

令和元年6月14日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19423

研究課題名(和文)慢性血栓性肺高血圧症の集学的な病態解明を目指した多施設共同研究

研究課題名(英文) Multi-institutional study to elucidate pathology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension multidisciplinary

研究代表者

伊波 巧 (Inami, Takumi)

杏林大学・医学部・学内講師

研究者番号：80580381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：慢性肺血栓性肺高血圧症(CTEPH)は、日本国内約3000名が認定されている難病指定の希少疾患である。近年では海外に先駆けて、我が国から発信された新しい治療法である、経皮的肺動脈形成術(PTPA)が普及しており、予後もかなり改善してきた。本研究では、CTEPHの病変をIVUSやOCTといった画像モダリティを用いて形態学的に解析することで、CTEPHの病態への知見を深め、PTPAを施行するに際しての治療効果との検証を行い、より効果的なCTEPH治療の貢献につながる成果を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

循環器領域における難病指定の希少疾患である慢性肺血栓性肺高血圧症(CTEPH)での病変形態の集学的な解析を行い、効率的な治療効果を達成するための成果を得た。本研究期間内に8本の英文学術論文として成果をまとめることができたことは、本研究の学術的意義の高さを実証する。また、本研究を通じて、難病指定希少疾患における病態解明や治療法改善が発展することで、他の希少疾患に対しても研究の加速を促す効果も期待でき、我が国における社会的意義も高いと考える。

研究成果の概要(英文)：Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare disease designated as an intractable disease for which about 3,000 people in Japan are recognized. In recent years, percutaneous transluminal pulmonary angioplasty (PTPA), which is a new treatment method developed from Japan, has been widely used ahead of foreign countries, and the prognosis has also improved. In this study, CTEPH lesions are analyzed morphologically using imaging modalities such as IVUS and OCT to deepen knowledge of CTEPH's pathophysiology, and we could obtain results that would contribute to more effective CTEPH treatment.

研究分野：循環器病学

キーワード：肺高血圧症 慢性肺血栓性肺高血圧症 経皮的肺動脈形成術

1. 研究開始当初の背景

CTEPH は器質化血栓による肺動脈内の狭窄や閉塞を引き起こし、肺動脈圧の上昇から右心不全を引き起こす予後不良の疾患である。我が国の難病指定疾患に指定された予後不良の疾患である。その発症機序に関しては明らかにされておらず、欧米人と日本人では発症年齢や性差に違いがあり、日本人特有の遺伝的背景の存在、epigenetic 制御の可能性、何らかの外的因子の重要性など、日本人 CTEPH 患者に特化した視点での病態メカニズムの解明が非常に重要な課題である。

CTEPH の治療は、外科的に開胸下に施行される肺動脈内膜摘除術(PEA)が標準治療とされてきたが、外科的に到達不能な部位に器質化血栓が存在している症例や、侵襲性の高い術式のため併存合併症を有する症例では、手術適応外とされ、それらの症例は CTEPH 全体の 20-40% と算出されている(Mayer E, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2011)。

これらの症例に対する有効な治療法は従来存在しなかったが、2001 年に Feinstein らが初めて多数例の CTEPH に対して経皮的肺動脈形成術(PTPA)を行い、手術適応外 CTEPH の新たな治療法としての可能性を示した。その報告では、カテーテル治療後に 60%の症例で再灌流性肺水腫(RPE)を認め安全性に関して疑問視されたため長らく発展しなかったが、RPE 出現のリスク因子の同定や合併症を回避し効率的に PTPA を実施するための画期的な方法、ハイリスク例に対する PTPA 治療の報告などに関して、我々は活発に報告してきた(Inami T, et al. JACC Cardiovasc Interv 2013, Inami T, et al. JACC Cardiovasc Interv 2014)。我々は PTPA における近年の世界トリーディングチームとしてエビデンスを発信してきた。

これらの取り組みにより、PTPA は安全かつ効率的に施行することが可能になり、現在標準治療とされている外科治療に迫る治療効果をえられつつあり、少なくとも薬物加療よりも、5 年生存率を改善させる可能性があることも我々は報告してきた(Inami T, et al. PLoS One 2014)。

上記の通り、PTPA により CTEPH 症例の血行動態は著明に改善させるが、CTEPH の器質化血栓がどのような病態メカニズムによって形成されてきたものであるかが不明であるために、バルーン拡張後の再狭窄率や遠隔期の治療効果については未だ不明であった。

2. 研究の目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は、右心不全を発症しうる予後不良の疾患であった。外科治療や近年我々の施設を中心に飛躍的に発展している経皮的肺動脈形成術(PTPA)により、治療内容は飛躍的に発展しているが、その発症機序に関しては未だ未解明である。CTEPH の発症には、遺伝的背景だけでなく、microRNAs の関与の報告や、サイトカインの影響など、多くの因子が CTEPH 発症に寄与していると推測されている。

