

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Effect of balloon pulmonary angioplasty on cardio ankle vascular index and biventricular remodeling in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension
別タイトル	慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるバルーン肺動脈形成術のcardio ankle vascular index および両心室リモデリングに対する効果
作成者（著者）	佐藤, 修司
公開者	東邦大学
発行日	2024.02.21
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：池田隆徳 / タイトル：Effect of balloon pulmonary angioplasty on cardio ankle vascular index and biventricular remodeling in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / 著者：Shuji Sato, Takuro Ito, Tsuyoshi Tabata, Akihiro Ogawa, Atsuhito Saiki, Kazuhiro Shimizu / 掲載誌：Frontiers in Cardiovascular Medicine / 巻号・発行年等：10: 1325846, 2023
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2987号
学位記番号	乙第2822号
学位授与年月日	2024.02.21
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD82476803

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

佐藤修司より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2822 号

学位申請者 : 佐 藤 修 司

学位論文 : Effect of balloon pulmonary angioplasty on cardio-ankle vascular index and biventricular remodeling in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

(慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるバルーン肺動脈形成術の cardio-ankle vascular index および両心室リモデリングに対する効果)

著 者 : Shuji Sato, Takuro Ito, Tsuyoshi Tabata, Akihiro Ogawa, Atsuhito Saiki, Kazuhiro Shimizu

公表誌 : Frontiers in Cardiovascular Medicine 10: 1325846, 2023
DOI: 10.3389/fcvm.2023.1325846

論文内容の要旨 :

背景・目的: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH)は肺動脈内の器質性血栓を主病因とする、国の定める難病指定疾患である。近年、外科的肺動脈内膜摘除術に加えて、低侵襲治療であるバルーン肺動脈形成術(balloon pulmonary angioplasty : BPA)が標準治療として確立された。治療法の発達により CTEPH の予後は劇的に改善したが、その病態には依然として不明な点が多い。Cardio-ankle vascular index(CAVI)は測定時の血圧に依存しない血管弾性指標で、器質的動脈硬化だけでなく血管平滑筋の収縮および弛緩による血管機能も反映する。このため、CAVI は血管機能や左室後負荷の指標としての特性をもつ。我々は CAVI が高値であった CTEPH 患者に BPA を行い、CAVI の改善と共に両心室リモデリングに成功した症例を報告した。この症例から、CAVI が心血管連関を通じて CTEPH の病態で重要な役割を果たしていると考えられたが、その詳細は明らかではなかった。そこで、心血管連関の観点から、CAVI の CTEPH における役割を明らかにすることを目的に本研究を行った。

対象・方法: 2017 年 4 月から 2022 年 12 月までに東邦大学医療センター佐倉病院で BPA を施行された CTEPH 患者を対象とした。

CTEPHの診断は、平均肺動脈圧(mean pulmonary artery pressure: mPAP) >20mmHg、肺動脈楔入圧 ≤15mmHg、造影CTまたは肺動脈造影での器質化血栓の同定によってなされた。BPA前後のCAVI、右心カテーテル検査による循環動態指標[mPAP、肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance: PVR)、心拍出量(cardiac output: CO)など]、心エコーによる心室リモデリング指標[右室拡張末期面積(right ventricular end-diastolic area: RVEDA)、右室収縮末期面積(right ventricular end-systolic area: RVESA)、左室拡張末期容積(left ventricular end-diastolic volume: LVEDV)、左室収縮末期容積(left ventricular end-systolic volume: LVESV)]を評価した。また、 Δ CAVIと関連する因子を、各指標の変化との相関から評価した。

結果: 合計23人のCTEPH患者を本研究対象とした。BPA後、mPAP、PVRは有意に低下し、COは有意に増加した[表記は中央値(四分位範囲)。mPAP: 34 (26-45) mmHg → 20 (19-24) mmHg, $p < 0.0001$ 、PVR: 6.5 (4.5-12.0) Wood units → 3.0 (2.5-3.9) Wood units、CO 3.6 (2.8-4.3) L/min → 4.0 (3.2-4.6) L/min]。CAVIは9.4 (8.0-10.3)から8.3 (7.5-9.6)に有意に低下した($p = 0.004$)。同時に、右室面積は縮小し、左室容積は増加した[RVEDA: 13.0 (11.2-18.0) cm^2 → 12.0 (10.3-14.0) cm^2 , $p = 0.12$ 、RVESA 9.0 (6.0-14.0) cm^2 → 7.0 (6.0-9.0) cm^2 、LVEDV 61 (40-77) mL → 75 (57-89) mL, $p = 0.01$ 、LVESV 16 (11-22) mL → 22 (16-28) mL, $p < 0.0001$]。BPA前後での Δ CAVIは、 Δ mPAPと有意に相関し($r = 0.45$, $p = 0.03$)、右室面積変化および左室容積変化と有意に相関した(vs Δ RVESA: $r = 0.46$, $p = 0.03$ 、 Δ RVESA: $r = 0.59$, $p = 0.003$ 、 Δ LVEDV: $r = -0.44$, $p = 0.03$ 、 Δ LVESV: $r = -0.31$, $p = 0.16$)。

