



Efficacy of Right Ventricular Free-Wall Longitudinal Speckle-Tracking Strain for Predicting Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Hypertension

Motoji, Yoshiki

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2015-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6266号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006266>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



**Efficacy of Right Ventricular Free-Wall Longitudinal Speckle-Tracking
Strain for Predicting Long-Term Outcome in Patients
With Pulmonary Hypertension**

肺高血圧症患者における右室自由壁長軸方向 Strain を用いた長期予後
予測の有用性について

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

循環器内科学分野

指導教員：平田健一教授

元地由樹

【背景と目的】

肺高血圧症（PH）は肺血管が硬くなることにより肺動脈圧が上昇し、運動耐用能の低下、心不全や心臓死を来す疾患である。その予後は PH を来す病態により様々であるが、右室機能障害の進行が予後と関連すると報告されている。したがって、PH 患者の管理において右室機能の評価は非常に重要であるが、標準的に用いられている血行動態指標である平均肺動脈圧（mPAP）や肺血管抵抗（PVR）は侵襲的であり、簡便とは言い難い。一方、心エコー図法は優れた心機能評価法であるが、右室は左室と異なり形態が複雑であるため、回転楕円体と仮定することはできず、単一断面のトレースから右室容積や右室駆出率を算出することは困難である。この右室の形態の複雑さが、心エコー図法による右室機能の定量的評価を困難にしている。米国心エコー図学会のガイドラインでは、右室収縮能の指標として、三尖弁輪部収縮期移動距離（TAPSE）、右室面積変化率（RVFAC）、右室弁輪部の長軸方向移動速度（S'）、右室心筋パフォーマンス指標（RIMP）などを推奨しているが、いずれの指標も無視できない限界が存在し、新技術による鋭敏な指標の構築が期待されている。我々は以前に 2 次元スペックルトラッキング法を用いた右室自由壁長軸方向のストレイン値（RV-free）が mPAP や PVR と相関する独立した経胸壁心エコー図指標であると報告した。

したがって、本研究の目的は RV-free が PH 患者の長期予後の予測に有用であるか否かを検討することである。

【方法】

対象

今回、我々は2008年3月から2012年3月までに神戸大学医学部附属病院で精査した連続48人のPH患者を後ろ向きに検討した。PHは安静時の右心カテーテルでmPAP>25mmHgとした。有意な肺疾患、肺動脈楔入圧>15mmHgあるいは中等度以上の大動脈弁・僧帽弁疾患を認めた患者は除外した。

経胸壁心エコー図検査

全ての経胸壁心エコー図検査はGE社製のVivid 7にて3.5MHzのトランスデューサーを用いて施行した。通常の一般的な心機能の測定項目に加え、アメリカ心エコー図学会ガイドラインに従い、TAPSE、RVFAC、RIMP、S'を測定した。同ガイドラインに従いTAPSE<16mmを右室収縮能低下とした。

スペックルトラッキング法による右室収縮能評価

スペックルトラッキング法はGE社製のEchoPAC version BTO8を用いて

オフラインで解析した。RV-freeは、右室を中心に心尖部より描出した4腔像において、スペックルトラッキング法を用い右室自由壁3領域の長軸方向の最大ストレイン値の平均とした。

血行動態指標

右心カテーテルによる血行動態の評価としてのmPAPならびにPVRをFick法を用いて計算した。

長期予後予測の追跡

心血管イベントは右心不全増悪による入院や右心不全死と定義した。右心不全は呼吸苦の増悪に加え、四肢の圧痕を伴う浮腫や腹水、肝腫大を伴う場合と定義した。長期予後としてPH治療薬投与後4年間追跡した。

【結果】

患者背景

PH患者連続48人のうち、不十分な画質により解析できなかった5人（10%）およびfollow-upできなかった1人（2%）を除いた、計42人を解析した。女性は29人、平均年齢は60±14歳、左室駆出率は66±6%であった。World Health Organization（WHO）機能分類は2人（5%）がⅠ、19人（49%）がⅡ、18人（43%）がⅢ、4人（10%）がⅣであった。なお、RV-freeの検者内誤差は0.9602（95%信頼区間0.9002～0.9844）、検者間誤差は0.9333（95%信頼区間0.8361～0.9737）であった。

PH治療薬追加後の長期予後

全ての患者は、baselineの経胸壁心エコー図の後にボセンタン、ベラプロスト、あるいはタダラフィルの投与を開始した。心血管イベントは計10人（24%）の患者で発生した。8人が右心不全入院で、2人は右心不全増悪による死亡であった。受信者操作特性曲線解析では、全ての指標の中でRV-freeが最も大きな曲線下面積（0.819; $p=0.0001$ ）を示し、RV-free≤19.4%は感度90%ならびに特異度69%で心血管イベントを同定し得た。このcut-off値を用いてカプランマイヤー法による生存解析を行うと、RV-free>19.4%の患者群はRV-free≤19.4%の患者群と比べ、有意に心血管イベントの発生が少なかった（ $p=0.0008$ ）。

