

肺高血圧症と右心機能

犬塚 亮

東京大学 小児科

キーワード：Pulmonary arterial hypertension, Right ventricular function, Adult congenital heart disease

はじめに

肺高血圧症は成人先天性心疾患患者の予後に大きな影響を及ぼす。近年発表されたLoweらによる40万人の成人先天性心疾患患者を対象にした報告によると、肺高血圧症は成人先天性心疾患の約5%に存在し、その内38%が心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、房室中隔欠損症、動脈管開存症などのシャント疾患、7%がファロー四徴症、単心室症などのチアノーゼ性心疾患、17%が弁膜症を有していた。¹⁾ これら肺高血圧症を有する患者の死亡率は、年齢・性別・基礎疾患の種類で補正すると肺高血圧を有しない患者の2倍以上であった。このように肺高血圧症が成人先天性心疾患の予後に強い影響を及ぼすのは、主に右心不全の進行に関連すると考えられている。右心室は左心室と比べて壁厚が薄く、心筋線維の走行や心室形態も同心円状でないため、右心室収縮力が弱い。図1の心室圧容量曲線に描かれるように、生理的状态において右心室の一回拍出量は後負荷が低い事であるから維持されている。しかし、肺高血圧症では右心室の後負荷が増大してしまうため、心拍出量低下や循環不全が起こりやすい。

右心室の後負荷の指標

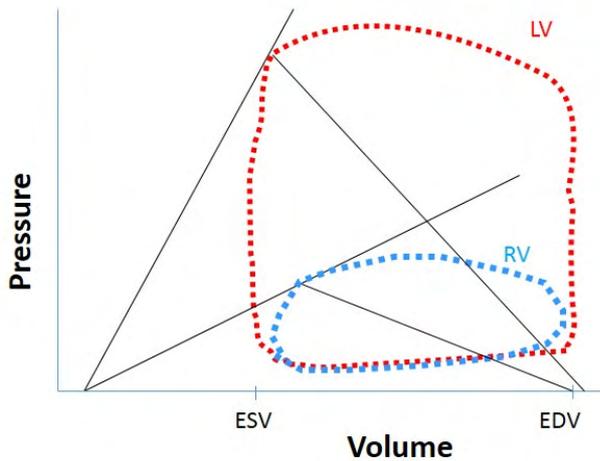
肺動脈性肺高血圧症では、肺の末梢血管における中膜肥厚と内膜細胞の増殖により血管腔の狭小化が起こる。肺血管抵抗は、(肺動脈平均圧-左心房平均圧)/肺血流量で定義されるが、末梢血管腔狭小化の程度を反映し、肺動脈性肺高血圧症の重症度の指標として使われる事が多い。また、肺血管抵抗は肺高血圧症の患者において、強い予後予測因子であることが示されている。右心室の後負荷には、静的抵抗である肺血管抵抗以外にも、拍動性の血流に対する抵抗である拍動抵抗(input impedance)があり、右心室の後負荷としてこれを考慮に入れることも

重要である。血管に血流が流れたときの血流量と血圧の関係は血管固有の特性によって決まり、拍動抵抗はこの血流量と血圧の関係を規定する。図2に、健康成人の肺動脈拍動抵抗を示すが、周波数によって異なる拍動抵抗が存在する事がわかる。²⁾ 血流の持つ拍動エネルギーは肺静脈ではほぼゼロになるため、拍動抵抗が高いほど拍動エネルギーが大きくなり、拍動エネルギーの損失も大きくなる。肺循環では、近位部肺動脈のコンプライアンスが低く、拍動抵抗が高いため、拍動性エネルギーの損失は全血流エネルギーの約25%に上る(体循環では約10%)。³⁾ 特発性肺動脈性肺高血圧症の患者を対象にした近年の研究では、肺動脈のコンプライアンスの低下は、肺血管抵抗と独立した生命予後不良の関連因子ある事が示され、拍動抵抗を反映するコンプライアンスが、肺血管抵抗と並ぶ右心室後負荷の指標であると認識されるようになってきた。⁴⁾

