

経皮的肺動脈形成術後の慢性血栓塞栓性肺高血圧症の運動耐容能に関する解析

研究分担者 伊波巧

杏林大学 医学部循環器内科 学内講師

研究要旨

背景：運動誘発性肺高血圧症は、安静時肺動脈圧は正常にもかかわらず、労作時の息切れを呈し、運動能力が低下する慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者(CTEPH)にしばしば認められる。ただし、運動誘発性肺高血圧症と運動能力の関係は不明である。ここでは、運動誘発性肺高血圧症が、バルーン肺動脈形成術(BPA)後の正常化した安静時血行動態の慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の運動能力と換気効率に関連性について調査した。

方法：BPA(年齢 63 ± 14 歳;男性/女性 $62/187$)によって正常化した安静時の平均肺動脈圧(<25 mmHg)と肺動脈楔入圧(<25 mmHg)のCTEPHの249人例を対象とし、右心カテーテル留置下で心肺運動負荷試験を行った。運動中の平均肺動脈圧-心拍出量(PAP-CO)を複数のポイントでプロットし計測し、運動誘発性肺高血圧症は、 $PAP-CO \text{ slope} > 3$ と定義した。

結果：安静時肺血管抵抗は、運動誘発性肺高血圧症群($n=116$)の方が非運動誘発性肺高血圧症群($n=133$)よりも有意に高かった。前者のグループでは、より低い最大酸素消費量(13.5 ± 3.8 対 16.6 ± 4.7 mL/min/kg、 $p < 0.001$)であった。mPAP-CO slopeは、ピーク酸素消費量と負の相関があり($r = -0.45$ 、 $p < 0.001$)、 VE/VCO_2 slopeと正の相関があった($r = 0.39$ 、 $p < 0.001$)。

結論：安静時正常肺動脈圧で運動誘発性肺高血圧であるCTEPHでは、運動能力と換気効率の低下が観察された。

A. 研究目的

BPAを含むCTEPH治療の進歩に伴い、多くの症例で血行動態と平均肺動脈圧(PAP)の正常化が達成されている。しかし、BPA後に安静時PAPが正常化しているにもかかわらず、運動中の息切れと運動耐容能低下を認める症例がある。これらの患者では、運動中のPAPに対する異常な反応が、BPA後、および肺動脈内膜切除術(PEA)後に観察されます。安静時PAP 25mmHg未満で、運動時心拍出量(CO) 10 L/minで平均PAP 30 mmHgを超える場合に運動誘発性肺高血圧症として定義される。BPA後のCTEPHおよび運動誘発性PH症例の予後、自然史、および臨床的特徴はまだ明らかにされていない。この研究は、BPA後の正常化された安静時血行動態のCTEPH患者の運動誘発性PHが運動耐容能と換気効率にどのように関連しているか調査した。

B. 研究方法

2012年5月から2019年8月の間にBPAによる治療後に右心カテーテル留置下心肺運動試験を施行したCTEPH症例を、この研究の対象とした。安静時PAP 25 mmHg以上および/またはPAWP >15 mmHgの症例は除外した。安静時のPAPおよびPAWPが正常な患者のうち、運動PAWPが上昇している患者は分析から除外した。最大酸素摂取時のPAWP >25 mmHgの症例は、運動誘発性の後毛細血管性PHと診断した。

右心カテーテル留置下心肺運動試験は、右心カテーテルを右内頸静脈留置し、ランププロトコルに従って、サイクルエルゴメーターを使用して、仰臥位で症候限界性に実施した。6秒ごとに負荷を上げ、酸素消費量(VO_2)、二酸化炭素排出量(VCO_2)、および分時換気量(VE)を測定した。心拍数、橈骨動脈に直接記録された動脈血圧、および心電図継続的にモニタリングした。PAPとPAWPも毎分毎に測定した。心拍出量(CO)

はフィック法で測定した。PAP-CO slope は、最小二乗線形回帰を使用して、PAP と CO のマルチポイントプロットから計算した。運動 PH は、10 L/min の CO で PAP-CO slope >3 および/または PAP >30 mmHg と定義した。