本研究では、カテーテルによる形態学的アプローチ等を多角的に組み合わせた集学的アプローチによって CTEPH の病態解明、予後改善と治療法発展を実現させることを目的とした。

3. 研究の方法

血管内超音波(IVUS)および光干渉断層法(OCT)は虚血性心疾患における冠動脈画像診断法として重要な役割を果たしており、現在日本では経皮的冠動脈形成術 PCI においてほぼ全ての症例に使用されるようになってきている。PTPA における肺動脈画像診断法は未だ確立されていないが、冠動脈領域と同様に重要な役割を果たすことが予想される。我々は、PTPA における IVUS および OCT の使用法、代表的所見、PTPA 治療効果との関連性、について検証した。

4. 研究成果

IVUS は超音波の到達距離が長く、血管構造を含めた全体像や分枝の情報などを得るには優れている反面、分解能が低いために細かな組織性状など質的診断には不向きな点がある。これに対して OCT は、超音波の代わりに 1300nm の波長の近赤外線を用いたイメージング法である。OCT の大きな特徴は高い空間分解能にあり、IVUS が 100-200 μm の解像度であるのに対して、OCT はその 10 倍の約 10-15 μm という高画像分解能である。このため、冠動脈領域では IVUS での評価が困難である薄い線維性被膜を有した不安定プラーク(TCFA)やステント留置後の圧着不全、細かな解離などの描出が可能となり、PCI のガイドとして利用されるようになってきている。

近赤外線は赤血球による干渉を受けるため、OCT 画像撮影の際には血液遮断が必要である。冠動脈での撮影と同様にガイディングカテーテルから造影剤や低分子デキストラン、乳酸リンゲルをフラッシュする方法がスタンダードであるが、高圧でのフラッシュは肺動脈毛細血管を損傷し咯血を来す可能性があるため、造影剤を生理食塩水と 1:1 で薄め、高圧が掛からないように圧リミットの設定を調整する必要がある。

IVUS は、血管構造を含めた全体像の観察に有用であり、特に血管径が大きい場合や血流が悪く血液遮断が困難な病変や区域枝近位部で血流遮断が不十分な病変ではより有用であった。また、バルーン拡張における対照血管径の評価にも利用可能であった。

特に CTO 病変ではワイヤーが細い分枝に迷入していないかどうか確認するためにも、バルーン拡張前には IVUS で観察することが重要であった。

しかし、OCT に比べて解像度が低く、100 μm よりも薄い隔壁構造などは評価出来ないことが多かった。グレースケールでは血流の評価が困難であったが、VOLCANO 社の ChromaFlo® Imaging を用いると血流情報が得られるため病変形態の評価や病変内の血流の評価が可能であった。

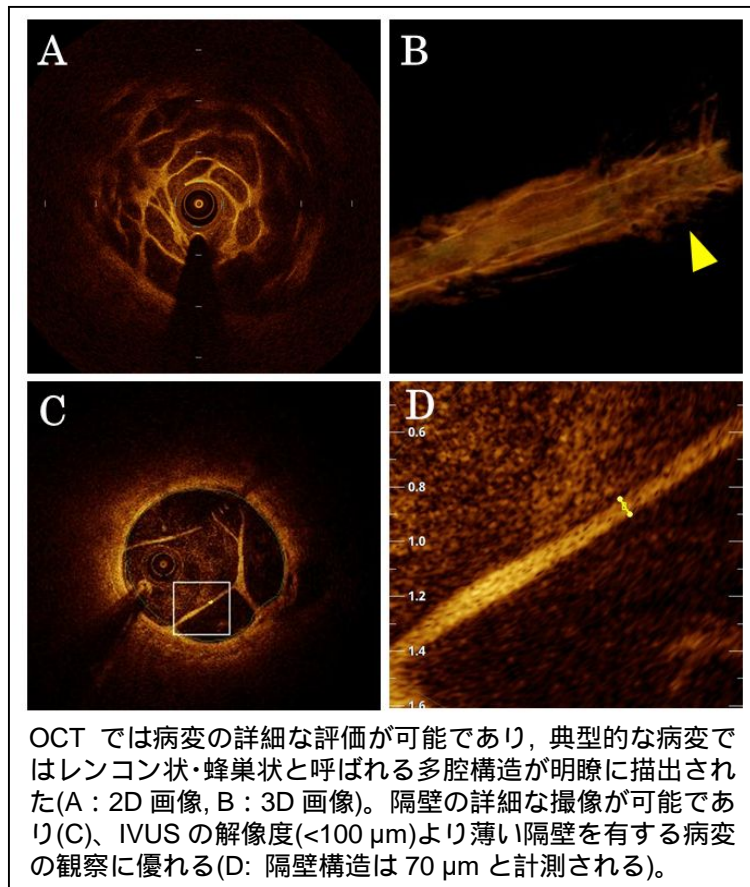
OCT は、空間分解能が高いため、細かな病変形態や血管壁の観察が可能であった。CTEPH では血栓形成後に その一部が再疎通し、器質化した”レンコン(蓮根)状構造; lotus-root like structure”や”蜂巢状; honeycomb like structure”と呼ばれる多腔の隔壁構造が認められることが多かった(右図参照)。隔壁はときに IVUS の解像度よりも薄く、一見病変が無いような血管でも 100 μm 以下の隔壁が認められることがあるため、pressure wire を用いた血流の機能的評価や OCT での観察が重要と考えられた。