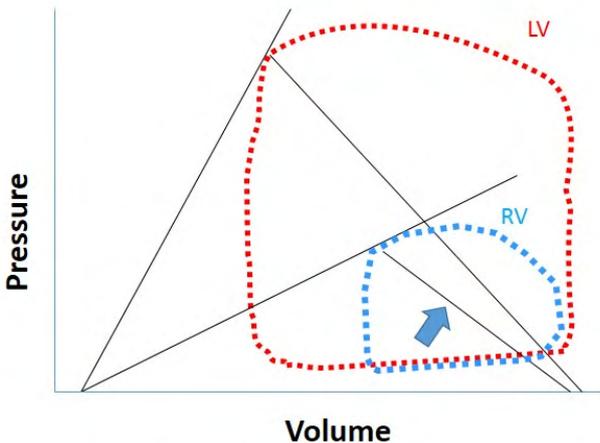
後負荷上昇に対する右心室の適応

図1に示した圧容量曲線では、後負荷の上昇が著明な心拍出量低下につながったが、実際には、肺高血圧症は緩徐に進行し、代償性の反応として右心室の適応が起こるため、心拍出量の低下はすぐには起こらない。後負荷の増大に対する右心室の適応のプロセスは過去にいくつかの動物モデルを用いて研究されてきたが、その代表的なものが肺動脈絞扼(PAB)モデルと肺動脈性肺高血圧(PAH)モデルである。イヌにPABを行った研究では、圧負荷に対し右心室の肥大が起こり、それに伴い心収縮力と心室拡張期ステイッフネスの上昇が認められる事が確かめられた。⁵⁾ 図1に示すように、圧負荷単独によって後負荷が増大しても、心肥大に伴う収縮末期エラストランスの増加により心拍出量が維持され、右心不全には至らない。近年ラットにVEGF受容体拮

① 生理的狀態



② 右心室後負荷上昇



③ 後負荷上昇に対する右心室肥大による代償

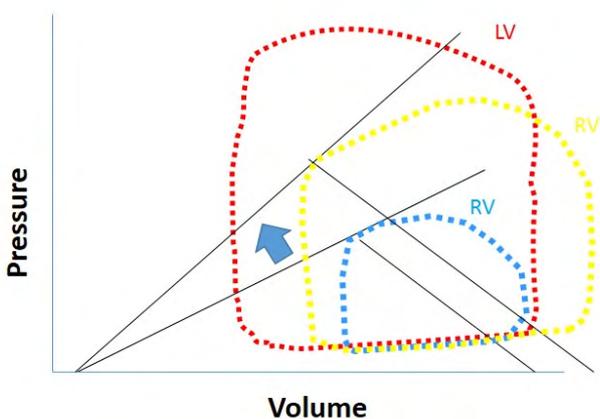


図1 右心室と左心室の圧容量曲線

抗薬の投与と低酸素刺激により血管増殖性のPAHを誘発したモデルが開発された。⁶⁾右心室サイズ・機能, 右心室の線維化の程度をPABモデルとPAHモデルで比較したところ, 同程度の右心室圧でも, PAHモデルでは, 右室の拡大・機能低下, 右心室心筋の線維化・毛細血管密度の減少が顕著であった(図3)。また, PAHモデルにおける右心不全は右室心筋において, 酸化ストレスに対するHIF1- α /VEGFシグナルの活性化障害に関係していた。この研究により, 肺高血圧症における右心不全が単なる圧負荷の結果として起こるわけではないことが示された。右心室肥大が右心不全に移行する機序として, 肺から分泌される何らかのメディエーターにより心筋の酸化ストレスに対する反応が低下する事が考えられている。

