

特集 肺高血圧症の展開 2014

## Topics 7

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の 臨床

—過去から未来へ—

田邊 信宏

要旨：慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態は、血栓の反復由来とする説よりも、静脈血栓はそのトリガーで、病態進行には肺動脈での血栓進展や、細小血管のリモデリングが重要とする説が有力である。従来重症肺高血圧例では内科的治療には限界があり、予後不良とされてきたが、近年、手術成績の向上、非手術適応患者におけるバルーン肺動脈形成術の進歩、肺血管拡張薬により、その予後の改善がみられる。さらに、非手術適応の本症の適応薬としてリオシグアトも承認された。本症は、その存在を念頭に置き診断すれば、治療可能な疾患であることを強調したい。

キーワード：慢性血栓塞栓性肺高血圧症，肺動脈内膜摘除術，  
バルーン肺動脈形成術，換気・血流シンチグラフィ  
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension,  
Pulmonary endarterectomy,  
Balloon pulmonary angioplasty,  
Ventilation-perfusion scintigraphy

連絡先：田邊 信宏

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

千葉大学大学院医学研究院先端肺高血圧症医療学寄附講座（呼吸器内科学）

(E-mail: ntanabe@faculty.chiba-u.jp)

## はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起こし、肺高血圧症を合併するものであり、多くは、労作時の息切れを主訴とする。慢性の定義としては、一般に6ヶ月以上にわたって肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が大きく変化しない病態とされる。その病態も深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) 由来の血栓はトリガーとなるが、種々の要因により血栓が残存、進展して器質化をきたし、非閉塞部位の末梢に肺血管リモデリングによって、病態が進行するという考え方が主流になってきている。また、従来肺高血圧症の重症な例は、内科的治療では限界があり、予後不良とされてきたが、肺動脈内膜摘除術 (pulmonary endarterectomy : PEA) や肺血管拡張薬、加えて、日本ではバルーン肺動脈形成術 (balloon pulmonary angioplasty : BPA) の進歩によって QOL や予後の改善が得られるようになった。本稿では、本症の病態の考え方や治療の変遷、これからの課題について、述べたい。

## CTEPH の歴史 (厚生労働省ガイドライン作成前)

世界で初めて CTEPH に対する器質化血栓の摘除 (血栓内膜摘除ではない) を成功させたのは、1958 年の Allison の報告といわれる<sup>1)</sup>。その後 Cabrol, Sabiston らは、人工心肺スタンバイの下、側方開胸法の血栓内膜摘除術を採用し、サンディエゴの Moser, Daily らは、体外循環下胸骨正中切開法を採用した。現在はサンディエゴグループの Jamieson が確立した、超低体温間歇的循環停止下に両側の血栓内膜摘除を行う方法で行われている<sup>2)</sup>。器質化した血栓が肺動脈壁に固く付着しているため、手術ではこの器質化血栓を内膜とともに摘除する必要がある。さらに進行した CTEPH では肉眼的に血栓が認められない場合もあり、2003 年のベニス会議以後に PEA へと術名の名称が変更になった<sup>3)</sup>。

一方、我が国で最初の CTEPH と考えられる手術例は、器質化血栓のため術死した 58 歳の女性に関する 1969 年の後藤らの報告である<sup>4)</sup>。1982 年、Okubo らは、反復性肺塞栓症の名称を用いて、本症 5 例の臨床的特徴につい

て報告をした。1984 年、増田らは、胸骨正中切開法での手術成功例の報告をした。さらに 1985 年、厚生省循環器病研究委託費「血栓塞栓性肺血管疾患の診断と治療に関する研究班 (吉良班)」が組織され、22 例の CTEPH 症例が報告された。1986 年、国立循環器病センターの中島は 5 例の手術例 (うち 2 例開胸法、3 例胸骨正中切開法) を報告し、1986 年、千葉大学の中川は開胸法で手術を行い、1990 年に同法における 7 著効例の報告をした。

