

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462118

研究課題名(和文)慢性血栓塞栓性肺高血圧症の外科・カテーテル治療に関する多施設共同レジストリー研究

研究課題名(英文) Multicenter registry of surgical and catheter interventions for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

研究代表者

荻野 均 (OGINO, HITOSHI)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：60393237

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：重症肺高血圧症(PH)を伴う慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の根治的治療法は肺動脈内膜摘除術(PEA)であるが、末梢型やPEA後遺残PHに対しバルーン肺動脈拡張術(BPA)がある。本研究では、主要施設においてPEAレジストリを行い早期・遠隔成績を検討する。PEAの成績をBPAと比較し最適な治療体系の確立をめざす。2014-17年に163例のPEAが施行され、病院死亡率2.5%で有意なPHの改善が得られた。一方、BPAは231例で安全性と有効性が実証された。中枢型にはPEA、末梢型、手術困難例、PEA後遺残PH例にはBPA、と病変部位やリスク評価からの適切な治療選択が重要と結論づける。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary endarterectomy (PEA) has been the first-line treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) with severe pulmonary hypertension (PH). On the other hand, less-invasive balloon pulmonary angioplasty (BPA) has recently been indicated for cases with surgically inaccessible distal CTEPH lesions or residual PH after PEA. In this study, 1) The outcome of PEA is investigated through the PEA registry in the PEA leading centers. 2) The PEA outcome is compared with that of BPA to establish a more adequate CTEPH treatment algorithm. Between 2014 and 2017, 163 patients having mainly proximal type of CTEPH underwent PEA. The outcome was favorable with the hospital mortality of 2.5% and significant PH improvement. Regarding BPA, 231 patients received it with no mortalities and remarkable PH reduction. We conclude that appropriate treatment selection between PEA and BPA, depending on CTEPH lesion site and surgical risk adjustment, is mandatory for favorable outcome.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：慢性肺動脈血栓塞栓症 肺高血圧症 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 肺動脈内膜摘除術 経皮的バルーン肺動脈拡張術

1. 研究開始当初の背景

慢性肺動脈血栓症(CTEPH)は、重症の肺高血圧症(PH)を伴い、進行性かつ難治性である。最近になりCTEPH専用のPH治療薬(リオシグアート)が導入されたが、依然として根治的治療法は肺動脈内膜摘除術(PEA)である。本邦では毎年50-60件程度のPEAが施行されている。一方、最近になりCTEPH末梢型やPEA後の遺残PHなどに対し経皮的バルーン肺動脈拡張術(BPA)が本邦で臨床導入され、安定した良好な成績が得られている。低侵襲で、簡便に実施できる利点もあり、BPA件数はPEAのそれを大きく上回る。しかしながら、良好な遠隔成績が実証されているPEAに対し、BPAは最近の治療であり、未だ遠隔成績は不明である。現実には、PEAが実施できる施設は限られおり、その結果、両治療の適応は施設ごとに異なり、実際の臨床の場で適応に関して混乱を招いている。

2. 研究の目的

本研究は、国内の主要PEA実施施設(4施設、実際には術者の異動により3施設)においてPEAのレジストリ研究を行い、早期・遠隔成績を検討し更なるPEAの成績の向上をめざす。

PEAの成績をBPAのそれ(2施設)と比較検討し、両者を組み合わせたハイブリッド治療の確立を含め、最適な治療体系の確立をめざすことを目的とする。

3. 研究の方法

国内の主要PEA実施3施設においてPEAのレジストリ研究を行い、PEAの早期・遠隔成績を検討する。同様に、国内の2施設においてBPAの登録を行い、早期・遠隔成績を検討する。なお、当初の予想どおり、PEAの件数は全国でも年間50-60例と多くないため、一年間延長し4年間のデータを収集した。

4. 研究成果

1)2014~2017年に3施設で163例のPEAが施行された。日本胸部外科学会の年次統計において、全国で年間55(50-60)件程度のPEAが施行されており、今回の163例はその74.1%に相当した。PEAの件数は軽度増加傾

向にあるが、一方で、対峙する治療法であるBPAの広まりもあり、一律には増加はしていなかった。逆に、BPAの導入により、PEA件数の減少も考えられたが、CTEPHの発見、診断率が高まり、結果として、CTEPH総治療件数の増加から、PEAも微増したと考える。

