

CASE REPORT

慢性血栓塞栓性肺高血圧症合併肺腺癌に対する左上葉切除術を施行した 1 例

美馬雄一郎¹・宮本京介²・鎌田浩史²・
谷山大輔²・梶 政洋³・坂巻文雄²

A Case of Adenocarcinoma of the Lung Complicated with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension That Underwent Upper Pulmonary Lobectomy

Yuichiro Mima¹; Keisuke Miyamoto²; Hirofumi Kamata²;
Daisuke Taniyama²; Masahiro Kaji³; Fumio Sakamaki²

¹Department of Medicine, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Respiratory Surgery, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary hypertension is a known risk factor of perioperative complications, but the risks of non-cardiac operations have not been examined sufficiently. **Case.** A 68-year-old man was found to have chronic thromboembolic pulmonary hypertension and adenocarcinoma of the upper lobe of the left lung. Anticoagulation therapy was started and video-assisted thoracoscopic left upper lobectomy was performed on the lung carcinoma because of thrombi in the pulmonary artery trunk had disappeared, together with reduced pulmonary arterial pressure (PAP) on cardiac echography. After anesthesia, severe pulmonary hypertension (mean PAP > 40 mmHg) became obvious on right heart catheterization. Following surgery, pulmonary hypertension continued, and anticoagulation and combination therapy with sildenafil and bosentan was started. Exercise tolerance improved and the patient was discharged under long-term oxygen therapy 30 days after the operation. **Conclusion.** Sildenafil and bosentan were effective for pulmonary hypertension after pulmonary lobectomy. Further research with a large-scale study is recommended.

(JLCC. 2012;52:1023-1029)

KEY WORDS — Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Lung cancer, Pulmonary lobectomy, Sildenafil, Bosentan

Reprints: Fumio Sakamaki, Department of Respiratory Medicine, Tokyo Saiseikai Central Hospital, 1-4-17 Mita, Minato-ku, Tokyo 108-0073, Japan (e-mail: fsakamak@saichu.jp).

Received March 29, 2012; accepted October 16, 2012.

要旨 — **背景.** 肺高血圧患者に対する手術は周術期合併症のリスク因子として知られるが、肺癌における肺葉切除術におけるリスクの検討は十分ではない。 **症例.** 68歳男性。左上葉の肺腺癌と同時に慢性血栓塞栓性肺高血圧症を診断された。抗凝固療法の開始後、CTにて左肺動脈内血栓の減少、心エコーなどにて肺高血圧の改善を認めたため胸腔鏡下左上葉切除術を施行したが、全身麻酔導入後より右心カテーテル上平均肺動脈圧 40 mmHg 以上の、術前検査と比べ重度の肺高血圧を認めた。術後も

肺高血圧が持続し、抗凝固療法およびシルデナフィル、ボセンタンの併用療法を行った。術後約 30 日の経過で運動耐容能の改善を認め、在宅酸素療法下に退院可能となった。 **結論.** 肺葉切除後の肺高血圧増悪に対してシルデナフィル、ボセンタン併用が有効であった。今後はさらに大規模な検討が期待される。

索引用語 — 慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺癌、肺葉切除、シルデナフィル、ボセンタン

東京都済生会中央病院¹内科、²呼吸器内科、³呼吸器外科。
別刷請求先：坂巻文雄，東京都済生会中央病院呼吸器内科，

〒108-0073 東京都港区三田 1-4-17 (e-mail: fsakamak@saichu.jp).
受付日：2012 年 3 月 29 日，採択日：2012 年 10 月 16 日。

緒言

肺高血圧症 (pulmonary hypertension; PH) は心臓手術の独立したリスク因子として知られているが、非心臓手術のリスクに関してはあまり検討されていない。^{1,2} 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) は肺動脈内の慢性器質化血栓により重症の肺高血圧を呈する。血栓溶解療法は無効で、根治療法としては肺動脈血栓内膜摘除術 (pulmonary endarterectomy; PEA) が知られるが、手術非適応例では予後は不良である。³ 我々は PEA 不適応の CTEPH 患者に合併した Stage IA の肺腺癌に対して胸腔鏡下左上葉切除術を施行したところ、麻酔導入後に重症の肺高血圧が顕在化し、シルデナフィル・ボセンタン併用療法にて改善を認めた 1 例を経験した。CTEPH を合併した肺癌に対して肺葉切除術を施行した報告は調べた範囲ではなく、若干の考察を交えて報告する。

