

$$VE = \frac{V_{CO_2} \times C}{Pa_{CO_2} \times (1 - VD/VT)}$$

図 2 肺胞換気式

VE：換気量， V_{CO_2} ：二酸化炭素排泄量，
C：定数， Pa_{CO_2} ：動脈血中二酸化炭素分圧，
VD/VT：死腔換気率，VD：死腔換気量，
VT：1回換気量

臓疾患となるが、呼吸器疾患では呼吸仕事量の増加によって息切れを生じ、心臓疾患では左房圧の上昇により肺鬱血を起こし結局呼吸仕事量が増加して息切れを生ずる。また低酸素血症は、呼吸器疾患でも心臓疾患でも原病の重症度に応じて出現し、息切れの程度とも比例している。しかし肺高血圧症の息切れはこのような機序とは異なり、換気量の増加によって起こると考えられている。図2の肺胞換気式を使って以下のように説明できる。一定の労作をすると V_{CO_2} が決まり、 Pa_{CO_2} は労作中なるべく一定値に保たれるため、換気量はVD/VTに比例することがわかる。肺高血圧症では肺血流量が減少するため生理学的死腔（換気はされているが肺血流がない領域）が増加しVD/VTが大きくなって換気量が増える。これを合目的に説明すると、「肺高血圧症では肺血流量が減少すると体内への酸素の取り込み量が減少するため換気量を増やして代償しようとする」と言える。またかなりの肺高血圧症でも低酸素血症を生じない症例もあり、重症度と酸素分圧は必ずしも関係しない。

2) 胸痛

労作時に胸痛を訴える症例があるが、右室後負荷の増加により右室の仕事量が増加し右

室の相対的な虚血により生じている可能性がある。安静時に胸痛を認める患者もあり、僧帽弁狭窄症で左房の拡大により胸痛を起こすとされ、肺高血圧症でも右房の急速な拡大により胸痛を生じているのかもしれない。

3) 失神

肺高血圧症の有病率が低いいため失神の鑑別疾患としてはまれとなるが、肺高血圧症の症状として出現頻度が15%前後と少なくないので（図1），“労作性の失神”を起こす疾患として大動脈弁狭窄症と並んで鑑別疾患として認識しておきたい。失神の存在は進行が速いことを意味しており治療を考える上で貴重な情報となるため、肺高血圧症の患者では必ず聴取すべきといえる。心疾患による労作時の失神は、労作時に心拍出量が制限される病態下で、心拍出量を代償的に増やすことが難しい状態で生じる。大動脈弁狭窄症では左室からの出口が大きく制限されており、左室肥大により代償しようとするが、狭窄の進行が肥大の程度を上回り過度の労作をすると失神を起こす。肺高血圧症では右室肥大により肺動脈における血流減少を代償しようとするが、右室は元々心筋壁が薄く右室肥大の進展には時間を要するため後負荷増加に弱く、左室も心拍出量を増やす代償機転を動員しようとするが心膜内での右室と左室の相互関係で右室負荷増加により左室は圧迫されて代償できずAdams-Stokes失神を起こすのであろう。失神の鑑別診断のために神経内科に入院し急性肺塞栓症であったという症例を時に経験する。

4) 咳嗽

肺高血圧症で咳嗽を生ずる機序ははっきり

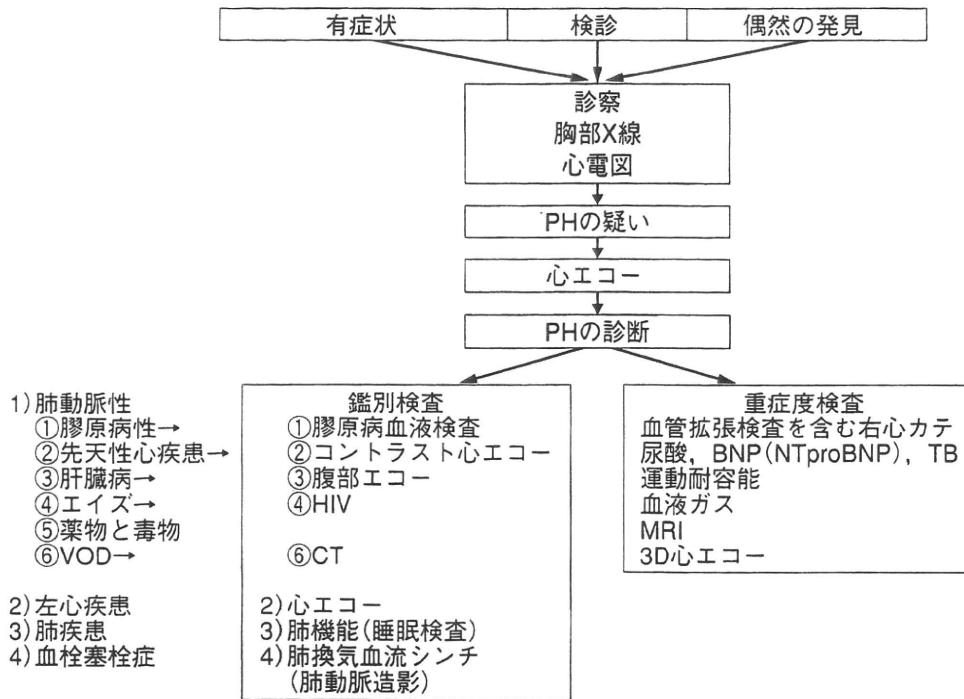


図 3 肺高血圧症の検査の展開

[Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004 ; 43 : 40S-7S. より改変引用]

しないが、病勢に応じて咳嗽が消長する症例がある。

5) 血痰

血痰は肺梗塞で起こるとされている。肺の灌流は肺動脈と気管支動脈で二重に行われているが、肺の末梢は肺動脈の単独支配とされ末梢肺動脈が内膜肥厚で閉塞すると肺表面の肺梗塞を生じ血痰を生じる。Eisenmenger 症候群では多量の咯血を起こす。

6) 右心不全の症状

右心不全は静脈系の鬱血を生じこれに基づく症状が出現する。下肢の静脈圧上昇は下腿浮腫を生じ、肝静脈圧の上昇は肝鬱血、さらに消化管の鬱血を起こす。肝鬱血は肝左葉に強いため、右季肋部から心窩部付近の膨満感

を認める。重症の右心不全では消化管の鬱血も生ずるため消化機能が低下し、食欲は保たれるが摂取量が減少してくる。さらに腹水が貯留すると腹部全体の膨満感を自覚するようになる。

2) 肺高血圧症の検査所見

図 3 に肺高血圧症の検査の流れを示す。肺高血圧症は 20～50 代女性に多く、彼らは検診を受ける機会が少ないことや進行が比較的速いことから、検診等で無症状のうちに見つかることは少なく、症状が出現して受診する。近医を受診しても、息切れを主訴とするこの年齢の女性の鑑別として肺高血圧症が挙がることは少なく、精査が進まないことが多い。近医において胸部 X 線写真、心電図検査で異

表 1 肺高血圧症の分類
ベニス分類 2003 (第3回世界シンポジウム, Venice, Italy, 2003)

<p>1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)</p> <p>1) 特発性 IPAH</p> <p>2) 家族性 FPAH</p> <p>3) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 APAH</p> <p>① 膠原病性</p> <p>② 先天性心疾患</p> <p>③ 肝臓病</p> <p>④ エイズ</p> <p>⑤ 薬物と毒物</p> <p>⑥ その他：甲状腺疾患, 糖原病, ゴーシェ病, 遺伝性出血性毛細血管拡張症, 異常ヘモグロビン症, 骨髄増殖性疾患, 脾摘出</p> <p>4) 肺静脈および/または肺毛細管閉塞</p> <p>肺静脈閉塞性疾患 (PVOD)</p> <p>肺毛細管腫症 (PCH)</p> <p>5) 新生児遷延性肺高血圧症</p> <p>2. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 左心の心房性, 心室性心疾患</p> <p>2) 左心の弁膜症</p>	<p>3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症</p> <p>1) 慢性閉塞性肺疾患</p> <p>2) 間質性肺疾患</p> <p>3) 睡眠障害呼吸</p> <p>4) 肺胞低換気障害</p> <p>5) 高所における慢性曝露</p> <p>6) 発育障害</p> <p>4. 慢性血栓性および/または塞栓性疾患による肺高血圧症</p> <p>1) 近位肺動脈の血栓塞栓性閉塞</p> <p>2) 末梢肺動脈の血栓塞栓性閉塞</p> <p>3) 非血栓性肺塞栓症 (腫瘍, 寄生虫, 異物)</p> <p>5. その他の肺高血圧症</p> <p>サルコイドーシス, ヒストオサイトーシス X, リンパ管腫症, 肺血管の圧迫 (リンパ節腫脹, 腫瘍, 線維性縦隔炎)</p>
--	--

常が見つかる。地域の拠点病院へ紹介され、そこで心エコー検査をされて「肺高血圧症」と診断される。胸部 X 線写真, 心電図検査で異常がなく, 身体診察で異常が発見されることもあるので, 身体診察も重要と考えられる。心エコーで肺高血圧症が診断された後は, 肺高血圧症の鑑別検査と重症度検査へと進む。

1) 鑑別検査

表 1 に肺高血圧症の分類を示す。2003 年にベニスでなされた肺高血圧症の分類で, 2008 年にはダナポイントで改訂されたが本質的な違いはないのでこれを示した。肺高血圧症は大きく 5 つに分類され, 各大分類のなかでさらに細かく分類されている。大分類は解剖学