## ガイドラインの歴史

1996 年、厚生省呼吸不全班 (栗山班) によって本症の診断基準が作成され、1998 年、特定疾患治療給付対象疾患に認定された。また、1999 年に呼吸不全班より治療選択指針が示された<sup>5)</sup>。その後の手術成績の向上から、2006 年に日本循環器学会と呼吸不全班より改訂治療選択指針が示された。さらに、2012 年に日本循環器学会のガイドラインが改訂され BPA を含む治療選択指針が示された (図 1)<sup>3)</sup>。2013 年 12 月には、ニースの会議の成果に基づく診断アルゴリズムならびに治療アルゴリズムが示された<sup>6)</sup>。日本の治療選択指針では、手術に次いで BPA の適応を考慮するとされているが、ニースのアルゴリズムでは、肺血管拡張薬使用後の研究的治療の位置づけとなっている (図 2)<sup>3)6)</sup>。

## 疫学と日本の CTEPH の特徴

我が国における、急性例および慢性例を含めた肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism : PTE) の発生頻度は、欧米に比べ少ないと考えられている。2006 年の佐久間らの調査からすると、米国の 1/8 と推定されている。米国では、急性 PTE 生存症例の約 0.1~0.5% が CTEPH へ移行するものと考えられてきた。しかし最近、急性例の 3.8% が慢性化したと報告された。一方、急性例の 0.57%、明らかな要因のない急性例の 1.5% との報告もみられる。APTE 後 5 年間経過観察した報告では、43.5% が 1 年後心エコー上の推定収縮期肺動脈圧 > 30 mmHg または右室収縮不全を認め、5.1% が推定収縮期肺動脈圧 > 40 mmHg で、そのうち 75% が 5 年以内に肺血栓内膜摘除術を受けたとされる。また、6 週後の心エ

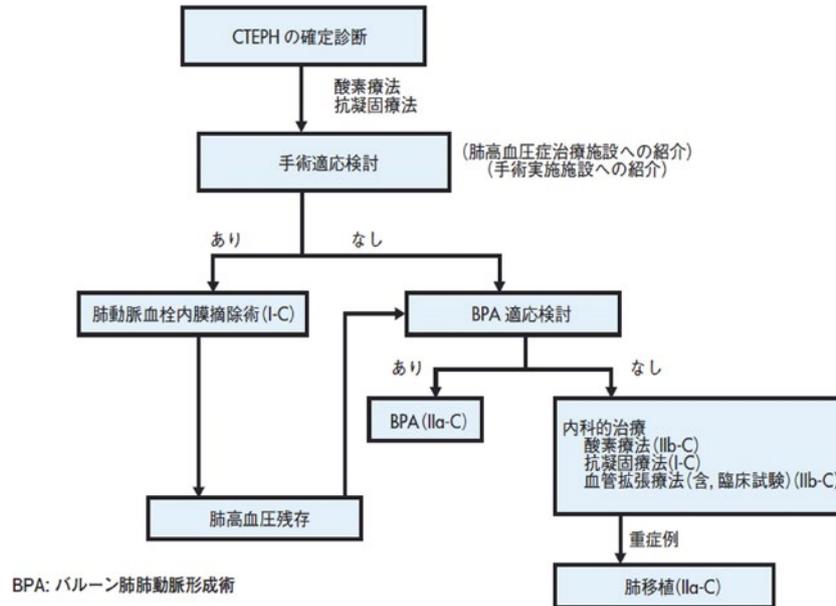


図1 慢性血栓性肺高血圧症の治療。  
(文献<sup>3)</sup>より引用)

