

# 特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）

## ガイドライン改訂の要点

千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学

田邊 信宏 巽 浩一郎 栗山 喬之

国立循環器病センター

中西宣文藤田保健衛生大学胸部外科

安藤 太三

### 「緒言」

慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）に対する肺血栓内膜摘除術は、症状および血行動態の著明な改善をもたらすとされ、平成11年度に治療選択指針案が本研究班より示された（図1）[1]。しかしながら、手術技術、管理、また内科治療の進歩に伴い改訂する必要があると考えられた。日本循環器学会においても本症のガイドラインの改訂がすすめられており、準じて、本研究班においても改訂ガイドラインを作成した。

### 「対象と方法」

本症千葉大学自験例153例（うち手術例76例）および本班会議報告、文献例を検討し、最近の治療の進歩に相応した改訂ガイドラインの作成を試みた。

### 「結果」

Thistlethwaite、Jamiesonらは手術所見および摘出血栓から、type1（新鮮血栓を主肺または葉動脈に認めるもの）、type2（器質化血栓を伴うあるいは伴わない内膜肥厚や線維化を区域動脈より近位部に認めるもの）、type3（線維化、内膜の水かき状変化や肥厚を遠位区域動脈のみに認める）、type4（目に見える血栓を認めないもの）に分類し、type3-4で手術成績が不良であることを報告した[2]。われわれは、平成15年度および16年度呼吸不全班報告において、本邦手術例について、左右の血栓の近位端のレベル（亜区域、区域、葉、主肺動脈）、および、Berginらのcentral disease score（左右肺動脈を上葉分岐前の主肺動脈の部位と分岐後の下行枝が下葉区域枝に

分岐するまでの部位の計4部位にわけて0～4までスコア化する)[3]を用いて、手術成績との関連やJamieson分類との関連について検討した。

結果、術前に、血栓の近位端が本幹にあると考えられた例は、全例type1で、central disease score 2以上の症例（主肺ならびに下行枝、あるいは両側中枢に血栓あり）は、すべてtype 1、2であった。また、肺血管抵抗改善率は、type 1で62.1%、type 2で69.8%で、type3の7.4%に比して良好であった。手術関連死亡率は、全例で16.4%、最近の例に限ると、5.3%と低下がみられた。さらに術前肺血管抵抗 $>1100\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ の症例でも、最近の症例における手術関連死亡率は14.3%（1/7）と以前の66.7%（6/9）に比して著明に改善がみられた[4-5]。

Oginoらは、国立循環器病センター症例において、手術の5年生存率が、86.4%と極めて良好で、最近の手術関連死亡率は8.0%と低いことを報告した[6]。一方、前ガイドライン作成以後の症例で、重症例に内科治療を試みた報告では、肺血管抵抗 $>1100\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ の症例の予後は不良であった[7]。

最近、欧米では肺血管抵抗が50%以上改善することが予測される症例を手術の条件としている論文もみられる[8]。平成15年度呼吸不全班研究報告のデータを再解析して、本邦症例を術前の血栓部位や程度で分類し、平均の肺血管抵抗改善率を計算したところ、区域：32.9%、葉：64.2%、主肺：57.1%であった。また、central disease score 0：32.9%、1：54.9%、2以上：63%であった。

近年、肺動脈性肺高血圧症に用いられる新規治療薬の本症における応用が試みられている。具体的には、ペラプロスト[9-10]、エポプロステノール[11-13]、ボセentan[14-16]、シルデナフィル[17]について、本症手術非適応末梢症例および術前使用における有効性の報告

がみられた。

以上、考慮し、新規ガイドラインを作成した(図2)。

### 「考 察」

慢性肺血栓塞栓症における肺血栓内膜摘出術の予後およびQOLにおよぼす有用性は明らかであるが、手術関連死亡の高さが問題とされ、平成11年度のガイドラインでは、Hartzらの欧米の報告も考慮し[18]、肺血管抵抗 $>1100\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ の症例では、手術が危険であることを示した[1]。しかしながら、中枢血栓例においては、肺血管抵抗 $>1100\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ でも、必ずしも手術成績は不良とはいえず、またその内科治療における予後不良は明らかであることから、肺血管抵抗 $1100\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ の基準を削除し、血栓部位で分類したガイドラインに改訂した。最近の欧米のガイドラインによれば、肺血管抵抗が50%以上改善することが予測される症例を手術適応としている[8]。国立循環器病センターのOginoらの報告によれば、最近の手術関連死亡率は8.0%と低いことが報告された[6]。しかしながら、国立循環器病センター症例の一部を含む今回の検討で、区域に限局する例や、central disease score: 0の例における肺血管抵抗改善率は、平均30%台と不十分なため、研究段階と判断し、葉動脈～主肺動脈に血栓が存在する症例を、積極的に推奨される手術適応とした。

