

当科における慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) 診療について

田村 洋人 細川 忍 小原 孝仁 原田 貴臣 古川 達也
 栗本 真吾 重清 沙織 米田 浩平 泉 智子 當別當洋平
 元木康一郎 小倉 理代 宮島 等 弓場健一郎 高橋 健文
 岸 宏一 大谷 龍治

徳島赤十字病院 循環器内科

要 旨

肺高血圧症とは安静時に右心カテーテル検査で平均肺動脈圧 $\geq 20\text{mmHg}$ 、肺動脈楔入圧 $\leq 15\text{mmHg}$ と肺動脈圧が高値な状態である。症状として安静時息切れや運動耐容能の高度低下、低酸素血症、失神、浮腫など症状は多岐にわたる。慢性血栓塞栓性肺高血圧症(Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension=CTEPH)は、上記肺高血圧症の定義を満たし、且つ3か月以上の抗凝固療法でも肺動脈慢性器質化血栓の改善を認めない病態と定義されている¹⁾。「急性肺塞栓症」とは異なり、抗凝固剤投与で器質化血栓は溶解されない。根治治療は器質化血栓を外科的に除去する肺動脈内膜摘除術が第一選択である。肺動脈近位に位置する器質化血栓は十分に除去可能だが、遠位部血栓は十分に除去できないこともあり、そのような症例は予後が不良であった。2014年よりバルーン肺動脈形成術(Balloon Pulmonary Angioplasty)の有効性・安全性が向上し普及した。以前は平均肺動脈圧 $\geq 50\text{mmHg}$ の重症CTEPHは無治療では2年生存率20%と予後不良の疾患²⁾であったが、現在は適切に治療すると8年生存率80%以上と劇的に予後改善している³⁾。症状は「息切れや下腿浮腫」などの非特異的で、初期症状発症から診断まで14-24か月を要する報告もある。診断の遅れは肺動脈圧上昇や死亡リスク上昇に繋がる^{4)~6)}。CTEPHは肺高血圧症の中でも適切に治療を行うことができれば「根治」することができる疾患となりつつある。この疾患の認知度向上を期待して本疾患の病態・当院での治療経緯についてご報告させていただく。

キーワード：肺高血圧症，慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH），バルーン肺動脈形成術

はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は肺高血圧症の4群に定義されている疾患である。過去には治療法が限定的で予後が非常に不良であったが、現在様々な治療法が普及し大幅な生存率向上を認めている。当院は2018年からこの疾患の治療に取り組んでいる。症状は息切れなど非典型的なものがほとんどであり、診断に時間を要し、専門施設へ紹介された時には重症化していることも少なくない。この疾患の病態や当院での診療についてご報告させていただく。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension=CTEPH)

1. 疾患定義・病態(図1)

右心カテーテル検査で肺動脈楔入圧(PAWP) $\leq 15\text{mmHg}$ 、平均肺動脈圧(mPAP) $\geq 20\text{mmHg}$ である、3か月以上の抗凝固療法でも肺動脈慢性器質化血栓の改善を認めない¹⁾。以上の2点が診断基準である。右心負荷の一つの指標としてTRPGが挙げられる。「急性」肺塞栓であると急性圧負荷が掛かるが、右室肥大が強くないため60mmHg以下になることが多いと報告されている⁷⁾。息切れ・酸素化低下・エコーで右心負荷所見などがあり急性肺塞栓と診断されても経胸壁心エコー検査で治療前のTRPGが60-80mmHg以上の非常に高値の場合は慢性経過でないと言明できない。CTEPHは急性肺塞栓治療後生存者

の2-3%に発生すると報告されているが、急性肺塞栓症と診断された症例の中に最初からCTEPHを合併していた症例も含まれていると考えられている。TRPG60-80mmHg以上の高度な右心負荷があるが息切れなどの症状が慢性経過であったり、バイタルが比較的保たれていたりする場合はCTEPHの合併も検討する必要がある。

2. 症 状

安静時息切れ、低酸素血症、下腿浮腫などである。特異的な症状はなく、それ故に診断が難しいとされている。

3. 罹患人数・発症率

2019年時点でCTEPHの特定疾患認定人数は4,160人とされている(図2)。有病率100万人に約19人と希少疾患、好発年齢は50-60歳代で女性が多い⁴⁾。息切れ症状はあるが年齢のため更年期と考えている患者も少なくない。症状が相当に進行しないと受診されないことも多い。

4. 検査所見・診断方法

心電図：右脚ブロックや右軸偏位、V1-4に陰性T波を認める。心電図変化が現れない症例もある。

心臓超音波検査：肺高血圧症を示唆する所見である左室圧排像を認める(図3)。

造影CT：明らかな巨大血栓がある場合は造影欠損像として現れるが、急性肺塞栓と異なり明らかな造影欠損像を認めないことも多い。肺塞栓症であるが50%はCTでは診断できないとされている。

肺血流シンチグラフィ：肺血流低下の部分楔状の欠損として現れる(図4)。診断に必須である肺動脈造影検査を行うには、肺血流低下を証明する肺血流シンチグラフィが必要である。しかし、シンチグラフィを撮像できる施設は限られており、それ故に診断が難しい。

5. 肺動脈造影検査・右心カテーテル検査

肺動脈に多数の器質化血栓像を認める(図5)。右心カテーテル検査で上記条件を満たす症例で3か月以上の抗凝固療法でも病態改善を認めないことを確認してようやくCTEPHと確定診断に至る。

6. 内科的治療：在宅酸素療法(HOT)、抗凝固療法、肺血管拡張剤(リオシグアト、セレキシパグ)

