肺高血圧症

東京大学医学部老年病学教室

原澤 道美

PULMONARY HYPERTENSION

Michiyoshi HARASAWA, MD

Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo

概要 肺高血圧症の多くは心・肺疾患に続発するが、この場合、僧帽弁狭窄症や左心不全などの肺静脈圧上昇をきたす疾患ではそれを介して、また左から右へのシャントを有する先天性心疾患では、体循環系血圧が肺血管床に直接伝達されることにより、そして慢性肺疾患や高地環境では、ハイポキシアによる肺動脈収縮が原因となつて、さらに肺血管性疾患では塞栓による肺血管床の器質的閉塞が、それぞれ主役を演じて肺動脈圧の上昇をみると思われる。しかし、いまだにその機序がまったく不明な肺高血圧症もいくつか存在する。そのうちでは原発性肺高血圧症が旧くから報告されていたが、近年、臨床的にそれとの鑑別が困難な肺静脈閉塞症が注目されている。また、ときに肝硬変症に合併する肺高血圧症も、いまだその成因は不明である。数年前、二、三の国において食欲抑制剤の服用と関連して原発性肺高血圧症の一時的流行をみ、薬剤や有毒食物の摂取がその原因に擬せられ、食餌性肺高血圧症なる名称も発場したが、両者の因果関係の直接的証明は不成功に終わった。さらに、経口的な有毒物質で発症したと思われる臨床例は認められていない。しかし、動物ではある種のマメ科植物の種子から抽出したmonocrotalineにより、確実に肺高血圧症が惹起される。この場合、それらが強い肝障害作用を有することから、肺血管床への直接効果よりも、それを介するような機序が推論されている。

はしがき

肺高血圧症は、肺動脈圧が異常高値（収縮期圧30mmHg, 拡張期圧15mmHg, 中間圧25mmHg以上）を示す症例の総称名である¹⁾。本診断名は1944年 Cournandらにより右心カテーテル法が開発され、それにより肺動脈圧の測定が可能となるとともに初めて登場してきたわけで、その後の検索により、右から左のシャントを有する先天性心疾患の外科的治療の決定や、肺性心の成因などに、それが重要な役割を演じていることが明らかにされてきた。しかし肺高血圧の場合は、体循環系高血圧の多くが本態性高血圧であるのとは異なり、そのほとんどが心・肺疾患に続発して起こるものであ

り、そのためその症状や所見が原因疾患のそれにかくされてしまうこと、そして何よりも肺動脈圧の測定がどこでもできるものではないこと、などの理由によつて、原因疾患の病期や病態の一つとして肺高血圧の存在が問題にされることはあつても、肺高血圧症という診断名が日常用いられることは、むしろ希であつた²⁾。

ところが1967年から9年にかけて、スイス、西独、オーストリアなどの諸国において、肺動脈圧上昇による症状や所見を主な臨床像とし、従来から原因不明で原発性（または本態性）肺高血圧症と呼ばれている病態と鑑別することがきわめて困難な疾患が多発するに至つた。直ちに原因が追

求され、必ずしもその機序が明らかにされたわけではないが、その流行が食欲抑制薬である aminorex の出現と密接な関係を有することから、その因果関係が強く疑われ、その販売中止によって間もなく本症の流行も終局を迎えた。しかしこの流行を契機とし、原発性肺高血圧症に対する関心が高まり、1973年にはWHOが主催した国際会議が開催された¹⁾。またわが国においても、1975年度厚生省の難病の一つとして原発性肺高血圧症が指定され、それを期に、原発性肺高血圧症調査研究班(班長 笹本 浩教授)が組織され、その成因や治療法の解明に努力するとともに、その診断基準を確立し、疫学的調査を行なうことになった²⁾。このように原発性肺高血圧症についての研究は近年にわかに活発となってきたが、それとともに、それとの関連において、肺高血圧症という診断名がより多く用いられるようになってきている。

さて原発性肺高血圧症は原因不明な肺高血圧症と定義されている。また、本症は一つの疾患単位と考えられているが、それに特異的な所見は、臨床的にもまた病理学的にもいまだ見出されておらず、すべての症状や所見は、肺高血圧症に基づくものである。したがって本症を診断するためには、肺高血圧症の症状や所見を呈するものから、既知の原因をすべて除外しえて、はじめて可能ということになる。すなわち、原発性肺高血圧症の診療にあたつては、肺高血圧症全般についての十分な理解が必要ということになる。一方、原発性肺高血圧症以外の肺高血圧症では、その原因がすべて明らかにされているのかというと、残念ながらそうではなく、その成因の細部についてはなお不明のものが少なくない。また肝硬変症に続発する肺高血圧症や肺静脈閉塞症のように、原因がいまだ不明な症例も存在する。そこで以下には、その成因を中心として、肺高血圧症にかんする最近の知見について紹介してみたい。

I. 肺高血圧症の病態生理

1. 肺静脈性高血圧症と肺動脈性高血圧症

肺動脈圧は肺静脈圧と、血液が肺血管床を流れ

図1. 肺静脈性高血圧と肺動脈性高血圧

るための圧差（駆出圧）との和なので、肺高血圧は前者の上昇のあるなしによつて、肺静脈性高血圧および肺動脈性高血圧の二つに大別される。肺静脈性高血圧は何らかの原因により肺静脈圧が上昇し、それに伴つて受動的に肺動脈圧の上昇をきたしたもので、受動的肺高血圧とも呼ばれている。この場合肺毛細管圧が上昇し、それが高度となつてついに血漿膠質浸透圧を凌駕すると、肺水腫を起こしてくる。それに対し肺動脈性高血圧は、肺動脈系そのものに血流に対する抵抗増大の原因があり、それにより肺血管床の駆出圧が上昇したもので、能動的肺高血圧ともいわれている。一般に肺毛細管圧は下降する傾向があり、したがつてそのような機序による肺水腫をみることはない⁴⁾ (図1)。

