

症 例

多発性末梢性肺動脈分枝狭窄症の 1 例

瀬戸 武志 田邊 信宏 杉本 尚昭 宮澤 裕 笠原 靖紀
黒須 克志 滝口 裕一 巽 浩一郎 栗山 喬之

要旨：症例 31 歳女性．労作時呼吸困難（Hugh-Jones II 度）を主訴として受診．18 歳時，原発性肺高血圧症と診断されていた．拳児希望もあり肺高血圧の精査目的で 2003 年 6 月，当科受診．造影ヘリカル CT および肺動脈造影検査では両側主肺動脈とその末梢肺動脈に多発狭窄を認め，肺高血圧症を認めた．幼少時からの長い臨床経過や肺動脈造影所見，全身性血管炎を示唆する所見を認めないことから多発性肺動脈分枝狭窄症と確定診断した．本症例は小児期より症状を認め先天性と考えられた．病因として，家族性因子や母体妊娠中の風疹罹患等が報告されているが，本邦例では，本症例も含め病因が不明なものが多い．心奇形合併のない本症例を純型肺動脈分枝狭窄症という呼称で区別する場合があります，本邦において過去に報告も少なく貴重な症例と考えられた．本疾患の予後因子として肺高血圧の程度が関与すると言われており，避妊指導ならびに肺高血圧の進行に十分注意し，経過観察中である．

キーワード：肺動脈分枝狭窄症，肺高血圧症，風疹胎内感染

Pulmonary artery branch stenosis, Pulmonary hypertension, Maternal rubella

緒 言

肺動脈分枝狭窄症は肺動脈幹やその末梢肺動脈（細小肺動脈を除く）に狭窄をきたす疾患である．本疾患は先天性と考えられ，第 6 鰓弓動脈の形成異常により狭窄がおきるとされている^{1,2)}．母体妊娠中の風疹罹患後の発生が最も多いとの報告があるが³⁾⁻⁵⁾，病因は未解明な点が多い．心臓カテーテルの発達に伴い 1953 年に Möller らにより最初の臨床報告がなされ⁶⁾，1964 年の米国における風疹の大流行後，本疾患の存在が注目され多くの報告がなされた⁷⁾⁻⁹⁾．本邦でも 1963 年に服部，山口らにより最初の報告がなされた¹⁰⁾．米国では 1969 年以降，本邦では 1976 年以降より風疹の定期接種が導入され大規模流行や先天性風疹症候群の発生が減少し，母体妊娠中の風疹罹患後の発生が強く疑われる本疾患の報告は少なくなっている．成人期に診断された心疾患の合併のない純型肺動脈分枝狭窄症例は本邦において過去に報告も少なく，貴重な症例と考えられ若干の文献的考察を加え報告する．

症例：31 歳，女性．

主訴：労作時呼吸困難（H-J II 度）．

既往歴：風疹胎内感染含め特記すべき事項なし．

家族歴：母，狭心症．

生活歴：喫煙，飲酒歴なし．

現病歴：1 歳時より心雑音指摘されていた．小学生の頃より労作時呼吸困難（H-J II 度）を認め，心雑音の精査行つても機能的雑音と診断された．1990 年 18 歳時，検診にて胸部異常陰影（左 2 弓の突出）を指摘され他院で心臓カテーテル検査を施行された．左心系（冠状動脈や胸部大動脈）の異常を認めず，肺動脈圧 62/8（平均 32）mmHg と高値を示し原発性肺高血圧症と診断された（肺動脈造影は未施行）．その後通院せず．2000 年 6 月，妊娠し周産期管理のため当院産婦人科及び当科紹介受診，この時点で聴診にて同部位に血管性雑音を確認していた．2001 年 2 月，合併症もなく経膈分娩で女兒を出産．その後，当科受診せず．拳児希望もあり肺高血圧の精査目的で 2003 年 8 月，当科入院となる．

入院時現症：身長 155.8 cm，体重 37.8 kg，体温 36.8℃，血圧 148/72 mmHg（左右差なし），脈拍 82/分・整，聴診では右鎖骨下，右前胸部広範に連続性の血管性雑音（Levine III/VI）聴取し背部にも放散．呼吸音は異常なし．表在リンパ節触知せず．その他理学的，神経学的所見に異常なし．眼底所見異常なし．