リオシグアトは平均肺動脈圧を低下させ且つ6分間歩行試験でも有意に改善を認める⁸⁾。以前はCTEPHの内服薬はリオシグアトのみであったが、セレキシパ

グが2021年より本邦で承認された。双方とも肺動脈圧を低下させ心拍出量を増加させるという特徴がある。

7. 侵襲的治療(図6)⁹⁾

肺動脈内膜摘除術(Pulmonary Endarterectomy=PEA)：中枢温を18度以下に低下させ循環停止し肺動脈内血栓と内膜を中枢より剥離する。近位部がアプローチしやすいので近位部に血栓量が多い症例が良い適応となる。日本全国での年間症例数は50-100例前後となる。施術可能な施設が非常に限定的である。血栓の絶対量を減量することができるため第一選択の治療法である¹⁰⁾。

8. バルーン肺動脈形成術(Balloon Pulmonary Angioplasty=BPA)

頸静脈や大腿静脈よりアプローチする。日本全国での年間症例数は約3,000sessionである。器質化血栓にワイヤーを通してバルーン拡張にて押し潰す。押し潰しているだけなので血栓の絶対量は変わらない。この部分が肺動脈内膜摘除術と大きく異なるが、カテーテル治療であるのでより末梢を治療することができる上、低侵襲での治療が繰り返し可能である。器質化血栓付着部分を拡張することにより器質化血栓が一部肺動脈壁から隔離される。フリーとなって肺動脈壁が進展し、肺動脈が拡張する。この時フリーとなった肺動脈壁は肺動脈圧により術後も自然に拡張を続けるためフォローアップ時に内径が術直後よりも拡大しているという特徴がある(図7)¹¹⁾。血管を経皮的にバルーン拡張する手技として当科で代表的なものは経皮的冠動脈拡張術(PCI)である。PCIでは冠動脈径と同径サイズのバルーンで拡張することが多い。BPA開始初期はPCIと同様に肺動脈径と同径サイズのバルーンで拡張していたが、肺動脈が損傷しコントロール不能な咯血を認めることが増えるなど死亡例が多発していた。2014年より岡山医療センターの松原広己医師らによりBPA手技が洗練された。肺動脈圧高値の治療初期は小径のバルーン(2mmや3mm)で拡張する。そうするとフォローアップ時に自然と血管径が拡張している。肺動脈圧が低下した時点で肺動脈径と同径サイズのバルーンで拡張するという手法で治療すると合併症発症率が低下した。この治療法が全国に普及し、BPAの治療成績は劇的に改善した。当院でもこの手法でBPAを行っている。1st sessionでは右肺動脈を、2nd sessionでは左肺動脈の可能な限り多くの区域を小径バルーンで拡張する。

3rd・4th sessionになると肺動脈圧が改善, 1st・2nd session治療血管が自然に拡張しているので, 肺動脈径と同径のバルーンで拡張する(図8, 9, 10).

この治療戦略により安全且つ効率的な血行動態・自覚症状の改善が認められるようになり世界的に普及した.

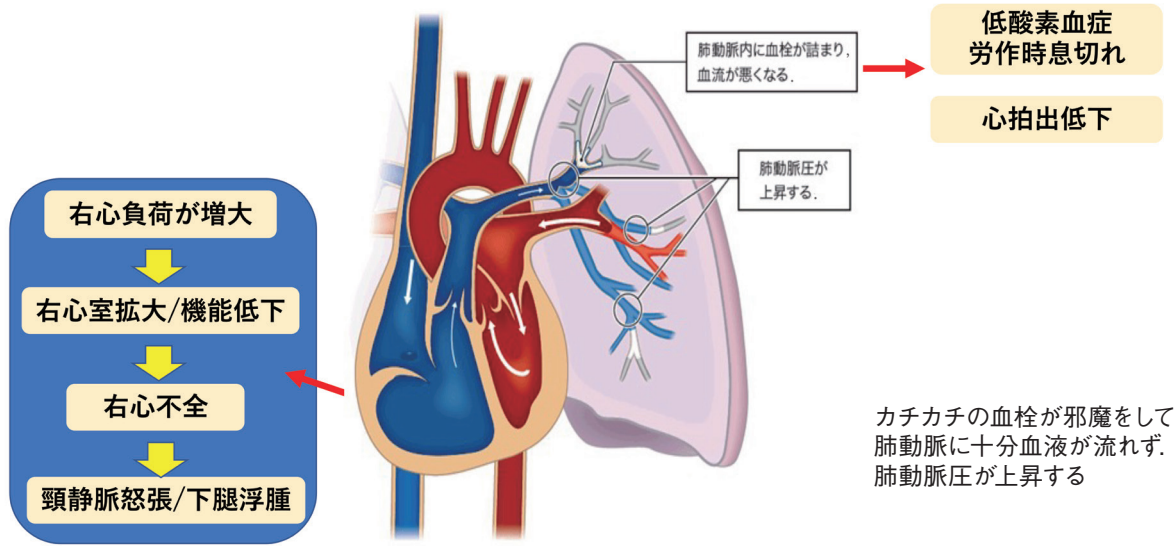
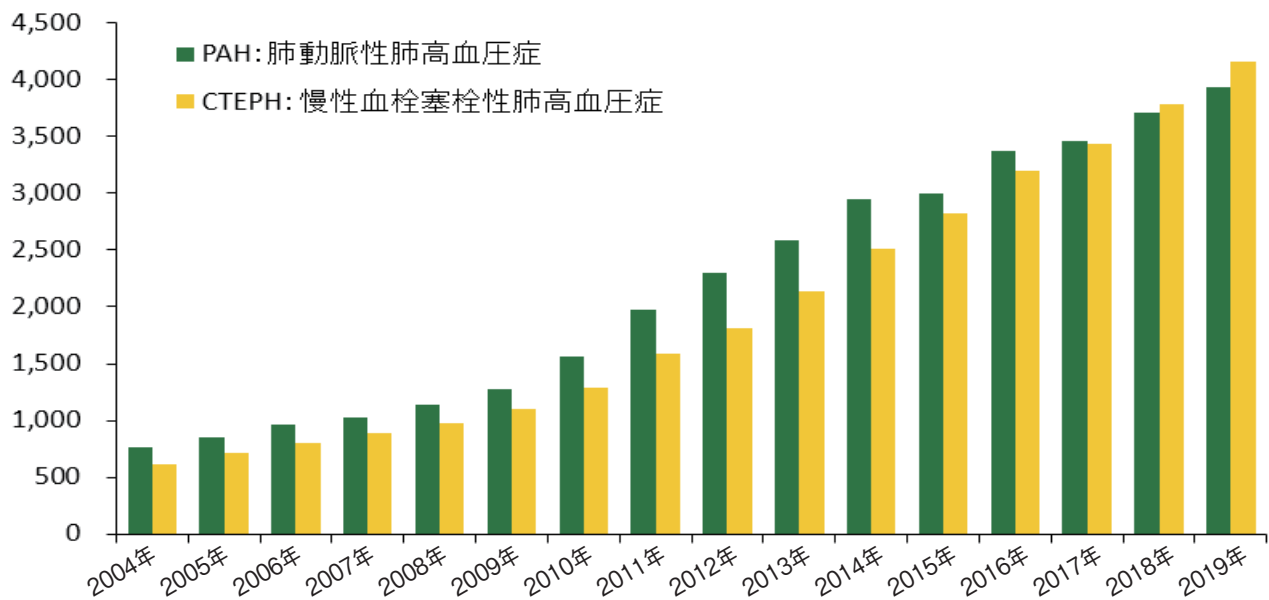


