



Title	前毛細管性肺高血圧症における心エコーを用いた左室拡張機能評価に関する研究
Author(s)	千葉, 泰之
Description	配架番号 : 2703
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14963号
Issue Date	2022-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14963
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85922
Type	doctoral thesis
File Information	CHIBA_Yasuyuki.pdf



学 位 論 文

前毛細管性肺高血圧症における
心エコーを用いた左室拡張機能評価に関する研究

**(Studies on evaluation of left ventricular diastolic
function using echocardiography
in pre-capillary pulmonary hypertension)**

2022年3月

北 海 道 大 学

千 葉 泰 之

学 位 論 文

前毛細管性肺高血圧症における
心エコーを用いた左室拡張機能評価に関する研究

**(Studies on evaluation of left ventricular diastolic
function using echocardiography
in pre-capillary pulmonary hypertension)**

2022年3月

北 海 道 大 学

千 葉 泰 之

目次

目次

発表論文目録及び学会発表目録	1
要旨	3
略語表	6

研究全体の緒言	7
---------	---

第一章

前毛細管性肺高血圧症における心エコーによる従来の左室充満圧指標の精度の検証

1. 緒言	11
2. 方法	12
2-1 研究のデザイン	
2-2 対象患者	
2-3 右心カテーテル検査による心内圧及び心拍出量測定	
2-4 心エコー検査	
2-5 統計学的分析方法	
3. 結果	16
3-1 対象患者の臨床背景	
3-2 心エコー指標と PAWP の関連	
3-3 各群における E や LAVI の規定因子の差	
4. 考察	27
4-1 前毛細管性 PH における左室機能障害	
4-2 PH における心エコーによる左室拡張機能評価	
4-3 臨床的意義	
4-4 本研究の限界	
5. 総括及び結論	32

第二章

前毛細管性肺高血圧症における肺血管のリモデリングが左室サクションに及ぼす影響の検討

1. 緒言	33
2. 方法	35
2-1 研究のデザイン	

2-2	対象患者	
2-3	右心カテーテル検査による心内圧及び心拍出量測定	
2-4	心エコー検査	
2-5	スペクトルトラッキング法	
2-6	IVPD の推定	
2-7	心臓磁気共鳴画像	
2-8	統計学的分析方法	
3.	結果	40
3-1	対象患者の臨床背景	
3-2	IVPD の規定因子	
3-3	IVPD と LGE の関連	
4.	考察	47
4-1	前毛細管性 PH における左室機能障害	
4-2	前毛細管性 PH における IVPD の意義	
4-3	本研究の限界	
5.	総括及び結論	49
	研究全体の総括および結論	50
	謝辞	51
	利益相反	51
	引用文献	

発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Yasuyuki Chiba, Hiroyuki Iwano, Sanae Kaga, Mio Shinkawa, Michito Murayama, Hiroshi Ohira, Suguru Ishizaka, Miwa Sarashina, Shingo Tsujinaga, Shinobu Yokoyama, Masahiro Nakabachi, Hisao Nishino, Kazunori Okada, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai. Influence of advanced pulmonary vascular remodeling on accuracy of echocardiographic parameters of left ventricular filling pressure. *Pulmonary Circulation*. 2021;11(1):1-12.
2. Yasuyuki Chiba, Hiroyuki Iwano, Satonori Tsuneta, Shingo Tsujinaga, Brett Meyers, Pavlos Vlachos, Suguru Ishizaka, Ko Motoi, Hiroyuki Aoyagi, Yoji Tamaki, Asuka Tanemura, Michito Murayama, Shinobu Yokoyama, Masahiro Nakabachi, Hisao Nishino, Sanae Kaga, Kiwamu Kamiya, Hiroshi Ohira, Ichizo Tsujino, Toshihisa Anzai. Determinants of altered left ventricular suction in pre-capillary pulmonary hypertension. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. Online ahead of print.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Yasuyuki Chiba, Hiroyuki Iwano, Sanae Kaga, Mio Shinkawa, Michito Murayama, Hiroshi Ohira, Ko Motoi, Suguru Ishizaka, Shingo Tsujinaga, Shinobu Yokoyama, Masahiro Nakabachi, Hisao Nishino, Kazunori Okada, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai. Influence of advanced pulmonary vascular remodeling on accuracy of echocardiographic parameters of left ventricular filling pressure. American Heart Association Scientific Sessions 2020. Nov 2020. A virtual experience (Dallas, USA). (Web 開催)
2. Yasuyuki Chiba, Hiroyuki Iwano, Suguru Ishizaka, Miwa Sarashina, Shingo Tsujinaga, Michito Murayama, Masahiro Nakabachi, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Kazunori Okada, Sanae Kaga, Toshihisa Anzai. Influence of Advanced Pulmonary Vascular Remodeling on Accuracy of Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Filling Pressure in Pre-capillary Pulmonary Hypertension. 第84回日本循環器学会学術集会, 2020.7. (Web 開催)
3. 千葉泰之、岩野弘幸、大平 洋、石坂 傑、更科美羽、辻永真吾、神谷 究、永井利幸、村山迪史、中鉢雅大、横山しのぶ、西野久雄、岡田一範、加賀早苗、

安齊俊久

前毛細管性肺高血圧症の左室充満圧推定における心エコー指標の精度に関する検討. 日本心エコー図学会第31回学術集会, 2020.8. (Web開催)

4. Yasuyuki Chiba, Hiroyuki Iwano, Sanae Kaga, Mio Shinkawa, Michito Murayama, Hiroshi Ohira, Ko Motoi, Suguru Ishizaka, Shingo Tsujinaga, Asuka Tanemura, Shinobu Yokoyama, Masahiro Nakabachi, Hisao Nishino, Kazunori Okada, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Ichizo Tsujino, Toshihisa Anzai.
Underestimation of E/e' to Predict Elevated Left Ventricular Filling Pressure in Patients with Non-cardiac Pulmonary Hypertension. 第85回日本循環器学会学術集会, 2021.3. (Web開催)

要旨

【緒言】

肺高血圧症（pulmonary hypertension; PH）は肺動脈圧の持続的な上昇から右心不全や呼吸不全をきたす予後不良の疾患群であり、左室充満圧あるいは左房圧の上昇に起因して肺動脈圧が上昇する後毛細管性 PH と、肺毛細管より上流の肺動脈病変に起因する前毛細管性 PH（非心臓性 PH）に分類される。前毛細管性 PH の一病型である肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension; PAH）は元来若年女性に多いとされてきたが、近年では高齢発症の PAH 患者が増加し、左心疾患やそのリスクを有する症例が存在する。前毛細管性 PH における左室機能障害は予後と関連することも報告されており、本病態における左室機能障害の評価は重要である。

本研究では、前毛細管性 PH における左室拡張機能評価法に着目し、本病態における心エコーによる従来の左室充満圧指標の精度の検証と、新たな左室拡張機能指標である拡張早期左室内圧較差（intraventricular pressure difference; IVPD）と肺血管リモデリングの関連についての検討を行った。

第一章 前毛細管性肺高血圧症における心エコーによる従来の左室充満圧指標の精度の検証

【背景と目的】

前毛細管性 PH における左室拡張障害の合併は重要な予後規定因子であるが、本病態における心エコーによる左室充満圧指標の精度は明らかでない。そこで、前毛細管性 PH における侵襲的左室充満圧と心エコー指標の対応と、それに肺血管病変の重症度が与える影響を検討した。

【対象と方法】

本研究では、前毛細管性 PH の血行動態評価目的に心臓カテーテル検査を受け、その前後 10 日以内に心エコー検査が行われた 124 例（前毛細管性 PH 群）と、冠動脈疾患が疑われて同検査を施行された 113 例（対照群）を対象とした。さらに前毛細管性 PH 群を肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance; PVR）の中央値により非重症群と重症群に分け、各群における心エコーによる左室充満圧指標と侵襲的左室充満圧である肺動脈楔入圧（pulmonary artery wedge pressure; PAWP）の対応を検討した。

【結果】

前毛細管性 PH 群は対照群に比べて若年であった（ 61 ± 14 歳 vs 65 ± 13 歳、 $p=0.015$ ）。対照群と非重症前毛細管性 PH 群では心エコーによる左室充満圧指標が PAWP と相関したが、重症前毛細管性 PH 群ではドプラ指標が PAWP と関連

