

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09549

研究課題名(和文) 右心機能の正常化を目指した新しい肺高血圧症治療への探索的メカニズム研究

研究課題名(英文) Exploratory research for novel therapeutic mechanisms to normalize right ventricular function in pulmonary hypertension

研究代表者

大郷 剛 (Ogo, Takeshi)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：80617077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：肺高血圧症は右心不全により死亡に至る希少難治疾患であり、右心不全への治療が課題となっている。本研究では肺高血圧症における右心不全への進行メカニズムに着目し評価法を確立した。慢性血栓塞栓性肺高血圧における肺動脈カテーテル治療後の残存右心機能低下例は50%以上と多く、心電図でのQRS幅が予測因子で、右心室線維化を反映している可能性を示唆した。また心臓MRIのT1マッピング法を用いて肺高血圧症の右心機能を評価し、BNPや右室収縮性指標と関連し、右心室収縮能低下の予測や複合イベント発生とも関連しており、PAHの新たなイメージングバイオマーカーとなる可能性があることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺高血圧症は右心不全により死亡に至る希少難治疾患である。肺高血圧症への治療は肺血管拡張薬が中心であるが、十分な改善が得られず右心不全で死亡する患者は多く根治はできない。このような難治性右心不全へ進行するメカニズムの究明が右心不全治療開発および患者さんの救命には必須である。本研究での右心不全への進行メカニズムにおける心電図でのQRS幅は日常診療でも可能な方法で簡易に予想が可能であり、そのメカニズムにおいて右心室線維化を反映している可能性が示唆された。これは心臓MRIの新規T1マッピング法で評価することが可能で、画像による新たな右心不全の評価、予測が可能となり早期発見、治療に有用と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary hypertension (PH) is a rare non-curable disease that results in death due to right heart failure, and treatment to improve right heart function is an unsolved issue. In this study, we established an evaluation method focusing on the progressive mechanisms of right heart in the patient with PH. More than 50% of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after treatment with balloon pulmonary angioplasty had right heart dysfunction. QRS width on electrocardiogram could be a predictor and may reflect right ventricular fibrosis. In addition, the right heart function was evaluated using the T1 mapping method of cardiac MRI in the patient with PH. It was associated with BNP and right ventricular contractility index, and was also associated with the prediction of residual low right ventricular ejection fraction and the events. This research show T1 value could be a novel imaging biomarker for the patients with PH.

研究分野：循環器内科学

キーワード：肺高血圧症 右心不全

1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症は右心機能不全となり死亡に至る難治性希少疾患であるが未だに根治する方法はない。我々は肺動脈バルーン形成術が肺高血圧症を改善させることを報告し国際的に注目されているが、治療後に右心機能不全が残存することが大きな課題となっている。現在、右心機能不全への治療法の開発が肺高血圧症の根治への重要課題となっている。我々の研究から、肺高血圧症において右心機能が回復維持されている「適応右室」状態が存在することが判明した。

2. 研究の目的

本研究では肺高血圧症における右心機能の回復維持メカニズムに着目し、「適応右室」の臨床的特徴、臨床に即した有用な評価法を確立し、その機序を解明する。本研究は右心室を標的とし、肺高血圧症の右心機能を改善し維持する新規治療法の開発につながるものである。

3. 研究の方法

「適応右室」状態の肺高血圧患者における右心機能及び臨床的特徴の解析

肺高血圧症の治療後に右心機能が正常化する臨床的背景因子を検討する。まず過去の症例から肺高血圧症での治療例からの検討を行う。具体的には慢性血栓塞栓性肺高血圧症の当院での肺動脈バルーン形成術後の右室機能改善を約 100 例心臓 MRI で解析している。このデータを元に右室機能が保持されている症例及び右室機能が正常に改善した例において、改善しない症例と何が異なるかを臨床的背景の因子で解析する。この結果を生かし下記研究につなげる。