RV-freeと心血管イベントとの関係

BaselineのRV-freeは心血管イベントを認めた患者群では、心血管イベントを認めなかった患者群に比べ有意に低値であった（14.6±4.9% vs. 20.6±6.0%, $p=0.007$ ）。また、心血管イベントを認めなかった患者群ではRV-freeはPH治療薬投与12か月後では有意に改善していたが（20.6±6.0% から 23.9±5.1%, $p=0.012$ ）、

心血管イベントを認めた患者群では有意な変化は認めなかった（14.6±4.9% から 16.5±6.8%, $p=0.30$ ）。

RV-free と TAPSE による複合指標と心血管イベントとの関連

24 人の患者で TAPSE<16mm であり、従来の指標では右室収縮能低下と定義された。この患者群の中では 11 人が RV-free≤19.4%と我々が提唱した指標においても右室収縮能の低下が示唆され、残りの 13 人の RV-free>19.4%の患者群と比較すると有意に心血管イベントの発生が高かった（67% vs. 8%, $p=0.008$ ）。一方で、10 人の患者は TAPSE と RV-free を用いた検討でも右室収縮能は保持されており（RV-free >19.4%かつ TAPSE >16 mm）、この患者群では follow-up 中に心血管イベントの発生は認めなかった。

【考察】

本研究では RV-free≤19.4%が、経胸壁心エコー図指標の中で心血管イベントを予測しうる最も優れた指標であった。また、RV-free≤19.4%の患者群では RV-free>19.4%の患者群よりも有意に心血管イベントが少なかった。また、RV-free に TAPSE を組み合わせることにより、より心血管イベント予測の精度が向上することも証明し得た。

PH 患者への RV-free の有用性

PH 患者において WHO 機能分類や 6 分間歩行距離は重症度の指標であり、後者は予後指標としても有用である。また、右心カテーテルによる PVR などの血行動態指標は良い指標であるが侵襲的で時間と手間もかかる。一方、胸壁心エコー図検査により右室機能を非侵襲的に推定することができる。また TAPSE や S'などはドプラの角度に依存しているが、スペックルトラッキング法はドプラ角度に依存しない。また RV-free は右室の主な収縮方向である長軸方向の右室収縮能を評価できる。我々は以前 RV-free が、RVFAC、RIMP、TAPSE や S'よりも良い、独立した mPAP や PVR などの血行動態と関連する指標であると報告した。更に、RV-free は心臓 MRI で測定した右室駆出率や右室収縮末期容積、6 分間歩行距離とも関連した。

臨床での有用性

TAPSE は非常に再現性が良く非侵襲的な予後指標としてよく知られている。アメリカ心エコー図学会やヨーロッパ心エコー図学会のガイドラインでは TAPSE は右室収縮能を推定する指標としてルーチンでの測定を推奨されており、16mm 未満を右室収縮能低下としている。しかしながら、本研究では RV-free

は PH 患者の長期予後予測に最良の指標であった。また、スペックルトラッキング法による RV-free と標準的な指標である TAPSE を組み合わせることにより、長期予後予測の精度が高まる可能性が示唆された。右心カテーテルによる血行動態の評価は重要ではあるが、RV-free 単独もしくは RV-free と TAPSE を組み合わせる事により PH 患者の治療効果を非侵襲的に評価でき、日常臨床において非常に有用であったと思われる。

【結論】

RV-free は PH 患者における心血管イベントを予測しうる、優れた非侵襲的な指標である可能性が示唆された。また、RV-free に TAPSE を加えることにより、更に効果的に心血管イベントを予測でき、より良い患者管理ができる可能性がある。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 2468 号	氏 名	元地 由樹
論 文 題 目 Title of Dissertation	Efficacy of Right Ventricular Free-Wall Longitudinal Speckle-Tracking Strain for Predicting Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Hypertension 肺高血圧症患者における右室自由壁長軸方向Strainを用いた長期予後予測の有用性について		
審 査 委 員 Examiner	主 査 西村 善博 Chief Examiner 副 査 西 慎一 Vice-examiner 副 査 河野 義司 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【目的】肺高血圧症(PH)は肺動脈圧が上昇し、運動耐容能の低下、心不全や心臓死を来す疾患である。その予後はPHを来す病態により様々であるが、右室機能障害の進行が予後と関連すると報告されている。米国心エコー図学会のガイドラインでは、右室収縮能の指標として、三尖弁輪部収縮期移動距離(TAPSE)、右室面積変化率(RVFAC)、右室弁輪部の長軸方向移動速度(S')、右室心筋パフォーマンス指標(RIMP)などを推奨しているが、いずれの指標にも限界があり、新技術による鋭敏な指標の構築が期待されている。本研究者は以前に2次元スペックルトラッキング法を用いた右室自由壁長軸方向のストレイン値(RV-free)が平均肺動脈圧や肺血管抵抗と相関する独立した経胸壁心エコー図指標であると報告した。今回、RV-freeがPH患者の長期予後の予測への有用性を検討した。

