

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：11301
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2017～2019
 課題番号：17K13047
 研究課題名(和文) 心臓リハビリテーションにおける肺高血圧症の新たな非侵襲的重症度評価法の開発

研究課題名(英文) Development of a new non-invasive method to assess severity for pulmonary hypertension in cardiac rehabilitation

研究代表者
 秋月 三奈 (Akizuki, Mina)
 東北大学・大学病院・理学療法士

研究者番号：40772182

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は、肺動脈が器質性血栓により閉塞し、肺血管予備能の減少によって特徴付けられる。さらに、右心カテーテル検査は肺高血圧症の診断と血行動態の評価に必要なが、侵襲的であり繰り返し施行することは患者負担が大きい。本研究の主な結果は、1.臥位PETCO₂および PETCO₂は、重症度の評価に有用である。2.臥位PETCO₂は、治療効果判定に有用である。よって、姿勢変化を伴う呼気ガス分析を用いた新たな評価法は、CTEPHの重症度や治療効果判定に有用な非侵襲的方法であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
 本研究により、呼気ガス分析指標である呼気終末二酸化炭素分圧(PETCO₂)が、CTEPHの重症度評価や治療効果判定に有用であることが判明した。肺高血圧症の確定診断や治療効果判定には、侵襲的な右心カテーテル検査が必須であり、繰り返し施行することは患者負担が大きい。本研究結果より、姿勢変化を伴う呼気ガス分析が非侵襲的かつ簡易的に肺高血圧症の有無および重症度評価、治療効果判定に有用である可能性が示された。これにより、患者負担が少ない簡易な肺高血圧症の検査法として、多くの医療施設で手軽に導入されることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is characterized by organic thrombotic obstructions in the pulmonary arteries with reduced pulmonary vascular reserve. Moreover, RHC is required to diagnosis and hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. However, RHC is invasive and imposes a heavy burden on patients if repeated. The main findings are as follows: i) supine PETCO₂ and PETCO₂ are useful for the evaluation of mean pulmonary arterial pressure, which is one of the parameters of CTEPH severity; ii) supine PETCO₂ may help assess response to therapies. This method is a useful non-invasive method for the evaluation of CTEPH severity and assess response to therapies.

研究分野：肺高血圧症

キーワード：慢性血栓塞栓性肺高血圧症 肺動脈性肺高血圧症 呼気ガス分析 非侵襲的評価法

1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症 (PH) とは、肺動脈圧が持続的に上昇した難治性疾患の総称であり、病態の進行と共に肺血管障害が進行し、右心不全が進行する予後不良な疾患である。PH に対する運動療法は従来禁忌とされてきたが、運動耐容能や QOL 等への有効性が報告され、ガイドラインでも推奨されるようになった。しかし、PH に対する運動療法において臨床経過における監視項目や至適運動強度に関して確立したものはない。さらに、重症 PH に対しては運動療法が右心負荷を増強し、有害であることから、疾患重症度の評価および把握は、安全かつ効果的な運動療法介入を施行するうえで重要である。

現在、PH の重症度評価および治療効果判定は、右心カテーテル検査が各国のゴールドスタンダードである。しかし、侵襲的な検査であり繰り返し施行することは困難である。そのため、非侵襲的な疾患重症度の評価の確立は重要な課題とされている。また、心臓超音波検査は PH に対する非侵襲的な重症度評価のツールとして利用されているが、評価精度や信頼性に関しては一定の見解が得られていない。また、カテーテル検査および心臓超音波検査は肺血管障害そのものを評価するものではなく、PH の進行により肺動脈圧の上昇および心臓の機能・形態的变化が顕在化した段階での評価であり、軽度の肺血管障害および病態の進行や治療経過に伴う変化を捉えることは困難である。

