

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09116

研究課題名(和文)非手術適応慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する新しい診断・治療・評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of novel management for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients

研究代表者

杉村 宏一郎 (Sugimura, Koichiro)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：60375079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：われわれは、以下の成果を報告した。

1)肺動脈の血流の改善(Eur Heart J. 2015) 2)全身代謝の改善(Circ J. 2016) 3)酸素化の改善(Circ J. 2016) 4)統合失調症患者におけるCTEPHの頻度(Int J Cardiol. 2016) 5)両心室の機能の改善(Circ J. 2016) 6)Dual-energy CTによる評価(Eur J Radiol. 2016) 7)CTEPHへのTAFIが関与(Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016) 8)BPAは長期予後を改善する(Eur Heart J 2017 38:3152-3159.)

研究成果の概要(英文)：We have achieved some certain results as follows.

1)4D-MRI imaging visualizes drastic change in vortex flow after BPA. Eur Heart J. 2015 Jul 1;36(25):1630. 2)Multiple beneficial effects of BPA. Circ J. 2016. 3)BPA improved oxygenation with a resultant decrease in intrapulmonary shunt. Circ J. 2016 80(10):2227-34. 4)We report a significantly higher prevalence of schizophrenia in patients with CTEPH than in those with pulmonary arterial hypertension (PAH) and the general population. Int J Cardiol. 2016;207:363-4. 5)BPA improves biventricular functions and in CTEPH. Circ J. 2016;80(6):1470-7. 6)Dual-energy CT to estimate clinical severity of CTEPH. Eur J Radiol. 2016;85:1574-80. 7)Plasma levels of TAFI are elevated in patients with CTEPH and are correlated with resistance to clot lysis in those patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36:1293-301. 8)The beneficial haemodynamic effects of BPA persist for years with resultant good long-term prognosis. Eur Heart J 2017 38:3152-3159.

研究分野：循環器内科

キーワード：CTEPH BPA 予後 血行動態 酸素化 代謝 画像評価

#### 1. 研究開始当初の背景

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は予後不良の疾患である。末梢肺動脈に狭窄・閉塞をきたす末梢型 CTEPH は、非手術適応例であり、手術適応例に比較し、薬物治療例では予後が不良であることも報告されている。重症例では肺移植が検討されてきた。以上から、非手術適応 CTEPH に対して新たな治療法の確立が必要とされている。2009 年より 60 人の患者に経皮的カテーテル肺動脈形成術 (PTPA) を行ってきた。PTPA により著しい肺動脈圧の低下を得ることができた。しかし、術後の肺水腫、喀血等の合併症の問題点がいまだに残されており、世界的にも確立されていない。よって今後は、安全に効率的に血流再開を得るための評価方法が必要となるとともに、合併症の詳細なメカニズムを明らかにすることで、より安全な PTPA を確立できる。

#### 2. 研究の目的

本研究では、以上の経過をふまえ、2年間の研究期間内に具体的に下記の点を明らかにすることを目標にした。

1. PTPA の効果の検討
2. PTPA の手技安全性の検討
3. 分子生物学的検討

#### 3. 研究の方法

本研究は3年計画で、CTEPH100 例を目標に PTPA を行い、上記の3点につき検討していく。当科データベース上の CTEPH53 例と新規診断例で、PTPA 適応症例 (NYHA III 度または本人希望がある場合) を対象に、データベースを作成し、PTPA 毎に血行動態評価、血清学的評価、病理学的評価を行っていく。

#### 4. 研究成果

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は、予後不良の疾患であり治療法の確立が必要とされている。われわれは、カテーテルを用いた肺動脈形成術 (BPA) による治療を確立し、その効果の機序を解明することを目標に研究に取り組んできた。

我々が確立した PTPA の方法により脂質代謝、糖代謝などのパラメーターが改善することが全身状態を改善し、予後を改善させることを *Circulation* 誌へ報告した (Tatebe S, Sugimura K, et al. *Circ J*. 2016; 80(4):980-8.)。また、PTPA は右心室だけでなく左心室の機能も改善することも明らかにした (Sato H, Sugimura K, et al. *Circ J*. 2016; 80(6):1470-7.)。そして PTPA は肺内シャントを改善させることで酸素化に対しても効果があることが分かった (*Circ J*. 2016; 80(10):2227-34)。また Dual Energy CT は CTEPH 患者における重症度を評価できることを明らかにし、新たな画像診断の有用性を示した (Takagi, H, Sugimura K, et al. *Eur J*

