光干渉断層像(Optical Coherence Tomography)で肺血管病変を観察した 特発性肺動脈性肺高血圧症

早瀬 康信, 阪田 美穂, 小野 朱美, 香美 祥二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野

Keywords :

pulmonary arterial hypertension,
pulmonary artery, optical coherence
tomography

Assessment of Pulmonary Artery Morphology by Optical Coherence Tomography in a Patient with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

Yasunobu Hayabuchi, Miho Sakata, Akemi Ono, Shoji Kagami

Department of Pediatrics, University of Tokushima, Tokushima, Japan

We assessed the pulmonary vascular morphology by optical coherence tomography (OCT) in a 10-year-old boy with idiopathic pulmonary arterial hypertension. The thickness of the intima and media was 0.18 mm and 0.19 mm, respectively, in the distal pulmonary artery. The findings suggested that pulmonary artery lesions involved medial hypertrophy and intimal thickening (Heath-Edwards grade II or III). Pulmonary arterial pressure was greater than aortic pressure. The patient had poor response to the acute vasodilator test using intravenous epoprostenol administration. The hemodynamic result was compatible with the OCT findings. We propose OCT as a useful tool in diagnosing pulmonary artery hypertension and may provide helpful information for the pulmonary arterial remodeling process, severity, therapeutic strategy, and prognosis.

要 旨

特発性肺動脈性肺高血圧症の10歳男児例に光干渉断層像(optical coherence tomography : OCT)を用いて肺動脈病変を観察した。末梢肺動脈の内膜は0.18mm, 中膜は0.19mmと、ともに肥厚しており、肺高血圧血管病理分類(ニース国際会議)における内膜および中膜肥厚を有する血管病変(Heath-Edwards 分類Ⅱ～Ⅲ)と考えられた。肺動脈圧は大動脈圧を凌駕していた。Epoprostenolによる急性肺血管反応性試験が不良であった肺循環動態は、OCTの所見に合致する結果であった。OCTは肺高血圧症の血管病変、重症度、治療戦略、予後の検討に有用であると考えられた。

はじめに

光干渉断層像(optical coherence tomography : OCT)は、近赤外線を利用して断層画像を得る新しい血管内画像診断装置であり、血管内超音波法(intravascular ultrasound : IVUS)に比して約10倍の10～20μmという高い解像度を有し、これまでの診断装置では描出し得なかった血管壁の微細構造を観察することが可能となった^{1,2)}。近年、冠動脈インターベンションの領域においては動脈硬化性粥腫の構成成分ならびに血栓の性状評価、組織診断を精密かつ詳細に観察することが

可能である点で応用されている²⁾。一方、肺動脈性肺高血圧症例に関しては血行動態の評価や薬剤反応性試験が主な指標として診断に用いられ、血管病理学的診断による病変評価や重症度判定は困難であり、診療上利用されることは少ない。

今回、われわれは特発性肺動脈性肺高血圧症の10歳男児例において初期診断時にOCTを用いて肺動脈病変を観察した。病態の重症度や血行動態評価との比較などの観点から考察して報告する。

2014年1月6日受付 別刷請求先：〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-15

2014年4月10日受理 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野 早瀬 康信

症 例

1. 患児：10 歳，男児。

2. 主訴：体重増加，浮腫，嘔吐，および失神。

3. 既往歴・家族歴：特記すべき事なし。肺高血圧を診断された親族はいない。

4. 現病歴：歩行時の倦怠感，息苦しさを自覚するようになった。近医で肥満を指摘され，食事療法および運動療法を開始したが，息苦しさは続いていた。2 ヶ月後，嘔吐時に失神を認めたため，近医を受診し，肺高血圧症が疑われたために当院へ紹介された。

