



Utility of Right Ventricular Free Wall Speckle-Tracking Strain for Evaluation of Right Ventricular Performance in Patients with Pulmonary Hypertension

Fukuda, Yuko

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2014-02-10

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙第3239号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003239>

※ 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。



【背景と目的】

学位論文の内容要旨

Utility of Right Ventricular Free Wall Speckle-Tracking

Strain for Evaluation of Right Ventricular Performance

in Patients with Pulmonary Hypertension

肺高血圧症患者におけるスペックルトラッキング法による

右室自由壁ストレインを用いた

右室動態評価の有用性

(指導教員:神戸大学大学院医学研究科医科学専攻 平田 健一 教授)

福田 優子

肺高血圧症患者の重症度評価には右心カテーテルにより測定された平均肺動脈圧や肺血管抵抗の測定が一般的に用いられているが、侵襲的であり、繰り返しの評価は困難である。さらに、これらの指標で評価された重症度に関わらず、右心機能は肺高血圧症の予後を規定する独立した因子であると報告されている。よって、肺高血圧症患者における右心機能評価は臨床重要である。心エコー図法は左心機能を非侵襲的に評価でき、極めて有用な検査法であるが、右室は左室と異なり形態が複雑であるため、右室機能の評価は困難である。このため、実臨床では右室機能はしばしば視覚的に評価され、定量評価はなされていない。

組織ドプラ法を用いたストレインイメージング法の登場により、左室の局所心筋機能の解析が日常臨床で可能になった。この手法を用いることにより、様々な疾患において左室駆出率などの左室全体の機能評価では同定しえない、左室の微小な心筋障害の評価が可能になった。また、近年開発されたスペックルトラッキング法は、テンプレート画像部分の局所領域が次のフレームでどこに移動したかを、画像のスペックルパターンが最もマッチする領域を次のフレームで探索することにより推定する。そのため、組織ドプラ法のように、ドプラの角度依存性により計算されるパラメータや解析できる領域などの制限が存在しないため、左室心筋機能を定量的に評価できること

が可能になった。本研究の目的は、スペックルトラッキング法を肺高血圧症患者の右室機能の評価に応用し、従来の心エコー図検査法による指標と比較して、その有用性を検討し、右心カテーテルによる血行動態指標との関連を評価することである。さらに肺高血圧治療薬投与後の、右室機能の評価に対しても有用であるかどうかについても評価した。

【方法】

対象

当院循環器内科で加療されている連続 49 例の肺高血圧症患者を対象とした。肺高血圧症の診断は右心カテーテル検査法で計測した平均肺動脈圧 25mmHg 以上と定義した。49 症例のうち 4 症例（8%）は鮮明な超音波画像が得られず解析が困難であったため、対象から除外した。結果として 45 症例の患者が対象となった。対象患者の平均年齢は 62±14 歳で、女性 36 人（80%）、平均左室駆出率は 66±6 %であった。慢性肺疾患、左心不全、中等度以上の僧帽弁または大動脈弁疾患の患者は対象から除外した。また、年齢、性別をマッチさせた健常コントロール群 22 例（平均年齢 57±15 歳、女性 72%、左室収縮能 64±4%）を比較対象として検討した。なお、全ての患者から書面で本研究に対する同意を得た。

心エコー図検査

心エコー図検査は GE 社製の Vivid 7 を用いて施行した。スペックルトラッキングの解析は、GE 社製のオフライン解析装置（EchoPAC version BTO8）を用いて行った。フレームレートは 60～90Hz（平均 76Hz）であった。また、全 49 例中 23 例に関しては、内服加療後（ボセンタン、シルデナフィ、ベラプロストなど）の効果を評価するために、最初の心エコー図検査から 5±3 ヶ月後に再度心エコー図検査を施行した。

標準的な心エコー図検査法による右室機能評価

心エコー図による標準的な心エコー図法による右室機能評価として、アメリカ心エコー図学会の推奨に基づき、以下の 4 つの指標を評価した。

右室面積変化率（FAC）：右室拡張末期面積および収縮末期面積は、右室心尖部が含まれるように修正した心尖部四腔像から測定した。FAC は次の計算式で計算した。（右室拡張末期面積－右室収縮末期面積）／右室拡張末期面積

