

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K20703

研究課題名（和文）心エコー法による左心不全患者の右室後負荷の包括的評価法の確立

研究課題名（英文）Comprehensive evaluation for right ventricular afterload in patients with left heart failure using echocardiography

研究代表者

加賀 早苗（Kaga, Sanae）

北海道大学・保健科学研究所・准教授

研究者番号：60630978

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：心不全は、心疾患による死亡の大半に関わる重篤かつ頻度の高い合併症であり、急速に高齢化が進むわが国では、心不全患者は今後もさらに増加すると推定されている。左心不全患者の予後が右室機能の良否に左右されることがわかってきたが、これは肺循環系が右室に与える後負荷に起因すると考えられる。

本研究では、左心不全患者の肺循環系が右室に与える後負荷を、非侵襲的な心エコー法で包括的に評価するための方法を侵襲的な心臓カテーテル法との比較に基づき検討し、その妥当性を示した。さらに非侵襲的肺循環動態指標が右室機能や経時的な右室機能の低下および患者予後の悪化と関連することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全は、心疾患による死亡の大半に関わる重篤かつ頻度の高い合併症であり、今後、心不全患者が急増することが危惧されている。これに備えた心不全の予防と予後の改善が大きな課題となっている。左心不全の予後に影響を与える右室後負荷を精密に握る意義は大きいと考えられるが、従来は侵襲的な心臓カテーテル法を必要とした。本研究では、心エコー法を用いた右室後負荷の非侵襲的推定法を考案し、その有用性を示した。心エコー法は、重篤な症例だけでなく、高齢者や軽症例にも幅広く実施できるため、右室機能障害に至る前段階での左心不全患者のリスク評価ならびに経過観察に本研究の成果が役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Heart failure is a serious and frequent complication that contributes to the majority of deaths related to heart disease, and in our rapidly aging country, the number of heart failure patients is expected to continue to increase. It has been found that the prognosis of left heart failure patients is influenced by the right ventricular function, which is thought to be due to the afterload on the right ventricle caused by the pulmonary circulation. In this study, we investigated and demonstrated the validity of a non-invasive echocardiography method for comprehensively evaluating the afterload of the pulmonary circulation on the right ventricle in left heart failure patients, compared to invasive cardiac catheterization. Furthermore, we revealed that non-invasive pulmonary hemodynamic indices are associated with the function of the right ventricle, the progressive decline of right ventricular function over time, and the deterioration of prognosis.

研究分野：心エコー

キーワード：左心不全 右室機能 心エコー

## 1. 研究開始当初の背景

心不全は、心疾患による死亡の大半に関わる重篤かつ頻度の高い合併症であり、急速に高齢化が進むわが国では、心不全患者は今後もさらに増加すると推定されている。心不全の多くは左室機能障害に基づく左心不全である。その血行動態異常の主体は肺毛細管圧の上昇であり、これが肺高血圧症を引き起こす。最近、左心不全患者の予後が、右室機能の良否に大きく左右されることがわかってきた。左心不全に基づく肺高血圧症が右室への負荷となって右心不全を引き起こし、肝臓や腎臓のうっ血による機能障害をきたすためであると推察されている。右室機能障害をもたらす右室後負荷として、肺循環動態の代表的な指標である肺血管抵抗 (PVR) は広く認知されているが、PVR は肺循環系の静的な抵抗値を与えるものであり、拍動性を考慮していない。肺循環系では拍動性抵抗の占める割合が約 25% と体循環系と比べて高く、拍動性抵抗を考慮した右室後負荷評価の必要性が認識されるようになってきた。そこで、最近では、肺循環系が右室に与える負荷を、拍動性を含めて評価するための指標として、肺動脈の主幹部から末端に至る腔としての伸展性を表す肺動脈コンプライアンス (PAC)、PVR と PAC の積であり、拡張期の肺動脈圧下降の程度を規定する抵抗-コンプライアンス時間 (RC 時などが注目されている。最近、右心カテーテル法により侵襲的に計測された PAC が、左心不全患者の右室機能障害や患者予後と関係すること、RC 時間は PVR よりもよく右室後負荷を反映する指標であることなどが報告されている。PAC の心エコー法による非侵襲的推定法についてはすでに報告されているが、RC 時間を心エコー法で評価する方法はこれまで確立されていない。肺動脈弁逆流 (PR) 血流速度波形は肺動脈拡張期圧を反映することから、その圧下降時間を計測することにより、RC 時間を非侵襲的に推定できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、肺循環動態指標を心エコーで非侵襲的に求める方法を右心カテーテル法との比較に基づき確立する。その上で、これらを左心不全患者の経過観察に応用し、その後の右室機能や患者予後にいかなる影響を及ぼすかを検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