2. 肺高血圧の肺血管床に及ぼす効果

1) 胎児型肺血管構造の持続

肺高血圧が持続すると肺血管床に種々の器質的変化を起こしてくる⁵⁾。その重症度は肺動脈圧上昇の程度や持続時間などのような肺循環動態のみでなく、肺高血圧の発症年齢によつても大いに異なることが知られているが、それは肺血管床の構造が、その循環動態を反映して胎児期と小児期・成人期とは違っているからである。

胎児期の肺動脈圧は大動脈圧よりも高いので、その肺血管床の構造は体循環系血管のそれによく似ている。それが誕生によつて呼吸が開始されるとともに、肺動脈圧は急激に下降しはじめ、1ヵ月後には正常成人のレベルを示すようになる。こ

のような肺循環動態の生理的变化は肺血管床の組織像の上にも反映し、体循環系動脈と同様の組織像を示していた肺動脈系は、生後2～4週から退行性変化を示しはじめ、生後2年を過ぎるとまったく成人型の所見を呈するにいたる。成人型肺動脈壁の特徴を一言にしていえば、同じ太さの体循環系動脈と比較すると中膜の筋肉がきわめて少ないことである。動脈壁はうすく、それに反して管腔は広いので、どちらかといえば体循環系の静脈に似ている。また体循環系の小動脈の構造を持つ部分がはつきりせず、それに相当する小肺動脈の部位は、起始部のみに少量の筋肉を有するが、その他の部分ではただ内被細胞層と一層の弾性板によつて構成されているに過ぎない。

ところが、もし誕生直後より肺動脈圧が上昇するような機序が働らくと、正常人にみられる胎児型から成人型への肺血管床の移行が遅延したり、時にはまったくみられず、厚い筋肉性中膜を有する胎児型肺血管床が、生後もずっと持続することになる⁵⁾。

2) Plexogenic pulmonary arteriopathy

肺高血圧の程度、持続時間などによつて、肺血管床にみられる器質的变化は種々様々であるが、高度の肺高血圧が惹起される先天性心疾患例をもとにそれを整理してみると、以下のごとくである。

(1) 筋性肺動脈の中膜が肥厚する。

(2) 内・外弾性板に境され、中膜に輪状筋を有する。小筋性動脈が出現する。

(3) タマネギの皮様の構造をした、内膜線維症および弾性線維症が出現する。

(4) 内膜の線維化によつて閉塞した筋性肺動脈より中枢の側枝に、plexiform lesionまたは血管腫様病変のような局所的拡張病変が出現する。

(5) 筋性肺動脈の壁に壊死性動脈炎がみられる。その急性期には好中球の浸潤をともなつた中膜の線維性壊死が、亜急性期には動脈壁の肉芽腫様変化や、器質化した血栓による内腔の閉塞が認められる。

図2. Plexogenic pulmonary arteriopathy. 中膜肥厚、細胞性内膜増殖、同心円様-層状の内膜線維症、動脈炎をともなう線維性壊死、およびplexiform lesionが認められる。(Wagenvoort CA, ら)

このうち、(1)と(2)は肺高血圧を示す症例のほとんどにみられるが、これらの変化がすべてみられるのは、上述の先天性心疾患、原発性肺高血圧症、肝硬変に伴う肺高血圧症のみである。そこでWHOが主催した原発性肺高血圧症にかんする国際会議では、そのような器質的变化をもつものをplexogenic pulmonary arteriopathyと命名し、原発性肺高血圧症の場合を原発性、先天性心疾患や肝硬変によるものを続発性とすることが提唱された¹⁾。その血管構造を模式的に示すと図2のごとくである⁵⁾。

3. 肺高血圧の右心系に及ぼす効果

肺高血圧が持続すると右室に圧負荷を与え、それに対して右室は肥大して代償する。しかしついにその限界を超えると右室不全を起こしてくる。肺疾患または肺機能障害が原因でそのような状態になつたものは、肺性心(cor pulmonale)と定義されている⁶⁾。

肺高血圧症そのものは、右心カテーテル法によつて肺動脈圧を測定しなければ知ることはできないが、右室肥大は心電図所見や胸部X線像から、また右室不全は頸静脈怒張、肝腫脹、浮腫などの臨床症状から、それぞれ診断することが可能である。

肺高血圧をきたすような病態、ことに肺性心は、右室肥大のみでなく左室肥大も起こすことが、かつて主張されたが、その後の検索によりこの仮説は否定されている⁷⁾。

II. 肺動脈圧上昇の機序

肺動脈圧上昇の機序として以下のような要因の関与が考えられているが、それらが単独で働いていることはむしろ稀で、ほとんどの症例は二つまたはそれ以上の要因が関係している。

1. 肺静脈圧の上昇

僧帽弁狭窄症や左心不全によつて左心房圧および肺静脈圧が上昇すると、それは直接肺毛細管、肺動脈に伝達されるので、それぞれの圧上昇をみる。正常肺血管床においては、この場合肺血管床が拡張するので、肺動脈圧上昇の程度は肺静脈圧のそれに比するとより少ない。ところが臨床的にみる肺静脈性高血圧症の場合は、それとは反対に、肺静脈圧以上に肺動脈圧の上昇をみる。その詳細な機序についてはなお明らかではないが、それに肺血管床の器質的減少、肺動脈の機能的因子などの関与⁸⁾が考えられている。

2. 肺血管床の器質的減少

血栓・塞栓や内膜線維症により肺動脈が閉塞したり、内腔が狭小化したりすると、そこを流れる血流に対する抵抗は増大する。したがつてこのような変化が肺動脈内で広汎に起これば、肺動脈圧の上昇をみる。この器質的变化による肺高血圧の肺血管抵抗は、固定して減少することは希と考えられている。

正常肺血管床では一側肺動脈を完全に閉塞しても、残存肺の肺動脈圧にほとんど変動はみられず、60%以上を閉塞して始めて肺動脈圧の上昇をみることが実験的に知られている²⁾。この成績をそのまま臨床例にあてはめることはできないが、器質的变化のみによつて肺動脈圧が上昇するのは、かなり広汎に肺血管床が減少した場合であると思われる。

