

経皮的肺動脈形成術の開発・発展・展望

片 岡 雅 晴

杏林大学医学部第二内科学教室

今回の杏林医学会研究奨励賞の受賞対象論文は、Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2012;5:756-762. (文献 1) になります。

受賞対象内容は、慢性肺血栓塞栓症に対する経皮的肺動脈形成術の治療効果に関する内容です。経皮的肺動脈形成術は、いまだ欧米を含めた世界各国でもほとんど施行されておらず、当院を含めた日本国内の数施設が世界をリードして施行している極めて特殊なカテーテル手術法です。当院では、この特殊な治療法を 2009 年より開始し、カテーテル手術の操作手法の模索から確立、データの蓄積と解析、合併症の回避につながる画期的な指標の開発、等、多くの実績を蓄積し、それらを多数の学会発表や論文発表により報告してきました。

ご指導いただいた吉野秀朗教授、佐藤徹教授をはじめ、強固なチーム体制を確立して特殊な本治療法の初期の模索段階からを共に力を合わせて全力で取り組んできた内科学 (Ⅱ) の医局員の皆へ深く感謝御礼申し上げます。

慢性肺血栓塞栓症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension) は、原因不明で肺動脈内に多発性の器質性血栓が形成され、それによる肺動脈圧の上昇から右心不全を生じ、診断後数年以内に致死的となりうる難治性重症疾患です。

従来は内服加療では根本的な治療法がなく、開胸手術による肺動脈血栓内膜剥離術が唯一の効果的な治療法でした。ただし、肺動脈血栓内膜剥離術は、以下のような課題もありました。

- (1) この手術に熟練した外科医がいて、施行体勢の整っている施設でのみ可能であること
- (2) 開胸と一時的な心停止を要する侵襲度の高い手術であるため、高齢者や他臓器の合併症を有している全身状態不良な患者などでは手術不能な場合がありう

ること

- (3) 肺動脈の中枢部から血栓を剥がす手法であるため肺動脈の末梢部に病変が多い患者では剥がしきれずに手術適当がない、または、手術をしても肺動脈圧の上昇が残存する場合があること
- (4) すでに重症の右心不全やそれによる多臓器障害を合併している患者では全身麻酔開胸手術に耐えられる状態ではなく、手術不能と判断される場合がありうる

そこで、当院を含めた数施設においてこの最近数年間に以内に開発されてきた手法が、循環器内科医がカテーテル操作にて行う経皮的肺動脈形成術 (percutaneous transluminal pulmonary angioplasty, または balloon pulmonary angioplasty と呼ばれる) になります。

経皮的肺動脈形成術のメリットとしては、以下の点が挙げられます。

- (1) 循環器内科医が施行するカテーテル手術手法として、すでに広く一般的に普及している、狭心症や心筋梗塞等への経皮的冠動脈形成術が可能な術者や施設であれば、経皮的肺動脈形成術の施行も検討できる可能性が高いこと
- (2) 全身麻酔不要・開胸不要であり、局所麻酔のみにて施行可能な低侵襲な手法であるため、高齢者や全身状態不良の患者でも適応可能であること
- (3) カテーテルが直径 1-2mm 程度の末梢血管まで到達可能であるため、末梢病変が多い患者でも適応があること、また、過去に肺動脈血栓内膜剥離術を施行された既往があるが末梢部病変が剥がしきれずに肺動脈圧高値が残存している患者でも適応可能であること
- (4) 重症の右心不全や多臓器障害を合併している患者では、まずは経皮的肺動脈形成術を少数の病変に対して施行し、右心不全や多臓器障害がある程度改善

して全身麻酔手術が可能なる状態までに移行させた上で、肺動脈血栓内膜摘除術を施行する、というプランが可能であり、肺動脈血栓内膜摘除術へ継なげるための”橋渡し法”として経皮的肺動脈形成術を位置づけることも可能であること

ただし、経皮的肺動脈形成術の課題としては、以下の点が挙げられます。

- (1) いまだ開発されてから数年の経過のみの手法であるため、長期的な治療効果や、拡張された治療病変が長期的に再狭窄してくる可能性などについてデータが乏しく、長期成績が不明である
- (2) 合併症として、病変拡張後に拡張された末梢肺組織に急激に高い圧負荷がかかることによる急性肺水腫があげられ、特に重症高値の肺動脈圧を有する患者では治療後の肺水腫合併により致死的な状態へ悪化することもありうる
- (3) 肺動脈血栓内膜剥離術と異なり一度に病変部をほぼ全て治療することが不可能なので、数病変ごとに、複数回のカテーテル手術セッションに分けて施行する必要がある
- (4) 造影剤を用いる手法のため、腎機能障害を有する患者では造影剤による腎機能障害悪化の可能性がある

