

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

医療 (2001.02) 55巻5号:212～218.

肺高血圧症 最近の進歩

飛世 克之

肺高血圧症—最近の進歩—

飛世克之

要旨 一次性肺高血圧症（原発性肺高血圧症）と二次性肺高血圧症という分類は、基本的には高血圧症と同じように考えてよい。二次性肺高血圧症の多くは、外的刺激によって内皮細胞が障害をうけ、種々の応答を繰り返して肺血管 remodeling が進展するため、肺高血圧が発症し持続する。その結果、肺血管インピーダンスの増加をきたし、右心負荷から右心肥大・右心不全という一連の病態を引き起こす。COPD の肺血管インピーダンスの解析から、肺動脈圧の上昇とともに、比較的太い肺動脈も硬くなり、全体の肺血管の進展性が低下していることが示された。

1996年には、プロスタサイクリンの臨床効果が確立された。肺動脈圧を下げ、心拍出量をあげ、体酸素供給を増やし、肺血管 remodeling を改善する。NO は、特異的に肺血管床のみに作用して、肺動脈圧を下げる急性効果はあるが、慢性効果については投与方法も含め検討されている。

（キーワード：内皮障害，肺血管 remodeling，肺血管インピーダンス，プロスタサイクリン，NO）

PULMONARY HYPERTENSION : RECENT PROGRESS

Katsuyuki TOBISE

The term of primary or secondary pulmonary hypertension was analogously used as the classification of systemic hypertension. In secondary pulmonary hypertension, the exogenous stimulation induces the injury to endothelial cell, which responds in natural function, leading to persistent pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension by the repetitive stimulation. With time, pulmonary hypertension induces the progressive increase in pulmonary vascular impedance, which ultimately produces right ventricular overload and/or hypertrophy. In fact, pulmonary vascular impedance was changed with an elevation of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease, in which the peripheral resistance increased and the compliance of the proximal pulmonary artery decreased. This means that the proximal and distal pulmonary vessels become stiffer.

In 1996, it was reported that the continuous intravenous infusion of epoprostenol (prostacyclin) produced hemodynamic and symptomatic improvement. Prostacyclin decreases pulmonary arterial pressure, and increases cardiac output and oxygen supply, improving pulmonary vascular remodeling. The inhalation of nitric oxide (NO) decreases pulmonary arterial pressure in a short-term manner. However, a long-term effect of NO on pulmonary hypertension is investigated in progress.

（Key Words : endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, pulmonary vascular impedance, prostacyclin, nitric oxide (NO)）

国立療養所札幌南病院 National Sapporo Minami Hospital 院長

Address for reprints : Katsuyuki Tobise, CEO, National Sapporo Minami Hospital, 1814-Shirakawa, Minami-ku, Sapporo 061-2276, JAPAN

E-mail : toby@sapporos.hosp.go.jp

Received December 18, 2000

Accepted January 19, 2001

肺高血圧症も「高血圧治療ガイドライン2000年版」のような治療指針を示すことができればと思う。一次性肺高血圧症（原発性肺高血圧症：PPH）と二次性肺高血圧症という分類は、基本的には高血圧症と同じように考えてよい。ただ、肺循環系の特徴として、肺循環系と体循環系は直列につながり、かつ心房・心室中隔を介して接しているため、体循環系からの影響を受けやすく、肺胞を介して外部環境からも影響される。

原発性肺高血圧症（PPH）は、原因不明の疾患群を総称しているが、二次性肺高血圧症は、いろいろな原因で起こるため、教科書によってその分類法は多少異なる。しかし、1998年9月 France, Evian で開かれた WHO 主催の PPH シンポジウム (<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>) で新しい分類法が提唱された¹⁾ので、次第にこの分類法に統一されてくるものと思われる。今回は、肺高血圧症の最近の進歩について述べてみたい。

肺高血圧症の病態

原因がまだ不明なものとして、PPH があげられる。二次性肺高血圧症の多くは、外的刺激によって内皮細胞が障害を受け、種々の応答を繰り返して肺血管 remodeling が進展するため、肺高血圧が発症し持続する。その結果、肺血管インピーダンスの増加をきたし、右心負荷から右心肥大・右心不全という一連の病態を引き起こす。

