



## Microvasculopathy Evaluated by Dual-Energy Computed Tomography in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension

三和、圭介

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8596号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482344>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Microvasculopathy Evaluated by Dual-Energy Computed  
Tomography in Patients with Chronic Thromboembolic  
Pulmonary Hypertension and Pulmonary Arterial  
Hypertension

慢性血栓塞栓性肺高血圧症と肺動脈性肺高血圧症における  
Dual-Energy CTによる微小循環障害の評価

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

循環器内科学

(指導教員：平田 健一教授)

三和 圭介

## 【背景】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension) は、器質化した血栓により肺動脈が閉塞・狭窄により、肺動脈圧や肺血管抵抗 (PVR: pulmonary vascular resistance) が上昇し、最終的に右心不全に至る疾患である。近年の研究により、肺動脈内の器質化血栓による狭窄や閉塞のみならず、肺動脈性肺高血圧症 (PAH: pulmonary arterial hypertension) と同様に末梢の微小循環障害の合併も関与していることが提唱されているが、病理所見での報告にとどまり実態は明らかではない。

CTEPH における微小循環障害を確実に検出する方法は未だ確立されていないが、以前より肺動脈 DSA 造影の毛細血管相での胸膜下の灌流低下 (PSP: Poor subpleural perfusion) の所見が CTEPH の微小循環障害を反映すると報告してきた。また近年使用可能となった Dual-energy CT (DE-CT) は、低管電圧と高管電圧の X 線を用いた撮像を行うことによって、肺動脈領域においては高感度ヨードマップを作成しうる。その結果、局所における肺灌流血液量の定量化 (Lung PBV)、さらに肺野全体でカラースケールを用いることによっての定性的な評価も行うことが可能となっている。既に先行研究にて、PSP で表現される CTEPH の微小循環障害の検出率は、肺動脈造影毛細血管相と DE-CT において同等とされている。

CTEPH における微小循環障害の病理学的变化は、PAH の微小血管病変である内膜線維筋増殖や叢状病変などと同一とされてきた。しかし肺動脈造影毛細血管相では CTEPH の約半数の症例では微小循環障害を示す PSP を呈するものの、PAH では PSP を認めることは非常に稀とされている。

この差異を基に、本研究の目的は、臨床指標と DE-CT 所見から CTEPH における微小循環障害の臨床的特徴を明らかにすることである。

## 【方法】

### 対象患者

2013 年 7 月から 2020 年 4 月までに当院で診断時に DE-CT も施行された PAH 患者、および手術適応外 CTEPH 患者でバルーン肺動脈形成術 (BPA: balloon pulmonary angioplasty) の適応とされた患者を対象とした。PAH および CTEPH の診断時のルーチン評価として DE-CT 撮像、右心カテーテル・肺動脈造影・呼吸機能検査・動脈血ガス検査、自覚症状、6 分間歩行距離、および心肺運動負荷試験を施行した。また、BPA 治療が終了した CTEPH 患者においては BPA 後 3 か月後のフォローアップ検査にて同様の評価を行った。

### DE-CT 撮影プロトコル

DE-CT は、電圧 150 kV の管球および電圧 80kV の管球を用いて、経末梢静脈より造影

剤注入し肺野の撮影を行った。専用ソフトウェア (*syngo* CT Workplace, VA44A (Siemens AG, Erlangen, Germany)を使用し、高電圧画像と低電圧画像を融合することによって合成画像を作成し、5mm 間隔毎にヨードマップでの色分けを行った。また、このソフトウェアを用いて肺灌流血液量の定量スコア (Lung PBV) は自動計算で算出された。