右心室と左心室の相互作用

右心不全は, 心室中隔を通じた心室間相互作用により左心室にも影響を及ぼすことが知られている。図4に, 肺高血圧患者のエコー画像を示すが, 重度の肺高血圧症では右心機能の低下のため三尖弁逆流の時間が延長し, 僧帽弁開放のタイミングを越えて三尖弁逆流が持続している。⁷⁾両心室で収縮と拡張のタイミングがずれ, 左心室の等容性拡張期に右心室は収縮期にあるため, 僧帽弁開放の前に心室中隔が左心室側に偏位し, 右心室の収縮と左心室の等容性拡張を阻害し得る。心臓MRIを用いた研究によると, 肺高血圧症においては, 右心室の収縮のピークが左心室のピークから平均で約92ms遅れており, この遅れは右心室の壁張力が高いほど増加する傾向にあった。⁸⁾また, 別の研究では, 肺高血圧の患者では, 心室の非同期に伴い左心室の拡張期に心室中隔が左心室側に偏位することにより, 実際に左心室のフィリングが低下している事が示された(図5)。⁹⁾

まとめ

近年の研究により, 肺動脈コンプライアンスの低下, 右心室心筋の酸化ストレスに対する反応の低下, 心室間の非同期など, 肺高血圧症において右心不全が進行する機序が徐々に明らかになってきた。これらの機序に対する介入により右心不全の進行を阻止する事ができるかについては今後の研究が必要である。成人先天性心疾患において, 肺高血圧症の管理は患者の予後改善のために重要であり, 肺動脈圧や肺血管抵抗のみの評価にとどまらない多角的な評価が必要である。

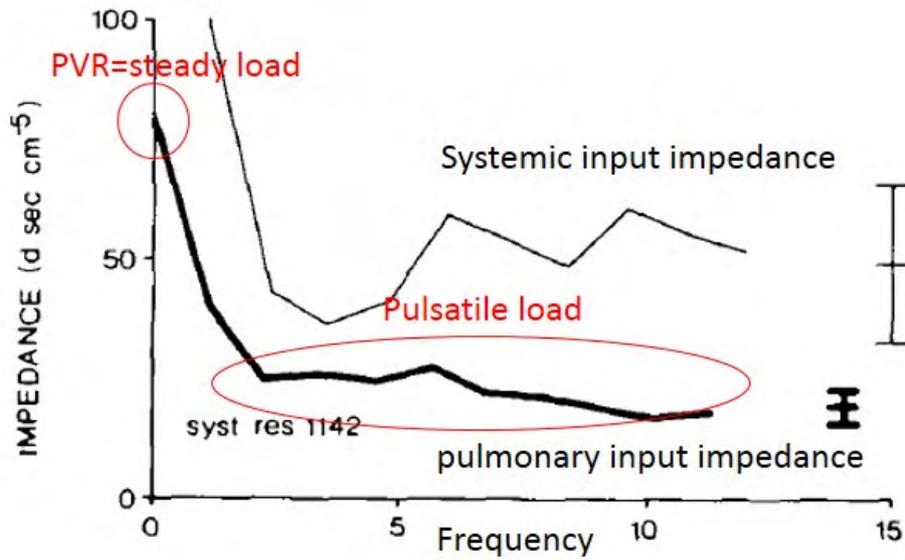


図2 健常成人のInput impedance
(文献2より引用, 一部改変)

