

氏名	櫻井 祐 補
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第 536 号
学位授与の日付	平成29年10月17日
学位論文題名	慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈血栓内膜摘除術の 早期・遠隔期治療成績
指導教授	高 木 靖
論文審査委員	主査 教授 尾 崎 行 男 副査 教授 井 澤 英 夫 教授 八 谷 寛

論文内容の要旨

【緒言】

慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH)は、発生機序が不明で、2014年度の本邦における患者数は2,511名と日本人の罹患率は低く、極めて稀な疾患で、本邦では指定難病になっている。

CTEPHは予後不良であり、しばしば内科的治療に抵抗性を示し、その場合には外科的治療法が必要となる。手術を受けない場合、CTEPHの予後は肺高血圧の程度に左右され、平均動脈圧が50mmHg以上では5年生存率が10%と極めて不良であり、外科的治療の適応や手術時期は非常に重要となる。

外科的治療法である肺動脈血栓内膜摘除術(pulmonary endarterectomy: PEA)が1956年に報告されて以来、諸外国では早期・中期成績の報告が散見されるが、本邦においては症例数も少ないため治療成績の報告は極めて少ない。本施設では2001年からPEAを施行しており、現在までに150例余りを経験し、本邦では有数の施設といえる。近年、CTEPHに対し、エポプロステノールなどの肺血管拡張薬の有効性が報告されている。今回は、エポプロステノール持続点滴を含めた肺血管拡張薬の積極的な使用を治療戦略に組み込んだ2005年以降に行われたPEAの早期・遠隔期治療成績を調査し、考察を加えた。

【目的】

本施設におけるCTEPHに対するPEAの早期・遠隔期治療成績を明らかにすることを目的とした。

【対象】

2005年2月～2011年12月までに、藤田保健衛生大学心臓血管外科でCTEPHに対するPEAを施行した連続100例を対象とした。

【方法】

手術は胸骨正中切開、人工心肺を用い、超低体温(深部体温18℃)・循環停止下に血栓内膜摘除を行った。集積データを基に追跡研究を行い、対象群の周術期データを解析した。主要評価項目は、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、心係数、心不全の程度(NYHA分類)及び術後合併症などとした。

【結果】

患者年齢は、中央値56歳(22-75)、75例(75%)が女性と、中年女性が多い傾向にあった。術前NYHAは95例(95%)がⅢ度以上の重症心不全状態であった。院内死亡率は7例(7%)で、この7例中6例ではPEA後に残存肺高血圧があり、気道出血などにより人工心肺離脱困難なため経皮的心肺補助装置(PCPS)を使用した。術後PCPS使用群と非使用群間の比較では、使用群で末梢型CTEPHが多く、術前平均肺動脈圧、肺血管抵抗が有意に高く、重症例にはPCPSを要する傾向を認めた。PEA術後生存退院者93名において、術後に平均肺動脈圧は中央値48(26-70)mmHgから21(10-60)mmHg、肺血管抵抗は中央値824(331-1869) dyne・sec・cm⁻⁵から241(28-942) dyne・sec・cm⁻⁵と有意に低下し(p < 0.01)、心係数は中央値2.2(1.3-4.4) L・min⁻¹・m²から2.7(1.6-4.9) L・min⁻¹・m²へ有意に上昇し(p < 0.01)、良好な循環動態の改善を認めた。多変量解析より高齢者(>70歳)、末梢型CTEPHと術前の肺血管抵抗高値が院内死亡に影響を与えた因子であることが明らかとなった。

遠隔期成績については、全死亡回避率を示すKaplan-Meier生存曲線から、1年生存率92.0%、5年生存率88.8%、10生存率85.7%であり、良好な成績であった。

【考察】

PEAの院内死亡率は諸家の報告では2.2-14%とされているが、本研究では7%と比較的良好な成績を示した。術前肺血管抵抗 >1200 dyne・s⁻¹・cm⁵・術後肺血管抵抗 >500 dyne・s⁻¹・cm⁵などが危険因子と報告されており、周術期の肺高血圧管理がPEAの治療成績向上には重要である。本施設では、肺血管拡張薬の積極的な使用とlearning curveが比較的良好なPEA治療成績に寄与していると考えられる。本研究における平均肺動脈圧・肺血管抵抗・心係数改善は、PEAの意義を改めて示す重要な知見といえる。また、耐術例では、良好な遠隔期成績を示すが、残存肺高血圧を認める症例では薬剤管理を含めた肺高血圧管理が今後の課題となる。

【結語】

肺血管拡張薬を周術期に積極的に使用した始めたPEAの術後早期・遠隔期成績は比較的良好であることが示された。本研究で示された危険因子を考慮した、術後残存肺高血圧の管理が早期・遠隔期のさらなる治療成績を向上するために重要である。

論文審査結果の要旨

慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は、原因不明な難病で、予後不良な疾患である。また、本邦では罹患率も低く、2014年度患者数は全国で2,511名であった。

本研究は、CTEPHに対して肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)を施行した100例を対象に、周術期及び遠隔期治療成績と生命予後に関与する因子を検討した。院内死亡率は7%と、諸外国の成績と比較しても良好であり、また、高齢者、末梢型CTEPHと重症肺高血圧症症例が、有意差な院内死亡の危険因子であった。遠隔期成績では、1年、5年、10年生存率はそれぞれ92%、88.8%、85.7%であり、周術期を乗り切れば予後は良好であることが示された。遠隔期死亡が少なく今回の連続100例の多変量解析では、残存肺高血圧がある程度の関与をしている可能性は示唆されたものの、有意差な予後規定因子を示すことはできなかった。今後、症例数を増やしたさらなる検討が期待された。

今回の検討で、予後不良な疾患であるCTEPHの外科手術療法の有効性が示された。周術期の予後規定因子は高齢者、末梢型CTEPHと重症肺高血圧症症例であったが、この周術期を乗り切れば長期には予後がよいことが明らかになった。以上の結果から、今回の研究は、学位論文として十分な価値にあるものと評価された。