3. 機能的因子

上述の器質的变化が主役を演じている肺高血圧では、その肺血管抵抗は固定している筈である。ところが多くの肺高血圧症例において、O₂吸入やacetylcholine, hexamethonium, aminophyllineなどの薬剤の肺動脈内注入により、一過性に肺

動脈圧または肺血管抵抗の減少をみるところから、その成因に機能的因子の関与が考えられている¹⁾²⁾。

1) 肺動脈収縮

現在のところ、肺高血圧症の成因と関連して、もつとも強力に肺動脈収縮を起こすことが知られているのはハイポキシアである。この現象が最初に報告されてからすでに約30年が経過し、その後も活発な研究が進められているが、その機序の詳細についてはいまだ不明である。しかし、(1)間接効果：肺泡ハイポキシアが肺実質中のある種の細胞を刺激し、ヒスタミンのような血管作動性物質を放出し、それが肺動脈に作用する、(2)直接効果：ハイポキシアが肺動脈壁の平滑筋に直接作用し、その収縮を起こす、という二つの面に研究の焦点が向けられている⁹⁾(図3)。

体循環血管に比すれば少ないが、肺血管床にも神経が分布し、とくに大きな動脈や静脈には比較的豊富である。しかし神経は中膜ではなく、外膜に終わっている。神経を刺激しても、正常人では筋性肺動脈での血管抵抗の上昇は認められず、大きな肺動脈壁が硬くなるために軽度収縮期圧上昇がみられるに過ぎず、肺動脈収縮における神経系の関与は明らかではない。

図3. ハイポキシアによる肺血管収縮の機序。
左側：間接的機序。伝達物質は肺の非筋性細胞より放出され、血管平滑筋に拡散する。そこで、細胞性レセプタおよび収縮過程を活動させる機構に作用する。右側：直接的機序。ハイポキシアは、興奮、収縮、カプリングなどの収縮過程のどれかを障害することにより、直接平滑筋に作用する。
(Fishman AP)

末梢化学受容体(頸動脈体)からの反射経路が肺動脈にも及んでいるが、それを介する肺動脈収縮はヒトでは観察されていない。

いくつかの血管作動性物質が肺動脈収縮を起こすことが知られている¹⁾。serotoninは動物で強い肺動脈収縮を示すが、ヒトでの効果は弱い。histamineは血管収縮ときに拡張と、その効果は一定ではない。prostaglandinでは、 E_1 は血管拡張、 $F_2\alpha$ や A_2 は肺血管収縮をそれぞれ惹起する¹⁰⁾。epinephrine, norepinephrine, angiotensin, および bradykininなどの肺血管床に及ぼす直接効果はほとんど認められない。acetylcholineは強い肺血管拡張作用を有している¹¹⁾。これらの血管作動性物質の多くは肺で代謝され、近年肺はガス交換を行なう臓器であると同時に、一種の代謝臓器であるとの見方もあらわれるようになった。しかし、肺高血圧症における肺動脈収縮に、これらの血管作動性物質が関与しているかどうかは、なお明らかではない¹²⁾。

2) 肺血管外圧の上昇

肺血管の直径は血管内外圧差によつて決定されている。血管外圧として肺胞内圧が上昇すると、血管内外圧差は減少し、肺血管の直径は減少する¹³⁾。

肺静脈性高血圧で肺毛細管圧が上昇すると、やがて肺水腫が出現するようになるが、初めは間質の血管周囲にみられる。それは血管外圧を増加させ、外から血管を圧迫することになるが、これが肺静脈性高血圧における肺動脈抵抗増大の主因であることも主張されている²⁾。

3) 血液粘稠度の増加

ハイポキシアが長期にわたり持続すると、生体の代償性反応として血液中の赤血球が増加し、組織により多くの O_2 が運搬されるように働らくが、それにより血液粘稠度は増加し、それは肺血管抵抗を増加させることになる¹⁴⁾(図4)。もともとこのような病態では、ハイポキシアによる肺動脈収縮、肺血管床の器質的減少などによつて、すでに肺高血圧をきたしているものが少なくないと思

図4. 種々の左心房圧(PLA)における、ヘマトクリットと肺血管抵抗との関係(Agarwai B, ら)

われるので、それに血液粘稠度の増加がさらに加わることになる¹⁵⁾。

4. 肺血流量の増加

正常肺血管床では肺血流量が増加しても、肺動脈圧の上昇はみられないか、ごく軽度である。これはいまだ閉じていた血管が新しく開くか、あるいはすでに開いている血管の拡張が受動的に起こるためか、あるいは両方のためである²⁾。しかし、器質的または機能的により肺血管床が減少していたり、その拡張性が障害されている場合には、軽度の流量増加により容易に肺動脈圧の上昇をきたす¹⁶⁾。

5. 体循環系血圧の肺血管床への伝達

左から右へのシャントを有する先天性心疾患は、肺血流量の著明な増加をみるが、心房中隔欠損症では肺高血圧を合併する頻度が低く、またたとえ合併しても成人になつてからであるのに対し、心室中隔欠損症や大動脈開存症では高率に肺高血圧を合併し、また誕生直後からみられることが多い。これは後者の2疾患では、欠損部や開存部を通して体循環系血圧が直接肺動脈に伝達されるからと考えられている²⁾。

III. 肺高血圧症の原因疾患

肺高血圧症をきたす疾患は多種多様であるが、その成因を中心として原因疾患を以下のごとく大別することができると思われる。すなわち、(1) 肺静脈圧上昇をきたす疾患、(2) 慢性肺疾患、(3) 肺血管性疾患、(4) 先天性心疾患、(5)

高地環境、および(6)原因不明、のごとくである。

1. 肺静脈圧上昇をきたす疾患

原因疾患として僧帽弁疾患、大動脈弁疾患、高血圧性心疾患、冠動脈疾患などがあげられる。僧帽弁疾患では疾患そのものの過程で、またその他の心疾患では左心不全により、それぞれ左心房圧が上昇し、それを反映して肺動脈圧の上昇をみる。

