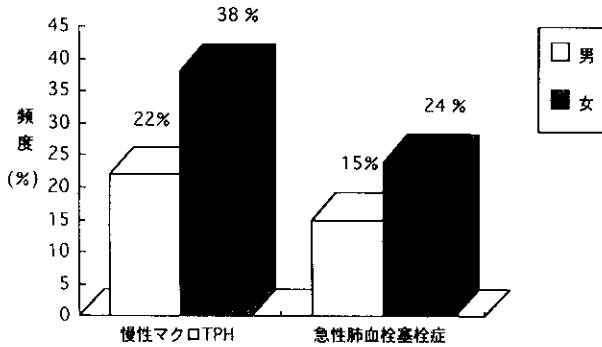


図8. 肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症（慢性マクロTPH）66例と急性肺血栓塞栓症137例におけるBMI < 20の痩せ型の男女別頻度

考察

肺血栓塞栓症は血栓性塞栓子が肺動脈を閉塞する疾患である。肺血栓塞栓症がわが国では少ないことはよく知られたことであるが、近年増加の傾向にあることは、各

施設での臨床例の報告が増加したことより知ることができ³⁾。しかし、その実態は依然不明である。肺血栓塞栓症は深部静脈血栓症（DVT）に続発して発症する疾患であり、古くよりDVTの危険因子として肥満がいわれてきており、今回、生活習慣病との関連から急性ならびに慢性の肺血栓塞栓症と主として肥満との関連を検討した。肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症は、肺の比較的太い肺動脈を器質化血栓が閉塞する疾患であり、慢性マクロの血栓塞栓性肺高血圧症（TPH）といわれる⁴⁾。慢性マクロとは、区域肺動脈以上の比較的太い肺動脈を広範囲に器質化血栓が閉塞することから、肺血流シンチグラム上、多発性血流分布欠損（multiple perfusion defects）がみられることが特徴である⁵⁾。肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症のBMIは平均21.7 ± 2.86、1SDで、急性肺血栓塞栓症のBMIは平均22.8 ± 3.26、1SDであった。BMIの分布では、急性肺血栓塞栓症は2峰性を示し、肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症は1峰性を示した。急性肺血栓塞栓症の2峰性の山のうちBMIの大きい方の山はBMIの24 - 26にあり、やや肥満傾向を示し、この山は主に女性に依存していた。肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症ではこの山は消失し、代わって女性有意の山がBMIの18 - 20にみられた。肥満の指標としてBMIを用い、日本肥満学会で定められたBMI ≥ 26.4を肥満とした¹⁾。急性肺血栓塞栓症ならびに肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症では予想外に肥満の割合は低かった。肺血栓塞栓症の中では、肥満は急性肺血栓塞栓症の女性でみられる頻度が最も高く14% (8/58) であった。肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症では、BMIの20未満の症例が32% (21/66) を占め、肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症はむしろ痩せ型であった。この痩せ型でも女性の頻度が38% (15/39) と高く、女性の関与が大であった。肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症は男性よりも女性で頻度が高く多くはやや痩せ型であり、肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症は慢性の消耗性疾患であるといえた。肺血栓塞栓症で肥満が問題になるのは、女性の急性肺血栓塞栓症であったが、その程度は軽く、急性肺血栓塞栓症の発症に及ぼす肥満の関与は少ないものと考えられた。肥満はDVTの原因になるといわれるが、DVTが有っても急性肺血栓塞栓症を起すとは限らない。急性肺血栓塞栓症では炎症を起さないDVTが原因となりやすく、炎症を起したものは血栓が局所で癒着しており、急性肺血栓塞栓症を起しにくいことが知られる⁶⁾。発赤、疼痛などの臨床症状を有するDVTは一般には臨床上有意な急性肺血栓塞栓症を起してこない。そのため、DVTの存在と急性肺血栓塞栓症の発症は併行しないことが知られてきている。