*Radiol*. 2016;85(9):1574-80.)。また CTEPH の原因として、血栓における線溶抵抗性に TAFI が関与することを報告した (Yaoita N, Sugimura K, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(6):1293-301.) 新たな画像技術である 4Dflow 画像により BPA 前後の肺動脈内の渦流の改善を報告した (Ota H, Sugimura K, et al. *Eur Heart J*. 2015; 36:1630.)。そして、BPA 治療を行った 77 名 (424 セッション) において、治療成績と合併症を詳細に検討し、長期予後改善効果を示した (5 年生存率: BPA 群 vs 従来治療群; 98.4% vs 77.5%,  $P < 0.01$ ) (Aoki T, Sugimura K et al. *Euro Heart J* 2017; 38:3152-3159.)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

1. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M<sup>1</sup> Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Nov;10. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029. 査読有
2. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Miyata S, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications. *Eur Heart J*. 2017 Sep 23. doi: 10.1093/eurheartj/ehx530. 査読有
3. Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N,

- Suzuki H, Satoh H, Kozu K, Miyata S, Satoh K, Shimokawa H. Effects of balloon pulmonary angioplasty on oxygenation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – Importance of intra-pulmonary shunt -. *Circ J*. 80 (10) 2227-2234, 2016. DOI:<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0254> 査読有
4. Takagi H, Ota H, Sugimura K, Otani K, Tominaga J, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Sato H, Yaoita N, Suzuki H, Shimokawa H, Takase K. Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization. *Eur J Radiol*. 5(9):1574-80. 2016. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.06.010. 査読有
5. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Miura M, Miyata S, Kawamura T, Horiuchi H, Fukumoto Y, Shimokawa H. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.36:1293-301. 2016. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306845. 査読有
6. Sato H, Ota H, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Satoh K, Takase K, Shimokawa H. Balloon pulmonary angioplasty improves biventricular functions and pulmonary flow in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 80(6):1470-7. 2016.DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1187>. 査読有
7. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Nochioka K, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Yamamoto S, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Multiple beneficial effects of balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 80(4):980-8. 2016 doi: 10.1253/circj.CJ-15-1212. 査読有
8. Suzuki H, Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Shimokawa H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and schizophrenia. *Int J Cardiol*. 207:363-4. 2016. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.010 査読有
9. Ota H, Sugimura K, Miura M, Shimokawa H. four-dimensional flow magnetic resonance imaging visualizes drastic change in vortex flow in the main pulmonary artery after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 36(25):1630. 2015. doi: 10.1093/eurheartj/ehv054 査読有

〔学会発表〕（計 18 件）

1. 青木竜男、杉村宏一郎、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、佐藤 遥、神津克也、紺野 亮、後岡広太郎、佐藤公雄、下川宏明：慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈形成術の包括的評価—長期予後と合併症 第 58 回日本脈管学会学術集会 2017 年 10 月 19 日～21 日 名古屋 最優秀賞受賞
2. 青木竜男、杉村宏一郎、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、佐藤 遥、神津克也、紺野 亮、後岡広太郎、佐藤公雄、下川宏明：バルーン肺動脈形成術後の慢性血栓塞栓性肺高血圧症における運動負荷

