

# 特発性肺動脈性肺高血圧に関する研究

草野 研吾, 中村 一文, 赤木 達, 三浦 綾, 伊藤 浩

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科

## はじめに

特発性肺動脈性肺高血圧 (IPAH) 患者に対する高容量 PGI<sub>2</sub> (>40ng/kg/min) が, 肺動脈平滑筋細胞のアポトーシスを誘導し, 肺高血圧を改善させる可能性が報告されている<sup>1)</sup>が, その詳細なメカニズムについては不明である。今回, アポトーシス誘導効果に関する Fas リガンドの関与について検討した。

## 対象と方法

IPAH 患者から得られた肺動脈平滑筋細胞の培養系を用い, 高容量 PGI<sub>2</sub> が肺動脈平滑筋細胞に及ぼす効果を TUNEL, caspase 3, 7 assay, 透過型電顕にて検討した, また血清 Fas リガンド濃度と PGI<sub>2</sub> 投与量の相関についても検討した。

## 結果

TUNEL, caspase assay, 透過型電顕 (図 1), いずれも高濃度 PGI<sub>2</sub> によるアポトーシス誘導効果が確認された。同時に Fas リガンドは mRNA レベルで 3.98 倍, 蛋白レベルで 1.70 倍に上昇していたが, PGI<sub>2</sub> 受容体拮抗薬によってこれらの効果や細胞内 cAMP 上昇効果は消失した。さらに PGI<sub>2</sub> 投与量と IPAH 患者 Fas リガンド濃度は正相関を認めた ( $r=0.57$ ,  $p<0.0001$ ) (図 2)。

## 考察

IPAH に対する治療として PGI<sub>2</sub> は確立した治療法であり<sup>3)</sup>, その効果は血管拡張作用によってもたらされるとされている。さらに肺動脈平滑筋細胞の増殖を抑制する薬物としてプレドニゾロ

## PGI<sub>2</sub>によるアポトーシス誘導 (電子顕微鏡)

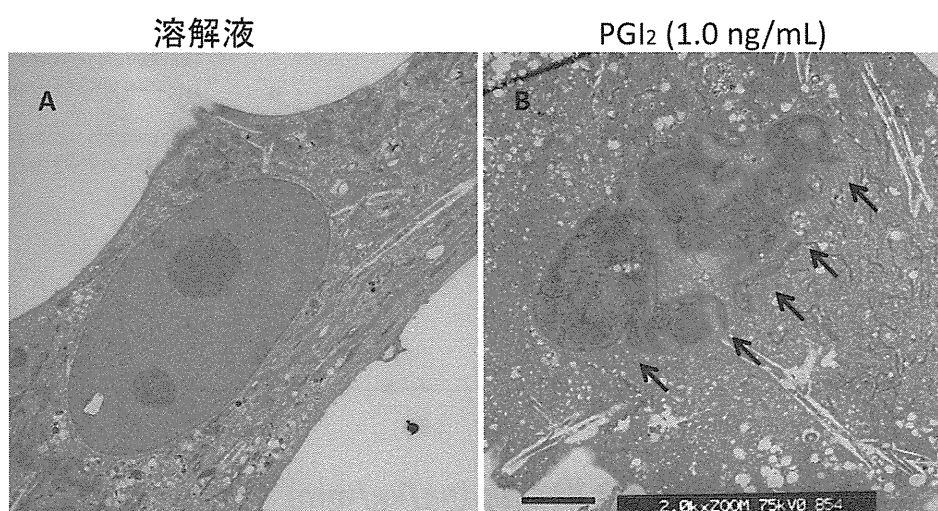


図 1. PGI<sub>2</sub>によるアポトーシス誘導 (透過型電子顕微鏡)。クロマチンの凝集と核の断片化が観察される。

## PGI<sub>2</sub>によるFas ligandのupregulation

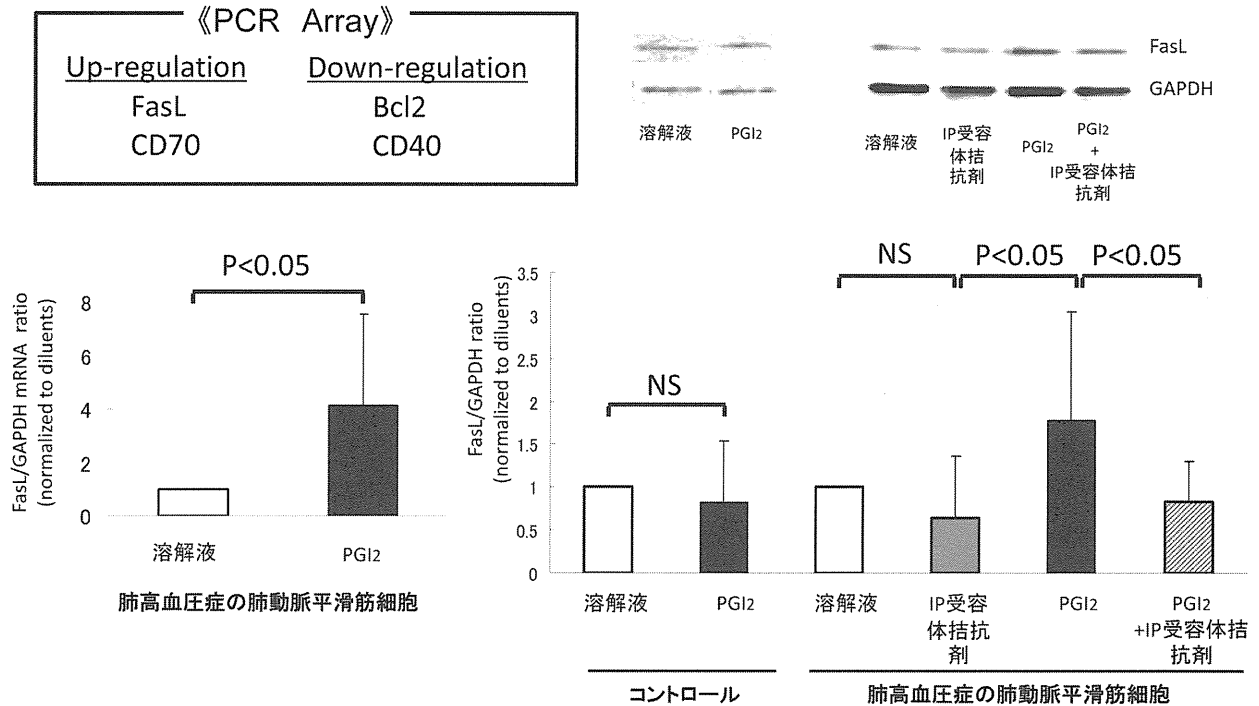


図2. PGI<sub>2</sub>によるFasリガンドのupregulation。肺高血圧患者の肺動脈平滑筋細胞において、mRNAレベルで3.98倍、蛋白レベルで1.70倍に上昇していたが、PGI<sub>2</sub>受容体拮抗薬によってこれらの効果や細胞内cAMP上昇効果は消失した。