せず、左房容積係数 (left atrial volume index; LAVI) のみが PAWP と関連した。多変量解析により拡張早期左室流入血流 E 波の規定因子を検討すると、対照群では PAWP が E 波を規定したのに対し、前毛細管性 PH 群では PAWP ($\beta=0.29$, $p<0.001$) だけでなく PVR ($\beta=-0.28$, $p=0.001$) も E 波を規定した。

【考察】

本研究では、高度な肺血管病変の存在下ではドプラ法による左室充満圧指標が PAWP と関連しない点、それが E 波に対する PAWP と PVR の相反する作用による点を明らかにした。一方で、LAVI は重症前毛細管性 PH においても PAWP と関連が認められ、本病態の左室充満圧を反映する有用な指標である可能性がある。ドプラ指標で明らかな左室充満圧上昇が示唆されなくとも、左房拡大例では侵襲的血行動態評価を考慮すべきと考えられる。

【結論】

高度の肺血管病変を有する前毛細管性 PH では、ドプラ法による心エコー指標は左室充満圧を正確に反映しなかった。LAVI は高度な肺血管病変を有する前毛細管性 PH において左室充満圧を反映する有用な指標と考えられる。

第二章 前毛細管性肺高血圧症における肺血管のリモデリングが左室サクシオンに及ぼす影響の検討

【背景と目的】

前毛細管性 PH では、心室中隔の異常運動や右室の心拍出低下に伴う左室充満の低下、そして内在する左室心筋の異常が左室機能障害に影響すると考えられているが、前毛細管性 PH における左室機能障害の機序は未だ明らかではない。

拡張早期の心筋弛緩と弾性反跳により生じる IVPD は左室拡張機能の一要素であるサクシオンの指標である。本研究では、前毛細管性 PH における IVPD の規定因子を検討し、本疾患群における左室拡張機能に影響を及ぼす因子を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

本研究は前向き横断観察研究である。前毛細管性 PH の血行動態評価目的に心臓カテーテル検査を受けた 86 例を対象に、右心カテーテル検査と同時に心エコー検査を施行し、ドプラ指標とともに IVPD 計測のための左室流入血流のカラー M モードドプラ像を取得した。また心臓磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) で心室中隔の左室右室接合部におけるガドリニウム遅延造影 (late-gadolinium enhancement; LGE) 病変の有無を評価し、IVPD に影響を与える形態的・血行動態的因子を検討した。

【結果】

対象患者の平均年齢は 57 ± 18 歳で、73 例 (85%) が女性であった。単変量解

析では、QRS 幅延長、左室駆出率低下、右室拡張末期面積（right ventricular end-diastolic area; RVEDA）増大と左室 eccentricity index 増大が IVPD 低下と関連した。多変量解析では、左室駆出率と RVEDA が IVPD の独立した規定因子であった。一方で、これらの指標を臨床指標で調整すると、RVEDA、eccentricity index は IVPD の独立した規定因子であった。さらに、IVPD は LGE を認める患者で有意に低値であった。

【考察】

本研究では、前毛細管性 PH における QRS 幅延長や右室拡大、左室扁平化に伴い IVPD は低下する点、右室の大きさや eccentricity index は前毛細管性 PH における IVPD の独立した規定因子である点を明らかにした。特筆すべきは、IVPD が内在する左室心筋障害とは別に心室間相互作用の影響により低下し、右室拡大に伴う左室への機械的圧排が拡張早期左室弛緩を障害することを示唆している点である。この点から、IVPD は前毛細管性 PH における左室拡張障害の早期検出に有用であると考えられる。

一方、前毛細管性 PH では右室の圧負荷により心筋の線維化が生じる結果として心臓 MRI の LGE が認められ、予後とも関連するが、本研究では LGE が認められた患者で IVPD の低下が認められ、これが本患者群の予後不良と関連する可能性が考えられる。

【結論】

肺血管病変によってもたらされる心室間相互作用により、前毛細管性 PH 患者の左室サクシオンは低下した。心エコーにより求められる IVPD は前毛細管性 PH における左室拡張障害を早期に検出することが可能である。

【全体の結論】

本研究では前毛細管性 PH における左室拡張機能評価法に着目して検討を行った。これまで本疾患群における心エコーによる左室充満圧指標の精度は十分に検証されていなかったが、本研究では肺血管リモデリングによりドプラ指標の精度が低下することや LAVI が左室充満圧を反映する有用な指標であることを明らかにし、さらに肺血管病変により生じる心室間相互作用が左室サクシオンを低下させることを明らかにした。

前毛細管性 PH における左室拡張機能障害の合併は予後に影響を与えることから、本研究の結果が本疾患群における左室拡張機能障害の機序解明と早期診断に寄与し、生命予後の改善につながる可能性を期待する。

略語表

本文及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
BNP	B-type natriuretic peptide
CI	cardiac index
CMMD	color M-mode Doppler
CO	cardiac output
E	early-diastolic transmitral flow velocity
e'	early-diastolic mitral annular velocity
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
IVPD	intraventricular pressure difference
LAVI	left atrial volume index
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVMI	left ventricular mass index
mPAP	mean pulmonary artery pressure
mRAP	mean right atrial pressure
MRI	magnetic resonance imaging
PAH	pulmonary arterial hypertension
PAWP	pulmonary artery wedge pressure
PH	pulmonary hypertension
PH-LHD	pulmonary hypertension due to left heart disease
PVD	peak diastolic pulmonary venous flow velocity
PVR	pulmonary vascular resistance
PVS	peak systolic pulmonary venous flow velocity
RVEDA	right ventricular end-diastolic area
SV	stroke volume
SVI	stroke volume index
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
WHO-FC	World Health Organization functional class

研究全体の緒言

肺高血圧症（pulmonary hypertension; PH）は様々な原因により肺動脈圧の持続的な上昇をきたし、右心不全や呼吸不全が順次進行する予後不良の疾患群である。日本循環器学会（Fukuda K et al., 2019）や欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会（Galiè N et al., 2016）が提唱する PH の血行動態による分類では、右心カテーテル検査において平均肺動脈圧（mean pulmonary arterial pressure; mPAP） ≥ 25 mmHg と肺動脈楔入圧（pulmonary artery wedge pressure; PAWP） > 15 mmHg を認めれば後毛細管性 PH、mPAP ≥ 25 mmHg で PAWP ≤ 15 mmHg であれば前毛細管性 PH（非心臓性 PH）と診断される（表 1）。近年では、mPAP が 21-24mmHg の症例でも予後不良であることが示され、PH の定義を mPAP が 20mmHg を超えた場合に変更する提言がなされている（Simonneau G et al., 2019）。

臨床的に PH はその病因により 5 つの群、すなわち第 1 群: 肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension; PAH）、第 2 群: 左心性心疾患に伴う肺高血圧症（pulmonary hypertension due to left heart disease; PH-LHD）、第 3 群: 肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症、第 4 群: 肺動脈閉塞に伴う肺高血圧症、第 5 群: 詳細不明および/または多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症に分類される（表 2）。このうち、第 2 群の PH-LHD は左室充満圧あるいは左房圧の上昇が肺毛細管を介して肺動脈系に伝播されることにより PH を生じる後毛細管性 PH に分類され、さらに肺血管病変の重症度を示す肺血管抵抗（pulmonary vascular resistance; PVR）の値により純粋な後毛細管性 PH と前・後毛細管混合性 PH に分類される。その他の PH は肺毛細管より上流の肺動脈に病変が存在する前毛細管性 PH である。

表 1. PH の血行動態的分類（Simonneau G et al., 2019 より引用改変）

分類	定義	臨床分類
前毛細管性 PH（非心臓性 PH）	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR ≥ 3 Wood units	1, 3, 4, 5
純粋な後毛細管性 PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR < 3 Wood units	2, 5
前・後毛細管混合性 PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≥ 3 Wood units	2, 5

mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; PH,

pulmonary hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance.

