HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心エコー法による血行動態の先進的洞察：超高齢社会で問題となる循環器疾患への適用［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	石坂, 傑
Description	配架番号：2676
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14932号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85741
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ISHIZAKA_Suguru_abstract.pdf, 論文内容の要旨

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　石　坂　傑

学 位 論 文 題 名

心エコー法による血行動態の先進的洞察：超高齢社会で問題となる循環器疾患への適用

（Challenges to establish the assessment strategy in cardiovascular diseases occurring in elderly patients using echocardiography）

【緒言】社会の高齢化により、加齢とともに進行する循環器疾患への対応が急務である。左室駆出率の保たれた心不全（heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF）と大動脈弁狭窄症（aortic stenosis: AS）はその代表的病態である。HFpEF では、その病因の多様性が適切な介入法の進展を妨げ、病態の細分化が行われるようになり、AS では弁機能のみならず左室収縮機能が予後を規定することが認識されつつある。本研究は、心エコー法を用いて HFpEF の一病態である左室形態異常のない心不全の運動耐容能を規定する因子と、AS における遅脈の発生機序を明らかにすることを目的に遂行された。

第一章

【背景と目的】運動耐容能の低下は心不全の主症状である。HFpEF の運動耐容能低下に寄与する因子としては、左室肥大とそれに伴う左室拡張能低下が典型的であるが、HFpEF のうち左室の器質的変化が乏しい群における運動耐容能の規定因子は明らかではない。本研究の目的は、左室形態の変化が目立たない症例について、心肺運動負荷試験（cardiopulmonary exercise testing: CPX）と心臓 MRI（cardiovascular magnetic resonance: CMR）、運動負荷心エコー検査を行い、運動耐容能低下の機序に寄与する因子を検討する事である。

【対象と方法】左室重量係数（LV mass index）の上昇がなく、左室駆出率（LVEF）が 50%以上に保たれている事に加えて、（１）心不全入院歴、（２）労作時息切れなど心不全症状、（３）左室拡張障害を示唆する所見がある事、（４）脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide: BNP）ないし N 末端プロ BNP（N terminal proBNP: NT-proBNP）の上昇、（BNP≧35 pg/mL、NT-proBNP≧125 pg/mL）、（５）心房細動、のいずれかを満たす症例 52 名を登録した。このうち 3 名は CPX において負荷不十分として除外し、最終的に 49 例（70 ± 10 歳、男性 31 例）の患者が対象となった。CPX における最大酸素摂取量（peak oxygen consumption: Peak VO_2）を運動耐容能の指標とし、患者は Peak VO_2 の中央値を用いて 2 群（保持群と低下群）に分割された。運動負荷心エコー検査を施行し、安静時と運動時における心拍出量、収縮期および拡張早期の僧帽弁輪運動速度（それぞれ LV-s′、e′）、肺動脈収縮期圧（systolic pulmonary artery pressure: SPAP）、三尖弁輪収縮期移動距離（tricuspid annular plane systolic excursion: TAPSE）、三尖弁輪収縮期運動速度（peak systolic right ventricular free wall velocity: RV-s′）を計測した。左室収縮指標として、ディスク加算法を用いて LVEF を、二次元スペックルトラッキング法を用いて左室長軸方向のグローバルストレイン（global longitudinal strain: GLS）を計測した。左室サクションの指標として、左室流入血流のカラーM モード心エコー像からオイラーの運動方程式を用いて拡張早期左室内圧較差（intraventricular pressure difference: IVPD）を推定した。左室流入血流速波形の E と e′の比（E/e′）、ならびに TAPSE と SPAP の比（TAPSE/SPAP）を算出し、それぞれ左室充満圧と右室-肺動脈カップリングの指標として用いた。41 例については CMR を併せて施行し、心筋細胞外容積分画（extracellular volume fraction: ECV）ならびに native T1 値を計測し左室の線維化指標とした。一連の検査は 7 日間以内に行われた。

【結果】全例における Peak VO_2 は 17.5 ± 4.4 mL/min/kg であった。最大運動時には心拍出量（4.3 ± 0.9 → 7.1 ± 1.8 L/min）、LV-s′（7.5 ± 1.7 → 9.9 ± 2.1 cm/s）、RV-s′（11.1 ± 1.9 → 15.0 ± 3.0 cm/s）、e′（6.3 ± 1.9 → 9.8 ± 2.7 cm/s）、SPAP（29 ± 6 → 43 ± 12 mmHg)は有意に増大したが（すべて $P<0.05$）、E/e′（12.8 ± 5.1 → 12.4 ± 5.3）は増大せず、TAPSE/SPAP（0.74 ± 0.23 → 0.58 ± 0.27 mm/mmHg、$P<0.001$）は有意に減少した。Peak VO_2 が中央値より低下した群では、最大運動時の SPAP（39 ± 12 vs 47 ± 10 mmHg）は高値であり、

