

呼吸器疾患の診断と治療 — 最近の進歩 —

15. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

北海道立北見病院 呼吸器内科

小笠寿之

【はじめに】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) は器質化した肺動脈内血栓により肺動脈が慢性的に狭窄あるいは閉塞し、平均肺動脈圧が25mmHg以上の肺高血圧状態を呈する疾患である。さらに、進行すれば肺血管抵抗の増大から心拍出量が減少し、右心不全の病態に陥る。多くは労作時の息切れを主訴とする。

2008年に開催された第4回肺高血圧症ワールドシンポジウム (ダナポイント会議) でこの名称が確立し、肺高血圧症の分類では第4群にあげられている¹⁾。日本においてもダナポイント会議の結果を受けて厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業の「呼吸不全に関する調査研究班」は2009年 (平成21年) にこの特定疾患の名称を従来の「特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型)」から、現在の「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」に変更され、治療給付対象疾患に認定されている²⁾。

従来、本症は重症例に対しても抗凝固療法と酸素投与などの対症療法しかなく、肺動脈圧が高いほど生命予後が不良とされていたが^{2, 3)}、近年、手術療法 (肺血栓内膜摘除術)⁴⁾ やカテーテル治療 (経皮的バルーン肺動脈形成術)^{5, 6)} などの積極的治療を病態に合わせて適切に施行することにより、症状や生命予後を改善させることが可能になってきた。

【疫学と病因と病態】

病因として急性肺血栓塞栓症の一部が慢性化し発症すると考えられているが、詳細な原因は推定されていない⁷⁾。米国では年間の急性肺血栓塞栓症の発症数が50-60万人で、その生存症例のうち0.1-3.8%がCTEPHに移行すると推定されている^{8, 9)}。しかし、最近、74.8%に肺塞栓の既往を認めたり、56.1%に深部静脈血栓症の既往を認めたとの報告があり¹⁰⁾、CTEPHの症例数は予想外に多い可能性がある。

わが国における急性例および慢性例を含めた肺血

栓塞症の発生頻度は少ないとされ、病理解剖を基礎とした検討では米国の1/10とされていた¹¹⁾。しかし、平成23年度のわが国のCTEPH治療給付対象者における解析では1,590人と集計され、年々増加している。また、平成18年度の解析では、急性肺血栓塞栓症の既往のある症例は32.7%、深部静脈血栓症を持っている頻度は32.1%であった¹²⁾。男女比については1:2.8の割合で女性に多いが、若年者では性差を認めず、40歳以上で女性に多いことが示されている¹³⁾。

CTEPHでは肺動脈閉塞の程度が、肺高血圧症の要因として重要で、多くの症例では肺血管床の40%以上の閉塞を認めるとされている。血栓塞栓の反復と肺動脈内での血栓の進展が病状の悪化に関与していることも考えられ、亜区域レベルの弾性動脈での血栓性閉塞の他、small vessel diseaseの関与も病態を複雑化していると考えられる¹⁴⁾。

【主な症状】

自覚症状として本症に特異的なものはないが、労作時の息切れは最も高頻度にみられ、このほか、易疲労性、乾性咳嗽、失神なども見られる。血栓を反復するタイプの場合、突然の呼吸困難や胸痛といった症状を反復して認める。また、徐々に労作時の息切れのみが増強してくるタイプもある。頻脈や過呼吸も認める。

他覚所見として、下肢深部静脈血栓症を合併する症例では、下肢の腫脹や疼痛が認められる。さらに、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常 (II音肺動脈成分の亢進、IV音、肺動脈弁弁口部の拡張期心雑音、三尖弁弁口部の収縮期雑音)、まれに血管狭窄による肺野の血管性雑音を認める。一方、低酸素血症の進行に伴いチアノーゼを認め、右心不全症状を来すと、腹部膨満や体重増加、下腿浮腫、肝腫大などが見られる。

【診断】

CTEPHの診断は厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班により作成された診断の手引きをもとに診断を進める場合が一般的である (P10表1)。診断手順としては急性例に見られる臨床症状 (突然の呼吸困難、胸痛、失神) や下肢深部静脈血栓を疑わせる臨床症状 (下肢の腫脹および疼痛) の既往の有無を確認する。しかし、急性期の臨床症状を呈さない例も多いので、労作時の息切れに関しては丁寧な問診をすることが重要である。