表 2. 肺高血圧症の臨床的分類 (Simonneau G et al., 2019 より引用改変)

第 1 群 肺動脈性肺高血圧症
第 2 群 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
第 3 群 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
第 4 群 肺動脈閉塞に伴う肺高血圧症
第 5 群 詳細不明および/または多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症

前毛細管性 PH (非心臓性 PH) は肺毛細管の上流である肺動脈の狭窄や閉塞から肺動脈圧の上昇を経て右室後負荷の増大をきたし、呼吸不全や右心不全を呈する。前毛細管性 PH の一病型である PAH は元来若年女性に多い疾患とされてきたが、近年では病態の詳細な解明や治療薬の進歩により特に我が国において予後は格段に改善し、今後さらなる予後延長が予想される (Tamura Y et al., 2018)。また、近年では高齢発症の PAH 患者も増加しているといわれ (Hoepfer MM et al., 2018)、高血圧症や糖尿病、冠動脈疾患や心房細動などの左心疾患やそのリスクを有する症例が存在するが、このような患者群は atypical PAH と呼ばれ、典型的な PAH と左室収縮機能の保持された心不全 (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) の両方の特徴を有するとされている (Opitz CF et al., 2016)。また、遺伝学的にも、後毛細管性 PH に肺血管のリモデリングを生じた前・後毛細管混合性 PH と PAH では、特に肺組織で発現する一塩基多型で共通するものが多いことが報告されており (Assad TR et al., 2016)、臨床的にも遺伝学的にも PAH と PH-LHD は連続性を有すると考えられている。このような背景に加え、元来左心系には異常がないとされてきた前毛細管性 PH においても左室機能障害が存在することが認識され (Fox BD et al., 2013, Rosenkranz S et al., 2016)、また前毛細管性 PH における左室機能障害は予後とも関連することが報告されている (Tonelli AR et al., 2012, Hardegree EL et al., 2013, Kishiki K et al., 2019)。このように、前毛細管性 PH における左室機能障害を評価することは病態評価や予後予測の上で非常に重要であると考えられる。

心エコー検査は様々な心血管疾患の左室充満圧を非侵襲的に推定するために行われる確立した検査法である。米国心エコー図学会 (ASE) 及び欧州心血管画像学会 (EACVI) より提唱されている心エコーによる左室拡張機能評価のための勧告 (Nagueh SF et al., 2016) では、左室流入血流のパルストプラ波形による拡張早期 (early-diastolic transmitral flow velocity; E) 波、心房収縮期 (late-diastolic transmitral flow velocity; A) 波とその比 (E/A)、拡張早期僧帽弁輪移動速度 (early-diastolic mitral annular velocity; e') と E/e'、経三尖弁最大逆流速度 (tricuspid

regurgitation velocity; TRV) と左房容積係数 (left atrial volume index; LAVI) などの指標をもとに主に左室充満圧の上昇の有無を評価する方法が提唱されている (図 1)。この左室充満圧推定のためのアルゴリズムは心疾患における治療方針決定や予後予測にも有用であることが報告されている。

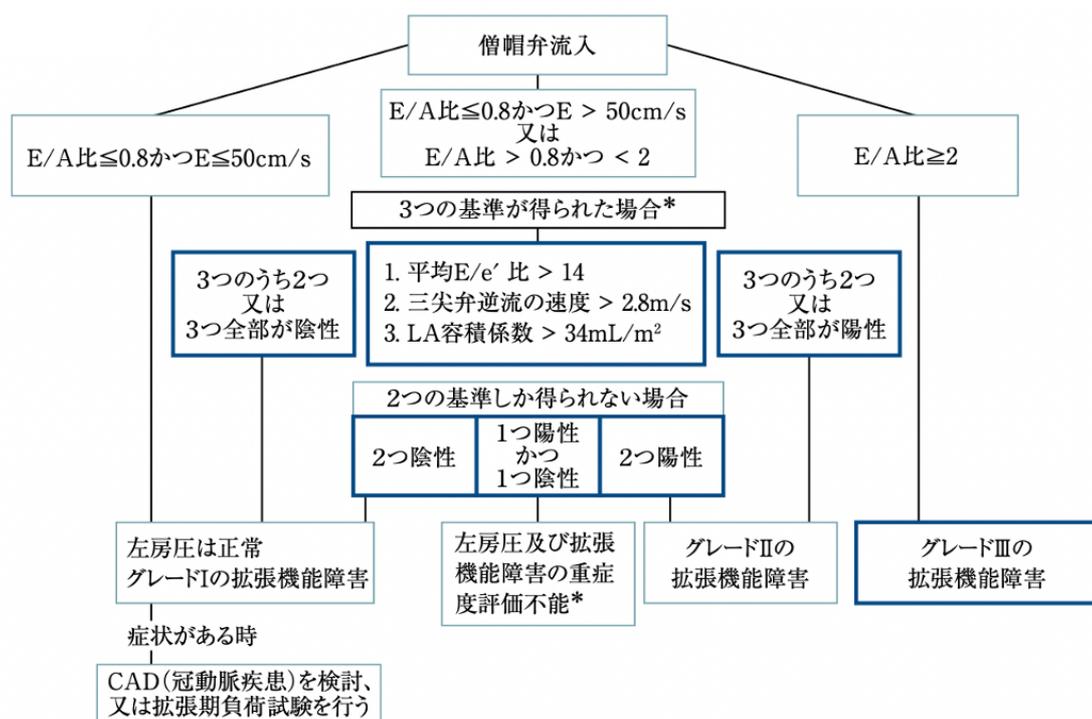


図 1 心エコーによる左室拡張機能評価のためのアルゴリズム (Nagueh SF et al., 2016 より引用改変)

しかしながら、本アルゴリズムを前毛細管性 PH 患者に適用した少数の報告では、侵襲的測定と心エコー指標との間に不一致があることを述べている (Doutreleau S et al., 2016, Cameron DM et al., 2017, Leung EC et al., 2017)。これらの結果を踏まえ、ASE/EACVI の勧告では、アルゴリズムを適用できない病態として前毛細管性 PH を挙げており、側壁側の e' を用いた E/e' のみを用いて肺高血圧の原因が心原性か非心原性であるかを区別することが記載されているにとどまっている (Ruan Q et al., 2007)。その背景には、これまで前毛細管性 PH における左室拡張機能評価についての検討が不十分であったことが挙げられ、本病態における左室拡張機能評価法の新たな確立が望まれる。

健常では、拡張早期に急速な心筋弛緩と駆出期に圧縮された弾性組織の反動 (弾性反跳) により左室内圧は急速に低下し、左房圧を下回ることによって左室内圧較差 (intraventricular pressure difference; IVPD) が生じる。これにより左室が左房か

ら血液を引き込み拡張早期の左室充満を促進することから、IVPD は左室サクシヨンの指標とされている (Little WC et al., 2009)。前毛細管性 PH では、右室の後負荷増大に伴う右室拡大や心室中隔を介した心室間相互作用により IVPD の形成に影響を与えると予想されるが、これまで前毛細管性 PH における IVPD の意義を検討した報告はない。前毛細管性 PH における IVPD の規定因子を検討することで、本疾患群における左室機能障害の機序を明らかにするとともに、左室拡張機能評価法としての IVPD の有用性を明らかにすることが可能と思われる。

本研究は二部構成とし、前毛細管性 PH における左室拡張機能評価法に着目して検討を行った。上述の通り現行の左室拡張機能評価法に関する検討が不十分であることから、第一章では、本病態における心エコーによる従来 of 左室充満圧指標の精度について検証を行った。また、第二章では、新たな左室拡張機能指標である IVPD と肺血管リモデリングの関連、IVPD の規定因子を明らかにすることを目的として研究を行った。

第一章

前毛細管性肺高血圧症における心エコーによる従来の左室充満圧指標の精度の検証

1. 緒言

前毛細管性肺高血圧症 (pulmonary hypertension; PH) (非心臓性 PH) はその定義にもあるように左室充満圧の上昇を伴わない PH をさすが、高度な肺血管病変による右室圧負荷の存在下では、心室中隔の異常運動や左室の扁平化により左室拡張障害を生じる可能性が考えられる。また、PH 患者の高齢化に伴い左室拡張障害を有する症例が増加していることや、肺血管拡張薬開始による前負荷増大から肺うっ血を生じる可能性があることから、前毛細管性 PH における左室充満圧評価の重要性は高まっている。

