

10.9 mins in the N Group. TST, SE, N1, N2, N3, and R did not differ significantly between the two groups (Figure 3, Table 2).

Although it is noteworthy that Periodic leg movement disorder (PLMD) was observed in 62.5% of the LTOT patients with especially high PLMD complication incidence of 50% in the H Group, but there was no correlation of this finding to sleep interruption (Figure 4).

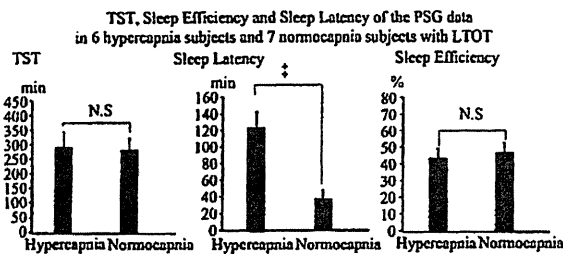


Figure 3. Total sleep time (TST), Sleep Efficiency and Sleep Latency of the PSG data in 6 hypercapnia subjects and 7 normocapnia subjects with LTOT mean ± SE. †P < 0.005.

4. DISCUSSION

CRF in patients is usually diagnosed based on clinical definitions, which are all based on the presence of hypoxemia and categorized depending on whether being accompanied by hypercapnia [19-21]. This means that all CRF patients have hypoxemia and that the study needs to be conducted with the influence of hypoxemia excluded by the means of oxygen administration.

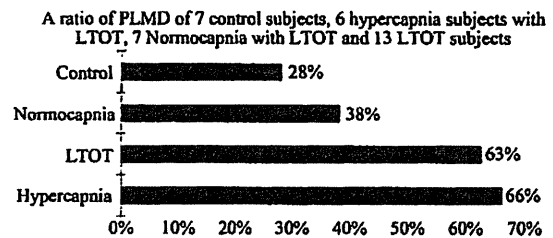


Figure 4. A ratio of PLMD of 7 control subjects, 6 hypercapnia subjects with LTOT, 7 Normocapnia with LTOT and 13 LTOT with LTOT.

Table 2. Clinical characteristics of control subjects and patients of hypercapnia and normocapnia with LTOT (mean ± S.E.).

	Control	Hypercapnia	Normocapnia	Control vs Hypercapnia	Control vs Normocapnia	Hypercapnia vs Normocapnia
n	7	6	7			
Age (year)	70.4 ± 1.0	71.0 ± 3.0	74.3 ± 1.5	n.s.	n.s.	n.s.
Body-mass-index (kg/m ²)	25.2 ± 1.6	20.3 ± 1.0	21.2 ± 0.9	<0.05	<0.05	n.s.
Total sleep time (min.)	388.1 ± 15.7	292.1 ± 55.8	284.7 ± 39.1	n.s.	<0.05	n.s.
Stage N1 (%)	26.3 ± 1.6	35.5 ± 10.9	27.0 ± 4.6	<0.05	<0.005	n.s.
Stage N2 (%)	55.1 ± 6.8	47.7 ± 11.3	52.0 ± 5.8	n.s.	n.s.	n.s.
Stage N3 (%)	8.3 ± 3.4	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	<0.05	<0.05	n.s.
Stage R (%)	10.1 ± 2.3	16.4 ± 3.5	20.9 ± 2.2	n.s.	<0.01	n.s.
Latency persistent sleep (min.)	25.2 ± 4.8	123.8 ± 18.8	36.7 ± 10.9	<0.0005	n.s.	<0.005
Sleep Efficiency (%)	72.7 ± 2.8	43.9 ± 4.0	47.0 ± 5.8	<0.0001	<0.005	n.s.
PLMS index (events/h)	2.3 ± 1.4	6.5 ± 2.2	2.8 ± 0.7	n.s.	n.s.	n.s.
Apnea hypopnea index (events/h)	1.9 ± 0.6	13.7 ± 8.1	15.0 ± 3.0	n.s.	<0.001	n.s.
Arousal index (events/h)	11.3 ± 2.3	17.4 ± 2.6	17.5 ± 3.4	n.s.	<0.001	n.s.
SpO ₂ mean (%)	94.0 ± 0.8	95.7 ± 1.2	93.6 ± 0.8	n.s.	n.s.	n.s.
SpO ₂ min. (%)	89.3 ± 0.9	88.7 ± 1.7	87.0 ± 1.6	n.s.	n.s.	n.s.
Desaturation index (events/h)	1.3 ± 0.6	4.2 ± 1.4	7.0 ± 2.2	n.s.	<0.05	n.s.
pH	7.43 ± 0.01	7.38 ± 0.02	7.43 ± 0.01	<0.05	n.s.	<0.05
PCO ₂ (mmHg)	39.0 ± 1.0	54.4 ± 4.6	37.8 ± 1.5	<0.005	n.s.	<0.005
PO ₂ (mmHg)	90.0 ± 2.7	77.7 ± 3.6	77.2 ± 4.1	<0.05	<0.05	n.s.
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	25.2 ± 0.5	32.0 ± 1.6	24.5 ± 0.6	<0.005	n.s.	<0.001
Prediction of PCO ₂ (mmHg)	38.6 ± 1.2	54.9 ± 3.9	36.8 ± 1.4	<0.005	n.s.	<0.001

Accordingly, the primary endpoint of this study was to investigate the influence of chronic hypercapnia in patients with hypoxemia resolved by means of LTOT.

In order to compare the influence of respiratory failure in hypoxemia and ventilatory failure patients under LTOT, baseline PaCO₂ values that reflect the ventilatory state during sleep were derived from the bicarbonate ion (HCO₃⁻) values using the prediction formula [18].

This is based on the fact that PaCO₂ becomes higher due to the physiological suppression of ventilation during sleep. In addition, PaCO₂ values at wakefulness do not reflect the values during sleep. Thus, we derive the baseline PaCO₂ during sleep from HCO₃⁻ that reflects longer-term PaCO₂ and needs prolonged period to change.

Assuming that the predicted PaCO₂ at rest reflects PaCO₂ during sleep, the LTOT patients were categorized by the level of PaCO₂ during sleep and PSG data for each group were compared.

Regarding nocturnal sleep architecture in CRF patients under LTOT, it was characterized by shorter TST, larger % stage N1, smaller % stage N3, and longer sleep latency, namely, lower sleep efficiency compared to healthy subjects even with the maintenance of oxygen level during sleep by means of oxygen administration.

These characteristics are evidences of so-called sleep disturbance of which the pattern was different from the pattern attributable to certain events and accompanied by arousal responses such as observed in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). Rather, it was similar to have sleep architecture in sleep disturbance observed in generalized anxiety disorder. Although some studies report that high PaCO₂ is responsible for arousals [22], a causal relationship between high PaCO₂ and arousals was not found in LTOT patients. Future studies may reveal such causal-relationship through long-term follow up of sleep variation in respiratory failure patients. This study probably failed to prove the association of high PaCO₂ with arousals due to a lack of sleep tests in matched patient groups before the patients contracted respiratory failure. When hypercapnia and normocapnia patients in the LTOT Group were compared, sleep latency was shorter in hypercapnia patients. The influence of PaCO₂ was considered to be one of the causes.

In patients classified into the LTOT Group, PLMD complication incidence was around 50% with no relation to PaCO₂ accumulation.

Regarding insomnia related to respiratory diseases, there are many reports on bronchial asthma [7,18]. COPD patients present various symptoms depending on the disease types and severity. The most frequent symptom in patients at Stage 2 or higher is "exertional dyspnea" while severe breathing difficulty that interrupts sleep at night is rare unless accompanied by bronchial

asthmatic attack [23] or accidental pneumothorax.

Pulmonary emphysema at the stationary phase rarely causes insomnia because it is rarely accompanied by symptoms of cough and sputum. Significant hypoxemia during REM sleep associated with decrease in PaO₂ partial pressure during wakefulness is reported regarding sleep in COPD patients [24].

However, there are no reports on sleep state in LTOT patients. We found in this study that sleep in LTOT patients is characterized by shorter TST, larger Stage N1, longer sleep latency and lower sleep efficiency compared to controls. These characteristics are similar to the sleep pattern in patients with generalized anxiety disorder.

Regarding the subjects in this study, in whom normal oxygen saturation is maintained during sleep by means of oxygen administration, possible causes of sleep disturbance are biological and physical stressors such as respiratory muscle fatigue and factors related to anxiety disorders due to slow aggravation of the ventilatory state.

Guilleminault [25] *et al.* first reported the incidence of PLMD in sleep disorder and revealed that PLMD was observed in 11.3% of chronic insomnia patients. Coleman [26] *et al.* reported that PLMD was observed in 3.5% of hypersomnia patients and this incidence was raised to 18% in such patients aged 65 or over. Since the incidence of PLMD is high in the patients with cerebrovascular disorder and myelopathy, damage to the inhibitory system between the central nerve and ventral horn cell that functions during sleep may be associated with decrease in the threshold of the disease onset [27]. Variance in sympathetic nerve activity in the pons and reticular formation seems to be associated with periodic onset of PLMD since the interval of muscle contraction matches the fluctuation of breathing, arterial and cerebrospinal fluid pressure, which is suppressed by sympathetic nerve system during sleep [28]. No healthy subjects in this study were diagnosed as having PLMD based on the PSG data, probably due to the small number of the cohort. On the other hand, PLMD was found in 62.5% of the LTOT patients although the number of the cohort is so small. Studies with a larger number of cohorts may be required in the future.

Respiratory disease, especially COPD, has been considered to be a cause of insomnia since the incidence of insomnia is higher in patients with this disease compared to healthy controls [29]. Many studies in the past investigated the sleep state before commencement of LTOT. In addition to this, we classified patients depending on whether they had hypercapnia and compared the differences in sleep state among the groups. We supposed that frequent measurements of nocturnal oxygen concentration during sleep could affect sleep testing and insertion of the Swan-Ganz catheter for testing presents high risk

to the LTOT patients. Therefore, assuming that the predicted PaCO₂ derived from the value of HCO₃⁻, which is obtained from the ABG analysis of the blood collected at the time of admission while the patient is awake, reflects the PaCO₂ during sleep, we estimated the PaCO₂ level during sleep using the prediction formula for PaCO₂ at rest including during sleep ($\text{PaCO}_2 = 2.4 \times [\text{HCO}_3^-] - 22$) [18].

