

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461037

研究課題名(和文) 先進的画像診断・血行動態検査による肺高血圧症の新たな肺循環、右心機能評価法の確立

研究課題名(英文) Evaluation of pulmonary circulation and right ventricular function by radiographic and invasive hemodynamic methods in patients with pulmonary hypertension

研究代表者

建部 俊介 (Tatebe, Shunsuke)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90456062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は先進的画像診断・血行動態検査による肺高血圧症の新たな肺循環、右心機能評価法の確立を目的とする。研究成果として(1)肺高血圧患者において右室自由壁糖代謝の亢進は生命予後と関連することを報告した。また慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者において、バルーン肺動脈形成術は、(2)肺動脈圧と正相関する主肺動脈渦流を減少させ、(3)両心室機能を改善し、更に(4)右心不全に伴う多臓器機能障害を改善することを解明し論文報告した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to evaluate both pulmonary circulation and right ventricular function by radiographic and invasive hemodynamic methods in patients with pulmonary hypertension. We have reported that (1) enhanced [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension. We have also reported that in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, balloon pulmonary angioplasty improves (2) the severity of vortex flow in the main pulmonary artery assessed by four-dimensional magnetic resonance, (3) biventricular function and (4) systemic organ dysfunctions caused by right heart failure, associated with marked pulmonary hemodynamic improvements.

研究分野：肺高血圧症

キーワード：肺高血圧症 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 右心機能 肺循環 心臓MRI FDG-PET 肺動脈バルーン形成術

1. 研究開始当初の背景

肺動脈圧の上昇は原疾患の進行を示し、予後不良因子である。特に肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) は予後不良で、その死因の多くは右心不全である。実際、PAH の予後不良因子の多くは右心不全に関連した指標であり、我々も PAH の初期治療での心拍出量改善が予後予測に有用であることを報告した。また左心系心疾患による肺高血圧症 (LHD-PH) においても、肺血管抵抗の上昇は死亡リスクと関連したことを報告した。従って肺高血圧症患者の右心・肺循環障害評価法の確立は重要な課題である。

近年、肺高血圧症に対する治療選択肢が広がった。特に PAH に対する選択的肺血管拡張薬療法、膠原病性 PAH に対する免疫抑制療法、末梢型 CTEPH の肺動脈バルーン形成術 (BPA) の効果が報告され、治療前後の右心機能、肺循環の変化が注目されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、我々自身のこれまでの研究成果に基づき、特に先進的な放射線画像診断および侵襲的血管動態検査を行い右室心筋代謝、右室肺血管力学的特性、肺循環の形態・機能の観点から肺高血圧と右心不全の病態を解明し、肺高血圧症患者の予後改善に寄与することである。

3. 研究の方法

PAH、CTEPH および LHD-PAH の新規診断患者各 20 例を目標に、それぞれの疾患に対する治療前後で、放射線画像診断および侵襲的血管動態検査を行い、臨床指標や予後との相関を検討する。

臨床指標としては WHO 心機能分類、BNP 等の心臓バイオマーカー、6 分間歩行距離、心肺運動負荷テスト、心拍変動解析、心エコー、心臓 MRI、右心カテーテル指標、予後を用いた。

心臓核医学検査による肺高血圧患者の右室心筋代謝の評価として心臓 FDG-PET 検査にて右室糖代謝を評価した。また心臓 MRI にて肺高血圧患者の新たな肺循環評価法の確立を試みた。

4. 研究成果

(1) 先ず始めに、右室糖代謝の亢進が肺高血圧患者の予後に与える影響を検討した(雑誌論文⑩)。2001 年～2004 年、当科で肺高血圧症患者 27 名に FDG-PET を施行した。エンドポイントを複合エンドポイント (全死亡、肺移植、心不全入院、NYHA 悪化) および死亡とし、右室自由壁 FDG 値との関連をみてみると、エンドポイント群は非エンドポイント群と比較して有意に右室自由壁 FDG 値が高かった (10.1 ± 2.7 vs

