HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性心不全患者における軽度三尖弁閉鎖不全症が運動耐容能および予後に与える影響の検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	中村, 公亮
Description	配架番号：2913
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16421号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95555
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAMURA_Kosuke_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　中村　公亮

学 位 論 文 題 名

慢性心不全患者における軽度三尖弁閉鎖不全症が運動耐容能および予後に与える影響の検討
（Impact of Mild Tricuspid Regurgitation on Exercise Capacity and Clinical Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure）

【背景と目的】三尖弁閉鎖不全症（tricuspid regurgitation; TR）は、心血管疾患患者にしばしば認める所見であり、慢性心不全患者では、右心房や右心室のリモデリングに起因して TR の発症を認めることが多い。また、中等度以上の TR は、慢性心不全患者における生存率の低下、心不全増悪イベントと有意に関連していることが明らかになっている。慢性心不全患者に最も高頻度で合併する軽度 TR が予後に与える影響について検討した報告は少ないが、豪州で行われた心エコーのデータベースを用いた研究では、軽度 TR を有する群は TR を有さない群と比較して死亡リスクが高いことが報告されている。しかしながら、軽度 TR を有する患者の血行動態・運動耐容能について検討された報告は乏しいことから、今回我々は、軽度 TR が慢性心不全患者の血行動態や運動耐容能・予後に与える影響に関する検討を行った。

【対象と方法】2013 年 1 月～2018 年 12 月の間に、北海道大学病院において心肺運動負荷検査（cardiopulmonary exercise test; CPET）を行った連続 707 症例を対象とした。非心不全症例（117 例）、予後データ欠損症例（10 例）、経胸壁心エコー図検査や BNP（B-type natriuretic peptide）を CPET 施行日から 1 年以内に取得していない症例（合計 69 例）を除外し、511 例を解析対象とした。CPET では、標準的な直立型自転車エルゴメーターを用い、呼気ガス分析を行い、酸素消費量（VO_2）・二酸化炭素産生量（VCO_2）を計測し、最高酸素摂取量（peak VO_2）、ガス交換比（respiratory exchange ratio; RER）、$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ および最高酸素脈（VO_2/HR）を算出した。経胸壁心エコー図検査では、TR の重症度を Non-TR（trivial-TR を含む）、Mild-TR、Significant-TR（moderate 以上の TR）の 3 群に分類した。CPET 施行日の前後 3 か月以内に行った右心カテーテル検査データを取得し、その結果から、肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance; PVR）、肺動脈コンプライアンス（pulmonary artery compliance; PAC）および肺動脈エラスタンス（pulmonary artery elastance; PAEa）を算出した。主要アウトカムは、全死亡と心不全増悪による入院の複合とした。

【結果】解析対象症例の 25%は Non-TR、63%は Mild-TR、12%は Significant-TR を有していた。TR を有している患者は、有していない患者と比較し、より高齢で痩せ型であり、心房細動（atrial fibrillation; Af）や moderate 以上の僧帽弁閉鎖不全症（mitral regurgitation; MR）を合併し、腎機能は低下していた。Significant-TR 群では、他群と比較して、右房圧および肺動脈圧が有意に高値であった。肺動脈楔入圧および肺血管抵抗は、3 群間に有意差を認めなかったが、Mild-TR 群では、Non-TR 群と比較して PAC の有意な減少と PAEa の有意な上昇を認め、Significant-TR 群ではその傾向がより顕著であった。Significant-TR 群では、他 2 群と比較し、最大心拍数、最大収縮期血圧、最大酸素摂取量（peak VO_2）、最高酸素脈（VO_2/HR）、最大負荷量が低値であり、$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ は高値であった。Mild-TR 群では、Non-TR 群と比較して $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ は有意に高く、最大負荷量は低かった。peak VO_2 は Mild-TR 群と Non-TR 群の間で有意差は無かったが、Mild-TR 群で低い傾向であった。中央値 3.3 年（四分位範囲 [IQR] 0.8-5.5）の観察期間で、90 例に主要アウトカムの発生（死亡 35、心不全増悪による入院 67）を認めた。Cox 比例ハザード回帰分析では、Significant-TR 群は Non-TR 群と比較して、主要アウトカムの発生リスク