しかし多くの場合肺動脈圧の上昇は左心房圧のそれと不均合に高度で、肺血管抵抗も増大する。また肺毛細管圧も、液体成分が血管外に滲出するに至る25mmHgを超えていると思われるのに、著明な肺水腫をみないことが少なくない。これらをふまえて、肺毛細管圧が上昇するとそこへの血流を減少させ、それによつて肺水腫の出現を防ぐように、肺動脈収縮が起こるとする仮説が提唱された。その機序として、左心房、肺静脈、肺毛細管などのいずれかに存在する圧受容体からの反射性肺小動脈収縮、および肺動脈圧の軽度上昇が平滑筋細胞を刺激し、それによつて肺動脈のトーンが増強する、などの機序が考えられている。しかしそのような機序は、肺水腫を防ぐように働くとしても、右室に対しさらに高度の圧負荷を与えることになるので、目的論的に考えてそれが生体にとつて有利かどうか、疑問と思われる²⁾。

近年、細胞-毛細管隔壁の構造が詳細に観察されている。それは図5にみるごとく、ガス交換のための壁のうすい部分と、支持組織や体液循環のための壁の厚い部分とからなっている。壁のうすい部分は細胞上皮細胞、毛細管内被細胞、および

図5. 肺胞-毛細管膜の構造と、肺水腫の成因に関する要因

基底膜のただ3層よりなる。それに対して隔壁の厚い部分は、基底膜の間に厚い間質腔をもつので、それは肺胞上皮細胞、基底膜、間質腔、基底膜、および毛細管内被細胞の5層よりなることになる。間質腔には膠原線維、弾性線維、線維芽細胞および巨細胞などをもち、毛細管網の支持組織としての役割を演ずる一方、間質腔内の水分やタンパクがリンパ管の方へ流出するように働いており、肺における体液循環のための本質的な構成要素となつている。そして、肺毛細管圧が上昇して肺水腫が発生すると、この壁の厚い部分が著明に広くなり、間質性肺水腫の像が認められるが、壁のうすい部分にはなんらの異常もみられず、ガス交換を行なうための構造はなお維持されていることも観察されている¹⁷⁾¹⁸⁾。間質内の水腫液はリンパ管によつて大静脈へと処理されるが、この処理能力は肺静脈高血圧が長期にわたり持続すると、著明に増加することが観察されている²⁾。

肺循環系は低圧系のため種々の物理的影響を受けやすいが、正常者では立位や坐位をとると、静水力学の影響により下肺野の血流は上肺野のそれに比し、より多量であることが認められている。ところが僧帽弁狭窄症や左心不全では、正常者に比し上肺野の血流の占める割合が増加し、それは疾患がより重症になる程多くなる。上肺野と下肺野の血流比をとり、それと左心房圧との関係をみると、両者はよく相関し、左心房圧が上昇するにつれ上・下肺野の血流比は直線的に増加する。そして左心房圧が約20mmHgをこす例では、上肺野の血流の方が下肺野のそれよりも多くなっている¹⁹⁾。この立位における下肺野の血流減少の成因として、下肺野の肺小動脈の収縮、および間質における血管周囲性の肺水腫による肺血管の圧縮、などが考えられていることは、すでに上述したごとくである。なお、このような上肺野における血流増加は、手術により肺循環動態が改善するとともに正常化することも観察されている²⁰⁾。

2. 慢性肺疾患

成因的に異なる多くの疾患が含まれるが、その

肺高血圧の成因として肺血管床の器質的減少のほかに、機能的因子の関与が主張され、それにハイポキシア、ハイパーカプニア、pHの変化などによる小肺動脈の収縮が重要な役割を演じているとされている²¹⁾。呼吸不全の起こり方から、次の二つに大別することができる²²⁾。

1) 間質性肺疾患

びまん性間質性肺炎、結核、サルコイドーシス、癌性リンパ管炎などが主な疾患である。小肺血管周囲の線維性変化、肺胞内の線維性組織の充満などにより、正常肺血管床が持つている著明な伸展性ないし拡張性などの特徴が失われたり、血管自身にも線維性変化が及び、内腔の狭小化ないし閉塞を起こすことなどが、肺高血圧を惹起する器質的成因である。肺は硬くなるが、代償的過換気により、安静時の動脈血 O_2 分圧はかなり後まで、正常範囲内にあるのが常である。

動脈血 O_2 分圧が正常または軽度減少である限り、肺動脈圧は正常または軽度の上昇にとどまるが、疾患過程が進行して著明な低 O_2 血症をみるようになると肺動脈圧が上昇し(40~80mmHg程度)、やがて肺性心に移行する。その場合、肺性心そのものによる症状は乏しいが、心不全を起こせば肝腫脹、浮腫などの所見が出現する。

2) 慢性閉塞性肺疾患

気腫性変化による肺毛細管の消失がこの場合の器質的病変であるが、ハイポキシアやアシドーシスによる小肺動脈の収縮が、肺動脈圧上昇の主役を演じている。したがって、気道感染などにより急性呼吸不全を惹起したときに、肺動脈圧が上昇する。しかし肺動脈圧上昇の程度はたとえ急性呼吸不全時でも比較的軽度で、その回復とともにもどることが多い。したがって右室の肥厚は、原発性肺高血圧症などのそれに比すると、はるかに軽度である。それに過膨脹肺の影響なども加わり、心電図や胸部X線検査によつて右室肥大を診断することがきわめて困難である。右室不全を惹起して初めて肺性心の移行に気づかれることが多い。

慢性閉塞性肺疾患は臨床的にA型(肺気腫型)

およびB型(気管支炎型)に大別されるが、呼吸不全がより早期に出現するB型の方が、肺高血圧症や肺性心を惹起しやすい。

3. 肺血管性疾患

肺塞栓症、住血吸虫症、結節性動脈周囲炎などが代表的疾患で、肺塞栓症では深部静脈にできた血栓により、住血吸虫症では虫卵や肉芽腫性反応により、その他の動脈炎では内膜や中膜の線維性変化により、それぞれ肺血管床が閉塞されることが、これらの疾患における肺高血圧症の主な成因である。

