



Associations of Exercise Tolerance with Hemodynamic Parameters for Pulmonary Arterial Hypertension and for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

坪井, 康典

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6967号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006967>

※ 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

Associations of Exercise Tolerance with Hemodynamic Parameters for Pulmonary Arterial Hypertension and for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

肺動脈性肺高血圧症および慢性血栓塞栓性肺高血圧症における運動耐容能と血行動態指標の関連について

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)

坪井 康典

【目的と背景】

肺高血圧症は平均肺動脈圧の上昇、肺血管抵抗の上昇によりおこる進行性の病態であり、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) が肺高血圧症の主たるサブグループである。近年の肺高血圧治療の進歩により、PAH および CTEPH 患者の症状と生存率は改善されつつあり、個々のリスク層別化は適切な治療戦略を確立するうえで重要である。肺高血圧症患者の治療後の評価ならびに予後予測には、右心カテーテルによる侵襲的な血行動態評価がゴールドスタンダードである。しかしながら右心カテーテルは侵襲的な検査であるために、近年非侵襲的な治療評価方法である運動耐容能評価の重要性が高まっている。PAH および CTEPH 患者の運動耐容能評価方法として、心肺運動負荷試験および 6 分間歩行試験が推奨されている。しかしながら、PAH および CTEPH 患者の最大運動負荷試験として心肺運動負荷試験および 6 分間歩行試験のどちらがより有用であるかは明らかにはなっていない。また、これまでの肺高血圧症に対する薬物治療の臨床試験では、PAH においては血行動態および運動耐容能が改善する一方で、CTEPH においては運動耐容能のみが改善することが報告されている。さらに、他の肺高血圧症治療薬を用いた臨床試験では、PAH および CTEPH ともに、血行動態および運動耐容能が改善することも報告されている。このように、PAH と CTEPH で治療後の運動耐容能の変化に差異に関する詳細な検討はなされていない。

よって本研究の目的は、PAH および CTEPH 患者の最大運動負荷試験として、心肺運動負荷試験および 6 分間歩行試験のどちらがより有用であるか、PAH および CTEPH 患者において、肺高血圧症の病態把握のゴールドスタンダードである右心カテーテルのデータと運動耐容能指標との関連性に差異があるかどうか、という 2 点を検討することである。

【方法】

2010 年 6 月から 2014 年 12 月の間に、当院循環器内科に入院した PAH および CTEPH 患者連続 97 例のうち、経胸壁心エコー図検査、心肺運動負荷試験、6 分間歩行試験、右心カテーテル検査が施行された肺高血圧症患者 57 例（年齢：58±15 歳、女性：68%、PAH 患者：24 例、CTEPH 患者：33 例）を対象とした。米国胸部学会のガイドラインに従って、右心カテーテル検査の 1 週間以内に、心肺運動負荷試験ならびに 6 分間歩行試験を施行した。右心カテーテルによる血行動態評価は、心肺運動負荷試験、6 分間歩行試験、経胸壁心エコー図検査データを未知である研究者により施行された。心肺運動負荷試験指標である最高酸素摂取量 (Peak VO₂) は、最大運動時の最後の 30 秒間の平均酸素摂取量データとして定義した。また、運動中の換気効率は、分時換気量 (VE) 対二酸化炭素生成量 (VCO₂) のプロット線形成分に対する VE 対 VCO₂ の傾き (VE/VCO₂ slope) として定義した。PAH および CTEPH 患者において、

運動耐容能評価方法（心肺運動負荷試験、6分間歩行試験）による最高心拍数および最低酸素飽和度の比較検討を行った。更に、PAHおよびCTEPH患者における、右心カテーテルおよび心肺運動負荷試験指標の相関関係を検討した。

