

慢性血栓塞栓性肺高血圧症

－最近の治療－

近藤 隆久* 中野 嘉久*
足立 史郎** 室原 豊明**

内 容 紹 介

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH)は、血栓・塞栓が肺動脈の亜区域枝付近から中枢部位に形成されたのち器質化し、肺動脈の狭窄ならびに閉塞を起こし肺高血圧症をきたす疾患である。CTEPHは現在、肺高血圧症ニース分類の第4群に分類されている。急性肺塞栓症後の残存血栓が原因と考えられる以外に、明らかな血栓塞栓の既往が認められず、慢性の肺高血圧症として診断された後にCTEPHと診断される場合が少なからず認められる。治療には抗凝固薬が必須であり、右心不全の程度に応じて利尿薬を内服する。CTEPH特異的治療薬としては、リオシグアトが唯一承認されている。肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)は、肺動脈から器質化血栓を摘出する根治を目指した手術であるが、名古屋大学大学院医学系研究科(以下、当施設と略す)を含めた限られた施設でしか施行されていない。近年、バルーン肺動脈形成術(BPA)が日本で発達し、PEAとほぼ同等の効果が得られるようになった。

は じ め に

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH)は、肺動脈の亜区域枝付近から中枢において血栓あるいは塞栓が器質化し、肺動脈が閉塞・狭窄を起こした結果、肺高血圧症をきたす疾患である¹⁾。ニース分類(2018年)では第4群に分類されている^{2,3)}。抗凝固薬を最低3～6カ月施行後の肺換気血流シンチグラムでは、換気分布は異常を認めない区域性血流分布欠損が認められる。右心カテーテル検査にて安静時の平均肺動脈圧が25mmHg以上かつ肺動脈楔入圧が正常の場合にCTEPHと診断される。海外では急性肺塞栓をきたした人の38%がCTEPHに移行するという報告もあるが⁴⁾、深部静脈血栓症を含めた静脈血栓塞栓症の既往のはっきりしない症例も多い。基本薬として抗凝固薬の生涯にわたる内服が必須となる。

抗凝固療法や利尿薬のみの1990年代前半までの時代では、平均肺動脈圧が40～50mmHgになると5年生存率は50%程度であり、肺動脈性肺高血圧症(以前の原因性肺動脈症)と並び極めて予後不良であった⁵⁾。平均肺動脈圧が30mmHg以上の症例では予後不良であり⁶⁾、そのような患者に対して1990年代後半から、限られた施設ではあるが肺動脈血栓内膜摘除術(pulmonary endarterectomy: PEA)が施行されるようになった。手術施行例では平均肺動脈圧が正常化することが示された⁷⁾。CTEPHの特異的内服治療薬として現在唯一認可されている薬は、可溶性グアニル酸シ

— Key words —

慢性血栓塞栓性肺高血圧症, 肺動脈バルーン拡張術, 肺動脈血栓内膜摘除術

* Takahisa Kondo, Yoshihisa Nakano: 名古屋大学大学院医学系研究科, 肺高血圧先端治療学寄附講座

** Shiro Adachi, Toyooki Murohara: 名古屋大学大学院医学系研究科, 循環器内科学

クラゼ刺激薬のリオシグアト(アデムパス[®])のみである⁸⁾。PEAの適応がなく、内科的治療を行っても効果不十分な症例では、バルーン肺動脈形成術(balloon pulmonary angioplasty: BPA)が行われている。BPAは2010年頃より日本で発展を遂げ、PEAとほぼ同様の効果を得るまでとなった^{9,10)}。

I. 疫学

CTEPHは厚生労働省の指定難病であり、平成28年(2016年)度では約3,200名が認定されている。男女比は1:3と日本では女性が多い。60~70歳代が最も多く、急性肺塞栓症の既往がある症例は約1/3である¹¹⁾。欧米では男女比は1:1であり、人種差があると考えられる。無治療では、平均肺動脈圧が30mmHgを超えると5年生存率は50%以下と極めて予後不良である⁶⁾。抗凝固薬や利尿薬のみが使用された1990年代においても、重症例では5年生存率は50%未満であった⁵⁾。現在は、内服薬やPEA、BPAなど治療の選択肢が増え、5年生存率は95%まで改善しており、肺高血圧症のうち完治を目指せる数少ない疾病となっている¹²⁾。

II. 診断

1. 症状および身体所見

CTEPHに特異的な症状はなく、易疲労感ならびに労作時息切れが初発症状であるため、確定診断までに時間がかかる場合がある。深部静脈血栓症や急性肺血栓塞栓症等の静脈血栓塞栓症の先行が明らかな場合は必ずしも多くなく、徐々に症状が出現することが多い。喀血が認められる場合もある。右心不全が強くなると、下腿の浮腫や上腹部膨満感が出現する。

身体所見としては、頸静脈怒張、右室拍動、IIp音亢進、肺動脈拍動、右室拡大に伴う三尖弁閉鎖不全の雑音、肺動脈拡大に伴う肺動脈逆逆流雑音を認める。2割程度の患者では、肺野で肺動脈の狭窄による血管雑音が聴取される。

