

主論文

Vascular Injury Is a Major Cause of Lung Injury after Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

(慢性肺血栓栓性肺高血圧症患者における肺動脈バルーン形成術後の肺障害の主な原因は血管損傷である)

[緒言]

慢性肺血栓栓性肺高血圧症 (CTEPH) は肺動脈の狭窄又は閉塞によって引き起こされる肺高血圧症である。肺動脈内膜摘除術 (PEA) が有効な治療であるが、高齢者や並存疾患が多い場合、外科的アプローチが困難な場合は肺動脈バルーン形成術 (BPA) が適応となる。BPA はバルーンカテーテルを用いて経皮的に肺動脈狭窄を拡張する治療である。BPA において問題となるのは治療後に生じる肺障害で、狭窄部位に急激に血流が再灌流することによる肺水腫と考えられてきた。過去の研究では、肺動脈圧が高いことや低心拍出量などの血行動態指標が術後の肺障害に関連する可能性が示唆されているが、明らかではない。本研究の目的は、BPA の前後に高分解能 CT スキャン (MDCT) を用いて BPA 後肺障害の発生と重症化に関わるリスク要因を検討することである。

[方法]

研究対象患者の選択基準

本研究の研究対象は、2012 年 11 月から 2013 年 12 月までの間に国立病院機構岡山医療センターで BPA 実施された CTEPH 患者連続症例である。全ての症例で外科医によって PEA の適応が困難と評価され、標準治療としてはワルファリンおよび複数の肺血管作動薬が行われていた。

本研究の患者選択基準は、上記の期間に初回の BPA を実施された CTEPH 患者であり、治療前にすでに人工呼吸管理を受けた患者、および術中期間 (BPA の前または 24 時間以内) に MDCT が実施されなかった患者は除外した。本研究はヘルシンキ宣言に示された原則に則り、倫理審査委員会の承認を経て実施された。また全ての患者から文書による同意と説明がなされた。

研究デザインと肺障害の定義

BPA 前後の MDCT を比較して、新たなスリガラス影、浸潤影、および胸水を認めた場合に肺障害の発生と定義した。画像の読影は研究と関連のない放射線科医によって行われた。

BPA 後肺障害の発生に関連する患者リスク要因を明らかにするために、BPA 後肺障害の有無によって対象患者を 2 群にわけ特徴を比較した。また、肺障害発生に関連する BPA 手技に関する因子を特定するために、肺障害の有無によって対象患者を BPA

治療ごとに2群に分け特徴を比較した。

さらに、肺障害を重症化する要因を検討するために、肺障害を発症した群においてBPA後に人工呼吸管理を行われた群と標準的酸素投与のみ行われた群の2つに分けてそれぞれの特徴を比較した。

データ収集およびBPA関連血管損傷について

BPAの画像および手技データに関しては、BPA後の肺障害の有無を盲検化して3人の循環器内科医によって評価された。

BPA施行時の血管合併症を検討するために、新たにBPA関連血管損傷(BRVI)を定義した。BRVIは臨床症状の有無にかかわらず、BPA施行時の血管造影における造影剤の血管外漏出所見と定義した。BRVIは画像所見に基づいて、ワイヤ損傷に伴う局所タイプ、バルーンによる過拡張に伴う染色貯留タイプ、および血管内高負荷に伴うびまん性タイプの3つに分類した。

統計手法について

連続変数は、平均値±標準偏差または四分位範囲の中央値として表示した。カテゴリ変数は数値と比率(%)を用いて表記した。患者ごとの分析では、連続変数の場合Studentのt検定またはMann-Whitney U検定を、カテゴリ変数ではFisherの正確確率検定を用いて検討した。BPA手技ごとの分析では、同一患者における影響を考慮して複合対称相関行列を持つ混合効果モデルまたは混合効果ロジスティックモデルを用いて検討をおこなった。

BPA後の肺障害の発症あるいは重症化に関わる要因の検討として多変量解析を実施した。解析結果は、オッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)で示した。すべての解析は、IBM SPSS Statistics 19 (IBM, Armonk, NY, USA) および SAS ソフトウェアバージョン 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。統計学的有意水準はp値, 0.05未満と設定した。

[結果]

患者背景について

研究期間中、CTEPH患者116人に対して428回のBPAを行った。最終的に76人の患者が本研究の研究対象となった。患者背景は男性の比率が20%であり、平均年齢は62.7±12.6歳であった。60例の患者(79%)が、WHO機能分類III度もしくはIV度であった。平均肺動脈圧の平均値は42.5±12.0 mmHgと高値であり、診断から初回BPAまでの期間は中央値で9.1ヶ月であった。全体で合計297回のBPAを行った。1回の治療で拡張した血管数の中央値は4本であり、平均透視時間は46.0分、平均造影剤使用量は105 mLであった。治療した病変の中では巣状病変がもっとも多かった。