図1 CTEPHの病態

2019年度の慢性血栓塞栓性肺高血圧症の受給者証所持者数は4,160名
(2018年度から2019年度までの増加数は370名)



※2010年度は東日本大震災の影響により, 宮城県及び福島県が含まれていない.

難病情報センター ホームページ 2021年9月現在からの作図

図2 CTEPHの特定疾患認定人数

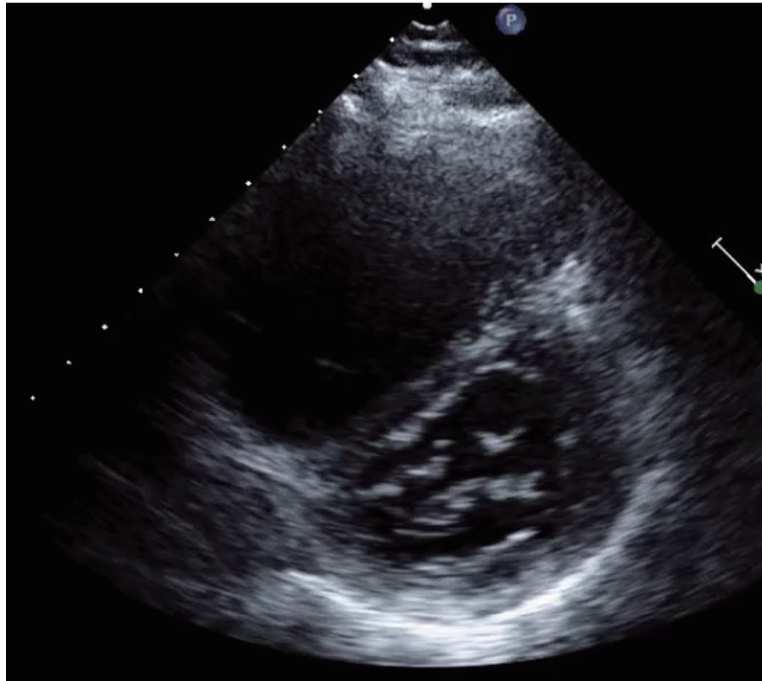


図3 右室が左室に圧排されるD-shapeを認める.

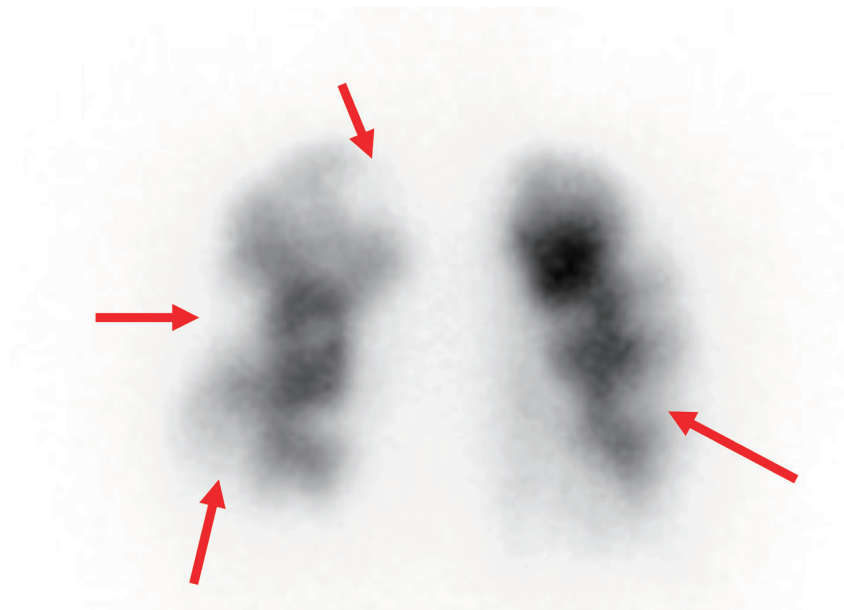
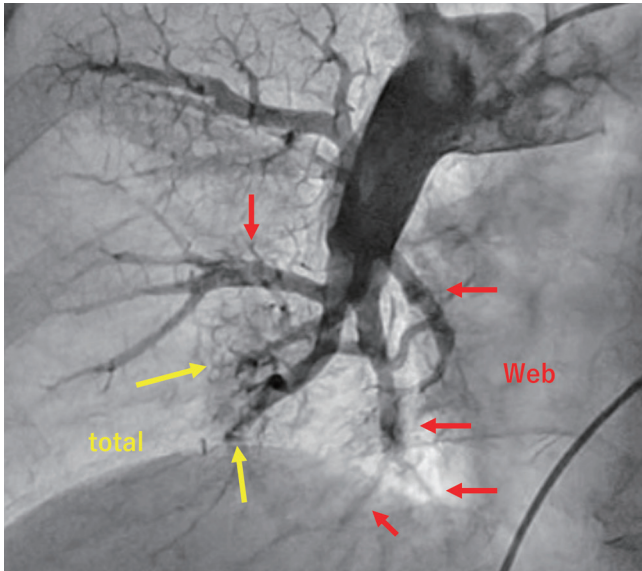


