

表題：慢性閉塞性肺疾患としての検査中に診断された慢性肺血栓塞栓症の2例

著者名：土田朋子(17039)<sup>1)</sup> 岩田敦子(18029)<sup>2)</sup> 廣瀬裕子(17266)<sup>1)</sup> 深堀 範  
(18004)<sup>1)</sup> 河野哲也(14966)<sup>3)</sup> 福島千鶴(03201)<sup>1)</sup> 松瀬厚人(7775)<sup>1)</sup> 河野  
茂(133)<sup>1)</sup>

1) 長崎市坂本1丁目7番1号 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫  
学講座 (第二内科)

2) 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1 大分大学医学部感染分子病態制御学講  
座 (内科学第二)

3) 長崎市葉山1-3-12 医療法人光晴会病院 内科

要旨：慢性閉塞性肺疾患(COPD)としての検査中に診断された慢性肺血栓塞栓症の2例を報告する。症例1は喫煙歴のない69歳女性で労作時呼吸困難が持続し、閉塞性換気機能障害と胸部CTの気腫性変化からCOPDと診断されていた。増悪する呼吸困難の精査目的に入院中に、肺換気血流シンチと肺動脈造影で慢性肺血栓塞栓症と診断された。症例2は喫煙歴を有する70歳男性で労作時呼吸困難が持続しCOPDの診断で抗コリン薬の吸入治療を開始されるも改善しなかったため精査を行った。Ⅱ型呼吸不全と胸部CT上気腫性変化は認められたが、閉塞性換気機能障害は認められなかった。肺換気血流シンチと肺動脈造影で慢性肺血栓塞栓症と診断された。これらの症例のように、慢性肺血栓塞栓症はCOPDに合併した場合診断が難しく、又COPDに類似した症状・所見を示すことも多く、症状が進行するCOPDの診療を行なう際に念頭に置くべき重要な疾患と考えられたため報告する。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患，慢性肺血栓塞栓症，肺換気血流シンチ

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chronic pulmonary thromboembolism, Pulmonary ventilation and perfusion scintigram

短縮表題：COPD の検査中に診断された慢性肺血栓塞栓症の 2 例

## 緒言

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD）は今後、世界的に罹患率、死亡率が増加することが指摘されている重要な呼吸器疾患で、2020年には世界で3番目に頻度の高い死因になると予測されている<sup>1)</sup>。COPD患者では、喫煙や加齢に伴うさまざまな併存症をもつ場合が多く<sup>2)</sup>、COPDの存在により他疾患の危険因子が増加する<sup>3)</sup>。慢性肺血栓塞栓症においてCOPDは予後規定因子の1つとされるが<sup>4)</sup>、安定期および増悪期のCOPD患者における肺血栓塞栓症の診断は困難であり臨床の場で過小評価されていることも多い<sup>5)</sup>。又、慢性肺血栓塞栓症が労作時呼吸困難等のCOPDに類似した症状を示すことも多く、両疾患の鑑別は重要である。今回我々はCOPDとしての検査中に診断された慢性肺血栓塞栓症の2例を経験したので報告する。

## 症例

症例1：68歳，女性

主 訴：平地歩行時の呼吸困難

既往歴：特記事項なし

喫煙歴：なし

現病歴：2004年4月に労作時呼吸困難を自覚し近医を受診し、閉塞性換気機能障害と胸部CT上気腫性変化を認めCOPDが疑われたが症状が軽度であったた

め経過観察とされていた。2005年5月頃より平地歩行時にも呼吸困難を自覚するようになったため精査目的に当院へ入院となった。

現 症：身長:150 cm 体重:51.5 Kg 体温:36.4 °C 血圧:118/80 mmHg 脈拍:90 /分 整 呼吸数:25 /分 。胸部聴診上心音、呼吸音は正常で腹部所見に異常は認めなかった。左下腿に静脈瘤を認めた。

入院時検査所見 (Table 1) : D-dimer の上昇と血液ガスが room air で PaCO<sub>2</sub> 30.5Torr ,PaO<sub>2</sub> 59.9Torr と I 型の呼吸不全を呈していた。

肺機能検査 (Fig. 1) : 閉塞性換気機能障害と拡散障害を認めた。硫酸サルブタモールを用いた可逆性試験において 1 秒量の増加は認められず、COPD の病期は I 期と診断された。