肺高血圧患者の「適応右室」心筋を臨床的に評価する有用な新規画像評価法を確立

適応右室、非適応右室の臨床的特徴のデータが今後臨床使用可能な形で利用するために右室適応心筋の評価に有用な新しい非侵襲的な画像評価法を確立する。具体的には近年新しい心筋障害の指標として提唱されている MRI の T1 mapping 法を用いる。T1 mapping 法は左心臓の心筋症では心筋へのびまん性線維化の定量的評価の有用性が報告されている。肺高血圧症の右室心筋に対する T1 mapping のデータにより右室心筋を評価する新しい検査法として検証する。すでに当院では T1 mapping の施行に関しては左心疾患では多くの症例を行っており、すでに予備研究として肺高血圧患者において施行し、右室に標的としたプロトコルを新規標準化している。

③ 「適応右室」心筋の組織学的(線維化、炎症)比較検討

当院の剖検より肺高血圧症患者の右室心筋を用いて心筋の線維化、炎症(炎症細胞)の程度を定量し、肺高血圧症に対する右心適応状態の異なる右室心筋と比較検討する。

4. 研究成果

「適応右室」状態の肺高血圧患者における右心機能及び臨床的特徴の解析

③ 「適応右室」心筋の組織学的(線維化、炎症)比較検討

肺高血圧症の最も重要な予後規定因子の一つである「右心機能」に着目し、BPA 前後で心臓 MRI を用いた右心機能を評価し、BPA による右室拡張末期容積、右室収縮能、右室心筋容積等の右心機能改善を明らかにした。慢性血栓塞栓性肺高血圧患者の肺動脈バルーン形成術後 44% の症例で右心機能改善が不十分な症例がある事に着目し、その関連因子を検討した。右室リモデリング (RV end-diastolic volume index >100 ml/m² or RV ejection fraction (EF) <45%) 進行例ほど BPA の効果も少なく、心電図の QRS 幅がその予測に有用であることを明らかにした。また CTEPH 剖検例の病理所見を追加検討し定量化した右心室線維化率と QRS 幅は相関していることが示された(図 1)。これらの結果から、CTEPH への BPA 介入治療戦略における層別化の概念を提唱した(Int J Cardiol. 2019 Apr 1;280:176-181)。

肺高血圧患者の「適応右室」心筋を臨床的に評価する有用な新規画像評価法を確立

背景：肺動脈性肺高血圧症 (PAH) において右心機能は重要な予後規定因子である。PAH の右室心筋組織では、線維化や免疫細胞浸潤、浮腫などが観察され、この病理学的変化が右心機能に影響を与えると考えられているが、非侵襲的に評価することは困難であった。心臓 MRI を用いた Native T1 mapping は、非侵襲的に心筋組織性状を推測し得る。そこで我々は右室 T1 値を算出し、新たなイメージングバイオマーカーとしての有用性について検討した。

方法：3.0T MRI 装置で心臓 MRI 検査を施行した PAH 患者連続 30 例(平均肺動脈圧 41 ± 13 mmHg、心係数 2.9 L/min/m²) と健常者 7 例を対象とした。MOLLI 法で Native T1 map を作成し、右室 T1 値は収縮末期に右室下壁で計測した。右室 T1 値の有用性を検討するため、健常者と PAH 患者の右室 T1 値を比較し、右室 T1 値と臨床情報や右心機能、複合イベント(死亡と全入院)発生との関連性を評価した。

結果：PAH 患者では、健常者と比較して右室 T1 値が上昇していた (1384 ± 74 ms vs. 1217 ± 57 ms, $P < 0.001$)。右室 T1 値は血行動態指標とは相関しなかったが、BNP 値と正に相関 ($R = 0.394$, $P = 0.034$) し、右室収縮末期 elastance と負に相関 ($R = -0.533$, $P = 0.003$) していた(図 2)。ROC 解析では、右室 T1 値は 12 ヶ月後の右室駆出率 (RVEF) 低下の予測に有用であった ($AUC = 0.875$, $P = 0.026$)。