対象は、2014 年 1 月から 2019 年 12 月までの期間に北海道大学病院循環器内科に入院し、右心カテーテル検査および心エコー検査が前後 1 日以内に実施され、良好な記録が得られた洞調律例 88 例である (65 ± 15 歳、男性 55 例)。左室補助人工心臓使用例、心臓移植後例、不整脈例、先天性心疾患例、高度 PR 例は除外した。

### (2) 右心カテーテル検査

右心カテーテル検査には Swan-Ganz カテーテルを用いた。得られた肺動脈圧曲線から 0.02 秒毎の圧データをプロットしてグラフ化し、dicrotic notch (不明瞭な場合は収縮期圧が 9 割となる点) から心房収縮直前の圧  $P(t)$  で、次の関係式から時定数を求め、これを  $RCT_{CATH}$  とした。

$$\log(P(t) - PAWP) = -1/\tau \times t + C \quad (PAWP: \text{平均肺動脈楔入圧}, \tau: \text{時定数}, C: \text{定数})$$

### (3) 心エコー検査

断層心エコー法により、一般的な計測に加え、心尖部からのパルスドプラ法により経僧帽弁血流速度波形を記録し、拡張早期ピーク流速 (E) と心房収縮期ピーク流速 (A) を計測し、E/A を求めた。心尖部四腔断面において、組織ドプラ法により、心室中隔側と側壁側の僧帽弁輪拡張早期ピーク運動速度を計測し、両者の平均値 ( $e'$ ) を求め、E/ $e'$  を算出した。胸骨左縁から連続波ドプラ法で PR 流速波形を記録した。拡張早期ピークを起点として波形の傾きに沿って直線を引き、拡張早期ピーク流速が  $1/e'$  になるまでの時間を  $RCT_{ECHO}$  とした。心尖部四腔断面から M モード法により三尖弁輪収縮期移動距離を計測した。同じく、心尖部四腔断面において、心エコー画像解析ソフトウェア (TomTec 社製 2D Cardiac Performance Analysis) を用いて、2 次元スペックルトラッキング法により、右室自由壁ストレインを求めた。

### (4) 予後調査

検査日の 1 週間後を起点とし、5 年間の心臓死、心不全増悪に伴う再入院、補助人工心臓植え込みの有無を調査した。

## 4. 研究成果

全 88 例における  $RCT_{CATH}$  は  $0.30 \pm 0.13$  秒であった。 $RCT_{CATH}$  が中央値 (0.28 秒) より短い群は長い群よりも平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧、E/A、E/ $e'$  が高値であった。 $RCT_{ECHO}$  は  $RCT_{CATH}$  よりも有意に長く ( $0.38 \pm 0.10$  秒 vs  $0.30 \pm 0.13$  秒、 $p < 0.01$ )、Bland-Altman 解析では正の加算誤差を認めたと、 $RCT_{CATH}$  と有意に相関した ( $r=0.62$ 、 $p < 0.01$ ) (図 1)。また、 $RCT_{ECHO}$  は三尖弁輪収縮期移動距離および右室自由壁ストレインと弱いながらも相関を示し (順に  $r=0.34$ 、 $p < 0.01$ 、 $r=0.37$ 、 $p < 0.01$ )、 $RCT_{ECHO}$  が検査時の右室後負荷を反映する指標であることが示された。さらに、 $RCT_{ECHO}$  の中央値 0.36 秒で対象を二分して経時的な右室機能の変化を解析した結果、 $RCT_{ECHO}$

が短縮している群では、ベースライン時に比べてフォローアップ時の三尖弁輪収縮期移動距離が有意に低下しており、右室自由壁ストレインでも同様の傾向がみられた。5年の観察期間において21例に心イベントが発生し（心臓死5例、心不全増悪に伴う再入院12例、補助人工心臓植込み4例）Kaplan-Meier分析では、 $RCT_{ECHO}$ が中央値より短い群で長い群より有意に心イベントの発生リスクが高かった（ログランク検定  $p < 0.05$ ）（図2）。

RC時間は指数関数的に減少する肺動脈拡張期圧と左房圧との差が  $1/e$  になるまでに要する時間と定義され、拍動性抵抗を含む右室後負荷指標のひとつとして有用性が期待されるが、心エコー法でこれを推定する方法はこれまでに示されていなかった。本研究では、PR流速波形からRC時間を非侵襲的に推定する方法を考案し、これが右室機能と関連し、予後の層別化にも有用である可能性を示した。心不全に伴う左房圧の上昇は、肺動脈末梢からの反射波を増幅させ、主としてPAC低下の結果として、収縮期肺動脈圧の上昇、RC時間の短縮をもたらされる。これは拍動性抵抗の増大を意味し、拍動性抵抗を含んだ右室後負荷の増大が右室機能障害を介して、予後の悪化と関連したと考えられた。

本研究で新しく考案したPR流速波形計測に基づくRC時間推定法により、非侵襲的に肺循環系が右室に与える後負荷を総合的に評価することができれば、右室機能障害に至る前段階での左心不全患者のリスク評価が可能となり、早期治療に貢献するとともに、予後改善につながる可能性がある。

