



Title	心エコー法による肺動脈弁逆流速度波形分析の心不全診断における意義
Author(s)	加賀, 早苗
Description	配架番号 : 2289
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12548号
Issue Date	2017-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12548
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65897
Type	doctoral thesis
File Information	Sanae_Kaga.pdf



学 位 論 文

心エコー法による肺動脈弁逆流速度波形分析の

心不全診断における意義

(Role of Echocardiographic Pulmonary Regurgitant Flow Velocity

Analyses for the Assessment of Heart Failure)

2017 年 3 月

北 海 道 大 学

加 賀 早 苗

学 位 論 文

心エコー法による肺動脈弁逆流速度波形分析の

心不全診断における意義

(Role of Echocardiographic Pulmonary Regurgitant Flow Velocity

Analyses for the Assessment of Heart Failure)

2017 年 3 月

北 海 道 大 学

加 賀 早 苗

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1
緒言	2
略語表	5
第 1 章	
1-1 緒言	6
1-2 対象と方法	7
1-2-1 対象	7
1-2-2 心カテーテル法	8
1-2-3 心エコー法	8
1-2-4 統計学的分析方法	11
1-3 結果	11
1-3-1 臨床的背景と計測値	13
1-3-2 心カテーテル法との相関	14
1-3-3 肺血管抵抗異常高値を診断するための精度	14
1-3-4 再現性	15
1-4 考察	15
1-4-1 従来の肺血管抵抗算出法との比較	16
1-4-2 肺動脈弁逆流血流速度波形計測の意義	17
1-4-3 三尖弁逆流との関係	17
1-4-4 本研究の限界	17
1-5 小括	18
第 2 章	
2-1 緒言	19
2-2 対象と方法	20
2-2-1 対象	20
2-2-2 基本的心エコー指標の計測	22
2-2-3 肺動脈弁逆流血流速度波形の計測	22
2-2-4 統計学的分析方法	23
2-3 結果	23
2-3-1 基本的心エコー計測値	23
2-3-2 肺動脈弁逆流血流速度波形の定量的分析	25

2-3-3	肺動脈弁逆流血流速度波形のパターン分析	27
2-4	考察	28
2-4-1	肺動脈弁逆流血流速度波形と収縮性心膜炎の診断	28
2-4-2	肺動脈弁逆流血流速度波形パターン分析の意義	29
2-4-3	肺動脈弁逆流血流速度波形記録の意義	29
2-4-4	収縮性心膜炎と拘束型心筋症との鑑別	30
2-4-5	収縮性心膜炎と拘束型心筋症の血行動態	30
2-4-6	本研究の限界	30
2-5	小括	31
	総括および結論	32
	謝辞	33
	引用文献	34

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

- 1) Sanae Kaga, Taisei Mikami, Yuka Takamatsu, Ayumu Abe, Kazunori Okada, Masahiro Nakabachi, Hisao Nishino, Shinobu Yokoyama, Mutsumi Nishida, Chikara Shimizu, Hiroyuki Iwano, Satoshi Yamada, and Hiroyuki Tsutsui.
Quantitative and pattern analyses of continuous-wave Doppler-derived pulmonary regurgitant flow velocity for the diagnosis of constrictive pericarditis.
Journal of the American Society of Echocardiography 27:1223-1229, 2014
- 2) Sanae Kaga, Taisei Mikami, Michito Murayama, Kazunori Okada, Nobuo Masauzi, Masahiro Nakabachi, Hisao Nishino, Shinobu Yokoyama, Mutsumi Nishida, Taichi Hayashi, Daisuke Murai, Hiroyuki Iwano, mamoru Sakakibara, Satoshi Yamada, Hiroyuki Tsutsui.
A new method to estimate pulmonary vascular resistance using diastolic pulmonary artery-right ventricular pressure gradients derived from continuous-wave Doppler velocity measurements of pulmonary regurgitation.
The International Journal of Cardiovascular Imaging 2016 [Epub ahead of print]

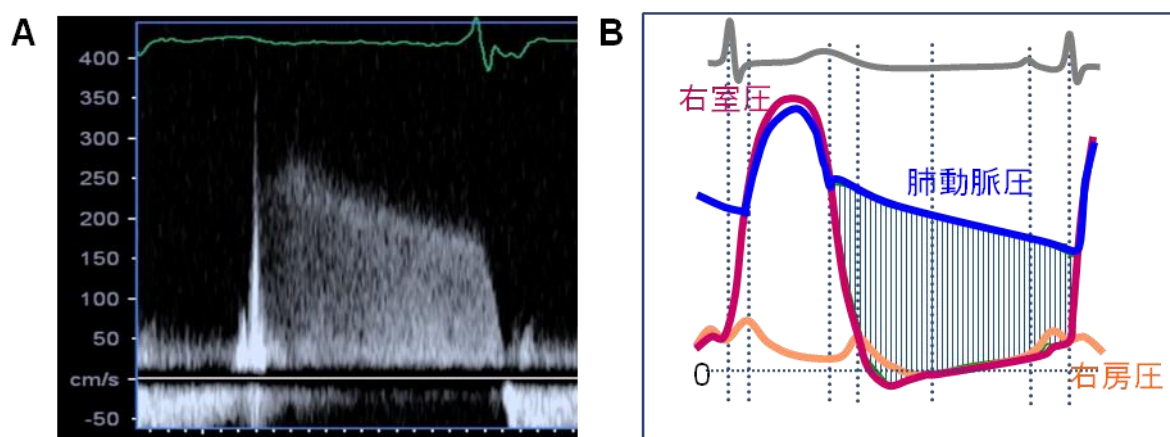
本研究の一部は、以下の学会に発表した。

- 1) Sanae Kaga, Kazunori Okada, Nobuo Masauzi, Masahiro Nakabachi, Hisao Nishino, Shinobu Yokoyama, Mutsumi Nishida, Taisei Mikami.
Novel Echocardiographic Method to Estimate Pulmonary Vascular Resistance Based on Measurements of Pulmonary Regurgitant velocities. The 32nd World Congress of Biomedical Laboratory Science, 2016. 9. 2, Kobe, Japan
- 2) Sanae Kaga, Taisei Mikami, Kazunori Okada, Ayumu Abe, Masahiro Nakabachi, Hisao Nishino, Shinobu Yokoyama, Mutsumi Nishida, Hiroyuki Iwano, Satoshi Yamada, Hiroyuki Tsutsui.
Practical role of continuous-wave Doppler measurements of diastolic velocities of pulmonary regurgitation for the assessment of pulmonary hypertension.
American Society of Echocardiography 25th annual science sessions, 2014.6.23, Portland, U.S.A

緒言

心不全は、左室心筋疾患、心筋梗塞および弁膜症などに基づく左室収縮障害だけでなく、高血圧、糖尿病あるいは単なる高齢などの因子に基づく左室拡張障害によってもきたされることがわかってきた。昨今では、後者のようなタイプの心不全（いわゆる拡張性心不全）が増加し、心不全患者全体の約半数を占めるに至っている。人口の高齢化のために、今後、心不全患者はますます増えることが予想される¹。心不全による肺静脈圧の上昇は、すみやかに肺動脈圧の上昇に反映される。このため、肺動脈圧は、心不全の診断、程度評価および治療効果判定のための最も重要な指標のひとつとなる。かつてその評価には侵襲的な心カテーテル法を必要としたが、今日では安全かつ手軽に施行できる心エコー法が広く用いられるようになってきた。その代表的な手法が、連続波ドプラ法で計測した三尖弁逆流（tricuspid regurgitation; TR）血流速度から収縮期ピーク右室-右房圧較差を求め、肺動脈収縮期圧を推定する方法である^{2,3}。同じく心エコー法による肺動脈弁逆流（pulmonary regurgitation; PR）血流速度に基づく肺動脈拡張期圧計測の有用性も報告されているが、その役割にはいまだに不明の点が多い。PR 流速波形は、TR 流速評価が不能ないし不確実な例における補完的な役割に加え、TR では得難い血行動態情報を含んでいると考えられる。本研究では、心エコー検査による心不全の病態評価をより正確に行うために、連続波ドプラ法による PR 流速波形分析が果たす役割をさらに広げることをめざした。

PR 流速波形は、拡張期の肺動脈と右室の圧較差を反映し、肺動脈圧波形の拡張期部分を上下反転したような形になる（図）。通常、右室の拡張期圧は低いため、PR の流速波形は肺動脈拡張期圧を反映する。PR 流速波形を用いた研究は、古くは、1986 年に増山⁴らが PR の拡張早期および拡張末期流速から、それぞれ平均肺動脈圧や肺動脈拡張期圧を推定できることを報告しているが、その後、その臨床的意義を示した研究は多くはない。PR 流速から求めた拡張末期の肺動脈-右室圧較差が虚血性心疾患患者の心機能評価において、TR から求めた肺動脈収縮期圧とは独立した臨床的意義を有するとの報告⁵、さらにその増大が冠動脈疾患患者の心不全による入院や心血管死の予測に有用であったとの報告⁶、あるいは PR の圧半減時間が急性下壁梗塞における右室梗塞合併の予測と入院中のイベント予測に有用であった^{7,8}など少数の報告をみるのみである。



図．肺動脈弁逆流血流速度波形と心内圧波形との関係

連続波ドプラ法による肺動脈弁逆流血流速度波形 (A) は、心内圧波形 (B) の拡張期の肺動脈と右室の圧較差を反映し、縞模様部分を上下反転したような形を呈する。

第 1 章では、PR 流速計測を、左心系心疾患患者の肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR) の評価に応用した研究の成果を記述する。左心不全の重症度評価や経過観察に肺動脈圧の評価は必須である。しかし、心拍出量の減少による肺動脈圧の低下は、むしろ病態の悪化を意味し、このような場合、PVR が肺動脈圧よりも病態を正しく反映すると考えられる。その正確な評価には侵襲的な心カテーテル法を必要とし、平均肺動脈圧と肺動脈楔入圧の差を心拍出量で除すことにより求められる。心エコー法による非侵襲的な PVR の評価法がこれまでにいくつか提案されてきたが、その多くが肺動脈楔入圧を無視しているため、左心不全患者に適用するには問題があった。先に述べたように、PR 流速波形から平均肺動脈圧と肺動脈楔入圧を近似的に求めることができるので^{3, 9-11}、これらを用いることにより、左心疾患患者に適用可能で、かつ原理に忠実な PVR の算出が可能となると考えた。この新しい PVR 推定法と、心カテーテル法で求めた PVR とを従来の代表的な非侵襲的 PVR 算出法と比較し、非侵襲的方法間の優劣を明らかにすることを目的として研究を行った。その結果、左心系心疾患患者において、この PR 流速計測に基づく PVR 推定法が従来法より正確に PVR を評価できることを明らかにした。

第 2 章には、PR 流速波形の収縮性心膜炎 (constrictive pericarditis; CP) の心エコー診断における臨床的意義を検討した研究の成果を述べる。PR 流速波形は、肺動脈圧がさほど上昇せず、右室の拡張期圧が大きく変化するような病態下では、後者を反映して変化すると考えられる。CP は心膜の肥厚、

石灰化、癒着などによる心室の拡張障害によって進行性に両心不全をきたす比較的稀な疾患であり、拡張早期の心室内への急速な血液流入とその後の急激な停止を反映し、心室圧曲線が拡張期 **dip and plateau** パターンを呈する。PR 流速波形は、拡張期の肺動脈-右室圧較差を反映することから、これを非侵襲的に検出できる可能性があると考えた。CP の心エコー所見は数多く報告されているが¹²⁻¹⁴、その個々の診断精度は十分高いとは言えない。また、CP と血行動態が類似する病態に拘束型心筋症（**restrictive cardiomyopathy; RCM**）があり、心エコーではその鑑別が難しい。そこで、CP の心エコー診断ならびに RCM との鑑別における PR 流速波形の有用性を明らかにすることを目的として研究を行った。その結果、拡張早期の鋭いピークの後にすばやく減速し、以後は拡張末期まで低値をとる特異な PR 流速パターンが CP に特徴的であること、また、PR 流速波形の拡張早期と後期の流速比が RCM との鑑別に有用であることがわかった。

以上の2つの研究成果は、心不全患者の病態評価や鑑別診断において、連続波ドプラ法による PR 流速波形評価の新しい応用法を示すものであると考える。

略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである。

A	late diastolic transmitral flow velocity
ACT _{RVOT}	acceleration time
CO _{ECHO}	cardiac output
CP	constrictive pericarditis
CT	computed tomography
DT _{PR}	deceleration time
E	early diastolic transmitral flow velocity
e'	early diastolic mitral annular velocity
ESC/ERS	European Society of Cardiology/European Respiratory Society
ET _{RV}	ejection time
ICT _{RV}	isovolumic contraction time
PR	pulmonary regurgitation
PVR	pulmonary vascular resistance
RCM	restrictive cardiomyopathy
ROC	receiver operating characteristic
RVOT	right ventricular outflow tract
TR	tricuspid regurgitation
TRV	tricuspid regurgitant velocity
TT _{RV}	total systolic time
TVI _{RVOT}	time velocity integral
V _{IFL}	velocity at the inflection point
V _{MAX}	peak early-diastolic velocity
V _{MIN}	minimal late-diastole velocity

