

論文の内容の要旨

論文題目 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における血行動態についての考察

氏名 皆月 隼

【背景】慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は器質化血栓による肺動脈の慢性的な閉塞により肺血管床の減少と肺血管抵抗の上昇をきたし、平均肺動脈圧（mPAP）が 25mmHg 以上となった状態と定義される。従来、外科的血栓内膜摘除術（PEA）が唯一の根治的治療法であり、手術不適応症例の予後は不良であったが、近年手術不適応患者に対しての肺動脈バルーン形成術（BPA）、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトの開発により内科的治療の選択肢が拡大し、手術不能症例における血行動態の改善、予後の改善が期待されている。しかし、疾患の成因には不明な点が多く、臨床面からも疾患の実態が明確でない。

CTEPH では mPAP 30 mmHg 以上の症例で長期予後が著しく悪化すると報告されている。それ故、CTEPH に対する治療戦略は、第一に予後を改善のため mPAP を 30mmHg 未満まで低下させることである。その後、血管拡張治療の余地がある症例では、自覚症状、QOL の改善を目標として薬物治療や BPA を追加している。CTEPH の自覚症状は主に労作時の息切れであり、肺血管抵抗上昇による労作時心拍出量増加不良と低酸素血症が主要な原因と考えられ、治療による肺血管抵抗改善により症状改善が期待できる。一方で mPAP が 25mmHg 程度まで血行動態を改善せしめた症例でも、労作時息切れが残存し活動範囲が広がらない症例を実臨床ではしばしば経験し、血行動態が十分に改善した CTEPH 症例では労作時の低酸素血症が自覚症状および QOL に寄与すると考えられる。しかし、CTEPH に対する血管拡張治療の有効性を検討した臨床試験の主要評価項目は 6 分間歩行距離に代表される運動耐容能の改善と肺血管抵抗低下にあり、酸素化の改善は目的とされていない。したがって、現行の治療による酸素化への影響、自覚症状および QOL の改善が獲得可能かという点は十分に明らかでない。CTEPH では換気に寄与する微小血管レベルにも病変を呈すると報告されている。近位部血管での器質化血栓の存在により微小血管に流れる血流量が異なるため多彩な病変像を呈し、死腔、肺シャント、拡散障害が低酸素血症の発症に複雑に関与すると考えられる。しかし、これらを実際に計測し低酸素血症との関連を考察した、もしくは現行の血行動態への治療がこれらの因子に与える影響を検討した報告は存在しない。

近年 PEA 非適応 CTEPH 症例に対して BPA が有効であったとする報告がなされているが周術期合併症による安全性の点で残存し、限られた施設でのみ行う治療となっている。BPA

での周術期合併症では、再灌流性肺障害（RPI）に伴うものが多数を占める。RPIはwireによる肺動脈の損傷を除けば、バルーン拡張後に拡張部遠位に過剰な圧および容量負荷がかかり、肺動脈外に血液が漏出することで発症する。当院では2013年11月以降、病変部血管径でなく、病変部末梢の健常部の血管径に合わせてバルーンサイズを選択する低侵襲BPA治療戦略を実践しているが、安全性、侵襲度、血行動態改善効果の検証はなされていない。

【目的】本研究では以下の3点を解明することを目的とし検証を行った。

①CTEPHの内科治療が血行動態および低酸素血症に与える影響。

②拡散障害、肺死腔率、肺シャント率と低酸素血症との関連性および血管拡張治療がこれら呼吸機能に与える影響。

③低侵襲BPA施行戦略の安全性、侵襲度、血行動態改善効果。

【方法】2006年4月から2014年9月までに当院で診療したCTEPH患者38名について、以下の各項目につき、後ろ向きに解析を行った。

①内科治療施行群20名（BPA14名、リオシグアト6名）での治療前後での血行動態、低酸素血症の推移を検証した。血行動態測定は右心カテーテル検査で、低酸素血症の評価は右心カテーテル時の動脈血液ガス測定により検証した。

②38症例中16例で呼吸機能検査および右心カテーテル時に肺死腔率をノバメトリックスメディカルシステム社NICOモニターを用い測定し、肺シャント率は酸素負荷下に動脈血および混合静脈血中の酸素含有量を用いて計算および算出し、これらの呼吸機能指標と血行動態および動脈血酸素飽和度との関連性について検討した。PAH13例での呼吸機能指標を測定し、CTEPH患者の結果と比較検討を行った。16例中7例については、内科的治療前後での呼吸機能指標の変化についても検証した。

③BPA施行時の造影剤量、透視時間、加療本数、手技による合併症について低侵襲BPA治療戦略を導入した2013年11月以前7症例と以後8症例で比較検討を行った。これらはすべて後ろ向きに行った。