図4 肺血流低下の部分楔状の欠損として現れる(赤矢印).



右心カテーテル検査

PCWP : 15mHg

PAP : 86/30

(54)mmHg

RVP : 85/7mmHg

RAP : 11mmHg

CO : 4.44L/min

PVR : 8.55Wood

図5 当院自検例の肺動脈造影. Total病変は肺動脈が完全に途絶している部分である(黄矢印). Web病変は器質化血栓により狭窄を認めたり, shaggyに見えたりする部分である(赤矢印). 右心カテーテル検査では高度な肺高血圧症を認める.

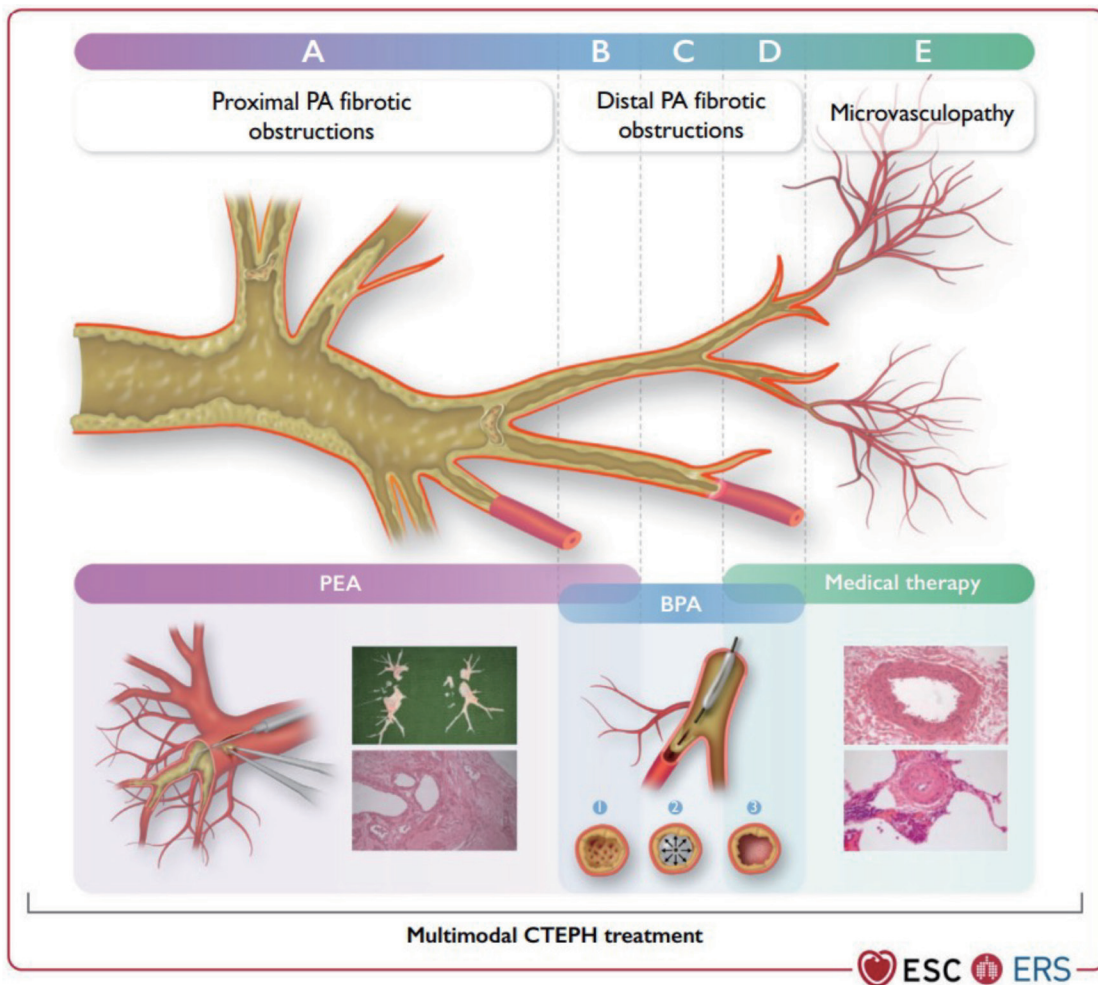
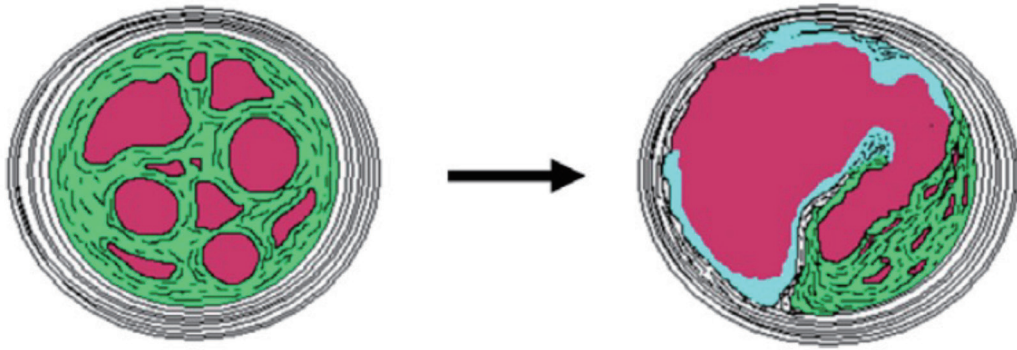