## PGI<sub>2</sub>治療されているIPAH患者血清中のFasL値

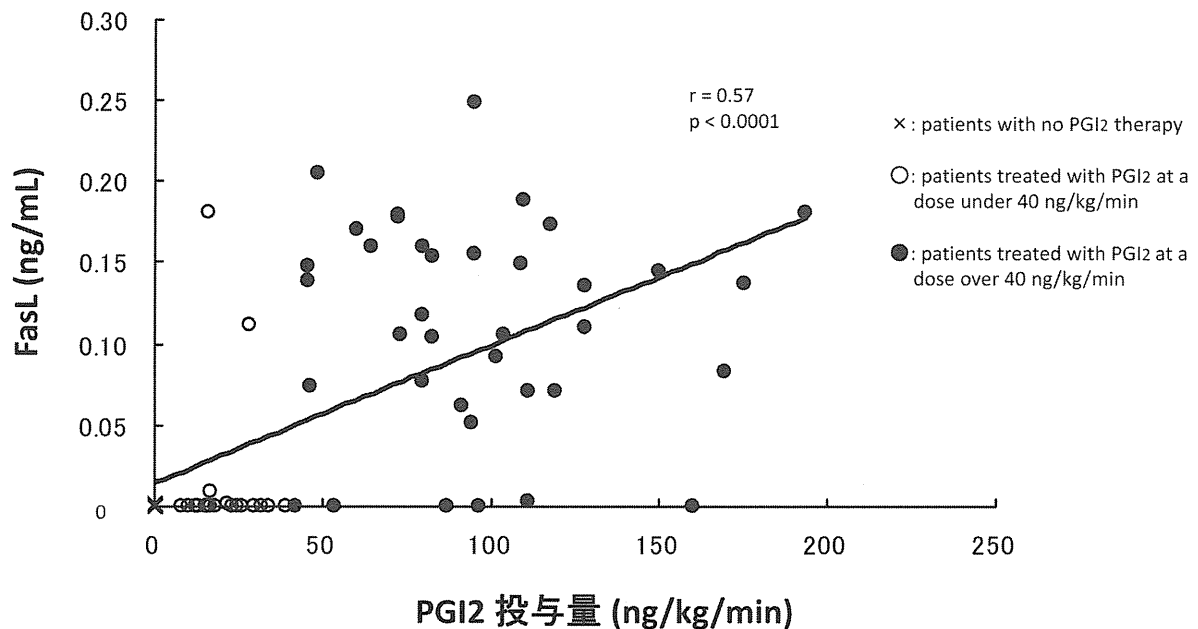


図3. PGI<sub>2</sub>治療されている患者血清中のFasリガンド値。PGI<sub>2</sub>投与量と正相関を認める。

ン, セリンエステラーゼ阻害薬, アイロプロスト, ボセンタン, シルデナフィルなどが知られているが, これらの薬物がアポトーシス誘導今回の結果から, PGI<sub>2</sub> の肺動脈平滑筋細胞に対する強いアポトーシス誘導作用が証明されたことは, PGI<sub>2</sub> の長期投与による血管の negative リモデリングが導かれることが示唆され, こうした血管構造の再構築をターゲットとした治療が今後有効となる可能性が考えられた。

## 結 論

高容量 PGI<sub>2</sub> は, Fas リガンド上昇を介して肺高血圧患者の肺動脈平滑筋細胞のアポトーシスを誘導する。

## 謝 辞

本研究の費用の一部は, 厚生労働省難治性疾患

「呼吸不全に関する調査研究」の援助を受けた。

## 参考文献

1. Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, Ogawa A, Kusano KF, Ito H, Matsubara H: Marked Hemodynamic Improvements by High-Dose Epoprostenol Therapy in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J.* 74; 2200-5, 2010
2. Akagi S, Nakamura K, Matsubara H, Kusano KF, Kataoka N, Oto T, Miyaji K, Miura A, Ogawa A, Yoshida M, Ueda-Ishibashi H, Yutani C, Ito H: Prostaglandin I (2) induces apoptosis via upregulation of Fas ligand in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2011 Epub
3. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351: 1425-1436, 2004

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における深部静脈血栓症と 臨床病型との関連について

寒竹 政司<sup>1</sup>, 田邊 信宏<sup>1</sup>, 杉浦 寿彦<sup>1</sup>, 重田 文子<sup>1</sup>, 重城 喬行<sup>1</sup>  
川田奈緒子<sup>1</sup>, 天野 寛之<sup>1</sup>, 松浦有紀子<sup>1</sup>, 西村倫太郎<sup>1</sup>, 関根亜由美<sup>1</sup>  
坂尾誠一郎<sup>1</sup>, 笠原 靖紀<sup>1</sup>, 巽 浩一郎<sup>1</sup>, 梁川 範幸<sup>2</sup>

千葉大学大学院呼吸器内科学<sup>1</sup>, 千葉大学附属病院放射線部<sup>2</sup>

はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) は深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) から生じる肺塞栓症によって引き起こされると考えられている<sup>1)</sup>。しかしながら, CTEPH 患者の約 40% には肺塞栓症や DVT の既往は認められない<sup>2)</sup>。また, 肺動脈局所における血栓の進展や肺血管リモデリングの CTEPH の病因への関与が考えられている<sup>3,4)</sup>。

再発する静脈血栓塞栓症は残存する DVT と関連があることが示されており<sup>5)</sup>, 再発のリスクは女性より男性の方が高い<sup>6)</sup>。CTEPH の術所見による血栓分類で, Jamieson は type3 disease (区域動脈のみに血栓が存在するタイプ) において女性優位であることを報告した<sup>7)</sup>。我々も, HLA-B\*5201 陰性患者 (欧米型) においてのみ, 女性の CTEPH は末梢型と関連することを確認した<sup>8)</sup>。一方で, 女性優位で DVT を認めない中枢型の CTEPH の存在が我が国で報告されており, これは HLA-B\*5201 陽性と関連していることが明らかとなっている<sup>8)</sup>。

急性肺血栓症においては, DVT を伴うものなかでも, 特に近位型 DVT を有するもので肺動脈の閉塞が大きく, 中枢の肺動脈の閉塞と関連すると考えられている<sup>9,10)</sup>。しかし, DVT の有無とタイプが CTEPH の臨床病型とどのように関連するかは明らかになってはいない。特に肺動脈における中枢血栓との関連については明らかではない。近年, CTEPH においてもマルチスライス CT

静脈造影 (MDCTV) で DVT の検出が可能になり<sup>11,12)</sup>, 我々はこの方法を用いて DVT の有無や位置と CTEPH の臨床病型との関連について検討した。

対象と方法

【対象】

2003 年 1 月～2010 年 12 月までの期間に 16 列もしくは 64 列のマルチスライス肺動脈造影 CT (MDCTA) と MDCTV を施行された 98 例の CTEPH 患者を対象とした。MDCTV 以外の方法により DVT が確認された 4 例を含む 7 例の患者は画像の質が不十分と判断され, 91 例がこの研究に含められた。CTEPH は平均肺動脈圧 (PAP)  $\geq 25$  mmHg, 肺動脈楔入圧は正常, 罹病期間  $\geq 6$  ヶ月と定義した<sup>2,8)</sup>。加えて肺換気・血流シンチグラムにて, 換気シンチグラムに異常を認めず, 血流シンチグラムにおいて区域もしくはそれ以上の欠損があるものとした。CTEPH の診断は, 肺動脈造影にて確認した<sup>13)</sup>。すべての患者は血液ガス分析, D-dimer 測定, 右心カテーテル検査, 肺動脈造影, MDCTA-MDCTV 検査を受けた。さらに, CTEPH 診断時の MDCTA-CTV 以外にも, 91 例中 5 例においては, 我々の施設での急性肺血栓症時の MDCTV 画像を DVT の位置の決定に用いた。

【CT プロトコール】

CT は 16 列多検出器 CT (LightSpeed Ultra, GE Medical Systems, Milwaukee, WI) もしくは 64 列マルチスライス CT (Aquilion One or Aquilion 64, Toshiba, Tokyo, Japan) を使用し, 胸腹部および腓

腹筋中位までの下肢を撮影した。MDCTA のため非イオン性造影剤 100～150 ml (600 mg/kg) を肘窩静脈より 3 ml/sec で注入した。撮影は主肺動脈の造影のピークより開始し、scanning delay は 25～35 秒で、肺尖部から横隔膜までを撮影した。撮影中は息こらえをするように患者に指示をした (16 列 CT で 9～20 秒, 64 列 CT では 4 秒)。16 列 CT ではスライス幅は 1.25 mm, 2.5 mm 間隔で、64 列 CT ではスライス幅は 0.5 mm, 0.5 mm 間隔でそれぞれ画像再構成を行った。MDCTV は造影剤注入から 3 分 30 秒後に行った。腓腹筋中位レベルから横隔膜レベルまで息こらえ (16 slice CT で 20 秒まで, 64 slice CT で 8 秒まで) をしている間に撮影した。16 列 CT ではスライス幅は 2.5 mm, 5.0 mm 間隔で、64 列 CT ではスライス幅は 2.0 mm, 2.0 mm 間隔でそれぞれ画像再構成を行った。

#### 【画像の解釈】

全ての患者の MDCTA-CTV 画像を光学ディスクからワークステーションに再読み込みし、2 名の CT 読影の訓練を受けた呼吸器内科医によって読影され、最終的な評価については 2 名の同意が得られた。

#### 【CT obstruction index】

血栓による肺動脈閉塞を評価するため、CT obstruction index<sup>14)</sup> を算出した。簡潔にいうと、このインデックスは、左右に 10 本ずつの肺動脈枝があると仮定し、部分的に閉塞した肺動脈枝は 1 点、完全な閉塞は 2 点として閉塞した肺動脈の数で定義するものである。この方法においては最も高いスコアは 40 点となり、これが CT obstruction index 100% に相当する。