【結果】

①まず、内科治療（BPA、リオシグアト）前後での血行動態、呼吸機能および低酸素血症への影響を検討した。BPAを施行したCTEPH患者14名では、mPAP、心係数（CI）、肺血管抵抗（PVR）、混合静脈血酸素飽和度（SvO₂）といった血行動態のパラメーター、肺泡気動脈血酸素分圧差（A-aDO₂）、B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、6分間歩行距離は治療前後で有意に改善を認めたが、呼吸機能検査では肺活量、肺拡散能（DLCO）は改善傾向ではあったが統計的な有意性は得られなかった。BPAによる治療が完了した5例中4例でmPAPは25mmHgを下回るまで改善を認めた。リオシグアト使用6例での、使用前後の血行動態、6分間歩行距離、呼吸機能、BNPを比較した結果、いずれも有意な改善は示さなかったが、BNP、mPAP、PVRは全例で改善傾向を認めた。いずれか加療によりmPAP25mmHg以下になった症例でも、A-aDO₂の開大の正常化はみられなかった。CTEPH

患者 14 名 (BPA 単独 8 例、リオシグアト単独 4 例、BPA ならびにリオシグアト併用 2 例) で内科治療前後での 6 分間歩行距離ならびにその際の最小酸素飽和度を比較した。その結果、6 分間歩行距離は有意に延長するが、最低酸素飽和度は、統計的有意差は認めないものの、むしろ治療前と比較して低下する傾向が見られた。安静時酸素飽和度は内科的治療により改善傾向を認めた、統計的有意差は認められなかった。mPAP、PVR、CI といった血行動態指標は有意に改善を認めた。

②次に、死腔およびシャント率測定の測定および検討を行った。測定を行った CTEPH 患者 16 人での baseline の平均値はそれぞれ A-aDO₂ : 44.2Torr、肺死腔率 : 65%、肺シャント率 : 21%と正常基準値をいずれも上回っていた。一方、この患者群では%DLCO の平均値は正常基準値範囲内であった。さらに同群と肺死腔率、肺シャント率を測定した PAH13 名の baseline パラメーターを比較した結果、CTEPH 群では PAH 群に比して有意に A-aDO₂、肺シャント率が高く、%DLCO が低かった。肺死腔率、各血行動態指標は両群間に有意差はなかった。同 16 人で A-aDO₂ の中央値 (45.2Torr) により高 A-aDO₂ 群 (8 名)、低 A-aDO₂ 群 (8 名) に分け、各パラメーターを比較した結果、高 A-aDO₂ 群では低 A-aDO₂ 群と比較して有意に収縮期肺動脈圧、mPAP が高値であった。その他のパラメーターは有意差なかった。何らかの治療前後で肺死腔率、肺シャント率の計測を行った CTEPH7 名 (5 名 BPA 単独、1 名リオシグアト単独、1 名 BPA、リオシグアト併用) で治療前後での各パラメーターを比較した結果、A-aDO₂、肺死腔率、肺シャント率は有意な改善を認めた。しかしながら、これらのパラメーターはどれも正常上限は超えており、正常化は見られなかった。%DLCO を始めとした呼吸機能は改善傾向にはあるものの有意差は認められなかった。血行動態は肺動脈圧、PVR で有意に改善を認めた。

③最後に BPA 手技の実際について検討した。方法を変更した 2013 年 11 月以降とそれ以前の BPA 施行症例で、1 セッションあたりの加療枝本数、1 枝あたりの透視時間および 1 枝あたりの造影剤量を比較検討した結果、2013 年 11 月以降に施行した群で有意な加療枝本数の増加と 1 枝あたりの透視時間、造影剤量の減少を認めた。一連の BPA で治療した肺動脈枝の総本数も 2013 年 11 月以降に施行した群の方が有意に多かった。一人当たりのセッション数や一人当たりの造影剤使用総量は、2013 年 11 月以降の方が少ない傾向にあった。血痰、wire injury、それによる肺障害からの人工呼吸管理症例および死亡例は 2013 年 11 月以降の方が少ない傾向にあった。

【結論】BPA、リオシグアトによる血行動態改善効果は明らかであり、mPAP を改善することで A-aDO₂ の改善は得られるが、mPAP が 25mmHg 以下まで到達しても A-aDO₂ の開大は残存する。また肺死腔率、肺シャント率は著明に増加しており、低酸素血症の要因と考えられた。これらの指標も、血行動態を改善させることで有意に改善を認めるが、血行動態治療目標を到達しても正常化は認めなかった。治療に伴う運動耐用能の改善から 6 分間歩行距離は延長するが、その際の最低酸素飽和度は治療前と比較して悪化する事実を踏まえても、肺血管をバルーンおよび薬物で拡張し肺動脈圧を低下させるという現行の治療

では低酸素血症の根治は困難であると考えられ、次の一手が必要と考えられた。また、新たに導入した低侵襲 BPA 治療戦略は従来の方法と比較して、放射線被曝量を減少させ、合併症も減少傾向にありながら血行動態改善効果は同等に得られていた。本研究の症例数はまだ少なく今後さらなる症例の蓄積、検討が必要である。