

酸素吸入は慢性血栓栓性肺高血圧症症例の肺動脈を選択的に拡張する

研究分担者 小川愛子

国立病院機構岡山医療センター・臨床研究部・分子病態研究室長

研究要旨

肺慢性血栓栓性肺高血圧症（CTEPH）に対するバルーン肺動脈形成術（BPA）の合併症である肺傷害は、平均肺動脈圧（mPAP）が高いと悪化することが先行研究で判明している。多くの施設で mPAP を低下させる目的で BPA 施行時に酸素投与が行われているが、酸素投与が CTEPH 症例の血行動態に与える影響は明らかになっていない。

本研究では、52 例の CTEPH 症例を対象として、初回 BPA 前の右心カテーテル検査時に、室内気吸入下と酸素投与（5 L/min、10 分間）下での血行動態を評価した。その結果、酸素投与により mPAP は 3.8 ± 3.2 mmHg ($p < 0.001$)、肺血管抵抗は 0.8 ± 1.8 Wood units ($p < 0.001$)、有意に低下した。体血管抵抗に対する肺血管抵抗の比は 13.5% 減少した ($p < 0.001$)。多変量回帰分析では、室内気での mPAP が、mPAP 低下の唯一の予測因子であった ($\beta = -0.427$, $p = 0.006$)。

本研究結果から、これまで経験的に行われてきた酸素投与は、BPA 前の mPAP が高い症例で、選択的な肺動脈の拡張により mPAP を有意に低下させ、肺傷害を予防する効果を有する可能性が示された。

共同研究者：

重歳正尚、幡中邦彦、田淵勲、下川原裕人、宗政充、伊藤浩、松原広己

A. 研究目的

慢性血栓栓性肺高血圧症（CTEPH）は、肺動脈の狭窄により右心不全に至る指定難病のひとつである。未治療の場合には予後不良で、唯一確立された根治療法は肺動脈血栓内膜摘除術である。バルーン肺動脈形成術（BPA）は、手術不能な CTEPH の代替治療の一つで、バルーンカテーテルを用いて肺動脈の狭窄部を拡張するものである。2001 年に初めて BPA の有効性が報告されたものの、致命的な合併症である肺傷害の発生により、普及には至らなかった。2012 年以降、当院を含む複数の施設から、BPA の手法を改良した結果として、有効性を高め合併症率を低下させた報告が相次いだ。現在では BPA は世界各国で行われており、最新のガイドラインでは CTEPH の治療選択肢の一つに位置付けられている。しかしながら、未だに肺傷害の発症リスクを完全には克服できていない。我々の先行研究により、BPA 後の肺傷害は平均肺動脈圧（mPAP）が高い症例で重症化することが判明している。BPA 前に mPAP を低下させることは、肺傷害の予防に有効であると考えられる。CTEPH 症例では、主に換気・血流ミスマッチにより生理学的メカニズムである低酸素性肺血管収縮が起こるために低酸素血症となる。安全・安価かつ簡便な酸素投与によりこの現象が緩和されれば、mPAP が低下し、肺傷害の悪化を予防し、BPA の安全性向上に寄与することができる。そのため我々は、BPA の安全性を高める戦略の一つとして酸素投与を行ってきた。肺動脈性肺高血圧症症例では、酸素投与により mPAP が低下し心係数が増加することが報告されている。しかしながら CTEPH 症例に対する酸素投与の急性効果に関するデータは乏しい。そこで、本研究では、BPA 施行前の CTEPH 症例において、酸素投与が血行動態に与える影響を明らかにすることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

本研究は、国立病院機構岡山医療センターの臨床研究倫理審査委員会の承認（H26-RINKEN-55）を受け、各症例から文書同意を得た後に行った（UMIN 試験 ID：UMIN000026882）。国立病院機構岡山医療センターで 2015 年 5 月から 2017 年 5 月の間に初回 BPA を実施した成人 CTEPH 症例を連続して登録した。