#### DE-CT を使用した胸膜下灌流の評価

既に報告されている定義と同様に胸膜下領域を水平断で外側胸膜から 1.5 cm 以下と定義し、DE-CT で評価を行った。DE-CT での評価は、5mm スライス毎に、肺野灌流パターンに応じて以下の 3 つに分類した (①正常灌流、②楔形の血流欠損、③胸膜下の灌流低下 [PSP])。②の楔形状血流欠損については、支配血管がより中枢側の器質化血栓による閉塞が原因であるため微小循環障害の評価は不適切と考え、その区域を除外して検討した。既報の定義と同様に、すべての区域で胸膜下の灌流低下を認める場合に、微小循環障害ありと判断した。

#### BPA の手技内容

6Fr のガイディングシースを用いて、右大腿静脈から肺動脈にアプローチした。6Fr のガイディングカテーテルで肺動脈にエンゲージした。0.014 インチガイドワイヤーを標的血管に通過させ、血管径と血行動態の重症度に応じて 2.0-9.0mm 口径のバルーンカテーテルで病変を拡張させた。BPA のエンドポイントは、血行動態の正常化に関わらず、到達可能なすべての病変を治療し終えるまで施行した。

## 【結果】

#### PAH および CTEPH 症例の患者背景

PAH 患者 23 例、CTEPH 患者 113 例の検討を行った。また CTEPH 患者のうち、BPA が終了し約 3 か月後にフォローアップ検査できた症例は 86 例であった。PAH 患者と CTEPH 患者の診断時 (ベースライン時) の血行動態や患者特性は特に有意差を認めなかった。

#### PAH 患者と CTEPH 患者における PSP の評価

PSP は CTEPH 患者では 113 例中 58 例 (51%) で観察されたが、PAH 患者では 23 例中 1 例 (4%) であった ( $p < 0.001$ )。CTEPH 患者のうち PSP を認めた 58 例を「灌流不良群」に、PSP を認めなかった 55 例を「灌流正常群」に分類した。

#### 肺灌流血液量(Lung PBV)と肺血管抵抗(PVR)の相関関係

PAH 患者、CTEPH 患者の灌流不良群、灌流正常群のそれぞれの Lung PBV と PVR の

相関関係を検討した結果、CTEPH 灌流正常群では PVR が高いほど Lung PBV が低下するという強い非線形逆相関を認めたが、PAH 患者および CTEPH 灌流不良群においては Lung PBV と PVR に有意な相関関係は認められなかった。つまり、末梢灌流正常の CTEPH では血栓による肺血流の低下と PVR 上昇は強く関連するが、PAH や末梢灌流不良の CTEPH では、末梢の微小循環障害が PVR 上昇に関係していると考えられる。

#### CTEPH 患者の灌流正常群と灌流不良群における患者背景

灌流正常群の PVR は  $463 \pm 284$  dynes-sec/cm<sup>5</sup> に対し、灌流不良群では  $768 \pm 445$  dynes-sec/cm<sup>5</sup> と高かった ( $p<0.001$ )。肺拡散能 (DLCO/VA: diffusing capacity for carbon monoxide divided by the alveolar volume) は肺の微小循環障害を反映すると言われているが、灌流不良群で低下していた ( $75.9 \pm 15.7\%$  vs.  $60.4 \pm 16.8\%$ ,  $p<0.001$ )。

#### 灌流正常群と灌流不良群の CTEPH 患者に対して施行した BPA 後の変化

CTEPH 患者に対して BPA を施行し 3 か月後に血行動態評価した 86 例（灌流正常群 48 例、灌流不良群 38 例）の結果、PVR や平均肺動脈圧といった血行動態の指標は両群ともほぼ正常まで改善を得られた。しかし、灌流不良群では十分な BPA を行った後でも、灌流正常群に比べて、心肺運動負荷試験での VE/VCO<sub>2</sub> スロープ（換気血流不均衡を反映するとされる）は高値であり、DLCO/VA（微小循環障害を反映するとされる）は低値であった。