入院時検査所見（Table 1）：BNP が 46.0 pg/ml（正常値 18.4 pg/ml 以下）と中等度高値を示していた以外は凝固系を含め血栓素因を疑う異常検査所見なし．動脈血液ガス分析や 6 分間歩行試験でも，特に異常を認めなかった．

心電図：II・III・V_F 誘導で P 波の尖鋭化と増高，V₁

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Blood gas analysis (roomair)
WBC	6,000/ μ l	TP	7.7 g/dl	pH: 7.420
RBC	475×10^4 / μ l	AST	18 IU/L	PaCO ₂ : 35.0 torr
Hb	14.7 g/dl	ALT	19 IU/L	PaO ₂ : 99.3 torr
Plt	24.4×10^4 / μ l	LDH	175 IU/L	HCO ₃ ⁻ : 22.3 mmol/l
Coagulation		ALP	169 IU/L	six-minute walk test (room air) distance 535 m Lowest SpO ₂ : 95%
PT	12.5 sec	BUN	15 mg/dl	
APTT	32.0 sec	Cre	0.61 mg/dl	
FG	266 mg/dl	Na	140 mEq/l	
PLG	82%	K	4.1 mEq/l	
PIC/E	0.5 μ g/ml	Cl	106 mEq/l	
TAT/E	1.2 ng/ml	BNP	46.0 pg/ml	
Thrombo modulin	6.4 TU/ml	Serology		
D-dimer	0.5 μ g/ml	CRP	0.1 mg/dl	
proteinC	67%	ANA	(-)	
proteinS	63%	IgG	1,491 mg/dl	
		ACL-IgG	< 1 U/ml	
		MPO-ANCA	< 10 EU	



Fig. 1 Chest X-ray film on admission, showing enlarged left pulmonary artery.

誘導でR波増高を認め、右房負荷、右室肥大の所見を認めた。

心臓超音波検査：右室の拡大や心室中隔の扁平化を伴い、右心負荷所見を認めた。心臓内シャントや心疾患の合併は認めなかった。

入院時胸部X線写真 (Fig. 1): 左2弓の突出を認めた。

肺換気血流シンチグラム (Fig. 2): 右上葉にて血流低

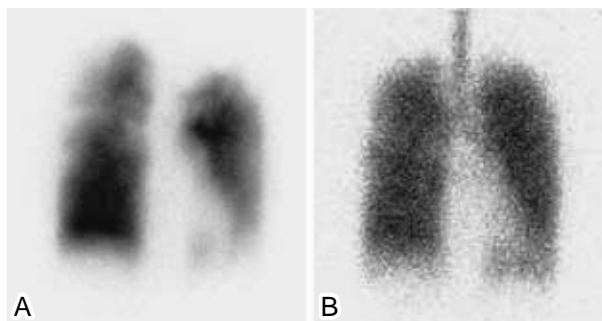


Fig. 2 A : the perfusion scanning shows hypoperfusion in the right upper lobe and defects in the left apex. B : the ventilation scanning which was performed following the inhalation of Xe-133 is normal.

下、左肺尖部にて血流欠損を認めたが、換気はほぼ正常であった。

胸部3次元CT (Fig. 3): 両側の肺動脈分枝に多発性狭窄を疑う所見を認めた。

入院後経過：胸部3次元CT画像 (Fig. 3) より末梢レベルの多発性の肺動脈狭窄を疑われたため入院後、右心カテーテル検査と肺動脈造影検査を施行。右心カテーテル検査 (狭窄部より中枢側で測定) では肺動脈圧は71/13 mmHg (平均肺動脈圧39 mmHg) と肺高血圧を認め、肺血管抵抗は590.1 dyne · sec · cm⁻⁵であった (Table 2)。肺動脈造影では右本幹は上方偏位し、右A¹⁺³、A²、A⁶、basal入口部で著明な狭窄を認め、狭窄部より末梢は拡張。左肺動脈は、A¹⁺³入口部、下幹 (舌区及び下葉) 入口部において著明狭窄 (約2 mm) を示した。狭

窄部末梢はやや拡張がみられたが、 A^{4+5} 、 A^6 、 $A^8 \sim A^{10}$ 入口部は再度狭窄していた (Fig. 4)。

鑑別疾患として、慢性肺血栓塞栓症や大動脈炎症候群が考えられたが、幼少時からの長い臨床経過や肺動脈造

影所見などから多発性肺動脈分枝狭窄症と確定診断した。

考 察

発生学的に肺動脈は4つの胎生原基から生じる。心原基 (bulbus cordis)、総動脈管 (truncus arteriosus)、第6鰓弓 (sixth aortic arch)、肺原基 (lung bud) の4つの胎生原基のうち本疾患は第6鰓弓 (sixth aortic arch) 発生異常によると考えられる¹²⁾。