正常肺においては、座位から臥位への姿勢変化に伴い、肺血流の再分配が生じ、重力の影響を均一に受けることで換気血流比 (V/Q mismatch) は改善する。しかし、PH においては、肺血管床の約半数が閉塞あるいは狭窄することで初めて安静時の PAP が上昇し、PH を発症する²⁹⁻³²⁾。先行報告において、PH では姿勢変化による血流再分配の程度が重症になるにつれて減少し、座位姿勢のみの検査法と比較して姿勢変化を伴う検査法は、より PH の検出に優れていることを示すことが報告されている。

よって、呼気ガス分析指標で肺血流量および V/Q mismatch を反映する呼気終末二酸化炭素分圧 ($P_{Et}CO_2$) を用いて、姿勢変化に伴う $P_{Et}CO_2$ を測定することにより、血流再分配の程度を把握し、PH の有無、さらには重症度の評価が可能であると推測できる。

また、治療経過とともに適宜、重症度に応じた運動負荷量の調整が可能となれば、安全かつ効果的な運動療法介入が可能となり、PH に対する運動療法介入において極めて有用な指標となると考える。

2. 研究の目的

非侵襲的かつ簡易な重症度評価法の確立および治療に伴う重症度変化の監視項目に有用となる指標の特定に向け、PH 患者に対し以下の研究を行う。

(1) 疾患重症度と呼気ガス分析指標の関連を明らかにする。

PH に対する重症度評価のゴールドスタンダードは、侵襲的な右心カテーテル検査である。先行研究において、SPECT/CT を使用した肺血流分布の変化による PH の重症度評価法では、肺血管障害の進行に伴って肺血流再分配は減少し、姿勢変化を伴う評価法は同一姿勢のみの評価法と比較し、より精度が優れていることが報告されている。

よって、姿勢変化に伴う呼気ガス分析指標の変化により肺血管障害を評価することで、非侵襲的でより評価精度の高い指標の特定が可能であると考えられる。

(2) 治療に伴う重症度変化の監視項目として有用な指標を明らかにする。

運動療法介入時の運動強度決定に際しては、その時点での自覚症状と運動耐容能データのみに基づくのではなく、心機能、血中 BNP の推移、投薬内容などの重症度や臨床症状の変化を考慮に入れ、現在の運動量が適切かどうか運動処方の見直しおよび修正をすることが重要である。そのため、治療に伴う重症度の変化を適宜評価することが必要となるが、侵襲的な検査を行うことは臨床的に困難である。

そこで、呼気ガス分析により治療に伴う血行動態指標の変化と呼気ガス分析指標の変化の関連を明らかにすることで、非侵襲的に治療に伴う重症度の変化を捉えることが可能となり、重症度を加味した運動強度決定に極めて有用であると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 対象

PH 疑いのために当院循環器内科で心臓カテーテル検査を施行された症例を前向きに登録した。

(2) 検査

PH の診断は、ニースで定められたガイドラインに基づき、病歴、身体検査、心電図、胸部レントゲン写真、心臓超音波検査、肺換気血流シンチグラム、胸部造影 CT 検査、胸部 MRI 検査、右心カテーテル検査、肺血管造影の結果により診断された。また、PH 疑いで精査を行った結果、右心カテーテル検査における mPAP が診断基準値未満であった症例を Control とし、CTEPH に対する治療後(内服あるいは外科的治療、およびその両方)に mPAP が診断基準値未満となった CTEPH を Improved CTEPH とした。

他群に分類される PH、常時酸素投与を必要とする症例、室内気において経皮的酸素飽和度 85%

未満となる症例は除外した。呼気ガス分析および心臓超音波検査の測定は、右心カテーテル検査の前後3日以内に施行した。

(3) 呼気ガス分析

呼気ガス分析は、携帯型呼気ガス分析装置（ミナト医科学社製、モバイルエアロモニタ AE-100i）を用いて breath by breath 方式で測定した。対象者は、端座位で5分間の安静後マスクを装着し、端座位5分、次いで臥位で5分間の呼気ガスを測定した。測定時の呼吸は安静呼吸とし、測定したデータは各々の姿勢において、最後の1分間の測定値を平均したものを解析した。測定後、各々の姿勢で得られた値から変化量を算出した〔（臥位 - 座位）〕。

