

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09506

研究課題名(和文) 膠原病における潜在性肺高血圧症に対する早期治療介入の有用性

研究課題名(英文) Pulmonary Artery Hypertension-Specific Therapy Improves Exercise Tolerance and Outcomes in Exercise-Induced Pulmonary Hypertension

研究代表者

楠瀬 賢也 (KUSUNOSE, Kenya)

徳島大学・病院・助教

研究者番号：70507649

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：潜在性肺高血圧症である mPAP/CO高値群(>3.3mmHg/L/min)に対して、エンドセリン受容体拮抗剤をはじめとする肺血管拡張薬の投与を行うことで、肺動脈圧上昇を抑制し、顕性肺高血圧症への進展を予防できるかどうかを検討した。結果、mPAP/CO高値群は、その後の肺循環指標の悪化と関連した。運動誘発性肺高血圧症患者を、肺血管拡張薬投与の有無に基づいて2つのサブグループに分けたところ、対照群では肺循環指標が悪化する傾向があったが、治療群では肺循環指標の改善を認めた。肺血管拡張薬の治療により、運動誘発性肺高血圧症におけるイベントフリーの生存率は改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺高血圧症診療において、ハイリスク患者をモニタリングし、肺動脈床異常を示す患者を治療することは重要である。6分間歩行負荷心エコー図検査により mPAP/COが算出可能であるが、本研究によりこの指標に基づいた治療介入の臨床上的効果を証明することができた。

6分間歩行負荷心エコー図検査によるリスク層別化は治療介入に役立ち、患者の治療戦略の決定に重要な情報を提供するだけでなく、多くの施設で治療効果の判定、患者予後の改善のために利用できる。今後、運動誘発性肺高血圧というハイリスク患者を見落とさないようにするため、本手法の効果的な広報および利用が望まれる。

研究成果の概要(英文)：Objectives: We sought (1) to assess the long-term clinical course in patients at risk and (2) to evaluate whether vasodilator therapy improved pulmonary vascular response, exercise capacity and prognosis in exercise induced pulmonary hypertension (EIPH). Methods and Results: We prospectively performed 6 minute-walk stress echocardiographic studies in 243 scleroderma or mixed connective tissue disease patients with scleroderma features. EIPH was observed in 57 patients, and non-EIPH was observed in 186 patients. Of 57 patients with EIPH, 29 patients underwent supine exercise right heart catheterization with bicycle ergometer to peak exercise. After one year of treatment, there was a significant decrease in mPAP/CO, with a trend of increasing 6MWD in the treatment group (n=14) compared with the control group (n=15). Conclusions: After pulmonary vasodilator therapy, pulmonary circulation and prognosis improved in patients with EIPH.

研究分野：心血管画像

キーワード：肺高血圧 心不全 心エコー

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 肺循環系は豊富な予備血管床を持ち、安静時にはすべての肺動脈に血液が流れていないが、運動時や負荷時にはこれら予備血管床の働きや肺動脈の拡張により、肺血管抵抗は減少し、肺動脈圧が容易に上昇しない機構が働いている。有効肺血管床の2/3が障害されて初めて肺動脈圧が上昇することから、肺高血圧症の臨床経過において、安静時に先立って運動時の肺動脈圧が上昇する。すなわち、肺高血圧症の患者において、安静時の肺動脈圧が正常であっても肺血管床の予備能が低下している場合は、運動負荷時の肺動脈圧が容易に上昇する。よって、運動負荷心エコー図法は肺高血圧症の早期検出に有用である。しかし肺循環系において、肺動脈圧=肺血管抵抗×肺動脈血流量（心拍出量）の関係が成立し、健常人でも心拍出量が上昇すると肺動脈圧も上昇するため、肺動脈圧の上昇だけで、肺循環を評価することには限界がある。近年、この圧流量関係を示す指標として、平均肺動脈圧変化量と心拍出量変化量の比である  $\Delta mPAP / \Delta Q$  が注目されている。この指標を用いることで、安静時には検出できない“潜在性肺高血圧症”を評価することが可能となってきた（引用文献1）。

