

博士論文

慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血行動態についての考察

皆月 隼

【目次】

【目次】	… (1)
【略語一覽】	… (2)
【要旨】	… (7)
【序文】	… (8)
【研究目的】	… (18)
【研究方法】	… (19)
【結果】	… (30)
【考察】	… (35)
【結論】	… (49)
【謝辭】	… (50)
【参考文献】	… (51)
【図表】	… (62)

【略語一覧：数字、記号、アルファベット順】

6MWD: six minutes walking distance

%VC: vital capacity as percent of predicted

A-aDO₂: alveolar-arterial oxygen difference

ALK1: activin receptor-like kinase 1

BMPR2: bone morphogenetic protein receptor type II

BNP: B-type natriuretic peptide

BPA: balloon pulmonary angioplasty

CAV1: caveolin-1

cGMP: cyclic guanosine monophosphate

CI: cardiac index

CTE: chronic pulmonary thromboembolism

CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension

DLCO: carbon monoxide diffusing capacity

DM: dermatomyositis

DVT: deep venous thrombosis

ENG: endoglin

eNOS: endothelial nitric oxide synthetase

ERA: endothelin receptor antagonist

FEV_{1.0} %: forced expiratory volume % in one second

O₂: fraction of inspiratory oxygen

GTP: guanosine triphosphate

MCTD: mixed connective tissue disease

mPAP: mean pulmonary arterial pressure

mTOR: mammalian target of rapamycin

NO: nitric oxide

NYHA: New York Heart Association

PAH: pulmonary arterial hypertension

PDGF: platelet-derived growth factor

PGI₂: prostaglandin I₂

PI3k: phosphoinositide 3-kinase

PKG: protein kinase G

PDE5: phosphodiesterase type 5

PDGF: platelet-derived growth factor

PEA: pulmonary endarterectomy

PH: pulmonary hypertension

PVR: pulmonary vascular resistance

QOL: quality of life

\dot{Q}_s/\dot{Q}_t : shunt ratio

RCT: randomized controlled trial

RPI: reperfusion pulmonary injury

$S_B\text{CO}_2$: single breath CO_2

sGC: soluble guanylate cyclase

SjS: sjögren syndrome

SLE: systemic lupus erythematosus

sPAP: systolic pulmonary arterial pressure

TGF- β : transforming growth factor- β

\dot{V}_A/\dot{Q} : ventilation perfusion ratio

V_D : volume of dead space

V_T : tidal volume

以下に本稿で用いた略語表以外の呼吸生理学的用語の一次記号および二次記号を示す。

【一次記号：ガスなどの物理的状态を表す】

記号	内容	Spell out
V	気体の容量	Volume
\dot{V}	気流量	Flow
Q	液体の容積	Quantity
\dot{Q}	液体の流量	Volume flow of blood
P	分圧	Pressure
S	飽和度	Saturation
C	含量	Content
F	ガス分画	Fraction

【二次記号：ガスなどの所在、採取部位を示す】

	記号	内容	Spell out
気相	I	吸気	Inspiratory
	E	呼気	Expiratory
	A	肺胞	Alveolar
	D	死腔	Dead space

液相	A	動脈	arterial
	V	静脈	venous
	\bar{v}	混合静脈	mixed venous
	c^l	毛細血管終末	leaving capillary

【要旨】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は予後不良の疾患であるが、従来 of 血栓内膜摘除術に加え、近年手術不適合患者に対しての肺動脈バルーン形成術、本年保険償還適合となった薬剤リオシグアト等の治療選択肢の出現により、多くの症例で血行動態の改善、予後の改善が期待される。反面、低酸素血症のメカニズムは不明な点が多く、現行の治療では根治が困難である。これには器質化血栓による影響だけでなく、器質化血栓および肺高血圧症がもたらす多彩な血管病変が関与していると推察される。本稿では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血行動態、低酸素血症に関する内科的治療について考察する。

【序文】

<慢性血栓塞栓性肺高血圧症>

慢性肺血栓塞栓症（CTE）は器質化血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環異常を発症し、その異常が6ヶ月以上にわたり固着した病態である¹。CTEにより、肺高血圧症（PH）を合併した状態が慢性血栓塞栓症肺高血圧症（CTEPH）と定義され、右心不全から死に至る、稀少ではあるが予後不良の難病である。PHは右心カテーテル検査での平均肺動脈圧（mPAP）が25mmHgを超えるものと定義する症候群とされる。2013年に改定されたWHO肺高血圧症分類（ニース分類）では、PHを引き起こす原因により5つのグループに分類され、CTEPHはその中の第4群に属している²。本邦では厚生労働省により1998年に難病指定を受け、2013年現在本邦で登録されている患者数は2140人とされる。しかしながら、原因不明の息切れとされ診断に至っていない症例が多く、潜在的にはさらに多数の患者が存在すると推測されている。欧米と比較すると患者数は2006年の本邦での報告では欧米の1/8と少なく³、性差は本邦では2:1と女性が多く、発症の平均年齢は64±12歳とされる⁴。

また急性肺血栓塞栓症からの移行頻度として、急性肺血栓塞栓症の3.8%が慢性化するとされる⁵。この数字は、急性肺血栓症生存症例を5年間経過観察した報告で、心臓超音波検査で1年後に推定収縮期肺動脈圧が30mmHgを超えたもの

が 43.5%、40mmHg を超えたものが 5.1%であり、このうち 75% (3.8%) が 5 年以内に血栓内膜摘除術 (PEA) を受けたという報告⁶からも支持されている。同報告ではさらに急性肺血栓塞栓症後 38 日で心臓超音波所見での推定収縮期肺動脈圧の値が固定化⁶するとされ、急性肺血栓塞栓症患者が慢性化するかどうかという見極めに重要な指標と考えられている。

<CTEPH の病因、危険因子>

CTEPH の病因は、明確になっていない。原因として、把握症例数が少ない点、CTEPH のモデルマウスは疾患特異性から存在しない点とされ、基礎研究は主に PEA によって採取された器質化血栓を使って研究がおこなわれている。

現在、最も有力な病因としては、何らかの原因による肺血栓塞栓子に対しての不完全な溶解ならびに血栓修復過程による新生血管の欠如とされる⁷。これにより、肺血管内で器質化血栓による線維性狭窄、閉塞が進展し、肺動脈圧の上昇を来すと同時に、血栓によって閉塞していない動脈へ圧負荷がかかることで肺動脈性肺高血圧症 (PAH) にみられるような血管リモデリングを起こし、肺動脈圧の上昇を増長し、PH が進展する⁷。

CTEPH における、associated medical condition (AMC) には、脾臓摘出、水頭症による脳室心房シャント、炎症性腸疾患、中心静脈カテーテルの長期留置

例、骨髄炎症例があるが⁸、本邦ではこれらの合併頻度は決して高くないという報告があり⁹、実際の AMC については不明な点が多い。

<CTEPH の臨床所見および診断>

CTEPH の主要な症状は労作時息切れであるが、これは右心不全に伴う低心拍出量と換気血流不均衡が原因である。また *acute on chronic* と呼ばれる、CTE が基礎疾患に存在し血流停滞によって閉塞起点より中枢で急性肺血栓症をおこす病態では失神、胸痛などの症状も見られる。一方、緩徐に進行する症例では労作時息切れのみの場合も存在する。このように、自覚症状を有し、基礎疾患、AMC 等から CTEPH を疑い、以下のような諸検査により診断することが、実際の臨床の現場では主流である。診断が自覚症状ありきで行われるため、CTEPH に対する一次予防は確立されていない。

診断に必須とされる検査所見は、肺換気血流シンチグラムでの換気血流ミスマッチの存在、肺動脈造影による器質化血栓の存在、ならびに右心カテーテル検査での PH の存在である。また胸部単純 CT での肺野における *mosaic pattern*、呼吸機能検査では肺拡散能 (%DLCO) の低下を認める症例も存在する。

<CTEPH の治療>

過去の報告から CTEPH では mPAP が 30mmHg 以上の症例で長期予後が著しく不良と報告されていることから^{10, 11}、mPAP30mmHg 以下を達成することを CTEPH 治療での第一目標としている。PAH と大きく異なる点は、肺動脈内腔に存在する器質化血栓を外科的に除去する PEA により根治可能な点である。現行の治療指針¹²では、PEA は CTEPH 治療の第一選択であることは変わりなく、内科治療は PEA 非適応患者、ならびに PEA 後にも PH が残存する患者に限られている。PEA の適応は、①mPAP 30mmHg 以上かつ肺血管抵抗 (PVR) 300dyne/sec/cm⁵ 以上、②WHO 機能分類Ⅲ度以上、③血栓の中樞端が手術的に到達しうる部位にある、④重篤な全身合併症がない¹³とされる。適応項目に条件③などが含まれていることから PEA 適応の是非は外科医の裁量および熟練度によるところが大きい。当院でも CTEPH 患者の治療方針を決定する際には熟練した外科医に PEA の適応をコンサルトし、PEA 非適応患者に対して内科治療を行っている。

本研究では、バルーン肺血管形成術 (BPA) とリオシグアトの 2 種類の内科治療を用いて検討を行った。各々について以下で概説する。

・ BPA

PEA は CTEPH 治療の第一選択ではあるが、病変の主座が垂区域枝より末梢で PEA による有効性が比較的得にくいとされる末梢型 CTEPH が存在する点、高齢、合併疾患などで手術適応にならない症例が存在する点、PEA を施行可能な施設

が限られている点などから、PEA は全ての CTEPH 患者を救済する治療法とはなり得ていない。従来、手術不適症例に対して PAH に使用する血管拡張薬を用いて加療を行ってきたが、効果は PAH よりも乏しく、多くの手術非適応の CTEPH 患者の血行動態、運動耐容能を改善するには至っていない¹⁴⁻¹⁶。そのような背景から、手術非適応の CTEPH 症例への治療手段として BPA が考案され、その報告は 1988 年にすでになされていた¹⁷。しかしながら、血行動態改善度と周術期死亡率の双方で確固たる地位を築いていた PEA に比して優位性を示せず¹⁸、ガイドラインで推奨される治療方法とはなり得なかった。そのような中で 2004 年より本邦を中心に、手術非適応ならびに薬物療法も限界となった症例に対して BPA を施行し、技術的な改良を加えることで、表 1 に示すように近年国内外で治療成績が向上してきている¹⁹⁻²²。BPA における周術期死亡の原因としては、再灌流性肺障害 (RPI) による死亡が多数を占める¹⁸。RPI はガイドワイヤーによる肺動脈の損傷を除けば、バルーン拡張後に拡張部遠位に過剰な圧および容量負荷がかかり、肺動脈外に血液が漏出することで発症する。本邦でも BPA 施行開始初期には、治療のエンドポイントが血痰の喀出であったため、加療部位に軽度の RPI がほぼ全例で発症していた。近年では、血管内超音波を使用し、バルーンサイズを器質化血栓量、血行動態の重症度に応じて制限することで¹⁹、理論的には RPI を減少させることが期待できる。しかし、病変枝の選択、バルーン

ンサイズの決定、バルーン拡張の施行箇所、カテーテル操作方法、1セッションでの加療病変枝数に明確な基準はなく、重症の再灌流性肺障害が容易に起こり得る可能性はあり、合併症を最小限にし、効率よく肺動脈圧を下げる BPA は依然として術者の経験と技量によるところが大きく、現状では PEA と同様に限られた施設でのみ行える治療となっている。当院では 2013 年 11 月以降、病変部血管径でなく、病変部末梢の血管径に合わせてバルーンサイズを選択する低侵襲 BPA 治療を実践しているが、この手法による安全性、患者への侵襲度、血行動態改善効果の検証はなされていない。

・薬物療法

CTEPH の薬物治療は、これまで PAH に用いる肺血管拡張薬（プロスタグランジン I₂ (PGI₂) 製剤：、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)、ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬) を CTEPH に対して慣習的に使用してきたが、いずれの薬剤にも明確なエビデンスは存在しなかった。これまでの CTEPH に対する薬物療法の短期効果が示されたが¹²、この中で可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬であるリオシグアトが 2014 年 5 月 CTEPH に対して保険償還適応となった。これは CTEPH に対してのリオシグアトの第三相試験 (CHEST-1) で、治療開始 16 週までの観察期間内ではこれまで他薬がなし得なかった、6 分間歩行距

離（6MWD）、PVR、WHO 機能分類の全てを有意に改善させたことによる²³。

リオシグアトおよびPDE5阻害薬の作用機序を図1に示す。最大の特徴としては、リオシグアトはsGCを活性化し、環状グアノシナーリン酸（cGMP）濃度を上昇させ血管拡張作用を示すが、この作用が一酸化窒素（NO）非依存的に行われることである²⁴。従来肺血管拡張薬として使用される、PDE-5阻害薬（シルデナフィル、タダラフィル）はcGMPの分解を阻害することで血管拡張作用を得るが、この作用はNO依存性である。さらに、sGCのNOに対する感受性をリオシグアトが高めることでも、cGMPの産生を増強させる。PHでは、圧ストレス、炎症、自己免疫、低酸素血症などが原因で血管内皮機能の低下を来し、NOの合成障害を伴っており、NO非依存性に血管拡張作用を有するリオシグアトの方がより血管拡張作用が優れているとされている。

現行のガイドラインではPEA術後の残存PH、PEA非適応例に薬物治療を検討するとある¹²。しかしながら、リオシグアトによる肺動脈圧低下効果は4mmHg程度であり²³、すべてのPEA非適応患者に対してリオシグアト単剤でmPAP30mmHg以下が達成されるとは言い難い。リオシグアトの効果的な使用法の考案が必要と考えられるが、現時点では、ガイドライン以上の提言は存在しない。

各種治療による血行動態の改善に伴い、動脈血酸素飽和度、平均酸素吸入量、

一秒率 (FEV_{1.0}%) といった低酸素血症改善を示唆する報告が BPA、PEA 双方でなされており^{19,25,26}、mPAP30mmHg 以下を達成することによる生命予後改善の獲得は現実のものとなってきた。当院で加療した症例も、血行動態および低酸素血症の改善を認める症例が多い。しかしながら、加療後に良好な血行動態を維持しているにもかかわらず、労作時息切れが持続し、それゆえ活動性の低下を来し、QOL が損なわれている症例は少なくない。そのような症例での低酸素血症は治療前よりも改善傾向にあるも残存を認めており、CTEPH の根治を目指すうえでは、無視できない課題である。しかしながら、CTEPH における低酸素血症の機序を詳細に考察し、検討した文献はこれまでに存在しない。

<CTEPH と低酸素血症>

CTEPH での低酸素血症の機序を考察すると、器質化血栓による血流分布異常による換気血流 (\dot{V}_A/\dot{Q}) ミスマッチ、PH による血管リモデリングから起こる拡散障害である。血流分布異常には肺胞単位で考えると 2 種類存在し、一つは閉塞部位末梢における死腔、もう一つは非閉塞血管における静脈血混合用効果 (シャント様効果) である。器質化血栓による閉塞もしくは狭窄部位よりも末梢の肺胞では、肺胞換気量に対して相対的に血流量が低下する死腔を生じ、一方で比較的健常な肺動脈は血管抵抗が低く、血流が集中するため、同部の肺胞では

肺胞換気量に比して血流量が多い静脈血混合様効果を生じる。CTEPH ではないが、肺血栓塞栓症患者での \dot{V}_A/\dot{Q} は、高 \dot{V}_A/\dot{Q} 領域が 55%、低 \dot{V}_A/\dot{Q} 領域が 7%、肺内シャントが 4%と 6 割以上の領域で何らかの換気血流不均衡を生じているという報告²⁷があり、血行動態の点で肺血栓塞栓とほぼ同様である CTEPH でも死腔、シャント様効果を含めたシャントの関与が大きいことが推察される。

一方、拡散能低下を有する症例も存在し、その機序は血栓閉塞による拡散面積の減少および毛細血管血流量低下と予想できる。文献的には換気血流不均衡が関与しているとする報告が存在する²⁸。

肺における換気は直径 $5\mu\text{m}$ 程度の肺毛細血管で行われており、CTEPH での低酸素血症を考慮する際に、肺微小血管病変について理解する必要がある。

<CTEPH における肺動脈微小血管病変>

Galie らは CTEPH における微小血管障害を、①亜区域枝レベルにおける弾性動脈の器質化血栓により閉塞を起こした部位、②近位部に器質化血栓による閉塞がない部位で、圧ストレスにより病変を来たした部位、③近位部に器質化血栓による完全もしくは部分的な閉塞がある部位の 3 つに分類している²⁹。

この中でガス交換に寄与する血管は②、③であり、特徴的な病理学的所見として、②は圧および容量負荷による血管内皮傷害に起因する典型的な PAH 様の

所見（中膜平滑筋層の肥厚、内膜増殖などの収縮性病変＋叢状病変に代表される複合病変）を、③は絶対的な血流量低下による血管内皮傷害からの②の病変と類似した血管リモデリング、加えて動物実験では一部には気管支動脈系との左→右シャントを呈するとされる^{30,31}。

これらの事実からも、CTEPHでは器質化血栓の存在自体から生じる血流分布異常による死腔およびシャント様効果、PAHと類似した血管リモデリングからの拡散障害といった因子が、低酸素血症の原因として複雑に混在していると考えられる。

これまでCTEPHにおける低酸素血症の機序そのものや、機序として死腔、静脈血混合用効果ならびに肺内シャントといったシャント、ならびに拡散障害が考えられそれらがどの程度寄与しているかということを論じた文献は存在しない。死腔、シャントについて測定原理と合わせて研究方法で概説する。

【研究目的】

これまで PEA 以外に有効な治療手段がなく、手術適応のない患者は予後不良であった CTEPH において、近年 BPA、薬剤治療といった新たな内科治療が加わり、血行動態および予後の改善が期待される。しかしながら、CTEPH には一次予防手段の確立、安全かつ効果的な BPA 手法の確立、実臨床でのリオシグアトの効果的な使用場面の考案、根治を目指すうえでの低酸素血症の克服といった問題が残っている。これらの問題を解決するべく、本研究では当院における CTEPH 症例の臨床データをもとに、以下の項目の検討を目的とした。