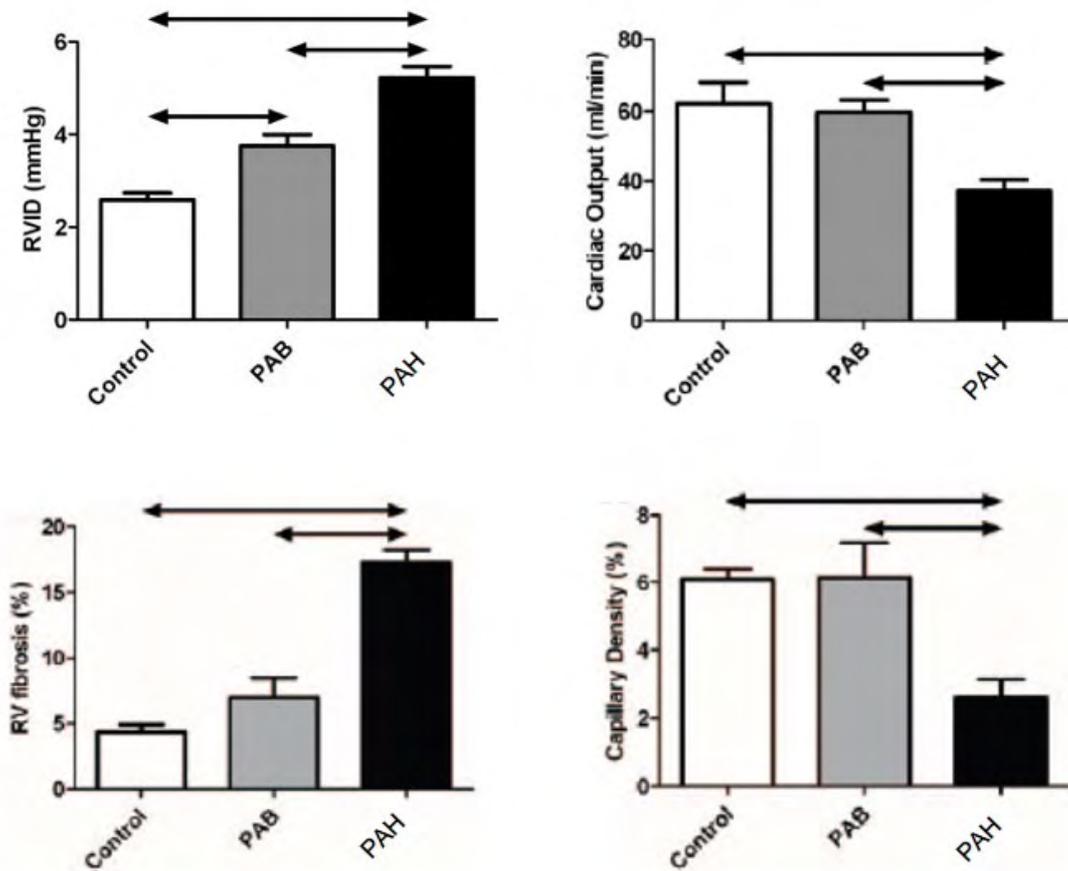


図3 肺動脈絞扼(PAB)モデルと肺動脈性肺高血圧症(PAH)モデルの右心室の適応の違い
(文献6より引用, 一部改変)

