

症例報告 (第21回若手奨励賞受賞論文)

骨髄増殖性疾患に続発した慢性血栓性肺高血圧症の1例

志村拓哉¹⁾, 西條良仁¹⁾, 八木秀介¹⁾, 楠瀬賢也¹⁾, 山田博胤²⁾,
藤本裕太¹⁾, 松本和久¹⁾, 上野理絵¹⁾, 川端豊¹⁾, 山田なお¹⁾,
伊勢孝之¹⁾, 飛梅威¹⁾, 山口浩司¹⁾, 添木武¹⁾, 若槻哲三¹⁾,
佐田政隆¹⁾

¹⁾徳島大学病院 循環器内科

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 地域循環器内科学分野

(令和元年7月1日受付) (令和元年9月2日受理)

症例は60歳代, 女性。200X年3月に労作時息切れを自覚し近医を受診。造影CT検査で肺動脈および下肢静脈内に造影欠損像を認め, 肺動脈塞栓症および深部静脈血栓症の診断で抗凝固療法が開始された。その際に, 血小板の異常増加(74万/ μ l)を指摘され, 原発性骨髄線維症(JAK2変異+)と診断されたが, 低リスク群のためステロイド内服で加療を行う方針となった。しかし, その後も症状が持続するため当院を紹介受診。肺動脈内に血栓の残存および肺動脈圧の上昇を認め, 慢性血栓性肺高血圧(CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension)の診断に至り, リオシグアトによる薬物治療を開始した。CTEPHは, 急性肺塞栓後の血栓が器質化し発生するといった報告もあるが, 詳細な機序は不明である。本症例は, 原発性骨髄線維症を合併しており, CTEPHの発生機序として原発性骨髄線維症による血小板機能低下を始めとした血球障害による肺血管床の減少および内皮増殖因子や平滑筋増殖因子増加による肺血管リモデリングが肺動脈圧上昇に寄与していると考えられた。

慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension)は, 器質化血栓が肺動脈を慢性的に閉塞することで肺血管抵抗および肺動脈圧の上昇をきたすまれな疾患である¹⁾。発生機序は明らかとなっていないが, 基礎疾患として深部静脈血栓症, 肺塞栓症, 血液凝固異常, 心疾患, 悪性腫瘍などの関与が示唆されている²⁻⁴⁾。一方, 原発性骨髄線維症は, 骨髄

増殖性疾患の一つであり, 骨髄の線維化や髄外造血を特徴とする疾患である。骨髄増殖性疾患の13-43%と高い頻度で肺高血圧を合併することが知られており, 特に肺動脈性肺高血圧症やCTEPHの合併が多いことが報告されている^{5,6)}。今回われわれは, 骨髄増殖性疾患に続発したCTEPHの症例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

【症例】60歳代, 女性

【主訴】労作時息切れ

【現病歴】200X年3月 労作時息切れを自覚し近医を受診。造影CT検査で肺動脈および下肢静脈内の造影欠損像を認め, 肺動脈塞栓症および深部静脈欠損症の診断で抗凝固療法が開始された。その際に, 血小板の異常増加(74万/ μ l)を指摘され, 原発性骨髄線維症(JAK2変異+)と診断されたが, 低リスク群のためステロイド内服で経過観察となった。しかし, その後も症状が持続するため, 同年10月に精査加療目的に当院紹介受診となった。

【既往歴】高血圧症

【アレルギー】造影剤

【内服薬】ワルファリン4.5mg/日, プレドニゾロン5mg/日

【入院時身体所見】心拍数: 64回/分, 血圧: 126/72mmHg, SpO₂: 91% (大気下), 胸部聴診: S1(→) S2(↑) S3(-) S4(-) 心雑音聴取せず, 四肢: 浮腫なし

【血算】WBC $13.3 \times 10^3/\mu\text{l}$, RBC $4.79 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb 11.5 g/dl, Hct 39.2%, MCV 81.7fl, MCHC 24.0%, Plt $19.0 \times 10^4/\mu\text{l}$, 涙滴RBC+, 楕円RBC+, 巨核球+