- ① CTEPH および CTE 患者における、baseline の血行動態、呼吸機能および既往疾患、AMC などの患者背景を検討する。
- ② CTEPH に対しての内科治療（BPA、リオシグアト）による血行動態、低酸素血症、呼吸機能への効果を検討する。
- ③ 2013 年 11 月以前と以降で BPA 時の造影剤量、透視時間、加療本数、手技による合併症を比較し、その効果と患者への侵襲度、安全性を検討する。
- ④ 肺シャント率、肺死腔率を測定し、肺拡散能を含め CTEPH における低酸素血症について検討する。

【研究方法】

<患者背景>

1. 当院における CTEPH および CTE 患者全体

2006年4月から2014年10月までに、非侵襲的検査などでCTEPHが疑われたもしくは他院からPH精査ないしはCTEPHとして紹介を受け、画像検査ならびに右心カテーテル検査による血行動態評価を施行しCTEPHおよびCTEと確定診断のついた42名（うちCTE4名）を対象とした。これらの患者について、患者背景、血行動態、呼吸機能といった項目を検討した。

2. BPA 対象患者

2009年5月から2014年10月まで当院でBPAを施行した計15名について、術前後の血行動態、呼吸機能検査、運動耐容能の検証を行った。また2013年5月から10月、安全かつ効果的なBPAを施行するため、他院でBPAの技術修練を行っており、当院帰院後2013年11月から以降から病変末梢径に合わせてバルーンを拡張させる低侵襲BPAを導入し、導入後に施行した群（8名）とそれ以前の群（7名）で、手技、透視時間、造影剤量、加療病変枝数、血痰などの合併症の有無を検討し、現行の治療戦略が妥当か否かを検証した。

また、本研究ではBPA施行例で2014年10月現在での最新の血行動態を“治

療後”とした。さらに、その中で mPAP が 25mmHg 未満の症例を“治療終了”群と定義し検討を行った。

3. リオシグアト対象患者

2009 年 7 月から 2014 年 10 月まで当院で治験中の時期を含めてリオシグアトを内服した CTEPH 患者計 6 名で、投与前後での血行動態、呼吸機能検査、運動耐容能について比較検討した。

4. 死腔、シャント測定対象患者

2013 年 11 月より 2014 年 10 月まで計 16 人の CTEPH 患者に肺死腔率および肺シャント率の測定を施行した。16 人のうち 7 名は BPA もしくは薬物治療前後（BPA 単独 4 名、リオシグアト+BPA2 名、リオシグアト単独 1 名）で測定を行った。残りの 9 名は、診断目的が 5 名、リオシグアト内服後フォローアップが 1 名、BPA 後フォローアップが 2 名、PEA 後フォローアップが 1 名であった。

5. 本研究における PAH 患者

2013 年 11 月から 2014 年 10 月まで、肺死腔率ならびに肺シャント率の計測を行った PAH 患者 13 人（IPAH 4、MCTD 1、SLE 2、SjS 4、DM 1、overlap syndrome

1) について、血行動態、呼吸機能検査を含めて、同様の計測を行った CTEPH 患者との比較を行った。

<BPA 概要>

カテーテル検査室において、局所麻酔下に右内頸静脈穿刺により、8.5Fr カテーテル留置用シースを挿入し、それを介して 6Fr 55cm のロングシース (Brite Tip Sheath Introducer[®], Cordis, USA) を 0.035 インチのガイドワイヤーを用いて主肺動脈まで進め、6Fr のガイディングカテーテル (Mach1 peripheral guiding catheter[®], Boston Scientific, USA) で肺動脈区域枝を選択した。ロングシース挿入時にヘパリン 2500 単位をシースから注入した。以後、手技終了まで 1 時間ごとに 1000 単位ずつを末梢ラインより追加した。正面ならびに左前斜位 60° で造影し病変の形態を評価した。病変の通過には、末梢動脈用の 0.014 インチのガイドワイヤー (Chevalir Floppy[®], Cordis, USA) を使用し、完全閉塞病変などではこれにマイクロカテーテルを併用することで病変を通過させた。完全閉塞病変以外の病変では、ガイドワイヤー通過後は血管内超音波を用いて病変部および病変末梢部血管径を測定し、低侵襲 BPA 導入後は病変末梢径にあわせて、バルーンサイズ (直径 1.5 - 8mm) を決定した (図 2)。拡張前後の肺動脈造影および血管内超音波像を図 3,4 に示す。

病変部の拡張が十分であるとする基準は、第一に造影で造影速度・血管径および血管長の改善を認めること（図 3）、第二に血管内超音波で内腔の確保と血流の改善を認めること（図 4）の 2 点である。BPA の目標は器質化血栓の除去ではなく血管内腔面積の確保であり、過度な拡張は血管の損傷、RPI などの合併症増加を来たすため、上述の条件をもって標的血管への治療を終了とした。

<肺死腔率、肺シャント率測定概要>

[肺死腔率]

死腔とは換気のうち血液とのガス交換に関与しない部分を指し、換気血流不均衡、低酸素血症の原因となる。CTEPH では器質化血栓よりも遠位の肺胞単位で生じていると考えられる。死腔には、①解剖学的死腔（上気道から終末細気管支に至る解剖学的にガス交換に寄与しない部分）、②肺胞死腔（肺胞領域の $\dot{V}_A/\dot{Q}=\infty$ となる部分）、③生理学的死腔（1 と 2 の和）の 3 種類が存在する。本稿では肺死腔率、すなわち生理学的死腔／一回換気量 (V_D/V_T) の計測を行った。健常人では 0.3 前後とされ、0.4 以下であれば肺塞栓症は否定的であるとされる³²。測定は Bohr の式を改変した修正 Enghoff の式を用いて行った。測定原理を以下に示す。

“測定原理”

一回換気量を (V_T)、肺胞換気量を (V_A)、死腔量を (V_D) とすると、(1) 式が成り立つ。

$$V_T = V_A + V_D \cdots (1)$$

呼気中の CO_2 はすべて肺胞に由来することから、呼気二酸化炭素濃度 ($F_E CO_2$)、肺胞気二酸化炭素濃度 ($F_A CO_2$) を用いると (2) 式が成立する。

$$V_T \cdot F_E CO_2 = V_A \cdot F_A CO_2 \cdots (2)$$

(1)式を用いて (2) 式から V_A を消去し (3) 式を得る。

$$V_D / V_T = (F_A CO_2 - F_E CO_2) / F_A CO_2 \cdots (3)$$

濃度は分圧に比例することから (3) 式は、肺胞二酸化炭素分圧 ($P_A CO_2$)、呼気二酸化炭素分圧 ($P_E CO_2$) を用いることで (4) 式を得る。

$$V_D / V_T = (P_A CO_2 - P_E CO_2) / P_A CO_2 \cdots (4)$$

(4) 式が Bohr の式であり、肺死腔率を算出する代表的な式である。

$P_A CO_2$ の測定は複雑であることから、 $P_A CO_2$ を動脈血二酸化炭素分圧 ($P_a CO_2$) に置換した式が以下 (5) 式に示す、Enghoff の式である。

$$V_D / V_T = (P_a CO_2 - P_E CO_2) / P_a CO_2 \cdots (5)$$

“Bohr の式と Enghoff の式の違い”

Bohr の式では、 $P_A\text{CO}_2$ を用いるのに対し、Enghoff の式は $P_a\text{CO}_2$ を用いており、解剖学的シャントさらには静脈血混合用効果の影響を無視しえず、測定される死腔量は過大評価となる（表 2）。

このことは、Bohr の式により得られる肺死腔率は $\dot{V}_A/\dot{Q} = \infty$ および $\dot{V}_A/\dot{Q} = \infty$ ではないが $\dot{V}_A/\dot{Q} > 1$ であるほぼ純粋な死腔量の計測であるのに対し、Enghoff の式による死腔量は $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$ もしくは $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$ ではないが $\dot{V}_A/\dot{Q} < 1$ といったシャント要素も含むことを示唆する。つまり言い方を変えれば、Enghoff の式は肺における換気血流不均衡全体を測定しているといえる³³。

上記の点を是正するために肺シャント率 (\dot{Q}_s/\dot{Q}_t) を用いた修正 Enghoff の式が存在し、この結果は Bohr の式で求めた肺死腔率との相関がよいとされる。修正 Enghoff の式は混合静脈血二酸化炭素分圧 ($P\bar{v}\text{CO}_2$) を用いて、下記のように示される³⁴。

$$V_D/V_T = ((P\bar{v}\text{CO}_2 - X) - P_E\text{CO}_2) / P\bar{v}\text{CO}_2 - X$$

$$X = (P\bar{v}\text{CO}_2 - P_a\text{CO}_2) / (1 - \dot{Q}_s/\dot{Q}_t) \dots (6)$$

(6) 式は、 $P_A\text{CO}_2$ が毛細血管終末二酸化炭素分圧 ($P_c^l\text{CO}_2$) と等しいと仮定し、動脈血二酸化炭素濃度（左辺）をシャント、非シャント部での二酸化炭素の総

和（右辺）であることを示した式、

$$P_aCO_2 = \dot{Q}_s / \dot{Q}_t \cdot \bar{P}_vCO_2 + (1 - \dot{Q}_s / \dot{Q}_t) P_c'CO_2$$

上式を $P_c'CO_2$ についてとき Enghoff の式 P_aCO_2 の項に代入することで、(6) 式が得られる。

[肺シャント率]

右心系の血液が、肺胞気に接することなく、肺胞でのガス交換に関与せず左心系に還流する現象で、低酸素血症の原因の一つである。シャントには解剖学的シャント、静脈血混合用効果（相対的シャント）の 2 つが存在する。解剖学的シャントとは、肺毛細血管を通過せずに左心系に還流する血流のことを指し、正常は 1-2%（テベシウス静脈、気管支静脈の一部）である。一方、静脈血混合様効果とは、1 つのガス交換単位で血流が肺胞換気量に比して絶対的に多い（ \dot{V}_A/\dot{Q} が極めて小さい）、もしくは換気が全く存在しない（ $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$ ）場合に発生し、ガス交換単位を通過する血液は肺胞気を接することなく静脈血のまま左心系に還流する現象であり、CTEPH では閉塞遠位の筋性動脈での肺シャントの関与や²⁹、非閉塞部遠位では閉塞部に比して血管抵抗が少なく血流が集中するため、肺シャントの影響は無視できないと考えられる。一般的に低酸素血症の鑑別の際には、換気血流不均衡とシャントは別に考察されることが多いが、シャ

ント様効果を踏まえて考察すると、肺シャントも換気血流不均衡の一つと考えることが可能である。一般にシャント率は 2-5%程度とされ、肺シャント率は一般には Berggren の公式で求められ、以下に測定原理を示す³⁵。

・測定原理

Fick 法の原理から、肺胞酸素流量 ($\dot{V}O_2$) は、肺血流量 (\dot{Q}_t)、動脈血酸素含有量 (C_aO_2)、混合静脈血酸素含有量 ($C\bar{v}O_2$) 用いれば下記のように表記される。

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q}_t (C_aO_2 - C\bar{v}O_2) \dots (7)$$

$$\dot{Q}_t = \dot{Q}_s + \dot{Q}_c' \dots (8) \quad (\dot{Q}_s: \text{シャント血流量、} \dot{Q}_c': \text{毛細管終末血流量})$$

\dot{Q}_s に関しては $\dot{V}O_2 = 0$ であるため、 \dot{Q}_t 、 \dot{Q}_c' の $\dot{V}O_2$ は等しい。

つまり $C_c'O_2$ を毛細血管終末の酸素含有量とすると、

$$\dot{Q}_t (C_aO_2 - C\bar{v}O_2) = \dot{Q}_c' (C_c'O_2 - C\bar{v}O_2) \dots (9)$$

(9) に (8) を代入し \dot{Q}_c' を消去し \dot{Q}_s / \dot{Q}_t の形に解くと、

$$\dot{Q}_s / \dot{Q}_t = (C_c'O_2 - C_aO_2) / (C_c'O_2 - C\bar{v}O_2) \dots (10)$$

と求められる。

各酸素含有量は、酸素飽和度を S_xO_2 とすると (11) 式として計算される。

$$C_xO_2 = 0.003 \cdot P_xO_2 + 1.34 \cdot Hb \cdot S_xO_2 / 100 \dots (11)$$

$C_c'O_2$ は実際に測定不可能であるため、 $P_AO_2 = P_c'O_2$ として $C_c'O_2$ を計算する。し

かしながら、 $P_AO_2 = P_c'O_2$ が成り立つのは理想的な肺胞の場合であり、PH 症例の

肺胞が理想的な肺胞であるという保証は存在しない。また、 $C_c^lO_2$ の算出には (11) 式から $S_c^lO_2$ が必要となり、 $S_c^lO_2$ は $P_c^lO_2$ と採取した血液サンプルの pH から Dill の酸素乖離曲線をノモグラム化したものを用いて求める必要があり、算出が非常に煩雑となり誤差が生じやすい。したがって、より簡便な式で計測を行い、計算上の誤差を減少させるために本研究では 100% 酸素を負荷した状態でシャント率の計測を施行した。酸素負荷を行う場合のシャント率は (10) 式を用いて以下のように求められる。まず、(10) 式を以下のように変形する。

$$\dot{Q}_s / \dot{Q}_t = (C_c^lO_2 - C_aO_2) / (C_c^lO_2 - C_aO_2 + C_aO_2 - C\bar{v}O_2) \cdots (12)$$

酸素吸入により酸素飽和度が 100% まで上昇すれば $S_c^lO_2 = S_aO_2 = 100\%$ であるため、(12) 式の $C_c^lO_2 - C_aO_2$ の項を計算する際、(11) 式の第二項が消去されるため、肺胞気-動脈血酸素分圧較差 ($A-aDO_2$) を用いれば、

$$C_c^lO_2 - C_aO_2 = 0.003 \cdot (P_c^lO_2 - P_aO_2) = 0.003 \cdot A-aDO_2 \cdots (13)$$

となる。(13) 式と (12) 式から (14) 式が導かれる。

$$\dot{Q}_s / \dot{Q}_t = A-aDO_2 / (A-aDO_2 + C_aO_2 - C\bar{v}O_2) \cdots (14)$$

注意点としては、ここでの $A-aDO_2$ は吸入酸素濃度 ($F_I O_2$) = 1.00 下での値であり、室内気 ($F_I O_2 = 0.21$) 下で計算した $A-aDO_2$ とは異なる。また血行動態の安定している例では $C_aO_2 - C\bar{v}O_2 = 5 \text{ vol}\%$ と仮定可能とあるが、PH 症例では血行動態は安定しているとは言い難いため、(14) 式を用いることとした。(14) 式を

用いることで、肺シャント率の算出は単純化されたが、 $P_{AO_2} = P_c^i O_2$ と仮定することは避けられていない。本研究では明らかな肺疾患の既往が存在する患者は除外して計測を行うことで対応した。

[測定手順]

カテーテル検査室において、動脈血二酸化炭素分圧測定のために必要となる動脈血ライン留置を行い、10分間の安静臥床ののち、密閉型のフルフェイスマスク（レスメド UM・NV フルフェイスマスク, Fukuda, 日本）を装着させ、マスクに呼吸回路除菌フィルターを接続した。フィルターに一回呼気二酸化炭素（ $S_B CO_2$ ）センサーを装着し、 $S_B CO_2$ モニターに CO_2 センサーを装着し、 $P_E CO_2$ の測定を行った。 $P_E CO_2$ の測定は呼気が安定した状態で行う必要がある。呼気の安定の基準に決まったものはないが、本研究では過去の文献を参考に³⁶⁻³⁸、マスク装着後、口呼吸を依頼し、一回呼気量および呼吸回数が20%以内、 $P_E CO_2$ の変動が1mmHg以内の状況が2分以上持続した時点で呼吸安定状態とした。呼吸状態の安定が確認された段階で、動脈からの血液サンプルの採取を施行し、可及的速やかに血液ガス分析を行った。動脈血サンプル採取時の $P_E CO_2$ と $P_a CO_2$ から Enghoff の式を用いて肺死腔率を算出した。

その後、安静を維持した状態でリザーバーマスク下に15Lの酸素を10分間吸入させた後、動脈血および先端を肺動脈に留置した右心カテーテルから肺動脈

血を採取し、肺シャント率の算出を行った。

肺死腔率、肺シャント率測定の一連の流れを図 5 に示す。本研究における肺死腔率は修正 Enghoff の式によって、肺内シャントの効果を除いた数値を用いた。

<統計>

計測値は平均±標準偏差 (SD) で表記した。統計手法としては、連続変数に関しては Student t 検定、非連続変数については χ^2 検定を用いた。各パラメーター間の相関は Pearson の積率相関係数あるいは Spearman の順位相関係数を適宜使用した。また、統計ソフトは Dr SPSS II Version11.0.1 を使用した。

<研究申請>

本研究は「循環器疾患に関する臨床指標・治療成績・予後に関する後ろ向き調査」(受付番号: 2650) として東京大学大学院医学研究科・医学部 倫理委員会より承認を得て調査を行った。

【結果】

[1] CTEPH および CTE 患者の血行動態、呼吸機能、自覚症状、合併疾患の解析
(表 3、表 4、表 5)

CTEPH 患者 38 名中、35 人以上が mPAP 30mmHg 以上と予後不良群であった。
呼吸機能検査では%DLCO は比較的保たれていた。自覚症状は労作時呼吸困難が最も多く、内服薬は約 3 割の患者が未内服であり、すでに内服が開始されている患者では、やや PGI₂ 製剤の内服率が高いが、一定の傾向は示さなかった。併存疾患は、急性肺血栓塞栓症の割合が高値であったが、もともと報告がある慢性炎症、脾臓摘出といった CTEPH に特有の AMC の併存は多くなかった。他には腹部骨盤内手術歴、子宮筋腫、精神疾患の既往 (6 名 : 躁うつ病 3 名、統合失調症 3 名) が多くみられた。