胸部単純 X 線及び胸部 CT (Fig. 2) : 胸部単純 X 線では肺の過膨張や透過性の亢進は明らかではなかったが、両側の肺門部肺動脈陰影の拡大を認めた。胸部 CT 肺野条件では全肺野で軽度の low attenuation area(LAA)を認めた。図には示していないが、縦隔条件にて肺塞栓を疑わせるような血栓などは指摘できなかった。

入院後経過：閉塞性換気機能障害の精査として気道過敏性、可逆性試験を施行するも気管支喘息は否定的であり、胸部 CT 上気道内病変も認めなかった。入院時心電図で右心負荷が疑われ、心エコー検査で PH pattern と拡張期に心室中隔

の圧排像を認め、三尖弁逆流圧較差が 96mmHg と増加していた。肺の換気血流シンチ (Fig. 3) では、換気血流のミスマッチ欠損像を認め肺血栓塞栓症が考えられた。肺動脈造影 (Fig. 4) では右中葉枝の閉塞と下葉枝の途絶を認め、左肺動脈造影では明らかな閉塞血管は認めないものの上葉枝の亜区域枝レベルは全体的な血管本数の減少が疑われた。下肢 MRI では両側下腿 3 分枝の描出は不良で大伏在静脈の発達を認め深部静脈血栓症と診断された。右心カテーテル検査にて肺動脈圧 93/25(56)mmHg と著明な上昇も認められ、慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧症) と診断されワルファリンカリウムとベラプロストナトリウム (プロスタグランジン製剤) による治療を開始し 1 ヶ月後の右心カテーテル検査では肺動脈圧 57/20(34)mmHg と改善を認めた。原因として下肢深部静脈血栓症が考えられたが抗凝固療法開始後の下肢 CT と血栓シンチにて血栓形成を認めなかったため下大静脈フィルター挿入は行わなかった。在宅酸素療法を導入され O<sub>2</sub> 1.5L 経鼻投与で PaO<sub>2</sub> 83.1Torr PCO<sub>2</sub> 35.4Torr 程度で維持されており、自覚症状の改善を認めている。

症例 2 : 70 歳, 男性

主訴 : 平地歩行時の呼吸困難

既往歴 : 5 年前 直腸癌 8 年前より反復性うつ病

喫煙歴 : 20 本 × 35 年間

現病歴：2006年7月頃、労作時呼吸困難を自覚し近医を受診し、喫煙歴と症状より COPD が疑われ、抗コリン薬の吸入治療を開始されたが自己中止していた。2007年2月頃より平地歩行時にも呼吸困難を自覚し近医にて低酸素血症を認めため精査目的に当院へ入院となった。

現 症：身長:173 cm 体重:58.0 Kg 体温:36.0 °C 血圧:128/74 mmHg 脈拍:84/分 整 呼吸数:18/分。大動脈弁領域に収縮期雑音があり、喘鳴はなく呼吸延長と両側肺野で呼吸音の減弱を認めた。下肢浮腫は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 2)：D-dimer と FDP の上昇があり、血液ガス所見は O<sub>2</sub> 1L 投与下で PaO<sub>2</sub> 62.5Torr、PaCO<sub>2</sub> 47.4Torr と高炭酸ガス血症を伴う低酸素血症が認められた。

肺機能検査 (Fig. 5)：1秒量は正常範囲内だったが拡散能の低下が認められた。

胸部単純 X 線及び胸部 CT (Fig. 6)：胸部単純 X 線で両側肺野の過膨張所見と胸部 CT 肺野条件で肺野全体にびまん性に LAA が認められた。

入院後経過：入院時の心電図では右心負荷を疑わせる所見は認めなかったが、心エコー検査では右室による左室の圧排と三尖弁逆流圧較差の増加を認めた。肺換気血流シンチ (Fig. 7) では明らかな換気血流ミスマッチ像を呈しており、肺血栓塞栓症が考えられた。胸部造影 CT では右肺動脈本幹および左右肺動脈に