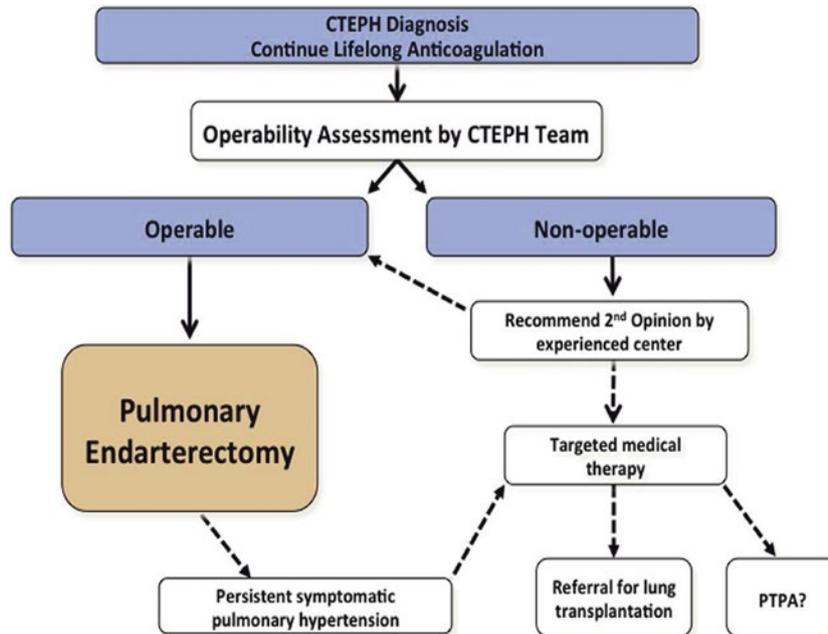


図2 CTEPH 診断・治療アルゴリズム (ニース).  
(Kim ら<sup>6)</sup>より引用)

コーによる評価が、CTEPH の予測に有用とされており、本症への移行を念頭に置いた経過観察が必要である<sup>7)</sup>。

2011 年度の治療給付対象者は 1,810 名で、うち 1,022

名の臨床調査個人票の解析では、我が国の症例は 3:1 とわけて女性に多い。欧米の大規模レジストリーの結果では性差を認めないことから (女 1: 男 1)、我が国の

特徴と考えられる。記入時年齢は  $66 \pm 13$  歳、発症時年齢  $60 \pm 13$  歳で、2007 年度の  $62 \pm 13$  歳、 $57 \pm 13$  歳に比して有意に高齢化しており、この傾向は新規登録例に限っても同様であった。また海外例に比して、APTE の既往が少ない、手術例が少なく内科治療例が多い、という特徴を認めた。女性例は DVT の頻度が低いことも報告されており、我が国では女性に多く、DVT の頻度が低い特徴をもち、HLA-B\*5201 と相関するタイプがみられることが報告されている<sup>7)</sup>。HLA-B\*5201陽性例では、中枢に血栓があっても手術による肺血管抵抗改善率の不良な群が存在し、明らかな高動脈炎のような血管炎は認めないものの、炎症機転の関与が示唆されている<sup>7)</sup>。

## ■ 病因、病態解明の進歩

我が国の症例の基礎疾患としては、DVT の既往が 50% に認められ、APTE の既往のある者が 37.2%、このほか、血液凝固異常 (11.7%)、心疾患 (8.1%)、骨盤内手術 (7.2%)、悪性腫瘍 (6.6%) の順に多かった<sup>7)</sup>。海外では、associated medical condition (AMC) (脾摘、脳室-心房シャント、永久型中心静脈カテーテル、炎症性腸疾患、骨髄炎) や甲状腺ホルモン補充療法や癌と本症との関連が報告され、AMC 合併例では、内科治療、手術例ともに予後不良であることが示された。臨床調査個人票の解析からはその頻度は不明であるが、我が国の症例では AMC の合併頻度が低いことも報告されている。

APTE の既往から CTEPH 発症までに、無症状の期間を有する場合があります。この期間の病態進行の詳細は不明である。APTE はトリガーとなるが、血管閉塞の程度 (40% 以上の閉塞) に加えて、血栓反復、肺動脈内での血栓の進展、さらに肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) でみられるような肺細小血管病変 (①亜区域レベルの弾性動脈での血栓性閉塞、②血栓を認めない部位の増加した血流に伴う筋性動脈の血管病変、③血栓によって閉塞した部位より遠位における気管支動脈系との吻合に伴う筋性動脈の血管病変) の関与があると推察されている。

血栓の慢性化の要因として、抗リン脂質抗体の頻度が高いことが報告されているが、凝固異常を認めない例も多い。本症の血中では、第 VIII 因子が高値であること、溶けにくいフィブリン  $\beta$  が存在することも報告されている。AMC 合併に加えて、monocyte chemotactic protein