【結果】

PAH患者と比較して、CTEPH患者の換気効率指標である VE/VCO_2 slope は有意に高値であった (38.0 ± 13.9 vs. 46.5 ± 11.4 ; $p=0.01$)。一方で、両群間における6分間歩行試験の結果は同等であった。PAH患者において、心肺運動負荷試験の評価による最高心拍数は、6分間歩行試験の評価による最高心拍数と比較して有意に高値であった (132.1 ± 20.6 bpm vs. 109.5 ± 17.1 bpm; $p<0.0001$)。また、CTEPH患者においても同様に、心肺運動負荷試験での評価による最高心拍数は、6分間歩行試験の評価による最高心拍数と比較して有意に高値であった (131.4 ± 20.0 bpm vs. 106.8 ± 15.3 bpm; $p<0.0001$)。PAHおよびCTEPH患者において、心肺運動負荷試験および6分間歩行試験の評価による最低酸素飽和度は同等であった。PAH患者において、Peak VO_2 および右心カテーテルの評価による心係数の間に有意な正の相関関係を認め ($r=0.59$, $p=0.002$)、 VE/VCO_2 slope および心係数の間に有意な負の相関関係を認めた ($r=-0.46$, $p=0.02$)。更に、統計学的有意差は認めなかったが、Peak VO_2 および肺血管抵抗の間 ($r=-0.39$, $p=0.05$)、 VE/VCO_2 slope および肺血管抵抗 ($r=0.39$, $p=0.06$) は関連する傾向にあった。一方で、CTEPH患者においては、 VE/VCO_2 slope および心係数の間にのみに有意な負の相関関係を認めた ($r=-0.38$, $p=0.02$)。

【考察】

本研究結果より、PAHおよびCTEPH患者において、6分間歩行試験と比較して、最大運動負荷試験として心肺運動負荷試験がより有用であることが示された。更に、PAHおよびCTEPHの類似したベースライン特性にも関わらず、PAHおよびCTEPHにおける運動耐容能と右心カテーテルデータの関連性に差異が存在することが示された。

PAHおよびCTEPH患者に関する多くの先行研究は、安静時の心機能に焦点を当てている。更に、各種治療による本疾患群に対する運動耐容能改善効果は、一般に、6分間歩行試験の結果に基づいている。しかし、近年のPAH患者における臨床試験に関するメタ解析によって、各種肺血管拡張薬による6分間歩行距離の改善は、生存率を含めた臨床転帰改善を反映しないことが報告されている。Lammersらは、小児肺高血圧症患者において最大運動負荷試験として、6分間歩行試験と比較して、心肺運動負荷試験がより有用であることを報告している。一方で、対象を6分間歩行距離が300m未満である小児肺高血圧症患者に限定した場合には、心肺運動負荷試験と比較して、症候最大運動負荷試験として6分間歩行試験が同等であることも報告している。本研

究においては平均6分間歩行距離:349mの高齢肺高血圧症患者を対象としていることから、本研究結果は、肺高血圧症患者に対する最大運動負荷試験として心肺運動負荷試験がより有用であることを確認するものであったと考えられた。肺高血圧症患者において、肺血管抵抗の上昇によって、左心室への血流減少を引き起こし、その結果心係数が低下するため、Peak VO_2 ならびに VE/VCO_2 slope と心係数ならびに肺血管抵抗が相関することは我々の先行研究も含めて報告されている。本研究結果より、PAH患者においては、心肺運動負荷試験評価によるPeak VO_2 ならびに VE/VCO_2 slope と心係数ならびに肺血管抵抗は関連するが、CTEPH患者においてはこの関係性が異なることが示された。運動耐容能と血行動態との関連性の差異は、PAHおよびCTEPHの病態生理学における差異を反映しうると考えられる。PAHは右心室負荷の増加をもたらす疾患プロセスを含有する肺高血圧症の主なサブグループであるが、CTEPHはPAHと部分的に類似する症状を呈するが、特異的な画像所見を有する別の肺高血圧症のサブグループである。Zhaiらは、PAH患者と比較して、動脈血ガス分析および VE/VCO_2 slope を用いて最大運動時に測定されたCTEPH患者の生理学的換気死腔率($V_D/V_{T\text{phys}}$)が高いことを報告しており、心肺運動負荷試験によって決定される共通予後エンドポイントは、すべての肺高血圧症患者に適用できないことを示唆している。この先行研究結果は、PAHおよびCTEPHにおいて、安静時血行動態および運動耐容能の関連性に差異があることを確認した本研究結果を支持するものと考えられる。