Using this data, the subjects were classified into High PaCO₂ and Normal PaCO₂ Groups and compared. The results showed prolonged sleep latency in the High PaCO₂ Group, for which intensified insomniac symptoms as in the previously mentioned COPD cases seemed to be a possible cause since the patients in this study all had severe respiratory failure.

Some reports suggest increase in Stage 1 observed in the group with OSAHS and hypercapnia as the cause of sleepiness. Continued arousal state due to decreased cerebral blood flow during sleep is also a possibility. Chemical, neurogenic, and myogenic controls function to modulate cerebral blood flow [30-32] and carbon dioxide is considered to affect the cerebral blood flow most [30]. A study by Wollf [33] et al. and subsequent studies [34,35] confirm that increase in partial pressure of arterial CO₂ dilates the cerebral blood vessel while the decrease contracts the vessel.

However, the mechanism concerning PaCO₂ increase is yet to be confirmed since there are two opinions at the moment: relaxation of the smooth muscle in the cerebral blood vessel due to a chemical mechanism [36,37] and cerebral blood flow increase via neuroreflex [38]. Regarding the influence of PaCO₂ on LTOT patients, it is conjectured that decrease in ventilation increases PaCO₂ partial pressure, which dilates the cerebral blood vessel and increases cerebral blood flow resulting in the volume of cerebral blood flow equal to or larger than the flow during wakefulness. However, the possibility of prolonged sleep latency and decrease in TST was suggested. It may be necessary to take actual PaCO₂ during sleep using the non-invasive method of measuring carbon dioxide concentration, classify the patients by the values, and make comparisons.

Prolonged sleep latency, shortened sleep time and decreased deep sleep were found in CRF patients with hypercapnia even with exclusion of the influence of hypoxia, which suggested the possible influence of CO₂.

This study did not measure PaCO₂ directly during sleep. Because there is a possibility that the collection of ABG sample during sleep can affect sleep architecture. This is regarded as major limitations of this study. It will be also examined sleep architecture after the intervention with assisted ventilation.

In conclusions, maintaining a certain oxygen level during sleep may not be sufficient to achieve adequate

sleep in CRF patients with hypercapnia under LTOT.

REFERENCES

- [1] Tarpy, S.P. and Celli, B.R. (1995) Long-term oxygen therapy. *The New England Journal of Medicine*, 333, 710-714. doi:10.1056/NEJM199509143331107
- [2] Anthonisen, N.R. (1997) Long-term oxygen therapy in moderate hypoxaemia. *Thorax*, 52, 667-668. doi:10.1136/thx.52.8.667
- [3] Petty, T.L. (1995) Ontroversial indications for long-term respiratory care: Long-term oxygen therapy. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 54, 58-60.
- [4] Croxton, T.L. and Bailey, W.C. (2006) Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: Recommendations for future research: An NHLBI workshop report. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174, 373-378. doi:10.1164/rccm.200507-1161WS
- [5] Rabe, K.F. and Hurd, S. (2007) Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176, 532-555. doi:10.1164/rccm.200703-456SO
- [6] Karachaliou, F. and Kostikas, K. (2007) Prevalence of sleep-related symptoms in a primary care population—Their relation to asthma and COPD. *Primary Care Respiratory Journal*, 16, 222-228. doi:10.3132/pcrj.2007.00045
- [7] Janson, C. and Gislason, T. (1990) Sleep disturbances in patients with asthma. *Respiratory Medicine*, 84, 37-42. doi:10.1016/S0954-6111(08)80092-3
- [8] Kantelip, J.P. and Magnin, P. (1989) Pharmacologic aspects of sleep disorders. *Comptes Rendus des Seances de la Societe Biologie et ses Filiales*, 183, 387-393.
- [9] Tanaka, H. and Shuto, K. (1983) Muscle-relaxant effects of intravenously administered micronomicin. *The Japanese Journal of Antibiotics*, 36, 3268-3276.
- [10] Remmers, J.E. and Anch, A.M. (1980) Oropharyngeal muscle tone in obstructive sleep apnea before and after strychnine. *Sleep*, 3, 447-453.
- [11] Linnoila, M. and Viukari, M. (1980) Efficacy and side effects of lorazepam, oxazepam, and temazepam as sleeping aids in psychogeriatric inpatients. *International Pharmacopsychiatry*, 15, 129-135.
- [12] Gaillard, J.M. (1977) Comparison of two muscle relaxant drugs on human sleep: Diazepam and parachlorophenylgaba. *Acta psychiatrica Belgica*, 77, 410-425.
- [13] Mortola, J.P. (2007) Hypoxia and circadian patterns. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 158, 274-279. doi:10.1016/j.resp.2007.02.005
- [14] Catcheside, P.G. and Orr, R.S. (2006) Mild hypoxia does not suppress auditory arousal from NREM sleep. *Sleep*, 29, 619-623.
- [15] Fleetham, J. and West, P. (1982) Sleep, arousals, and

- oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *American Review of Respiratory Disease*, 126, 429-433.
- [16] Fleetham, J.A. and Mezon, B. (1980) Chemical control of ventilation and sleep arterial oxygen desaturation in patients with COPD. *American Review of Respiratory Disease*, 122, 583-589.
- [17] Iber, C. and Ancoli-Israel, S. (2007) The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events AASM Manual for scoring sleep.
- [18] Hudge, D.W. and Kelaum, R. (2001) Depressed arousal response to airflow obstruction-possible factor in near-fatal nocturnal asthma. Humana Press Inc.
- [19] Martin, L. (1977) Respiratory failure. *Medical Clinics of North America*, 61, 1369-1396.
- [20] Balk, R. and Bone, R.C. (1983) Classification of acute respiratory failure. *Medical Clinics of North America*, 67, 551-556.
- [21] Newth, C.J. (1979) Recognition and management of respiratory failure. *Pediatric Clinics of North America*, 26, 617-643.
- [22] Fleetham, J. and West, P. (1982) Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *American Review of Respiratory Disease*, 126, 429-433.
- [23] Montplaisir, J. and Walsh, J. (1982) Nocturnal asthma: Features of attacks, sleep and breathing patterns. *American Review of Respiratory Disease*, 125, 18-22.
- [24] Gould, G.A. and Gugger, M. (1988) Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *American Review of Respiratory Disease*, 138, 874-877. doi:10.1164/ajrccm/138.4.874
- [25] Guilleminault, C. and Raynal, D. (1975) Sleep-related periodic myoclonus in patients complaining of insomnia. *Transactions of the American Neurological Association*, 100, 19-22.
- [26] Coleman, R.M. and Roffwarg, H.P. (1982) Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA*, 247, 997-1003. doi:10.1001/jama.1982.03320320033026
- [27] Garcia, A.D. (2008) The effect of chronic disorders on sleep in the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*, 24, 27-38. doi:10.1016/j.cger.2007.08.008
- [28] Mosko, S.S. and Nudleman, K.L. (1986) Somatosensory and brainstem auditory evoked responses in sleep-related periodic leg movements. *Sleep*, 9, 399-404.
- [29] Lugaresi, E. and Coccagna, G. (1972) Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32, 701-705. doi:10.1016/0013-4694(72)90106-X
- [30] Roy, C. and Sherrington, C. (1890) On the regulation of the blood-supply of the brain. *The Journal of Physiology*, 11, 85-108.
- [31] Bayliss, W.M. (1902) On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *The Journal of Physiology*, 28, 220-231.
- [32] Kety, S.S. (1957) Determinants of tissue oxygen tension. *Federation Proceedings*, 16, 666-671.
- [33] Wolff, H. and Lennox, W. (1930) The cerebral circulation. The effect on pial vessels of variations in the O₂ and CO₂ content of the blood. *Arch Neurol Psychiatry*, 23, 1097-1120. doi:10.1001/archneurpsyc.1930.02220120002001
- [34] Harper, A.M. and Glass, H.I. (1965) Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 28, 449-452. doi:10.1136/jnnp.28.5.449
- [35] Severinghaus, J.W. and Lassen, N. (1967) Step hypocapnia to separate arterial from tissue PCO₂ in the regulation of cerebral blood flow. *Circulation Research*, 20, 272-278. doi:10.1161/01.RES.20.2.272
- [36] Sokoloff, L. (1960) The effect of carbon dioxide on the cerebral circulation. *Anesthesiology*, 21, 664-673. doi:10.1097/00000542-196011000-00010
- [37] Lassen, N.A. (1966) Cerebral blood flow and metabolism in health and disease. *Research Publications Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 41, 205-215.
- [38] Purves, M.J. (1972) The physiology of the cerebral circulation. *Monographs of the Physiological Society*, 28, 1-414.

Abbreviations

Long-term oxygen therapy (LTOT);
 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD);
 Chronic Respiratory Failure (CRF);

Arterial blood gas analysis (ABG);
 Polysomnography (PSG);
 Total Sleep Time (TST);
 Periodic leg movement disorder (PLMD).

