

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16428

研究課題名（和文）肺切除後肺静脈断端の血栓形成に関する前向き観察研究

研究課題名（英文）Multicentre prospective observational study for pulmonary vein stump thrombus after anatomical lung resections

研究代表者

服部 有俊（Aritoshi, Hattori）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20621965

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：肺切除術後脳梗塞は重篤な合併症であり、左上切後の肺静脈断端血栓が一因と示唆されるが、本研究では、血栓頻度、好発部位、リスク因子を14施設による前向き観察研究で検証した。

1040例に胸部造影CTを撮影、127例（12.2%）に認めた血栓は左側術後で有意に多く（23% vs. 5%, $p < 0.001$ ）、術後早期発症率が高く、左上切が血栓発症の独立リスク因子であり（ $p < 0.001$ ）、術後早期脳梗塞発症も左側で有意に高い（ $p = 0.028$ ）事を、前向きに検証した世界初の意義ある研究である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

致死の術後合併症となり得る肺切除術後脳梗塞の発症に関して、左上葉切除後に残存する肺静脈切離断端に血栓を形成する事が脳梗塞発症の危険因子である可能性が報告されている。そこで、本研究では前向きに胸部造影CTを撮影し、実際の肺静脈断端血栓形成頻度と、好発部位を明らかにする事を目的とした。

他施設共同研究により1040症例の集積を終え、肺静脈血栓発症のリスク因子、頻度や臨床病理学的特徴について解析を施行した結果、肺静脈血栓は術後早期に形成され、左側手術に有意に多いことが判明した。更に、術後早期の脳梗塞発症率も左側術後に有意に高いことから、術後脳梗塞の一因である可能性が高いことが示される結果となった。

研究成果の概要（英文）：This is a prospective multicentre observational study conducted by 14 institutions in Japan. Postoperative contrast-enhanced computed tomography was performed for 1040 patients in the early period after the pulmonary resection to evaluate the incidence of PVST. PVST was found in 127 (12.2%) patients with left-sided (23.3%) predominance compared to the right side (4.9%) ($P < 0.001$). Furthermore, left upper lobectomy was the most frequent operative procedure (30.8%). Multivariable analyses demonstrated that left upper lobectomy ($P = 0.001$) and left-sided pulmonary resection ($P < 0.001$) were independent significant predictors of PVST. Cerebral infarction was observed in 9 (0.87%) patients during this period and included 6 (1.46%) in whom it developed after the operation was performed on the left side. Especially in the early postoperative phase, left pulmonary resection was significantly associated with the incidence of cerebral infarction (0.16% vs 1.21%; $P = 0.028$).