PAHとCTEPHの病因の違いにも関わらず、両群は主に進行性の右心不全および死亡をもたらす疾患特性を有している。しかしながら、様々な病因の肺高血圧症患者に対して治療選択肢、特にPAH患者に対する特異的肺血管拡張薬、およびCTEPH患者に対するバルーン肺動脈形成術または肺動脈内膜摘除術が利用可能となっている。両疾患群の不良な予後を考えると、治療順守とフォローアップは非常に重要であると考えられる。前述のように、PAHとCTEPH患者の運動耐容能と血行動態指標との関連は、その病態生理の違いにより異なる。心肺運動負荷試験はPAHおよびCTEPH患者に対して、より良い非侵襲的治療評価を構成することができるゆえに、フォローアップ中の運動耐容能評価は、肺高血圧症の病因を考慮して、ますます重要になっていいると考えられた。

【結論】

PAHおよびCTEPH患者に対する最大運動負荷試験として、6分間歩行試験と比較して、心肺運動負荷試験はより有用であった。PAH患者においてはPeak VO_2 ならびに VE/VCO_2 slope と心係数に相関関係を認めたが、CTEPH患者においては VE/VCO_2 slope と心係数のみに相関関係を認めた。これらの差異は、PAHおよびCTEPH患者の病態生理を表している可能性が考えられる。したがって、運動耐容能評価時には、肺高血圧症の病因を考慮する必要があり、右心カテーテル検査による血行動態評

価に加えて、肺高血圧症治療評価方法として心肺運動負荷試験が有用であると考えられた。

神戸大学大学院医学(系)研究科 (博士課程)

| 論文審査の結果の要旨 | | | |
|----------------------------------|--|----|-------|
| 受付番号 | 甲 第 2697 号 | 氏名 | 坪井 康典 |
| 論文題目 Title of Dissertation | <p>Associations of Exercise Tolerance with Hemodynamic Parameters for Pulmonary Arterial Hypertension and for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension</p> <p>肺動脈性肺高血圧症および慢性血栓塞栓性肺高血圧症における運動耐容能と血行動態指標の関連について</p> | | |
| 審査委員 Examiner | <p>主査 Chief Examiner 河野 誠司</p> <p>副査 Vice-examiner 田中 慎一</p> <p>副査 Vice-examiner 月川 一</p> | | |

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【目的と背景】

肺高血圧症は平均肺動脈圧の上昇、肺血管抵抗の上昇によりおこる進行性の病態であり、肺動脈性肺高血圧症（PAH）および慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）が肺高血圧症の主たるサブグループである。肺血圧症患者の治療後の評価ならびに予後予測には、右心カテーテルによる侵襲的な血行動態評価がゴールドスタンダードであるが、近年非侵襲的な治療評価方法である運動耐容能評価の重要性が高まってきており、PAHおよびCTEPH患者の運動耐容能評価方法として、心肺運動負荷試験および6分間歩行試験が推奨されている。しかし、PAHおよびCTEPH患者の最大運動負荷試験として心肺運動負荷試験および6分間歩行試験のどちらがより有用であるかは明らかでない。また、PAHとCTEPHで治療後の運動耐容能の変化の差異に関する詳細な検討はなされていない。よって本研究の目的は、PAHおよびCTEPH患者の最大運動負荷試験として、心肺運動負荷試験および6分間歩行試験のどちらがより有用であるか、右心カテーテルのデータと運動耐容能指標との関連性に差異があるか、という2点を検討することであった。