(MCP)-1 の上昇など炎症機転の関与が、血栓慢性化を助長することが推察されている<sup>8)</sup>。

CTEPH 患者の手術摘出血栓からの分離培養の検討では、内皮様細胞および筋線維芽様細胞 (MFL) が培養され、MFL は高増殖性、高い細胞浸潤能をもつことが示された。また *in vitro* の実験において、MFL が正常肺動脈末梢血管内皮細胞に対して、内皮-間葉形質転換を起こし、オートファジーの抑制、ミトコンドリアの分布異常を伴う細胞傷害を誘導することが示された。加えて、これらの変化は可逆性があり、mTOR 阻害剤であるラパマイシンにより改善がみられた<sup>9)</sup>。別の報告では、器質性血栓には、血管新生を抑制する血小板第 4 因子やタイプ 1 コラーゲンなどが発現し、増殖力の高い細胞の存在、血栓に対する修復過程の異常が慢性化の要因とする報告がみられるようになった<sup>8)</sup>。

## ■ 診断法の進歩

労作時の息切れを主訴とする患者において、本症を疑うことが最も重要であり、心エコー検査で肺高血圧症のスクリーニングを行う。その際、軽度の COPD や喘息のなかに本症が隠れている可能性を、念頭に置く必要がある。PAH との鑑別には肺血流スキャンが有用で、本症では区域性的血流欠損を呈し、血流スキャンが正常の場合、本症は除外される<sup>3)6)</sup>。確定診断は、肺動脈造影または造影 CT で、特徴的所見である① pouch defects (小袋状変化)あるいは造影 CT では mural defects, ② webs and bands, ③ intimal irregularities, ④ abrupt narrowing, ⑤ complete obstruction のうちの少なくとも 1 つ以上を呈すること、および右心カテーテル検査で、肺動脈圧の上昇 (安静時肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上、肺血管抵抗で  $240 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  以上) ならびに肺動脈楔入圧 (左心房圧) が正常 (15 mmHg 以下) であること、を確認することによる<sup>3)</sup>。

撮像時間の短縮および解像度の改善によって、造影 CT 検査は、肺動脈亜区域枝レベルまでの血栓の検出を可能とした。さらに、dual energy CT では、血流イメージを描出することも可能となり、gating を加えた造影 CT によって、右室機能の評価や心室中隔の彎曲度を用いた肺血行動態の予測をすることも可能となった。また、肺動脈肉腫や肺動脈炎、線維性縦隔炎などとの鑑別にも有用である<sup>7)</sup>。さらに、非造影 CT において、モザイクパター

ン（血流のある部位の肺野が高吸収領域，ない部位の肺野が低吸収領域）を呈することが本症の特徴とされる。しかしながら造影CTは，亜区域レベルより末梢の血管の蛇行や枯れ枝状変化，毛細血管の評価は困難で，手術適応決定の際は，いまなお肺動脈造影が必要とされる。最近，肺動脈造影における胸膜下領域の毛細血管相の血流が不良な例は，細小血管病変を示唆し，手術成績が不良であることが報告された<sup>6)</sup>。

## 治療方針

血栓再発予防と二次血栓形成予防のための抗凝固療法が，第一選択となる。慢性であるが，抗凝固療法は必須である。さらに抗凝固療法が禁忌である場合や抗凝固療法中の再発などに対して，下大静脈フィルターを挿入，留置する。本症の生命予後およびQOLは，肺高血圧症の程度に大きく左右されることが知られている<sup>7)</sup>。一般に平均肺動脈圧30 mmHg未満の軽症例の予後は良好とされる<sup>7)</sup>。WHO機能分類2度以上では，付着血栓の近位端が主肺動脈～区域動脈近位部にあり，中枢肺動脈血栓に相応した肺血管抵抗を示す例では，外科治療が推奨される。一方，中枢血栓に相応しない著明な肺血管抵抗高値を示す，区域動脈や亜区域動脈に局限する血栓症例は，手術適応外となり，カテーテル治療や肺血管拡張薬が用いられる（図1，2）。

