



Right Ventricular Function and Right-Heart Echocardiographic Response to Therapy Predict Long-term Outcome in Patients With Pulmonary Hypertension

Sano, Hiroyuki

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6781号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006781>

※ 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。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Right Ventricular Function and Right-Heart Echocardiographic Response to Therapy Predict Long-term Outcome in Patients With Pulmonary Hypertension

肺高血圧患者における右室機能と右心の形態変化が長期予後に及ぼす
影響について

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学
指導教員：平田健一教授)
佐野 浩之

【目的と背景】

肺高血圧症は肺動脈圧 (PAP) や肺血管抵抗 (PVR) の上昇によりおこる進行性の病態であり、慢性的に持続した圧負荷のため右室や右房の機能低下、形態異常変化をきたし右心不全や死に至る予後不良の疾患である。近年ではプロスタグランジン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ 5 拮抗薬のような肺高血圧治療薬により、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対する治療法は大きく変貌を遂げ、本症の予後は改善されつつある。また、PAP や PVR の上昇による後負荷に対して右室は壁厚や収縮能により適応することから、治療前の右室機能は長期予後予測の非常に重要な因子の一つである。しかし、PAH は遺伝子変異、血管内皮細胞の炎症や血管新生などの多数の因子が関与しているとの報告もあり、肺高血圧治療薬の効果も一様ではない。それゆえ、右室機能のみでは長期予後を正確に予測することは難しく、総合的な評価が必要である。一方、慢性左心不全患者に対しての内服治療後の拡大した左室内腔の縮小 (reverse remodeling) は、一般的に予後良好とされている。しかし、肺高血圧患者における肺高血圧治療薬投与後の右心系の reverse remodeling と長期予後の関係は十分に検討されていない。よって本研究の目的は、肺高血圧患者において、肺高血圧治療薬投与後中期の右室ならびに右房の reverse remodeling が長期の予後予測に有用であるか、そして治療前の右室機能の指標と治療後中期の右室ならびに右房の reverse remodeling の指標を組み合わせることにより、長期予後の精度が向上するかを検証することである。

【方法】

肺高血圧患者 51 例を対象とし (年齢：60±15 歳、女性：73%、左室駆出率：67±7%、右心カテーテル検査による平均肺動脈圧：35±10mmHg)、全例心エコー図検査ならびに右心カテーテル検査を施行した。右室収縮能の評価は、米国心エコー図学会のガイドラインに基づき、右室自由壁 3 領域の peak speckle-tracking longitudinal strain の平均値として評価した (RV-free)。右室、右房の reverse remodeling の評価は、薬物治療後中期 (平均 5.7 か月後) に心エコー図検査を用いて評価した。右室の有意な reverse remodeling は、治療後中期における右室収縮末期面積 (RVESA) の 15%以上の相対的な減少 (Δ RVESA) とし、有意な右房の reverse remodeling は、治療後中期の右房面積 (RA area) の 15%以上の相対的な減少 (Δ RA area) と規定した。長期予後評価は、エンドポイントを死亡または右心不全悪化による入院とし、平均 3 年間追跡した。

【結果】

肺高血圧治療薬の新規投与または追加投与後、8 人 (16%) に心血管イベントを認めた (死亡 3 人、右心不全入院 5 人)。イベント群の RV-free は非イベント群と比較して有意に低値であり (17.8% vs. 23.0%, $P=0.02$)、イベント群の RVESA、RA area の相対