特に重要なポイントとして、これら”レンコン(蓮根)状構造; lotus-root like structure”や”蜂巢状; honeycomb like structure”は、肺動脈造影の際にそれぞれの隔壁内に造影剤が入り込むために、肺動脈造影では病変部が明確に同定できない場合があり、OCT が病変の同定に非常に有用となる場合があった。なお、これらの病変タイプでは、本幹として

機能している隔壁がどれほどの内腔容積を保持しているかによって、有意狭窄になる場合と有意狭窄ではない場合も混在しており、プレッシャーワイヤーでの圧較差(または圧比)の計測を同時に行うことで、より正確な病変の同定が可能となると考えられた。

拡張後の病変形態の変化に関しても、OCT が優れている結果であった。病変拡張により器質化血栓の隔壁構造は崩壊し、血管壁に押付けられる。本幹の拡張により器質化血栓が分枝入口部に押付けられると側枝の血流が低下することもあるが、器質化血栓がどのように血流を阻害しているか OCT で観察することが PTPA 後の確実な治療効果を得るために重要であった。

一方、”レンコン(蓮根)状構造; lotus-root like structure”や”蜂巢状; honeycomb like structure”ではない病変タイプとしては、求心性に充実した器質化血栓が集中しているような病変が存在した。これらは肺動脈造影にて比較的病変部の同定が容易であるが、固い性状である場合が多いため、”レンコン(蓮根)状構造; lotus-root like structure”や”蜂巢状; honeycomb like structure”と比較すると、PTPA の際にバルーン拡張にて拡張不十分な場合も多く、十分な拡張を得るためにバルーン拡張を繰り返すなどの工夫が必要となることも多いと考えられた。



OCT では病変の詳細な評価が可能であり、典型的な病変ではレンコン状・蜂巢状と呼ばれる多腔構造が明瞭に描出された(A: 2D 画像, B: 3D 画像)。隔壁の詳細な撮像が可能であり(C)、IVUS の解像度(<100 μm)より薄い隔壁を有する病変の観察に優れる(D: 隔壁構造は 70 μm と計測される)。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

1. Masaharu Kataoka, Takumi Inami, Takashi Kawakami, Keiichi Fukuda, Toru Satoh. Balloon pulmonary angioplasty (percutaneous transluminal pulmonary angioplasty) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Japanese perspective. JACC: Cardiovasc Interv. 2019. pii: S1936-8798(19)30402-9. (査読有)
2. Takumi Inami, Masaharu Kataoka, Hanako Kikuchi, Ayumi Goda, Toru Satoh. Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary

- hypertension at rest. Int J Cardiol. 2019. pii: S0167-5273(19)30710-7. (査読有)
3. Takumi Inami, Masaharu Kataoka, Ryoji Yanagisawa, Haruhisa Ishiguro, Nobuhiko Shimura, Keiichi Fukuda, Hideaki Yoshino, Toru Satoh. Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2016;134:2030-2032. (査読有)
 4. Ryoji Yanagisawa, Masaharu Kataoka, Takumi Inami, Keiichi Fukuda, Hideaki Yoshino, Toru Satoh. Intravascular imaging-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for peripheral pulmonary stenosis and pulmonary Takayasu arteritis. J Heart Lung Transplant. 2016;35:537-540. (査読有)
 5. Haruhisa Ishiguro, Masaharu Kataoka, Takumi Inami, Nobuhiko Shimura, Ryoji Yanagisawa, Takashi Kawakami, Keiichi Fukuda, Hideaki Yoshino, Toru Satoh. Diversity of lesion morphology in CTEPH analyzed by OCT, pressure wire, and angiography. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9:324-325. (査読有)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。