(2) 我々の研究グループは、歩行負荷の直後に心エコー図検査を施行し  $\Delta mPAP / \Delta Q$  を求めることで、安静時には評価できない動的な圧流量関係の評価を可能とする“6分間歩行負荷心エコー図検査”を開発した（図1）（引用文献2）、この研究により膠原病患者において、6分間歩行負荷心エコー図検査で求められた  $\Delta mPAP / \Delta Q$  が異常高値である場合は、潜在性肺高血圧症の状態であり、将来顕性肺高血圧症に移行しやすいことが明らかとなった。本手法は容易・短時間・低コストで行う事ができ、有用性が高い。

この方法で検出された潜在性肺高血圧症患者はより慎重な経過観察が必要とされるが、一方で実臨床において効果的な治療をどのように行うと良いかの知見は得られていない。

## 2. 研究の目的

(1) 潜在性肺高血圧症と診断される  $\Delta mPAP / \Delta Q$  高値群 ( $>3.3 \text{ mmHg/L/min}$ ) に対して、肺高血圧症の治療薬である肺血管拡張薬の投与を行うことで、肺動脈圧上昇のペースを抑制し、顕性肺高血圧症への進展を予防できるかどうかを検討すること。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

膠原病（全身性強皮症、混合性結合組織病で強皮症の特徴を持つ症例：肺高血圧症発症の高リスク群）を対象とする。対象年齢は18歳以上、性別、入院・外来は問わない。

除外基準：1. 有症候性の肺高血圧症の合併が明らかである例、2. 臥位で得られる心エコー画像が計測に適当でない場合、2. 高度な肺機能障害が存在している例、3. 高度の弁膜症を有する例、4. 明らかな局所壁運動異常を伴う例、5. 心臓弁膜症術後症例、6. 運動負荷不能・禁忌例（不安定狭心症など）、7. 文書による同意が得られない患者、8. そのほか、担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者。



図1：6分間歩行負荷心エコー図検査：6分間歩行を行い、その直後に心エコー図検査にて推定肺動脈圧および心拍出量を決定する。

(2) 6分間歩行負荷心エコー図検査

心エコー図検査時の運動負荷の方法は6分間歩行を用いる。6分間歩行負荷は、心エコー検査室前の平坦な直線廊下、片道50mを普段歩く速さで6分間往復歩行する。負荷中にはSpO<sub>2</sub>、心拍数を記録し、負荷前と負荷直後に血圧も測定する。

6分間歩行負荷直後に心エコー検査を行い、推定平均肺動脈圧(mPAP)を算出する。心拍出量はインピーダンス心拍出量計を用いて、経時的に評価する(図2)。

以下の基準を満たした場合に、将来顕性肺高血圧症への進行高リスク群である“潜在性肺高血圧症”とする(引用文献2)。

$$\Delta mPAP / \Delta Q \text{高値} (>3.3 \text{ mmHg/L/min}^2)$$

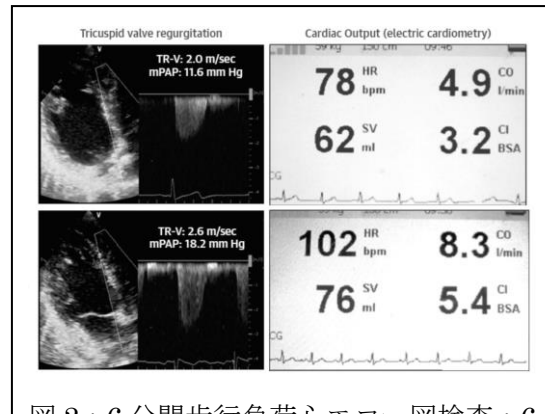


図2: 6分間歩行負荷心エコー図検査: 6分間歩行負荷直後に心エコー図検査とインピーダンス心拍出量計を用いて、推定肺動脈圧と心拍出量を求め、 $\Delta mPAP / \Delta Q$ を算出する。