また、治療に伴う変化を評価するために、経皮的肺動脈拡張術（BPA）の施行前後に呼気ガス分析を測定した。

(4) 統計解析

すべての統計解析には SPSS ver. 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いた。数値は平均値 ± 標準偏差 (standard deviation: SD) で表記した。重症度によって分類した3群間 (Control, Improved CTEPH, CTEPH) の比較には、対応のない一元配置分散分析を用いて比較した。座位および臥位の姿勢変化を伴う呼気ガス分析指標には、姿勢変化を被検者内効果、群間を被検者間効果として反復測定分散分析を行った。また、有意差が認められた場合、post hoc test として Bonferroni 法による多重比較を行った。

右心カテーテルより測定した血行動態と呼気ガス分析指標との関係については Pearson の相関分析を用いて算出した。また、P 値 0.05 未満の場合を、統計学的に有意差があるとみなした。

4. 研究成果

新たに診断された CTEPH、治療により mPAP が診断基準値以下に改善された improved CTEPH (mPAP < 25 mmHg; BAP と外科療法、またはその両方を含む最適な治療を受けた) および mPAP が正常であった Control を解析した。

(1) 重症度評価法

臥位 $P_{ET}CO_2$ と $P_{ET}CO_2$ は、Control と比較し、improved CTEPH、CTEPH と重症になるにつれて順に低値を示した (すべて $P < 0.001$)。また、臥位 $P_{ET}CO_2$ と $P_{ET}CO_2$ は mPAP と有意に相関した ($R^2 = 0.507$, $P < 0.0001$ および $R^2 = 0.470$, それぞれ $P < 0.001$) (図 1)。臥位 $P_{ET}CO_2$ と $P_{ET}CO_2$ は、Control と比較し、improved CTEPH で有意に低値であった (ともに $P < 0.001$)。

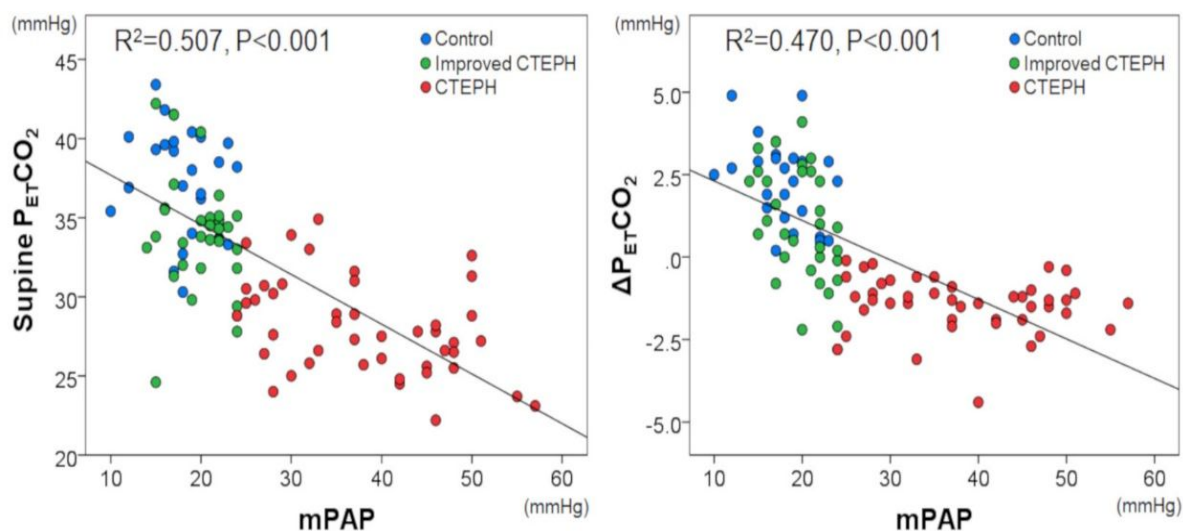


図 1. 臥位 $P_{ET}CO_2$ と $P_{ET}CO_2$ と mPAP との相関関係

本研究結果より、呼気ガス分析指標である臥位 $P_{ET}CO_2$ と $P_{ET}CO_2$ は、PH の重症度の指標の 1 つである mPAP と有意な相関関係を認めた。よって、PH の重症度評価が非侵襲的かつ簡易に行うことが可能となり、新たなスクリーニング法として有用であることが示唆された。