[2]BPA 施行患者、リオシグアト内服患者の血行動態の推移 (表 6、表 7、表 8、
図 6)

BPA を施行した CTEPH 患者 15 名において、mPAP、心係数 (CI)、PVR、混合静脈血酸素飽和度 ($S\bar{v}O_2$) といった血行動態のパラメーター、A-aDO₂、B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、6MWD は治療前後で有意に改善を認めたが、呼吸機能のパラメーターでは肺活量 (%VC)、%DLCO は改善傾向にはあるが有

意な改善を認めず、FEV_{1.0}%は改善傾向を占めさなかった。また、治療終了した5例については平均のmPAPが25mmHgを下回るほどに改善を認めた（表6）。

次にリオシグアト使用6例での、使用前後での血行動態、6MWD、呼吸機能、BNPを比較した結果、いずれも有意な改善は示さなかったが、BNP、mPAP、PVRは全例で改善傾向を認めた。特に、mPAPおよびPVRは内服前の値によらず、一定の改善傾向を示すことが判明した。その他のパラメーターでは一定の傾向を示すものは存在しなかった。また効果判定計測までの期間は平均で206±193日であった（表7、図6）。

何等かの加療を行ったCTEPH患者で、重症等の理由により加療前後の両方で6分間歩行試験が施行不可能であった症例を除いたCTEPH患者14名（BPA単独8例、リオシグアト単独4例、BPAならびにリオシグアト併用2例）で6MWDならびに歩行時の最小酸素飽和度を比較した。6MWDは有意に延長したが、その際の最低酸素飽和度は、有意差はつかなかったが、むしろ治療前と比較して低下した。安静時酸素飽和度は改善傾向にあるが、有意差はつかなかった。また、mPAP、PVR、CIといった血行動態指標は有意に改善を認めた（表8）。

[3] 低侵襲BPA導入前後のBPA加療枝本数、透視時間、造影剤量（表9）

低侵襲なBPAを導入した2013年11月以降とそれ以前のBPA施行症例につい

て、1セッションあたりの加療枝本数、1枝あたりの透視時間および1枝あたりの造影剤量を比較検討した結果、2013年11月以降に施行した群では有意にこれらのパラメーターに差がでていた。すなわち、2013年11月以降に施行した群では1セッションあたりの加療枝本数が多く、加療に際しての1枝あたりに使用する造影剤量は少なく、透視時間も短いという結果が得られた。加療枝の総本数も2013年11月以降に施行した群の方が有意に多いという結果であった。一人当たりのセッション数や一人当たりの造影剤使用総量は、有意ではないが2013年11月以降の方が少ない傾向にあった。BPA施行前ならびに後のmPAPを両群間で比較したところ、BPA前および後でも有意差は存在しなかった。血痰、wire injury、それによる肺障害からの人工呼吸管理症例および死亡例は2013年11月以降の方が少ない傾向にあるが、有意な差はみられなかった。さらに、総加療病変枝に対する血痰喀出の割合を比較すると、導入前：7回/57本、導入後：5回/99本と低侵襲BPAの導入後の方が導入前よりも有意ではないが少なかった。

[4]肺死腔率、肺シャント率測定結果

CTEPH患者16人baselineの各パラメーターの平均を検討した結果、A-aDO₂は著明に開大し、肺死腔率は65%、肺シャント率は21%であった。一方、この

患者群では%DLCOの平均値は正常範囲内であった(表10)。また喫煙歴のある患者が5名いたが、各呼吸機能値は正常値であった。さらに同CTEPH患者16名と肺死腔率、肺シャント率を測定したPAH13名のbaselineパラメーターを比較した結果、CTEPH群ではPAH群に比して有意にA-aDO₂、肺シャント率が高く、%DLCOは保たれていた。肺死腔率は両群間に有意差はなかった。また血行動態は両群間において有意差はなかった(表11)。

また、%DLCOは肺死腔率、肺シャント率と%DLCOは相関を示さなかった。しかしながら、%DLCOが80%未満である%DLCO低下例(n=6)で解析した結果、%DLCOがシャント率と有意な相関を示した(図7)。

次にCTEPH患者16人でA-aDO₂の中央値(45.2Torr)で高A-aDO₂群(8名)、低A-aDO₂群(8名)に分け、各パラメーターを比較した結果、高A-aDO₂群では低A-aDO₂群と比較して有意に収縮期肺動脈圧(sPAP)、mPAPが高値であった。その他のパラメーターは有意差なかった(表12)。さらに、CTEPH群のうち何らかの治療前後で肺死腔率、肺シャント率の計測を行った7名(5名BPA単独、1名リオシグアト単独、1名BPA、リオシグアト併用)で治療前後での各パラメーターを比較した結果、A-aDO₂、肺死腔率、肺シャント率は有意な改善を認めた。しかしながら、これらのパラメーターはどれも正常上限は超えており、正常化は見られなかった。%DLCOを始めとした呼吸機能は改善傾向にはあ

るものの有意差は認められなかった。血行動態は mPAP、PVR は有意に改善を認めたが、その他の指標は改善傾向にはあるが有意差は認めなかった（表 13、図 8）。さらに、mPAP 低下が得られ 25mmHg 以下を達成した 9 例（PAH2 例、CTEPH7 例）においても、A-aDO₂ は若干のばらつきはあるが、平均で 27.0±14.0 Torr と開大が残存したままであった（表 14）。また、Enghoff の式と修正 Enghoff の式で求められた肺死腔率を CTEPH 患者 16 人、のべ 23 例で比較したところ両者の差異は平均で 1.6%であった（図 9）。

【考察】

CTEPH 患者では、一般的に中等度の%DLCO の低下が見られ、換気血流ミスマッチが原因とされる²⁸。本研究の CTEPH 患者全体では%DLCO 平均値は 80% 以上と正常範囲内であり、肺死腔率、肺シャント率と%DLCO は相関を示さなかった。しかしながら、%DLCO が 80%未満である低下例では、%DLCO はシャント率と有意な相関を示した (図 7)。また、この 6 例では肺シャント率、%DLCO の双方ともに P_aO_2 とは相関は示さず、%DLCO の低下と肺シャント率は関連があることが示唆された。肺シャント部は、換気がない、もしくは静脈血混合様効果により低下している ($\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$ もしくは $\dot{V}_A/\dot{Q} < 1$) 部分であり、各肺胞単位では効果的なガスの拡散はない、または血流量に比して低下しており、その結果肺全体では総拡散面積は血流量に比して減少していると考えられる。%DLCO の低下は拡散面積の減少、拡散距離の増加、毛細血管血液量の低下、ヘモグロビン量の低下もしくは質の異常でおこるとされ³⁹、CTEPH での%DLCO の低下は肺シャントによる拡散面積の低下が寄与していると考えられる。しかし、本研究の症例数は少数かつ%DLCO 低下例は 6 例とさらに少数であり、今後症例のさらなる蓄積が必要と考えられる。

CTEPH の併存疾患、既往においては検討の結果、肥満、精神疾患、子宮筋腫、腹部骨盤内手術歴が比較的多くみられた。深部静脈血栓症 (DVT) ガイドライ

ンでは、肥満、腹部骨盤内手術歴は DVT の危険因子であり、CTEPH 患者群に多くみられることは想像可能であるが、一方で精神疾患、子宮筋腫は DVT のリスク因子とされていない⁴⁰。しかしながら、産婦人科領域では子宮筋腫のうち巨大子宮筋腫は DVT の危険因子とされるが⁴¹、巨大子宮筋腫は加療適応であり、通常は手術により切除される。本研究患者群では子宮摘出術施行患者は 8 例中 4 例であり全例が巨大子宮筋腫とは考えにくい。子宮筋腫の発育に関与するとされるエストラジオールは子宮平滑筋由来細胞、子宮平滑筋種由来細胞の細胞増殖を誘導するが、その誘導には哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mTOR) の存在が必要であるとされる⁴²。一方、CTEPH では PEA 検体から分離された筋線維芽細胞が正常肺動脈に対して、形質転換を起こし細胞障害を誘導するとされるが、この変化が mTOR 阻害で改善したという報告が存在する⁴³。したがって子宮筋腫と CTEPH の間で mTOR を介した細胞増殖が疾患成因に関与しているとも推察可能であるが、あくまで推論に過ぎず、今後さらなる研究が必要である。

精神疾患に関しては、統合失調症による陰性症状、抑うつ状態での行動低下、過食による体重増加により DVT を発症し、CTEPH に進展するとも考えられるが、抗精神病薬の使用自体が血栓塞栓症のリスク因子であるという報告がある⁴⁴。同報告ではさらに、新規処方例や非定型抗精神病薬を処方された症例でこの傾向が著明であったとしており、本研究における精神疾患の既往が存在する 6

人中 3 人に非定型抗精神薬の内服があり、6 人中 2 人に DVT が確認された。以上から精神疾患群では、DVT が CTEPH 発症に関与していると考えるのは妥当と考えた。

現在、BPA におけるバルーンサイズの決定は病変部径ではなく、病変部末梢の血管径に合わせて行うため、アンダーサイズのバルーンで拡張している。これは病変部の過度な血管外径の獲得による、病変部末梢の急激な圧上昇から生じる RPI の発症を予防するための安全性の点からである。また器質化血栓は肺動脈内に均一に増殖しておらず、バルーン拡張時には器質化血栓の不均一性からバルーンがスリップすることを経験する。近位部へのスリップは治療効果の減少を、遠位部へのスリップは過拡張による RPI のリスクを増大させる (図 10)。アンダーサイズのバルーン拡張はよりスリップの可能性が少なく、遠位部にスリップしても過拡張にはならず、安全かつ効果的な BPA の施行をもたらすと考えている。血痰は RPI の明確な指標の一つであるが、総加療病変枝に対する血痰喀出の割合を比較すると、低侵襲 BPA の導入後の方が導入前よりも少なかった。また、血行動態改善度も導入前後では変化なく (表 9)、低侵襲 BPA は従来の BPA と比較してより安全で同等の効果をあげることが可能と考えられた。

また従来は、経験的に動脈血酸素飽和度が 4%以上低下した場合や、血痰の存在を認めた場合には手技を終了していた。しかし、ガイドワイヤーによる損傷

など、明らかに手技に伴う合併症による血痰の場合、多くの症例で出血点は不明であってもガイドィングカテーテルやバルーンによる wedge により止血が可能であることが経験的に証明されている。術中に止血可能というのは BPA の大きな利点の一つであるが、それは 1 回のセッションにおける加療枝が限定されているため術者が出血した枝を予想しやすい点、カテーテルを用いるため亜区域枝レベルで止血が可能であり血行動態には大きな影響を与えない点などから可能となっている。したがって、出血の多くはカテーテル検査室で止血を得て、酸素吸入により酸素飽和度が 100% を維持可能となる。酸素飽和度が維持可能であれば、止血が完了したと考え、他の病変の治療を継続する。逆にこれを満たせない場合には手技終了とする。しかしながら、この点に関しては明確なエビデンスはなく、今後、症例を重ねて検討する必要がある。

CTEPH では mPAP 30 mmHg 以上の症例で長期予後が著しく悪化すると報告されている。それ故、CTEPH に対する治療戦略は、第一に予後を改善のため mPAP を 30mmHg 未満まで低下させることである。その後、血管拡張治療の余地がある症例では、自覚症状、QOL の改善を目標として薬物治療や BPA を追加している。CTEPH の自覚症状は主に労作時の息切れであり、肺血管抵抗上昇による労作時の心拍出量増加不良と低酸素血症が主要な原因と考えられ、治療による肺血管抵抗改善により症状改善が期待できる。一方で mPAP が 25mmHg 程度まで

血行動態を改善せしめた症例でも、労作時息切れが残存し活動範囲が広がらない症例を実臨床ではしばしば経験し、血行動態が十分に改善した CTEPH 症例では労作時の低酸素血症が自覚症状および QOL に寄与すると考えられる。しかし、CTEPH に対する血管拡張治療の有効性を検討した臨床試験の主要評価項目は 6 分間歩行距離に代表される運動耐容能の改善と PVR の低下にあり、酸素化の改善は目的とされていない。したがって、現行の治療による酸素化への影響、すなわち内科的治療で自覚症状および QOL の改善が獲得可能かという点は十分に明らかでない。

本研究において、血行動態および運動耐容能については内科治療（BPA、リオシグアト）前後で mPAP、PVR、6MWD は BPA 群で有意に、リオシグアト群では有意ではないが改善傾向を認めた。リオシグアト治療後に mPAP 30mmHg 以上の患者は、BPA で追加加療を施行している。mPAP に関しては、既存の BPA およびリオシグアトの効果を示した報告とほぼ同様の結果が得られた（表 6、表 7、図 6）。

特筆すべきは、リオシグアト投与群での mPAP、PVR の改善効果が投与前の値によらないという結果である（図 6）。BPA では mPAP50mmHg の症例で 5mmHg 程度の降圧効果を得ることは容易であるが、30mmHg の症例で同様の降圧効果を得ることは、加療可能な枝が既に加療されている等の理由もあり、前

者と比較すると容易ではない。したがって、現行のガイドラインには準じないが、仮に mPAP 30mmHg 以下の PEA 非適応症例、もしくは PEA,BPA で mPAP が 30mmHg 以下まで改善するも PH が残存する症例に対して、さらなる血行動態改善をめざしてリオシグアトを内服することにより、非侵襲的に肺動脈圧低下が可能であれば、リオシグアトの意義は大きいと考えられる。

低酸素血症については、A-aDO₂ は BPA 施行前後では有意な改善を認めたが、リオシグアト内服群では改善を認めなかった。CTEPH 患者 16 人で A-aDO₂ の中間値で 2 群に分け、各種パラメーターを比較検討すると、高 A-aDO₂ 群では低 A-aDO₂ 群に比して mPAP が有意に高いという結果が得られた (表 12)。この事実は、A-aDO₂ の開大への mPAP の関与を示唆するものであり、実際に有意に mPAP が低下した BPA 群では A-aDO₂ は有意に改善を認め、一方で、mPAP の改善が有意でなかったリオシグアト群では A-aDO₂ の改善も有意でなかったことも、この事実をある程度裏付ける。しかしながら、現在の治療目標を達成した群、つまり血管拡張および有効肺血流床増加による mPAP 低下が得られ 25mmHg 以下を達成した 9 例 (PAH2 名 CTEPH7 名) においても、A-aDO₂ は若干のばらつきはあるが、平均で 27.0±14.0 Torr と開大が残存したままであった (表 14)。患者群は一部重複するが、BPA 治療終了群でも平均 A-aDO₂ は 33.8±10.9 Torr と開大は残存していた (表 6)。したがって A-aDO₂ は mPAP を下げればある程度

までは改善するが、mPAP 25mmHg をたとえ下回ったとしても A-aDO₂ の開大は残存する、現行の内科治療のみでは A-aDO₂ の改善を得ることは難しい可能性がある」と推察される（図 11）。平均値で有意に mPAP の改善を認めた CTEPH 患者 14 名での治療前後における 6 分間歩行試験では、歩行距離は延長するが、歩行中の最低酸素飽和度は有意ではないが治療前に比して治療後で低下傾向にあった（表 8）。この群の治療後における mPAP の平均値は 28.2±5.9mmHg と 30mmHg は以下ではあるが 25mmHg を下回っていないという限界は存在するが、このことも現行の血行動態目標を達成したとしても、A-aDO₂ 開大は残存し、低酸素血症、特に労作時における低酸素血症が残存するという事実をある程度裏付ける。6MWD は改善していることを考慮すると、血行動態の改善に伴い運動耐容能が増加するが、その増加の程度ほど A-aDO₂ の改善が得られていないため、6MWD は延長するが、最低酸素飽和度は改善しない現象が生じると考えられる。加療後の外来フォローの中で“以前より動けるけど、息苦しくなるから、動かない”という訴えを CTEPH 患者から聞くことは多く経験するが、この結果からも了解可能である。

これまでの結果から、従来 of 血行動態改善のための内科治療では血行動態改善による予後の改善は望めるが、低酸素血症の改善まで含めた CTEPH の改善は困難であるといえる。

CTEPHにおけるA-aDO₂の開大の機序について、本研究ではCTEPHの病態から拡散障害、肺シャント、死腔を考えているが、PAH 13例とのbaselineパラメーターを比較した結果では、CTEPH群ではPAH群に比して有意にA-aDO₂が開大しており、肺シャント率が大きかった(表11)。つまり、CTEPHではPAHに比して、A-aDO₂の開大の機序によりシャントが関与している可能性を示唆する。病態から考察すると、すべての細動脈に増殖病変を来とし、各枝の血管抵抗がほぼ等しいと考えられるPAHより、血栓により枝によって抵抗値が異なるCTEPHの方で肺シャント率が大きいのは妥当と考える。また、%DLCOが80%未満のCTEPH 6例では%DLCOと肺シャント率の相関を認めた(図7)。ここまでの事実からは、肺シャントは低酸素血症に影響を与えていると考えられる。しかし、一方でEnghoffの式から肺シャント効果を除く修正Enghoffの式で算出された肺死腔率はEnghoffの式で算出されたものと比較して平均で1.6%(0~5%)の変化にとどまった(図9)。これはCTEPHにおける肺全体で約60%ある \dot{V}_A/\dot{Q} mismatches中で、肺シャントは最大でも5%程度しか影響を与えておらず、ほとんどが高 \dot{V}_A/\dot{Q} 領域といえる。病態を考慮すれば、高 \dot{V}_A/\dot{Q} 領域の方が多くは想像に難しくなく、急性肺血栓塞栓症での検討ではあるが、成書でもシャントおよび低 \dot{V}_A/\dot{Q} 領域は10%程度とされていることから妥当な数字であると思われる²⁷。これらの結果をふまえると、CTEPHにおける低酸素血症、A-aDO₂の開

