

---

 原 著
 

---

## 解剖学的肺切除の術後急性期における 肺静脈断端距離と血栓形成に関する検討

常塚 啓彰\*, 谷口 雄基, 本田 和暉, 戸田 省吾

市立大津市民病院 呼吸器外科

### Relationship between Pulmonary Vein Stump Length and Thrombosis in the Early Phase after Anatomical Pulmonary Resection

Hiroaki Tsunetzuka, Yuki Taniguchi, Kazuki Honda and Shogo Toda

*Department of Thoracic Surgery, Otsu City Hospital, Otsu, Shiga*

#### 抄 録

肺切除後の脳梗塞の原因として肺静脈断端血栓が注目され、特に他の術式に比べ左肺上葉切除後には肺静脈断端が長く残り肺静脈断端血栓の発生リスクが高いとされている。本研究では解剖学的肺切除後の肺静脈断端血栓に関する検討を行った。2019年12月から2022年4月までに実施した区域切除を含む解剖学的肺切除の術後急性期に造影CTを撮影した連続65例を対象に後方視的に解析を行った。肺静脈断端血栓を認めた症例は肺癌に対する左肺上葉切除後の2例（3.1%）で脳梗塞の発症はなかった。左肺上葉切除では心嚢内結紮など対策を講じたが他の術式と比較すると肺静脈断端が長く残り断端血栓が確認されており外科手技のみでの完全なリスク回避は難しいと考える。確立された予防法がないことから術後急性期に造影CTで肺静脈断端血栓を評価することを検討すべきである。また左肺下葉切除においても肺静脈断端が長くなる症例もみられており中枢結紮などの対応を検討すべきである。一方、区域切除を含むその他の肺切除では肺静脈断端距離は短く断端血栓は見られずリスクは低い可能性が示唆された。

キーワード：肺静脈断端血栓，解剖学的肺切除，左肺上葉切除，肺静脈断端距離。

#### Abstract

Background: Postoperative cerebral infarction (CI) is a rare complication observed in the early phase after lobectomy. Pulmonary vein (PV) stump thrombosis after lobectomy is an important risk factor for postoperative CI, which is significantly more frequent after left upper lobectomy. The long stump of the PV following left upper lobectomy is implicated as a risk factor that favors PV stump thrombosis. In this study, we inves-

---

令和4年10月12日受付 令和4年12月22日受理

\*連絡先 常塚啓彰 〒520-0804 滋賀県大津市本宮二丁目9-9

tsune@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.03.173

tigated the risk factors for PV thrombosis after anatomical pulmonary resection including segmentectomy. Methods: We retrospectively investigated 65 patients who underwent contrast-enhanced computed tomography after anatomical pulmonary resection between December 2019 and April 2022, to determine the risk factors associated with PV stump thrombosis.

Results: Two patients who underwent left upper lobectomy developed PV stump thrombosis; however, no CI was observed. Despite ligation of the PV on the proximal side or within the pericardium, we could not prevent PV stump thrombosis in these patients. No PV stump thrombosis was observed after anatomical pulmonary resection except after left upper lobectomy.

Conclusions: The risk of PV stump thrombosis after left upper lobectomy only by surgical procedures cannot be completely avoided because the long PV stump remains despite surgical precautions.

**Key Words:** Pulmonary vein stump thrombosis, Anatomical pulmonary resection, Left upper lobectomy, Length of pulmonary vein stump.

## 序 文

肺切除後の脳梗塞は0.2から1%と稀ではあるが重篤な合併症の1つで患者因子が主な原因と考えられてきた。しかし、近年では切離した肺静脈断端の血栓が原因の1つとして注目され左肺上葉切除後に好発し<sup>1,3)</sup>、多くが術後1週間以内の急性期に形成されると報告されている<sup>1)</sup>。肺静脈断端の長さや処理方法が影響していると考えられ中枢結紮などの予防策の有効性も報告されているが<sup>4)</sup>、確立された方法はなく各施設で試行錯誤して行われている状況である。区域切除に関しては肺静脈断端血栓の症例報告が中心で<sup>5)</sup>、まとまった報告は少なくJCOG0802/WJOG4607L<sup>6)</sup>の結果を受け増加が予想されるがそのリスクに関して明らかにされていない。本研究では区域切除を含む解剖学的肺切除の術後急性期における肺静脈断端の血栓形成について特に因果関係の大きいとされる肺静脈断端の距離を中心に検討を行った。