1) 慢性肺血栓・塞栓症

急性肺塞栓症は呼吸困難、胸痛を訴えて急激に発症し、ショック、失神、右心不全などを起こして数時間の経過で死に到るものから、ほとんど無症状に経過するものまでいろいろであるが、幸いに死を免れたものでは、塞栓の反復がなければ、それは数週以内に融解、吸収され、完全に回復することが少なくない²³⁾。しかし塞栓の吸収が不良であつたり、塞栓が反復すると持続性の肺高血圧症をみるようになると思われる²⁴⁾。その他無症状のうちに小塞栓を反復し、肺高血圧症を惹起して初めて臨床的に問題となるものもある。後者は、かつて原発性肺高血圧症の成因と考えられていたものである。

急性肺塞栓症の場合は、その劇的な症状発現に小肺動脈枝に存在する受容体を介する神経反射、または凝血中の血小板から遊離されるserotoninやhistamineなどの体液性要因の作用、などが考えられている²⁵⁾が、慢性肺塞栓症の場合はそれらの関与はあまり問題にされていない。

微小肺塞栓を知らない間に反復し、ついに肺高血圧症を惹起したような症例では、臨床的に原発性肺高血圧症との鑑別がきわめて困難であるが、肺動脈の組織像は明らかに異なる。本症では軽度の中膜肥厚、偏心状の内膜線維症、および血管内の線維性隔壁などがみられるが、plexogenic pulmonary arteriopathyの所見を認めることはない⁵⁾。

2) 住血吸虫症

熱帯地方では住血吸虫による肺高血圧症がしばしばみられる。その機序についてはなお不明な点もあるが、一応次のような三つの機序が考えられている⁵⁾。(1) 虫卵による肺動脈の塞栓、(2) 虫卵に対するアレルギー反応として形成された肉芽腫による、肺血管の閉塞、および、(3) 住血吸虫症が肝硬変症を惹起し、それによる肺高血圧症が起こる。この最後のものは肺動脈収縮が主役を演ずると考えられているが、その詳細な機序は不明である(後述)。またplexogenic pulmonary arteriopathyの所見を呈するので、原発性肺高血圧症との差異が問題となると思われる。

4. 先天性心疾患

左から右のシャントを有する先天性心疾患、すなわち心房中隔欠損、肺静脈の還流異常、心室中隔異常、大動脈偏位、動脈管開存、大動脈・肺動脈窓などにみられる。また、疾患本来の病態では肺高血圧をみることはないが、手術後それが出現するものとしてFallot四徴がある。

1) 左から右のシャントを有する疾患

体循環系の血圧が直接肺血管床に伝達されるような心室中隔欠損、動脈管開存、大動脈偏位、大動脈・肺動脈窓などの異常では、それが成因となつて生後間もなくから肺高血圧が出現するが、それに対して心房中隔欠損や肺静脈の還流異常では、シャント部位での圧差は著明ではないので、正常肺血管床と同様に、胎児型から成人型への移行が起こり、肺高血圧を合併するのは成人になつてからのことが多い。肺動脈圧の上昇が著明となり、それが体循環系の血圧と同じかあるいはそれ以上になると、シャント部を通る血流は右から左へとなり、静脈血が全身を廻るようになる。このようになった病態をEisenmenger症候群と呼んでいる²⁾。

肺高血圧が持続すると肺血管床に種々の器質的変化がみられるようになるが、この場合、上述したplexogenic pulmonary arteriopathyの所見を呈するのが特徴である¹⁾⁵⁾。高度の器質的変化が出

現した後では、外科的修復術の成績はきわめて不良で、むしろ保存的治療の方が良い結果が得られるくらいである²⁶⁾²⁷⁾。しかしEisenmenger症候群の症例でも、乳児ではただ中膜肥厚がみられるに過ぎないこともあるので⁵⁾、その手術適応を決めるには肺動脈圧の測定のみでなく、tolazoline hydrochlorideなどによつて肺血管床の反応性を検索すべきことが主張されている²⁷⁾。

2) Fallot四徴の術後

Fallot四徴はチアノーゼを示す先天性心疾患のうちもつともよくみられるもので、肺動脈狭窄、心室中隔欠損、右から左へのシャントなどの異常を有する。これらの症例に対し、体循環系動脈と肺動脈との間に吻合を作る手術や、心室中隔欠損を閉鎖し、肺動脈狭窄を除去する根治手術が行なわれ、比較的良好な成績が得られている。しかし、ときに数年後、肺高血圧症の出現することが報告せられている²⁸⁾。

吻合手術は肺動脈と鎖骨下動脈または下行大動脈との間に行なわれているが、この場合、体循環系血圧が直接肺動脈に伝達されるので、長い経過の後に肺高血圧が惹起されるであろうことは、すでに前述したところから容易に理解されると思われる。また器質的変化も、plexogenic pulmonary arteriopathyの像をとるようになる。

根治手術の場合はより複雑で、心室中隔欠損の遺残、肺動脈の欠除、または肺血管内における血栓形成などが関与すると思われる。

5. 高地環境

高地ではハイボキシア環境にあり、それを介する肺高血圧が起こりうる。海拔3,000m以上の高地に住む住民の肺動脈圧は、一般に平地住民に比し高値を示している。平均して海拔3,000mでは25mmHg、4,500mでは28mmHgであることが報告せられている⁵⁾。運動を負荷すると、それぞれ54mmHg、60mmHgと著明に上昇する。

また高地では、出生に伴う胎児型から成人型への肺血管床の移行が、遅れることも報告されている⁵⁾。

肺血管床にみられる器質的変化としては、小肺動脈における中膜肥厚が特徴的であるが、ときにまったく正常の肺動脈の構造をとるものもあり、慢性ハイポキシア状態にある高地環境に対する反応は、個人差、種属差が大きいと思われる。

IV. 原因不明の肺高血圧症

原発性肺高血圧症が旧くから注目されていたが、近年、臨床的にそれとの鑑別が困難な肺静脈閉塞症、ときに肝硬変症に合併する肺高血圧症などについても、その成因をめぐって活発な検索が進められている。