症例

症例：68 歳男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：胆石症。

生活歴：喫煙歴：なし、飲酒歴：ビール約 500 ml/日。

現病歴：2010 年 9 月頃より労作時呼吸困難感 (Medical Research Council; MRC 2°) があり、12 月に心エコーにて右心負荷・肺高血圧が認められた。また、胸部造影 CT にて両肺動脈に血栓を認め CTEPH と診断された。明らかな下肢静脈血栓は指摘されなかった。抗凝固療法 (ワルファリン 2.5 mg/日) が開始された。同時に左肺尖部に径約 30 mm の不整形陰影を指摘され、経気管支生検

およびその他の諸検査にて原発性肺癌 (腺癌)；cT1bN0M0 Stage IA の診断に至った。手術適応があると考えられたが、CTEPH のためリスクが高いと考えられ、当院へ紹介となった。

入院時現症：身長 157.2 cm、体重 61.4 kg。意識清明、体温 36.4°C、血圧 95/57 mmHg、脈拍 72/分、整、SpO₂ 97% (室内気)、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、口腔内発赤・腫脹なし、頸静脈怒張なし、hepatojuglar reflex なし、肺野清、心音 S1→S2→S3 (-) S4 (-)、心雑音なし、腹部：平坦軟、圧痛なし、四肢浮腫なし、神経学的異常所見なし。

入院時検査所見：BNP は 10.9 pg/ml と正常範囲内であった (Table 1)。胸部 X 線では左肺尖部に結節影を認めるものの、心陰影の拡大は認められなかった。胸部 CT では左上葉に周辺にスリガラス影を伴う結節影が認められ、画像所見から細気管支肺胞上皮癌の可能性も示唆された (Figure 1A, 1B)。縦隔にはリンパ節が散見されるが有意な腫大は指摘できなかった。術直前の dynamic 造影 CT では肺動脈本幹に粗大な血栓は指摘できなかったが、両下葉支や右中葉支などに血栓を疑わせる陰影欠損が認められた (Figure 1C, 1D)。肺血流シンチグラムでは右肺の集積が不均一に低下しており、左肺も末梢域主体に不均一に低下しており、多発肺塞栓として矛盾しない所見であった (Figure 2)。前医の心エコーでは推定右室収縮期圧 = 60 mmHg 程度と高度の PH を認めたが、約 3 ヶ月後当院で再施行した心エコー上は 35 mmHg にまで減少しており、明らかな右心負荷所見を認めず、左室壁運動も正常であった。下肢静脈エコーでは明らかな深部静脈血栓は認められなかった。6 分間歩行距離は 500 m であり、歩行後の SpO₂ の低下もなかった。心肺運動耐

Table 1. Main Examination Data

【Biochemistry】		【Coagulation】		【Blood cell count】	
TP	7.4 g/dl	PT (sec)	20.2 sec	WBC	7500/μl
Alb	4.3 g/dl	PT%	43%	Seg.	66.0%
Na	139 mEq/l	PT-INR	1.68	Band	0.0%
K	4.6 mEq/l	APTT	39.8 sec	LY	26.0%
Cl	103 mEq/l	D-dimer	<0.5 μg/ml	MO	5.0%
Ca	9.2 mEq/l			EO	1.0%
UN	15 mg/dl			BA	2.0%
Cr	1.0 mg/dl			RBC	488 × 10 ⁴ /μl
UA	3.6 mg/dl			Hb.	15.7 g/dl
T-Bil	0.7 mg/dl			Hct.	45.4%
AST	33 IU/l			Plt.	55.1 × 10 ⁴ /μl
ALT	30 IU/l				
LD	234 IU/l			【Incretion】	
ALP	272 IU/l			HbA1c	5.2%
γGTP	22 IU/l			BNP	10.9 pg/ml
CRP	<0.30 mg/dl				

