



# High Perfusion Pressure as a Predictor of Reperfusion Pulmonary Injury after Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Kinutani, Hiroto

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2016-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6679号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006679>

※ 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

### High Perfusion Pressure as a Predictor of Reperfusion Pulmonary Injury after Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈バルーン形成術後の  
高い再灌流圧は再灌流性肺障害の予測因子となる

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)

絹 谷 洋 人

## 【背景と目的】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) は、肺動脈内に形成された器質化血栓により狭窄を来とし、肺血管抵抗が増大する結果、重篤な肺高血圧症や右心不全を引き起こす疾患である。平均肺動脈圧 50 mmHg 以上の CTEPH 患者に対して適切な治療介入が行われなければ、5 年生存率は 10%と報告されている。CTEPH に対する外科手術である肺動脈内膜摘除術 (pulmonary endarterectomy; PEA) は、劇的に肺動脈圧を下げ、予後を改善し得る確立された治療法である。しかしながら、肺動脈末梢型血栓に対する PEA は、中枢型血栓に比べて効果が乏しく、手術死亡率が高いことが報告されている。実際、CTEPH 患者の約 40%は、末梢型血栓や他の合併症により、手術適応とならないことが報告されており、CTEPH 非手術適応例に対する治療法の開発が望まれてきた。

2001 年に Feinstein らが 18 名の CTEPH 患者に対して初めてバルーン肺動脈形成術 (balloon pulmonary angioplasty; BPA) を行ったが、高い死亡率が問題となり標準治療とはならなかった。近年、本邦を中心に CTEPH 非手術適応例に対する BPA の有効性が見直されるようになってきた。肺動脈区域枝以下の末梢病変をひとつひとつ丁寧にバルーン拡張することにより狭窄を解除すると、肺循環動態の改善と運動耐容能の回復が得られると報告されている。しかし、BPA の合併症として再灌流性肺障害 (reperfusion pulmonary injury; RPI) が大きな問題として残っている。RPI は、BPA 後の 53-64%に発生する、肺水腫と肺出血およびそれらの混在した病態である。血痰や低酸素血症を引き起こし、重篤な場合は致死的となるが、RPI の発生機序については不明な点が多い。肺動脈の狭窄を解除した後、肺組織に高い再灌流圧がかかることが原因として考えられてきたが、実際に BPA 前後で狭窄部の肺動脈圧を測定した研究はない。そこで我々は、BPA が局所の肺動脈圧にどのような影響を与えるかを検討するとともに、局所における肺動脈圧変化が RPI の予測因子となるかを検討した。

## 【方法】

### 対象

2012年10月から2015年4月までに、神戸大学病院でCTEPHと診断された48人の患者のうち、肺動脈の血栓病変の部位、年齢、合併疾患から、19人がPEA手術の適応、29人が非適応と診断された。非手術適応例の29人に対してBPAを予定し、本研究の対象とした。

### 血行動態と運動耐容能の評価

入院後、初回のBPAを行う前に右心カテーテル検査を行い、肺動脈圧、右房圧、肺動脈楔入圧を測定し、肺血管抵抗、心拍出量(Fick法)を算出した。また6分間歩行距離とWHO機能分類を測定した。BPA施行1週間後に同様の測定を行い、効果判定を行った。

### BPA手技

バルーンによる過拡張を防ぐため、血管内超音波で肺動脈狭窄部の血管径を測定し、血管径の90%を超えないサイズのバルーンを用いて、肺動脈の器質化血栓による狭窄に対し拡張術を行った。手技日1日(1セッション)につき、3-5区域枝に対するBPAを行い、1週間の間隔をあけて、他の肺動脈狭窄病変に対して再度BPAを施行した。平均肺動脈圧が正常化するまでBPAのセッションを繰り返した。

### BPA前後における局所肺動脈圧測定とその解析

バルーンで狭窄部を拡張する前後に、ブレッシャーワイヤーの圧センサーで狭窄部の近位と遠位の肺動脈圧を測定した。狭窄部より近位の平均肺動脈圧をPp、狭窄部より遠位の平均肺動脈圧をPd、狭窄部近位と遠位の圧比をPp/Pdと定義し、またPdの増加値を算出した。

### RPIの診断

BPAによって、拡張した肺動脈にRPIが合併するかどうかを調べるため、BPAの4時間後に胸部CTを撮影した。胸部CTで、BPAで拡張した肺動脈の肺区域におけるCT値の増強を認めた場合をRPIありと定義した。RPIを発症した病変(RPI陽性群)と発症しなかった病変(RPI陰性群)において、各指標の差異を比較検討し、RPI発症に対する予測因子を多変量解析にて検討した。