4. 研究成果

(1) 2019年3月末までに243例を登録した。全症例の内訳は年齢  $58 \pm 13$  歳、性別は女性が90%であった。潜在性肺高血圧症の基準を満たした症例は57例であり、全体の23%であった。以下に潜在性肺高血圧の基準を満たした症例(図3)と満たさなかったコントロール症例(図4)の代表例を提示する。

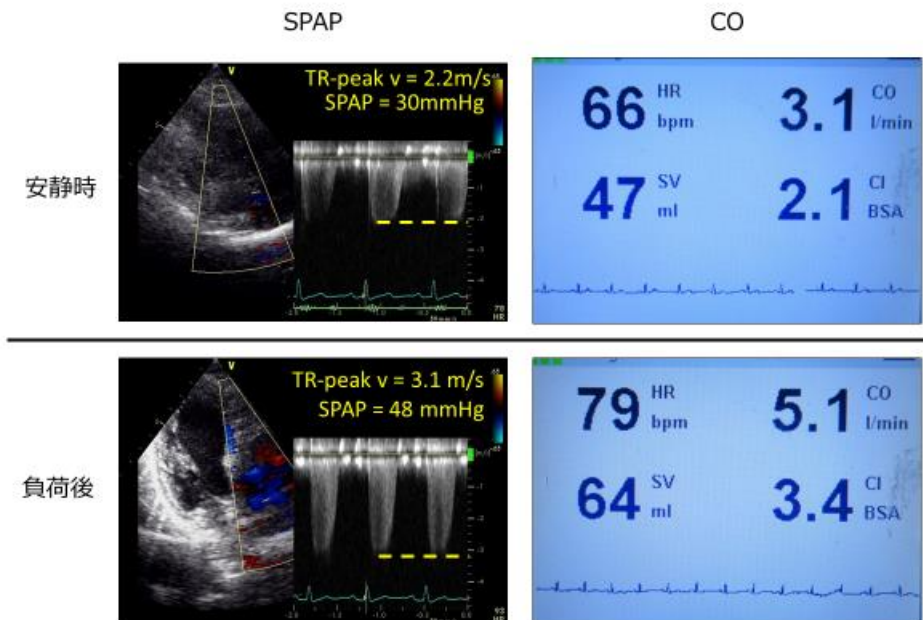


図3: 潜在性肺高血圧症例:  $mPAP = SPAP \times 0.6 + 2$

$$\Delta mPAP / \Delta CO = (31 - 20) / (5.1 - 3.1) = 5.5$$

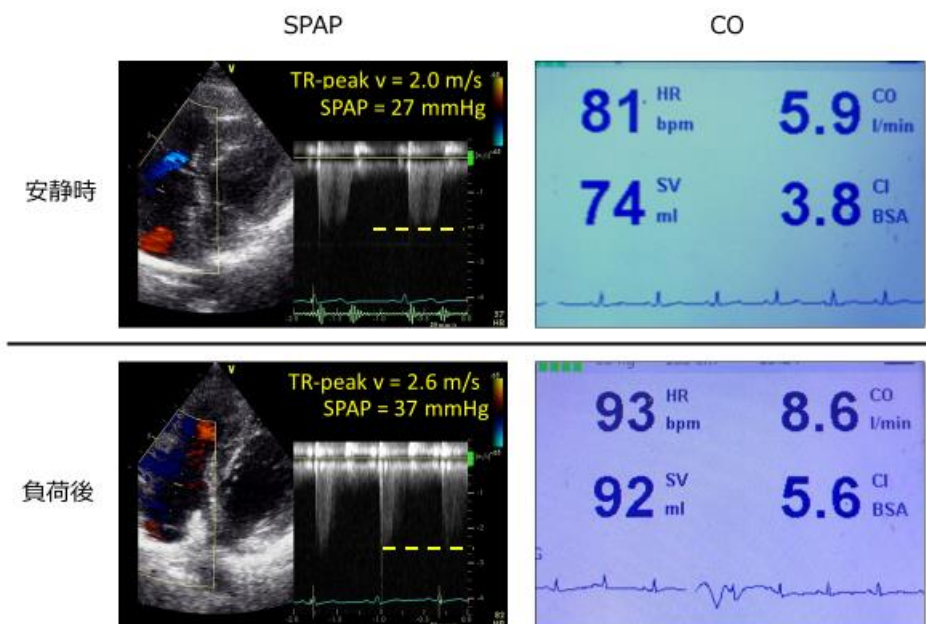


図 4：コントロール症例： $mPAP = SPAP \times 0.6 + 2$   
 $\Delta mPAP / \Delta CO = (24 - 18) / (8.6 - 5.9) = 2.2$