病因としていまだ不明な点が多いが、家族性の因子や染色体異常などの他に母体妊娠中の風疹罹患後が誘因と考えられる報告が多く、先天性疾患と考えられている。心臓カテーテル検査の発達に伴い、米国では1950年代以降、周期的に繰り返す風疹の大流行で本疾患の存在が注目され多くの報告がなされた⁷⁾⁻⁹⁾。本邦でも1963年に服部、山口らにより最初の報告がなされた¹⁰⁾。その後、米国では1969年より、本邦では1976年より風疹の定期予防接種が導入され大規模な流行が少なくなり風疹胎内感染に伴う本疾患の発生は少なくなっていると考えられる。先天性風疹症候群の他にも Alagille 症候群 (arterio-hepatic dysplasia)、Ehlers-Danlos 症候群、Noonan 症候群、Williams 症候群などの病態の1つとして本疾患

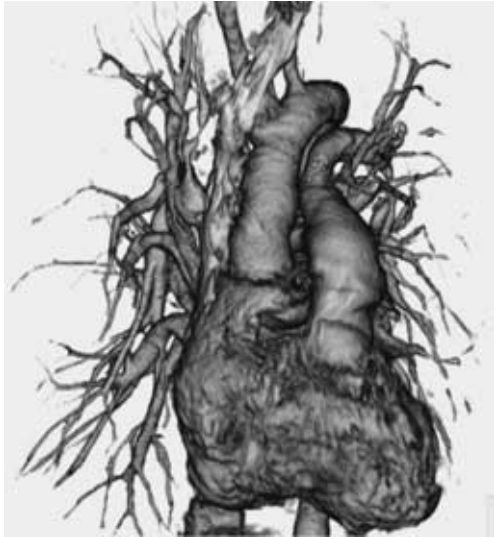


Fig. 3 Three-dimensional CT image, showing the multiple stenosis of pulmonary arteries.

Table 2 Cardiac catheterization data

Pulmonary arterial pressure	71/13 (mean 39) mmHg
Cardiac output	3.93 L/min
Cardiac index	2.95 L/min/m ²
Pulmonary vascular resistance (PVR)	590.1 dyne · sec · cm ⁻⁵
Partial pressure of venous oxygen (PvO ₂)	38.4 torr

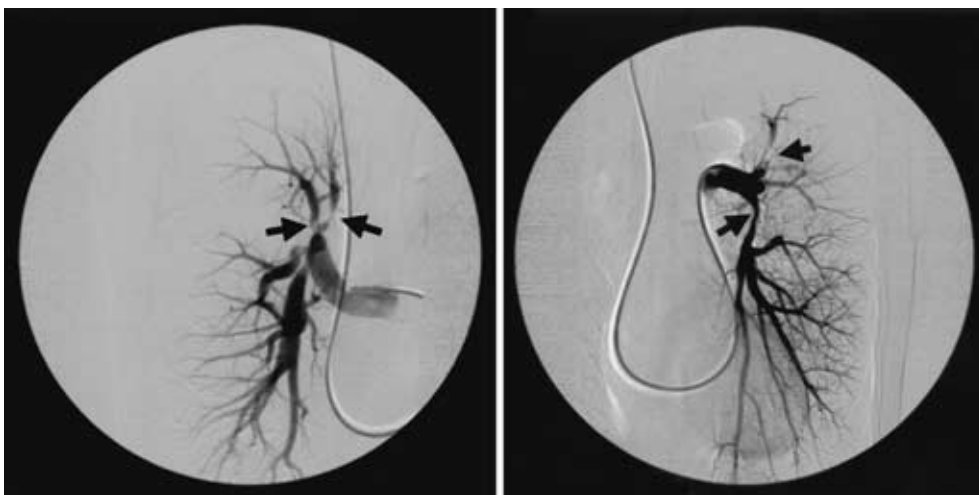


Fig. 4 Selective pulmonary angiogram showed multiple branch stenosis. A poststenotic dilatation can be seen just distal to the site of stenosis (arrow)