病態生理学的に考えると、以下の4つの病因があげられる。

肺高血圧症の病因

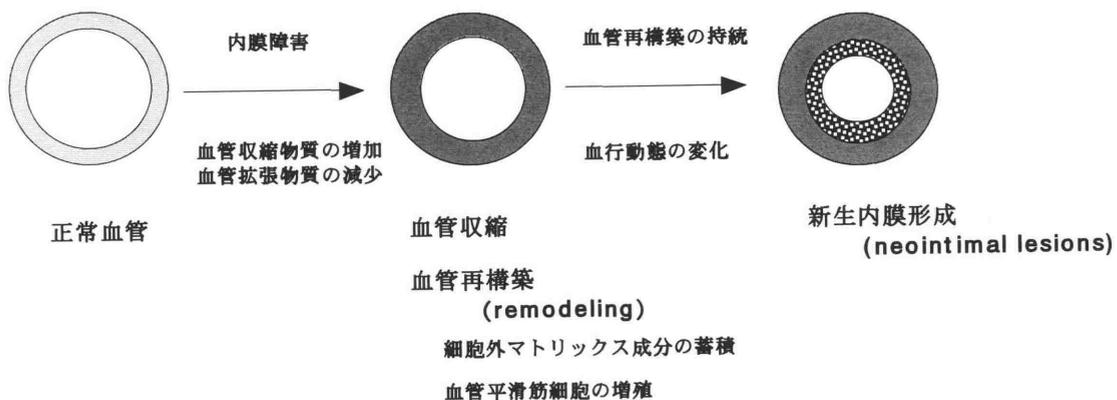
- 1) 原因不明なもの
- 2) 肺静脈圧の上昇または左右シャントによる肺血流量の増加によるもの
- 3) 広範な血栓・塞栓または血管炎などによる肺血管床の閉塞・破壊によるもの
- 4) 肺胞低換気による低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction) によるもの

1) 原因不明なもの

主な疾患は PPH であるが、病因に関する研究は進んでいるが、最終的にはまだ不明である。

2) 肺静脈圧の上昇または左右シャントによる肺血流量の増加によるもの

主な疾患は、前者では僧帽弁狭窄症、左房粘液腫、左心不全など、後者では ASD, VSD などである。肺血管内皮細胞は、化学物質や shear stress の増大などの外的刺激によって障害を受ける（内皮障害）と、血管収縮物質 (thromboxane, endothelin-1) と血管拡張物質 (prostacyclin, NO) を遊離し、そのバランスをとって適応する。これは障害に対する内皮細胞の正常な適応反応である。しかし、外的刺激が繰り返し長期に及ぶと適応反応が過剰になり、その結果、病理組織学的にみられる肺血管平滑筋細胞 (SMC) の肥大、数の増加、細胞外マトリクス成分の過剰蓄積、血管外径および内径の変化、肺血管壁の肥厚、新生内膜病変 (neointimal lesions) の形成などの変化を引き起こす (Fig. 1)。これ



文献2より一部改変

Fig. 1 A general hypothesis of pulmonary hypertension²⁾. The initial response to endothelial injury includes release of inflammatory mediators which leads to vasoconstriction, medial smooth muscle cells proliferation, and extracellular matrix synthesis. With time, the local hemodynamic

ら一連の病変は、PPH の病態でも同様にみられるものである。内皮傷害の原因として、化学物質や外的因子で説明できるものは、二次性肺高血圧症にあたり、内皮傷害の原因が不明なものは PPH と分類される。したがって、今後、内皮障害がどのようにして起きてくるかを調べるのが、肺高血圧症の病態を考える上での key point になる。

内皮障害が肺血管 remodeling の発端ではあるが、肺血管床での neointimal lesions 発現に至るまでには、もう1つの因子が必要である。モノクロタリン (MCT) や低酸素による代表的肺高血圧動物モデルの肺血管 remodeling では、neointimal lesions のような病変は見られない。体血管の remodeling では、PTCA の時のように内皮障害による生化学的 mediator の遊離と血行動態による shear stress の増加が neointimal lesions を発現してくるが、肺血管系では、まず中膜の肥厚がおき、すぐには neointimal lesions はできにくい。このような差異は、体血圧が高圧系であり、肺血圧が低圧系であることに関係していると思われる。すなわち、肺血管系では内皮障害にともない、mediator の遊離で血管収縮がおき、血管平滑筋細胞の増殖、細胞外マトリクス成分の蓄積がおきる。しかし、neointimal lesions の形成にはそれだけでは十分ではなく、さらなる血行動態の変化による shear stress の増加が不可欠であり、「2-hit 説」が提唱されている²⁾。