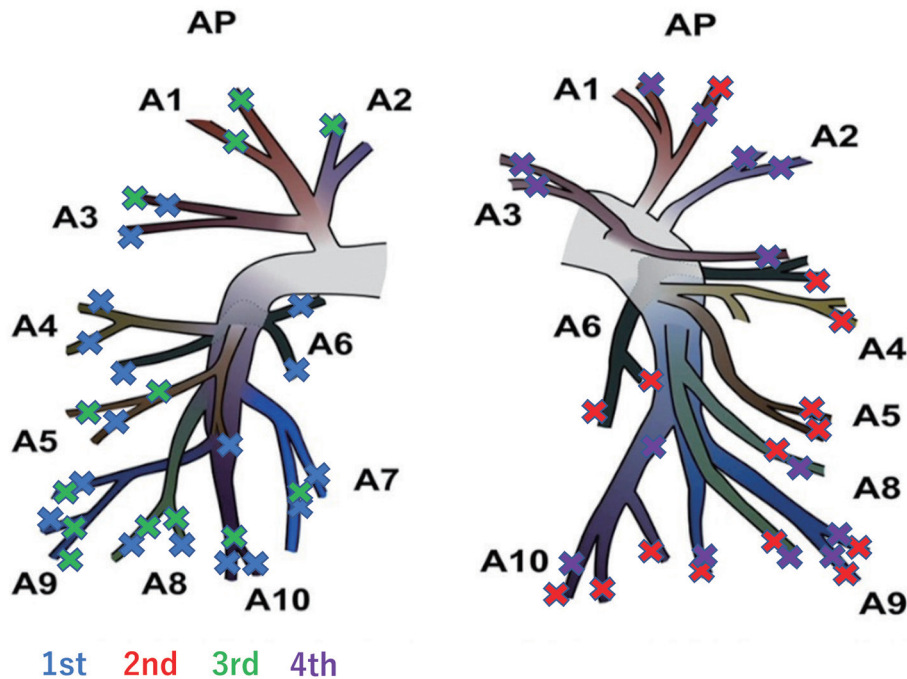
図6 一般的なCTEPH治療. 近位部病変はPEAが選択され, 外科的にアプローチできない遠位部病変はBPAが選択される. より末梢病変は肺血管作動薬で治療となる.



器質化血栓付着部分を拡張することにより器質化血栓が一部肺動脈壁から隔離される。フリーとなって肺動脈壁が進展し、肺動脈が拡張する。フリーとなった肺動脈壁は肺動脈圧により術後も自然に拡張を続けるためにフォローアップ時に内径がむしろ術直後よりも拡大している。

Masashi Kitani, et al. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7:857-859

図7 BPA前には器質化血栓に多数の再疎通による小チャネルが存在している。そのいずれかをバルーンで拡張することにより、BPA後には器質化血栓自身が血管壁から剥離され圧排される。



- ① 1st, 2nd BPAでは肺血管に対して小さめバルーンで拡張する。
- ② 肺動脈圧が低下したところでもより難しい箇所の治療や大きめのバルーンで拡張する。

Stella Chausheva, et al. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2019; 158: 604-614

