

Phenoxybenzamine を長期間投与した原発性肺高血圧症の1例

岡山大学医学部第一内科教室 (主任:長島秀夫教授)

原 岡 昭 一・上 田 稔・安 原 耕 一 郎
生 長 豊 健・宮 阪 実・吉 岡 信 彦
川 崎 智 子・前 律 夫

(昭和53年9月7日受稿)

Key words primary pulmonary hypertension
phenoxybenzamine, yearlong administration
tolazoline

原発性肺高血圧症 (以下 PPH) は、心臓あるいは肺実質に原因となるべき疾患がなくて、著しい肺高血圧をきたす疾患で、その予後は概して不良である。¹⁾本邦では1975年から厚生省の特定疾患に指定され、各方面から広範な研究²⁾³⁾がなされているが、なお病因は不明である。したがって根本的治療法は確立されておらず、対症療法にとどまっているのが現状である。⁴⁾著者らは、分娩後発症したと思われる PPH の1例に Phenoxybenzamine (以下 POB) を約1年間にわたり経口投与し、再度右心カテーテル検査を施行し得た症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

26才の主婦。生来健康であった。24才の時妊娠し、1976年2月正常分娩した。分娩後約3週間して、顔面・下肢に浮腫を認め、軽労作時にも息ぎれ・動悸等を自覚するようになった。近医により、利尿剤の投与をうけ浮腫は消失した。同年5月、再び下肢に浮腫をきたし、某病院を受診し心雑音を指摘された。その時の心電図は、右軸偏位、右室肥大の所見がみられた。(Fig. 1)。胸部X線写真では、心胸郭比60%で右2弓、左2、4弓の突出が認められた。(Fig. 2)。弁膜症として入院し、利尿剤・強心剤の投与を受けた。同年8月、便所へ行く途中、意識消失発作をきたし、酸素吸入などにより数分後に回復した。同年9月、精査の目的で岡山大学第一内科へ入院した。

入院時現症:体格中等、顔貌正常、チアノーゼ・貧血なく、脈拍は70/分・整で、血圧は124/80mmgで左右差は認められなかった。頸部の静脈怒張もなく、呼吸音も正常であった。心臓の濁音界は左右にそれぞれ各2横指づつ拡大し、第3肋間胸骨左縁に抬起性の拍動を認めた。心音はII音肺動脈成分の亢進と第4肋間胸骨左縁に収縮期逆流性雑音 (Levine IV度) を認め、この雑音は吸気時に著明に増大した (Fig. 3)。腹部では、肝・脾・腎とも触知せず、下肢にも浮腫は認められなかった。

入院時検査:血液検査では、TABLE 1の如くで、異常は認められなかった。呼吸機能検査でも、肺活量2240cc、一秒率92%とほぼ正常であり、動脈血ガス分析では、PH7.43、PO₂67.4mmHg、PCO₂34.7mmHgで、PO₂は低下していた。心エコー図では、右室腔の拡大、心室中隔は√型の運動を呈し、僧帽弁には逸脱様の所見を認めた。また肺動脈は容易に記録でき、a-dipの消失、diastolic positionの水平化などが認められ、肺動脈圧の亢進が推測された。

(Fig. 4, 5)。右心カテーテル検査では心内短絡は証明されず、右室・肺動脈圧の著明な亢進を認めたが、肺動脈楔入圧は測定できなかった (Table 2)。右室・肺動脈造影では、肺動脈主幹部の拡大と三尖弁逆流が認められた (Fig. 6, 7)。以上の検査結果から PPH と診断した。