7.6 ± 2.2 , $P=0.02$)。また Kaplan-Meier 解析では、右室自由壁 FDG 高値群は有意に複合エンドポイントに関連 ($P=0.005$) し、全死亡とも関連する傾向 ($P=0.07$) があつた (図 1)。

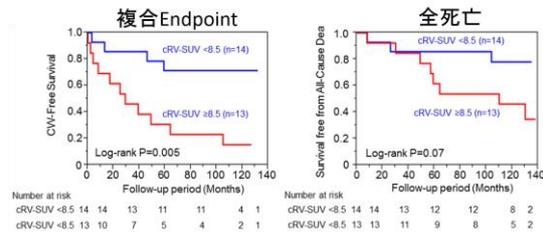


図 1. Kaplan-Meier 解析

(2) 次に心臓 MRI を用い、特に CTEPH の BPA 前後で評価を行った。その結果、肺高血圧症例において、主肺動脈内に形成されるうず流の大きさは肺高血圧の程度と有意な関連があることを学会報告 (図 2) した。更に BPA 後うず流の改善 (図 3) が認められた症例について論文報告を行った (雑誌論文⑧)。

図 2 肺動脈圧と主肺動脈うず流の関係

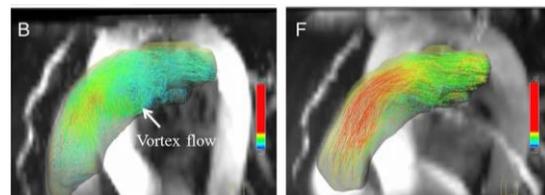
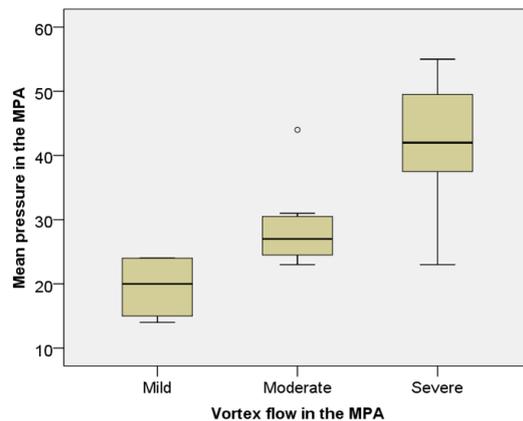


図 3. BPA のうず流への効果

(3) また CTEPH の BPA 治療が心機能に与える影響について心臓 MRI の検討を行った。

背景に、先行研究として BPA 治療が右心機能を著名に改善することが心臓 MRI で示されているが、左心機能に与える影響は不明であることが挙げられる。

方法は 30 症例の BPA 治療を行った CTEPH 症例 (女性 21 名、平均 65 歳) について、BPA 治療の前後で心臓 MRI を行い、臨床指標と心臓 MRI パラメータの間の関連を統計学的に解

析した。

結果：BPA 治療は患者 WHO 心機能分類、6 分間歩行、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、心係数を有意に改善した。それに伴い心臓 MRI でも右室駆出率、左室拡張末期容積係数、左室一回拍出量係数、左室重量係数の有意な変化を認めたが、左室駆出率は右室と異なり有意な改善が得られなかった(図 4、文献②)。また肺動脈血流の 2D 流速解析では、平均肺動脈血流速度の有意な増加 ($7.5 \pm 2.4 \rightarrow 9.8 \pm 2.9$ cm/s, $p < 0.01$) が認められた(図 5、文献②)。

	Before BPA	After BPA	P-value
Right ventricle			
RVEDVI (ml/m ²)	104.5±35.3	85.4±20.3	<0.01
RVESVI (ml/m ²)	64.8±33.9	42.5±14.0	<0.01
RVSFI (ml/m ²)	39.76±7.75	42.8±11.2	0.24
RVEF (%)	41.3±12.4	50.7±8.64	<0.01
RV mass index (g/m ²)	33.5±11.4	26.4±4.32	<0.01
Left ventricle			
LVEDVI (ml/m ²)	72.1±14.0	81.6±18.6	<0.01
LVESVI (ml/m ²)	31.0±12.1	33.8±11.4	0.10
LVSFI (ml/m ²)	41.0±9.25	47.8±12.3	<0.01
LVEF (%)	57.7±10.7	59.5±8.52	0.21
LV mass index (g/m ²)	53.7±8.90	56.8±9.95	0.02
ISA (°)	157.5±13.5	150.2±12.3	0.02