第16章 肺循環

肺循環関連疾患の診断・治療の変遷

Transition in diagnosis and treatment of pulmonary circulation disease

中西宣文 国立循環器病研究センター・肺高血圧先端医療学研究部長

【概説】

循環器系は大循環(体循環)と小循環(肺循環)で構成される閉じられた系である。大循環は体細胞への酸素や栄養分の補給と二酸化炭素や老廃物の回収を、小循環は肺におけるガス交換を担当し、両者が一体となって機能し初めて生命活動の維持が可能となる。しかし、これまでの循環器病学では、心臓と動脈系が主な研究・治療対象で、肺循環系の諸問題が取り上げられることは多くはなかった。これは肺循環が主として呼吸器科の担当領域と見なされていたことや、肺循環系の病態を正確に評価する方法が右心カテーテル検査以外にない、肺循環を首座とする疾患例も少ないことがその要因である。しかし近年、心エコー・ドプラ法や multidetector-row CT (MDCT) などの発達により、非侵襲的に肺循環・右心系の機能的/形態的評価が可能となった。また、これより種々の他臓器疾患に伴う肺循環・右心系の異常が予想以上に多いことが判明し、さらに肺高血圧症については、これに特化した新規治療薬の開発や肺移植など種々の治療法も進歩してきた。そこで最近では循環器科医も本症治療に積極的に参

加しつつある。

肺循環疾患に関しては、個々の特異な病態については古くより研究が行われてきたが、体系的な整理は十分ではない。肺循環疾患は、肺高血圧症を主徴とする疾患、肺血管の先天異常、肺循環の救急疾患など種々の観点から問題提起が可能であるが、本項では特に肺循環系の代表的疾患である急性肺血栓塞栓症と、肺高血圧症について疾患概念や治療法の変遷を解説する。

【急性肺血栓塞栓症(acute pulmonary thromboembolism ; A-PTE)】

肺循環系における救急疾患の代表として、A-PTEを挙げることができる。本症は急性心筋梗塞、大動脈瘤/大動脈解離とともに、三大致死の循環器救急疾患とされている。

1. 病態

A-PTEは、深部静脈に形成された血栓(deep vein thrombosis ; DVT)が遊離し肺動脈を閉塞することによって発症する。A-PTEとDVTは同じ静脈系に生じた血栓症の異なった表現形であり、近年では両者を併せて静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism ; VTE)として理解されるようになってきた。

2. 疫学

従来A-PTEはわが国では少ない疾患であると考えられてきたが、厚労省の調査では2006年の本症発症者数は約8,000名弱と推定され、決して稀な疾患ではない。

3. 診断

旧来、A-PTEは病歴・自覚症状や胸部X線写真、心電図変化からその存在を疑い、肺

換気-血流シンチグラムで本症の可能性が高い場合、肺動脈造影にて確定診断を行ってきた。しかし、診断の方向性を決定する肺換気-血流シンチグラムを実施することが可能な施設は少なく、診断基準も複雑で、しかも本法のみでは確定診断は困難であった。

最新の診断・治療ガイドラインでは、A-PTE に対する診断手順に大幅な改訂が加えられ、まずDダイマーによる血液凝固学的異常の検出、心エコーによる右室負荷所見や下肢静脈エコーによるDVTのスクリーニング検査の後、必要な場合にMDCTを用いて確定診断を行うことが推奨されている。

4. 治療

A-PTE の治療の基本は抗凝固療法であり、従来は急性期に未分化ヘパリン、慢性期にワルファリンが用いられてきた。最近の変化としては、わが国では承認されていなかった低分子ヘパリン(エノキサパリン)と選択的Xa阻害剤(フォンダパリヌクス)の正式承認を挙げることができる。また、以前は血栓溶解療法で正式に用いることができる薬剤はなかったが、現在では遺伝子組換えt-PAのモンテプラゼが承認されていることは大きな変化といえる。

5. 予防

A-PTE は自然発症例も存在するが、手術やカテーテル検査時にも発症し、これらの場合には予防がある程度は可能である。そこで近年、外科系の学会や研究会を中心にA-PTE 予防ガイドラインが作成され、2004年には健康保険法でも肺血栓塞栓症予防管理料加算が制定されるなど、本症発症を予防する取り組みが本格化してきた。

【肺高血圧症を主徴とする疾患】

肺循環系の主要な治療対象疾患として、各種の肺高血圧症が注目されてきた。近年では5年毎に本症に関するワールドシンポジウムが開催され、病理・病態や治療法に関する検討に加え、新しい診療ガイドラインも提案されている。直近のワールドシンポジウムは

2008年に米国Dana Pointで開催された第4回肺高血圧症ワールドシンポジウムで、現在は本会で提案された肺高血圧症臨床分類や肺高血圧症治療ガイドラインなどを基本として、本症に対する研究・治療が進められてきている。

1. 病態

Dana Pointの改訂版肺高血圧症臨床分類では、本症を成因・病態の類似性よりグループ化し、①肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension; PAH)、②左心系疾患による肺高血圧症、③肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症、④慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH)、⑤その他、の5群の肺高血圧に分類した。従来の原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension; PPH)は特発性PAHに病名が変更され、本例中にBMPR2などの遺伝子変異例が発見されたことから遺伝性PAHという分類が加えられた。CTEPHなる疾患概念が確立したことも、大きな変化といえる。

2. 疫学

わが国では1998年に、PAH、CTEPHが特定疾患治療研究事業対象疾患(難病)に指定され、公的な疫学調査が進行中であり、両疾患とも日本全国で約1,000人強の症例が現存していることが判明している。欧米各国でも大規模な症例登録作業が進行中である。

3. 診断

従来は臨床症状や心電図、胸部X線写真、その他の補助的手段のみで肺高血圧症の診断が許されていた。しかしDana Pointのワールドシンポジウムでは、本症の診断は右心カテーテルを用いて肺動脈圧を実測し、肺動脈平均圧が25 mmHg以上の条件を満足することが必要条件とされた。ただし、肺高血圧の存在を推定する場合や、その鑑別診断・病態解明を行うには、心エコー・ドプラ法、肺換気-血流シンチグラム、MDCT、MRIなどの検査法は有用である。BNPなどの血液生化

学検査や6分間歩行検査などによる重症度評価法も新たに頻用されており、PAHにおける遺伝子変異の検出も可能となってきた。

4. 治療

約10年前まで肺高血圧症は、診断は可能でも治療法は存在しない疾患であった。しかし現在では、PAHに対してはプロスタサイクリン経路、エンドセリン経路、一酸化窒素経路の3系統の治療薬が使用可能となり、一定の予後改善効果が得られている。またDana Pointのワールドシンポジウムでは、これらの薬剤の使い分けを整理した治療ガイドラインが提案されている。CTEPHに対しては、その中枢型に対して肺動脈血栓内膜摘除術が行われ、末梢型に対してはカテーテル治療が開始され、その治療成績も改善してきている。肺高血圧症で上記の治療法の適応とならない例、治療効果が不十分な例に対する肺移植も、ようやくわが国で症例数が増加してきた。ただし、心疾患や呼吸器疾患に合併する肺高血圧症に対しては有効な治療法はなく、今後解決すべき課題も多い。

肺循環関連疾患の診断の進め方

Process of diagnosis in pulmonary circulation disease

小川愛子 国立病院機構 岡山医療センター・臨床研究部

松原広己 国立病院機構 岡山医療センター・臨床研究部

【概説】

肺循環関連疾患の診断を進めるうえで、まず肺高血圧症の存在診断が重要である。次に、病因ごとに5つに大別されたDana Point分類(表1)のどの群に合致するかを判断する。その鑑別を進めるプロセスを概説する。

表1 肺高血圧症の臨床分類(Dana Point分類)

1. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)
特発性、遺伝性、薬剤性、
Associated PAH(膠原病、先天性心疾患等)など
- 1'. 肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症
2. 左心疾患に伴う肺高血圧症
3. 呼吸器疾患・低酸素血症に伴う肺高血圧症
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
5. その他の疾患に伴う肺高血圧症

【肺高血圧症の診断の手順】

肺高血圧症の確定診断には、心臓カテーテル検査が必須であるが、全例に施行することは難しい。臨床症状や各種検査所見から肺高血圧症を疑うことは可能であり、強く疑われた場合には心エコー検査を施行し、肺高血圧症の有無、重症度の推測を行い、最終的にカテーテル検査を行う。

【臨床所見】

1. 症状

初発症状は労作時息切れ、呼吸困難が多い。胸痛、失神、浮腫などもあるが、特異的な症状に乏しいため、感冒、気管支喘息などと間違われることも多い。

2. 身体所見

聴診ではII音の亢進、三尖弁閉鎖不全による収縮期雑音などがある。右心不全例ではIII、IV音を聴取する。高度の肺高血圧症があればheaveと呼ばれる収縮期拍動を触れる場合もある。右心不全を合併するとそれに伴う頸動脈怒張、肝腫大、浮腫などを認める。軽症例ではこれらの所見は目立たない。4群で区域枝などに狭窄病変がある場合にはその部位に一致して肺野でbruitを聴取する。1', 3, 4群では低酸素血症のため、ばち指が認められる場合もある。

【検査所見】

1. 血液検査など

右心負荷の程度を反映してBNPが上昇する例が多く、診断とフォローに有用である。肝疾患や膠原病の診断のため、各種抗体等の検査も初診時には重要となる。血液ガス検査

当科で診断されたサルコイドーシスの閉塞性換気障害の検討

平野涼介, 吉田祐士, 松本武格, 田代尚樹, 原田泰志, 廣田貴子, 白石素公, 藤田昌樹, 渡辺憲太郎

【要旨】

サルコイドーシスの閉塞性換気障害について検討した。

2000年1月から2012年8月の間に当科で診断したサルコイドーシス症例でFEV₁/FVCが70%未満の症例を後ろ向きに検討した。スパイロメトリーが施行された75例のうち、初診時あるいは経過中にFEV₁/FVCが70%未満の症例が20例(27%)あった。気管支拡張薬の吸入によって有意な可逆性を示した症例はなかったが、FEV₁/FVCが70%未満の症例に小児喘息の既往のある症例が有意に多かった。ACEを含めて各種臨床パラメーターや気管支鏡の肉眼所見と閉塞性換気障害との間に有意な関連はなかった。一方FVCが予測値の80%未満の拘束性換気障害を呈する症例は6例のみであり、閉塞性換気障害を示す症例が多かった。

閉塞性換気障害はサルコイドーシスにおいて稀ならず遭遇する。気流閉塞は予後との関連が報告されており、見逃さないように留意すべき病態である。

[日サ会誌 2013; 33: 79-82]

キーワード：呼吸機能検査, 肺サルコイドーシス, 閉塞性換気障害, ネットワーク形成

Obstructive Ventilatory Impairment in Sarcoidosis

Ryosuke Hirano, Yuji Yoshida, Takemasa Matsumoto, Naoki Tashiro, Taishi Harada, Takako Hirota, Motokimi Shiraishi, Masaki Fujita, Kentaro Watanabe

Keywords: pulmonary function test, pulmonary sarcoidosis, obstructive ventilatory impairment, network formation

はじめに

サルコイドーシスは多臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が存在する原因不明の全身性疾患であり、90%以上の症例で肺に病変を認める。肺サルコイドーシスは進行すると肺の線維化をきたし、呼吸機能からみれば拘束性疾患として認識されることが多い。サルコイドーシスにおいて閉塞性換気障害は見落とされがちになるが、閉塞性肺疾患を呈する症例も少なくない。閉塞性換気障害は線維化が進行した末期のサルコイドーシスに現れることもあるが、拘束性換気障害のない、比較的初期のサルコイドーシスにおいても閉塞性換気障害をきたす例があることが報告されている¹⁾。