臨床経過:右心カテーテル検査後一過性の右心不全症状を呈したが、利尿剤・強心剤の投与にて軽快した。PPHの治療としては低濃度O₂吸入とα-プロ

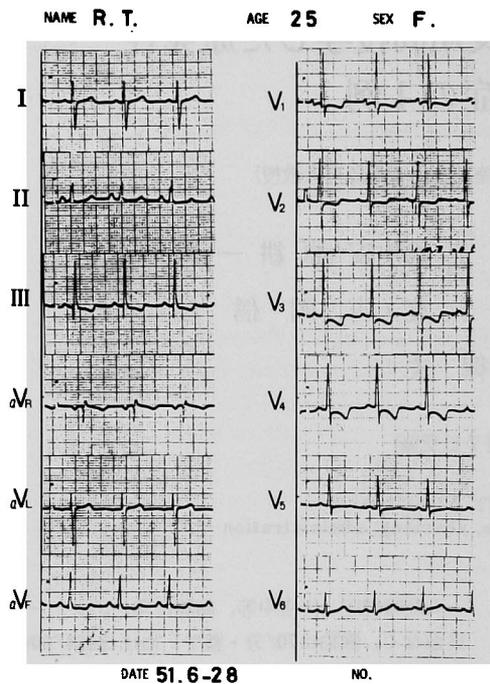


Fig. 1 初診時の心電図，右軸偏位・右室肥大を認める。

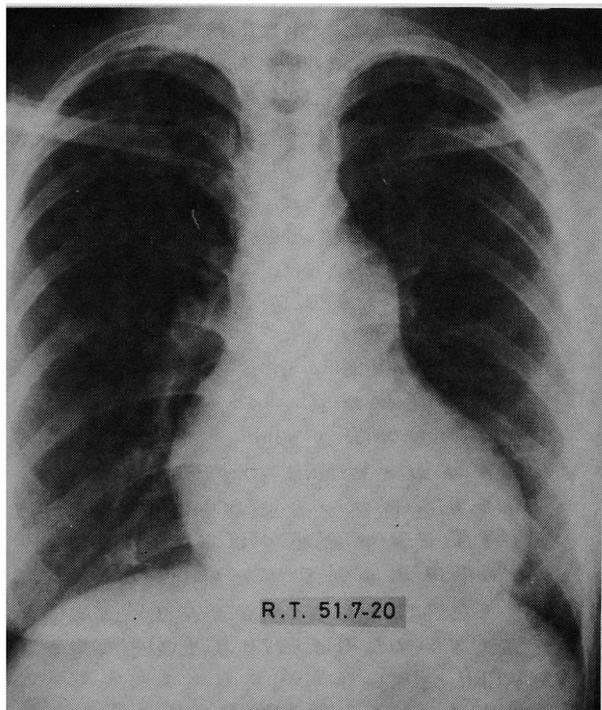


Fig. 2 昭和51年7月20の胸部レ線写真，心胸郭比60%で右第2弓と左2・4弓の突出を認める。

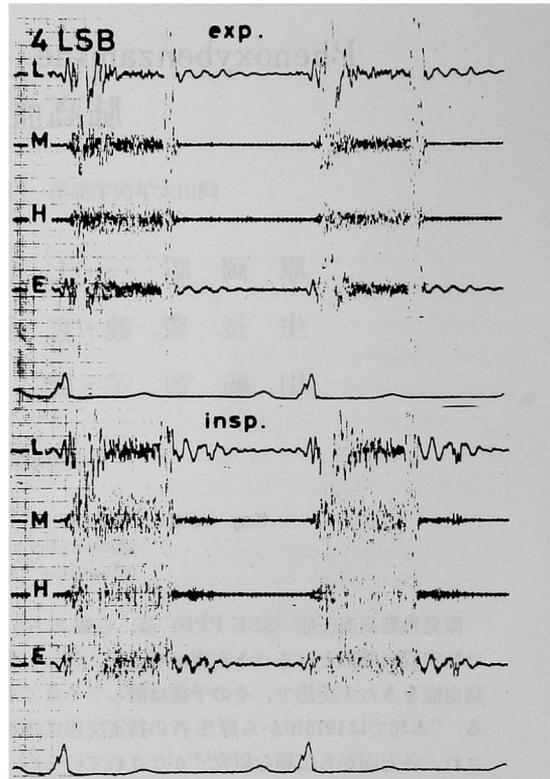


Fig. 3 入院時の心音図 第4肋間胸骨左縁にて収縮期逆流性雑音を認め，吸気時には増大する。

Table 1. Laboratory Findings.

