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 [全文の要約]
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/2115/78915
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Toshitaka_Nakaya_summary.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文
（　要　約　）

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）

2020 年 6 月

北 海 道 大 学

中谷　資隆

【背景と目的】

肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension （PAH））は元来予後不良な疾患であったが、近年の 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 患者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 患者の予後において重要な役割を担っているが、PAH の右室機能に関しては未だ不明な点も多い。PAH 患者の右室機能指標について右室収縮能の指標である右室収縮末期エラスタンスの上昇、肺高血圧に対する右室の適応を示す右室・肺動脈連関指標の低下、拡張能指標の一種である右室拡張期スティフネスや拡張末期エラスタンス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。日本人の右室機能について調査することは右室形態・機能に人種差があること、さらに肺高血圧症の病態や予後にも人種の相違があるとする報告を考慮すると重要な課題である。

本研究では、第 1 章では日本人 PAH 患者を対象として、PAH 患者群と非肺高血圧症群の間の右室機能指標の比較、右室機能指標と従来指標の関連および右室機能指標の予後との関連の調査を行った。さらに第 2 章では 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）

2010 年 1 月から 2018 年 4 月までの間に北海道大学病院に入院し、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 群として後ろ向き調査を行った。PAH 患者はその当時の肺高血圧症ガイドラインに従った治療を受けていた症例、あるいは肺高血圧症の初回検査で治療開始前の未治療症例だった。門脈肺高血圧症および先天性心疾患に伴う PAH は肺血行動態が異なるため除外した。また、非肺高血圧症例 18 例をコントロール群とした。コントロール群は主に肺高血圧症を疑い右心カテーテル検査を行った症例であり、膠原病などの基礎疾患を持つ集団であった。

心臓 MRI 検査は 1.5-Tesla MRI を使用して実施した。steady-state free precession pulse 法を用いて 10 mm スライス厚の体軸断面像を 1 心拍あたり 20 フェイズで取得し、右室心内膜の輪郭を手動でトレースし、右室拡張末期容積および右室収縮末期容積をコンピュータで計算した。

右心カテーテル検査は局所麻酔下で内頸静脈あるいは大腿静脈穿刺により 7 Fr スワンガンツカテーテルを用いて実施し、心拍出量の測定には、熱希釈法を用いて少なくとも 3 回の測定を行いそれらの平均値を採用した。

右室収縮能指標として収縮末期エラスタンス（end-systolic elastance （Ees））は、心臓 MRI による右室収縮末期容積（Right ventricular end-systolic volume（RVESV））と右心カテーテル検査による平均肺動脈圧（mean pulmonary artery pressure（MPAP））から算出した Ees （MRI） [= MPAP/RVESV]、および等容性右室最大圧（Pmax）、MPAP、右室一回心拍出量（RV stroke volume（RVSV））から算出した Ees (Pmax) [= (Pmax - MPAP)/RVSV]の 2 種類の近似的手法で測定した。本研究では GetData Graph Digitizer 2.26 を用いて圧-時間曲線のデジタルスキャンデータを読み込み、正弦波を外挿する計算に用いる圧-時間曲線の座標データを手動で取得し、MATLAB R2018a で任意の複数の座標を代入すると Levenberg -Marquardt アルゴリズムでそれら

の座標に外挿する正弦波を自動的に描出するプログラムを実装し、取得していた座標を代入することで Pmax を導出した。

Ees と実効動脈エラスタンス（arterial effective elastance （Ea））の比である右室・肺動脈連関指標 Ees/Ea は、pressure method による Ees/Ea （Ees/Ea (P) ）[= Pmax/MPAP − 1)]、および volume method による Ees/Ea （Ees/Ea (V) ）[= RVSV/RVESV]の 2 種類の近似的手法で測定した。

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 を算出した。β は RVPd= $\alpha(e^{RVESV\cdot\beta} - 1)$および RVEDP = $\alpha(e^{RVEDV\cdot\beta} - 1)$の連立方程式の解として求めた。ここで、RVPd は右室拡張末期圧（RV diastolic pressure）、RVEDP は右室拡張末期圧（RV end-diastolic pressure）、RVEDV は右室拡張末期容積（RV end-diastolic volume）である。また、Eed = $\alpha\cdot\beta\cdot e^{RVEDV\cdot\beta}$ として求めた。

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 Closest (0, 1) criteria を用いて 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。両側検定で $p < 0.05$ を有意とした。全ての統計解析には JMP Pro version 12 を用いた。

（第 2 章）

PAH 特異的治療強化前後の 2 点間で心臓 MRI および右心カテーテル検査を行い、右室機能指標を評価し得た PAH 患者を抽出し、27 例を対象とした。門脈肺高血圧症および先天性心疾患に伴う PAH は肺血行動態が異なるため除外した。

本研究の PAH 特異的治療薬の定義は PDE-5 阻害薬、sGC 刺激薬、エンドセリン受容体拮抗薬、持続静注あるいは持続皮下注 PGI2 製剤とし、上記の PAH 特異的治療薬の 1 剤以上の追加あるいは静注/皮下注 PGI2 製剤の 20%以上の増量を治療強化とみなした。

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。両側検定で $p < 0.05$ を有意とした。全ての統計解析には JMP Pro version 12 を用いた。

【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、右室拡張末期容積、右室収縮末期容積、右室一回心拍出量は 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。心拍出量および心係数は 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、右室機能指標と他のPAH関連指標の関連について調査した結果、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、中央値45(四分位範囲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 Eed において複合エンドポイント発生に有意に関連があった。Ees/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であり、肺動脈圧上昇に対する右室肥大や心筋組織の線維化が関与したと考えられる。Ees/Ea (P)はコントロール群と有意差はなかったが、より重症例を対象とした既報では同指標の低下が示されており、本研究における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が関連し、多変量解析ではEes/Ea(P)のみが有意な関連を示した。これは右室機能のうち、収縮能、拡張能よりも右室と肺動脈との連関の障害がより強く予後不良に寄与することを示唆したが、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、平均右房圧は Ees (Pmax)およびEes/Ea (P)に対する代用として、BNPおよび肺血管抵抗はEes/Ea (V)の代用として、右室一回心拍出量は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】

本研究では初めて日本人の PAH 患者を対象として、圧−容積曲線から導き出される右室固有の機能指標（右室収縮能指標、右室・肺動脈連関指標、右室拡張能指標）について調査した。第 1 章では PAH 群とコントロール群との比較および PAH 群の右室機能指標と予後に関する複合イベントの解析を行った。また、第 2 章では治療強化前後におけるこれらの右室機能指標の比較を行った。

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。