結論

肺血栓塞栓症は近年増加の傾向にあるといわれるが、その原因は不明である。深部静脈血栓症（DVT）の危険因子として肥満があり、生活習慣病との関連を検討した。肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症を対象として、体格指数（BMI）を算出して、急性肺血栓塞栓症と比較検討した。肥満（BMI \geq 26.4）の頻度は、肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症で8%と少なく、急性肺血栓塞栓症でも11%であった。肥満の割合は女性の急性肺塞栓症で多く、男性の肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症で少なかった。肥満と肺血栓塞栓症との関係では、女性の急性肺血栓塞栓症では肥満が危険因子の一つといえた。BMIが20未満を示す痩せ型の頻度が、肺高血圧を伴う慢性肺塞栓症で32%と多く、肺高血圧を伴う慢性肺血栓塞栓症は急性に比べて痩せ型であった。

参考文献

- 1) 疋田稔、斉藤康：肥満の疫学—肥満度にみる地域差と人種差. 総合臨床 46：2077 - 2082、1997.
- 2) Hatano S, Strasser T (eds) : Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
- 3) 国枝武義：肺動脈血栓塞栓症の基礎と臨床、肺動脈血栓塞栓症の疫学—わが国の現状—. 呼吸と循環 45：325 - 332、1997.
- 4) 国枝武義：慢性マクロ血栓塞栓性肺高血圧症. 心臓 25：1290 - 1292、1993.
- 5) 国枝武義：画像診断、肺血流シンチグラム. 呼吸 17：291 - 295、1998.
- 6) 国枝武義：深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の診断. 臨床科学 32：1524 - 1530、1996.

難治性肺高血圧症における血中サイトカインの解析

木村 弘¹⁾ 岡田 修¹⁾ 田辺 信宏¹⁾ 滝口 裕一¹⁾
巽 浩一郎¹⁾ 稲寺 秀邦²⁾ 松島 綱治²⁾ 栗山 喬之¹⁾*

はじめに

肺高血圧症の発症・進展には、肺動脈の内皮細胞傷害などが誘因となり、成長因子やサイトカインのアンバランスが生じることが関与すると考えられる。植物アルカロイドであるモノクロタリン (monocrotaline: MCT) を投与した実験的肺高血圧症ラットにおいては、原発性肺高血圧症の plexiform lesion において観察されるのと同様の単球・マクロファージ (M ϕ) の集簇が¹⁾、中膜肥厚を伴った肺小動脈周囲にて観察される^{2) 3) 4)}。一方、MCT 投与ラットにおける肺高血圧は IL-1 受容体拮抗薬で抑制されるが⁵⁾、IL-1 自体には単球・M ϕ の遊走、活性化作用はない。そこで、われわれは、単球/マクロファージ (M ϕ) に対して強力な遊走・活性化能を有する単球走化活性化ケモカイン (monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1; MCAF/MCP-1)^{6) 7)} に着目した。

これまで2年間における、厚生省特定疾患呼吸不全研究班での研究成果としては、1) MCT 肺高血圧ラットでは、肺内において MCAF/MCP-1 が産生され、これが M ϕ の浸潤を引き起こすとともに、オートクライン、パラクライン的に肺局所にて活性化することによって、慢性期の肺小動脈中膜肥厚や肺高血圧を引き起こすこと、2) MCAF/MCP-1 中和抗体にて、MCT によって引き起こされる M ϕ 浸潤や肺血管リモデリング、肺高血圧が抑制されること、等を報告してきた^{4) 8)}。われわれは、抗サイトカイン療法への展望をふまえ、難治性肺高血圧症の臨床例において、肺高血圧症の病因としてサイトカインが関与しうるかについて検討すると同時に、血中 MCAF/MCP-1 レベルは肺循環動態といかなる関係を有するかについて検討した。