【生化学】TP 7.7g/dl, Alb 4.4g/dl, AST 23U/l, ALT 9U/l, LDH 1051U/l, T-Bil 0.9mg/dl, γ -GTP 26U/l, CK 30U/l, BUN 16mg/dl, Cr 0.7mg/dl, Na 145mEq/l, K 4.1mEq/l, CRP 0.12mg/dl, BNP 49pg/ml, PT-INR 2.26, APTT 48.3sec, FIB 490mg/dl, AT III 106%, D-dimer $<0.5\mu\text{g/ml}$, 抗カルジオリピン抗体 0.8U/ml, ループスアンチコアグラント 1.21

【12誘導心電図 (Fig. 1)】正常洞調律, 正常軸

【胸部レントゲン写真 (Fig. 2)】心胸郭比 55%, 両側肺動脈の拡張

【経胸壁心エコー図検査 (Fig. 3)】LVEF 60%, 心室中隔の圧排および左室扁平化, 三尖弁逆流圧較差 52 mmHg, 下大静脈は拡大なく呼吸性変動あり

【胸部造影CT検査 (Fig. 4)】両側肺動脈に造影欠損あり

【肺換気血流シンチグラム (Fig. 5)】両側肺に広範な楔形集積欠損~低下域が散見され, 換気血流ミスマッチ陽性

【下肢静脈エコー検査】右ヒラメ静脈に器質化血栓あり

【心臓カテーテル検査】肺動脈楔入圧 11mmHg, 肺動脈

圧 61/25(38)mmHg, 右房圧 7 mmHg, 心拍出量 5.6L/min, 肺血管抵抗 7.0WU

臨床経過

上記検査の結果, 原発性骨髄線維症に続発したCTEPHの診断に至った。リオシグアトによる肺高血圧治療および酸素投与を開始し症状は軽減したが, フォローアップで施行した心エコー図検査では, 三尖弁逆流圧較差 49mmHgと肺動脈圧の十分な低下を認めなかった。肺動脈末梢を中心とした血栓でありバルーン肺動脈形成術を提案したが, 侵襲的治療は希望されなかった。骨髄線維症に対する支持療法としてステロイド内服を継続しているが, ワーファリンによる抗凝固療法を併用で肺動脈および下肢静脈内の血栓増加は認めていない。

考 察

CTEPHは, 器質化血栓により肺動脈の慢性的な狭窄や閉塞をきたし, 肺動脈圧が上昇 (平均肺動脈圧 ≥ 25 mmHg)する疾患であり, 肺高血圧の臨床分類で4群に分類される⁷⁾。未治療の場合, 予後が不良であり早期の診断および治療介入が望まれる⁸⁻¹⁰⁾。急性肺塞栓症を発症した症例の3.8%が慢性化しCTEPHに進展したとの報告もある