### 【考察】

本研究では、CTEPH 患者の半数以上で DE-CT 上の PSP が観察されたが、PAH 患者ではほぼ観察されなかった。CTEPH 患者の生検や剖検での病理所見の報告では、肺細動脈レベルでの内膜線維筋増殖や叢状病変といった PAH と同様の所見に加え、びまん性の微小血栓も報告されている。DE-CT 上の PSP 所見は CTEPH に特有な画像所見の一つであるといえるが、PSP はびまん性の末梢血流低下を反映していると考えられる。つまり PSP は PAH とは異なる CTEPH の微小循環障害（びまん性微小血栓閉塞による微小循環障害）の機序を示唆している可能性がある。

しかし CTEPH における PSP の臨床的影響は未だ不明であった。本研究では、肺灌流血液体量 (Lung PBV) は、PSP を有さない CTEPH 灌流正常群では PVR と強い逆相関を示したが、PSP を有する CTEPH 灌流不良群では PVR の間に有意な相関はなかった。これにより、近位部の血栓性閉塞・狭窄だけではなく、PSP で表される末梢の微小血栓による循環障害も CTEPH の血行動態に関与しうることが示唆された。また、PSP 有する CTEPH 灌流不良群において BPA でアクセス可能な病変をすべて治療した後も、換気血流不均衡を反映する VE/VCO<sub>2</sub> スロープは高値を維持し、微小循環障害を示すとされている DLCO/VA

は低値の状態であった。BPA では末梢の微小血栓にアクセスできず、治療できないため PSP を有する患者では微小循環障害は残存すると考えられる。

しかしながら本研究では、PSP の有無にかかわらず、十分な BPA 治療後においては安静時の血行動態が有意に改善することも示した。過去の臨床・基礎研究より、肺血管床の 2/3 が障害された時点より安静時の肺動脈圧が上昇することは広く知られている。PSP を有する患者では微小循環障害は残存すると考えられるが、BPA でアクセス可能な近位部の血流を改善させることにより、肺血管床は 1/3 以上に改善し安静時の肺動脈圧は低下するものと考察する。以上より手術適応外の CTEPH においては、PSP で表現される微小血栓による循環障害の有無に関わらず、BPA が治療の第一選択であると考えられる。

#### 本研究の Limitation

本研究の主な Limitation は、単施設後ろ向き観察研究であることである。また、CTEPH の微小循環障害の有無に関して、倫理的制約から剖検や生検による病理所見での検証ができていない。

#### 【結論】

手術適応外 CTEPH における DE-CT 上の PSP 所見は CTEPH 特有の画像所見である。これらは PAH とは異なる機序の微小循環障害を表しており、びまん性の微小血栓を反映しているものと思われる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3261 号	氏名	三和 圭介
論文題目 Title of Dissertation	<p>Microvasculopathy Evaluated by Dual-Energy Computed Tomography in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension</p> <p>慢性血栓塞栓性肺高血圧症と肺動脈性肺高血圧症における Dual-Energy CT による微小循環障害の評価</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner 村上 卓道</p> <p>副査 Vice-examiner 岡田 建次</p> <p>副査 Vice-examiner 真庭 謙昌</p>		
	(要旨は1,000字~2,000字程度)		

## 【背景】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension）は、器質化した血栓により肺動脈が閉塞・狭窄により、肺動脈圧や肺血管抵抗（PVR: pulmonary vascular resistance）が上昇し、最終的に右心不全に至る疾患である。近年の研究により、肺動脈内の器質化血栓による狭窄や閉塞のみならず、肺動脈性肺高血圧症（PAH: pulmonary arterial hypertension）と同様に末梢の微小循環障害の合併も関与していることが提唱されているが、病理所見での報告にとどまり実態は明らかではない。以前より肺動脈 DSA 造影の毛細血管相での胸膜下の灌流低下（PSP: Poor subpleural perfusion）の所見が CTEPH の微小循環障害を反映すると報告してきた。また近年使用可能となった Dual-energy CT (DE-CT) の高感度ヨードマップによって局所における肺灌流血液量の定量化 (Lung PBV)、定性的な評価も行うことが可能となっている。既に先行研究にて、PSP で表現される CTEPH の微小循環障害の検出率は、肺動脈造影毛細血管相と DE-CT において同等とされている。CTEPH における微小循環障害の病理学的变化は、PAH の微小血管病変である内膜線維筋増殖や叢状病変などと同一とされてきた。しかし肺動脈造影毛細血管相では CTEPH の約半数の症例では微小循環障害を示す PSP を呈するものの、PAH では PSP を認めることは非常に稀とされている。

