

論文の内容の要旨

論文題目 非虚血性拡張型心筋症における心エコー図での右心機能評価に関する検討

氏名 石渡 惇平

【背景】

非虚血性拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy ; DCM) は左室の拡大と左室収縮能の低下により定義される疾患である。最近では左室収縮能だけではなく右室収縮能が DCM の予後予測因子として報告されており、簡便に繰り返し施行可能な心エコー図による右心機能評価が注目されている。

心エコー図検査による右心機能評価には、右室面積変化率 (fractional area change ; FAC)、三尖弁輪収縮期移動距離 (tricuspid annular plane systolic excursion ; TAPSE) や、スペックルトラッキング法による右室長軸ストレイン (right ventricular longitudinal strain ; RVLS) などがあり、それぞれ利点、欠点が存在する。そのため複数の指標を用いて包括的に右心機能进行评估するのが理想的であるが、それらの指標のうち、どの指標を組み合わせるのが良いかは現段階ではよくわかっていない。

また、右心機能評価全体の問題点として右室の後負荷依存性がある。右室は左室と比べて後負荷の影響を強く受けやすく、右室にとっての後負荷である肺動脈圧が上昇すると右室一回拍出量は大きく低下する。そのため、心不全患者の右心機能指標の低下が後負荷の増大による見かけ上の低下なのか、右室心筋自体の障害による値の低下なのかを判断するのは難しい。

後負荷の存在下で右室自体の心筋障害がどの程度進行しているかを評価する方法は現時点では確立されていないが、それを推定する方法として右室-肺動脈連関 (right ventricular-pulmonary artery coupling ; RV-PA coupling) や右室仕事係数 (right ventricular stroke work index ; RVSWI) の概念が提唱されている。昨今ではこれらを心エコー図で代用する指標として、TAPSE/肺動脈収縮期圧 (pulmonary artery systolic pressure ; PASP) (RV-PA coupling の指標)、TAPSE×三尖弁逆流圧較差 (tricuspid regurgitation pressure gradient ; TRPG) (RVSWI の指標) などの有用性が報告されている。

上記のように心エコー図検査による右心機能評価に対して様々な試みが行われているが、DCM 患者においてどの単独右心機能指標を組み合わせるとより効率的に病態評価や予後予測を行えるか、RV-PA coupling および RVSWI を心エコー図検査で表した指標が有用かどうか、有用であればどの右心機能指標を計算式に使うのが良いかはまだ十分にわかっていない。そこで我々はそれらを明らかにするため本研究を行った。

【方法】

2011 年 1 月から 2017 年 12 月に当院で心エコー図検査を行った 109 人の DCM 患者を

対象に後方視的解析を行った。左室駆出率 (LV ejection fraction ; LVEF) < 40%であり、有意な冠動脈狭窄がなく、心筋生検により特異的な心筋症や急性期の心筋炎を除外した症例を DCM と定義し、一年以内の左室補助人工心臓植え込みあるいは総死亡をイベントと定義した。

右心機能は FAC、TAPSE、RVLS により評価した。スペックルトラッキング法はオフライン計測で行い、右室自由壁の縦方向の収縮期最大ストレイン値を RVLS として使用した。各右心機能指標を測定した後、RV-PA coupling 指標として、それぞれの右心機能指標を PASP で割った FAC/PASP、TAPSE/PASP、RVLS/PASP を算出した。また、RVSWI 指標として、それぞれの右心機能指標に TRPG をかけた FAC×TRPG、TAPSE×TRPG、RVLS×TRPG を算出した。

右心機能とイベントの関係を評価するため、Cox 回帰分析を用いた単変量解析、多変量解析を行った。多変量解析に際して 3 つのモデルを作成した。Model 1 は臨床的に重要と思われる最低限の因子 (年齢、性別、BMI、LVEF) により右心機能指標をそれぞれ個別に補正したモデルである。Model 2 は統計学的に重要と思われる因子 (単変量解析で p 値 0.05 未満となった因子) により補正したモデルである。Model 3 は Model 1 と Model 2 で選択された因子を合わせた因子により補正したモデルである。それぞれの右心機能指標、RV-PA coupling 指標、RVSWI 指標の予後予測能を比べるため、受信者動作特性曲線 (receiver operating characteristic curve ; ROC 曲線) を描出し、ROC 曲線下面積 (area under the curve ; AUC) を求めた。右心機能指標の組み合わせの評価には Cox 回帰分析によるハザード比を使用した。それぞれの右心機能指標のカットオフ値は前述した ROC 曲線から求めた。イベント発生と時間経過の関係を見るために Kaplan-Meier 曲線を記載した。すべての解析において、p 値 0.05 未満を統計学的に有意な値とみなした。