TAPSE/SPAP（0.69 ± 0.32 vs 0.50 ± 0.17 mm/mmHg）は低値であった。相関分析では、運動時の LVEF や GLS、IVPD や E/e′は Peak VO_2 と相関しなかったのに対し、LV-s′（R = 0.30, P = 0.0387）、SPAP（R = –0.38, P = 0.0078）, RV-s′（R = 0.40, P = 0.0061）、TAPSE/SPAP（R = 0.41, P = 0.0034）は Peak VO_2 と有意に相関した。運動耐容能に関連する臨床指標（年齢、血清アルブミン値、推定糸球体濾過量）で調整した多変量解析では、TAPSE/SPAP は SPAP とともに Peak VO_2 の独立規定因子として選択された。

また ECV（R = –0.43, P = 0.0070）と native T1 値（R = –0.32, P = 0.0404）は 、Peak VO_2 と負の相関がみられたが、これらの指標と心エコーによる左室機能指標には有意な相関はみられなかった。

【考察】左室収縮障害のある心不全や、左室肥大などの心形態異常が明らかな HFpEF では、左室拡張障害に起因する運動時の左室充満圧の上昇が運動耐容能の低下と関連することが我々を含む多くの研究グループから報告されてきた。今回、我々は左室の器質的異常が目立たない早期の HFpEF 症例において、運動誘発性肺高血圧と右室–肺動脈カップリングが HFpEF 症例における運動耐容能の規定因子となる事を発見したが、肺高血圧と運動による左室充満圧上昇との間には関連がみられなかった。これは運動耐容能低下の機序が、必ずしも左室充満圧の上昇によるものとは限らず、肺動脈の伸展性の鈍化により運動に伴って心拍出量が増加した際に肺動脈圧が上昇する可能性を示唆していると考えられた。

運動耐容能と ECV や native T1 が関連したのに対し、ECV と左室拡張機能指標には関連は見られなかった。ECV が左室拡張障害を介さずに、どのように運動耐容能と関連したのかは明らかではなく、今後の検討課題と考えられた。

第二章

【背景と目的】遅脈は大動脈弁狭窄症（aortic stenosis: AS）の重症度診断に用いられる古典的な理学所見であり、遅脈を反映した収縮期の大動脈と左室の最高圧時相の差（$T_{LV\text{-}Ao}$）は AS の予後と関連すると報告されている。遅脈の発生には、AS の重症度だけでなく左室収縮障害も関与すると予想されるが、これまでに遅脈の発生機序は明らかにされていない。本研究の目的は、遅脈の発生に対する左室収縮障害の影響を検討することである。

【対象と方法】左室と動脈圧の同時圧測定が行われた AS 74 例（78 ± 8 歳）で、同時圧波形から $T_{LV\text{-}Ao}$ と経大動脈弁平均圧較差（mean pressure gradient: mean PG）を計測した。心エコー法により連続の式を用いて大動脈弁口面積係数（effective orifice area index: EOAI）を、二次元スペックルトラッキング法を用いて GLS を計測した。

【結果】EOAI と $T_{LV\text{-}Ao}$ の間には粗な逆相関が認められたが（R = -0.30、p<0.05）、EOAI>0.60 cm^2/m^2 の中等度 AS 17 例のうち 9 例では $T_{LV\text{-}Ao}$ が既報のカットオフ値 66 ms 以上に延長しており、その反対に高度 AS 57 例のうち 11 例は $T_{LV\text{-}Ao}$ が延長していなかった。中等度 AS では、mean PG は延長群と非延長群で同程度であったが（34 ± 7 vs 35 ± 8 mmHg、NS）、GLS の絶対値は延長群で有意に低値であった（12.6 ± 4.7% vs 17.4 ± 3.4%、P<0.05）。高度 AS では、$T_{LV\text{-}Ao}$ 延長群で mean PG は有意に高値であり（57 ± 20 vs 36 ± 10 mmHg、P<0.001）、GLS の絶対値は同程度であった（15.2 ± 3.5% vs 14.8 ± 3.2%、NS）。多変量解析により $T_{LV\text{-}Ao}$ の規定因子を検討したところ、mean PG と GLS はともに $T_{LV\text{-}Ao}$ の独立規定因子であった。

【考察】主に高度 AS の身体所見として得られる遅脈は中等度 AS においても認められる場合があるが、本研究では中等度 AS のうち GLS の低下した症例において、遅脈の客観的指標となりうる $T_{LV\text{-}Ao}$ 延長が確認できた。遅脈の程度と心予後との関係については明らかではないものの、GLS の低下した AS は予後不良である事が報告されている。すなわち簡便な身体所見によって、慎重なフォローアップを要する中等度 AS を抽出できる可能性が示唆される結果であり、時期を逸しない治療介入の一助となりうると考えられた。

【結論】左室形態異常を伴わない HFpEF では、左室充満圧上昇によらない運動時の右室-肺動脈カップリングの変化が運動耐容能の低下と関連している可能性がある。AS における遅脈の発生には、AS の重症度だけでなく左室収縮障害も関与すると考えられた。