【方法】2008年3月から2012年3月までに神戸大学医学部附属病院で精査した連続48名のPH患者を後ろ向きに検討した。PHの診断は安静時の右心カテーテルでmPAP>25mmHgとした。有意な肺疾患、肺動脈楔入圧>15mmHgあるいは中等度以上の大動脈弁・僧帽弁疾患を認めた患者は除外した。

全ての経胸壁心エコー図検査はGE社製のVivid 7にて3.5MHzのトランスデューサーを用いて施行した。通常の一般的な心機能の測定項目に加え、アメリカ心エコー図学会ガイドラインに従い、TAPSE、RVFAC、RIMP、S'を測定した。同ガイドラインに従いTAPSE<16mmを右室収縮能低下とした。

スペックルトラッキング法はGE社製のEchoPAC version BTO8を用いてオフラインで解析した。RV-freeは右室を中心に心尖部より描出した4腔像において、スペックルトラッキング法を用い右室自由壁3領域の長軸方向の最大ストレイン値の平均とした。

右心カテーテルによる血行動態の評価としてのmPAPならびにPVRを、Fick法を用いて計算した。

心血管イベントは右心不全増悪による入院および右心不全死と定義した。右心不全は呼吸困難の増悪に加え、四肢の圧痕を伴う浮腫や腹水、肝腫大を伴う場合と定義した。長期予後としてPH治療薬投与後4年間追跡した。

【結果】PH患者連続48名のうち、不十分な画質により解析できなかった5名(10%)および経過観察できなかった1名(2%)を除いた、計42名を解析した。女性は29名、平均年齢は60±14歳、左室駆出率は66±6%であった。World Health Organization(WHO)機能分類は2名(5%)がⅠ、19名(49%)がⅡ、18名(43%)がⅢ、4名(10%)がⅣであった。なお、RV-freeの検者内誤差は0.9602(95%信頼区間0.9002～0.9844)、検者間誤差は0.9333(95%信頼区間0.8361～0.9737)であった。

全ての患者は、baselineの経胸壁心エコー図の後にボセンタン、ベラプロスト、あるいはタダラフィルの投与を開始した。心血管イベントは計10名(24%)の患者で発生した。8名が右心不全入院で、2名は右心不全増悪による死亡であった。ROC解析では、全ての指標の中でRV-freeが最も大きな曲線下面積(0.819; p=0.0001)を示し、RV-free≤19.4%は感度

90%ならびに特異度69%で心血管イベントを同定し得た。このcut-off値を用いてカプランマイヤー法による生存解析を行うと、RV-free>19.4%の患者群はRV-free≤19.4%の患者群と比べ、有意に心血管イベントの発生が少なかった (p=0.0008)。

BaselineのRV-freeは心血管イベントを認めた患者群では、心血管イベントを認めなかった患者群に比べ有意に低値であった。また、心血管イベントを認めなかった患者群ではRV-freeはPH治療薬投与12か月後では有意に改善していたが、心血管イベントを認めた患者群では有意な変化は認めなかった。

24名の患者でTAPSE<16mmであり、従来の指標では右室収縮能低下と定義された。この患者群の中では11名がRV-free≤19.4%と本研究者が提唱した指標においても右室収縮能の低下が示唆され、残りの13名のRV-free>19.4%の患者群と比較すると有意に心血管イベントの発生が高かった (67% vs. 8%, p=0.008)。一方で、10名の患者はTAPSEとRV-freeを用いた検討でも右室収縮能は保持されており (RV-free >19.4%かつTAPSE >16 mm)、この患者群ではfollow-up中に心血管イベントの発生は認められなかった。

【考察】本研究において、RV-free≤19.4%が経胸壁心エコー図指標の中で心血管イベントを予測しうる最も優れた指標であった。また、RV-free>19.4%の患者群ではRV-free≤19.4%の患者群よりも有意に心血管イベントが少なかった。また、RV-freeにTAPSEを組み合わせることにより、より心血管イベント予測の精度が向上することが示された。

TAPSEは非常に再現性が高く、非侵襲的な予後指標として知られている。アメリカ心エコー図学会やヨーロッパ心エコー図学会のガイドラインでは、TAPSEは右室収縮能を推定する指標としてルーチンでの測定を推奨されており、16mm未満を右室収縮能低下としている。しかし、本研究ではRV-freeはPH患者の長期予後予測に最良の指標であった。また、スペックルトラッキング法によるRV-freeと標準的な指標であるTAPSEを組み合わせることにより、長期予後予測の精度が高まる可能性が示唆された。右心カテーテルによる血行動態の評価は重要ではあるが、RV-free単独もしくはRV-freeとTAPSEを組み合わせることによりPH患者の治療効果を非侵襲的に評価でき、日常臨床において非常に有用であると思われた。

【結論】本研究は、肺高血圧症患者において心エコー図スペックルトラッキング法によるRV-freeが心血管イベントを予測しうる、優れた非侵襲的な指標であることを示したものであり、肺高血圧症の治療、予後予測において重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。