また、下大静脈フィルターについては、従来のガイドラインでは、本症の機序が血栓の反復によることを想定し、全例に挿入することとしたが、本症の肺高血圧症の発症機序には、局所での肺血栓、肺高血圧性変化の進展が関与することが推察されている[19]。さらに、わが国においては、深部静脈血栓症と関連が少ない本症が存在することが報告されているため[20]、手術例、深部静脈血栓を有する例、反復する例に限ってフィルターを挿入することとした。

近年、肺動脈性肺高血圧症において

は、PGI2、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5阻害薬の有効性の報告がみられる。本症の肺高血圧症のメカニズムにもその関与が示唆されることから、使用されてきており、その有用性の報告も多数みられた[9-17]。しかしながら、いずれも小規模で、無作為化比較試験は1つもみられない。本ガイドラインにおいては、本症末梢型や手術後肺高血圧症残存例に対する治療選択肢に含めたが、今後さらなる検討が必要と考えられる。

末梢型で、すべての内科治療に抵抗性の症例では、肺移植も考慮されるが、その経験は世界的にみても少ない[21]。ことに、肺血栓内膜摘除術後残存肺高血圧症を有する症例に対しての肺移植は、理論的には適応となるが、出血のリスクが高いことが予測される。ドナーの少ない

図1 旧特発性慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)の治療選択指針(案)

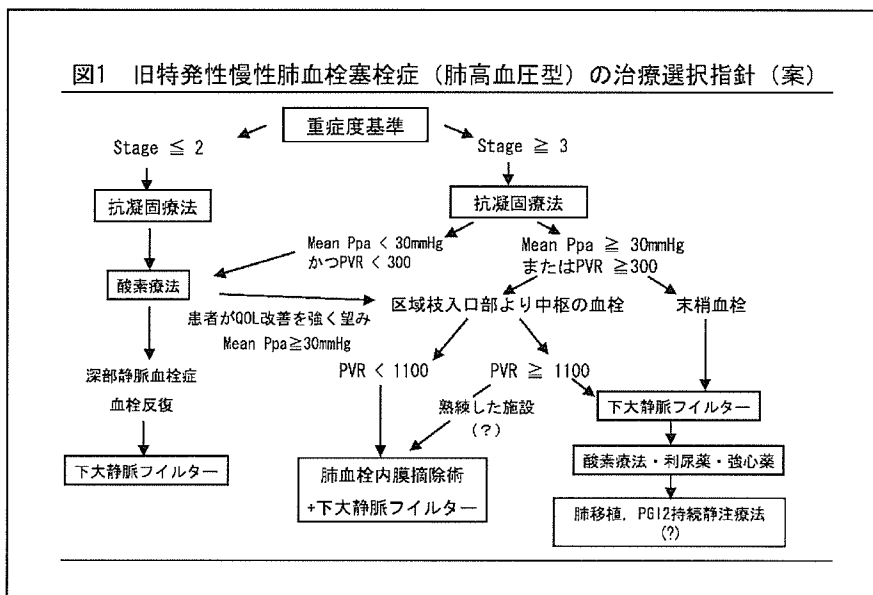
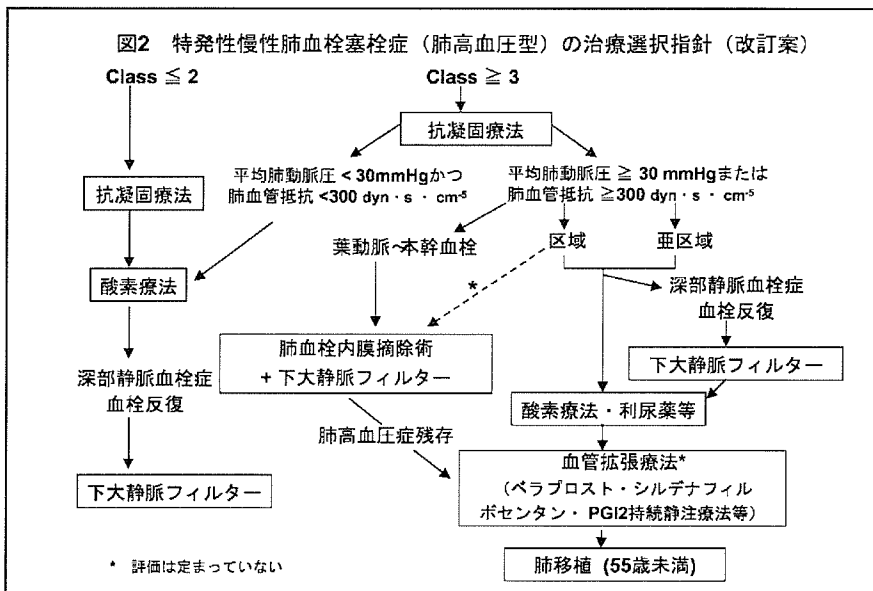