の報告も認める。また、本疾患の約60%で様々な心疾患の合併（Fallot 四徴症、肺動脈弁狭窄症、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症など）が存在するという報告がある⁷⁾。心疾患合併があるものと区別するため本症例のように心疾患の合併がないものを純型(isolated)肺動脈分枝狭窄症と呼ぶ場合がある¹⁾。先天性心疾患合併のある場合、重度の循環障害をきたし易いため小児期に症状出現し診断されることが多く、報告例も多い。一方、先天性心疾患の合併がない純型肺動脈分枝狭窄症では肺動脈の狭窄が軽度の場合、自覚症状が乏しく、診断されるに至らない潜在的な症例の割合が多いと考えられる。純型肺動脈分枝狭窄症例が発見され診断に至るには狭窄の程度が重度であったり、肺高血圧が進行し症状が出現する場合と考えられ、本症例のように成人期に診断される報告が多い。欧米や本邦の純型肺動脈分枝狭窄症例の報告を検索した結果、欧米では百数十例以上の報告があり、本邦では最初の服部らの報告以降、16例であった¹⁾¹⁰⁾⁻¹⁷⁾。(Table 3)本症例を含めた過去の本邦の純型肺動脈分枝狭窄症17報告例(3例は記載なく詳細不明)の内訳は女性9例・男性5例、平均年齢23.2歳。中枢病変のみ4例、末梢病変のみ6例、中枢・末梢病変併存4例であった。欧米も含めた数多くの心奇形合併報告例と比較し、診断時年齢が高い傾向を認めた。これは、心奇形合併報告例は幼小児期に診断され、純型肺動脈分枝狭窄症例は肺高血圧の進行により症状が出現した成人期に診断される傾向があることで説明される。また、併存する多発末梢病変がある場合、中枢側にある狭窄病変に対してのみ外科的手術(自家心膜パッチ)が行われており、末梢病変への外科的手術は行われていなかった。欧米報告例では、明らかな胎内風疹感染やその疑いのある症例報告を認めるが、本邦報告例では、本症例を含めた過去の17報告例で胎内風疹感染と本疾患発生との明らかな因果関係は認めていない。

本疾患では、狭窄部位とその部位数による分類としてGayの分類¹⁸⁾が汎用されている。4つに分類され、Type I(単発性で肺動脈主幹部または左右主肺動脈の中心性狭窄)、Type II(肺動脈主幹部遠位端から左右主肺動脈分岐部にまたがる単発性の狭窄)、Type III(左右主肺動脈より末梢の肺動脈の多発性狭窄で中心性狭窄を認めない)、Type IV(中心性狭窄と末梢性狭窄を認める多発性狭窄)となっており、本症例はType IIIである。先天性風疹症候群に合併する場合、多発性で末梢性の狭窄を認めるType IIIが多いと言われている。

聴診所見として第2~第3肋間胸骨左縁を中心に広範囲(鎖骨下、腋窩や背部)に聴取されるLevine I~III度の収縮期雑音は肺動脈の狭窄部位が音源と考えられ、本疾患のほとんどの症例で認める。連続性雑音は気管支

Table 3 Cases of isolated pulmonary artery branch stenosis

Author	Year	Number of cases	Age at Diagnosis	Sex	Locations of lesions	Pulmonary arterial pressure (mmHg)	Treatment Outcome
Hattori	1963	1	25	F	central + peripheral (multiple)	not described	sudden arrhythmia death (autopsy)
Konno	1969	7	31	F	multiple (central + peripheral)	not described	not described
			43	M	single (central)	not described	not described
			2	M	single (central)	not described	not described
			10	F	multiple (peripheral)	not described	not described
					3 other cases not described in detail		
Torii	1970	1	17	F	multiple (peripheral)	95/25 (mean 50)	observation
Nakajima	1974	1	22	F	multiple (peripheral)	45/10 (mean 22)	observation
Koizumi	1976	2	14	F	central + peripheral (multiple)	70/10 (mean 30)	angioplasty (autologous pericardiac patch)
			18	M	central + peripheral (multiple)	135/8 (mean 60)	angioplasty (autologous pericardiac patch)
Kamio	1978	1	21	M	multiple (peripheral)	120/6	sudden death on exercise (autopsy)
Sano	1985	1	4	F	single (central)	not described	angioplasty (autologous pericardiac patch)
Fukabori	1992	1	40	M	single (central)	24/3 (mean 12)	observation
Uno	2002	1	16	F	multiple (peripheral)	148/38 (mean 77)	PGI2 continuous drip (in 47-year-old)
Present case	2005	1	31	F	multiple (peripheral)	71/13 (mean 39)	observation