的分類であるが, 障害部位の違いは治療法の違いとも考えられ, 大分類がなされれば大筋の治療方針も決まる。またさらに細かい分類は詳細な治療法の決定や予後の判定に重要となる。

a. 肺動脈性肺高血圧症の鑑別

i) 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) : 全 IPAH の 6% に存在するとされる家族性 IPAH の遺伝子異常 (BMPR II 遺伝子異常) が非家族性 IPAH でもみられることが 2000 年に発表された¹⁾(図 4)。これは, TGF-β 産生の細胞内シグナルを開始する膜表面レセプター (BMPR II) の遺伝子異常で, TGF-β が血管壁の増殖を調節する作用も持つサイトカインであるため, 肺動脈内皮が異常に増殖する

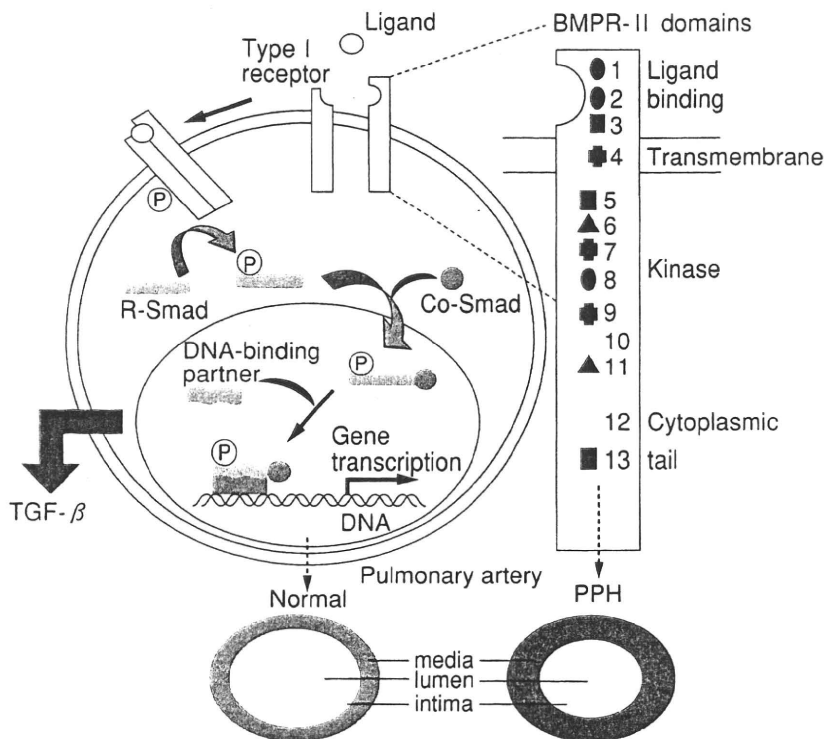


図 4 BMPR II 遺伝子異常

[Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. J Med Genet 2000 ; 37 : 741-5. より引用]

表 2 慶應義塾大学医学部における BMPR II 遺伝子異常の頻度

・異常 exon を有する IPAH	24 例
・検索した IPAH	62 例
・出現率	39%

IPAH でこの異常がみられることは納得できる。慶應大学医学部の患者で検討した結果を表 2 に示す。IPAH 以外ではほとんどみられず、IPAH では約 40% で認められる。

ii) 膠原病性肺高血圧症：各種自己抗体 (抗核抗体, 抗 DNA 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 Scl70, 抗セントロメア抗体, SSA 抗体, SSB 抗体など) の測定が有用である。最終的には膠原病専門医の診断基準の検討により診断される。

iii) Eisenmenger 症候群：先天性心疾患の診断には心エコーが有用で, PDA や VSD は診断されやすいが ASD や卵円孔開存は見逃されることがある。従って肘静脈からレボピストを静注して右左シャントの有無をみるコントラスト心エコーが必須となる。左右シャント中心の先天性心疾患が IPAH として紹介されることもある。このような症例では, 心エコーでシャントが見逃されると身体診察も含め各種検査により鑑別することが難しく, 心臓カテーテル検査のオキシメトリーカテーテルの通過で初めて診断されることもある。

iv) 肝疾患, 門脈圧亢進症：肝機能検査や腹部エコーで診断される。

v) HIV：抗体検査を全例で施行した方が

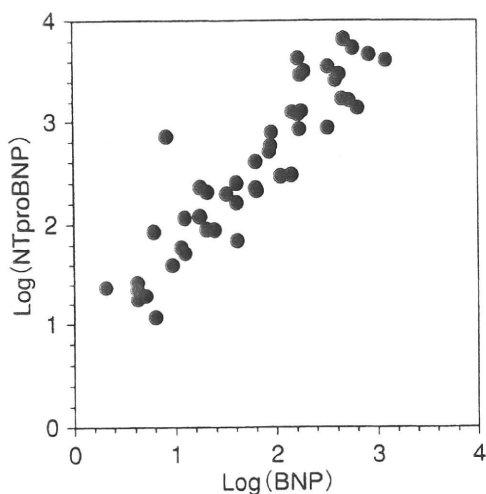


図5 BNPとNTproBNPとの関係
n=60, $R^2=0.82$

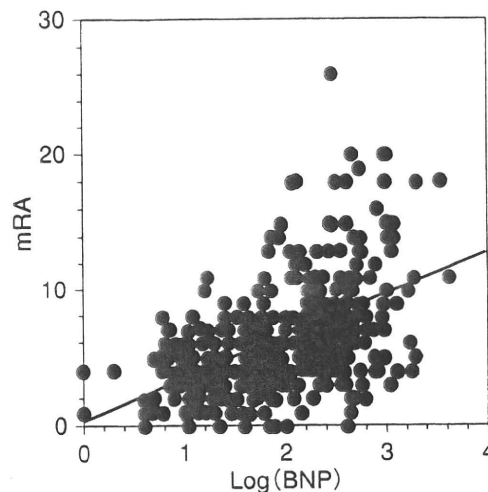


図6 mRAとlog(BNP)との関係
n=622, $R^2=0.26$

よい。

vi) 薬物：薬物による肺高血圧症は意外に多いと感じている。診断には問診が中心となるが、詳しく聞くと関連を疑わせる薬剤が見い出されることがある。われわれもサリドマイドによる肺高血圧症を報告した²⁾。

vii) 肺静脈閉塞症：IPAHの1/10の頻度で認めるとされる。治療抵抗性、速い進行、肺出血（肺水腫）の合併がみられることが多いが、単純CT検査を施行して小葉間隔壁の肥厚を確認する。

viii) その他：PNなどの血管炎はANCA測定、HHT (hereditary hemorrhagic telangiectasia Osler-Weber-Lendu病)にはARC遺伝子検索、Churg Strauss症候群にはANCA測定、サルコイドーシスではACE測定などを施行する。

b. 左心疾患の鑑別

心エコー検査で多くは鑑別できる。拘束型心筋症は中等以上の肺高血圧症を来し、心エコーで異常が見い出されにくいことからIPAHとして紹介を受けることがある。心臓

カテーテル検査で右房波形や右室波形により診断されるが、身体診察で頸静脈波形を十分に観察すれば診断は可能となる。

c. 肺疾患の鑑別

肺機能検査で診断され、必要ならCTも有用となる。特発性間質性肺炎やLAM（肺リンパ脈管筋腫症）で重症肺高血圧症の合併が多い。

d. 慢性肺血栓塞栓症

新しい血栓の生成がない症例が大部分を占めるため、CTでは間接的な異常所見があるのみで診断は難しい。肺血流シンチグラムが必要となる。診断の確認、末梢性か中枢性かの鑑別、手術適応の決定のため肺動脈造影を施行する。

2) 重症度検査

a. 採血

i) BNP (NTproBNP)：右心室の負荷を示す指標で、右心機能障害や右心不全があると高値となる。NTproBNPの方が不活化されているため安定とされるが、われわれの検討で

は両者には高い相関がある (図 5)。BNP と右心カテーテル検査の血行動態との関係を自

験例で検討すると mRA (平均右房圧) と最も関係が深く (図 6), 右心不全のよいマーカー

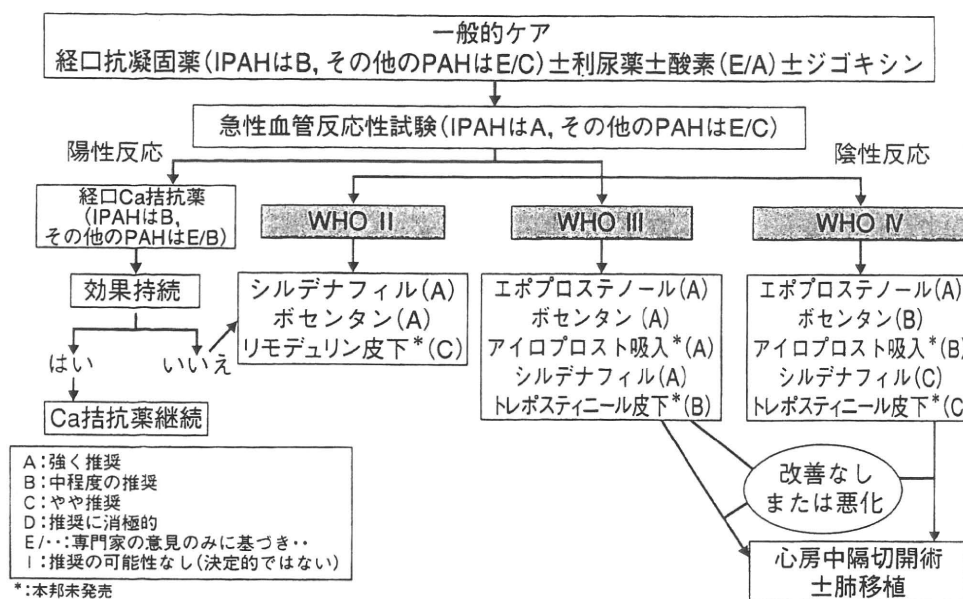


図 7 肺高血圧症治療ガイドライン
〔2007ACCP ガイドラインより一部改変引用〕

表 3 治療前と経過観察中の予後規定因子の比較

初診時-予後規定因子			Follow-up 検査-予後規定因子		
指標	施行数	p 値	指標	施行数	p 値
RVEDP	128	0.002	mRA	429	<0.00001
mRA	135	0.003	HR	416	<0.00001
PAR	126	0.008	PAR	405	0.00001
BNP	115	0.009	VE/Vco ₂ slope	138	0.00005
CTR	72	0.018	CTR	250	0.00008
SvO ₂	79	0.018	Peak VO ₂	137	0.0001
UA	126	0.037	TR	117	0.0003
			TB	397	0.001
			BNP	366	0.0019
			mPA	447	0.007