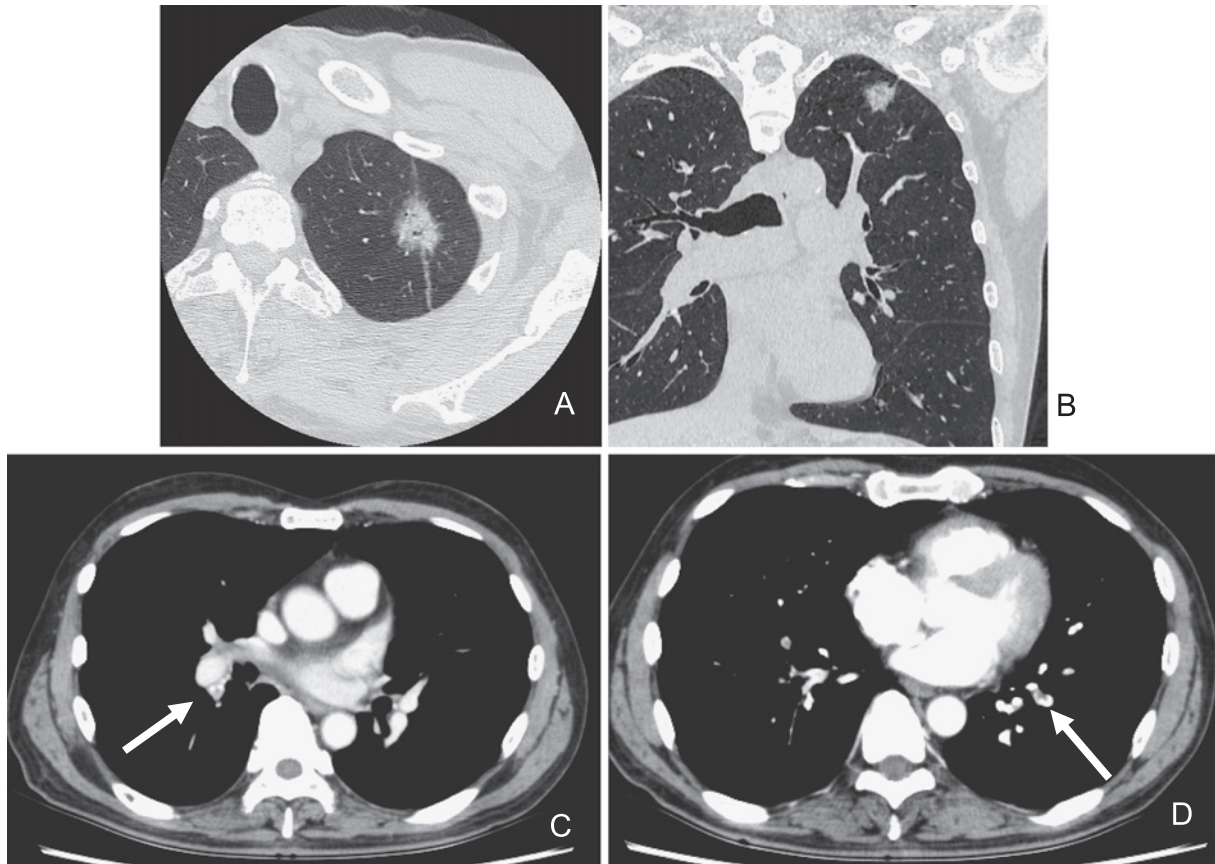


Figure 1. Chest computed tomography (CT) showed a tumor-like shadow of 3 cm in diameter at the apex of the left lung (A, B). In dynamic contrast CT, we could not find any gross thrombus in the main pulmonary trunk (C), but there were contrast shadow defects in both lower lobes and right middle lobe, which suggest thrombi (D). Arrows indicate a possible thrombus in the pulmonary artery both lower lobes.