Blood Picture		Serum Electrolytes	
RBC	480×10 ⁴	Na	137.3mEq/l
Hb	15.2g/dl	Cl	96mEq/l
Ht	45.1%	K	4.5mEq/l
WBC	6500	Ca	9.8mg/dl
ESR	2mm/hr	Circulation time	
CRP	(-)	arm to lung. 11.0sec.	
RA	(-)	Peripheral Venous	
Wa-R	(-)	Pressure 65 mm H ₂ O	
GOT	12 K.U.	Urinalysis	
GPT	16 K.U.	albumin	(-)
LDH	330	sugar	(-)
Cholesterol	235mg/dl	urobilinogen	(±)
FBS	104mg/dl	sediment	n.p.
Serum Protein		PSP	
total	7.0g/dl	15 min.	36%
albumin	62.6%	total	81%
γ-globulin	10.4%		
A/G	1.67		

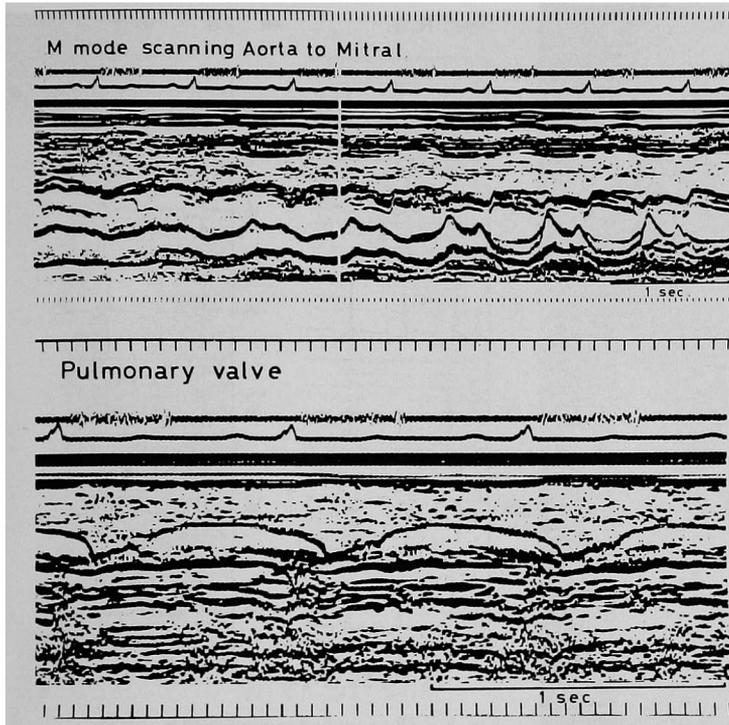


Fig. 4

心エコー図、大動脈根部より僧帽弁方向への M mode scanning 右室腔の拡大と心室中隔の√型運動を認める。

Fig. 5

心エコー図。肺動脈弁エコーは容易に記録でき、a-dip の消失、拡張期エコーの水平化が認められる。

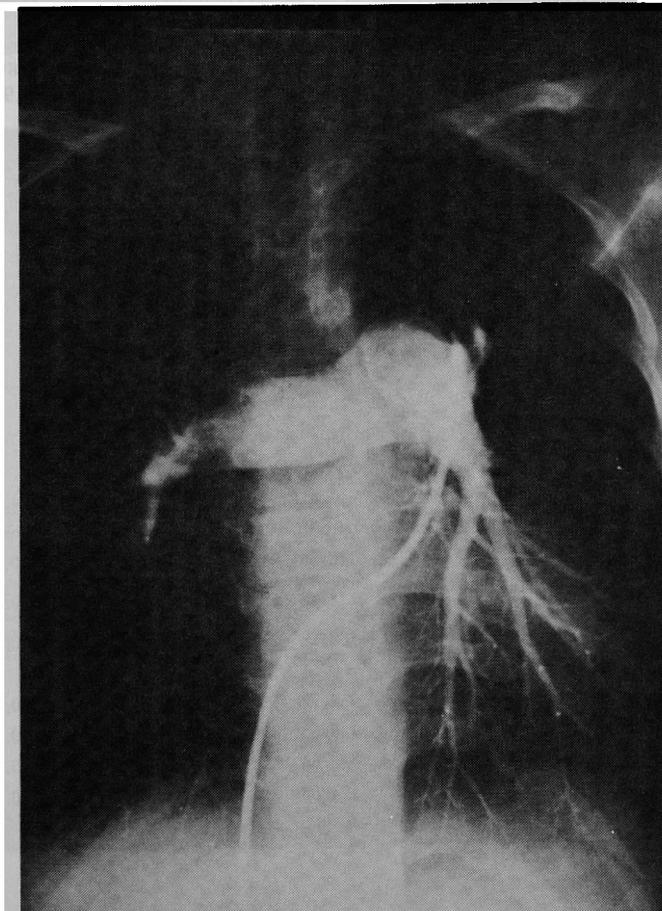


Fig. 6

肺動脈造影前後像。肺動脈主幹部の著明なる拡大と、末梢肺動脈の尖細り様陰影を認める。

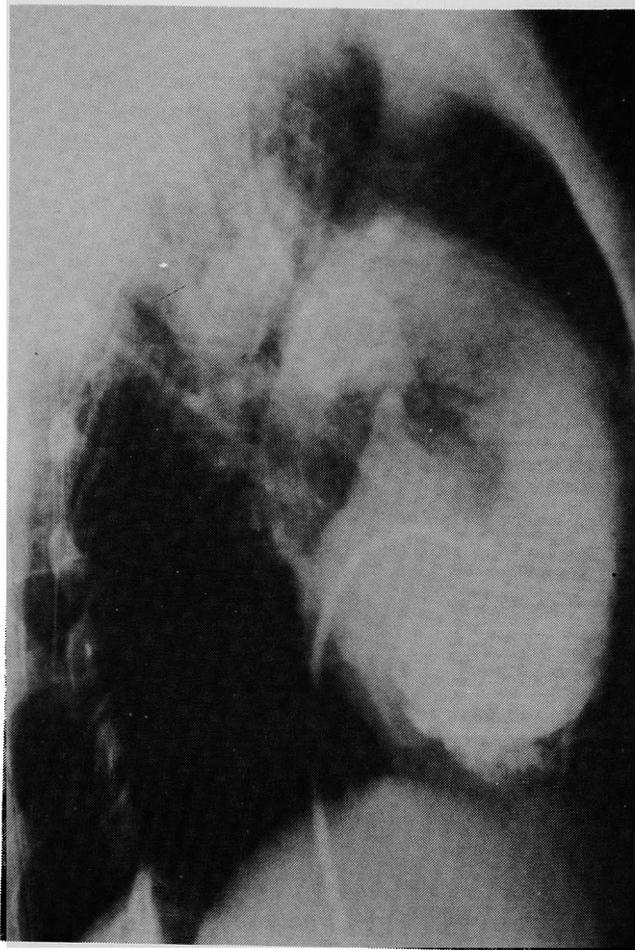