図2 特発性慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)の治療選択指針(改訂案)



\* 評価は定まっていない

わが国の現状を考えると、現時点では難しいとの意見が多い。本症に対する肺移植の適応についてはさらなる検討を要する。

#### 「参考文献」

1. 田辺信宏、岡田修、吉見誠至、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. In: 班長 栗山喬之 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成11年度呼吸不全調査研究報告書2000; pp196-199.
2. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1203-1211.
3. Bergin CJ, Irlin C, Deutsch R, et al. Predictors of patient response to pulmonary thromboendarterectomy. *AJR* 2000;174:509-515.
4. 田邊信宏、安井山広、笠原靖、他. 慢性肺血栓塞栓症治療指針確立に関する共同研究-摘出血栓からみた検討-In: 班長 久保恵嗣 厚生労働省特定疾患呼吸不全に関する調査研究班呼吸不全研究班平成16年度呼吸不全調査研究報告書2005; pp163-165.
5. 田邊信宏、潤間隆宏、笠原靖紀、他. 慢性肺血栓塞栓症治療指針確立に関する共同研究-本邦手術症例における血栓部位と手術成績-In: 班長 久保恵嗣 厚生労働省特定疾患呼吸不全に関する調査研究班呼吸不全研究班平成15年度呼吸不全調査研究報告書2004; pp144-147.
6. Ogino H, Anto M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006;82:630-636.
7. 田辺信宏、笠原靖紀、潤間隆宏、他. 慢性肺血栓塞栓症の血栓部位、重症度と治療選択について. *Therapeutic Research* 2003;24:1819-1821.
8. Hoepfer HH, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011-2020.
9. Nagaya N, Shimizu Y, Satoh T, et al. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2002;87:340-345.
10. Ono, F, Nagaya, N, Okumura, H, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003;123:1583-1588.
11. Nagaya, N, Sasaki, N, Ando, M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;123:338-343.
12. Bresser, P, Fedullo, PF, Auger, WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:595-600.
13. Higenbottam T, Butt AY, Westerbeck R et al. Long term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151-155.
14. Hoepfer MM, Kramm T, Heinrike W, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2363-2367.
15. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2599-2603.
16. Hughes R, George P, Parameshwar J, et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:707.
17. Ghofrani, HA, Schermuly, RT, Rose, F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-1141.
18. Hartz RS, Byrne JG, Levitsky D, et al. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1255-1260.
19. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-1472.
20. Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism in Japan. *Eur Respir J* 2005;25:131-138.
21. Simonneau G, Azarian R, Brenot F, et al. Surgical management of unresolved pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:52S-55S.