心エコー検査は様々な心血管疾患の左室充満圧を非侵襲的に推定するために行われる確立した検査法である。ASE/EACVI の勧告 (Nagueh SF et al., 2016) では、左室流入血流パルストプラ波形の E 波、A 波と E/A、僧帽弁輪移動速度の e' と E/e' 、TRV と LAVI をもとに主に左室充満圧の上昇の有無を評価する方法が提唱されており、多くの心疾患における治療方針決定や予後予測に有用であることが報告されている。一方で Leung らは PH 患者に対して上述のアルゴリズムを適用し、左室拡張機能の判定が困難であった症例が多数存在することを示した (Leung EC et al., 2017)。Cameron らは、アルゴリズムにおいて高度拡張機能障害と判定された症例のみが実測の左室充満圧と有意な関連があることを示し (Cameron DM et al., 2017)、Doutreleau らは、PH 患者を対象として心エコーの E/e' から推定した PAWP と実測 PAWP の対応は良好ではないとして対象患者群の PAWP 自体が高くなかったことを理由に挙げている (Doutreleau S et al., 2016)。このように心エコーにおける左室拡張機能評価法の精度が不十分である理由として、肺血管病変の重症度が心エコーのドプラ指標と左室充満圧の関係性に影響を及ぼすことが示唆されるが、その点について明らかにした報告はない。

そこで本研究では、前毛細管性 PH 患者と左室充満圧指標の精度が既に検証されている代表的な左心疾患である冠動脈疾患患者を対象に、心エコーによる左室充満圧指標と侵襲的 PAWP の対応と、それに肺血管病変の重症度が及ぼす影響について検証を行った。

2. 方法

2-1 研究のデザイン

本研究は後ろ向き横断観察研究である。2008年1月から2018年12月に北海道大学病院で前毛細管性PHと診断され、あるいは前毛細管性PHが疑われて心臓カテーテル検査を受け、その前後10日以内に心エコー検査が行われた症例（前毛細管性PH群）と、同時期に冠動脈疾患が疑われて同検査を施行された症例（対照群）を対象とした。各群において心エコーの左室充満圧指標と侵襲的左室充満圧を取得してその対応を比較検討し、心エコー指標に肺血管病変の重症度が及ぼす影響について検証を行った。研究対象者の患者基本情報や血液生化学検査、画像検査の所見を取得した。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会によって承認された（No. 015-0210）。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、患者には病院ホームページを介して研究参加をオプトアウトする機会が与えられた。

2-2 対象患者

研究対象患者選択のフローチャートを図2に示した。対象は2008年1月から2018年12月に北海道大学病院で前毛細管性PHと診断され、あるいは前毛細管性PHが疑われて血行動態評価目的に心臓カテーテル検査を受け、その前後10日以内に心エコー検査が行われた連続138例（前毛細管性PH群）と、同時期に冠動脈疾患が疑われて同検査を施行された連続179例（対照群）である。このうち、前毛細管性PH群から僧帽弁狭窄症（n=2）、僧帽弁輪高度石灰化（n=1）、肥大型心筋症（n=1）の既往のある患者と、5群PHと診断された患者を除外した。また対照群から顕在性心不全（n=4）、左室駆出率（left ventricular ejection fraction; LVEF）40%未満（n=61）、前・後毛細管混合性PH（n=1）の患者を除外し、最終的に前毛細管性PH群124例、対照群113例を解析対象とした。さらに肺血管病変の重症度が心エコーによる左室充満圧指標と侵襲的PAWPの対応に与える影響を検討するため、前毛細管性PH群をPVRの中央値で2群に分け、対照群と合わせて3群での解析を行った。

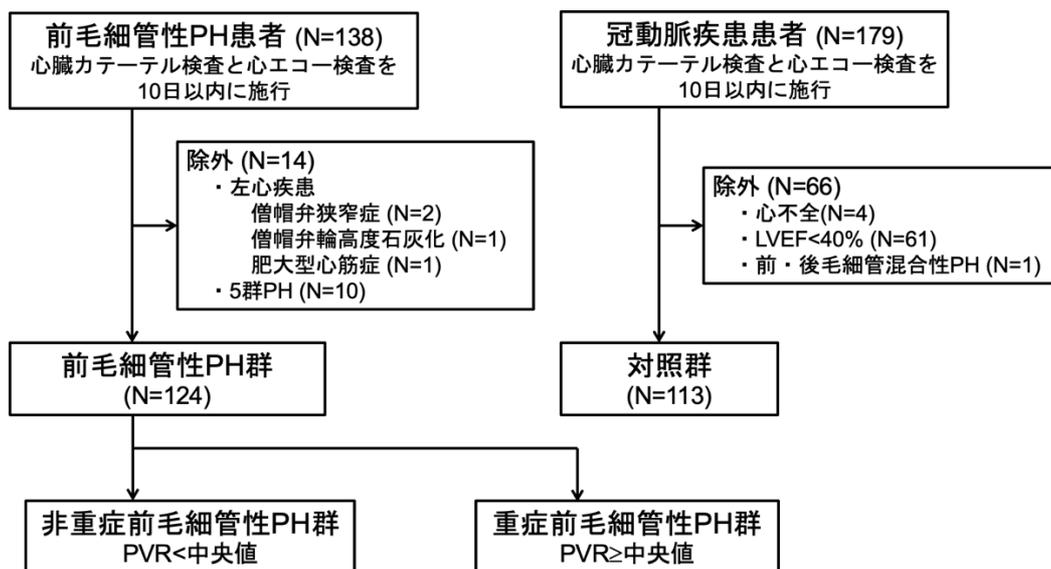


図2 研究対象患者選択のフローチャート

LVEF, left ventricular ejection fraction; PH, pulmonary hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance.

2-3 右心カテーテル検査による心内圧及び心拍出量測定

すべての検査はエドワーズライフサイエンス株式会社製スワングantz・サーモダイリジョン・カテーテルを用いて、内頸静脈あるいは大腿静脈から実施した。患者を仰臥位とし、安静呼気終末で息止めを行いながら肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure; PAWP)、肺動脈圧、右房圧波形を取得し、平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure; mPAP) と平均右房圧 (mean right atrial pressure; mRAP) を測定した。熱希釈法により一回拍出量 (stroke volume; SV)、心拍出量 (cardiac output; CO) を測定し、体表面積で補正して一回拍出量係数 (stroke volume index; SVI)、心係数 (cardiac index; CI) を算出した。肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR) を以下の式で算出した。PVR (Wood 単位) = (mPAP - PAWP) / CO。

2-4 心エコー検査

心エコー検査はCanon medical System社製Aplio ArtidaとPST-25BTプローブ、GE Healthcare社製Vivid E9とM5Sプローブ、Philips Medical Systems社製iE33とS5-1プローブ、日立製作所製Prosound F-75と2.5-MHzプローブを使用して、左側臥位で記録した。傍胸骨長軸像で左室拡張末期径、左室収縮末期径、右室流出路近位部径を計測し、心窩部像にて下大静脈径を計測した (Lang RM et al., 2015)。心尖部四腔像と二腔像から2断面ディスク法を用いてLVEF、左房容積を

算出し、左房容積を体表面積で補正して左房容積係数 (left atrial volume index; LAVI) を求めた。左室心筋重量をDevereuxの式 (Devereux RB et al., 1986) を用いて算出し、体表面積で補正して左室心筋重量係数 (left ventricular mass index; LVMI) を求めた。三尖弁輪収縮期移動距離 (tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE) と右室面積変化率 (right ventricular fractional area change; RVFAC) を心尖部四腔像から算出した。パルスドプラ法により心尖部長軸像で左室流入血流速波形を記録して拡張早期 (early-diastolic transmitral flow velocity; E) 波、心房収縮期 (late-diastolic transmitral flow velocity; A) 波とそれらの比 (E/A) を算出した。心尖部四腔像でパルスドプラ法により肺静脈血流波形を記録し、収縮期最大血流速 (peak systolic pulmonary venous flow velocity; PVS) 波、拡張期最大血流速 (peak diastolic pulmonary venous flow velocity; PVD) 波を計測し、それらの比 (PVS/PVD) を算出した。心尖部四腔像のパルス組織ドプラ法により中隔側と側壁側の拡張早期僧帽弁輪移動速度 (early-diastolic mitral annular velocity; e') を計測して平均し、Eとe'の比 (E/e') を求めた。心エコーによるPAWP推定値を既報に基づき以下の式から求めた (Nagueh SF et al., 1997)。推定PAWP (mmHg) = 1.91 + 1.24 × E/側壁側e'。収縮末期の傍胸骨左室短軸像において、心室中隔に直交する左室径 (D1) とD1に直交する左室径 (D2) の比 (D2/D1) により、右室圧負荷による心室間相互作用の程度を反映する左室eccentricity indexを算出した (Ryan T et al., 1985) (図3)。

