

88 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

慢性肺血栓塞栓症とは器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6か月以上にわたって固定している病態である。また慢性肺血栓塞栓症において平均肺動脈圧が25mmHg 以上の肺高血圧を合併している例を慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) という。本症は、旧来厚生労働省が指定する治療給付対象疾患として特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) という名称が用いられてきたが、2009 年 10 月、ダナポイント分類に合わせて名称が変更され、CTEPH に統一された。

2. 原因

CTEPH では肺動脈閉塞の程度が、肺高血圧症の要因として重要で、多くの症例では肺血管床の 40% 以上の閉塞を認めるとされている。血栓塞栓の反復と肺動脈内での血栓の進展が病状の悪化に関与していることも考えられ、①PAH でみられるような垂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 の関与も病態を複雑化していると考えられる。CTEPH は海外では性差はないが、我が国では女性に多く、また深部静脈血栓症では頻度が低い HLA-B*5201 や HLA-DPB1*0202 と関連する症例がみられことが報告されている。これらの HLA は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。

3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、すでに高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4. 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 (BPA または 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

一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、リオングアー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。

5. 予後

CTEPH には過去に急性肺血栓塞栓症を示唆する症状が認められる反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型がある。比較的軽症の CTEPH では、抗凝固療法を主体とする内科的治療のみで病態の進行を防ぐことが可能な例も存在する。しかし平均肺動脈圧が 30mmHg を超える症例では、肺高血圧は時間経過とともに悪化する場合も多く、一般には予後不良である。一方、CTEPH に対しては手術（肺動脈血栓内膜摘除術）により QOL や予後の改善が得られる。また、最近では非手術適応例に対してカテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術も開始され、手術に匹敵する肺血管抵抗改善が報告されている。手術適用のない例に対して、肺血管拡張薬を使用するようになった最近の CTEPH 症例の5年生存率は87%と改善がみられている。一方、肺血管抵抗が $1000\text{--}1100\text{dyn.s.cm}^{-5}$ を超える例の予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,810 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（肺高血圧の症状が残存する）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、Stage 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽浩一郎

<診断基準>

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、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呼吸困難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。

(1) 検査所見

① 右心カテーテル検査で

1. 肺動脈圧の上昇(安静時の肺動脈平均圧が 25mmHg 以上)
2. 肺動脈楔入圧(左心房圧)が正常(15mmHg 以下)

② 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。推測の場合には、6カ月後に不変の確認が必要である。

③ 肺動脈造影所見

慢性化した血栓による変化として、1. pouch 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。

④ 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。

(2) 参考とすべき検査所見

① 心エコー

1. 右室拡大、中隔の扁平化
2. 心ドプラ法にて肺高血圧に特徴的なパターン又は高い右室収縮期圧の所見(三尖弁収縮期圧較差 40mmHg 以上)
3. TAPSE(三尖弁輪収縮期偏位)の低下

② 動脈血液ガス所見

1. 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 ($\text{PaCO}_2 \leq 35\text{Torr}$ 、 $\text{PaO}_2 \leq 70\text{Torr}$)
2. AaDO_2 の開大 ($\text{AaDO}_2 \geq 30\text{Torr}$)

③ 胸部 X 線写真

1. 肺門部肺動脈陰影の拡大(左第Ⅱ弓の突出、又は右肺動脈下行枝の拡大:最大径 18 mm以上)
2. 心陰影の拡大($\text{CTR} \geq 50\%$)
3. 肺野血管陰影の局所的な差(左右又は上下肺野)

④ 心電図

1. 右軸偏位及び右房負荷
2. V1 での $R \geq 5 \text{ mm}$ 又は $R/S > 1$ 、V5 での $S \geq 7 \text{ mm}$ 又は $R/S \leq 1$

(3) 主要症状及び臨床所見

- 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(Ⅱp(Ⅱ)音の亢進、Ⅲ/Ⅳ音、肺動脈弁逆流音、三尖弁逆流音のうち、少なくとも1つ)がある。

(4) 除外すべき疾患

以下の肺高血圧症を呈する病態は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症ではなく、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。

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. 肺静脈閉塞性疾患、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)

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

①新規申請時

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと。
- 2) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと。
- 3) 診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影 CT 所見を満たすこと。
- 4) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

※ 手術予定例ならびに BPA(PTPA)施行予定例については予定月を記載すること。

②更新時

手術例ならびに BPA(PTPA) 施行例とそれ以外の例に大別をして更新をすること。

- 1) 手術例ならびに BPA(PTPA) 施行例

- a) 手術日あるいは BPA 初回施行日の記載があること。
- b) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見ないしは胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれか有すること（前回より重症度を上げる場合は必須とする）。
- c) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。
- d) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

2) 非手術例

リオシグアト等の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もしくは正常値になっていても、治療継続が必要な場合。

- a) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見、胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかを有すること（前回より重症度を上げる場合は必須とする）。
- b) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。
- c) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

<重症度分類>

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、Stage 2 以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

- I 度: 通常の身体活動では無症状
- II 度: 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される
- III 度: 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される
- IV 度: どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

- I 度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者
普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。
- II 度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者
安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
- III 度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者
安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
- IV 度: どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者
これらの患者は右心不全の症状を表している。
安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。
どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	肺血管抵抗 (PVR)	安静時・室内気 PaO ₂ (Torr)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	mPAP $\geq$ 25 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II	mPAP $\geq$ 25 mmHg		PaO ₂ $\geq$ 70torr	使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II	mPAP $\geq$ 25 mmHg		PaO ₂ < 70torr	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II	mPAP $\geq$ 25 mmHg			使用あり
	WHO-PH/NYHA III～ IV	mPAP $\geq$ 25 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～ IV	mPAP $\geq$ 30 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I～IV		PVR $\geq$ 1,000 dyn.s.cm ⁻⁵ (12.5 Wood Unit)		使用の有無に係らず

自覚症状、mPAP、PVR、安静時・室内気 PaO₂、肺血管拡張薬の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	右心カテ施行時の平均肺動脈圧 (mPAP)、肺血管抵抗 (PVR)	肺血管拡張薬または HOT 使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II			使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II～IV	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～IV	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I～IV		PVR ≥ 1,000 dyn.s.cm ⁻⁵ (12.5WU)	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA III～IV	TRPG ≥ 60 mmHg		使用の有無に係らず

自覚症状、TRPG、mPAP、PVR、肺血管拡張薬または HOT 使用、の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

(参考)

- ・ 三尖弁収縮期圧較差 (TRPG) の値は、更新時に心カテを施行した場合には、可能であればその値を使用する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。