2. 胸部X線・心電図

胸部X線写真では、右肺動脈上葉分岐後の下行枝の拡大、右房拡大を示唆する右第2弓拡大、主肺動脈の拡大を示唆する左第2弓突出、右室拡大による心拡大が認められる。肺野では透過性亢進と血管陰影減少を認め、肺野血管陰影の局所的な差が認められる。心電図では、右心負荷や右房負荷が生じた場合に所見を認める。四肢誘導におけるSIQⅢTⅢは急性肺血栓塞栓症時の心電図所見として有名であるが、CTEPHでも

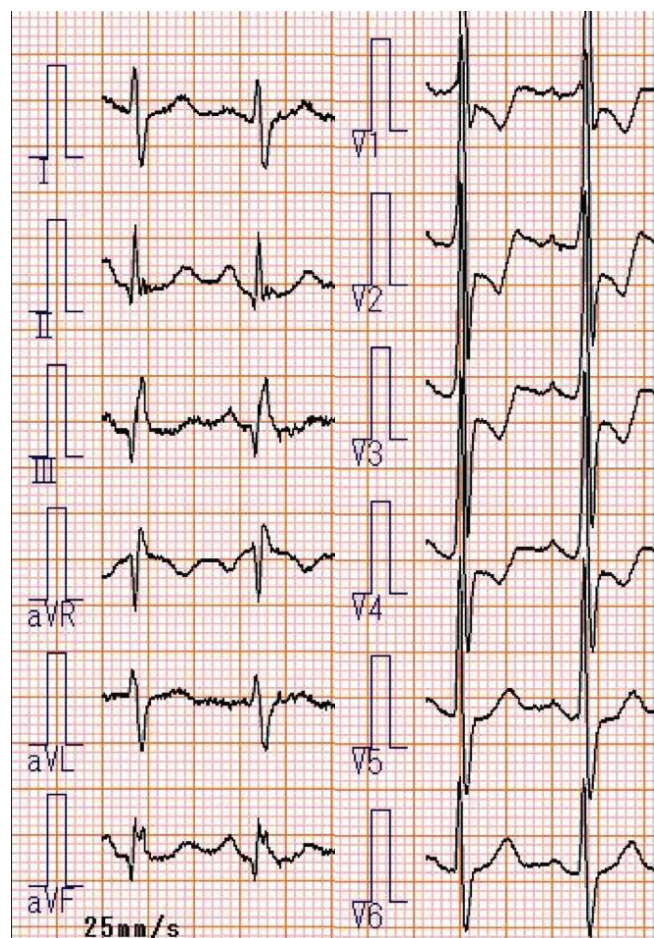


図1 12誘導心電図

認められることがある。肺動脈圧が上昇すると、右側胸部誘導を中心に、ストレイン型のT波の陰転を認める。重症例では、左側胸部誘導にまでストレイン型T波陰転を認め、また右室肥大所見[右軸偏位、V1誘導での高いR波($R \geq 5\text{mm}$ 又は $R/S > 1$)、V5誘導での深いS波($S \geq 7\text{mm}$ 又は $R/S \leq 1$)]を示すことが多い(図1)。

3. 血液生化学検査

CTEPHの血栓はすでに器質化しているため、急性肺血栓塞栓症と異なり、Dダイマーは正常範囲内であることもある。肺高血圧が重症となり右心負荷が出現するとBNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)が上昇する。しかし高齢者CTEPH患者では、上昇したBNP値が肺動脈圧上昇に伴う右心負荷に由来するのか、あるいは併存する左心疾患により上昇しているのかを区別することはできないため注意を要する。

CTEPH診断では可能な限り、抗凝固薬投与を開始する前に易血栓性の有無(プロテインC欠損、プロテインS欠損、アンチトロンビンⅢ欠損、抗リン脂質症候群の有無)をチェックすべきである。