病態明解のための傍証として、種々のモデルで、肺高血圧発症の抑制実験が試みられ、多くの薬剤がある程度の効果があったと報告されている。最近、ACE 阻害薬で MCT ラットの肺動脈 neointimal lesions の発現は遅れたという報告があるが、最終的には neointimal lesions は抑制できなかった³⁾。また、ACE 阻害薬は MCT モデルでは効果がなかったが、低酸素モデルでは効果があったとの報告もある⁴⁾。

同様に、肺静脈圧の上昇による受動的な肺高血圧モデルでも、内皮傷害がみられたとの報告がある。左心不全による前負荷に増加により、その早期に肺高血圧など肺動脈系の血行動態の異常をきたし、肺動脈内皮機能の低下も認められた。すなわち、eNOS の mRNA レベルの低下があり、組織学的にも、肺血管内径の拡大、コラーゲン、エラスチンの増加があり、肺血管 remodeling が始まっていると考えられた⁵⁾。

3) 広範な血栓・塞栓または血管炎などによる肺血管床の閉塞・破壊によるもの

主な疾患は肺血栓塞栓症である。静脈系に発生した血

栓が遊離し、肺血管床で捕捉され、それが肺血管床のフィルター機能を越えて症状を出してくるものをいう。血栓の起源はその多くが下肢、骨盤腔の深部静脈血栓である。血栓を繰り返すごとに、肺血管床は変化するが、我々の急性肺塞栓モデルでは⁶⁾、肺血管インピーダンスは時間的にも動的にも変化し、肺動脈圧の上昇とともに末梢血管抵抗は増加し、血管コンプライアンスは著明に低下したが、特性インピーダンス (Z_0) には有意の変化はなかった。fmin は右方へ偏位した。すなわち、急性肺塞栓で肺高血圧になると、末梢血管抵抗は増加し、太い肺動脈コンプライアンスは低下し、同時に肺血管の径も太くなって血管断面積を大きくして対応する。

一方、後者の血管炎などでは、肺血管内皮細胞の抗血栓作用の低下も影響する。内皮細胞はそれぞれの段階での血栓形成過程を抑制する機能をもつ。しかし、thromboxane や ADP などで活性化された血小板は、内皮細胞での NO 合成酵素や NO 遊離の低下をおこし、内皮細胞の血小板凝集抑制機能を低下させ、肺血管床の閉塞・破壊をおこしてくる⁷⁾。

4) 肺低換気による低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) によるもの

主な疾患は慢性閉塞性肺疾患、胸郭変形、睡眠時無呼吸症候群、びまん性肺線維症などである。1946年 Von Euler と Liljestrand によって発見された HPV の成因は多くの研究にもかかわらず、まだその作用機序は明らかではない。この現象は、単に病態生理的な興味だけでなく、臨床上的肺循環調節機構のひとつである。HPV は、肺の300 μ m 以下の筋性肺動脈が肺泡酸素分圧の低下により収縮する反応で、そのため当該領域の血流は低下し、より酸素分圧の高い肺泡領域への血流がシフトされるため、換気-血流比が改善され PaO₂ は上昇する。HPV は、種々の Ca antagonist では抑制され、逆に Ca agonist では増強される。低酸素が直接血管平滑筋に作動するためには、血管平滑筋細胞が低酸素を感知する機構が必要であり、種々の仮説があるが、いまだその酸素センサーがなんであるかは不明である⁸⁾。

一方、内皮細胞は thromboxane, endothelin-1, prostacyclin, NO を遊離し、また VEGF などの増殖因子も発現、それらは HPV の modulator として働く。HPV には細胞内情報伝達系として、protein kinase C の活性化が必要であるという⁹⁾。NO の吸入は低酸素による肺血管 remodeling を抑制するが、eNOS 欠損マウスは、低酸素による血管平滑筋細胞の増殖を抑制できたという¹⁰⁾。したがって肺高血圧成立過程で、NO は内皮