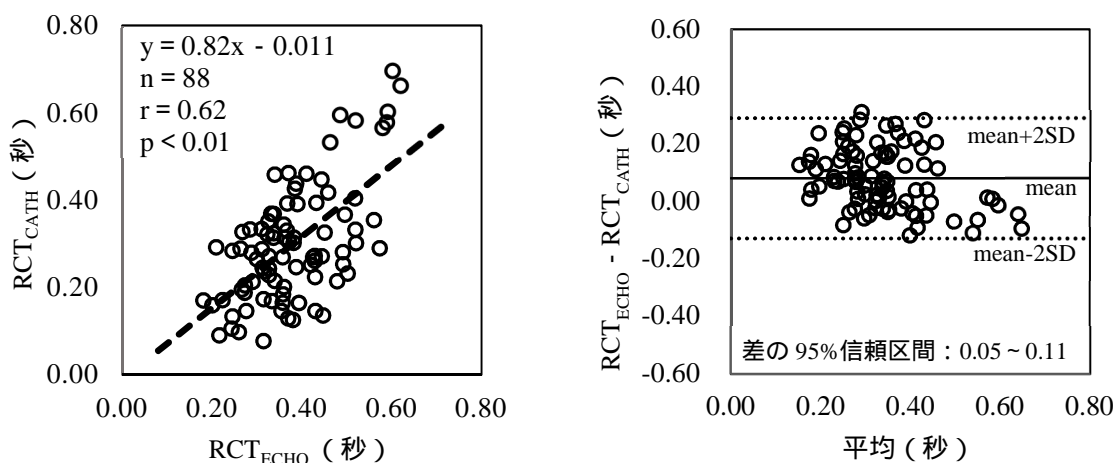


図1. 心エコー法による  $RCT_{ECHO}$  と右心カテーテル法による  $RCT_{CATH}$  の関係  
Pearsonの相関回帰分析（左）とBland-Altman解析（右）

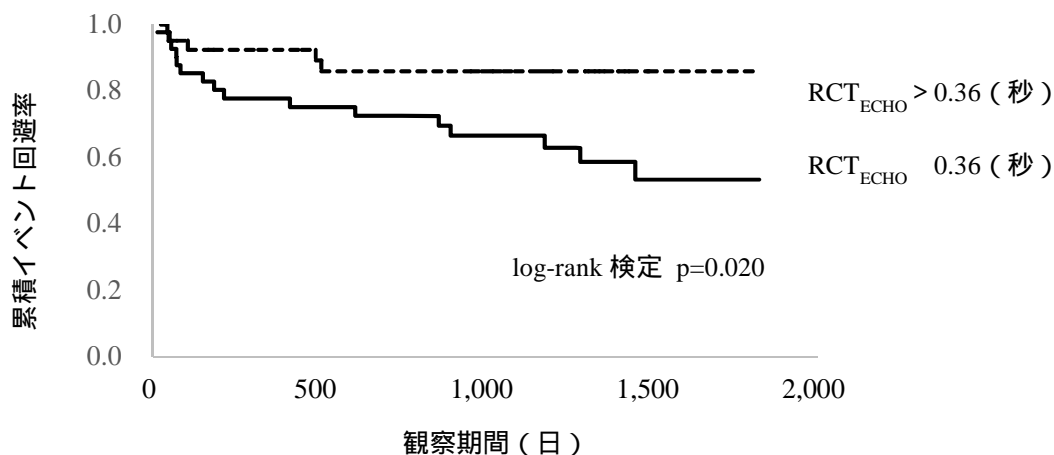


図2.  $RCT_{ECHO}$  が長い群と短い群によるKaplan-Meier分析の結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相庭美穂、加賀早苗、村山迪史、岡田一範、三神大世、中鉢雅大、西野久雄、横山しのぶ、石坂 傑、千葉泰之、更科美羽、辻永真吾、永
2. 発表標題 肺動脈弁逆流速度波形計測に基づく新しい抵抗-コンプライアンス時間の推定法
3. 学会等名 心エコー図学会第31回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相庭美穂、加賀早苗、村山迪史、岡田一範、中鉢雅大、西野久雄、横山しのぶ、千葉泰之、岩野弘幸、安西俊久
2. 発表標題 心エコー法による肺動脈弁逆流速度波形計測に基づく新しい右室後負荷の評価法
3. 学会等名 日本超音波医学会第50回北海道地方回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相庭美穂、加賀早苗、村山迪史、岡田一範、三神大世、中鉢雅大、西野久雄、横山しのぶ、石坂 傑、千葉泰之、更科美羽、辻永真吾、永井利幸、岩野弘幸、安斉俊久
2. 発表標題 肺動脈弁逆流速度波形計測に基づく新しい抵抗-コンプライアンス時間の推定法
3. 学会等名 心エコー図学会第31回学術集会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------