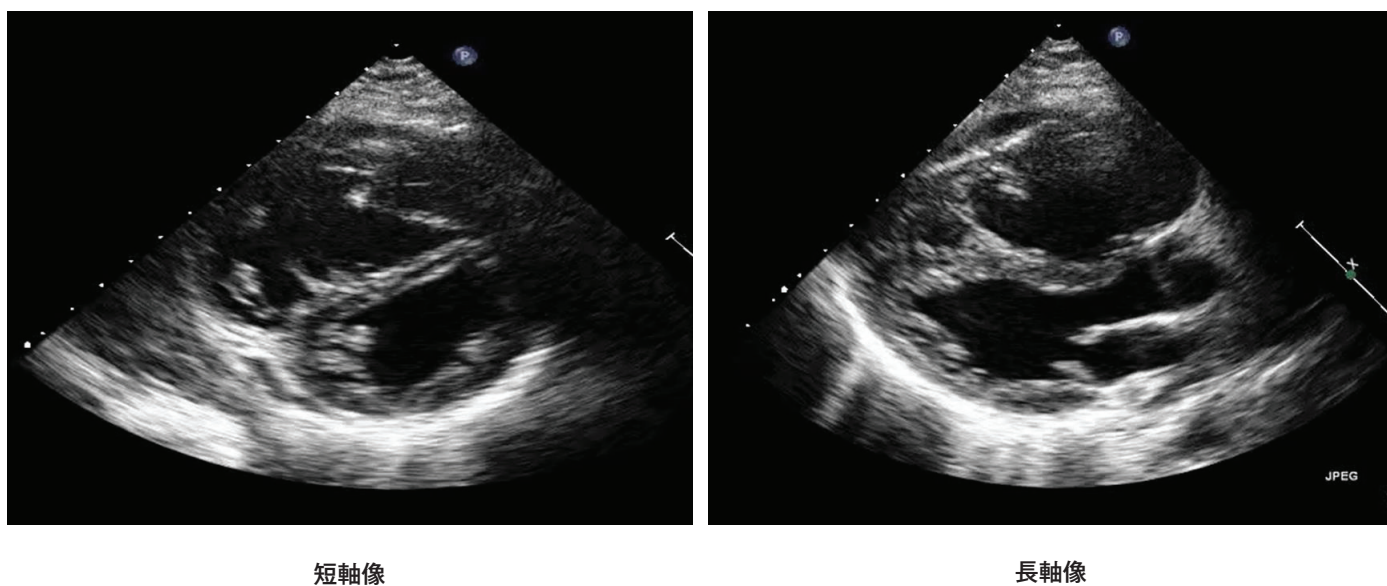


図2 心エコー図所見

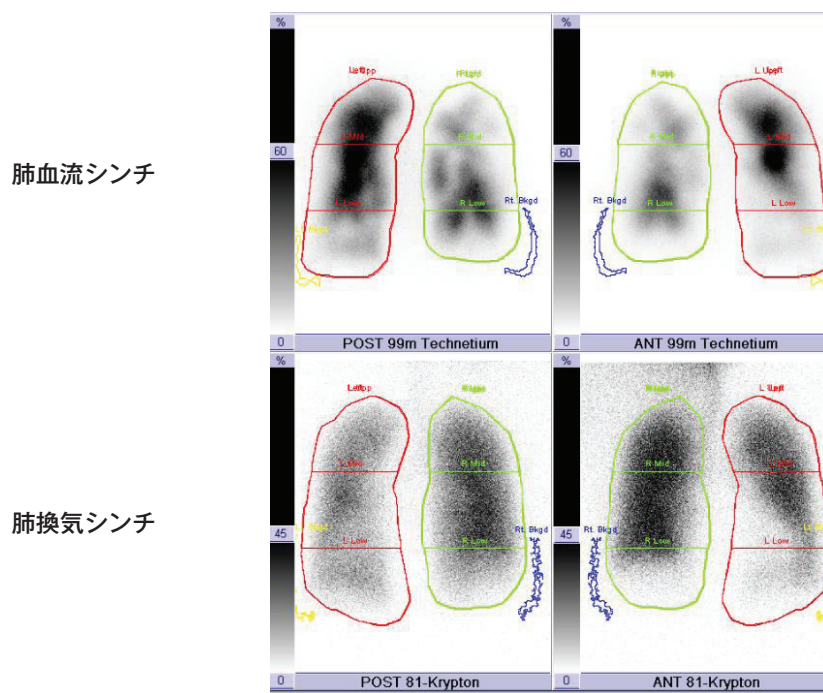


図3 肺換気血流シンチグラフィ

4. 心臓超音波検査(心エコー)

肺高血圧症が疑われる症状や病歴、身体所見を認めた場合、次に行う検査が心臓超音波検査(心エコー)である。心エコーで肺高血圧症と診断されたら、その原因疾患の鑑別を行う。心エコーで肺高血圧症が疑われる所見は、①右室拡大、心室中隔の扁平化(D shape)、②心ドプラ法にて肺高血圧症に特徴的なパターンあるいは三尖弁逆流圧格差が40mmHg以上、③TAPSE(三尖弁輪収縮期偏位)の低下などが挙げられる(図2)。

5. 肺換気血流シンチ

CTEPH 診断の感度・特異度ともに高い検査である。抗凝固療法による治療が6カ月以上経過した後も、換気分布に異常のない区域性血流分布欠損(segmental defects)が認められる。肺辺縁を底辺とする楔型の defect として観察される(図3)。