1. 原発性肺高血圧症

本症はすでに1891年Rombergによつて肺動脈硬化症として記載され、1951年Dresdaleらが心カテテル法により肺高血圧を認めてから、原発性肺高血圧症 (primary pulmonary hypertension) と名付けられた。その後同様な症例が、“idiopathic”, “solitary”, “essential”, または “unknown etiology” と種々の名前で報告されているが、いずれも同じような臨床像、剖検所見を呈しており、本症は一つの疾患単位と考えられている。

1) 臨床像

労作時息切れ、疲れやすいなどを初発症状として発症することが多く、完成期にはその他咳、胸骨後部痛、失神、血痰などを訴え、理学的所見ではⅡpの亢進、肺動脈弁口の雑音、胸骨左縁の収

縮期性拍動などをみる²⁹⁾³⁰⁾。

胸部X線像は正常のこともあるが、進行したものでは肺動脈主幹部の拡大、末梢肺斑理の狭少化、心陰影の拡大などがみられる。心電図では右房ないし右室肥大所見を示す例がほとんどである。

本症における肺動脈圧上昇の程度はきわめて高度である³¹⁾。肺静脈圧は正常であるが、心拍出量は後に減少するものが多い。肺機能検査では正常範囲のものが多いが、軽度の拘束性換気障害を示すものもある。動脈血ガス組成では、 O_2 分圧は軽度の減少を認めるものが多いが、 CO_2 分圧は正常かまたは低値をとる。

多くの原発性肺高血圧症で、acetylcholine, tolazolineなどの血管拡張剤の肺動脈内注入により、一過性の肺動脈圧の下降、肺血管抵抗の低下がみられることが報告されている³⁾。また、acetylcholineの心内注入により著明な肺動脈圧の下降をみた症例について、3年後再検したところ、もはやそのような現象のみられなくなつた症例も報告せられている²⁾。

2) 剖検所見

病変は肺動脈および心に局限している。肺動脈系にみられる変化は、上述のplexogenic pulmonary arteriopathyの所見で、心のそれは右室の肥大および拡張である³⁾。

図6. 原発性肺高血圧症の症状・所見と経過

3) 経過および予後

長期にわたる経過をとつた例もいくつか報告されているが³²⁾、そのような例は比較的希で、多くは進行的に増悪し、症状が出現してから2~5年の経過で、右室不全により死にいたるものと思われる。その経過を症状や諸検査所見とともに模式的に図示すると、図のごとくになると思われる(図6)。

一方、本症では急死する例が少なくなく、心カテーテル法、心血管造影法、麻酔、および外科手術などがその契機となつた例が報告されている¹⁾。

4) 頻度、好発年齢、性差

本症の頻度を現時点で正確に求めることは困難であるが、剖検例、心カテーテル検査施行例、心疾患例、および肺性心例中における本症の頻度が報告されている。それによると、剖検例中の0.01~0.02%、心カテーテル検査例中の0.26~1%、心疾患例中の0.17%、肺性心例中の約3%位の頻度で、どちらかといえば本症は希な疾患に属すると思われる¹⁾。

本症はすべての年齢層にみられるが、若年者に多く、そのピークは20~40才にある。性別では女性に多く、男女比は1:3~5位であるが、年齢を加味した報告によると、15才以下の本症では性差は著明でなく、16才を過ぎると初めて女性の方が多くなるという³³⁾。本邦における調査では、このような関係はみられていない³⁰⁾。

5) 診断

原発性肺高血圧の症状や所見はすべて肺高血圧およびそれに続発する右室負荷~不全に基づくもので、本症に特異的なものではない。したがって臨床的に本症を診断するためには、それらをもとに肺高血圧症を診断し、それから既知の原因をすべて除外し得て初めて可能ということになる。

このうち心疾患に基づくものは、聴診所見その他から比較的鑑別は容易と思われる。また胸部X線像に異常陰影をきたすような慢性肺疾患では、その診断はともかくとしても、本症との鑑別はそ

う困難ではないと考えられる。問題なのは胸部X線像上にはつきりした異常をきたさず、そのため疾患を診断しようとする場合の手がかりがつかみ難い、肺血管性疾患である。本症の肺血管床は組織学的にplexogenic pulmonary arteriopathyの所見を認めるが、これも本症に特異的ではない。したがって本症における肺血管床の組織学的検索の意味は、それらの所見を確認するとともに、肺高血圧症をきたす心・肺疾患を病理学的に否定することにあると考えられるが、そのなかには、臨床的にはどうしても鑑別することが困難な、肺静脈閉塞症および反復性肺塞栓症も含まれることは勿論である。

6) Aminorex服用による肺高血圧症

スイス、オーストリア、西ドイツなどの諸国において、1967年から69年にかけて本症の急激な増加が観察された³⁴⁾。例えばスイスでは、それ以前の本症の頻度が心カテーテル施行例の0.87%に過ぎないのに、1967年および1968年の2年間には15.4%となつた。またある医学センターでは、1958年~1966年の間には15例であつた本症が、1966年~1969年の間には148例となり、1年間に換算すると、約20倍の増加であることが報告されている⁵⁾。これらの国における肺高血圧症の流行は、疫学的研究より食欲抑制剤であるaminorexと何らかの関係の有することが示唆され、その販売中止とともに本症の流行も自然とおさまつてしまつた。この時にみられた肺高血圧症は、臨床的にもまた組織学的にも原発性肺高血圧症と区別することは困難で、また一度発症するとたえず進行的で、ついには死に至るものが多いが、なかには服薬中止により肺高血圧の軽快した例も認められている¹⁾。

これらをみると、この場合の原発性肺高血圧症の流行とaminorexとの因果関係は明らかなの如くであるが、その機序については明らかではない。それは、aminorex服用者のうち肺高血圧症を惹起するのは0.2%位に過ぎないこと、服用量と患者の重症度との間に有意の関係がみられないこと⁵⁾、そしてなによりも、実験的に諸動物に本剤を投

与しても、肺高血圧が惹起されないばかりでなく^{35) 36)}、本症に特徴的なplexogenic pulmonary arteriopathyの所見が出現しないからである³⁷⁾。