(2) 運動誘発性肺高血圧症 (EIPH： $\Delta mPAP / \Delta CO > 3.3$  および運動時  $mPAP > 25\text{mmHg}$ ) は 57 例に認められ、非運動誘発性肺高血圧症 (non-EIPH) は 186 例であった。

中央値で 4.3 年のフォローアップ期間中に 56 人の患者が複合転帰に到達した。

複合転帰は肺高血圧症の発症、肺高血圧を伴う心不全入院とした。

解析の結果、運動誘発性肺高血圧症患者は非運動誘発性肺高血圧症患者に比べて無イベント生存期間が有意に短かった (図 5)。

運動誘発性肺高血圧症患者 57 例のうち、29 例は自転車エルゴメーターを用いた仰臥位運動右心カテーテルを施行し、肺高血圧を確認して、肺血管拡張薬の投与を行うかどうか、主治医により検討された。

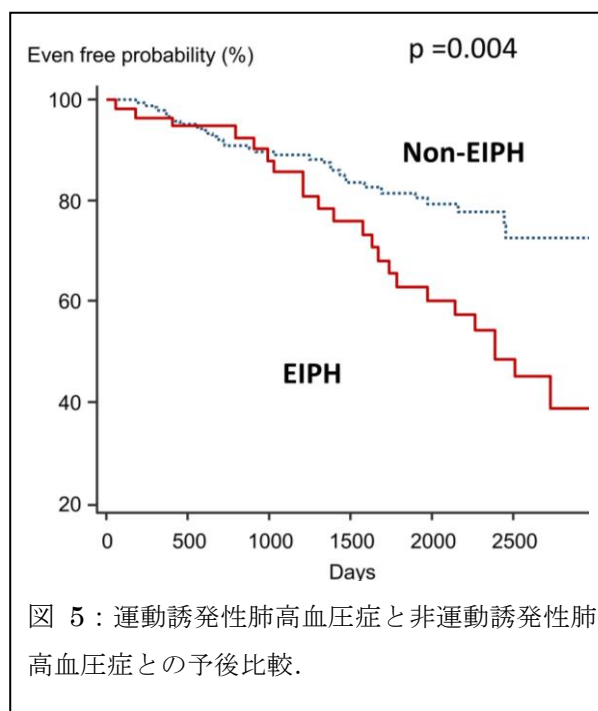


図 5：運動誘発性肺高血圧症と非運動誘発性肺高血圧症との予後比較。

29例のうち、同意を得られた群に肺血管拡張薬による治療を行い、同意を得られなかった症例を対象群とした。

対照群(n=15)と比較して治療群(n=14)では治療1年後に $\Delta$ mPAP/ $\Delta$ COの有意な減少が認め、6分間歩行距離の増加傾向もみられた。

