

論文内容の要旨

**Impact of the Efficacy of Thrombolytic Therapy on the Mortality of Patients  
with Acute Submassive Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis**

急性亜広範肺塞栓症に対する線溶療法の有効性を検討したメタ解析研究

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学

研究生 中村俊一

Journal of Thrombosis and Haemostasis 2014 Jul;12(7):1086-95.

## Introduction

急性肺塞栓症は比較的頻度の高い疾患であるが、発症するとしばしば致命的となりえる致死率の高い疾患である。血行動態が安定し、かつ右室負荷所見がない非広範型といわれる軽症例では、抗凝固療法のみで予後良好である。一方、血行動態が不安定な広範型肺塞栓症といわれる重症例では抗凝固療法のみでは予後不良であるが、急性期に線溶療法を併用することで生命予後が改善されることが知られている。これらの中間型とも捉えられる血行動態は安定しているが、右室負荷所見を認める亜広範型肺塞栓症に対して、線溶療法が効果的であるかは明らかでない。それゆえ、亜広範型肺塞栓症における線溶療法の有効性を評価するため、メタ解析を行うこととした。

## Methods

MEDLINE, EMBASE, そして Cochrane Library data base を用いて急性亜広範型肺塞栓症に対する線溶療法の有効性を検討した無作為割付け介入研究を、発表年次が 1980 年 1 月から 2014 年 1 月までの英語で記述された原著論文のみを対象として検索した。選択基準として、1) 血行動態が安定し、CT, 心臓超音波検査, あるいは心臓バイオマーカーによって右室機能不全所見を認めた亜広範型肺塞栓症を対象患者としている, 2) 最低 20 人以上の対象患者, 3) コントロールグループはヘパリンのみで治療されている, 4) 入院期間あるいは 30 日以上フォローアップ期間, 5) ランダム化比較試験, を満たす研究を独立した二人の研究者が抽出した。

主要エンドポイントは、1) 全死亡, 2) 全死亡と肺塞栓症再発の複合, 3) 全死亡と臨床的増悪（緊急外科的血栓除去術, カテーテル血栓除去術あるいは Rescue 線溶療法, 持続的低血圧とショックによるカテコラミン製剤の使用), 4) 大出血, の 4 つとした。統計解析はランダムエフェクトモデルによって対照群と介入群をリスク比で比較した。すべての統計解析は Review manager Version 5.2 と Stata Version 13 にて行った。

## Results

初めに 696 個の研究が候補として抽出され、前述した選定基準を満たさなかった 690 個の研究が除外され、最終的に 6 つの無作為化比較試験が本メタ解析の対象として選定された。選定された研究の特性と詳細は Table 1 と Table 2 に示す。対象となる急性亜広範肺塞栓症患者は合計 1510 人で、747 人が線溶療法群、763 人がヘパリン単独療法群であった。

全死亡率は線溶療法群で 2.3%, ヘパリン単独療法で 3.7%, P 値 0.27 と 2 群間で有意差を認めなかった。全死亡と肺塞栓症再発の複合のイベント発生率は、線溶療法群 3.1%, ヘパリン単独療法 5.1%, P 値 0.3 と有意差は認めなかった。全死亡と臨床的増悪の複合のイベント発生率は、線溶療法群 3.9%, ヘパリン単独療法 9.4%, P 値 0.001 以下と線溶療法群で有意に低かった。また、大出血発生率は線溶療法群 6.6%, ヘパリン単独療法 1.9%, P 値 0.3 と 2 群間で有意差はなかったものの、脳内出血発生に限定すれば線溶

療法群 1.7%, ヘパリン単独療法 0.1%と線溶療法群で有意に高率であった。メタ解析の同質性は大出血イベントで  $I^2$  52%と中等度の異質性を示したものの、その他エンドポイントにおいては軽度にとどまった。Sensitivity 分析や出版バイアスでは有意な偏在は認めなかった。

## Discussion

ランダム化比較試験で構成した我々のメタ解析研究では、線溶療法はヘパリン単独療法と比較して、急性亜広範肺塞栓症患者の全死亡率や肺塞栓症再発を減少しないことが確認された。一方で臨床的増悪イベントの発生は線溶療法群で有意に低下した。また、有害事象として大出血イベントは線溶療法群がヘパリン単独療法群より多い傾向を示したものの、統計学的有意差はなかった。しかし、脳内出血に限れば、線溶療法群はヘパリン単独療法群より有意に高率であった。

本メタ解析研究は、急性亜広範肺塞栓症における線溶療法は短期生命予後を改善しないという通説を覆すことはなかった。急性亜広範肺塞栓症の 30 日死亡率は最新のレジストリー研究や本メタ解析研究の報告でおよそ 3.0%と低く、線溶療法による死亡リスクの低減率が、本研究で示されたように 28%であったとしても、3%の死亡率が 1%減少するに過ぎない。つまり線溶療法の有効性が示されない理由としては、急性亜広範肺塞栓症の死亡率が低いことが関係していると考えられた。

一方で、臨床状態の悪化イベントは線溶療法によって低減されることが確認され、線溶療法による肺動脈の早期再灌流がこれらの臨床的ベネフィットに貢献していると考えられた。

また、脳内出血をはじめとする大出血イベントは、線溶療法の臨床的ベネフィットを相殺する可能性がある。このため、急性亜広範肺塞栓症に対して線溶療法を行うにはリスク・ベネフィットの評価が肝要と考えられた。

本研究は急性亜広範肺塞栓症に対する線溶療法とヘパリン単独療法の無作為化比較試験を対象とした初めてのメタ解析である。線溶療法はヘパリン単独療法と比較して死亡率を改善しなかったが、臨床状態の悪化イベントを有意に低減した。患者個々への出血リスクのアセスメントが臨床転帰改善の要になる可能性がある。