

令和 4 年 9 月 5 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15432

研究課題名（和文）心音・心機図を用いた心臓診察による肺高血圧症早期診断の試み

研究課題名（英文）Early diagnosis of pulmonary hypertension by cardiac examination using phonocardiograms and mechanocardiogram.

研究代表者

山崎 聡子 (Yamasaki, Satoko)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：90782863

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,600,000円

研究成果の概要（和文）：2009～18年にRHCを施行した肺高血圧症患者214例にてRHC前後に記録した心音図を解析した。II音波長比、振幅比はいずれも有意にmPAPと相関して高い傾向であり、波長比は右房圧、右室拡張末期圧、肺血管抵抗と、振幅比は肺血管抵抗と有意に相関していた。重症度比較では、波長比、振幅比ともに境界群 - 軽中等症、境界群 - 重症で有意差を認めるも、軽中等症 - 重症では有意差がみられなかった。ROC解析で波長比カットオフ値 1.33で感度75%、特異度79%、振幅比カットオフ値 0.70で感度93%、特異度55%であり、II音P/A比、特に波長比が肺高血圧診断に有用であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難病である肺高血圧症は従来の検査法では早期発見が難しく、症状出現から診断まで時間を要して治療介入が遅れることが多い。心音・心機図を用いて早期から現れる身体所見を非侵襲的に可視化し、診断や重症度判定、治療効果判定における有効性が証明されれば、本疾患を早期に診断するための低侵襲検査法が確立できる。

研究成果の概要（英文）：We analyzed pre and post-RHC phonocardiograms of 214 patients with pulmonary hypertension who underwent RHC from 2009 to 2018, and found that both II tone wavelength ratio and amplitude ratio tended to be significantly higher in correlation with mPAP, while wavelength ratio was significantly correlated with right atrial pressure, right ventricular end-diastolic pressure, and pulmonary vascular resistance, and amplitude ratio with pulmonary vascular resistance. In a comparison of severity, both wavelength ratio and amplitude ratio showed significant differences in the borderline group - light-moderate and borderline group - severe, but not in the light-moderate and severe group. In the ROC analysis, the sensitivity and specificity were 75% and 79%, respectively, with a cutoff value of wavelength P/A ratio ≥ 1.33 , and 93% and 55%, respectively, with a cutoff value of amplitude P/A ratio ≥ 0.70 .

研究分野：生理検査学

キーワード：生理検査 肺高血圧症 心音図 心機図 肺性 音の亢進

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症の一部は難病疾患に指定されており、有病率は徐々に増加している。かつては予後不良の病態であったが、近年は新たな治療技術の開発により生存率の大幅な改善がみられるようになってきた。早期発見と治療介入が極めて重要な疾患だが、従来の検査方法では早期発見が困難であり、症状出現から診断まで時間を要することが多い。このため、本疾患を早期に診断するための低侵襲な検査法の確立が望まれている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心音・心機図を肺高血圧症患者に施行し、その所見を右心カテーテル検査の血行動態所見と対照させることにより、身体所見による診断の有用性を明らかにし、かつ早期診断に資する、より客観的な指標を確立することである。さらには同一症例で臨床経過を追って心音・心機図を記録し、重症度判定や治療介入後の評価、予後予測における有効性を判定する。これにより、不可欠とされている侵襲的心臓カテーテル検査に代わる、新しい非侵襲的病態把握指標を見出すことを目指す。

3. 研究の方法

肺高血圧症例で心音図・心機図を記録し、身体所見を客観的指標化し、右心カテーテル検査の血行動態所見とあわせて記録し、治療後のフォロー右心カテーテル検査時にも再度心音・心機図検査を記録する。心音図・心機図のデータと右心カテーテル検査のデータとの相関を検討し、ROC 解析等により診断や治療効果判定、予後予測に有用な心音図・心機図指標を見出す。