動脈や肋間動脈などの側副血流を音源とし肺動脈狭窄の程度と関係があるとされ本疾患の約35%に聴取されたとの報告がある¹⁰⁾。

肺血流シンチグラムでは病変部の血流低下や欠損は報告例に限り少なくとも全例に認めたと、肺換気シンチグラムでは異常を認めないとする報告や換気低下、ガス排出の遅延などを認めるとの報告がみられた¹⁷⁾¹⁹⁾。本症例でも血流の低下・欠損は認めたと換気低下は認めなかった。しかしながら、肺血流スキンの欠損がわずかな場合、本症と原発性肺高血圧症を鑑別するのは困難と考えられ、本例も原発性肺高血圧症として長期に経過観察されていた。近年撮像時間が短縮し、解像能も向上した造影ヘリカルCTが非侵襲的に本症を診断するのに有用であった。

病理学的に肺動脈狭窄部位の内膜は高度の線維性肥厚により局在性あるいはびまん性の狭窄を生じるとされ、中膜は發育不全(弾性線維の障害による内弾性板の發育不全)を認めるとの報告が多くなされている²⁾⁷⁾¹⁴⁾。狭窄後拡張部はhemodynamicsによるjet-effectが原因で、短い区域性の狭窄後にのみ生じ、長くびまん性の狭窄後には生じないとされる。狭窄後拡張部の血管壁は平滑筋細胞減少や中膜の弾性線維の断裂・喪失による薄壁化を認める。以上の変化はいずれも進行性であり血栓形成促進、喀血、感染の原因となる。

治療として心奇形合併や中枢側のみの肺動脈分枝狭窄症では積極的に外科的手術(バイパス術やパッチ使用)が施行されているが本症例のような多発性・末梢性肺動脈分枝狭窄症では外科的手術は困難である。肺内部に複数の閉塞領域が存在し、閉塞部遠位の肺動脈枝が形成不全を来していることから、修復術の適応となることは稀である。しかし、小児循環器科領域では症例により、併存する心疾患に対する外科的手術とともに肺動脈狭窄部位への経皮的バルーン血管形成術や血管内ステント留置術を行う報告がされている²⁰⁾。成人症例では肺高血圧の悪化に対しプロスタサイクリン(PGI₂)持続静注療法により軽快を得られたとする報告もある¹⁷⁾。本症例は外科手術が困難で肺高血圧を含め病状進行も緩徐なため、治療を行わず経過観察をしている。

本症例は幼少時からの約30年の臨床経過より先天性と考えられたが、病因については、風疹胎内感染、家族性因子等明らかなものはなく、不明であった。風疹感染は成人でも15%程度の不顕性感染があるので、母親が無症状であっても妊娠初期に感染した場合、先天性風疹症候群は発生し得る。そのため本症例も風疹胎内感染の可能性を完全には否定できないと考えられる。

拳児希望に対しては、肺高血圧の増悪が危惧され、肺高血圧症を伴う場合の妊娠・出産・産褥期の母体死亡率

は原因疾患に関わらず非常に高いため、妊娠を避けるよう指導した。また、本疾患の予後として感染や病変狭窄後拡張部(動脈瘤様部位)の血管壁が薄い部位の肺動脈破裂による喀血死の報告がある¹⁸⁾、主に2次的な血栓形成による肺高血圧の進行程度が関与すると言われており、本症例でも肺高血圧の進行に十分注意し、経過観察中である。

