

●症 例

肺切除術から約 10 年後に発症し Sildenafil を投与した 肺動脈性肺高血圧症の 1 例

下川 美穂 坂巻 文雄 青木 琢也* 余語由里香 海老原明典

要旨：70 歳男性。約 1 年前からの労作時呼吸困難にて来院。58 歳時に肺腺癌にて右上葉切除術，65 歳時に左上葉肺癌にて左上葉部分切除術の既往あり。右心カテーテルにて重症肺動脈性肺高血圧を認めた。プロスタサイクリン誘導体 (Beraprost) 投与，在宅酸素療法を導入したが，呼吸困難が進行したため，約 8 カ月後より phosphodiesterase-V 阻害薬 (Sildenafil) 内服を開始した。開始後 NYHA IV 度から III 度へと自覚症状の改善傾向を認めた。しかし約 2 年後，鼻出血後に突然心肺停止となり死亡した。剖検にて肺動脈拡張及び右室肥大，肺細小動脈の線維性内膜肥厚と内腔の狭小化を認めた。本例は肺癌術後の肺血管床の減少，低酸素血症の関与等はあるが原因不明の肺動脈性肺高血圧に近い病態と考えられ，Beraprost に Sildenafil を追加することで，自覚症状や諸検査所見の改善が得られた症例である。

キーワード：肺動脈性肺高血圧，シルデナフィル，ベラプロスト

Pulmonary arterial hypertension, Sildenafil, Beraprost

緒 言

肺高血圧症は 1) 従来原発性肺高血圧症 (primary pulmonary hypertension: PPH) といわれる原因不明の特発性肺動脈性肺高血圧症と膠原病などによる肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: 以下 PAH)，2) 左心系疾患に伴う肺静脈性肺高血圧，3) 換気障害や低酸素血症をきたす疾患や睡眠呼吸障害などを原因とするもの，4) 慢性肺血栓栓症によるもの，5) その他に分類される¹⁾。臨床的には肺静脈圧 (肺動脈楔入圧) が正常の PAH と肺静脈性肺高血圧に分けて考えることが治療方針をたてる上で重要である。重症の PAH は肺動脈血管抵抗の増大から右心不全を呈し，死にいたる予後不良の疾患である²⁾。

今回我々は肺癌による肺切除，肺気腫，睡眠時無呼吸症候群などの影響が考えられるものの特定しうる誘因が不明である重症の PAH 症例においてプロスタサイクリン (prostacycline, prostaglandin I₂: PGI₂) の誘導体である Beraprost sodium に phosphodiesterase-V 阻害薬である Sildenafil を追加することで一定期間自覚症状の改善が得られ 1 年以上の在宅治療が可能であった症例を経

験したので，剖検所見と併せ報告する。

症 例

症例：70 歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴及び家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴：1990 年まで 20~60 本/日×35 年間。

現病歴：1990 年に右肺上葉，1997 年に左肺上葉の肺癌 (Stage I) にてそれぞれ上葉切除術を施行された。以後再発を認めなかった。2001 年 3 月頃より労作時呼吸困難を自覚した。同年 6 月には呼吸困難のため歩行困難となり，精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 165cm，体重 49kg，体温 35.8 度，血圧 138/94mmHg，脈拍 92/分，呼吸数 20/分，眼瞼結膜に貧血を認めず，眼球結膜にも黄疸を認めなかった。口腔内に異常なし，扁桃肥大なし，頸部に頸静脈怒張を認めた。心音では II_p成分の亢進があり，第 3 肋間胸骨右縁に汎収縮期雑音 (Levine III/VI) を聴取した。両側呼吸音の減弱を認めた，腹部は平坦軟で圧痛なく，肝脾腫および下腿浮腫を認めなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：生化学検査で総ビリルビン値の上昇を含む肝機能障害を認めた。これは後述する様に心エコーにて右心負荷所見を認め，腹部エコーにて器質的異常がないことより肝うっ血によるものと考えられた。リウマチ因子，抗核抗体は陰性であり，膠原病に起因する症状もないことから，その関与は否定的であっ

〒108-0073 東京都港区三田 1-4-17

東京都済生会中央病院内科 (呼吸器内科)