対象と方法

安定期の右心カテーテルにて、肺動脈平均圧 ≥ 25 mmHg かつ肺毛細管楔入圧 ≤ 12 mmHg で、前毛細血管性肺高血圧症と診断された難治性肺高血圧症患者17例 (慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH) 11例と膠原病性肺高血圧症 (CVDPH) 6例) を対象とした。これらの患者に対し、副腎皮質ホルモン、抗凝固療法、PGI₂ などの血管拡張療法等の治療を受けていない時点での右心カテーテル施行日に静脈採血を行い、末梢血中の IL-1 β 、TNF α 、IL-6、MCAF/MCP-1、VEGF について ELISA 法にて測定した。さらに、右心カテーテル検査からえられた肺循環動態、血清学的検査所見等と各サイトカイン値との関連を対比解析した。

結果

1. 慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH) と膠原病性肺高血圧症 (CVDPH) における末梢血サイトカイン値

IL-1 β は CTEPH の一部症例で高値を示した。TNF α の平均値は CVDPH にて CTEPH より高値を示した ($p < 0.05$)。また、MCAF/MCP-1 は、両群ともに一部症例で高値を示した。

2. 末梢血サイトカイン値と肺循環パラメーターとの関係

各サイトカイン測定値と肺血管抵抗 (PVR) との相関関係を検討すると、CTEPH 群においてのみ、MCAF/MCP-1 と PVR との間に有意な正相関を認めた ($r = 0.84$, $p < 0.01$)。また、各サイトカイン測定値と平均肺動脈圧 (PAm) との相関では、両疾患群とも有意な関係は認められなかったが、拡張期肺動脈圧と MCAF/MCP-1 との間には正相関の傾向を認めた ($p < 0.1$)。

3. MCAF/MCP-1 と免疫グロブリン値、血清補体価との関係

CTEPH 群において、MCAF/MCP-1 と肺血管抵抗との間に相関を認めたため、免疫グロブリン値 (IgG、IgA、IgM) および血清補体価 (C3、C4、CH50) と末梢血 MCAF

1) 千葉大学医学部呼吸器内科

2) 東京大学大学院社会予防医学

* 「呼吸不全」調査研究班 主任研究者

/MCP-1との関連を検討したが、明らかな関連は認められなかった。

考察および結論

今回の検討より、CTEPH群では、末梢血MCAF/MCP-1は肺高血圧の病勢の一部を反映することが推測された。この機序として、CTEPH群においては、まず、“炎症性因子（単球・M ϕ の活性化）が関与する可能性”があげられる。しかし、MCAF/MCP-1が肺血管抵抗と相関することより、これ以外にも、“機械的因子（sheer stress）がMCAF/MCP-1の産生を促し、肺内M ϕ の遊走・活性化を亢進させ、これが炎症性因子を含めた病態を増強する可能性”が考えられた。

肺高血圧の治療にとって、単球/M ϕ の制御が病因的に重要な因子となりうることは、MCTを用いた肺高血圧症モデルにて報告した¹¹⁾。さらに、今回の検討では、CTEPH群においても単球/M ϕ が肺高血圧症と因果関係を持っていることが示された。しかし、なぜMCAF/MCP-1が肺血管抵抗と相関するかの詳細は不明である。MCAF/MCP-1の亢進によってもたらされる単球/M ϕ の活性化は、同時に、単球/M ϕ がもつ他の重要な機能を修飾する。TGF- β 、MIP-1 α やVEGF等の増殖因子が肺血管内皮もしくは肺動脈平滑筋に作用して、肺高血圧をもたらし可能性も考えうる^{9) 10) 11)}。さらに、MCAF/MCP-1自身も平滑筋増殖作用や血管新生作用を有することが報告されている¹²⁾。

うっ血性心不全の発症には、免疫反応と炎症反応が病因的役割を演じていることが近年になり報告された¹³⁾。さらに、重症例ほどMCAF/MCP-1が高いことやMCAF/MCP-1濃度と左室ejection fractionとの間には負の比例関係があることも報告されており、ケモカインが心不全の病因として関与することが明らかとなった。また、心不全ラットモデルでの解析結果からは、左室肥大や心不全の発生は、機械的要因に基づくsheer stressを介して、心筋中のM ϕ 浸潤やMCAF/MCP-1 mRNAの発現、血管内皮細胞と心筋間質中のM ϕ 内でのMCAF/MCP-1蛋白発現が観察されている¹⁴⁾。

今後、さらなる分子生物学的手法の応用により、難治性肺高血圧症に対する抗サイトカイン療法への展望をふまえた研究を、臨床検体、in vivoおよびin vitroの解析を通じ発展させる必要がある。

参考文献

1) Tuder RM, Groves B, Badesch DB, and Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and

elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 144 : 275-285, 1994.