## 【結果】

### 患者背景ならびにBPAによる血行動態と運動耐容能の変化

非手術適応の患者29人のうち、1人がBPA施行前に感染症で死亡したため、28人に対して合計84セッション(平均 $3.0 \pm 1.4$ セッション)のBPAを施行した。患者は女性が19人(67.9%)、平均年齢 $64.8 \pm 12.1$ 歳であった。BPA後では、BPA前に比べて、6分間歩行距離( $394.7 \pm 124.2$  vs.  $303.0 \pm 91.9$  m,  $p < 0.01$ )、平均肺動脈圧( $19.2 \pm 5.7$  vs.  $34.2 \pm 10.4$  mmHg,  $p < 0.01$ )、右房圧( $2.9 \pm 2.1$  vs.  $4.8 \pm 2.3$  mmHg,  $p < 0.01$ )、肺血管抵抗( $258.3 \pm 170.7$  vs.  $574.4 \pm 316.7$  dyne/sec/cm<sup>5</sup>,  $p < 0.01$ )が有意に改善した。

### 局所肺動脈圧の解析結果

計84セッションのうち、110病変において、BPA前後にPd、Paの測定を行った。BPA前において、PpとPdに有意な圧較差が認められた(Pp:  $26.5 \pm 7.5$  mmHg vs. Pd  $11.3 \pm 7.2$  mmHg,  $p = 0.027$ )。BPA後では、BPA前に比べて、Pp( $26.5 \pm 7.5$  mmHg vs.  $25.7 \pm 7.5$  mmHg,  $p < 0.01$ )、Pd( $11.3 \pm 7.2$  mmHg vs.  $19.9 \pm 7.9$  mmHg,  $p < 0.01$ )、狭窄部近位と遠位の圧比Pp/Pd( $0.44 \pm 0.25$  vs.  $0.76 \pm 0.19$ ,  $p < 0.01$ )が有意に改善した。

#### 胸部 CT による RPI 解析の結果

胸部 CT 検査で、49 病変 (44.5%) において BPA 後の RPI の合併が認められた。RPI 陽性群 (n=49) と RPI 陰性群 (n=61) に分け、両群を比較した。両群において、治療対象となった肺動脈の位置、BPA 前の Pd に有意差を認めなかった。しかし、RPI 陰性群に比して、RPI 陽性群では BPA 前の Pp ( $30.3 \pm 6.1$  vs.  $23.4 \pm 7.4$  mmHg,  $p < 0.01$ )、BPA 後の Pp ( $29.5 \pm 6.2$  vs.  $22.7 \pm 7.2$  mmHg,  $p < 0.01$ )、BPA 後の Pd ( $24.3 \pm 6.4$  vs.  $16.4 \pm 7.2$  mmHg,  $p < 0.01$ )、BPA 後の圧比 Pd/Pp ( $0.83 \pm 0.14$  vs.  $0.71 \pm 0.21$ ,  $p < 0.01$ )、BPA 前後での Pd の増加値 ( $12.5 \pm 8.4$  vs.  $5.5 \pm 5.0$  mmHg,  $p < 0.01$ ) が有意に高かった。多変量解析で BPA 後の RPI の独立したリスク因子を同定するために多変量解析を行った。まず、単変量解析にて RPI の潜在的なリスク因子を選出し、 $p < 0.2$  を満たす項目に関して多変量解析を行った。結果、BPA 後の Pd が RPI 発生に最も強く関連する独立した予測因子であることが示された。また ROC 曲線を用いて、RPI を予測する BPA 後の Pd のカットオフ値を求めたところ、19.5 mmHg であった (曲線下面積 0.814、感度 79.6%、特異度 75.4%)。

#### 【考察】

近年の報告から、BPA は PEA 手術が非適応の CTEPH 患者の血行動態や運動耐容能を改善することが期待できるが、BPA 手技の方法や至適エンドポイントは未だ不明確であり、より安全で効果的な BPA 手技の確立が求められている。Feinstein らは、BPA で CTEPH 患者の肺動脈圧を 21%減少させたが、合併症による死亡率が 5.6%と報告している。Mizoguchi らは、BPA 治療時に血管内超音波で肺動脈血管径を測定し適正なサイズのパルーンを使用することで、肺動脈圧を 47%減少させ、また死亡率は 1.5%に留まったとしている。しかし、RPI は 60%に合併しているため、血管内超音波のみでは RPI 低減効果は十分とは言えない。

本研究によって、BPA 後の末梢にかかる再灌流圧と RPI の発生に関連があること、RPI 予防のための再灌流圧のカットオフ値が明らかとなり、BPA 手技の至適エンドポイントが

示された。BPA 手技において、血管内超音波とプレッシャーワイヤーによる圧モニタリングを併用することで、より安全で効果的な手技を行うことができると考えられた。

#### 【結論】

CTEPH に対する BPA 後の高い再灌流圧は RPI の予測因子となる。BPA において局所の肺動脈圧のモニタリングを行うことで、より安全で効果的な BPA 手技を確立する道が開かれたと言える。

| 論文審査の結果の要旨                       |  |     |       |
|----------------------------------|--|-----|-------|
| 受付番号                             | 甲 第2581号   | 氏 名 | 絹谷 洋人 |
| 論文題目<br>Title of<br>Dissertation | <p><b>High Perfusion Pressure as a Predictor of Reperfusion Pulmonary Injury after Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension</b></p> <p>慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈バルーン形成術後の高い再灌流圧は再灌流性肺障害の予測因子となる</p> |     |       |
| 審査委員<br>Examiner                 | <p>主 査 杉本 幸司<br/>Chief Examiner</p> <p>副 査 文部 隆<br/>Vice-examiner</p> <p>副 査 森信 曉雄<br/>Vice-examiner</p>   |     |       |