*水戸赤十字病院内科

(受付日平成 18 年 1 月 11 日)

Table 1 Laboratory data on admission

<ul style="list-style-type: none"> • Hematology <table border="0"> <tr><td>WBC</td><td>6,300/mm³</td></tr> <tr><td> Neutrophil</td><td>48.8%</td></tr> <tr><td> Lymphocyte</td><td>43.5%</td></tr> <tr><td> Monocyte</td><td>6.2%</td></tr> <tr><td> Eosinocyte</td><td>1.1%</td></tr> <tr><td> Basophil</td><td>0.4%</td></tr> <tr><td>RBC</td><td>535 × 10⁴/mm³</td></tr> <tr><td>Hb</td><td>17.3 g/ml</td></tr> <tr><td>Hct</td><td>50.7%</td></tr> <tr><td>Plt</td><td>16.0 × 10⁴/mm³</td></tr> </table> • Coagulation test <table border="0"> <tr><td>PT</td><td>12.6 sec (79%)</td></tr> <tr><td>INR</td><td>1.13</td></tr> <tr><td>APTT</td><td>31.5 sec</td></tr> <tr><td>Fib</td><td>322 mg/dl</td></tr> <tr><td>D-dimer</td><td>< 0.5 μg/ml</td></tr> </table> • Pulmonary function tests <table border="0"> <tr><td>VC</td><td>2.41 L (75.1%)</td></tr> <tr><td>FEV1.0</td><td>1.62 L</td></tr> <tr><td>FEV1.0%</td><td>66.94%</td></tr> </table> • Polysomnography <table border="0"> <tr><td>AHI</td><td>= 28.9/hr.</td></tr> <tr><td colspan="2">(obstructive pattern dominant)</td></tr> <tr><td>SaO₂: > 89%</td><td>95.9%</td></tr> <tr><td>80-89%</td><td>3.1%</td></tr> <tr><td>< 89%</td><td>0%</td></tr> </table> 		WBC	6,300/mm ³	Neutrophil	48.8%	Lymphocyte	43.5%	Monocyte	6.2%	Eosinocyte	1.1%	Basophil	0.4%	RBC	535 × 10 ⁴ /mm ³	Hb	17.3 g/ml	Hct	50.7%	Plt	16.0 × 10 ⁴ /mm ³	PT	12.6 sec (79%)	INR	1.13	APTT	31.5 sec	Fib	322 mg/dl	D-dimer	< 0.5 μg/ml	VC	2.41 L (75.1%)	FEV1.0	1.62 L	FEV1.0%	66.94%	AHI	= 28.9/hr.	(obstructive pattern dominant)		SaO ₂ : > 89%	95.9%	80-89%	3.1%	< 89%	0%	<ul style="list-style-type: none"> • Biochemistry <table border="0"> <tr><td>TP</td><td>8.0 g/dl</td><td>Alb</td><td>4.3 g/dl</td><td>Glu</td><td>81mg/dl</td></tr> <tr><td>Na</td><td>142 mEq/l</td><td>K</td><td>4.1 mEq/l</td><td>Cl</td><td>108 mEq/l</td></tr> <tr><td>Ca</td><td>4.3 mEq/l</td><td>BUN</td><td>20 mg/dl</td><td>Cr</td><td>1.2 mg/dl</td></tr> <tr><td>UA</td><td>9.9 mg/dl</td><td>T-Bil</td><td>2.3 mg/dl</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>AST</td><td>72 IU/l</td><td>ALT</td><td>76 IU/l</td><td>LDH</td><td>828 IU/l</td></tr> <tr><td>ALP</td><td>353 IU/l</td><td>γ-GTP</td><td>97 IU/l</td><td></td><td></td></tr> </table> • Serology <table border="0"> <tr><td>CRP</td><td>0.5 mg/dl</td></tr> <tr><td>RF</td><td>< 15 IU/ml</td><td>anti-nuclear antibody</td><td>(-)</td></tr> <tr><td>CEA</td><td>3.3 ng/ml</td><td>CA19-9</td><td>< 2.0 U/ml</td></tr> <tr><td>HBs-antigen</td><td>(-)</td><td>HCV-antibody</td><td>(-)</td></tr> </table> • Arterial blood gas (room air) <table border="0"> <tr><td>pH</td><td>7.464</td></tr> <tr><td>Paco₂</td><td>24.8 mmHg</td><td>Pao₂</td><td>55.4 mmHg</td></tr> <tr><td>HCO₃⁻</td><td>17.4 mmol/L</td><td>BE</td><td>- 3.9 mmol/L</td></tr> <tr><td>SaO₂</td><td>91.1%</td><td></td><td></td></tr> </table> • Right heart catheterization data <table border="0"> <tr><td>RA</td><td>(4) mmHg</td></tr> <tr><td>RV</td><td>72/ ~ 2 mmHg</td></tr> <tr><td>PA</td><td>70/34/ (47) mmHg</td></tr> <tr><td>PCWP</td><td>(5) mmHg</td></tr> <tr><td>C.O.</td><td>2.01 L/min.</td></tr> <tr><td colspan="2">(by thermo-dilution method)</td></tr> <tr><td>C.I.</td><td>1.3 L/min./m²</td></tr> <tr><td>PAR</td><td>1,671.64 dyne. sec. cm⁻⁵</td></tr> </table> 	TP	8.0 g/dl	Alb	4.3 g/dl	Glu	81mg/dl	Na	142 mEq/l	K	4.1 mEq/l	Cl	108 mEq/l	Ca	4.3 mEq/l	BUN	20 mg/dl	Cr	1.2 mg/dl	UA	9.9 mg/dl	T-Bil	2.3 mg/dl			AST	72 IU/l	ALT	76 IU/l	LDH	828 IU/l	ALP	353 IU/l	γ-GTP	97 IU/l			CRP	0.5 mg/dl	RF	< 15 IU/ml	anti-nuclear antibody	(-)	CEA	3.3 ng/ml	CA19-9	< 2.0 U/ml	HBs-antigen	(-)	HCV-antibody	(-)	pH	7.464	Paco ₂	24.8 mmHg	Pao ₂	55.4 mmHg	HCO ₃ ⁻	17.4 mmol/L	BE	- 3.9 mmol/L	SaO ₂	91.1%			RA	(4) mmHg	RV	72/ ~ 2 mmHg	PA	70/34/ (47) mmHg	PCWP	(5) mmHg	C.O.	2.01 L/min.	(by thermo-dilution method)		C.I.	1.3 L/min./m ²	PAR	1,671.64 dyne. sec. cm ⁻⁵
WBC	6,300/mm ³																																																																																																																															
Neutrophil	48.8%																																																																																																																															
Lymphocyte	43.5%																																																																																																																															
Monocyte	6.2%																																																																																																																															
Eosinocyte	1.1%																																																																																																																															
Basophil	0.4%																																																																																																																															
RBC	535 × 10 ⁴ /mm ³																																																																																																																															
Hb	17.3 g/ml																																																																																																																															
Hct	50.7%																																																																																																																															
Plt	16.0 × 10 ⁴ /mm ³																																																																																																																															
