

氏名・(本籍)	梅田 有理 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1056 号
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Clinical Implications of Antegrade Diastolic Pulmonary Artery Flow in Adults (成人における肺動脈拡張期前方血流の臨床的意義)

論文審査委員	(主査) 山本 浩史 教授		
	(副査) 久場 敬司 教授	新山 幸俊 教授	

学位論文内容要旨

Clinical Implications of Antegrade Diastolic Pulmonary Artery Flow in Adults

(成人における肺動脈拡張期前方血流の臨床的意義)

梅田有理

研究目的

右室収縮障害は成人の様々な心疾患において予後不良因子であることが知られている。一方で、右室拡張障害が予後に与える影響についての研究は少ない。その一因として、右室拡張障害を反映する心臓超音波指標がないことが考えられる。肺動脈弁の拡張終末期開放と、それに伴って観察される肺動脈拡張期前方血流(Antegrade diastolic pulmonary artery flow: ADPAF)は、小児先天性心疾患患者において右室の拘束性障害を反映する所見として知られている。しかしながら成人ではほとんど注目されていない。そこで本研究では、成人におけるADPAFの原因疾患、発症機序、予後に与える影響を明らかにすることを目的とした。

研究方法

2008年11月から2015年9月まで秋田大学医学部附属病院で心臓超音波検査を施行された23049例のうち、ADPAFを認めた17例を本研究の対象とした。ADPAFは、心臓超音波検査において傍胸骨短軸像肺動脈弁レベルのMモード画像とパルスドップラー画像で検出した。Mモード像において、心電図のP波の直後に肺動脈弁拡張末期開放を認め、さらにカラーMモード像とパルスドップラー像において、肺動脈弁拡張末期開放と同時にADPAFを認めた。肺動脈弁拡張末期開放とADPAFは同時に記録された。同意が得られた7名の患者でSwan-Ganzカテーテルを用いて右心カテーテル検査を行った。一般的な血行動態指標に加えて、肺動脈圧と右室圧の同時圧測定を行った。患者のフォローアップを2020年10月まで行った。Endpointは全死亡、左室補助人工心臓の装着、心不全入院とした。

研究成績

ADPAFは23049人のうち17人(0.07%)に認められた。17名のうち、59%が

男性で、年齢は 51.9 ± 19 才であった。17名の基礎疾患の内訳は、先天性心疾患が5名(29.4%)、心膜疾患が4名(23.5%)、重度肺動脈弁逆流症が2名(11.7%)であった。New York Heart Association functional class III、IVで利尿薬投与を受けていた患者が5名(29.4%)いた。心房細動の患者はいなかった。右心カテーテル検査において、7名全員にdip and plateauがみられた。ADPAFのメカニズムを明らかにするために、右室肺動脈同時圧測定を行ったところ、右室拡張期圧が上昇しており、心房収縮期に肺動脈圧を凌駕していた。ADPAFは右室拘束性障害を反映していると示唆された。ADPAFを認める患者において、拡張末期の右室はそれ以上血液が流入することができない導管状になっており、そこに右房収縮が起こって右室圧が上がることによってADPAFが出現すると考えられた。フォローアップ期間の平均は36か月であった。経過中に4名が死亡し、1名は左室補助人工心臓を装着され、2名が心不全による入院をした。多くのイベントは2か月以内に起こった。イベントを発症した群としていない群の間に左室駆出率の有意差は認めなかった(52.7 ± 18 vs. $59.3 \pm 14\%$, $P=0.41$)。一方、三尖弁輪収縮移動距離(Tricuspid annular plane systolic extrusion:TAPSE)はイベントを発症した患者群で有意に低かった(8.76 ± 2.8 vs. 16.2 ± 3.4 mm, $P<0.001$)。そこで、ADPAF患者をTAPSEで2群に分けて検討した。TAPSE<17mmの右室機能低下群12名とTAPSE \geq 17mmの右室機能保持群4名に分けて検討したところ、年齢、性別、血液生化学所見、利尿薬の使用およびTAPSEと右室面積変化率を除いた心臓超音波検査に有意差はなかった。Kaplan-Meier生存曲線では右室機能低下群で予後不良であった($P<0.05$, long-rank test)。

結論

ADPAFは右室拘束性障害を反映し、右室機能低下症例においては予後不良を示唆する。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 山本 浩史