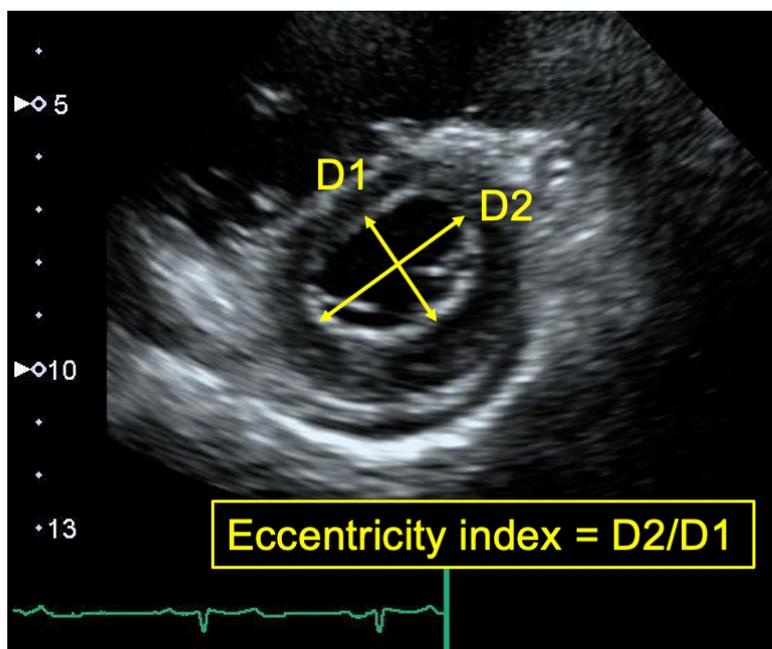


図3 左室 eccentricity index の算出法

2-5 統計学的分析方法

連続変数の正規性を確認するために Shapiro-Wilk 検定を行った。連続変数は正規分布をとる場合に平均±標準偏差、非正規分布をとる場合に中央値（第1四分位-第3四分位）で表記し、パラメトリックな対応のない Student の t 検定あるいはノンパラメトリックな Wilcoxon の順位和検定を用いて比較した。名義変数はその数と頻度をパーセンテージで表記し、カイ二乗検定を用いて比較した。3群間の比較には一元配置分散分析を用いた。

正規分布をとる2つの連続変数の関連を評価するため線形相関分析を用いた。特に、PAWP と心エコー指標の相関分析では、2群間で異なる患者背景を調整するため、心エコー指標とそれらの背景指標を説明変数に含む多変量線形回帰分析も併せて検討した。対照群と前毛細管性 PH 群において、侵襲的 PAWP に対する心エコーによる推定 PAWP の誤差や信頼区間を求めるために Bland-Altman 解析を行った。

心エコーによる左室充満圧指標に肺血管病変の重症度が及ぼす影響を検討するため、PAWP とともに PVR を説明変数、心エコー指標を目的変数とした多変量線形回帰分析を行った。

心エコーによる左室充満圧指標に左室前負荷や心室中隔扁平化が与える影響を検討するために、前毛細管性 PH 群において左室充満圧指標と CI、eccentricity index についての線形相関分析を行った。さらに、各群における年齢と e' の関連を評価するために線形相関分析を行った。すべての統計分析は、P 値<0.05 を有意とし、JMP Pro 13.1.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用して解析された。

3. 結果

3-1 対象患者の臨床背景

対象患者の臨床背景を表 3 に示す。前毛細管性 PH 群のほうが対照群より年齢が若く、女性を多く含みその結果体格も小さかった。群間の特性の違いから、対照群の方が合併疾患を多く有し、血清クレアチニン値や血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド (B-type natriuretic peptide, BNP) 値は高値であった。前毛細管性 PH の内訳では、1 群 (PAH) が最も多く、4 群 (慢性血栓塞栓性肺高血圧症) や 3 群 (肺疾患および/または低酸素血症による PH) が次いだ。mPAP や PVR は前毛細管性 PH 群で高く、PAWP や mRAP は対照群で高値であった。対照群で左室径が大きく、LVEF は低値であった。一方、肺動脈径や右室径、下大静脈径は前毛細管性 PH 群で大であった。TAPSE は有意差がなかったが、RVFAC は前毛細管性 PH 群で低値であった。前毛細管性 PH 群を PVR の中央値 (5.3Wood 単位) で二分して 3 群で比較すると、E 波は各群で有意な差はなかったが、重症前毛細管性 PH 群で有意に E/A が低値であり、また eccentricity index が高値であった。

表 3. 患者背景

因子	対照群 (n=113)	前毛細管性 PH 群 (n=124)	P*	非重症前毛細管性 PH 群 (n=61)	重症前毛細管性 PH 群 (n=63)	P†
年齢, 歳	65±13	61±14	0.015	59±14	62±15	0.025
男性, n (%)	78 (69)	28 (23)	<0.001	17 (28)	11 (17)	<0.001
体格指数, kg/m ²	23±5	22±4	0.029	23±5	22±4	0.117
収縮期血圧, mmHg	126±19	107±14	<0.001	111±13	104±15	<0.001
心拍数, /分	71±14	73±12	0.300	72±12	74±11	0.321
合併疾患, n (%)						
高血圧症	62 (55)	16 (9)	<0.001	7 (11)	9 (14)	<0.001
糖尿病	38 (34)	24 (19)	0.013	11 (18)	13 (20)	<0.001
脂質異常症	59 (52)	21 (17)	<0.001	12 (20)	9 (14)	<0.001
心房細動	20 (18)	9 (8)	0.018	4 (7)	5 (8)	0.061
血液検査						
クレアチニン, mg/dL	0.86 (0.71-1.09)	0.70 (0.57-0.80)	<0.001	0.66 (0.57-0.76)	0.70 (0.61-0.84)	<0.001
BNP, pg/mL	55.8 (17.7-242.9)	51.0 (18.5-117.5)	0.030	51.6 (16.0-86.9)	50.4 (21.2-173.7)	0.018
PH 分類, n (%)						NA
1	NA	57 (46)		31 (51)	26 (41)	
1'	NA	3 (2)		1 (2)	2 (3)	
2	10 (9)	NA		NA	NA	
3	NA	19 (15)		8 (13)	11 (17)	
4	NA	45 (36)		21 (34)	24 (38)	
侵襲的血行動態指標						

PAWP, mmHg	11.5±5.1	8.6±3.7	<0.001	9.3±4.0	7.8±3.3	<0.001
mPAP, mmHg	18.5±5.7	33.6±10.8	<0.001	27.4±7.5	39.5±10.2	<0.001
mRAP, mmHg	7.5±3.2	4.6±3.3	<0.001	4.3±2.6	5.0±3.8	<0.001
CI, L/min/m ²	2.8±0.7	3.0±0.9	0.129	3.3±1.1	2.7±0.6	<0.001
SVI, mL/m ²	40.4±10.2	41.2±13.1	0.662	45.5±14.9	37.0±9.6	<0.001
PVR, Wood 単位	1.6±0.6	6.0±3.3	<0.001	3.6±1.3	8.3±3.0	<0.001
心エコー検査指標						
左室拡張末期径, mm	47.6±6.4	43.4±6.5	<0.001	46.1±6.8	40.9±5.0	<0.001
LVEF, %	57.2±9.5	67.6±8.0	<0.001	66.8±7.0	68.4±8.9	<0.001
LVMI, g/m ²	98.5±31.7	71.6±23.1	<0.001	79.2±27.1	64.3±15.4	<0.001
LAVI, mL/m ²	37.8±23.1	33.6±15.3	0.101	37.4±18.3	29.9±10.5	0.026
肺動脈径, mm	26.0±3.1	31.1±6.8	<0.001	30.2±6.5	31.8±7.1	<0.001
右室基部径, mm	28.2±5.3	41.1±8.4	<0.001	40.0±8.3	42.1±8.5	<0.001
右房径, mm	43.1±6.6	45.5±9.1	0.084	43.6±8.7	47.3±9.2	0.015
下大静脈径, mm	13.3±3.1	14.5±4.0	0.015	13.8±2.8	15.0±4.9	0.010
TAPSE, mm	18.7±5.7	18.9±4.7	0.758	19.9±5.1	17.8±4.1	0.091
RVFAC, %	37.5±11.0	31.7±11.3	<0.001	36.0±11.0	27.2±9.7	<0.001
僧帽弁逆流 (≥中等度), n (%)	11 (10)	4 (3)	0.040	4 (7)	0 (0)	0.039
E, cm/s	74.9±25.1	71.6±24.2	0.307	76.5±24.7	66.8±23.0	0.052
A, cm/s	76.5±23.5	76.2±19.0	0.929	73.2±17.2	79.1±20.3	0.323
E/A	1.07±0.67	0.96±0.35	0.110	1.07±0.37	0.85±0.29	0.022
PVS, cm/s	60.6±16.3	66.2±18.4	0.033	66.5±19.9	65.7±16.7	0.101
PVD, cm/s	47.5±14.5	52.0±17.6	0.065	56.5±19.2	47.0±14.3	0.003
PVS/PVD	1.38±0.49	1.36±0.43	0.826	1.25±0.36	1.49±0.47	0.034
中隔側 e', cm/s	6.3±2.4	6.8±2.1	0.097	7.5±2.3	6.0±1.7	<0.001

