

氏 名	わた なべ りょう 渡 邊 諒
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第738号
学位授与の日付	平成31年3月6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	Echocardiographic surrogates of right atrial pressure in pulmonary hypertension (肺高血圧症における心エコー図による右房圧の推定について)
論文審査委員	(主査) 教授 石 光 俊 彦 (副査) 教授 原 澤 寛 教授 酒 井 良 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

肺高血圧症は、平均肺動脈圧が25mmHg以上と定義される疾患である。長期間に渡る肺高血圧症の罹患は、右房圧の上昇や、右心負荷及び右心不全を引き起こす。肺高血圧症の生命予後に右房圧が大きく関与するとの報告が多く、欧州心臓学会 (ESC) /欧州呼吸器学会 (ERS) のガイドラインでは、肺高血圧症の評価とリスクアセスメントは右房圧に基づくべきとされている。右房圧は右心カテーテル法により測定されるが、この方法は侵襲度が高く外来での施行は困難である。一方心エコー図法は低侵襲で外来でも施行可能であり、右房圧の推定方法も複数報告されている。

【目 的】

本研究では、心エコーから右房圧を推定するため、いくつかの心エコー図法のパラメータと右心カテーテル法に基づく右房圧との相関について検討した。また、肺動脈拡張薬の投与前後、あるいは追加前後での変化についても検討した。

【対象と方法】

本研究では、The American Society of Echocardiography (ASE) の右心評価に関するガイドラインに記載されている心エコー図法での右房圧に関連する右室拡張機能諸指標を、右心カテーテル法における右房圧と比較検討した。

我々は、獨協医科大学生命倫理委員会の承認を受け23名（男性6名、女性17名、59±17歳）の肺高血圧症患者を対象に、右心カテーテル法と数日以内に心エコー図を行った。右心カテーテル法では右

房圧 (RAP) 収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量を測定した。心エコー図では右室流入波形の E 波、A 波と、組織ドプラ法での右室自由壁三尖弁輪の E'、A' を測定した。また下大静脈径 (IVC-d) と呼吸性変化から右房圧を推定した (eRAP)。E/A、E'、A'、E/E'、eRAP を右心カテーテル法による右房圧と比較検討した。

また、肺動脈拡張薬の投与前後、追加前後での、右心カテーテル法における右房圧と心エコー図でのパラメータとの比較も行った。

統計解析は、右心カテーテル法での右房圧と 5 つの心エコーのパラメータとの相関をまず単回帰分析、その後重回帰分析を行い検討した。

また、肺高血圧症患者において、右房圧 > 10mmHg では死亡率を増加させることが示されていることから、ROC 曲線分析を実施して、A' を用いた右心カテーテル法での右房圧 > 10mmHg を予測し、感度、特異度および曲線下面積 (AUC) を算出した。p < 0.05 を統計的有意とした。

【結 果】

全 66 回の測定値について右心カテーテル法による平均右房圧は 6.6 ± 3.5 mmHg であった。経胸壁心エコー図での E/A 及び eRAP は、右心カテーテル検査での右房圧と正の相関が見られ、A' は負の相関を認めた。しかしながら、E' と E/E' は右心カテーテル法での右房圧との相関は認められなかった。

重回帰分析からは、A' が右房圧を最も反映している因子であった。

肺動脈拡張薬の投与前後、また追加前後での、右心カテーテル検査における右房圧と A' の変化の関係についても検討した。

その結果、右心カテーテルでの右房圧の変化 (治療後 - ベースライン) は A' の変化率と負の相関を示した。

ROC 曲線分析では、右心カテーテルでの右房圧 > 10mmHg を予測するための A' のカットオフ値は 11.3 cm/s であった。

【考 察】

本研究での結果では、肺高血圧症患者において A' が心エコー図法でのパラメータの中で最も右房圧を反映することが示された。右房圧が上昇した患者の心エコー検査では、E/E' が右房圧の最良指標であるという報告や、先天性心疾患の小児患者における E/E' もまた右室拡張末期圧と関連しているという報告がある。しかしながら、本研究の結果では、E/E' と右心カテーテル法での右房圧との相関は見られなかった。この相違は、対象者の年齢、対象者の右房圧の平均値の違い、原疾患の違い等に起因すると考えられた。

また、ROC 曲線分析を用いて、右心カテーテル法での右房圧 > 10mmHg を予測するための A' の最適カットオフ値は 11.3 cm/s であることがわかった。本研究から、肺高血圧症患者は A' 値 > 11.3 cm/s を目標に治療されるべきであると考えられた。

【結 論】

肺高血圧症患者において心エコー図法による A' の評価は右房圧の推定に有用である。また、右心カテーテル法での右房圧 > 10mmHg を予測するための、A' の最適カットオフ値は 11.3 cm/s である。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

長期間に渡る肺高血圧症の罹患は、右房圧の上昇や、右心負荷及び右心不全を引き起こす。肺高血圧症の生命予後に右房圧が大きく関与するとの報告が多く、欧州心臓学会（ESC）/欧州呼吸器学会（ERS）のガイドラインでは、肺高血圧症の評価とリスクアセスメントは右房圧に基づくべきとされている。右房圧は右心カテーテル法により測定されるが、この方法は侵襲度が高い。申請者は肺高血圧症患者23人において、計66回の右心カテーテル検査と心エコー図検査を施行し、カテーテル法での右房圧と心エコー図での右室拡張能指標各パラメータとの関係を検討した。その結果、心エコー図のパラメータのうちA'が最も右心カテーテル法での右房圧と相関を認めた。ROC曲線分析では、右心カテーテル法での右房圧 $>10\text{mmHg}$ を予測するためのA'のカットオフ値は 11.3cm/s であった。また、肺動脈拡張薬の新規投与・追加投与前後での、右房圧の変化と心エコーパラメータの変化の関係についても検討を行った。その結果、右房圧の変化量（治療後値－ベースライン値）はA'の変化率（[治療後値－ベースライン値] $\times 100$ /ベースライン値：%）と負の相関を示した。

最後に左心系疾患（左心不全）で肺高血圧をきたした20例でも、同様の検討を行ったが、右房圧とA'との相関は認められなかった。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、右心カテーテル法における右房圧と心エコー図法での右室拡張能パラメータとの関連性を比較検討した研究である。本研究は特に被験者に負担なく行われ、得られた検査結果を客観的に統計解析しており、研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、心エコー図法におけるA'が右心カテーテル法での右房圧の有意な予測因子になり得るという結果を得た。非侵襲的な方法で右房圧を推定し得る独創性に優れた結果であるといえる。

【結論の妥当性】

申請論文では、少数の症例ではあるが、適切な対象群の設定の下、確立された検査手法と統計解析法を用いて、右心カテーテル法における右房圧と心エコー図での右室拡張能パラメータの関係を位置付けている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、これまで報告されてきた研究の結果を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、心エコー図での右室拡張能各パラメータを独立変数、右心カテーテル法における右房圧を従属変数とする多変量解析を行い、心エコー図でのA'が右心カテーテル法での右房圧の代用となり得る可能性を示した。これは今後の肺高血圧症の病態把握さらには本症の治療の進歩にも役立つ意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床循環器学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の専門誌への掲載が承認され

ており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【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）

Heart and Vessels

（34 : 477-483, 2019）