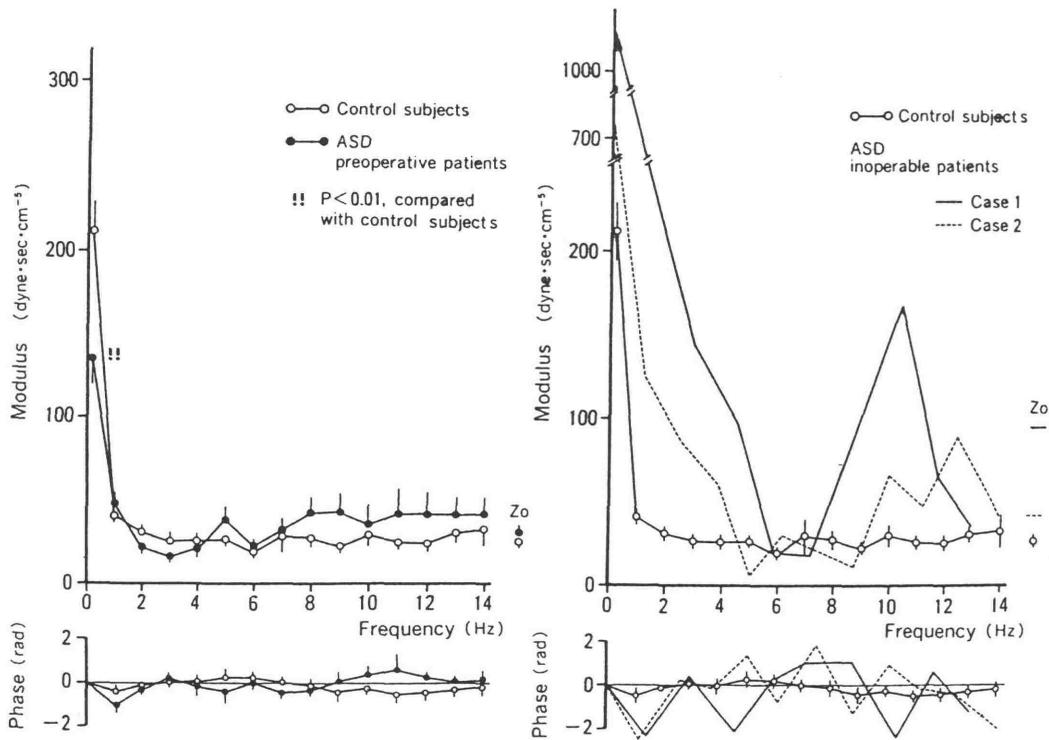


Fig. 2 Pulmonary vascular impedance in atrial septal defect (ASD)¹²⁾. In the preoperative patients with ASD (left panel), total peripheral resistance (TPR) was decreased and the characteristic impedance (Z_0) was unchanged, compared with the control subjects. On the other hand, in the inoperable patients with ASD (right panel), TPR, the impedance of 1-3 HZ, and Z_0 were remarkably increased.

障害および引き続いて起きる線維化へのプロセスを調整しており、NOが肺血管 remodeling に抑制的に働くか促進的に働くかは、NOと活性酸素の産生バランスに依存しているという。

肺高血圧症の分類

1) 肺高血圧症

- 1. 1 原発性肺高血圧症：孤立性，家族性
- 1. 2 関連疾患：膠原病性血管病，先天性左右シャント疾患，門脈圧亢進症，HIV 感染症，食欲減退薬・毒物，新生児遺残性肺高血圧

2) 肺静脈（性）肺高血圧症

- 2. 1 左心房・左心室疾患
- 2. 2 左心系弁膜症
- 2. 3 外因性肺静脈圧迫症：線維性縦隔炎，リンパ節腫脹，腫瘍
- 2. 4 肺静脈閉塞症

3) 呼吸器系および／または低酸素血症による肺高血圧症

- 3. 1 慢性閉塞性肺疾患
- 3. 2 間質性肺疾患
- 3. 3 睡眠時無呼吸症候群
- 3. 4 肺胞低換気症候群
- 3. 5 慢性高地暴露
- 3. 6 新生児肺疾患
- 3. 7 肺胞－毛細血管形成不全
- 4) 慢性血栓および／または塞栓による肺高血圧症
 - 4. 1 肺動脈基幹部血栓塞栓症
 - 4. 2 末梢肺動脈閉塞：肺塞栓，血管内血栓，鎌状赤血球病
- 5) 肺血管に直接影響する疾患による肺高血圧症
 - 5. 1 炎症：住血吸虫症，サルコイドーシス
 - 5. 2 肺毛細血管血管腫