## 対象と方法

2019年12月1日から2022年4月30日までに当院で実施した区域切除を含む解剖学的肺切除例を対象に後ろ向きに解析した。造影剤アレルギー、気管支喘息、ビグアナイド系糖尿病薬内服や腎機能低下(Cre > 1.2mg/dl)などの造影剤投与に関連するリスクがあると判断した症例

を除く連続65症例を対象とした。本研究は当院の倫理委員会の承認を取得している(施設内承認番号: 427)。

当院では肺切除後の脳梗塞を経験し医療安全委員会で協議を行い、解剖学的肺切除を実施した症例を対象に肺静脈断端血栓の評価を行う目的で術後4日目に造影CTを撮影し肺静脈相で血栓の有無を確認している。肺静脈断端血栓の評価は放射線診断医の読影記録を確認し、断端距離は我々が多断面再構成(multi planer reconstruction: MPR)画像で血管軸に適宜調整した断面で計測した。断端距離は造影される肺静脈断端の中心軸での長さを測定し、自動縫合器で切離されている場合には末梢はstaple line内側までとした。リスクが高いとされている左肺上葉切除に関しては術前の左上肺静脈の長さを上区と舌区肺静脈の合流点までの長さとして定義し切離方法による断端の長さの解析を行った。血液データは術前の1か月以内に実施された結果を採用した。

術式選択に関しては肺癌に対しては肺葉切除を標準術式としてきたが、JCOG0802/WJOG4607Lの結果が2021年5月に米国胸部外科学会で報告されてからはその適応基準に準じて区域切除の適応範囲を拡大している。肺静脈の切離方法は左肺上葉切除については自動縫合器での切離に加え中枢結紮を行うことを基本としているが、その他の肺葉切除では自動縫合器の

みで切離を行い断端が長く残る場合には中枢結紮を追加している。区域切除は血管径に応じて細い静脈は結紮し太いものは自動縫合器で切離している。

統計解析には統計ソフト JMP14 (SAS Institute 社, Cary) を用い、連続変数は Wilcoxon の順位和検定、名義変数は  $\chi^2$  検定を行い、p 値が 0.05 未満を統計学的有意差ありと判断した。

## 結 果

本研究での術式の内訳は肺葉切除 45 例 (左上葉 11 例, 左下葉 9 例, 右上葉 13 例, 右中葉 2 例, 右下葉 10 例), 区域切除 19 例, 左肺全摘 1 例であった。肺静脈断端血栓は 2 例 (3.1%) に確認されいづれも左肺上葉切除例で (Fig.1), 左肺上葉切除だけを見ると 11 例中 2 例 (18.2%) に確認された。肺静脈断端血栓を認めた 2 例を含めた全例で脳梗塞は認めなかった。肺静脈断端血