身体検査では、チアノーゼ、右心不全症状の有無を確認し、胸部聴診上、前述の異常所見の有無を確認する。胸部X線で心拡大、肺動脈の拡張、Knuckle sign (肺門部に拡大した肺動脈が見られるが、末梢では急激に先細りとなる所見) のほか、肺野に所見が乏しい。肺梗塞例では肺浸潤陰影や胸膜

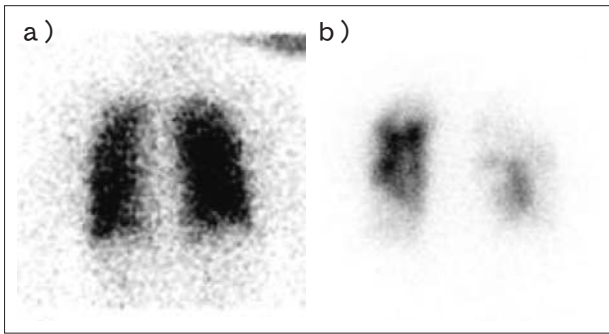


図1 a)肺換気シンチグラフィ、b)肺血流シンチグラフィ
症例58歳女性。a)肺換気シンチグラフィでは正常であるが、b)肺血流シンチグラフィでは両肺野に欠損像を認める。

病変も認める。動脈血液ガス分析では PaO_2 、 PaCO_2 ともに低下し、 AaDO_2 が開大する。運動時、経皮酸素飽和度の低下は顕著である。心電図が正常な症例も認めるが、肺高血圧症の進展に伴い右軸偏位や肺性P波、右室肥大所見や、胸部誘導V1-3での陰性T波がみられる。心エコー図検査、呼吸器機能検査ではほかの心肺疾患の鑑別を行うと同時に右室拡大や右室肥大などの右心負荷の存在を確認する。右心カテーテル検査で肺動脈圧の上昇(安静時平均肺動脈圧が25mmHg以上)、肺動脈楔入圧が正常(15mmHg以下)を確認するとともに、心拍出量や混合静脈酸素分圧なども測定する。

さらにPAHとの鑑別には、肺血流シンチグラフィが有用で、血流シンチグラフィが正常の場合本症は除外される¹⁵⁾。肺血流シンチグラフィでは区域枝以上のレベルの大きさの欠損を認める。また、肺換気シンチグラフィでは正常なので、両者を同時に行い、COPDなどの換気障害と鑑別できる(図1)。確定診断には造影CTおよび肺動脈造影が必要である²⁾。multidetector-CTでは区域枝まで血栓を直接描出可能で、以下に列記した本症に特徴的所見のうち1つ

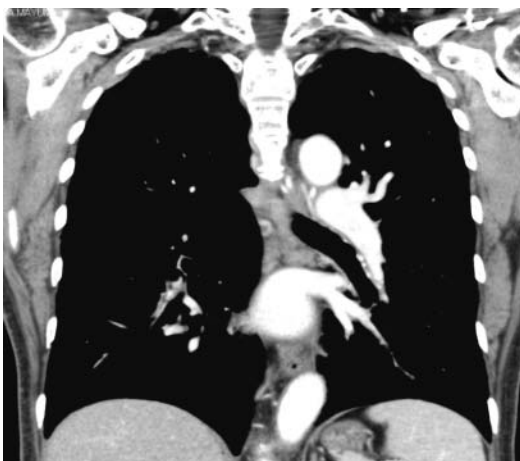


図2 造影胸部CT
図1と同症例。右肺動脈下葉枝の造影不良を認める。

でも認められることが必要である(図2)。①mural defects、②webs and bands、③intimal irregularities、④abrupt narrowing、⑤complete obstruction。

また、肺動脈造影は手術適応評価には必須である。中枢血栓の描出はやや劣るが、亜区域の血栓の評価、非閉塞部の血流の評価においてはCTに勝っている。慢性所見として①pouch defects(小袋状変化)、②webs and bands(帯状狭窄)、③intimal irregularities(内壁の不整)、④abrupt narrowing(急激な狭窄)、⑤complete obstruction(完全閉塞)のうち1つでも認められることが必要である(図3)。

特定疾患の新規申請時には表1に示したすべての項目を満たす必要がある¹⁶⁾。肺高血圧症の定義を満たすことと器質化した肺動脈内血栓を証明することが基本であるが、肺高血圧症をきたすその他の疾患を除外するために、膠原病・肝疾患・呼吸器疾患・内分泌疾患・シャント性疾患などのスクリーニングが必要である。