AIC：赤池の情報基準，略語は表 1, 2 参照。

初診時と各検査時からの予後を Coxハザードモデルで検討した。

HR：心拍数，nPA：平均肺動脈圧，mPAR：肺血管抵抗，mRA：平均右房圧，RVEDP：右室拡張末期圧，SvO₂：混合静脈血酸素飽和度，TB：総ビリルビン値，UA：尿酸値，BNP：Brain Natriuretic Peptide，peak VO₂：最大酸素消費量，CTR：心胸郭比，TR：三尖弁閉鎖不全症

と考えられた。

ii) TB (total bilirubin), Alp (alkaliphosphatase)：右心不全を来すとこれらの血清値が上昇するので右心不全の判定に有用となる。

iii) 尿酸：尿酸は右心不全を生じ静脈鬱血が起こると上昇することが知られている³⁾。静脈鬱血により組織の核酸が分解して尿酸が上昇すると考えられる。

b. 血液ガス

PaO₂に関しては重症例でも必ずしも低下しないことは「症状」の項で述べたが、PaCO₂は重症例でより低下することが知られている。その機序は換気が亢進するからで「息切れ」の項で述べた。

c. 運動耐容能

6分間歩行距離が肺高血圧症の重症度を示す指標とされ⁴⁾また簡便で有用なため、頻用されている。予後を予測する因子としても評価され、最近の肺動脈性肺高血圧症治療薬の薬効判定に最も有用な検査法とされている。

d. 血管拡張検査を含む右心カテーテル

初回の右心カテーテル検査では血管拡張負荷試験（急性血管反応性試験）を必ず施行する。これにより肺動脈スパズムによる肺高血圧症を鑑別することが可能となる。これは欧米の肺高血圧症治療ガイドラインに明示されている（図7）。肺高血圧症患者の多くは三尖弁閉鎖不全を有しているため心拍出量の測定はFick法を使用した方がよい。右房圧や肺血

管抵抗などが予後と密接な関係があることが知られている⁵⁾。

3 自験例における検査所見と予後の関係

表3に、右心カテーテル検査で慶應大学医学部へ入院時の諸検査所見と予後との関係を参考として示した。

文 献

- 1) Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000 ; 37 : 741-5.
- 2) Hattori Y, Shimoda M, Okamoto S, et al. Pulmonary hypertension and thalidomide therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005 ; 128 : 1849-50.
- 3) Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 487-92.
- 4) Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 487-92.
- 5) McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004 ; 126 : 78S-92S.

●要望演題：肺高血圧症治療薬の併用療法について 2

肺高血圧症患者に対するイマチニブの使用経験

片岡雅晴¹⁾・佐藤 徹¹⁾・田村雄一²⁾・川上崇史²⁾
小川 聡²⁾・吉野秀朗¹⁾

はじめに

肺高血圧症、特に特発性肺動脈性肺高血圧症は、難治性で予後不良の疾患である。しかし、最近では数種類の治療薬が保険適応となり、予後は改善しつつある。保険適応となっている治療薬は、血管拡張作用による治療効果を期待するものであり、エポプロステノール・ボセンタン・シルデナフィルが代表的な治療薬である。

一方、肺動脈の血管平滑筋細胞や血管内皮細胞の異常な増殖を抑制することにより、肺高血圧症を軽減させる治療法が最近話題となっている。この治療法は、慢性骨髄性白血病などに対して抗がん剤として用いられているイマチニブ(グリベック®)を使用する方法である。イマチニブには、血小板由来増殖因子を阻害して、MEK/ERK という MAP キナーゼを抑制することにより、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の異常増殖を抑制する効果がある¹⁾。

肺高血圧症に対するイマチニブ内服治療の効果は、2005年に Ghofrani らによって1例報告がなされ²⁾、その後も動物実験の成績や症例報告が続いている。多数例での報告はいまだみられず、学会等では少数例での報告が続いている。肺高血圧症に対するイマチニブの使用は、いまだ保険適応ではないが、将来的に肺高血圧症への認可が期待される。

われわれは、エポプロステノール・ボセンタン・シルデナフィルを使用しても治療効果が不十分で予後不良が予想される患者5例に対してイマチニブ投与を行った。われわれの自験例

を報告する。

1 対象・方法

2008年11月から2009年5月までに5例の患者に対してイマチニブを投与した。投与基準は、下記4条件を満たす患者とした。

- ①エポプロステノール・ボセンタン・シルデナフィルの3剤が導入済み
- ②治療抵抗性または進行が速い
- ③重症の右心不全を有している
- ④予後が厳しいと予想される

イマチニブを導入した5例の患者の性別・基礎疾患・導入時右心カテーテル所見等を表1に示す。表1から、イマチニブ導入患者は、右房圧が著明に高いか、右房圧が正常でも肺血管抵抗が高くて心拍出量が低い患者であるとわかる。

2 結 果

表2に重症肺高血圧症患者5例にイマチニブを投与した後の、経過をまとめて示す。

5例中、3例で皮疹、1例で血小板減少の副作用が出現し、投与を中止せざるをえなかった。結果的に、長期投与継続ができた症例は1例のみであった。

治療効果としては、副作用のため投与中止した4例では、比較的早期から右心不全の改善を認め、イマチニブが奏効していたと思われる。また、長期投与継続を行った1例では、残り4例ほどの明らかな改善は認めなかったものの、

¹⁾杏林大学医学部付属病院循環器内科 ²⁾慶應義塾大学病院循環器内科

表 1 イマチニブ導入患者

症例 No.	年齢	性別	病名	開始量	導入時右心カテーテル所見			
					CO (L/min)	PVR (Wood Unit)	Mean PA (mmHg)	Mean RA (mmHg)
No. 1	31	女性	IPAH	100 mg	2.7	23	66	4
No. 2	23	女性	IPAH	50 mg	5.0	9	49	13
No. 3	37	女性	IPAH	100 mg	2.8	15	59	5
No. 4	55	女性	SSc-PH	50 mg	3.7	9.4	42	13
No. 5	45	女性	CREST-PH	50 mg	2.1	26	48	3

CO : 心拍出量, PVR : 肺血管抵抗, Mean PA : 平均肺動脈圧, Mean RA : 平均右房圧, IPAH : 特発性肺動脈性肺高血圧症, SSc-PH : 強皮症に合併した肺動脈性肺高血圧症, CREST-PH : CREST 症候群に合併した肺動脈性肺高血圧症

表 2 イマチニブ導入後の経過

症例 No.	自覚症状の変化	副作用	投与継続の可否
No. 1	導入直後にかなり改善, その3ヵ月後には悪化していたが, 5ヵ月後には導入前と同程度に改善 →進行を食い止めたか	軽度嘔気のみ	継続中
No. 2	難治性右心不全が改善	皮疹・嘔気	中止
No. 3	重症 WHOⅢ度から軽症 WHOⅢ度	血小板減少	中止
No. 4	右心不全が改善して腹水の著明な減少, 酸素量 12 L→4 L	皮疹	中止
No. 5	右心不全が改善	皮疹	中止

イマチニブ導入前には急速に右心不全が進行して重症化していたが, イマチニブ導入後には横ばいの安定化した状態となり, イマチニブにより導入前の急速な右心不全の進行が抑制されたといえる。

3 考 察

われわれがイマチニブを投与した自験例5例では, 50~100 mg/日の投与量で開始し, 治療効果を認めた。Ghofrani らの検討²⁾では 200 mg/日の使用量であるが, 欧米人での使用量に比べて日本人では半量か 1/4 量でも治療効果を期待できると思われる。

また, われわれの自験例5例のうち4例で副作用を認めて投与を中止せざるをえない状況と

なった。4例中3例は皮疹, 4例中1例は血小板減少が副作用であったが, 肺高血圧症患者へのイマチニブ投与による皮疹の副作用は, これまで学会での報告はあまりない。たまたまわれわれの自験例で皮疹の副作用が多かったことも否定はできない。肺高血圧症患者に対してイマチニブを投与する場合には, 副作用の可能性に十分注意を払い, 特にこれまでに報告されている副作用以外の副作用出現も見落とさないようにする努力が必要である。

文 献

- 1) Schermuly RT, et al. J Clin Invest. 2005;115:2811-21.
- 2) Ghofrani HA, et al. N Engl J Med 2005;353:1412-3.