#### 【中枢における肺血栓の評価】

MDCTA を用いて、中枢肺動脈を両側主肺動脈の上葉分岐前および両側下行枝と定義し、4 つの部位に分割した<sup>15)</sup>。Central disease score は血栓を有する部位の数により計算され、最高は 4 点となる。

#### 【DVT の定義】

血栓は部分的なもしくは完全な腔内の造影剤の欠損によって定義され、16 列 CT では 2 つの連続する画像 (10mm)、64 列 CT であれば連続する 4 つの画像 (8mm) で認めれば血栓ありとした。アーチファクトは Cham の考案した方法<sup>11)</sup> によって、血栓とは区別した。DVT を下大静脈、腸骨静脈、大腿静脈、膝窩静脈、下腿静脈に分類し、膝窩静脈までの血栓は近位型 DVT、下腿静脈の血栓は遠位型 DVT と定義した<sup>9)</sup>。慢性の DVT 所見 (血管壁の石灰化、萎縮血管、側副血行路) は DVT の定義には含めなかった<sup>12,16)</sup>。

診療録によれば、症例の 88% は下肢静脈造影か超音波検査を施行されていたが、DVT の有無は MDCTV のみに基づいて定義した。DVT の有無や位置と肺血行動態、CT obstruction index およびその他の臨床病型の関連について解析した。

我が国特有の CTEPH のタイプが DVT と CTEPH の臨床病型に影響を与えている可能性があるため、HLA-B\*5201 の有無によって患者を分類した。HLA-B\*5201 陽性患者には日本特有のタイプが含まれており、HLA-B\*5201 陰性患者には一般的な欧米型 CTEPH が含まれていると考えた<sup>8,17)</sup>。書面によるインフォームドコンセントは全ての患者から得た。

#### 【統計学的分析】

連続変数は平均±標準偏差で表し、カテゴリ変数は数もしくはパーセンテージで表した。2 つの集団の比較は、変数が連続である場合には unpaired t test で、非連続の変数は  $\chi^2$  test もしくは Wilcoxon test で行った。P<0.05 を有意とした。全ての統計学的分析は JMP9.0.0 (Japanese version, SAS Institute Inc. Tokyo, Japan) を用いて行った。

#### 結 果

登録された CTEPH 91 例中、女性は 60 例で、男性 31 例より多かった (表 1)。カテーテル検査と CT を施行した時点の年齢は 16～78 (平均 56.3±12.8) 才であった。45 例 (49.9%) に DVT

の既往があり、33 例が近位型（腸骨静脈 1 例、大腿静脈 25 例、膝窩静脈 7 例）で、12 例が遠位型（下腿静脈）であった。30 例（33.0%）が凝固

表 1. 患者背景 (n = 91)

年齢	歳	56.3 ± 12.8
女性 : 男性	n	60 : 31
罹病期間	months	38.6 ± 39.4
DVT あり	%	49.9
DVT の位置, 遠位型 : 近位型	n	12 : 33
凝固異常あり	%	33.0
抗カルジオリピン抗体陽性	%	26.4
急性肺塞栓症の既往あり	%	51.6
HLA-B*5201 陽性	%	32.6
肺循環動態		
平均右房圧	mmHg	6.2 ± 4.4
平均肺動脈圧	mmHg	46.5 ± 12.0
心係数	Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup>	2.55 ± 0.67
肺血管抵抗	dynes.s.cm <sup>-5</sup>	861 ± 409
動脈血酸素分圧	Torr	57.2 ± 9.7
D-dimer > 1 μg/ml	%	26.4
WHO functional class		
I : II : III : IV		1 : 25 : 61 : 4
CT obstruction index	%	45.3 ± 12.4
Central disease score		
0 : 1 : 2 : 3 : 4		27 : 31 : 22 : 9 : 2

値は平均 ± 標準偏差もしくは n (%) で表示

異常を示し、そのうちの 24 例（26.4%）は抗カルジオリピン抗体陽性であった。平均肺動脈圧と肺血管抵抗はそれぞれ、46.5 ± 12.0 mmHg と 861 ± 409 dyn.s.cm<sup>-5</sup> であった。室内気での動脈血酸素分圧は 57.2 ± 9.7 torr であった。WHO functional class は 1.2.3.4 がそれぞれ 1 例、25 例、61 例、4 例であった。抗凝固療法中ではあるが、D-dimer > 1.0 μg/ml であったのは 24 例（26.4%）であった。41 例が肺血栓内膜摘除術を受けた。

まず、DVT の有無によって臨床病型が異なるかを検討したところ、DVT 陽性群においては DVT 陰性群と比較して男性の割合が多く、急性肺塞栓症の既往の頻度が高かった（表 2）。また HLA-B\*5201 陽性例が少なく、D-dimer 陽性例が多かった。CT obstruction index と肺血行動態には 2 群間で差は認められなかった。

HLA-B\*5201 陰性例のみで検討したところ、DVT 陽性群（34 例）は DVT 陰性群と比較して男性（44.1% vs 16.7% p = 0.02）が多く、急性例（70.6% vs 29.4% p = 0.0016）も多かった。対照的に、HLA-B\*5201 陽性例において、DVT 陽性群（10 例）

表 2. DVT の有無による臨床病型の相違

		DVT なし (n = 46)	DVT あり (n = 45)	p-value
年齢	歳	55.8 ± 15.1	56.8 ± 10.0	ns
女性 : 男性	n	35 : 11	25 : 20	0.038
罹病期間	月	41.7 ± 36.0	35.6 ± 42.7	ns
凝固異常	%	34.8	31.2	ns
抗カルジオリピン抗体陽性	%	30.4	22.2	ns
急性肺塞栓症の既往あり	%	34.8	68.9	0.001
HLA-B*5201 陽性	%	42.9	22.7	0.045
肺循環動態				
平均右房圧	mmHg	6.0 ± 4.4	6.5 ± 4.5	ns
平均肺動脈圧	mmHg	46.8 ± 12.1	46.2 ± 12.1	ns
心係数	Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup>	2.51 ± 0.66	2.60 ± 0.67	ns
肺血管抵抗	dynes.s.cm <sup>-5</sup>	883 ± 443	838 ± 376	ns
動脈血酸素分圧	Torr	56.9 ± 10.8	57.4 ± 8.4	ns
D-dimer > 1 μg/ml	%	13.6	39.5	0.005
WHO functional class				ns
I : II : III : IV		0 : 12 : 32 : 2	1 : 13 : 29 : 2	ns
CT obstruction index	%	45.8 ± 10.1	44.7 ± 14.4	ns
Central disease score		1.2 ± 1.0	1.2 ± 1.1	ns

と陰性群（18例）を比較したところ、臨床病型に有意差を認めなかった。

次にDVTの部位によって臨床病型が異なるかを検討した。近位型DVTの症例は遠位型DVTと比較して男性が多く、罹病期間がより長く、CT obstruction indexが大きかった（表3）。また近位型DVTはD-dimer陽性と関連が認められた。DVT陰性群と近位型DVTを有する群で臨床病型の比較をしたが、これら2群間で有意差は認められなかった。

続いてHLA-B\*5201陰性例のみで検討したところ、近位型DVT群は遠位型DVT群と比較して、CT obstruction indexが大きく、central disease scoreも高かった（表4）。一方、全ての遠位型DVT群は女性で、凝固異常は認めなかった。HLA-B\*5201陽性例においては近位型DVT（6例）と遠位型DVT（4例）の間で、近位型でわずかにCT obstruction indexが高い（ $46.0 \pm 3.2$  vs  $35.0 \pm 4.1$  %  $p = 0.005$ ）ことを除いては、臨床病型の違いは認められなかった。しかし、それぞれの群の症例数

が少ないため、これらの結果を検証するためにはさらなる検討が必要である。

### 考 察

急性肺血栓症においては、DVTが残存していると肺動脈の閉塞が大きくなり、重篤化すると考えられている<sup>9)</sup>。しかし、残存するDVTのタイプとCTEPHの臨床病型とに着目した報告は今までになかった。今回の研究では、残存するDVTは男性、再発型、HLA-B\*5201陰性例、D-dimer陽性と関連が認められた。DVT陽性群において、近位型DVTは遠位型DVTと比較して、男性、閉塞率が高い、平均肺動脈圧高値と関連が認められた。近位型DVTはHLA-B\*5201陰性例においてのみ、中枢型のCTEPHと関連を認めた。これらの結果の解釈についていくつか考慮すべき点がある。

