

## 呼吸器系・循環器系疾患

# 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症

### 1. 概要

肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) は極めて稀な疾患である。特発性肺動脈性肺高血圧症とは異なる疾患であり、治療に抵抗性で非常に予後不良である。病理組織学的には肺内の静脈が主な病変部位であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認める。肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH) は病理組織学的に肺胞壁の毛細管増生を特徴とするが、両疾患ともに肺内の静脈閉塞を生じ、肺静脈中枢側である肺動脈の血圧 (肺動脈圧) の持続的な上昇を来たすことになる。そのため、臨床的には両者の鑑別は困難である。さらに病態的には他の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) と類似しており、一般内科診療において臨床所見からだけでは PVOD/PCH を疑うことは困難である。

PVOD/PCH の新規認定には肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と同様の右心カテーテル検査所見、すなわち、肺動脈平均圧  $\geq 25$  mmHg、肺血管抵抗  $\geq 3$  Wood Unit ( $240 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ )、肺動脈楔入圧は正常 (左心系の異常はない) であることが必須である。さらに、肺血流シンチグラムにて亜区域性の血流欠損、または正常の所見が必要である。認定の際に参考とする所見は PAH 同様に、心エコー検査で推定肺動脈圧の著明な上昇および右室拡大所見を認めること、胸部 X 線検査で肺動脈本幹部の拡大を認めること、心電図で右房／右室負荷所見を認めることである。左心系疾患による肺高血圧症、呼吸器疾患による肺高血圧症、慢性血栓性肺高血圧症を除外し、さらには PAH のなかで特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症、膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症、先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症、門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症、HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症、薬剤／毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症、その他の肺動脈性肺高血圧症を除外する必要がある。認定の更新時には、肺高血圧の程度が新規申請時より軽減していても、肺血管拡張療法などの治療が必要な場合は継続を認める。

### 2. 疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査 (特定疾患例の約 2/3 の症例の解析) では、PVOD/PCH の認定患者数は 11 名 (2013 年度) である。しかし特発性 PAH と診断された症例の 5~10% が PVOD との報告があり、その報告では特発性 PAH は 860 人と報告されていることより、日本には潜在的に約 43~86 人の PVOD 症例が存在することになる。また別の報告では有病率 0.1~0.2 人/100 万人とされており、日本の人口を 1 億 2 千 5 百万人とすると約 12.5~25.0 人が存在することになる。現在正確な有病率は把握されていない。

### 3. 原因

現時点では PVOD/PCH の原因は不明である。ほとんどの症例が孤立性であるが、家族内発症の報告例もある。最近の報告では、両者は遺伝的に類縁疾患であることが示唆されている。特に EIF2AK4 (eukaryotic

translation initiation factor 2 – kinase 4) 変異は両疾患において家族発症例での関与が示唆されている。病理学的にみると、PVOD では肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認め、PCH では肺胞壁の毛細管増生による静脈閉塞を認める。しかし何故このような肺血管リモデリングが生じるかは未だ不明である。また、全身性強皮症など膠原病疾患の一部や慢性血栓塞栓性肺高血圧症で病理学的に肺静脈病変が報告されているが、PVOD/PCH とは異なる病態と考えるべきである。現在、原因の解明に向けて呼吸不全に関する調査研究班では研究を継続している。

#### 4. 症状

肺高血圧に伴う進行性の非特異的的症状である。症状は PAH と類似するため PAH の項を参照されたいが、安静時および労作時低酸素血症が PAH よりも顕著である。労作時の息切れ、慢性の咳嗽、下肢の浮腫、胸痛、労作時の失神などが生じる。低酸素血症に伴い、ばち状指なども時に認められる。

#### 5. 合併症

特別な合併症はないが、2015 年のヨーロッパ心臓病学会／欧州呼吸器学会のガイドラインでは下記のように分類されている。それぞれの亜分類で合併症は異なる。

- (1) 特発性肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症
- (2) 遺伝性肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症
  1. EIF2AK4 変異
  2. 他の不明の遺伝子変異
- (3) 薬剤、放射線誘発性肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症
- (4) 他の疾病に合併する肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症
  1. 結合組織病に合併
  2. HIV 感染症に合併