# 慢性肺血栓栓症患者における末梢血中の血管内皮前駆細胞数について

千葉大学加齢呼吸器病態制御学

松原 宙 笠原 靖紀 安井山 広 田邊 信宏

滝口 裕一 巽 浩一郎 栗山 喬之

国立病院機構千葉医療センター

増田 政久

## 【はじめに】

慢性肺血栓栓症の発症機序については不明な点が多い。急性肺血栓栓症を発症した患者のうち、慢性肺血栓栓症へ進行する者は0.1%–3.8%と報告されている。慢性肺血栓栓症では、肺血管内皮の抗凝固・線溶機能に障害がおきており、その修復に関与している血管内皮前駆細胞(Endothelial progenitor cells:EPC) [1] も病弊しているかもしれない。そこで、慢性肺血栓栓症患者における末梢血中に含まれるEPCの数を測定し、健常人とのEPC数の差や、諸因子との関連について調べた。

## 【対象と方法】

対象は慢性肺血栓栓症患者16人と健常人16人で、慢性肺血栓栓症患者は全例右心カテーテル検査を施行し、

慢性安定期の肺動脈平均圧が25mmHG以上で肺動脈楔入圧が12mmHG以下、さらに肺動脈造影で確定診断された症例である。

また、健常人は慢性肺血栓栓症患者16人と年齢、性別をマッチングさせ、非喫煙者である。

対象より静脈血を10ml採取し、ficoll gradient centrifugationにより採血より2時間以内に単核球分画を分離し、1-wellの培養皿に対し $10^7$ 個の細胞を播種し、EBM-2培地、血管内皮細胞培養用添加因子を用いて、ファイブロネクチンコートされた培養皿で1週間培養した。1週間後にacetylated LDLを $200 \mu\text{g/ml}$ と、ulex-lectin (FITC-labeled)  $2\text{mg/ml}$ を用いて二重染色して、EPCを同定し、1-wellの培養皿に対する陽性細胞数を測定した。EPCの同定に際して、CD34、VEGFR-2、VE-cadherinによって蛍光抗体染色による確認も行った。 [2]

Figure 1

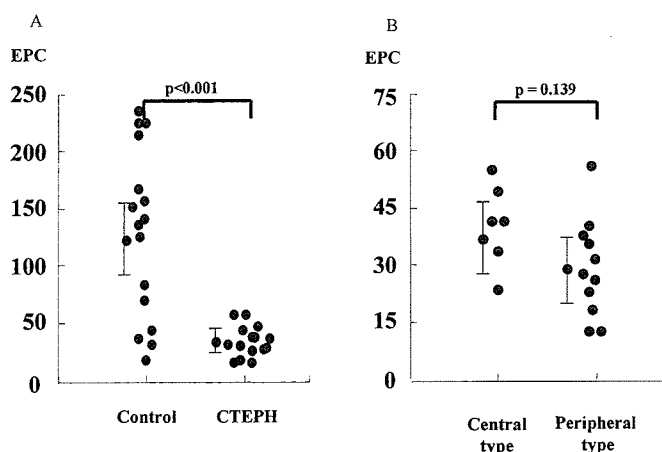


Figure 2

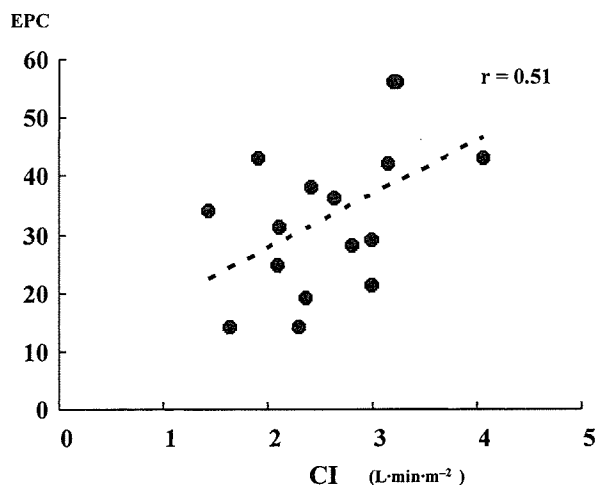
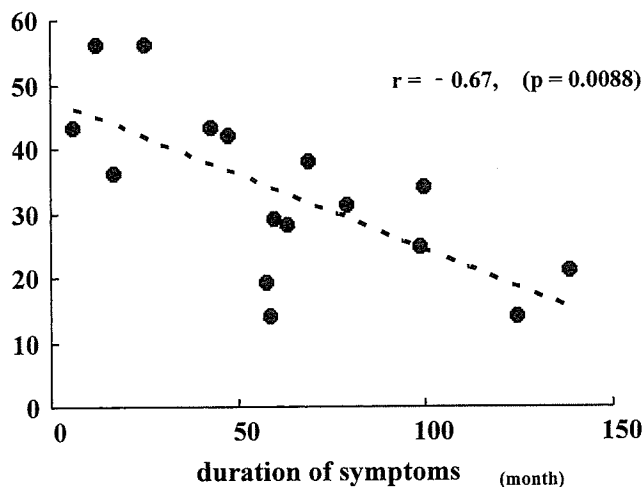


