

## 肺動脈内膜摘除術に合併する神経学的有害事象の予防戦略についての検討

研究分担者 杉浦 寿彦  
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 講師

### 研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈内膜摘除術（PEA）の際に脳を保護するために低体温化での循環停止（HCA）を行うが神経学的有害事象（NAE）を合併しうることが問題であった。本研究の目的はHCAのプロトコールの違いでNAEの発症頻度に差があるかを明らかにすることである。2011年から2019年の間にPEA患者81人の長期成績を後ろ向きに検討した。患者は以下の3群に分割して検討した。S群；Jamiesonらにより確立されたプロトコールに基づき、直腸温を20℃にした上で、20分以内の循環停止と10分の再灌流を行う（HCA）。M1群；鼻咽頭と膀胱間の温度勾配を5℃未満に設定することで冷却と再加温の速度を遅くし、冷却期間だけpH-stat戦略を採用。M2群；直腸温を24℃にした上で、7-10分の循環停止と再灌流を繰り返し行う（中等度HCA）。S群49例中16例（29%）がNAEを発症し、総循環停止時間（カットオフ57分）およびJamieson I型疾患に関連した。M1群（19例）およびM2群（13例）ではNAEを発症しなかったが、M1群では心肺バイパス（CPB）が延長し、呼吸不全の頻度が高かった。短時間の中等度HCAを複数回行う方法は、特に循環停止時間の延長が予測される患者やJamieson type1患者のNAEを予防するのに有用である可能性が示唆された。

共同研究者：石田敬一、黄野皓木、松浦馨、真田（重城）喬行、内藤亮、重田文子、須田理香、関根亜由美、増田政久、坂尾誠一郎、田邊信宏、巽浩一郎、松宮護郎

### A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈内膜摘除術（PEA）の際に無血視野を確保する必要がある。その際に脳を保護するために低体温化での循環停止（HCA）を行うが神経学的有害事象（NAE）を合併しうることが問題であった。本研究の目的はHCAのプロトコールの違いでNAEの発症頻度に差があるかを明らかにすることである。

### B. 研究方法

2011年12月から2019年11月の間に、千葉大学医学部附属病院で87人の患者がPEAを受け、そのうち周術期に死亡しなかった81人を対象にした。患者は以下の3群に分割して検討した。S群；Jamiesonらにより確立されたプロトコールに基づき、直腸温を20℃にした上で、20分以内の循環停止と10分の再灌流を行う（HCA）。M1群；鼻咽頭と膀胱間の温度勾配を5℃未満に設定することで冷却と再加温の速度を遅くし、冷却期間だけpH-stat戦略を採用。M2群；直腸温を24℃にした上で、7-10分の循環停止と再灌流を繰り返し行う（中等度HCA）。以上の3群についてNAEの発症頻度、術前術後の血行動態、周術期死亡、重症度について比較を行った。

### C. 研究結果

S群は49例、M1群は19例、M2群は13例であった。M1群のCPB時間と再加温時間は他の群より有意に長かった。しかし、S群の冷却時間はM1群より短かった。M2群の総循環停止時間はS群より有意に長

