

主論文

Reverse Right Ventricular Remodeling After Lung Transplantation in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Under Combination Therapy of Targeted Medical Drugs

(特異的肺動脈性肺高血圧症治療薬併用療法を受けている肺動脈性肺高血圧症患者における肺移植後の右室リバーズリモデリング)

[緒言]

肺動脈性肺高血圧症 (PAH: pulmonary arterial hypertension) は肺血管抵抗 (PVR: pulmonary vascular resistance) の上昇, 右室機能不全と右心不全を来す進行性かつ予後不良の疾患である。右室拡大, 右室機能不全は PAH の強い予後予測因子とされている。近年, 特異的 PAH 治療薬の併用療法により血行動態の改善が報告されているが, 未だ長期予後は不良である。併用療法後も肺動脈圧や PVR の上昇により右室拡大や右室機能不全, 右心不全に陥った重症 PAH に対しては肺移植 (LTx: lung transplantation) が行われる。従来, LTx 後には速やかに右室後負荷は正常化し, 右室機能も改善することが知られているが, 併用療法後の重症 PAH における右室機能改善については報告されていない。我々は併用療法を受けている重症 PAH における LTx 前後での右室構造と右室機能について検討した。

[方法]

対象

1998 年から 2014 年までに岡山大学病院で LTx を受けた 136 例のうち, 肺高血圧症 (PH: pulmonary hypertension) が 32 例。その内併用療法を受けていた連続 12 例において, LTx 前, 3 カ月後, 12 ヶ月後の血行動態, 右室拡大, 右室機能を後ろ向きに検討した。12 例のうち 9 例が特発性 PAH, 1 例が遺伝性 PAH, 1 例は先天性心疾患に関連した PAH, 1 例が肺静脈閉塞疾患 (PVOD: pulmonary veno-occlusive disease) であった。

特異的肺動脈性肺高血圧症治療薬

全ての症例が特異的 PAH 治療薬 (ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬, エンドセリン受容体拮抗薬, 経口プロスタノイドあるいは持続静注エポプロステノール) による治療を受けており, 経口薬や持続静注エポプロステノールは LTx 後に中止された。

評価項目

LTx 後の LTx 関連合併症と 1 年後の生存率を検討した。

LTx 前, 3 カ月後, 12 ヶ月後の時点での WHO (World Health Organization) 機能分類, 6 分間歩行距離, 血液検査, 心臓カテーテル検査, 心臓超音波検査を後ろ向きに検討した。

統計

データは平均値±標準偏差あるいは中央値 (25-75%) で表記した。LTx 後 1 年での生存率を Kaplan-Meier method and analyzed by log-rank test で検討した。LTx 前後の評価項目は one-way ANOVA with repeated measure followed by post hoc testing with the Tukey HSD を用いて比較検討した。BNP (B-type natriuretic peptide) は Friedman test by post-hoc Bonferroni test を用いて検討した。統計解析ソフトは SPSS statistical software (v24, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いた。

[結果]

LTx 前

男性 6 例, 女性 6 例, 平均年齢は 28 歳 (11-57 歳)。5 例は WHO 機能分類 IV 度, 7 例は待機期間中に IV 度から III 度へ改善。6 分間歩行距離は 300±118 m (n=11)。12 例すべてが併用療法を受けており, 7 例は 2 剤併用療法, 5 例は 3 剤併用療法を受けていた。7 例で持続静注エポプ

ロステノール療法を受けており、使用量の中央値は 99 ng/kg/min (22-158 ng/kg/min)。持続静注エポプロステノール療法を受けていない 5 例は、1 例は拒否、1 例は PVOD、2 例は PVOD 疑い、1 例はエポプロステノールによる間質性肺炎の合併症であった。LTx 方法は 4 例が生体肺移植、8 例が脳死肺移植であった。

周術期合併症と 1 年後予後

5 例で周術期合併症を認め、3 例に再灌流性肺障害・肺水腫、1 例に急性移植肺機能不全、1 例に急性拒絶を認めたが、右心不全は認めなかった。

1 年後予後は PH(n=32)、併用療法を受けていた PAH(n=12)、肺疾患による LTx(n=104)でそれぞれ 90.6%、100%、90.4%であった。3 群間に有意差は認めなかった。1 年後以降では併用療法を受けていた PAH のうち、2 例は LTx 後 380 日目と 454 日目に慢性移植肺拒絶により死亡し、1 例は 1,438 日目に胃癌と全身転移により死亡した。

WHO 機能分類, 6MWD, BNP

LTx 後フォローアップは 3 ヶ月後(平均 2.7 ヶ月後)と 12 ヶ月後(11.7 ヶ月後)に実施した。

WHO 機能分類は LTx 前 3.4 ± 0.5 から 3 ヶ月後 1.4 ± 0.7 ($P < 0.001$ vs. baseline)、12 ヶ月後 1.4 ± 1.0 ($P < 0.001$ vs. baseline)と有意に改善を認めた。6MWD は LTx 前 300 ± 118 m から 12 ヶ月後 444 ± 65 m ($P = 0.006$, $n = 9$)と有意に改善を認めた。BNP は LTx 前 $39.4(26.1-154.7)$ pg/mL から 12 ヶ月後 $67.2(29.5-128.4)$ pg/mL ($P = 0.042$ vs. baseline)と有意差を認めた。