PT	12.6 sec (79%)																																																																																																																															
INR	1.13																																																																																																																															
APTT	31.5 sec																																																																																																																															
Fib	322 mg/dl																																																																																																																															
D-dimer	< 0.5 μg/ml																																																																																																																															
VC	2.41 L (75.1%)																																																																																																																															
FEV1.0	1.62 L																																																																																																																															
FEV1.0%	66.94%																																																																																																																															
AHI	= 28.9/hr.																																																																																																																															
(obstructive pattern dominant)																																																																																																																																
SaO ₂ : > 89%	95.9%																																																																																																																															
80-89%	3.1%																																																																																																																															
< 89%	0%																																																																																																																															
TP	8.0 g/dl	Alb	4.3 g/dl	Glu	81mg/dl																																																																																																																											
Na	142 mEq/l	K	4.1 mEq/l	Cl	108 mEq/l																																																																																																																											
Ca	4.3 mEq/l	BUN	20 mg/dl	Cr	1.2 mg/dl																																																																																																																											
UA	9.9 mg/dl	T-Bil	2.3 mg/dl																																																																																																																													
AST	72 IU/l	ALT	76 IU/l	LDH	828 IU/l																																																																																																																											
ALP	353 IU/l	γ-GTP	97 IU/l																																																																																																																													
CRP	0.5 mg/dl																																																																																																																															
RF	< 15 IU/ml	anti-nuclear antibody	(-)																																																																																																																													
CEA	3.3 ng/ml	CA19-9	< 2.0 U/ml																																																																																																																													
HBs-antigen	(-)	HCV-antibody	(-)																																																																																																																													
pH	7.464																																																																																																																															
Paco ₂	24.8 mmHg	Pao ₂	55.4 mmHg																																																																																																																													
HCO ₃ ⁻	17.4 mmol/L	BE	- 3.9 mmol/L																																																																																																																													
SaO ₂	91.1%																																																																																																																															
RA	(4) mmHg																																																																																																																															
RV	72/ ~ 2 mmHg																																																																																																																															
PA	70/34/ (47) mmHg																																																																																																																															
PCWP	(5) mmHg																																																																																																																															
C.O.	2.01 L/min.																																																																																																																															
(by thermo-dilution method)																																																																																																																																
C.I.	1.3 L/min./m ²																																																																																																																															
PAR	1,671.64 dyne. sec. cm ⁻⁵																																																																																																																															