第 1 章

1-1 緒言

肺動脈圧の評価は、左心不全や肺動脈性肺高血圧症患者などの重症度評価や経過観察に必須の重要な血行動態指標のひとつである¹⁵。しかし、肺動脈圧は流量依存性であり、肺血流量の減少による肺動脈圧の低下は、むしろ病態の悪化を意味する。このような場合、肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance; PVR）が肺動脈圧よりも正しく病態を反映すると考えられる（図 1-1）。PVR は肺動脈性肺高血圧症患者の予後予測因子として重要であり¹⁴、心移植待機患者の評価項目のひとつとされている¹⁵。また、PVR の増大は、冠動脈疾患患者において、従来リスク因子、左室駆出率および肺動脈収縮期圧とは独立に、死亡率増加、心不全入院および心血管イベントと関連したと報告されている¹⁶。

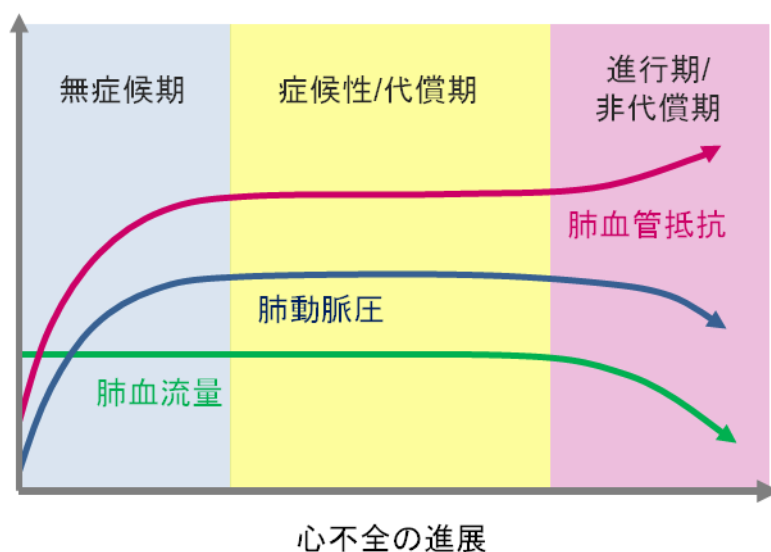


図 1-1. 心不全の進展と血行動態の変化

PVR は、標準的には心カテーテル検査計測値から、 $[(\text{平均肺動脈圧} - \text{肺動脈楔入圧}) / \text{心拍出量}]$ の式で算出される。しかし、この方法は侵襲的であり、繰り返し施行することはできない。これまでに、心エコー法により非侵襲的に PVR を求める方法がいくつか提案されている^{3,9, 18-22}。Scapellato ら¹⁸ は、右室流出路血流速度波形と三尖弁逆流（tricuspid regurgitation; TR）血流速度波形の時相計測に基づいて求めた $[(\text{右室等容収縮時間} / \text{流出路血流加速時間}) / \text{全収縮期時間}]$ が侵襲的に求めた PVR と良好に相関したと報告した。また、Abbas ら^{19, 22} は、TR 流速と右室流出路血流時間速度積分値の比が PVR

推定に有用であると報告した。しかし、これらの方法は、いずれも肺動脈楔入圧を考慮してないため、左心疾患例に適用できない。Lindqvist ら²¹が提案した式には、肺動脈楔入圧として 10 ないし 7mmHg という固定値を用いており、これも左心不全患者には適さない。唯一、Dahiya ら²⁰は、肺動脈楔入圧を反映するとされる経僧帽弁血流の拡張早期ピーク流速と拡張早期僧帽弁輪運動速度との比を用いた PVR 推定法を提案したが、彼らは左心疾患例を検討の対象に含めていない。このように、非侵襲的に PVR を推定するための標準的な方法論が確立されているとは言えず、とくに左心不全患者の PVR 評価に適する手法は皆無といってよい現状である。このような状況をふまえて、米国心エコー図学会のガイドライン³は、治療方針を決める重要な場面では、侵襲的な PVR 評価の代わりに非侵襲的な評価を用いるべきではないとまで記載している。

肺動脈弁逆流（pulmonary regurgitation; PR）血流速度波形から求めた拡張早期と拡張末期の肺動脈-右室圧較差は、平均肺動脈圧と肺動脈楔入圧をそれぞれよく反映すると報告されている^{3,4,9-11}。これらを使えば、左房圧を反映する指標を含み、経験定数を用いずに心カテーテル法と同様の式で PVR（ PVR_{PR} ）を算出することができる。本研究の目的は、左心系心疾患患者において、 PVR_{PR} が心カテーテル法で求めた PVR を正しく反映するかどうか、また、従来の代表的な非侵襲的 PVR 算出法より優れているかどうかを明らかにすることである。

1-2 対象と方法

1-2-1 対象

対象は、2013 年 1 月から 2014 年 12 月までの間に、北海道大学病院循環器内科において右心カテーテル検査と心エコー検査が安定した状態で前後 1 日以内（2-30 時間、平均 $\pm$ SD 21 $\pm$ 7 時間、中央値 22 時間）に行われた各種左心疾患患者 43 例（男性 29 例、59 $\pm$ 17 歳）である。心房細動などの不整脈例と高度 TR 例は除外した。基礎疾患の内訳は、虚血性心疾患 20 例、心筋症 11 例、弁膜症 7 例、その他 5 例であった。欧州心臓病学会/呼吸器学会（European Society of Cardiology/European Respiratory Society; ESC/ERS）ガイドライン¹⁵に従うと、43 例中 13 例が平均肺動脈圧 $\geq$ 25mmHg の肺高血圧を有し、その全例が第 2 群の左心疾患による肺高血圧症に分類された。本研究は、後ろ向き観察研究として北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

1-2-2 心カテーテル法

血行動態指標計測のための右心カテーテル検査は water-filled catheter を用いて施行した。肺動脈収縮期圧、肺動脈拡張期圧、平均肺動脈圧および肺動脈楔入圧を計測した。心拍出量は熱希釈法で求め、次の式により PVR (Wood units、WU) を算出した。

$$\text{PVR}_{\text{CATH}} = (\text{平均肺動脈圧} - \text{肺動脈楔入圧}) / \text{心拍出量}$$

ESC/ERS ガイドライン¹⁵に従い、 $\text{PVR}_{\text{CATH}} > 3\text{WU}$ を異常高値と定義した。

1-2-3 心エコー法

心エコー検査は、Aplio XG/Artida (2.5/3.0MHz 探触子、東芝メディカルシステムズ社製、大田原、日本)、VividE9 (M5S 探触子、GE ヘルスケア社製、Little Chalfont Buckinghamshire、UK)、または iE33 (S5 探触子、Phillips 社製、Eindhoven、Netherlands) を用いて行った。米国心エコー図学会のガイドライン²³に基づき、左室拡張末期径 (mm)、左室容量係数 (ml/m^2)、左室駆出率 (%)、左室心筋重量係数 (g/m^2)、左房容積係数 (ml/m^2) および下大静脈径 (mm) を計測した。心尖部四腔像から三尖弁輪収縮期移動距離を計測した。経僧帽弁血流の拡張早期ピーク流速 (E、cm/s) と心室中隔側の拡張早期僧帽弁輪運動速度 (e'、cm/s) を計測し、E/e' を求めた (図 1-2、A、B)。

右室流出路 (right ventricular outflow tract; RVOT) 血流速度波形から時間速度積分値 (time velocity integral; TVI_{RVOT} 、cm)、加速時間 (acceleration time; ACT_{RVOT} 、ms) および駆出時間 (ejection time; ET_{RV} 、ms) を計測した。TR 流速波形からピーク流速 (tricuspid regurgitant velocity; TRV、m/s) を計測した。TR 開始と右室駆出血流開始の差として右室等容収縮時間 (isovolumic contraction time; ICT_{RV} 、ms) を求め、等容収縮時間と駆出時間の和として全収縮期時間 (total systolic time; TT_{RV} 、ms) を求めた¹⁸ (図 1-2、C、D)。

PR 流速波形は、連続波ドプラ法により、PR ジェットと超音波ビームの入射角が最小となるよう複数の断面を用いて記録した。拡張早期と拡張末期の流速を計測し、簡易ベルヌーイ式を用いてそれぞれの肺動脈-右室圧較差を求めた (図 1-3)。左室流出経路と左室流出路の時間速度積分値を計測し、これらと心エコー計測時の心拍数から、次の式により心拍出量 (cardiac output; CO_{ECHO} 、l/min) を求めた (図 1-4)。

$$\text{CO}_{\text{ECHO}} = \pi (\text{左室流出経路}/2)^2 \times \text{左室流出路時間速度積分値} \times \text{心拍数}$$

これらから、PR 流速計測に基づく我々の新しい方法による PVR_{PR} を次式により求めた。

$$PVR_{PR} = (\text{拡張早期肺動脈-右室圧較差} - \text{拡張末期肺動脈-右室圧較差}) / CO_{ECHO}$$

従来の代表的な PVR 推定法として、Scapellato ら¹⁸、Abbas ら（2003 年）¹⁹、Dahiya ら²⁰、Lindqvist ら²¹ および Abbas ら（2013 年）²² の方法のそれぞれで PVR を算出した（表 1-1）。

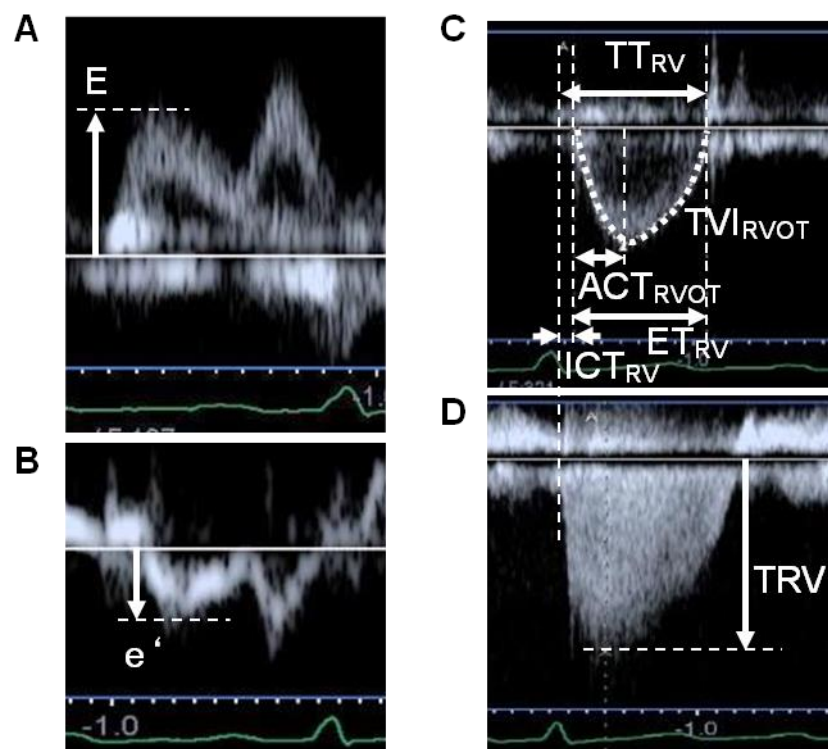


図 1-2. 肺血管抵抗算出のための心エコー指標計測

パルスドプラ法による経僧帽弁血流速度波形（A）から拡張早期ピーク流速（E）を、組織ドプラ法による僧帽弁輪運動速度波形（B）から拡張早期流速 e' を計測し、 E/e' を求めた。パルスドプラ法による右室流出路血流速度波形（C）から時間速度積分値（ TVI_{RVOT} ）、加速時間（ ACT_{RVOT} ）および駆出時間（ ET_{RV} ）を計測した。三尖弁逆流流速波形（D）からピーク流速（ TRV ）を計測した。右室駆出血流開始と TR 開始の差として右室等容収縮時間（ ICT_{RV} ）を、 ICT_{RV} と ET_{RV} の和として全収縮期時間（ TT_{RV} ）を求めた。

