

主論文の要旨

**Usefulness of scoring right ventricular function for
assessment of prognostic factors in patients with
chronic thromboembolic pulmonary hypertension**

〔慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における予後因子評価の
ための右室機能スコアリングの有用性〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

上村 佳大

【緒言】

本研究の目的は、心エコーによって得られる右室機能パラメーターを用いて右室機能不全スコアリングを作成し、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（以下、CTEPH）患者における臨床的特徴を明らかにすること、また作成した右室機能不全スコアリングをWHO機能分類、血行動態、運動耐容能、血漿BNP値と比較することである。

【対象及び方法】

2015年1月から2017年8月までに名古屋大学医学部附属病院に入院し、CTEPHと診断された連続35症例を対象とし、右室機能不全スコアリングを作成した。CTEPHの診断は、右心カテーテル検査による平均肺動脈圧が25mmHg以上かつ、肺動脈楔入圧が15mmHg以下の者のうち、肺血流シンチグラフィ所見、造影CT所見、肺血管造影所見を併せてなされた。右室機能不全スコアリングは、右室機能を表す4つの心エコーパラメーター【TAPSE(三尖弁輪収縮期移動距離)、S'(収縮期三尖弁輪最大移動速度)、RVFAC(右室面積変化率)、RV-MPI(右室Tei-index)】を用いて、アメリカ心エコー学会ガイドラインに記載されているカットオフ値を元にTAPSEが16mm未満、S'が10cm/sec未満、RVFACが35%未満、あるいはRV-MPIが0.4を超えたものをそれぞれ1点とし、4項目の合計点とした。

【結果】

患者の平均年齢は62±14.7歳、うち男性15人(42.9%)であった(Table 1)。TAPSE、S'、RVFAC、RV-MPIはそれぞれ18.7±4.8mm、11.9±3.1cm/sec、33.5±13.9%、0.39±0.2であった。

右室機能不全スコアリングは、症状[WHO機能分類(p=0.026)]、血行動態[平均肺動脈圧(p=0.01)、心係数(p=0.009)、肺血管抵抗(p=0.001)、混合静脈血酸素飽和度(p=0.039)]、運動耐容能[六分間歩行距離(p=0.046)、最大酸素摂取量(p=0.016)、二酸化炭素換気当量変化(p=0.031)]、血漿BNP値(p=0.005)のそれぞれと有意な相関がみられた。

右室機能不全スコアリング別に血行動態指標の比較をFigure 1に示す。平均肺動脈圧(p for trend=0.01)、心係数(p for trend=0.009)、肺血管抵抗(p for trend=0.001)、混合静脈血酸素飽和度(p for trend=0.039)は右室機能不全スコアリングが悪化するにつれて、有意な悪化を示していた。右房圧は、統計学的には有意ではなかったが同様の傾向が認められた(p for trend=0.062)。

各パラメーターと右室機能不全スコアリングの相関関係をFigure 2に示す。右室機能不全スコアリングが悪化するにつれて、運動耐容能の指標である六分間歩行距離(p for trend=0.046)、最大酸素摂取量(p for trend=0.016)、二酸化炭素換気当量変化(p for trend=0.031)や、症状を表すWHO機能分類(p for trend=0.026)、血漿BNP値(p for trend=0.005)の各パラメーターが有意に悪化していた。

ベースライン時の血行動態指標、運動耐容能、血漿BNP値を、右室機能パラメーターの右室機能不全のカットオフ値【TAPSE(≥16 vs. <16mm), S'(≥10 vs. <10cm/sec),

RVFAC(≥ 35 vs. $< 35\%$), RV-MPI (≤ 0.4 vs. > 0.4)】別に比較したものをTable 2に示す。これらの右室機能パラメーターの中で、RV-MPI/RVFACは、TAPSE/S'よりも血行動態と強い相関がみられた。特に、RVFAC (≥ 35 vs. $< 35\%$) は各血行動態指標と最も強い相関が認められた (平均肺動脈圧, 32.7 ± 8.6 vs. 41.5 ± 10.7 mmHg, $p=0.012$; 肺血管抵抗, 5.8 ± 2.5 vs. 10.5 ± 5.3 wood Unit, $p=0.002$; 心係数, 2.7 ± 0.7 vs. 2.0 ± 0.5 l/min/m², $p=0.003$; 右房圧, 5.1 ± 2.6 vs. 6.9 ± 3.1 mmHg, $p=0.068$; 混合静脈血酸素飽和度, 67.3 ± 6.0 vs. $58.8 \pm 9.2\%$, $p=0.003$)。RVFACは、運動耐容能、血漿BNP値とも有意な相関を認めた。