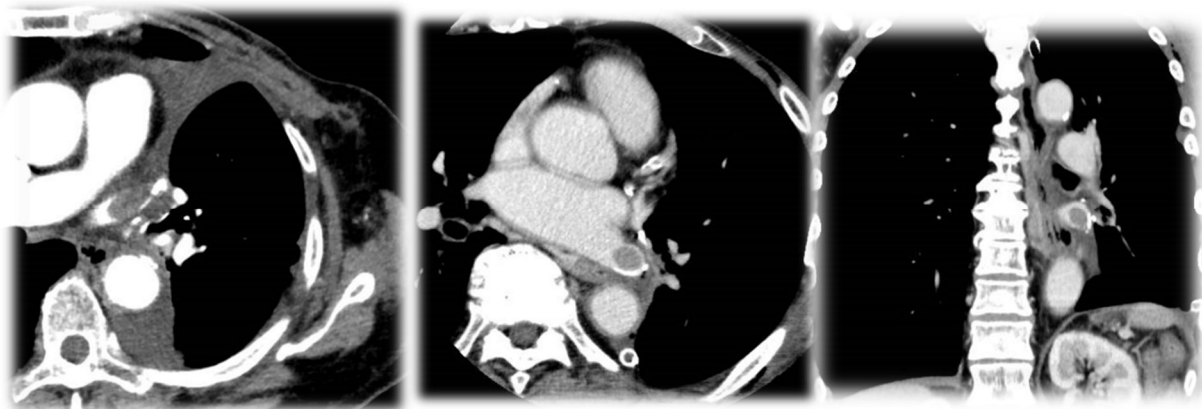
研究分野：呼吸器外科学

キーワード：肺静脈断端血栓 術後脳梗塞 左側肺切除

1. 研究開始当初の背景

呼吸器外科手術後の 30 日死亡割合は胸部外科学会学術報告から、凡そ 0.7%と報告されているが、このうち、術後脳梗塞を含む血栓塞栓症に伴う死亡率は、胸部外科術後死因の上位を占める非常に重篤な合併症である。肺癌術後脳梗塞の発症は、日本呼吸器外科学会学術調査委員会の全国集計で 0.89%と報告され、世界的にも肺癌術後の約 1-3%に生じる術後合併症とされる。術後脳梗塞は一旦発症すると致命的となり得る、重篤な呼吸器外科術後合併症の一つである。一般的に、脳梗塞の原因といえば高齢のみならず、高血圧、高脂血症、糖尿病といった生活習慣病や不整脈、特に心房細動に伴う心原性脳塞栓があるが、上記のような基礎疾患を有さない患者にも、肺切除術後においては、術後早期に突如として脳梗塞を発症し致命的な経過をたどる症例をこれまでに多く経験してきた。その要因として、近年、左上葉切除後に形成される肺静脈切離断端血栓が術後脳梗塞発症の危険因子である可能性が報告されている。

肺切除術後肺静脈断端血栓の代表的な胸部造影 CT 画像



左肺葉切除後肺静脈切離部位への血栓形成は、遊離すれば直接大動脈に入りこみ、脳梗塞の原因となる可能性が高くなるため、手術術式が術後血栓形成や脳梗塞発症に関与する可能性があれば、呼吸器外科周術期管理においては重要な課題となる。一方、手術術式と関連した実際の血栓形成頻度、脳梗塞発症頻度、術後からの血栓発症までの日数などは不明であり、これらを解明した研究報告は世界的に皆無のため、脳梗塞発症予防の至適周術期管理に関して一定の見解はなく、ガイドラインへの表記もない状況である。

2. 研究の目的

上記背景をもとに、世界に先駆け、肺静脈断端への血栓形成が予想される肺葉切除以上、または一部の区域切除を施行した症例に対し、造影胸部 CT を手術後入院中に施行し、術後脳梗塞の一因とされる肺静脈断端血栓の実際の形成頻度と好発部位、術式との関連を明らかにする事を目的とした、14 施設参加による多施設前向き観察研究を施行した(科学研究費(若手研究 B): 肺切除後肺静脈断端の血栓形成に関する前向き観察研究, 課題番号: 18K16428)。

3. 研究の方法

検討方法: 手術後から3か月以内までに胸部造影CTを施行

解析方法: 手術術式を含めた術前、術中、術後因子と、肺静脈切離断端血栓形成との関連を検討

対象患者

順天堂大学医学部附属順天堂医院 呼吸器外科を含め、本研究に参加する施設入院中の上記手術施行患者を対象とする。

研究の科学的合理性の根拠

(1) 目標症例数とその設定根拠

1000例(当院で400例、研究全体で1000例)

【設定根拠】

他施設共同で肺葉切除以上(肺葉切除、2葉切除、肺全摘除)、または一部の区域切除術を施行した症例における、術後肺静脈切離断端血栓形成の割合、頻度、並びに脳梗塞発症頻度を観察研究する。当院における後ろ向きデータにおいては、術後脳梗塞発症頻度は0.5~1%/年であり、その有力な原因であると予想される肺静脈切離断端の血栓形成頻度に関しては、脳梗塞発症頻度を上回る事が予想される。一旦発症したら重篤であり予防、予測が不可欠な合併症である一方、その頻度としては高率でない事を考慮したとき、1000例程度の観察研究が必要と見込まれる。他施設で観察研究を施行した場合、同症例数であれば約2年で集積可能と判断し、今回の設定基準とした。

(2) 統計解析方法

肺静脈断端血栓形成頻度と、好発部位を調査する。統計解析が可能なイベント数を有する場合、血栓形成にかかわる臨床病理学的予測をロジスティック回帰分析による多変量解析で予測する。

4. 研究成果

本研究では、1040 例の肺切除例に対して術後早期に胸部造影 CT を撮影した。内訳は男性 667 例、平均 68 歳、左側手術 412 例(40%)、右側手術 628 例(60%)であり、造影 CT 施行日は術後平均 3 日(1-84 日)に施行された。また、本研究の結果は以下のようであった。