5. 入院時現症：身長 145.5cm (+ 1.5SD)，体重 56kg (+ 3.0SD)，体温 36.0℃，脈拍 112/min，血圧 100/65mmHg，呼吸数 40/min と多呼吸を認め，起坐呼吸，努力呼吸を呈していたが，呼吸音は正常であった。経鼻酸素 2.0L/min 投与下で SpO₂ 98% であった。心音は整であり，II 音の亢進は明瞭ではなかった。腹部膨満があり，肝臓を右季肋下に 3cm 触知した。皮膚，末梢は冷感が著明であったが，チアノーゼは認めなかった。顔面，眼瞼，四肢の浮腫は顕著であった。体位変換などで動悸，息切れを感じ，WHO 機能分類Ⅳ度と診断した。

6. 入院時検査所見：AST 45 IU/L，ALT 36 IU/L，LDH 355 IU/L，CK 78 IU/L，アンモニア 48 μg/dL，総胆汁酸 1.7 μmol/L で異常を認めなかった。BNP 719.2 pg/mL と高値を示した。尿酸は 11.8mg/dL と上昇していた。BUN

Fig. 1 Chest X-ray A and electrocardiogram B on admission.

Fig. 2 Echocardiographic images and peripheral pulmonary angiography.

A: Left ventricular short-axis view and M-mode recordings.

B: The peripheral pulmonary angiography showing the attenuation of the peripheral vessels, without thrombi.

Table 1 Cardiac catheterization data.

	Pressure (mmHg)	SO ₂ (%)
SVC	15/13 (14)	69.6
RA	16/14 (14)	71.8
IVC	16/13 (14)	80.9
RV	85/EDP 14	69.3
PA	90/57 (71)	65.8
PCWP	16/18 (15)	
Ao	85/56 (67)	98.6
CO (L/min)	3.42	
CI (L/min/m ²)	2.33	
Rp (Wood U·m ²)	24.1	
Rs (Wood U·m ²)	23.1	
Rp/Rs	1.04	

These data were obtained under the condition of FiO₂ 60 %, milrinone 0.2 γ , dobutamine 1.0 γ , tadalafil 20mg/day, and furosemide 20mg/day.

SVC: superior vena cava, RA: right atrium, IVC: inferior vena cava, RV: right ventricle, PA: pulmonary artery, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, Ao: aorta, Co: cardiac output, CI: cardiac index, Rp: pulmonary vascular resistance, Rs: systemic vascular resistance, Rp/Rs: pulmonary to systemic vascular resistance ratio

Table 2 The hemodynamic data under the acute administration of epoprostenol.

PGI ₂ (ng/kg/min)	0	2	4	6	8
Pulmonary arterial pressure (mmHg)	90/57 (71)	86/58 (70)	87/60 (72)	92/65 (77)	80/63 (71)
Aortic pressure (mmHg)	85/56 (67)	85/56 (67)	76/52 (62)	80/54 (65)	67/47 (56)
Cardiac index (L/min/m ²)	2.33	2.37	2.77	2.76	2.66

20mg/dL, クレアチニン 0.79mg/dL と軽度の腎機能障害を認めた。動脈血の血液ガス分析(酸素濃度 21%)は, pH 7.261, PCO₂ 55.2mmHg, PO₂ 51.3mmHg, HCO₃ 24.3mEq/L, BE -3.7mEq/L, SO₂ 79.0%と呼吸不全と混合性アシドーシスを示していた。甲状腺機能は正常であった。凝固能の異常はなく, 自己免疫疾患を示唆する検査所見はなかった。6 分間歩行テストは, 歩行できず施行不可能な状態であった。胸部 X 線写真では心胸郭比 59%の心拡大があり, 左第Ⅱ弓突出, 肺門部の肺血管陰影拡張が著明であった(Fig. 1A)。12 誘導心電図は洞調律, 右軸偏位, 右室肥大, 右房負荷を示した(Fig. 1B)。心エコー検査では先天性心疾患は認めず, 右室, 右房および下大静脈の著明な拡大が認められた。三尖弁逆流は中等度認められた。また, 軽度の心嚢液貯留が観察された。心室中隔形態, 三尖弁逆流速度, 肺動脈弁逆流速度などから右室収縮期圧は約 100mmHg であり, 左室圧を凌駕していると推定された。右室の圧および容量負荷のため, 左室は圧排されていた(Fig. 2A)。左室拡張末期径は 28.2mm, 収縮末期径 12.1mm で左室内径短縮率は 57%であった。肺血流シンチ(^{99m}Tc-MAA; 133MBq)では, 肺野の集積は比較的均一であり, 区域

