

## 現代における肺動脈内膜摘除術後の長期成績に対する残存肺高血圧症の影響

研究分担者 田邊 信宏

千葉大学大学院医学研究院・難治性呼吸器疾患・肺高血圧症研究講座・特任教授

### 研究要旨

慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈内膜摘除術（PEA）後の長期成績に、残存肺高血圧症（PH）は、悪影響を及ぼすとされる。肺血管拡張薬やバルーン肺動脈形成術（BPA）を用いた最新の PH 治療が、残存 PH の長期成績を改善したかどうかを明らかにするために、2011 年から 2019 年の間に PEA 後生存者 80 人の長期成績を後ろ向きに検討した。30 例が 1 カ月後に平均肺動脈圧（mPAP） $\geq 25$ mmHg と定義した残存 PH 例で、23 例で肺血管拡張薬、9 例で、BPA による治療が行われた。残存 PH 例は、PEA 後、WHO 身体機能分類（WHO-FC）および運動能力がかなり改善したが、非残存 PH 例に比して、有意に予後不良であった。11 人（残存 PH 患者 8 人、対照患者 3 人）が追跡調査中に死亡し、残存 PH 例において、死亡例は、肺血管拡張薬の使用の有無にかかわらず、生存例に比して、PEA 後 1 カ月から 1 年までの mPAP 低下率が有意に低く、PEA 後 1 年の mPAP が有意に高値であった。残存 PH 例および対照例ともに、右心不全で死亡した患者はなく、CTEPH 関連死亡率において、残存 PH 例と対照例に差はなかった。残存 PH 例の多くで、肺血管拡張薬や BPA が使用されていた。PEA 後の長期生存率は残存 PH に影響されたが、長期死亡率は、残存 PH が改善していないことと相関しているようであった。最新の PH 治療は、WHO-FC と運動能力を向上させ、致命的な右心不全を回避することを可能にしたかもしれない。

共同研究者：石田敬一、黄野皓木、松浦馨、杉浦寿彦、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、巽浩一郎、松宮護郎

### A. 研究目的

残存肺高血圧症（PH）は、慢性血栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する肺動脈内膜摘除術（PEA）後の長期成績に悪影響を及ぼすとされる。本研究の目的は、肺血管拡張薬やバルーン肺動脈形成術（BPA）といった最新の治療が、PEA 後残存 PH の長期成績を改善するかどう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 85 人の患者が PEA を受け、そのうち 80 人が 1 カ月後に生存した。残存 PH の定義は、PEA 後 1 ヶ月の平均肺動脈圧（mPAP）が 25mmHg 以上、PVR が 300dynes.s.cm<sup>-5</sup> 以上であり、術後合併症のため右心カテーテル検査（RHC）を受けなかった 3 人の患者については、心エコーで収縮期 PAP>40mmHg とした。患者を残存 PH 例、対照例 2 群に分け、長期転帰を群間で比較した。本研究は、ヘルシンキ宣言に従って実施され、千葉大学の機関審査委員会により承認された（承認番号 2584）。残存 PH に対しては、以下の治療計画が用いられた。PEA 後 1 カ月の時点で mPAP>30mmHg の患者は、肺血管拡張薬で治療をされた。フォローアップの RHC で mPAP が高値のままであった場合は、肺血管拡張薬が追加投与され、それでも十分に PH が改善されない場合 BPA が行われた。mPAP $\leq 30$ mmHg の患者では、PEA 後 1 年間、抗凝固療法単独で追跡され、経過観察中に残存症状を訴えた患者には肺血管拡張薬が投与され、改善しない場合には BPA が推奨された。術前の抗凝固薬にかかわらず、術後ワルファリンを全例に投与した。