今回、当科を受診したサルコイドーシス患者を後ろ向きに調査し、閉塞性換気障害について検討したので報告する。

対象

2000年1月から2012年8月の間に当科で経験したサル

コイドーシス症例のうち、スパイロメトリーが施行された75例(臨床診断群を含む)を検討対象とした。75例の内訳は男性28例、女性47例、平均年齢は51歳(24歳~77歳)であった。

方法

喘息の既往などの臨床背景、臨床症状、血液検査所見、胸部画像所見、気管支鏡肉眼所見(ネットワーク形成や気道粘膜の発赤・腫脹、気道内の結節性病変)について、FEV₁/FVC<70%を示す閉塞性換気障害の有無で2群に分けて比較検討した。次に末梢気道病変の指標として $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ を用い、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}<3$ と ≥ 3 の2群に分け、前述のパラメーターを比較した。

また気管支鏡所見としてnetwork formationの有無や発赤・腫脹の有無(気管支鏡の際に撮られた気道粘膜の写真をもとに、2人の医師が判定した。見解が分かれた場合は合議により判定した)で2群に分け、2群間において前述の呼吸機能や検査データを比較検討した。画像所

福岡大学医学部 呼吸器内科学

Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University School of Medicine

著者連絡先：平野涼介(ひらの りょうすけ)
〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1
福岡大学医学部 呼吸器内科
E-mail: ryo5475@fukuoka-u.ac.jp

見は2名の医師が間質性変化を中心に0~4までランクを付け(0は画像変化なし, 4は間質性変化が強い。見解が分かれた場合は合議により判定した), それぞれのランクにおける呼吸機能を比較した。

2群間比較の統計解析は, 量的パラメーターについてはt検定(Student's t-test)を, 症状や所見の有無についてはFisher's exact testを用い有意差(<0.05)を求めた。

結果

全75症例中, 初診時もしくは経過中にFEV₁/FVC<70%となった症例は20例(27%)であった。また%FVC<80%である症例は6例(8%)であった。

FEV₁/FVC<70%のうち聴診でwheezesを聴取されたのは1例のみで, 気管支拡張薬の吸入前後でFEV₁が12%以上かつ200 mL以上増加する可逆性を有する症例は認めなかった。なお, 20例中17例が気管支拡張薬による可逆性試験を行っていた。

閉塞性換気障害について検討するため, FEV₁/FVC<70%の20例とFEV₁/FVC≥70%の55例に分けて比較検討した。年齢, 性別, %FVC, 小児喘息の既往, 喫煙歴(pack-year), 臨床症状について検討した(Table 1)。FEV₁/FVC<70%群で小児喘息の既往を有する症例が有意に多かった。その他の項目において高齢の傾向にあったが, いずれも有意差は示されなかった。なお, 小児喘息の既往を有する症例には一部に短時間作用型気管支

拡張薬を頓用したり, wheezesを聴診上有する症例はあるが, 喘息発作を生じる症例は認めなかった。

次に血液ACE, KL-6, DLco% pred., 気管支鏡肉眼所見(network formationや気道粘膜の発赤・腫脹)や肺野病変の有無についてもFEV₁/FVC<70%とFEV₁/FVC≥70%の2群に分け, 比較検討したがいずれにおいても有意差はなかった(Table 1)。

また閉塞性換気障害に関与することが予想される小児喘息, 喫煙歴, 乾性咳嗽, 肺野病変などの有無でFEV₁/FVCを比較検討した。喫煙歴, 乾性咳嗽, 肺野病変の有無では有意差はなかったが, 小児喘息を有する症例でFEV₁/FVCが有意に低下していた(Table 2)。

FVC% pred., FEV₁% pred., DLco% pred., ACE, KL-6についても小児喘息の有無で検討したところ, FEV₁% pred.にも有意差があった。小児喘息の既往を有する方が, より閉塞性換気障害をきたしていた(Table 3)。

また気管支鏡肉眼所見におけるnetwork formationの有無や気道粘膜の発赤・腫脹の有無で呼吸機能やACEやKL-6などのパラメーターを比較検討したが, いずれにおいても有意差はなかった(Table 4, 5)。

カルテ上 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 値を確認できたのは48例で, そのうち $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25} \geq 3$ は41例(85%)であった。また喫煙者の割合は $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25} \geq 3$ で13例(32%), $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25} < 3$ で4例(57%)となり, 両者間で喫煙率に有意差はなかった。

カルテ上画像所見を確認できたのは71例で, そのうち

Table 1. 閉塞性換気障害で分類した患者背景と臨床症状と検査所見

	FEV ₁ /FVC<70%	FEV ₁ /FVC≥70%	p値
人数	20	55	
年齢	53.8 ± 2.8	49.3 ± 2.1	0.256
男性/女性	7 / 13	21 / 34	0.986
小児喘息の既往 有/無	6 / 14	3 / 52	p<0.01
喫煙歴 有/無	9 / 11	26 / 29	0.862
pack-year	8.9 ± 2.8	13.3 ± 2.9	0.607
臨床症状			
無症状	2	14	0.149
乾性咳嗽	4	9	0.713
眼症状	3	17	0.168
発熱	1	2	0.79
血痰	1	2	0.79
胸痛	1	1	0.449
気管支鏡肉眼所見 有/無	10 / 10	33 / 22	0.439
肺野病変 有/無	13 / 7	38 / 17	0.737
ACE (IU/L)	23.8 ± 3.2	21 ± 1.2	0.989
KL-6 (U/mL)	402 ± 53	687 ± 60	0.206
FVC %pred.	106 ± 4.3	100 ± 2.3	0.218
DLco %pred.	93.6 ± 5.9	90.9 ± 2.5	0.343

Table 2. 臨床背景・臨床所見とFEV₁/FVC (%)

	(+)	(-)	p値
小児喘息	67.7 ± 3.6	77.1 ± 0.9	0.03
喫煙歴	77.1 ± 1.6	74.8 ± 1.4	0.274
乾性咳嗽	76.6 ± 2.1	77.3 ± 1.0	0.747
肺野病変	76.2 ± 1.3	75.6 ± 1.7	0.79

Table 3. 小児喘息の有無と呼吸機能, ACE, KL-6との関連

	小児喘息 (+)	小児喘息 (-)	p値
症例数	10	59	
FVC %pred.	99.0 ± 8.3	101.9 ± 2.2	0.65
FEV ₁ /FVC (%)	68.9 ± 3.7	78.0 ± 0.9	p < 0.01
FEV ₁ %pred.	79 ± 8.4	96.2 ± 2.1	p < 0.01
DLco %pred.	89.3 ± 10.2	92.2 ± 2.9	0.728
ACE (IU/L)	22.9 ± 6.9	21.9 ± 1.2	0.817
KL-6 (U/L)	790 ± 620	601 ± 91.8	0.57

Table 4. 気管支鏡所見としてのnetwork formationと呼吸機能, ACE, KL-6との関連

	network formation (+)	network formation (-)	p値
症例数	28	32	
FVC %pred.	104.2 ± 3.0	98.0 ± 2.8	0.143
FEV ₁ /FVC (%)	77.9 ± 1.1	76.1 ± 1.6	0.645
FEV ₁ %pred.	96.4 ± 3.0	91.7 ± 3.3	0.317
DLco %pred.	93.6 ± 3.5	94.0 ± 3.8	0.959
ACE (IU/L)	22.1 ± 1.7	19.8 ± 1.6	0.362
KL-6 (U/mL)	656 ± 100	584 ± 59	0.762

Table 5. 気管支鏡所見としての発赤・腫脹と呼吸機能, ACE, KL-6との関連

	発赤・腫脹 (+)	発赤・腫脹 (-)	p値
症例数	23	37	
FVC %pred.	101 ± 3.2	100.4 ± 2.7	0.894
FEV ₁ /FVC (%)	75.7 ± 1.9	76.6 ± 1.4	0.728
FEV ₁ %pred.	92.5 ± 3.3	93.2 ± 3.3	0.889
DLco %pred.	91.9 ± 3.8	93.1 ± 3.5	0.848
ACE (IU/L)	20.1 ± 2.2	21.3 ± 1.4	0.654
KL-6 (U/mL)	441 ± 55	679 ± 81	0.314

スコア0が20名, スコア1が22名, スコア2が17名, スコア3が6名, スコア4が6名という結果であった。2名の医師による評価の一致率は70%であった。各スコアの1秒率を比較したが、有意差はなかった (Table 6)。

考察

サルコイドーシスは多臓器に肉芽腫を形成する原因不明の疾患であるが、90%に肺や縦隔に病変を認める。そのうち約75%は自然経過で改善を認めるが、残りは肺病変が残存、あるいは肺の線維化が進行するといわれている²⁾。また肺病変に関してはこのような肺実質の病変に限らず気道病変も存在することが知られている。

一方でサルコイドーシスは呼吸機能上、拘束性換気障害を示す疾患として認識されがちであるが、閉塞性換気障害を示す疾患でもあり、進行した肺病変では実は閉塞性換気障害を示すことがむしろ多いことが報告されている³⁾。

しかし、閉塞性換気障害に至る機序は必ずしも明確ではない。わが国から2006年にHandaらがサルコイドーシスの閉塞性換気障害についてChest誌に報告している⁴⁾。彼らの検討によれば、閉塞性換気障害は高齢、男性、進行した肺病変と関連がある。今回われわれは気道病変であるnetwork formationや気道粘膜異常所見を気管支鏡肉眼所見から判別し、閉塞性換気障害との関連性について検討したが、気管支鏡肉眼所見と換気障害との明確な関連は導き出せなかった。また患者の年齢や性別、HRCTによる肺病変やKL-6, ACEなどのマーカーに関しても関連性は示されなかった。

Table 6. 画像スコアとFEV₁/FVC (%)

画像スコア	n	FEV ₁ /FVC (%)
0	20	75.3
1	22	77.2
2	17	77.9
3	6	70.3
4	6	74

これらの結果は気管支鏡で肉眼的に確認できる中枢気道病変だけでは閉塞性換気障害のメカニズムを説明できないことを示している。Stjernbergら⁵⁾によれば、気管支鏡で気道のサルコイドーシス病変を確認できた21例中、閉塞性換気障害を示した症例は3例に過ぎなかったという。