図8 当院での治療戦略

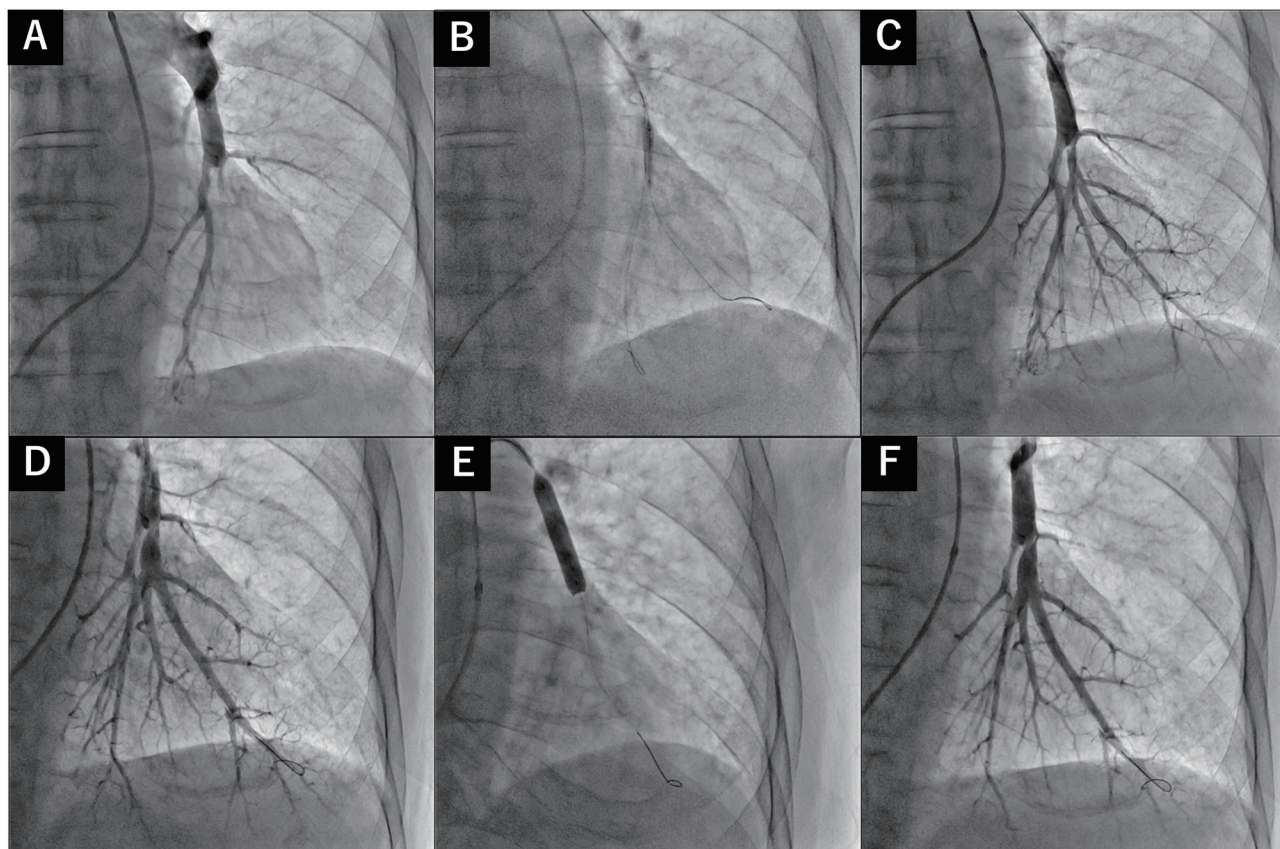


図9 A: 左A10subtotal, B: 4 mmのバルーンで拡張, C: 治療後,
 D: 2 か月後に同部位を造影すると自然に拡張している,
 E: 7 mmのバルーンで拡張, F: 治療後, 合併症なく大きく拡張する事ができた.