大には、高 \dot{V}_A/\dot{Q} 領域つまり死腔が大きく関与していると推察される。一方、肺内シャントは CTEPH で PAH に比して多く、%DLCO の低下と関連があると思われるが、全体の換気血流不均衡に占める割合は少ない。さらに%DLCO と合わせても、低酸素血症への寄与は高 \dot{V}_A/\dot{Q} 領域ほどは多くないと考えられる。

現在、BPA 時のバルーンサイズの決定は安全性の観点から病変末梢径に合わせたアンダーサイズのバルーンを使用している。その分、1セッションにおける枝の本数を多くすることで、病変部の径と同等の径で拡張する以前の手法と同等かそれ以上の血行動態の改善を安全に行ってきた。経験上、アンダーサイズの拡張であっても、次回のセッション時もしくはフォロー時に再度同部を造影すると、血管径が拡張したバルーン径以上の径に自然に拡張していることを多く経験してきた。これはアンダーサイズながらも器質化血栓に穴をあけ、血管抵抗を下げ、血管抵抗の高い血管から血流がシフトさせ血流量を増やすことで、血管径が自然に拡張し、その分血管抵抗値が下がることで再度血流量が増加し、最終的に周囲の血管とある程度 PVR が等しくなる程度まで、徐々に血管抵抗の低下→血流量の増大→血管の拡張が起きた結果であることが推測された。以前は一本の血管を大きく拡張するため、治療部の血管抵抗が急激に下がり、同部に血流が集中していたことを考えると、加療部の血管では静脈血混合用効果によりシャント様血管となり換気血流不均衡を悪化させていた可能性がある。現

在の方法であれば多くの血管をアンダーサイズで拡張し、経時的に拡張させるため、総じて換気血流不均衡を悪化させない手法であることが推察される（図12、13）。しかしながら、拡張部の末梢がどの程度の換気面積を有し、拡張により最終的にどの程度血流量が増加するかが不明である以上、どの程度の拡張が最も換気血流不均衡を是正するのに適しているかということに関しては不明である。現状では BPA では A-aDO₂ の正常化は望めないと思われるが、今後換気血流ミスマッチを是正することを主眼としたバルーンングの手法が検討されれば、A-aDO₂ の正常化も視野にいれられる可能性はないとはいえない。しかしながら、換気は 5 μm レベルの肺毛細血管領域で行われており、BPA における加療肺血管径が 1-8mm であることを考えると、毛細血管レベルへ直接作用が可能な薬物療法の方がより A-aDO₂ 改善には寄与できる可能性があると思われる。

CHEST-1 試験²³では P_aO₂ は内服後悪化を認めており、当院の 6 例の患者でも A-aDO₂ は開大を認めている。NO 依存性である PDE5 阻害薬は \dot{V}_A/\dot{Q} を悪化させないといわれているが⁴⁵、リオシグアトは NO 非依存性であり \dot{V}_A/\dot{Q} の低い、NO 産生が低下している領域の血管も拡張させるため \dot{V}_A/\dot{Q} の悪化を来たすことが原因と推測される。またリオシグアトの肺動脈圧降下作用は mPAP で 4±7mmHg であり²³、肺動脈圧低下による A-aDO₂ の改善効果もあまり期待できない。したがって、リオシグアトでは A-aDO₂ を改善させるのは困難と考える。しかしなが

ら肺動脈圧低下効果については、本研究のリオシグアト使用患者で、mPAP 低下効果が投与開始時の mPAP によらない傾向を示した。したがって、BPA ないし PEA で mPAP が 25mmHg 以上 30mmHg 未満の症例に対して、mPAP を 25mmHg 以下に低下させる目的で使用するといった方法も考えられる。しかし、本研究の患者数は少数であり、今後さらなる症例の蓄積が必要である。

これらの点からも、現在提唱される肺動脈を拡張させる手段では低酸素血症の正常化は困難であり、別の治療方法を考案する必要があると考えられる。

PAH のデータではあるが、PAH に対して血小板由来増殖因子 (PDGF) チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブを使用した患者群で、PAH における低酸素血症に大きく寄与すると思われる %DLCO は有意に改善した報告があり⁴⁶、%DLCO の改善には単に血管を拡張させるだけでは不十分であり、血管平滑筋自体の増殖を抑制することが必要と推察された。CTEPH でも PAH 同様に血管リモデリングを呈するとされ²⁹、酸素化の改善には血管平滑筋自体の増殖を抑えることが必要と考えられた。

CTEPH における血管リモデリングは、平滑筋細胞および内皮細胞の過剰な増殖、遊走^{47,48}、外膜の線維芽細胞、筋線維芽細胞の増殖⁴⁹、循環血液中の炎症細胞の集簇が関与していると報告されている⁵⁰。さらに、血管壁や循環血液中に残存する前駆細胞が肺動脈内の血栓に捕捉されることが線維性血栓もしくは近位

および遠位部の血管壁の肥厚につながるとする報告や⁵¹、こうした前駆細胞の平滑筋細胞もしくは筋繊維芽細胞系への誤った分化が血管障害を増強しているという報告が存在する⁵²。同報告では、PEA で採取した組織内に筋繊維芽細胞の表現型をもつ細胞（CTEPH 細胞）の存在が示されている。この細胞は平滑筋細胞への分化の初期の段階で陽性となる平滑筋 α アクチンが陽性であり、平滑筋細胞様の表現型も持つとされる。これまで CTEPH の肺動脈増殖病変は PAH に類似するといわれてきたが、通常の平滑筋増殖に加えて、平滑筋細胞様の筋性線維芽細胞である CTEPH 細胞が増殖しているならば、PAH とは似て異なる血管病変と考えられ、PAH に使用する血管拡張薬が CTEPH で PAH と同様の効果が得られないことも了解が可能となる。また、肺動脈内の器質化血栓のような線維性の病変では、線維芽細胞は種々のサイトカインや TGF- β などの growth factor により平滑筋 α アクチン陽性の筋性線維芽細胞の表現型を呈するとされる⁵³。すると、CTEPH 細胞は臓器線維化の一過程の細胞と考えられ、これを抑えることが CTEPH 進展を抑えることにつながると期待できる。平滑筋および CTEPH 細胞の増殖を調節する因子として、トロンビンの関与を示唆する報告がある⁵⁴。トロンビンは肺動脈内皮に存在する T-type カルシウムチャネルに対して作用し⁵⁵、内皮細胞の Ca 濃度を上昇させ内皮障害を来す⁵⁶。さらにトロンビンを介したカルシウム依存性の Akt/mTOR シグナルの活性化は、肺動脈での平滑筋および

CTEPH 細胞の増殖を誘導するとしている⁵⁷。細胞内タンパク質キナーゼである mTOR は 2 種類の複合体が存在し、タンパク質の翻訳および合成に関与するが、細胞増殖を制御する PI3K/Akt シグナルの下流に位置しており、細胞増殖に重要な役割を果たしている (図 14)。またトロンビンは内因性 PDGF-A 産生を含む、多数の物質における下流のシグナル活性を上昇させるとされる⁵⁸。PDGF は Akt/mTOR シグナルを活性化因子の一つであり、さらに CTEPH で末梢肺動脈に PDGF の沈着を認めたという報告も存在し⁵⁷、トロンビンおよび Akt/mTOR シグナルは多方面から CTEPH の成因に関与していると推察される。しかしながら、一方ではウシの大動脈内皮細胞でトロンビンは細胞質カルシウム濃度の上昇を伴わずに NO を産生したという報告も存在する^{59,60}。これに対して、トロンビンを介した Akt のリン酸化反応は肺動脈では特異的に NO 系による保護作用よりも血管リモデリングを来たす方向に作用している可能性があるとしている⁵⁴。仮にトロンビンに肺動脈リモデリングを起こす作用があるとするれば、CTEPH 患者における抗凝固療法は現行のワルファリンよりも抗トロンビン薬の方が、従来の血栓抑制効果に加え、トロンビンを抑えることでリモデリングを抑える効果があると期待できる。本邦では、現在抗トロンビン薬の保険適応は心房細動であり、心房細動と CTEPH のワルファリンの至適 INR (CTEPH:2.0 以上、心房細動:1.6 以上) を考慮すると、心房細動に対しての用量は CTEPH に対して用量不

足であるとも考えられ、今後肺血栓塞栓症への適応拡大が待たれる。

近年、coronary intervention の分野では、ステント内再狭窄病変に対して Drug Coated Balloon (DCB) の使用が可能となり効果が期待されている。冠動脈ステント内再狭窄病変に対して、DCB または従来の治療法である経皮的バルーン血管形成術 (POBA) で加療を行った群で、DCB 群は POBA 群に比してステント内遠隔期内腔損失が有意に小さいという報告がある⁶¹。これは DCB に塗布されたパクリタキセルが冠動脈再狭窄の原因とされる新生内膜の増殖抑制効果を持つためとされる。一方、CTEPH の血管リモデリングに mTOR が重要な役割を担うとすれば、mTOR 阻害薬である、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムスに血管リモデリング抑制効果があることが期待できる。BPA 時に mTOR のコーティングがされた DCB を用いて、冠動脈ステント内再狭窄病変と同様に拡張することで、器質化血栓を拡張するのみである現行の BPA に比してより多くの効果をあげることも期待できる。現在、使用されている DCB にコーティングされた薬剤は mTOR 阻害薬ではないパクリタキセルのみであり、技術的な問題も多く残されており、臨床上的使用にはまだほど遠く動物実験レベルからのさらなる研究に期待がかかる。

【結論】

今回の研究では、CTEPH に対する内科治療（BPA もしくはリオシグアトと BPA 併用）により、PH による死亡を免れるほどに血行動態が改善することが確認された。しかしながら、たとえ PH を離脱する程度まで血行動態が改善しても、本研究結果からは低酸素血症の改善は得られなかった。この事実は、血管を拡張することによって血行動態の改善を得る現行の内科治療の限界を示唆する結果であった。また、CTEPH による低酸素血症には死腔やシャントが原因として大きく関与していた。血行動態の改善だけでなく CTEPH の根治を目指すうえでは、低酸素血症の改善を含めた、新たな視点からの治療法の考案が望まれる。

BPA の実際の手技では、病変部末梢の血管径に合わせて、病変部を拡張するという低侵襲な BPA によって、以前の手法よりも安全に同等の血行動態改善効果が得られた。

新規薬剤リオシグアトは、mPAP 30mmHg 以下の PEA 非適応症例、もしくは PEA, BPA で mPAP が 30mmHg 以下まで改善するも PH が残存する症例に対して、使用することにより、非侵襲的に肺動脈圧低下を獲得可能と考えられた。

【謝辞】

本研究全般にあたって御指導いただきました、小室一成循環器内科学教授、永井良三前循環器内科学教授、絹川弘一郎重症心不全治療開発講座特任教授、多大なご指導をいただいた牧尚孝先生をはじめ循環器内科 253 研究室の先生方、循環器内科全般の御指導ならびに肺高血圧症に取り組む契機を賜った伊藤敦彦公立学校共済組合関東中央病院医長、肺高血圧症全般をはじめ多岐にわたり御指導御鞭撻を賜っている松原広己独立行政法人岡山医療センター臨床研究部長に深く感謝申し上げます。

【参考文献】

1. Daily PO, Dembitsky WP, Peterson KL, Moser KM: Modifications of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93: 221-33, 1987.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62: D34-41, 2013.
3. Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Ota S, Shirato K, Nakano T, Ito M, Kobayashi T: Venous thromboembolism: deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J* 73: 305-9, 2009.
4. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K: Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig* 51: 134-46, 2013.
5. McNeil K, Dunning J: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart* 93: 1152-8, 2007.
6. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L:

Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 99: 1325-30, 1999.

7. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX: Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 41: 462-8, 2013.

8. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM: Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 115: 2153-8, 2007.

9. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K: Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 77: 2110-7, 2013.

10. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I: Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 81: 151-8, 1982.

11. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, Wrabec K: Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 119: 818-23, 2001.

12. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I,

Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62: D92-9, 2013.

13. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR: Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 76: 1457-62; discussion 62-4, 2003.

14. Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, Miyatake K: Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 123: 1583-8, 2003.

15. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E: Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 128: 2363-7, 2005.

16. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W: Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 30: 922-7, 2007.

17. Voorburg JA, Cats VM, Buis B, Brusckhe AV: Balloon angioplasty in the

treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 94: 1249-53, 1988.

18. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Fernandes SM, Landzberg MJ: Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 103: 10-3, 2001.

19. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H: Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 5: 748-55, 2012.

20. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R: Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 99: 1415-20, 2013.

21. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H: Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 76: 485-8, 2012.

22. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T: Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ*

Cardiovasc Interv 5: 756-62, 2012.

23. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 369: 319-29, 2013.

24. Kim NH: Riociguat: an upcoming therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *Eur Respir Rev* 19: 68-71, 2010.

25. Sato M, Ando M, Kaneko K, Higuchi Y, Kondo H, Akita K, Ishida M, Takagi Y: Respiratory and hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension 1 year after pulmonary endarterectomy. *Ann Vasc Dis* 6: 578-82, 2013.

26. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, Klersy C, Ansaldo E, Niniano R, Gatto E, Monterosso C, Morsolini M, Nicolardi S, Tramontin C, Pozzi E, Vigano M: Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 419-24, 2008.

27. West JB WP: The Lung Scientific Foundations. Crystal RG, Barnes PJ, Weibel ER: 1693-709, 1997.

28. Bernstein RJ, Ford RL, Clausen JL, Moser KM: Membrane diffusion and

capillary blood volume in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 110: 1430-6, 1996.

29. Galie N, Kim NH: Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 3: 571-6, 2006.

30. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladorie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 23: 637-48, 2004.

31. Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick RN: The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J* 15: 435-7, 2000.

32. Burki NK: The dead space to tidal volume ratio in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 133: 679-85, 1986.

33. Tusman G, Sipmann FS, Bohm SH: Rationale of dead space measurement by volumetric capnography. *Anesth Analg* 114: 866-74, 2012.

34. Kuwabara S, Duncalf D: Effect of anatomic shunt on physiologic deadspace-to-tidal volume ratio--a new equation. *Anesthesiology* 31: 575-7, 1969.

35. Berggren S: The oxygen deficit of arterial blood caused by non-ventilated parts of the lung. *Acta Physiol Scand* 4: 4-9, 1942.

36. Tusman G, Gogniat E, Bohm SH, Scandurra A, Suarez-Sipmann F, Torroba A, Casella F, Giannasi S, Roman ES: Reference values for volumetric capnography-derived non-invasive parameters in healthy individuals. *J Clin Monit Comput* 27: 281-8, 2013.
37. Cepkova M, Kapur V, Ren X, Quinn T, Zhuo H, Foster E, Liu KD, Matthay MA: Pulmonary dead space fraction and pulmonary artery systolic pressure as early predictors of clinical outcome in acute lung injury. *Chest* 132: 836-42, 2007.
38. Verschuren F, Sanchez O, Righini M, Heinonen E, Le Gal G, Meyer G, Perrier A, Thys F: Volumetric or time-based capnography for excluding pulmonary embolism in outpatients? *J Thromb Haemost* 8: 60-7, 2010.
39. Forster R: Interpretation of measurements of pulmonary diffusing capacity. *Handbook of Physiology Respiration*: 1453-68, 1965.
40. 安藤太三, 應儀成二, 小川聡, 栗山喬之, 小林隆夫, 白土邦男, 中西宣文, 中野赳, 丹羽明博, 増田政久: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. *Circulation Journal* 68: 1079-152, 2004.
41. 小林隆夫: 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 (学際領域の診療)(日本産科婦人科学会専門医制度研修コーナー). *日本産科婦人科学會雑誌* 56: 2004.
42. Yin XJ, Wang G, Khan-Dawood FS: Requirements of phosphatidylinositol-3

kinase and mammalian target of rapamycin for estrogen-induced proliferation in uterine leiomyoma- and myometrium-derived cell lines. *Am J Obstet Gynecol* 196: 176 e1-5, 2007.

43. 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* 12: 109, 2011.

44. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J: Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 341: c4245, 2010.

45. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F: Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 895-900, 2002.

46. Hatano M, Yao A, Shiga T, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R: Imatinib mesylate has the potential to exert its efficacy by down-regulating the plasma concentration of platelet-derived growth factor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 51: 272-6, 2010.

47. Platoshyn O, Golovina VA, Bailey CL, Limsuwan A, Krick S, Juhaszova M, Seiden JE, Rubin LJ, Yuan JX: Sustained membrane depolarization and pulmonary

- artery smooth muscle cell proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol* 279: C1540-9, 2000.
48. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG: Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 99: 675-91, 2006.
49. Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M: Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest* 122: 326S-34S, 2002.
50. Kimura H, Okada O, Tanabe N, Tanaka Y, Terai M, Takiguchi Y, Masuda M, Nakajima N, Hiroshima K, Inadera H, Matsushima K, Kuriyama T: Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 319-24, 2001.
51. Davie NJ, Crossno JT, Jr., Frid MG, Hofmeister SE, Reeves JT, Hyde DM, Carpenter TC, Brunetti JA, McNiece IK, Stenmark KR: Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: contribution of progenitor cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286: L668-78, 2004.
52. 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* 298: C1217-25, 2010.

53. Tsukui T, Ueha S, Abe J, Hashimoto S, Shichino S, Shimaoka T, Shand FH, Arakawa Y, Oshima K, Hattori M, Inagaki Y, Tomura M, Matsushima K: Qualitative rather than quantitative changes are hallmarks of fibroblasts in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 183: 758-73, 2013.
54. Ogawa A, Firth AL, Ariyasu S, Yamadori I, Matsubara H, Song S, Fraidenburg DR, Yuan JX: Thrombin-mediated activation of Akt signaling contributes to pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Physiol Rep* 1: e00190, 2013.
55. Wu S, Haynes J, Jr., Taylor JT, Obiako BO, Stubbs JR, Li M, Stevens T: Cav3.1 (alpha1G) T-type Ca²⁺ channels mediate vaso-occlusion of sickled erythrocytes in lung microcirculation. *Circ Res* 93: 346-53, 2003.
56. Firth AL, Yau J, White A, Chiles PG, Marsh JJ, Morris TA, Yuan JX: Chronic exposure to fibrin and fibrinogen differentially regulates intracellular Ca²⁺ in human pulmonary arterial smooth muscle and endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296: L979-86, 2009.
57. Ogawa A, Firth AL, Yao W, Madani MM, Kerr KM, Auger WR, Jamieson SW, Thistlethwaite PA, Yuan JX: Inhibition of mTOR attenuates store-operated Ca²⁺ entry in cells from endarterectomized tissues of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297: L666-76, 2009.