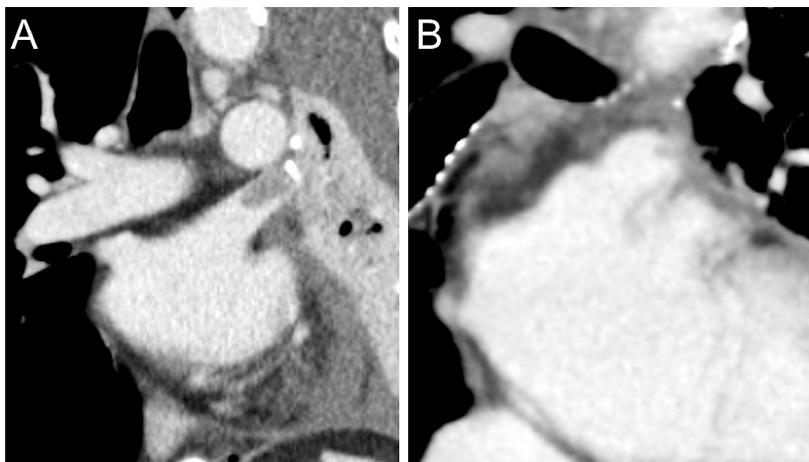


Fig. 1 (AB) 左肺静脈断端に造影欠損域を認める

Table 1 65 例の背景因子

Factors	PV stump thrombosis+ (n=2)	PV stump thrombosis- (n=63)
<b>Clinical factors</b>		
Age (years)	76.5 ± 3.5 (74-79)	70.0 ± 8.8 (41-87)
Sex (Male)	0 (0)	33 (52)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	20.6 ± 0.9 (20.0-21.2)	21.6 ± 3.2 (15.4-30.3)
Performance status (0/1/2)	0 (0) / 2 (100) / 0 (0)	44 (70) / 18 (29) / 1 (2)
Pack-years of smoking	45.0 ± 63.6 (0-90)	27.2 ± 28.6 (0-90)
<b>Surgical factors</b>		
Approach (Thoracotomy/vats/rats)	1 (50) / 0 (0) / 1 (50)	3 (5) / 58 (92) / 2 (3)
Operative modes (lob/pneu/seg)	2 (100) / 0 (0) / 0 (0)	43 (68) / 1 (2) / 19 (30)
Side (left)	2 (100)	32 (51)
Left upper lobectomy	2 (100)	9 (14)
Operative time (min)	271.0 ± 15.6 (260-282)	212.4 ± 73.4 (115-458)
<b>Preoperative comorbidity</b>		
Anti-thrombotic/coagulant drug	1 (50)	10 (15)
Cardiovascular disease	0 (0)	9 (14)
Diabetes mellitus	0 (0)	9 (14)
Hypertension	2 (100)	34 (54)
Cerebral infarction	1 (50)	8 (13)
Chemotherapy	0 (0)	13 (21)
<b>Preoperative laboratory value</b>		
Hemoglobin value	12.6 ± 2.1 (11.1-14.0)	13.5 ± 1.6 (9.7-17.3)
Platelet count	32.7 ± 18.7 (19.4-45.3)	24.0 ± 6.5 (9.2-49.5)
PT-INR	0.99 ± 0.11 (0.91-1.06)	0.99 ± 0.07 (0.85-1.25)
APTT	41.5 ± 3.5 (39-44)	32.0 ± 3.2 (27-39)
D-dimer	2.6 ± 3.0 (0.4-4.7)	1.1 ± 1.5 (0.1-6.6)
<b>Pulmonary vein resection</b>		
Vessel resection (ligation)	0 (0)	9 (14)
Vessel resection (stapler)	0 (0)	39 (62)
Vessel resection (stapler + ligation)	2 (100)	13 (21)
<b>Vascular stapler</b>		
Endo-GIA™ Tri-Staple™ camel	2 (100)	41 (65)
Endo-GIA™ SDR gray	0 (0)	6 (9)
Endo-GIA™ SDR white	0 (0)	7 (11)
Intrapleural resection	1 (50)	1 (2)
Length of the pulmonary vein stump (mm)	21.0 ± 5.7 (17-25)	7.1 ± 7.3 (0-26)

Categorical data are shown as numbers (%) and continuous data as mean±SD (range).  
Abbreviations: PV, pulmonary vein; VATS, video-assisted thoracic surgery; RATS, robot-assisted thoracic surgery; lob, lobectomy; pneu, pneumonectomy; seg, segmentectomy; PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio; APTT, activated partial thromboplastin time

栓が確認された2例に関してTable1にその他63例との背景因子の比較を示す。1例目は4.0cmの小細胞肺癌 (pT2aN0M0 : stageIB) に対し前方腋窩開胸で左肺上葉切除を行った。上肺静脈は心嚢外で中樞を2-0絹糸で結紮後に自動縫合器 (Endo-GIA™ キヤメル 30mm) で切離し断端の長さは2.5cmであった。術直後には抗血栓および抗凝固薬の予防投与は行わずに術後4日目の血栓確認後からヘパリン化 (10,000単位/日) を行い、術後6日目からワーファリンへ変更した (Fig.1A)。3か月後の造影CTで血栓消失を確認しワーファリンを中止、その後に血栓再形成は認めていない。2例目は6.5cmの肺腺癌 (pT3N0M0 : stage II B) に対しロボット支援胸腔鏡下左肺上葉切除を行った。肺静脈断端血栓リスクを回避する目的で当初から左上肺静脈の心嚢内処理を予定した。横隔神経背側で心嚢を