治療を受けた運動誘発性肺高血圧症患者は、治療を受けなかった患者に比べて無イベント生存期間が長かった(p value = 0.02, 図6)。

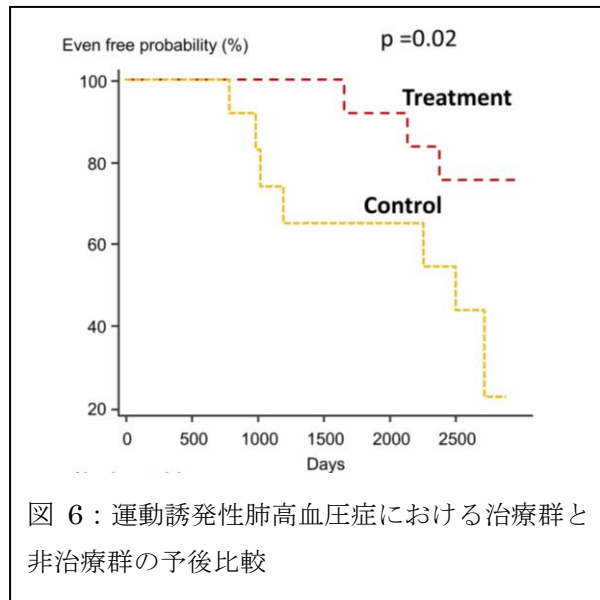


図6：運動誘発性肺高血圧症における治療群と非治療群の予後比較

### (3) まとめ

肺高血圧症診療において、ハイリスク患者をモニタリングし、肺動脈床異常を示す患者を治療することは重要である。我々の研究では $\Delta$ mPAP/ $\Delta$ COを不顕性肺機能障害の早期マーカーとして使用することで、その後の肺循環の悪化を予測することが可能であった。

運動誘発性肺高血圧症患者を肺血管拡張薬投与の有無に基づいて2つのサブグループに分けたところ、対照群では肺動脈圧が上昇する傾向があったが、治療群では改善を認めた。長期フォローアップ期間中、肺血管拡張薬投与は運動誘発性肺高血圧症におけるイベントフリーの生存率を改善した。6分間歩行負荷心エコー図検査は肺血管機能を評価するために利用でき、このハイリスクコホートにおける治療の指針として使用されることが期待される。