BPA 施行前に右心カテーテル検査で室内気吸入下での血行動態を評価した後、酸素投与（5 L/min、10 分間）下で再び測定した。右房圧、mPAP、肺動脈楔入圧、混合静脈酸素飽和度を測定し、熱希釈法により心拍出量を測定した。その後、マスクを用いて 5 L/min の酸素を 10 分以上投与し、血行動態を測定した。肺血管抵抗（PVR）と体血管抵抗（SVR）は、上記で測定した血行動態パラメータに基づいて算出し、血管拡張作用の肺選択性を示す指標として PVR/SVR 比を算出した。

mPAP の変化と酸素投与前のデータとの関係を調べるために単変量線形回帰解析を、また、mPAP 低下に対する各変数の影響を調べるために多変量解析を行った。さらに、血管拡張薬投与例と非投与例の変数を二元配置反復測定分散分析で比較した。統計学的検討は、IBM SPSS 25（IBM, Armonk, NY, USA）を用いて行った。

C. 研究結果

対象 CTEPH 症例は 52 例（平均年齢 65.2±11.3 歳、女性 41 例[79%]）であった。25 例（48%）は WHO 機能分類 III/IV であった。

酸素投与の忍容性は良好であった。mPAP は室内気下で 40.4 ± 8.8 mmHg であったが、酸素投与により 36.6 ± 8.1 mmHg へと 3.8±3.2 mmHg（ $p < 0.001$ ）、9.2%有意に低下した。心係数は 2.51（2.17–2.99）L/min/m² から 2.37（2.09–2.71）L/min/m² へ軽度低下し、PVR は 8.5 ± 3.7 Wood units から 7.8 ± 3.2 Wood units へ 0.8±1.8 Wood units 有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。SVR は酸素投与により軽度上昇し、PVR/SVR は 13.5%有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。

単変量線形回帰分析では、室内気での mPAP（ $\beta = -0.382$ 、 $p = 0.005$ ）と室内気での PVR（ $\beta = -0.297$ 、 $p = 0.032$ ）が酸素投与による mPAP の減少と有意に相関していた。多変量解析では、室内気での mPAP のみが酸素投与による mPAP 低下の有意な予測因子であった（ $\beta = -0.427$ 、 $p = 0.006$ ）。

52 例のうち 23 例（44%）に 1 種類以上の肺血管拡張薬が投与されていた。血管拡張薬投与群で血圧と SVR が有意に低いことを除いて、非投与群と比較して室内気での血行動態に差はなかった。mPAP は両群とも酸素投与により有意に低下したが、血管拡張薬投与群と非投与群の間で mPAP に対する酸素の効果に有意差は認められなかった。

D. 考察

BPA により、CTEPH 症例の症状、血行動態、生命予後が改善することが多数報告されている。一方で BPA による肺傷害は、9.6～60%の症例に発生する。我々の先行研究では、mPAP が 40 mmHg 以上の症例で肺傷害が重症化し人工呼吸が必要となっていたため、BPA 施行前に mPAP を下げることが重要である。術前にエポプロステノール投与を行ったが mPAP 低下は 3 mmHg に止まった。エポプロステノールよりも安価なリオシグアトの CTEPH 症例での第 3 相試験では、mPAP が 4.7 mmHg 減少したが、投与量を治療量まで漸増するのに 8 週間を要する。さらに、頭痛、めまい、低血圧などの副作用により、最大投与量に到達できない症例もある。本研究は、CTEPH 症例に対する酸素投与の急性効果を初めて明らかにした。10 分間の 5 L/min 酸素吸入で、選択的肺動脈拡張により mPAP を 3.8 mmHg 有意に低下させることができた。この効果は血管拡張薬の使用の有無にかかわらず認められた。

E. 結論

CTEPH 症例において、5 L/min の酸素吸入は、肺血管拡張薬投与の有無にかかわらず、選択的な肺動脈の

拡張により mPAP を有意に低下させることが明らかとなった。これまで経験的に行われてきた酸素投与は、BPA 前の mPAP が高い症例で特に肺傷害を予防し、治療の安全性を高めるために有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文