尚、本論文の要旨は第158回日本呼吸器学会関東地方会にて発表した。

引用文献

- 1) 今野草二, 重田帝子, 赤松曙子: 純型肺動脈分枝狭窄症. 心臓 1969; 1: 493-499.
- 2) Franch RH, Gay BB: Congenital Stenosis of the Pulmonary Artery Branches. A Classification, with Postmortem Findings in Two Cases. Am J Medicine 1963; 35: 512-529.
- 3) Emmanouilides GC, Lindle LM, Crittenden IH: Pulmonary stenosis associated with ductus arteriosus following maternal rubella. Circulation 1964; 29: 514-522.
- 4) Rowe RD: Maternal Rubella and Pulmonary Artery Stenosis. Report of Eleven Cases. Pediatrics 1963; 32: 180-185.
- 5) Campbell PE: Vascular abnormalities following maternal rubella. Brit Heart J 1965; 27: 134.
- 6) Möller T: A case of peripheral pulmonary stenosis. Acta Paediatr 1953; 42: 390.
- 7) McCue CM, Robertson LW, Lester RG, et al: Pulmonary artery coarctations. A report of 20 cases with review of 319 cases from the literature. J Pediatr 1965; 67: 222-238.
- 8) Lees MH, Dotter CT: Bronchial circulation in severe multiple peripheral pulmonary artery stenosis. Circulation 1965; 31: 759-761.
- 9) Rios JC, Walsh BJ, Massumi RA: Congenital pulmonary Artery Branch Stenosis. Am J Cardiol 1969; 24: 318-325.
- 10) 服部 淳, 山口 繁, 山本 勲, 他: 多発性肺動脈分枝狭窄症の1例. 呼吸と循環 1963; 11: 63-68.
- 11) 鳥井紳一郎, 石原保之: 多発性肺動脈分枝狭窄症の1例. 心臓 1970; 2: 646-651.
- 12) 中島一巳, 浅利秀男, 富永誠一, 他: 肺動脈分枝狭窄症. 心臓 1974; 6: 359-364.
- 13) 小泉誠二, 佐治公明, 岡田嘉之, 他: 純型肺動脈分枝狭窄症の2手術例. 心臓 1976; 8: 190-195.
- 14) Kamio A, Fukushima K, Takebayashi S, et al: Isolated stenosis of the pulmonary artery branches. An autopsy case with review of the literatures. Japa-

- nese Circulation Journal 1978 ; 42 : 1289 - 1301.
- 15) 佐野俊二, 横田祥夫, 節家直巳, 他 : 肺動脈分枝狭窄症の外科治療 . 日胸外会誌 1985 ; 33 : 57 - 63.
- 16) 深堀 隆, 溝淵一哉, 橋本進一, 他 : 肺低形成を伴った肺動脈分枝狭窄症の 1 例 . 呼吸 1992 ; 11 : 887 - 891.
- 17) 宇野希世子, 本間 寛, 金本 都, 他 : 30 年来の肺高血圧症にプロスタサイクリンの持続静注療法を行った症例の臨床経過 . 第 3 回肺高血圧症治療研究会 2002 ; 23 : 2178 - 2179.
- 18) Gay BB, Franch RH, Shuford WH, et al : The roentgenologic features of single and multiple coarctations of the pulmonary artery and branches. Am J Roentgenol 1963 ; 90 : 599 - 613.
- 19) Oğuz D, Erkan Y : Multiple coarctation of the pulmonary artery. European Journal of Radiology 2000 ; 36 : 147 - 149.
- 20) 唐澤賢祐 : 末梢性肺動脈狭窄 . 小児内科 2002 ; 34 : 293 - 297.

Abstract

A case of the multiple peripheral pulmonary artery branch stenosis

Takeshi Seto, Nobuhiro Tanabe, Takaaki Sugimoto, Yutaka Miyazawa,
Yasunori Kasahara, Katsushi Kurosu, Yuichi Takiguchi,
Kouichirou Tatsumi and Takayuki Kuriyama
Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

A 31-year-old woman in whom primary pulmonary hypertension had been diagnosed at age 18, was admitted because of dyspnea on exertion and for evaluation of pregnancy risk. The perfusion scanning was not diagnostic, but chest CT suggested stenosis of pulmonary arteries instead of primary pulmonary hypertension. Echocardiograms and cardiac catheterization revealed pulmonary hypertension of pulmonary arterial pressure 71/13 (mean 39) mmHg with no cardiac defects. Selective pulmonary angiograms showed multiple stenosis of pulmonary arteries with poststenotic dilatations. We diagnosed multiple peripheral pulmonary artery branch stenosis with the pulmonary hypertension because systemic vasculitis was excluded because there were no signs of inflammation or any systemic arterial involvement. This case was thought to be congenital, considering her history of over 30 years. In reports from western countries, maternal rubella and familial factors were important etiologic factors of this disease. Few cases have been reported in Japan and all cases, including the present case, were unrelated to the specific etiological factors. We recommended her to use birth control and have been observing her very carefully since the progression of the pulmonary hypertension is the major determinant of her prognosis.