が有意に高く（ハザード比 5.22、95%CI 2.35-11.6）、Mild-TR 群との比較においても有意に高かった（ハザード比 1.73、95%CI 1.03-2.93）。一方で、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較してイベントリスクが有意に高かった（ハザード比 3.01、95%CI 1.50-6.07）。多変量解析においても、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較し、主要アウトカムの発生リスクが有意に高かった　（ハザード比 2.97、95%CI 1.35-6.55）。

【考察】本研究では、慢性心不全患者における TR の重症度は、心不全症状の重症度、運動耐容能の低下および不良な臨床転帰と関連することに加え、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較してイベント発生リスクが高いことが示された。慢性心不全患者において、発症初期は左心房が左心室の機能不全を補うが、心不全の進行に伴い、左心房の拡大および機能低下をきたす。左心房の機能低下は後毛細血管性肺高血圧症を惹起し、右心室の後負荷を増加させ、右心室は圧負荷に弱い心腔であるため、右室機能不全から弁輪拡大や弁尖の tethering による TR が生じる。一般的に、運動時には心拍出量を増加させる必要がある為、静脈還流量が増加し、心筋収縮力が上昇する。左室拡張末期圧（left ventricular end diastolic pressure LVEDP）と左室拡張末期容積（left ventricular end diastolic volume; LVEDV）は相関し、運動時には共に上昇する。右室の拡大や心膜による拘束が無い状況では、左室外からの外圧を考慮する必要はなく、LVEDV を左室の前負荷として考えることが出来る。しかし、severe TR を有する症例では、運動時に右房圧（right atrial pressure; RAP）が肺動脈楔入圧（pulmonary capillary wedge pressure; PCWP）と比較して大幅に上昇する。RAP は心嚢内圧と強く相関している為、RAP が上昇しているとき、心嚢内圧も上昇し、その結果、左室は運動時に十分に拡張できず、左室前負荷を表す左室経壁圧（left ventricular trans-mural pressure; LVTMP）（LVEDP [=PCWP]-RAP）は減少する。このような機序から、severe TR を有する症例では両心室の充満圧は上昇する一方で、左室の前負荷は減少し、運動時に十分な心拍出量の増加が得られず、運動耐容能が低下することが報告されている。本研究では、運動時の血行動態指標や心内圧の計測は実施していないが、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較して右心室と左心房が拡大していることから、運動時には右房圧の上昇に加えて、拡張期心室間相互作用が原因で LVEDV が減少することで左室の前負荷が減少し、運動耐容能が低下した可能性がある。現在までに報告されている慢性心不全患者における TR の臨床的意義を検証した研究の大半は moderate 以上の TR に関するものであり、我々は軽度の TR が運動耐容能の低下およびイベント発生リスクの上昇と関連することを示した。したがって、軽度 TR を含め、TR の重症度を詳細に評価することは早期の治療介入へつながる可能性がある。本研究にはいくつかの限界がある。第一に、単独施設の少数例の解析であること、また当施設は三次医療機関であることから、本研究結果を一般化することには限界がある。第二に、症例数が比較的少なく、データから得られる差異を検出するための統計的検出力が不足している可能性がある。第三に、本研究は観察研究であることから、TR と運動耐容能との関係において、確実な因果関係を示すことは出来ていない。第四に、本研究は後ろ向きの研究の為、TR の成因に関し詳細な解析は実施出来ていない。最後に、対象患者は 2013 年～2018 年に CPET を実施した患者であり、新規心不全治療薬であるアンジオテンシンII受容体／ネプリライシン阻害薬やナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害薬を内服している患者は比較的少数であった。

【結論】慢性心不全患者において、軽度の TR を含む TR の重症度は運動耐容能の低下やイベント発生リスクと関連した。TR の重症度評価は予後リスク層別に有用であることが示唆された。