

令和 4 年 5 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17075

研究課題名（和文）慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療目標設定のための重症度スケールの開発研究

研究課題名（英文）Severity index of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

研究代表者

足立 史郎（Adachi, Shiro）

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：60782430

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：肺動脈末梢の血栓を視認しやすくしたCT撮像方法を用いることで急性肺塞栓後の血栓の残存は74%であることが分かった。急性肺塞栓後1か月後の血栓残存がリスク因子であり、血栓が残存する患者群はフォローを慎重にすることが重要であることが分かった。慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）への移行は3.8%であった。さらにCTEPHの診断時の血栓の量は重症度とは関係がないが、肺血管拡張薬やカテーテル治療の治療効果判定に有用であることが分かった。また、血栓量が少ないということは相対的に肺動脈の変性が進んでいる可能性があり、そのようなグループではカテーテル治療よりも肺血管拡張薬が有用であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性肺塞栓後、血栓残存の頻度は明確ではないが本研究により明確になった。さらに発症1か月後の血栓の残存が1年後の血栓残存のリスクであり、急性肺塞栓後の具体的なフォローアップの方法が明確になる可能性がある。また抗凝固継続の可否の重要な判断にもなりえる。また肺塞栓後症候群の最重症型であるCTEPHの治療効果判定を診断時の血栓量で予測できる可能性がある。薬剤治療とカテーテル治療の使い分けはまだ明確ではないが血栓量により血栓の問題か血管の変性の問題かを予測することでどちらの治療がより効果的かを判断できる可能性がある。これによりカテーテルと薬物治療をより明確に使い分けることできる。

研究成果の概要（英文）：The refined CT imaging method made it easier to see the thrombus in the periphery of the pulmonary artery, it was found that the residual thrombus after acute pulmonary embolism was 74%. It was found that the residual thrombus 1 month after acute pulmonary embolism is a risk factor, and it is important to follow up carefully for the group of patients with residual thrombus. The transition to chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) was 3.8%. Furthermore, although the amount of thrombus at the time of diagnosis of CTEPH is not related to the severity, it was found to be useful for determining the therapeutic effect of pulmonary vasodilators and catheter treatment. In addition, low thrombus volume may indicate relatively advanced pulmonary artery degeneration, suggesting that pulmonary vasodilators are more useful than catheterization in such groups.

研究分野：肺高血圧症

キーワード：肺高血圧症 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 急性肺塞栓 抗凝固療法 肺塞栓後症候群 肺血管拡張薬

### 1. 研究開始当初の背景

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) は本邦において指定難病であり、非常に予後不良な疾患である。これまで抗凝固療法に加え、手術による血栓内膜摘除術しか治療がなく、手術適応外の予後は依然不良であった。しかし本邦における肺血管拡張薬の適応取得、肺動脈バルーン拡張術 (balloon pulmonary angioplasty: BPA) の広がりにより、手術適応外の CTEPH の生命予後は大きく改善している。このように CTEPH の生命予後の改善は認められており、予後の予測因子もいくつか報告はされているが、CTEPH の重症度評価方法に一定のコンセンサスはなく、治療効果に関係する因子はいまだ明確ではない。血栓量を評価するモダリティがなかったのが原因であると考えられた。

また、CTEPH は急性肺塞栓症の後遺症として CTEPH が発症するが、本邦において、その割合は明確ではなく、リスク因子も分かっていない。これまでの報告では急性肺塞栓後 15% に血栓残存が報告されているが、CT の解像度の問題より血流シンチグラフィより検出精度が低いことが同時に指摘されている。シンチグラフィでは血流欠損は指摘できるものの血栓の局在は分からず、BPA で末梢肺動脈を治療する現在では、肺動脈の末梢の血栓を視認できる CT モダリティが重要である。我々は末梢肺動脈を視認できる CTEPH プロトコル(refine CT)を持ち、末梢肺動脈まで含めて従来の CT obstruction index (CTOI) を修正した modified CTOI (mCTOI) という血栓スコアリングを開発した。これらの技術を用いることでより正確な残存血栓の検出が可能となり、本研究を立案した。

### 2. 研究の目的

本研究の主要な目的は 1. 急性肺塞栓後の肺動脈の血栓残存頻度と血栓残存のリスクの解明、2. CTEPH の診断時の mCTOI と治療反応性との関連の解明である。

### 3. 研究の方法

#### (1) 急性肺塞栓後の肺動脈の血栓残存頻度と血栓残存のリスクの解明

46 施設による多施設前向き観察研究を行った。急性肺塞栓後、1 か月、6 か月、12 か月で visit を設けた。6 か月までは登録した施設で検査を行い、12 か月後は必ず当院で refined CT を行うプロトコルを設定した。急性肺塞栓診断時、1 か月後、6 か月後の各種因子、および 12 か月後の refined CT を用いて関係を検証した。主要評価項目を症候性急性肺塞栓症発症 1 年での残存血栓の有無、副次評価項目を CTEPH の発症、急性肺塞栓症の再発、大出血のイベント発生、全死亡として解析した。