本症の生命予後およびQOLは、肺高血圧の程度に左右される¹⁷⁾。平均肺動脈圧で30mmHg未満もしくは肺血管抵抗で $300\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 未満の症例の予後は良好である。しかし、心拍出量の低下ならびに肺血管抵抗の上昇に伴い予後は不良となる¹⁸⁾。

【治療】

CTEPHの治療には、まず正確な確定診断と重症度評価を行うことが必要である。基本的治療として、病状の進展防止を期待して、血栓再発予防と二次血栓形成予防のための生涯を通してのワルファリンによる抗凝固療法を開始する。さらに、低酸素血症対策、右心不全対策も実施する。

本症に対して有効であることがエビデンスで確認されている治療法としては唯一、肺動脈血栓内膜摘除術(pulmonary endarterectomy: PEA)があるのみである⁴⁾。手術適応として一般的にSan Diegoグループの方針が用いられている(P11表2)¹⁹⁾。PEA術後では呼吸循環動態は改善して、良好な予後が期待でき、5年生存率が86%との報告もある²⁰⁾。

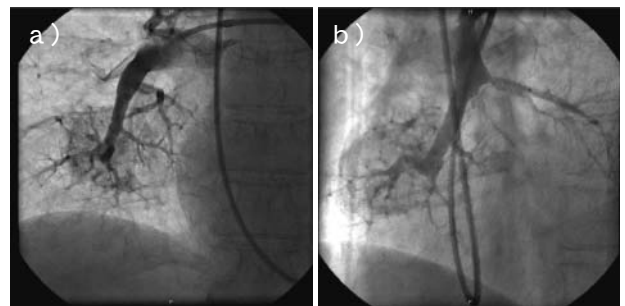


図3 肺動脈造影
a)正面像、b)側面像
図1と同症例。右中葉枝、および、肺底区枝が描出されていない。

表 1 慢性血栓性肺高血圧症の診断基準

慢性血栓性肺高血圧症は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起し、肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時の息切れなどを強く認めるものである。本症の診断には、右心カテーテル検査による肺高血圧の診断とともに、他の肺高血圧をきたす疾患の除外診断が必要である。

(1) 主要症状及び臨床所見

- ① 労作時の息切れ
- ② 急性例にみられる臨床症状(突然の呼吸困難、胸痛、失神など)が、以前に少なくとも1回以上認められている。
- ③ 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状(下肢の腫脹および疼痛)が、以前に少なくとも1回以上認められている。
- ④ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。
- ⑤ 胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常(Ⅱ音肺動脈成分の亢進、Ⅳ音、肺動脈弁弁口部の拡張期心雑音のうち、少なくとも一つ)がある。

(2) 診断のための検査所見

1) 右心カテーテル検査で

- ① 肺動脈圧の上昇(安静時肺動脈平均圧で25mmHg以上、肺血管抵抗で240 dyne・sec・cm⁻⁵以上)
- ② 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(15mmHg以下)

2) 肺換気・血流シンチグラム所見

換気分布に異常のない区域性血流分布欠損(segmental defects)が、血栓溶解療法又は抗凝固療法施行後も6ヵ月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には、6ヵ月後に不変の確認が必要である。

3) 肺動脈造影所見

慢性化した血栓による変化として、

- ① pouch defects
- ② webs and bands
- ③ intimal irregularities
- ④ abrupt narrowing
- ⑤ complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される。

4) 胸部造影CT所見

造影CTにて、慢性化した血栓による変化として、

- ① mural defects
- ② webs and bands
- ③ intimal irregularities
- ④ abrupt narrowing
- ⑤ complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される。

(3) 参考とすべき検査所見

1) 心エコー

- ① 右室肥大、右房及び右室の拡大、左室の圧排像
- ② 心ドプラ法にて肺高血圧に特徴的なパターンまたは高い右室収縮期圧の所見

2) 動脈血液ガス所見

- ① 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症($\text{PaCO}_2 \leq 35 \text{ Torr}$ 、 $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ Torr}$)
- ② AaDO_2 の開大($\text{AaDO}_2 \geq 30 \text{ Torr}$)

3) 胸部X線写真

- ① 肺門部肺動脈陰影の拡大(左第Ⅱ弓の突出、または右肺動脈下行枝の拡大:最大径18mm以上)
- ② 心陰影の拡大($\text{CTR} \geq 50\%$)
- ③ 肺血管陰影の局所的な差(左右又は上下肺野)