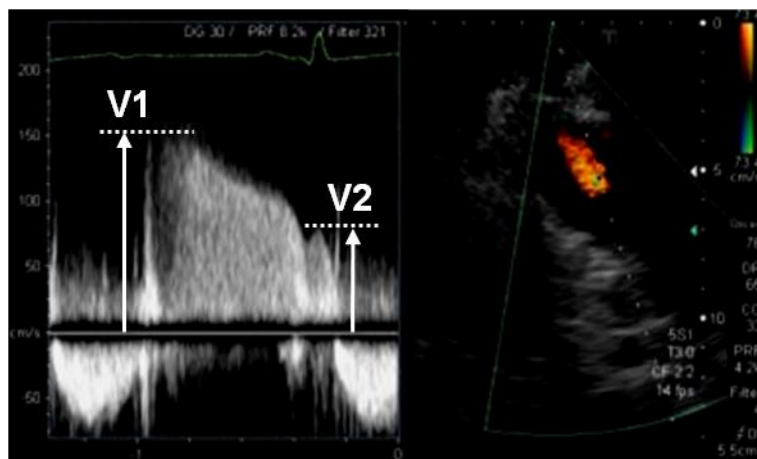


図 1-3. 肺動脈弁逆流の連続波ドプラ記録

連続波ドプラ法により肺動脈弁逆流流速波形の拡張早期流速（V1）と拡張末期流速（V2）を計測し、拡張早期と拡張末期の圧較差の算出に用いた。

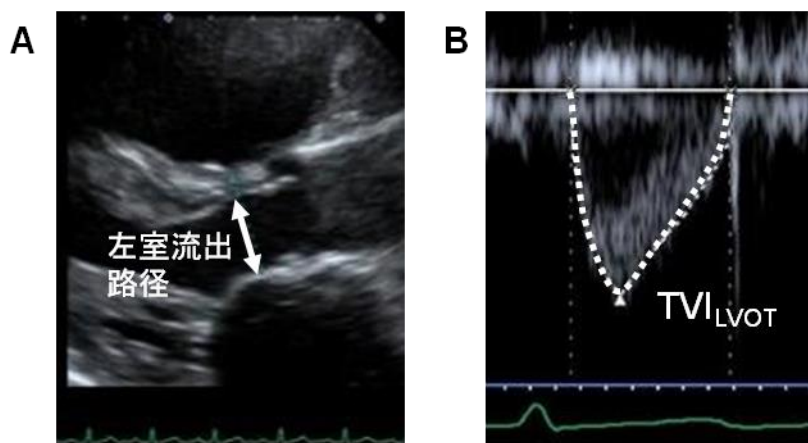


図 1-4. 胸骨左縁長軸像（A）および左室流出路血流のパルスドプラ記録（B）

胸骨左縁長軸像で左室流出路徑を計測した。また、パルスドプラ法により、左室流出路血流速波形の時間速度積分値（ TVI_{LVOT} ）を計測した。これらと心拍数を用いて心拍出量を算出した。

表 1-1. 心エコー法による肺血管抵抗推定法

著者	推定式
Scapellato et al.	$-0.156 + 1.154 \times [(ICT_{RV}/ACT_{RVOT})/TT_{RV}]$
Abbas et al. (2003)	$10 \times TRV/TVI_{RVOT} + 0.16$
Dahiya et al.	$(\text{右室収縮期圧}^* - E/e')/TVI_{RVOT}$ *右室収縮期圧 = $4 \times TRV^2 + 10$
Lindqvist et al.	$0.95 \times (\text{平均肺動脈圧}^* - 10)/CO_{LVOT} - 0.29$ *平均肺動脈圧 = $(4 \times TRV^2 + 10) \times 0.61 + 2$
Abbas et al. (2013)	$5.19 \times TRV^2/TVI_{RVOT} + 0.4$
我々	$(\text{拡張早期肺動脈-右室圧較差} - \text{拡張末期肺動脈-右室圧較差})/CO_{LVOT}$

ICT_{RV}: 右室等容収縮時間, ACT_{RVOT}: 右室流出路血流加速時間, TT_{RV}: 右室全収縮期時間, TRV: 三尖弁逆流ピーク流速 TVI_{RVOT}: 右室流出路血流時間速度積分値, E: 経僧帽弁血流拡張早期ピーク流速, e': 拡張早期僧帽弁輪運動速度, CO_{LVOT}: 左室流出路で計測した心拍出量

1-2-4 統計学的分析方法

統計解析は、標準的な統計ソフトウェア（SPSS II for Windows; SPSS, Chicago, IL）を用いて行った。連続量は平均値±SD で表記した。2 変数間の関係の評価には一次相関回帰分析を用いた。心カテーテル法に対する心エコー法の系統誤差を評価するために Bland-Altman 解析を行った。2 変数間の有意差判定には Wilcoxon の順位和検定を用いた。PVR 異常高値を診断するための精度の評価には、受信者動作特性（receiver operating characteristic; ROC）解析を用いた。すべての解析において、危険率 5%未満を有意と判定した。無作為に選出した 20 例の患者において、同一検者による 2 回の計測と異なる検者による計測に基づき、PVR_{PR} の検者内差異と検者間差異を評価した。

1-3 結果

1-3-1 臨床的背景と計測値

対象の臨床的背景と心カテーテルおよび心エコー計測値を表 1-2 に示す。

表 1-2. 対象の臨床的背景と心カテーテルおよび心エコー計測値 (n=43)

年齢 (歳)	59 ± 17
男/女	29/14
心拍数 (bpm)	71 ± 17
体表面積 (m ²)	1.69 ± 0.23
収縮期血圧 (mmHg)	114 ± 26
疾患の内訳 (人)	
虚血性心疾患	20
心筋症	11
弁膜症	7
その他	5
右心カテーテル計測値	
肺動脈収縮期圧 (mmHg)	32 ± 14
平均肺動脈圧 (mmHg)	21 ± 10
肺動脈楔入圧 (mmHg)	14 ± 8
心拍出量 (l/min)	4.3 ± 1.1
肺血管抵抗 (WU)	1.9 ± 1.1
心エコー計測値	
左室拡張末期径 (mm)	60 ± 16
左室心筋重量係数 (g/m ²)	137 ± 55
左室駆出率 (%)	43 ± 19
E (cm/s)	82 ± 27
e' (cm/s)	6.2 ± 2.6
E/e'	14.5 ± 6.3
左房容積係数 (ml/m ²)	49 ± 25
収縮期右室-右房圧較差 (mmHg)	29 ± 14
拡張早期肺動脈-右室圧較差 (mmHg)	16 ± 9
拡張末期肺動脈-右室圧較差 (mmHg)	6 ± 5
右室拡張末期径 (mm)	40 ± 7
三尖弁輪収縮期移動距離 (mm)	18 ± 5
下大静脈径 (mm)	15 ± 5

E: 経僧帽弁血流拡張早期ピーク流速, e': 拡張早期僧帽弁輪運動速度

43 例中、PVR-Scapellato は 40 例 (93%)、PVR-Abbas-2003 は 36 例 (84%)、PVR-Dahiya は 35 例 (81%)、PVR-Lindqvist は 36 例 (84%)、PVR- Abbas-2013 は 36 例 (84%) および PVR_{PR} は 38 例 (88%) で計測可能であった。TRV は 36 例 (84%)、拡張早期 PR 流速は 38 例 (88%) および拡張末期 PR 流速は 39 例 (91%) で計測できた。

1-3-2 心カテーテル法との相関

心カテーテル法で求めた PVR と心エコー法で求めた PVR との相関分析の結果を図 1-5 に、Bland-Altman 解析の結果を図 1-6 に示す。 PVR_{CATH} との相関は、PVR-Scapellato が $r=0.49$ ($p=0.001$)、PVR-Abbas-2003 が $r=0.54$ ($p=0.001$)、PVR-Dahiya が $r=0.54$ ($p=0.001$)、PVR-Lindqvist が $r=0.76$ ($p<0.001$)、PVR-Abbas-2013 が $r=0.66$ ($p<0.001$)、我々の PVR_{PR} が $r=0.81$ ($p<0.001$) であり、 PVR_{PR} が PVR_{CATH} と最もよく相関し、PVR-Lindqvist がこれに続いた。

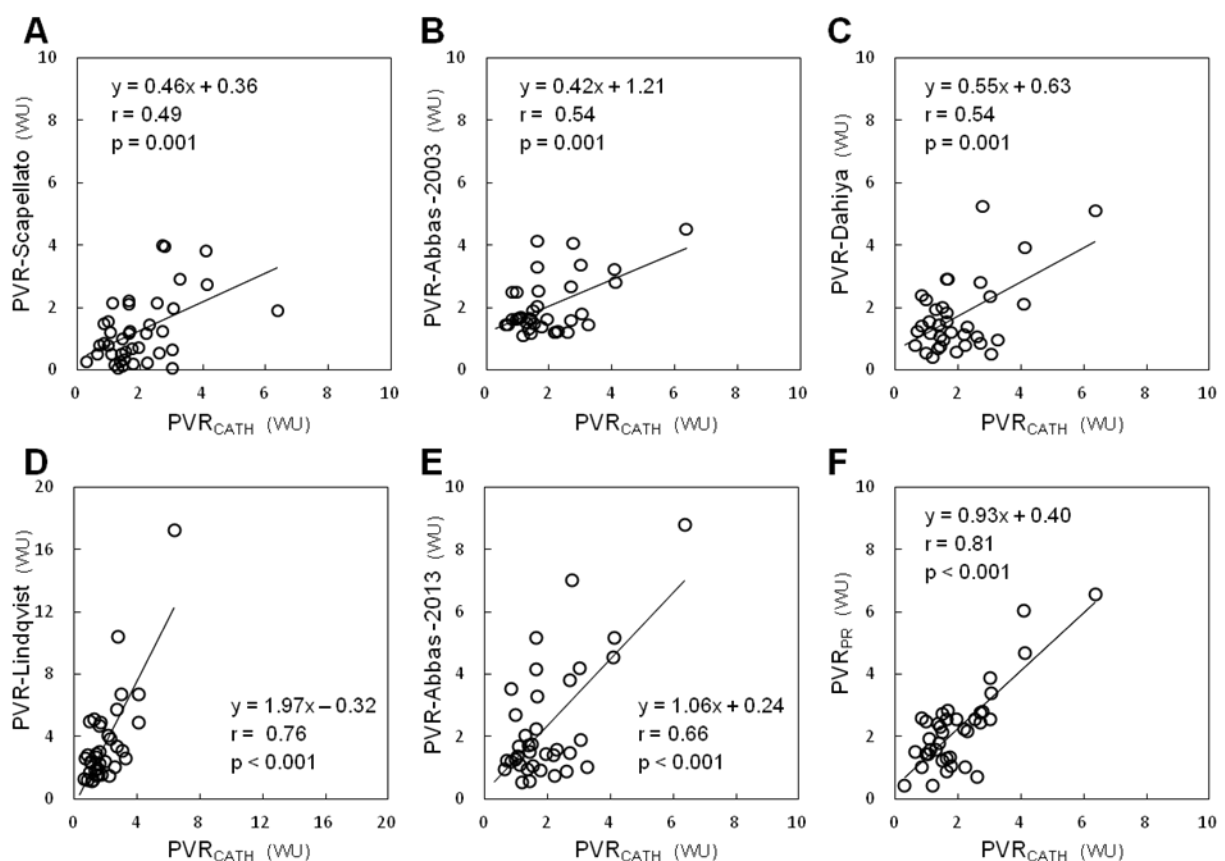


図 1-5. 心エコー法の各法で求めた肺血管抵抗推定値と心カテーテル法で求めた実測値との相関回帰分析

(A) Scapellato ら、(B) Abbas ら (2003 年)、(C) Dahiya ら、(D) Lindqvist ら、(E) Abbas ら (2013 年)、および (F) 我々の方法

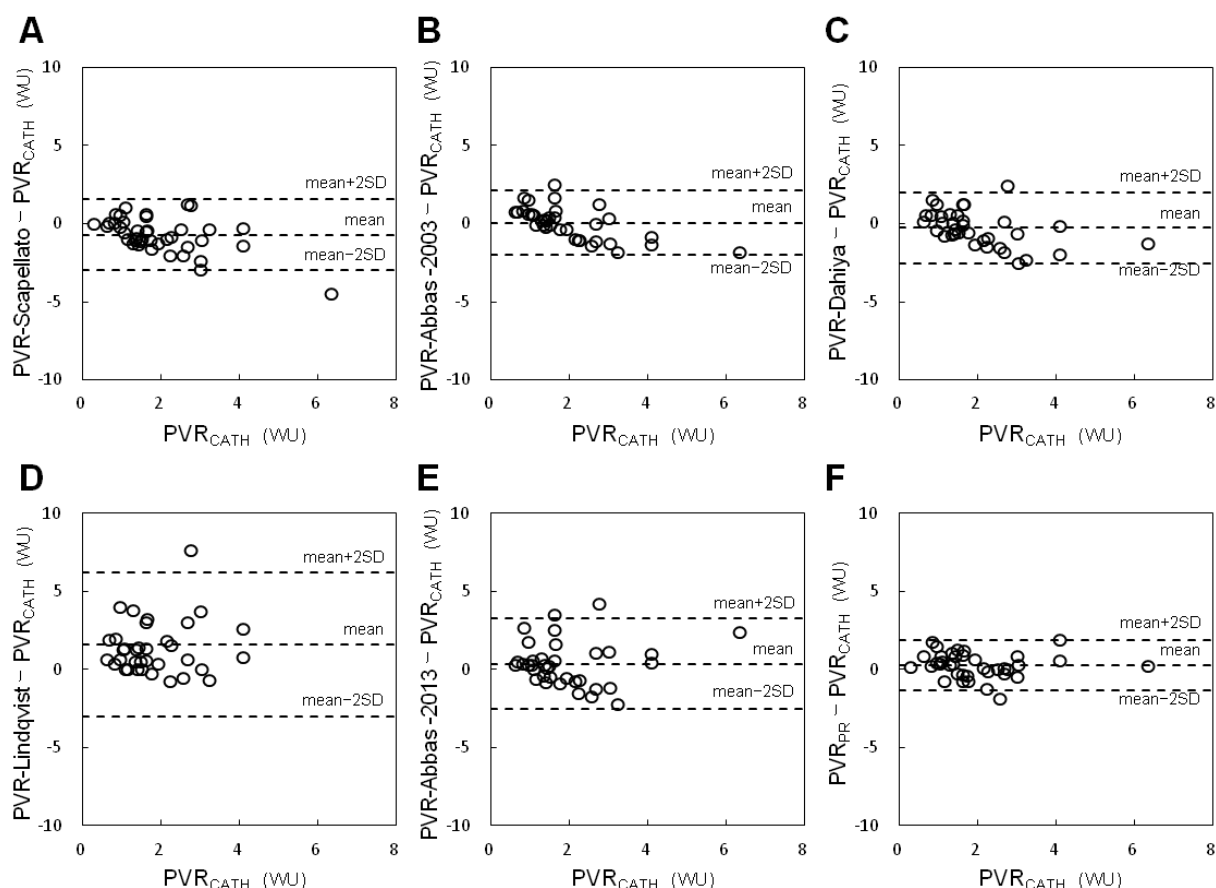


図 1-6. 心エコー法の各法で求めた PVR 推定値と心カテーテル法で求めた実測値との Bland-Altman 解析

(A) Scapellato ら、(B) Abbas ら (2003 年)、(C) Dahiya ら、(D) Lindqvist ら、(E) Abbas ら (2013 年)、および (F) 我々の方法