Hansellらは、サルコイドーシスにおける閉塞性換気障害とCTパターンを検討している。彼らによれば、呼吸CTでより明らかになるモザイクパターンの低吸収域は閉塞性換気障害と相関するが、それ以上に網状陰影のほうがより強く閉塞性換気障害と相関したという⁶⁾。彼らの知見は、気道内腔のサルコイド病変が閉塞性換気障害を起こす可能性は当然考えられるが、そのみならず気道周囲の肺実質のサルコイド肉芽腫が線維化することがむしろ閉塞性換気障害と関連があるということを示しているのかもしれない。また肺実質の破壊が気道の歪みを生じること閉塞性換気障害のメカニズムとしては有力である。われわれの検討では画像所見による閉塞性換気障害の相関性を示すことはできなかった。今後は評価するアプローチやさらに症例数を増やしての検討が必要と考える。

今回の検討で閉塞性換気障害のみられる症例が拘束性障害のみられる症例より多い結果であったことは注目に値する。疫学的にはサルコイドーシスの閉塞性換気障害は4-67%と人種や閉塞性換気障害の定義に応じてさまざまな報告がなされてきている⁵⁾。閉塞性換気障害をFEV₁/FVC<70%で定義した場合、Handaらの報告では閉塞性換気障害の割合が8.8%であったのに対して自験例では27%という結果であった。本検討では経過中に閉塞性換気障害を示した例も閉塞性換気障害ありとしたため、閉塞性換気障害を示す症例がやや増加したが、FVC%pred.<80%の症例は6例(8%)、FVC%pred.<90%が14例(19%)であった。

また末梢気道病変の指標である $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25} \geq 3$ の症例が41例(85%)あったことからしても、サルコイドーシスにおける換気障害は拘束性換気障害より閉塞性換気障害のほうが多いと思われる。なお、加齢による肺機能低下に関してはHandaらの報告とわれわれの報告がいずれも対象の平均年齢は40歳代後半であり、あまり考慮する必要はないと思われる。

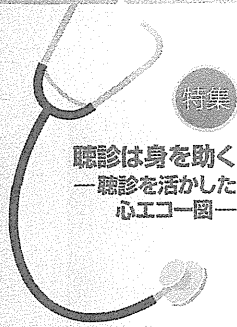
今回のFEV₁/FVC<70%を呈する20症例は小児喘息の既往を有する症例が有意に多かったにもかかわらず、全例が気管支拡張薬に対する反応性に乏しく、閉塞性換気障害が非可逆的であった。これは喘息の気流閉塞とは異なる傾向で、COPDとしてもやや非典型的であり、これらの疾患が併存しているとは考えにくい。喘息が慢性化して、可逆性が失われた結果とも解釈されるが、現時点で症状に乏しく、慢性化した喘息とも考えにくい。サルコイドーシスの気流閉塞が気道病変のみならず肺実質病変の併存を反映している可能性がある。

サルコイドーシスの閉塞性換気障害はサルコイドーシスの病期の進行に伴い出現することが知られているが、どの病期にも出現しうる。今回の検討でも20例のFEV₁/FVC<70%の症例の中で、FVC%pred.<80%の症例は1例、FVC%pred.<90%の症例は3例に過ぎなかった。症

状が軽微であれば閉塞性換気障害は見逃されがちであるが、サルコイドーシスにおいて気道病変は決して稀ではない。気流閉塞は余病を併発し生命予後も悪化させるとい報告もある^{8,9)}。サルコイドーシスのフォローアップの際には、拘束性換気障害と異なりより早期から起こりうる閉塞性換気障害にも留意するべきである。

引用文献

- 1) Argyropoulou PK, Patakas DA, Louridas GE. Airway function in stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 1984; 46: 17-25.
- 2) Crystal RG, Roberts WC, Hunninghake GW, et al. Pulmonary sarcoidosis: a disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann Intern Med* 1981;94:73-94.
- 3) Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, et al. Airflow limitation in sarcoidosis - a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991; 85:59-64.
- 4) Handa T, Nagai S, Fushimi Y, et al. Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 130: 1851-6.
- 5) Stjernberg N, Thunell M. Pulmonary function in patients with endobronchial sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1984; 215: 121-6.
- 6) Hansell DM, Milne DG, Wilsher ML, et al. Pulmonary sarcoidosis: morphologic associations of airflow obstruction at thin-section CT. *Radiology* 1998; 209: 697-704.
- 7) Laohaburanakit P, Chan A. Obstructive sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25: 115-29.
- 8) Lavergne F, Clerici C, Sadoum D, et al. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis: outcome with treatment. *Chest* 1999; 116: 1194-9.
- 9) Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993; 6: 349-53.



症例編—聴診は身を助く 聴診が心エコー検査に 役立った症例

佐藤 徹◎杏林大学病院循環器内科

「聴診は身を助く」とのテーマで症例を提示する。高度な診断機器の発達により医者が体を使って患者の体を見る習慣がなくなってきたり、心臓診察の有用性を少しでも示せればと思う。症例は最近実際に遭遇した患者で、心エコーでなされた評価が心臓診察で若干修正され、心エコー検査は問診や心臓診察で適切に導かれる必要があることが教訓として残った。少し楽しめるように narrative に作成してみた。

症例提示

今回提示する症例の病歴の概略を表1に示す。症例は約10年前に夫に先立たれた一人暮らしの高齢の主婦A子さんである。検診も受けたり受けなかったりで、体調が悪いと近医を受診していた。近医では聴診を始めとする心臓診察が十分なされてはいなかったし、精査もされていなかった(本人も希望しなかった)。2001年頃心電図をとって心房細動といわれ、2009年頃には胸部X線写真で心拡大も指摘されている。それまでも階段などでは息切れを認めていたようだが、2012年11月頃からは少し歩いても息切れを感ずるため近医を受診し、今までの胸部X線、心電図の経過から当院循環器内科に紹介となった。NYHA心機能分類でみるとⅢ度からⅣ度に近い状態となったため、やむなく近医を受診し、入院治療を選択せざるを得なかったという経過となる。今までに入院歴もなくこれといった病気を指摘されたこともなかった。家族歴にも特別なものは無い。

表1 ● 病歴 (86歳女性)

•主訴	労作時息切れ
•現病歴	
2001年より	発作性心房細動
2009年	心拡大を近医で指摘
2012年11月上旬	労作時の息切れ出現
2012年11月27日	加療のため入院
•既往歴	特記すべきことなし
•家族歴	特記すべきことなし

① 胸部X線写真 (図1)

当院への外来受診は、少し離れた所に住んでいた娘さんに連絡し付き添われて受診した。待っている間に胸部X線写真と心電図をとられ採血も行われて外来受診を待っていた。やがてこれらの検査が終了して結果が出て順番がくると、初診医は簡単な病歴を聞き、次いでX線写真と心電図を見た。胸部X線写真では著明な心拡大を認めた。肺野では上肺野の血管陰影が太くなり、線状影も増えており、葉間胸水、両側胸水も認められることから肺水腫、心不全が示唆された。心陰影をよくみると、左の気管支がかなり水平に近い角度で分

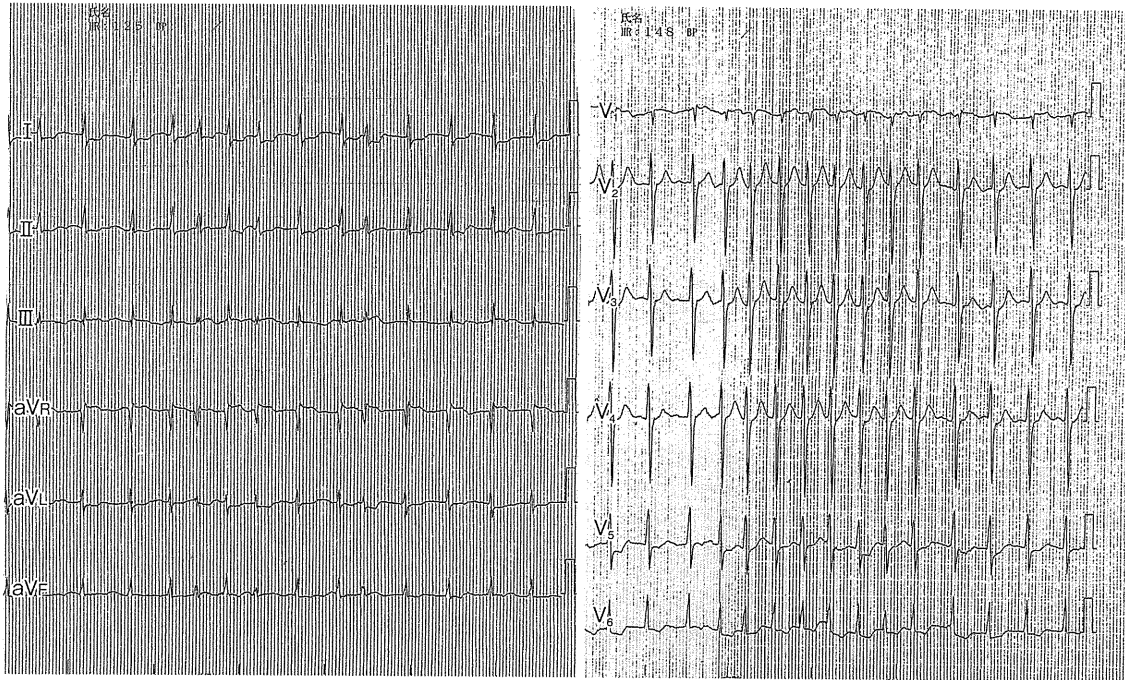


図2 ● 入院時心電図

岐していることから左房の拡大が疑われ、右2弓も左房の右縁で形成されている可能性があった。もちろん右房拡大による右2弓拡大の可能性も考えられた。

② 心電図 (図2)

診療前にとられた心電図をみると心房細動で心拍数は130前後、肢誘導では多数の誘導(ⅢとaVr以外)でSTの低下があり、胸部誘導ではV₅のS波がやや深く、V_{5,6}でST低下が認められた。ST低下からは心筋虚血も否定できないし、V₅の深いS波からは右室負荷、左室の反時計方向回転なども疑われた。