2) Sugita T, Stenmark KR, Wagner WW Jr, Henson PM, Henson JE, Hyers TM, Reeves JT. Abnormal alveolar cells in monocrotaline induced pulmonary hypertension. *Exp Lung Res* Nov 5 : 201-215, 1983.

3) Rosenberg HC and Rabinovitch M. Endothelial injury and vascular reactivity in monocrotaline pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 255 : H1484-H1491, 1988.

4) Kimura H, Kasahara Y, Kurosu K, Sugito K, Takiguchi Y, Terai M, Mikata A, Natsume M, Mukaida N, Matsushima K, Kuriyama T. Alleviation of monocrotaline-induced pulmonary hypertension by antibodies to a monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1. *Lab. Invest.* 78 : 571-581, 1998.

5) Voelkel NF, Tuder RM, Bridges J, and Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist treatment reduces pulmonary hypertension generated in rats by monocrotaline. *Am J Respir Cell Mol Biol* 11 : 664-675, 1994.

6) Matsushima K, Larssen CG, DuBois GC, and Oppenheim JJ. Purification and characterization of a novel monocyte chemotactic and activating factor produced by a human myelomonocytic cell line. *J Exp Med* 169 : 1485-1490, 1989.

7) Yoshimura T, Robinson EA, Tanaka S, Appella E, and Leonard EJ. Purification and amino acid analysis of two human monocyte chemoattractants produced by phytohemagglutinin-stimulated human blood mononuclear leukocytes. *J Immunol* 142 : 1956-1962, 1989.

8) 木村 弘、笠原靖紀、黒須克志、杉戸一寿、滝口裕一、三方淳男、向田直史、松島綱治、栗山喬之。実験的肺高血圧症ラットにおける単球走化活性化因子(MCAF/MCP-1)の解析とMCAF抗体療法。厚生省呼吸不全調査研究班平成9年度報告書。151-155, 1998.

9) Voelkel NF, Hoepfer M, Maloney J, Tuder RM. Vascular endothelial growth factor in pulmonary hypertension. *Ann NY Acad Sci* 796 : 186-

- 193, 1996.
- 10) Fartoukh M, Emilie D, Le Gall C, Monti G, Simonneau G, Humbert M. Chemokine macrophage inflammatory protein-1 α mRNA expression in lung biopsy specimens of primary pulmonary hypertension. *Chest* 114 (Suppl) : 50S-51S, 1998.
 - 11) Tuder RM, Voelkel NF. Pulmonary hypertension and inflammation. *J Lab Clin Med* 132 : 16-24, 1998.
 - 12) Isik FF, Rand RP, Gruss JS, Benjamin D, Alpers CE. Monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in hemangiomas and vascular malformations. *J Surg Res* 61 : 71-76, 1996.
 - 13) Aukrust P, Ueland T, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aas H, Kjekshus J, Simonsen S, Froland SS, Gullestad L. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 97 : 1136-1143, 1998.
 - 14) Shioi T, Matsumori A, Kihara Y, Inoko M, Ono K, Iwanaga Y, Yamada T, Iwasaki A, Matsushima K, Sasayama S. Increased expression of interleukin-1 beta and monocyte chemoattractant protein-1 in the hypertrophied and failing heart with pressure overload. *Circulation Research*. 81 (5) : 664-71, 1997.