さらに多変量解析では、右室 T1 値は複合イベント発生の独立した関連因子であり (HR 1.025, P=0.021) 右室 T1 値が高い群ではイベント発生が有意に多かった (図 3) (P<0.001)。
 結論: 右室 T1 値は BNP や右室収縮性指標と関連し、フォローアップ時の RVEF 低下の予測に有用であった。さらに複合イベント発生とも有意に関連しており、PAH の新たなイメージングバイオマーカーとなる可能性がある。

図 1

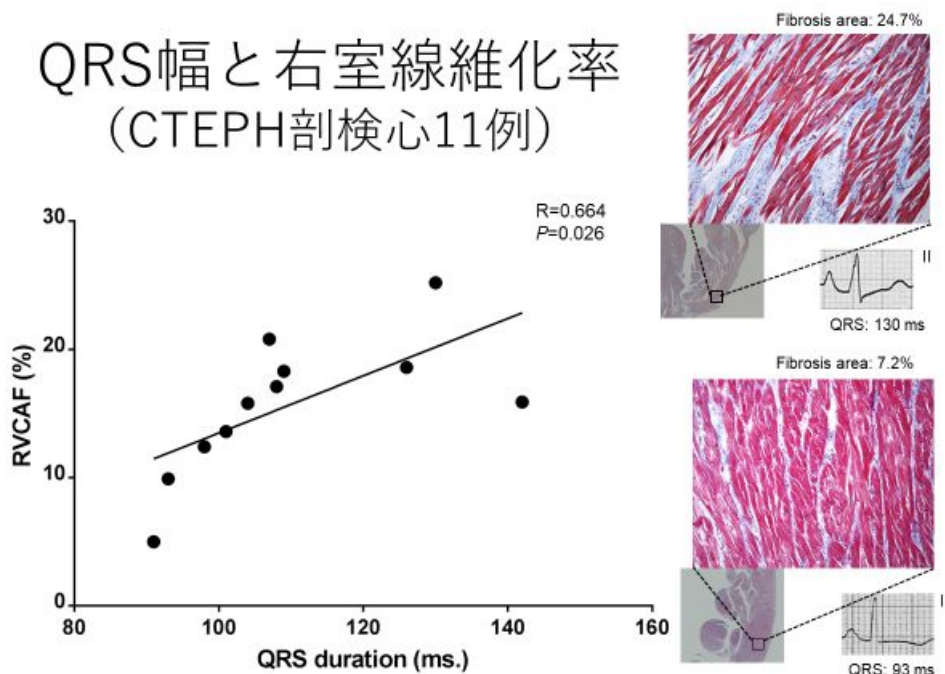


図 2

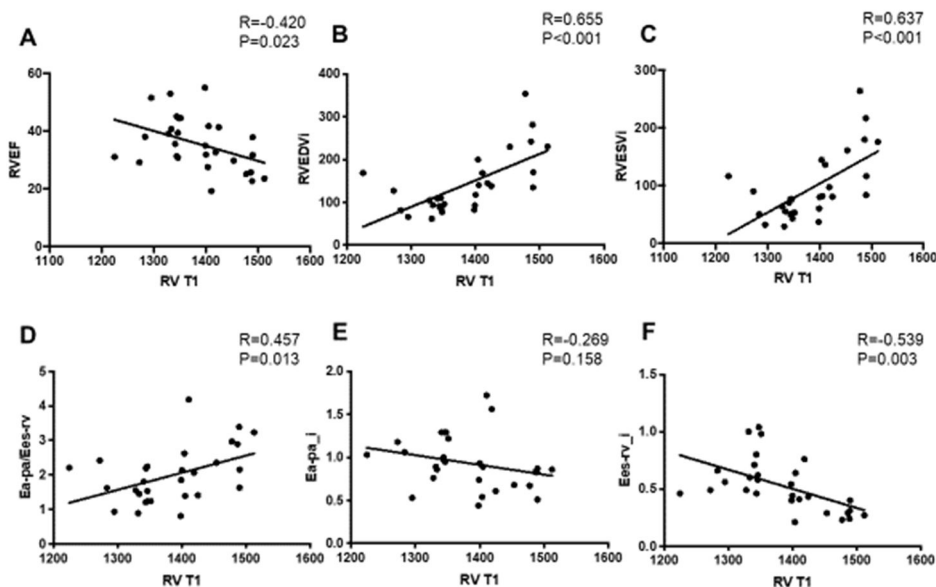
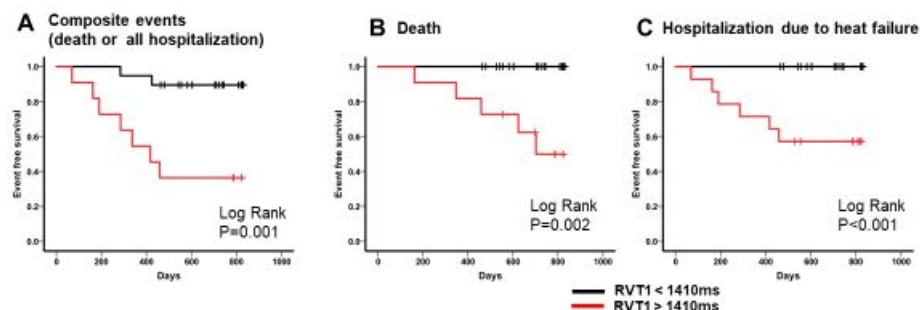


図 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Asano Ryotaro, Ogo Takeshi, Ohta-Ogo Keiko, Fukui Shigefumi, Tsuji Akihiro, Ueda Jin, Konagai Nao, Fukuda Tetsuya, Morita Yoshiaki, Noguchi Teruo, Kusano Kengo, Anzai Toshihisa, Ishibashi-Ueda Hatsue, Yasuda Satoshi	4. 巻 280
2. 論文標題 Prolonged QRS duration as a predictor of right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 176 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2018.11.026	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 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Ryotaro Asano1), Takeshi Ogo1), Yoshiaki Morita2), Akihiro Tsuji1), Shigefumi Fukui1), Jin Ueda1), Akiyuki Kotoku2), Tetsuya Fukuda2), Teruo Noguchi1), Satoshi Yasuda1)
2. 発表標題 Native Myocardial T1 mapping: A Novel Prognostic Marker in Pulmonary Arterial Hypertension
3. 学会等名 American Heart Association scientific session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryotaro Asano1), Takeshi Ogo1), Yoshiaki Morita2), Akihiro Tsuji1), Shigefumi Fukui1), Jin Ueda1), Akiyuki Kotoku2), Tetsuya Fukuda2), Teruo Noguchi1), Satoshi Yasuda1)
2. 発表標題 Native Myocardial T1 mapping: A Possible Novel Prognostic Marker in Pulmonary Arterial Hypertension with Adult Congenital Heart Disease
3. 学会等名 日本循環器学会2018 シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅野遼太郎、大郷剛、森田佳明、辻明宏、福井重文、上田仁、小永井奈緒、福田哲也、安田聡
2. 発表標題 肺高血圧症重症度及び予後予測におけるT1 mapping法の有用性
3. 学会等名 日本肺高血圧肺循環学会2018 YIAセッション
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅野遼太郎、大郷剛、辻明宏、福井重文、上田仁、小永井奈緒、安田聡
2. 発表標題 バルーン肺動脈形成術後に残存する右心機能低下をQRS幅で予測できる
3. 学会等名 日本循環器学会近畿地方会 YIAセッション
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Ogo
2. 発表標題 Residual right ventricular remodeling following balloon angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension
3. 学会等名 World simposium on pulmonary hypertension (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅野遼太郎
2. 発表標題 Predictors of right ventricular normalization after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension
3. 学会等名 日本循環器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryotaro Asano
2. 発表標題 Residual right ventricular dysfunction and remodeling after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension
3. 学会等名 International CTEPH conference (国際学会)
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----