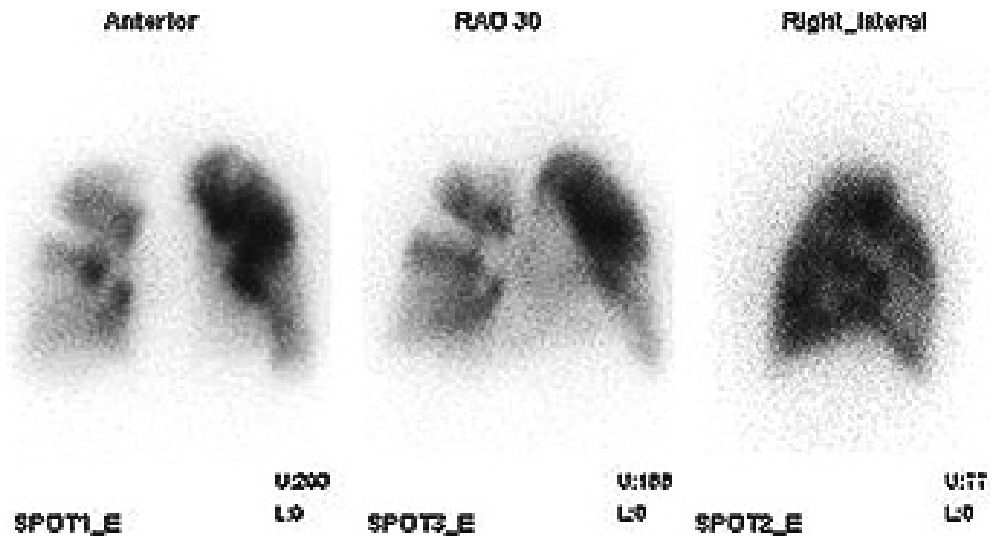


Figure 2. Pulmonary perfusion scintigraphy showed that accumulation in the right lung and left peripheral lung declines unevenly.

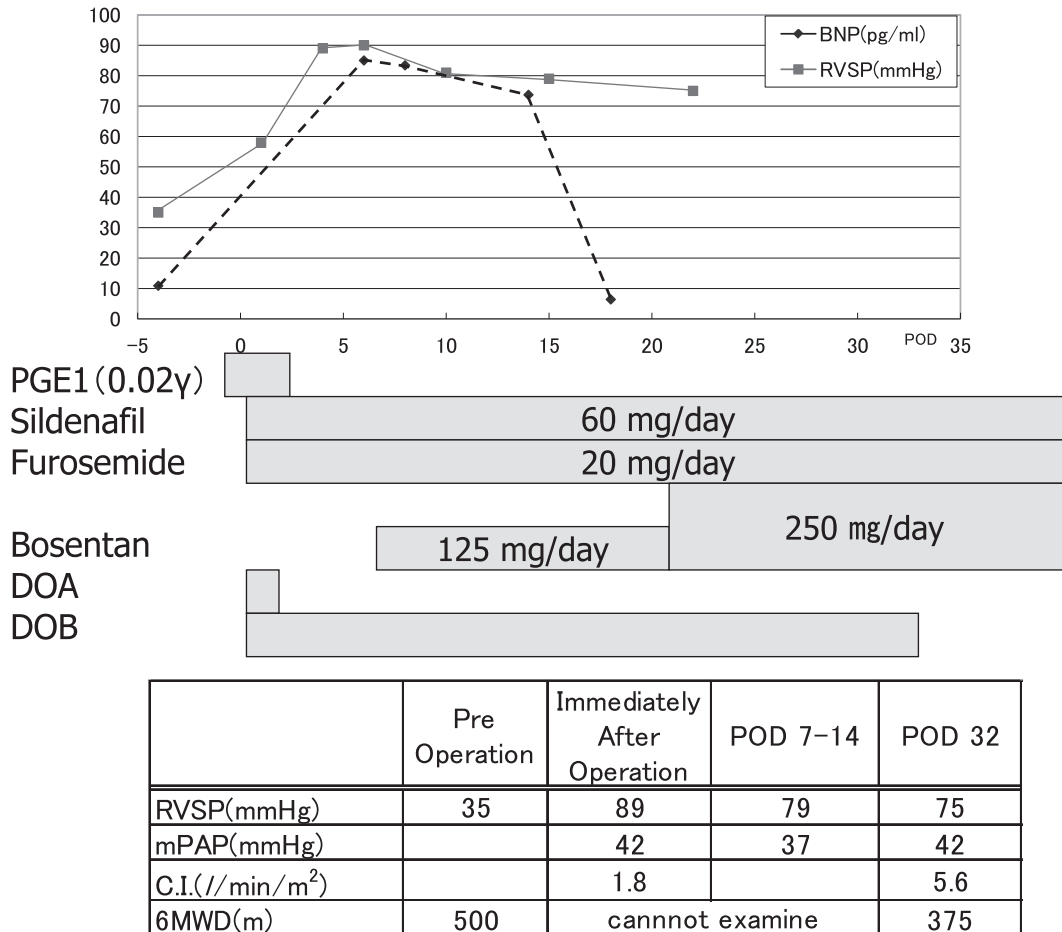


Figure 3. Main perioperative situation of this case. We plotted right ventricular systolic pressure (RVSP) and brain natriuretic peptide (BNP). Below we listed the main medication and examination data. PGE1: prostaglandin E1, DOA: dopamine, DOB: dobutamine, mPAP: mean pulmonary arterial pressure, C.I.: cardiac index, 6MND: 6 minutes-walk distance.