第1に、今回の検討で、DVT陽性群は男性が多く、急性肺塞栓症の既往のある再発型のCTEPHと強い相関を示した。Kyreらは肺血栓塞

表3. DVTの部位による臨床病型の相違

		遠位型 DVT (n = 12)	近位型 DVT (n = 33)	p-value
年齢	歳	56.5 ± 8.4	56.8 ± 10.6	ns
女性 : 男性	n	10 : 2	15 : 18	0.019
罹病期間	months	16.5 ± 11.7	42.5 ± 42.7	0.006
凝固異常	%	16.7	36.4	ns
抗カルジオリピン抗体陽性	%	16.7	24.2	ns
急性肺塞栓症の既往あり	%	83.3	63.6	ns
HLA-B*5201 陽性	%	36.4	18.2	ns
肺循環動態				
平均右房圧	mmHg	6.0 ± 4.4	6.5 ± 4.5	ns
平均肺動脈圧	mmHg	40.8 ± 7.9	48.2 ± 12.8	0.03
心係数	Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup>	2.60 ± 0.48	2.59 ± 0.74	ns
肺血管抵抗	dynes.s.cm <sup>-5</sup>	718 ± 315	882 ± 391	ns
動脈血酸素分圧	Torr	58.5 ± 4.8	57.1 ± 9.5	ns
D-dimer > 1 μg/ml	%	16.7	48.4	0.047
WHO functional class				
I : II : III : IV		0 : 5 : 7 : 0	1 : 8 : 22 : 2	ns
CT obstruction index	%	34.1 ± 13.2	48.6 ± 13.0	0.004
Central disease score		0.8 ± 0.8	1.4 ± 1.2	0.10

表 4. HLA-B\*5201 陰性例における DVT の部位による臨床病型の相違

		遠位型 DVT (n = 7)	近位型 DVT (n = 27)	p-value
年齢	歳	55.6 ± 9.3	55.3 ± 10.8	ns
女性 : 男性	n	7 : 0	12 : 15	0.002
罹病期間	月	17.3 ± 12.9	44.8 ± 50.5	0.017
凝固異常あり	%	0	29.6	0.039
抗カルジオリピン抗体陽性	%	0	18.5	ns
急性肺塞栓症の既往	%	85.7	66.7	ns
肺循環動態				
平均右房圧	mmHg	6.7 ± 4.0	6.5 ± 4.5	ns
平均肺動脈圧	mmHg	40.4 ± 8.6	48.0 ± 13.6	ns
心係数	Lmin <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup>	2.53 ± 0.55	2.57 ± 0.75	ns
肺血管抵抗	dynes.s.cm <sup>-5</sup>	771 ± 375	871 ± 393	ns
動脈血酸素分圧	Torr	57.9 ± 4.5	56.8 ± 9.9	ns
D-dimer > 1 μg/ml	%	0	40.6	0.003
WHO functional class				
I : II : III : IV		0 : 2 : 5 : 0	1 : 6 : 18 : 2	ns
CT obstruction index	%	32.1 ± 16.9	49.1 ± 14.2	0.039
Central disease score		0.4 ± 0.5	1.4 ± 1.2	0.003

栓症の再発の危険性は女性より男性の方が高いことを報告し<sup>6)</sup>, Pradoni らは残存する DVT は静脈血栓塞栓症の再発の重要なリスクファクターであることを報告した<sup>5)</sup>。以上より, DVT の再発は DVT を有する群における CTEPH の病因と関連があると考えられる。対照的に, DVT 陰性群は女性が多く, 急性肺塞栓症の既往は少なく, D-dimer が正常で, HLA-B\*5201 陽性例が多かった。

DVT 陰性群においては, すでに血栓が肺に飛んでしまったり, 溶解してしまった可能性があるが, 肺血栓が溶解しない原因については不明である。HLA-B\*5201 陽性例における肺血管炎の存在, また損傷された肺動脈における局所の血栓の進展が, 残存する肺血栓と溶解する DVT という相反する現象の理由かもしれない<sup>3,8,17)</sup>。

第 2 に, DVT 陽性群と陰性群では, 肺血行動態と CT obstruction index に有意な差は認められなかった。これらの結果は, 残存する DVT を伴う急性肺血栓症では肺血管閉塞率が大きく, 重篤となるという急性例の結果<sup>9)</sup>と異なった。しかし今

回の研究では, 近位型 DVT 群は遠位型 DVT 群と比較して, CT obstruction index は大きく, 平均肺動脈圧も高かった。Yasui は急性肺血栓塞栓症において広範型 DVT 例は, 限局型の DVT 例に比較して肺血管閉塞率が大きいことを報告している<sup>10)</sup>。今回の結果も, 急性肺血栓塞栓症と同様に, 近位型の DVT が残存していることは, CTEPH が重症化する予測因子となる可能性がある。そして下大静脈フィルターが近位型 DVT 群における CTEPH の重症化を回避するために有用かもしれない。

第 3 に, HLA-B\*5201 陰性例においてのみ, 近位型 DVT 群はより central disease score が大きかった。急性肺血栓塞栓症と同様に, HLA-B\*5201 陰性例では近位型 DVT は中枢型 CTEPH を起こす可能性があることが示唆された。一方, HLA-B\*5201 陽性例においては中枢型 CTEPH の原因として他のメカニズムも考えられるかもしれない。HLA-B\*5201 陽性例において, 全身の動脈炎を認めるものや手術例においても, 肺血管炎を示唆する所見を認めた症例はなかったが, 以前われわれが報告したように, 高安動脈炎に似た血管炎が



CTEPH の病因として関与している可能性も考えられる<sup>17)</sup>。

第4に、HLA-B\*5201陰性例において、遠位型DVT群は女性優位、肺血管閉塞率が小さい、末梢型CTEPHと関連した。Jamiesonはtype3 disease(区域にのみ血栓を認める例)はDVTの頻度が少なく、女性優位であることを報告し<sup>7)</sup>、我々のグループも以前、HLA-B\*5201陰性の女性はより末梢型のCTEPHであることを報告した<sup>8)</sup>。今回の検討では、HLA-B\*5201陰性例においても、DVT陽性群と陰性群の間にcentral disease scoreの相違を認めず、Jamiesonらの報告と一致しなかった。遠位型のDVTの再発は女性において末梢型CTEPHと関連があるのかもしれない。

第5に、今回の検討では、CTEPHの診断は急性肺血栓塞栓症の発症から数ヶ月以上を経過して行われ、急性期にCT静脈造影が行われたのは5例のみであった。つまり、急性期にはより多くの近位型DVTを持つ患者がいた可能性がある。しかし、我々の症例の49.9%が残存するDVTを有し、以前の静脈造影や超音波検査にて診断された研究の頻度より高率であった<sup>1,7,18)</sup>。間接CT静脈造影はCTEPHにおいても、DVTの検出率を改善するものかもしれない。

第6に、健常人におけるHLA-B\*5201の陽性率は欧米人(1~5%)においては、日本人(20~24%)より低い<sup>17,19)</sup>ことから、HLA-B\*5201の有無による患者の分類は日本人においてのみ有用かもしれない。しかし、今回の結果は、HLA-B\*5201陽性例を除外した群で検討することで、欧米においても一般化できうるものと考えられる。

最後に、今回の研究は、後向き研究であり、単施設での結果に基づいている。そして、DVTとHLAの有無に基づいて群分けされたそれぞれの症例数は少ない。特に、HLA-B\*5201陽性例の近位型と遠位型DVT群の比較の結果はより多くの症例でのさらなる検討を要する。単回の検査に基づき、慢性DVTを診断することは困難であるた

め、慢性DVTを疑うような静脈壁の石灰化所見や側副血管<sup>12,16)</sup>は除外したが、CTEPHにおける慢性DVTの意義については、更なる検討が必要である。

## 結 論

DVTの有無や位置がCTEPHの臨床病型と関連する。またHLA-B\*5201陰性例において近位型DVTは中枢型CTEPHと関連することが明らかになった。

## 参考文献

1. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465 - 1472
2. Hoepfer MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al: Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl): S85 - S96.
3. Gallie N, Kim NHS: Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pro Am Thorac Soc* 2006; 3: 571 - 576
4. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011 - 20. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011 - 20
5. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al: Residual venous thrombosis is a predictive factor of recurrent venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955 - 960
6. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S: The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350: 2558 - 2563
7. Jamieson SW, Kapelanski DP: Pulmonary Endarterectomy. *Current Problems in Surgery* 2000; 36: 165 - 252
8. Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, Hoshino S, Maruoka M, Sakao S, et al: Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. *Circ*