性血流欠損を認めなかった。CT においても肺塞栓を疑う肺動脈内造影欠損は認めなかった。血液検査所見に加え, 腹部 CT や超音波検査から門脈性肺高血圧を否定した。アデノイドと口蓋扁桃の肥大所見はなく, 睡眠時無呼吸は認めなかった。睡眠時無呼吸は認めなかった。以上の検査結果から特発性肺動脈性肺高血圧症と診断した。肺高血圧と心不全が重度であるため, 入院後から酸素投与(2.0 L/min), milrinone 0.2 γ , dobutamine 1.0 γ , tadalafil 20mg/ 日, furosemide 20mg/ 日の投与を開始した。体重は入院 10 日目には 4.0kg 減少し, 52.0kg となった。血液ガス分析におけるアシドーシス, 高二酸化炭素血症は改善し, 多呼吸, 努力性呼吸, 浮腫などの症状は軽減を認め, WHO 機能分類Ⅲ度となった入院 15 日後に心臓カテーテル検査を施行した。

7. 心臓カテーテル検査: 全身麻酔下に挿管管理で施行した。検査中は低酸素血症を来したため, 酸素濃度 60%投与下で行った。左肺動脈末梢造影は枯れ枝状に狭小化していた(Fig. 2B)。大動脈圧 85/56 (67)mmHg に対し, 肺動脈圧は 90/57 (71)mmHg であり, 大動脈圧を凌駕していた。心拍出量, 心係数は熱希釈法で測定し,

Fig. 3 Optical Coherence Tomography.

A: OCT image of the cross-section in this patient. The intimal hyperplasia and medial hypertrophy is shown.

B: OCT image in the patient with normal pulmonary arterial pressure.

各々 3.42L/min, 2.33L/min/m²であった。肺血管抵抗は 24.1 Wood 単位・m²であった (Table 1)。Epoprostenol を 10 分ごとに 2ng/kg/min 増加させる急性血管反応性試験を施行したが、肺動脈圧、心係数の反応は不良であった (Table 2)。カテーテル検査施行時に ILUMIEN OCT Imaging System (FD-OCT) (St. Jude Medical Japan Co., Ltd, Tokyo) を用いて、OCT による肺動脈病変の観察を行った (Fig. 3)。できるだけ末梢の細小肺動脈を観察するため左下肺野へイメージングカテーテル (Dragonfly JP OCT イメージングカテーテル) を進めた。赤血球は近赤外線に干渉するため OCT で画像を得るには、造影剤・低分子デキストランなどを高流量で注入しながら撮影する必要があるが、本症例では循環動態に影響を及ぼさないように考慮し、低分子デキストランを手動的に注入して赤血球を除去しながら観察した。この手技による心拍数、血圧や心電図変化はなく、安全に施行可能であった。末梢肺動脈の内膜厚は 0.18mm、中膜厚は 0.19mm であり、ともに肥厚が認められた。血栓塞栓様構造は認められなかった。

8. 臨床経過：上記検査所見から重症の特発性肺動脈性肺高血圧症と診断した。酸素投与、milrinone, dobutamine, furosemide に加えて、肺高血圧特異的治療薬であ