Fig. 7 右室造影側面像。右室腔の拡大。肺動脈主幹部の拡大を認め、三尖弁逆流のため右房も造影されている。

Table 2. Hemodynamic and Blood Oxygen Data during First Catheterization. (9. 24, 1976.)

Site	Blood oxygen saturation %	Pressure. mmHg sys./diast. (mean)
SVC	79	8.0/4.0 (4.8)
IVC	76	4.2/-0.6 (2.2)
RA	72	6.0/0.6 (4.4)
RV	70	86.0/-3.0 (33.0)
PA main	68	87.0/42.0 (59.0)
FA	98	

NAME R. T. AGE 26 SEX F.

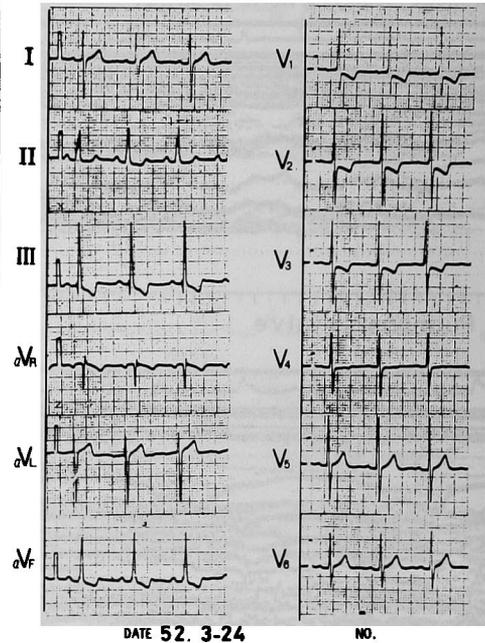


Fig. 8 Phenoxybenzamine 服用6ヶ月後の心電図。

Table 3 Hemodynamic and Blood Oxygen Data during Second Catheterization. (11. 7, 1977)

Site	Blood oxygen saturation %	Pressure. mmHg syst./diast. (mean)
SVC	57	16.8/8.0 (12.0)
IVC	60	14.0/9.0 (11.0)
RA	60	16.0/6.0 (11.0)
RV	59	820/-2.0 (34.0)
PA main		84.0/45 (62.0)
wedge		9.0/7.0 (8.0)

Cardiac Index 1.58 l/min.