4) 心電図

- ① 右軸偏位及び肺性P
- ② V1での $R \geq 5 \text{ mm}$ 又は $R/S > 1$ 、V5での $S \geq 7 \text{ mm}$ 又は $R/S \leq 1$

(4) 下記の除外すべき疾患を除外すること

以下の肺高血圧症を呈する病態は、慢性血栓性肺高血圧症ではなく、肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外すること。

- ・特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症
- ・膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ・先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ・門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ・HIV感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ・薬剤/毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ・肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症
- ・新生児遷延性肺高血圧症
- ・左心性心疾患に伴う肺高血圧症
- ・呼吸器疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
- ・その他の肺高血圧症(サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症)

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

① 新規申請時

診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと。

診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと。

診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影CT所見を満たすこと。

除外すべき疾患のすべてを除外できること。

② 更新時

手術例と非手術例に大別をして更新をすること。

手術例

肺血栓内膜摘除術例においては、肺高血圧症の程度は改善していても、手術日の記載があり、更新時において肺換気・血流シンチグラム所見ないしは胸部造影CT所見のいずれかの所見を有すること。

非手術例

肺血管拡張療法などの治療により、肺高血圧症の程度は新規申請時よりは軽減していても、内科的治療継続が必要な場合

参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。

診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見、胸部造影CT所見のいずれかを有すること。なお、肺換気・血流シンチグラムないしは胸部造影CT検査は、新規申請時に使用した検査と同一のものでないこと。

除外すべき疾患のすべてを除外できること。

表 2 CTEPHの手術適応

- ① 平均肺動脈圧 ≥ 30 mmHg、肺血管抵抗 ≥ 300 dyne \cdot sec \cdot cm $^{-5}$
- ② NYHAクラス（WHO機能分類） \geq Ⅲ
- ③ 肺動脈造影検査上、到達しうる中枢側病変が存在する
- ④ 重篤な合併症がない

しかし、PEAに熟練した術者がいる施設は限られ（道内では北海道大学病院）、病変の首座が区域枝より末梢にある場合や高齢者・全身状態不良といったPEAの適応とならない患者には、PAHに準じていわゆる「肺高血圧症治療薬」を用いる。しかし、これらの血管拡張薬の効果も、CTEPHの器質化血栓により物理的に狭窄あるいは閉塞している肺動脈には限界もあり、血行動態の改善も十分とはいえず、予後改善が得られているとは言い難い¹⁾。そこで、物理的に閉塞した肺動脈を貫通させ血流を得るというバルーン肺動脈形成術（balloon pulmonary angioplasty: BPA）が、最近いくつかの施設で試みられ、その有効性が発表されつつある^{5, 6)}。道内でも3大学病院で行われるようになってきた（図4）。本法による肺血行動態の改善度は血栓内膜摘除術に準じ、薬物治療と比較しはるかに治療効果が高いことも判明してきた。しかし、治療後に発症する肺水腫を予防する対策の検討が必要である（図5）。さらに、まだ症例数も少なく、無作為比較試験も行われておらず、本治療法が標準治療となるかどうかは今後の課題である。

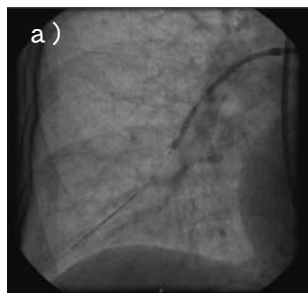


図5 バルーン肺動脈形成術翌日の胸部CT
P 9 図1と同症例。BPAを行った領域に軽度の肺水腫を認める。

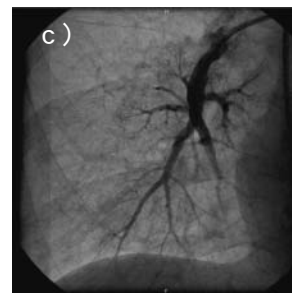
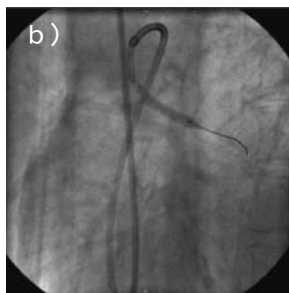


