

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に関するレジストリ研究

研究分担者 阿部弘太郎
九州大学大学病院 循環器内科 助教

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は肺動脈内に器質化血栓が形成され肺血流が障害される疾患であり、国内患者 3000 人の希少疾患である。保存的加療のみでは、肺動脈圧上昇による右心不全を発症し、5 年生存率は 40%と極めて予後不良である。CTEPH の治療は永続的な投与が推奨されている抗凝固療法に加え、外科的血栓内膜摘除術、経皮的バルーン肺動脈形成術、肺血管拡張薬が行われているが、近年では治療成績が向上してきているものの、それぞれの有効性・安全性に関するエビデンスは不足している。CTEPH の希少性であり、大規模な比較対照試験の実施は困難である。そこで、本研究では CTEPH に対する各治療の有効性・安全性を評価するとともに、将来の様々な治験で活用できるようなレジストリシステムを構築し、世界初のエビデンス創出、ガイドラインへの反映が目的とした。

本研究においてマイルストーンは

1) 研究計画書の作成、2) レジストリの構築、3) 倫理審査委員会の承認、4) レジストリ登録開始から観察期間終了まで、5) 結果解析の 5 項目が設定された。

A. 研究目的

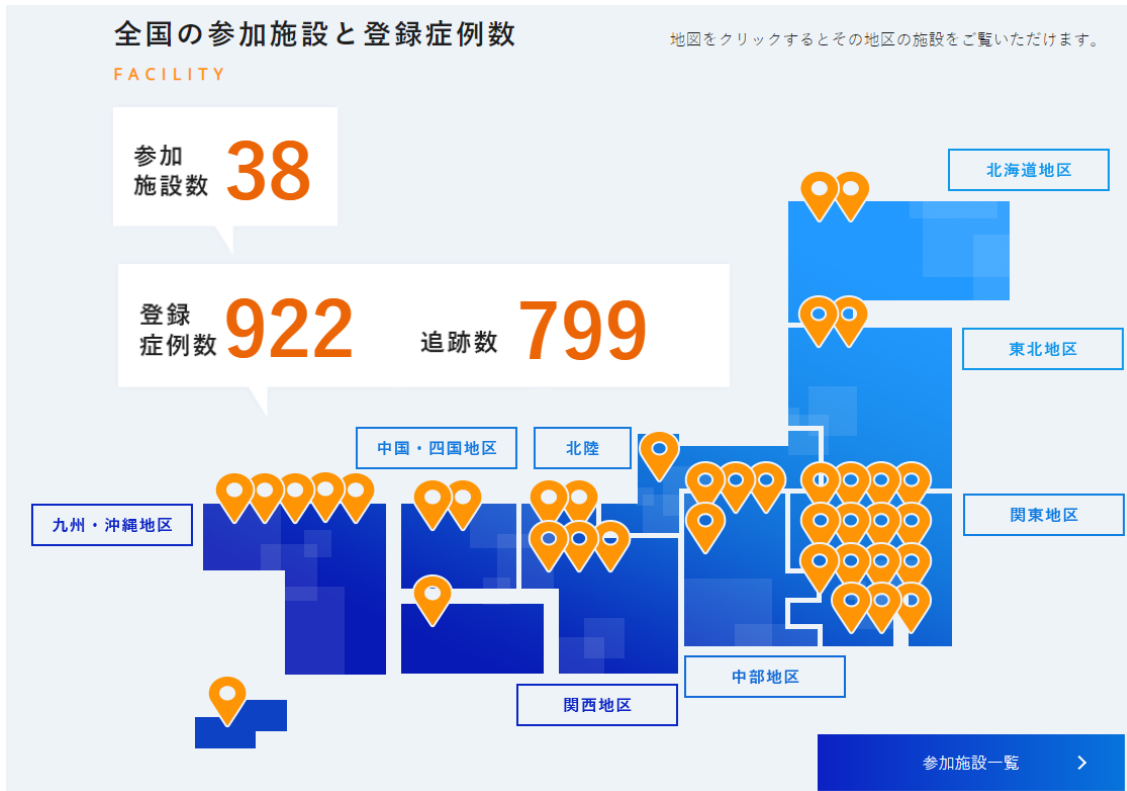
本研究の目的は CTEPH に関する全国規模のレジストリを構築して治療法に係るエビデンスを創出することである。