4. 研究成果

(1) 初期研究として 2017 年 11 月～2018 年 3 月に当院循環器内科でフォローアップ右心カテーテル検査を施行した平均肺動脈圧 (mPAP) 35mmHg 以下の軽症～中等症の肺高血圧症患者 21 例を対象とし (PH 群)、右心カテーテル検査前後 2 日以内に心音図を記録した。計測は、より肺動脈に近い第 3 肋間胸骨左縁波形を対象とし、 S_{2P} と S_{2A} の波長 (持続)・振幅を中音域・高音域で測定し、肺動脈成分/大動脈成分 (P/A) 比をそれぞれ算出した。なお II 音は生理的に呼吸性的の変動がみられるため、10 心拍分の平均値を検討数値とした。また健常人 9 例で同様に心音図を施行し、健常対照群とした。両者における心音図所見を比較したところ、中音域・高音域の波長・振幅 P/A 比はいずれも有意に PH 群で高かった (中音域波長比: 1.21[0.9-1.45] vs 0.57[0.43-0.68] ($p < 0.001$), 中音域振幅比: 0.69[0.54-1.14] vs 0.21[0.20-0.51] ($p < 0.001$), 高音域波長比: 0.78[0.60-1.49] vs 0.13[0.11-0.33] ($p < 0.001$), 高音域振幅比: 0.89[0.39-1.39] vs 0.15[0.12-0.29] ($p = 0.001$))。右心カテーテル検査所見のうち最も重症度を反映する mPAP との相関では、中音域振幅比で弱いながら有意な相関を認め ($r = 0.442, p = 0.42$)。また PH 群内において肺高血圧境界群とみなす mPAP20 以上の群 ($n = 12$) と 20 未満 ($n = 9$) の正常群で比較した場合、高音域振幅比が境界群で有意に高かった (0.98[0.69-1.36] vs 0.53[0.21-0.75] ($p = 0.016$))。高音域振幅比 ≥ 0.65 をカットオフ値とした場合の感度は 83%、特異度 78%、AUC 0.82(95%CI 0.63-1.0) ($p = 0.016$) であった。

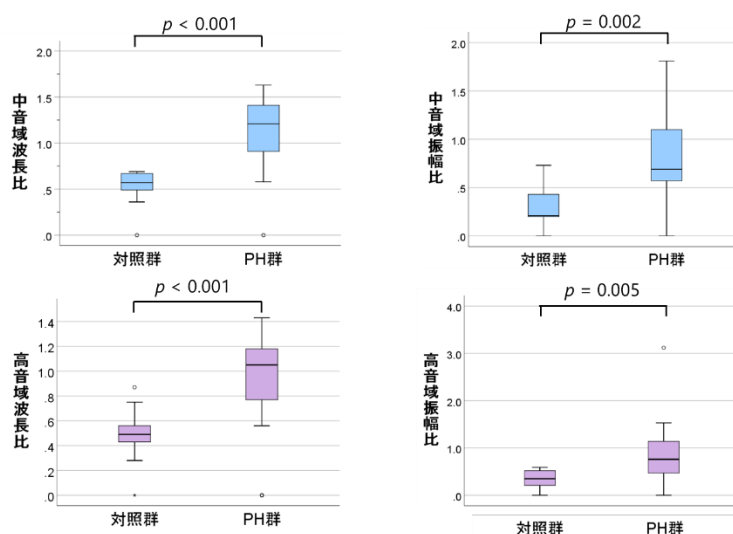


図1 健常対照群と患者群における中音域・高音域波長 P/A 比、振幅 P/A 比の比較

(2) 次に、境界型～中等症のみだけでなく重症症例を含めて心音図を記録及び解析し、重症度診断における有用性について検討した。2009 年 9 月～2018 年 7 月に当院循環器内科で右心カテーテル検査 (RHC) を施行した肺高血圧症患者 214 例を対象とし、mPAP < 25 の境界群、 $25 \leq mPAP < 40$ の軽中等症群、 $mPAP \geq 40$ の重症群の 3 群に分けて重症度との関連を一元配置分散分析で解析した。また ROC 解析により肺高血圧症診断における有用性を検討したところ、II 音の波長 P/A 比、振幅 P/A 比はいずれも有意に mPAP と相関して高い傾向にあり (波長 P/A 比 $r = 0.425, p < 0.001$, 振幅 P/A 比 $r = 0.237, p < 0.001$)、波長比はさらに右房圧、右室拡張末期圧、肺血管抵抗と、振幅比は肺血管抵抗と有意に相関していた。