この差異を基に、本研究の目的は、臨床指標と DE-CT 所見から CTEPH における微小循環障害の臨床的特徴を明らかにすることである。

## 【方法】

### 対象患者

2013 年 7 月から 2020 年 4 月までに当院で診断時に DE-CT も施行された PAH 患者、および手術適応外 CTEPH 患者でバルーン肺動脈形成術 (BPA: balloon pulmonary angioplasty) の適応とされた患者を対象とした。

### DE-CT撮影プロトコル

DE-CT は、電圧 150 kV の管球および電圧 80kV の管球を用いて、経末梢静脈より造影剤注入し肺野の撮影を行った。

### DE-CTを使用した胸膜下灌流の評価

既に報告されている定義と同様に胸膜下領域を水平断で外側胸膜から 1.5 cm 以下と定義し、DE-CT で評価を行った。DE-CT での評価は、5mm スライス毎に、肺野灌流パターンに応じて以下の 3 つに分類した（①正常灌流、②楔形の血流欠損、③胸膜下の灌流低下 [PSP]）。②の楔形状血流欠損については、支配血管がより中枢側の器質化血栓による閉塞が原因であるため微小循環障害の評価は不適切と考え、その区域を除外して検討した。

### BPA の手技内容

6Fr のガイディングシースを用いて、右大腿静脈から肺動脈にアプローチした。6Fr のガイディングカテーテルで肺動脈にエンゲージした。0.014 インチガイドワイヤーを標的血管に通過させ、血管径と血行動態の重症度に応じて 2.0-9.0mm 口径のバルーンカテーテルで病変を拡張させた。BPA のエンドポイントは、血行動態の正常化に関わらず、到達可能なすべての病変を治療し終えるまで施行した。

### **【結果】**

#### PAH および CTEPH 症例の患者背景

PAH 患者 23 例、CTEPH 患者 113 例の検討を行った。また CTEPH 患者のうち、BPA が終了し約 3 か月後にフォローアップ検査できた症例は 86 例であった。PAH 患者と CTEPH 患者の診断時（ベースライン時）の血行動態や患者特性は特に有意差を認めなかった。

#### PAH 患者と CTEPH 患者における PSP の評価

PSP は CTEPH 患者では 113 例中 58 例（51%）で観察されたが、PAH 患者では 23 例中 1 例（4%）であった ( $p < 0.001$ )。CTEPH 患者のうち PSP を認めた 58 例を「灌流不良群」に、PSP を認めなかつた 55 例を「灌流正常群」に分類した。

#### 肺灌流血液量(Lung PBV)と肺血管抵抗(PVR)の相関関係

PAH 患者、CTEPH 患者の灌流不良群、灌流正常群のそれぞれの Lung PBV と PVR の CTEPH 灌流正常群では PVR が高いほど Lung PBV が低下するという強い非線形逆相関を認めたが、PAH 患者および CTEPH 灌流不良群においては Lung PBV と PVR に有意な相関関係は認められなかつた。つまり、末梢灌流正常の CTEPH では血栓による肺血流の低下と PVR 上昇は強く関連するが、PAH や末梢灌流不良の CTEPH では、末梢の微小循環障害が PVR 上昇に関係していると考えられる。