申請者： 梅田 有理

論文題名： CLINICAL IMPLICATIONS OF ANTEGRADE DIASTOLIC PULMONARY ARTERY FLOW IN ADULTS
(成人における肺動脈拡張期前方血流の臨床的意義)

要旨

＜目的＞成人における右室拡張障害が予後に与える影響についての研究は少ない。心臓超音波検査で評価が可能な肺動脈弁の拡張終末期開放と肺動脈拡張期前方血流（ADPAF）は右室拘束性障害を反映するが、長期にわたる右室容量負荷が右室や左室の機能に与える影響は不明である。本研究では、成人における ADPAF の原因疾患、発症機序、予後に与える影響を明らかにすることを目的とした。＜方法＞2008 年 11 月から 2015 年 9 月まで心臓超音波検査が施行された 23049 例のうち、ADPAF 17 例を対象とした。ADPAF は、心臓超音波検査において傍胸骨短軸像肺動脈弁レベルの M モード画像とパルスドップラー画像で検出した。うち 7 名の患者で右心カテーテル検査を行った。一般的な血行動態指標に加えて、肺動脈圧と右室圧の同時圧測定を行った。フォローアップを 2020 年 10 月まで行った（Endpoint：全死亡、左室補助人工心臓の装着、心不全入院）。＜結果＞ADPAF 17 名（うち先天性心疾患：5 名、心膜疾患：4 名、重度肺動脈弁逆流症：2 名、利尿薬を要する心不全：5 名、心房細動：0 名）であった。右心カテーテル検査を受けた 7 名全員に dip and plateau がみられ、右室拡張期圧の上昇と共に、心房圧は収縮期に肺動脈圧を凌駕していた。ADPAF は右室拘束性障害を反映していると示唆された。フォローアップ期間（平均：36 か月）中のイベントは、死亡は 4 名、左室補助人工心臓 1 名、心不全入院が 2 名であった。非イベント群と比較し、イベント群は左室駆出率に有意差はないが、三尖弁輪収縮移動距離（TAPSE）が有意に低かった（ $16.2 \pm 3.4\text{mm}$ vs. $8.76 \pm 2.8\text{mm}$ 、 $P<0.001$ ）。ADPAF の生存 16 名を右室機能低下群（TAPSE $<17\text{mm}$ ）12 名と右室機能保持群（TAPSE $\geq 17\text{mm}$ ）4 名を比較すると、右室機能低下群では右室面積変化率（%FAC）が有意に低く、Kaplan-Meier 生存曲線で予後不良であった（ $P<0.05$ ）。

＜結論＞ADPAF の発生機序は右室機能が低下し拡張末期において血液流入を許容しない導管状になるためであり、右房収縮時の右室圧上昇が ADPAF の出現に寄与する。ADPAF は右室拘束性障害を反映し、右室機能低下例は予後不良である。

1) 斬新さ

右室収縮障害は成人の様々な心疾患において予後不良因子であるが、右室拡張障害と予後に関する研究は少ない。その理由は右室拡張障害を反映する適切な心臓超音波指標がないためである。本研究では、小児先天性心疾患における右室の拘束性障害を反映する ADPAF が成人に応用され、その着想は斬新であり今後の心機能評価の発展に寄与する可能性が大きい。

2) 重要性

心臓超音波検査上の右室拡張障害の確認方法として ADPAF が適切に評価されれば、右室拡張障害合併例に対する今後の治療戦略上の大きな一助となる。つまり様々な病態における血行動態と予後を右室拡張障害の点から解析可能となることで、新しい治療方法の発見や現行治療法の改善に資する可能性がある。また左心不全例においては右室拡張障害合併の病態が明らかとなり、高齢社会における心不全治療の今後の発展が期待できることから極めて重要な研究である。

3) 研究方法の正確性

本研究では心臓超音波検査と心電図、さらに右心カテーテル検査を用いて右室機能の諸指標が評価され、より綿密に右室拡張障害における ADPAF の発生機序を検討している。血行動態の評価として重要な指標を選択し、それらに関し正確な測定と適切な統計処理によって検討がなされ、得られた結果に対する解釈の科学的な裏づけとなっている。

4) 表現の明瞭さ

文章（英文）表現は適切（well-written）であり、明白にかつ簡潔に結論が導き出され理解しやすい内容となっている。研究テーマ、目的、方法、結果、考察は正しく記載されていると判断する。複雑な内容を簡潔にまとめており、読者にとって容易に理解できる記述となっている。以上の点から、本論文は学位を授与するに充分値する研究内容と判定する。