【方法】

2010年6月から2014年12月の間に、当院に入院したPAHおよびCTEPH患者連続97例のうち、経胸壁心エコー図検査、心肺運動負荷試験、6分間歩行試験、右心カテーテルが施行された肺高血圧症患者57例を対象とした。米国胸部学会のガイドラインに従って、右心カテーテルの1週間以内に、心肺運動負荷試験ならびに6分間歩行試験を施行した。右心カテーテルによる血行動態評価は、心肺運動負荷試験、6分間歩行試験、経胸壁心エコー図検査結果を未知である研究者により施行された。心肺運動負荷試験指標である最高酸素摂取量（Peak V_{O_2} ）は、最大運動時の最後の30秒間の平均酸素摂取量データとして定義された。また、運動中の換気効率は、分時換気量（VE）対二酸化炭素生成量（ VCO_2 ）のプロット線形成分に対するVE対 VCO_2 の傾き（VE/ VCO_2 slope）として定義した。

【結果】

PAH患者と比較して、CTEPH患者のVE/ VCO_2 slopeは有意に高値であった。一方で、両群間における6分間歩行試験の結果は同等であった。PAH患者において、心肺運動負荷試験の評価による最高心拍数は、6分間歩行試験の評価による最高心拍数と比較して有意に高値であった。また、CTEPH患者においても同様に、心肺運動負荷試験での評価による最高心拍数は、6分間歩行試験の評価による最高心拍数と比較して有意に高値であった。PAHおよびCTEPH患者において、心肺運動負荷試験および6分間歩行試験の評価による最低酸素飽和度は同等であった。PAH患者において、Peak V_{O_2} および右心カテーテルの評価による心係数の間に有意な正の相関関係を認め、VE/ VCO_2 slopeおよび心係数の間に有意な負の相関関係を認めた。更にPeak V_{O_2} および肺血管抵抗の間、VE/ VCO_2 slopeおよび肺血管抵抗は関連する傾向にあった。一方で、CTEPH患者においては、VE/ VCO_2 slopeおよび心係数の間に有意な負の相関関係を認めた。

【考察】

本研究結果より、PAHおよびCTEPH患者において、6分間歩行試験と比較して、最大運動負荷試験として心肺運動負荷試験がより有用であることが示された。更に、対象症例のPAHおよびCTEPHの類似したベースライン特性にも関わらず、PAHおよびCTEPHにおける運動耐容能と右心カテーテルデータの関連性に差異が存在することが示された。本研究結果より、PAH患者においては、心肺運動負荷試験評価によるPeak V_{O_2} ならびにVE/ VCO_2 slopeと心係数ならびに肺血管抵抗は関連するが、CTEPH患者においてはこの関係性が異なることが示された。運動耐容能と血行動態との関連性の差異は、PAHおよびCTEPHの病態生理学における差異を反映しうると考えられる。両疾患群の不良な予後を考えると、治療順守とフォローアップは非常に重要であると考えられる。心肺運動負荷試験はPAHおよびCTEPH患者に対して、より良い非侵襲的治療評価を構成することができるゆえに、PAHおよびCTEPH患者のフォローアップ中の運動耐容能評価は、肺高血圧症の病因を考慮して、ますます重要になっていくと考えられた。

【結論】

本研究は、PAHおよびCTEPH患者に対する最大運動負荷試験として、6分間歩行試験と比較して、心肺運動負荷試験はより有用であることを示した。また、PAH患者においてはPeak V_{O_2} ならびにVE/ VCO_2 slopeと心係数に相関関係を認めたが、CTEPH患者においてはVE/ VCO_2 slopeと心係数のみに相関関係を認めた。これらの差異は、PAHおよびCTEPH患者の病態生理を表している可能性を示した。

本研究により、肺高血圧症治療の低侵襲的評価方法として心肺運動負荷試験が6分間歩行試験より有用であると示した。またPAHおよびCTEPH患者において、心肺運動負荷試験におけるパラメーターの動きに差異があるという知見を集積し、両疾患の病態の違いに新たな視点を提供了した。以上、心肺運動負荷試験について重要な知見を得たものとして勝ちある集積と認める。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。