【結果】

心エコー図検査施行日から一年間の間で、41 人 (37.6%) の患者にイベントが発生した。患者全体の LVEF 平均値は 21.9%、FAC 中央値は 27.0%、TAPSE 中央値は 15.0mm、RVLS 中央値はそれぞれ 12.5%であった。

Cox 回帰分析による単変量解析では、右心機能指標に関しては FAC、TAPSE、RVLS、FAC/PASP、TAPSE/PASP、RVLS/PASP、FAC×TRPG、RVLS×TRPG が一年イベントの予後関連因子となった。それ以外の指標に関しては、年齢、Body mass index (BMI)、ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association ; NYHA) 分類、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、ヘモグロビン値、利尿剤の使用の有無、LVEF、中等度以上の僧帽弁逆流 (mitral regurgitation ; MR) の有無、左房容積係数、TRPG、PASP が予後関連因子となった。

Cox 回帰分析による多変量解析はそれぞれの右心機能指標で個別に行った。Model 1 では、FAC、TAPSE、RVLS、FAC/PASP、TAPSE/PASP、RVLS/PASP、FAC×TRPG が予後関連因子として選択された。Model 2 では、年齢、BMI、NYHA 分類、収縮期血圧、

脈拍、ヘモグロビン値、利尿剤の使用の有無、LVEF、中等度以上の MR の有無、左房容積係数で補正を行い、FAC、TAPSE、RVLS、FAC/PASP、RVLS/PASP、FAC×TRPG が予後関連因子として選択された。Model 3 では、Model 2 による補正と同じ右心機能指標が予後関連因子として選択された。

次に、単独右心機能指標と RV-PA coupling 指標、RVSWI 指標の予後予測能を ROC 曲線で AUC を求めて比較した。FAC と FAC/PASP を比べると予後予測能に有意な差はなかった (0.78 vs. 0.77, $p = 0.70$)。TAPSE と TAPSE/PASP を比べても同様の結果であった (0.70 vs. 0.73, $p = 0.43$)。また、RVLS と RVLS/PASP に関しても同様であった (0.73 vs. 0.75, $p = 0.66$)。FAC と FAC×TRPG を比較すると、FAC×TRPG の AUC が有意に低値となった (0.78 vs. 0.65, $p = 0.007$)。単独右心機能指標 (FAC、TAPSE、RVLS) 同士の AUC についても比較を行ったが、AUC の有意な差は認めなかった。RV-PA coupling 指標においても同様の結果となった。

最後に、単独右心機能指標の組み合わせによるハザード比を測定した。FAC と RVLS で層別化した場合、FAC の障害かつ RVLS の障害が起きている群は、FAC の障害もしくは RVLS の障害が起きている群と比べ、有意にハザード比が上昇していた (11.28 vs. 3.36, $p < 0.001$)。FAC と TAPSE で層別化した場合、FAC と TAPSE がともに障害されている群は FAC と TAPSE どちらか一方が障害されている群と比べ有意なハザード比の上昇を認めなかった (7.21 vs. 3.79, $p = 0.08$)。TAPSE と RVLS の層別化でも有意な差を認めなかった (6.87 vs. 3.16, $p = 0.08$)。Kaplan-Meier 曲線を記載したところ、90 日以内の早期に多くのイベントが発生しており、それは右心機能低下例で顕著であった。

【結論】

FAC、TAPSE、RVLS は他の臨床的指標で補正した後も、重症 DCM 患者における予後関連因子であったが、右心機能指標を PASP で割った RV-PA coupling 指標は単独右心機能指標と比べ、より良い予後関連因子とならなかった。また、右心機能指標に TRPG をかけた RVSWI 指標も単独右心機能指標と比べ、より良い予後関連因子とならなかった。

一方、FAC と RVLS の組み合わせは FAC と RVLS 単独の評価と比べてより良い予後予測能を示した。FAC と RVLS の複合評価で、より重症な DCM 患者を抽出することが可能と思われた。