容能検査では最大酸素摂取率は 17.9/ml/kg/min で年齢正常の 75% であった。

入院後経過：胸部造影 CT にて肺血栓が前医に比べて改善傾向にあったこと、BNP が正常であり心エコーでも右心負荷の改善が認められたこと、運動耐容能が保たれていたことから、CTEPH は軽症であり、周術期リスクは低いと考えた。術前に下大静脈フィルターを挿入して肺血栓塞栓症の増悪を予防した上で胸腔鏡下左上葉切除術を施行した。

術後の経過を Figure 3 に示す。全身麻酔導入後に右心カテーテルを挿入したところ、平均肺動脈圧 40~50 mmHg と当院初診時と比べ比較的軽度の PH を認めた。縮小手術も考慮されたが根治的意義を担保するためと、PH は全身麻酔導入に伴う肺胞内圧の不均等分布の変化に伴う肺循環への影響と考えられ、体血圧、酸素飽和度などは安定していたことから左上葉切除が可能であると判断し、プロスタグランジン (PG) E1 0.02 γ を静脈内投

与を行いながら、術中血圧、酸素飽和度などに著明な変化がないことを確認しながら手術を終了した。しかし麻酔離脱後も PH が持続し、心拍出量も低下し、低酸素血症も術前に比べて悪化していた。術後第 34 病日に施行した胸部造影 CT では明らかな肺動脈内血栓の増加は認めず、急性肺塞栓の合併よりも CTEPH に関連する PH の増悪と考えた。血行動態安定のためにドパミン (DOA) およびドブタミン (DOB) を導入し、さらに PH に対してシルデナフィル 1 日 60 mg 内服を開始した。術後 1 週間後にボセンタン 1 日 125 mg を導入し、さらに 2 週間後に 250 mg へ増量した。心エコーなどでの肺動脈圧の改善は認められなかったが、心拍出量の改善に伴い総肺抵抗 (total pulmonary resistance; TPR) は術直後 1864 dyne.sec.cm-5 から術後 32 病日には 599 dyne.sec.cm-5 と改善を認め、WHO 肺高血圧症機能分類でも術後第 14 病日にはクラス 3 ないし 4 であったが、術後 30 日目以降にはクラス 2 まで改善した。在宅酸素 (安静時 1 l/分、労