58. Wu SQ, Aird WC: Thrombin, TNF-alpha, and LPS exert overlapping but nonidentical effects on gene expression in endothelial cells and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H873-85, 2005.
59. Momota F, Hirano K, Hirano M, Nishimura J, Kanaide H: Involvement of Gi/o in the PAR-4-induced NO production in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 342: 365-71, 2006.
60. Hirano K, Nomoto N, Hirano M, Momota F, Hanada A, Kanaide H: Distinct Ca²⁺ requirement for NO production between proteinase-activated receptor 1 and 4 (PAR1 and PAR4) in vascular endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 322: 668-77, 2007.
61. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U: Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 355: 2113-24, 2006.

表1：CTEPHに対するBPAの効果

患者数	mPAP(mmHg)		心係数(L/min/m ²)		P値
	治療前	治療後	治療前	治療後	
67	45.4±9.6	24.0±6.4	2.2±0.7	3.2±0.6	<0.01
20	45±11	33±10	2.3±1.6	2.8±1.9	<0.01
12	47.8±11.6	24.8±4.9	2.17±0.35	2.79±0.37	<0.01
29	45.3±9.8	31.8±10.0	3.6±1.2*	4.6±1.7*	<0.01

* 心拍出量

治療前後ではいずれの報告においても有意に肺動脈圧および心係数（心拍出量）の改善を認めた。

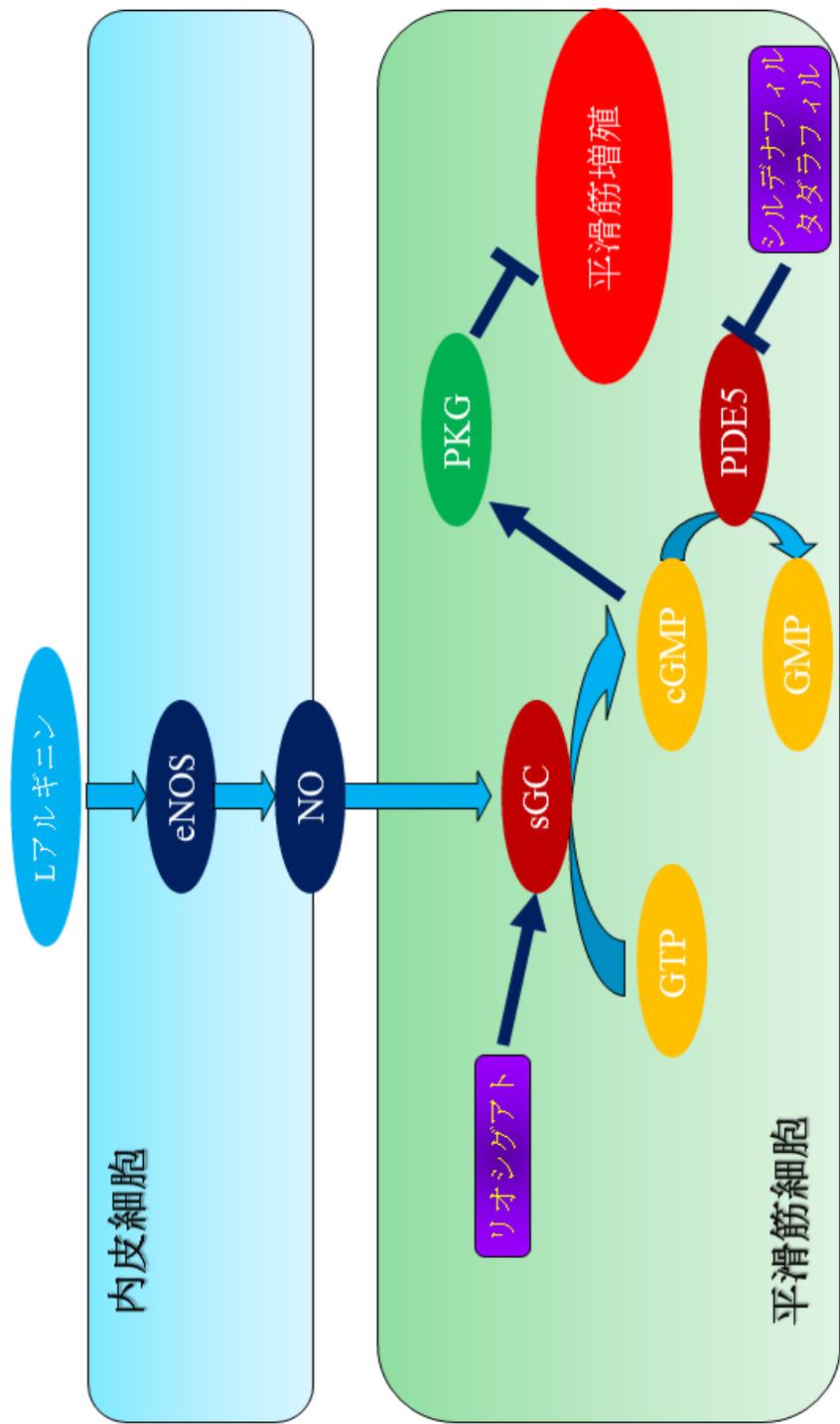


図1: リオシグアト、PDE5阻害薬の作用機序

リオシグアトにはNOに依存せずsGCを直接刺激することでsGMPの濃度と高める、NOに対してのcGCの感受性を高めcGMPの産生を促進するという2つの作用点が存在する。一方PDE5阻害薬はNO活性経路の下位で作用するため、その効果はNO依存性である。

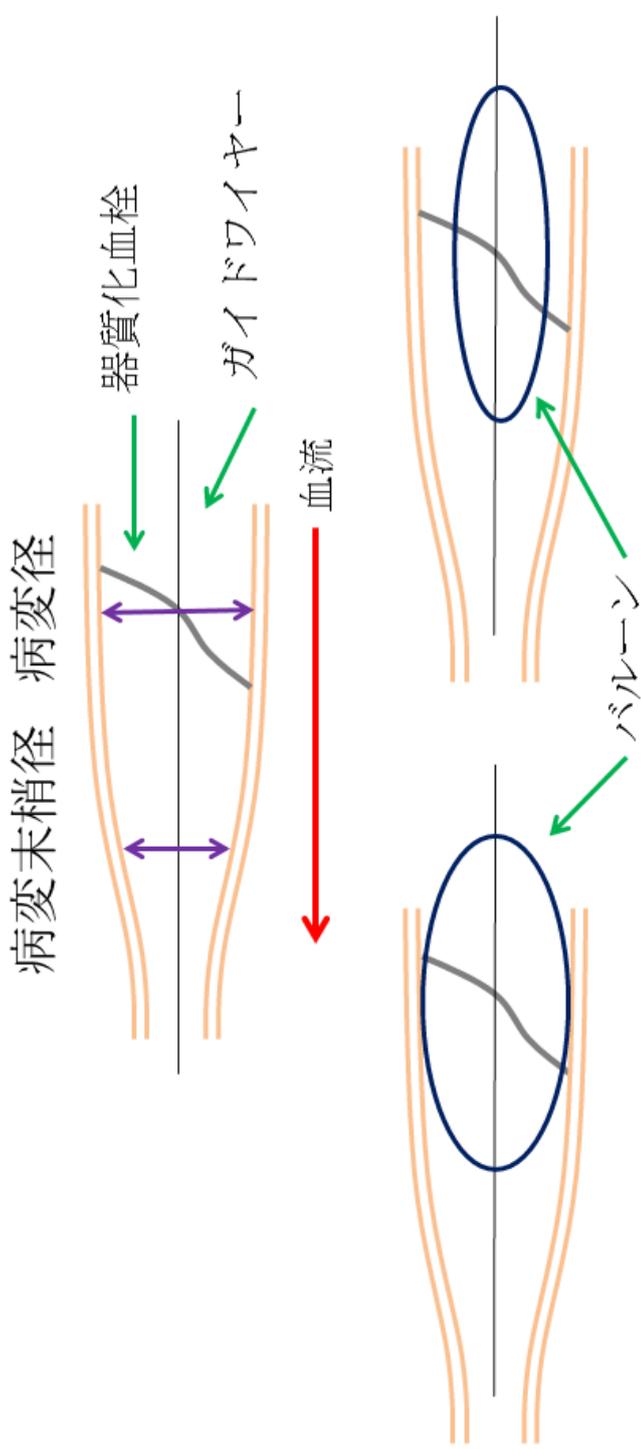


図2：BPAにおけるバルーン拡張

従来は病変径に合わせた拡張（下段左）を行っていたが、拡張後閉塞部末梢に大量の血液が流入することによりRPIのリスクが上昇するため、病変末梢径に合わせたバルーンサイズによる拡張により、RPIに発症リスクが回避される（下段右）。

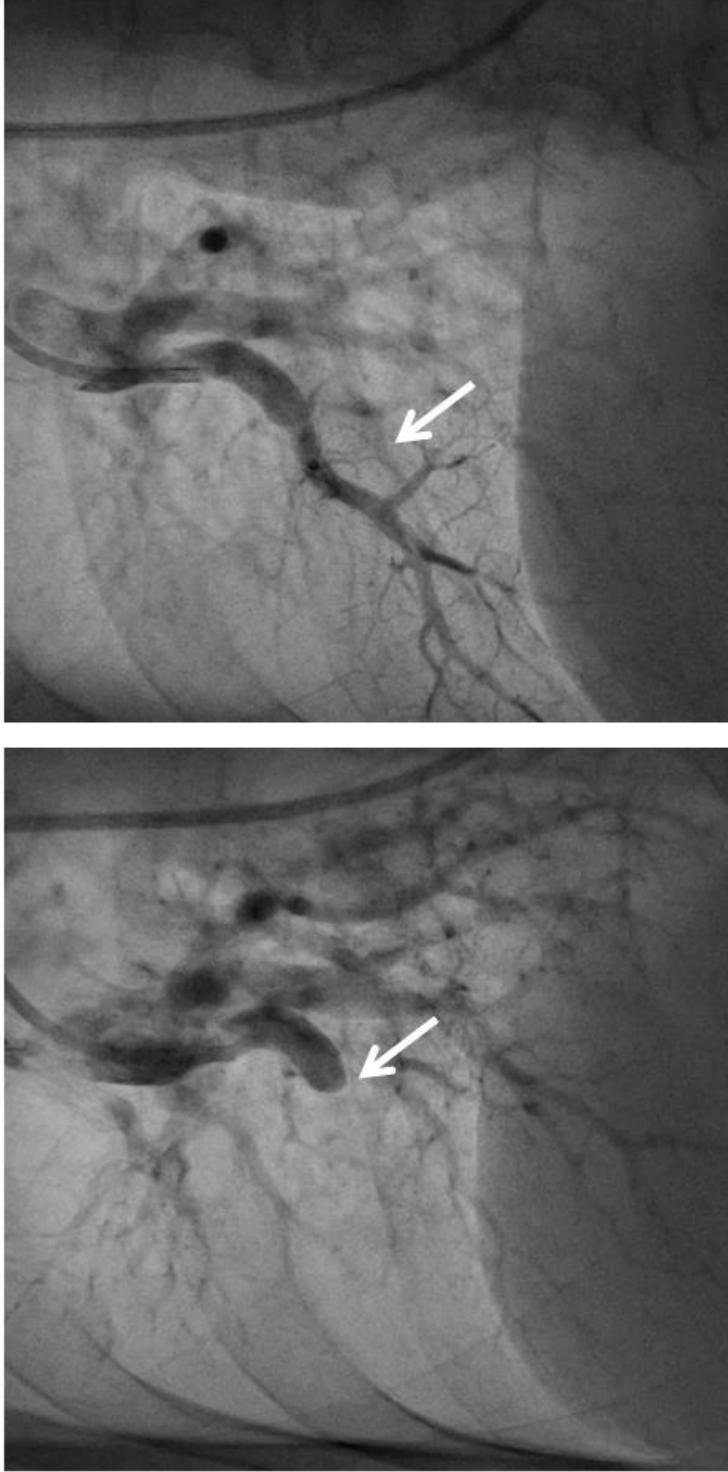


図3：バルーン拡張前後におけるCTEPH器質化血栓部の肺動脈造影像
 (右肺前肺底区領域)

左：治療前 器質化血栓による、肺動脈の途絶像を認める（矢印）。
 右：治療後 病変部末梢に血流を認め、肺静脈相も確認できる（矢印）。

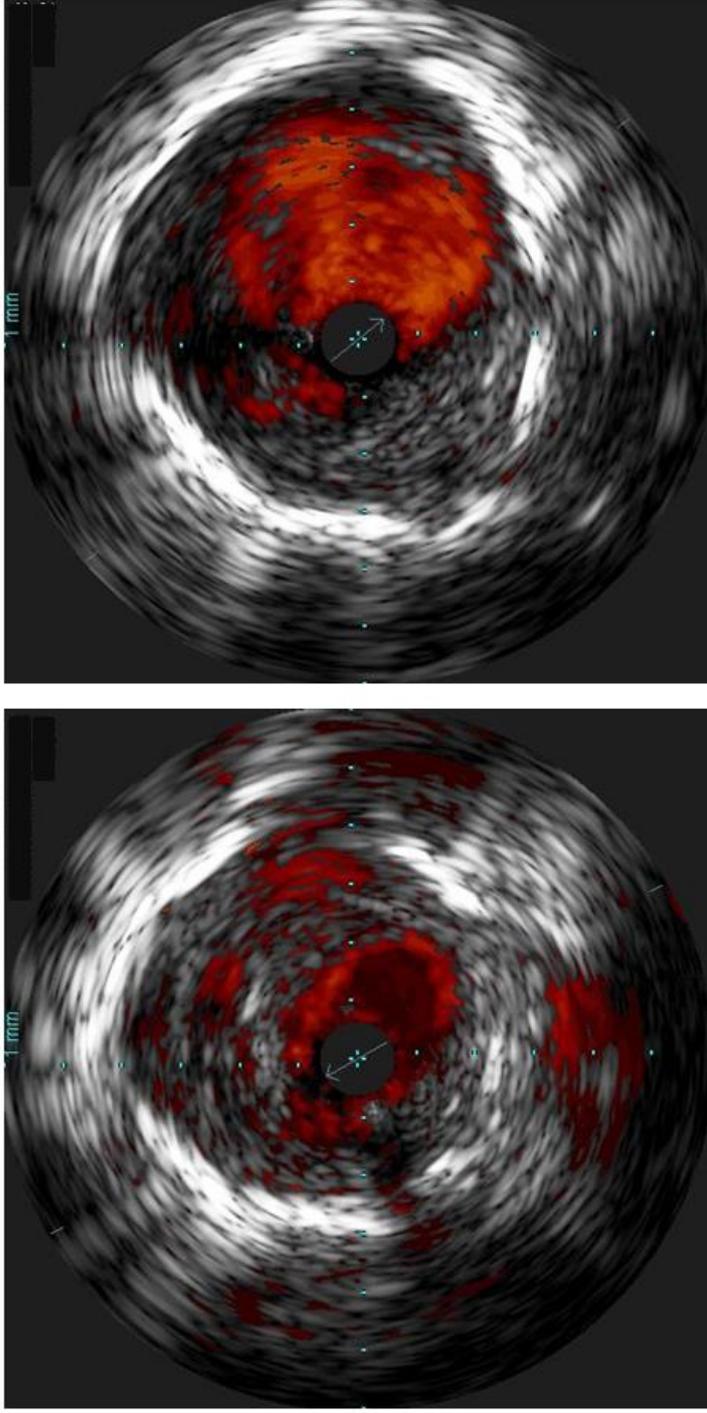


図4：バルーン拡張前後におけるCTEPH器質化血栓部の血管内超音波像

(赤は血流シグナルを示す)

左：拡張前 血管内腔で器質化血栓に疎通性のある部分に血流シグナルを認める。器質化血栓は蜘蛛の巣状に血管内腔に存在する。

右：拡張後 蜘蛛の巣状に存在した器質化血栓が血管壁に圧排され、拡張部に血流シグナルがみられる。また血管外径は拡張前に比して拡張している。

表2：Bohrの式とEnghoffの式の相違点

	Bohrの式	Enghoffの式
式	$(P_A\text{CO}_2 - P_E\text{CO}_2) / P_A\text{CO}_2$	$(P_a\text{CO}_2 - P_E\text{CO}_2) / P_a\text{CO}_2$
$P_A\text{CO}_2$ の測定法	呼気中の平均 CO_2 分圧	理想的な肺胞と仮定し、 $P_a\text{CO}_2$ を代用
測定する換気血流不均衡	$\dot{V}_A/\dot{Q} = \infty$ High \dot{V}_A/\dot{Q} not ∞	$\dot{V}_A/\dot{Q} = \infty$ High \dot{V}_A/\dot{Q} not ∞ $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$ Low $\dot{V}_A/\dot{Q} < 1$ not 0
侵襲性	なし	あり
影響を与える因子	PEEPによる肺胞過膨張 肺塞栓 循環血漿量低下 肺高血圧症	Bohrの式の因子に加え、 シヤント 無気肺 肺炎 COPD 喘息など

$P_A\text{CO}_2$ を用いるBohrの式は高 \dot{V}_A/\dot{Q} 領域を、 $P_a\text{CO}_2$ を用いるEnghoffの式は、換気血流不均衡全体を示している。