施設	PEA/BPA	2014年	2015年	2016年	2017年	合計
A	BPA+PEA	11	13	12	16	52
B	BPA+BPA	11	9	16	13	49
C	PEAのみ	15	17	17	13	62
合計	-	37	39	45	42	163

2)PEAの病院死亡率は2.5%と極めて良好であった。これは、以前に国立循環器病研究センターから報告したもの(1999年20.8%、2006年8.0%)および千葉大学から報告されたもの(2012年、14.3%)に比べ大きく改善しており、2012年にCTEPHの世界的主要施設である南カルフォルニア大学サンディエゴメディカルセンターからの2.2%に匹敵する結果であった。その背景に、正確な診断、適切なPEAの適応(A/B施設:中枢型を主なPEAの対象とし、PEA困難な末梢型に対しては低侵襲で死亡リスクの少ないBPAを優先する治療方針)、PEAの技術的進歩と経験の蓄積、周術期管理の改善、などが要因と考える。また、生存例に関しては、有意なPHおよびQOL(WHO機能分類)の改善が得られた。

施設/年	2014年	2015年	2016年	2017年	合計
A	0	0	0	0	0
B	2	0	0	0	2
C	0	0	1	1	2
病院死亡	2	0	1	1	4
病院死亡率	5.4%	0%	2.2%	2.4%	2.5%

3)研究期間中に行った周術期一酸化窒素(NO)吸入療法は、周術期の循環・呼吸状態を改善、安定化させた。NO吸入療法の有無で治療成績を比較検討した結果(非NO群は、それ以前のhistorical control)、NO群で病院死亡やECMO使用例もなく、体外循環離脱時の血行動態も安定傾向にあり、早期に抜管できていた。そ

の結果、PEA の良好な成績へとつながっていた (国際・国外学会で報告済み、論文作成中)。

評価項目	非NO群 (n=38)	NO群 (n=30)	p
病院死亡率	1 (2.6%)	なし	-
ECMO + IABP	4 (10.5%)	なし	-
IABP のみ	なし	3 (10.0%)	-
CPB 離脱時			
平均肺動脈圧 (mmHg)	24.3 ± 6.3	22.1 ± 10.1	0.254
心拍出量 (L/min)	4.1 ± 1.2	3.4 ± 1.8	0.199
肺血管抵抗 (dyne/sec/cm ⁵)	352.5 ± 146.0	297.5 ± 187.7	0.287
挿管時間 (時間)	46.5 ± 76.8	21.0 ± 12.2	0.027*

4) BPA は、2 施設において、主に末梢型の 231 例に対して施行され、件数は年々増加傾向にあった。死亡例もなく、複数回の治療を必要とするものの、PHとWHO機能分類の有意な改善が得られ、その安全性と有効性が改めて明らかとなった。

施設/年	2014年	2015年	2016年	2017年	合計
A	0	7	19	12	38
B	42	48	46	57	193
合計	42	55	65	69	231
病院死亡	なし	なし	なし	なし	なし

5) PEA と BPA の混合治療、すなわち、ハイブリッド治療に関して、PEA 後の遺残 PH (平均肺動脈圧 25-30 mmHg) の 18 例 (2014 年以前の症例も含む) に対し、BPA を追加施行し、有意な PH の改善と WHO 機能分類の改善が得られた。また、CTEPH 中枢型ではあるが、超重症 PH の 2 例にリスク軽減目的で BPA を先行させ、血行動態を改善させた後に根治目的で PEA を施行し、共に良好な結果を得た (国際・国内学会で発表済み、論文作成中)。

6) まとめ:CTEPH 中枢型に対しては PEA を、CTEPH 末梢型、PEA 困難例、PEA 後の遺残 PH 例などに対しては BPA を、と病変部位や

PEA のリスク評価から判断された適切な治療選択が重要と結論づける。今後は、PEA/BPA 両者の組み合わせ (ハイブリッド治療) や、それに薬物治療を組み合わせ、更にきめ細やかな治療を提供することで、わが国独自の良好な成果が得られるものと思われる。

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 16 件)