- J 2008 ; 72 : 2069 – 74
9. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G : High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999 ; 116 : 903 – 8
  10. Yasui T., Tanabe N, Terada J, Yanagawa N, Shimizu H, Matsubara H, et al : Multidetector-row computed tomography management of acute pulmonary embolism. *Circ J* 2007 ; 71 : 1948 – 1954
  11. Cham MD, Yankelevitz DF, Shaham D, Shah AA, Sherman L, Lewis A, et al : Deep venous thrombosis : detection by using indirect CT venography. *Radiology* 2000 ; 216 : 744 – 51
  12. Katz DS, Loud PA, Bruce D, Gittleman AM, Muller R, Klippenstein DL, et al : Combined CT venography and pulmonary angiography : a comprehensive review. *Radiographics* 2002 ; 22 : S3 – S24
  13. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL : Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction : appearance at angiography. *Radiology* 1992 ; 182 : 393 – 8.
  14. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al : New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism : comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR* 2001 ; 176 : 1415 – 20
  15. Bergin CJ, Sirlin C, Deutsch R, Fedullo P, Hauschildt J, Huynh T, et al : Predictors of patient response to pulmonary thromboendarterectomy. *AJR* 2000 ; 174 : 509 – 515
  16. Park E-A, Lee W, Lee MW, Choi S-II, Jae HJ, Chung WJ et al : Chronic stage deep vein thrombosis of the lower extremities : indirect CT venographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2007 ; 31 : 649 – 656
  17. Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, et al : Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 131 – 138
  18. Nakamura M, Okada O, Sakuma M, Nakanishi N, Miyahara Y, Yamada N, et al : Incidence and clinical characteristics of chronic pulmonary thromboembolism in Japan compared to acute pulmonary embolism results of a multicenter registry of the Japanese society of pulmonary embolism research. *Circ J* 2002 ; 66 : 257 – 260
  19. Imanishi T, Akazawa T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T : Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. In : Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. *HLA 1991*, vol 1. New York, Oxford University Press, 1992 ; pp. 1065 – 1220

# 慢性血拴塞栓性肺高血圧症患者（内科治療例）の予後調査

○西村倫太郎, 田邊 信宏, 関根亜由美, 重城 喬行, 杉浦 寿彦

重田 文子, 坂尾誠一郎, 笠原 靖紀, 巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

はじめに

慢性血拴塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は、予後不良の疾患として知られており、特に右心不全徴候が明らかな場合には、肺血管拡張薬を使用していない特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）と同様の予後であると報告されている<sup>1)</sup>。近年の肺血管拡張薬が使用される以前の検討として、Riedelらは平均肺動脈圧（mPAP）が50mmHgを超える症例における2年生存率が10%程度であったと報告し<sup>1)</sup>、LewczukらはmPAPが30mmHgを超える症例における3年生存率を10%と報告している<sup>2)</sup>。

CTEPH患者に対する有効な治療として肺血拴内膜摘除術（PEA）が行われているが、末梢型血拴、高齢者、併存症の存在等にて手術適応外とされる症例が存在し、肺動脈性肺高血圧症と異なりそれらの症例に対する肺血管拡張薬治療の長期的な有効性は確立されていない<sup>2,3,4)</sup>。

目的

内科治療CTEPH症例、ならびに、新規肺血管拡張薬（newTx: bosentan, sildenafil）を導入したCTEPH患者の予後を明らかにし、その予後因子を検討した。

対象と方法

1986年から2010年の間に当科にてCTEPHと診断された202症例のうち100例はPEAを施行し、102例は内科治療例であった。CTEPH内科治療例（n=102, 男:女=23:79, 55.4±13.8歳）を診断年代別に1986-1998年（n=23, new Tx 8.7%）、

1999-2004年（n=36, new Tx 19.4%）、2005-2010年（n=43, new Tx 56.5%）の3群に分け、生存曲線を比較した。また、新規肺血管拡張薬導入時からの生存曲線や予後因子の検討を行った。

結果

1986-1998年、1999-2004年、2005-2010年の症例において、新規肺血管拡張薬導入症例数の割合以外の項目は3群間で有意差を認めなかった（表1）。各々、bosentan, sildenafilの導入率は8.7%、19.4%、56.5%であり、診断年代が新しいほど導入率は増加した。各群における5年生存率は56.5%、72.2%、87.8%であり、2005-2010年の症例は他の2群と比較し有意に予後が良好であった（p=0.02）。

肺血管抵抗と予後の関連については、手術関連死亡率が高いとされる肺血管抵抗（PVR）1100 dyn.s.cm<sup>-5</sup>で2群に分け、生存曲線を比較したところPVR<1100 dyn.s.cm<sup>-5</sup>群（n=86）では5年生存率が79.8%であったのに対し、PVR≥1100 dyn.s.cm<sup>-5</sup>群（n=16）では37.6%で、有意に予後不良であった（p<0.01）。併存症（甲状腺疾患 n=10, 悪性腫瘍 n=9, 精神疾患 n=7, COPD n=6, 冠血管疾患 n=4, 脳血管疾患 n=4, 非結核性抗酸菌症 n=4, 等）と予後の関連についても、併存症なし群（n=56）での5年生存率は84.5%、併存症あり群（n=46）では59.5%と併存症あり群で有意に予後不良であった（p=0.02）。

また、bosentan（n=19）、sildenafil（n=26）導入例における投与開始後からの5年生存率は各々90.0%、84.2%と良好な成績であった。

表 1. CTEPH 内科治療症例 (n = 102)

	1986 - 1998 (n = 23)	1999 - 2004 (n = 36)	2005 - 2010 (n = 43)	<i>p</i>
Age (yrs.)	53.1 ± 12.2	54.8 ± 14.7	57.0 ± 13.9	NS
Gender (female : male)	17:6	30:6	32:11	NS
mPra (mmHg)	3.9 ± 5.1	4.8 ± 3.7	5.9 ± 4.0	NS
mPpa (mmHg)	39.4 ± 12.3	40.5 ± 11.9	44.8 ± 12.7	NS
Cl (L/min/m <sup>2</sup> )	2.74 ± 0.69	2.65 ± 0.65	2.62 ± 0.60	NS
PVR (dyn.s.cm <sup>-5</sup> )	726 ± 453	743 ± 460	779 ± 364	NS
PaO <sub>2</sub> (Torr)	60.3 ± 11.8	59.7 ± 12.7	57.3 ± 9.18	NS
WHO	0:9:10:4	2:11:20:2	1:16:26:0	NS
Functional class (I:II:III:IV)				
New Tx (%)	8.7	19.4	56.5	<0.01

予後因子の検討においては、単変量解析では 2005-2010 年に診断された症例、PVR < 1100 dyn.s.cm<sup>-5</sup>, central disease score (CD score) 0-1, 併存症が無いことが予後を改善する有意な因子で、多変量解析では 2005-2010 年に診断された症例、PVR < 1100 dyn.s.cm<sup>-5</sup>, 併存症が無いこと、が独立した予後因子であった。

## 考 察

本検討において、診断年代が新しいほど CTEPH 患者の予後は明らかに改善しており、新規肺血管拡張薬の導入率上昇が原因の 1 つと考えられた。Condliffe らは CTEPH 内科治療例 (n = 148) を診断年代にて 2001-2002 年 (n = 33, new Tx 17%), 2003-2006 年 (n = 115, new Tx 89%) の 2 群に分け予後を検討し、後者の 1 年生存率、3 年生存率は各々 83%, 76% と前者と比較し良好であった。新規肺血管拡張薬の導入率と予後の改善において、我々の検討はこれと同様の結果であると考えられる<sup>5)</sup>。

併存症と予後の関連について、併存症なし群は有意に良好な予後を示しており、併存症の内訳は甲状腺疾患、悪性腫瘍、精神疾患等が多かった。欧米においては associated medical condition (AMC) (摘脾、脳室-心房シャント、永久型中心静脈カテーテル留置、炎症性腸疾患等) が予後と相関することが報告されているが<sup>6,7)</sup>、本邦での検討は

なく、今回の検討においては、AMC 合併例は 1 例のみであり、わが国の CTEPH における発症素因や予後因子とはいえなかった。

CDscore 0-1 は比較的末梢型の血栓を示し、Yoshimi らによると中枢型 (CDscore 2-4) と比較し内科治療例における予後は良好と報告されているが、今回の多変量解析では有意な因子ではなく、前述の併存症の存在が影響していると考えられた<sup>8)</sup>。