マスク装着から血液ガス採取までは最低2分はあける（呼吸状態を安定させるため）

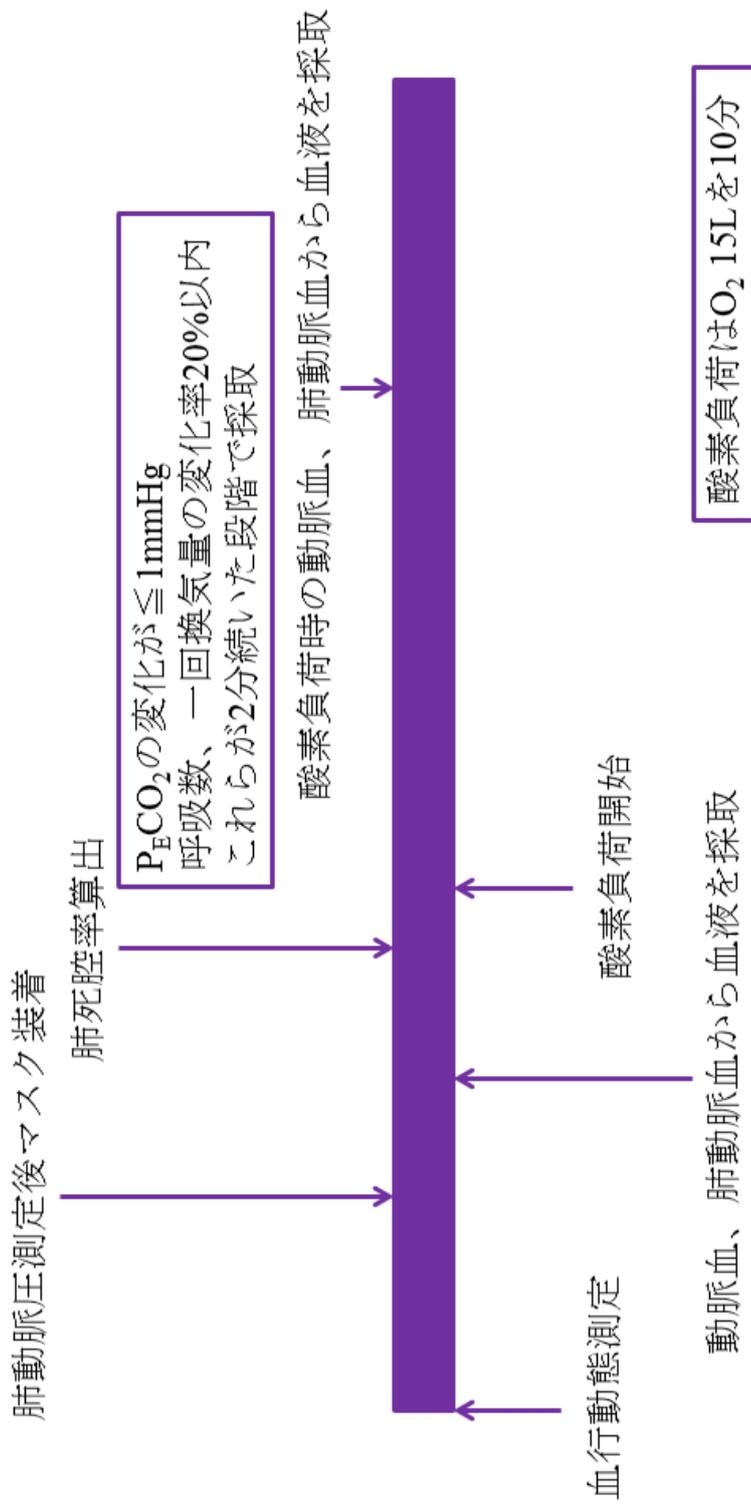


図5：肺死腔率、肺シャント率測定の手順

肺死腔率の測定時は呼気曲線も重要であるため、呼吸は口呼吸に統一して測定する。

表3 : CTEPH38名、CTE4名のbaselineにおける各種パラメーター
 ()内は最小値と最大値を示す。

	人数	42	CTEPH:38, CTE:4
年齢		61.4 ± 14.4	(30.6 ~ 86.1)
女性(%)		24 (57)	
BNP (pg/ml)		315.8 ± 368.5	(4.0 ~ 1230.5)
sPAP (mmHg)		69.2 ± 18.5	(24 ~ 110)
mPAP (mmHg)		40.7 ± 11.6	(13 ~ 63)
PVR (Dyne/sec/cm ⁵)		914.6 ± 548.6	(84 ~ 2278)
CI(L/min/m ²)		2.1 ± 0.6	(1.2 ~ 3.7)
S _a O ₂ (%)		90.9 ± 4.1	(82 ~ 99)
S _v O ₂ (%)		59.2 ± 9.0	(37 ~ 75)
%VC(%)		96.5 ± 15.4	(72.7 ~ 134.0)
FEV _{1.0} %(%)		76.3 ± 11.1	(55.1 ~ 96.0)
%DLCO(%)		84.8 ± 16.2	(60.0 ~ 121.9)

本研究の患者群においては、やや男性の比率が高く、平均の%DLCOは保持されていた。

表4：CTEPH38名、CTE4名における当院初診時における主訴ならびに内服薬の内訳

主訴		
	人数 (N=42)	割合
労作時息切れ	35	83.3%
安静時息切れ	2	4.8%
浮腫	2	4.8%
なし	2	4.8%
不明	1	2.4%
内服薬		
PGI ₂	6	14.3%
ERA	3	7.1%
PDE5阻害薬	3	7.1%
PGI ₂ +ERA	2	4.8%
PGI ₂ +PDE5	1	2.4%
ERA+PDE5	4	9.5%
3系統すべて	4	9.5%
なし	19	45.2%
ERA内服合計	13	30.9%

表5；CTEPH38名、CTE4名における背景疾患の内訳

背景疾患		
	人数（該当人数/総人数）	割合
先天性凝固因子異常	4/42	9.5%
急性肺血栓塞栓症	16/42	38.1%
下肢静脈血栓	3/42	7.1%
肥満（BMI \geq 25.3）	6/42	14.3%
長期間の運動性低下	1/42	2.4%
脾臓摘出	1/42	2.4%
慢性炎症	2/42	4.8%
悪性疾患	2/42	4.8%
腹部、骨盤内手術	15/42	35.7%
子宮筋腫	8/24	33.3%
精神疾患	6/42	14.3%
なし	19/42	45.2%

CTEPHのリスク因子される、水頭症による脳室心房シャント、炎症性腸疾患、中心カテーテル長期留置例、骨髄炎といった疾患はみられなかった。

表6:BPA前後での各パラメーターの比較 ()内は最小値、最大値を示す。*1名死亡

WHO機能分類	N=15		P値
	治療前	治療後	
	Ⅲ(13) Ⅳ(2)	I (1)Ⅱ (11) Ⅲ (2)*	治療終了 (N=5)
BNP (pg/ml)	288.1 ± 370.1 (4.0~1228.2)	56.4 ± 55.1 (4.0~216.7)	34.3 ± 27.5 (4.0~72.9)
sPAP (mmHg)	74.4 ± 7.9 (62~86)	52.7 ± 11.1 (34~70)	44.4 ± 9.4 (34~56)
mPAP (mmHg)	42.9 ± 5.3 (35~52)	28.7 ± 4.9 (21~38)	24.2 ± 2.3 (21~26)
PVR (Dyne/sec/cm ⁵)	946.0 ± 383.2 (402~1625)	436.8 ± 154.6 (191~665)	315.9 ± 121.1 (191~499)
CI(L/min/m ²)	2.0 ± 0.4 (1.4~2.9)	2.5 ± 0.2 (2.2~2.8)	2.5 ± 0.2 (2.3~2.8)
S _v -O ₂ (%)	59.2 ± 5.4 (48.3~65.5)	67.1 ± 5.9 (55.2~75.9)	71.6 ± 4.8 (63.7~75.9)
%VC (%)	89.6 ± 13.6 (71.8~113)	95.5 ± 15.3 (68.0~115.0)	85.0 ± 46.7 (68.0~115.0)
FEV _{1.0} % (%)	75.5 ± 7.1 (65.1~86.7)	74.5 ± 4.8 (70.4~92.4)	73.6 ± 3.5 (70.4~92.4)
%DLCO (%)	77.7 ± 12.6 (60.7~98.0)	79.0 ± 13.1 (58.0~98.6)	80.6 ± 12.1 (63.3~92.0)
6分間歩行距離(m)	388.7 ± 67.9 (331~510)	447.0 ± 81.5 (371~605)	489.0 ± 109.6 (387~605)
A-aDO ₂ (Torr)	44.9 ± 4.7 (36.0~51.8)	36.2 ± 11.0 (20.1~58.5)	33.8 ± 10.9 (20.8~46.8)

表7：リオシグアト内服患者での内服前後でのパラメーターの推移

WHO機能分類	N=6	
	治療前	治療後
	II (3) III (3)	II (4) III (2)
BNP (pg/ml)	126.4 ± 199.0 (4.0~656.9)	31.6 ± 47.7 (7.2~58.2)
sPAP (mmHg)	72.3 ± 15.9 (53~98)	60.5 ± 19.7 (34~70)
mPAP (mmHg)	39.0 ± 8.8 (34~70)	33.5 ± 10.7 (23~38)
PVR (Dyne/sec/cm ⁵)	719.8 ± 207.1 (402~1562)	530.5 ± 213.1 (226~606)
CI(L/min/m ²)	2.3 ± 0.2 (1.4~2.9)	2.3 ± 0.5 (2.1~2.8)
S-O ₂ (%)	65.2 ± 3.7 (49.7~71.1)	64.5 ± 5.6 (55.2~75.9)
%VC(%)	104.6 ± 20.4 (72.7~113)	99.8 ± 26.1 (68.0~115.0)
FEV _{1.0} %(%)	79.0 ± 16.0 (65.1~86.7)	79.8 ± 11.0 (70.4~92.4)
%DLCO(%)	88.1 ± 14.8 (60.7~98.0)	86.2 ± 14.2 (58.0~98.6)
A-aDO ₂ (Torr)	40.3 ± 10.7 (36.0~55.0)	40.7 ± 7.5 (30.4~58.5)
6分間歩行距離 (m)	451.5 ± 51.8 (374.0~510.0)	498.0 ± 94.3 (405.0~579.0)

検査間平均投与期間：206 ± 193日

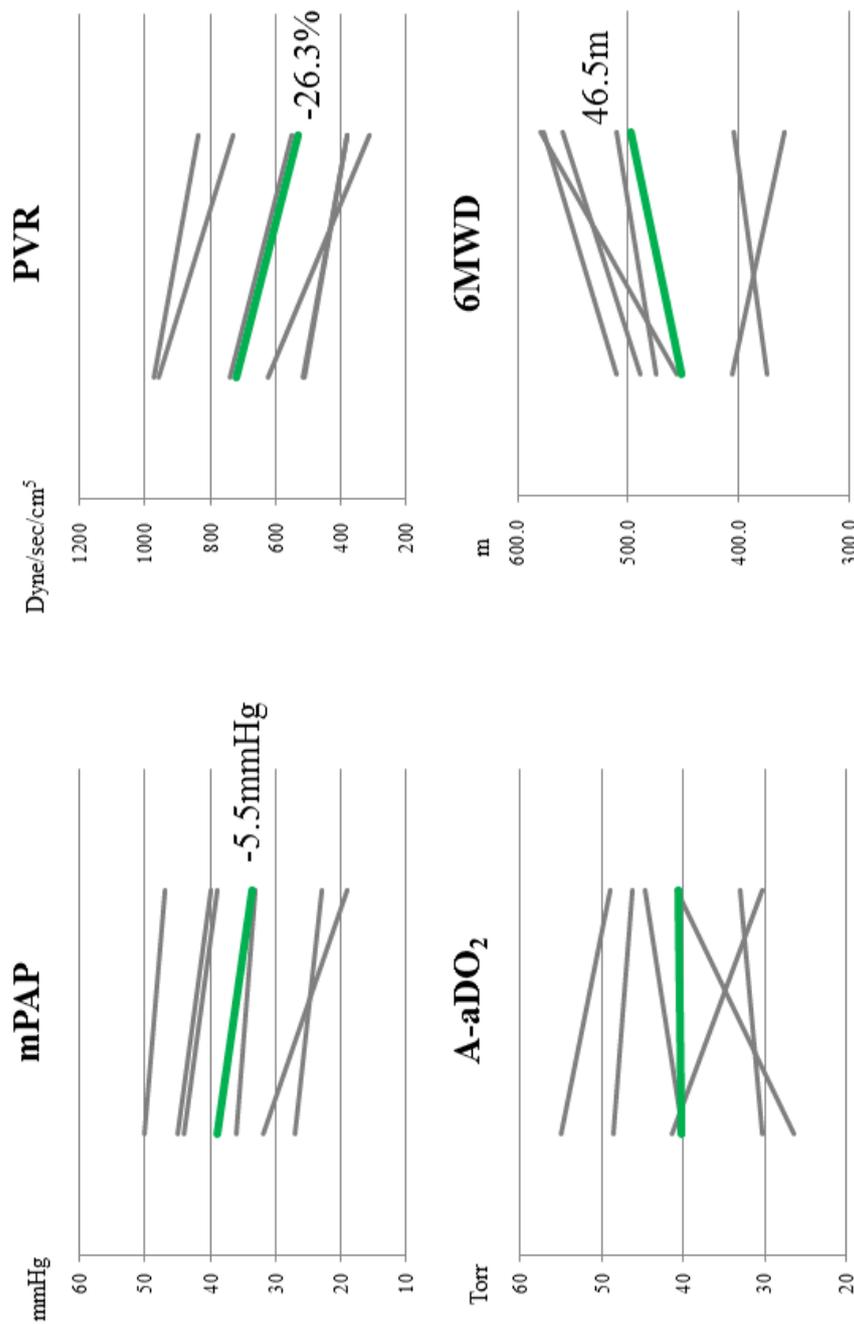


図6：CTEPH患者6名におけるリオシグアト内服前後の各パラメーターの推移

左：内服前、右：内服後

mPAPとPVRは全例で改善を認めた。また改善の程度は文献24と同程度であった。(緑線は平均値の推移)

表8：CTEPH患者における加療前後での6分間歩行距離および最低酸素飽和度の推移

N=14 CTEPH14 (BPA 8, riociguat 4, BPA+riociguat 2)			
	加療前	加療後	P値
6分間歩行距離(m)	386.2 ± 83.5 (191~501)	436.8 ± 106.5 (242~605)	<0.05
最低SpO ₂ (%)	85.3 ± 4.5 (78~96)	84.6 ± 6.7 (68~94)	
安静時SpO ₂ (%)	89.2 ± 2.9 (84~94.3)	90.6 ± 4.7 (77~95)	
mPAP (mmHg)	40.7 ± 6.5 (27~49)	28.2 ± 5.9 (19~39)	<0.05
PVR (Dyne/sec/cm ⁵)	799.7 ± 310.2 (402~1562)	418.2 ± 155.6 (191~665)	<0.05
CI(L/min/m ²)	2.1 ± 0.4 (1.4~2.9)	2.5 ± 0.3 (2.0~3.0)	<0.05

血行動態の改善に伴い、6分間歩行距離の延長を有意に認めるが、その際の最低SpO₂値は有意ではないが低下を認めた。

表9：低侵襲BPA導入前後での手技内容および合併症の比較

	導入前	導入後	P値
患者数	7	8	
total session (回)	32	26	
1人あたりのsession数 (回)	4.6	3.2	
BPA前mPAP (mmHg)	45.4 ± 5.3	42.0 ± 6.2	
BPA後mPAP(mmHg)	31.2 ± 9.4	29.0 ± 4.5	
総加療枝数 (本)	57	99	<0.05
加療枝/session (本)	1.8	3.8	<0.05
平均造影剤量 (ml)	108.9	145.6	<0.05
造影剤量/枝(ml)	60.5	38.3	<0.05
平均総造影剤量 (ml)	481.4	467.8	
透視時間/session(分)	53.5	50.8	
透視時間/枝	29.7	13.4	<0.05
血痙 (回)	7	5	
wire injury(回)	3	1	
人工呼吸管理 (回)	1	1*	
死亡 (例)	1	0	

* BPA術前から人工呼吸管理

表10:肺死腔率、肺シャント率を測定したCTEPH患者16名におけるbaselineの各パラメーター
 中投の○内は全体に対する割合(%)、右列の○内は最小値と最大値

	人数	
年齢 (才)	66.3 ± 10.9	(41.9 ~ 82.1)
女性(例)	9 (56)	
喫煙歴あり (例)	5 (31)	
BNP (pg/ml)	191.2 ± 330.9	(4.0 ~ 1230.5)
sPAP (mmHg)	66.8 ± 19.5	(32 ~ 98)
mPAP (mmHg)	38.5 ± 10.8	(19 ~ 53)
PVR (Dyne/sec/cm ⁵)	699.0 ± 358.9	(202 ~ 1562)
CI(L/min/m ²)	2.2 ± 0.5	(1.4 ~ 3.5)
S _v -O ₂ (%)	62.7 ± 9.1	(36.7 ~ 76.1)
%VC (%)	101.7 ± 19.5	(72.7 ~ 134.0)
FEV _{1,0} % (%)	75.4 ± 8.7	(55.1 ~ 92.4)
%DLCO (%)	83.8 ± 12.1	(60.7 ~ 98.0)
A-aDO ₂ (Torr)	44.2 ± 7.1	(31.7 ~ 55.7)
肺死腔率	0.65 ± 0.05	(0.57 ~ 0.75)
肺シャント率	0.21 ± 0.05	(0.14 ~ 0.36)