また重症度による3群比較では、波長 P/A 比、振幅 P/A 比ともに境界群—軽中等症群間、境界群—重症群間では有意差を認めるものの（波長 P/A 比；境界群 0.91[0.78-1.05] vs 軽中等症群 1.52[1.41-1.64]、 $p < 0.001$ 、vs 重症群 1.69[1.52-1.86]、 $p < 0.001$ 、振幅 P/A 比；境界群 0.88[0.70-1.07] vs 軽中等症群 1.96[1.39-2.52]、 $p = 0.001$ 、vs 重症群 2.1[1.77-2.44]、 $p < 0.001$ ）、軽中等症群—重症群間では有意差がみられなかった。

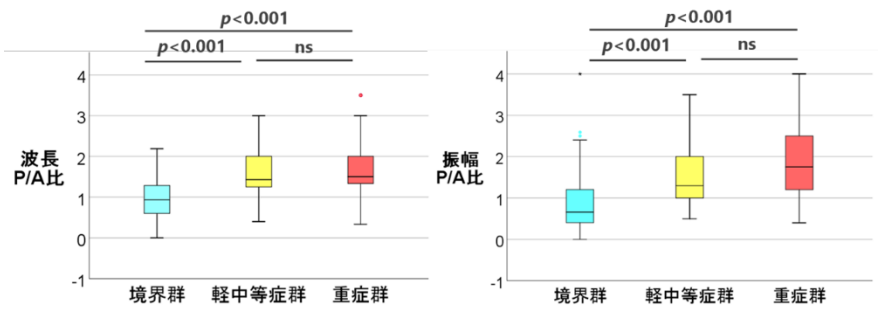


図2 重症度による波長 P/A 比、振幅 P/A 比の比較

mPAP ≥ 25 mmHg の診断に対する ROC 解析では、波長 P/A 比 ≥ 1.33 をカットオフ値とした場合の感度が 75%、特異度 79%、AUC 0.82 (95%CI 0.75-0.88、 $p < 0.001$)、振幅 P/A 比 ≥ 0.70 をカットオフ値とした場合の感度が 93%、特異度 55%、AUC 0.79 (95%CI 0.72-0.86、 $p < 0.001$)であった。以上より、心音図を用いた II 音の P/A 比、特に波長 P/A 比の計測が mPAP や他の右心循環動態指標と有意に相関し、肺高血圧の診断に有用である可能性が示唆された。

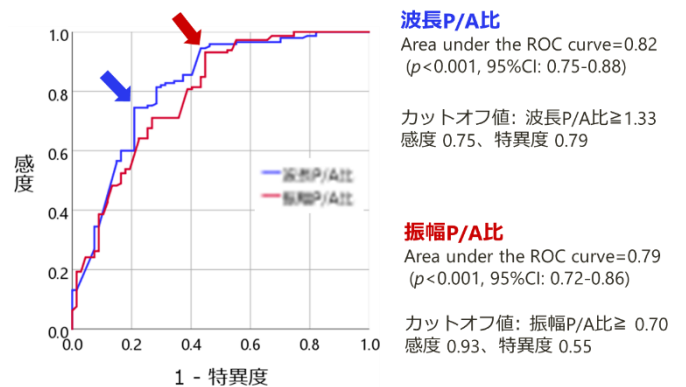


図3 mean PAP ≥ 25 mmHg 診断の ROC 曲線

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山崎 聡子、佐藤 英樹、佐藤 徹、大塚 弘毅、岸野 智則、大西 宏明、渡邊 卓
2. 発表標題 肺高血圧症患者における心音図を用いた肺性 音の計測
3. 学会等名 第65回 日本臨床検査医学会 学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 聡子、佐藤 英樹、佐藤 徹、大塚 弘毅、岸野 智則、大西 宏明、渡邊 卓
2. 発表標題 肺高血圧症診断における心音図を用いたII音計測の有用性
3. 学会等名 第66回 日本臨床検査医学会 学術集会
4. 発表年 2019年

〔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
研究協力者	佐藤 徹 (SATOH Tohru) (20170764)	杏林大学医学部付属病院 (32610)	
研究協力者	菊池 華子 (KIKUCHI Hanako)	杏林大学医学部付属病院 (32610)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	佐藤 英樹 (SATO H Hideki)	杏林大学医学部付属病院 (32610)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関