1. Nakamura T, Ogo T, Tahara N, Fukui S, Tsuji A, Ueda J, Fukumoto Y, Nakanishi N, Ogawa H, Yasuda S. Thalidomide for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia With Pulmonary Arterial Hypertension. Circ J 査読有 2018;82:1205-1207.
2. Marume K, Fukui S, Shimamoto K, Ohuchi H, Tsuji A, Ogo T, Nakanishi N, Yasuda S. Coexistence of a Double-Chambered Right Ventricle With Ebstein-Like Anomaly and Right Ventricular Apical Hypoplasia- Usefulness of Multimodality Imaging. Circ J 査読有 2018;82:1215-1217.
3. 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, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 査読有 2017;10(11).
4. Tsuji A, Ogo T, Ueda J, Fukui S, Morita Y, Fukuda T, Nakanishi N, Ogawa H, Yasuda S. I. Predictors of residual pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension. *Int J Cardiol.* 査読有 2017;226:118-120.
5. Shiba M, Fukui S, Ohuchi H, Ueda J, Tsuji A, Morita Y, Miyazaki A, Ogo T, Yasuda S, Shiraishi I, Nakanishi N. Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries and Situs Inversus in an Octogenarian With Systemic Right Ventricular Failure. *Int Heart J.* 査読有 2017;58:151-154.
 6. Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, Fukui S, Ueda J, Sanda Y, Morita Y, Asano R, Konagai N, Yasuda S. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol.* 査読有 2017;89:270-276.
 7. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, Mayer E, Brenot P. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 査読有 2017;26.
 8. Madani M, Ogo T and Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. 査読有 *Eur Respir Rev.* 2017;26.
 9. Fukuda T, Ogo T, Nakanishi N, Ueda J, Sanda Y, Morita Y, Sugiyama M, Fukui S, Tsuji A and Naito H. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using cone-beam computed tomography. *Jpn J Radiol.* 査読有 2016;34:423-31.
 10. Fukui S, Ogo T, Takaki H, Ueda J, Tsuji A, Morita Y, Kumasaka R, Arakawa T, Nakanishi M, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N and Goto Y.. Efficacy of cardiac rehabilitation after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 査読有 2016;102:1403-9.
 11. Konishi H, Miyoshi T, Neki R, Fukuda T, Ishibashi-Ueda H, Ogo T, Nakanishi N and Yoshimatsu J. Intrapartum temporary inferior vena cava filters are rarely indicated in pregnant women with deep venous thromboses. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 査読有 2015;3:370-5.
 12. Fukui S, Ogo T, Goto Y, Ueda J, Tsuji A, Sanda Y, Kumasaka R, Arakawa T, Nakanishi M, Fukuda T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 査読有 2015;180:66-8.
 13. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med.* 査読有 2015;21:425-31.
 14. Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y, Morita Y, Higashi M, Ogo T, Tsuji A, Demachi J, Nakanishi N, Naito H. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol.* 査読有 2014;32:375-82.

15. Fukui S, Ogo I, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. Eur Respir J. 査読有 2014;43:1394-402.
16. Tsuji A, Ogo I, Demachi J, Ono Y, Sanda Y, Morita Y, Fukuda T, Nakanishi N. Rescue balloon pulmonary angioplasty in a rapidly deteriorating chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient with liver failure and refractory infection. Pulm Circ. 査読有 2014;4:142-7.

〔学会発表〕(計 24 件)

