



Sequential Hybrid Therapy With Pulmonary Endarterectomy and Additional Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Yanaka, Kenichi

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2018-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7285号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007285>

※ 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。



学位論文の内容要旨

Sequential Hybrid Therapy With Pulmonary Endarterectomy and Additional Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者に対する肺動脈内膜摘除術及び追加バルーン肺動脈拡張術による併用療法の治療効果の検討

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

谷 仲 謙一

【背景】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞及び狭窄をきたし、安静時平均肺動脈圧(mPAP)が 25mmHg 以上を呈する疾患と定義される。CTEPH に対する治療の第一選択は肺動脈内膜摘除術(PEA)であるが、外科的に到達困難な症例や併存症や高齢などにより手術不能例はバルーン肺動脈拡張術(BPA)が適応となる。近年では BPA の有効性及び安全性が数多く報告されている。PEA の問題点として術後残存肺高血圧や症状が残存する症例があり、欧州心臓病学会ガイドラインでは PEA 後有症状の残存肺高血圧症に対して追加 BPA の考慮が選択肢として提示されているが、推奨度やエビデンスレベルを規定出来る程の臨床データは未だ存在しない。これまでに PEA 後に肺高血圧が再発した症例に対して BPA が有効であったという観察研究があるが BPA 無群との比較検討はされておらず、PEA 後の残存肺高血圧や症状残存例に対する BPA の有効性を客観的に示した論文は存在しない。今回我々は PEA 後の残存症状を有する CTEPH 患者に対する追加 BPA の有効性及び安全性についてコントロール群(追加 BPA 無群)と比較し検討を行った。

【方法】

当院では 2001 年から PEA を施行しているが、BPA 治療は 2011 年から開始しており併用療法も同時期から行っている。当院ではこれまでに 128 症例が CTEPH と診断されており、そのうち 44 例に対し PEA を施行している。PEA を施行した症例のうち 19 例が症状消失し、20 例が症状残存、5 例が死亡している。PEA 後に症状が残存した 20 例のうち 10 例に対して追加 BPA を行い(Hybrid group)、残りの 10 例は自然経過を追った(PEA group)。Hybrid group において 1)PEA 施行前(Pre-PEA) 2)PEA 施行後(Post-PEA: PEA 後 1 カ月以内) 3)BPA 施行直前(Pre-BPA) 4)BPA 施行直後(Post-BPA: 最終 BPA 施行後 1 週間以内) 5)Follow up (最終 BPA 施行半年後以降) 時点における血行動態・運動耐容能・自覚症状の推移の検討を行い、PEA group においては 1)、2) 及び 5) Follow up(PEA 施行 1 年後以降) の 3 点において検討し、それぞれの時点での両群間での比較を行った。また追加 BPA 施行における安全性の評価項目として代表的合併症である再灌流性肺障害(Reperfusion pulmonary injury: RPI)、補助換気・装置の使用、死亡の有無についても検討を行った。

【結果】

Hybrid group と PEA group において PEA 施行後のベースライン時(Post-PEA)では女性の比率、1 秒率(FEV1.0%)、心係数(CI)以外は両群間に有意な差は認めなかった(女性の比率: 9/10 (90%) vs 3/10 (30%), $p=0.006$, FEV1.0%: 70.5 ± 2.3 vs 78.5 ± 1.5 %, $p=0.018$, CI: 2.0 ± 0.2 vs 2.6 ± 0.2 L/min/m², $p=0.030$)。

Hybrid group において PEA 施行により mPAP 及び肺血管抵抗(PVR)は有意に改善し(mPAP: 40.6 ± 1.8 to 26.9 ± 3.1 mmHg, $p=0.001$, PVR: 992 ± 114 to 570 ± 103 dyne $\cdot$ sec $\cdot$

cm⁻⁵, p=0.011, CI:1.7±0.1 to 2.0±0.2 L/min/m², p=0.269)、PEA 術後から BPA 施行までの待機期間は血行動態が維持され、その後追加 BPA を行うことによってさらなる改善を認めた(mPAP: 25.0±2.2 to 16.7±1.8 mmHg, p=0.002, PVR: 386±42 to 242±39 dyne·sec·cm⁻⁵, p=0.004, CI:2.2±0.2 to 2.4±0.3 L/min/m², p=0.546)。運動耐容能に関しては PEA 施行により最大酸素摂取量(Peak VO₂)は上昇したが 6 分間歩行距離(6MWD)及び二酸化炭素換気当量勾配(VE/VCO₂ slope)は悪化した。しかし追加 BPA 施行によりそれぞれ改善がみられた(6MWD: 338±62 to 429±38m, p=0.160; peak VO₂: 15.0±2.1 to 17.7±1.8 mL/min/kg, p=0.041; VE/VCO₂ slope: 38.9±5.2 to 33.7±2.3, p=0.238)。酸素化能に関して、安静時動脈血酸素飽和度(SaO₂)及び経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)は PEA 施行により改善し(SaO₂: 90.0±1.5 to 95.6±0.7%, p=0.005; SpO₂: 93.6±1.0 to 94.8±0.9%, p=0.080)、BPA 施行により運動負荷時最低 SpO₂ は上昇した(minimum SpO₂: 88.0±1.2 to 91.1±1.1%, p=0.023)。また PEA 後に症状残存していたが、追加 BPA により著明な改善を認めた(WHO 機能分類 I/II/III/IV: 0/5/4/1 to 7/3/0/0, p<0.001)。