図 4 BPA の両心室機能の改善

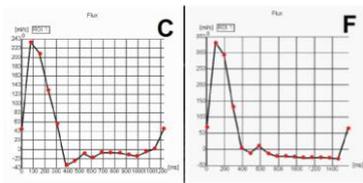


図 5. BPA 後の肺動脈血流速度改善

これら結果から、CTEPH の BPA 治療は両心室機能の改善をもたらすことが証明された。おそらく心室間相互作用の改善や、心室容積縮小による心膜拘束作用の減弱などの効果と思われた。

(4) 右心不全による多臓器障害の検討

慢性心不全には肝腎機能障害、貧血など多臓器障害との連関が指摘されている。その機序は不明な点が多いが、神経体液性因子の活性化や低心拍出、右房圧上昇による臓器鬱血などが関与するとされる。

今回、右心不全を合併する肺高血圧症患者にも同様な全身臓器障害が合併し、循環動態の改善とともに、臓器機能が回復するとの仮説を立て、検証した。

方法として、35 症例の様々な重症度の右心不全を合併した CTEPH 患者の BPA 治療前後で、全身臓器障害マーカーの変化と、肺循環、心不全マーカーの変化との間に関連があるかを検討した。

結果：BPA 治療により NYHA、血行動態指標は有意に改善した。BPA 前後で、空腹時血糖、HbA1c、インシュリン抵抗性、腎機能、血管機能、栄養指標の改善が認められ、更にこうした改善の程度は、血行動態指標の改善の程度に相関が認められた(図 6、発表論文④)。

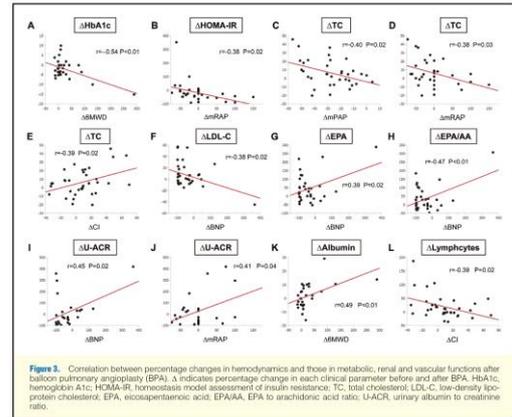


図 6. BPA 治療の血行動態と臓器障害の改善程度との相関

結論として、右心不全にも多臓器障害が合併し、血行動態の改善とともに機能が回復することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 14 件)

① Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Miura M, Miyata S, Kawamura T, Horiuchi H, Fukumoto Y, Shimokawa H.

Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016 Apr 21. pii: ATVBAHA.115.306845. [27102961. 査読あり]

② Sato H, Ota H, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Satoh K, Takase K, Shimokawa H.

Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Biventricular Functions and Pulmonary Flow in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Circ J. 2016 Apr 20. 査読あり

③ Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, Sunamura S, Otsuki T, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Nogi M, Numano K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miyata S, Mukherjee R, Spinale FG, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin Promotes Cardiac Fibrosis and Failure in Response to Chronic Pressure Overload in Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016 Apr;36(4):636-46. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306686.