#### 6. 治療法

本症の原因が明らかではないため、疾患の進行を阻止できる治療はなく対症療法が主体である。安静、禁煙が必要であり、妊娠も症状を悪化させる。利尿薬に加え、選択的肺血管拡張薬(プロスタグランジン系製剤(PGI<sub>2</sub>、エポプロステノールなど)、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬(PDE-5 Inhibitor)、エンドセリン受容体拮抗薬(ERA))などが投与されるが、肺血管拡張薬による肺水腫惹起の危険性があるため、十分な管理下での使用が望まれる。さらに一時的な効果が認められた場合でも長期的には効果が限定され、現時点では肺移植のみが完治療法である。治験的に投与されたイマチニブの有効例も報告されているが、これについては今後のさらなる検討課題である。

#### 7. 研究班

(研究代表者) 田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院心臓血管センター 准教授

(分担研究者) 佐藤 徹 杏林大学医学部第二内科 教授

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授

田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 特任教授

辻野 一三 北海道大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科学 特任教授

渡邊 裕司 浜松医科大学臨床薬理学講座 教授

桑名 正隆 日本医科大学アレルギー・膠原病内科 教授

松原 広己 独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター 臨床研究部長

八尾 厚史 東京大学保健・健康推進本部 講師

阿部 弘太郎 九州大学病院循環器内科 助教

宮田 裕章 慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 教授

隈丸 拓 東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座 特任助教

## 呼吸器系・循環器系疾患

# 肺動脈性肺高血圧症

### 1. 概要

肺動脈性肺高血圧症の最初の認定には、右心カテーテル検査で肺動脈平均圧  $\geq 25$  mmHg、肺動脈楔入圧は正常（左心系の異常はない）であることが必須である。加えて、肺血管抵抗で 3 Wood unit、 $240 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  以上と定義されている。さらに、肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし（ほぼ正常）の所見が必要である。認定の際に参考とする所見は、心エコー検査で推定肺動脈圧の著明な上昇および右室拡大所見を認めること、胸部 X 線検査で肺動脈本幹部の拡大を認めること、心電図で右房／右室負荷所見を認めることである。左心系疾患による肺高血圧症、呼吸器疾患による肺高血圧症（呼吸器疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症は認める）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を除外する必要がある。認定の更新時には、肺高血圧の程度は新規申請時より軽減していても、肺血管拡張療法などの治療が必要な場合は認める。

### 2. 疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の認定患者数は 2,299 名（2014 年度）である。

### 3. 原因

肺動脈性肺高血圧症といっても、特発性、膠原病・門脈圧亢進症を伴う場合、薬剤性など病態は同一ではない。しかし、いずれの場合もその原因は解明されておらず、難病に指定されている。特発性の一部は骨形成蛋白（BMP）システム異常が関与しているが、それだけでは病気は起こらない。何らかの他の病因も関与すると考えられている（遺伝的素因に後天性要因が加わり発症する）。肺血管壁を構成している血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞が異常増殖し、細胞外基質が蓄積するため、血管が硬くなり内腔が狭くなり、結果として血流の流れが悪くなり、心臓に負担がかかることになる。原因の解明に向けて呼吸不全に関する調査研究班では研究を継続している。

肺動脈性肺高血圧症は、肺の動脈が障害される病気であるので、必ず心臓（右心室；肺へ向かう血液を送り出す心臓の部屋）に負担がかかる。右心室の壁が厚くなり、右心室の大きさが拡大し、右心室の機能が低下するため十分な血液が送り出せなくなる。右心室が拡大するため、左心室の大きさが相対的に小さくなる。肺高血圧症に合併する病気として、膠原病、先天性心疾患、肝臓疾患（門脈圧亢進症）などが挙げられる。肺動脈性肺高血圧症と類似している病態が、左心不全、慢性呼吸不全を呈する病気（慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症など）、慢性肺血栓塞栓症などで起こることがあり、それらの病気が合併することもある。