6. 胸部造影 CT

多列検出器 CTを用いた造影 CT(MDCT) は、CTEPH の診断・治療において肺動脈造影とともに極

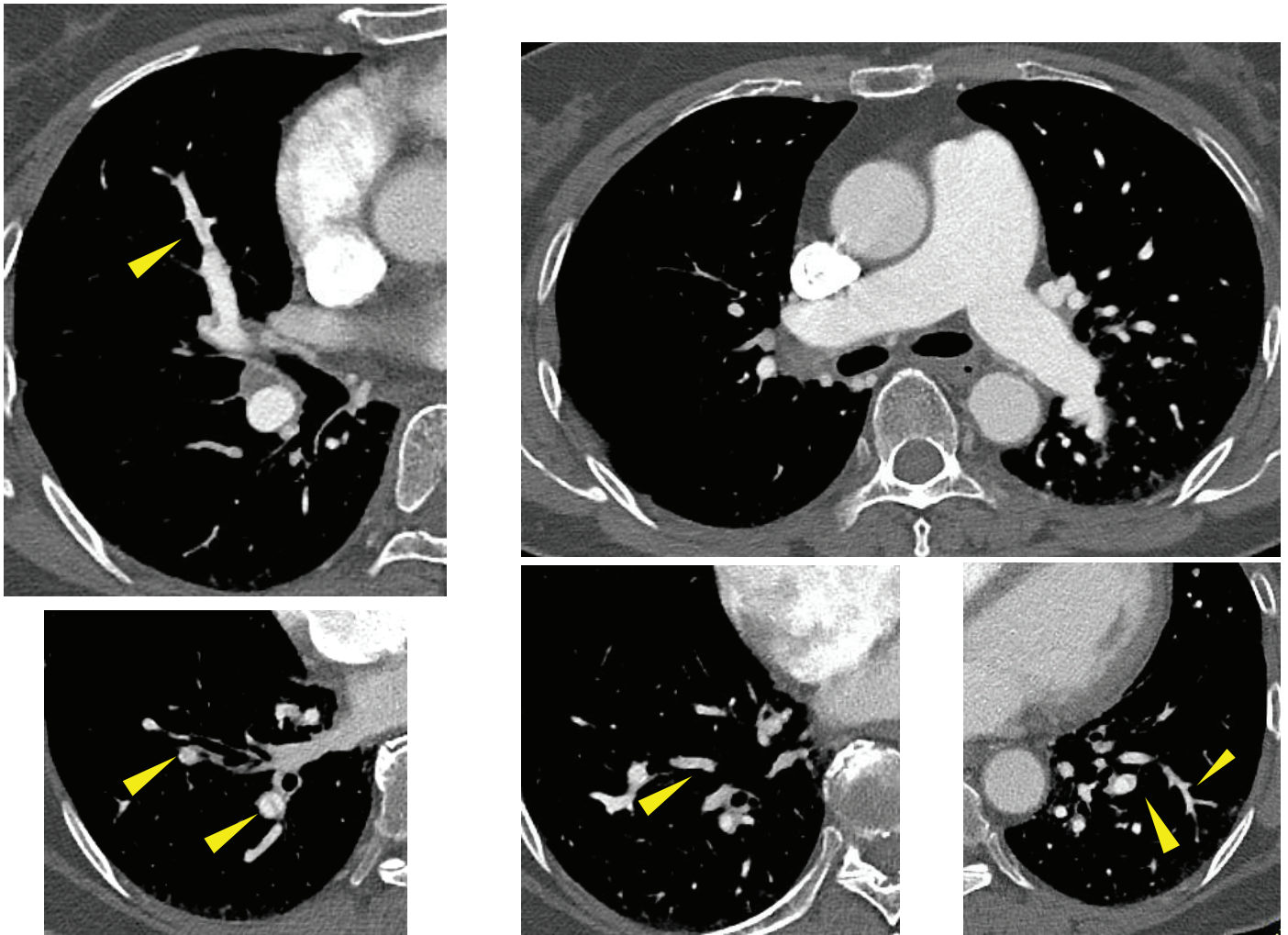


図4 造影CT
末梢区域枝動脈に多数の血栓像を認める。

めて有用である。CTEPHの肺野の特徴としては、すりガラス陰影と低濃度領域が混在するモザイクパターンが知られている。低濃度の領域は肺動脈末梢病変に伴う肺血流量の減少が、高濃度の領域は肺血流が保たれている領域である。また、過去の肺梗塞に伴う陰影もしばしば認められる。近年開発された dual energy CT や subtraction CT は、PEA や BPA の適応決定のために必要な区域血栓の検出を可能にしている。CTEPHでは、急性肺血栓塞栓症を合併した場合以外では通常の血栓塞栓像は認められない。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つの所見のうち少なくともひとつが認められる(図4)。