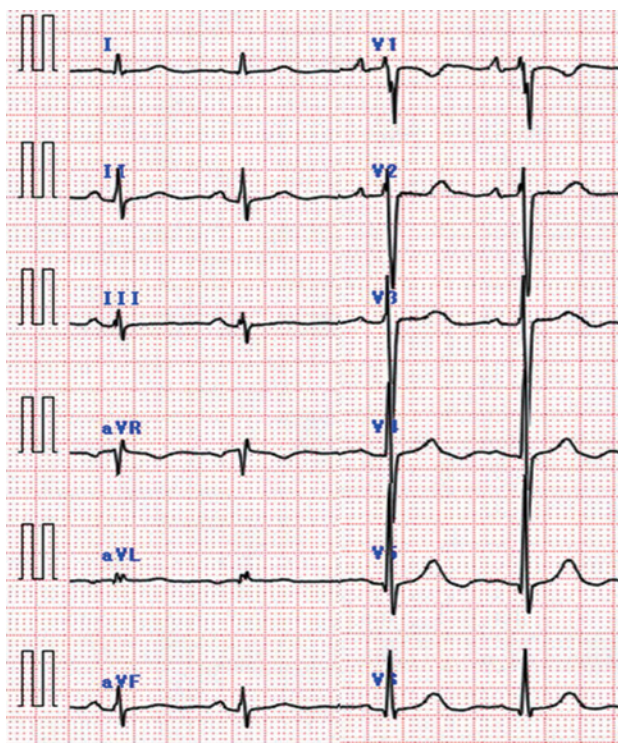


Fig. 1 12誘導心電図

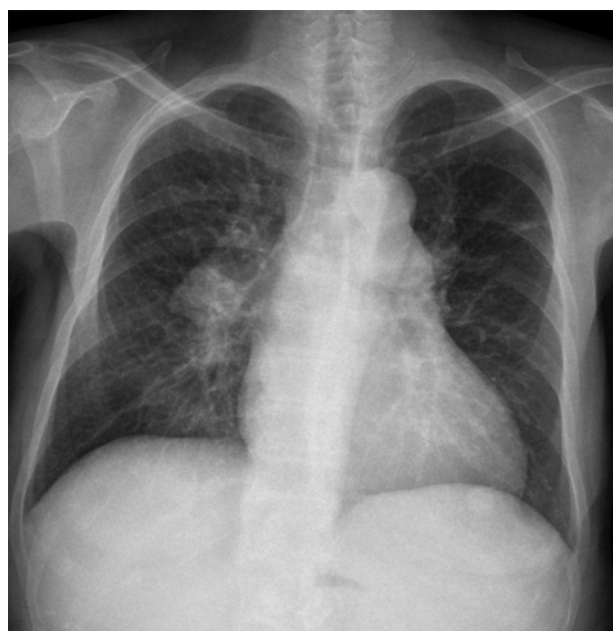


Fig. 2 胸部レントゲン写真

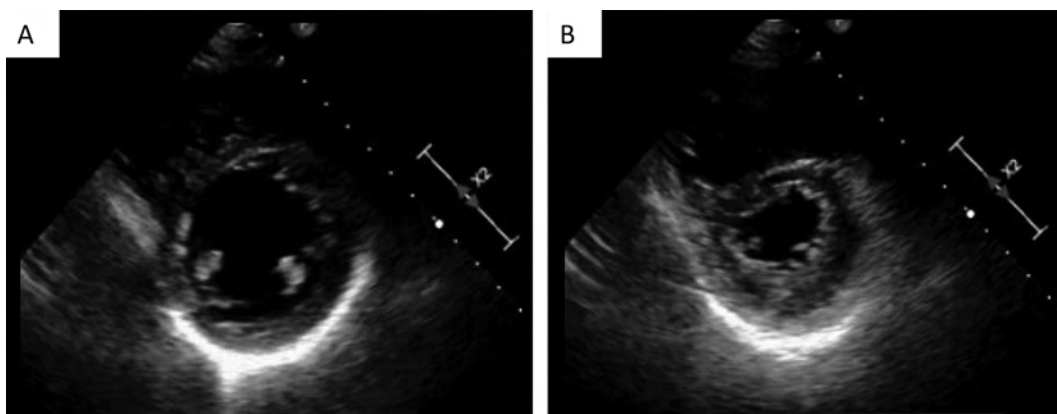


Fig. 3 経胸壁心エコー図：傍胸骨短軸断面の拡張期 (A) および収縮期 (B)。収縮期の心室中隔の圧排および左室の扁平化を認める。

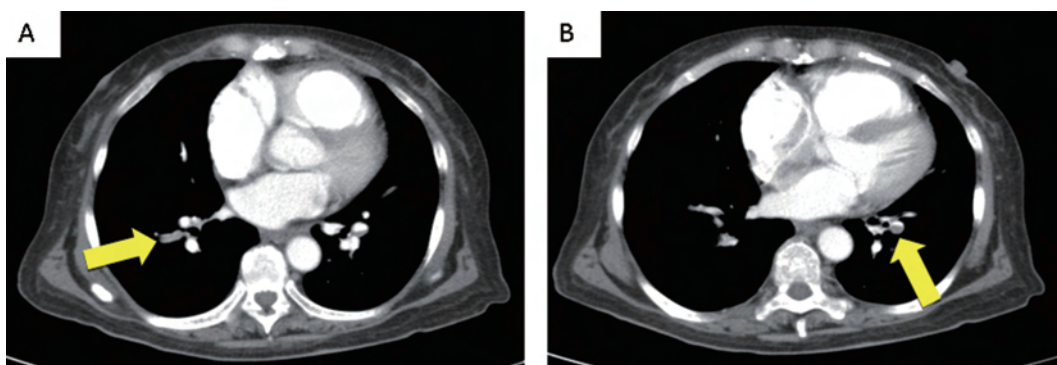


Fig. 4 胸部造影CT検査：両側肺動脈に造影欠損を認める (A, B 黄色矢印)。

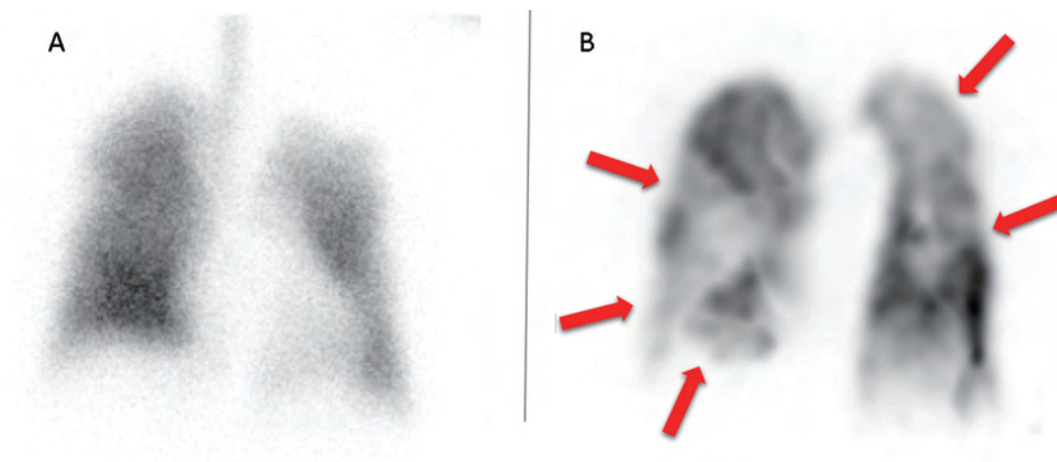


Fig. 5 肺換気血流シンチグラム (正面像)：換気シンチグラム (A) では欠損像を認めないが、血流シンチグラム (B) で両側肺に広範な楔形集積欠損～低下域が散見される (赤色矢印)。

が、その詳細な発生機序は明らかになっておらず、血液 粘稠度の増加、血流障害、血小板機能異常、血小板相互

作用など骨髄増殖性疾患の関与も示唆されている^{5,11)}。

