【14】

氏　　名	福田（ふくだ）怜子（れいこ）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第674号
学位授与の日付	平成28年３月９日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項 （内科学（心臓・血管））
学位論文題目	**肺高血圧症における心エコー図による肺血管抵抗の推定について**
論文審査委員	（主査）教授　石井芳樹 （副査）教授　田口　功 教授　千田雅之

論文内容の要旨

【背　景】

肺高血圧症において診断、治療効果判定に右心カテーテル法による平均肺動脈圧（mean pulmonary artery pressure：mPAP）が用いられることが多い。肺高血圧症ではその病態の悪化により肺動脈圧は上昇し、右心室圧も上昇し右心不全に至り、心拍出量（cardiac output：CO）が低下するため、COに大きく影響を受ける肺動脈圧は低下する。肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance：PVR）はmPAP、肺動脈楔入圧（pulmonary capillary wedge pressure：PCWP）、COを用いて、PVR=（mPAP-PCWP）/CO で算出される。PVRはCOの低下が加味されており、mPAPより肺高血圧症の病態を正確に反映するとされている。しかし、PVRは右心カテーテル法を用いなければ得られないため、侵襲度が高い。一方2-dementional（2D）心エコー図は侵襲度が低く、簡便であるが、PVRを直接測定することは不可能である。近年では2D心エコー図を用いてPVRを推定する方法が複数報告されているがどの指標がもっとも正確にPVRを反映するのかは明らかでない。

【目　的】

右心カテーテル法によるPVRとこれまでに報告された2D心エコー図による複数の推定指標との関係を検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て、指針にしたがって行った。

当科通院中の肺高血圧症患者12例（特発性肺動脈性肺高血圧症３例、慢性血栓塞栓性肺高血圧症７例、先天性心短絡性肺動脈性肺高血圧症１例、膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症１例、年齢　58.8歳、男性３例）で、呼吸困難の程度はWHO機能分類でⅠ群　１例、II群　９例、III群　２例、IV群　０例であった。心房細動例は除外した。

全12例で計29回の右心カテーテル法を行った。その数日以内に心エコー図検査を行った。

１）2D心エコー図

各指標は呼気終末期に測定した。まず心尖部四腔断面像で得られた三尖弁逆流波形から三尖弁逆流速度（tricuspid regurgitation verocity：TRV）を、胸骨左縁短軸像で得られた右室流出血流波形から右室流出路血流の時間速度積分値（right ventricular outflow tract-verocity time integral：RVOT-VTI）を計測し、TRV/RVOT-VTIおよびTRV2/RVOT-VTI を算出した。次いで三尖弁逆流波形の開始から右室流出路血流波形の開始までの時間（pre-ejection period：PEP）と、右室流出路血流速波形の開始から頂点に達するまでの加速時間（acceleration time：AcT）と同血流波形の持続時間（ejection time：ET）を計測し、（PEP/AcT）/（PEP+ET）を算出した。また推定肺動脈収縮期圧（estimated systolic pulmonary artery pressure：esPAP）が推定右室収縮期圧と同じと仮定すればesPAP=4×TRV^2＋右房圧で算出できることから推定右房圧を求め、esPAP/（HR×RVOT-VTI）を算出した。

Tei indexは心室の収縮機能、拡張機能を総合的に反映するとされる指標であり、等容収縮期（isovolumic contraction time：ICT）、等容拡張期（isovolumic relaxation time：IRT）、ETからTei index =（ICT+IRT）/ETの式で算出される。右室（right ventriclar：RV）Tei index は心尖部四腔断面像で計測した右室流入血流速度波形の終点から始点までの時間ａ、胸骨左縁短軸像での右室流出血流波形の持続時間ｂからRV Tei index=（ａ－ｂ）/ｂの式で算出した。

２）右心カテーテル法

すべての測定は呼気終末に行い、収縮期肺動脈圧（systolic pulmonary artery pressure：sPAP）、拡張期肺動脈圧（diastolic pulmonary artery pressure：dPAP）、肺毛細血管楔入圧pulmonary capillary wedge pressure：PCWP）、COを測定した。mPAP、PVRは各々次の式より求めた。mPAP=[dPAP+1/3（sPAP－dPAP)]、PVR =（mPAP–PCWP）/CO×80（dynes・sec・cm^{-5}）

３）統計解析

連続変数データは平均値±標準偏差で表し、多群間比較は一元配置分散分析およびPost-hoc テストとしてBonferroni法を用いた。また２変量の相関はピアソンの相関係数の検定、重回帰分析およびROC解析で検討した。P<0.05を有意とした。

【結　　果】

計29回の測定における右心カテーテル法によるPVRは464.1±222.2 dynes・sec・cm^{-5}であった。心エコー図による各PVR推定指標はTRV/RVOT-VTI; 0.2±0.11、TRV^2/RVOT-VTI；0.94±0.49、（PEP/AcT）/（PEP+ET）；1.47±0.82、esPAP/（HR×RVOT-VTI）；0.060±0.032、RV Tei index；0.42±0.20であった。右心カテーテル法によるPVRと心エコー図でのすべての推定指標との間で相関がみられたが、（PEP/AcT）/（PEP+ET）との間で最も強力な正の相関がみられた

(r=0.641, p<0.001)。ROC解析による検討ではPVR≧400 dynes・sec・cm^{-5}を予測する（PEP/AcT）/（PEP+ET）のcut off値は1.21であった（AUC=0.843、感度=0.722、特異度=0.718)。