7. 右心カテーテル検査・肺動脈造影

上記の様々な検査のち、CTEPHの疑いがある場合に右心カテーテル検査ならびに肺動脈造影を行う。

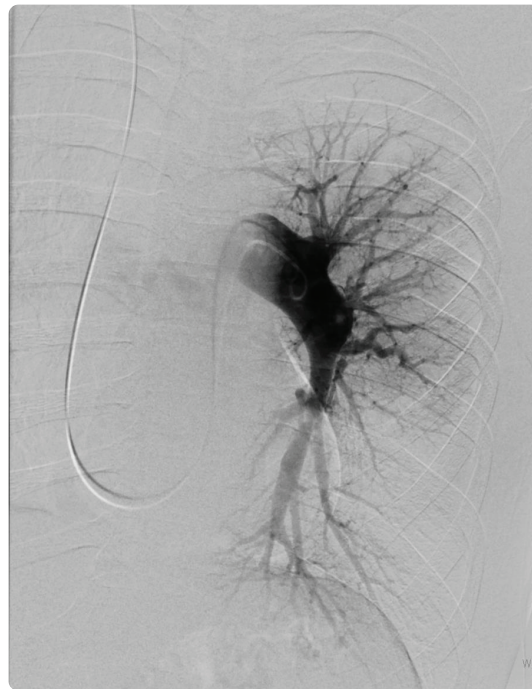
右心カテーテル検査は当施設では内頸静脈穿刺で行っている。高い肺動脈圧や三尖弁逆流の存在、拡大した右房・右室のために、スワングアンツカテーテルを肺動脈へ進めることが時に困難な場合は、ガイドワイヤーを使用する。CTEPH診断のためには、右房圧・右室圧・肺動脈圧・肺動脈楔入圧(PAWP)測定が必要である。CTEPHでは、平均肺動脈圧が25mmHg以上、PAWPが15mmHg以下となる。肺高血圧症にまで到っていない平均肺動脈圧が20mmHg以上25mmHg未満のケースは慢性肺血栓塞栓症(CTED)と呼ばれる。

肺動脈造影は一側ずつ左右の肺を造影する。腎機能に問題がない限り、正面像・側面像に加えて、右前斜位像(45度)・左前斜位像(45度)を撮像している。右前斜位像(45度)・左前斜位像(45度)は、後述するカテーテル治療の際に有用である。息止めをしっかりと行い、鮮明なDSA像を得ることが大切である。CTEPHでは、区域動脈以下の末梢血管での病変の有無が治療方針の



図5 肺動脈造影

左右の肺動脈に広範囲な血流欠損像を認める。



決定に重要である。したがって、区域枝動脈より末梢動脈を撮像するために肺野全体の血管の撮像が可能なX線検出器が必要である。撮影装置としては、冠動脈造影用のシネフィルムでは撮影範囲が狭く、当施設では大型の撮影パネルを備えた頭部血管造影装置を用いて肺全体が映る像を作成している(図5)。

Ⅲ. 治療方法

1. 内科的治療

CTEPHでは、抗凝固薬は手術例も含め生涯服用を継続する必要がある。右心不全症状がある場合には利尿薬を使用する。低酸素血症を呈する場合は在宅酸素療法を行う。肺血管拡張薬のうち、CTEPHでの適応が認可されている薬はリオシグアトのみである。リオシグアトは、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)を刺激することでcGMPの産生を促し、肺血管を拡張させる薬剤である。CTEPHでは、長年の肺動脈圧の上昇に起因する肺動脈性肺高血圧症と同様なmicrovascular diseaseが存在するため、肺血管拡張薬が有効と考えられている⁸⁾。

2. 肺動脈血栓内膜摘除術

(pulmonary endarterectomy: PEA)

抗凝固療法を行っているCTEPH患者治療の第一選択は、胸骨正中切開下の超低体温間歇的循環停止法を用いたPEAである。非常に難易度の高い手術法であり、



図6 肺動脈血栓内膜摘除術にて摘出された器質化血栓

(自験例より)

1990年代から日本に導入され、現在、日本全体では年間50～60例施行されている。初期の病院死亡は84例中7例(8.3%)⁷⁾、その後の5年の75例では2例(2.7%)であった¹³⁾。肺動脈内弾性板と中膜の間を剥離して区域動脈まで追い、器質化血栓を除去する方法である(図6)。PEAの適応基準は、平均肺動脈圧 $\geq 30\text{mmHg}$ 、肺血管抵抗 $\geq 300\text{ dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 、NYHA/WHO機能分類 $\geq \text{III度}$ 、肺動脈の病変中枢端が外科的に到達しうる部位にあること、重篤な合併症がないことが挙げられる。肺葉動脈から区域動脈に狭窄・閉塞を認める中枢型がよい適応である。