本例は骨髄線維症を合併しており、造血障害に起因する血栓形成に伴う肺血管床の減少による肺高血圧症の臨床分類第4群だけでなく、骨髄線維症に起因する多彩なメカニズムによる肺血管リモデリングも肺動脈圧の上昇に関与していると考えられる。血液中に涙滴赤血球や楕円赤血球が出現することで、赤血球凝集能の亢進に伴う血流障害が起こり、血小板活性上昇による易血栓性が増加する。さらに、JAK2遺伝子の変異による多形核白血球および凝固因子の活性化により血小板凝集能を促進させ^{11,12)}、髄外造血による血小板増加や血小板機能低下、血中の巨核球増加も肺毛細血管床の減少に寄与する。一方で、血栓による肺血管床減少だけでなく、血小板由来の平滑筋増殖因子の増加や血管内皮増殖因子の増加により肺血管の平滑筋増殖や内皮増殖が起こり肺血管リモデリングを進展させ、肺高血圧の発生に寄与したと考える (Fig. 6)¹³⁻¹⁵⁾。骨髄増殖性疾患に続発するCTEPHの詳細は不明な部分も存在しており、機序解明のため病理学的検討が必要である。

CTEPH例において平均肺動脈圧 ≥ 30 mmHgは予後不良群であることが報告されている。薬物加療で肺動脈

圧が低下しない場合は、肺動脈内膜摘除術やバルーン肺動脈形成術など侵襲的治療も考慮すべきである^{10,16,17)}。本症例でも薬物加療で肺動脈圧の十分な低下を認めなかったが、患者の希望で侵襲的治療を施行せず薬物加療を継続している。しかし、予後改善のためには、肺血管リモデリングが進行する早期の段階で治療介入を行うことが必要であり、慎重に経過を観察する必要がある。