③ 採血所見 (表2)

次いで採血所見をみると、BNPが上昇しており外来担当医は心不全の存在を確信した。トロポニンやCKの上昇はなく、心電図でST低下が認められるが積極的に虚血を疑う所見ではなかった。

④ 初診時診察所見 (表3)

バイタルサインは心拍数126/分、不整、血圧151/84mmHg、呼吸数20回/分、SpO₂ 95%で意識

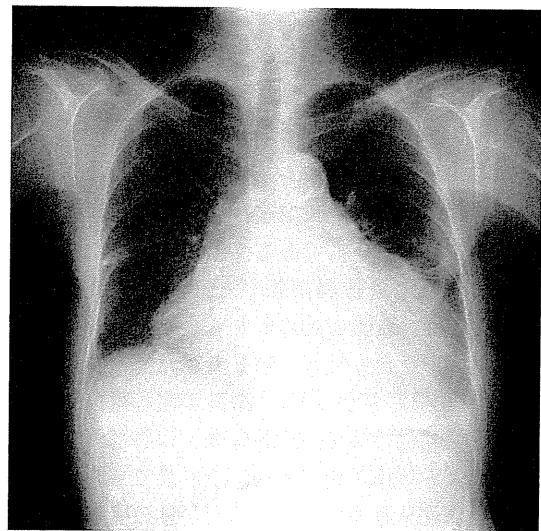


図1 ● 入院時胸部X線写真

は清明であった。心臓診察では収縮期雑音を聴取し、肺野は聴診ではほぼ清であった。ここで「診断は心不全です。入院加療をお勧めします」と患者、患者家族に伝えた。病院嫌いの患者も息切れがつかなく、諦めて入院治療を受諾した。患者家族(娘さん)は「何でもっと早く病院に行かなかった



表2 ● 入院時緊急検査所見

- 末血: WBC 4,200/ μ l, Hb 12.2g/dl, Ht 37, RBC 363/ μ l, Plt 159,000/ μ l
- 凝固: PTINR 4.66
- 生化学: TP 7.4g/dl, Alb 3.3g/dl, TB 0.9mg/dl, BUN 20.3mg/dl, CRTNN 1.0mg/dl, UA 7.5mg/dl, Na 137mEq/dl, K 4.5mEq/dl, Cl 104mEq/dl, TC 7.4dg/dl, AST 22IU/l, ALT 7IU/l, CK 52IU/l, トロポニンI (< 0.1) 0.02ng/ml, Alp 160IU/l, γ GTP 15IU/l, BNP 723pg/ml, CRP 0.3mg/dl

下線が異常値.

表3 ● 初診時診察所見

- (149cm, 42kg) HR: 126/分, 不整, 血圧: 151/84mmHg, 呼吸: 20回/分, 体温: 36.3℃
- 意識: 清明
- 手: 明らかな異常なし
- 頭頸部: 貧血なし, 黄疸なし, リンパ節触知せず. 甲状腺腫なし
- 心臓: 収縮期雑音 (Levine III / VI)
- 肺野: 清
- 腹部: 平坦軟, 腫瘤なし, 大動脈瘤なし
- 下腿: 浮腫あり
- 足背動脈両側触知

下線が異常所見.

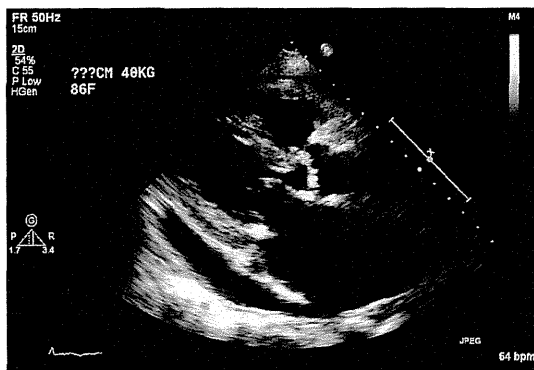


図3 ● 心エコー所見 (胸骨左縁長軸)

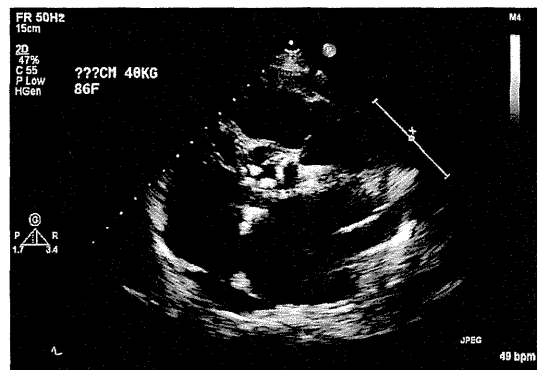


図4 ● 心エコー所見 (胸骨左縁短軸) 大動脈弁レベル

の！」と母親に詰め寄ったが本人は聞こえないふりをした。

入院後経過

入院後にまず行われたのは、A子さんの心エコーを撮って病態評価を行うことであった。エコー室まで車椅子で搬送され主治医B先生(循環器内科後期研修医2年目)が検査を行った。B先生は心エコー検査のローテーションが終了したところで修得したことを応用するチャンス到来とばかり意気込んで検査に臨んだ。

① 心エコー所見

胸骨左縁長軸像(図3)では左室の拡張や左室壁の肥厚はなく左室収縮能は正常で、左房の拡大と少量の心嚢液の貯留が認められた。胸骨左縁短軸像(図4)の大動脈弁レベルでは大動脈の石灰化・

肥厚と弁の開口制限があった。心尖部四腔像(図5)では両心房の拡大が認められた。心尖部からの三腔像のカラードプラ法(図6)では大動脈弁口に狭窄血流を認め、圧較差および弁口は表4に示すように、重症大動脈弁狭窄を示唆していた。四腔像からみたカラードプラ法(図7)では中等度程度の僧帽弁閉鎖不全が認められ、心尖部四腔像のカラードプラ法では(図8)では重症の三尖弁閉鎖不全が存在した。三尖弁逆流より計算した右室収縮期圧は約80mmHgであった。また、胸骨左縁長軸像の僧帽弁の部分拡大すると(図9)、僧帽弁後尖は左房側へ反転していた。

② 病態評価

B先生は心エコー検査を含めた所見をまとめて、当患者の異常所見として、① 心不全(両心不全)、② 重症大動脈弁狭窄、③ 中等度僧帽弁閉鎖不全(原因は僧帽弁の感染性心内膜炎)、④ 肺高

Key Sentence

- ▶ 心エコー検査は問診や心臓診察と総合して適切に導かれる。
- ▶ 聴診時にはこういう音があるのではないかと音を予測しながら聞く（心尖部：Ⅲ音、Ⅳ音、胸骨左縁：Ⅱ音の分裂、どの部位でも雑音の有無）。
- ▶ 心雑音が聞こえたら心雑音の時相、型、聴取する範囲を解析して心雑音の原因を診断する。

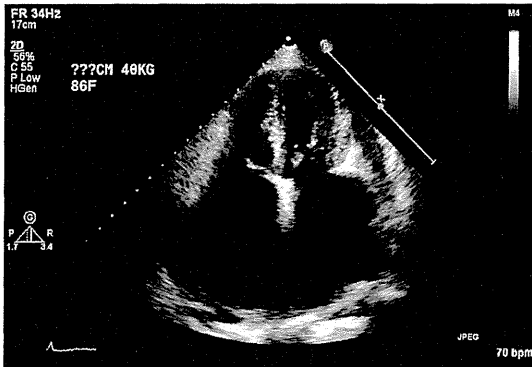


図5 ● 心エコー所見（心尖部四腔像）

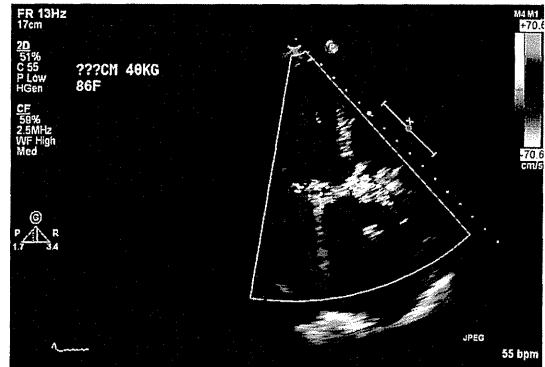


図6 ● 心エコーカラードブラ所見（心尖部三腔像）

血圧症，⑤ 重症三尖弁閉鎖不全，⑥ 慢性心房細動，⑦ 心嚢液貯留，をあげた(表5)。

聴診所見としては収縮期雑音が胸部の広い範囲で聴取されたが大動脈弁狭窄の雑音が主体であろうと漠然と納得していた。

入院後経過

近医から投与されていた薬剤は，① メインテート2.5mg，1日1回朝，② パリエット10mg，1日1回朝，③ ワーファリン1.75mg，1日1回朝であったが，PT-INR値が高いためワーファリンを中止とした。それ以外の薬剤は継続し，利尿薬の持続点滴を開始するとともに，後負荷軽減の目的でARBを追加した。翌日より血圧は低下し，心拍数も80台となり，A子さんの息切れ，倦怠感は軽減された。食事也开始されたが半分は摂取可能であった。その後も日に日に改善していき，入院より3日目にはワーファリンが再開され，入院4日目には点滴が中止されて内服の利尿薬に替えられ，トイレ歩行や洗面も許可された。A子さんは活力が体に戻ってきたと感じた。B先生が見ても入院時とは容貌および動作のスピードが見違えてきてお

表4 ● 心エコーの計測値

部位	径mm	弁所見	
左室拡張期	42	大動脈	
左室収縮期	30	弁口	0.6cm ²
左房	50	最大圧較差	16mmHg
大動脈	27	平均圧較差	8mmHg
中隔厚	8	閉鎖不全	軽度
後壁厚	8	僧帽弁	
右室	33	閉鎖不全	中等度
下大静脈 (吸気時/呼気時)	22/19	三尖弁	
		閉鎖不全	重度
左室機能		閉鎖不全圧較差	73mmHg
左室駆出率 (Simpson法)	63%		