### 4. 症状

自覚症状として肺動脈性肺高血圧症だけに特別なものはない。この病気は肺の血管に異常が生じるため、心臓に多大な負担がかかり、結果として全身への酸素供給がうまくいなくなる病気である。初期は、安静時の自覚症状はないのが通常である。しかし、体を動かす時に、ヒトはより多くの酸素が必要になる。この酸素の供給が十分にできなくなるのが、肺動脈性肺高血圧症であり、それによる症状が出現する。すなわち、体を動かす時に息苦しく感じる、すぐに疲れる、体がだるい、意識がなくなる（失神）などである。病気が進むと、心臓の機能がより低下するために、足がむくむ、少し体を動かしたただけでも息苦しいなどの症状が出現する。

### 5. 合併症

肺動脈性肺高血圧症は以下のいずれかの亜分類に属する。それにより合併症が異なる。

- ① 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症
- ② 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症

- ③ 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ④ 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ⑤ HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
- ⑥ 薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

## 6. 治療法

治療薬として従来使用されてきたのは、抗凝固薬(血管内で血栓が生じるのを予防する)と利尿薬(循環血漿量を減少させて、心臓の負担を減らす)であり、さらに酸素療法(心臓の機能が低下して全身への酸素供給能力が低下しているので、吸入酸素濃度を上昇させてそれを補う)が施行されている。但し、抗凝固薬は、特発性肺動脈性肺高血圧症(遺伝性を含む)の時にのみ有効な可能性があり、他の原因の肺動脈性肺高血圧症での使用は必ずしも推奨されない。肺血管を拡げて血流の流れを改善させる肺血管拡張薬の使用が明らかかな効果をあげている。肺血管を上げるプロスタサイクリンおよびその誘導体、肺血管を収縮させるエンドセリンが平滑筋に結合することを防ぐエンドセリン受容体拮抗薬、血管平滑筋の収縮を緩めるサイクリック GMP という物質の分解を抑制しその濃度を高めるホスホジエステラーゼ 5(PDE5)阻害薬、さらにサイクリック GMP という物質の産生を増加させる可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬である。近年、これらに関係する多くの薬剤が保険承認されているが、その使用法に関しては、専門医と相談することが望ましい。

## 7. 研究班

(研究代表者)田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院心臓血管センター 准教授

(分担研究者)佐藤 徹 杏林大学医学部第二内科 教授

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授

田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 特任教授

辻野 一三 北海道大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科学 特任教授

渡邊 裕司 浜松医科大学臨床薬理学講座 教授

桑名 正隆 日本医科大学アレルギー・膠原病内科 教授

松原 広己 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部長

八尾 厚史 東京大学保健・健康推進本部 講師

阿部 弘太郎 九州大学病院循環器内科 助教

宮田 裕章 慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 教授

隈丸 拓 東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座 特任助教

## 呼吸器系・循環器系疾患

# 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

### 1. 概要

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、肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時の息切れなどを強く認めるものである。本症の診断には、「右心カテーテル検査による肺高血圧の存在診断」とともに、他の肺高血圧をきたす疾患の除外診断が必要である。

更新時には、肺血栓内膜摘除術例においては、肺高血圧症の程度は改善していても、手術日の記載があり、更新時において肺換気・血流シンチグラム所見(換気分布に異常のない区域性血流分布欠損(segmental defects)が、血栓溶解療法又は抗凝固療法施行後も6カ月以上不変あるいは不変と推測できる)ないしは胸部造影CT所見(造影CTにて、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つのうち少なくとも1つが証明される)のいずれかの所見を有することが必要である。

非手術例の更新時には、肺血管拡張療法などの治療により、肺高血圧症の程度は新規申請時よりは軽減していても、内科的治療継続が必要な場合に認める。

### 2. 疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では、CTEPH の患者数は 2,140 名(2013 年度)である。

### 3. 原因

日本において、急性例および慢性例を含めた肺血栓塞栓症の発生頻度は、欧米に比べ少ないと考えられている。剖検輯報にみる病理解剖を基礎とした検討でも、その発生率は米国の約 1/10 と報告されている。米国では、急性肺血栓塞栓症の年間発生数が 50~60 万人と推定されており、急性期の生存症例の約 0.1~0.5% が CTEPH へ移行するものと考えられてきた。しかしその後、急性例の 3.8%が慢性化したとも報告され、急性肺塞栓症例では、常に CTEPH への移行を念頭におくことが重要である。