- 右心カテーテル 第 58 回日本脈管学会  
学術集会 2017 年 10 月 19 日～21 日 名  
古屋
3. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Konno R, Satoh K, Shimokawa H. Balloon pulmonary angioplasty ameliorates long-term survival of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ESC Congress 2017 2017 年 8 月 26～8 月 30 日, Barcelona, Spain Best Poster Award 受賞
  4. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension - long-term effects and complications. ESC Congress 2017 2017 年 8 月 26～8 月 30 日, Barcelona, Spain JCS-ESC Networking Event-Best Abstract Award 受賞
  5. 杉村宏一郎、青木竜男、建部俊介、山本沙織、矢尾板信裕、神津克也、佐藤 遥、紺野 亮、佐藤公雄、下川宏明 : CTEPH における内服治療 第 2 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 2017 年 6 月 2～3 日 札幌
  6. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Kozu K, Sato H, Konno R, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. LBCS6-6:Advanced vascular interventions: techniques and outcomes long-term beneficial effects of balloon pulmonary angioplasty on hemodynamics and prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 第 81 回日本循環器学会学術集会 3 月 17 日～19 日、2017 年 金沢
  7. 杉村宏一郎 青木竜男 建部俊介 山本沙織 矢尾板信裕 鈴木秀明 佐藤遥 神津克也 佐藤公雄 下川宏明 シンポジウム 7 : 肺動脈形成術のすべて OCT guided BPA 第 1 回日本肺高血圧症・肺循環学会学術集会 2016 年 10 月 1 日～2 日 東京
  8. 杉村宏一郎 教育セッション 3 : PAH 薬物治療のこれまでとこれから - リオシグアトの使用経験を交えて - 第 1 回日本肺高血圧症・肺循環学会学術集会 2016 年 10 月 1 日～2 日 東京
  9. Sugimura K, Aoki T, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Satoh K, Shimokawa H. Meet the expert4: Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 第 80 回日本循環器学会学術集会 2016 年 3 月 18 日～20 日 仙台
  10. 杉村宏一郎 教育講演:慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病態と治療のポイント 第 80 回日本循環器学会学術集会 2016 年 3 月 18 日～20 日 仙台
  11. 杉村 宏一郎 教育セッション 1 : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における経皮的肺動脈形成術 第 80 回日本循環器学会学術集会. 2016 年 3 月 18 日～20 日 仙台
  12. Yaoita N, Satoh K, Sato T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Otsuki T, Kouzu K, Numano K, Suzuki K, Sunamura S, Tatebe S, Aoki T, Sugimura K, Horiuchi H, Shimokawa H. Symposium: Crucial role of thrombin-activated fibrinolysis inhibitor in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 第 80 回日本循環器学会学術集会 2016

年 3 月 18 日~20 日 仙台

13. 杉村宏一郎 青木竜男 三浦正暢 建部俊介 山本沙織 矢尾板信裕 鈴木秀明 佐藤遥 佐藤公雄 下川宏明 シンポジウム「CTEPH 末梢型に対するバルーン拡張術の成績と問題点/CTEPH に対する PEA および EPA の中期・遠隔成績」当院における PTPA の成績と問題点 Catheter interventional treatment for CTEPH 第4回 日本肺循環学会/第3回 日本肺高血圧症学会 2015 年 10 月 3 日~4 日 東京
14. Sugimura K, Aoki T, Miura M, Tatebe S, Yaoita N, Satoh H, Satoh K, Shimokawa H. Moderated poster session: Novel strategy for catheter interventional treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by optical coherence tomography imaging. European Society Cardiology Congress 2015, August 29, 2015 - September 2, 2015 – London, UK.
15. Sugimura K, Miura M, Aoki T, Tatebe S, Yaoita N, Satoh H, Satoh K, Shimokawa H. Abstract poster session: Novel Strategy for Catheter Interventional Treatment for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Guided by Optical Coherence Tomography Imaging. American Thoracic Society 2015 International Conference, May 15-20, 2015 – Denver, USA.
16. Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Sato H, Satoh K, Shimokawa H Poster session: Effectiveness of Vasodilator Therapy for Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Prior to Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. 第 79 回日本循環器学会学術集会 2015 年 4 月 24 日~26 日

大阪

17. Sugimura K, Fukumoto Y, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Satoh K, Shimokawa H. トピック BPA 時代の CTEPH の診断と治療 : Usefulness of optical coherence tomography for diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension 第 79 回日本循環器学会学術集会 2015 年 4 月 24 日~26 日 大阪
18. Ota H, Sugimura K, Nochioka K, Tatebe S, Yamamoto S, Miura M, Satoh K, Shimokawa H. Plenary session :4D flow MRI for pulmonary hypertension: an imaging tool to monitor mean pulmonary arterial pressure. 第 79 回日本循環器学会学術集会 2015 年 4 月 24 日~26 日 大阪

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

〔その他〕  
ホームページ等  
特になし

6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
杉村宏一郎 (Sugimura, Koichiro)  
東北大学 大学病院 講師  
研究者番号 : 60375079
- (2) 研究分担者  
佐藤公雄 (Satoh, Kimio)  
東北大学 高度教養教育学生支援機構  
准教授  
研究者番号 : 80436120