側壁側 e', cm/s	8.4±3.0	10.3±3.1	<0.001	11.0±2.9	9.6±3.1	<0.001
中隔側 E/e'	12.6±5.2	11.2±3.7	0.019	10.7±3.5	11.8±3.9	0.028
側壁側 E/e'	9.5±4.2	7.5±3.0	<0.001	7.4±3.0	7.6±3.0	<0.001
平均 E/e'	10.7±4.2	8.8±3.0	<0.001	8.5±2.9	9.1±3.1	<0.001
Eccentricity index	1.02±0.05	1.41±0.44	<0.001	1.24±0.24	1.57±0.52	<0.001

連続変数は正規分布する場合に平均±標準偏差で、正規分布しない場合は中央値（四分位）で標記した。カテゴリー変数は患者数（%）で標記した。*対照群と前毛細管性 PH 群の比較、†対照群と非重症前毛細管性 PH 群、重症前毛細管性 PH 群の比較。A, late-diastolic transmitral flow velocity; BNP, B-type natriuretic peptide; CI, cardiac index; E, early-diastolic transmitral flow velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity; LAVI, left atrial volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMI, left ventricular mass index; mPAP, mean pulmonary artery pressure; mRAP, mean right atrial pressure; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PH, pulmonary hypertension; PVD, peak diastolic pulmonary venous flow velocity; PVR, pulmonary vascular resistance; PVS, peak systolic pulmonary venous flow velocity; RVFAC, right ventricular fractional area change; SVI, stroke volume index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

3-2 心エコー指標と PAWP の関連

心エコーによる左室充満圧指標と PAWP の線形回帰分析の結果を図 4 と表 4 に示す。対照群では、 e' を除いたすべてのドプラ指標と LAVI は PAWP と有意に関連した。一方、前毛細管性 PH 群では E や E/A と PAWP の関連は弱くなり、E/ e' と PAWP は関連せず、特に重症前毛細管性 PH 群では E や E/A と PAWP は関連しなかった。一方、LAVI は重症前毛細管性 PH 群においても PAWP と有意に関連した。これらの結果は、前毛細管性 PH 群と対照群の背景の違いにより補正しても概ね同様であった (表 5)。

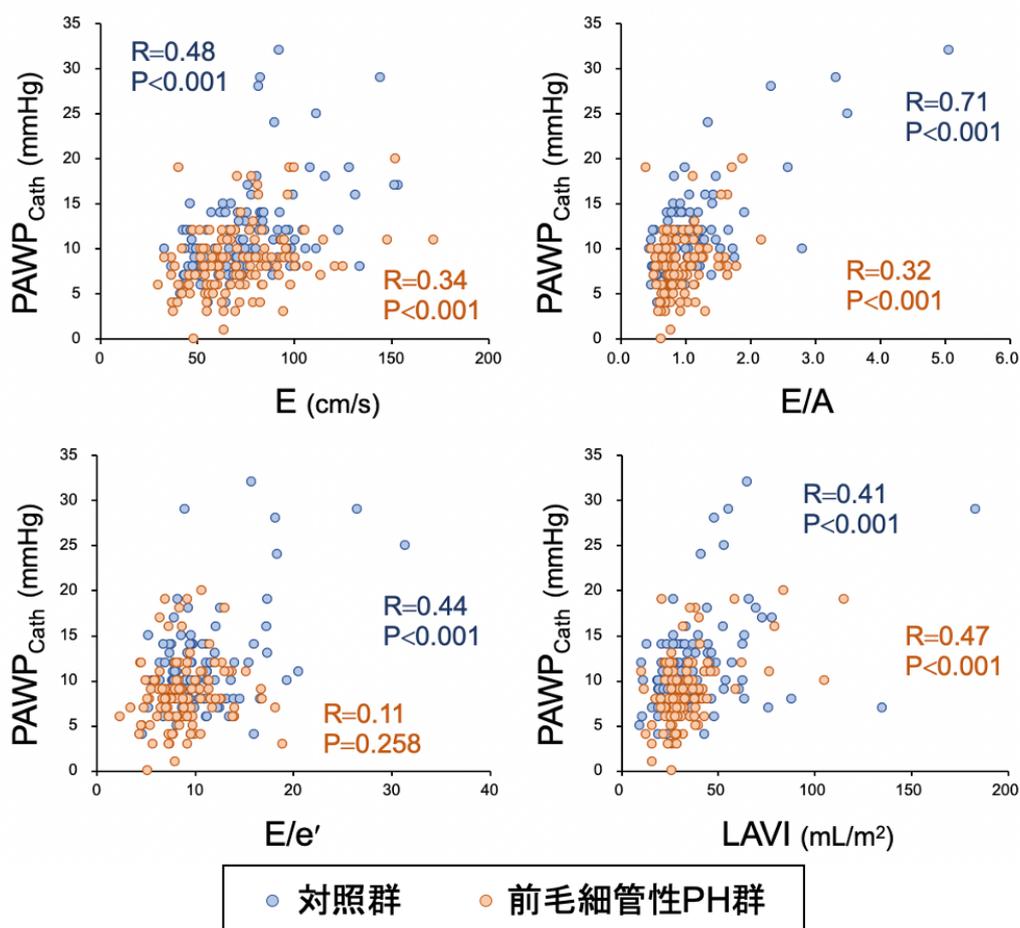


図 4 心エコー指標と PAWP の関連

略語は表 3 と同様。

表 4. 心エコーによる左室充満圧指標と PAWP の相関分析

因子	対照群 (n=113)		前毛細管性 PH 群					
			全体 (n=124)		非重症前毛細管性 PH (n=61)		重症前毛細管性 PH (n=63)	
	R	P	R	P	R	P	R	P
E	0.48	<0.001	0.34	<0.001	0.42	<0.001	0.16	0.206
A	-0.31	0.002	0.02	0.849	0.004	0.974	0.10	0.470
E/A	0.71	<0.001	0.32	<0.001	0.41	0.002	0.05	0.717
PVS	-0.35	0.001	0.06	0.562	0.08	0.566	-0.001	0.993
PVD	0.56	<0.001	0.37	<0.001	0.36	0.010	0.18	0.240
PVS/PVD	-0.54	<0.001	-0.33	0.001	-0.31	0.029	-0.25	0.096
中隔側 e'	-0.004	0.970	0.23	0.012	0.31	0.015	-0.05	0.719
側壁側 e'	0.05	0.612	0.09	0.342	0.19	0.155	-0.11	0.406
中隔側 E/e'	0.48	<0.001	0.05	0.625	0.05	0.697	0.11	0.429
側壁側 E/e'	0.39	<0.001	0.15	0.104	0.17	0.193	0.15	0.276
平均 E/e'	0.44	<0.001	0.11	0.258	0.12	0.370	0.14	0.306
LAVI	0.41	<0.001	0.47	<0.001	0.53	<0.001	0.27	0.032

略語は表 3 と同様。

表 5. 心エコーによる左室充満圧指標と PAWP の相関分析 (患者背景により調整)

・ 対照群

	年齢	男性	BMI	高血圧症	糖尿病	脂質異常症	心房細動	クレアチニン
	P	P	P	P	P	P	P	P
E	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
A	<0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.001	0.004	<0.001
E/A	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
PVS	<0.001	0.001	0.001	0.001	0.005	<0.001	0.003	<0.001
PVD	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
PVS/PVD	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
中隔側 e'	0.740	0.970	0.944	0.906	0.993	0.742	0.750	0.780
側壁側 e'	0.357	0.613	0.600	0.629	0.591	0.868	0.839	0.613
中隔側 E/e'	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
側壁側 E/e'	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
平均 E/e'	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LAVI	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