PVR_{PR} は PVR_{CATH} よりわずかに高値であったが (2.23 ± 1.33 vs. 1.97 ± 1.15 WU, $p=0.03$)、Bland-Altman 解析では加算誤差を認めなかった (平均 0.25; 95% 信頼区間、 $-0.01 \sim 0.51$)。一方、PVR-Lindqvist は PVR_{CATH} より有意に高値であり (3.58 ± 3.06 vs. 1.98 ± 1.17 WU, $p<0.001$)、正の加算誤差を認め (平均 1.61; 95% 信頼区間、 $0.85 \sim 2.36$)、心カテーテル計測値を大きく過大評価した。

1-3-3 肺血管抵抗異常高値を診断するための精度

PVR_{CATH} の異常高値 (>3 WU) を診断するための精度を ROC 解析で分析した結果、ROC 曲線下面積は、PVR-Scapellato (0.697)、PVR-Abbas-2003 (0.789)、PVR-Dahiya (0.648)、PVR-Lindqvist (0.839) および PVR-Abbas-2013 (0.789) と比べ、PVR_{PR} が 0.964 と最大で、至適カットオフ値 3.1WU での感度は 83%、特異度は 100%であった (図 1-7)。

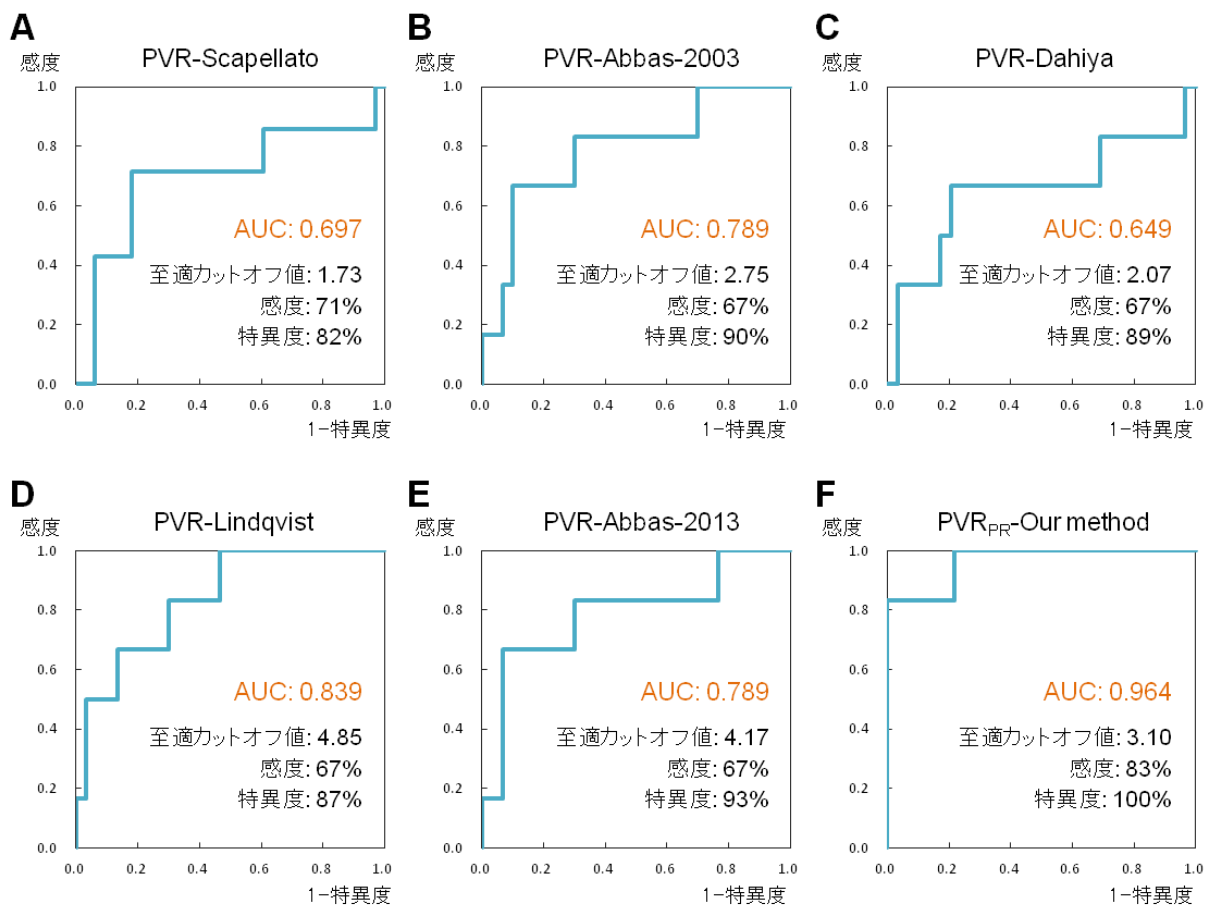


図 1-7. ROC 解析による肺血管抵抗の異常高値 (>3WU) を診断するための精度比較

(A) Scapellato ら、(B) Abbas ら (2003 年)、(C) Dahiya ら、(D) Lindqvist ら、(E) Abbas ら (2013 年)、および (F) 我々の方法。ROC 曲線下面積は、我々の方法による PVR_{PR} (0.964) が最大であった。

1-3-4 再現性

検者内および検者間における PVR_{PR} の級内相関係数は、それぞれ 0.92 と 0.90 と良好であった。

1-4 考察

本研究は、左心疾患患者において、連続波ドプラ法による PR 流速を用いた我々の新しい PVR 推定法が、従来の代表的な方法よりも正確に心カテテル法による実測値を推定できることを示した。PVR_{PR} は、今回我々が検討した従来の 5 つの方法のいずれにも優っており、ESC/ERS ガイドラインの定めるカットオフ値 3WU に近い至適カットオフ値 (3.1WU) で、感度 83%、

特異度 100%で PVR 異常高値を識別できた。PVR_{PR} は、PR 流速と心拍出量の計測しか必要とせず、これらを心カテーテル法と同様の式にあてはめるだけで求めることができる。さらに、左房圧を反映する指標を含んでいるため、従来の方法では難しかった左心疾患による後毛細管性高血圧症患者の PVR 推定にも使用できることに価値があると考えられる。

1-4-1 従来の肺血管抵抗算出法との比較

これまでに心エコー計測に基づく非侵襲的 PVR 推定法がいくつか報告されている（表 1-3）。本研究において、このたびの後毛細管性肺高血圧症患者を含む対象における PVR-Scapellato、PVR-Abbas-2003 および PVR-Abbas-2013 の PVR_{CATH} との相関は不十分であった。これは、彼らの推定式が左房圧を反映する指標を含んでいなかったためであったと考えられる。PVR-Dahiya と PVR_{CATH} との相関も十分ではなかった。これは、E/e'の肺動脈楔入圧推定における精度がそれほど高くないためであったと考えられる^{24, 25}。PVR-Lindqvist は PVR_{CATH} と比較的良好に相関したが、PVR_{CATH} を極度に過大評価した。このことは、この方法が後毛細管性肺高血圧症患者の PVR 推定には適用できないことを示していると考えられる。

表 1-3. 従来の肺血管抵抗推定法との比較

著者	n	対象	カット オフ値 (WU)	感度 (%)	特異度 (%)	除外基準
Scapellato et al.	63	慢性心不全				左室駆出率>35%
Abbas et al. (2003)	44	各種心肺疾患	2	77	81	中等度~高度三尖弁逆流
Dahiya et al.	42	強皮症、門脈 肺高血圧症、 その他	2	93	91	高度三尖弁逆流
Lindqvist et al.	30	前毛細管性肺 高血圧症	3	100	63	左室駆出率<50% 肺動脈楔入圧 >15mmHg
Abbas et al. (2013)	150	各種心肺疾患				
我々	43	左心疾患	3	83	100	高度三尖弁逆流

1-4-2 肺動脈弁逆流血流速度波形計測の意義

PR 流速波形の計測は 89%で可能であると報告されている²⁶。我々の対象では、43 例中 38 例（88%）で拡張早期と拡張末期の PR 流速の計測が可能であった。我々の方法の計測可能率はそれほど高くはないが、Scapellato らの方法を除けば、従来の方法とはほぼ同様であった。PR 流速波形から求めた拡張早期の圧較差は平均肺動脈圧の評価に^{3, 9-11}、拡張末期の圧較差は肺動脈拡張期圧の評価に有用であると報告されている^{3, 10}。また、心エコードプラ法による肺動脈拡張期圧は、侵襲的に求めた肺動脈楔入圧をよく反映することも報告されている¹¹。それゆえ、我々の方法による PVR_{PR} は、心カテーテル法と同様の式で PVR を算出することができた。我々の方法は、PR 流速波形と心拍出量の計測しか必要とせず、従来の非侵襲的 PVR 算出法の中でも簡便な方法のひとつであるといえる。

1-4-3 三尖弁逆流との関係

収縮期右室-右房圧較差は、TRV を用いて非侵襲的に評価される^{2, 3}。Abbas らの 2 つの方法、また、Dahiya らおよび Lindqvist らの方法では、平均肺動脈圧の推定に TRV を用いている。しかし、三尖弁は、三尖弁輪やその周囲の脆弱性のために 4 つの心臓弁の中で最も逆流弁口が拡大しやすい^{26, 27}。高度に拡大した逆流弁口は、TR の層流化をもたらし^{29, 30}、層流化した逆流血流の圧回復現象のために、TRV を使って簡易ベルヌーイ式から求めた収縮期右室-右房圧較差は実際の値を過大評価すると考えられる。長期にわたる肺高血圧の下では高度の機能的 TR をきたしやすい。そのような場合、病態の悪化にもかかわらず、低流量のために肺動脈圧の低下をきたしうると考えられる。このような病態こそが肺動脈圧の代わりに PVR の評価を必要とする。高度 PR でも同様の事態が起こりうると考えられるが、そのような高度の PR は Fallot 四徴症の術後などに限られ、高度 TR よりはるかに頻度が少ない。従って、我々の方法は、高度の右心不全の結果、高度の機能的 TR をきたした患者においても有用性が高いと考えられる。

1-4-4 本研究の限界

本研究の限界として、第一に、後ろ向き観察研究であるため、右心カテーテル検査と心エコー検査が同時に行われていないことがあげられる。両検査間で負荷状態や血行動態が変化したと考えられる例は慎重に除外したが、両検査間の血行動態には多少の差がある可能性がある。第二は、症例数が比較的少なくなってしまったことである。第三は、PR 流速波形の正確な計測に

多少の熟練を要すると考えられることである。最後に、肺動脈拡張期圧は左心不全患者の肺動脈楔入圧をよく反映することが知られているが、肺動脈性肺高血圧症、肺血栓塞栓症および肺疾患などの前毛細管性肺高血圧患者あるいは頻脈を呈する患者では、肺動脈圧は肺動脈楔入圧よりも高くなるといわれている³¹。そのため、我々の方法は、そのような患者には適用が難しいかもしれない。

1-5 小括

PR 流速計測に基づく我々の新しい PVR 推定法は、心カテーテル法による実測値とよく対応し、左心疾患患者における PVR の非侵襲的評価に有用であると考えられた。

第 2 章

2-1 緒言

収縮性心膜炎（constrictive pericarditis; CP）は、硬く肥厚した心膜により心室充満が障害されることにより進行性に両心不全をきたす疾患であり、これが高度になると心膜切除術を必要とする^{12,13}。本症では、上昇した心房圧による急速な心室への血液充満が、硬い心膜による拡張制限のために急に妨げられ、ほとんど停止したまま拡張末期に至る。その結果、心室圧曲線は特徴的な拡張期 dip and plateau パターンを呈する。また、硬い心膜内の容量は限られていることから拡張期には心房・心室の四腔がほぼ等圧となる。胸腔内の呼吸性圧変化の心腔内への伝搬障害も本症に特徴的な血行動態をもたらす。吸気により胸腔内圧は低下し、胸腔内にある肺毛細管、肺静脈圧も低下するが、CP ではそれが心膜内に伝わらないため肺静脈-左房圧較差が減少し、左室への血液流入は減少する。心膜内の容量制限のため、拡張期の心室充満は心室中隔を介して相互に影響し（心室間相互依存）、吸気時の左室充満の低下は右室充満を許し、心室中隔は左室側にシフトする。呼気では反対のことが起こる¹³。本症は、心カテーテル法により、dip and plateau パターンや拡張末期の両心室の同圧化により診断され、CT での心膜の肥厚や石灰化の証明も診断に有用であるが^{12,13}、本症の診断のきっかけになるのは心エコーであることが圧倒的に多い。しかし、ルーチン心エコー検査で CP を検出するのは必ずしも容易ではなく、CP の心エコー診断は最も難しいもののひとつに数えられている。