(WHO ; World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France)¹¹⁾

肺高血圧症の診断

膠原病（強皮症，SLE，リウマチ性関節炎），家族性PPH，門脈圧亢進症，HIV感染症，経静脈点滴患者，食

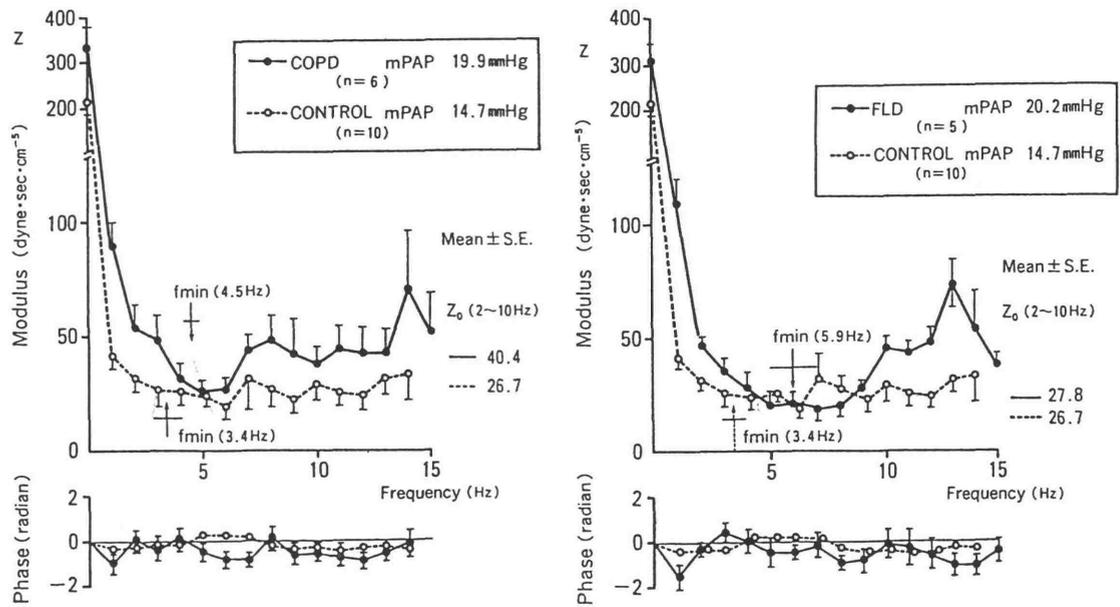


Fig. 3 Pulmonary vascular impedance in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and fibrosing lung disease(FLD)¹³⁾.

In the patients with COPD (left panel), total peripheral resistance (TPR), the impedance of 1-3 Hz, and the characteristic impedance (Zo) were increased with the elevation of mean pulmonary arterial pressure (mPAP), compared with the control.

In the patients with FLD (right panel), TPR and the impedance of 1-3 Hz were slightly increased and Zo was unchanged.

欲減退薬使用者などはリスクの高いグループであるので、症状などがなくても、定期的に心エコー検査などで肺高血圧の有無をスクリーニングした方がよい。中等度肺高血圧症は、肺動脈収縮期圧で40-50 mmHgをさし、ドプラ心エコー検査では三尖弁逆流速度は3.0-3.5 m/sec程度をさす。症状があれば右心カテを行うが、安静時平均肺動脈圧 (mPAP) が高くなければ運動負荷も行う。より正確には、肺血管インピーダンスを測定して、右心室の後負荷を各パラメーターから評価する。肺高血圧が証明されれば、カテ中に薬物負荷 (epoprostenol 静注, NO吸入, アデノシン静注) を行う。この反応性に対する効果判定は確立していないが、mPAP が10 mmHg低下し、かつ心拍出量が増えるか変化しないことである。

1) 原発性肺高血圧症 (primary pulmonary hypertension ; PPH)

欧米では、年間100万人あたり1-2人の発生と考えられているまれな疾患である。早期には症状が少なく、多くは末期に診断される。平均生存は2年以下で、女性特に30代半ばで診断されることが多い。PPH では肺血管床の血管収縮が主たる先行因子ではなく、肺血管床の組織学的変化の方が先のようなのである。WHO は1973年に