Table 4 Effects of Tolazoline (50mg i.v.) and Phenoxybenzamine (1mg/min. i.v.)

	Pressure syst./diast. (mean)		Mean Systolic		
	Brachial Artery	PAmain	Pp/Ps	Pp/Ps	
Tolazoline	before	118/66 (80)	80/52 (62)	0.78	0.68
	immed. after	112/48 (66)	76/50 (56)	0.56	0.69
	5 min.	134/78 (96)	88/48 (62)	0.65	0.66
Phenoxybenzamine	before	134/72 (92)	90/52 (64)	0.70	0.67
	10min.	126/66 (84)	88/52 (66)	0.78	0.70
	20min.	126/66 (82)	90/50 (62)	0.76	0.71
	30min.	124/68 (84)	86/46 (58)	0.69	0.69

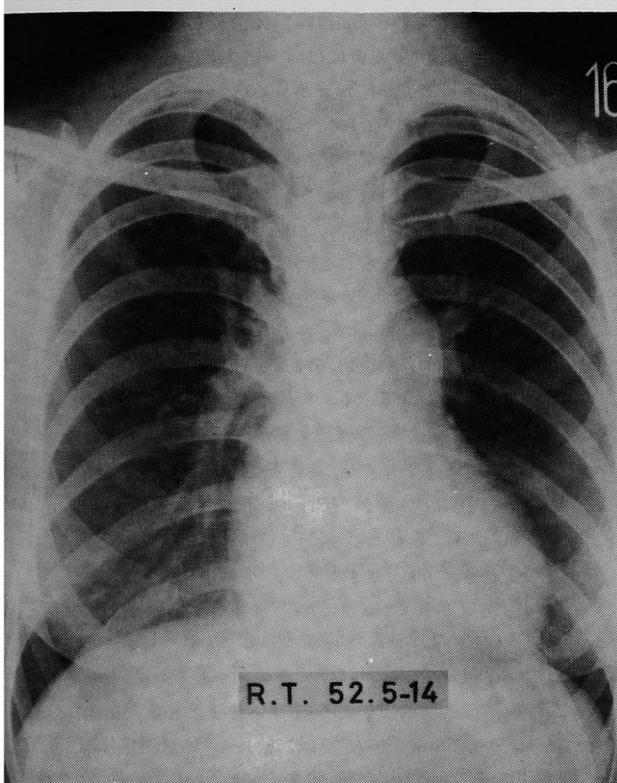


Fig. 9 Phenoxybenzamine 服用7ヶ月後の胸部レ線写真, 心胸郭比は54%.