かった (図 1)。総循環停止時間は、M2 群では半数以上で 60 分以上であったが、S 群では 31%、M1 群では 15%に過ぎなかった。M1 群の患者は酸素化が不十分であったため、NIPPV を必要とする頻度が高かった。M2 群では、中等度低体温下で心室細動による心臓保護を行ったが、心臓保護が不十分で心不全になった患者はいなかった。神経学的有害事象は S 群でのみ発生し、その発生率は 29%で、15 例に一時的な神経機能障害、1 例に永続的な神経機能障害がみられたが、脳卒中を発症した患者はいなかった。これらの事象を経験した 16 人のうち、9 人が不随意運動または痙攣を経験し、12 人がせん妄を経験した。重篤な不随意運動を起こした患者は 3 人で、1 人は術後 15 日目に呼吸不全で死亡し、1 人は不随意運動に加えて永続的な高次脳機能障害 (永続的な神経機能障害) を発症し、1 人は PEA 後 1 年以内に完全に回復した。一時的な神経機能障害を呈した他の患者は数週間で症状が回復した。永続的な神経機能障害を呈した患者の MRI では、尾状核に高強度が認められ、これが症状と関連していると推定された。神経学的有害事象の危険因子を同定するために、S 群内の術前・術中の変数を比較したところ、神経学的有害事象を発症した患者は発症しなかった患者に比べ、有意に若く、Jamieson type1 で、循環停止時間が長く、再加温時間が短かった。多変量ロジスティック解析では、総循環停止時間 (オッズ比 1.1、95%信頼区間 1.04-1.17、 $p < 0.0001$ ) および Jamieson type1 (オッズ比 14.5、95%信頼区間 2.3-91.6、 $p < 0.001$ ) と神経学的イベントとの有意な関連が示された。ROC 分析では、57 分が有害事象のカットオフ値であった (曲線下面積 0.84、感度 0.81、特異度 0.79、 $p < 0.001$ )。総循環停止時間が 57 分を超える場合の発生率は 68%であったが、カットオフ値 60 分に相当する 57 分未満では 14%であった。

#### D. 考察

本研究では、PEA は術式にかかわらず肺血行動態の有意な改善をもたらすことが示された。NAE は、S 群 49 例中 16 例 (29%) が NAE を発症し、総循環停止時間 (カットオフ 57 分) および Jamieson I 型疾患に関連した。一方 M1 群および M2 群では NAE を発症しなかった。冷却・再加温速度を緩徐にし、冷却期間に pH-stat を用いる修正戦略は有害事象の予防に寄与したと考えられるが、CPB 時間の延長や呼吸機能障害が修正戦略の使用を妨げる可能性がある。短時間の中等度 HCA を複数回行う PEA を受けた患者では、循環停止時間の合計が 60 分を超えたとしても、神経学的有害事象を発症した患者はいなかった。

NAE は、HCA の PEA の主な合併症のひとつであり、せん妄に加え、PEA 後の不随意運動が 4.7%の発生率で報告されている。HCA を伴う心臓手術を受けた小児の choreoathetosis や PEA 後の持続性 chorea には、大脳基底核の虚血性損傷が関与している可能性が示唆されている。本研究で不随意運動が持続した患者も、尾状核に損傷を受けたと推定される。これらの症例は、循環停止中の虚血傷害に対する大脳基底核の保護が不十分であったことを示唆している。

HCA の神経学的イベントの重要な危険因子のひとつは、循環停止時間が長いことである。総循環停止時間  $> 60$  分が神経学的イベントの臨界閾値と思われ、これはイベントのカットオフ値が 57 分であったという本研究の結果と一致する。永続的な神経認知症状が日常生活の質を著しく低下させることを考慮すると、ほとんどの患者で症状が消失したとしても、60 分以上の全循環停止は標準術式では避けるべきである。

冷却・再加温速度を緩徐にし、冷却時間を pH-stat 戦略に変更することで、60 分未満の心停止患者の脳保護に有益な効果があった可能性がある。循環停止に対する脳の保護は、主に脳全体の均一な冷却による脳代謝要求の抑制に依存している。急速冷却は脳を不均一に冷却する可能性があるが、ピーク温度を下げた緩徐再加温は神経学的改善と有意に関連しており、これは脳血流と脳代謝速度のバランスが改善し、脳温熱の発生率が低下するためと考えられる

37°C で中性 pH を維持する (温度補正なし)  $\alpha$ -stat 戦略と比較して、患者体温で中性 pH を維持するために二酸化炭素を添加する (温度補正あり) pH-stat 戦略は、オキシヘモグロビン解離曲線の右方シフトの結果として酸素供給が改善され、脳血流が増加し、均質な脳冷却をもたらすことにより、より優れた脳保護を提供する可能性がある。

中等度 HCA を複数回行う方法は、総循環停止時間が延長しても NAE の発症を抑えることができるため、特に末梢病変が多く時間のかかるといった症例においては有用であると考えられる。