## 結 論

新規肺血管拡張薬導入により CTEPH 内科治療症例の予後は改善した。

## 参考文献

1. Riedel M, et al: Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158
2. Lewczuk J, et al: Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-823
3. Jais X, et al: Bosentan for Inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): a randomized, placebo-controlled trial - BENEFIT. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: A896
4. Suntharalingam J, et al: Long term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008; 134 (2): 229-236

5. Condliffe R, et al : Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 177 : 1122 - 1127
6. Bonderman D, et al : Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007 ; 115 : 2153 - 2158
7. Condliffe R, et al : Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009 ; 33 : 332 - 337
8. Yoshimi, et al : Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008 ; 72 : 958 - 965

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における内皮様細胞： 筋線維芽細胞との関与について

○坂尾誠一郎<sup>1</sup>，羽尾 裕之<sup>2</sup>，田邊 信宏<sup>1</sup>

笠原 靖紀<sup>1</sup>，黒須 克志<sup>1</sup>，巽 浩一郎<sup>1</sup>

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学<sup>1</sup>，兵庫医大外科病理<sup>2</sup>

はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）は、肺高血圧症を生じる主要な病態の一つとして認識されている。同疾患は、肺動脈内腔の器質化血栓および線維化による狭窄、または完全閉塞として特徴づけられている<sup>1)</sup>。一般的に同疾患は急性の肺血栓症からの移行と考えられているが<sup>2)</sup>、それらは最初のイベントに過ぎず、肺高血圧の進行は抹消肺動脈のリモデリング、いわゆる血管障害によるとの報告もある<sup>3)</sup>。そして病理学的に見ると、CTEPHにおける末梢血管障害は、特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）の同病態と非常に類似しているのである<sup>4-6)</sup>。また、これら肺高血圧性疾患においては、アポトーシス抵抗性で増殖能力の高い血管内皮細胞の関与が示唆されている<sup>7,8)</sup>。

最近、CTEPH患者の血栓内膜摘除術（pulmonary endarterectomy: PEA）により摘出された中枢血栓組織に、筋線維芽細胞が散在する事が示された<sup>9)</sup>。実際我々も、同細胞および内皮様細胞の存在を示した<sup>10)</sup>。また、内皮様細胞には、*in vitro*で内皮細胞と平滑筋細胞両細胞の特徴を有する移行細胞が存在することが示された。実際、内皮間葉転換（endothelial mesenchymal transition: EnMT）が肺動脈性肺高血圧症（PAH）の血管リモデリングに関与している可能性が内皮細胞の研究で示唆されている<sup>11)</sup>。

オートファジーとは、細胞内器官などを分解する代謝機構の一つで、真核生物全体に認められる。細胞の浄化機能であり、細胞のrenewalにも重要

である<sup>12)</sup>。オートファジーは癌など多くの病態に関与し、とくにその活化と不活化が細胞増殖に大きな影響を与える。この代謝機構がPAHの病態に関与する可能性は否定できない。

以上より我々は、器質化血栓によってもたらされる微小環境が、言いかえれば器質化血栓を構成する筋線維芽細胞が、EnMTやオートファジーを介して、内皮細胞の機能異常を誘導し、CTEPHの病態成立に関与しているのではないかと、この仮説を立てた。

対象と方法

我々は、CTEPH患者のPEA術中に摘出された中枢血栓から細胞を分離培養し、筋線維芽様細胞および血管内皮様細胞として同定した。また、血栓組織中の内皮様細胞を免疫組織学的に確認した。そして、筋線維芽様細胞が内皮細胞の機能障害を生じさせる微小環境を誘導するかを調べるため、筋線維芽様細胞と正常内皮細胞の同時培養実験およびconditioned medium実験を施行した<sup>13)</sup>。

結 果

我々は、中枢血栓から分離した細胞に、オートファジーの抑制、ミトコンドリアやSOD2の分布異常を伴う肺血管内皮細胞が存在することを示した<sup>13)</sup>。またそれらの血管内皮細胞は、血管平滑筋（ $\alpha$ SMA陽性）と血管内皮細胞（CD31）の特徴を同時にあわせ持ち、*in vitro*で容易に分化転換する細胞（継代中に、内皮細胞の特徴（FactorVIII）のみでなく、平滑筋細胞の特徴（ $\alpha$ SMA）も有するようになる）（EnMT）であった<sup>13)</sup>。さらに摘出

血栓内には CD31,  $\alpha$ -SMA 同時陽性細胞も存在した。

また, *in vitro* における同時培養実験および conditioned medium 実験において, 血栓から分離した筋線維芽様細胞が, 正常肺動脈末梢血管内皮細胞に対して, オートファジーの抑制, ミトコンドリアや SOD2 の分布異常および EnMT を誘導する事を示した<sup>13)</sup>。また, 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した<sup>13)</sup>。

## 考 察

EnMT とは, 内皮細胞がその元来の特徴を失い, 間葉系細胞の特徴を獲得することである<sup>14)</sup>。今回我々は, *in vitro* にて, 中枢血栓から分離した細胞中に内皮細胞と平滑筋細胞両細胞の特徴を有する細胞が存在する事を示した<sup>13)</sup>。さらに, 免疫染色により摘出血栓内に CD31 および  $\alpha$ -SMA 同時陽性細胞が存在する事を直接的に示した。以上の結果より, 器質化血栓形成に EnMT が関与する可能性が示唆された<sup>13)</sup>。我々の結果と同様に Yao らも, CD34 および  $\alpha$ -SMA 同時陽性細胞が CTEPH の摘出血栓内に存在する事を示している<sup>15)</sup>。現状では, これらの移行細胞が, 内皮細胞の EnMT による residential な progenitor 細胞の分化によるかは不明である。さらなる今後の解明が必要である。

今研究では, 血栓から分離した筋線維芽様細胞が, 正常肺動脈末梢血管内皮細胞に対して, ミトコンドリアや SOD2 の分布異常を伴う細胞障害を誘導する事が示された<sup>13)</sup>。一般に正常細胞は, ミトコンドリアの老化や異常を感知すると, オートファジー機構により機能障害をきたしたミトコンドリアを消化分解する。このような浄化作用は細胞を renewal させ, 細胞恒常性を保つ。しかし, これらの内皮細胞はオートファジー機構が抑制されており, このために異常ミトコンドリアが蓄積し, 代謝障害, 機能障害を生じると推測される。実際 Archer らにより, PAH の内皮細胞ではミト

コンドリア代謝異常が存在し, 肺動脈のリモデリングに関与する可能性が示されている<sup>16)</sup>。

オートファジーをコントロールするプロテインキナーゼの中で, その抑制的な働きをする mammalian target of rapamycin (mTOR) は, もっとも研究されているプロテインキナーゼである<sup>12)</sup>。ラパマイシンは mTOR 阻害薬であり細胞増殖抑制や免疫抑制効果を有する<sup>17)</sup>。実際にラパマイシンは低酸素で誘導される肺動脈線維芽細胞の活性を抑制し<sup>18)</sup>, CTEPH 患者の摘出血栓より分離された平滑筋細胞に対して増殖抑制効果を有する<sup>19)</sup>。今回我々は, 血栓から分離した筋線維芽様細胞が正常肺動脈末梢血管内皮細胞に対して誘導した機能障害が, ラパマイシンによって回復する可能性があることを示した<sup>13)</sup>。今後同薬剤が CTEPH 治療に臨床応用されたためには, さらなる研究が必要とされる。

## 結 論

今研究により, 機能障害を有する内皮細胞が CTEPH の中枢血栓近傍に併存することが示された。これらの内皮細胞障害が, CTEPH に併存する末梢血管障害にどのように関与するか, その解明が今後の課題となる。

## 参考文献

1. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachieri JL, Dartevelle P, Pepke-Zaba J, Jamieson SW, Lang I, Corris P: Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004, 43 (suppl S): 73S - 80S
2. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ: Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. Thromb Haemost 2009, 102: 688 - 693
3. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin L: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2006, 113: 2011 - 2020
4. Moser KM, Bloor CM: Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 1993,