7) 成因

古くからその成因をめぐる種々の仮説が提唱せられている。すなわち、反復性肺塞栓説、羊水塞栓説、先天性肺血管異常説、免疫異常説、および肺動脈収縮説などである。すでに上述したところから明らかなごとく、少なくとも初期の本症では、acetylcholineなどの薬剤投与により一過性の肺血管抵抗の減少のみられること、器質的にplexogenic pulmonary arteriopathyの所見を呈することなどから、本症の成因に肺動脈収縮が第一義的役割りを演じているとするものが多い。しかし、現在まで肺血管収縮を起こすことが知られているハイポキシア、血管作動性物質の異常、左から右のシャントなどは本症では認められない。そこで、本症の肺血管収縮の原因としてある特定の因子を考えるよりは、むしろ種々の刺激に対して、より容易に血管収縮をきたすような肺血管床の過敏性を、本症の成因とする仮説³³⁾が提唱されている。この仮説によれば、aminorex服用による肺高血圧症は、たまたまそれに対して高度の過敏性を有するものが、肺高血圧症を惹起するのであろうと解することができよう。なおこの場合、小児期には本症の頻度に性差がないのに、大人になると女性の方がはるかにその頻度が高くなることから、その過敏性は女性の成熟過程と何らかの関係を有することが推察されている。

2. 肝硬変症にともなう肺高血圧症

両病態の合併はすでに1951年MantzおよびCraigによって報告されている。その後症例数の増加とともにその成因についても検索されているが、いまだ明らかではない³⁾。

1) 門脈にできた血栓による肺塞栓症

門脈圧亢進症では噴門食道結合部などを介して、門脈一大静脈吻合が形成される。そのため門脈内にできた血栓が、それらの経路を通つて肺動脈内に進入することによつて惹起された肺塞栓症

が、この場合の肺高血圧症の一つの成因と考えられている。

2) 体液性要因による肺動脈の収縮

これらの症例の肺血管床に、plexogenic pulmonary arteriopathyの所見が認められることから、肺動脈収縮がその成因に重要な役割りを演ずることが主張されている^{38) 39)}。この場合、肺動脈収縮の原因はいまだ実証されたわけではないが、正常では腸からの代謝産物が肝で不活性化されるのに、肝が障害されているためそれが門脈から直接肺循環系に入り、そこで肺動脈収縮を起こすような機序が考えられている^{5) 39)}。

3) 食餌性肺高血圧症

現在のところ、実験的に動物に確実に慢性肺高血圧を起こすことが知られているのは、*Crotalaria spectabilis* (マメ科の植物) の種子から抽出したmonocrotalineおよびfulvineである⁴⁰⁾。本物質によつて発症したと思われるヒトでの症例はいまだ報告されていないが、ラット、サルなどの動物では確実に肺動脈圧の上昇、およびplexogenic pulmonary arteriopathy型の肺動脈病変をみる。

ラットにfulvineを1回投与すると、第1週の間体重は減少し、ときには肝壊死で死亡する⁴¹⁾こともある。しかし第2週に入ると回復し、体重も増加するが、やがて再び体重は減少を示し始め、6～8週後心肺病変によつて死亡するに至る。この場合、肺動脈収縮を示すと思われる組織学的変化が出現するのは、本剤投与後1～2週たつてからであることも観察されている⁴²⁾。これらの観察から、本剤による実験的肺高血圧症や肺血管病変は、本剤が直接肺循環系に作用するのではなく、それにより肝障害が惹起され、その結果二次的に肺血管床が障害されるのがその機序と思われる⁵⁾。これは、上述のヒトの肝硬変症に発症する肺高血圧症について考えられている成因と、よく似ている。

3. 肺静脈閉塞症

原因不明の肺高血圧症を病理学的に検索しているうちに、その頻度はきわめて少ないが、原発性

図7. 肺静脈閉塞症の形態像

肺動脈では中膜の肥厚，偏心性の内膜線維症，肺小静脈では閉塞性内膜線維症，血管内線維性隔壁などの所見がみられる。(Wagenroort CA, ら)

肺高血圧症とは明らかに異なる一群の存在することが認められ，肺静脈や肺小静脈の進行性閉塞を特徴とすることから，1966年Heathらによつて肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease) と命名された⁴³⁾。

現在までに31例が報告され⁴⁴⁾，その年齢分布は生後8週から48才に及んでいるが，小児や青年に多い。性差は認められない。

臨床像は原発性肺高血圧症とよく似ている。ときに胸部X線像でKirleyのBラインや肺斑理の増強とともに，網状陰影を認めることがある⁴⁵⁾。肺動脈圧は上昇する。肺動脈けつ入圧は予想に反して正常値をとる場合が多い。本症の予後は不良で，ほとんど全例が死亡している。

肺血管床の器質的変化は小肺静脈にもつとも著明で，多くの小静脈に内膜線維症による閉塞や狭小化がみられる。その他血管内の線維性隔壁もみられる(図7)。肺動脈系の変化は軽度で，中膜肥厚や偏心性内膜線維症をみる⁵⁾。

原発性肺高血圧症と異なり肺野にもうつ血，浮腫，および出血などよりなる結節性病変がみられ，そこには炎症性反応，間質性線維症，血鉄症などの所見も存在する。

本症の成因についてはいまだ明らかではない。ウイルス感染，トキソプラズマ感染，自己免疫⁴⁶⁾，食餌性，凝固能の亢進，有毒物質の吸引などの諸説が，それぞれ自験例をもとに提唱されている⁵⁾。また，本症は一疾患単位というよりも，どちらかといえば症候群であることも主張されている⁴⁴⁾。