#### CTEPH 患者の灌流正常群と灌流不良群における患者背景

灌流正常群の PVR は  $463 \pm 284$  dynes·sec/cm<sup>5</sup> に対し、灌流不良群では  $768 \pm 445$  dynes·sec/cm<sup>5</sup> と高かつた ( $p < 0.001$ )。肺拡散能 (DLCO/VA: diffusing capacity for carbon monoxide divided by the alveolar volume) は肺の微小循環障害を反映すると言われているが、灌流不良群で低下していた ( $75.9 \pm 15.7\%$  vs.  $60.4 \pm 16.8\%$ ,  $p < 0.001$ )。

#### 灌流正常群と灌流不良群の CTEPH 患者に対して施行した BPA 後の変化

CTEPH 患者に対して BPA を施行し 3 か月後に血行動態評価した 86 例（灌流正常群 48 例、灌流不良群 38 例）の結果、PVR や平均肺動脈圧といった血行動態の指標は両群ともほぼ正常まで改善を得られた。しかし、灌流不良群では十分な BPA を行った後でも、灌流正常群に比べて、心肺運動負荷試験での VE/VCO<sub>2</sub> スロープ（換気血流不均衡を反映するとされる）は高値であり、DLCO/VA（微小循環障害を反映するとされる）は低値であった。

### 【考察】

本研究では、CTEPH 患者の半数以上で DE-CT 上の PSP が観察されたが、PAH 患者ではほぼ観察されなかった。CTEPH 患者の生検や剖検での病理所見の報告では、肺細動脈レベルでの内膜線維筋増殖や叢状病変といった PAH と同様の所見に加え、びまん性の微小血栓も報告されている。DE-CT 上の PSP 所見は CTEPH に特有な画像所見の一つであるといえるが、PSP はびまん性の末梢血流低下を反映していると考えられる。つまり PSP は PAH とは異なる CTEPH の微小循環障害（びまん性微小血栓閉塞による微小循環障害）の機序を示唆している可能性がある。しかし CTEPH における PSP の臨床的影響は未だ不明であった。本研究では、肺灌流血液量（Lung PBV）は、PSP を有さない CTEPH 灌流正常群では PVR と強い逆相関を示したが、PSP を有する CTEPH 灌流不良群では PVR の間に有意な相関はなかった。これにより、近位部の血栓性閉塞・狭窄だけではなく、PSP で表される末梢の微小血栓による循環障害も CTEPH の血行動態に関与しうることが示唆された。また、PSP 有する CTEPH 灌流不良群において BPA でアクセス可能な病変をすべて治療した後も、換気血流不均衡を反映する VE/VCO<sub>2</sub> スロープは高値を維持し、微小循環障害を示すとされている DLCO/VA は低値の状態であった。BPA では末梢の微小血栓にアクセスできず、治療できないため PSP を有する患者では微小循環障害は残存すると考えられる。

しかしながら本研究では、PSP の有無にかかわらず、十分な BPA 治療後においては安静時の血行動態が有意に改善することも示した。PSP を有する患者では微小循環障害は残存すると考えられるが、BPA でアクセス可能な近位部の血流を改善させることにより、肺血管床は 1/3 以上に改善し安静時の肺動脈圧は低下するものと考察する。以上より手術適応外の CTEPH においては、PSP で表現される微小血栓による循環障害の有無にかかわらず、BPA が治療の第一選択であると考えられる。

### 本研究の Limitation

本研究の主な Limitation は、単施設後ろ向き観察研究であることである。また、CTEPH の微小循環障害の有無に関して、倫理的制約から剖検や生検による病理所見での検証ができていない。

### 【結論】

手術適応外 CTEPH における DE-CT 上の PSP 所見は CTEPH 特有の画像所見である。これらは PAH とは異なる機序の微小循環障害を表しており、びまん性の微小血栓を反映しているものと思われる。

本研究は、CTEPH における微小循環障害について、その臨床的特徴を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかつた手術適応外 CTEPH における PAH とは異なる機序の微小循環障害について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。