右室心筋パフォーマンスインデックス：右室心筋パフォーマンスインデックスは、右室等容収縮時間と等容拡張時間の総和を右室駆出時間で除すことにより求めた。

三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）：カーソルを三尖弁輪および右室自由壁に当て、得られた M モード像から、三尖弁輪の最も高い位置から低い位置までを計測し TAPSE を求めた。

三尖弁輪収縮期速度：組織ドプラー法により、三尖弁輪収縮期速度(Sa)、拡張早期速度 (Ea)、心房収縮期速度(Aa)を測定し、Ea/Aa 比を求めた。

スペックルトラッキング法による右室機能評価

Longitudinal 方向のストレインを心尖部四腔像から評価し、右室自由壁3領域（基部、中部、心尖部）のピークストレイン値の平均値を算出した（RV-free）。同様に中隔3領域（基部、中部、心尖部）のピークストレイン値の平均値も算出した（RV-septal）。

血行動態評価

全ての肺高血圧症患者において右心カテーテル検査を施行し、血行動態を評価した。平均肺動脈圧、肺血管抵抗をFick法で求めた。

運動耐容能

運動耐容能を測定するために、歩行障害のない肺高血圧症患者23例において、自己ペースでサポートなしの6分間歩行検査を行い、二次元右室ストレインとの関連を調べた。

心臓MRI検査 (CMR)

肺高血圧患者群の16症例において心臓MRI検査を施行し、右室収縮能および右室容積を評価した。MRI検査は心エコー図検査48時間以内に施行した。心臓MRI検査は、フィリップス社製Achieva（1.5テスラ）を用い、retrospective balanced turbo FE法にて施行した。心臓MRI検査の解析は、心エ

コー図検査結果を知らない者がオフラインで行い、専用のソフトウェア（AZE社製バーチャルプレイスプラス）を用いた。

【結果】

ベースラインの患者特性と標準的な心エコー図検査指標

肺高血圧症患者の心拍数は、健常者と比較すると有意に速かった（70 ± 11bpm vs. 62 ± 6bpm, $p < 0.001$ ）。肺高血圧症患者群でのRV-freeは健常者群と比較して有意に低値であった（19.8 ± 6.9% vs. 25.8 ± 5.2%, $p < 0.005$ ）。一方RV-septalは両群間で有意差はなかった（19.3 ± 4.1% vs. 20.9 ± 3.6%, $p = 0.17$ ）。

心エコー図指標と血行動態指標（平均肺動脈圧、肺血管抵抗）との関連

平均肺動脈圧はRVFAC ($r = -0.47, p = 0.001$)、TAPSE ($r = -0.33, p = 0.03$)、RV-free ($r = -0.54, p = 0.35$)と有意な相関を認めたが、RV-septalとは相関を認めなかった($r = 0.14, p = 0.001$)。肺血管抵抗はRVFAC ($r = -0.46, p = 0.001$)、TAPSE ($r = -0.49, P = 0.002$)、RV-free ($r = -0.55, p < 0.0001$)と有意な相関を認め、RV-septalとも有意な相関を認めた($r = 0.39, p = 0.01$)。また、多変量解析では、RV-freeは平均肺動脈圧と肺血管抵抗とともに規定する唯一の独立した規定因子であった（ $\beta = -0.844, p = 0.001$ 、 $\beta = -0.045, p < 0.001$ ）。

右室ストレインと心臓MRI検査指標の関係

RV-free は有意に心臓 MRI 検査指標の右室収縮末期容積、右室収縮末期容積指数、右室心収縮能と相関した（各々 $r=0.56, r=0.57, r=0.60, p<0.05$ ）。一方 RV-septal と心臓 MRI 検査指標はいずれも有意な相関を認めなかった。

運動耐容能との関係

RV-free と 6 分間歩行距離は有意な相関関係を認めたが（ $r=0.49, p<0.05$ ）、RV-septal とは認めなかった（ $r=0.04, p=0.88$ ）。