多発性の造影不良域を認め、肺動脈造影 (Fig. 8) では右肺動脈末梢部～右上葉動脈起始部に浮遊したような血栓があり上葉動脈の末梢は描出不良だった。左肺底動脈内にも陰影欠損や狭窄を認めた。心エコー上推定収縮期肺動脈圧が 65～75mmHg と著明な肺高血圧を認めたが、全身の循環動態は安定しており、下肢に明らかな血栓を認めなかったことよりヘパリンナトリウムによる抗凝固療法を開始した。治療開始後 5 日目のカテーテル検査では肺動脈圧は 37/4(20)mmHg と低下を認め、血液ガスは O<sub>2</sub> 2L 経鼻投与で PaO<sub>2</sub> 75.1Torr、PaCO<sub>2</sub> 49.0Torr であった。高炭酸ガス血症の持続、日中の傾眠傾向も認められたため睡眠時無呼吸症候群を疑い、夜間 SpO<sub>2</sub> モニタリングを施行したところ MEAN SpO<sub>2</sub>:89.5%、Lowest SpO<sub>2</sub>:75.0%、%SpO<sub>2</sub><90:46.1%(room air 下) であり睡眠中の低酸素状態が認められた。経鼻的持続陽圧呼吸療法を導入したところ徐々に高炭酸ガス血症の改善が認められた。以後は在宅酸素療法とワルファリンカリウムでの治療を継続されている。

## 考察

症例 1 は、喫煙歴がないため、原因は不明であるが軽症の COPD を有し、肺機能のわりに低酸素血症が強かったため COPD としての検査を行ったところ慢性肺血栓塞栓症の合併が明らかとなった。一方、症例 2 は当初、臨床的に COPD が強く疑われていたが肺機能上閉塞性障害が認められず、やはり COPD の検査



を進める中で慢性肺血栓塞栓症が診断された。両症例とも外来で漫然と症状や画像診断だけを行っていたら確定診断まで更に時間を要していたと考えられ、症状が進行する COPD の診断と治療における肺機能検査や循環器系検査は勿論のこと、症例によっては血液凝固系検査や換気・血流シンチなどの積極的な検査を行う重要性が示された。

高齢の患者が多い COPD では、複数の慢性疾患が併存することが多い。虚血性心疾患や肺癌などの喫煙に関連した疾患、肺高血圧と心不全などの合併症として発症する併存症などがあり<sup>6)</sup>、その中の1つとして肺血栓塞栓症が挙げられる。我が国における急性および慢性の肺血栓塞栓症の発生頻度は欧米と比較し少ないとされ、平成 9 年に施行された厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班が行った全国疫学調査成績では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の全国患者数は 450 名と報告されている<sup>7)</sup>。発症年齢分布は 10～80 歳代まで広く、平均年齢は 55 歳前後とされ、男女比は 1:1.7 と女性で頻度が高い。慢性肺血栓塞栓症は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に狭窄・閉塞を起こした疾患の総称で、その定義として「6 ヶ月以上にわたって肺血流分布ならびに肺循環動態が大きく変化しないことが明らかな症例」とする基準が用いられることが多い<sup>8)</sup>。慢性肺血栓塞栓症は①急性肺血栓塞栓症でその急性期に血栓溶解が不十分であったため長時間にわたって血栓の残存が認められる症例、②急性肺血栓塞栓症に類似した急

性の血栓塞栓発作を反復する症例、③血栓により閉塞した肺動脈の範囲が広く、肺高血圧（肺動脈平均圧が 25mmHg 以上）を合併する症例、の 3 つに分けられる<sup>9)</sup>。今回の 2 症例はいずれも③のタイプと考えられるが、厳密には慢性肺血栓塞栓症と診断するためには、診断後 6 ヶ月以上の経過観察と慢性安定期の肺動脈平均圧 25mmHg 以上が右心カテーテル所見で示される必要があり、本症例ではその基準を満たさなかった。しかし経過や心エコー上の所見から臨床的に慢性肺血栓塞栓症と考えられた。血栓形成の要因として両症例とも先天性凝固線溶系異常、抗リン脂質抗体症候群は否定的であった。

COPD と慢性肺血栓塞栓症の関連について、呼吸困難などの症状が COPD と似かよっているため誤って診断されたり、過小評価されていることが多い<sup>5)</sup>。しかし我々が検索した範囲では肺血栓塞栓症を急性と慢性とで区別し、慢性肺血栓塞栓症と COPD の合併頻度を明確に提示している文献は見られなかった。実際には COPD の増悪で死亡した患者の検死結果で、いくつかの報告のうち最高 30%で肺血栓塞栓症が認められたとされる<sup>10)</sup>。Tillie-Lebiond ら<sup>11)</sup>の報告では原因不明の COPD 増悪で入院歴のある患者のうち 25%が肺血栓塞栓症と診断され、関連因子として血栓塞栓症の既往、悪性疾患、少なくとも 5Torr 以上の PaCO<sub>2</sub> の低下があげられている。