(2) 治療効果判定

BPA により臥位 $P_{ET}CO_2$ は有意な増加を認めた ($P < 0.001$)。また、BPA による mPAP の変化量と臥位 $P_{ET}CO_2$ の変化量の間、有意な相関を認めた ($R^2 = 0.478$, $P < 0.001$) (図 2)。

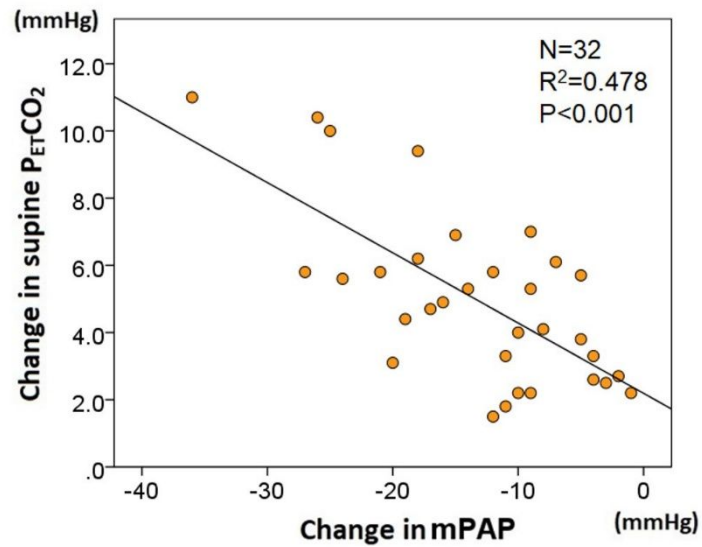


図 2. BPA による mPAP の変化量と臥位 P_{ET}CO₂ の変化量の相関関係

本研究結果より、BPA による mPAP の改善の程度と呼気ガス分析指標である臥位 P_{ET}CO₂ の増加量に有意な相関関係を認めた。よって、PH の治療効果判定として臥位 P_{ET}CO₂ の有用性が示唆された。それにより、治療に伴う PH の重症度変化を非侵襲的に評価することが可能となり、治療経過や臨床症状の変化に合わせて、繰り返し施行可能な新たな評価法として有用であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, Satoh K, Shimokawa H, Kohzuki M.	4. 巻 296
2. 論文標題 Usefulness of ventilatory gas analysis for the non-invasive evaluation of the severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 149-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.018	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 Akizuki M, Sugimura K, Aoki T, Kakihana T, Tatebe S, Yamamoto S, Sato H, Satoh K, Shimokawa H, Kohzuki M.	4. 巻 25
2. 論文標題 Non-invasive screening using ventilatory gas analysis to distinguish between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 427-434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1111/resp.13618	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Mina Akizuki, Koichiro Sugimura, Tatsuo Aoki, Takaaki Kakihana, Hiroaki Shimokawa, Masahiro Kohzuki.
2. 発表標題 Non-invasive Distinction Between Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension Using Ventilatory Gas Analysis
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋月三奈, 杉村 宏一郎, 青木 竜男, 杉澤 潤, 柿花 隆昭, 下川 宏明, 上月 正博.
2. 発表標題 慢性血栓栓性肺高血圧症の重症度評価における呼気ガス分析の有用性
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Akizuki, K. Sugimura, T. Aoki, T. Kakihana, S. Tatebe, M. Miura, S. Yamamoto, H. Sato, M. Kohzuki, H. Shimokawa.
2. 発表標題 Non-Invasive Distinction Between Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension Using Ventilatory Gas Analysis.
3. 学会等名 ATS 2019 International Conference (国際学会)
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