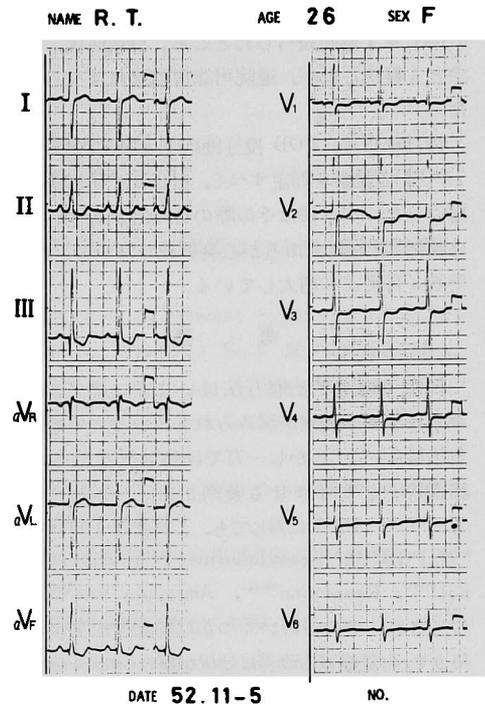
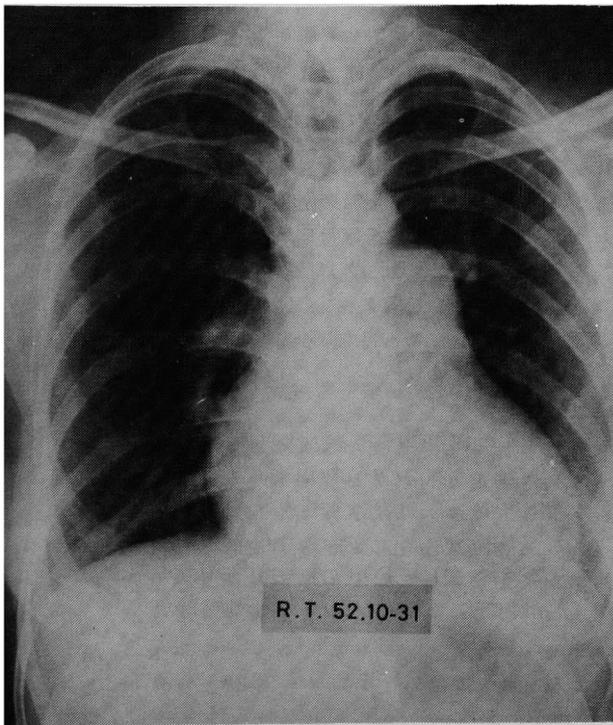


Fig.10 Phenoxybenzamine 服用約1ヶ月後の心電図.

Fig.11 Phenoxybenzamine 服用約1ヶ月後胸部レ線写真, 心胸郭比は57%.

ッカーの使用を試みた。まず, Tolazoline Hydrochloride 30mg/day の投与を開始したが, 投与後3日目より嘔気, 下痢, 食欲不振を訴え服薬不能となった。次に, POB を15mg/day より経口投与した。投与1週間後より, 起居たちふるまい等の日常生活が楽になり, 以前は入浴後の動悸・息ぎれの症状があったが, POB 服用後は入浴が楽になったとのことで, 自覚症状の改善が認められた。以上のことから POB の有効性が示唆され, 副作用に留意しての長期投与が企図された。POB の投与量は1977年2月より30mg/day に増量した。自覚症状は次第に改善し, 1977年5月には退院可能となった。

Fig. 8 は退院前の心電図であるが, 右軸偏位, 右室肥大の所見は Fig. 1 とほぼ同じである。Fig. 9 は同年5月14日の胸部X線写真であるが, 心胸郭比は54%と縮少し, 肺血管陰影もやや増強したようにみえる。その後, 感冒を機会に再び右心不全症状をきたし入院したが, 感冒が治癒しても容易に右心不

全の症状は改善しなかった。そこで Urokinase 6000 u/day を1週間投与したところ、自覚症状、右心不全とも軽快したが、退院可能な状態にはならなかった。

1977年11月、POB 投与後約1ヶ月になるので、

POB の効果を判定すべく、右心カテーテル検査を施行した。Fig.10はその際の心電図であり、Fig.11は胸部X線写真であるが心胸郭比は57%で、POB 服用6ヶ月後より増大している。