本研究には、後方視的研究デザイン、単一施設での経験、対象患者数の少なさなど、バイアスや交絡因子が生じやすいいくつかの限界がある。欧米の経験豊富な PEA 施設と比較すると、われわれの患者数はかなり少なく、PEA はラーニングカーブが急な技術的に困難な手技であるため、PEA 後の結果に何らかの影響を与えた可能性がある。

## E. 結論

PEA に合併する NAE は直腸温を 20℃にした HCA で合併する。冷却・再加温速度を緩徐にし、冷却時間を pH-stat 戦略に変更することで NAE は防止できたが呼吸不全を合併しやすかった。短時間の中等度 HCA を複数回行う方法は、特に循環停止時間の延長が予測される患者や Jamieson type1 患者の NAE を予防するのに有用である可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Ishida K, Kohno H, Matsuura K, Watanabe M, Sugiura T, Jujo Sanada T, Naito A, Shigeta A, Suda R, Sekine A, Masuda M, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K, Matsumiya G. Modification of pulmonary endarterectomy to prevent neurologic adverse events. Surg Today. 2023 Mar;53(3):369-378.

## Impact of residual pulmonary hypertension on long-term outcomes after pulmonary endarterectomy in the modern era

Keiichi Ishida<sup>1</sup> | Hiroki Kohno<sup>1</sup> | Kaoru Matsuura<sup>1</sup> | Toshihiko Sugiura<sup>2</sup> | Takayuki J. Sanada<sup>2</sup> | Akira Naito<sup>2</sup> | Ayako Shigeta<sup>2</sup> | Rika Suda<sup>2</sup> | Ayumi Sekine<sup>2</sup> | Masahisa Masuda<sup>1</sup> | Seiichiro Sakao<sup>2</sup> | Nobuhiro Tanabe<sup>2</sup> | Koichiro Tatsumi<sup>2</sup> | Goro Matsumiya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Chiba-shi, Japan

<sup>2</sup>Department of Respiriology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Chiba-shi, Japan

### Correspondence

Keiichi Ishida, 1-8-1 Inohana Chuo-ku, Chiba, Chiba prefecture, Japan.  
Email: keiichi-ishida@pro.odn.ne.jp

### Funding information

None

### Abstract

Residual pulmonary hypertension (PH) negatively impacts long-term results following pulmonary endarterectomy (PEA) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). We sought to reveal whether modern PH therapy with PH-targeted medicine and balloon pulmonary angioplasty (BPA) improved long-term results of residual PH after PEA. Long-term findings of 80 patients who survived PEA between 2011 and 2019 were retrospectively investigated. One month after PEA, 30 patients developed residual PH defined as mean pulmonary artery pressure (mPAP)  $\geq 25$  mmHg, of whom 23 were treated by PH-targeted medicine and 9 by BPA. Patients with residual PH acquired considerably better functional status and exercise capacity after PEA, however, exhibited significantly worse survival rates than those without. Eleven patients died during follow-up: 8 patients with residual PH and 3 controls. Among patients with residual PH, the deceased had a significantly lower %decrease in mPAP from 1 month to 1 year following PEA (7.4 [−32.6 to 8.0] % vs. 10.4 [3.7–27.8] %,  $p = 0.03$ ) and higher mPAP at 1 year following PEA (39.5 [33.25–42.5] vs. 27 [26–34] mmHg,  $p < 0.01$ ) despite PH-targeted medicine than the survived. No patients passed away from right heart failure, and there was no difference between the groups in CTEPH-related mortality. Modern PH therapy was used to address the majority of residual PH. Long-term survival after PEA was negatively impacted by residual PH, but it appeared that long-term mortality was also correlated with unrelieved residual PH despite PH-targeted medicine. Modern PH therapy may have enhanced functional status and exercise capacity, and averted fatal right heart failure.

### KEYWORDS

chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, residual pulmonary hypertension

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2023 The Authors. *Pulmonary Circulation* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Pulmonary Vascular Research Institute.