一方で、原発性骨髄線維症も診断後の平均生存期間は42ヶ月と報告されており、予後不良な疾患である¹⁸⁾。原発性骨髄線維症の予後を改善する標準的薬物治療法は確立されておらず、予後不良因子を多数有する中～高リスク群においては造血幹細胞移植が考慮される。一方で、低リスク群は支持療法のみで比較的長期の生存が見込まれるため、造血幹細胞移植は施行されないことが多い。しかし、本症例の様に、原発性骨髄線維症にCTEPHを続発した場合の治療法に関しては十分検討されていない。前述したように骨髄線維症が血栓形成に寄与する部分が多い場合、化学療法や骨髄移植など積極的な治療も検討されるが、治療に伴う合併症も少なくない。本症例においては、抗凝固療法を併用しながらステロイド内服を継続し、原発性骨髄線維症の悪化や肺動脈および下肢静

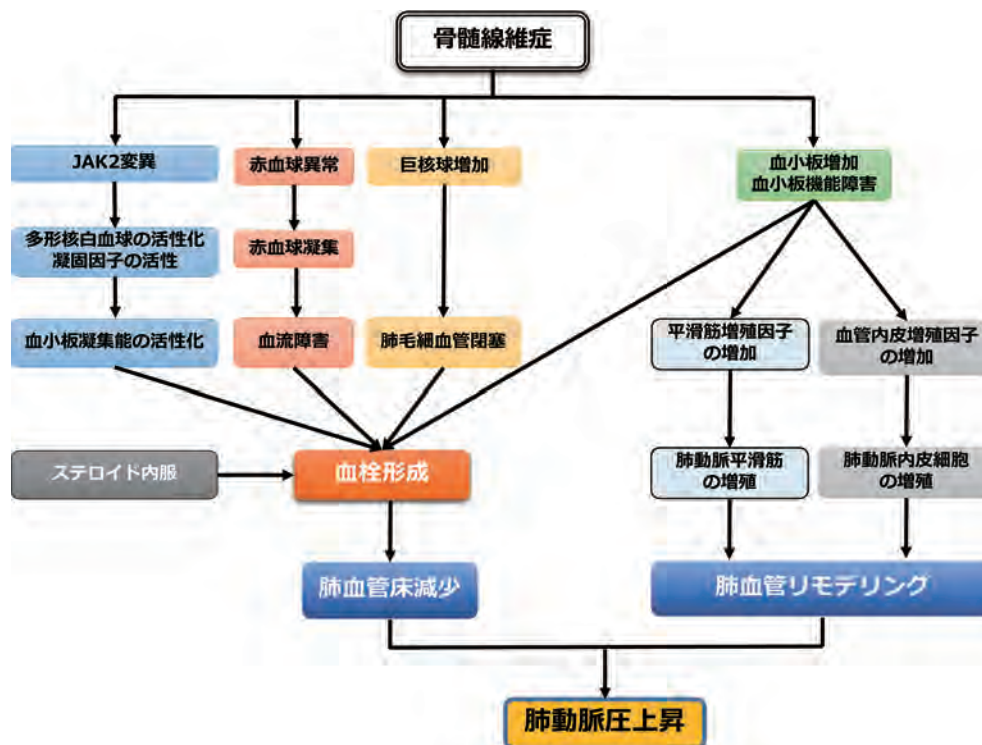


Fig. 6 本例におけるCTEPH発生機序の考察

脈の血栓増加を認めず保存的に経過をみている。しかし、恒久的な抗凝固療法の内服を余儀なくされるため、CTEPHを合併した原発性骨髄線維症の治療法に関する更なるデータの蓄積が望まれる。

結 論

骨髄増殖性疾患に続発したCTEPHの1例を経験した。本例は、慢性骨髄線維症に起因する血栓形成による肺血管床の減少および肺血管リモデリングの進展がCTEPH発症の原因と考えられた。詳細な発生機序解明のため、病理学的アプローチを含む今後の検討が必要である。