略語は表 3 と同様。

・PH 群

	年齢	男性	BMI	高血圧症	糖尿病	脂質異常症	心房細動	クレアチニン
	P	P	P	P	P	P	P	P
E	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
A	0.336	0.714	0.807	0.934	0.803	0.891	0.963	0.905
E/A	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
PVS	0.674	0.374	0.255	0.572	0.528	0.539	0.771	0.604
PVD	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
PVS/PVD	0.007	0.001	0.006	0.001	0.004	0.001	<0.001	0.002
中隔側 e'	0.020	0.015	0.083	0.011	0.013	0.013	0.025	0.006
側壁側 e'	0.668	0.431	0.221	0.183	0.369	0.287	0.263	0.243
中隔側 E/e'	0.523	0.443	0.277	0.870	0.601	0.666	0.600	0.715
側壁側 E/e'	0.036	0.058	0.328	0.259	0.092	0.140	0.175	0.135
平均 E/e'	0.128	0.147	0.274	0.514	0.237	0.317	0.306	0.327
LAVI	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

略語は表 3 と同様。

図5に侵襲的PAWPに対する心エコーによる推定PAWPの精度を示したBland-Altman解析を示す。実測PAWP<12 mmHgの患者では、両群において推定PAWPは実測PAWPに対して正の加算誤差を認めた。一方、実測PAWP≥12 mmHgの患者のうち、前毛細管性PH患者では推定PAWPは実測PAWPに対して負の加算誤差を認め、PAWPの過小評価が示唆された。

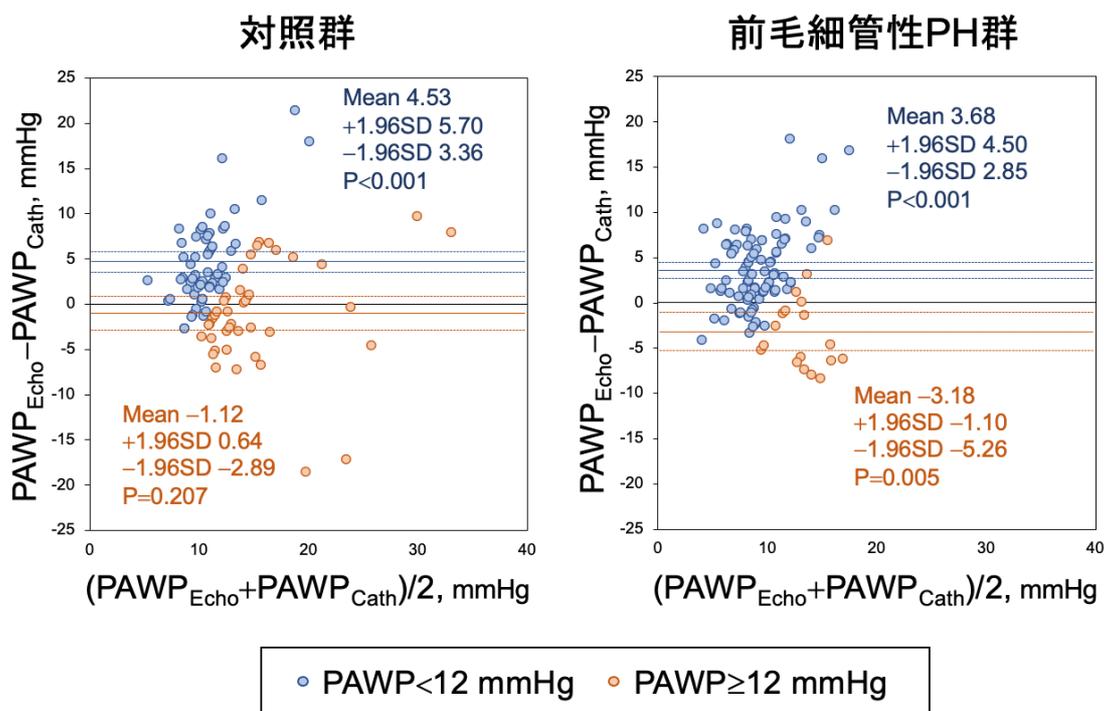


図5 心エコーによる推定PAWPと実測PAWPのBland-Altman解析
略語は表3と同様。

3-3 各群におけるEやLAVIの規定因子の差

対照群では、EはPAWPとPVRのうちPAWPのみに規定され、またLAVIはPAWPとPVRの双方に規定された。一方、前毛細管性PH群では、EとLAVIはともにPAWPとPVRにより規定された。特にPVRは対照群ではLAVIを正の方向に規定するのに対し、前毛細管性PH群ではEやLAVIを負の方向に規定していた(表6)。

表 6. 心エコー指標の規定因子を検討するための多変量解析

因子	対照群				前毛細管性 PH 群			
	E		LAVI		E		LAVI	
	β	P	β	P	β	P	β	P
PAWP	0.48	<0.001	0.38	<0.001	0.29	<0.001	0.43	<0.001
PVR	0.02	0.825	0.21	0.0157	-0.28	0.001	-0.23	0.004

略語は表 3 と同様。

前毛細管性 PH 群において心エコー指標と CI や eccentricity index の関連を検討すると、CI は E や LAVI と正の相関を示し、eccentricity index は LAVI と負の相関を示した (図 6)。

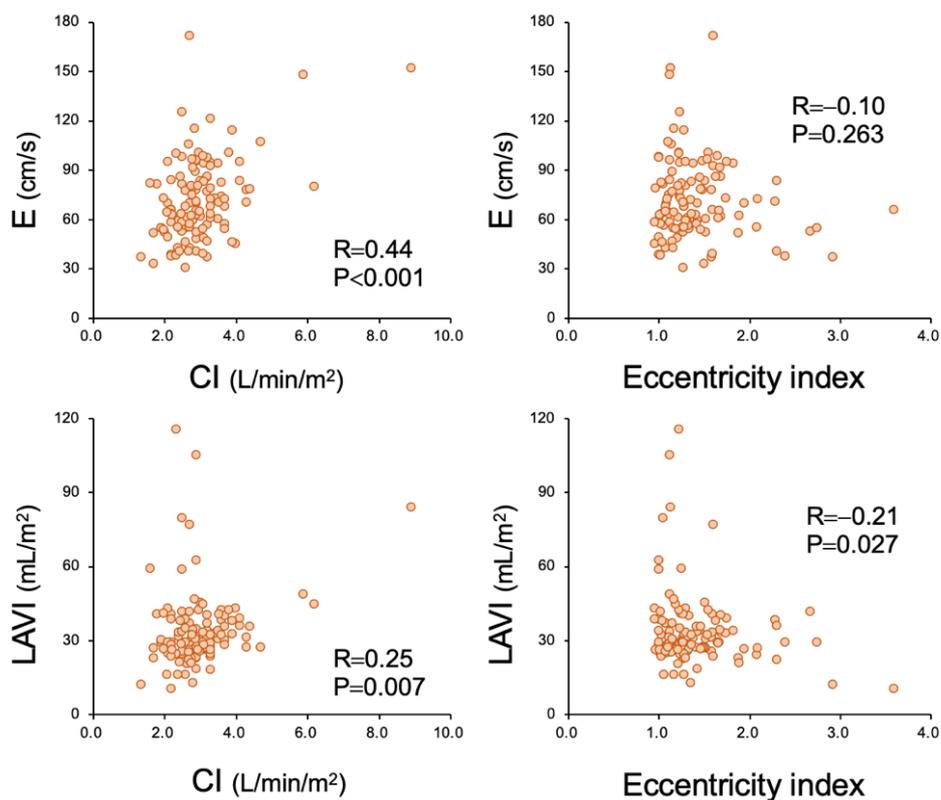


図 6 前毛細管性 PH 群における CI、eccentricity index と心エコー指標の関連
略語は表 3 と同様。

さらに、各群における年齢と e' の関連を検討すると、いずれの群においても e'

