



Title	前毛細管性肺高血圧症における心エコーを用いた左室拡張機能評価に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	千葉, 泰之
Description	配架番号 : 2703
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14963号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85835
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	CHIBA_Yasuyuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 千葉 泰之

学位論文題名

前毛細管性肺高血圧症における心エコーを用いた左室拡張機能評価に関する研究
(Studies on evaluation of left ventricular diastolic function using echocardiography in pre-capillary pulmonary hypertension)

【緒言】

肺高血圧症 (pulmonary hypertension; PH) は肺動脈圧の持続的な上昇から右心不全や呼吸不全をきたす予後不良の疾患群であり、左室充満圧あるいは左房圧の上昇に起因して肺動脈圧が上昇する後毛細管性 PH と、肺毛細管より上流の肺動脈病変に起因する前毛細管性 PH (非心臓性 PH) に分類される。前毛細管性 PH の一病型である肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) は元来若年女性に多いとされてきたが、近年では高齢発症の PAH 患者が増加し、左心疾患やそのリスクを有する症例が存在する。前毛細管性 PH における左室機能障害は予後と関連することも報告されており、本病態における左室機能障害の評価は重要である。

本研究では、前毛細管性 PH における左室拡張機能評価法に着目し、本病態における心エコーによる従来の左室充満圧指標の精度の検証と、新たな左室拡張機能指標である拡張早期左室内圧較差 (intraventricular pressure difference; IVPD) と肺血管リモデリングの関連についての検討を行った。

第一章 前毛細管性肺高血圧症における心エコーによる従来の左室充満圧指標の精度の検証

【背景と目的】

前毛細管性 PH における左室拡張障害の合併は重要な予後規定因子であるが、本病態における心エコーによる左室充満圧指標の精度は明らかでない。そこで、前毛細管性 PH における侵襲的左室充満圧と心エコー指標の対応と、それに肺血管病変の重症度が与える影響を検討した。

【対象と方法】

本研究では、前毛細管性 PH の血行動態評価目的に心臓カテーテル検査を受け、その前後 10 日以内に心エコー検査が行われた 124 例 (前毛細管性 PH 群) と、冠動脈疾患が疑われて同検査を施行された 113 例 (対照群) を対象とした。さらに前毛細管性 PH 群を肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR) の中央値により非重症群と重症群に分け、各群における心エコーによる左室充満圧指標と侵襲的左室充満圧である肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure; PAWP) の対応を検討した。

【結果】

前毛細管性 PH 群は対照群に比べて若年であった (61 ± 14 歳 vs 65 ± 13 歳, $p=0.015$)。対照群と非重症前毛細管性 PH 群では心エコーによる左室充満圧指標が PAWP と関連したが、重症前毛細管性 PH 群ではドプラ指標が PAWP と関連せず、左房容積係数 (left atrial volume index; LAVI) のみが PAWP と関連した。多変量解析により拡張早期左室流入血流 E 波の規定因子を検討すると、対照群では PAWP が E 波を規定したのに対し、前毛細管性 PH 群では PAWP ($\beta=0.29$, $p<0.001$) だけでなく PVR ($\beta=-0.28$, $p=0.001$) も E 波を規定した。

【考察】

本研究では、高度な肺血管病変の存在下ではドプラ法による左室充満圧指標が PAWP と関連しない点、それが E 波に対する PAWP と PVR の相反する作用による点を明らかにした。一方で、LAVI は重症前毛細管性 PH においても PAWP と関連が認められ、本病態の左室充満圧を反映する有用な指標である可能性がある。ドプラ指標で明らかな左室充満圧上昇が示唆されなくとも、左房拡大例では侵襲的血行動態評価を考慮すべきと考えられる。

【結論】

高度の肺血管病変を有する前毛細管性 PH では、ドプラ法による心エコー指標は左室充満圧を正確に反映しなかった。LAVI は高度な肺血管病変を有する前毛細管性 PH において左室充満圧を反映する有用な指標と考えられる。

第二章 前毛細管性肺高血圧症における肺血管のリモデリングが左室サクションに及ぼす影響の検討

【背景と目的】

前毛細管性 PH では、心室中隔の異常運動や右室の心拍出低下に伴う左室充満の低下、そして内在する左室心筋の異常が左室機能障害に影響すると考えられているが、前毛細管性 PH における左室機能障害の機序は未だ明らかではない。

拡張早期の心筋弛緩と弾性反跳により生じる IVPD は左室拡張機能の一要素であるサクションの指標である。本研究では、前毛細管性 PH における IVPD の規定因子を検討し、本疾患群における左室拡張機能に影響を及ぼす因子を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

本研究は前向き横断観察研究である。前毛細管性 PH の血行動態評価目的に心臓カテーテル検査を受けた 86 例を対象に、右心カテーテル検査と同時に心エコー検査を施行し、ドプラ指標とともに IVPD 計測のための左室流入血流のカラー M モードドプラ像を取得した。また心臓磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) で心室中隔の左室右室接合部におけるガドリニウム遅延造影 (late-gadolinium enhancement; LGE) 病変の有無を評価し、IVPD に影響を与える形態的・血行動態的因子を検討した。

【結果】

対象患者の平均年齢は 57 ± 18 歳で、73 例 (85%) が女性であった。単変量解析では、QRS 幅延長、左室駆出率低下、右室拡張末期面積 (right ventricular end-diastolic area; RVEDA) 増大と左室 eccentricity index 増大が IVPD 低下と関連した。多変量解析では、左室駆出率と RVEDA が IVPD の独立した規定因子であった。一方で、これらの指標を臨床指標で調整すると、RVEDA、eccentricity index は IVPD の独立した規定因子であった。さらに、IVPD は LGE を認める患者で有意に低値であった。

【考察】

本研究では、前毛細管性 PH における QRS 幅延長や右室拡大、左室扁平化に伴い IVPD は低下する点、右室の大きさや eccentricity index は前毛細管性 PH における IVPD の独立した規定因子である点を明らかにした。特筆すべきは、IVPD が内在する左室心筋障害とは別に心室間相互作用の影響により低下し、右室拡大に伴う左室への機械的圧排が拡張早期左室弛緩を障害することを示唆している点である。この点から、IVPD は前毛細管性 PH における左室拡張障害の早期検出に有用であると考えられる。

一方、前毛細管性 PH では右室の圧負荷により心筋の線維化が生じる結果として心臓 MRI の LGE が認められ、予後とも関連するが、本研究では LGE が認められた患者で IVPD の低下が認められ、これが本患者群の予後不良と関連する可能性が考えられる。

【結論】

肺血管病変によってもたらされる心室間相互作用により、前毛細管性 PH 患者の左室サクションは低下した。心エコーにより求められる IVPD は前毛細管性 PH における左室拡張障害を早期に検出することが可能である。

【全体の結論】

本研究では前毛細管性 PH における左室拡張機能評価法に着目して検討を行った。これまで本疾患群における心エコーによる左室充満圧指標の精度は十分に検証されていなかったが、本研究では肺血管リモデリングによりドプラ指標の精度が低下することや LAVI が左室充満圧を反映する有用な指標であることを明らかにし、さらに肺血管病変により生じる心室間相互作用が左室サクションを低下させることを明らかにした。

前毛細管性 PH における左室拡張機能障害の合併は予後に影響を与えることから、本研究の結果が本疾患群における左室拡張機能障害の機序解明と早期診断に寄与し、生命予後の改善につながる可能性を期待する。