引き続き、1998年再び PPH に関するシンポジウムを開き、病理、病態、危険因子、遺伝子、診断法、治療法について検討し、詳細に報告している¹⁾。特に25年前にはなかった epoprostenol と心肺同時移植が予後に大きく関わるという。

わが国では、1975年に厚生省特定疾患原発性肺高血圧症調査研究班 (班長：笹本 浩) が組織され、WHO 診断基準に準じて PPH の診断基準を作成した。1996年には、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班 (班長：栗山 喬之) は疫学的研究を行うため、診断基準の一部手直し¹⁰⁾と重症度基準を作成した。1998年1月には、PPH は治療研究事業対象疾患に指定され、医療費の自己負担分の補助が開始された。

2) 先天性心疾患

代表的左右シャント疾患として、肺血流量の増加をきたす ASD, VSD などがある。Eisenmenger 症候群は不可逆的な肺高血圧を合併したものであり、手術適応はない。我々は ASD 患者の手術前後の肺血管インピーダンスを測定し、肺血管床の変化を探った (Fig. 2)。手術可能な ASD 例では、対照群と比べて全肺血管抵抗 (TPR) は低下し、特性インピーダンス (Zo) の変化は

なかった。これは肺血流の増加分が、予備血管床を新たに通過することで、肺血管インピーダンスを下げる方向で対応していると考えられた。一方、手術不可能例ではTPRは上昇、1-3 Hzまでの低周波数領域の modulus と Z_0 は著明に増加し、肺血管床の伸展性の低下が明らかであった¹²⁾。

3) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や睡眠時無呼吸症候群

WHO の肺高血圧の定義は mPAP が 25 mmHg 以上の時とされている。我々の成績¹³⁾ では、COPD 群 22 例 (%VC ; 69.9%, FEV 1.0 ; 46.9%), 肺線維症群 (FLD) 11 例 (%VC ; 65.3%, FEV 1.0 ; 82.9%) の mPAP は、それぞれ 19.5 mmHg, 19.2 mmHg であり、25 mmHg をこえたものは前者で 3 例、後方で 1 例であった。しかし、50-60 W の運動負荷で前者は 33 mmHg, 後者は 25 mmHg まで上昇しており、肺循環障害の有無は、安静時 mPAP が 18-20 mmHg 位から考慮する必要があると思われた。

肺血管インピーダンスの検討 (Fig. 3)¹³⁾ では、COPD 群では対照群と比べて TPR は上昇、1-3 Hz までの低周波数領域の modulus は増加し、 Z_0 も対照群より増加していた。FLD 群では TPR は上昇、低周波数領域の modulus は軽度の増加、 Z_0 は変化がなかった。すなわち、COPD では比較的に太い肺動脈も硬くなり、全体の肺血管の伸展性が低下、 Z_0 の上昇や軽度の f_{min} の右方移動が現われてくる。一方、FLD 群では対照群に比して、軽度の低周波数領域の modulus の増加はあるが、 Z_0 は上昇しておらず、 f_{min} は有意に右方へ偏位していた。したがって、FLD では末梢肺血管での血管炎による閉塞・破壊の部分を反映しているのかもしれない。

4) 肺血栓塞栓症

優れた総説が多い¹⁴⁾¹⁵⁾。閉塞される肺血管床の面積が大きく、急激な発症・経過をとるものが大部分である(急性型)。しかし、少量の血栓・塞栓を繰り返し、数年かけて肺高血圧症状が出現してくる慢性型もある。1998年12月には、後者は特発性慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)として治療研究事業対象疾患に指定され、医療費の自己負担分の補助が開始された。当然、後者は治療方針決定のため、PPH との鑑別が必要になってくる。

肺高血圧症の治療

1) 薬物療法

経口血管拡張薬として、大量のジヒドロピリジン系

Ca拮抗薬が使用される。responder では抗凝固薬との併用で、5年生存率90%台との報告もある。抗凝固薬 warfarin は、食欲減退薬 aminorex による PPH 例では効果があり、1.5-2.0国際単位を、血管拡張薬と併用して使用される。