1. Koizumi N, Kanou M, Suzuki S, Maruno K, Fujiyoshi T, Takahashi S, Iwahashi T, Kamiya K, Nishibe T, Ogino H: Staged Hybrid Therapy of PEA and BPA for CTEPH patients having distal lesions 日本循環器学会 2018/3/23 大阪
2. 小泉信達, 荻野 均, 他: CTEPH に対する PEA および BPA を併用した Combination 治療の成績. 第 48 回日本心臓血管外科学会学術総会 2018/2/19 三重
3. 鈴木 隼, 荻野 均, 他: CTEPH の外科的 結果に対する窒素酸化物の吸入の影響. 第 48 回日本心臓血管外科学会学術総会 2018/2/19 三重
4. 鈴木 隼, 荻野 均, 他: 重症 CTEPH に対しリスク軽減目的に BPA を先行することで PEA を合併症なく施行できた 2 例 日本循環器学会関東甲信越地方会 2017/12/02 東京
5. 鈴木 隼, 荻野 均, 他: PEA 術前に BPA を施行した 5 例 第 24 回肺塞栓症研究会学術集会 2017/11/25 東京
6. Suzuki S, Kanou M, Maruno K, Fujiyoshi T, Takahashi S, Iwahashi T, Kamiya K, Matsubara S, Koizumi N, Nishibe T, Ogino H. Impact of inhalation of nitrogen oxide on the surgical outcome of CTEPH. International Association of CTEPH. 9/6/2017 Leuven, Belgium.
7. Koizumi N, Kanou M, Suzuki S, Maruno K, Fujiyoshi T, Takahashi S, Iwahashi T, Kamiya K, Matsubara S, Nishibe T, Ogino H. Staged hybrid treatment of PEA and BPA for CTEPH. 9/6/2017 Leuven, Belgium.
8. J Yamashita, N Tanaka, M Goto, R Ito, K Hoshino, N Murata, T Chikamori, H Ogino, A Yamashina. Impact of the effect of additional balloon pulmonary angioplasty for residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension ICA2017 2017/6/9
9. J Yamashita, N Tanaka, M Goto, R Ito, K Hoshino, N Murata, T Chikamori, H Ogino, A Yamashina. Recurrence of pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty ICA2017 2017/6/9
10. 小泉信達, 荻野 均, 他: CTEPH における PEA の現状 日本肺高血圧肺循環学会 シンポ 2017/6/2 札幌
11. 小泉信達, 荻野 均, 他: CTEPH に対する分割的ハイブリッド治療の有効性 第 47 回日本心臓血管外科学会学術総会 2017/2/27 東京
12. 小泉信達, 荻野 均, 他: CTEPH の外科治療 第 64 回日本心臓病学会学術集会 2016/9/24
13. 小泉信達, 荻野 均, 他: 慢性血栓塞栓症性肺高血圧症の外科治療-術後管理に難渋した症例の経験から-第 44 回日本血管外科学会 2016/5/26

14. 杉山佳代, 荻野 均, 他: 月経過多を伴った慢性血栓塞栓性肺高血圧症と大動脈二尖弁の一例 日本循環器学会関東甲信越地方会 2015/12/5
15. 杉山佳代, 荻野 均, 他: 術後心肺補助を要した慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症の検討 日本人工臓器学会 2015/11/21
16. 杉山佳代, 荻野 均, 他: 動静脈に同時に血栓症を来した抗リン脂質抗体症候群の一例 日本脈管学会 2015/10/30
17. 杉山佳代, 荻野 均, 他: 術後心肺補助を要した慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症の検討 日本肺高血圧学会 2015/10/4
18. 小泉信達, 荻野 均, 他: CTEPH の外科治療: 適応と限界 第 63 回日本心臓病学会 学術集会 2015/9/20
19. 杉山佳代, 荻野 均, 他: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症を発症した精神疾患症例の検討 日本静脈学会 2015/7/10
20. 小泉信達, 荻野 均, 他: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈内膜摘除術を中心とした集学的治療 第 45 回日本心臓血管外科学会学術集会 2015/2/18
21. 小泉信達, 荻野 均, 他: 慢性肺血栓塞栓症の外科治療と周術期管理 第 42 回日本集中治療医学会学術集会 2015/2/10
22. 小泉信達, 荻野 均, 他: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する最新治療体系の確立 第 55 回日本脈管学会 2014/10/30
23. 小泉信達, 荻野 均, 他: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する集学的治療戦略 第 2 回日本肺高血圧学会ミニシンポジウム 2014/10/4
24. 小泉信達, 荻野 均, 他: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する専門施設連携による集学的治療の重要性 第 62 回日本心臓病学会学術集会 2014/9/27

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荻野 均 (OGINO, HITOSHI)
東京医科大学・医学部・主任教授
研究者番号: 60393237

(2) 研究分担者

1. 湊谷 謙司 (MINATOYA, KENJI)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号: 20393241

2. 中西 宣文 (NAKANISHI, NORIFUMI)

国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号: 80164234

3. 高木 靖 (TAKAGI, YASUSHI)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号: 80324432

4. 大郷 剛 (OGO, TAKESHI)

国立循環器病研究センター・研究所・特任部長

研究者番号: 80617077

5. 佐々木 啓明 (SASAKI, HIROAKI)

国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号: 50393236

(3) 研究協力者

安藤 太三 (ANDO, MOTOMI)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号: 70340247