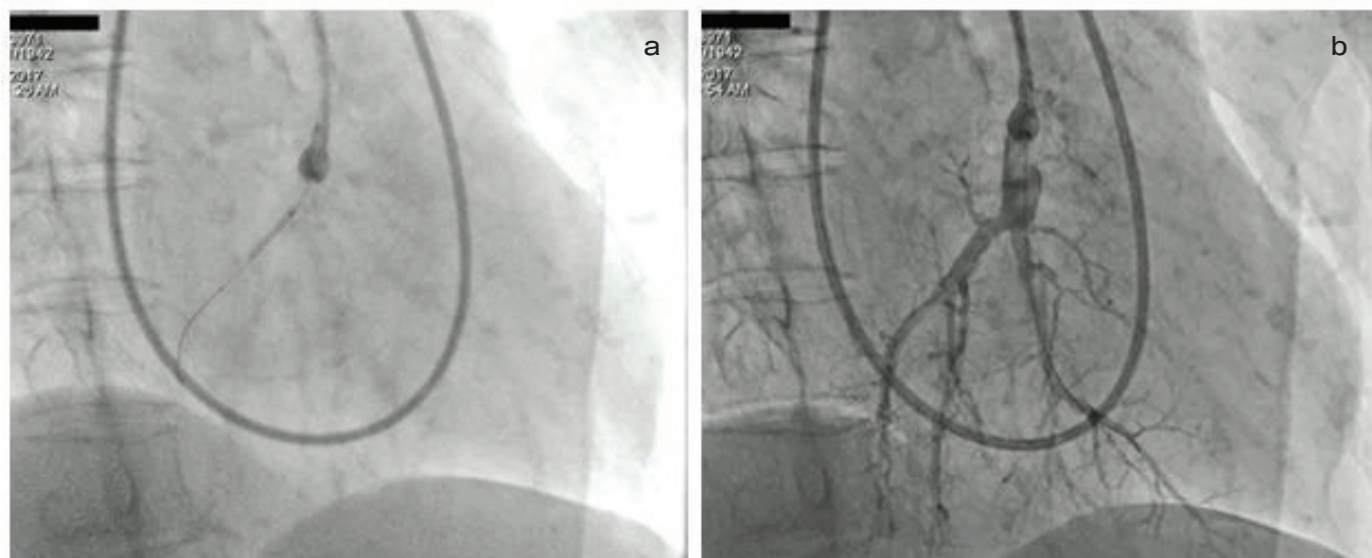


図7 カテーテルによる左下葉への肺動脈血流回復

(a)肺動脈バルーン治療前、(b)肺動脈バルーン拡張術後。左下葉を栄養する肺動脈の血流の回復が認められる。

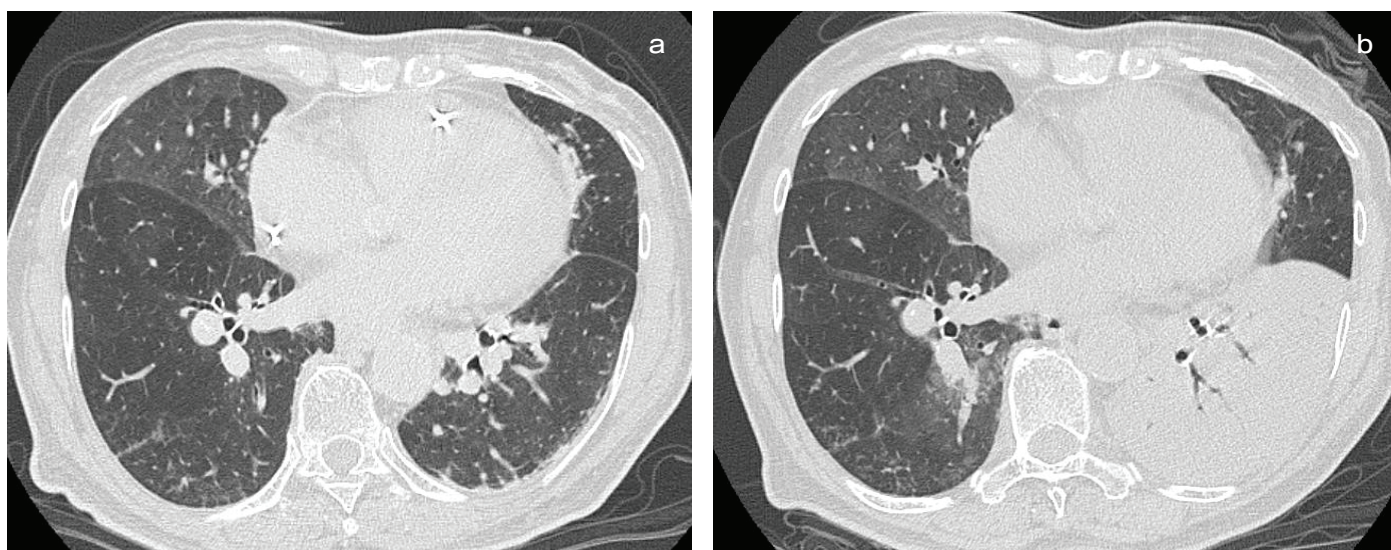


図8 BPA後の再灌流障害

(a)肺動脈バルーン拡張術直後：明かな出血像や肺障害は認められない。(b)肺動脈バルーン拡張術2日目：左下葉に著明な再灌流性障害に伴う肺水腫を認める。

3. バルーン肺動脈形成術(balloon pulmonary angioplasty : BPA)

PEAの適応とならない症例に対してはBPAを考慮する。BPAは、バルーンカテーテルを用いて肺動脈の狭窄や閉塞を解除する治療である(図7)。BPAは、2004～2005年頃より日本で種々の改良がなされ、新しい治療法として世界から注目されるようになった^{9, 10)}。CTEPHでは、肺動脈のほぼすべての肺動脈区域枝に病変が存在するため、BPAは1人の患者あたり通常4回程度のセッションが必要になる。熟練者によるBPAの肺血行動態改善度は、PEAとほぼ