COPD 患者が肺血栓塞栓症を合併する機序に関しては以下のような説がある。

動脈血酸素分圧が 60Torr 以下の低酸素状態が続くことが直接肺血管を収縮させたり、肺血管内皮機能に障害を与えるとされる。血管内皮細胞由来拡張因子（endothelium-derived relaxing factor : EDRF）である一酸化窒素（nitric oxide : NO）の役割として肺循環において血管平滑筋の弛緩、血小板凝集の抑制作用が考えられており、喫煙は肺動脈の内皮型 NO 合成酵素の活性を障害することが知られている<sup>1 2)</sup>。また、NO と同様に血管内皮細胞より産生されるプロスタサイクリンも抗凝固作用を有しており<sup>1 3)</sup>、低酸素血症により肺動脈血管内皮細胞からの NO、プロスタサイクリン産生が抑制されることも低酸素血症に伴う多血症に加えて血栓形成傾向をもたらすと考えられている。

近年 COPD において慢性炎症が全体的影響の原因と考えられ、CRP,fibrinogen、TFN- $\alpha$  などの様々な炎症マーカーの増加が認められている<sup>1 4)</sup><sup>1 5)</sup>。また、COPD の増悪の危険因子として肺機能の低下だけでなく全身炎症の持続があげられており<sup>1 6)</sup> 全身炎症をおさえることは COPD の急性増悪を減少させるだけでなく循環器疾患を始めとする全身の合併症を減少させるための管理に必要であると考えられる。

COPD と慢性肺血栓塞栓症とでは治療方針が異なり、又 COPD 単独の場合より COPD に慢性肺血栓塞栓症が合併した場合は予後が悪いことが予測され、病歴や身体所見、画像から COPD が疑われるが血液ガスや肺機能検査所見に解離

がある場合は慢性肺血栓塞栓症も念頭におき、積極的に凝固系の検査や循環器系の検査を行うことが重要と思われた。

本論文の要旨は第58回日本呼吸器学会九州地方会総会(2007年6月,長崎)にて発表した。

## 引用文献

- 1) Murray CJ, Lopez AD : Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020 : global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349 : 1498–1504.
- 2) Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al: Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4): 2099–2107.
- 3) Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(4): 367–370.
- 4) Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al: Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818–823.
- 5) Akgun M, Meral M, Onbas O, et al: Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism. *Respiration* 2006; 73: 428–433.
- 6) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2006.
- 7) Nakamura M, Okada O, Sakuma M, et al: Incidence and clinical

characteristics of chronic pulmonary thromboembolism in Japan compared with acute pulmonary thromboembolism; results of a multicenter registry of the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Circ J* 2002; 66: 257–260.

- 8) 中西宣文：慢性肺血栓塞栓症. *呼吸器科* 7 2005; 585–593.
- 9) 呼吸不全に関する調査研究班：特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）. 難病の診断と治療指針. 疾病対策研究会編 東京六法出版社, 東京, 2001, p451–462.
- 10) Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, et al, Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. A prospective study. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 123: 32–36.
- 11) Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al: Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390–396.
- 12) Su Y, Han W, Giraldo C, et al: Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19 : 819–825.

- 13) Geraci MW, Gao B, Shepherd DC, et al: Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999; 103 :1509–1515.
- 14) Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
- 15) Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, et al: Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008; 133: 350–357.
- 16) Fabbri LM, Rabe KF: From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797–799.

## 図の説明

Fig. 1 Flow volume curve and Pulmonary function test (case 1)

Fig. 2 Chest radiograph on admission in case 1 showing hyperlucent area in the right upper lung field and dilatation of the pulmonary arteries.

Chest computed tomogram on admission showing multiple low attenuation area in the lung fields.

Fig. 3 Pulmonary ventilation and perfusion scintigrams show multiple pulmonary perfusion defects with preserved ventilation scans.

Fig. 4 Pulmonary angiography shows the occlusions of right middle lobe branch and lower lobe branch. Hypovascularity was suspected in left upper lobe.