慢性肺血栓塞栓症における肺高血圧症合併の有無に関する 凝固線溶機構と血管内皮細胞の関与

福永 興彦¹⁾ 金沢 実²⁾* 佐藤 長人¹⁾ 川合 陽子³⁾
片桐 尚子³⁾ 渡辺 清明³⁾ 山口佳寿博¹⁾

はじめに

生活習慣の欧米化や人口の高齢化にともなう近年、本邦における肺血栓塞栓症の頻度は増加傾向にある¹⁾。この中で、突然の労作時呼吸困難や胸痛に始まり、致死的な経過をたどる急性肺血栓塞栓症 (acute pulmonary thromboembolism; APTE) と、急性期を過ぎてもなお6ヶ月以上にわたり血栓が残存し、慢性的に肺動脈が閉塞する慢性肺血栓塞栓症 (chronic pulmonary thromboembolism; CPTE)、さらにこのなかでも肺高血圧 (pulmonary hypertension; PH) を伴う CPTE すなわち慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) が存在する。

米国では APTE の 0.1~0.2% が CTEPH との報告があるが²⁾、実際 CTEPH の発症機序は不明であり、APTE の血栓残存がその一因として考えられるものの、発症年齢や病態の特徴などから同一疾患であることすら疑問視されている。また、血栓塞栓症の慢性化には血液凝固機構の異常、線溶活性の低下などの関与が疑われるが、未だ確証に乏しく、また発症頻度からもこれらの因子が単独で CTEPH をきたすとは考えにくい。一方、肺血栓塞栓症には血栓が残存したり、反復するにも関わらず PH を合併しない症例もあり、PH の発生に血管内皮細胞などを介する異なった機序が関与する可能性が高い。

本研究では CPTE を PH の合併の有無、さらに APTE と診断され、その後改善を認めた症例を APTE 改善例として対比させ、血液凝固線溶および血管内皮細胞マーカーを測定し、肺血栓塞栓症の慢性化と PH の発症機序について検討した。

対象と方法

慶應義塾大学病院で臨床的に肺血栓塞栓症が疑われ、肺血流シンチグラムを施行し、PIOPED Study³⁾ の high probability と判定された症例、および intermediate probability でも肺血管造影を施行して診断した症例を対象とした。1997年6月から1998年4月までに臨床的に APTE と考えられ、その後6ヶ月以内に肺血流シンチグラムを施行し血流欠損、および肺高血圧の改善を認めた症例13症例を APTE 改善群、1992年から1998年に2回以上肺血流シンチグラムを施行し、最低6ヶ月間以上血流欠損の残存を認めた23症例を CPTE 群とした。対象の平均年齢、男女比は APTE 改善群で59歳、男性6例、女性7例、CPTE 群で61歳、男性13例、女性10例であった。肺血流シンチグラムの評価は呼吸器内科医4名で行った。PH の診断は慢性安定期の肺動脈平均圧 25mmHg 以上とした。右心カテーテル検査を施行できなかった症例は経皮的心エコー法より推定した肺動脈圧を代用した。CPTE 群を PH を合併した CPTEPH (+) 群 (n=11)、PH を合併していない CPTEPH (-) 群 (n=12) に分類した。いずれの対象も抗凝固療法のみ施行された症例とし、血栓溶解療法が施行された症例は除外した。また、肝硬変を含めた肝機能障害者および播種性血管内凝固症候群の合併が疑われた症例も除外した。

凝固線溶機構のスクリーニングとして APTT (activated partial thromboplastin time)、PT (prothrombin time)、血小板数、フィブリノーゲン、FDP (fibrin degradation product)、SFMC (soluble fibrin monomer complex)、D-dimer、TAT (thrombin-antithrombin III complex)、PIC (plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex)、 α_2 PI を測定した。凝固線溶異常症の検索は AT (Antithrombin) III、プロテイン C、プロテイン S、抗リン脂質抗体、APC resistance、Plasminogen、Heparin cofactor II を測定して行った。また、血管内皮細胞マ-

1) 慶應義塾大学医学部内科

2) 埼玉県立循環器・呼吸器病センター

3) 慶應義塾大学医学部中央臨床検査部

* 「呼吸不全」調査研究班 研究協力者

カーとして、トロンボモデュリン (TM)、von Willebrand factor (vWf)、t-PA (tissue plasminogen activator)、tPA-PAI complex を測定した。