## 外科治療の適応と手術成績の変遷

我が国においては，1990年ごろまでは，人工心肺を使用しない外側開胸法が主に行われてきたが，現在ではサンディエゴ方式である胸骨正中切開方式による超低体温間歇的循環停止下のPEAが標準術式となっている。手術適応に関しては，Riedelらの内科治療例の報告で，平均肺動脈圧30 mmHg以上の症例が予後不良であったことから，平均肺動脈圧30 mmHg以上で，NYHA III度以上，血栓にアプローチ可能，重篤な合併症がないことが一般的とされるが，NYHA II度例においても，QOLの改善を望む例では手術適応になりうる。1999年の呼吸不全班の治療指針では，当時手術例においてPVR>1,100 dyn・s・cm<sup>-5</sup>の例の成績が不良であったことから，同症例は手術適応外とされた<sup>5)</sup>。しかしながら，その後

PVR高値例でも中枢に血栓がある例では手術成績の改善が認められ，一方，中枢に血栓がある例では内科治療を行っても予後不良であったことから，中枢例ではPVRにかかわらず，手術を行う治療アルゴリズムが作成された。一方，従来手術関連死亡率は10%以上と高率なことが問題点とされ，Jamieson, Thistlethwaiteらは，術中標本について，タイプ1（頻度37.7%，手術関連死亡率3.9%）：主肺動脈や葉間動脈に新鮮血栓が存在する，タイプ2（42.6%，4.7%）：区域動脈の中枢側に器質化血栓や内膜肥厚，線維化組織がある，タイプ3（17.5%，6.3%）：遠位側区域動脈～亜区域動脈に内膜肥厚や線維化組織が存在する，タイプ4（2.2%，16.7%）：細動脈の病変で本来手術適応はない，に分類し，タイプ3やタイプ4では死亡率が高いことを報告した。我が国では，安藤らが8.3%，荻野らが8.0%，石田らが7.5%（最近の例）と報告しており，2011年以後4.7%まで低下している。UCSDのMadaniらの最近500例の死亡率は2.2%まで低下し，手術件数の多い施設ほど，手術関連死亡率が低いことが報告されている。手術後遠隔成績は，Madaniらは5年生存率82%，10年生存率75%，我が国では，荻野らが5年生存率86.4%，石田らが原病死回避率5年で84%，10年で82%と報告し，周術期さえ乗り切れば良好である<sup>27)</sup>。

## 内科治療の現況

非手術適応のCTEPHに対するボセンタン(bosentan)の大規模比較試験は，主評価項目である6分間歩行距離の改善に差がみられなかった。昨年，非手術適応ならびに術後残存PHに対するリオシグアト(riociguat)の大規模比較試験の結果が報告され，6分間歩行距離(+46 m, プラセボとの差)，肺血管抵抗(-246 m)が有意に改善した<sup>10)</sup>。さらに，6分間歩行距離の改善はその後1年間持続し，1年生存率97%と良好であった。加えて，イギリスの報告では，2003年以後の内科治療例は2001～2002年の例に比較し予後の改善がみられ，その原因としては，2003年以後例の90%が肺血管拡張薬で治療され，なかでもエンドセリン受容体拮抗薬とホスホジエステラーゼ-5(PDE-5)阻害薬の使用頻度が高いこと，日本においても，西村により，2005年以後のPVR>300 dyn・s・cm<sup>-5</sup>の内科治療例の5年生存率は87.3%で，以前に比して改善がみられ，うち半数以上の例でPDE-5阻害

葉やボセンタンが使用されていることが報告された<sup>7)</sup>。

## BPA の成績

2001年 Feinstein は、18例にBPAを施行し、平均肺動脈圧は $43.0 \pm 12.1$  mmHg から  $33.7 \pm 10.2$  mmHg へと改善されたが、18例中11例で肺水腫、3例で人工呼吸、1例で死亡と報告し、その後の手術成績の向上もあり普及しなかった。近年我が国においては、一度の施術では1葉以内2亜区域程度にとどめること、過度な拡張を避けるなどの工夫により、BPAの有効例が集積され、Mizoguchi は68例(周術期死亡率1.5%)、Kataoka は、29例(3.4%)、Sugimura は、12例(0%)を報告し、1~2年の生存率も90%以上と良好である<sup>37)</sup>。しかしながら方法に関しては、内頸または大腿アプローチ、血管内超音波使用の有無、血管拡張薬の前治療の必要性(以前はエボプロステノールをはじめ血管拡張薬を使用)など、統一はとれていない。最近のAndersenの報告では、死亡率10%と高く、熟練度あるいは人種差が成績に影響する可能性もある。しかしながら、末梢血栓、高齢、合併症などで、手術困難であった症例の予後やQOLを改善した点、我が国で改良が加えられたBPAの意義はきわめて大きい。