Fig.5 Flow volume curve and Pulmonary function test (case 2)

Fig.6 Chest radiograph on admission in case 2 showing expanded and hyperlucent lung, and opacification in the right upper lung field. Chest computed tomogram on admission showing multiple low attenuation area in the lung fields.

Fig.7 Anterior lung ventilation scan showing defect radioactivity of the right upper lobes. Multiple pulmonary perfusion defects



were present in both lungs.

Fig. 8 Pulmonary angiography shows moving thrombus in right pulmonary artery with hypovascularity in right upper lobe branch.

英文抄録

Two cases of chronic pulmonary thromboembolism diagnosed in clinically evaluating as chronic obstructive pulmonary disease

Tomoko Tsuchida, Atsuko Iwata, Hiroko Hirose, Susumu Fukahori, Tetsuya

Kawano, Chizu Fukushima, Hiroto Matsuse and Shigeru Kohno

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of

Medicine

#### ABSTRACT

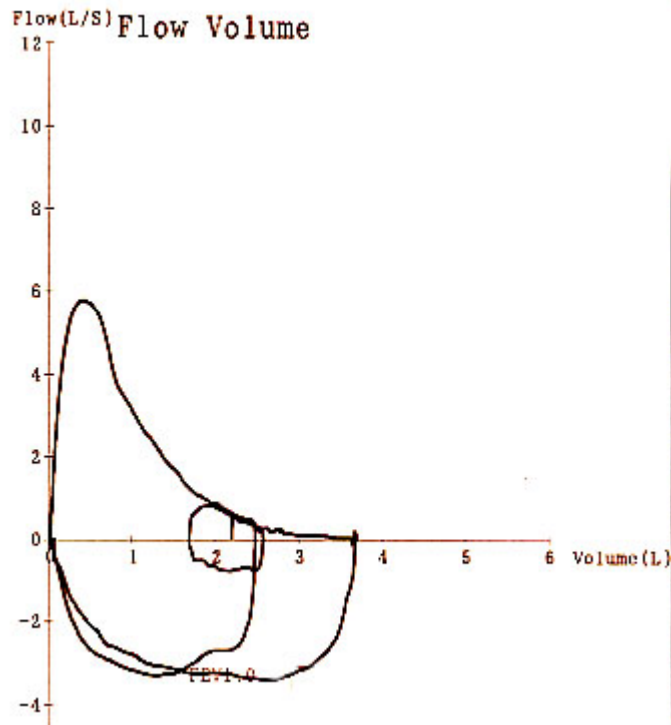
Two cases of chronic pulmonary thromboembolism accidentally diagnosed in clinically evaluating COPD are reported. Case 1, 69 years old and never smoked female, was diagnosed as COPD since she had exertional dyspnea with obstructive pulmonary dysfunction and multiple low attenuation areas in chest CT. Pulmonary ventilation and perfusion scintigram showed mismatched defects and she was finally diagnosed as chronic pulmonary thromboembolism (CPTE). Case 2, 70 years old and ex-smoked male, was also previously diagnosed as COPD. He had exertional dyspnea, hypoxemia and multiple low attenuation areas in chest CT. Nonetheless his pulmonary

function was normal. Pulmonary ventilation and perfusion scintigram showed mismatched defects and pulmonary angiography identified floating thrombus in pulmonary artery. Thus he was diagnosed as CPTE. Diagnosis of CPTE in COPD is not easy. Physicians should recognize CPTE could be associated with COPD and perform further examination including pulmonary ventilation and perfusion scintigram when patients do not show typical results and/or adequately respond to conventional therapy for COPD.

Table1 Laboratory findings on admission in case 1

Hematology			Biochemistry			Coagulation		
WBC	9600	/ $\mu$ l	CRP	0.18	mg/dl	PT	86	%
Neut	71	%	AST	25	IU/L	APTT	31.5	sec
Ly	21	%	ALT	35	IU/L	Fib	282	$\mu$ g/ml
Eo	3	%	ALP	176	IU/L	D-dimer	1.7	$\mu$ g/ml
Hb	13.3	g/dl	LDH	222	IU/L	FDP	2.5	mg/dl
RBC	$460 \times 10^4$	/ $\mu$ l	T-Bil	0.7	mg/dl	TAT	4.5	ng/ml
Ht	40.1	%	TP	6.6	g/dl	AT-III	97	%
Plt	$24.8 \times 10^4$	/ $\mu$ l	Alb	4.0	g/dl	Others		
Arterial blood gas (room air)			BUN	16	mg/dl	ANA	<20	
pH	7.444		Cr	0.8	mg/dl	Lupus anticoagulant	-	
PaCO2	30.5	Torr	Na	141	mEq/L	Protein S activity		
PaO2	59.9	Torr	K	4.0	mEq/L		115	%
HCO3 <sup>-</sup>	20.6	mEq/L	Cl	107	mEq/L	a CL- $\beta$ 2GPI antibody		
BE	-2.1	mEq/L					<1.7	U/ml
AaDO2	52.4	Torr						
SaO2	91.1	%						