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing dilatation of bilateral pulmonary arteries and cardiomegaly.

た。またD-ダイマーも正常であり、両下肢静脈エコーより深部静脈血栓症の所見を認めず、肺血栓症の関与も否定的であった。胸部X線 (Fig. 1) およびCT (Fig. 2) では肺動脈の拡張、軽度気腫性変化及び両側肺尖部に陳旧性炎症性変化と考えられる小結節影を認めたが、明らかな活動性病変は認められなかった。心電図では右

軸偏位、右房負荷、右室肥大所見を認めた。心エコー (Fig. 3) では右房、右室の著明な拡大と、中隔の扁平化及び左室側への偏位を認めた。右室収縮期圧 (RVSP) は96 mmHg程度と推察された。呼吸機能検査では軽度の混合性換気障害を認めた。動脈血ガス分析ではPaO₂ 55.4 mmHg, PaCO₂ 24.8 mmHgと低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症を認めた。ポリソムノグラフィー上無呼吸低呼吸指数 (AHI) は28.9/時間と増加し、SpO₂ < 90%となる時間が測定中3.1%存在した。閉塞型優位の混合型睡眠時無呼吸症候群の存在が示唆された。肺血流シンチグラムでは明らかな楔状欠損は認めなかった。右心カテーテルでは平均肺動脈圧47 mmHg、肺動脈楔入圧5 mmHgとPAHを認め、心拍出量 (心係数) は2.01 L/min (1.3 L/min/m²)と低下していた。肺動脈血管抵抗は1,671.64 dyne.sec.cm⁻⁵に達し重症のPAHと考えられた。

入院後経過：重症肺高血圧症と診断後、本人が内服薬による在宅治療を希望したため、経口プロスタサイクリン誘導体 Beraprost 内服および在宅酸素療法を導入した。PaO₂値は55.4 TorrからO₂吸入 (1L/分)にて71.5 Torrに改善した。睡眠呼吸障害については持続気道内陽圧 (CPAP) 導入を試みたが、施行中の呼吸困難感の増悪が著しく中止せざるを得ず、在宅酸素療法のみとし

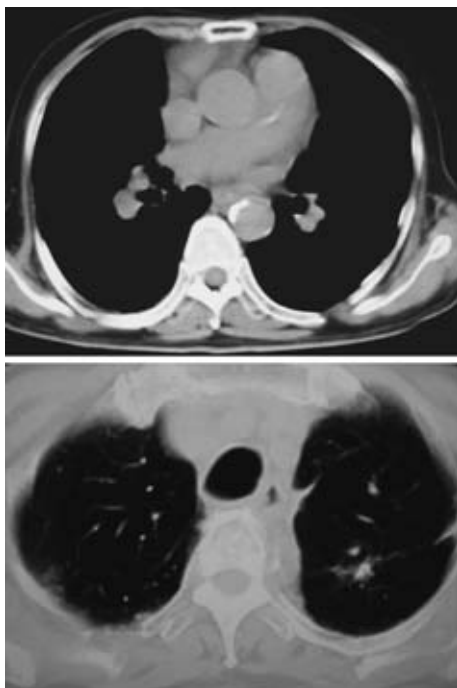


Fig. 2 Computed tomography of chest showing dilatation of the main pulmonary arterial trunk (upper panel) and emphysematous change in the bilateral lungs and a small nodular shadow in the left lung, probably due to inflammatory or post-operative scarring (lower panel).