査読あり

- ④ Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Nochioka K, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Yamamoto S, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Multiple Beneficial Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016 Mar 25;80(4):980-8. doi:10.1253/circj.CJ-15-1212. 査読あり
- ⑤ Suzuki H, Sugimura K, Tatebe S, Aoki T, Shimokawa H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and schizophrenia. *Int J Cardiol*. 2016 Mar 15;207:363-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.010. 査読あり
- ⑥ Watanabe T, Adachi O, Suzuki Y, Notsuda H, Niikawa H, Matsuda Y, Noda M, Sado T, Hoshikawa Y, Akiba M, Tatebe S, Saiki Y, Okada Y. Lung Transplant for Pulmonary Arterial Hypertension After Arterial Switch Operation. *Ann Thorac Surg*. 2015 Dec;100(6):e133-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.046. 査読あり
- ⑦ Tatebe S. Cardiologists and the management of obstetric venous thromboembolism. *Circ J*. 2015;79(6):1215-7. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0367. 査読あり
- ⑧ Yaoita N, Shirakawa R, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyata S, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Aoki T, Yamamoto S, Satoh K, Kimura T, Shimokawa H, Horiuchi H. Platelets are highly activated in patients of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Nov;34(11):2486-94. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304404. 査読あり
- ⑨ Satoh K, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Suzuki K, Sugimura K, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Miura M, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Fukumoto Y, Minami T, Miyata S, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res*. 2014 Sep 26;115(8):738-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304563. 査読あり
- ⑩ Dai Z, Fukumoto Y, Tatebe S, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miyamichi-Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. OCT imaging for the management of pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Aug;7(8):843-5. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.01.020. 査読あり
- ⑪ Dai Z, Sugimura K, Fukumoto Y, Tatebe S, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miyamichi-Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. Visualization of complete regression of pulmonary arterial remodeling on optical coherence tomography in a patient with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2014;78(11):2771-3. 査読あり
- ⑫ Tatebe S, Fukumoto Y, Oikawa-Wakayama M, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Miura M, Yamamoto S, Tashiro M, Kagaya Y, Shimokawa H. Enhanced [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: a preliminary observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Jun;15(6):666-72. doi: 10.1093/ehjci/jet276. 査読あり
- ⑬ Do e Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Nochioka K, Nergui S, Yaoita N, Satoh K, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Nihei T, Kikuchi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Rho-kinase activation in patients with heart failure. *Circ J*. 2013;77(10):2542-50. 査読あり
- ⑭ Sugimura K, Fukumoto Y, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Aoki T, Satoh K, Yamamoto S, Yaoita N, Shimokawa H. Three-dimensional-optical coherence tomography imaging of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2121. doi: 10.1093/eurheartj/eh203. 査読あり
- [学会発表] (計 7件)
- ① 建部俊介ら. 右心機能のイメージング. 第4回肺循環・第3回肺高血圧学会合同学術集会シンポジウム2 2015.10.3. 東京ステーションカンファレンス(東京)
- ② 建部俊介ら. Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty Ameliorates Metabolic and Renal Dysfunctions Associated with Hemodynamic Improvement in Patients with Chronic

Thromboembolic Pulmonary Hypertension
アメリカ心臓病学会 2014. 11. 17. シカゴ
(アメリカ)

- ③ 建部俊介ら. 肺動脈バルーン形成術が
CTEPH 患者の代謝・腎機能へ及ぼす効果
第 2 回肺高血圧・第 3 回肺循環学会合同
学術集会 2014. 10. 4. 東京
- ④ 建部俊介ら. 肺高血圧症の診断～新たな
画像診断の可能性～ 第 62 回日本心臓病
学会学術集会 ランチョンセミナー17
2014. 9. 17 仙台国際センター (仙台)
- ⑤ 佐藤遥、建部俊介ら 宮城心臓核医学研
究会 2014. 7. 11 江陽グランドホテル (仙
台) .
- ⑥ 建部俊介ら Percutaneous Transluminal
Balloon Angioplasty Improves
Metabolic and Renal Dysfunctions
Associated with Hemodynamic
Improvement in Patients with Chronic
Thromboembolic Pulmonary Hypertension
第 78 回日本循環器学会学術集会
2014. 03. 23. 東京国際フォーラム (東京)
- ⑦ 鈴木秀明、建部俊介ら. Enhanced
[18F]Fluorodeoxyglucose Accumulation
in the Right Ventricular Free Wall
Predicts Long-term Prognosis of
Patients with Pulmonary Hypertension
欧州心臓病学会 2013. 9. 1. アムステル
ダム (オランダ)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

建部 俊介 (TATEBE, Shunsuke)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号: 90456062

(2) 研究分担者

福本 義弘 (FUKUMOTO, Yoshihiro)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号: 70363372