図 1 研究プロトコル

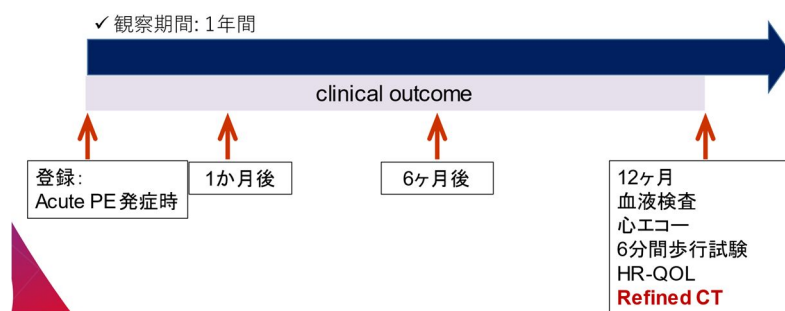
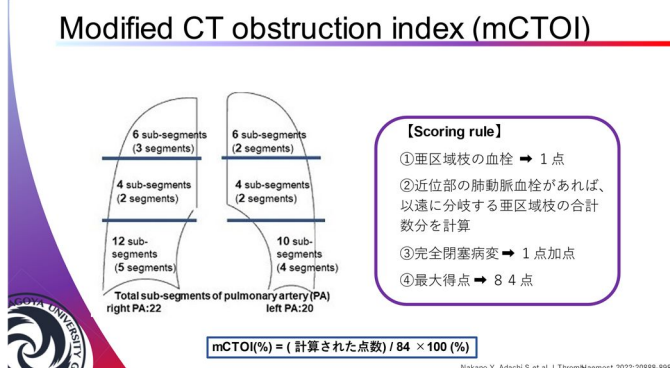


図 2 modified CT obstruction index



## (2) CTEPH の診断時の mCTOI と治療反応性との関連の解明

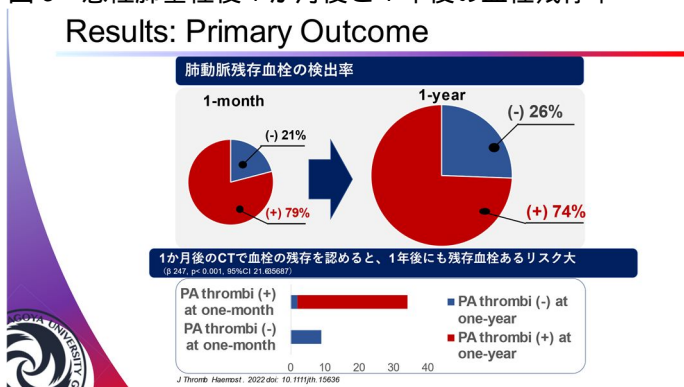
名古屋大学医学部附属病院単施設において、血栓内膜的摘除術の適応がない末梢型の CTEPH と診断し BPA を行った症例を抽出した。診断時のカテーテル検査の後、BPA のプレトリートメントとしてリオシグアトの内服を行った後で BPA を施行した症例を研究に登録した。全例、診断時の肺動脈造影 CT があり、CT 画像から得られた mCTOI を算出した。血栓量を示す mCTOI と重症度を示す血行動態指標などとの相関を、診断時、プレトリートメント後、BPA 後でそれぞれ行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 急性肺塞栓後の肺動脈の血栓残存頻度と血栓残存のリスクの解明

46 施設から 52 人の患者を登録した。フォローを完了した 43 人を解析対象とした。95% が直接経口抗凝固薬を内服していたにも関わらず、74% の患者で血栓の残存が確認され、mCTOI の中央値は 10.7% であった。