る tadalafil と bosentan を使用した。Tadalafil は心臓カテーテル検査前から 20mg/ 日を投与していたが、心臓カテーテル検査の 7 日後から 40mg/ 日に増量した。その 5 日後から bosentan を開始し、4 週間で 250mg/ 日まで増量した。心臓カテーテル検査の結果、急性血管反応試験が不良であったことに加え、OCT における内膜・中膜の肥厚が顕著であった所見を考慮し、epoprostenol の投与を積極的に行う治療戦略を選択した。Epoprostenol の投与は 1 週間に 2～3ng/kg/min 増量し、約 3 ヶ月後には 30ng/kg/min の投与量とした。Epoprostenol による副作用は、増量当日に認められる軽度の胸部不快感のみであった。Epoprostenol 投与開始 1 ヶ月後から milrinone, dobutamine を漸減し、1 ヶ月で中止した。入院 5 ヶ月後には機能分類 II 度に改善し、退院した。退院時における胸部 X 線では左第 II 弓突出、肺門部の肺血管陰影拡張が残存していたが、心胸郭比は 50% に低下していた。心エコー検査で三尖弁逆流は軽度であり、三尖弁逆流速度から推定される右室収縮期圧は約 40mmHg であった。左室拡張末期径は 48.2mm、収縮末期径 28.9mm、左室内径短縮率 40% であり、右室の圧容量負荷による左室の圧排所見は改善していた。BNP は 5.0pg/mL に低下を認めた。

考 察

OCT は近年臨床で利用可能となっているカテーテルベースの血管内画像診断法である^{1,2)}。波長 1300nm の近赤外線光の干渉により組織を画像化し、動脈の内膜、中膜、外膜の三層構造の同定を可能にし、いわゆる optical biopsy (光学生検) と言われるようなリアルタイムで生体内の動脈組織性状をある程度同定できるデバイスとされている。解像度が 10 ~ 20 μm と高分解能の断層画像は、線維、脂質、石灰化成分などの動脈硬化性粥腫の構成成分などの組織診断を可能にするという特長がある。一方で、血管内腔を観察するためには赤血球の排除を必要とする、スキャン範囲や画像深達度に制限があるという弱点も有している。つまり、画像特性上 OCT は内腔表面近傍の詳細な観察に効力を発揮する¹⁻³⁾。

肺動脈性肺高血圧症の病変は血管壁の肥厚により内腔が狭窄・閉塞してくる収縮性病変と叢状病変、拡張性病変、血管炎などからなる複合病変に大別される^{4,5)}。収縮性病変のうち、中膜壁厚増大は肺動脈圧上昇に対する初期の反応であり、可逆性である⁴⁾。内膜肥厚を伴わない中膜肥厚が唯一観察される「孤立性中膜肥厚」は、特に血管拡張薬の効果が期待されるため、ベニス国際会議以来、isolated medial hypertrophy として、また Heath-Edwards 分類でも I として、病理学的に分類されている。肺高血圧がある期間続くと、この中膜肥厚に続いて内膜の肥厚が起ってくる。おもに平滑筋細胞、筋線維芽細胞など細胞成分の増加によるものを細胞性内膜肥厚とよび、弾性線維、膠原線維、細胞外基質の増加を主とする線維成分の増生によるものを線維性内膜肥厚とよぶ。これらの状態では、血管拡張薬の効果が乏しく、急性血管反応が不良であると報告されている^{4,6,7)}。

本症例における OCT による肺動脈の病変は中膜肥厚に加えて内膜肥厚も顕著であり、前述の細胞性内膜肥厚もしくは線維性内膜肥厚にあたると考えられた。このような病変は、Heath Edwards 分類 II ~ III を示すものであり、孤立性中膜肥厚 (Heath-Edwards 分類 I) よりも進行していることが確認された^{4,7)}。Epoprostenol を用いた急性血管反応性試験が不良であったことは、OCT での組織所見と合致するものであると考えられた。OCT の応用は主に冠状動脈、とくにインターベンションに際して利用されているが^{2,3)}、肺動脈組織に関する研究は非常に少ない^{8,9)}。Domingo らは、OCT における肺動脈の線維化の重症度は予後予測に有用であると結論付けているが¹⁰⁾、正常肺血管組織の OCT 所見