特集

肺高血圧症をめぐって

肺高血圧症の診察法と診断*

佐藤 徹**

Key Words : physical examination, jugular vein inspection, palpation of right ventricle, accentuation of the pulmonary component of the second heart sound, pulmonary hypertension

肺高血圧症の診察所見に関して多数例を検討した報告はほとんどなく, 自験例から診察所見に関してまとめてみたい。後半で診断全般について解説したい。

表 3 肺高血圧症の診察による診察

1. 右心不全のある肺高血圧症→頸静脈
2. 右心不全のない肺高血圧症
→右室拍動・肺動脈拍動・心音
 - ①S_{2P}亢進
 - ②肺動脈性駆出音
 - ③S₄(右心性)
 - ④TR murmur
 - ⑤PR murmur
 - ⑥S₃

表 1 肺高血圧症の診察所見

1. 頸静脈の視診
2. 右室拍動・肺動脈拍動の触診
3. 心音の聴診
 - ①S_{2P}亢進
 - ②肺動脈性駆出音
 - ③S₄(右心性)
 - ④TR murmur
 - ⑤PR murmur
 - ⑥S₃

表 2 肺高血圧症診療における診察の意義

1. 診断
 - ①肺高血圧症の存在
 - ②右心不全の有無と重症度
 - ③肺高血圧症の重症度
2. 治療
 - ①右心不全の治療
 - ②外来での経過観察と治療方針決定

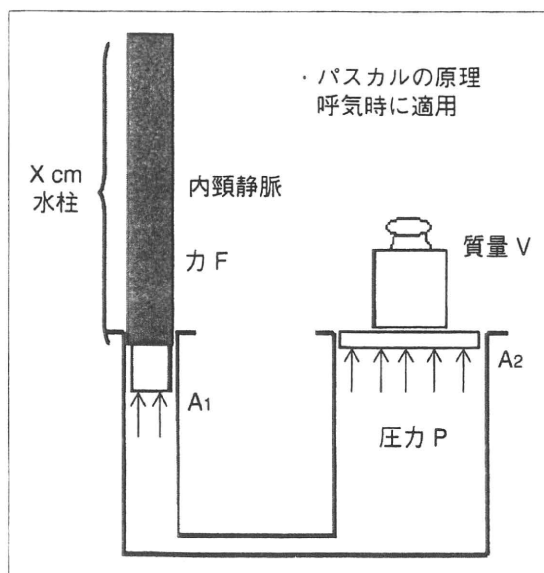


図 1 頸静脈視診による右房圧推定の原理
呼気時の距離を使う。

* Physical examination and diagnosis of pulmonary hypertension.

** Toru SATOH, M.D.: 杏林大学医学部循環器内科(〒181-8611 三鷹市新川6-20-2); Department of Cardiology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka 181-8611, JAPAN

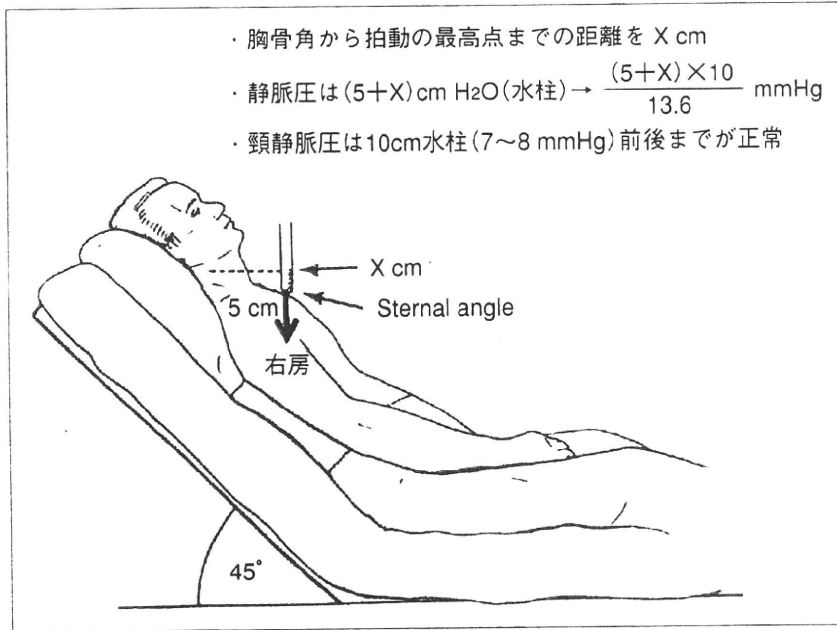


図 2 頸静脈視診による右房圧の推定法(文献¹⁾より引用)

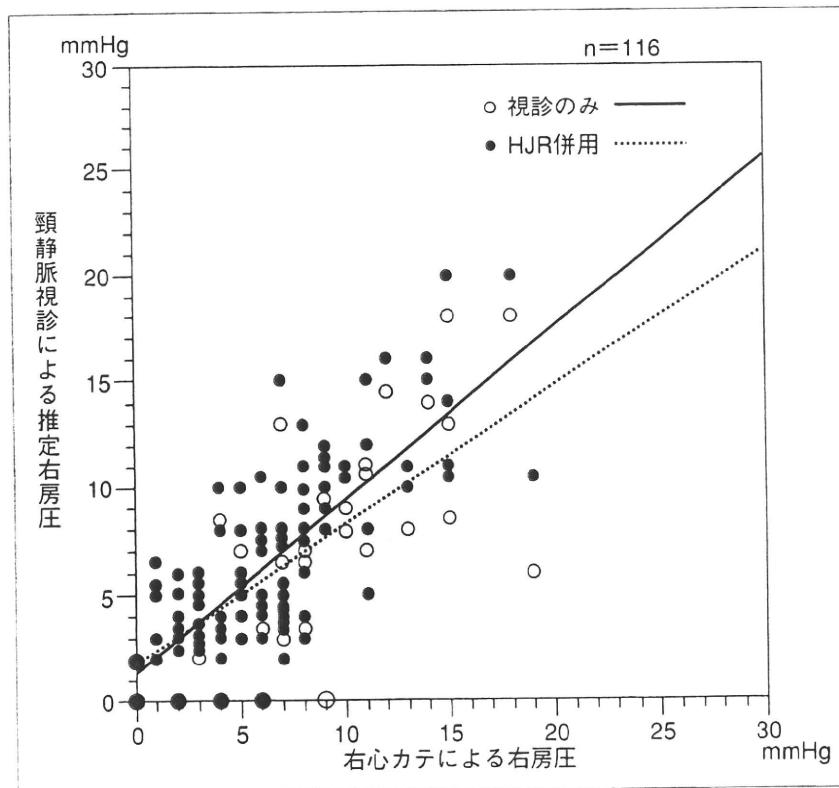


図 3 頸静脈視診とカテーテル検査による右房圧の比較

肺高血圧症の診察法

1. 肺高血圧症における診察の意義

表 1 に肺高血圧症でみられる診察所見をまとめてみた。表 2 にこれらの診察所見を使った肺

高血圧症診療における身体診察の意義を記載した。この表に示すように、視診、触診から始め入念な聴診を行うことにより、①肺高血圧症の存在、②右心不全の有無と重症度、③肺高血圧症の重症度について大まかな診断を下すことが

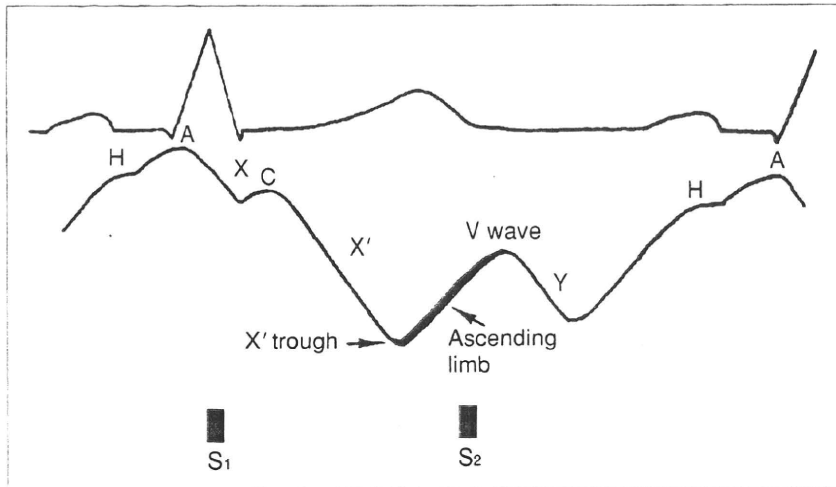


図4 正常頸静脈波形
40歳以上ではY下降は目立たず収縮期の下降波が主に観察される。
(文献¹⁾より引用)

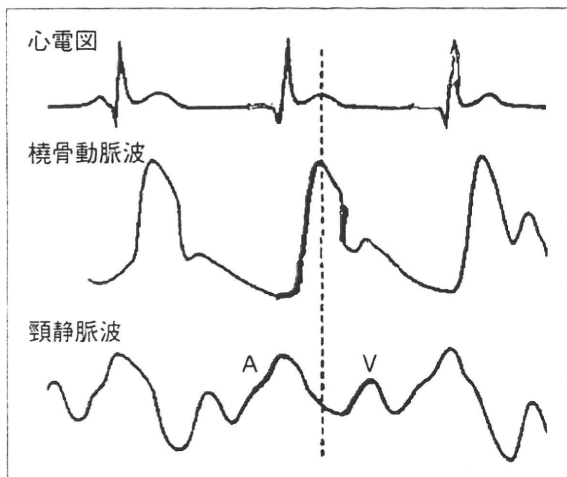


図5 橈骨動脈波と頸静脈波
橈骨動脈を触診しながら頸静脈を観察すると収縮期に下降波が正常では観察される。40歳以上ではV波の後の下降波(Y下降)ははっきりしないことが多い。
(文献³⁾より引用)

可能となる。また、治療効果の判定や外来での経過観察にも有用となる。

肺高血圧症の存在診断に関しては、以下のような症例を約1年前に経験した。30歳の女性が初診で私の肺高血圧症外来に来院した。「お姉さんが5年ぐらい前に原発性肺高血圧症で亡くなったが、最近自分も同じような症状を自覚している気がするので来院した」とのことであった。診察前に施行してあった胸部X線と心電図をみた