そこで、我々のチームは、まずは今回の杏林医学会研究奨励賞対象論文で、約 6 か月間の経過観察期間における治療効果を報告し、肺動脈圧の有意な改善を認めること、また、6 分間歩行距離や NYHA 分類や BNP 値などの予後と相関するとされる重症度指標も有意に改善することを報告しました (文献 1)。

また、経皮的肺動脈形成術の一番の問題点であった急性肺水腫の回避の方法について、自施設におけるデータ蓄積に基づいて慎重に検討を重ねました。まず、肺動脈の血流の程度を世界共通で定義する必要があると判断し、grade 0 から grade3 の 4 段階に分類した肺動脈血流指標分類 (pulmonary flow grade) を世界初で提唱しました。さらに、治療前の肺血管抵抗値と治療中の総治療病変の肺動脈血流指標の変化総数を掛け合わせた新規指標を、広く一般に覚えやすいネーミングになることも期待して PEPSI (pulmonary edema predictive scoring index; 肺水腫予測点数化指標) と名付け、ROC 曲線解析により PEPSI のカットオフ値として 35.4 を超えないように調整して治療を行うと、90%以上の極めて高い確率で肺水腫を合併せずに安全に施行可能であることを発見し、報告しました (文献 2)。

また、末梢性病変が主体の患者だけでなく、肺動脈本幹の中枢性病変主体の患者に対しても、治療を複数回に

分けて病変拡張程度を段階ごとに調整することにより、合併症を生じずに安全に治療可能であることを世界初で報告しました (文献 3)。これにより、経皮的肺動脈形成術が、中枢性病変主体の患者に対しても、肺動脈血栓内膜剥離術に代わる代替法として有効である可能性を示しました。(ただし、全ての中枢性病変に対して経皮的肺動脈形成術が可能というわけではなく、適応については症例ごとの慎重な判断が必要)

さらに、肺動脈は血管構造が患者ごとに微妙なバリエーションがあり、治療中のワイヤー通過などの操作に際して一部困難を生じる場合もありえるものの、ローテーション三次元血管構築技術により肺動脈構造を三次元で画像として表示し、治療中の術者が操作する画面とその三次元画像を同期させることで、極めて血管構造を認識しやすく安全かつ短時間で操作が可能であることを報告しました (文献 4)。

経皮的肺動脈形成術は、このように可能性の高い新規の治療法としての発展が期待されるものの、長期的な成績の蓄積後の評価が必要です。また、本治療法がこの最近の学会発表や論文発表等により、急速に認知度が高まっているため、世界中の各施設との連携を図りながら、世界規模での前向きコラボレーション研究の検討や患者症例登録の必要性などを検討することが、今後の展望として急務と考えられます。

本治療法が広く世界へ普及し、この病気で苦しむ世界中の患者の医療へしっかりと貢献するためには、まだまだ取り組むべき内容は山積みの状態であり、本治療法における世界のリーディング施設としての当院の果たすべき役割は極めて大きく、今後も医局員の皆とのチーム体制により全力で取り組んでいきたいと考えます。

最後に、本治療法に関する当院からの 2013 年までの発表論文を紹介いたします。

文 献

1. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation: Cardiovasc Interv.* 2012;5:756-762.
2. Inami T*, Kataoka M*, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T¹. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2013;6:725-736. (*Equal contribution) (¹Co-corresponding author)
3. Ishiguro H*, Kataoka M*, Inami T, Yanagisawa R, Shimura N, Taguchi H, Kohshoh H, Yoshino H, Satoh T¹. Percutaneous

transluminal pulmonary angioplasty for central-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2013;6:1212-1213. (*Equal contribution) (¹Co-corresponding author)

4. Yanagisawa R*, Kataoka M*.¹, Inami T, Shimura N, Ishiguro

H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T¹. Efficacy of 360-degree three-dimensional rotational pulmonary angiography to guide percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *EuroIntervention.* 2013; in-press. (*Equal contribution) (¹Co-corresponding author)