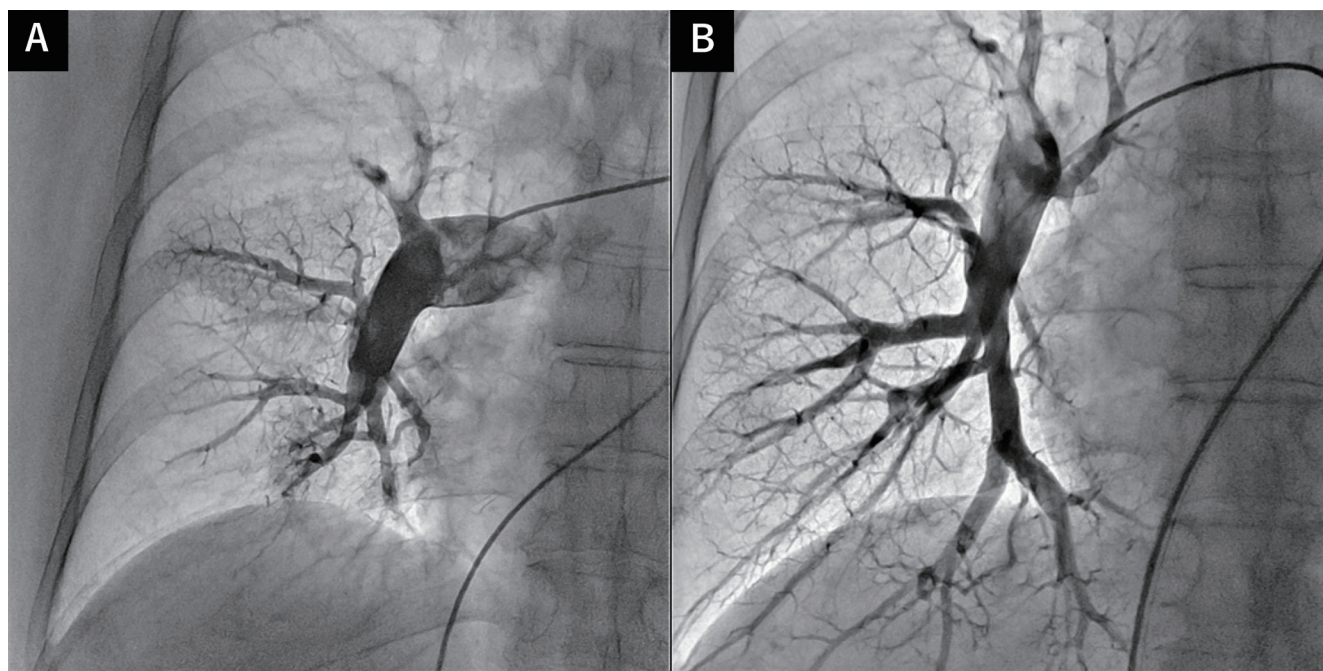


図10 A: 治療前 mPAP=54mmHg, B: 4th BPA後 mPAP=27mmHg

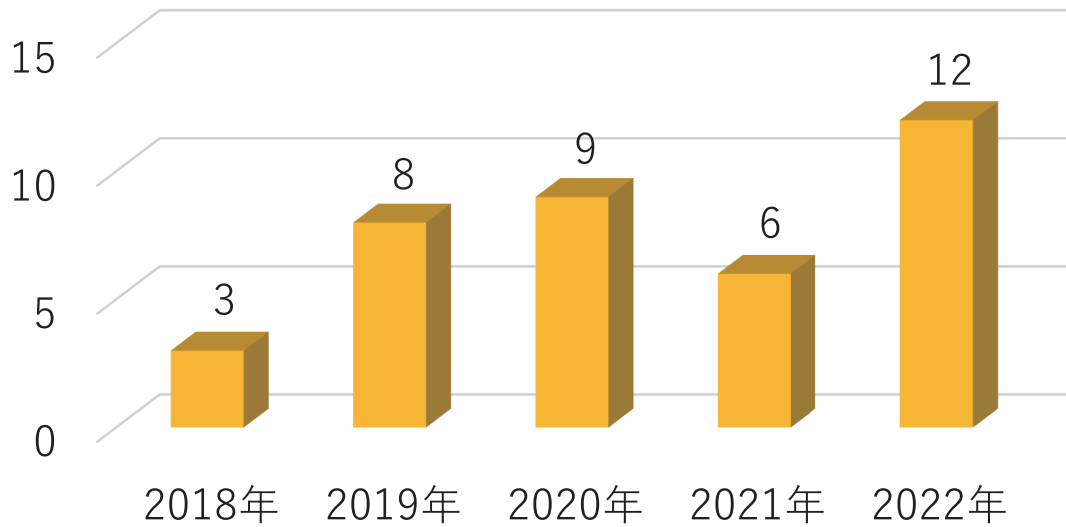


図11 当院でのBPAセッション数

年齢・性別	病型	治療	術前mPAP (mmHg)	術後mPAP (mmHg)	術前6MWT(m)	術後6MWT(m)
50歳代男性	末梢	4th BPA	40	26	510	523
80歳代男性	中枢	3rd BPA	42	26	284	321
60歳代女性	末梢	5th BPA	54	27	311	634
70歳代女性	末梢	4th BPA	40	18	230	461
60歳代女性	末梢	4th BPA	39	18	289	407
70歳代女性	末梢	3rd BPA	34	22	157	426
50歳代女性	中枢・PEA術後残存	PEA→2nd BPA	45→15(PEA後)	13	300→565(PEA後)	656
60歳代女性	中枢	1st BPA→PEA	42	22	230	461
80歳代女性	末梢	3rd BPA	33	18	445	431
70歳代女性	AcutePE on CTEPH	4th BPA	45	18	未測定	440
70歳代男性	末梢	3rd BPA	52	30	399	428
70歳代女性	末梢	2nd BPA	31	24	510	580
70歳代女性	中枢	1st BPA	68	治療待機中にCPAで搬送，ECMO下BPAも死亡		

図12 当院でのBPA治療成績

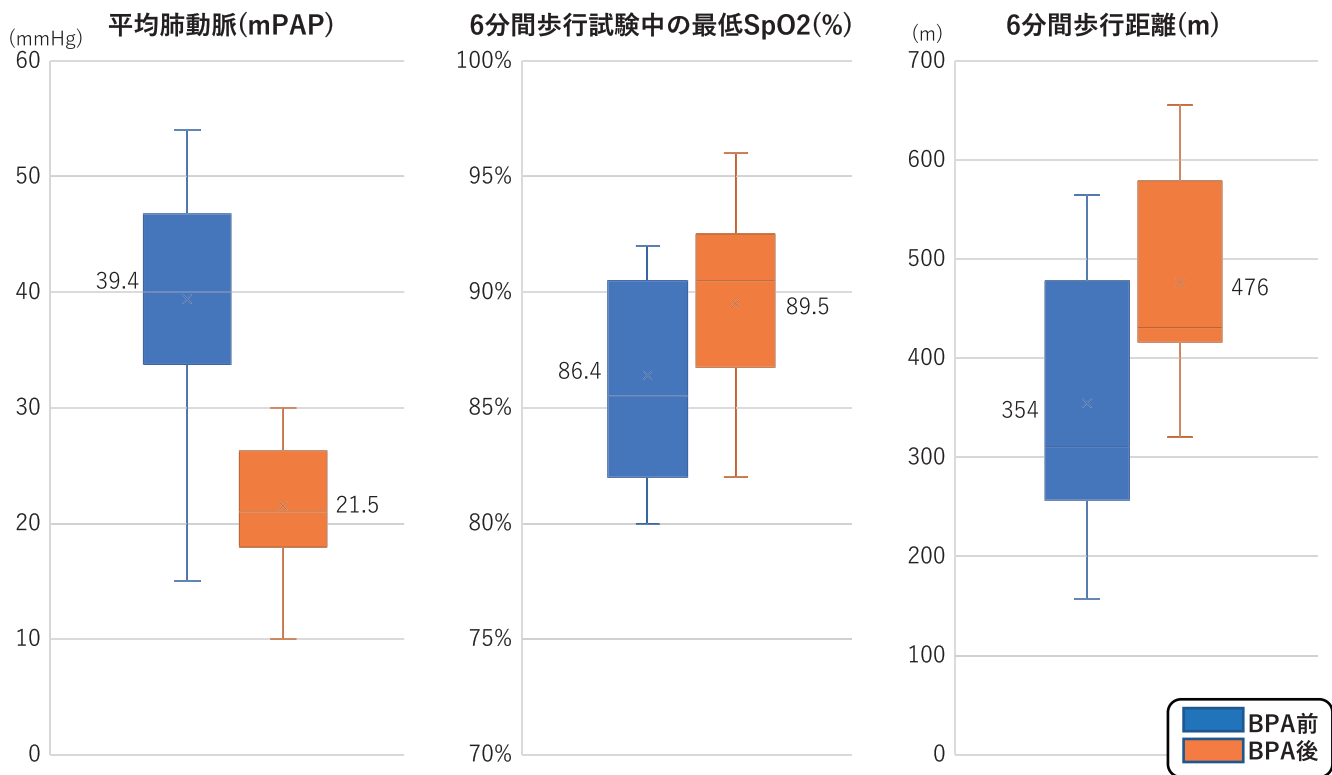


図13 当院でのBPA前後の平均肺動脈圧, 6分間歩行試験中の最低SpO2, 6分間歩行距離の推移 (n=10)