なお、統計学的検討は各群間には Analysis of variance (ANOVA) による検定後、Fisher の多群間比較を施行した。基礎病態の出現頻度を χ^2 検定を用いて検討した。p 値が 0.05 以下の場合に有意差ありと判定した。

結果

対象とした APTE 改善群 (n = 13) および CPTE 群 (n = 23) の基礎疾患を比較した。深部静脈血栓症を APTE 改善群 38%、CPTEPH (-) 群 50%、CPTEPH (+) 群 36% に認めたが有意差は認められなかった。基礎疾患の悪性腫瘍の有無については APTE 改善群で 77%、CPTEPH (-) 群 8%、CPTEPH (+) 群 0% で有意差を認め悪性腫瘍が APTE の危険因子であることが示唆された。一方 CPTE 群では抗リン脂質抗体を含む凝固線溶異常を 39% (CPTEPH (-) 群 : 50%、CPTEPH (+) 群 : 27%、APTE 改善群 : 0%) に認め、APTE 群に比べて有意差を認めた。CPTEPH (-) 群で認められた凝

表1 血液凝固線溶系の変化

	正常値	APTE	CPTE 群	
		改善群 (n=13)	PH (-) (n=12)	PH (+) (n=11)
PLT	10-35 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	24	23	28
FNG	180-360 (mg/dl)	314	308	370
FDP	100 未満 (ng/ml)	95	72	144 †
D-dimer	1 未満 ($\mu\text{g/ml}$)	0.6	0.4	1.7 *†
TAT	4 未満 (ng/ml)	2.4	1.9	4.0
PIC	0.8 未満 ($\mu\text{g/ml}$)	1.0	0.8	1.2
$\alpha 2$ -PI	80-120 (%)	109	119	108

* : p < 0.05 : APTE との比較

† : p < 0.05 : PH (-) CPTE との比較

表2 血液凝固線溶系の変化

	正常値	APTE	CPTE 群	
		改善群 (n=13)	PH (-) (n=12)	PH (+) (n=11)
TM	6-12 (TU/ml)	13.8	10.5	9.5
vWf	60-170 (%)	152	137	194 †
tPA	10 未満 (ng/ml)	7.6	7.1	8.7
tPA-PAI c.	3.7-14 (ng/ml)	14.8	15.9	17.4

† : p < 0.05 : APTE との比較

固線溶異常は AT III 欠乏症 3 例、抗リン脂質抗体陽性 1 例であった。また、CPTEPH (+) 群では抗リン脂質抗体陽性 1 例、本態性血小板増多症 1 例、骨髓異形成症候群 1 例、Plasminogen 欠乏症 1 例であった。APC resistance、プロテイン C、S、Heparin cofactor II 欠乏症は認められなかった。また CPTEPH (+) 群の平均肺動脈圧は 42.2 ± 10.9 mmHg であった。

CPTE 症例を PH の合併の有無そして APTE 改善症例と対比させ、凝固線溶系および血管内皮細胞マーカーを測定した結果を示す (表 1、2)。凝固線溶系では CPTEPH (-) 群よりも CPTEPH (+) 群で FDP および D-dimer が有意に上昇していた (図 1、2)。血管内皮細胞マーカー