的減少は、非イベント群と比較して有意に低値であった (Δ RVESA: 1.7% vs. 16.3%; $P=0.01$ 、 Δ RA area: -2.1 vs 18.5%; $P=0.02$)。また3年間の追跡期間では、右室 reverse remodeling を認めた群 ($n=23$) は、右室 reverse remodeling を認めなかった群 ($n=28$) と比較して有意に長期予後が良好であり (Log-rank $P=0.01$)、また、右房 reverse remodeling を認めた群 ($n=26$) も、右房 reverse remodeling を認めなかった群 ($n=25$) と比較して有意に長期予後が良好であった (Log-rank $P=0.047$)。多変量 Cox 比例ハザード解析では、RV-free と Δ RVESA が独立した長期予後の規定因子であり、さらに逐次投入法による多変量 Cox 比例ハザード解析では、血行動態の指標である平均 PAP と PVR を入れたモデル (χ^2 値=0.3) に右室収縮能の指標である RV-free を加えることでより正確に予後予測可能となり (χ^2 値=6.4、 $p=0.01$)、さらに右室、右房の reverse remodeling の指標である Δ RVESA と Δ RA area を加えることで更に予後予測の精度が高まった (χ^2 値=28.2、 $p<0.001$)。

【考察】

肺高血圧症患者では、右室が上昇した PAP や PVR に持続的にさらされるため、後負荷に対応するため右室壁厚は肥大し、右室拡大により代償され形態変化が惹起される。この右室 remodeling は進行すると右室機能障害を呈し、右心不全や死に至るとされる。様々な因子が肺高血圧症患者の予後を規定していると報告されているが、心機能の観点からは右室収縮能が予後と密接に関連していると報告されている。右室収縮能が保たれている肺高血圧患者は、肺高血圧治療薬投与後においても長期予後が良いことが知られている。しかし治療前の右室収縮能が保たれていても、治療後の反応が乏しくイベントを発症する症例も存在する。また、治療前の右室 remodeling が軽度であっても治療後にイベントを発症する症例も日常臨床ではしばしば存在する。このように、単一の指標のみでは、肺高血圧症患者の予後を正確に評価するのは限界があると考えられる。それゆえ、肺高血圧患者において肺高血圧治療薬投与後の長期予後をより正確に予測するには、治療前の右室機能の評価だけでなく複合的なアプローチが必要である。慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者に対してバルーン肺動脈形成術または肺動脈血栓内膜摘除術後の RV reverse remodeling と右室機能の関係の報告はいくつかあるが、PAH の患者に対して肺高血圧治療薬投与後の RV、RA reverse remodeling の関連した報告はない。冒頭で述べたように、慢性左心不全患者に対して左室 reverse remodeling を評価することは現在の臨床上確立しており、予後予測、治療効果判定に非常に重要である。今回の研究において我々は、治療前の右室、右房の remodeling は予後規定因子にはなり得なかったが、治療後中期の RV、RA reverse remodeling は長期予後と関連していることが証明された。また、これらの評価には心エコー図検査にて簡便かつ非侵襲的に行えることができる。さらに、治療前の右室機能や、治療後中期の右室、右房 reverse remodeling の複合的な評価は、肺高血圧患者においてより精度の

高い長期予後のリスク層別化に有用であった。

【結論】

肺高血圧患者における心エコー図検査での肺高血圧薬投与後の右室、右房 reverse remodeling は長期の予後予測に有用であり、また治療前の右室機能と治療後中期の右室、右房 reverse remodeling を組み合わせた評価は長期予後をより正確に予測でき、今後の実臨床診療でも肺高血圧治療の管理に有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2642 号	氏 名	佐野 浩之
論文題目 Title of Dissertation	<p>Right Ventricular Function and Right-Heart Echocardiographic Response to Therapy Predict Long-term Outcome in Patients With Pulmonary Hypertension</p> <p>肺高血圧患者における右室機能と右心の形態変化が長期予後に及ぼす影響について</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 西村 善博 Chief Examiner</p> <p>副 査 森信 曉石佳 Vice-examiner</p> <p>副 査 河野 誠司 Vice-examiner</p>		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