血管閉塞の程度が肺高血圧症の要因として重要で、多くの症例では 40%以上の閉塞を認めるが、肺血管の閉塞率と肺血管抵抗の相関は良いとは言えない。血栓反復、肺動脈内での血栓の進展が関与していることも考えられており、さらに、(1) PAH でみられるような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を伴う筋性動脈の血管病変など、small vessel disease の関与が示唆されている。またわが国では女性に多く、深部静脈血栓症の頻度が低い HLA-B\*5201 や HLA-DPB1\*0202 と関連する病型がみられことが報告されている。これらの HLA は急性例とは相関せず、欧米では極めて頻度の少ないタイプのため、欧米例と異なった発症機序を持つ症例の存在が示唆されている。

### 4. 症状

主要症状及び臨床所見は、① 労作時の息切れ、② 急性例にみられる臨床症状(突然の呼吸困難、胸痛、失神など)が、以前に少なくとも1回以上認められている。③ 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状(下肢の腫脹及び疼痛)が以前に少なくとも1回以上認められている。④ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。⑤ 胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常(Ⅱ音肺動脈成分の亢進など)が挙げられる。

### 5. 合併症

合併症の有無を検討をする前に、以下の肺高血圧症を呈する病態は、CTEPH ではなく、肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外することが重要である。

- (1) 特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症
- (2) 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
- (3) 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
- (4) 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
- (5) HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
- (6) 薬剤／毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症
- (7) 肺静脈閉塞症、肺毛細血管腫症
- (8) 新生児遷延性肺高血圧症
- (9) 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
- (10) 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症に伴う肺高血圧症
- (11) その他の肺高血圧症(サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症)

## 6. 治療法

本症に対し有効であることがエビデンスで確立されている治療法としては、肺動脈血栓内膜摘除術がある。しかし近年我が国では手術適応とされなかった末梢側血栓が主体のCTEPHに対し、カテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術(balloon pulmonary angioplasty: BPAまたはpercutaneous transluminal pulmonary angioplasty: PTPA)の有効性が発表されつつある。さらに、手術適用のない末梢型あるいは術後残存あるいは再発性肺高血圧症を有する本症に対して、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトが用いられる。CTEPHの治療方針では、まず正確な確定診断と重症度評価を行うことが必要である。次いで病状の進展防止を期待して血栓再発予防と二次血栓形成予防のための抗凝固療法を開始する。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留置する場合もある。低酸素血症対策、右心不全対策も必要ならば実施する。さらに、重要な点は、本症の治療に習熟した専門施設へ紹介し、肺動脈血栓内膜摘除術または経皮経管的肺動脈拡張術の適応を検討する必要がある。前者が優先されるが、末梢病変例、高齢者や他臓器疾患合併などのハイリスク例、患者が手術を希望しない例などを中心に後者の選択をする。末梢病変例や術後残存肺高血圧例に対しては、リオシグアトの投与を考慮する。また、その他の肺血管拡張薬が有効な場合もある。

## 7. 研究班

(研究代表者) 田村 雄一 国際医療福祉大学三田病院 心臓血管センター 准教授

(分担研究者) 佐藤 徹 杏林大学医学部第二内科 教授

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授

田邊 信宏 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 特任教授

辻野 一三 北海道大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科学 特任教授

渡邊 裕司 浜松医科大学臨床薬理学講座 教授

桑名 正隆 日本医科大学アレルギー・膠原病内科 教授

松原 広己 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部長

八尾 厚史 東京大学保健・健康推進本部 講師

阿部 弘太郎 九州大学病院循環器内科 助教

宮田 裕章 慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 教授

隈丸 拓 東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座 特任助教