切開し心嚢内肺静脈を露出させ1-0絹糸で中樞結紮を行い自動縫合器 (Endo-GIA™ ブルー 45mm) で切離した。肺静脈断端の長さは1.7cmであった。基礎疾患に脳梗塞があり術前にアスピリンを休業し周術期にヘパリン化 (10,000単位/日) を行った。術後3日目からアスピリンを再開し、血栓確認後から直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant : DOAC) であるEdoxabanを追加した (Fig.1B)。6か月後の造影CTで血栓消失を確認しEdoxabanは中止しアスピリンのみを継続し、その後に血栓再形成は認めていない。

肺静脈断端距離に関して左肺上葉切除は左肺全摘と中葉切除を除く比較可能な全術式に対し有意に長い ( $p < 0.0001$ ) 結果であった (Fig.2)。左肺上葉切除での断端距離に関しては全体平均が  $20.6 \pm 3.6$  mm で、切離方法では心嚢内処理が  $15.5 \pm 1.5$  mm と他の処理方法 (中樞結紮  $20.5 \pm$

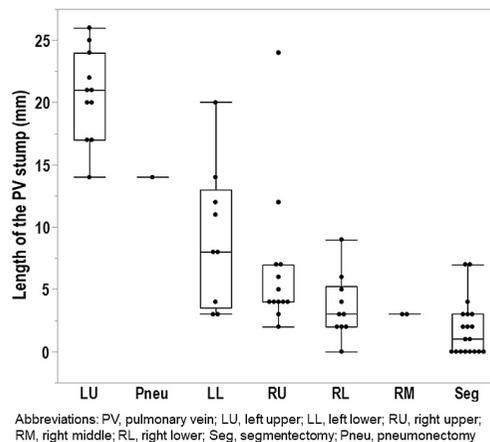


Fig. 2 術式別の肺静脈断端の長さ

Table 2 左肺上葉切除における切離方法と手術前後での左上肺静脈の長さ

	n	Pre-left superior PV length (mm)	Post-left superior PV length (mm)
All	12	31.8 ± 4.9	20.6 ± 3.6
staple	1	28	20
staple + ligation	8	31.5 ± 5.0	20.5 ± 3.4
ligation	1	35	26
Intrapericardial resection	2	33.5 ± 1.5	15.5 ± 1.5

Continuous data are shown as mean ± SD  
Abbreviations: PV, pulmonary vein

3.4mm, 自動縫合器20mm, 結紮26mm)と比較し最も短い結果であった (Table2).

## 考 察

肺静脈断端血栓は肺葉切除後の脳梗塞の原因として注目され, 肺葉切除後の肺静脈断端の血栓形成は5.3から7.4%に認めると報告されている<sup>2)</sup>. 本研究での発生頻度は区域切除まで含めた全体で見ると3.1%と少ないものの左肺上葉切除だけを見ると18.2%と高い結果であった. 断端血栓形成の原因は明らかではないがVirchow3徴(血管内皮傷害, 血管断端の血流鬱滞, 過凝固)など提唱され<sup>7)</sup>, とりわけ長い血管断端による血流鬱滞が考えられている. 左肺上葉切除は他の肺葉切除と比較し有意にリスクが高く11.7%に肺静脈断端に血栓が確認され1.47%に脳梗塞を発症するとされている<sup>2)</sup>. さらに急性期を多く含む国内の多施設研究で左肺切除後には23.3%と右肺切除後の4.9%と比較し有意に血栓形成の頻度が高く, 特に左肺上葉切除後では30.8%と高頻度であるとの結果が示されている<sup>1)</sup>. 肺静脈断端血栓の発生時期に関して術後1週間以内は12.9%とそれ以降の3.9%と比較して有意に高いことが報告され<sup>1)</sup>, 本研究の2例とも術後4日目に造影CTで確認された. このことから造影CTの撮影の時期は退院までの1週間以内に行うことが適切と考える.