(1) 本研究では、1040 例の肺切除例に対して術後早期に胸部造影 CT を撮影した。その結果、肺静脈断端血栓を 127 例(12.2%)に認めた。それらは、左側術後で有意に多かった(左側 23.4% 右側 4.9%, $p < 0.001$)。特に、左上切後肺静脈断端血栓は 30.8%と高頻度であった。

PV研究総数：1040例

男性 667例、女性 373例

右側 628例、左側 412例

→血栓症例 127例 (12.2%)

造影CT施行日: 1-86日 (中央値: 3日)

左側手術：96例 (23.3%)

左上葉切除：66例 (30.8%)

左下葉切除：14例 (10.7%)

左上大区切除：11例 (27.5%)

左舌区切除：3例 (18.8%)

左肺全摘除：2例 (18.2%)

右側手術：31例(4.9%)

右上葉切除：24例 (7.5%)

右中葉切除：1例 (1.5%)

右下葉切除：4例 (2.1%)

右上中葉切除：1例 (7.7%)

右中下葉切除：1例 (5.0%)

右肺全摘除：0例

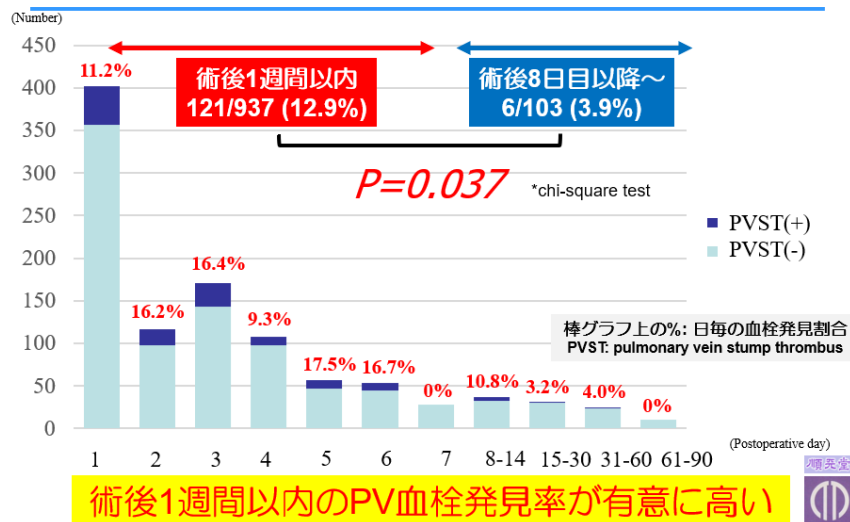
左側手術 vs. 右側手術：p<0.001

General Thoracic Surgery Juntendo University School of Medicine



- (2) 術後1週間以内の発見率が高かった(1週間以内 13% 1週間以後 4%, $p=0.037$)

造影胸部CT施行日と血栓発見の関連



- (3) 単変量解析の結果、術後肺静脈断端血栓と有意な関連を認めた臨床因子は、左側肺切除、左上葉切除、術後胸部造影 CT 撮影日であったが、一方で、その他の患者因子、併存疾患、腫瘍学的因子、手術因子、術後合併症との関連はいずれも認められなかった。

PV断端血栓 リスク因子: 患者背景

Variables	OR (95% CI)	p*
年齢	1.014 (0.994-1.034)	0.179
性別 (女性)	0.790 (0.531-1.176)	0.246
喫煙指数 (pack-years)	1.000 (0.995-1.006)	0.948
肺がん病期 (stage I)	0.980 (0.534-1.800)	0.949
CEA	1.005 (0.647-1.561)	0.373
術後 D-dimer	0.954 (0.866-1.050)	0.335
胸部造影CT撮影日 (術後病日)	0.960 (0.924-0.997)	0.037

PV断端血栓 リスク因子: 手術術式

Variables	OR (95% CI)	p
開胸手術	0.826 (0.532-1.282)	0.393
左側解剖学的肺切除	5.949 (3.704-8.270)	<0.001
左肺上葉切除	5.587 (3.788-8.264)	<0.001
気管支または肺動静脈形成術 (あり)	1.640 (0.645-4.171)	0.299
肺静脈切除位置 (心嚢外切離)	0.751 (0.284-1.985)	0.563
肺静脈切離時のstapler使用 (あり)	1.368 (0.411-4.559)	0.609
Stapler種類 (tri-staple type)	0.884 (0.605-2.433)	0.526
手術時間 (min)	0.999 (0.996-1.002)	0.519
出血量 (ml)	1.000 (0.999-1.001)	0.829