薬物治療における二次元右室ストレイン

前述の如く、肺高血圧症患者の 23 例において薬物治療後の右心機能のフォローが可能であり、14 例ではボセンタン、シルデナフィル、ベラプロストといった薬物を新規投与され、残りの 9 例では、それらを既存の治療薬に追加投与された。RV-free は薬物治療の後に有意に上昇し（ $18.0\pm6.0\%$ から $22.2\pm5.0\%, p=0.015$ ）、6 分間歩行距離も、薬物治療追加後に有意に増加した（ 347.4 ± 121.4 m から 420.4 ± 82.8 m、 $p=0.048$ ）。薬物治療追加後の RV-free の改善は、6 分間歩行距離の改善と有意に相関していた（ $r=0.68, p<0.0001$ ）。

【考察】

スペックルトラッキング法により算出された RV-free は肺高血圧症患者において、右心カテーテルにより評価した平均肺動脈圧ならびに肺血管

抵抗を予測する唯一の独立した規定因子であった。また RV-free は心臓 MRI による算出された右室容積ならびに右室駆出率、6 分間歩行距離とも有意に相関した。さらに肺高血圧治療薬投与後の 6 分間歩行の改善度と RV-free の改善度も有意に相関していた。心エコー図による右室機能評価は、その形態的な複雑さにより非常に困難であるが、RV-free を用いることにより、より正確に非侵襲的に右室機能を定量評価でき、治療後の経過観察にも応用できる可能性が期待される。

肺高血圧症患者において、右室機能は有害事象と関連するため、その評価は臨床上重要である。右室の特性として、左室と異なり、右室壁の収縮は短軸方向よりも長軸方向の収縮が強いとされている。このことから、右室長軸方向のストレインである RV-free は右室機能指標として優れていると考えられる。標準的な心エコー図検査法である TAPSE も長軸方向の右室収縮指標であるが、M モード法を用いた指標であるため角度依存性であり、load dependent であるという日常臨床で用いるに当たり無視できない大きな欠点がある。

スペックルトラッキングストレインは、ドブラ角度に依存せず能動運動と受動運動を分離できるという利点をもち、心筋収縮特性を表すストレス・ストレイン関係を表現する方法である。つまりストレイン値は、後負荷のようなストレスが、局所的または全体的に上昇した際には、収縮能が

正常な例においても減少する。このことは、後負荷上昇の影響を受けやすい右心系の循環においては顕著であり、他のエコー図指標と比較してそのような変化を評価するのに有効であると考えられる。本研究の結果から、RV-free は右室機能を全体的な右心系の機能として評価できる可能性がある。右心カテーテル検査は未だ肺高血圧症の診断には必要であるが、RV-free により、肺高血圧症患者の非侵襲的な治療効果判定のみならず、経過観察が可能となると考えられる。

【結論】

肺高血圧症患者の右心機能評価における RV-free の有用性を示した。

RV-free は、非侵襲的な肺高血圧症患者の重症度評価、ならびに治療後の経過観察において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	乙 第 2125 号	氏 名	福田 優子
論 文 題 目 Title of Dissertation	Utility of Right Ventricular Free Wall Speckle-Tracking Strain for Evaluation of Right Ventricular Performance in Patients with Pulmonary Hypertension 肺高血圧症患者におけるスペックルトラッキング法による右室自由壁ストレインを用いた右室動態評価の有用性		
審 査 委 員 Examiner	主 査 西村 善博 Chief Examiner 副 査 橋本 正良 Vice-examiner 副 査 河野 誠司 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0字～2, 0 0 0字程度)

肺高血圧症患者の重症度評価には右心カテーテルにより測定された平均肺動脈圧や肺血管抵抗の測定が一般的に用いられているが、侵襲的であり、繰り返しの評価は困難である。右心機能は肺高血圧症の予後を規定する独立した因子であり、肺高血圧症患者における右心機能評価は臨床上重要である。心エコー図法は右室機能の評価は困難であるとされているが、本研究からは組織ドブラ法を用いたストレインイメージング法を肺高血圧症患者の右室機能の評価に応用し、従来の心エコー図検査法による指標と比較して、その有用性を検討し、右心カテーテルによる血行動態指標との関連を評価した。