**左肺上葉切除:** 左肺上葉切除後は解剖学的な特徴から切離した肺静脈断端が長くなり断端血栓が形成されやすく脳梗塞の発生リスクが高いと考えられている. 本研究でも肺静脈断端血栓が確認された2例はいずれも左肺上葉切除例で, また他の肺葉と比較し左肺上葉切除後の肺静脈断端が長いことが示された. 左肺上葉切除後の断端血栓の予防策として各施設で取り組みがなされており当院でも自動縫合器の切離に加え中枢結紮を追加するなどの対策を講じている. しかしこれらの自動縫合器や心嚢外処理などの手術手技はリスク因子とならないとする報告や<sup>1)</sup>, 中枢結紮では発生頻度は減少するが24%で認めるといふ報告もあるように<sup>8)</sup> 外科手技での完全

な血栓予防策が確立されていない状況にある. 本研究では心嚢内処理を行った症例でも肺静脈断端の長さが1.7cm残り断端血栓が確認された. 既報では中枢結紮でさらに短い1.5cmでも断端血栓が形成されることから断端血栓予防には1cm以下が望ましいとされている<sup>4)</sup>. 一方, 胸腔鏡手術で安全に行える操作には限界があることから断端の短縮を確実に行うことは難しいと考える. 手術中に断端の距離を推測する上で左上肺静脈を除く肺葉切除では心嚢内の距離が短く概ね切離断端の長さが肺静脈断端の長さとも一致するが, 左上肺静脈は心嚢内の血管が長く手術中に断端の長さを確認することは難しい. そこで術前に造影CTで肺静脈の長さを評価しておくことで術中に切離断端の長さを想定し心嚢内処理を追加するかなどの対策の要否が検討できると考える. 切離後には断端が短縮することから肺静脈を自動縫合器で把持したときに上区・舌区肺静脈の合流部までの距離を確認することで切離後の肺静脈断端の距離が予想できる. 本研究では数は少ないが処理方法による違いとして心嚢内で中枢結紮した2例では心嚢外の中枢結紮例よりも平均で5mmの短縮効果が得られたことから実施可能な外科手技の中では最も有効な手技であると考えられる.

手技以外の観点から予防策としては抗凝固療法が挙げられるが有効性や安全性に関しては今後の検証が必要であるが, これまでの報告によると治療目的の使用では後出血などの合併症はなかったとされている<sup>1)</sup>. 本研究でも15例が術後にヘパリンやアスピリンなどの何らかの抗凝固・抗血栓薬の投与を受けていたが出血などの合併症は認めなかった. 昨今, 静脈血栓症に対して治療や予防において低分子ヘパリンに対しDOACの同等性と出血などの合併症の少ないことが報告され<sup>19)10)</sup>, 肺静脈断端の血栓に対しても有用性が報告されている<sup>10)11)</sup>. しかし肺静脈に適応できるかはまだ議論の余地を残している. 断端の長さなどのリスクに関する基準は当院のデータは症例が限られており, 今後まとまったデータの解析による評価が望まれる. また4D-MRIによる血流解析など新たな技術の応用も報

告されており<sup>12)</sup>、今後より精度の高いリスク評価が可能になることが期待される。現時点では少なくとも完全な対策が示すことが難しい左肺上葉切除後には造影CTで断端の血栓の有無や長さを確認し脳梗塞の発症リスクを評価することを検討すべきである。

**左肺下葉切除：**学会調査報告で左肺下葉切除は左肺上葉と唯一有意差を認めず術後脳梗塞との関与が示唆され<sup>3)</sup>、本研究で左肺下葉切除後の左下肺静脈に断端が長い症例が見られた。手術動画を確認すると腹側から自動縫合器を挿入する場合に背側の大動脈との接触を避けるために肺静脈を末梢で切離している症例であった。下肺静脈と大動脈の位置関係によっては大動脈に平行に自動縫合器を挿入するなどして断端が長く残らないように切離する必要がある。また断端が長くなった場合には中枢結紮を追加することが望ましいと考える。