C. 研究結果

右心カテーテル留置下心肺運動負荷試験を受けた 375 例のうち、48 人は安静時の高い PAP および/または PAWP のために除外し、17 人は機械的技術的困難のため、12 人は不十分な運動負荷量のため除外した。安静時正常 PAP と PAWP の 299 例のうち、50 人が最大酸素摂取時に PAWP の上昇を示し、除外した。最終的に 249 例 (年齢、63±14 歳、男性/女性、62/187) で分析した。運動誘発性 PH グループは 116 人例で、非運動誘発性 PH グループには 133 例となった。安静時血行動態は正常で、運動時の呼吸困難および運動時の異常な血行動態を有する 32 例は、追加の BPA を施行した。運動誘発性 PH グループの患者 (n=116) は非運動誘発性 PH グループ (n=113) よりも年齢が高く、BNP レベルが高く、CO が低く (4.6±1.3 vs. 5.1±1.6 L/min, p=0.002)、PVR が高かった (2.5±1.0 vs. 2.0±0.9 wood unit, p<0.001)。非運動誘発性 PH グループよりも運動誘発性 PH のグループで、在宅酸素療法使用 (34% vs. 20%, p = 0.012) および PEA 歴 (15% vs. 4%, p=0.003) が多かった。BPA セッション数は、2 群間で有意差はなかった。運動誘発性 PH グループでは、WHO 機能クラスが有意に高く、6 分間の歩行距離が短かった (432±102 対 462±105 m, p = 0.024)。可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤 (SGCS) の処方率は、運動 PH 群の方が非運動 PH 群よりも有意に低かった (34%対 20%, p=0.012)。すべての研究患者は抗凝固剤を服用していた。平均最大 VO₂ は 14.4±3.9 mL/min/kg で、呼吸商は 1.06±0.10 であり、ほぼ最大量の負荷がかかっていた。運動時 PAP は、運動誘発性 PH グループの方が非運動誘発性 PH グループよりも高かった (AT : 40±8 vs. 34±6 mmHg, p<0.001; peak VO₂ : 44±8 vs. 37±7 mmHg, p<0.001)。運動時 CO は、運動誘発性 PH グループの方が非運動誘発性 PH グループよりも有意に低かった (AT : 8.2±2.1 vs. 10.9±3.2 L/min, p<0.001; peak VO₂ : 9.0±2.4 vs. 12.6±3.8 L/min, p<0.001)。AT での VE/VCO₂ は、運動誘発性 PH グループで有意に増加した (42.7±8.3 vs. 39.3±7.1, p = 0.001) が、PaCO₂ は両グループ間で類似していた。運動誘発性 PH グループでは、peak VO₂ (13.5±3.8 vs. 16.6±4.7 mL/min/kg, p<0.001) はより低く、また VE vs. VCO₂ slope (39.7±9.0 vs. 35.2±7.5, p<0.001) は大きかった。peak VO₂ は PAP-CO slope と負の相関があり (r=-0.45, p<0.001)、VE vs. VCO₂ slope は、PAP-CO slope と正の相関があった (r=0.39, p<0.001)。

D. 考察

本研究では、安静時 PAP 正常値で、運動誘発性 PH を有する BPA 後の CTEPH の患者において、運動能力および換気効率の障害が観察されることを明らかにした。PAP-CO slope >3.0 は、運動時の PAP と CO の連続測定に基づいて線形相関していると定義されており、運動に対する異常な肺血管応答を反映しています。心エコー検査によってスクリーニングされた運動誘発性 PH は、結合組織病の患者の早期 PH を検出できる。肺動脈高血圧症 (PAH) または CTEPH の患者では、運動中の肺動脈圧と血流の関係は、疾患の重症度と予後を予測する確立されたマーカーと相関するため、運動誘発性 PH は肺血管障害を示している可能性がある。PAP が 17~20 mmHg まで増加すると、身体能力が低下し、PAP が 21~24 mmHg まで上昇すると、通常の PAP と比較して死亡率が増加すると独立した予後予測因子として報告されている。私たちの研究では、運動誘発性 PH グループの平均 PAP は 19 mmHg であった。安静時 PAP が同じ値であっても、CO から影響を受け変動するため、PVR を考慮して評価する必要がある。今回の症例では、運動誘発性 PH グループの安静時 PVR は非運動 PH グループよりも有意に高かった。