一方、Rubin らが初めて epoprostenol (prostacyclin) が、PPH 患者の肺血管を拡張すると報告した¹⁶⁾ ことから、1996年には、持続性経静脈性 prostacyclin の12週間の前向き、ランダムオープン試験でその臨床効果が確立された¹⁷⁾。作用機序ははっきりしないが、肺動脈圧を下げ、心拍出量をあげ、体酸素供給を増やし、肺血管 remodeling を改善する。耐性もあるが増量で対応可能である。最近、経静脈性しか投与方法がなかった prostacyclin の代わりに安定な類似化合物である iloprost 噴霧剤が開発され、吸入だけで効果があったという¹⁸⁾。

NO は特異的に肺血管床にのみに作用する。NO は Hb と結合し、肺毛細血管床でその作用を発揮するためである。肺動脈圧を下げる急性効果ははっきりしているが、慢性効果については投与方法も含めて検討されている。

2) 心肺移植

欧米では、1981年以来1,000例をこす心肺移植が行われ、手術死亡率は16-29%程度である。1年生存率は70-75%であり、5年生存率は40-45%である。適応は一般的な内科治療にも関わらず NYHA のⅢ又はⅣで、prostacyclin を投与しても効果がないか、副作用でその継続投与が困難の時である。

以上、紙面の制限はあるが、肺高血圧症とくに肺血管 remodeling を中心に、診断、治療についての最近の進歩を概説した。

文 献

- 1) Rich S. ed : Primary pulmonary hypertension. Executive Summary from the World Symposium. Primary Pulmonary Hypertension. World Health Organization, 1998. (<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>)
- 2) Botney MD : Role of hemodynamics in pulmonary vascular remodeling : Implications for primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 159 : 361-364, 1999
- 3) Okada K, Bernstein ML, Zhang W et al: Angiotensin converting enzyme inhibition delays pulmonary

- vascular neointimal formation. *Am J Respir Crit Care Med* **158** : 939-950, 1998
- 4) Suylen RJ, Smits JFM, Deamen MJAP : Pulmonary artery remodeling differs in hypoxia- and monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **157** : 1423-1428, 1998
 - 5) Driss AB, Devaux C, Henrion D et al : Hemodynamic stresses induce endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary artery in experimental compensated heart failure. *Circulation* **101** : 2764-2770, 2000
 - 6) Tobise K, Tosaka S, Onodera S : Time course of pulmonary vascular response to an acutely repetitive pulmonary microembolism in dogs. An analysis using pulmonary vascular impedance. *Jpn Circ J* **56** : 432-440, 1992
 - 7) Watanabe R, Kishi Y, Sakita S et al : Impaired NO release from bovine aortic endothelial cells exposed to activated platelets. *Atherosclerosis* **128** : 19-26, 1997
 - 8) 飛世克之 : 肺性心. 最新内科学大系64巻, 全身性疾患と肺病変. 小倉 剛, 吉良枝郎 専門編集, 中山書店, 東京, p129-141, 1994
 - 9) Weissmann N, Voswinckel R, Hardebusch T et al : Evidence for a role of protein kinase C in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **276** : L90-L95, 1999
 - 10) Quinlan TR, Li D, Laubach VE et al : eNOS-deficient mice show reduced pulmonary vascular proliferation and remodeling to chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **279** : L641-L650, 2000
 - 11) 栗山喬之 : 総括報告. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班「呼吸不全調査研究班」平成8年度研究報告書. 栗山喬之, 1-9, 1997
 - 12) Tobise K, Haneda T, Onodera S : Change in the pulmonary vascular input impedance in patients with atrial septal defect after surgical correction. *Jpn Circ J* **54** : 175-182, 1990
 - 13) 飛世克之, 佐々木信博, 小野寺壮吉ほか : 慢性肺循環障害の臨症病型, 一肺性心の成立に関して. *日臨生理会誌* **16** : 415-424, 1986
 - 14) 藤岡博文, 中村真潮, 山田典一ほか : 肺血栓塞栓症. *日医新報* **3988** : 1-10, 2000
 - 15) 国枝武義 : 肺血栓塞栓症. 最新内科学大系64巻, 全身性疾患と肺病変. 小倉 剛, 吉良枝郎 専門編集, 中山書店, 東京, 154-169p, 1994
 - 16) Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT et al : Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* **66** : 334-338, 1982
 - 17) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al : 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** : 296-302, 1996
 - 18) Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S et al : Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* **342** : 1866-1870, 2000
(平成12年12月18日受付)
(平成13年1月19日受理)