（要旨は1,000字～2,000字程度）

近年、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH）に対するバルーン肺動脈形成術（balloon pulmonary angioplasty; BPA）は、肺動脈内膜摘除術（pulmonary endarterectomy; PEA）の適応とならない末梢型血栓や重症例に対する有力な治療法として注目を集めている。BPA の最大の問題点として、治療後約 60%に発生する再灌流性肺障害（reperfusion pulmonary injury; RPI）が挙げられる。これは、肺水腫や肺出血が混在した病態で、血痰や低酸素血症を引き起こし、致死的となる場合もある。従来、RPI の原因は肺動脈狭窄解除後の高い末梢再灌流圧と考えられてきたが、実際に BPA 前後で狭窄部の肺動脈圧を測定した研究はなかった。本研究では、BPA が局所肺動脈圧に与える影響と、局所における肺動脈圧変化が RPI の予測因子となるかを検討した。

2012 年 10 月から 2015 年 4 月までに、神戸大学病院で CTEPH と診断された 48 人のうち、非手術適応例と診断された 29 人を対象とした。BPA の目標は平均肺動脈圧が正常化とし、1 週間毎に数か所ずつ肺動脈狭窄病変に対するバルーン拡張を反復した。初回の BPA を行う前および BPA 施行 1 週間後に右心カテーテル検査を施行し、6 分間歩行距離と WHO 機能分類を測定した。バルーン拡張前後に、狭窄部近位と遠位の肺動脈圧を測定し、狭窄部より近位の平均肺動脈圧を Pp、遠位の平均肺動脈圧を Pd、両者の圧比を Pp/Pd と定義し、Pd の増加値を算出した。また、BPA4 時間後の胸部 CT で、拡張した肺動脈の還流区域における 肺野 CT 値の上昇を認めた場合を RPI 陽性と定義した。RPI 陽性群と RPI 陰性群において、各指標の差異を比較し、RPI 発症に対する予測因子を多変量解析にて検討した。

当初エントリーした 29 人のうち、1 人が BPA 前に感染症で死亡したため、28 人に対して合計 84 セッション（平均 3.0 ± 1.4 セッション）の BPA を施行した。BPA 後、6 分間歩行距離（394.7 ± 124.2 vs. 303.0 ± 91.9 m, p<0.01）、平均肺動脈圧（19.2 ± 5.7 vs. 34.2 ± 10.4 mmHg, p<0.01）、肺血管抵抗（258.3 ± 170.7 vs. 574.4 ± 316.7 dyne/sec/cm5, p<0.01）が有意に改善した。110 病変において、BPA 後に Pp（26.5 ± 7.5 mmHg vs. 25.7 ± 7.5 mmHg, p<0.01）、Pd（11.3 ± 7.2 mmHg vs. 19.9 ± 7.9 mmHg, p<0.01）、圧比 Pp/Pd（0.44 ± 0.25 vs. 0.76 ± 0.19, p<0.01）が有意に改善した。胸部 CT 検査で、49 病変（44.5%）において RPI の合併が認められ、RPI 陰性群（n=61）に比して、RPI 陽性群（n=49）では BPA 前の Pp（30.3 ± 6.1 vs. 23.4 ± 7.4 mmHg, p<0.01）、BPA 後の Pp（29.5 ± 6.2 vs. 22.7 ± 7.2 mmHg, p<0.01）、BPA 後の Pd（24.3 ± 6.4 vs. 16.4 ± 7.2 mmHg, p<0.01）、BPA 後の圧比 Pd/Pp（0.83 ± 0.14 vs. 0.71 ± 0.21, p<0.01）、BPA 前後での Pd の増加値（12.5 ± 8.4 vs. 5.5 ± 5.0 mmHg, p<0.01）が有意に高かった。多変量解析を行い、BPA 後の Pd が RPI 発症に最も強く関連する独立した予測因子であることが示された。ROC 曲線を用いて、RPI を予測する BPA 後の Pd のカットオフ値を求めたところ、19.5 mmHg であった。

近年の報告から、BPA は PEA 手術が非適応の CTEPH 患者の血行動態や運動耐容能を改善することが期待できるが、BPA 手技の方法や至適エンドポイントは未だ不明確であり、より安全で効果的な BPA 手技の確立が求められている。本研究によって、BPA 後の末梢にかかる再灌流圧と RPI の発生に関連があること、RPI 予防のための再灌流圧のカットオフ値が明らかとなり、BPA 手技の至適エンドポイントが示された。BPA 手技において、血管内超音波とプレッシャーワイヤーによる圧モニタリングを併用することで、より安全で効果的な手技を行うことができると考えられた。

本研究は、CTEPH に対する BPA において、局所の肺動脈圧へ与える影響と BPA 後の高い再灌流圧が RPI の予測因子となることを明らかにしたものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。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。