BPA と PEA は、CTEPH 患者の予後と生活の質を大幅に改善する。ただし、手術を受けた一部の患者では、安静時 PAP および PVR が正常化したにもかかわらず、運動能力は低下している。PEA 後も労作性呼吸困難症状を呈する患者では、PVR の増加と肺コンプライアンスの低下を特徴とする運動に対する異常な肺血

管応答を示すと報告されている。運動誘発性 PH は、PEA 後の正常化された CTEPH 患者の運動耐容能低下に関連する 1 つの要因である。CTED 例の運動能力は、対照被験者と比較して、CTED および CTEPH の患者でそれぞれ 29% および 57% 減少していたと報告されている。運動耐容能と心臓予備能の観点からの CTED の臨床表現型は、正常と CTEPH の間にあると考えられています。我々は、CTED に BPA を施行し、運動耐容能と換気効率が改善することを報告した[。これは、運動誘発性 PH を伴う CTED に対して BPA が有効である可能性を示した。BPA または PEA 後に CTEPH の患者が運動誘発性 PH を伴っている場合、運動耐容能と換気効率を改善するという観点から、追加の治療が有効である可能性がある。

E. 結論

安静時正常肺動脈圧で運動誘発性肺高血圧である CTEPH では、運動能力と換気効率の低下が観察された。

F. 研究発表

1. 論文

Kikuchi H, Goda A, Takeuchi K, Inami T, Kohno T, Sakata K, Soejima K, Satoh T. Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2020;56:1901982.



Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty

Hanako Kikuchi, Ayumi Goda, Kaori Takeuchi, Takumi Inami, Takashi Kohno, Konomi Sakata, Kyoko Soejima and Toru Satoh

Affiliation: Dept of Cardiovascular Medicine, Kyorin University Hospital, Tokyo, Japan.

Correspondence: Ayumi Goda, Dept of Cardiovascular Medicine, Kyorin University Hospital, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. E-mail: ayumix34@yahoo.co.jp

う
+



@ERSpublications

Impaired exercise capacity and ventilatory efficiency were observed in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after BPA who had normalised pulmonary arterial pressure at rest but exercise pulmonary hypertension <https://bit.ly/2JujDh1>

Cite this article as: Kikuchi H, Goda A, Takeuchi K, *et al.* Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2020; 56: 1901982 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01982-2019>].

ABSTRACT

Introduction: Exercise pulmonary hypertension is common in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) who experience shortness of breath during exercise and reduced exercise capacity despite normalised pulmonary arterial pressure (PAP) at rest; however, the relationship between exercise pulmonary hypertension and exercise capacity remains unclear. Here we aimed to determine whether exercise pulmonary hypertension is related to exercise capacity and ventilatory efficiency in CTEPH patients with normalised resting haemodynamics after pulmonary balloon angioplasty (BPA).

Patients and methods: In total, 249 patients with CTEPH treated with BPA (mean±SD age 63±14 years; male:female 62:187) with normal mean PAP (mPAP) (<25 mmHg) and pulmonary arterial wedge pressure (≤15 mmHg) at rest underwent cardiopulmonary exercise testing with right heart catheterisation. mPAP–cardiac output (CO) during exercise was plotted using multipoint plots. Exercise pulmonary hypertension was defined by a mPAP–CO slope >3.0.

Results: At rest, pulmonary vascular resistance was significantly higher in the exercise pulmonary hypertension group (n=116) than in the non-exercise pulmonary hypertension group (n=133). Lower peak oxygen consumption (13.5±3.8 *versus* 16.6±4.7 mL·min⁻¹·kg⁻¹; p<0.001) was observed in the former group. The mPAP–CO slope was negatively correlated with peak oxygen consumption (r=−0.45, p<0.001) and positively correlated with the minute ventilation *versus* carbon dioxide output slope (r=0.39, p<0.001).

Conclusions: Impaired exercise capacity and ventilatory efficiency were observed in patients with CTEPH who had normalised PAP at rest but exercise pulmonary hypertension.

Received: 10 Oct 2019 | Accepted after revision: 26 March 2020

Copyright ©ERS 2020