代表的な CP の心エコー所見として、断層法による心膜肥厚³²、右房圧上昇を反映する下大静脈の拡大³³、M モード法による心室中隔の拡張早期ノッチ³⁴、拡張中期以降の左室壁の拡張制限を反映する左室後壁の拡張期平坦化³²、心室間相互依存を反映する心室中隔の吸気時左室側移動³³、パルスドプラ法による経僧帽弁血流と経三尖弁血流の呼吸性変動増大^{35,36}などがある。これらの指標はそれぞれ感度か特異度に難があるため、複数の指標を組み合わせ用いられている¹²⁻¹⁴。心膜肥厚と下大静脈の拡大は感度の高い所見であるが特異度に欠け^{12,32}、その他の指標は比較的特異的であるが感度は低い¹²⁻¹⁴。加えて、心室中隔の拡張早期ノッチ、左室後壁の拡張期平坦化および心室中隔の吸気時左室側移動の検出に有用な M モード法は、最近のルーチン検査では省略される傾向にある。パルスドプラ法による経僧帽弁血流と経三尖弁血流の呼吸性変動の観察は、多心拍のドプラ記録を必要とするため、検者が本症を意識していないと見落とされる可能性がある。さらに、CP と

血行動態や臨床像が類似する拘束型心筋症 (restrictive cardiomyopathy; RCM) との鑑別が臨床的な問題となることがある。組織ドプラ法による拡張早期僧帽弁輪運動速度が保たれていることが RCM から CP を鑑別するのに有用な指標のひとつとされるが、この指標では CP と正常との鑑別ができないことと僧帽弁手術後や弁輪石灰化例には使用できないなどの問題がある。ルーチン心エコー検査におけるより診断力の高い新しい指標を見出すことの価値は高いと考えられる。

連続波ドプラ法による PR 血流速度が、平均および拡張期肺動脈圧の非侵襲的評価に有用であることは、すでに示されている^{3, 4}。その波形は、拡張期の肺動脈右室圧較差を反映するので、CP 例の右室拡張期圧波形の dip and plateau を検出できる可能性がある。Gilman ら³⁷は、PR 流速波形の吸気時半ばでの血流中断が、CP の診断に有用であると報告した。このパイロット研究は、CP 診断における PR 流速波形観察の有用性を示した点で価値があるが、血流中断という現象の定義が曖昧で定量的な検討は行われていないことに難点がある。そこで、CP 診断における PR 流速波形異常の有用性を確立するためにさらなる研究が必要であると考えた。本研究では、ルーチン検査で CP を検出する PR 流速波形のパターン異常を明らかにするために、CP および RCM 患者において定量的分析を行った。

2-2 対象と方法

2-2-1 対象

対象は、2005 年 6 月から 2013 年 1 月までの間に北海道大学病院心エコー室で検査を行い、以下の (1) ～ (3) のすべての条件を満たし、かつ良好な PR 流速波形記録が得られた洞調律の CP 15 例 (男性 12 例、63±18 歳) である。すなわち、(1) コンピュータ断層撮影法 (computed tomography; CT) で、4mm 以上の心膜肥厚を認める³⁸、(2a) 心カテーテル法で dip and plateau パターンないし拡張末期の両心室の同圧化 (5mmHg 未満) を認めるか、(2b) 心エコーによる比較的特異的な所見として、心室中隔の拡張早期ノッチ、左室後壁の拡張期平坦化、心室中隔の吸気時左室側移動、経僧帽弁血流の呼吸性変動増大、経三尖弁血流の呼吸性変動増大および拡張早期僧帽弁輪運動速度 (e') が中隔側>側壁側³⁹の 6 所見 (図 2-1) のうち 3 つ以上を認める、かつ、(3) 右心不全の所見として、浮腫、肝腫大、胸水貯留、腹水貯留、下大静脈の拡大、利尿薬長期投与の 6 つのうち 4 つ以上を認めるものとした。CP の原因は、心臓手術のための心膜切開術後 6 例、ウイルスあるいは細菌感染

2 例、放射線治療後 2 例、外傷性 1 例および特発性 4 例であった。ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association; NYHA) 心機能分類は、Ⅲが 6 例、Ⅱが 8 例およびⅠが 1 例であった。

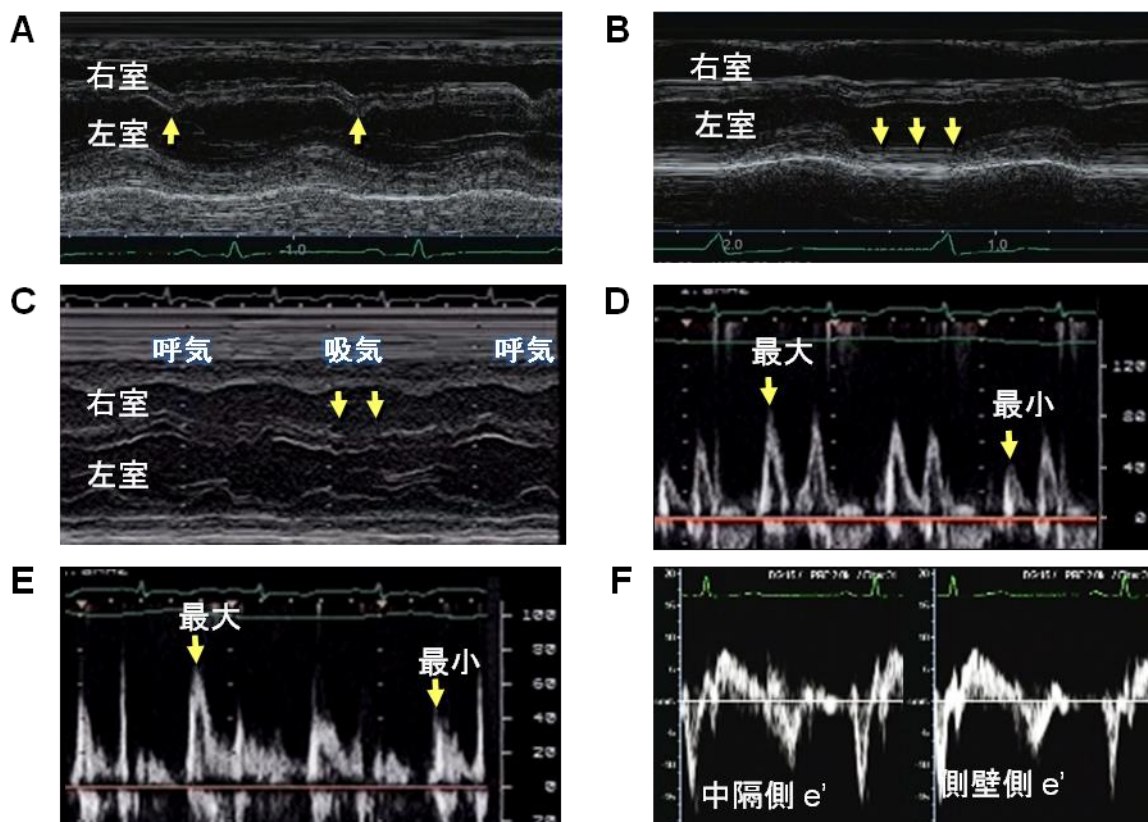


図 2-1. 収縮性心膜炎の診断クライテリアに用いた心エコー所見

(A) 左室 M モード心エコー図における心室中隔の拡張早期ノッチ (矢印)。
 (B) 左室 M モード心エコー図における左室後壁の拡張期平坦化 (矢印群)。
 (C) 心室中隔の吸気時左室側移動 (矢印)。(D) 経僧帽弁血流の呼吸性変動増大: 経僧帽弁血流の拡張早期波の最大時 (呼気時) に対する最小時 (吸気時) の 25%以上の減少。(E) 経三尖弁血流の呼吸性変動増大: 経三尖弁血流の拡張早期波の最大時 (吸気時) に対する最小時 (呼気時) 40%以上の減少。(F) 拡張早期僧帽弁輪運動速度 e' の逆転 (中隔側 $>$ 側壁側)。

RCM 18 例 (男性 9 例、 56 ± 17 歳) と正常 20 例 (男性 12 例、 59 ± 15 歳) も検討に加えた。RCM 群は、経僧帽弁血流速度波形の拡張早期ピーク流速 (E) と心房収縮期ピーク流速 (A) との比 > 1.5 、E の減速時間 $< 160\text{ms}$ 、等容弛緩時間 $< 70\text{ms}$ 、A の持続時間 $<$ 肺静脈血流の心房収縮期波の持続時間⁴⁰⁾、左室駆出率 $\geq 50\%$ で、かつ CT で心膜肥厚 ($\geq 4\text{mm}$) を認めなかった心筋疾患例とした。RCM 群の基礎疾患の内訳は、心アミロイドーシス 5 例、好酸球増加症 2 例、ミトコンドリア心筋症 2 例、結合組織病 1 例、ファブリー病 1 例および不明 7 例であった。NYHA 心機能分類は、Ⅲが 7 例、Ⅱが 11 例

であった。正常群は、心エコー検査で病的所見を認めず、心臓専門医に異常なしと判定された例とした。本研究は、後ろ向き観察研究として北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

2-2-2 基本的心エコー指標の計測

心エコー装置は、Aplio XG/Artida (2.5/3.0MHz 探触子、東芝メディカルシステムズ社製、大田原、日本)、Vivid7/E9 (M3S/M4S 探触子、GE ヘルスケア社製、Little Chalfont Buckinghamshire、UK)、または Sonos5500 (S3/S4 探触子、Phillips 社製、Eindhoven、Netherlands) を用いた。米国心エコー図学会のガイドライン²³に基づき、左室拡張末期径 (mm)、左房径 (mm) および下大静脈径 (mm) を計測した。心尖部二腔像と心尖部四腔像から 2 断面ディスク法により左室容量係数 (ml/m^2) と左室駆出率 (%) を、左室拡張末期径、心室中隔厚および左室後壁厚から左室心筋重量係数 (g/m^2) を求めた。心尖部二腔像と心尖部四腔像から 2 断面 area-length 法で左房容積係数 (ml/m^2) を求めた。パルスドプラ法により、経僧帽弁血流の E (cm/s) と E の減速時間 (ms) および A (cm/s) を計測し、E と A との比 (E/A) を求めた。連続波ドプラ法による左室流入および駆出血流の同時記録から等容弛緩時間 (ms) を計測した。組織ドプラ法で、心室中隔側と左室側壁側の e' (順に中隔側 e'、側壁側 e'、cm/s) を計測した。さらに、連続波ドプラ法で計測した三尖弁逆流 (tricuspid regurgitation; TR) のピーク流速から収縮期右室-右房圧較差を算出した。

2-2-3 肺動脈弁逆流流速波形の計測

連続波ドプラ法を用いて、浅呼吸位または安静呼吸下の呼気時で記録した PR 流速波形から、拡張早期最大流速 (peak early-diastolic velocity, V_{MAX}) とその後の減速時間 (deceleration time, DT_{PR}) を計測した。拡張早期の変曲点の有無を評価し、これがあれば、変曲点流速 (velocity at the inflection point, V_{IFL}) を計測し、 V_{MAX} との比を求めた。さらに、心房収縮の窪みの底あるいは拡張末期において拡張後期の最小流速 (minimal late-diastole velocity, V_{MIN}) を計測し、同様に、 V_{MAX} との比を求めた (図 2-2)。

2-2-4 統計学的分析方法

統計解析は標準的な統計ソフトウェア (SPSS II for Windows; SPSS, Chicago, IL) を用いて行った。連続量は平均値 $\pm$ SD を表記した。3 群の群間差の検定は、一元配置分散分析により有意の群間差があることを確認したのち、個々

の群間差の有無を Scheffe 法により検定した。CP を鑑別するための精度の評価には、受信者動作特性 (receiver operating characteristic: ROC) 解析を用いた。群間の頻度差の検定には、 χ^2 検定を用いた。すべての解析において、危険率 5%未満を有意と判定した。

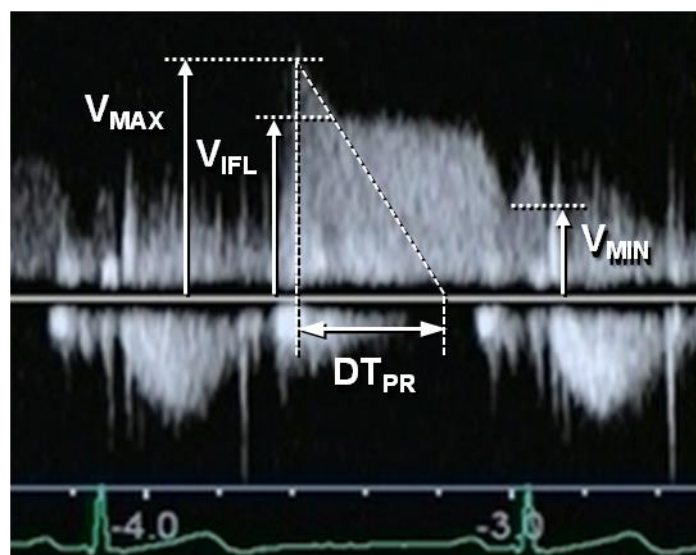


図 2-2. 肺動脈弁逆流速度波形の計測法

正常例における連続波ドプラ法による肺動脈弁逆流血流速度波形の記録。拡張早期最大流速 (V_{MAX}) とその減速時間 (DT_{PR}) を、また、拡張早期の変曲点があれば変曲点流速 (V_{IFL}) を、さらに拡張後期から拡張末期までの間の拡張後期最小流速 (V_{MIN}) を計測した。