図4 バルーン肺動脈形成術

P 9 図1と同症例。a) A⁸、b) A⁶へ拡張術を行った。c) 検査終了時。P 9 図3 a) と比較すると、下葉への血流が増加しているのがわかる。

文献

- 1) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1219-63.
- 2) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH) 巽 浩一郎、中西 宣文、田邊 信宏、笠原 靖紀、久保 惠嗣、平井 豊博、三嶋 理晃 *日呼吸会誌*、48(8): 551-564, 2010
- 3) Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowicz B, Wrabec K. *Chest*. 2001 Mar;119(3):818-23.
- 4) Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville PJ. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Mar;141(3):702-10.
- 5) Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Dec;5(6):748-55.
- 6) Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Dec;5(6):756-62.
- 7) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. *Eur Respir J*. 1992 Mar;5(3):334-42.
- 8) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1465-72.
- 9) Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2257-64.
- 10) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1973-81.
- 11) 三重野 龍彦、青木茂行、菅間 康夫、斎藤 達也、木平百合子、小林 淳、大野 彰二、中谷 武、星 朗、北村 諭、吉良 枝郎 肺血栓・塞栓症 (PTE) 1. 本邦における肺血栓塞栓症の疫学的検討 (日本病理剖検輯報に基づいて) *日本胸部疾患学会雑誌*26(5)448-456, 1988
- 12) 田邊信宏、「肺高血圧症診療の進歩—慢性血栓性肺高血圧—」、*医学のあゆみ* 240(1):108-114, 2012
- 13) 田邊信宏、慢性血栓性肺高血圧症の成因に関わる肺血管炎の関与、*血栓と循環*17(3):279-283, 2009
- 14) Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Galiè N, Kim NH. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Sep;3(7):571-6.
- 15) Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, Martinez FJ, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield MM, Robbins IM, Souza R, Torbicki A, McGoon M. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S85-96.
- 16) 日本難病情報センターホームページ、慢性血栓性肺高血圧症、<http://www.nanbyou.or.jp/entry/307>
- 17) 慢性肺血栓性肺高血圧症の肺血行動態と長期予後に関する検討。中西 宣文、京谷 晋吾、佐藤 徹、国枝 武義、*日胸誌*、35(6): 589-595, 1997

- 18) Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Chest. 1982 Feb;81(2):151-8.
- 19) 荻野 均、「肺高血圧症診療の進歩－慢性血栓性肺高血圧症に対する肺動脈内膜摘除術－」、医学のあゆみ 240 (1) :123-128, 2012
- 20) Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ogino H, Ando M, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Imanaka H, Kitamura S. Ann Thorac Surg. 2006 Aug;82(2):630-6.

北海道医報へのご投稿等について

◇広報委員会◇

北海道医師会では、会員の皆さまから「学術投稿」「会員のひろば」等各種原稿を下記要領にて募集しております。是非ともご投稿いただきたくお願い申し上げます。

なお、写真作品のご投稿につきましては、ホームページに「フォトギャラリー」を設けておりますので、ご応募ください。

投稿要領

1. 原稿の締切
毎月10日までにいただいたものは原則として翌月号に掲載となります。ただし、「会員のひろば」については、受付状況により掲載号を決定します。
できるだけメール等の電子メディアでお寄せください。
2. 原稿の体裁と字数制限
 - (1) 原則として横書きといたします。
 - (2) 引用文以外は、すべて当用漢字、現代かなづかいを使用してください。
 - (3) 誤字、脱字、明らかな間違い等は広報委員会において訂正いたします。
 - (4) 1回の掲載紙面は、原則として2頁を限度とします。
医報1頁は約2,200文字です。ただし、タイトル、写真、図表等を含んでおりませんのでご考慮ください。
 - (5) 長文原稿および連載物は、広報委員会にて採否決定の上で分割掲載、掲載号等を決めさせていただきます。
3. 原稿の訂正、返却
次の場合は、広報委員会の決定に基づき、執筆者に対し訂正を求めるか、または返却いたします。
 - (1) 特定の個人・団体を誹謗、中傷する内容
 - (2) 匿名の投稿
 - (3) 本誌以外に既掲載のもの、あるいは投稿中のもの（二重投稿）
ただし、特に必要と認められる場合はこの限りではない
 - (4) その他掲載に支障がある内容
4. ホームページへの掲載
特にお申し出のないかぎりホームページに掲載されますので、予めご了承ください。

連絡先：北海道医師会事業第一課
TEL 011-231-7661 FAX 011-252-3233
E-mail : ihou@m.douji.jp