れなかった。診察所見は、頸動脈の視診では右房圧は正常範囲内と推測されたが、右室拍動を認め、左前腋窩線付近でS₄とS_{2p}が認められ、その位置から4LSB(左胸骨左縁)にかけて逆流性収縮期雑音を認めた。肺高血圧症の疑いが強いと診断し心エコー検査を依頼すると、「推定肺動脈圧80mmHg」であろうとの結果であった。このような症例は多くはないが、ときに経験する。また、肺疾患や膠原病の患者に心エコーでスクリーニング検査が行われ「肺高血圧症」との結果が出ると肺高血圧症外来に依頼があるが、カテーテル検査まで施行して精査するかどうかの判定に、他の検査所見とともに診察所見を重要な情報の一つと考えている。以下、各所見を概説したい。

2. 頸静脈の視診

頸静脈の視診を行い、右心不全の有無を判定できる。肺高血圧症の存在を診察で判断するときにも(表3)、頸静脈視診から右房圧高値が推定できればなんらかの右心負荷があることになり、右心負荷疾患で最も頻度が多い肺高血圧症が存在する可能性が高い。頸部で視診できる静脈は外頸静脈と内頸静脈がある。外頸静脈も拍動が認められれば有用であるが、外頸静脈が視診できる頻度は高くなく内頸静脈の方が遙かに高率に視診される。視診法としては、下顎をできるだけ挙上させ頸部を伸展させると見やすい。動脈拍動が外側に向かって拍動するのに対し、

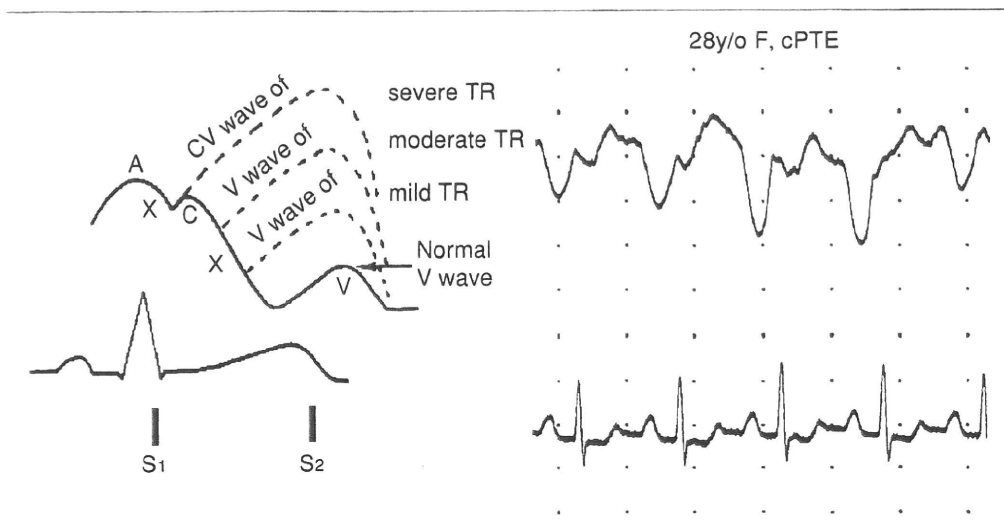


図6 三尖弁閉鎖不全時の頸静脈

可視される頸静脈の下降部がY下降(拡張期に頸静脈が下降する)であるとV波が高いことを意識し、多量のTRの存在が疑われる。(文献²⁾より引用)

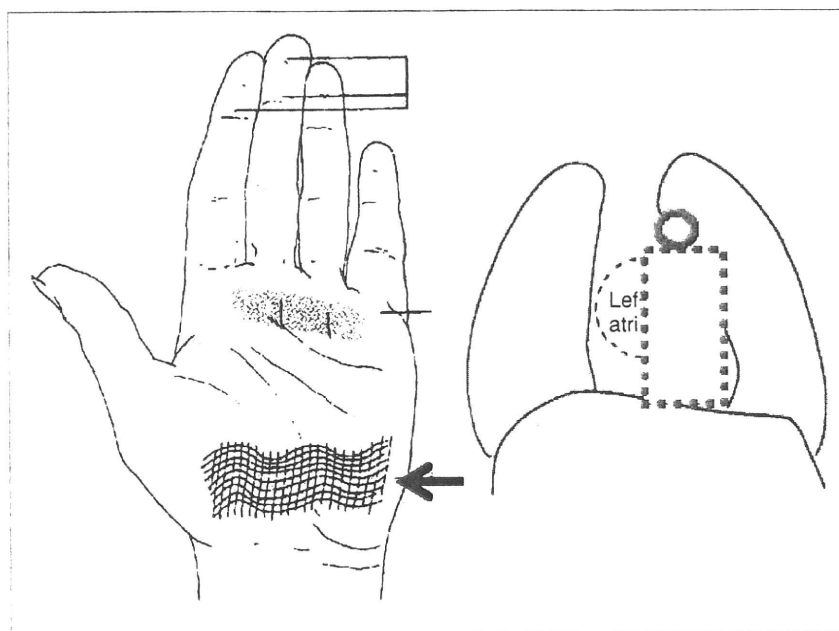


図7 右室拍動の触れ方(文献²⁾より引用)

等速に下動に向かって沈むように拍動するので観察される。

右房圧の推定

呼吸には本来拍動はないが、右心房に近い頸静脈には右房の拍動が伝搬して拍動が観察される。図²⁾に示すように右心房に内頸静脈という血管の柱を立てたと想定し、右房圧に釣り合う内頸静脈の血液の柱分だけ(パスカルの原理)拍動が伝搬する。すなわち、拍動している内頸静脈の最高

位を決定し右房からの垂直距離を測定できれば右房圧を推定できることになる。右房の位置決定法には過去にいくつかの方法が検討されたが、胸骨角(第2肋間胸骨左縁)から鉛直距離で5cm下を右房と仮定する方法が最も有用と考えられている。この関係は体位によりそれほど大きくは変わらないことが知られている。図²⁾に示すように胸骨角より視診可能な頸静脈の最高点までの距離を測定し、これに5を加えた値がcm水柱で示した右房圧とな

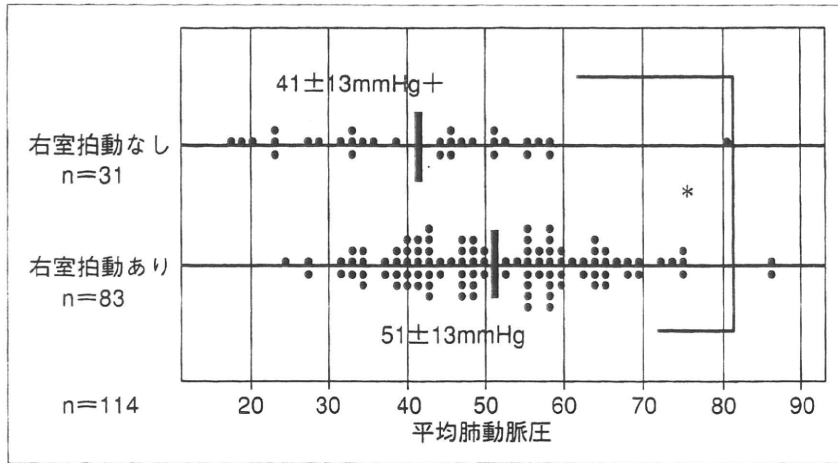


図8 右室拍動の有無と肺動脈圧
* P<0.05

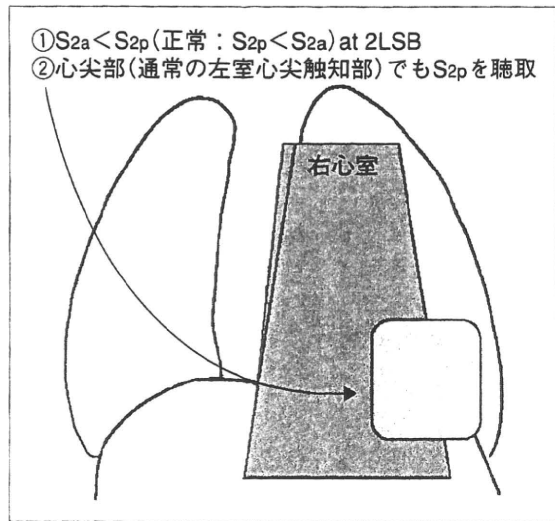


図9 S_{2P}亢進の診断法

り、この値に10をかけてmm単位とし13.6(水銀の比重)で割るとmmHg単位の推定右房圧が計算される。

2) 頸静脈視診による右房圧推定の問題点

このようにして推定された右房圧は実測値より小さく見積られることが知られている²⁾。この欠点を補うためHepatojugular refluxを併用するとかなり補正されることがわれわれの検討で明らかとなった。図3で示すようにHepatojugular refluxを使用して内頸静脈視診により推定された右房圧の方が、視診のみで推定された右房圧よりカテーテル検査で得られた右房圧により近かった。

3) 頸静脈波形の観察

頸静脈の正常波形を図4¹⁾に示す。A波、C波、V波が陽性波で、X下降とX'下降をあわせてX下降とし、これとY下降が陰性波であるが、前述のように頸静脈波は陰性波が主に観察され、40歳以上ではY波は目立たない。つまり収縮期にX下降が観察される。内頸静脈の波形観察を、橈骨動脈の拍動を同時に触診しながら行くと、収縮期・拡張期のタイミングを知ることができるので、内頸静脈波形のX下降、Y下降を区別することが可能となる。正常では図5³⁾のように収縮期に下降波(X下降)が観察されるが、三尖弁閉鎖不全が強くなるとV波が増高するため、視診ではY下降が観察され、拡張期の下降波として観察されるようになる(図6)¹⁾。

3. 右室拍動(傍胸骨拍動)