B. 研究方法

レジストリ構築は日本肺高血圧・肺循環学会公認の Electric date collection: EDC システム（日本肺高血圧レジストリ：JAPHR）上に追加する形で構築し、web 経由で多施設から収集する。

C. 研究結果

1) ～ 3) は 2018 年度に計画通り達成され、4) の症例登録は当初計画していた 230 例を大幅に上回るスピードで登録がなされていたが、2020 年度第 1 四半期に新型コロナウイルスパンデミックにより臨床研究支援機関の医療機関への立ち入り禁止など制限がたびたび生じ、研究の遂行が妨げられる結果となった。そのなか、2020 年第 4 四半期には 800 例以上の症例登録を獲得した。追跡入力率は 90%に達成したものの、臨床研究支援機関によるオンサイトモニタリングがたびたび制限されたことも影響し、計画に若干の遅れが生じたが、2021 年第 1 四半期の時点で、オンサイトモニタリング・中央モニタリングが終了した。データ固定と結果解析を行い国際学会、国際論文への結果公表を予定している。なお、慢性血栓塞栓性肺高血圧症は希少疾患であることから 800 例規模のレジストリは世界的にも類まれな大規模データであり、世界から注目されるデータベースとなっている。



CTEPH AC Registry ホームページより (URL: cteph-registry.jp) (2021年11月25日)

D. 考察

来年度以降も長期フォローアップ世界最大規模のプロスペクティブな CTEPH レジストリから長期経過を含めた臨床像および多様化した治療内容と治療反応性、予後が明らかにする。診断基準や診療ガイドライン作成・改定に資する高い質のエビデンスの創出が見込まれる。

E. 結論

全国規模の多施設登録により慢性血栓塞栓性肺高血圧症の長期の経過を前向きに解析したもので、抗凝固療法、外科的血栓摘除術、経皮的バルーン肺動脈形成術、肺血管拡張薬の治療すべてを集約したレジストリにより、それぞれの治療の有効性が明らかとなる。

F. 研究発表

論文

1. Yamasaki Y, Abe K, Hosokawa K, Kamitani T. A Novel Pulmonary Circulation Imaging using Dynamic Digital Radiography for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J*. 2020;41(26):2506. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa143.
2. Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Hosokawa K, Kawakubo M, Sagiya K, Hida T, Matsuura Y, Murayama Y, Funatsu R, Tsutsui H, Yabuuchi H. Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Right Atrial Reservoir and Conduit Functions in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(8):855-862. doi: 10.1093/ehjci/jeaa064.
3. Hosokawa K, Abe K, Yamasaki Y, Tsutsui H. Multistage Strategy With Perfusion SPECT and CT Pulmonary Angiogram in Balloon Pulmonary Angioplasty for Totally Occluded Lesions in CTEPH. *EuroIntervention*. 2021;EIJ-D-20-00652. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00652.

4. Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Sagiya K, Hida T, Hosokawa K, Matsuura Y, Hioki K, Nagao M, Yabuuchi H, Ishigami K. Right Ventricular Extracellular Volume with Dual-Layer Spectral Detector CT: Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Radiology. 2021;26:203719. doi: 10.1148/radiol.2020203719.

学会発表

1. The Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with CTEPH. Hosokawa K, Abe K, Todaka K, Funakoshi K, Tsutsui H. 第 84 日本循環器学会学術集会, 2020/7/31, 国内, シンポジウム, 口頭.
2. 慢性血栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈拡張術およびレジストリ構築研究, 阿部弘太郎、細川和也、筒井裕之, 第 40 回日本静脈学会, , 2020/9/17, 国内, シンポジウム, 口頭.

Right Ventricular Extracellular Volume with Dual-Layer Spectral Detector CT: Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Yuzo Yamasaki, MD, PhD • Kohitaro Abe, MD, PhD • Takeshi Kamitani, MD, PhD • Koji Sagiyama, MD, PhD • Tomoyuki Hida, MD, PhD • Kazuya Hosokawa, MD, PhD • Yuko Matsunura, MD • Kazuhito Hiochi, RT • Michinobu Nagao, MD, PhD • Hidetake Yabuuchi, MD, PhD • Kousei Ishigami, MD, PhD

From the Departments of Clinical Radiology (Y.Y., T.K., K.S., T.H., Y.M., K.I.), Cardiovascular Medicine (K.A., K. Hosokawa), and Health Sciences (H.Y.), Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan; Division of Radiology, Department of Medical Technology, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan (K. Hiochi); and Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan (M.N.). Received September 11, 2020; revision requested October 14; revision received November 9; accepted November 18. Address correspondence to Y.Y. (e-mail: yuzo@radial.med.kyushu-u.ac.jp).