り，退院も含めた今後の方針を決める時期になってきた。

C指導医の診察

週に一度診察の回診をしているC指導医の診察がいつも通り金曜の午後に行われた。入院から約1週間を経過しており心不全の所見は消失しているようであった。

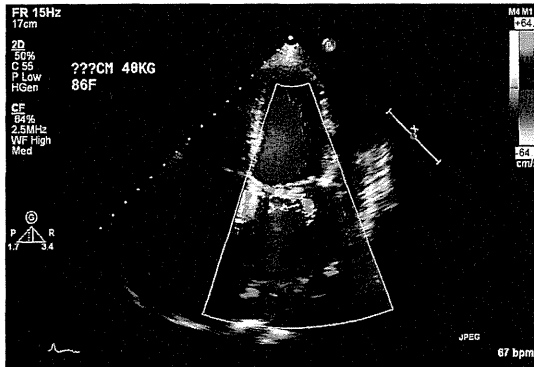


図7 ● 心エコーカラードブラ所見（心尖部四腔像）—僧帽弁

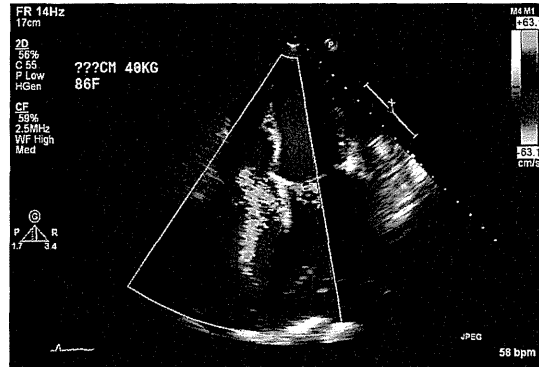


図8 ● 心エコーカラードブラ所見（心尖部四腔像）—三尖弁

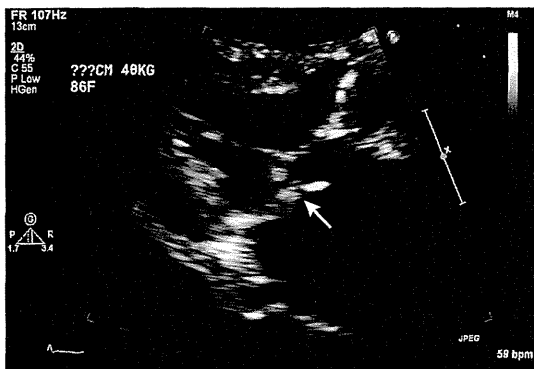


図9 ● 心エコー所見（胸骨左縁長軸）—僧帽弁拡大像

表5 ● 心エコー所見のまとめ

1. 心不全（両心不全）
2. 重症大動脈狭窄
3. 中等度僧帽弁閉鎖不全（原因は僧帽弁の感染性心内膜炎）
4. 肺高血圧症
5. 重症三尖弁閉鎖不全
6. 慢性心房細動
7. 心嚢液貯留

味する)であったが、持続性ではなかった(肥大はないことを意味する)。回診終了後に記録した心尖拍動図(図12)では非持続性の心尖拍動が記録された。

視診、触診所見からC指導医は以下のような病態が考えられることを研修医に告げた。「右心不全はなさそうだが三尖弁逆流は少しあるかもしれない。軽度の大動脈弁狭窄がある可能性がある。心拡大と左室拡大もありそうだが、左室肥大はなく左室の容量負荷があるのでは」と。

① 内頸静脈の視診

内頸静脈は座位、45°座位ともに視認できず、臥位で視診できるのみで右房圧は正常で、右心不全はないことがわかった。v波がやや亢進して見えた。回診終了後に記録した内頸静脈拍動図(図10)ではv波がやや大きかった。

② 内頸動脈の触診

やや遅脈の傾向を示した。大動脈弁狭窄はあっても軽度と考えられた。回診終了後に記録した内頸動脈拍動図(図11)では軽度の遅脈であった。

③ 傍胸骨拍動

認められなかった。

④ 心尖拍動

心尖拍動は中腋下線上に触れ(心拡大を意味する)、触知範囲は3横指でやや広め(左室拡大を意

⑤ 聴診

C指導医は聴診を始める前に、聴診のコツとして以下のような前置きを始めた。淡々と聴診を始めれば良いのであるが一言、言いたいのであろう。

a. 予測聴診(図13)

「聴診をする時には聞こえる音を受け取るのではなく、こういう音があるのではないかと、音を予測しながら聞いて下さい。心尖部ではⅢ音、Ⅳ音、胸骨左縁ではⅡ音の分裂を意識して聞き、どの部位でも雑音の有無を予測しながら聞くようにしましょう」と。そしてやっと聴診を開始したかと思うと、講釈が続く。

図 10 ● 頸静脈波

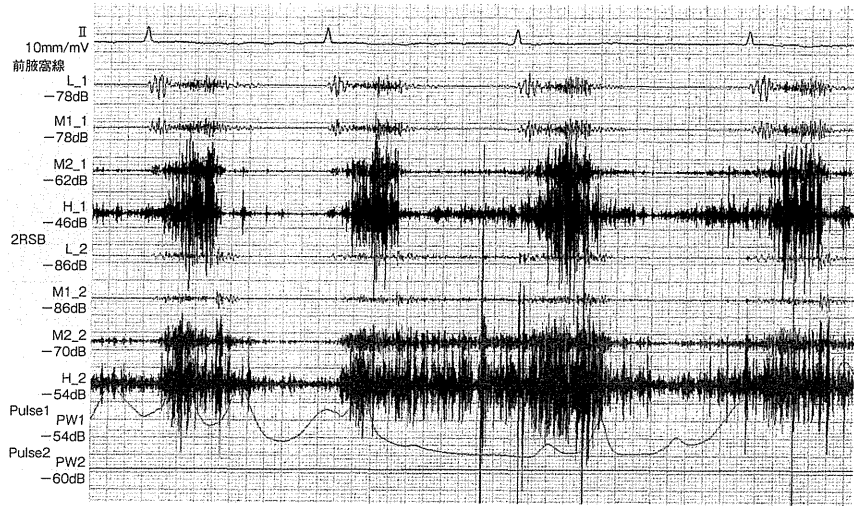


図 11 ● 頸動脈波

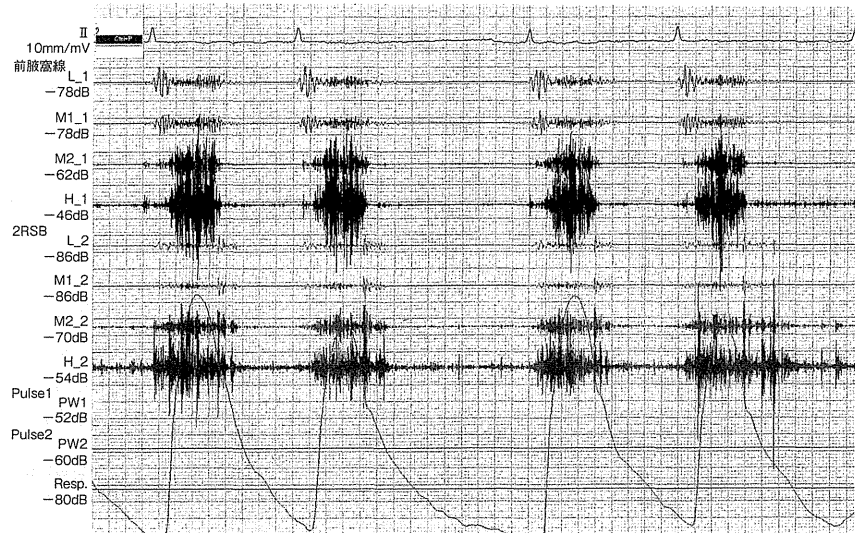
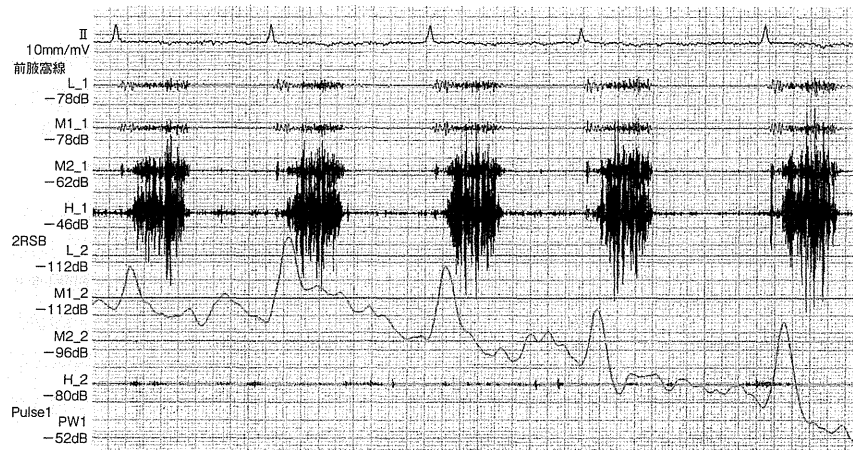


図 12 ● 心尖拍動図



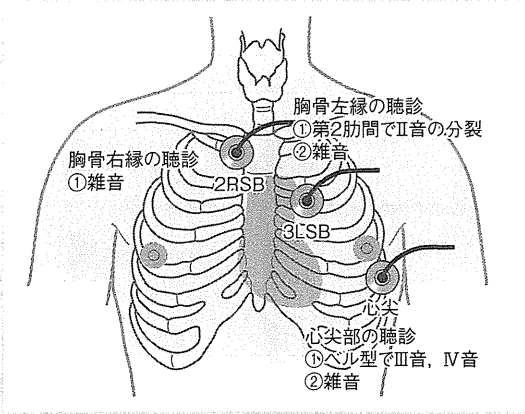


図13 ● 聴診のコツ1—予測聴診
2RSB: 第2肋間胸骨右縁, 3LSB: 第3肋間胸骨左縁

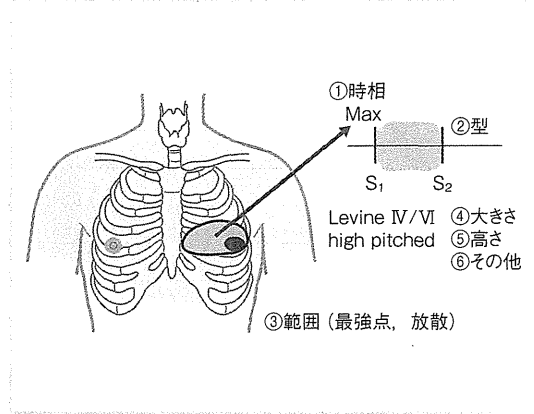


図14 ● 聴診のコツ2—心雑音の聞き方
心雑音を聞く時に注意すべきこと.