- 103 : 685 – 692
5. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Herve P, Sors H, Simonneau G : Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997, 38 : 980 – 983
  6. Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, Hansen LA, Park K, Friedman PJ : Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162 : 1577 – 1586
  7. Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Lee JD, Wood K, Cool CD, Voelkel NF: Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells. *FASEB J* 2005, 19 : 1178 – 1180
  8. Masri FA, Xu W, Comhair SA, Asosingh K, Koo M, Vasanthi A, Drazba J, Anand-Apte B, Erzurum SC : Hyperproliferative apoptosis-resistant endothelial cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007, 293 : L548 – L554
  9. Firth AL, Yao W, Ogawa A, Madani MM, Lin GY, Yuan JX : Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010, 298 : C1217 – C1225
  10. Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K: Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2011
  11. Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Cool CD, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Voelkel NF : VEGF-R blockade causes endothelial cell apoptosis, expansion of surviving CD34+ precursor cells and transdifferentiation to smooth muscle-like and neuronal-like cells. *FASEB J* 2007, 21 : 3640 – 3652
  12. Klionsky DJ, Emr SD : Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science* 2000, 290 : 1717 – 1721
  13. Sakao S, Hao H, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Tatsumi K : Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res* 2011, 12 : 109
  14. Arciniegas E, Frid MG, Douglas IS, Stenmark KR : Perspectives on endothelial-to-mesenchymal transition: potential contribution to vascular remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007, 293 : L1 – 8
  15. Yao W, Firth AL, Sacks RS, Ogawa A, Auger WR, Fedullo PF, Madani MM, Lin GY, Sakakibara N, Thistlethwaite PA, Jamieson SW, Rubin LJ, Yuan JX : Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009, 296 : L870 – 878
  16. Archer SL, Gombert-Maitland M, Maitland ML, Rich S, Garcia JG, Weir EK : Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion : a mitochondria-ROS-HIF-1 $\alpha$ -Kv1.5 O<sub>2</sub>-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008, 294 : 570 – 578
  17. Brown EJ, Albers MW, Shin TB, Ichikawa K, Keith CT, Lane WS, Schreiber SL : A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin receptor complex. *Nature* 1994, 369 : 756 – 758
  18. Gerasimovskaya EV, Tucker DA, Stenmark KR : Activation of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and mammalian target of rapamycin is necessary for hypoxia-induced pulmonary artery adventitial fibroblast proliferation. *J Appl Physiol* 2005, 98 : 722 – 731
  19. Ogawa A, Firth AL, Yao W, Madani MM, Kerr KM, Auger WR, Jamieson SW, Thistlethwaite PA, Yuan JX : Inhibition of mTOR attenuates store-operated Ca<sup>2+</sup> entry in cells from endarterectomized tissues of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009, 297 : L666 – 676



# 臨床調査個人票からみた日本における慢性血栓塞栓性肺高血圧症の 診断，治療の現況に関する研究

田邊 信宏<sup>1</sup>，笠原 靖紀<sup>1</sup>，巽 浩一郎<sup>1</sup>，三嶋 理晃<sup>2</sup>

千葉大学大学院呼吸器内科学<sup>1</sup>，京都大学大学院呼吸器内科学<sup>2</sup>

はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hyper-tension: CTEPH)は，平成8年度に厚生省呼吸不全班研究班によって診断基準が示され<sup>1)</sup>，平成10年12月に治療給付対象疾患となった。給付対象者に関する臨床調査個人票については，平成12年度厚生省特定疾患重点事業報告書<sup>2)</sup>，および平成17年度，平成19年度呼吸不全に関する調査研究班報告書にて<sup>3,4)</sup>，その実態について報告してきた。平成21年10月認定基準が改訂され，病名が，特発性慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)よりCTEPHへ，また手術および内科治療例で改善した例においても，治療が必要な場合更新が認められ，造影CTによる診断も可能となった<sup>5)</sup>。さらに，肺血管拡張薬に関する調査項目が追加された。今回，新認定基準に基づく調査票をもとに，本疾患の診断，治療の現況に関して検討した。

対象と方法

対象は，平成20-21年度の臨床調査個人票から，匿名化され入力済みの786例中，重複例72例を除いた714例のうち，新調査票で入力された519例(新規138例，更新381例)である。臨床調査個人票記入項目より，基礎疾患，診断法，治療法の現状について解析し，さらに，平成17-18年度調査(2007年)520例(新規159例，更新361例)との比較を行なった<sup>4)</sup>。統計学的解析としては，unpaired t test および  $\chi^2$  test を用い， $p < 0.05$  を有意とした。なお，倫理面の配慮としては，特定疾患研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する取り扱い要綱(平成16年10月

29日付け)を厳守し，匿名化済みの患者情報を使用し，個々の患者は特定されず，プライバシーの保護については十分な配慮をした。また，臨床調査個人票のデータ開示にあたっては，既に臨床調査個人票提出時に各患者毎に文書による同意を得ている。

結果

今回の症例519例は，平成21年度の治療給付総数1105例の47%に相当する(平成22年度は未発表のため)。従来の報告と同様，女性に多く(男146:女374)，年齢は $64 \pm 13$  [SD] (範囲18~99)歳で(図1)，2007年の報告に比べて高齢化がみられた。New York Heart Association(NYHA)分類は，Ⅱ度~Ⅲ度の症例が84.5%で，新規症例における平均肺動脈圧は $39 \pm 11$  mmHg，肺血管抵抗は， $724 \pm 419$  dyn.s.cm<sup>-5</sup>で，2007年の報告に比して軽症例であった(表1)。

基礎疾患としては，深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis: DVT)の既往が50%に認められ，以前の報告(32.1%)に比して，高頻度であった。

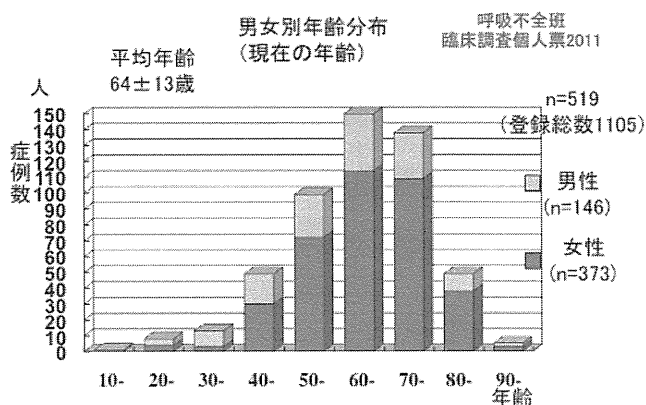


図1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症臨床調査個人票

表 1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症対象症例の比較

	臨床調査個人票 (2011)	臨床調査個人票 (2007)	P
n	519 (新規 138)	520 (新規 159)	
性別 (男 : 女)	146 : 373 (1 : 2.6)	136 : 384 (1 : 2.8)	ns
現在の年齢 (yrs.)	64 ± 13	62 ± 13	0.04
深部静脈血栓症の既往	50%	32.1%	0.0013
NYHA	I 10.3% II 47.6% III 36.9% IV 5.2%	I 11.7% II 42.1% III 40.4% IV 5.6%	ns
平均肺動脈圧 (mmHg)	39 ± 11 (新規のみ)	46 ± 13 (新規のみ)	0.04
肺血管抵抗 (dyn.s.cm <sup>-5</sup> )	724 ± 419 (新規のみ)	862 ± 428 (新規のみ)	0.02
PaO2 (torr)	66 ± 13 (新規 63 ± 11)	65 ± 12 (新規 59 ± 10)	ns
PaCO2 (torr)	36 ± 6 (新規 35 ± 7)	37 ± 5 (新規 34 ± 5)	ns
下大静脈フィルター	26.9%	37.8%	0.0003
肺血栓内膜摘除術	13.9%	19.2%	0.02

急性肺血栓塞栓症の既往のある者が 37.2%，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%であった。悪性腫瘍の頻度は、以前の報告の 1.9%に比して高頻度であった。

肺換気血流スキャンが 93.4%，造影 CT が 88.4%，肺動脈造影が 68.4%，右心カテーテルが 88.4%に施行されており、以前の報告に比して、右心カテーテルの頻度が増加していた。造影 CT または肺動脈造影が 130 例 (93.5%) に施行されており、うち造影 CT 単独例が 37 例、両方が 85 例、肺動脈造影単独が 8 例であった。以前の報告では、確定診断のための肺動脈造影施行例は、69.2%で確定診断検査施行頻度の増加がみられた (図 2)。

治療法としては、手術療法は 72 例 (13.9%)、下大静脈フィルター留置は 26.9%に過ぎず、2007 年報告の 19.2%，37.8%よりも少なかった。抗凝