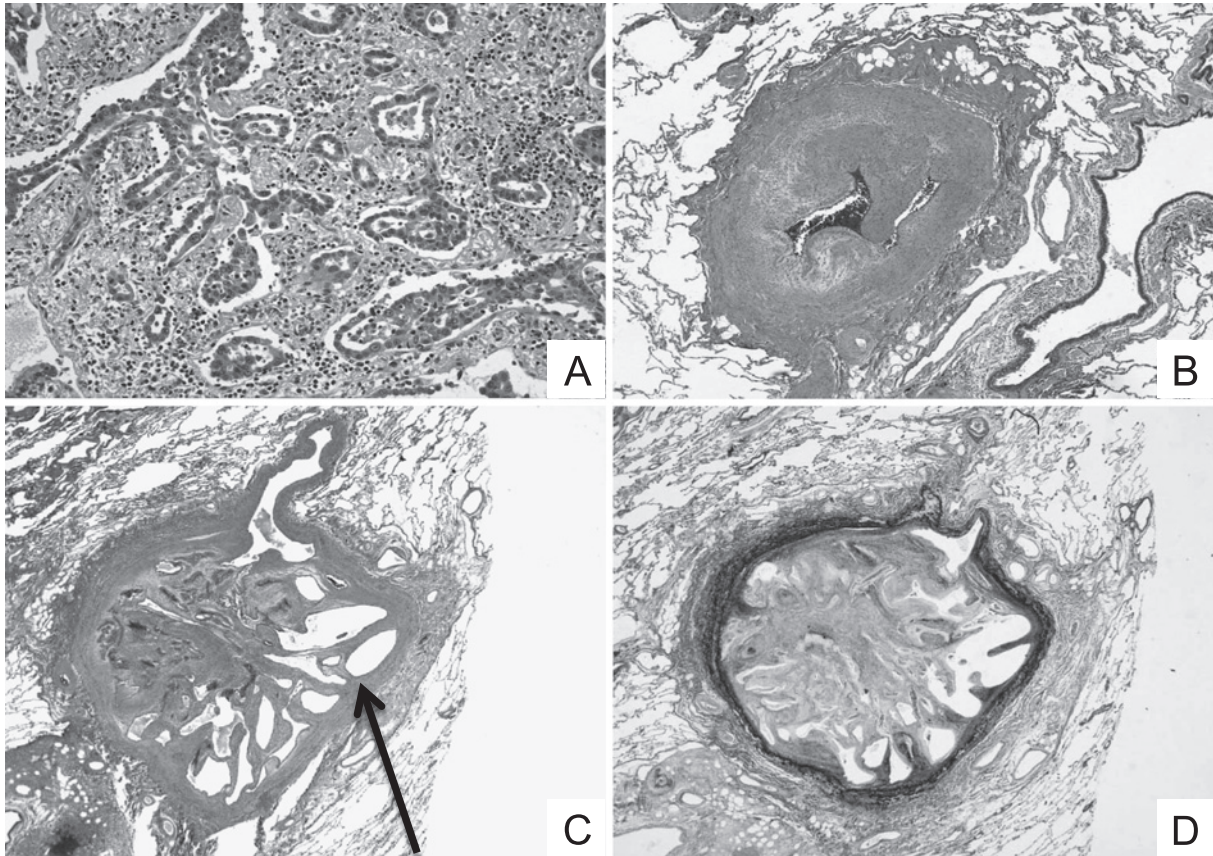


Figure 4. Pathology of this case obtained by the resected specimen. (A) Hematoxylin eosin (H.E.) stain of the tumor showing adenocarcinoma, mixed subtypes (bronchioloalveolar carcinoma, non-mucinous type + acinar carcinoma). (B-D) H.E. stain and Elastica van Gieson stain of the artery around the tumor. There is pleural and subpleural fibrosis, and atherosclerosis with organized thrombus and recanalization of arterioles (arrow) suggesting thrombotic arteriopathy.

作時 21/分) の併用にて退院可能となった。

手術検体の病理所見を Figure 4 に示す。腫瘍組織では adenocarcinoma, mixed subtypes (bronchioloalveolar carcinoma, non-mucinous type (70%) + acinar carcinoma) であり, pT2aN0M0 (Stage IB) との診断であった。腫瘍近傍では動脈壁の内膜肥厚および、器質化血栓と内腔の閉塞後再疎通像 (Figure 4C 矢印) と思われる血管腔を認めており, CTEPH と考えて矛盾しない所見であった。

考 察

PH は最近では 5 群に分類され, CTEPH は独立した原因疾患 (Group 4) として分類されている。⁴ 本症例は経過および胸部造影 CT および肺血流シンチグラムを含む画像検査, 心エコーより CTEPH と考えられ, 術後病理組織検査でも同診断が支持された (Figure 4)。

PH の存在と非心臓手術のリスクの検討は十分ではない。非心臓手術を受けた PH 患者 145 名の報告では術後 30 日以内の短期合併症は 42% に発生し, 死亡率も 7%

と低いことが示されている。² 術後死亡の要因として呼吸不全 (60%), 右心不全 (50%) が重要な位置を占める。本症例でも肺血栓塞栓症の既往, 高リスク手術, 麻酔時間, 術中の昇圧剤使用, 一酸化窒素 (NO) 非使用麻酔などのリスク因子が該当し, 術後に合併症が生じるリスクは低くはなかったことが予想される。^{5,6} さらに, CTEPH を含む成人 PH 合併肺癌患者に対する肺葉切除術のリスクについて言及されている文献は, 我々が渉猟した範囲では認めなかった。具体的には肺動脈圧のみならず, 心拍出量低下や右心不全徴候の有無などがリスクを高めることが推察される。

PH の治療薬として, 最近ではプロスタサイクリン, エンドセリン受容体拮抗薬, PDE-5 阻害薬が知られている。PDE-5 阻害薬であるシルデナフィルは経口薬であり投与しやすく, 心不全の改善効果もあるため,⁷ 本症例のように心不全を伴う PH に有効と考えられる。また, CTEPH での低酸素血症の機序として換気血流不均衡が大きく関与しており, 換気血流不均衡を改善しうるシルデナフィルは薬物学的にも有効性が期待できると考え,