Fig. 1



### Lung function tests

VC	3.73	L
%VC	168.1	%
FEV <sub>1.0</sub>	2.10	L
%FEV <sub>1.0</sub>	113.0	%
FEV <sub>1.0</sub> /FVC	56.9	%
%DLco	55.7	%
DLco/VA	2.221	mL/M/mmHg/L

Fig. 2

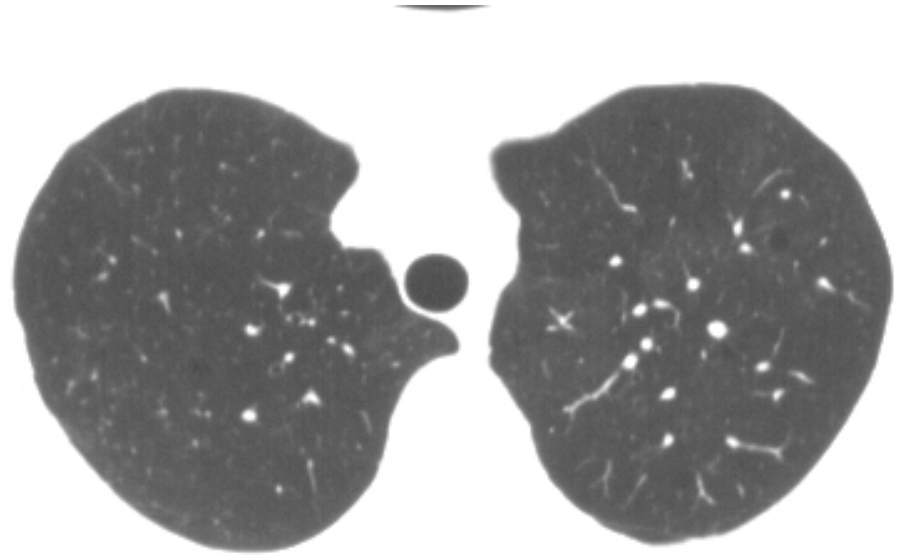


Fig. 3

ventilation



perfusion



Fig. 4

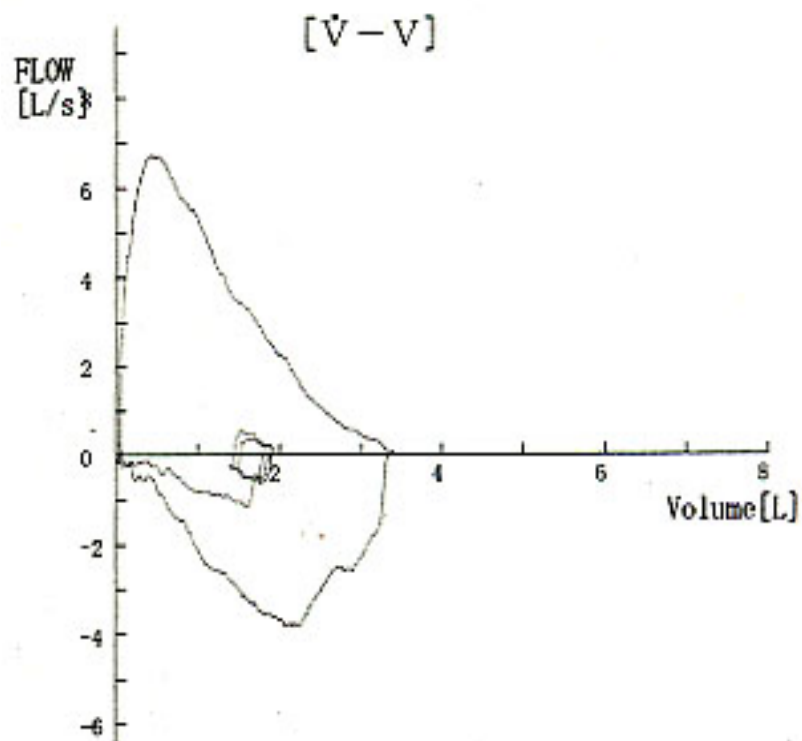




**Table2 Laboratory findings on admission in case 2**

Hematology		Biochemistry			Coagulation		
WBC	5200/ $\mu$ l	CRP	0.87	mg/dl	PT	86	%
Neut	69 %	AST	12	IU/L	APTT	27.1	sec
Ly	23 %	ALT	6	IU/L	D-dimer	10.7	$\mu$ g/ml
Eo	2 %	ALP	286	IU/L	FDP	22.2	mg/dl
Hb	13.6 g/dl	LDH	230	IU/L	TAT	12.2	ng/ml
RBC	$489 \times 10^4 / \mu$ l	T-Bil	0.5	mg/dl	AT- III	70	%
Ht	43.5 %	TP	6.7	g/dl			