LTx 前後の血行動態

平均肺動脈圧は LTx 前 50 ± 11 mmHg から 3 ヶ月後 16 ± 5 mmHg ($P < 0.001$ vs. baseline)、12 ヶ月後 17 ± 4 mmHg ($P < 0.001$ vs. baseline)と正常化を認め、右房圧と PVR も 3 ヶ月後に正常化を認めた。RVSWI(right ventricular stroke work index)は 3 ヶ月後に正常範囲まで有意な低下を認めた (before vs. 3 months, $P < 0.001$; before vs. 12 months, $P < 0.001$)。LVSWI(left ventricular stroke work index)は LTx 前が有意に低下しており、移植後は有意に上昇を認めた (before vs. 3 months, $P < 0.001$; before vs. 12 months, $P = 0.001$)。心拍数、混合血酸素飽和度、心拍出量、心係数、一回心拍出量はいずれも LTx 前後で有意差を認めなかった。

LTx 前後の右室形態と右室機能

三尖弁圧較差は LTx 前 80 ± 17 mmHg、3 ヶ月後は 18 ± 10 mmHg ($P < 0.001$ vs. baseline)と有意な改善を認め、12 ヶ月後も 20 ± 12 mmHg ($P < 0.001$ vs. baseline)と有意な改善を認めた。

右室拡大(RV basal diameter 50 ± 13 mm, RV mid-cavity diameter 45 ± 15 mm)は 3 ヶ月後 (RV basal diameter 30 ± 6 mm, RV mid-cavity diameter 26 ± 5 mm)に有意な改善を認め (RV basal diameter, $P = 0.001$ vs. baseline; RV mid-cavity diameter, $P = 0.001$ vs. baseline)、12 ヶ月後 (RV basal diameter 31 ± 9 mm, RV mid-cavity diameter 27 ± 8 mm)も改善は同等に維持された (RV basal diameter, $P = 0.002$ vs. baseline; RV mid-cavity diameter, $P = 0.005$ vs. baseline)。

RVFAC (right ventricular fractional area change)は LTx 前 $15 \pm 6\%$ から 3 ヶ月後 $34 \pm 9\%$ ($P = 0.003$ vs. baseline)と有意な改善を認め、12 ヶ月後 $52 \pm 13\%$ ($P < 0.001$ vs. baseline)と更に有意な改善を認めた。

右室壁厚は LTx 前 8.7 ± 1.1 mm から 3 ヶ月後 8.2 ± 3.0 mm ($P = 0.799$ vs. baseline)と有意差を認めなかったが、12 ヶ月後 6.1 ± 1.7 mm ($P < 0.001$ vs. baseline)と有意な改善を認めた。

3 ヶ月後と 12 ヶ月後時点で、生体 LTx 4 例と脳死 LTx 8 例の間で右室サイズ、RVFAC、右室壁厚に有意差は認められなかった。

心嚢液貯留は、すべての症例で 3 ヶ月後に消失を認めた。左室駆出率 (LVEF: left ventricular ejection fraction)は LTx 前 $71 \pm 11\%$ から 3 ヶ月後 $61 \pm 6\%$ ($P = 0.014$ vs. baseline)と有意な低下を認めたが、左室収縮能指標と拡張能指標は左心不全を示していなかった。

[考察]

本研究は併用療法を受けていたにも関わらず著明な右室拡大と右室機能不全を来した末期 PAH においても, LTx 後早期に右室縮小と右室機能改善が起こり得ることを示した。また右室肥大も LTx 後 12 カ月時点で改善が認められた。この結果から末期 PAH においても十分な右室後負荷の低減が右室機能の改善と右室リバースリモデリングに有用であることが示唆された。

右室機能不全と右心不全は PAH ではよく認められる徴候である。実際に, 多くの研究で右室機能不全と右心不全は PAH の独立した予後予測因子と報告されている。代表的な指標としては心嚢液貯留, 右室拡大, 右房拡大 TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) 低下, RVFAC 低下, RV free wall longitudinal strain 低下がある。しかし, PH における右室構造変化や右室機能改善についてはほとんど知られていない。本研究では, LTx により右室後負荷が正常域まで低減された後に併用療法を受けていた末期 PAH においても右室機能不全と右室リモデリングの改善が示された。

周術期の一過性左室機能低下と急性肺障害・肺水腫の原因は, LTx 後の PVR 低下と右室機能改善により左室前負荷の増大が引き起こされた点, 血管拡張薬の中断による左室後負荷が増大した点, 慢性的に前負荷が軽減されてきた左室が急激な血行動態変化に適応できなかった点が原因と考えられた。

Study limitation としては, 本研究は単施設, 後ろ向き研究であり, 対照群のない小数例であることが挙げられる。

[結論]

併用療法にもかかわらず右室機能不全と右室拡大を来した重症 PAH においても, 右室後負荷が十分に低減すれば右室機能と右室形態の改善が得られることが示された。