### <引用文献>

1. Kusunose K and Yamada H. Rest and exercise echocardiography for early detection of pulmonary hypertension. J Echocardiogr. 2016;14:2-12.
2. Kusunose K, Yamada H, Hotchi J, Bando M, Nishio S, Hirata Y, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Soeki T, Wakatsuki T, Kishi J and Sata M. Prediction of Future Overt Pulmonary Hypertension by 6-Min Walk Stress Echocardiography in Patients With Connective Tissue Disease. J Am Coll Cardiol. 2015;66:376-384.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kusunose Kenya, Yamada Hirotsugu, Nishio Susumu, Hirata Yukina, Saijo Yoshihito, Torii Yuta, Yamada Nao, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Fukuda Daiju, Yagi Shusuke, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka	4. 巻 12
2. 論文標題 Pulmonary Artery Hypertension-Specific Therapy Improves Exercise Tolerance and Outcomes in Exercise-Induced Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 2576 ~ 2579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2019.07.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kusunose Kenya, Yamada Nao, Yamada Hirotsugu, Nishio Susumu, Saijo Yoshihito, Hirata Yukina, Torii Yuta, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Fukuda Daiju, Yagi Shusuke, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka	4. 巻 26
2. 論文標題 Association Between Right Ventricular Contractile Function and Cardiac Events in Isolated Postcapillary and Combined Pre- and Postcapillary Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Failure	6. 最初と最後の頁 43 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cardfail.2019.08.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Torii Yuta, Kusunose Kenya, Yamada Hirotsugu, Nishio Susumu, Hirata Yukina, Amano Rie, Yamao Masami, Zheng Robert, Saijo Yoshihito, Yamada Nao, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Yagi Shusuke, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka	4. 巻 32
2. 論文標題 Updated Left Ventricular Diastolic Function Recommendations and Cardiovascular Events in Patients with Heart Failure Hospitalization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Echocardiography	6. 最初と最後の頁 1286 ~ 1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.echo.2019.06.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kusunose Kenya, Haga Akihiro, Abe Takashi, Sata Masataka	4. 巻 83
2. 論文標題 Utilization of Artificial Intelligence in Echocardiography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1623 ~ 1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0420	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kusunose Kenya, Haga Akihiro, Yamaguchi Natsumi, Abe Takashi, Fukuda Daiju, Yamada Hirotsugu, Harada Masafumi, Sata Masataka	4. 巻 33
2. 論文標題 Deep Learning for Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction from Echocardiographic Images	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Echocardiography	6. 最初と最後の頁 632 ~ 635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.echo.2020.01.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kusunose Kenya, Abe Takashi, Haga Akihiro, Fukuda Daiju, Yamada Hirotsugu, Harada Masafumi, Sata Masataka	4. 巻 13
2. 論文標題 A Deep Learning Approach for Assessment of Regional Wall Motion?Abnormality From Echocardiographic Images	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 374 ~ 381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2019.02.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saijo Yoshihito, Kusunose Kenya, Okushi Yuichiro, Yamada Hirotsugu, Toba Hiroaki, Sata Masataka	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationship between regional left ventricular dysfunction and cancer-therapy-related cardiac dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/heartjnl-2019-316339	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kusunose Kenya, Shibayama Kentaro, Iwano Hiroyuki, Izumo Masaki, Kagiya Nobuyuki, Kurosawa Koji, Mihara Hirotsugu, Oe Hiroki, Onishi Tetsuaki, Onishi Toshinari, Ota Mitsuhiko, Sasaki Shunsuke, Shiina Yumi, Tsuruta Hikaru, Tanaka Hidekazu	4. 巻 72
2. 論文標題 Reduced variability of visual left ventricular ejection fraction assessment with reference images: The Japanese Association of Young Echocardiography Fellows multicenter study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 74 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2018.01.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Yukina, Kusunose Kenya, Miki Hirokazu, Yamada Hirotsugu	4. 巻 3
2. 論文標題 Improvement of global longitudinal strain following high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with amyloid light-chain cardiac amyloidosis: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjcr/ytz225	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kusunose Kenya, Seno Hiromitsu, Yamada Hirotsugu, Nishio Susumu, Torii Yuta, Hirata Yukina, Saijo Yoshihito, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Fukuda Daiju, Yagi Shusuke, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka	4. 巻 34
2. 論文標題 Right Ventricular Function and Beneficial Effects of Cardiac Rehabilitation in Patients With Systolic Chronic Heart Failure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1307~1315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjca.2018.06.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kusunose Kenya, Fujiwara Mika, Yamada Hirotsugu, Nishio Susumu, Saijo Yoshihito, Yamada Nao, Hirata Yukina, Torii Yuta, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Fukuda Daiju, Yagi Shusuke, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka	4. 巻 -
2. 論文標題 Deterioration of biventricular strain is an early marker of cardiac involvement in confirmed sarcoidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jez235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kusunose Kenya, Torii Yuta, Yamada Hirotsugu, Nishio Susumu, Hirata Yukina, Saijo Yoshihito, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Fukuda Daiju, Yagi Shusuke, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka	4. 巻 83
2. 論文標題 Association of Echocardiography Before Major Elective Non-Cardiac Surgery With Improved Postoperative Outcomes Possible Implications for Patient Care	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2512~2519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0663	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Kusunose Kenya, Okushi Yuichiro, Yamada Hirotsugu, Nishio Susumu, Torii Yuta, Hirata Yukina, Saijo Yoshihito, Ise Takayuki, Yamaguchi Koji, Yagi Shusuke, Soeki Takeshi, Wakatsuki Tetsuzo, Sata Masataka	4. 巻 82
2. 論文標題 Prognostic Value of Frailty and Diastolic Dysfunction in Elderly Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2103~2110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山田 博胤 (YAMADA Hirotsugu) (40380084)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部 (医学域)・特任教授  (16101)	
研究分担者	西尾 進 (NISHIO Susumu) (90747841)	徳島大学・病院・臨床検査技師  (16101)	