Supported by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI (grant 20K16728) and the research grant of the Japanese Radiological Society from Bayer (KJ-2019-2).

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

See also the editorial by Sandfort and Bluemel in this issue.

Radiology 2021; 00:1-8 • <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203719> • Content code: CA

Background: Right ventricular (RV) extracellular volumes (ECVs), as a surrogate for histologic fibrosis, have not been sufficiently investigated.

Purpose: To evaluate and compare RV and left ventricular (LV) ECVs obtained with dual-layer spectral detector CT (DLCT) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and investigate the clinical importance of RV ECV.

Materials and Methods: Retrospective analysis was performed on data from 31 patients with CTEPH (17 were not treated with pulmonary endarterectomy [PEA] or balloon pulmonary angioplasty [BPA] and 14 were) and eight control subjects who underwent myocardial delayed enhancement (MDE) DLCT from January 2019 to June 2020. The ECVs in the RV and LV walls were calculated by using iodine density as derived from spectral data pertaining to MDE. Statistical analyses were performed with one-way repeated analysis of variance with the Tukey post hoc test or the Kruskal-Wallis test with the Steel-Dwass test and linear regression analysis.

Results: The PEA- and BPA-naive group showed significantly higher ECVs than the PEA- or BPA-treated group and control group in the septum ($28.2\% \pm 2.9$ vs $24.3\% \pm 3.6$, $P = .005$), anterior right ventricular insertion point (RVIP) ($32.9\% \pm 4.6$ vs $25.3\% \pm 3.6$, $P < .001$), posterior RVIP ($35.2\% \pm 5.2$ vs $27.3\% \pm 4.2$, $P < .001$), mean RVIP ($34.0\% \pm 4.2$ vs $26.3\% \pm 3.4$, $P < .001$), RV free wall ($29.5\% \pm 3.3$ vs $25.9\% \pm 4.1$, $P = .036$), and mean RV wall ($29.1\% \pm 3.0$ vs $26.1\% \pm 3.1$, $P = .029$). There were no significant differences between the PEA- or BPA-treated group and control subjects in these segments (septum, $P = .93$; anterior RVIP, $P = .38$; posterior RVIP, $P = .52$; mean RVIP, $P = .36$; RV free wall, $P = .97$; and mean RV, $P = .33$). There were significant correlations between ECV and mean pulmonary artery pressure (PAP) or brain natriuretic peptide (BNP) in the mean RVIP (mean PAP: $R = 0.66$, $P < .001$; BNP: $R = 0.44$, $P = .014$) and the mean RV (mean PAP: $R = 0.49$, $P = .005$; BNP: $R = 0.44$, $P = .013$).

Conclusion: Right ventricular and right ventricular insertion point extracellular volumes could be noninvasive surrogate markers of disease severity and reverse tissue remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

© RSNA, 2021

Online supplemental material is available for this article.

The evaluation of right ventricular (RV) function is essential in pulmonary hypertension. RV decompensation is strongly related to a worsening clinical condition and mortality (1,2). In the left ventricle (LV), myocardial fibrosis, as assessed with extracellular volume (ECV) by using T1 mapping, is associated with ventricular function, hemodynamics, and clinical severity (3,4). Therefore, tissue evaluation in the RV, especially myocardial fibrosis, is of great interest to clinicians. In pulmonary hypertension, an increased rate of myocardial fibrosis may initially help the myocardium withstand high pressures and support ventricular shape. However, fibrosis eventually leads to noncompliance, cardiac dysfunction, and

disease progression (5,6). Increased pressure overload, such as in pulmonary hypertension, results in mostly reactive interstitial fibrosis (7,8), which is characterized by an increase in collagen synthesis with little or no loss of viable myocardium and may be (at least partly) reversible (6,8,9). Yoshida et al (10) recently demonstrated that reactive myocardial fibrosis in the RV could be reversed through inhibition of nuclear factor κ B in pulmonary artery-banded rats. Furthermore, several studies have demonstrated that the amelioration of RV pressure by pulmonary vasodilators or vagal nerve stimulation overload resulted in a reduction of fibrosis in animal models with pulmonary hypertension and RV failure (11–14).

This copy is for personal use only. To order printed copies, contact reprints@rsna.org