表11：肺死腔率、肺シャント率測定を施行したPAH,CTEPH患者における各パラメーターの比較

	PAH	CTEPH	P値
患者数	13	16	
疾患内訳	IPAH 4,MCTD 1,SLE 2,SJS 4 DM 1,overlap syndrome 1	CTEPH 16	
BNP (pg/ml)	71.3 ± 99.6 (4.0~656.9)	191.2 ± 330.9 (4.0~1230.5)	
sPAP (mmHg)	55.1 ± 18.0 (53~98)	66.8 ± 19.5 (32~98)	
mPAP (mmHg)	35.5 ± 12.4 (34~70)	38.5 ± 10.8 (19~53)	
PVR (Dyne/sec/cm ²)	580.1 ± 320.2 (402~1562)	699.0 ± 358.9 (202~1562)	
CI(L/min/m ²)	2.5 ± 0.9 (1.4~2.9)	2.2 ± 0.5 (1.4~3.5)	
S-O ₂ (%)	68.6 ± 9.9 (49.7~71.1)	62.7 ± 9.1 (36.7~76.1)	
%VC(%)	92.4 ± 19.2 (72.7~113)	101.7 ± 19.5 (72.7~134.0)	
FEV _{1,0} %(%)	81.1 ± 9.7 (65.1~86.7)	75.4 ± 8.7 (55.1~92.4)	
%DLCO(%)	71.1 ± 16.7 (60.7~98.0)	83.8 ± 12.1 (60.7~98.0)	<0.05
A-aDO ₂ (Torr)	23.4 ± 13.3 (36.0~55.0)	44.2 ± 7.1 (31.7~55.7)	<0.05
肺死腔率	0.59 ± 0.11 (0.57~0.75)	0.65 ± 0.05 (0.57~0.75)	
肺シャント率	0.14 ± 0.02 (0.16~0.25)	0.21 ± 0.05 (0.14~0.36)	<0.05

CTEPH患者ではPAH患者に比してA-aDO₂が高値であり、%DLCO、肺死腔率、肺シャント率の中では、肺シャント率が有意に高値であった。一方、PAH群ではCTEPH群に比して%DLCOが低値であった。

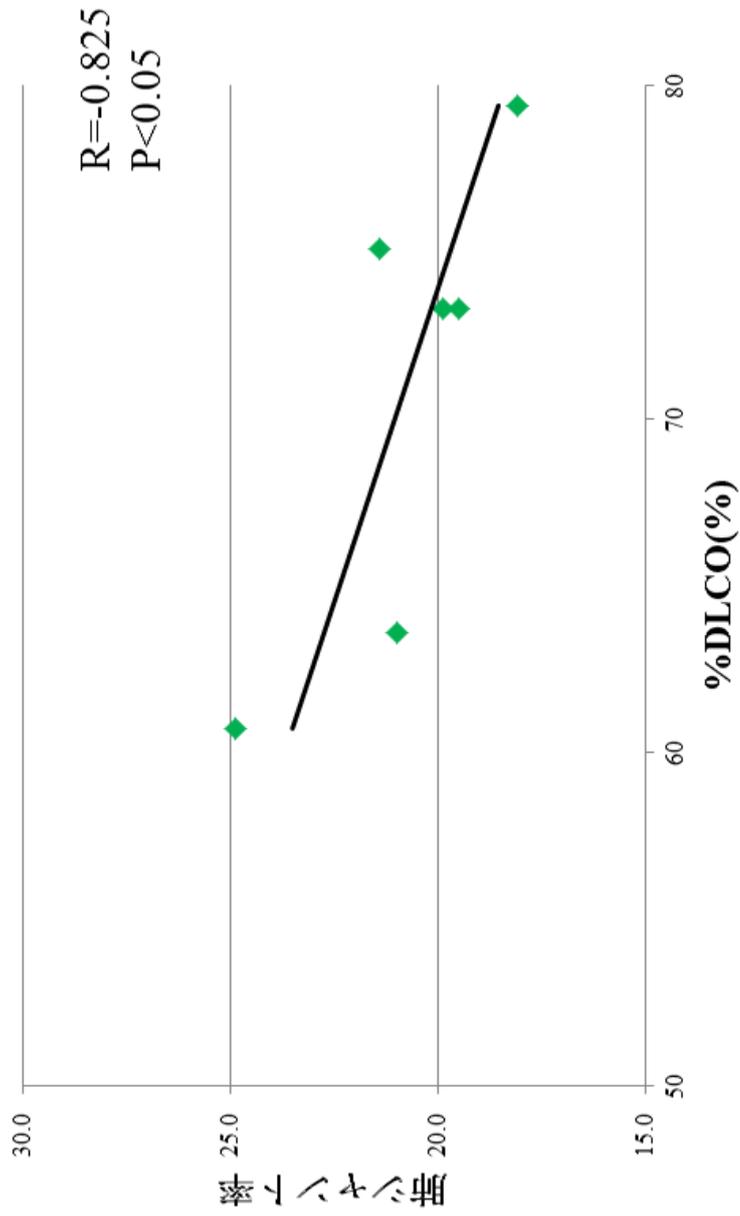


図7：%DLCO低下を有するCTEPH患者6例での肺シヤン卜率と%DLCOの相関
%DLCO低下例においては、%DLCOの低下が重度な症例ほど、肺シヤン卜率が高値であった。

表12：CTEPH患者16名における高A-aDO₂群と低A-aDO₂群における各パラメーターの比較

	低A-aDO ₂ (N=8)	高A-aDO ₂ (N=8)	P値
BNP (pg/ml)	99.8 ± 225.8	282.6 ± 405.6 (7.2~1230.5)	
sPAP (mmHg)	53.0 ± 15.7	80.6 ± 11.6 (65~98)	<0.05
mPAP (mmHg)	31.4 ± 9.6	45.6 ± 6.5 (35~53)	<0.05
PVR (Dyne/sec/cm ⁵)	575.5 ± 427.9	822.5 ± 241.1 (401~1179)	
CI(L/min/m ²)	2.2 ± 0.5	2.3 ± 0.5 (1.4~2.9)	(1.9~3.5)
S _v O ₂ (%)	63.7 ± 5.9	61.7 ± 11.8 (49.7~69.0)	(36.7~76.1)
%VC(%)	108.3 ± 20.6	95.0 ± 17.1 (80.5~134.0)	(72.7~128.2)
FEV _{1.0} (%)	77.6 ± 3.7	73.3 ± 11.8 (72.3~82.9)	(55.1~92.4)
%DLCO(%)	87.2 ± 8.1	80.4 ± 14.9 (75.1~97.6)	(60.7~98.0)
A-aDO ₂ (Torr)	38.6 ± 4.7	49.8 ± 3.7 (31.7~44.5)	(45.9~55.7) <0.05
肺死腔率	0.66 ± 0.06	0.65 ± 0.05 (0.57~0.75)	(0.57~0.69)
肺シャント率	0.19 ± 0.02	0.22 ± 0.06 (0.16~0.23)	(0.14~0.36)

A-aDO₂中央値 (45.2Torr)で2群に分けた。高A-aDO₂群では低A-aDO₂群に比して、有意に肺動脈圧が高値であった。

表13:CTEPH患者7名における治療前後での肺死腔率、肺シャント率を含めたパラメーターの推移

	治療前		治療後		P値
	II (1)III (6)	II (7)	II (1)III (6)	II (7)	
WHO機能分類	II (1)III (6)		II (7)		
BNP (pg/ml)	158.2 ± 220.5	(4.0~656.9)	25.8 ± 18.4	(7.2~58.2)	
sPAP (mmHg)	72.4 ± 14.0	(53~98)	50.9 ± 11.1	(34~70)	<0.05
mPAP (mmHg)	40.4 ± 7.7	(34~70)	28.1 ± 4.9	(23~38)	<0.05
PVR (Dyne/sec/cm ⁵)	757.3 ± 377.3	(402~1562)	388.4 ± 114.8	(226~606)	<0.05
CI(L/min/m ²)	2.2 ± 0.4	(1.4~2.9)	2.5 ± 0.2	(2.1~2.8)	
S _v -O ₂ (%)	62.5 ± 6.6	(49.7~71.1)	67.2 ± 6.0	(55.2~75.9)	
%VC(%)	90.3 ± 13.2	(72.7~113)	93.2 ± 17.1	(68.0~115.0)	
FEV _{1.0} (%)	75.3 ± 7.3	(65.1~86.7)	77.8 ± 8.1	(70.4~92.4)	
%DLCO(%)	79.4 ± 14.1	(60.7~98.0)	79.9 ± 16.4	(58.0~98.6)	
A-aDO ₂ (Torr)	45.2 ± 5.6	(36.0~55.0)	38.6 ± 9.7	(30.4~58.5)	<0.05
肺死腔率	0.66 ± 0.06	(0.57~0.75)	0.58 ± 0.07	(0.43~0.65)	<0.05
肺シャント率	0.21 ± 0.02	(0.16~0.25)	0.16 ± 0.04	(0.09~0.21)	<0.05

血行動態の改善によって、A-aDO₂、肺死腔率、肺シャント率は有意に改善した。一方%DLCOについては有意な改善を認めなかった。

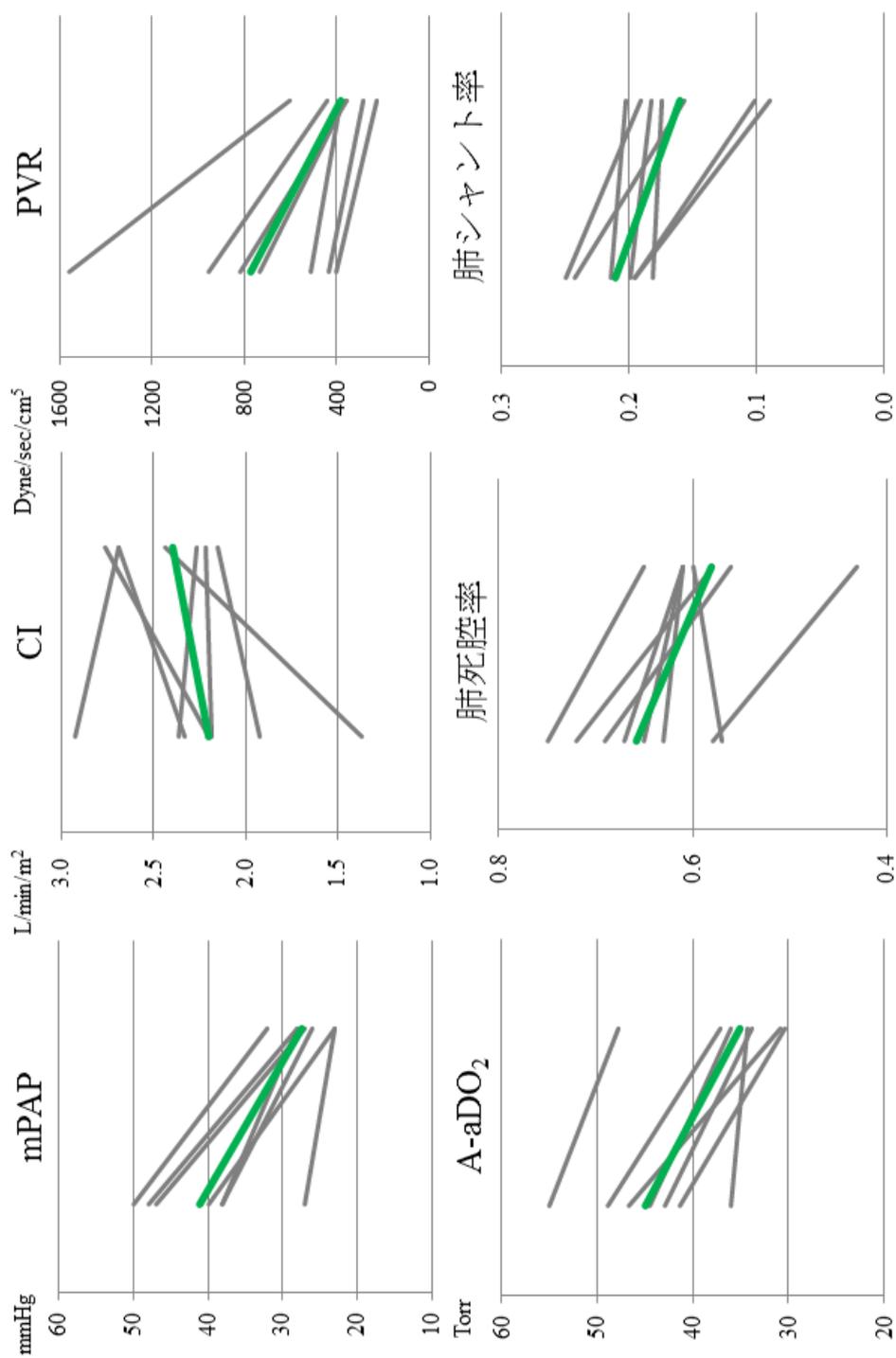


図8:CTEPH患者7名における治療前後での肺死腔率、肺シャント率を含めたパラメーターの推移
 左：加療前、右：加療後

CI以外の上記指標は有意差をもって改善を認めた。(緑線は平均値の推移)

表14 ; mPAP25mmHg未満の症例での肺死腔率、肺シャント率を含めた各パラメーター

N=9	
疾患群	PAH:2 CTEPH:7
mPAP (mmHg)	21.9 ± 2.0 (19~24)
PVR (Dyne/sec/cm ⁵)	306.3 ± 87.5 (167~415)
CI(L/min/m ²)	2.3 ± 0.4 (2.0~3.1)
S-O _v (%)	71.3 ± 4.7 (65.7~81.1)
%VC(%)	101.5 ± 22.4 (73.8~134)
FEV _{1.0} (%)	79.6 ± 5.7 (73.4~88.5)
%DLCO(%)	78.8 ± 13.0 (54.5~93.0)
A-aDO ₂ (Torr)	27.0 ± 14.0 (1.7~37.4)
肺死腔率	0.58 ± 0.07 (0.48~0.65)
肺シャント率	0.18 ± 0.04 (0.13~0.24)

肺高血圧症を脱する程度まで血行動態が改善しても、A-aDO₂、肺シャント率、肺死腔率の正常化は得られていない。

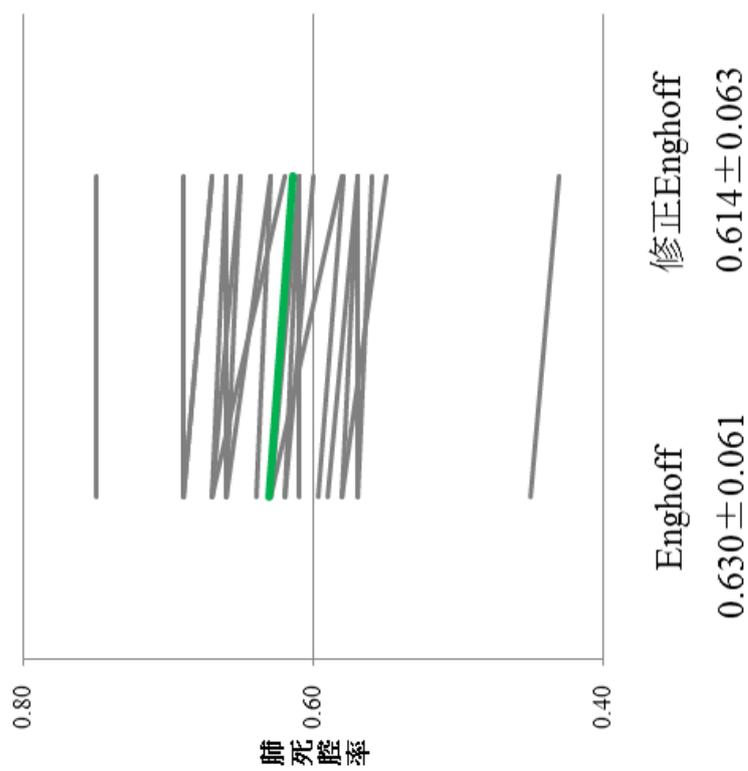
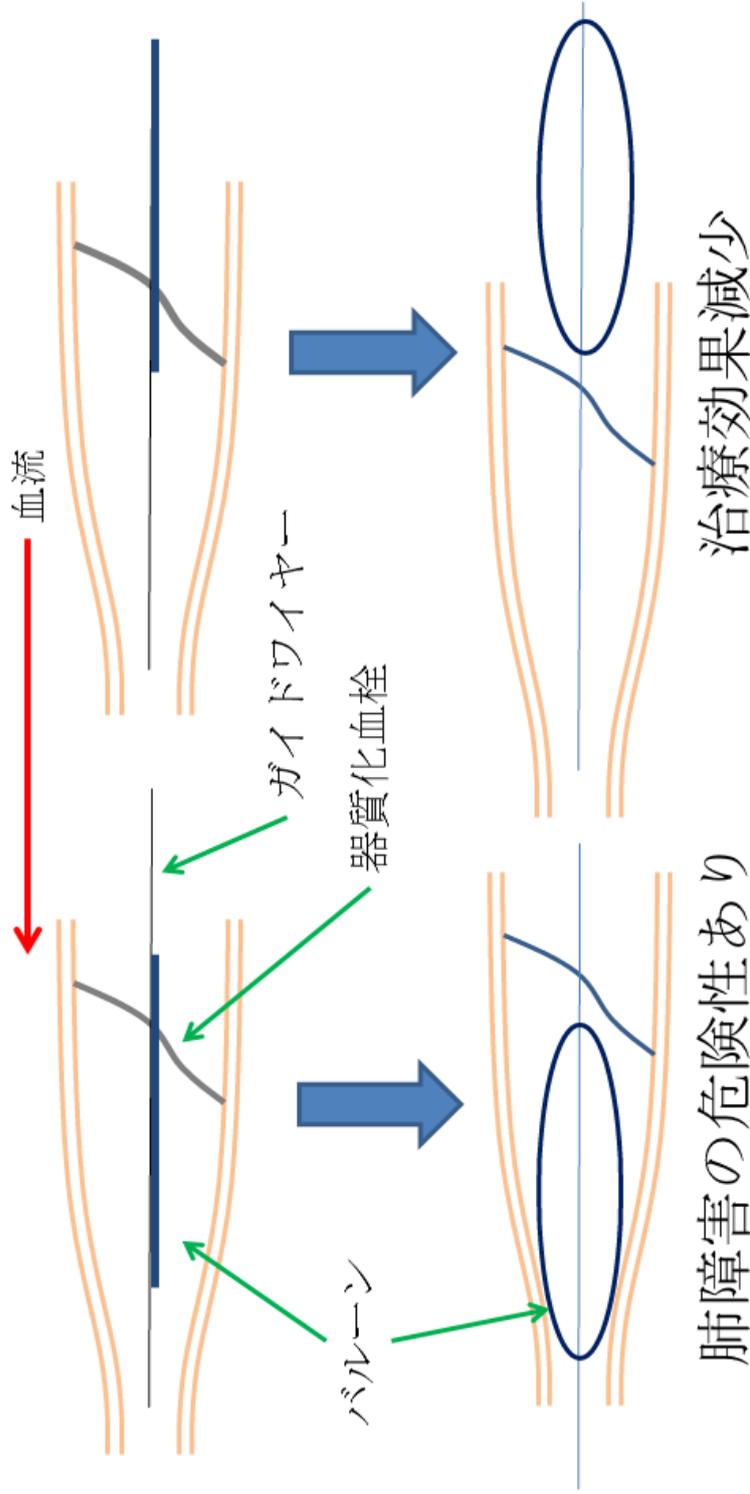