匹敵する。BPAの合併症として、初期には再灌流性肺水腫や手技に伴う血管損傷・気管内出血が高頻度で認められたが(図8)、治療手技に改良が加えられ、合併症は減少傾向にある。

具体的なBPAの対象患者は、①PEAの施行困難例(外科的到達困難な末梢病変、併存疾患、高齢など)、②内科的治療を行ってもNHYA/WHO機能分類Ⅲ度以上、③病状、リスク・ベネフィットを説明した上で、本人(および家族)がBPAを希望する場合等が挙げられる。2015年に全国で1,910セッションのBPAが実施され、およそ320名程度の患者が治療対象とされた

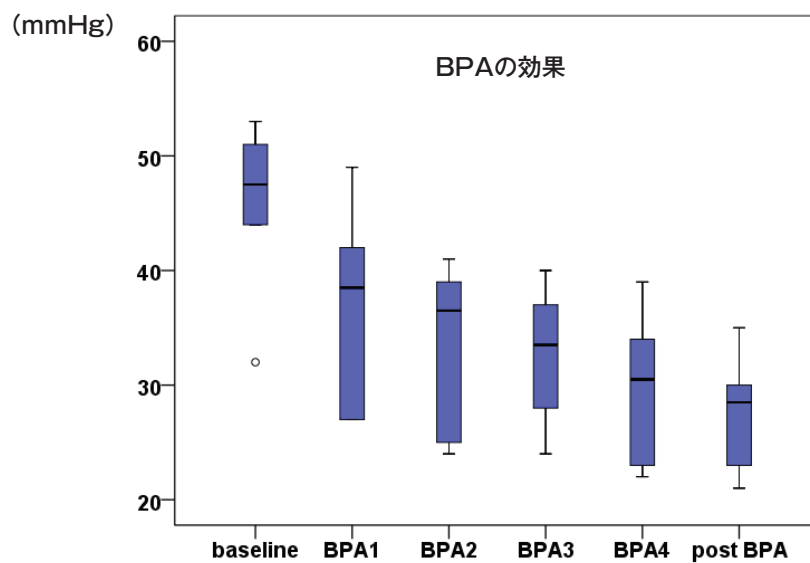


図9 BPAによる平均肺動脈圧の推移

(自施設のデータより)