固療法が 99.1%，在宅酸素療法が 62.1%，肺血管拡張薬が 271 例 (52.2%) に使用されていた。

内科治療例と手術例の比較では、手術例は内科治療例に比して、若年、NYHA の程度が軽く、三尖弁収縮期圧較差が低い、PaO2 が高い、6 分間歩行距離が長い、BNP が低い、等より軽症例であった。手術例では、全例で抗凝固療法が使用され、フィルター留置例が多かった。一方、在宅酸素療法や肺血管拡張薬の使用頻度は、両群間に差がみられなかった (表 2)。

肺血管拡張薬の使用頻度 (重複例を含む) としては、ベラプロスト 150 例、ボセンタン 113 例、シルデナフィル 82 例、エポプロステノール静注 9 例、の順で、単独使用例が 66.9%，併用療法が 33.1%であった (表 3)。併用療法としては、ベラプロスト + ボセンタンが 11.8%と多く、ついで、ボセンタン + シルデナフィル (7.9%)、ベラプロスト + シルデナフィル 5.1%，ベラプロスト + ボセンタン + シルデナフィル 5.1%の順であった (表 4)。肺血管拡張薬使用例と非使用例の比較では、使用例は非使用例に比して、NYHA の程度が重症で、在宅酸素療法の施行頻度が多かった (表 5)。

## 考 案

今回の新認定基準による CTEPH 臨床調査個人票解析結果を要約すると、従来の報告と同様、わ

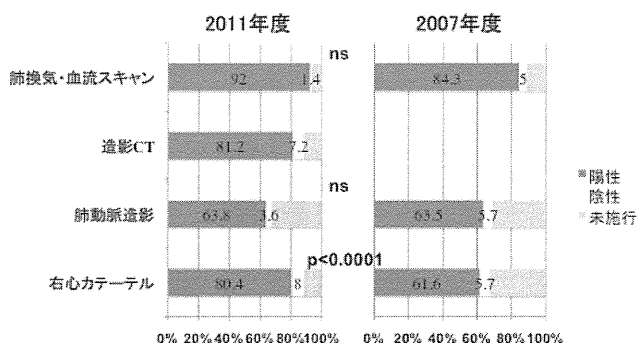


図 2. 確定診断検査施行頻度の 2007 年度との比較 (新規例)

表 2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の背景因子  
(内科治療例と手術例の比較)

	内科治療例	手術例	p
n	447	72	
男:女 (女の頻度)	121:326	25:47	ns
年齢 (現在) (yrs)	64.6 ± 10.9	60.2 ± 13.5	0.009
深部静脈血栓症	50.0%	60.0%	ns
急性肺血栓塞栓性の既往	36.4%	60.0%	ns
NYHA	2.4 ± 0.7	2.1 ± 0.8	0.0004
三尖弁収縮期圧較差 (mmHg)	67.1 ± 53.3	44.5 ± 25.7	0.0039
PaO <sub>2</sub> (torr) (room air)	64.0 ± 11.6	78.1 ± 13.7	<0.0001
CTR	55.0 ± 7.6	51.9 ± 8.9	0.007
6 分間歩行距離	310 ± 103	387 ± 103	0.0003
尿酸	6.7 ± 5.8	6.1 ± 1.7	ns
BNP (pg/ml)	276 ± 444	113 ± 138	0.0038
抗凝固療法	99.1%	100%	ns
在宅酸素療法	59.4%	62.6%	ns
肺血管拡張薬	51.6%	55.6%	ns
下大静脈フィルター挿入	21.0%	58.3%	<0.0001

表 3. CTEPH における肺血管拡張薬の使用頻度

	内科治療例 449 例	手術例 72 例	全例 519 (%) *
肺血管拡張薬	231	40	271 (52.2%)
PGI <sub>2</sub> 持続静注	8	1	9 (1.7%)
ベラプロスト	130	20	150 (28.9%)
ボセンタン	103	10	113 (21.8%)
シルデナフィル	69	13	82 (15.8%)
その他または不明	14	3	17 (3.3%)

\*全症例 519 例に占める割合

表 4. CTEPH における肺血管拡張薬使用の詳細

	内科治療例	手術例	全例
ベラプロスト (Be) 単独	80	11	91 (35.8%)
ボセンタン (Bo) 単独	41	5	46 (18.1%)
シルデナフィル (Si) 単独	26	6	32 (12.6%)
PGI <sub>2</sub> 単独	1	0	1 (0.4%)
併用療法	69	15	84 (33.1%)
Be + Bo	23	7	30 (11.8%)
Bo + Sil	15	5	20 (7.9%)
Be + Sil	12	1	13 (5.1%)
PGI <sub>2</sub> + Be	2	1	3 (1.2%)
PGI <sub>2</sub> + Bos	1	0	1 (0.4%)
PGI <sub>2</sub> + Sil	1	0	1 (0.4%)
Be + Bos + Sil	12	1	13 (5.1%)
PGI <sub>2</sub> + Bos + Sil	3	0	3 (1.2%)
合計	217	37	254 (100%)

表 5. CTEPH 肺血管拡張薬使用例の特徴

	使用例	非使用例	p
n	271	248	
男:女(女の頻度)	84:187	62:186	ns
年齢(現在)(yrs)	63.8 ± 13.4	64.2 ± 13.1	ns
NYHA	2.5 ± 0.7	2.2 ± 0.8	0.0017
三尖弁収縮期圧較差(mmHg)	64.4 ± 24.5	63.0 ± 76.4	ns
PaO <sub>2</sub> (torr)(room air)	64.2 ± 11.5	67.5 ± 13.9	ns
CTR	54.9 ± 8.2	54.0 ± 7.2	ns
平均肺動脈圧	40.2 ± 10.6	37.7 ± 10.4	ns
肺血管抵抗	720 ± 423	729 ± 419	ns
6分間歩行距離	319 ± 123	321 ± 133	ns
尿酸	6.8 ± 6.4	6.1 ± 2.9	ns
BNP(pg/ml)	244 ± 404	258 ± 431	ns
在宅酸素療法	68.9%	50.6%	0.0002
手術例	14.8%	12.9%	ns

が国の症例は女性優位であるが、深部静脈血栓症の頻度が高率で、より軽症例であった。また、手術例が少なく、下大静脈フィルター留置例も少なかった。一方、内科例、手術例ともに、肺血管拡張薬の使用頻度が高率であることが初めて明らかとなった。

従来、わが国における DVT の頻度は低いとする報告が多いが<sup>6,7)</sup>、今回の報告は欧米と同様、約半数の症例に DVT の既往を認めた。われわれは、最近、造影 CT を用いた解析で、下腿静脈血栓の検出頻度が増加し、49.9%と高率に DVT を認めたことを報告したが<sup>8)</sup>、この結果と一致していた。わが国の症例で、下肢静脈エコーや CT 静脈造影の普及によって、DVT の頻度の検出が増加した可能性が考えられる。

確定診断検査法としては、新認定基準で、造影 CT による検査法を可としたことから、88.4%の例で CT が使用され、肺動脈造影と合わせて 93.5%の例で画像上の確定診断が実施されていた。結果、肺換気、血流スキャンまたは肺動脈造影の診断が主体であった従来の診断法に比べて、確定診断率の向上がみられた。さらに右心カテーテルも 88.4%で施行されており、新認定基準が確定診断率の向上に貢献したと考えられた。

手術例の頻度が 2007 年度の報告に比して、低

下し、下大静脈フィルター留置例の頻度も低下がみられた。手術で、軽快した例が更新されなかった可能性もあるが、わが国においては、肺血管拡張薬使用例が増加し、さらに最近ではカテーテル治療も普及していることから、手術例の頻度が低下した可能性がある。一方、手術例の現在の NYHA、三尖弁収縮期圧較差、6分間歩行距離、BNP は、内科例に比して有意に良好で、手術の有用性が示唆される。手術例の適応、普及に関しては、今後さらなる検討が必要である。

肺血管拡張薬の使用頻度は、内科例、手術例ともに半数と高頻度であった。最近の海外のレジストリーの報告では、内科例で 52.8%、手術例で 28.3%とされ<sup>9)</sup>、わが国においては、手術例での使用頻度が有意に高値であった。これら肺血管拡張薬は、適用外使用となる。現在 CTEPH に肺血管拡張薬が有効とする大規模な前向き試験の結果の報告は認められないが、イギリスの報告<sup>10)</sup>や自験例の解析<sup>11)</sup>においても、肺血管拡張薬使用例で予後が改善していることが明らかとなっており、今回の結果もそれに基づき使用されているものと考えられる。しかしながら、今後、本症に対する適用薬承認のための臨床試験の推進が急務と考えられる。