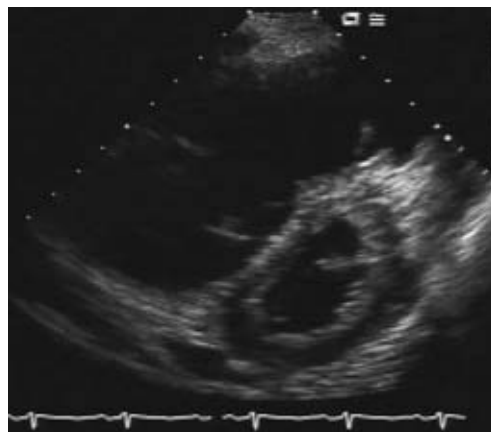


Fig. 3 Ultrasonic echocardiography in the ventricular systolic phase demonstrating marked enlargement of right atrium and ventricle, small left ventricular dimension, and a thickened interventricular septum with paradoxical movement.

た。約3カ月後に酸素吸入(1L/分)下に終夜睡眠ポリグラフを再検したところAHIは8.6/時間、SpO₂<90%となる時間は1%未満と改善していたため、CPAPは導入せず酸素療法にて経過観察とした。しかし自覚症状の改善は乏しく、心エコー上右室収縮期圧(RVSP)は治療前が96mmHgであったのが約8カ月後には106mmHgまで上昇した。2003年2月、患者希望により、外来にてSildenafil25mg/日の内服を開始し、同年4月より50mg/日に増量した。6月頃より労作時息切れの軽度改善を認め、短時間の平地歩行が可能となった。心エコー上のRVSPは96mmHgまで改善した。治療前は17.3g/dLあった血色素濃度もSildenafil開始1年後には15.3g/dLまで改善が得られた。Sildenafil使用による顕かな副作用は認められなかった。Fig. 4に臨床経過に加え、PPHにおいて低心拍出量による組織低酸素を反映することが報告³⁾されている血清尿酸値(UA/Cr比)の推移を示す。Beraprost開始後に8.2から6.2まで、Sildenafil開始約14カ月後にさらに5.2まで低下を認め、心拍出量・組織低酸素の改善を反映すると考えた。しかし2004年6月に大量の鼻出血を契機に入院となり、数時間後に突然心肺停止となり同日死亡した。家族の同意を得て剖検を行なった。

剖検所見：肉眼的所見では著明な右室拡大、肺動脈の拡張を認めた。肺組織(Fig. 5)では肺細小動脈の線維性内膜肥厚を認め内腔は著しく狭小化していた。Plexiform lesionは認められなかったがHeath-Edwards分類でII度ないしIII度の肺高血圧性病変と考えられた。明らかな肺動脈血栓は認められず、肺癌の再発転移を含めた他の重症肺実質病変も認められなかった。

考 察

本症例の重症PAHの原因として、肺癌術後の肺血管床の減少、換気機能障害および低酸素血症、中等度以上と考えられる睡眠呼吸障害の関与が考えられ、特発性PAHと言うよりは二次性肺高血圧症というべき病態である。なかでも睡眠時を含めた低酸素血症の関与は一定以上の重みをもっていると考えらるべきであろう。しかし、これらの要因のみで肺血管抵抗の著明な上昇をきたし、酸素療法にもかかわらず持続するPAHを説明できるかは不明である。少なくとも酸素吸入によるPaO₂の改善や睡眠呼吸障害のデータ上の改善は経過からみて本症例の臨床経過の改善に貢献しているとは言い難かった。また手術時に臨床的に肺高血圧を認めた旨の記録は無く、また切除標本の病理組織検査では肺動脈・細小動脈における血管病変の記載はなかった。