2-3 結果

2-3-1 基本的心エコー計測値

対象の基本的心エコー計測値を表 2-1 に示す。年齢、心拍数、左室拡張末期径および左室拡張末期容積係数には、3 群間に有意差を認めなかった。左房径、左房容積係数、下大静脈径、E および E/A は、CP 群で正常群より有意に大、左室駆出率、E の減速時間および等容弛緩時間は有意に小であった。下大静脈径、A、中隔側 e' および側壁側 e' は、CP 群で RCM 群より有意に大、左房容積係数、心室中隔厚、左室後壁厚、左室心筋重量係数および E/中隔側 e' は有意に小であった。側壁側 e'/中隔側 e' は、CP 群で正常群より有意に小さかったが、CP 群と RCM 群との間に有意差を認めなかった。

表 2-1. 基本的な心エコー計測値

指標	正常 (n=20)	RCM (n=18)	CP (n=15)	Overall p value
年齢 (歳)	59 ± 15	56 ± 17	63 ± 18	0.488
心拍数 (bpm)	67 ± 12	70 ± 14	77 ± 15	0.139
左室拡張末期径 (mm)	46 ± 5	47 ± 6	42 ± 5	0.062
左室拡張末期容積係数 (ml/m ²)	56 ± 11	61 ± 22	48 ± 13	0.063
左房径 (mm)	37 ± 5	46 ± 6**	48 ± 10***	<0.001
左房容積係数 (ml/m ²)	25 ± 4	67 ± 27***	50 ± 16**†	<0.001
心室中隔厚 (mm)	10 ± 1	13 ± 4***	9 ± 1†††	<0.001
左室後壁厚 (mm)	9 ± 1	11 ± 2**	9 ± 1††	0.001
左室心筋重量係数 (g/m ²)	87 ± 15	142 ± 57***	73 ± 20†††	<0.001
左室駆出率 (%)	69 ± 5	61 ± 10*	61 ± 10*	0.001
収縮期右室-右房圧較差 (mmHg)	23 ± 5	34 ± 13*	26 ± 12	0.017
下大静脈径 (mm)	13 ± 3	15 ± 5	22 ± 3***†††	<0.001
E (cm/s)	77 ± 16	107 ± 17**	103 ± 45*	0.003
A (cm/s)	73 ± 16	46 ± 15**	71 ± 35†	0.001
E/A	1.11 ± 0.35	2.52 ± 0.82***	1.88 ± 1.23*	<0.001
減速時間 (ms)	225 ± 35	144 ± 23***	174 ± 44***	<0.001
等容弛緩時間 (ms)	84 ± 16	60 ± 12***	61 ± 20***	<0.001
中隔側 e' (cm/s)	9.1 ± 2.6	6.5 ± 1.6*	10.9 ± 3.4†††	<0.001
側壁側 e' (cm/s)	12.0 ± 3.2	7.8 ± 2.7***	11.2 ± 2.4††	<0.001
E/中隔側 e'	8.9 ± 1.8	18.0 ± 6.6***	11.5 ± 8.7†	<0.001
側壁側 e'/中隔側 e'	1.36 ± 0.31	1.21 ± 0.24	1.09 ± 0.27*	0.022

E: 経僧帽弁血流拡張早期ピーク流速, A: 経僧帽弁血流心房収縮期流速, e': 拡張早期僧帽弁輪運動速度

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. 正常; †p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 vs. RCM

2-3-2 肺動脈弁逆流血流速波形の定量的分析

各群の典型的な PR 流速波形を図 2-3 に示す。CP 患者では、拡張早期ピーク流速の後、急速に減速して変曲点をなし、極めて低い拡張後期流速を示している。PR 流速波形の計測結果を表 2-2 に示す。 DT_{PR} , V_{IFL} , V_{IFL}/V_{MAX} , V_{MIN} と V_{MIN}/V_{MAX} は、CP 群で他の 2 群よりも有意に小であった。このことは、これらの指標が CP の鑑別診断に役立つ可能性を示唆している。RCM 群と正常群から CP を鑑別するための精度を分析するための ROC 解析において、ROC 曲線下面積は、 V_{IFL}/V_{MAX} が 0.939、 V_{MIN} が 0.955、 V_{MIN}/V_{MAX} が 0.986 であり、E の 0.514、中隔側 e' の 0.766 および側壁側 e'/中隔側 e' の 0.659 に比べて大きかった（図 2-4）。

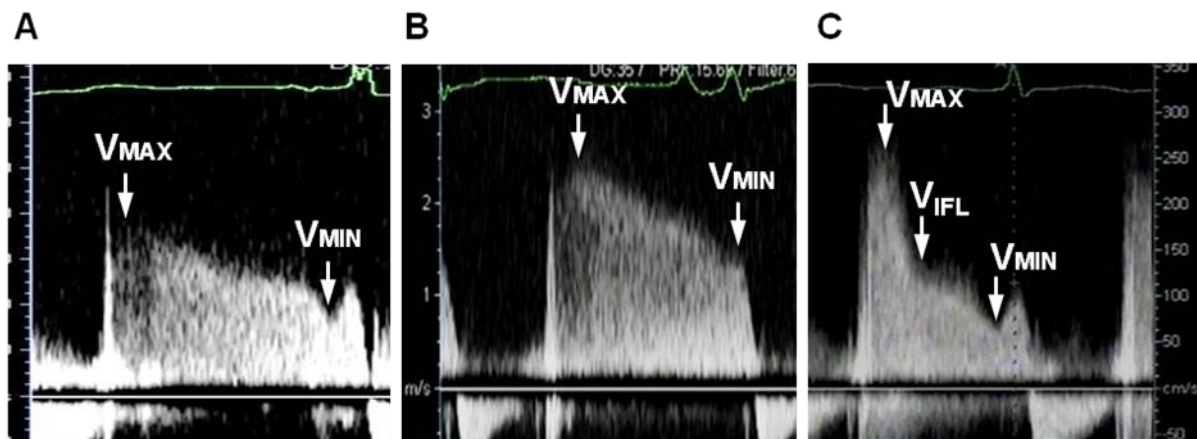


図 2-3. 3 群の典型的な肺動脈弁逆流速度波形

(A) 正常例（52 歳、男性）では、拡張早期の最大流速（ V_{MAX} ）の後、比較的速く減速するが、拡張後期最小流速（ V_{MIN} ）は保たれる。(B) 拘束型心筋症例（71 歳、男性）では、拡張期を通して流速が速い。(C) 収縮性心膜炎例（82 歳、男性）では、 V_{MAX} の後、急速に減速して低い流速値で変曲点をなし、 V_{MIN} は極めて低い値を示した。

表 2-2. 肺動脈弁逆流血流速度波形の計測値

指標	正常 (n=20)	RCM (n=18)	CP (n=15)	Overall p value
V_{MAX} (cm/s)	163 ± 21	224 ± 56**	186 ± 52	<0.001
DT_{PR} (ms)	599 ± 263	852 ± 500	229 ± 102***†††	<0.001
V_{IFL} (cm/s)	117 ± 25	165 ± 28	76 ± 34***†††	<0.001
V_{IFL}/V_{MAX}	0.72 ± 0.11	0.70 ± 0.13	0.42 ± 0.15***†††	<0.001
V_{MIN} (cm/s)	79 ± 22	118 ± 36**	29 ± 29***††††	<0.001
V_{MIN}/V_{MAX}	0.48 ± 0.10	0.53 ± 0.11	0.16 ± 0.13***††††	<0.001

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. 正常; †p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 vs. RCM

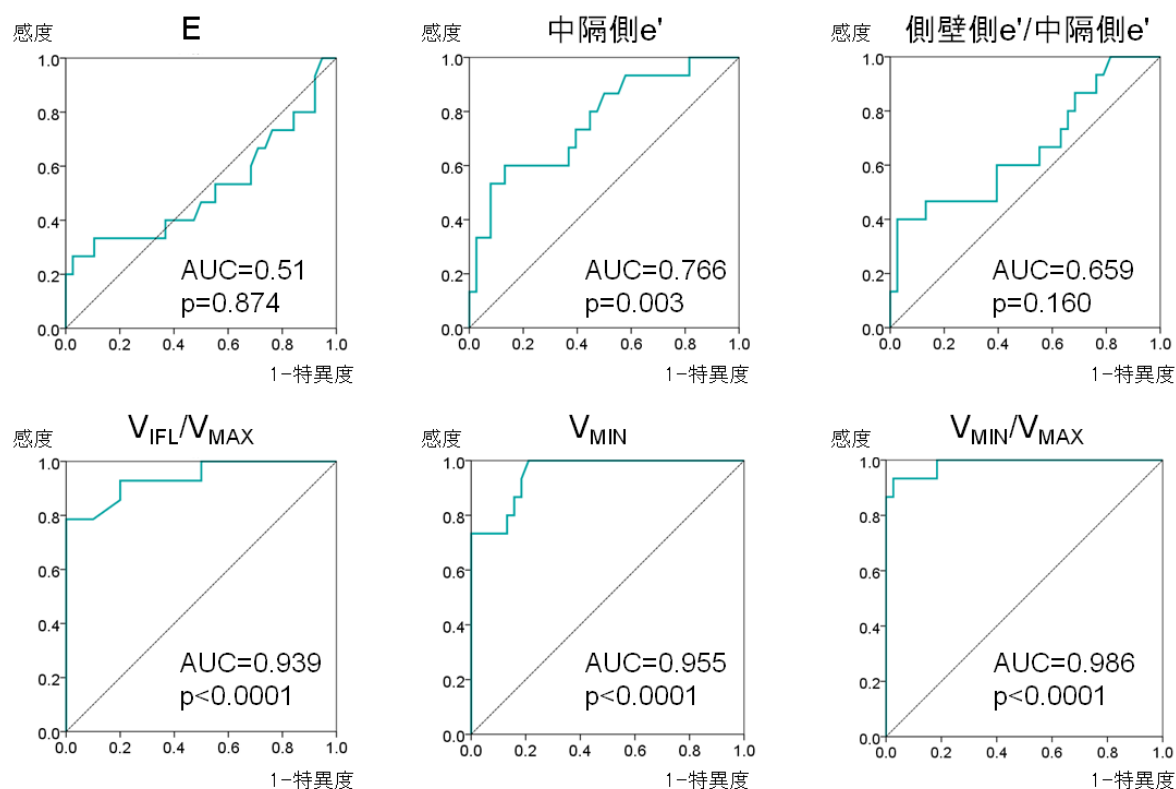


図 2-4. 収縮性心膜炎の鑑別診断における心エコー指標の精度比較

拘束型心筋症群と正常群から収縮性心膜炎を鑑別するための精度をROC解析によって分析した。ROC曲線下面積は、 V_{IFL}/V_{MAX} が0.939、 V_{MIN} が0.955、 V_{MIN}/V_{MAX} が0.986で、Eの0.514、中隔側e'の0.766および側壁側e'/中隔側e'の0.659に比べて大きかった。

2-3-3 肺動脈弁逆流血流速度波形のパターン分析

PR 流速波形のパターン分析を行った結果を表 2-4 に示す。CP 群では正常と RCM 群より、変曲点あり、 $V_{IFL}/V_{MAX}<0.5$ 、 $V_{MIN}<50\text{cm/s}$ および $V_{MIN}/V_{MAX}<0.33$ の頻度が有意に高かった（いずれも、 $p<0.001$ ）。変曲点は正常群（30%）と RCM 群（22%）でもみられたが、CP 群で高頻度に観察された（93%）。 $V_{IFL}/V_{MAX}<0.5$ は、正常と RCM 群にはみられず、CP 群では 73% にみられた。また、 $V_{MIN}<50\text{cm/s}$ は、正常群で 1 例、RCM 群にはみられず、CP 群で 73% にみられた。 $V_{MIN}/V_{MAX}<0.33$ は、正常群に 2 例、RCM 群に 1 例みられたが、CP 群では 93% と有意に高頻度にみられた。

PR 流速波形パターン of CP 診断能を図 2-5 に示す。変曲点があることの感度と特異度は、順に、93% と 74%、変曲点の位置が PR 波形最大流速の半分未満、すなわち $V_{IFL}/V_{MAX}<0.5$ のそれらは 73% と 100%、拡張後期の最小値 $V_{MIN}<50\text{cm/s}$ のそれらは 73% と 97%、最小流速が最大流速の 1/3 未満、すなわち $V_{MIN}/V_{MAX}<0.33$ のそれらは 93% と 92% であった。