## 今後の展望

CTEPHは、予後不良の病気から、手術、BPA、そして肺血管拡張薬によって、予後が改善し、診断がつきさえすれば、コントロール可能な病気となった。一方、細小血管病変の病態への関与は推察されるが、CTEPHのメカニズムの解明は進んでいるとはいえ、その大きな要因として、適切な動物モデルがないことがあげられる。さらに、急性例における慢性化予測、慢性化の予防という観点からの研究、対策は行われていない。またPEAの適応は、熟練した心臓外科医の判断によるべきであるが、多くの施設では、その判断がないまま肺血管拡張薬が使用され、BPAが施行されている。末梢型で手術の判断に悩むような例ではBPAがさらに普及することが想定されるが、BPAの長期成績によっては、同一の対象例で、前向きに比較していく必要がある。CTEPHはいまなお、2年以上にわたり、軽度の喘息、COPD、運

動不足、肥満、自立神経失調症、うつ病などと診断されたり、慢性のため抗凝固療法が行われることなく経過観察され、診断の遅れから死に至る例もみられる。運動時息切れを主訴とする患者で本症をはじめとする肺高血圧症を念頭に置く必要性を強調したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 田邊 信宏: 講演料 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン, ファイザー), 寄付講座 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン)。

## 引用文献

- 1) Allison PR, et al. Pulmonary embolism. *Thorax* 1960; 18: 273-83.
- 2) Jamieson SW, et al. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 165-252.
- 3) 日本循環器学会器学会, 他. 循環器病の診断と診療に関するガイドライン. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). 2013; 50-6. [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012\\_nakanishi\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf)
- 4) 後藤 久, 他. 肺塞栓症の1手術経験. *胸部外科* 1969; 22: 505-8.
- 5) 田辺信宏, 他. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における外科的および内科的治療指針. 平成11年度呼吸不全調査研究報告書 2000; 196-9.
- 6) Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92-9.
- 7) Tanabe N, et al. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig* 2013; 51: 134-46.
- 8) Lang IM, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462-8.
- 9) Sakao S, et al. Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res* 2011; 12: 109.
- 10) Ghofrani, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 2013; 369: 310-29.

## Abstract

### Clinical perspectives of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From the past to the future

Nobuhiro Tanabe

Department of Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension and Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

A paradigm shift in our understanding of the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) has recently occurred. We previously believed that recurrent pulmonary embolism might be a major cause of CTEPH. However, recent evidence suggests that venous thromboembolism might be a trigger, and *in situ* thrombosis in the pulmonary artery and small-vessel vasculopathy (vascular remodeling) similar to pulmonary arterial hypertension (PAH) could be important to the progression of CTEPH. Pulmonary ventilation-perfusion scans are necessary for the screening of CTEPH. Furthermore, contrast CT scans can detect segmental emboli and are useful for the differential diagnosis of pulmonary vascular disease. However, pulmonary angiography is still the gold standard for assessment of surgical accessibility and small-vessel disease. The prognosis of this disease was poor in the 1980s (5-year survival: ~40%). Pulmonary endarterectomy with median sternotomy under intermittent deep hypothermia has decreased operative mortality to <5% at expert centers. Advances in balloon angioplasty techniques have resulted in marked improvement in pulmonary hemodynamics, quality of life, and survival for inoperable patients in Japan. A soluble guanylate cyclase stimulator (riociguat) has just become available for patients with inoperable or persistent/recurrent pulmonary hypertension after surgery. It must be emphasized that this disease is treatable once patients with dyspnea on exercise have been accurately diagnosed with CTEPH.