Shigetoshi M, Hatanaka K, Ogawa A, Tabuchi I, Shimokawahara H, Munemasa M, Ito H, Matsubara H. Oxygen inhalation can selectively dilate pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before balloon angioplasty. J Cardiol. 2022 Feb;79(2):265–9.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jjcc

Original article

Oxygen inhalation can selectively dilate pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before balloon angioplasty



Masataka Shigetoshi (MD)^{a,b}, Kunihiko Hatanaka (MD, PhD)^a, Aiko Ogawa (MD, PhD)^c,
Isao Tabuchi (MD)^a, Hiroto Shimokawahara (MD, PhD)^a, Mitsuru Munemasa (MD, PhD)^a,
Hiroshi Ito (MD, PhD, FJCC)^b, Hiromi Matsubara (MD, PhD)^{a,*}

^a Department of Cardiology, National Hospital Organization Okayama Medical Center, 1711-1 Tamasu, Kita-ku, Okayama 701-1192, Japan

^b Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

^c Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2021

Revised 22 August 2021

Accepted 31 August 2021

Available online 23 September 2021

Keywords:

Pulmonary arterial pressure

Pulmonary circulation

Physiology

Thrombosis

Oxygen

ABSTRACT

Background: Pulmonary injury is a major complication of balloon pulmonary angioplasty (BPA) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Lung injury after BPA can be exacerbated by a high mean pulmonary arterial pressure (PAP). Although oxygen inhalation is expected to lower mean PAP in patients with CTEPH, no relevant investigation has been conducted.

Methods: Consecutive patients with CTEPH who underwent BPA were enrolled in this study. We evaluated the hemodynamics using right heart catheterization while breathing ambient air and with administration of 5 L/min oxygen for 10 min.

Results: This study included 52 consecutive patients with CTEPH, of whom 23 (44%) were treated with specific pulmonary vasodilators. Exposure to oxygen was well tolerated. Oxygen administration significantly decreased mean PAP by 3.8 ± 3.2 mmHg ($p < 0.001$) and pulmonary vascular resistance by 0.8 ± 1.8 Wood units ($p < 0.001$). Moreover, the ratio of pulmonary vascular resistance to systemic vascular resistance was significantly reduced by 13.5% ($p < 0.001$). Multivariate regression analysis identified baseline mean PAP ($\beta = -0.427$, $p = 0.006$) as the only significant predictor of decreased mean PAP under oxygen administration. No significant difference in oxygen effect on mean PAP was found between patients with and without vasodilators.

Conclusions: In patients with CTEPH, 5 L/min supplemental oxygen inhalation could decrease mean PAP significantly by selective pulmonary artery dilatation, regardless of the usage of vasodilators, and thus could be helpful to maximize the safety of BPA.

Clinical trial registration: UMIN Clinical Trials Registry (No.: UMIN000026882); URL: <https://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>.

© 2021 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare, progressive pulmonary vascular disease which usually begins with persistent obstruction of a large and/or middle-sized pulmonary artery following acute pulmonary embolism, and microangiopathy could contribute to the progression of the disease [1]. Patients with CTEPH have poor prognosis if untreated [2], and the only established and potentially curative treatment is pulmonary endarterectomy, which is considered the gold standard therapy.

Balloon pulmonary angioplasty (BPA) is an alternative treatment for inoperable CTEPH, which uses balloon catheters for dilatation of pulmonary artery stenosis. In 2001, Feinstein et al. reported the efficacy of BPA in a series of patients with CTEPH [3]; however, the procedure was not widely adopted because of the high incidence of lung injury, which is a potentially lethal complication. Recently, some institutions, including ours, refined BPA to overcome the low efficacy and high complication rates [4,5]. Although BPA is now performed worldwide and has been described as a therapeutic option in the latest guideline [6], the refined BPA procedure has not fully overcome the risk of onset of lung injury. We previously reported that the severity of lung injury after BPA could be exacerbated by a high mean pulmonary arterial pressure (PAP) [7].

* Corresponding author.

E-mail address: matsubara.hiromi@gmail.com (H. Matsubara).