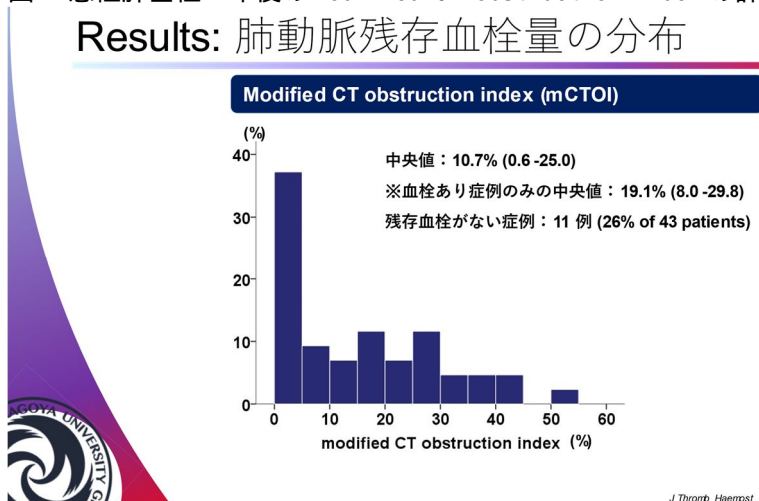
図 3 急性肺塞栓後 1 か月後と 1 年後の血栓残存率



1 年後の血栓残存に関連する因子は 1 か月の血栓の残存の有無であった (OR 103.4, 95% CI 4.2 - 2542.1)。また、急性肺塞栓発症時の三尖弁逆流圧格差 60mmHg 以上、左室拡張末期容積が 1 年後の mCTOI に関係した。また、1 年後の血栓の CTEPH の発症は 3.8% であった。本研究結果により、日本でも急性肺塞栓から CTEPH への移行は欧米と同様の頻度であることが分かった。これまで CT での血栓の検出は血流シンチグラフィより低いと考えられてきたが、本研究結

果からは refined CT は血流シンチグラフィよりもさらに検出力が高い可能性が示唆された。また急性肺塞栓後 1 か月後の血栓残存は、抗凝固療法を行っていたとしてもその後の器質化血栓の残存における独立したリスク因子であることが分かった。この結果から、急性肺塞栓後 1 か月で血栓を評価し、血栓が認められたものは、肺塞栓後症候群が残存する可能性が高く、十分なフォローが必要であることが示された。これにより肺塞栓後症候群の最重症形である CTEPH の早期発見につながり、より早期より軽症での治療介入ができる可能性が示唆された。

図 4 急性肺塞栓 1 年後の modified CT obstruction index の評価



#### (2) CTEPH の診断時の mCTOI と治療反応性との関連の解明

登録基準を満たす 11 症例を登録し解析した。診断時の平均肺動脈圧は  $42 \pm 14.7$  mmHg, 肺血管抵抗は  $13.8 \pm 9.8$  Wood 単位であった。mCTOI と診断時の血行動態指標とは有意な関連を認めなかった。一方 SvO<sub>2</sub> は有意な相関を認めた ( $r = -0.443$ ,  $p = 0.010$ )。プレトリートメントとしてのリオシグアトと BPA 治療後では、平均肺動脈圧 ( $r = -0.657$ ,  $p = 0.028$ ) と肺血管抵抗 ( $r = -0.617$ ,  $p = 0.043$ ) では有意な負の相関を認めた。診断時の血栓量は血行動態の重要度とは関連がなかったが、診断時の mCTOI は治療効果と関連することが明確になった。CTEPH には血栓と肺動脈末梢のリモデリングの 2 つの要素があるが、それを臨床的に切り離して評価することは困難である。

mCTOI が低い、つまり目に見える血栓が少ない場合は肺動脈のリモデリングがより強く関与している可能性が示唆される。このような場合は BPA よりもリオシグアトによる肺血管抵抗の低下が大きいことがわかった。つまり診断時の血栓量の有無を mCTOI で評価することで肺血管拡張薬、BPA のどちらが治療効果が大きいかが予測できる。これは CTEPH のプレトリートメントおよびポストトリートメントのマネージメントに重要な情報であると考えられる。

### (3)研究成果まとめ

以上の研究をまとめると、急性肺塞栓から移行する CTEPH は日本でも 3.8%と欧米と同様の数値であった。急性肺塞栓は CTEPH の前兆であり refined CT を用いることで、これまでの報告以上に血栓の残存があることが分かった。急性肺塞栓後の多くが血栓残存するため、肺塞栓後症候群がないかのチェックが重要であり、かつ抗凝固療法継続の指標にもなると考えられた。加えて、急性肺塞栓後のフォローを綿密にすること、適切な抗凝固療法の継続により CTEPH への移行を減らしたり、より軽症な状態での早期発見につながる可能性が示唆され大きな社会的な意義があると考えられる。また血栓量自体は CTEPH の重症度を表す指標とはならなかったが、それを評価することは微小血管障害の程度を推測することができ、カテーテル治療および薬物治療の効果を予測できることが分かった。CTEPH の微小血管障害を評価することは非常に難しいことが知られているため血栓量を評価することである程度把握できるのは適切な CTEPH 治療の戦略立案に寄与する結果であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 足立史郎
2. 発表標題 Impact of higher detection rate of residual pulmonary thromboemboli one-year after acute pulmonary embolism: modified CT scan imaging method with modified CT obstruction index
3. 学会等名 European Society of Cardiology
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
---------	---------