当院循環器内科で加療されている連続 49 例の肺高血圧症患者を対象とし、鮮明な超音波画像が得られなかった 4 症例を対象から除外し、45 症例の患者を検討した。肺高血圧症の診断は右心カテーテル検査法で計測した平均肺動脈圧 25mmHg 以上と定義した。対象患者の平均年齢は 62±14 歳で、女性 36 人 (80%)、平均左室駆出率は 66±6 %であった。年齢、性別をマッチさせた健常コントロール群 22 例 (平均年齢 57±15 歳、女性 72%、左室収縮能 64±4%) を比較対象として検討した。

心エコー図検査は GE 社製の Vivid 7 を使い、アメリカ心エコー図学会の推奨に基づき、右室面積変化率 (FAC)、右室心筋パフォーマンスインデックス、三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE)、三尖弁輪収縮期速度の 4 つの指標を評価した。

スペックルトラッキング法による右室機能評価して、Longitudinal 方向のストレインを心尖部四腔像から評価し、右室自由壁 3 領域 (基部、中部、心尖部) のピークストレイン値の平均値を算出した (RV-free)。同様に中隔 3 領域 (基部、中部、心尖部) のピークストレイン値の平均値も算出した (RV-septal)。

右心カテーテル検査による血行動態を肺高血圧症患者全例に、6 分間歩行検査を歩行障害のない 23 例に、心臓 MRI 検査を 16 症例に施行した。

肺高血圧症患者群での RV-free は健常者群と比較して有意に低値であった。一方、RV-septal は両群間で有意差はなかった。平均肺動脈圧は RVFAC、TAPSE、RV-free と有意な相関を認めたが、RV-septal とは有意な相関を認めなかった。肺血管抵抗は RVFAC、TAPSE、RV-free と有意な相関を認め、RV-septal とも有意な相関を認めた。また、多変量解析では、RV-free は平均肺動脈圧と肺血管抵抗をともに規定する唯一の独立した規定因子であった。RV-free は有意に心臓 MRI 検査指標の右室収縮末期容積、右室収縮末期容積指数、右室心収縮能と相関した。一方、RV-septal と心臓 MRI 検査指標はいずれも有意な相関を認めなかった。RV-free と 6 分間歩行距離は有意な相関関係を認めたが、RV-septal とは認めなかった ($r=0.04$, $p=0.88$)。

肺高血圧症患者 23 例において薬物治療後の右心機能の経過観察が可能であった。14 例ではボセンタン、シルデナフィル、ベラプロストが新規投与され、残りの 9 例ではそれらを既存の治療薬に追加投与されていた。RV-free は薬物治療後、有意に上昇し、6 分間歩行距離

についても薬物治療後に有意に増加した。薬物治療後の RV-free の改善は、6 分間歩行距離の改善と有意に相関していた。

スペックルトラッキング法により算出された RV-free は肺高血圧症患者において、右心カテーテルにより評価した平均肺動脈圧ならびに肺血管抵抗を予測する唯一の独立した規定因子であった。また、RV-free は心臓 MRI による算出された右室容積ならびに右室駆出率、6 分間歩行距離とも有意に相関した。さらに、肺高血圧治療薬投与後の 6 分間歩行の改善度と RV-free の改善度は有意に相関していた。心エコー図による右室機能評価は、その形態的な複雑さにより非常に困難であるが、RV-free を用いることにより、より正確かつ非侵襲的に右室機能を定量評価でき、治療後の経過観察にも応用できる可能性が期待された。

スペックルトラッキングストレインは、ドブラ角度に依存せず能動運動と受動運動を分離できるという利点をもち、心筋収縮特性を表すストレス・ストレイン関係を表現する方法である。後負荷上昇の影響を受けやすい右心系の循環においては特に顕著である。本研究の結果から、RV-free は右室機能を全体的な右心系の機能として評価できる可能性がある。右心カテーテル検査は未だ肺高血圧症の診断には必要であるが、RV-free により肺高血圧症患者の非侵襲的な治療効果判定のみならず、経過観察が可能となると考えられる。

本研究により、肺高血圧症患者の右心機能評価における RV-free の有用性が示された。その結果、新たな指標である RV-free は非侵襲的な肺高血圧症患者の重症度評価、ならびに治療後の経過観察における有用性を示し、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。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。