なお、CTEPH特異的肺血管拡張薬であるriociguat内服の有無による影響についても解析を行ったが、内服薬の有無による差は認めなかった。

4つの右室機能パラメーター間の相関関係をTable 3に示す。TAPSEとS'間、あるいはRVFACとRV-MPI間にはそれぞれ強い相関が認められた ($r=0.603$, $p<0.001$, $r=-0.461$, $p=0.005$)。

【考察】

本研究にて、右心機能を表す4つの重要な心エコーパラメーターを用いて作成した右室機能不全スコアリングは、CTEPH患者のリスク評価のために有用であることが明らかになった。右室機能不全スコアリングが高値の患者では、血行動態指標、運動耐容能もより障害されており、血漿BNP値も高値であった。

4つの右室機能パラメーターのうちで、収縮能・拡張能を同時に評価しうるRV-MPIは血行動態指標と最も強い相関がみられた。今回の患者群は、比較的重症例であり、収縮能・拡張能がともに障害されていたため、収縮能・拡張能を同時に評価可能であるRV-MPIが有用であったと考えられる。また、右室収縮を表すRVFACは、これまでの報告と同様に、単独の指標としては血行動態指標や運動耐容能との相関が最も強く認められた。

一方で、TAPSEとS'は、RV-MPIやRVFACよりも血行動態指標や運動耐容能との相関が弱い結果となった。本研究対象患者では、長軸方向の右室の動きがすでに障害されており、短軸方向の動きがより右室機能を反映している可能性や、右室拡大、心臓の時計回転の結果、TAPSEやS'が過大評価されてしまった可能性も考慮する必要がある。ただし、TAPSEは運動耐容能の六分間歩行距離とは実際に有意な相関がみられていた。過去の報告によると、TAPSE、S'ともに運動耐容能との相関は良好とされており、S'に関しては治療反応性を示す指標になるともいわれている。従って、これらの指標を複数用いてスコアリングに組み込むことは、臨床上有用であると考えられた。

欧州心臓病学会／呼吸器学会ガイドライン2015では、単一因子による評価は不十分だとして肺動脈性肺高血圧症患者に対する包括的な予後評価、リスク評価を推奨している。しかし、CTEPH患者におけるリスク評価を述べたものは少ない。肺動脈内血栓の線維組織への転換による血管床減少によるものだけでなく、肺動脈性肺高血圧症と同様な肺微小血管リモデリング進行が合併することにより病状が悪化すると考えられている本病態においても、診断時・治療効果判定時・病状悪化時それぞれにおいて、

包括的な評価が必要であることは明らかである。それ故に、CTEPH患者において、肺動脈性肺高血圧症ガイドラインにおいて推奨される予後指標項目と、我々の右室機能不全スコアリングの関係性を比較検討し、その有用性を確認できたことは非常に有意義なものと考えられる。今回の右室機能不全スコアリングは、非侵襲的に包括的にCTEPHの治療過程の右室機能評価を可能とし、CTEPH患者の予後予測に有用であると考えられる。

本研究の限界として、単一施設研究であり患者数が比較的少ないこと、臨床的イベントが少なかったために、右室機能不全スコアリングと実際の予後の評価がなされていないことが挙げられる。また、CTEPH以外の肺高血圧症に対して、右室機能不全スコアリングが適応可能かについても今後検討が必要である。さらに再現性についての検討、各右室機能パラメーターの重みづけについての検討も今後の課題である。

右心機能はCTEPH患者を含む肺高血圧症患者において最も重要な予後決定因子であるといわれている一方で、右室形態は非常に複雑であり、正確な評価は困難であると考えられる。近年、MRI検査が右心機能評価のためのgolden standardと言われているが、簡便に、繰り返し利用できるという点において、心エコーの有用性は揺るぎない。今後、3Dエコー、スペックルトラッキングなどの心エコーの新技术との相違、類似点についても、検討が必要である。

【結語】

心エコーによって得られた4つの主要な右室機能パラメーター(TAPSE、S'、RVFAC、RV-MPI)を用いて作成した右室機能不全スコアリングは、CTEPH患者における臨床的特徴、血行動態の評価のための、簡便でかつ有用な方法である。