Figure 3



## 【結 果】

図1に示したように健常人のEPCs数は末梢血10ml中 $129.4 \pm 20.0$ で、慢性肺血栓塞栓症者のEPCs数は $33.0 \pm 3.3$ であった。健常人と比べ、慢性肺血栓塞栓症患者の末梢血中のEPCは有意に減少していた( $p=0.0002$ )。また、血栓部位によって中枢型と末梢型と分けた場合[3]、両者間でEPC数に有意差は認められなかった。

肺循環動態との関連では、図2に示したように心係数はEPCs数と正の相関を認めたが( $r=0.51, p=0.048$ )、他の諸因子とは有意な相関を認めなかった。

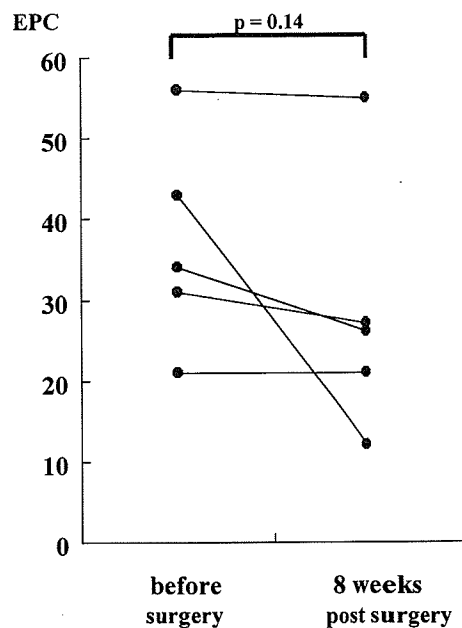
図3に示したように罹患期間が長いほどEPCs数が減少する傾向を認め、負の相関を認めた( $R=-0.69, P=0.0029$ )。

患者16例中5例で肺血栓内膜摘除術が施行されたが、図4で示したように、肺循環動態の改善は認められるもの(Ppa; $50.2 \pm 2.6$  before surgery and  $31.0 \pm 13.4$  mmHg after surgery、CI; $2.31 \pm 0.85$  and  $2.99 \pm 0.47$  L/min/m<sup>2</sup>、total pulmonary vascular resistance;  $1277.3 \pm 300.0$  and  $593.6 \pm 410.7$  dyne  $\cdot$  s  $\cdot$  cm<sup>-5</sup>)、手術前と手術8週後におけるEPCs数にて有意差は認められなかった。

## 【考察・結論】

以上の結果より、慢性肺血栓塞栓症では、末梢血中の血管内皮前駆細胞が減少しており、そのため、血管内皮の修復に障害をきたし、肺血管内皮障害を生じているこ

Figure 4



とが推測された。また、罹患期間と相関が認められることより、慢性化との関連がある可能性が示唆された。手術前後におけるEPCs数に有意な差は認められなかったが、今後さらに症例数を増やして解析することが必要と思われる。

## 参考文献

1. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964-967.
2. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348:593-600.
3. Bergin CJ, Sirlin C, Deutsch R, Fedullo P, Hauschildt J, Huynh T, Auger W, Brown M. Predictors of patient response to pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Roentgenol* 2000;174:509-515.

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

## 呼吸不全に関する調査研究

平成18年度 研究報告書

発行 平成19年3月31日  
厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業  
呼吸不全に関する調査研究班  
主任研究者 久保 恵嗣  
松本市旭3丁目1番1号  
信州大学医学部  
内科学第一講座  
電話(0263)37-2631

印刷 (有)プリントショップ・ミネ