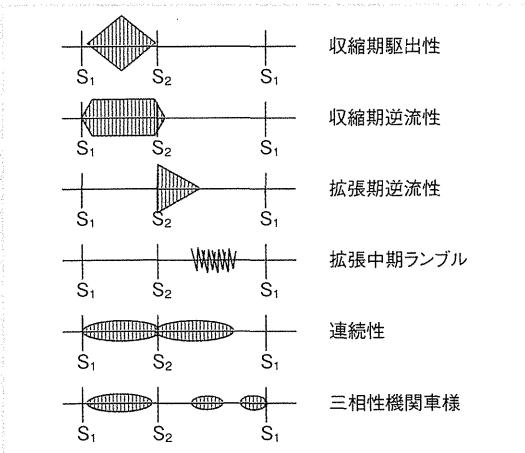


図15 ● 心雑音の phase と型

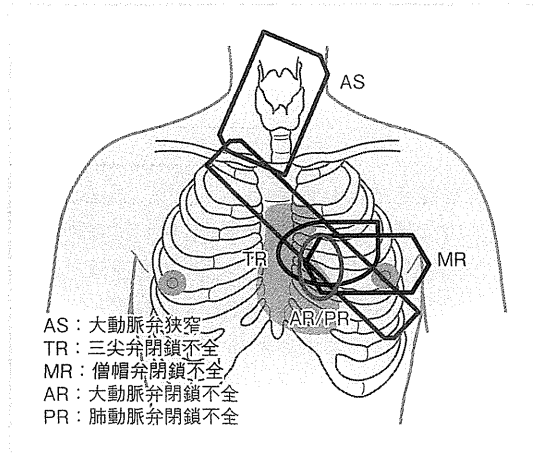


図16 ● 心雑音が放散する範囲

b. 心雑音

「心雑音が聞こえたら次の三つの点を解析できれば心雑音の原因を診断することが可能です」(図14)。心雑音の時相、型、聴取する範囲を決定する。心雑音の時相と型は図15に示した通りで、代表的心雑音の聞こえる範囲は図16に示した。

c. C指導医の解説

C指導医はこれらの総論を述べた後、やっと本症例の解説を始めた(図11を参考としてみる)。「前腋窩線上(心尖部に近い部)で聴取される雑音と第2肋間胸骨右縁で聞こえる雑音は時相と雑音の型が異なっている。心尖部に近い部で聴取される雑音はI音より少し離れて始まるがII音まで連

続し、紡錘型をしているから、収縮期逆流性雑音が考えられる。聞こえる範囲は心尖から胸骨左縁、また後腋窩線から背部に及んでいるから、僧帽弁閉鎖不全と診断される」。さらに続けて、「第2肋間胸骨右縁で聴取される雑音は比較的I音に近いところから始まっているが、II音の前で減弱し(M2をみるとわかりやすい)、雑音の型はダイヤモンド型をしていることから収縮期駆出性雑音で、雑音の聴取範囲が心尖から胸部上縁まで及んでいることから大動脈弁狭窄と診断される」と(第4肋間胸骨左縁には三尖弁閉鎖不全によると思われる心雑音も混合しているがこの解説では省略する)。

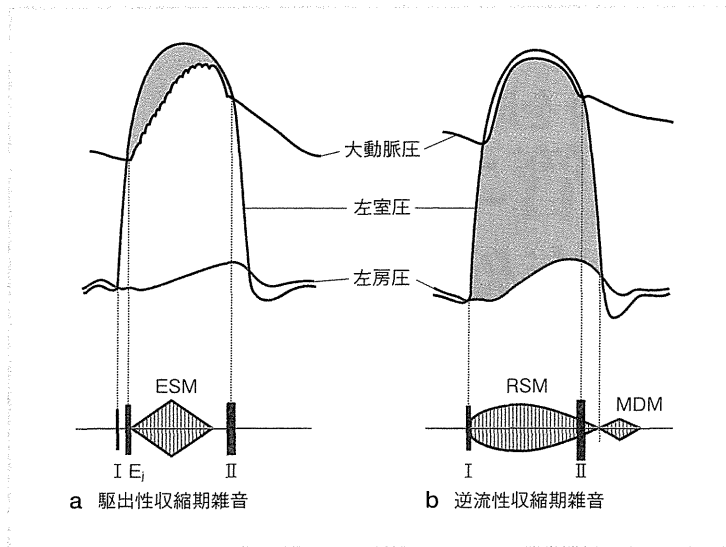


図 17 ● 駆出性、逆流性収縮期雑音の区別
ESM: 収縮期駆出性雑音, E_j: 駆出音, RSM: 収縮期逆流性雑音, MDM: 拡張中期雑音

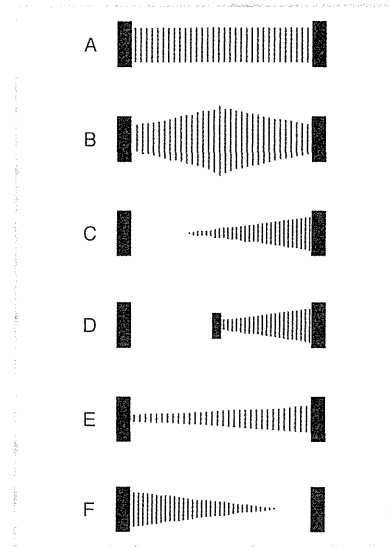


図 18 ● 逆流性雑音と I 音, II 音との関係
(文献 1) より引用改変)

d. 見方を変えて繰り返すと

「(図 17 に示されるように) 一般に、雑音の時相と型で収縮期の駆出性雑音と逆流性雑音は区別される。ただ、本症例では心尖部付近の雑音は、I 音より少し離れて開始されるが II 音まで連続し、紡錘型をしていることから逆流性雑音といえる(図 18 に逆流性雑音と I 音, II 音との関係を示すが¹⁾、どちらかに必ず重なることが特徴ともされる)」。

e. 本症例の弁膜症の重症度

「さて、弁膜症の重症度を判定しましょう」と、C 指導医は説明を続ける。「まずこの患者さんの大動脈弁狭窄は雑音の放散が鎖骨付近までで頸部には及んでおらず、II 音の減弱もなく、雑音の peak が収縮期の中間以降にあるわけでもなく、軽度から中等度と考えられます。一方、僧帽弁閉鎖不全は、心尖拍動がかなり外側に移動し(心拡大を意味する)、心尖拍動の範囲も広く(左室拡大を意味する)、雑音は左腋窩から背部に放散しており、中等度以上はあると考えられます」。

表 6 ● 最終診断

1. 心不全(両心不全)
2. 軽度～中等度大動脈狭窄
3. 中等度～重症僧帽弁閉鎖不全(原因は僧帽弁の感染性心内膜炎)
4. 肺高血圧症
5. 重症三尖弁閉鎖不全
6. 慢性心房細動
7. 心嚢液貯留

f. 診察による心エコー所見の修正

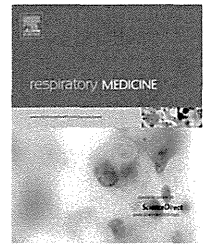
診察所見を勘案して表 6 に示すように診断は修正された。

おわりに

心エコーのみを見ていると誤った病気の評価になることもあるが、本症例のように診察所見と組み合わせることにより、より正確な診断を下せることがあることを実感して頂けたでしょうか。

◎文献

1) Constant, J : Bedside Cardiology, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999



Impaired endothelium-dependent vasodilator response in patients with pulmonary fibrosis



Kensaku Aihara ^a, Tomohiro Handa ^{a,b,*}, Sonoko Nagai ^c,
Kiminobu Tanizawa ^a, Kohei Ikezoe ^a, Kizuku Watanabe ^a,
Yuichi Chihara ^a, Yuka Harada ^a, Chikara Yoshimura ^d, Toru Oga ^d,
Neiko Ozasa ^e, Kazuko Uno ^f, Kazuo Chin ^d, Michiaki Mishima ^a

^a Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

^b Department of Rehabilitation Medicine, Kyoto University Hospital, Japan

^c Kyoto Central Clinic/Clinical Research Center, Japan

^d Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

^e Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

^f Louis Pasteur Center for Medical Research, Japan

Received 5 March 2012; accepted 10 October 2012

Available online 25 October 2012

KEYWORDS

Digital pulse
amplitude tonometry;
Endothelial function;
Pulmonary fibrosis;
Reactive hyperemia

Summary

Background: Recent epidemiological evidence indicates an association between cardiovascular diseases and pulmonary fibrosis. The vascular endothelium acts to maintain vascular homeostasis through multiple mechanisms and impaired endothelial function can contribute to the development, progression and clinical expression of atherosclerosis.

Methods: We consecutively recruited 39 newly-diagnosed chronic interstitial pneumonitis/fibrosis patients without any specific etiology. We assessed endothelium-dependent vasodilator response of patients using digital pulse amplitude tonometry and compared the reactive hyperemia index (RHI) with age-, sex- and body mass index-matched control subjects ($n = 30$). We further investigated the relationships between RHI and clinical characteristics, laboratory cardiovascular risk factors, disease-related factors and circulating levels of inflammatory biomarkers.

Results: RHI was significantly lower in patients with chronic interstitial pneumonitis/fibrosis than in control subjects ($p = 0.02$). While circulating levels of total cholesterol, triglycerides, HbA1c and fasting glucose did not differ significantly between groups, patients with chronic interstitial pneumonitis/fibrosis had significantly lower high density lipoprotein levels and higher low density lipoprotein levels as compared with control subjects. Regarding disease-related factors, RHI was

* Corresponding author. Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. Tel.: +81 75 751 3830; fax: +81 75 751 4643.

E-mail address: hanta@kuhp.kyoto-u.ac.jp (T. Handa).