考 察

PPH の根本的治療方法はいまだに確立されておらず、様々の治療が試みられてはいるものの有効な方法はない。²⁾しかし一方では肺動脈を拡張させ、肺動脈圧を下降させる薬剤がいくつか知られている。⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾ PPH に対しても、これまで Tolazoline,⁶⁾⁷⁾⁸⁾ POB⁹⁾¹⁰⁾, Acetylcholine⁸⁾¹¹⁾¹²⁾, Isoproterenol⁸⁾¹³⁾, Reserpine¹³⁾¹⁴⁾, Aminophylline¹⁴⁾などが投与され、その中のいくつかは肺動脈圧を確かに下降させ、自覚症状の改善に効果が認められている。PPH の病因の一つに肺動脈攣縮説があげられており、肺血管の器質的変化のみならず、細小動脈の機能的収縮の関与も考えられており¹²⁾、器質的変化はともかく、この機能的収縮の緊張緩解は、肺血流を増加させ、自覚症状の改善に役立つものと考えられる。その意味でα-ブロッカーの使用については更に検討が加えられるべきであろう。¹⁵⁾ PPH に対する Tolazoline の効果については多くの報告があり、その右室内投与ないし静脈内投与は、肺動脈圧を下降させ自覚症状の改善に効果を認めるとの報告がある。⁶⁾⁷⁾⁸⁾ しかし、経口投与では、Tolazoline 150mg/day の投与でも効果が認められなかったことを Rao⁸⁾らは報告している。著者らの症例では Tolazoline 30mg/day の服用で副作用が出現し、服薬を中止した。次に、POB は静脈内投与にて、肺血管を拡張させ、肺動脈圧を下降させる¹⁶⁾¹⁷⁾ POB は更に、経口投与でも比較的よく吸収され効果を認める。北村ら¹⁰⁾は PPH の1例に POB 30mg/day を服用させ、自覚症状の改善をみたことを報告している。著者らの症例でも POB 15mg/day の投与で1週間後から自覚症状の改善をきたし、その後 30 mg/day の投与を継続し、POB 投与6ヶ月後には、自覚症状の改善とともに、胸部X線写真で心胸郭比の縮少を認め、退院が可能となった。しかし感冒に罹患し、右心不全をきたし再入院した。POB 30mg/day の投与中であつたが、

感冒が治癒しても右心不全は容易に改善しなかった。

この時の心不全の改善には、一応 Urokinase の使用が効果あつたように思える。このことは、この心不全時に POB はすでに投与されており、ある程度の肺動脈の緊張は緩解されていて、尚かつ感冒により右心不全をきたしたもので、心不全による凝固能の亢進、血液粘度の増加に Urokinase が有効であつたものと考えられる。2回目の右心カテーテル検査 (Table 3) では、平均肺動脈圧60mmHg、肺/体収縮圧比0.68で、1回目の検査と比較してみると、平均肺動脈圧はほぼ変化なしで、肺/体収縮圧比は1.00から0.68に減少している。一般的にいえば、PPH の予後不良で進行性の経過をとる¹⁸⁾¹⁹⁾とされていることからいえば、1年の経過で肺動脈圧が不変、肺/体収縮圧比の改善は POB の効果といえるのかもしれない。しかし、最近いくつかの PPH の長期生存例が報告され¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾、その中には緩解した例も含まれているので直ちに POB の効果と断定出来ない。しかし、前述の通り、POB が機能的肺細小動脈の緊張緩解に働かし、自覚症状の改善をきたしたことは納得できる説明であろう。2回目の右心カテーテル検査時に、Tolazoline と POB の静脈内投与の肺動脈圧への影響を検討したが、POB が長期間投与されていたためか、著明な肺動脈圧下降はきたさなかつた (Table 4)。POB の副作用としては、起立性低血圧、反射性頻拍、胃腸障害、鼻閉、射精障害、衰弱、倦怠感が報告されている²¹⁾ POB の長期投与については、手術不可能な Pheochromocytoma において年余の投与がおこなわれた報告²²⁾があるが、臨床的経験が乏しいため、注意深い観察が心要であろう。著者らの症例では定期的に、肝機能検査、検尿、検血を施行したが、特に異常は認められなかつた。POB 投与期間中鼻出血を数回きたしたが、特別な処置することなく止血し、POB 投与との因果関係は不明である。

結 語

PPH の1例に POB を長期投与し、1年後に再度右心カテを施行した。POB 投与6ヶ月後には自覚症状は改善し、胸部X線写真で心胸郭比は縮少した。POB の投与中、重篤な副作用は認められなかつた。今後更に、POB の投与量、血中カテコラミン濃度等、あわせて検討すべき必要があろう。