に関する報告や肺血管組織性状と OCT 所見を系統的に比較検討した研究はいまだない。さらに、肺血管病理学的重症度と臨床的予後との詳細な関連についても不明である。また、肺動脈性肺高血圧症の病変の首座は 500 μm 未満の筋性動脈から細動脈であるが、今回、われわれが OCT 装置で使用したイメージングカテーテルの太さは約 800 μm であり、肺動脈性肺高血圧における根本的な血管病変を観察しているとは言えず、注意が必要である。この問題に関しては、今後の画像装置の開発によって、より末梢の細動脈・抵抗血管が観察できることが可能となることが期待される。われわれが使用したイメージングカテーテルによって観察可能であった血管径の末梢肺動脈病変が、肺動脈性肺高血圧症の一次的な病変であるのか二次的な変化であるのかは不明とされているが¹¹⁾、肺高血圧の重症度に従って、肺動脈の弾性動脈レベルにおいても内中膜ともに肥厚することが知られている¹¹⁾。また、このレベルの径の動脈の容量や伸展性は予後を予測するのに有用であると報告されており^{10,12)}、これらの点においても、OCT による観察の臨床的有用性については症例を積み重ねて検討していく必要があるものと考ええる。われわれの施設での肺高血圧を有しない正常肺動脈と考えられる症例における OCT による内膜および中膜の厚さは、おおよそ $0.03 \pm 0.01\text{mm}$, $0.06 \pm 0.01\text{mm}$ (各, $n=8$) であり、すべての症例で、内膜、中膜ともに 0.10mm を超える症例はなかった。これまでの報告においても正常範囲は同程度とされており^{8,9)}、本症例での内膜 0.18mm, 中膜 0.19mm の壁厚はともに肥厚を有しているものと考えられた。しかし、正常肺動脈では中膜が平滑筋よりも膠原線維に富んでいるために低信号域として捉えにくいとする報告もあり⁸⁾、肺血管における画像所見と病理像との関係については、今後の研究課題であろう。また、本症例における OCT による肺動脈観察は比較的安定した状態で施行することができたが、本疾患では心臓カテーテル検査自体にも危険性を有するため、OCT 施行によって全身状態の悪化を来さないように十分な注意が必要である。

現在、肺動脈性肺高血圧症例の重症度や予後判定に関しては、肺動脈圧、肺血管抵抗や心係数などの血行動態指標の評価、BNP や尿酸などの血液検査、6 分間歩行テスト、WHO 機能分類などの臨床所見などで評価されている¹³⁾。肺動脈の病理学的評価や重症度判定は困難であり、通常は用いられない。OCT による肺血管壁の所見は病理学的所見を反映し、本疾患における新たな診断手技として十分応用することができると考えられる。今後、正常例での所見に加え、本疾患、他

疾患における画像所見が系統的にまとめられ、各種疾患に応用されるようになることが期待される。

まとめ

OCTによる肺動脈性肺高血圧症の血管病変観察は、重症度評価、急性血管反応性試験の予測、治療戦略、予後判定などを検討することに有用であると考えられた。今後、肺動脈のOCT所見に関する研究が進み、本疾患および他疾患における肺動脈病変の評価が詳細に得られることが期待される。

【参考文献】

- 1) Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al: Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 604-609
- 2) Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al: Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 1713-1717
- 3) Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al: Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; **106**: 1640-1645
- 4) Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al: Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: S25-S32
- 5) Heath D, Edwards JE: The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958; **18**: 533-547
- 6) Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al: Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 1989; **80**: 1198-1206
- 7) Tudor RM, Abman SH, Braun T, et al: Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: S3-S9
- 8) Li N, Zhang S, Hou J, et al: Assessment of pulmonary artery morphology by optical coherence tomography. *Heart Lung Circ* 2012; **21**: 778-781
- 9) Hou J, Qi H, Zhang M, et al: Pulmonary vascular changes in pulmonary hypertension: optical coherence tomography findings. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; **3**: 344-345
- 10) Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, et al: In vivo assessment of pulmonary arterial wall fibrosis by intravascular optical coherence tomography in pulmonary arterial hypertension: a new prognostic marker of adverse clinical follow-up. *Open Respir Med J* 2013; **7**: 26-32
- 11) Pietra GG: The pathology of primary pulmonary hypertension. In: Primary pulmonary hypertension. Rubin LJ, and Rich S (ed): Marcel Dekker, New York, 1997, pp19-61
- 12) Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, et al: Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 799-803
- 13) 中西宣文: 肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版). 循環器病の診断と診療に関するガイドライン(2011年度合同研究班報告). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf