HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | 肺動脈性肺高血圧症における右室機能に関する検討 [論文内容及び審査の要旨] |
| Author(s) | 中谷, 資隆 |
| Citation | 北海道大学. 博士(医学) 甲第14172号 |
| Issue Date | 2020-06-30 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/78914 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | theses (doctoral - abstract and summary of review) |
| Additional Information | There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL. |
| File Information | Toshitaka_Nakaya_abstract.pdf (論文内容の要旨) |

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　中 谷　資 隆

学 位 論 文 題 名

肺動脈性肺高血圧症における右室機能に関する検討

(Studies on right ventricular functions in pulmonary arterial hypertension)

**【背景と目的】**肺動脈性肺高血圧症（PAH）は元来予後不良な疾患であったが、近年 PAH 特異的治療薬の登場によりその予後は改善してきている。PAH の主な死因は右心不全死であり右室機能の維持・改善は PAH の予後において重要な役割を担う。PAH 患者の右室機能指標について右室収縮能の上昇、右室・肺動脈連関指標の低下、拡張能指標の悪化に関する報告が欧米から複数ある一方で、日本人を対象とした報告はない。これはアジア人と欧米人とでは右室形態・機能に差異があること、さらに肺高血圧症の病態や予後にも相違があるとする報告を鑑みると重要な事項である。本研究では日本人 PAH 患者を対象として右室機能指標について非肺高血圧症群との比較、従来指標との関連、予後との関連の調査を行った。さらに PAH 特異的治療薬の治療介入による右室機能指標の変化について調査した。

**【対象と方法】**(第 1 章) 心臓 MRI および右心カテーテル検査を実施し、右室機能指標を算出できた PAH 患者 57 例を PAH 群とし、非肺高血圧症例 18 例をコントロール群とした。既報に則り右室収縮能指標として収縮末期エラスタンス Ees(MRI)および同 Ees(Pmax)、右室・肺動脈連関指標として pressure method による Ees/Ea(P)および volume method による Ees/Ea(V)、右室拡張能指標として右室拡張期スティフネス係数 β および拡張末期エラスタンス Eed を算出し、従来の PAH 関連指標およびこれら 6 つの右室機能指標について Fisher の正確検定または Wilcoxon の順位和検定を用いて両群間の比較を行った。また、従来の PAH 関連指標と右室機能指標の関連性を Wilcoxon の順位和検定、Kruskal-Wallis 検定または Spearman の順位相関係数を用いて調査した。さらに PAH 群において予後に関する複合イベント（死亡、肺移植、右心不全入院）の発生を後ろ向きに調査し、各右室機能指標を 2 群に分類して Log-rank 検定を行い予後との関連を調査した。また、年齢調整 Cox 回帰分析および右室・肺動脈関連指標と拡張能指標の 4 指標についての多変量 Cox 回帰分析を行い、右室機能指標と予後の関連を調査した。

(第 2 章) PAH 特異的治療強化前後の 2 点間で右室機能指標を評価しえた PAH 患者を抽出し、27 例を対象とした。PAH 関連指標および右室機能指標の変化を Fisher の正確検定または Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて比較した。また、治療介入による PAH 関連指標の変化率と右室機能指標の変化率の関連性を Spearman の順位相関係数を用いて調査した。

**【結果】**(第 1 章) PAH 群 57 症例とコントロール群 18 例と比較して、年齢と性別に有意差はなく、心拍数、平均肺動脈圧、右房圧、肺血管抵抗（PVR）、右室拡張末期容積、右室収縮末期容積、右室一回心拍出量（RVSV）は PAH 群で有意に高値だった。右室駆出率 は PAH 群で有意に低値だった。心係数は 2 群間で有意な差は認めなかった。一方で右室機能指標については、右室収縮能指標 Ees(Pmax)は有意に高値だった。右室拡張能指標 β および Eed は PAH 群で有意に

高値だった。肺動脈連関指標 Ees/Ea(V)は有意に低値だった。Ees(MRI)および Ees/Ea(P)では有意差はなかった。また、βは PAH 特異的治療薬の未治療群で有意に高値だった。予後との関連の調査では、45[24-85]ヶ月の観察期間で複合イベントは13(死亡2、肺移植0、右心不全入院11)件発生した。Logrank 検定の結果 Ees/Ea(P)低値群で有意に予後は悪化し、Eed 高値群で有意に予後は悪化した。年齢調整 Cox 回帰分析では Ees/Ea(P)、βおよび EedEes/Ea(V)、Ees/Ea(P)、β、Eed の 4 つの右室機能指標間の多変量 Cox 回帰分析を行った結果、Ees/Ea(P)はハザード比 3.689 [1.144-12.785]で複合イベントを予測する独立した関連因子だった。

(第 2 章)PAH 患者 27 症例を抽出し治療強化前後の比較を行ったところ、Ees(Pmax)は強化後で有意に低値だった。Ees/Ea(V)は治療強化後で有意に高値だった。β と Eed は治療強化後に有意に低値だった。Ees(MRI) と Ees/Ea(P)は治療強化前後で有意な差を認めなかった。従来指標と右室機能指標の治療強化前後の変化率の関連性について、Ees/Ea(V)は BNP および PVR と負の相関を認めた。6 分間歩行距離は Ees/Ea(P)と正の相関を認め、Eed と負の相関を認めた。RAP は Ees(Pmax)および Ees/Ea(P)と負の相関を認めた。βと Eed は RVSV と負の相関を認めた。

**【考察】**本研究での日本人 PAH 患者の背景として、肺血行動態指標では既報より軽症の PAH 患者を対象にしていると考えられた。右室機能指標の解析では、拡張能指標β、Eed はいずれもコントロール群より高値であり既報と合致する結果だった。Ees/Ea(P)はコントロール群と有意差はなく、PAH 群が比較的軽症だったことと基礎疾患のある患者を含むコントロール群を抽出したことが影響していると考えられた。予後との関連では、Ees/Ea(P)と Eed、βが予後との関連を示し、多変量解析では Ees/Ea(P)のみが予後に関連する複合イベントを予測する独立した因子である可能性を示したが、さらなる検証のためにより大きなサンプルサイズによる調査が必要である。治療介入によって Ees(Pmax)は有意に低下しており、治療による後負荷軽減に応じて右室収縮能が復したと考えられた。また、拡張能指標βおよび Eed も治療強化前後で低下していたが、既報では拡張能の有意な改善を示した報告はなく、比較的軽症の PAH 群を対象にした影響かもしれない。右室機能指標に関しては、疾患重症度の影響を勘案することに留意する必要があると考えられた。さらに、治療介入による各指標の変化率の相関関係の解析結果から各右室機能指標の変化を予測する代用指標を検討した。それぞれの変化率について、RAP は Ees(Pmax)および Ees/Ea(P)に対する代用として、BNP および PVR は Ees/Ea(V)の代用として、RVSV はβおよび Eed に対する代用としての候補になると考えられた。

**【結論】**日本人 PAH 患者の右室機能指標について調査を行った結果、既報と同様に右室収縮能の上昇、右室・肺動脈連関指標の低下、拡張能指標の上昇(悪化)を認めた。予後解析結果からは、Ees/Ea(P)の低下で表される右室・肺動脈連関の障害が他の機能異常よりも強く予後不良と関連することが示された。また、治療介入前後の比較により、PAH 治療薬によって右室の硬化・拡張能が改善することが示唆された。本研究は比較的軽症の日本人 PAH 患者における右室機能異常を初めて網羅的に解析し、加えて右室・肺動脈連関と予後との関係、PAH 治療薬による右室拡張能の改善を示したものである。本研究の最も大きな問題点は後ろ向き研究であることと症例数・イベント数が少ないことと捉えている。今後より多数例を対象とした前向き試験による得られた結果の検証と、より簡便な指標の開発によって本研究成果が広く実臨床へ還元されることが期待される。