図7¹⁾に右室拍動の触れ方を示す。手掌を使い、胸骨左縁付近を圧迫して触診する。114例の肺高血圧症例の右室拍動の有無と平均肺動脈圧の関係をみたが、肺高血圧症を有する症例では右室拍動を認める症例は有意に多かったが、肺動脈圧がかなり高い症例でも右室拍動を認めない症例も多く胸部が発達していると触れにくい可能性が考えられた。

4. 心音

1) S_{2P}亢進

心音の異常は表1に示したような所見であるが、この中ではS_{2P}(II音肺動脈成分)の亢進が、肺高血圧症の診断に最も有用な所見と考えられ

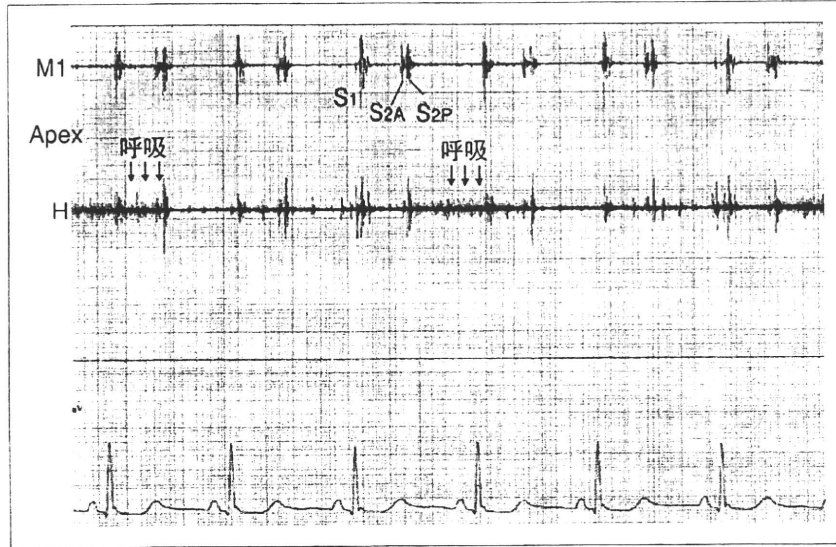


図10 S_{2P}亢進の心音図

41YF：慢性肺血栓塞栓症，PA 101/43(61)mmHg，PVR 21unit，mRA 9 mmHg，S_{2A}よりS_{2P}の方が幅広く記録される。

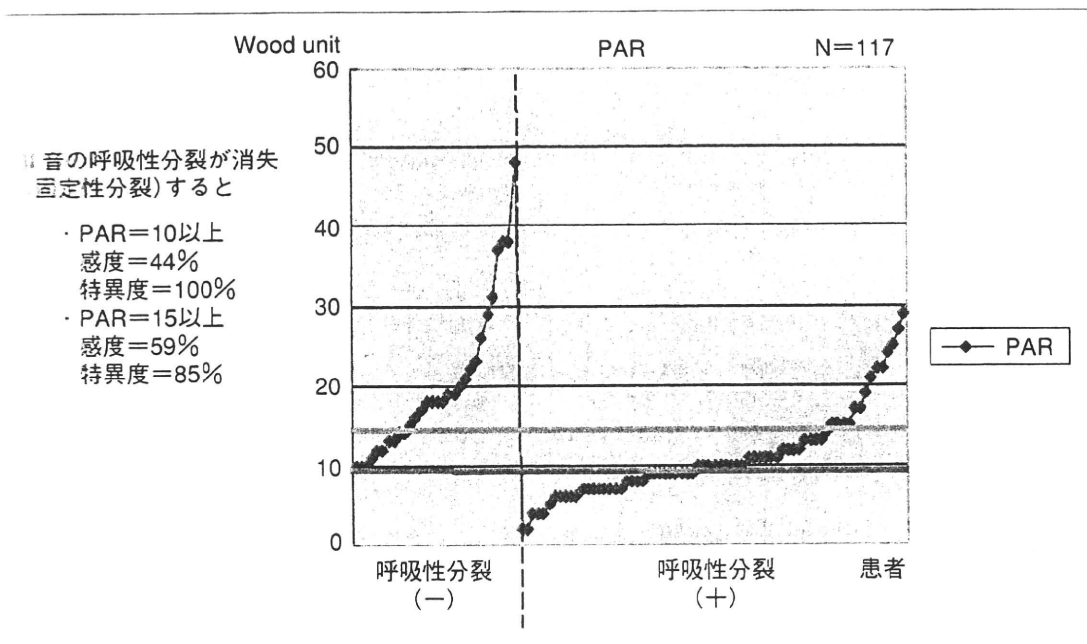


図11 II音の呼吸性分裂による肺高血圧症の重症度判定

重症度はカテーテル検査の肺血管抵抗とした。この結果から、S₂の呼吸性分裂がなければPARは10単位以上といえる。

④ S₂亢進の診断法は、心基部胸骨左縁でS_{2A}よりS_{2P}が強く聞こえることおよび、通常の左室心音部(鎖骨線やや外側)でS_{2P}を聴取することとされる(図9)が、自験例でもこの方法の感度は非常に高いように思われる。ただしII音の分裂が非常に短い症例では判定は難しい。また、重症度などの程度あるかははっきりせず、今後

検討を要する。心音図を記録すると図10のように、S_{2P}はS_{2A}よりも幅広く記録される。また、この症例ではS₂の呼吸性分裂が消失していることがわかる(図10でS_{2A}、S_{2P}の間隔は呼吸により不変)。多数例で検討すると図11に示すように、S₂の呼吸性分裂が消失すると肺高血圧症としては、より重症例と診断される。S₂の呼吸性分裂を認

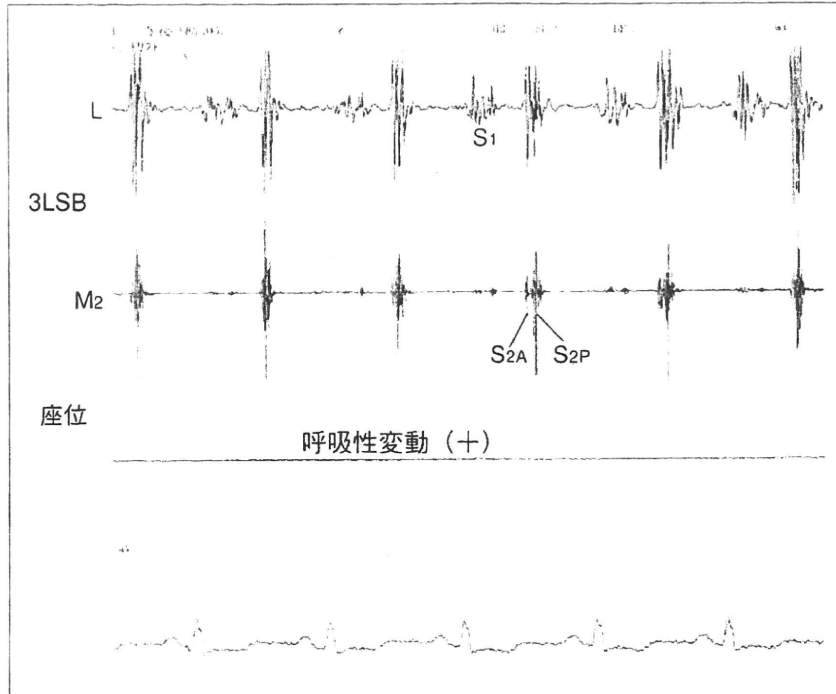
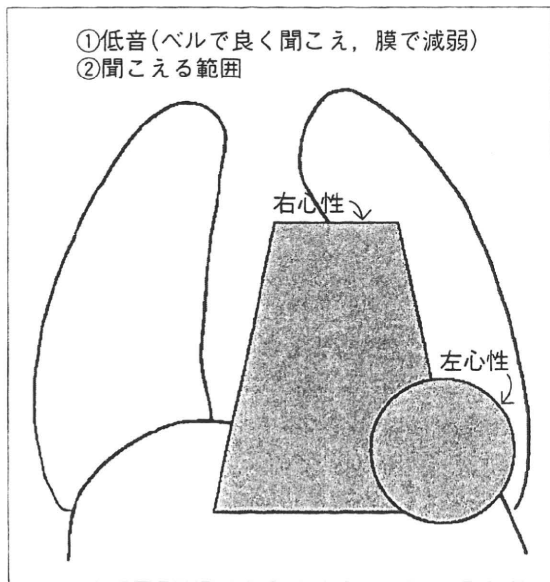


図12 S₂の呼吸性分裂を認める症例の心音図
 38YM：特発性肺動脈性肺高血圧症，PA 63/19(40)，PVR 9.3unit，mRA 3mmHg



- ①低音(ベルで良く聞こえ，膜で減弱)
- ②聞こえる範囲

図13 右心性S₄の聴き方

める場合には重症度判定は難しい。図12に呼吸性分裂を認める症例を示した。

2) 肺動脈性駆出音

比較的軽症の肺高血圧症で聴取する印象があるが血行動態との関係は現在検討を加えている。

3) S₄

図13に右心性S₄の聴取法を示す。I音の前で聞

こえ、低音であるためベル型で明瞭で膜型で減弱する。聴取範囲は図13のようになる。図14に心音図所見を示す。

4) 三尖弁閉鎖不全(TR)雑音

I音から始まる紡錘型の心雑音で高調で胸骨左縁下部より心尖部方向に放散する(図15)。しかし著明に右室、右房が拡張した症例では左腋窩方向でも聴取される。吸気時に増強することがありRivero-Carvallo徴候と呼ばれる。図16にTRの心音図所見を示した。図17にS₄、TRと肺高血圧症の重症度の関係を示した。無治療例ではまずS₄を認め、さらに重症化するとTRが出現してくる。加療例ではS₄の有無は重症度とは関係なく、TR、S₄の両者を認める症例がより重症であった。S₄は治療によって改善しても消失することは少ないためと思われる。