- (4) 多変量解析の結果においても、左側肺切除 (OR 6.542, 95%CI 3.937-10.53, $p<0.001$)、左上葉切除 (OR 6.211, 95%CI 3.937-9.804, $p<0.001$)、術後胸部造影 CT 撮影日 (OR 0.930, 95%CI 0.868-0.996, $p=0.037$)であった

PV断端血栓 リスク因子: 多変量解析

Variables	OR (95%CI)	P*
左側解剖学的肺切除	6.452 (3.937-10.53)	<0.001
左肺上葉切除	6.211 (3.937-9.804)	<0.001
胸部造影CT撮影日	0.930 (0.868-0.996)	0.037

*Logistic regression analysis

左肺上葉切除または解剖学的左肺切除, 術後早期CT
→ 肺静脈断端血栓の独立リスク因子

General Thoracic Surgery Juntendo University School of Medicine

- (5) 術後早期脳梗塞発症は左側肺切除術後で有意に多かった(左側 1.2% 右側 0.2%, $p=0.028$)

本研究における脳梗塞発生頻度: 0.8%

術側毎に見た脳梗塞頻度: 右側手術後: 0.48%, 左側手術後: 1.46%

術式	脳梗塞 発症日	造影CT 撮影日	PV血栓	術前疾患 抗凝固血栓内服
左舌区下葉スリーブ	1	11	なし(CI後撮影)	
左下葉切除†	255	2	あり	
左上葉切除	4	1	なし	内頸動脈狭窄 バイアスピリン
左下葉切除	6	11	なし(CI後確認)	
左下葉切除	2	4	なし(CI後確認)	
左上葉切除†	3	2	あり	
右上葉切除	60	72	なし(CI確認後)	
右下葉切除	4	2	なし	
右下葉切除	15	7	なし	Af, DOAC

CI: Cerebral infarction, †: mortality case due to the CI

早期脳梗塞発症(1週間以内)は左側手術で有意
(右 0.16% vs. 左 1.21%, $p=0.028$)

これらの結果より、左側手術という手術因子が肺切除後肺静脈断端血栓形成のリスク因子である事、ひいては肺切除術後早期脳梗塞発症に関与する事は、次なる呼吸器外科周術期管理における重要な知見であり、早急な解決を要する重要な臨床上の課題であると考えられる。

今回得た結果を基に、現在、「左側肺切除術後の肺静脈断端血栓予防と術後脳梗塞予防に向けた臨床研究」を立案計画している。先行の前向き臨床研究の結果から、新たな Clinical Questions と試験の目的は、1. 左肺静脈断端血栓の発症を術後抗血栓剤介入により予防する事、2. 左側肺切除術後の血栓予防が脳梗塞発症率の減少に寄与する事、の2点となる。

今回の研究結果を基に、左肺切除術後に生じ得る術後早期脳梗塞の予防に向けた臨床研究を継続したい所存である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hattori A, Takamochi K, Shiono S, Tsuboi M, Maniwa Y, Suzuki K, Suzuki K	4. 巻 61
2. 論文標題 Multicentre prospective observational study for pulmonary vein stump thrombus after anatomical lung resections	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cardiothoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 92-99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ejcts/ezab370	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Aritoshi Hattori
2. 発表標題 Multicenter prospective observation study for pulmonary vein stump thrombus after anatomical pulmonary resections
3. 学会等名 American Association for Thoracic Surgery（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aritoshi Hattori, Kazuya Takamochi, Kazuhiro Suzuki, Satoshi Shiono, Masahiro Tsuboi, Yoshimasa Maniwa, Hiroyuki Oizumi, Hisashi Iwata, Morihito Okada, Fumihiro Tanaka, Kazuhito Funai, Akihiko Kitami, Motoki Matsuura, Hiroyuki Adachi, Ikeda Norihiko, Motohiro Yamashita, Kenji Suzuki
2. 発表標題 Multicenter prospective observation study for pulmonary vein stump thrombus after anatomical pulmonary resections
3. 学会等名 100th American Association of Thoracic Surgery（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------