図9： Enghoffの式および修正Enghoffから算出された肺死亡率の相違
(CTEPH患者16人、のべ23症例による)

肺シャント率を加味して算出された修正Enghoffの式からの肺死亡率は、Enghoffの式から算出された測定値と平均で1.6%の差異しか認められなかった。最小の変化率は絶対値で0%、最大の変化率は5%であった。（緑線は平均値の推移）



肺障害の危険性あり

図10：バルーン拡張部位のずれによる影響

バルーンが器質化血栓よりも遠位側にずれると（左図）、拡張時にバルーンが遠位側にスリップする可能性がある。この際、病変部に合わせたバルーンサイズであると過拡張になるため、RPIのリスクを増加させる。

一方、バルーンが器質化血栓よりも近位側であると（右図）、拡張時に近位部にスリップする。この場合過拡張によるRPIリスク増加はないが、器質化血栓にバルーンがかからず、治療効果は得にくい。

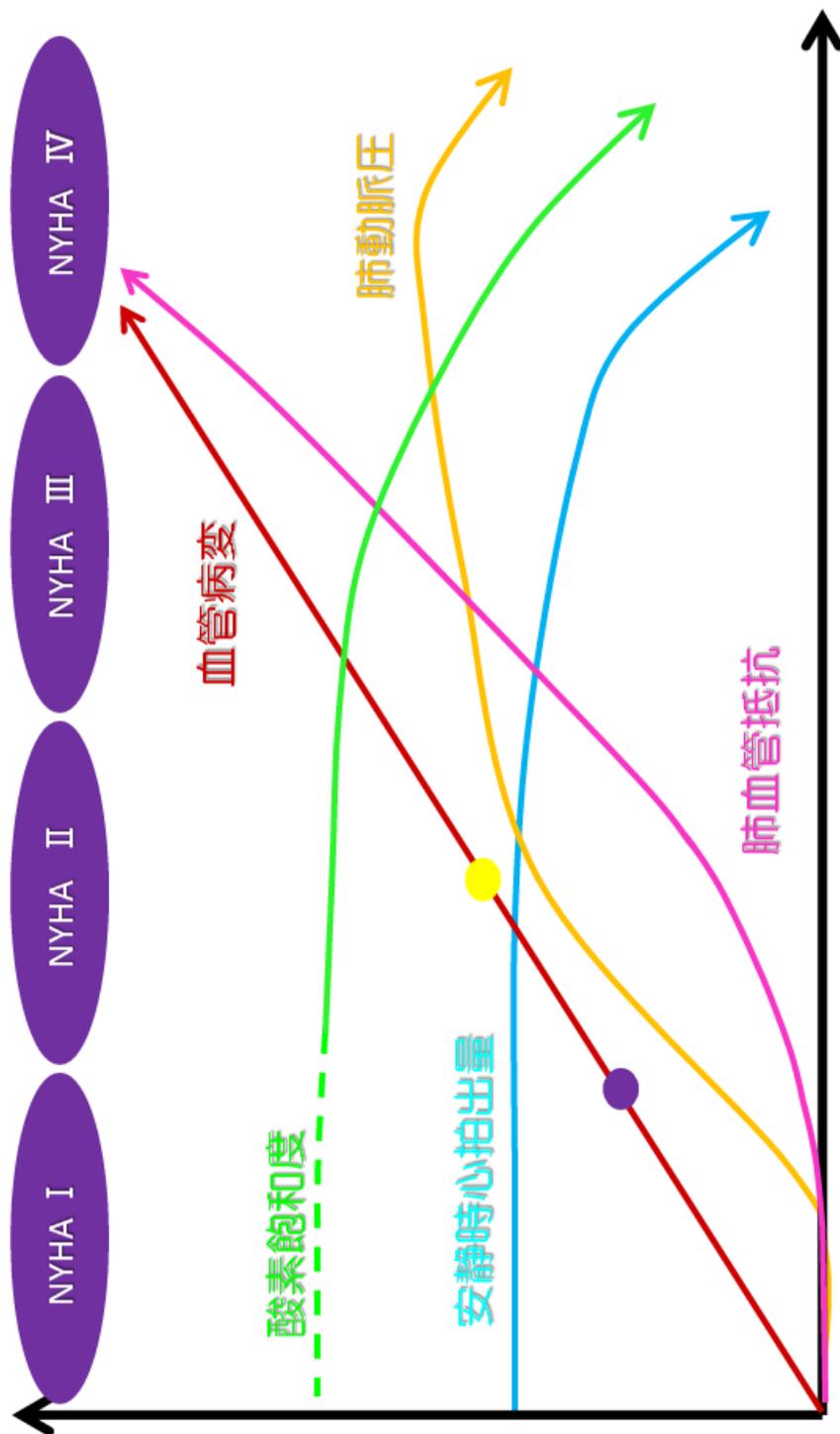


図11：肺高血圧症における肺血管病変と血行動態および酸素飽和度のシエーマ
(酸素飽和度における点線は正常範囲を示す)
 血管病変のある程度までの進行により、肺動脈圧、肺血管抵抗の上昇、心拍出量の低下を来す。一方で、酸素飽和度低下が惹起される血管病変の進行レベルは明確でないが、本研究の結果からは、酸素化飽和度の低下は肺高血圧症発症レベル（黄）より軽度の血管病変（紫）で起こると推察された。

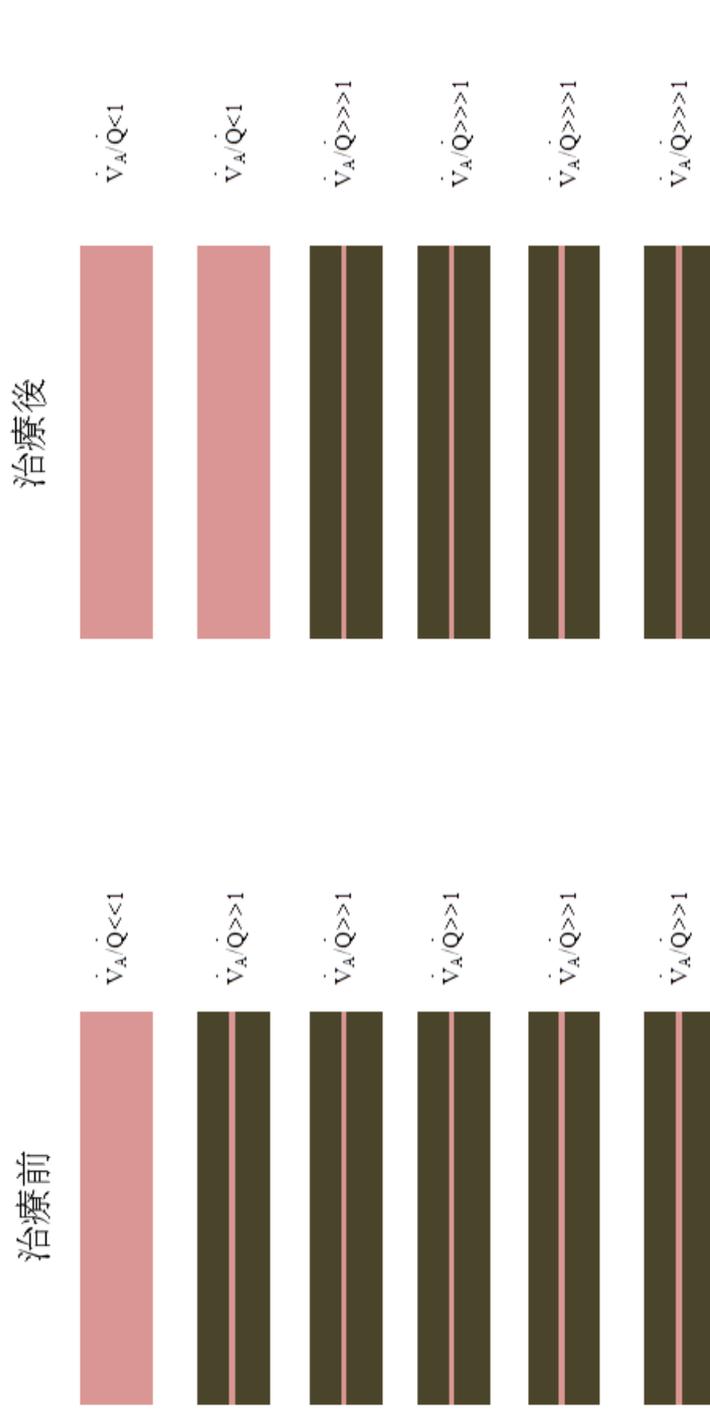


図:12：病変部血管径に合わせたサイズのパルーンにより、狭い肺区域を加療した際の換気血流比の変化についての模式図
 抵抗の少ない肺血管床は2本になるため、血管抵抗が下がって降圧効果得られる。しかしながら、拡張した領域に血流が集中し over flow になる (RPIの原因になる可能性がある)。
 一方、残り半分以上の狭窄が残存する領域では圧が下がることで血流が減少し、換気血流比が悪化する可能性がある。

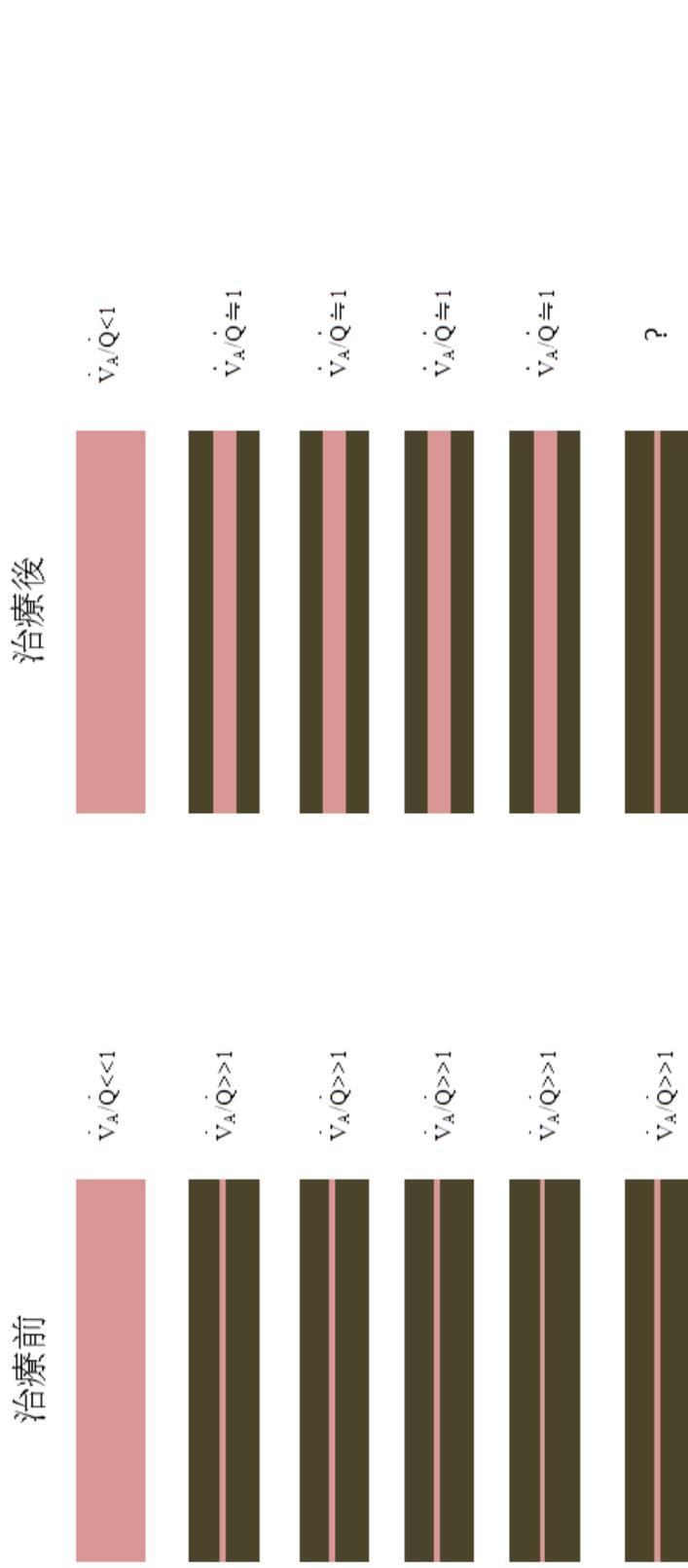


図13：病変末梢の健常部血管径に合わせたサイズのバルーンにより、広い肺区域を加療した際の換気血流比の変化についての模式図

広い肺区域を病変部血管径に比してアンダーサイズで拡張した場合、総血管床は増加し、血管抵抗ならびに肺動脈圧の低下が期待できる。拡張部の肺血流は増加するので換気血流比はほどほどに改善する。またもともと血流が多い部分は血流が減少する。これらの部分では換気血流比の改善が見られる可能性が高い。一方、残存する狭窄領域は、健常部からの血流で血流が増加し換気血流比が改善するのか、拡張部に血流がとられ血流量が低下することと換気血流比が悪化するのか、双方のバランスで血流量が不変となり換気血流比も不変となるかは明確でない。

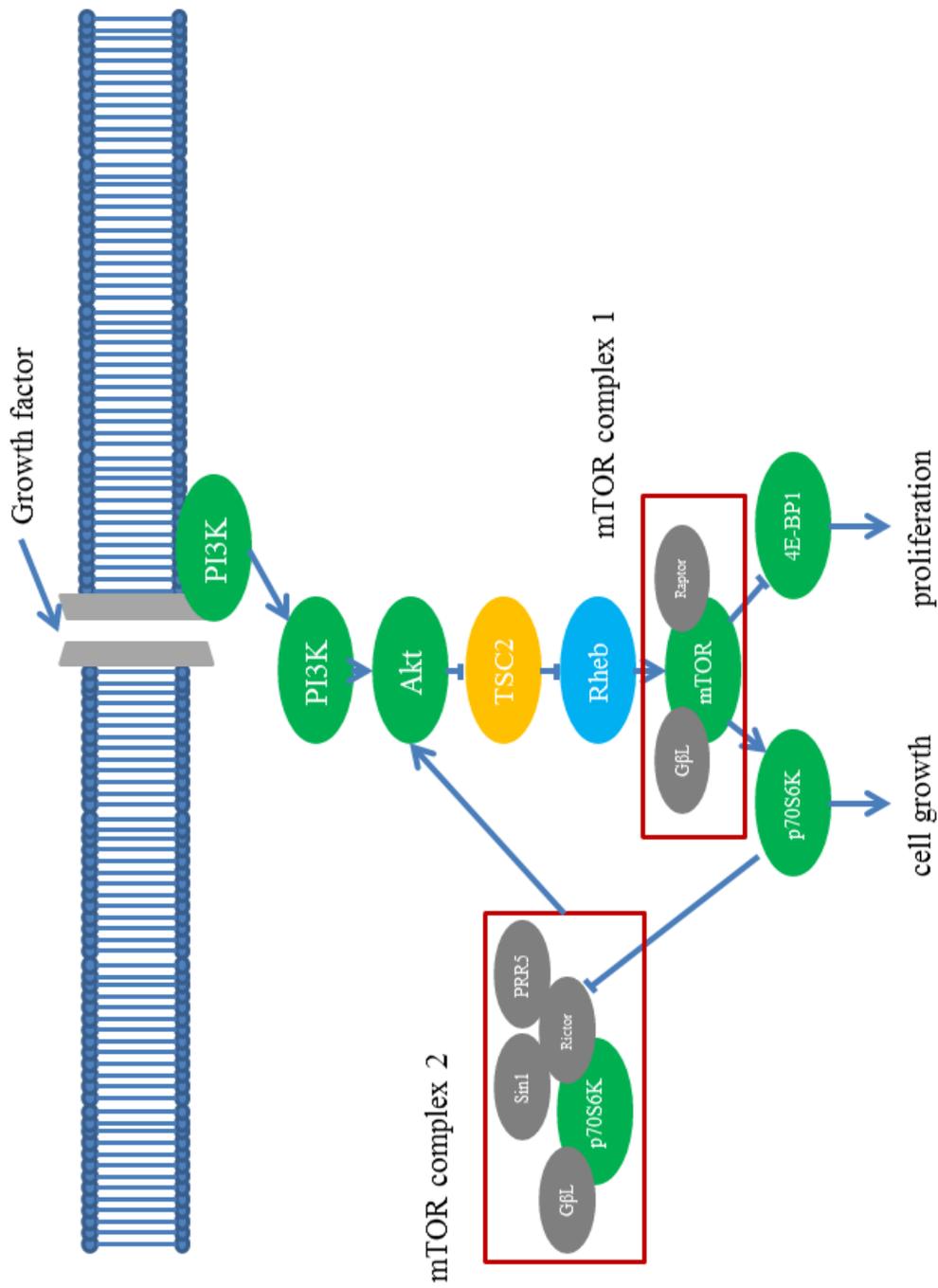


图14 : Akt/mTOR活性化経路