BRVI発生率は50/297回(17%)であり、その半分以上がワイヤ損傷に伴う局所タイプであった。BPA後肺障害を経験した患者は58/76名(76%)であり、BPA手技ご

とでは 138/297 例 (47%) であった。BPA 後に気管挿管を施行されたのは 4 例 (1.3%) であり、そのうちの 2 例 (0.7%) は体外式人工心肺による循環補助を要した。

BPA 後肺障害発症のリスク要因

BPA 後肺障害の有無で患者ごとに 2 群に分け特徴を比較したところ、肺障害を生じた群では BPA 前の BNP 値、平均肺動脈圧、および肺血管抵抗値は有意に高く、また初期治療までの期間も有意に長かった。多変量解析を行うと WHO 機能分類 III 度および IV 度は肺障害の有意な予測因子であった (OR, 4.46; 95%CI, 1.03-19.28; P = 0.046)。BPA 手技ごとに肺障害の有無で 2 群に分けた場合、肺障害を有した群では BRVI の発生率が有意に高かった (33% および 2.5%; P < 0.001)。多変量解析では BRVI の発生が BPA 後肺障害の有意なリスク要因であることが示された (OR, 20.1; 95%CI, 6.43-63.1; P < 0.001)。

BPA 後肺障害重症化のリスク要因

BPA 後肺障害を発症した症例を人工呼吸器を使用した群と標準酸素投与のみの群に分けて特徴を比較した。その結果、人工呼吸管理群では平均肺動脈圧および肺血管抵抗が有意に高く (46.2 対 39.3mmHg; P = 0.010 および 10.0 対 8.1 ウッド単位; P = 0.032)、BRVI の発生率も有意に高かった (66% 対 21%; P < 0.001)。多変量解析では、肺障害発生時の人工呼吸管理のリスク要因は平均肺動脈圧 (OR, 1.13, 95%CI, 1.03-1.24, P = 0.012) および BRVI (OR, 10.8, 95%CI, 3.77-30.9; P < 0.001) であった。

[考察]

我々は本研究において、BPA 後の肺障害発症のリスク要因と重症化要因を検証した。その結果、治療前の WHO 機能分類 III 度あるいは IV 度と BRVI の発生が BPA 後の肺障害のリスク要因であり、BRVI の発生および平均肺動脈圧高値が肺障害発症時の人工呼吸器使用のリスク要因であることが明らかとなった。

CTEPH の治療の第一選択は PEA であるが、PEA 後に再灌流性肺水腫が発生することがあり、BPA 後にも同様の合併症が生じると考えられてきた。しかし我々は、PEA と BPA は全く異なる治療手技であるため、BPA 後の肺障害は PEA 後の再灌流肺水腫とは異なる可能性があるとして仮説を立てた。

MDCT の所見を検証したところ、所見は BPA 治療した部位に一致しており、さらにその所見は治療後 24 時間以内に出現していることから、治療手技と合併症に何らかの関連があることが示唆された。また、手技中に血管造影で血管合併症が示唆される所見を新たに BRVI と定義したところ、多変量解析では BRVI は BPA 後肺障害の独立したリスク因子であった。以前の研究で、BPA は基質化した血栓を縮小するのではなく、バルーン拡張によって血管の外径を拡大することで狭窄を改善することを報告している。つまり、血管内のバルーン拡張やワイヤ操作の過程で肺動脈解離や血管損傷を来す可能性が示唆される。本研究結果と合わせると、BPA 後肺障害の主な原因

は手技に伴う血管損傷であり、そのうちわずかな損傷の場合は認識されず、ある程度損傷が大きければ **BRVI** として認識されたと考えられる。

さらに、今回の研究では、術前平均肺動脈圧が高値であることが、肺障害発症時に人工呼吸管理を要するリスク因子であることが判明した。この結果から、手技によって損傷を起こした血管が高圧に暴露されることによって肺障害が悪化する可能性が示唆された。

本研究結果を踏まえ、肺障害に対する対策が重要であるが、先述したように **BPA** という手技そのものに血管損傷のリスクがあるため完全に予防することは困難である。血管損傷を増悪させないためには、①肺動脈に高負荷をかけないこと②重篤な血管損傷を起こした場合の治療、が重要であると考えられる。

[結論]

BPA 後の肺障害は手技に伴う血管合併症が原因であり、その血管損傷は肺動脈圧が高値であると重症化する。