文 献

- Hurdman, J., Condliffe, R., Elliot, C. A., Davies, C., *et al.*: ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J.*, **39**(4) : 945-955, 2012
- Delcroix, M., Kerr, K., Fedullo, P.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc.*, **13** Suppl 3 : S201-206, 2016
- Pengo, V., Lensing, A. W., Prins, M. H., Marchiori, A., *et al.*: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.*, **350**(22) : 2257-2264, 2004
- Tanabe, N., Sugiura, T., Tatsumi, K.: Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig.*, **51**(3) : 134-146, 2013
- Dingli, D., Utz, J. P., Krowka, M. J., Oberg, A. L., *et al.*: Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest.*, **120**(3) : 801-808, 2001
- Guilpain, P., Montani, D., Damaj, G., Achouh, L., *et al.*: Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. *Respiration.*, **76**(3) : 295-302, 2008
- Konstantinides, S. V.: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.*, **35**(45) : 3145-3146, 2014
- Humbert, M.: Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev.*, **19**(115) : 59-63, 2010
- Belohlavek, J., Dytrych, V., Linhart, A.: Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.*, **18**(2) : 129-138, 2013
- 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**(2) : 151-158, 1982
- Adir, Y., Humbert, M.: Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J.*, **35**(6) : 1396-1406, 2010
- Kwaan, H. C., Wang, J.: Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost.*, **29**(5) : 451-458, 2003
- Lang, I. M., Dorfmueller, P., Vonk, Noordegraaf. A.: The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.*, **13** Suppl 3 : S215-221, 2016
- Neto-Neves, E. M., Brown, M. B., Zaretskaia, M. V., Rezania, S., *et al.*: Chronic Embolic Pulmonary Hypertension Caused by Pulmonary Embolism and Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition. *Am J Pathol.*, **187**(4) : 700-712, 2017
- Galie, N., Kim, N. H.: Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.*, **3**(7) : 571-576, 2006
- Lang, I., Meyer, B. C., Ogo, T., Mastubara, H., *et al.*: Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.*, **26**(143), 2017
- Quadery, S. R., Swift, A. J., Billings, C. G., Thompson, A. A. R., *et al.*: The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.*, **52**(3), 2018
- Cervantes, F., Barosi, G., Demory, J. L., Reilly, J., *et al.*: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol.*, **102**

(3) : 684-690, 1998

A Case of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Secondary to Myeloproliferative Disease

Takuya Shimura¹⁾, Yoshihito Saijo¹⁾, Shusuke Yagi¹⁾, Kenya Kusunose¹⁾, Hirotsugu Yamada²⁾, Yuta Fujimoto¹⁾, Kazuhisa Matsumoto¹⁾, Rie Ueno¹⁾, Yutaka Kawabata¹⁾, Nao Yamada¹⁾, Takayuki Ise¹⁾, Takeshi Tobiume¹⁾, Koji Yamaguchi¹⁾, Takeshi Soeki¹⁾, Tetsuzo Wakatsuki¹⁾, and Masataka Sata¹⁾

¹⁾*Department of Cardiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Community Medicine for Cardiology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A woman in her 60s presented with shortness of breath on exertion and was admitted to a nearby hospital in March 200X. Contrast-enhanced computer tomography scan showed contrast defect images in the pulmonary artery and lower extremity vein. She was diagnosed with pulmonary embolism and deep venous thrombosis and anticoagulant therapy was started. At the same time, a blood test revealed an abnormal increased platelet count (740,000/ μ l), and she was diagnosed as myeloproliferative disease (primary myelofibrosis, JAK2 mutation +). We follow up with oral administration of a steroid because she had a low risk of primary myelofibrosis. However, the symptom had been lasting, she was admitted into our hospital for examining the origin of symptom and treatment. Cardiac echocardiography suggested the presence of pulmonary hypertension, and lung ventilation perfusion scintigraphy showed widespread wedge accumulation defect, depressed area in bilateral lungs, and ventilator blood flow mismatch. In cardiac catheterization, the mean pulmonary artery pressure was as high as 37 mmHg. Per the test results, she was diagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) secondary to primary myelofibrosis. We proposed invasive treatment (pulmonary artery endarterectomy, balloon pulmonary arterioplasty), but she desired just oxygen administration and medication therapy.

It is reported that CTEPH develops in an organized thrombus after acute pulmonary embolism, but the mechanism of that development has not been revealed. In this case with primary myelofibrosis, we consider that the decrease of pulmonary vascular bed is due to a blood cell disorder and vascular remodeling is due to an increase of vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor secreted by abnormal increased platelet contributed to elevation of pulmonary artery pressure.

Key words : Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, pulmonary hypertension, Myelofibrosis, Pulmonary embolism, Deep venous thrombosis