5) 肺動脈弁閉鎖不全(PR)雑音

図18にPRの聴き方、図19に心音図所見を示した。PR雑音は胸骨左縁下部で聴取され吸気で増強することがあり、大動脈弁閉鎖不全(AR)とは大脈がないことで区別される。肺動脈の拡大が著明な症例で聴取されることが多い。特にEisenmenger症候群でよく聴取される。

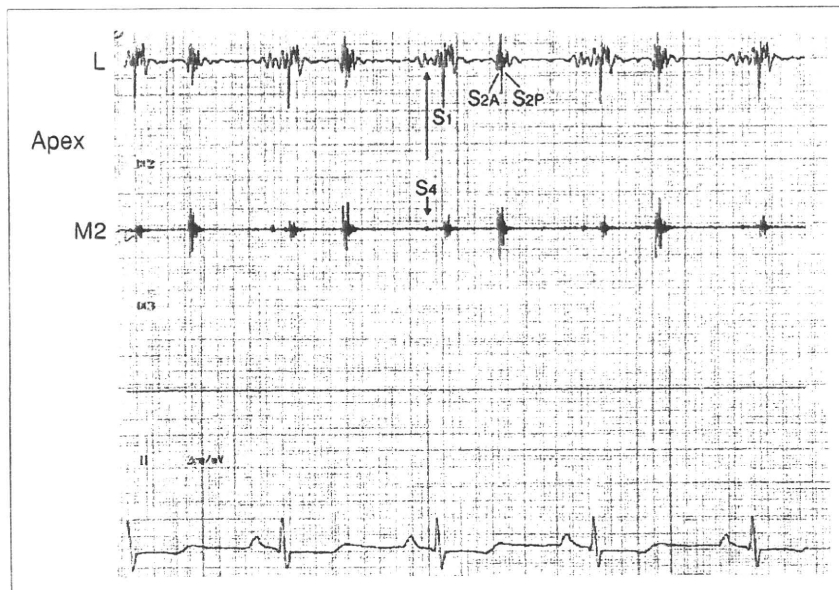


図14 S₄の心音図所見

43YF：特発性肺動脈性肺高血圧症，PA 77/30(51)，PVR 14.5unit，mRA 6 mmHg，
L：低音領域，M2：中音領域(高音に近い中音)

6) 右心性S₃

聴き方を図20に示した。低音であるためベル型で良く聞こえ膜型で減弱する。聴取範囲は胸骨左縁下部から心尖部辺りまでとなる。右室は壁が薄く元々柔らかい心室であるため、S₃が聴取される症例は左心系のS₃よりも重症の心不全例と考えられる。肺高血圧症でS₃が聞こえると最重症例と考えてよい。

肺高血圧症の診断

1. 診断の流れ

図21⁴⁾に肺高血圧症の検査の流れを示す。肺高血圧症は20代から50代の女性に多いが、彼らは検診を受ける機会が少ないため、無症状のうちに見つかることは稀で、症状が出現して受診することが多い。近医で胸部X線、心電図検査を行い異常が見つかり、総合病院へ紹介され、心エコー検査で「肺高血圧症」と診断される。冒頭で記したように、胸部X線、心電図よりは身体診察の方が感度は高く、身体診察は重要な診断手段といえる。心エコーで肺高血圧症と診断された後は、肺高血圧症の鑑別検査と重症度検査を行う。

2. 鑑別検査

2003年のヴェニス分類、2008年のダナポイント分類(1. 肺高血圧症—overview参照)によると

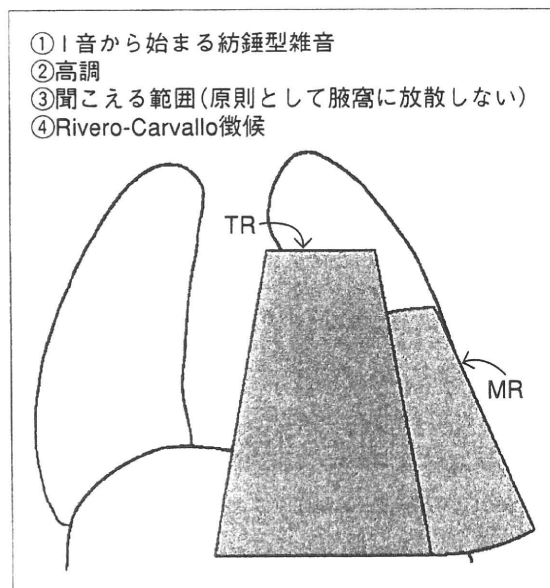


図15 三尖弁閉鎖不全雑音(TR)の聴き方

肺高血圧症は大きく5つに分類され、各大分類のなかでさらに細かく分類されている。大分類は解剖学的分類であるが、障害部位の違いは治療法の違いとも考えられ、大分類により一次的な治療方針も決まる。細かい分類診断は詳細な治療法の決定や予後の判定に重要となる。鑑別診断のための代表的検査を図21に示した。詳細は他項を参照されたい。

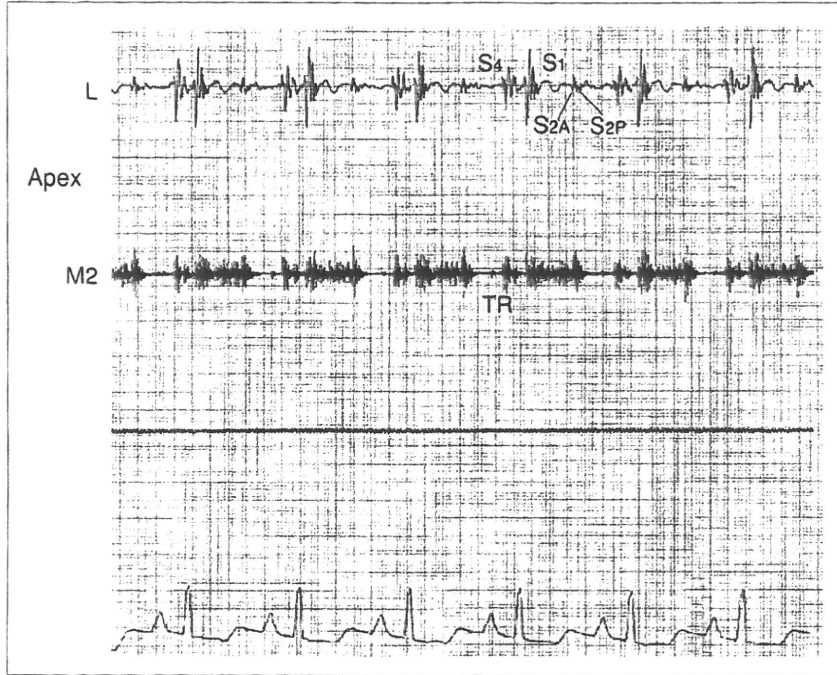


図16 TRの心音図所見

27YF : 特発性肺動脈性肺高血圧症, PA 113/49(71)mmHg, PVR 16 unit, mRA 10mmHg, L : 低音領域, M2 : 中音領域(高音に近い)

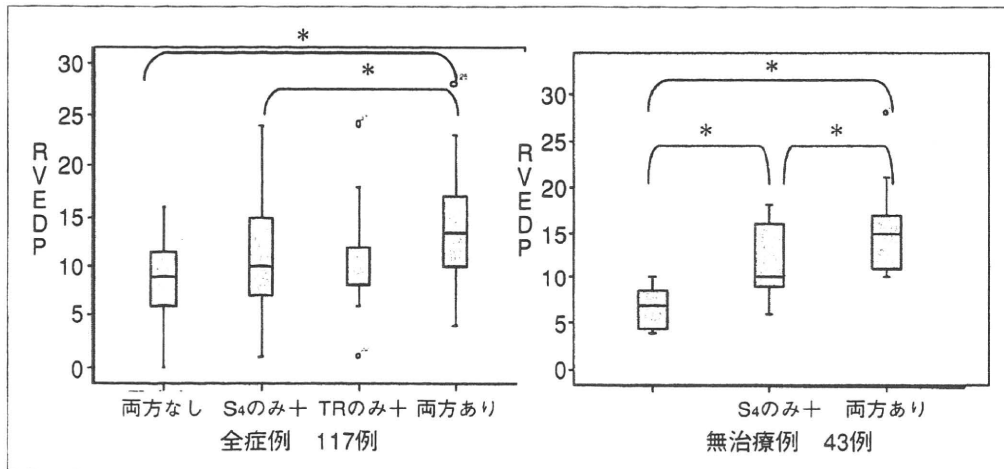


図17 S4とTRと重症度の関係

* $P < 0.05$, 左 : 治療例ではS4の有無は重症度と無関係, 右 : 無治療例ではS4, TRの出現とともに重症化.

3. 重症度検査

1) 採血

①BNP(NTproBNP)

右心室の負荷を示す指標で, 右心機能障害や右心不全があると高値となる. NTproBNPのほう
が不活化されている分, 安定とされているが,
われわれの検討では両者には高い相関がある
(図22). BNPと右心カテーテル検査の血行動態

との関係を自験例で検討するとmRA(平均右房圧)
と最も関係が深く(図23), 右心不全の良いマー
カーと考えられた.

②TB(total bilirubin), Alp(alkaliphosphatase)
右心不全をきたすとこれらの血清値が上昇す
るので右心不全の判定に有用となる.

③尿酸

尿酸は右心不全を生じ静脈鬱血が起こると上

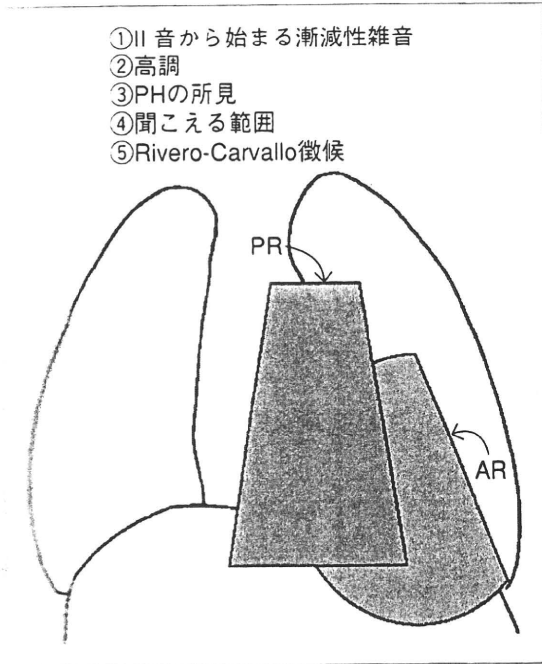


図18 肺動脈弁閉鎖不全(PR)の聴き方

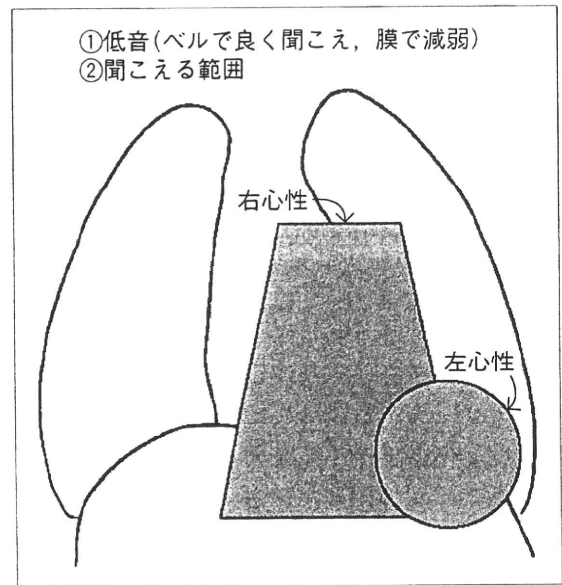


図20 右心性S₃の聴き方

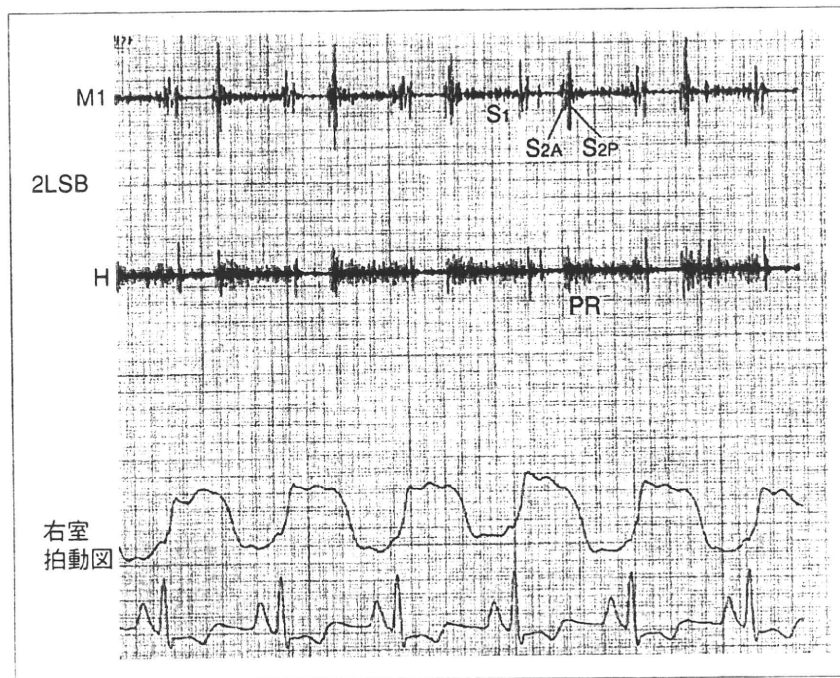


図19 肺動脈閉鎖不全(PR)雑音の心音図所見

836YF: 特発性肺動脈性肺高血圧症, PA 134/74(99), PVR 23unit, mRA 15mmHg, M1: 中音領域(低音に近い), H: 高音領域

とすることが知られている⁹⁾。静脈鬱血により組織の尿酸が分解して尿酸が上昇すると考えられている。

② 血液ガス

PaO₂に関しては重症例でも必ずしも低下しな

いが、換気亢進のためPaCO₂は重症例でより低下することが知られている。

3) 運動耐容能

6分間歩行距離が肺高血圧症の重症度を示す指標とされ⁹⁾、また簡便で有用なため、頻用されて

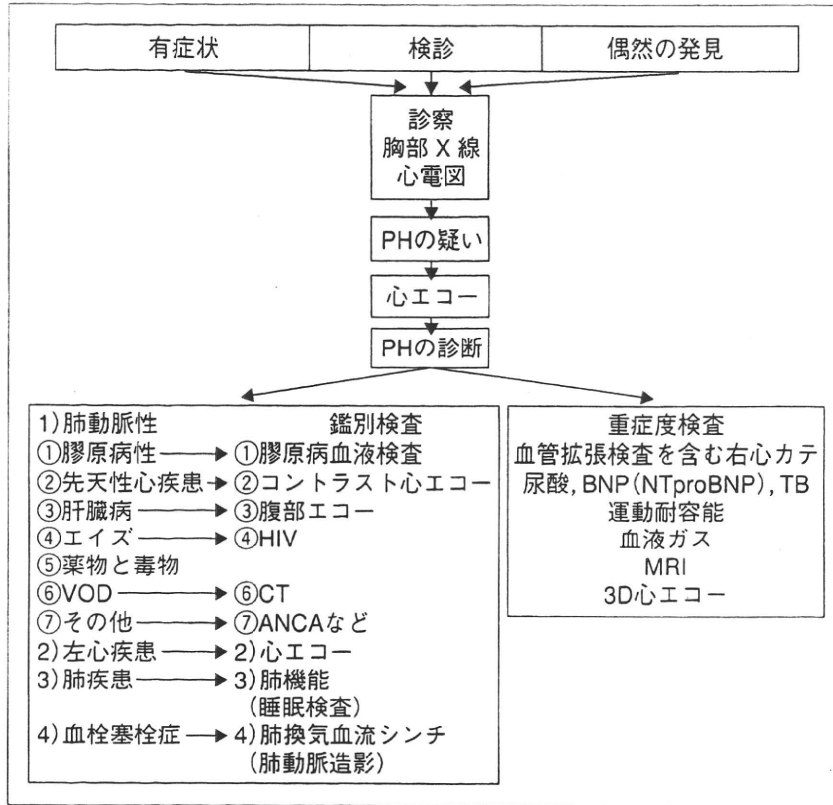


図21 肺高血圧症の検査の展開(文献⁴⁾より引用改変)

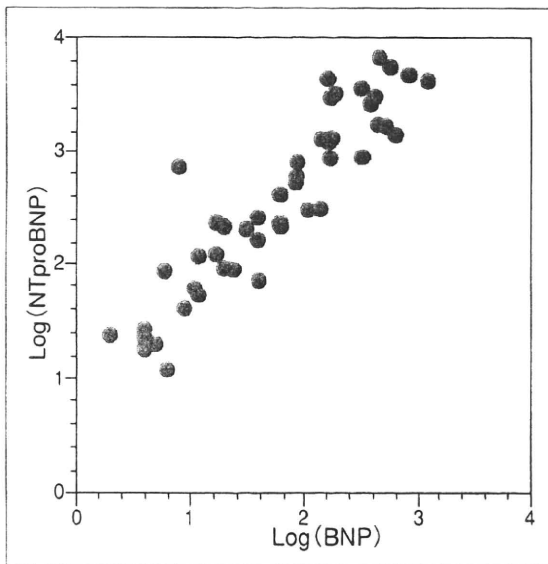


図22 BNPとNTproBNPとの関係
n = 60, R² = 0.82

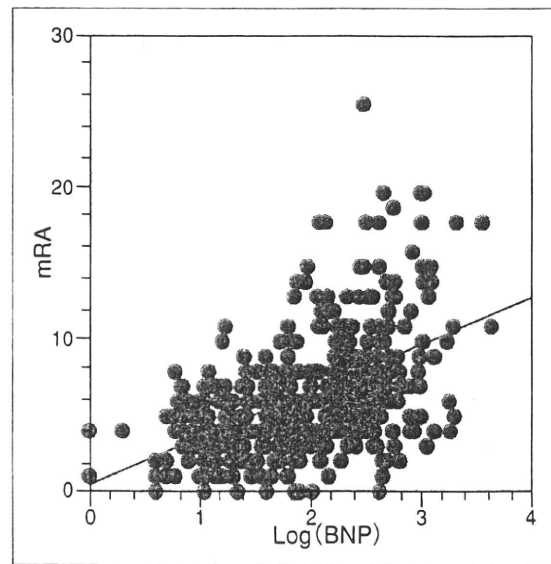


図23 mRAとlog(BNP)との関係
n = 622, R² = 0.26

いる。予後予測因子としても評価され、最近の肺動脈性肺高血圧症治療薬の薬効判定に最も有用な検査法とされている。

4) 血管拡張検査を含む右心カテ
初回の右心カテーテル検査では血管拡張負荷

試験(急性血管反応性試験)を必ず施行する。これにより肺動脈スパズムによる肺高血圧症を鑑別することが可能となる。これは欧米の肺高血圧症治療ガイドラインに明示されている。肺高血圧症患者の多くは三尖弁閉鎖不全を有してい