**右肺葉切除：**右側の肺葉切除後のほとんどの症例で肺静脈断端は短く血栓は認めなかったが、中葉肺静脈が上葉肺静脈とは別に下肺静脈に還流する症例で上葉肺静脈断端が長い症例がみら

れた。本研究で血栓は認めなかったが解剖学的な破格を伴う症例では右側の肺葉切除でも注意が必要である。

**区域切除：**本研究では区域切除後の肺静脈断端は短く血栓は認めなかった。区域切除では肺静脈を分枝直後で結紮や自動縫合器で処理しており断端が短い傾向にあり断端血栓を生じにくいと考える。このため区域切除後の脳梗塞リスクは低いと考えるが、区域切除はバリエーションが多く過去に報告されている左肺上区切除や舌区切除では血栓の発生頻度が高く注意が必要と考える<sup>15)</sup>。

## 結 語

左肺上葉切除後は外科的な処置を講じても他の術式と比較し肺静脈断端が長く残り、術後急性期に断端血栓を生じる危険性が依然として高い可能性が示唆された。確立した予防法はなく術後急性期に造影CTで断端血栓を評価することを検討すべきである。

本論文について開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Hattori A, Takamochi K, Shiono S, Tsuboi M, Maniwa Y, Suzuki K, Suzuki K. Multicentre prospective observational study for pulmonary vein stump thrombus after anatomical lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg*, 61: 92-99, 2021.
- 2) Hattori A, Takamochi K, Kitamura Y, Matsunaga T, Suzuki K, Oh S, Suzuki K. Risk factor analysis of cerebral infarction and clinicopathological characteristics of left upper pulmonary vein stump thrombus after lobectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 67: 247-253, 2019.
- 3) Matsumoto K, Sato S, Okumura M, Niwa H, Hida Y, Kaga K, Date H, Nakajima J, Usuda J, Suzuki M, Souma T, Tsuchida M, Miyata Y, Nagayasu T. Left upper lobectomy is a risk factor for cerebral infarction after pulmonary resection: a multicentre, retrospective, case-control study in Japan. *Surg Today*, 50: 1383-1392, 2020.
- 4) Nakano T, Kaneda H, Kawaura T, Kitawaki T, Murakawa T. Ligating the pulmonary vein at the pericardial reflection is useful for preventing thrombus formation in the pulmonary vein stump after left upper lobectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 67: 450-456, 2019.
- 5) Asai K, Mochizuki T, Iizuka S, Momiki S, Suzuki K. Pulmonary vein stump thrombus: an early complication following upper division segmentectomy of the left lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 62: 244-247, 2014.
- 6) Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, Okami J, Yoshino I, Ito H, Okumura N, Yamaguchi M, Ikeda N, Wakabayashi M, Nakamura K, Fukuda H, Nakamura S, Mitsudomi T, Watanabe S, Asamura H. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L) : a multicentre, open-label,

- phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 399: 1607-1617, 2022.
- 7) Moon MH, Beck KS, Moon YK, Park JK, Sung SW. Incidence and clinical features of the incidentally found vascular stump thrombus during routine follow up after oncologic lung surgery. *PLoS One*, 12: e0185140, 2017.
- 8) 梅原正, 横枕直哉, 上田和弘, 徳永拓也, 丸山広生, 佐藤雅美. 抗凝固療法の中止により再発した肺静脈断端血栓の1例. *日呼外会誌*, 35: 802-806, 2021.
- 9) Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Sniecinski MR, Lambert C, Gussoni G, Campanini M, Fontanella A, Vescovo G, Verso M. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*, 382: 1599-1607, 2020.
- 10) Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, Kuruvilla P, Hill D, Spadafora S, Marquis K, Trinkaus M, Tomiak A, Lee AYY, Gross PL, Lazo-Langner A, El-Maraghi R, Goss G, Le Gal G, Stewart D, Ramsay T, Rodger M, Witham D, Wells PS. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*, 380: 711-719, 2019.
- 11) Amemiya T, Shono T, Yamagami K, Takagishi S, Toma H, Kobayashi T, Eguchi T, Hirota I. Usefulness of Oral Xa Inhibitor for Management of Ischemic Stroke Associated with Thrombosis in the Pulmonary Vein Stump after Lung Resection. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 28: 104321, 2019.
- 12) Umehara T, Takumi K, Ueda K, Tokunaga T, Harada A, Sato M. Hemodynamic features underlying pulmonary vein stump thrombus formation after left upper lobectomy: four-dimensional flow magnetic resonance imaging study. *Quant Imaging Med Surg*, 12: 992-1003, 2022.