### C. 研究結果

PEA の 1 カ月後、30 人の患者が残存 PH に分類され、このうち 23 人が肺血管拡張薬による治療を受け、9 人が BPA を受けた。残存 PH 例は、対照 50 例に比して、術前有意に高齢で、女性が多く、WHO 機能分類 (WHO FC) II が少なく、mPAP と PVR が、有意に高値であった (mPAP 49 [44-54] vs. 43[36.5-49.5] mmHg,  $p < 0.01$ ; PVR 774.5 [597.5-1085.1] また、6 分間歩行距離 (6MWD) が短かく、術中 Jamieson III 型が多かった。残存 PH 例でも、PEA 後に WHO-FC と 6 分間歩行距離は改善したが、生存率は対照群より、有意に不良であった。11 人 (残存 PH 患者 8 人、対照患者 3 人) が追跡調査中に死亡し、残存 PH 例のうち、死亡例では、PEA 後 1 カ月から 1 年までの mPAP 減少率が生存例に比して、有意に小さく (7.4 [-32.6 to 8.0] % vs. 10.4 [3.7-27.8] %,  $p = 0.03$ )、PEA 後 1 年の mPAP が生存例よりも高値であった (39.5 [33.25-42.5] vs. 27 [26-34] mmHg,  $p < 0.01$ )。残存 PH、対照例ともに、右心不全で死亡した患者はなく、CTEPH 関連死亡率に群間差は無かった。

### D. 考察

本研究では、肺血管拡張薬と BPA が広く普及した時期に PEA を受け、残存 PH を有した患者の長期予後を示した。残存 PH 患者の大部分は肺血管拡張薬で治療され、その生存率は対照例より有意に不良であった。PEA 後 1 年以内の死亡例の mPAP 値は、肺血管拡張薬使用にもかかわらず、生存例より明らかに高かった。さらに積極的な最新の PH 治療が残存 PH 例において CTEPH 関連死亡を回避した可能性があった。

残存 PH の最適な治療戦略はまだ決定されておらず、ガイドラインは、残存 PH の症候性患者を治療することを提唱しているが、われわれは、RHC の肺血行動態の結果に基づいて、主に肺血管拡張薬で残存 PH を呈した患者を治療した。われわれの意見では、mPAP > 30mmHg の残存 PH 例は、症状に関係なく治療されるべきである。ヨーロッパとカナダの多施設登録研究によると、院内死亡率と長期生存率の低さは、いずれも mPAP 25mmHg 以上の残存 PH と関連しており、本研究でも、mPAP  $\geq$  25mmHg および PVR  $\geq$  300dynes.s.cm<sup>-5</sup> と定義された残存 PH は、PEA 後の晩期生存率に悪影響を及ぼすことが示された。しかし、死亡した患者は、PH 治療にもかかわらず、PEA 後 1 年で mPAP が 39mmHg に上昇していたことを強調すべきで、われわれは以前、mPAP > 34mmHg が長期の有害事象と関連していることを示している。また、英国の PEA コホート研究では、mPAP  $\geq$  36mmHg および PVR  $\geq$  416dynes.s.cm<sup>-5</sup> が全死亡と有意に関連していることが明らかになっている。

一方、本研究では残存 PH と CTEPH 関連死亡率に関連は認められなかった。さらに、晩期 CTEPH 関連死亡の主な原因の 1 つである進行性右心不全による死亡も見られなかった。これらの結果は、肺血管拡張薬と BPA の追加が進行性右心不全による死亡の予防に寄与したことを示しているのかもしれない。一方、PH が残存していない患者の 72%は、追跡調査時に無症状であり、そのほとんどが追加治療を受けなかった。これらの結果は、PEA の有効性を明らかにしたが、最新の PH 治療も残存症状の改善に役立った可能性がある。

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。本研究では、残存 PH 患者のほとんどを治療したため、残存 PH に対するわれわれの治療戦略の有効性を評価することは困難であった。

### E. 結論

PEA 後の長期生存率は残存 PH に影響されたが、長期死亡率は、残存 PH が改善していないことと関連しているようであった。最新の PH 治療は、WHO-FC と運動能力を向上させ、致命的な右心不全を回避することを可能にしたかもしれない。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Ishida K, Kohno H, Matsuura K, Sugiura T, Sanada TJ, Naito A, Shigeta A, Suda R, Sekine A, Masuda M, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K, Matsumiya G. Impact of residual pulmonary hypertension on long-term outcomes after pulmonary endarterectomy in the modern era. *Pulm Circ.* 2023 Apr 1;13(2):e12215.

### 2. 発表

Keiichi Ishida, Nobuhiro Tanabe, et al. Impact of Residual Pulmonary Hypertension after Pulmonary Endarterectomy on Long-term Outcomes in the Modern Era. (Symposium 10)

第 87 回日本循環器学会学術集会 福岡 2023.3.11

## 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](mailto: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.