最近Chaouatらは慢性閉塞性肺疾患(COPD)におけるPAH合併症例の解析から、慢性的に平均肺動脈圧が40mmHg以上の重症PAHはCOPD自体では稀であり、原因不明のPAHに近い病態を想定した血管拡張薬を含むPAH自体に対する治療が考慮されるべきとしている⁴⁾。

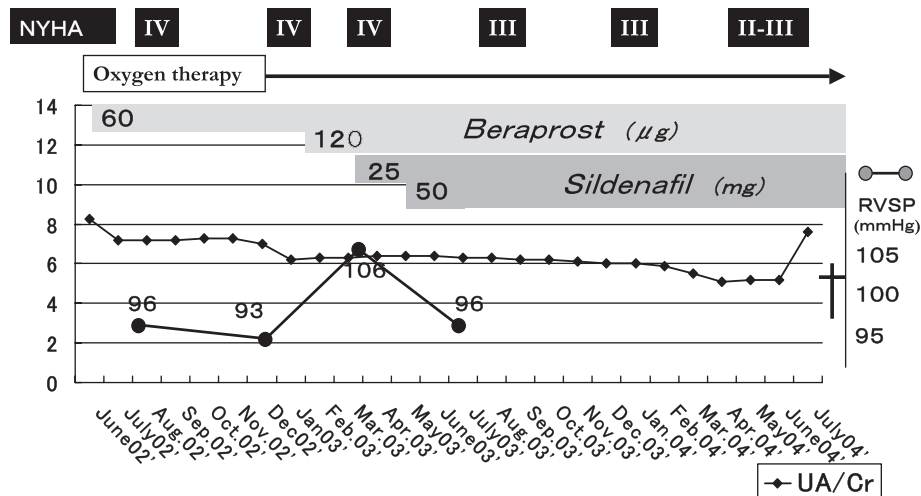


Fig. 4 Clinical course

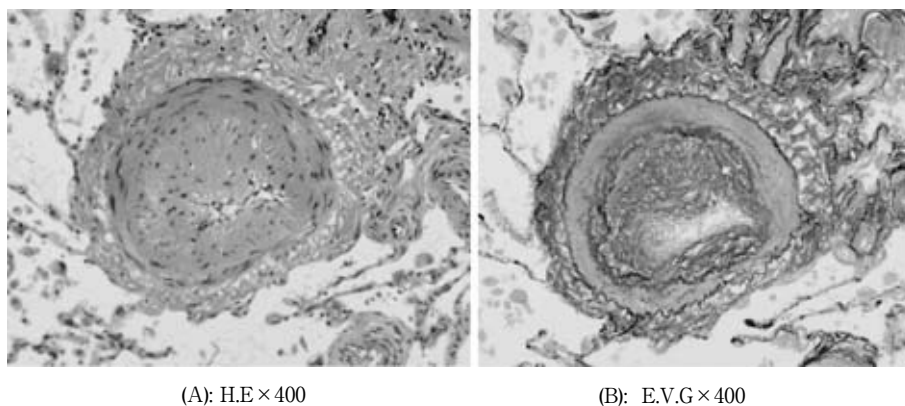


Fig. 5 Histological specimens of autopsied lung showing concentric lamellar intimal fibrosis (A) and medial hypertrophy (B) of pulmonary arterioles.

H.E.: Haematoxylin-eosin

E.V.G.: Elastica van Gieson

近年 PPH をはじめとする重症の PAH に対し PGI₂ の持続静脈内注入療法が本症の自覚症状、運動耐容能、肺血行動態を著しく改善することが示され、本症の治療法において大きな進歩となっている⁵⁾。しかし同療法は持続投与のための中心静脈カテーテル留置と手技の習得を必要とし、継続にあたっては感染やカテーテル抜去や破損に伴う有害事象のリスクに絶えず曝されなければならない、これに替わる在宅治療を可能にする薬物療法が待たれている²⁾。

本例は右心カテーテルからみた PAH の重症度から PGI₂ の持続注入療法も考慮されたが諸事情で困難であったため、Beraprost に加え、Sildenafil を同意の下に使用した。本症例では患者の希望ならびに諸事情により、右心カテーテルや運動負荷テスト、血中 BNP 測定は途中でおこなうことが困難であった。従って途中の肺血行