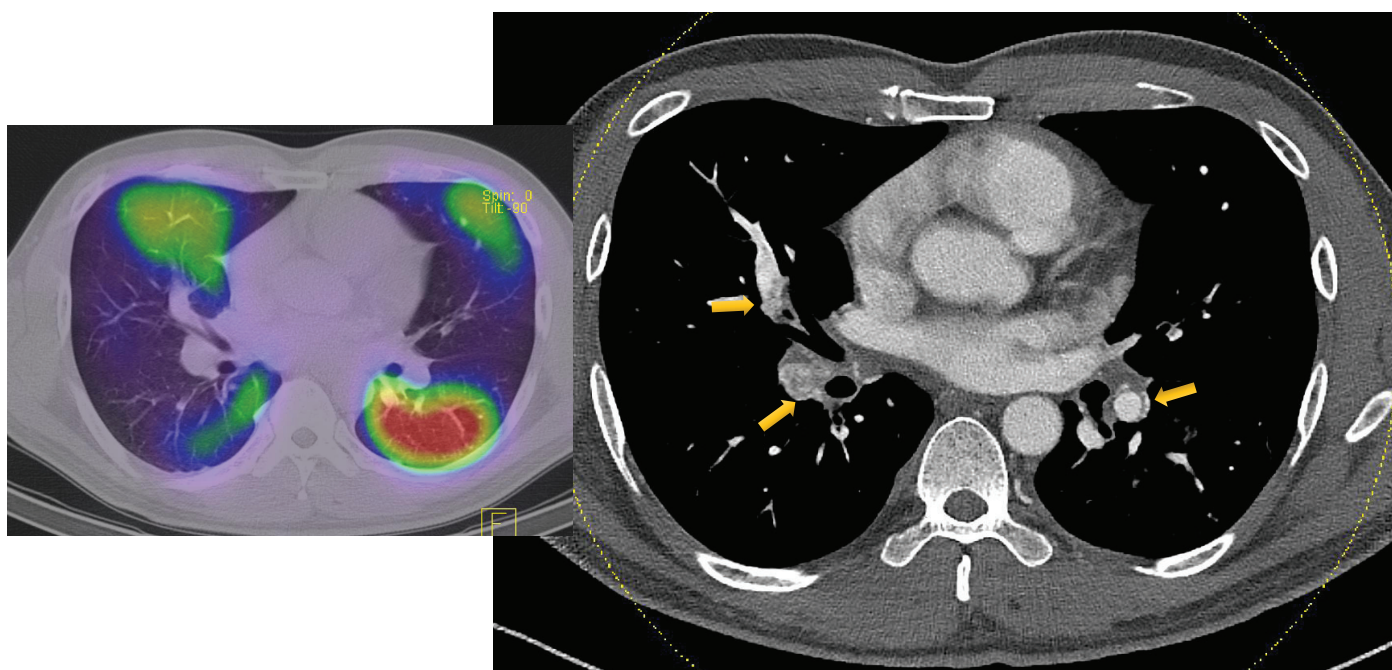


図10 血流シンチグラフィと造影CT併用による区域枝動脈狭窄部位の同定
矢印は器質化血栓(壁血栓ならびにweb)を示す。

と推測される。BPAにより、多くの症例では平均肺動脈圧は30mmHg未満まで低下させることができる。BPA後30日以内の死亡率は0.3%~4%であり、1~2年生存率は97~100%である^{14,15)}。現時点では、長期的な予後改善効果を明確に証明した報告はないが、経過を見ている限りでは、予後は改善しているものと考えられる(図9)。

BPAの戦略を立てる際に当施設で一番重要視して

いることは、CTEPH病変の局在とタイプを術前にしっかり把握することである(図10)¹⁶⁾。肺血管造影、肺換気血流シンチ、造影CTを駆使し、血流欠損の原因となっている区域枝レベルの肺動脈を同定し、まず器質化血栓をターゲットにバルーン拡張術を行っている。具体的な手技としては、内頸静脈あるいは大腿静脈からアプローチする。当施設では右内頸静脈からアプローチする。まず9Frのシースを右内頸静脈より

挿入し、6Fr のロングシースを主肺動脈に留置する。シース留置後はマルチパーパス型のガイディングシースを肺動脈区域枝に engage させる。ガイディングカテーテル engage 後はガイドワイヤーで病変を通過させる。病変タイプのうち、ring like stenosis, web, subtotal 病変は BPA の対象となるが、pouching defect や tortuous 病変は肺動脈を穿孔するリスクが高いため、治療対象からはずしている¹⁶⁾。ガイドワイヤーが病変通過後は、基本的には直径 2.0mm のバルーンにて病変部位を拡張している。CTEPH における肺動脈狭窄は、動脈硬化をベースとした冠動脈病変と異なり、小口径のバルーンで病変を拡張すると、1~2 カ月かけて徐々に血流が増加し病変部位の血管径が太くなり血流が増加してくる。むしろ、病変部位の血管径と同程度のバルーンを使用すると血管損傷が生じ、気道出血等の合併症のリスクとなる。熟練した施設では一度に多くの血管に対して治療を行うが、当施設では初回 BPA の際には肺動脈圧が高く出血のリスクが高いため、数カ所の限られた血管のみを治療対象としている。治療直後は基本的には集中治療室管理とし、問題がなければ一般病棟へ移動している。患者の自覚症状の改善は治療直後には認められないが、1 カ月程度で日動行動範囲が広がっていることに患者が気づくことが多い。

おわりに

CTEPH は、肺高血圧治療の中で最も予後改善が期待できる疾患となった。治療の第一選択は PEA であるが、合併症や高齢のため PEA が施行できない患者も多く存在している。BPA によって、そのような患者に新たな選択枝が広がったことになる。しかしながら、BPA に伴う合併症の頻度は比較的高く、血管内治療という観点に加え、肺高血圧症という病態を解除するための治療であることを認識しながら行わないと、術者に予期せぬ合併症が生じる可能性がある。

文 献

- 1) 肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版) - 日本循環器学会 http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_fukuda_h.pdf. 2019 年 4 月 19 日閲覧.
- 2) Simonneau G, et al : Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019 ; **53** : 1801913 : DOI : 10.1183/13993003.01913-2018.
- 3) Kim NH, et al : Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019 ; **53** : 1801915 : DOI : 10.1183/13993003.01915-2018.
- 4) Pengo V, et al : Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004 ; **350** : 2257-2264.
- 5) 中西宣, 他 : 慢性肺血栓塞栓症例の肺血行動態と長期予後に関する検討. *日胸疾会誌* 1997 ; **35** : 589-595.
- 6) Riedel M, et al : Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982 ; **81** : 151-158.
- 7) 安藤太, 他 : 慢性肺血栓塞栓症の外科治療. *日外会誌* 2005 ; **106** : 252-257.
- 8) Ghofrani HA, et al : Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013 ; **369** : 319-329.
- 9) Mizoguchi H, et al : Mikouchi H, Ito H, Matsubara H : Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012 ; **5** : 748-755.
- 10) Kataoka M, et al : Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012 ; **5** : 756-762.
- 11) 難病情報センター. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (指定難病 88) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/192>. 2019 年 4 月 19 日閲覧.
- 12) Inami T, et al : Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2016 ; **134** : 2030-2032.
- 13) 安藤太 : 末梢型慢性肺血栓塞栓症に対する血栓内膜摘除術. *呼吸と循環* 2012 ; **60** : 39-48.
- 14) Ogawa A, et al : Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017 ; **10** : e004029.
- 15) Ogawa A, et al : After the Dawn- Balloon Pulmonary Angioplasty for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J* 2018 ; **82** : 1222-1230.
- 16) Kawakami T, et al : Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv* 2016 ; **9** : pill : e003318.