肺高血圧症は肺動脈圧や肺血管抵抗の上昇によりおこる進行性の病態であり、慢性的に持続した圧負荷のため右室や右房の機能低下、形態異常変化をきたし右心不全や死に至る予後不良の疾患である。肺動脈圧上昇による後負荷に対して右室は壁厚や収縮能により適応することから、治療前の右室機能は長期予後予測の非常に重要な因子の一つとされる。しかし、右室機能のみでは長期予後を正確に予測することは難しく、総合的な評価が必要である。一方、慢性左心不全患者に対しての内服治療後の拡大した左室内腔の縮小 (reverse remodeling) は、一般的に予後良好とされている。しかし、肺高血圧患者における肺高血圧治療薬投与後の右心系の reverse remodeling と長期予後の関係は十分に検討されていない。本研究者は、肺高血圧患者における肺高血圧治療薬投与後中期の右室ならびに右房の reverse remodeling が長期の予後予測に有用であるか、そして治療前の右室機能の指標と治療後中期の右室ならびに右房の reverse remodeling の指標を組み合わせることにより、長期予後の精度が向上するかを検証した。

肺高血圧症患者 51 例を対象とし、全例心エコー図検査ならびに右心カテーテル検査を施行した。右室収縮能の評価は、右室自由壁 3 領域の peak speckle-tracking longitudinal strain の平均値として評価した (RV-free)。右室、右房の reverse remodeling の評価は、薬物治療後中期 (平均 5.7 か月後) に心エコー図検査を用いて評価した。右室の有意な reverse remodeling は、治療後中期における右室収縮末期面積 (RVESA) の 15%以上の相対的な減少 (Δ RVESA) とし、有意な右房の reverse remodeling は、治療後中期の右房面積 (RA area) の 15%以上の相対的な減少 (Δ RA area) と規定した。長期予後評価は、エンドポイントを死亡または右心不全悪化による入院とし、平均 3 年間追跡した。

肺高血圧治療薬の新規投与または追加投与後、8 例 (16%) に心血管イベントを認めた (死亡 3 例、右心不全入院 5 例)。イベント群の RV-free は非イベント群と比較して有意に低値であり、イベント群の RVESA、RA area の相対的減少は、非イベント群と比較して有意に低値であった。また 3 年間の追跡期間では、右室 reverse remodeling を認めた群 ($n=23$) は、認めなかった群 ($n=28$) と比較して有意に長期予後が良好であり、また、右房 reverse remodeling を認めた群 ($n=26$) も、右房 reverse remodeling を認めなかった群 ($n=25$) と比較して有意に長期予後が良好であった。多変量 Cox 比例ハザード解析では、RV-free と Δ RVESA が独立した長期予後の規定因子であり、さらに逐次投入法による多変量 Cox 比例ハザード解析では、血行動態の指標である平均肺動脈圧や肺血管抵抗を入れたモデルに右室収縮能の指標である RV-free を加えることでより正確に予後予測可能となり、さらに右室、右房の reverse remodeling の指標である Δ RVESA と Δ RA area を加えることで更に予後予測の精度が高まった。

右室収縮能が保たれている肺高血圧患者は、肺高血圧治療薬投与後においても長期予後が良いことが知られている。しかし治療前の右室収縮能が保たれていても、治療後の反応

が乏しくイベントを発症する症例も存在する。また、治療前の右室 remodeling が軽度であっても治療後にイベントを発症する症例も日常臨床ではしばしば存在する。このように、単一の指標のみでは、肺高血圧症患者の予後を正確に評価するのは限界があると考えられる。それゆえ、肺高血圧症患者において肺高血圧治療薬投与後の長期予後をより正確に予測するには、治療前の右室機能の評価だけでなく複合的なアプローチが必要である。

本研究より、肺高血圧症患者における心エコー図検査での肺高血圧薬投与後の右室、右房 reverse remodeling は長期の予後予測に有用であり、また治療前の右室機能と治療後中期の右室、右房 reverse remodeling を組み合わせた評価は長期予後をより正確に予測でき、今後の実臨床診療でも肺高血圧治療の管理に有用であることが示され。また、これらの評価は心エコー図検査にて簡便かつ非侵襲的に行うことができる。本研究は肺動脈性肺高血圧症患者の治療後の予後判定に関し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。