表 2-4. 肺動脈弁逆流血流速度波形のパターン分析

指標	正常 (n=20)		RCM (n=18)		CP (n=15)		Overall p value
拡張早期変曲点	6	(30%)	4	(22%)	14 ^{*†}	(93%)	<0.001
$V_{IFL}/V_{MAX}<0.5$	0	(0%)	0	(0%)	11 ^{*†}	(73%)	<0.001
$V_{MIN}<50\text{cm/s}$	1	(5%)	0	(0%)	11 ^{*†}	(73%)	<0.001
$V_{MIN}/V_{MAX}<0.33$	2	(10%)	1	(6%)	14 ^{*†}	(93%)	<0.001

* $p<0.001$, vs. 正常; [†] $p<0.001$, vs. RCM

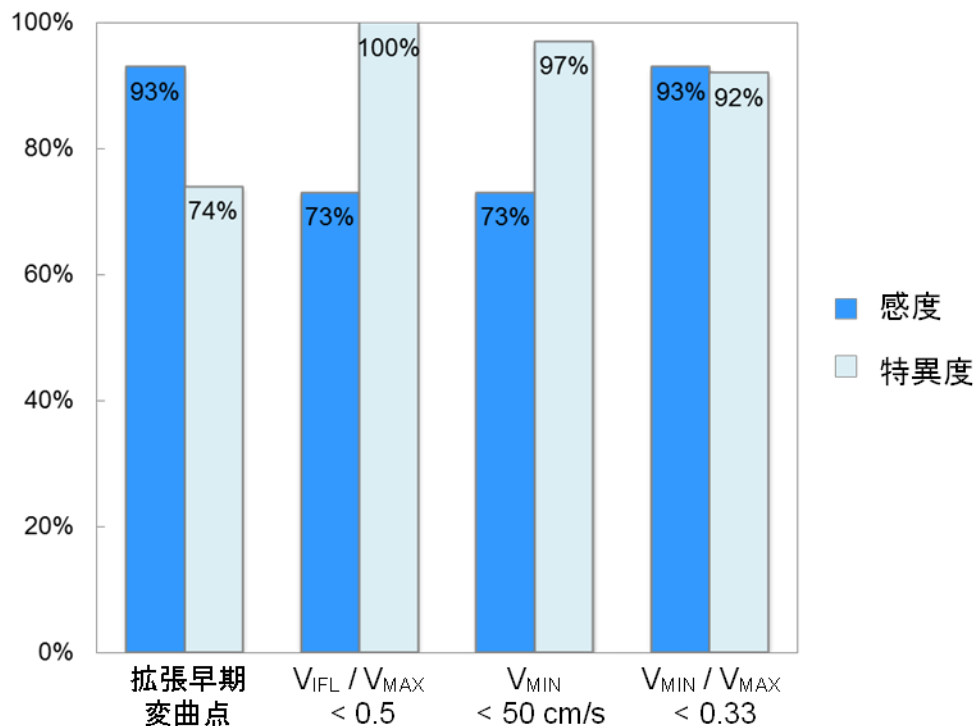


図 2-5. 収縮性心膜炎の診断における肺動脈弁逆流血流速度波形指標の感度と特異度

2-4 考察

本研究では、CP 患者において、連続波ドプラ法による PR 流速波形は、拡張早期ピーク後に急速に減速し、低流速の変曲点を形成し ($V_{IFL}/V_{MAX} < 0.5$)、続く拡張後期に極めて低い流速をとること ($V_{MIN} < 50 \text{ cm/s}$ あるいは $V_{MIN}/V_{MAX} < 0.33$) を示した。本研究の結果から、CP の診断において、 $V_{IFL}/V_{MAX} < 0.5$ および $V_{MIN} < 50 \text{ cm/s}$ は特異度が高く、 $V_{MIN}/V_{MAX} < 0.33$ は感度が高くかつ特異的な所見であることがわかった。これらの指標は視覚的な検出や判断も容易である。一般に、PR 流速波形は肺動脈圧推定のために日常的に記録する価値があると考えられるため、PR 流速波形パターン、とくに V_{IFL} が V_{MAX} の半分未満と V_{MIN} が V_{MAX} の 3 分の 1 未満という指標は、ルーチン心エコー検査で CP を検出するのに役立つと考えられる。

2-4-1 肺動脈弁逆流流速波形と収縮性心膜炎の診断

CP 患者において、心室圧は拡張早期の充満後に急激に上昇し、そのまま拡張末期まで高値を維持する。この特徴的なパターンは dip and plateau パターンと呼ばれ、多くの場合、右室でも左室でも観察される^{13, 41}。PR 流速波

形は拡張期の肺動脈と右室の圧較差を反映する。CP 患者では拡張期の肺動脈圧はそれほど高くはないため、特徴的な PR 流速波形は右室の拡張期圧波形の dip and plateau パターンを捉えていると考えられた。

我々の知る限り、PR 流速波形を CP 診断に応用した研究は Gilman ら³⁷の報告だけである。彼らは、13 例の CP と 14 例の対照群（正常例と心疾患例からなり、疾患群の内訳は不明）の PR 流速波形を調査し、吸気時の拡張期半ばでの血流中断が、感度 77%、特異度 64%で CP を診断できたと報告した。このパイロット研究が重要な知見を示したことに異論はないが、定量的な評価を行っておらず、所見の定義が曖昧であったことに問題がある。本研究は、定量的な検討に基づき、視覚的にも認知可能な PR 流速パターンの異常を明確に定義し、PR 流速波形パターンの CP 診断における臨床的有用性を確立した点で価値があると考ええる。

2-4-2 肺動脈弁逆流血流速度波形パターン分析の意義

本研究では、定量的アプローチに加え、日常臨床でそう多くは遭遇しない CP をルーチン検査で見逃さないために、視覚的に容易に認識が可能なパターンを見つけることに力点を置いた。 V_{IFL} と V_{MIN} は定量的な指標であるが、 V_{IFL} が V_{MAX} の半分未満や V_{MIN} が V_{MAX} の3分の1未満という所見は、ルーチン検査においても視覚的に容易に評価できる。流速の比をとることは、ドプラ法の角度依存性による誤差を回避することにも役立つ。したがって、本研究で示した特徴的な PR 流速パターンは、ルーチン検査における CP の検出に貢献すると考えられる。変曲点の有無は判断が難しい場合があるため、日常の心エコー検査では、 V_{MIN} や V_{MIN}/V_{MAX} のような拡張後期の指標の有用性がより高いかもしれない。

2-4-3 肺動脈弁逆流血流速度波形記録の意義

CP が見逃されやすい理由のひとつとして、従来の所見の多くが M モード法や多心拍のドプラ計測を必要とする点があげられる。PR 流速波形の計測は 89%で可能であると報告されており²⁶、拡張早期と拡張末期の流速は、それぞれ平均肺動脈圧と肺動脈拡張期圧の推定に有用である^{3, 4, 42}。連続波ドプラ法による TR 流速は肺動脈圧の推定に広く用いられているが^{2, 3}、PR 流速波形の記録は、TR 流速波形が記録できないあるいは記録不良の場合に補完的価値があり、日常的に記録する価値があると考えられる。PR 流速による肺動脈拡張期圧の推定は、TR 流速から計測される肺動脈収縮期圧とは独立した臨床的意義があるとの報告もある^{5, 6}。

2-4-4 収縮性心膜炎と拘束型心筋症との鑑別

CP 患者にみられる constriction と RCM 患者にみられる restriction の血行動態は類似しており、CP と RCM の鑑別は臨床的に難しい問題である。いくつかの研究でその鑑別における組織ドプラ法による e' の有用性が示されている^{39, 43-47}。Ha ら⁴⁵は、中隔側 e' が CP 患者で RCM 患者より有意に高かったと報告した。Choi ら⁴⁷は、側壁側と中隔側の e' の比が CP 患者で RCM 患者より有意に低下していたことを報告した。Welch ら⁴⁸は、増大したあるいは保たれた中隔側 e' は、心室中隔の吸気時左室側移動や肝静脈血流の呼気時拡張期波逆行とは独立に CP 診断に寄与すると報告した。本研究では、中隔側 e' は CP 群で RCM 群より有意に大であったが、側壁側 e' /中隔側 e' 比は両群間に有意差を認めなかった。さらに、ROC 解析における曲線下面積は、我々が PR から求めた指標の方が組織ドプラ指標より大きかった。

2-4-5 収縮性心膜炎と拘束型心筋症の血行動態

CP と RCM における拡張期肺動脈-右室圧較差と PR 流速波形との関係を図 2-6 に示す。RCM においても右室圧波形に dip and plateau パターンがみられるかもしれないが、一般に RCM 患者ではたいてい左房圧、ひいては肺動脈圧が高度に上昇するため、拡張後期の圧較差は比較的保たれると考えられる。一方、CP では、拡張末期における心内圧の同圧化のために、肺動脈圧はそれほど上昇せずに拡張後期の右室圧は上昇するため、拡張末期の肺動脈-右室圧較差が小さくなると考えられる。このことが、たとえ両者の心内圧波形が似ていたとしても、PR 流速波形が CP と RCM で異なるパターンを呈する理由であると考えられた。

2-4-6 本研究の限界

本研究の限界として、後ろ向き観察研究であるため、我々の新しい指標と従来の CP 診断のための心エコー指標との精度比較が不十分になってしまったことがあげられる。また、左室心筋動態を角度依存性のある組織ドプラ法よりも正確に評価できると考えられるスペックルトラッキング法を行っていないことも本研究の限界のひとつかもしれない。加えて、症例数が比較的少なく、心カテーテル法や手術によって確実に CP と診断された例が少なかったことも本研究の限界のひとつと考えられる。また、今回の検討では、正常例と RCM 患者との比較しか行っていないが、PR 指標の日常心エコー検査における CP 検出における有用性を示すには、より対象の範囲を広げた検討が必要かもしれない。

2-5 小括

連続波ドプラ法による PR 流速波形の分析において、拡張早期変曲点の存在と拡張後期の流速低値およびそれらの拡張早期流速との比の低値は、CP の診断ならびに RCM との鑑別に有用であると考えられた。また、これらは視覚的にも比較的容易に認識でき、ルーチン心エコー検査における CP の発見に寄与すると考えられた。

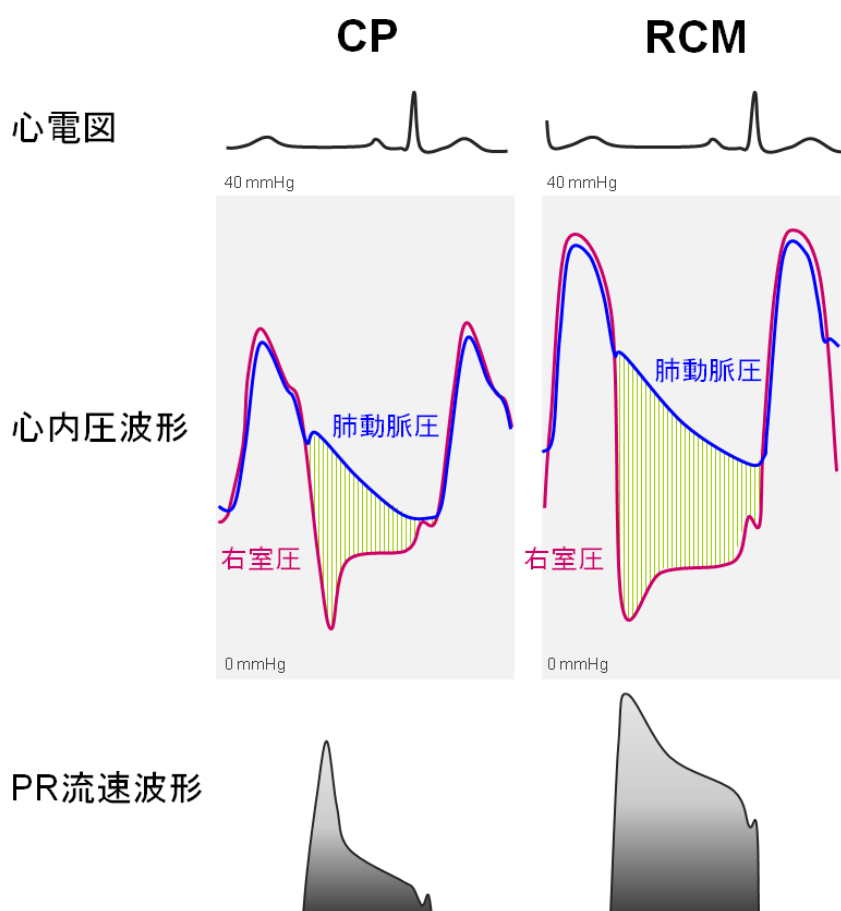


図 2-6. 収縮性心膜炎（CP）と拘束型心筋症（RCM）における肺動脈-右室圧較差と肺動脈弁逆流（PR）流速波形との関係

CP 患者では、肺動脈-右室圧較差は拡張早期充満の後、急速に減少してそのまま低値を示す。一方、RCM 患者では、一般に肺動脈圧は高く、肺動脈-右室圧較差は拡張中期から後期まで保たれる。