本症例では第一選択薬としてシルデナフィルを導入した。⁸しかし、各薬剤単独での運動耐容能および肺動脈圧の改善効果は決して十分ではない。⁹そのため併用療法の効果が検討されているが、どの治療法が最善であるかを決定するには至っていない。¹⁰本症例においてはシルデナフィル導入後に、エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンを併用した。ボセンタンはCYP3A4の誘導作用があり、シルデナフィルはこれにより代謝されるため、この2剤の併用については薬物相互作用の面から懸念があるとされており、実際にシルデナフィル内服中にボセンタンを併用することで用量依存的にシルデナフィルの血中濃度が低下することが示されている。¹¹しかし実際にはシルデナフィルとボセンタンの併用は有効とするものが多い。¹⁰本症例においても肺動脈圧の改善は十分ではなかったが、運動耐容能の改善を認めた。この改善には手術侵襲からの回復で左心機能の回復や術後胸水の減少も関与している可能性はあるが、使用した2剤の肺血管抵抗降下作用による心拍出量増加も関与していると考えられる。これら2剤の併用の有効性に関してはより大規模な臨床試験が今後行われることが期待される。

なお、本症例においては術前に予測されたPHの重症度と術後の肺高血圧の重症度に解離が生じた。この理由として以下の点が考えられる。1つは全身麻酔導入ならびに左上葉切除に伴う増悪である。術前の肺血流シンチグラムから肺血管床はかなり減少していたと思われ、全身麻酔導入に伴う肺胞内圧の不均等分布の変化に伴う肺循環への影響、および左上葉切除に伴うさらなる肺血管床の減少がPHの顕在化に結びついたと考える。健常肺では片肺切除後でも肺動脈圧は正常に保たれ、実験モデルでも片肺の2/3以上破壊されないとPHは招来されないと報告されている。¹²しかし、本症例のように元々の肺血管床が少ないと考えられる場合は通常より軽度の肺血管床の減少が影響することは十分推測される。もう1つは術前の、特に心エコーなどの非侵襲的評価方法の問題である。PHにおけるドップラー法を用いた心エコーによる肺動脈圧の推定は実際に右心カテーテルを用いて実測したそれと、概ね相関するものの、軽めにmPAPを推定してしまう場合も少なくなく注意が必要とされる。¹³本症例においては術前CT、心エコー所見、BNP、運動耐容能が改善していたことから、術前に右心カテーテルによる詳細な評価を行わなかった。しかし麻酔導入以前よりPHが持続していた可能性は否定できず、また肺血流シンチグラム上比較的血流の保たれている左上葉を切除するのであるから、術前に、特に左上葉支を遮断した上での測定も含めた右心カテーテルによる肺動脈圧の測定を行うべきであったことが反省点として挙げられる。

結 語

肺癌術後にCTEPHが増悪し、シルデナフィルとボセンタンの併用を行い、軽快退院できた1例を経験した。肺切除後のPH増悪に対するシルデナフィル・ボセンタン併用療法の報告は調べた範囲ではなく、今後の検討が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の手術ならびに患者管理にご尽力いただいた東京都済生会中央病院内科浅井洋一郎先生、齋藤誠人先生、同循環器科蘆田健毅先生、同呼吸器外科日野裕美先生、小林零先生に深く感謝いたします。

REFERENCES

- Rodriguez RM, Pearl RG. Pulmonary hypertension and major surgery. *Anesth Analg*. 1998;87:812-815.
- Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, Chandrasekaran K, McGoon MD. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1691-1699.
- Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1457-1464.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(Suppl):S43-S54.
- Harnett M. The parturient with systemic disease. In: Chestnut DH, ed. *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2004:710-711.
- 山本有紀, 森野良蔵, 野村 実, 尾崎 眞. 原発性肺高血圧症合併妊婦に対する帝王切開術の麻酔経験. *日本臨床麻酔学会誌*. 2007;27:343-347.
- Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2005;11:214-222.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:895-900.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-2157.
- Mukherjee B, Howard L. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: do we have the right strategy? *Expert Rev Respir Med*. 2011;5:191-205.
- Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:107-112.

12. 石橋正義, 吉田 稔. 肺性心: 診断と治療の進歩 I-1. 概念と発生機序. 日内会誌. 1993;82:789-793.
13. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179:615-621.