動態や心拍出量の評価は十分行えていないが、自覚症状、心エコー上の右室収縮期圧、および容易に測定できる血清尿酸値による評価を今回提示した。その結果自覚症状、右室収縮期圧、血清尿酸値、多血症傾向の改善を認めた。これは肺動脈血管抵抗の低下による心拍出量の増大と運動耐容能の改善を示唆すると考えた。死亡直前は入院時の血清尿酸値が上昇していたが、これは大量の鼻出血に伴う失血から来る、急性の右心負荷と循環不全によるものと考えられた。

本症例の心係数は診断時 1.3L/min/m² と低値であり、これより予測される生存期間中央値は約 17 カ月である⁶⁾。これに対し Beraprost に Sildenafil を併用することで診断後約 2 年間の生存期間を得ることができた。

Phosphodiesterase-V 阻害剤である Sildenafil は、選択的肺血管拡張作用にも優れており、原発性肺高血圧症

の治療に使用され有効であったことが報告されて以来⁷⁾, 肺動脈性肺高血圧症に対する Sildenafil の検討は近年増加している^{8)~11)}. 二次性肺高血圧症についてはまだ十分な検討がされていないが, 最近有効性が示されるようになり, 高地または低酸素誘発性の PAH, あるいは肺線維症に合併する PAH において同剤による肺動脈圧の低下作用や運動耐容能の改善が示されている¹²⁾¹³⁾. 近年基礎研究でも Sildenafil の低酸素性肺高血圧に対する有効性¹⁴⁾や Beraprost と Sildenafil の併用によるモノクロタリン誘発肺高血圧の軽減作用¹⁵⁾が示されている. また PGI₂ の誘導体である Iloprost に Sildenafil を追加することで PPH 患者の肺血行動態を改善させたとする報告がされている¹⁶⁾. 本例は臨床的な Sildenafil 単剤もしくは Beraprost と Sildenafil 併用の有効性を反映するものと思われる, 同様の症例の蓄積が期待される.

本稿を終えるにあたり患者管理および病理学的検索に御尽力ならびにご助言いただいた東京都済生会中央病院内科門脇秀和医師, 同病理検査科森泰昌研究員, 折笠英紀博士, 山崎一人博士に深甚なる謝意を表します.

本症例の要旨は第 522 回日本内科学会関東地方会 (2004 年 11 月, 東京) で発表された.

文 献

- 1) Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl. 12): 5S—12S.
- 2) Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425—1436.
- 3) Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum Uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 487—492.
- 4) Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189—194.
- 5) McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273—277.
- 6) Rubin LJ. ACCP consensus statement: Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 236—250.
- 7) Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342.
- 8) Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1292—1297.
- 9) Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139—1141.
- 10) Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2002; 54: 410—414.
- 11) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148—2157.
- 12) Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at mount everest base camp. *Ann Intern Med* 2004; 141: 169—171.
- 13) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895—900.
- 14) Sebkhi A, Strange JW, Phillips SC, et al. Phosphodiesterase Type V as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 107: 3230—3235.
- 15) Itoh T, Nagaya N, Fujii T, et al. A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 34—38.
- 16) Wilkens H, Guth A, Koenig J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 1218—1222.

Abstract**Unexplained pulmonary arterial hypertension in a patient with lung resection, treated with sildenafil and beraprost**

Miho Shimokawa, Fumio Sakamaki, Takuya Aoki*, Yurika Yogo and Akinori Ebihara

Department of Medicine, Tokyo Saiseikai Central Hospital

*Mito Red-Cross Hospital

A 70-year-old man with a past history of lung resection for early stage lung cancer was admitted to our hospital because of worsening exertional dyspnea. Right heart catheterization revealed severe pulmonary arterial hypertension (PAH) with pulmonary vascular resistance of $1671.64 \text{ dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$. The patient was treated with sildenafil added to an oral prostacyclin analog, beraprost, and long term oxygen therapy. His exertional dyspnea continued to improve until his sudden death following nasal bleeding. Autopsy revealed marked thickening of pulmonary arteriolar walls, but no recurrence of lung cancer, significant pulmonary embolism or pulmonary parenchymal disease. His PAH could not be explained by the mild airway obstruction or sleep apnea syndrome, and unrelated pulmonary vascular disease was suspected.