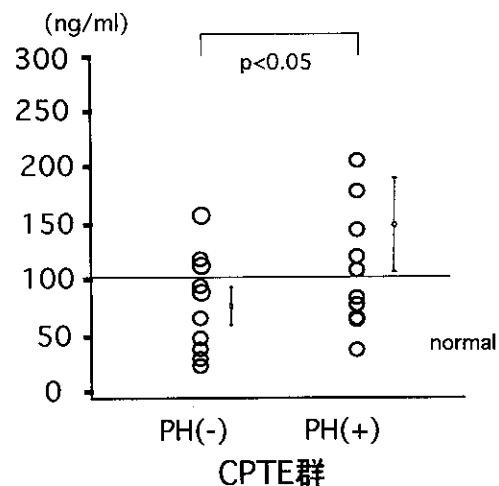


図1 凝固線溶系の指標 - FDP - の比較

PH を伴わない CPTE よりも PH を伴う CPTE で FDP が有意に上昇していた。

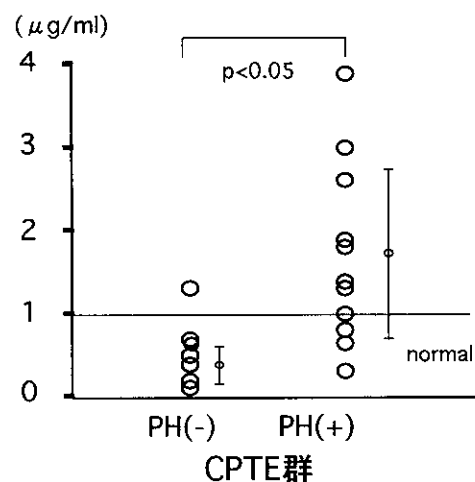


図2 凝固線溶系の指標 - D-dimer - の比較

PH を伴わない CPTE よりも PH を伴う CPTE で D-dimer が有意に上昇していた。

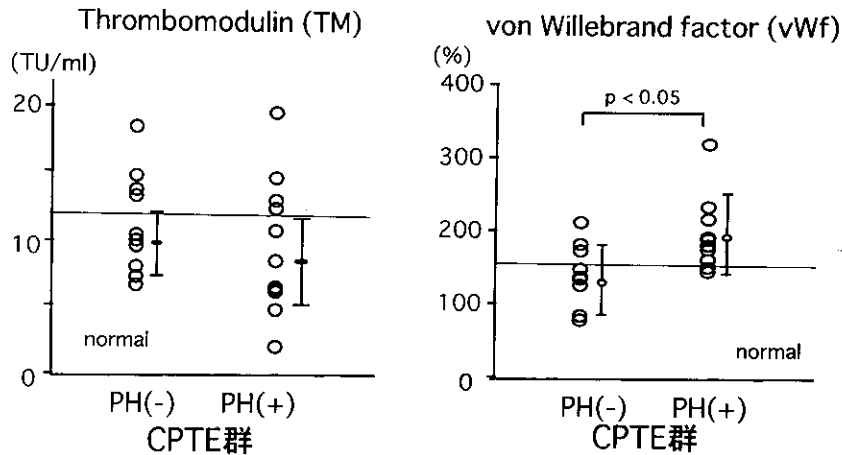


図3 血管内皮マーカーの指標 - TM, vWf - の比較

- (左) 血管内皮細胞マーカーである Thrombomodulin (TM) は各群間では差はなかった。
- (右) 血管内皮細胞マーカーである von Willebrand factor (vWf) はPHを伴わないCPTeよりもPHを伴うCPTeで有意に上昇していた。

の検討では (表2)、TMは各群間に有意差はなかったが、vWfはCPTePH (-) 群よりもCPTePH (+) 群で有意に上昇していた (図3)。

考案・結論

CPTeにおける血液凝固線溶機構と血管内皮細胞の関与をPHの有無で2型に分類し、比較検討した。同時にAPTE改善例についてもこれら2型と比較検討した。CPTe症例はAPTE症例に比し発症年齢が低いことが指摘されているが⁹⁾、本検討においては差を認めなかったが検討症例数の少ないことがその一因と考えられた。CPTe症例の平均発症年齢は本報告で62歳とより高齢であり、これは今回の検討で80歳以上の高齢者にも積極的に非侵襲的な肺血流シンチグラムを行いCPTeと診断しており、結果的に年齢層が高くなったと推測された。