Plt	$23.4 \times 10^4 / \mu$ l	Alb	4.0	g/dl	Others		
Arterial blood gas		BUN	23	mg/dl	ANA	$\times 20$	
	(O2 1L/min nasal)	Cr	1.04	mg/dl	Lupus anticoagulant	-	
pH	7.367	Na	143	mEq/L	Protein S activity		
PaCO2	47.4 Torr	K	4.5	mEq/L		111 %	
PaO2	62.5 Torr	Cl	107	mEq/L	a CL- $\beta$ 2GPI antibody		
HCO3 <sup>-</sup>	26.6 mEq/L					<1.2	U/ml
BE	1.2 mEq/L						
AaDO2	30.5 Torr						
SaO2	91.5 %						

Fig. 5



### Lung function tests

VC	3.53	L
%VC	103.2	%
FEV <sub>1.0</sub>	2.86	L
%FEV <sub>1.0</sub>	108.3	%
FEV <sub>1.0</sub> /FVC	79.4	%
%DLco	33.7	%
DLco/VA	1.14	mL/M/mmHg/L

Fig. 6

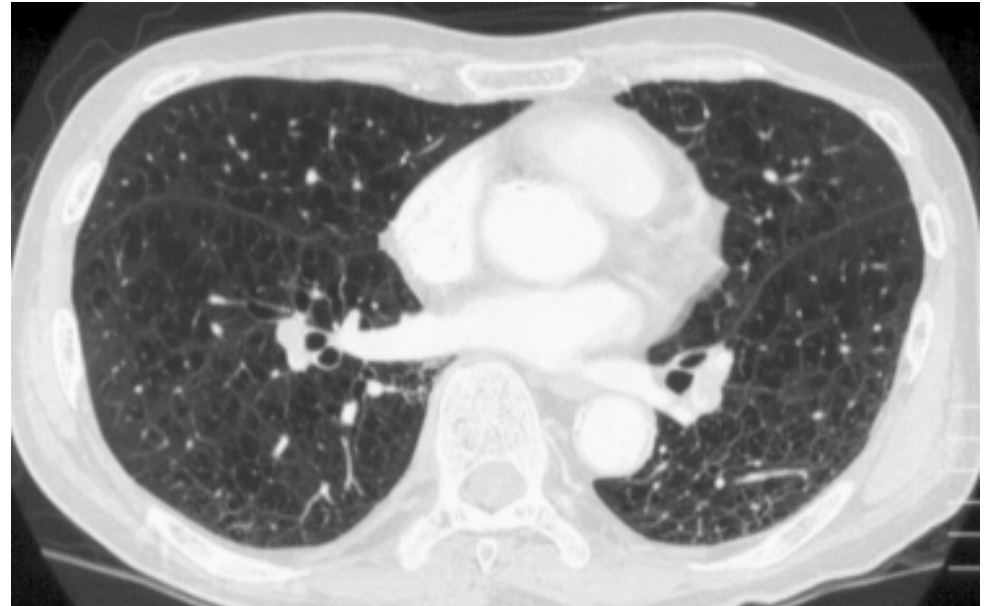


Fig. 7

ventilation



perfusion



**Fig. 8**