両群の比較において Hybrid group は Follow up 時点における mPAP、症状、運動耐容能に関して Hybrid group と比べ有意に改善していた(mPAP: 18.7±1.7 vs 30.2±3.2 mmHg, p=0.004, WHO 機能分類: I/II/III/IV: 7/3/0/0 vs 0/8/2/0, p=0.001, 6MWD: 429±38 vs 319±22m, p=0.028)。PEA から追加 BPA までの期間は平均 7.3 か月であり、追加 BPA は平均 2.4 session 施行した。合計 24 session のうち 8 session において RPI を認めたが、3session のみが症候性であり、2 session で非侵襲的陽圧換気が必要とした。気管内挿管、心肺補助装置などを必要とした重症合併症は起きず、死亡例も無かった。

【論考】

PEA 施行によって平均肺動脈圧が 30mmHg 未満に改善すると予後は良好であるにもかかわらず、PEA 後の症状残存が問題となっている。さらに PEA 後に追加 BPA を行う至適時期は明らかになっていない。PEA 後の血行動態は 3 か月以降改善がみられないのに対し、運動耐容能においては 2 年後まで改善がみられるとの報告がある。しかし術後肺高血圧が残存した症例では運動耐容能改善は 6 か月で停滞するという報告も存在する。よって PEA 後 3～6 か月での追加 BPA 治療の適応判定が CTEPH 患者の長期的な運動耐容能改善を目指すうえで重要であると我々は考える。実際、本研究では PEA から追加 BPA までの期間は平均 7.3 か月であった。

追加 BPA 治療がなぜ有効であるかは、PEA が外科的に到達可能な葉動脈及び区域動脈などの中枢病変を主な治療標的としている一方で BPA は亜区域動脈などの末梢病変を治療標的にしており、治療標的部位が両者で若干異なる点が挙げられる。ゆえに PEA 後の残存病変はより末梢に位置していると考えられ、PEA で中枢部の病変を治療したのちに、BPA で末梢の病変を治療することは理想的な治療法の組み合わせであると考ええる。

また追加 BPA 施行時に生じた RPI の頻度は、これまで当院で施行した全 BPA の合併症発

生率より低かった。肺動脈圧は RPI 出現の危険因子である事がこれまでに知られており、PEA 施行によって肺動脈圧を低下させたのちに BPA を追加する事は治療安全性の観点から有意義な治療戦略となり得る。

本研究の limitation は単一施設・後ろ向き研究であり、また登録症例が少ないことが挙げられる。また PEA 後の BPA 追加の効果は良好であったが、長期間の効果は未だ不明であり、今後の検討課題となると思われる。

【結論】

本研究は PEA 後の追加 BPA による臨床効果とその安全性を追加 BPA 無群と比較した初研究であり、CTEPH 患者に対する新たな治療戦略の一つになると思われる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2807 号	氏 名	谷 仲 謙 一
論文題目 Title of Dissertation	Sequential Hybrid Therapy With Pulmonary Endarterectomy and Additional Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者に対する肺動脈内膜摘除術及び追加バルーン肺動脈拡張術による併用療法の治療効果の検討		
審査委員 Examiner	主 査 西 村 善 博 Chief Examiner 副 査 真 庭 謙 昌 Vice-examiner 副 査 杉 本 幸 司 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞および狭窄をきたし、安静時平均肺動脈圧(mPAP)が 25 mmHg 以上を呈する疾患と定義される。CTEPH に対する治療の第一選択は肺動脈内膜摘除術(PEA)であるが、手術不能例はバルーン肺動脈拡張術(BPA)が適応となる。PEA の問題点として術後残存肺高血圧や症状が残存する症例がある。欧州心臓病学会ガイドラインでは PEA 後有症状の残存肺高血圧症に対して追加 BPA の考慮が選択肢として提示されているが、推奨度やエビデンスレベルを規定出来る程の臨床データはない。本研究者は PEA 後に残存症状を有する CTEPH 患者に対する追加 BPA の有効性および安全性について、追加 BPA のない対照群と比較検討を行った。