総括および結論

本研究から得られた新しい知見

- 心エコー法による PR 流速計測に基づく新しい PVR 推定法を考案し、これが、左心不全患者を含む左心系心疾患例において、侵襲的に求めた PVR を、従来の非侵襲的手法より正確に反映することを明らかにした。
- PR 流速波形は、CP のように、肺動脈圧があまり上昇せず、右室の拡張期圧波形が顕著な変化を示す病態下では、後者を反映して特異なパターンを呈すること、また、その拡張早期と後期の流速比が CP と RCM との鑑別に有用であることを示した。

新知見の意義

本研究は、心不全患者の診断や病態評価において、心エコー法による PR 流速波形が、肺動脈圧の評価法として有用であるだけでなく、PVR の計測や CP の診断にも有用であることを示した。これらの結果は、日常の診療における心不全患者のより正確な病態把握に貢献すると考えられる。また、これを契機に、PR 流速波形の評価が、心エコー検査のルーチンプロトコールにより広く取り入れられるようになることを期待する。

本研究で得られた新知識から今後どのような研究が展開されうるか

PR 流速波形は、さらに多くの血行動態情報を含んでいると考えられる。近年、慢性心不全患者の予後規定因子として、右室収縮機能の重要性が注目されているが、右室拡張機能評価の意義については、まだよくわかっていない。PR の流速波形分析は、本研究で示した CP 患者だけでなく、より広い範囲の心不全患者の右室拡張機能の評価に応用できる可能性があり、慢性心不全患者のより精密な右心機能の分析や予後の評価に貢献するかもしれない。

今後の課題

心房細動は心不全の原因にも結果にもなり得る頻度の高い不整脈であるが、このたびの研究では、検討方法が複雑になるのを避けるために、対象を洞調律例に限った。PR 流速波形の病態評価における意義をさらに高めるためには、心不全患者や CP にしばしば合併することのある心房細動を含めたより広い対象での検討が必要であると考ええる。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究全般にわたり終始温かいご指導をいただきました北海道大学大学院循環病態内科学（現九州大学大学院医学研究院循環器内科学）の筒井裕之教授、身近で親しくご指導いただきました北海道大学大学院保健科学研究院の三神大世教授に心から御礼申し上げます。また、研究への貴重なご助言とご協力をいただきました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学の山田聡診療准教授、岩野弘幸助教、北海道大学病院検査・輸血部の横山しのぶ技師をはじめとする心エコー室の皆様、北海道大学大学院保健科学研究院の岡田一範助教をはじめとする心血管エコー研究室の皆様、貴重な心カテーテル検査データをご提供いただきました北海道大学大学院循環病態内科学（現東京天使病院循環器内科）の榊原守先生に心から御礼申し上げます。

引用文献

1. Hogg, K., Swedberg, K. & McMurray, J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 317-327 (2004).
2. Yock, P. G. & Popp, R. L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 70, 657-662 (1984).
3. Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K. & Schiller, N. B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 23, 685-713 (2010).
4. Masuyama, T., Kodama, K., Kitabatake, A., Sato, H., Nanto, S. & Inoue, M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 74, 484-492 (1986).
5. Ristow, B., Ahmed, S., Wang, L., Liu, H., Angeja, B. G., Whooley, M. A. & Schiller, N. B. Pulmonary regurgitation end diastolic gradient is a Doppler marker of cardiac status: data from the Heart and Soul Study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 18, 885-891 (2005).
6. Ristow, B., Ali, S., Ren, X., Whooley, M. A. & Schiller, N. B. Elevated pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography predicts hospitalization for heart failure and mortality in ambulatory stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 43-49 (2007).
7. Cohen, A., Guyon, P., Chauvel, C., Abergel, E., Costagliola, D., Raffoul, H., Valt, J. & Diebold, B. Relations between Doppler tracings of pulmonary regurgitation and invasive hemodynamics in acute right ventricular infarction complicating inferior wall left ventricular infarction. *Am. J. Cardiol.* 75, 425-430 (1995).
8. Cohen, A., Logeart, D., Costagliola, D., Chauvel, C., Boccara, F., Vu-Lamisse, N., Benhalima, B., Blanchard-Lemoine, B., Buyukoglu, B. & Valt, J. Usefulness of pulmonary regurgitation Doppler tracings in predicting

- in-hospital and long-term outcome in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 81, 276-281 (1998).
9. Milan, A., Magnino, C. & Veglio, F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 23, 225-239 (2010).
 10. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A. & Waggoner, A. D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 29, 277-314 (2016).
 11. Lee, R. T., Lord, C. P., Plappert, T. & Sutton, M. S. Prospective Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery diastolic pressure in the medical intensive care unit. *Am. J. Cardiol.* 64, 1366-1370 (1989).
 12. Armstrong, W. F. & Ryan, T. Pericardial diseases. In, *Feigenbaum's Echocardiography*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010, pp. 241-262.
 13. LeWinter, M. M. & Tischler, M. D. Pericardial diseases. In, *Braunwald's Heart Disease*, 9th ed. (Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P. & Libby, P., eds.), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012, pp. 1651-1671.
 14. Dal-Bianco, J. P., Sengupta, P. P., Mookadam, F., Chandrasekaran, K., Tajik, A. J. & Khandheria, B. K. Role of echocardiography in the diagnosis of constrictive pericarditis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 22, 24-33 (2009).
 15. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M., Hoeper, M., Aboyans, V., Vaz Carneiro, A., Achenbach, S., Agewall, S., Allanore, Y., Asteggiano, R., Badano, L. P., Albert Barberà, J., Bouvaist, H., Bueno, H., Byrne, R. A., Carerj, S., Castro, G., Erol, Ç., Falk, V., Funck-Brentano, C., Gorenflo, M., Granton, J., Iung, B., Kiely, D. G., Kirchhof, P., Kjellstrom, B., Landmesser, U., Lekakis, J., Lionis, C., Lip, G.Y., Orfanos, S. E., Park, M. H., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Revel, M. P., Rigau, D., Rosenkranz, S., Völler, H. & Luis Zamorano, J. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and

- treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 37, 67-119 (2016).
16. Canter, C. E., Shaddy, R. E., Bernstein, D., Hsu, D. T., Chrisant, M. R., Kirklin, J. K., Kanter, K. R., Higgins, R. S., Blume, E. D., Rosenthal, D. N., Boucek, M. M., Uzark, K. C., Friedman, A. H. & Young, J. K. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 115, 658-676 (2007).
 17. Farzaneh-Far, R., Na, B., Whooley, M. A. & Schiller, N. B. Usefulness of noninvasive estimate of pulmonary vascular resistance to predict mortality, heart failure, and adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Heart and Soul Study). *Am. J. Cardiol.* 101, 762-766 (2008).
 18. Scapellato, F., Temporelli, P. L., Eleuteri, E., Corrà, U., Imparato, A. & Gianuzzi, P. Accurate noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37, 1813-1819 (2001).
 19. Abbas, A. E., Fortuin, F. D., Schiller, N. B., Appleton, C. P., Moreno, C. A. & Lester, S. J. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41, 1021-1027 (2003).
 20. Dahiya, A., Vollbon, W., Jellis, C., Prior, D., Wahi, S. & Marwick, T. Echocardiographic assessment of raised pulmonary vascular resistance: application to diagnosis and follow-up of pulmonary hypertension. *Heart* 96, 2005-2009 (2010).
 21. Lindqvist, P., Söderberg, S., Gonzalez, M. C., Tossavainen, E. & Henein, M. Y. Echocardiography based estimation of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension: a simultaneous Doppler echocardiography and cardiac catheterization study. *Eur. J. Echocardiogr.* 12, 961-966 (2011).

22. Abbas, A. E., Franey, L. M., Marwick, T., Maeder, M. T., Kaye, D. M., Vlahos, A. P., Serra, W., Al-Azizi, K., Schiller, N. B. & Lester, S. J. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 26, 1170-1177 (2013).
23. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W. & Voigt, J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 28, 1-39 (2015).
24. Geske, J. B., Sorajja, P., Nishimura, R. A. & Ommen, S. R. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 116, 2702-2708 (2007).
25. Mullens, W., Borowski, A. G., Curtin, R. J., Thomas, J. D. & Tang, W. H. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation* 119, 62-70 (2009).
26. Borgeson, D. D., Seward, J. B., Miller, F. A. Jr., Oh, J. K. & Tajik, A. J. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 9, 832-837 (1996).
27. Tei, C., Pilgrim, J. P., Shah, P. M., Ormiston, J. A. & Wong, M. The tricuspid valve annulus: study of size and motion in normal subjects and in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 66, 665-671 (1982).
28. Mikami, T., Kudo, T., Sakurai, N., Sakamoto, S., Tanabe, Y. & Yasuda, H. Mechanisms for development of functional tricuspid regurgitation determined by pulsed Doppler and two-dimensional echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 53, 160-163 (1984).
29. Minagoe, S., Rahimtoola, S. H. & Chandraratna, P. A. Significance of laminar systolic regurgitant flow in patients with tricuspid regurgitation: a combined pulsed-wave, continuous-wave Doppler and two-dimensional echocardiographic study. *Am. Heart J.* 119, 627-635 (1990).

30. Cobey, F. C., Fritock, M., Lombard, F. W., Glower, D. D. & Swaminathan, M. Severe tricuspid valve regurgitation: a case for laminar flow. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 26, 522-524 (2012).
31. Davidson, C. J. & Bonow, R. O. Cardiac Catheterization. In, *Braunwald's Heart Disease, 9th ed.* (Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P. & Libby, P., eds.), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012, pp. 383-405.
32. Popp, R.L. Echocardiographic assessment of cardiac disease. *Circulation* 54, 538-552 (1976).
33. Himelman, R. B., Lee, E. & Schiller, N. B. Septal bounce, vena cava plethora, and pericardial adhesion: informative two-dimensional echocardiographic signs in the diagnosis of pericardial constriction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 5, 333-340 (1988).
34. Candell-Riera, J., García del Castillo, H., Permanyer-Miralda, G. & Soler-Soler, J. Echocardiographic features of the interventricular septum in chronic constrictive pericarditis. *Circulation* 57, 1154-1158 (1978).
35. Hatle, L. K., Appleton, C. P. & Popp, R. L. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. *Circulation* 79, 357-370 (1989).
36. Oh, J. K., Hatle, L. K., Seward, J. B., Danielson, G. K., Schaff, H. V., Reeder, G. S. & Tajik, A. J. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 23, 154-162 (1994).
37. Gilman, G., Ommen, S. R., Hansen, W. H. & Higano, S. T. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary regurgitation facilitates the diagnosis of constrictive pericarditis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 18, 892-895 (2005).
38. Klein, A. L., Abbara, S., Agler, D. A., Appleton, C. P., Asher, C. R., Hoit, B., Hung, J., Garcia, M. J., Kronzon, I., Oh, J. K., Rodriguez, E. R., Schaff, H. V., Schoenhagen, P., Tan, C. D. & White, R. D. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 26, 965-1012 (2013).
39. Reuss, C. S., Wilansky, S. M., Lester, S. J., Lusk, J. L., Grill, D. E., Oh, J. K. & Tajik, A. J. Using mitral 'annulus reversus' to diagnose constrictive pericarditis. *Eur. J. Echocardiogr.* 10, 372-375 (2009).

40. Oh, J. K., Seward, J. B. & Tajik, A. J. Assessment of diastolic function and diastolic heart failure. In *The Echo Manual, 3rd ed.* (Oh, J. K., Seward, J. B. & Tajik, A. J., eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, pp. 120-142.
41. Jurens, T. L., Ammass, N. M. & Oh, J. K. Pericardial Diseases: constriction and pericardial effusion. In, *Diastology* (Klein, A. L. & Garcia, M. J., eds.), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2008, pp.301-312.
42. Abbas, A. E., Fortuin, F. D., Schiller, N. B., Appleton, C. P., Moreno, C. A. & Lester, S. J. Echocardiographic determination of mean pulmonary artery pressure. *Am. J. Cardiol.* 92, 1373-1376 (2003).
43. Garcia, M. J., Rodriguez, L., Ares, M., Griffin, B. P., Thomas, J. D. & Klein, A. L. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 27, 108-114 (1996).
44. Rajagopalan, N., Garcia, M. J., Rodriguez, L., Murray, R. D., Apperson-Hansen, C., Stugaard, M., Thomas, J. D. & Klein, A. L. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 87, 86-94 (2001).
45. Ha, J. W., Oh, J. K., Ommen, S. R., Ling, L. H. & Tajik, A. J. Diagnostic value of mitral annular velocity for constrictive pericarditis in the absence of respiratory variation in mitral inflow velocity. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 15, 1468-1471 (2002).
46. Ha, J. W., Ommen, S. R., Tajik, A. J., Barnes, M. E., Ammass, N. M., Gertz, M. A., Seward, J. B. & Oh, J. K. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 94, 316-319 (2004).
47. Choi, J. H., Choi, J. O., Ryu, D. R., Lee, S. C., Park, S. W., Choe, Y. H. & Oh, J. K. Mitral and tricuspid annular velocities in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: correlation with pericardial thickness on computed tomography. *JACC Cardiovasc. Imaging* 4, 567-575 (2011).
48. Welch, T. D., Ling, L. H., Espinosa, R. E., Anavekar, N. S., Wiste, H. J., Lahr, B. D., Schaff, H. V. & Oh, J. K. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: mayo clinic criteria. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 7, 526-534 (2014).