当院での診療・治療成績・今後の展望

CTEPHは希少疾患であり症例数はまだそれほど多くはないが、当科では2018年より37sessionのBPAを行っている(図11)。治療目標はmPAP ≤ 20mmHgもしくは造影上認められる全ての器質化血栓病変へのアプローチとしている。治療完了までおおよそ4session前後となっている。BPA施行後はほとんどの患者でmPAPの低下を認め、自覚症状は劇的に改善している(図12, 13)。労作時に著明な低酸素を認め、数年間HOT導入されていた患者が、治療後に酸素化改善しHOT離脱に至った症例もある。mPAP=68mmHgの重症CTEPHの患者は救命することができなかった。左室圧より右室圧が高い状態が継続したため血行動態が破綻し、心停止に至ったと考える。今まで徳島県内でのCTEPH治療は薬物療法導入のみであった。侵襲的加療のためには他県の実施施設に依頼し、数回ほど往復しなければならなかった。HOT導入されている患者や高齢の患者には

頻回の移動は負担が掛かる可能性がある。現在、徳島県内のCTEPH患者の早期診断・治療介入のために、徳島大学病院と連携を行っている。明らかな中枢型では絶対的な外科手術の適応だが、末梢型であれば当院でBPAを行い、徳島県内で治療を完結することができる。この疾患は認知度が低く、症状も息切れのみで正確に診断がなされていない患者も一定数いると考えられる。慢性的な息切れ、心エコー検査で左室圧排像など肺高血圧症を示唆する所見や、「急性肺塞栓症」でもTRPG60-80mmHg以上の高度な右心負荷がある場合は、本疾患を鑑別に入れていただきたい。当院での活動が徳島県内の肺高血圧症・CTEPH診療に貢献できれば幸いである。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Phan K, Jo HE, Xu J, et al : Medical Therapy Versus Balloon Angioplasty for CTEPH : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ* 2018 ; 27 : 89-98
- 2) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al : Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982 ; 81 : 151-8
- 3) Taniguchi Y, Matsuoka Y, Onishi H, et al : The role of balloon pulmonary angioplasty and pulmonary endarterectomy : Is chronic thromboembolic pulmonary hypertension still a life-threatening disease ? *Int J Cardiol* 2021 ; 326 : 170-7
- 4) Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, et al : An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev* 2017 ; 26 : 160121
- 5) Klok FA, Kralingen KW, Dijk APJ, et al : Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010 ; 95 : 970-5
- 6) Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, et al : Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension : results from the European CTEPH Registry. *Eur Respir J* 2018 ; 52 : 1801687
- 7) Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, et al : Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 616-21
- 8) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al : Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 319-29
- 9) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al : 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022 ; 43 : 3618-731
- 10) Papamatheakis DG, Poch DS, Fernandes TM, et al : Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020 ; 76 : 2155-69
- 11) Kitani M, Ogawa A, Sarashina T, et al : Histological changes of pulmonary arteries treated by balloon pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2014 ; 7 : 857-9

The Department's Treatment for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Hiroto TAMURA, Shinobu HOSOKAWA, Takahito KOHARA, Takaomi HARADA
Tatsuya KOKAWA, Shingo KURIMOTO, Saori SHIGEKIYO, Kohei YONEDA, Tomoko IZUMI
Yohei TOBETTO, Koichiro MOTOKI, Riyo OGURA, Hitoshi MIYAJIMA, Kenichiro YUBA
Takefumi TAKAHASHI, Koichi KISHI, Ryuji Ohtani

Division of Cardiology, Tokushima Red Cross Hospital

Pulmonary hypertension is a condition of high pulmonary artery pressure with a mean pulmonary artery pressure ≥ 20 mmHg and pulmonary artery wedge pressure ≤ 15 mmHg by right heart catheterization at rest. Its symptoms include shortness of breath at rest, severely impaired exercise tolerance, hypoxemia, syncope, edema, and a wide range of other symptoms. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is defined as a condition that meets the above definition of pulmonary hypertension and in which chronic organizing thrombi in the pulmonary arteries do not improve with anticoagulation therapy for more than 3 months¹⁾. Unlike in "acute pulmonary embolism", anticoagulants do not dissolve organic thrombi. The first choice of curative treatment is pulmonary artery endarterectomy, in which an organic thrombus is surgically removed. Organized thrombi located proximal to the pulmonary artery can be removed adequately, but distal thrombi may not be removed adequately, and such patients have a poor prognosis. Since 2014, balloon pulmonary angioplasty has become popular due to its improved efficacy and safety. Previously, severe CTEPH with mean pulmonary artery pressure ≥ 50 mmHg had a poor prognosis with a 2-year survival rate of 20% without treatment²⁾, but now the prognosis has improved dramatically with an 8-year survival rate of over 80% when appropriately treated³⁾. Symptoms are nonspecific, such as "shortness of breath and leg edema", and some reports indicate that it takes 14-24 months from the onset of initial symptoms to diagnosis. Delayed diagnosis leads to increased pulmonary artery pressure and increased risk of death^{4) ~ 6)}. CTEPH is becoming one of the most common forms of pulmonary hypertension that can be "cured" if treated appropriately. In the hope of raising awareness of this disease, this report includes our findings on the pathogenesis of this disease and our experience in treating it.

Key words : pulmonary hypertension, chronic thrombus embolic pulmonary hypertension, balloon pulmonary artero-plasty

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 28 : 32-42, 2023