本研究者の施設では2001年からPEAを施行していたが、BPA治療は2011年から開始しており併用療法も同時期から行っていた。これまでに128症例がCTEPHと診断され、そのうち44例に対しPEAを施行した。PEAを施行した症例のうち19例が症状消失し、20例が症状残存、5例が死亡した。PEA後に症状が残存した20例のうち10例に対して追加BPAを行い(Hybrid group)、残りの10例は自然経過を追った(PEA group)。Hybrid groupにおいて1)PEA施行前(Pre-PEA) 2)PEA施行後(Post-PEA:PEA後1ヶ月以内) 3)BPA施行直前(Pre-BPA) 4)BPA施行直後(Post-BPA:最終BPA施行後1週間以内) 5)Follow up (最終BPA施行半年後以降) 時点における血行動態・運動耐容能・自覚症状の推移の検討を行い、PEA groupにおいては1)、2) および5) Follow up(PEA施行1年後以降) の3点において検討し、各時点での両群間の比較を行った。また追加BPA施行における安全性についても検討を行った。

Hybrid group と PEA group 両群間において PEA 施行後 1 ヶ月以内(Post-PEA)では女性の比率、一秒率、心係数以外には有意差は認められなかった。Hybrid group において、PEA 施行により mPAP および肺血管抵抗は有意に改善し、PEA 術後から BPA 施行までの待機期間は血行動態が維持され、その後追加 BPA を行うことによってさらなる改善が認められた。運動耐容能に関しては、PEA 施行により最大酸素摂取量は増加したが、6 分間歩行距離および二酸化炭素換気当量勾配は悪化した。しかし追加 BPA 施行によりそれぞれ改善がみられた。酸素化能に関して、安静時動脈血酸素飽和度および経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)は PEA 施行により改善し、BPA 施行により運動負荷時最低 SpO₂は上昇した。また、PEA 後に残存していた症状は追加 BPA により著明な改善を認めた。

両群の比較において、Hybrid group は Follow up 時点における mPAP、症状、運動耐容能に関して有意に改善していた。PEA から追加 BPA までの期間は平均 7.3 ヶ月であった。BPA 合計 24 session のうち 8 session において再灌流性肺障害(Reperfusion pulmonary injury: RPI)を認めたが、3 session のみが症候性であり、2 session で非侵襲的陽圧換気が必要とした。気管内挿管、心肺補助装置などを必要とした重症合併症、死亡例はなかった。

PEA 施行によって平均肺動脈圧が 30 mmHg 未満に改善すると予後は良好であるにもかかわらず、PEA 後の症状残存が問題として残っている。また PEA 後に追加 BPA を行う至適時期は明らかではない。PEA 後の血行動態は 3 ヶ月以降改善がみられないのに対し、運動耐容能においては 2 年後まで改善がみられるとの報告がある。しかし術後肺高血圧が残存した症例では運動耐容能の改善は 6 ヶ月で停滞するという報告も存在する。よって PEA 後 3~6 ヶ月での追加 BPA 治療の適応判定が CTEPH 患者の長期的な運動耐容能改善を目指す上で重要であると本研究者らは考えている。

追加 BPA 治療がなぜ有効であるかは、PEA が外科的に到達可能な葉動脈および区域動脈などの中枢病変を主な治療標的としている一方で、BPA は亜区域動脈などのより末梢病変を治療標的にしており、治療標的部位が両者で若干異なる点が挙げられる。PEA 後の残存病変はより末梢に位置していると考えられ、PEA で中枢部の病変を治療した後に、BPA で末梢の病変を治療することは理想的な治療法の組み合わせであると考えられる。

また追加 BPA 施行時に生じた RPI の頻度は、これまで本研究者らの施設で施行した全 BPA の合併症発生率より低かった。肺動脈圧は RPI 出現の危険因子であることがこれまでに知られており、PEA 施行によって肺動脈圧を低下させたのちに BPA を追加することは治療安全性の観点からも有意義な治療戦略となり得る。

本研究の limitation は単一施設・後ろ向き研究であり、また登録症例が少ないことが挙げられる。長期間の効果についても不明であり、今後の検討課題となると思われる。

本研究は、肺動脈内膜摘除術後（PEA）の追加バルーン肺動脈拡張術（BPA）による臨床効果とその安全性を追加 BPA 無群と比較した初の研究であり、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者に対する新たな治療戦略について重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。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。