文 献

- 1) Hatano S and Strasser T (eds): Primary pulmonary hypertension. WHO committee report. Geneva, WHO, 1975.
- 2) 原沢道美: 肺循環—基礎と臨床。金原出版，東京，1971。
- 3) 笹本 浩，ほか: 厚生省特定疾患原発性肺高血圧症調査研究班・昭和50年度，昭和51年度研究業績。1976，1977。
- 4) Staub NC: Pathogenesis of pulmonary edema. *Amer Rev Resp Dis* 109: 358, 1974.
- 5) Wagenroort CA and Wagenroort N: Pathology of pulmonary hypertension. Wiley Med Publ, New York, 1977.
- 6) WHO Technical Report Series, No 213, 1961. Report of the WHO Expert Committee on chronic cor pulmonale.
- 7) 原沢道美，福地義之助: 慢性肺気腫における右室肥大及び左室肥大について。日胸臨誌 30: 539, 1971。
- 8) Silore ED, et al: Reactive pulmonary arterial hypertension after pulmonary venous obstruction in the calf. *Cardiovasc Res* 6: 36, 1972.
- 9) Fishman AP: Hypoxia in the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circulation Res* 38: 221, 1976.
- 10) Kadowitz PJ and Hyman AI: Different effects of prostaglandin A₁ and A₂ on pulmonary vascular resistance in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 149: 262, 1975.
- 11) Gillis CN: Metabolism of vasoactive hormones by the lung. *Anesthesiology* 39: 626, 1973.
- 12) Fishman AP and Pietra GG: Handling of bioactive materials by the lung. *New Eng J Med* 291: 862, 953, 1974.
- 13) 原沢道美: 肺循環の調節機構について—気管支筋のトーンの変動を介する肺循環および気管支循環系の調節機構について—。東京医学 79: 169, 1971。
- 14) Agarwal JB, et al: Reactive viscosity of blood at varying hematocrits in pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 29: 886, 1970.
- 15) Weiss AB, et al: Hemodynamic effects of staged hematocrit reduction in patients with stable cor pulmonale and severely elevated hematocrit levels. *Amer J Med* 58: 92, 1975.
- 16) Schrijen VJ and Sadol P: Right ventricular function and pulmonary hemodynamics during exercise in chronic obstructive bronchopulmonary disease. *Cardiology* 58: 20, 1973.
- 17) Fishman AP: Pulmonary edema. The water exchanging function of the lung. *Circulation* 46: 390, 1972.
- 18) Robin ED, et al: Pulmonary edema. *New Eng J Med* 288: 239, 292, 1973.

- 19) Anderson LHL, et al: Regional pulmonary blood flow in mitral disease studied by xenon radiospirometry. *Brit Heart J* 38: 573, 1976.
- 20) Kral B, et al: Regional pulmonary blood flow after mitral valve surgery. *Brit Heart J* 35: 1196, 1973.
- 21) Ferrer MI: Cor pulmonale (pulmonary heart disease): Present-day status. *Amer Heart J* 89: 657, 1975.
- 22) Fishman AP: Chronic cor pulmonale. *Amer Rev Resp Dis* 114: 775, 1976.
- 23) Paraskos JA, et al: Late prognosis of acute pulmonary embolism. *New Eng J Med* 289: 55, 1973.
- 24) de Soyza, NDB and Murphy, ML: Persistent postembolic pulmonary hypertension. *Chest* 62: 665, 1972.
- 25) Stein M, and Levy SE: Reflex and humoral responses to pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 17: 167, 1974.
- 26) Young D, and Mark H: Fate of the patient with Eisenmenger syndrome. *Amer J Cardiol* 28: 658, 1971.
- 27) Friedli B, et al: Ventricular septal defect with increased pulmonary vascular resistance. *Amer J Cardiol* 33: 403, 1974.
- 28) Kinsley RH, et al: Pulmonary arterial hypertension after repair of Tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovas Surg* 67: 110, 1974.
- 29) Kanemoto N: Primary pulmonary hypertension. *Asian Med J* 17: 79, 1974.
- 30) 原沢道美, 他: 本邦におけるPPHの第二次疫学調査について. 厚生省特定疾患原発性肺高血圧症調査研究班・昭和51年度研究業績, 1977, p. 37.
- 31) Walcott G, et al: Primary pulmonary hypertension. *Amer J Med* 49: 70, 1970.
- 32) Bourdillon PDV and Oakley CM: Regression of primary pulmonary hypertension. *Brit Heart J* 38: 264, 1976.
- 33) Wagenvoort CA and Wagenvoort N: Primary pulmonary hypertension: A pathologic study of the lung vessels in 516 clinically diagnosed cases. *Circulation* 42: 1163, 1970.
- 34) Gurtner HP, et al: Häufen sich die primär vaskulären Formen des chronischen Cor Pulmonale? *Schweiz Med Wschr* 98: 1579, 1969, 1968.
- 35) Kay JM, et al: Fulvine and the pulmonary circulation. *Thorax* 26: 249, 1971.
- 36) Will JA and Bigard GE: Hemodynamic effects of oral aminorex and amphetamine in unanesthetized beagle dogs. *Thorax* 27: 120, 1972.
- 37) Smith P, et al: Pulmonary arterial pressure and structure in the patas monkey after prolonged administration of aminorex fumarate. *Cardiovasc Res* 7: 30, 1973.
- 38) Levine OR, et al: Progressive pulmonary hypertension in children with portal hypertension. *J Pediatr* 83: 964, 1973.
- 39) Fishman AP: Dietary pulmonary hypertension. *Circulation Res* 35: 657, 1974.
- 40) Watanabe S and Ogata T: Clinical and experimental study upon primary pulmonary hypertension. *Jap Circulation J* 40: 603, 1976.
- 41) Chessney CF and Allen JR: Monocrotaline induced pulmonary vascular lesions in non-human primates. *Cardiovasc Res* 7: 508, 1973.
- 42) Wagenvoort CA, et al: Effect of fulvine on pulmonary arteries and veins of the rat. *Thorax* 29: 522, 1974.
- 43) Heath D, et al: Pulmonary veno-occlusive disease. *Circulation* 34: 202, 1966.
- 44) Wagenvoort CA: Pulmonary veno-occlusive disease. Entity or syndrome? *Chest* 69: 82, 1972.
- 45) Scheibel RL, et al: Radiographic and angiographic characteristics of pulmonary veno-occlusive disease. *Radiology* 103: 47, 1972.
- 46) Corrin B, et al: Pulmonary veno-occlusion. An immune complex disease? *Virch Arch A Path Anat Histol* 364: 81, 1974.