文 献

1. 兼本成斌：原発性肺高血圧症。日医会誌 **69**, 345-367, 1973.
2. 厚生省特定疾患 原発性肺高血圧症調査研究班 昭和50年度業績集
3. 兼本成斌：原発性肺高血圧症の対策と治療。現代医療 **8**, 183-188, 1976.
4. 三瀬淳一, 藤野巖：肺高血圧—成因と治療—。臨床科学 **8**, 160-168, 1972.
5. 田口直弘：本態性高血圧症の心肺動態及び変圧剤（降圧剤・昇圧剤）の心肺動態に及ぼす影響。呼と循 **6**, 553-563, 1958.
6. Dresdale, D.T., Michtom, R.J. and Schultz, M. Recent studies in primary hypertension Including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance Bull. N.Y. Acad. Med. **30**, 195-207, 1954.
7. Yu, P.N.: Primary pulmonary hypertension: Report of six cases and review of literature Ann. Int. Med. **49**, 1138-1161, 1958.
8. Rao, B.N.S., Moller, J.H. and Edwards, J.E.: Primary pulmonary hypertension in a child. Response to pharmacologic agents. Circulation **40**, 583-587, 1969.
9. 太田喜義, 堂本実, 野口輝彦, 須磨幸蔵, 島田宗洋, 大島正浩, 松尾準雄, 水沼万寿喜, 内藤達雄, 三枝正裕: Phenoxybenzamine の研究。心臓 **1**, 1141-1154, 1969.
10. 北村和夫, 西条敬, 荒木弘毅, 植村嘉丈, 泉昭, 近藤清志: 原発性肺高血圧症。日胸 **31**, 1-17, 1972.
11. Samet, P., Bernstein, W.H., and Widrich, J.: Intracardiac infusion of acetylcholine in primary pulmonary hypertension. Am. Heart J. **60**, 433-439, 1960.
12. Marshall, R.J., Helmholtz, H.F.Jr. and Shepherd, J.T.: Effect of acetylcholine on pulmonary vascular resistance in a patient with idiopathic pulmonary hypertension. Circulation **20**, 391-395, 1959.
13. Degenring, F.H.: Die therapeutische Beeinflussung der primär vaskulären Form des chronischen Cor pulmonale und der weiterbestehenden Hypertonie nach Kommissurotomie der Mitralstenose. Ein Vergleich unter Kontrolle des pulmonalarteriendruckes. Zeitschrift Kreislauf. **59**, 912-923, 1970.
14. 上田稔, 平野和博, 斉藤大治, 中川雅博, 原岡昭一, 国司敬介, 福原純一: 原発性肺高血圧症の1例。日胸 **35**, 824-830, 1976.
15. 久保田昌良: α 受容体遮断剤。日本臨床 **36**, 928-929, 1978.
16. Barwinsky, J. and Reyes, H.: Study of the effects of Alpha-adrenergic blockade with phenoxybenzamine on pulmonary vascular resistance. Circulation Suppl **33-34**III, 50, 1966.
17. 坂本徹, 山田崇之: Phenoxybenzamine の肺循環動態に及ぼす影響。胸部外科 **31**, 285-288, 1978.
18. Chatters, A.D. and Baker, W.C.: Primary pulmonary hypertension of unusually long duration. Br. Heart J. **32**, 130-133, 1970.
19. Trelle, E.: Benign idiopathic pulmonary hypertension. Two further cases of unusually long duration. Acta. Med. Scand. **193**, 137-143, 1973.
20. 兼本成斌, 笹本浩: 原発性肺高血圧症の血行動態—とくに予後との関係について—。呼と循 **25**, 1017-1021, 1977.
22. Nickerson, M.: Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated by them. The Pharmacological Basis of Therapeutics. ed. L.S. Goodman and A. Gilman, MacMillan Co. New York. P.549-556, 1966.
23. Engelman, K. and Sjoerdsma, A.: Chronic medical therapy for pheochromocytoma. A report of four cases. Ann. Int. Med. **61**, 229-241, 1964.

**A case of primary pulmonary hypertension
treated with yearlong administration of oral phenoxybenzamine**

**Shoichi HARAOKA, Minoru UEDA, Koichiro YASUHARA,
Toyotake IKENAGA, Minoru MIYASAKA, Nobuhiko YOSHIOKA,
Tomoko KAWASAKI and Ritso MAE**

**The First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School,
Okayama**

(Director : Prof. H.Nagashima)

A 26 year old woman with primary pulmonary hypertension received oral phenoxybenzamine, 15 — 30 mg daily, over a year without serious side effects. The patient was discharged after phenoxybenzamine therapy for 6 months, because her subjective complaints improved gradually with reduction of the Cardiac Thoracic Ratio of chest X-ray films from 60% to 54%. However, she was readmitted for right heart failure precipitated by a common cold. It is suggested that oral phenoxybenzamine for primary pulmonary hypertension is effective in alleviating subjective complaints, but the effects may only be temporary.