基礎疾患の検討ではCPTe群において深部静脈血栓症 (DVT: deep vein thrombosis) の合併が多い傾向にあった。ただし、悪性腫瘍とDVTの両方を基礎疾患に有するかどうかの検討についてはCPTe群に比しAPTE改善群で有意に高かった。今回の検討においてAPTE改善群は悪性腫瘍の術後に発症した症例が多く、Cailleuxら⁹⁾の検討にあるように悪性腫瘍の術前にDVTの検索を行うことでAPTEの発生頻度を低くできること、発症を認めた場合でも適切な抗凝固療法を行うことで改善を期待できることが示唆された。またCPTe群では抗リン脂質抗体、ATⅢ欠乏症などの凝固線溶異常の占める割合が高く、臨床的に本群が疑われた際には抗リン脂質抗体を含め凝固線溶異常の検討が必要と考えられた。

血液凝固線溶系はD-dimer、FDPがPHのないCPTeに比べてPHを伴うCPTeで亢進していた。その原因として低酸素血症による神経反射、液性因子 (セロトニン、トロンボキサンなどのアラキドン酸代謝産物の関与) を介した肺血管攣縮、心拍出量低下による血流のうっ滞、内因性の血管内皮由来プラスミノゲン活性化などが考えられる。そしてこれらの症例では抗凝固療法が不可欠であると考えられた。

血管内皮細胞マーカーとして測定した4項目TM、vWf、tPA、tPA-PAI complexは以下の特徴がある。TMは常時血管内皮細胞膜に存在しトロンピンと複合体を形成する。トロンピンがTMと結合すると、fibrin生成能、プロテインCのAPCへの変換、V、Ⅷ、ⅩⅢ因子の活性化能、および血小板の活性化能を失活し、抗凝固作用を示す。血中TMレベルの増加が内皮細胞傷害と平行することより内皮傷害の指標と考えられる。肺血栓塞栓症でTMが上昇することは知られており⁹⁾、本検討でもAPTEおよびCPTeで高値を示す症例が多く、発症時からの血管内皮傷害を反映しているものと思われる。vWfは内皮細胞のWeibel-Palade体に存在し、血小板と内皮の接着蛋白として内皮傷害時に放出される。PH症例でvWfの発現が亢進するとの報告があり⁷⁾、本検討でも同様の結果を得た。また、最近ではPHの予後のマーカーとしても注目されている⁸⁾。t-PAはplasminogenからplasminを生成する。内皮から常時産生されているが、血栓溶解時に増加産生され血栓溶解の主役となる。t-PA-PAI complexはt-PAとその阻害物質であるPAIとの複合体である。t-PA、t-PA-PAI complexは今回の検討ではCPTeにおいて

正常範囲より若干の上昇は認められたものの慢性期の血管内皮細胞マーカーとはならなかった。

以上よりPHを伴う肺血栓塞栓症では凝固線溶機構と血管内皮細胞マーカーの異常がみられ、肺微小血管における循環障害が病態に関与していることが示唆された。

参考文献

- 1) 国枝武義：肺動脈血栓塞栓症の疫学－わが国の現状－。呼吸と循環45：325－332, 1997.
- 2) Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al: Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. J Thorac Cardiovasc Surg 106:116－127, 1993
- 3) The PIOPED Investigators: Value of ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. J. A. M. A. 263:2753－2759, 1990
- 4) 国枝武義, 大久保俊平, 吉岡公夫, 他: 慢性肺動脈血栓塞栓症－急性・亜急性例との比較－。脈管学33:443, 1993
- 5) Cailleux N, Marie I, Primard E, et al: Thrombophlebitis and cancer: evaluation of the diagnostic value of abdominal ultrasonography in the acute phase of a deep venous thrombosis. Report of 148 consecutive examinations. J Mal Vasc 22:322－325, 1997
- 6) Takano S, Kimura S, Ohdama S et al: Plasma thrombomodulin in health and diseases. Blood 76:2024－2029, 1990.
- 7) Yu H, Lui L, Wang J: The relationship between P-selectin on platelet membrane and platelet function in chronic cor pulmonale. Chung Hua Mei Ko Tsa Chih 34:13－15, 1995
- 8) Lopes AA, Maeda NY: Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension. Chest 114:1276－1282, 1998