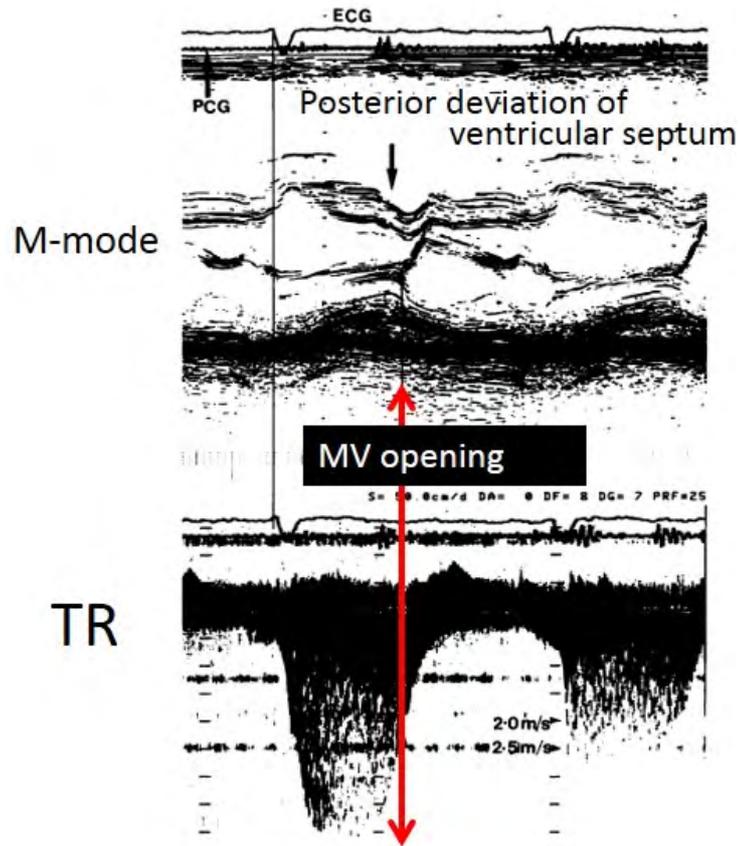


図4 肺高血圧症の患者の心臓超音波画像
(文献7より引用, 一部改変)

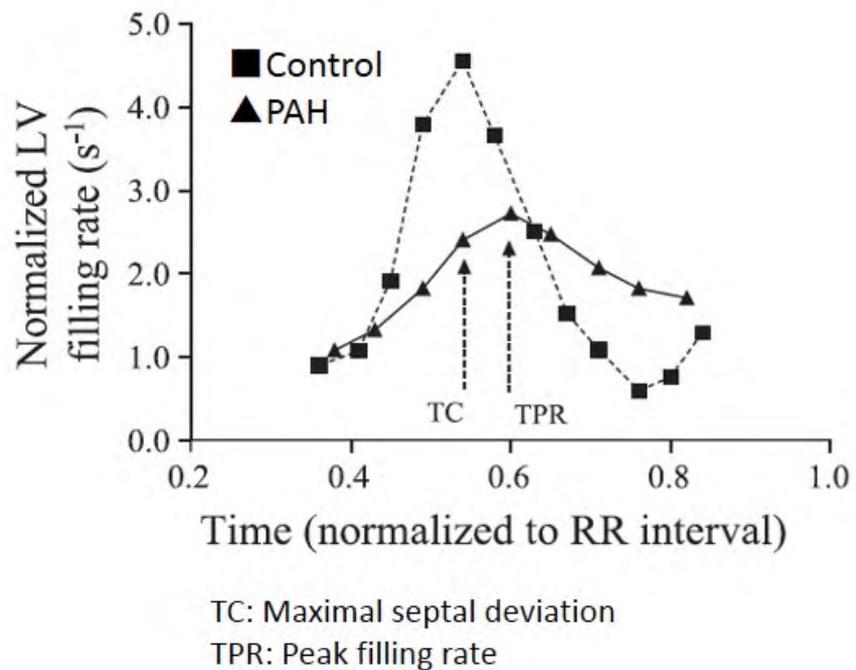


図5 肺動脈性肺高血圧症の患者における左心室のフィリングの低下
(文献9より引用, 一部改変)

文献

- 1) Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:538-546.
- 2) Murgo JP, Westerhof N. Input impedance of the pulmonary arterial system in normal man. Effects of respiration and comparison to systemic impedance. *Circ Res*. 1984;54:666-673.
- 3) Milnor WR, Bergel DH, Bargainer JD. Hydraulic power associated with pulmonary blood flow and its relation to heart rate. *Circ Res*. 1966;19:467-480.
- 4) Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:799-803.
- 5) Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. *Circulation*. 2005;112:212-218.
- 6) Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS, Kraskauskas D, Smithson L, Ockaili R, McCord JM, Voelkel NF. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation*. 2009;120:1951-1960.
- 7) Stojnic BB, Brecker SJ, Xiao HB, Helmy SM, Mbaissouroum M, Gibson DG. Left ventricular filling characteristics in pulmonary hypertension: a new mode of ventricular interaction. *Br Heart J*. 1992;68:16-20.
- 8) Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:750-757.
- 9) Gan C, Lankhaar JW, Marcus JT, Westerhof N, Marques KM, Bronzwaer JG, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H1528-1533.

Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Function

Ryo Inuzuka

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