【考　　察】

Scapellatoらの報告ではPVR>2.5 WU（200 dynes・sec・cm^{-5}）を予測する（PEP/AcT）/（PEP+ET）のcut off値は2.6とされており、本研究で得られたPVR≧400 dynes・sec・cm^{-5}を予測するcut off値1.21とくらべ、明らかに高値であった。本研究との相違に関し、影響したと考えられる要素はETの違いであった（0.314±0.037sec vs 0.247±0.043sec)。Scapellatoらの報告では本研究とCOはほぼ同等であった（4.7±1.3L/min vs 4.5±1.1L/min）が心拍数は明らかに少なかった（68±9/min vs 80±11/min)。よって一回拍出量が多く心拍数が少ないため、ETが延長したと考えられた。このことから（PEP/AcT）/（PEP+ET）は心拍数に強く影響される可能性が示唆され、今後正確なPVR推定には心拍数を加味した何らかの補正が必要と思われた。

本研究において（PEP/AcT）/（PEP+ET）に次いで相関が強かったのはRV Tei indexであったが、両者は時相を表す要素のみで構成された指標である。一方他の３指標、TRV/RVOT-VTI、TRV2/RVOT-VTI、esPAP/（HR×RVOT-VTI）はいずれも血流速度の影響が強い要素で構成されていることから、心エコー図の指標によるPVRの予測には時間的要素がより関与している可能性が考えられた。またesPAP/（HR×RVOT-VTI）はHaddadら６）の報告においてPVRIと相関が認められているものの、本研究ではPVRとの強い相関が認められなかった。PVRIはPVRを体表面積で除して得られることから、esPAP/（HR×RVOT-VTI）は体表面積に依存するPVR指標かもしれない。

【結　　論】

肺高血圧症患者において2D心エコー図によるPVR推定指標のなかで（PEP/AcT）/（PEP+ET）は右心カテーテル法によるPVRと最も強力な相関がみられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

近年2-dimensional（2D）心エコー図で肺高血圧症の予後予測因子である肺血管抵抗（PVR）を推定する試みが報告されている。申請者らはこれまでに報告された2D心エコー図による複数の肺血管抵抗推定指標を右心カテーテル法によるPVR値と比較した。当科通院中の肺高血圧症例12例を対象とし、計29回の右心カテーテル法とその数日以内に2D心エコー図を行った。2D心エコー図では三尖弁逆流最大血流速度（TRV)、右室流出路血流の時間速度積分値（RVOT-VTI)、右室流出路血流速波形のacceleration time（AcT）と同血流波形の持続時間（ET)、三尖弁逆流波形の開始から右室流出路血流波形の開始までの時間（PEP)、推定肺動脈圧（esPAP)、心拍数（HR）を計測し、TRV/RVOT-VTI 、TRV^2/RVOT-VTI 、（PEP/AcT）/（PEP+ET)、esPAP/（HR×RVOT-VTI） の４指標を算出した。さらに右室流入・流出血流速度波形から算出したRV Tei indexを加えた５つの推定指標を用い、右心カテーテル法によるPVRとの関係を検討した。単回帰分析では５つの推定指標すべてがPVRと相関した［TRV/RVOT-VTI： r=0.402, P=0.031、TRV^2/RVOT-VTI： r=0.464,

P=0.011、(PEP/AcT) / (PEP+ET) : r=0.641, P=0.0002、esPAP/ (HR×RVOT-VTI) : r=0.440, P=0.017、RV Tei index; r=0.542, P=0.002]。TRV/RVOT-VTIを除く4指標を独立変数とする重回帰分析では (PEP/AcT) / (PEP+ET) のみが、有意なPVRの予測因子であった (r=0.542, P=0.019)。治療前後で複数回の測定を行った11例で治療後の変化率を検討すると (PEP/AcT) / (PEP+ET) の変化率が最も強力にPVRの変化率と相関した (r=0.589 P=0.0008)。また (PEP/AcT) / (PEP+ET) によるPVRの予測に関してROC解析を行った結果ではAUC=0.843、感度0.722、特異度0.718で、PVR ≥400 dynes·sec·cm^{-5}のカットオフ値は1.21であった。以上の結果から申請者らは肺高血圧症患者において2D心エコー図による (PEP/AcT) / (PEP+ET) が最も有力な肺血管抵抗の推定指標候補であると結論付けた。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、現在までに報告されている心エコー図による複数の肺血管抵抗推定指標と右心カテーテル法で得られた肺血管抵抗を比較検討している。心エコー図と右心カテーテル法はいずれも標準化された検査法であり、両者はほぼ同時期に施行されていることから同一条件になるように努めている。客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

様々な心エコー図での肺血管抵抗推定指標がある中で最も有用な指標を明らかにできたこと、特に治療効果判定で強い相関を示せたことが新奇性および独創性に優れている。

【結論の妥当性】

本研究では、確立された方法である右心カテーテル法での肺血管抵抗をゴールドスタンダードとし、心エコー図による推定指標と同一症例で、かつ同一条件で比較しており、血行動態や生理学の見地からも妥当なものと言える。

【当該分野における位置付け】

肺血管抵抗は肺高血圧症の重症度評価や治療効果判定に有用であるが、侵襲的検査法である右心カテーテル法でしか算出できないことが臨床での有用性を低下させている。本研究により、肺血管抵抗の推定を非侵襲的検査法である心エコー図で行える可能性が示唆され、治療効果判定に有用であることが示されたことは、今後の臨床治療において大変意義深いと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は得られたデータ解析から統計処理および考察にいたるまで本研究を導きだしており、優秀な研究能力を有すると評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

日本臨床生理学会雑誌

46 : 31-37, 2016