考察: (1)BPA後にCAVIが低下するメカニズム: 本研究のCTEPH患者におけるCAVIの中央値は9.4で、健常群(70-75歳において、男性 9.35 ± 1.0 、女性 8.71 ± 0.74)より高値であった。一般的にCAVIの上昇は動脈硬化の進行を意味するが、BPA後に肺高血圧症の改善と共にCAVIが低下したことを考慮すると、CTEPHでのCAVI上昇は血管収縮による機能的血管弾性の亢進が主要因と考えられる。すなわち、BPAによる肺高血圧症の改善により血管収縮反応が軽減され、CAVIが低下したと考えられる。(2)CAVIと両心室リモデリングとの関係: CTEPHでは右室後負荷の上昇により右室が拡大し、左室を圧排することで両心室リモデリングが生じる。さらに、CAVI上昇が左室に対する後負荷上昇となり、左室リモデリングをさらに進行させる可能性がある。BPAにより右室後負荷が軽減し右室が縮小し、圧排が軽減された左室は拡大する。加えて、BPA後のCAVI低下により左室後負荷が軽減し、左室拡大が更に促進される。(3)CTEPH治療におけるCAVIの臨床的意義: 本研究において、 Δ CAVIと Δ mPAPが有意に相関したことから、CAVIを測定することで非侵襲的にCTEPH治療の効果を推定できる可能性がある。また、肺血管拡張薬もCAVIを低下させる可能性があり、BPAと組み合わせることで更なるCAVI改善に繋がり、予後改善に有用である可能性がある。

結論: CTEPHにおいて、BPAにより血行動態改善と共にCAVIが改善した。CAVIの変化は肺動脈圧変化と両心室リモデリングに関連し、CAVIが両心室リモデリングを通じてCTEPHの病態で重要な役割を果たしていると考えられた。CTEPH診療においてCAVIを評価することは、CTEPHの病態把握や治療効果判定に有用である可能性があり、心血管連関の観点から新たな知見を提供し、更なるCTEPHの病態解明に繋がると考える。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2822 号	氏 名	佐 藤 修 司
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	諸 井 雅 男
	副 査	本 村 昇
	副 査	南 木 敏 宏
	副 査	弘 世 貴 久
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>近年、難病疾患とされる慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH)に対して、病態および心機能改善のため、外科的な肺動脈内膜摘除術ではなく、低侵襲であるバルーン肺動脈形成術(balloon pulmonary angioplasty : BPA)を施行するケースが徐々に増えている。そこで申請者らは、BPA が施行された CTEPH 患者において、血管機能や左室後負荷を反映する血管弾性指標の cardio-ankle vascular index (CAVI)を測定し、CAVI が心血管連関を通じて CTEPH の病態に対してどのような役割を果たすかについて本研究で検討した。</p> <p>対象は、2017 年 4 月から 2022 年 12 月までに東邦大学医療センター佐倉病院において、BPA が施行された CTEPH 患者 23 例であった。BPA 前後の CAVI、右心カテーテル検査による循環動態指標、心エコーによる心室リモデリング指標（右室面積と左室容積）を後ろ向きに評価した。その結果、BPA 後に平均肺動脈圧(mean pulmonary artery pressure : mPAP)と CAVI は有意に低下した (mPAP : 34 (26-45) mmHg → 20 (19-24) mmHg, $p < 0.0001$; CAVI : 9.4 (8.0-10.3) → 8.3 (7.5-9.6), $p = 0.004$)。さらに BPA 後に、右室面積は縮小し、左室容積は増加し、両心室のリモデリングを認めた。BPA 前後で、ΔCAVI は ΔmPAP と有意に相関し ($r = 0.45$, $p = 0.03$)、右室拡張末期面積(right ventricular end-diastolic area : RVEDA)、左室拡張末期容積(left ventricular end-diastolic volume : LVEDV)の変化も有意に相関した (ΔRVEDA : $r = 0.46$, $p = 0.03$; ΔLVEDV : $r = -0.44$, $p = 0.03$)。以上のように、CTEPH 患者では BPA を行うことによって血行動態および CAVI が改善され、CAVI の変化は肺動脈圧変化と両心室リモデリングに関連することが示された。この結果から、申請者らは CAVI が両心室リモデリングを通じて CTEPH の病態に重要な役割を果たすと結論づけた。</p> <p>2024 年 1 月 22 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。CTEPH の診断基準をどう取り扱ったのか、動脈硬化を有する患者が多かったのか、CAVI は機械的異常あるいは機能的異常のどちらを反映するのか、CAVI は動脈系のみならず静脈系の異常も反映するのか、CTEPH 治療薬が結果に影響を与えていなかったか、mPAP 値と CAVI 値に相関性はあったのか、CAVI 施行における倫理的な配慮はなされていたかなど、主査および副査からのすべての質問に対して、申請者は適切に返答した。なお、論文の倫理に関する記載において、一部誤りがあることが指摘されたが、雑誌社が corrigendum として正しい内容に訂正して掲載し、適切に修正されたことをすべての学位審査委員で確認した。</p> <p>CTEPH 患者において CAVI を評価した本研究は、CTEPH の病態把握と BPA の治療効果の判定において有益であり、加えて心血管連関の観点からも新たな知見を提供しており、その臨床的意義は高く学位に値するとの結論に達した。</p>		