は年齢と有意な負の相関を示した (図 7)。

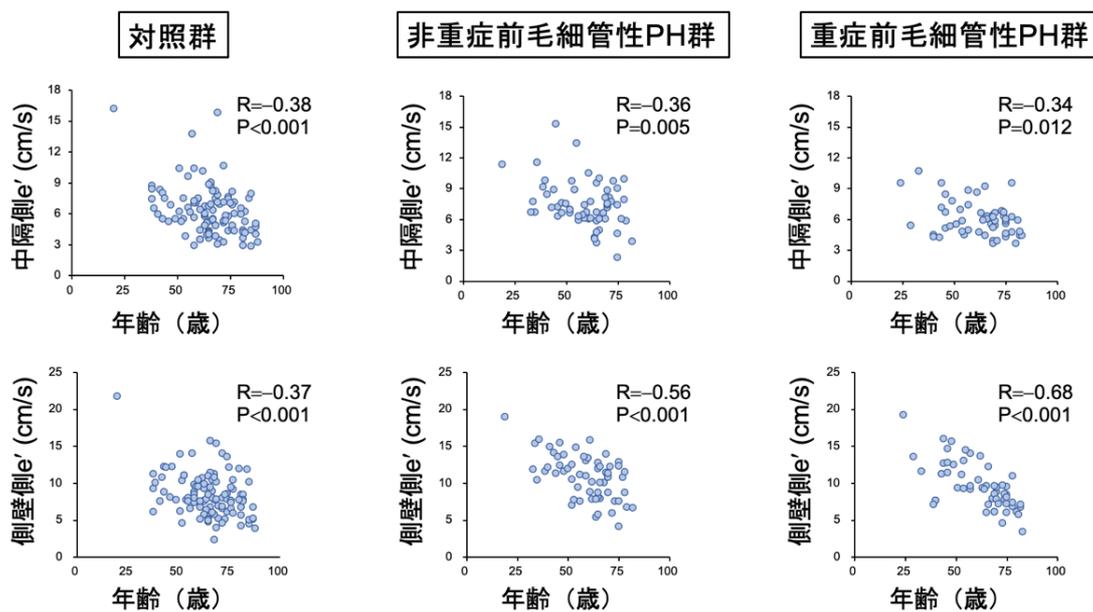


図 7 各群における年齢と e' の関連

対照群、非重症・重症前毛細管性 PH 群のいずれも中隔側と側壁側の e' は年齢と有意な負の相関を示していた。略語は表 3 と同様。

4. 考察

本研究では、高度な肺血管病変の存在下では、ドプラ法による左室充満圧指標が侵襲的に測定された PAWP と関連しないことを示した。さらに、この結果は E 波に対する PAWP と PVR の相反する作用により説明できることを明らかにした。すなわち、前毛細管性 PH において PVR が高いほど、E 波は減速することである。一方、LAVI は高度な肺血管病変の存在下であっても実測の PAWP と有意に関連し、前毛細管性 PH における左室充満圧評価に有用である可能性がある。我々の知る限り、本研究は肺血管病変が心エコーによる左室充満圧指標と PAWP の関連に及ぼす影響を対照群との比較により検討した最初の研究である。

4-1 前毛細管性 PH における左室機能障害

元来、前毛細管性PHでは左室機能障害がないという認識から、これまで前毛細管性PHにおける左室拡張機能障害については注目されていなかった。しかし近年、結合組織病に伴うPAHや右室機能の高度低下したPAHにおいてしばしば経過中にPAWPが上昇することが知られるようになった (Fox BD et al., 2013, Robbins IM et al., 2014, Hardegree EL et al., 2013, Tonelli AR et al., 2012)。左室拡張障害は軽症の前毛細管性PHでも認められることが示され (Hardegree EL et al., 2013, Tonelli AR et al., 2012)、さらに最近では、atypical PAHと呼ばれる複数の左心疾患のリスクを有するPAHが、典型的なPAHとPHを有するHFpEFの両方の特徴を有し、これらの間に連続性があることが報告されている (Opitz CF et al., 2016)。肺血管拡張薬への忍容性は左室拡張障害の進行とともに低下するため、左室充満圧のわずかな上昇を検出することは同薬開始後の肺うっ血のリスク評価に重要な役割を果たす可能性がある。

4-2 PHにおける心エコーによる左室拡張機能評価

心エコーは様々な心疾患における非侵襲的な左室拡張機能評価のために行われる検査法として知られている。ASE/EACVIの勧告 (Nagueh SF et al., 2016) では、E波やE/A、e'とE/e'、TRVとLAVIなどの指標を用いて主に左室充満圧の上昇の有無を評価する方法が提唱されている。これまでに前毛細管性PHにおけるこれらの診断的意義が報告されているが (Ruan Q et al., 2007, D'Alto M et al., 2013, D'Alto M et al., 2015, Opotowsky AR et al., 2012)、これらの報告は主に前毛細管性PHとPH-LHDの鑑別に焦点が当てられており、肺血管病変を有する症例の心エコー指標と実際の左室充満圧の対応については検討されていない。上述の通り肺血管病変と左室拡張障害を合併しうる症例が認識されるようになり、前毛細管性PH患者であっても左室充満圧の評価が重要であると思われる。

Leungら (Leung RM et al., 2017) は、PAHが疑われる患者において

ASE/EACVIのアルゴリズムに基づいて評価される左室拡張機能がしばしば評価不能と判定されることを示し、PAHにおける左房圧上昇を伴わないTRVの増大が影響している可能性について報告している。Ranら (Ran H et al., 2019) はPH患者に2009年と2016年のASEのアルゴリズムを適用し、後者で左室充満圧評価の精度が向上したことを報告したが、一方でCameronら (Cameron DM et al., 2017) は同アルゴリズムをPH患者に適用し、高度な左室拡張機能障害と左室充満圧上昇を呈した患者のみでアルゴリズムの精度が高いことを報告した。これらの報告から、PH患者では既存の心エコー指標の左室充満圧評価の精度が高くないことが示唆される。本研究ではさらに、ドプラ指標による左室充満圧推定の精度低下がPVR上昇に伴うE波の減速と関連することを明らかにした。本研究では、対照群と非重症前毛細管性PHではドプラ指標がPAWPと関連する一方、重症前毛細管性PHではその関連が弱まることが示され、高度な肺血管病変の存在下ではドプラ指標による左室充満圧推定の信頼性が低下することを示した。

PHの存在下では、心室中隔の左室側への偏位により拡張期の左室圧低下が鈍化し左室充満が低下することが知られている (Menzel T et al., 2000, Santamore WP et al., 1998, Agawal V et al., 2019)。また、この拡張期の心室間相互作用は左室心筋障害を伴わずに左室拡張期圧を上昇させる (Kasner M et al., 2012)。左室流入血流のE波は拡張早期の左房-左室間の圧較差に規定されるため、この心室間相互作用は左室充満圧上昇下でもE波を減速させると考えられる。本研究で前毛細管性PHにおけるE波はPAWPのみならずPVRにも規定されることが示されたが、一方で高度な右室収縮障害は肺循環血流やその後の左室前負荷の減少、左室拡張期圧の低下をもたらし、結果としてE波を減速させる (Marcus JT et al., 2001, Gan C et al., 2006, Gurudevan SV et al., 2007)。Sandovalらの報告

(Sandoval J et al., 1998) では、バルーン肺動脈拡張術を施行された心拍出量の低下した重症PAHにおいて、右室拡張期圧は上昇しているにもかかわらず左室拡張期圧は正常であった。したがって、心室間相互作用と左室前負荷の減少は左室拡張期圧に対して相反する影響を及ぼし、左室拡張期圧は両者の程度によって変化しうると考えられる。心室間相互作用が強く影響している場合、それによる左室充満圧上昇は肺血管拡張薬により軽減されると思われる。この観点から、PH患者における左室充満圧上昇の原因や潜在する左室心筋障害、心室間相互作用の程度を評価することはより重要と考えられる。

PAWPとE波の乖離は、肥大型心筋症でも指摘されており、E波の減速が左室弛緩能の高度低下によると報告されている (Nagueh SF et al., 1999)。さらに本研究では、前毛細管性PHにおいてCIがE波速度と関連し、一方で左室 eccentricity indexはE波と関連しなかったことから、E波が心室間相互作用よりも

左室前負荷の低下により減速したと考えられた。また e' は左室弛緩能を反映し年齢と逆相関することが知られているが、本研究では対照群、前毛細管性PH群ともに中隔側と側壁側の e' は年齢と有意な逆相関を示していた（図7）。この点からも、 E/e' がPAWPと関連しなかったことは e' と左室弛緩の関係の問題ではなくE波と左室充満圧の関連性の鈍化による影響と考えられ、結果として前毛細管性PH群ではPAWP上昇例において E/e' を用いた推定PAWPが実測PAWPを過小評価したと考えられる（図5）。

E波とは対照的に、LAVIはPVR上昇下であってもPAWPと有意な相関を示した。心不全の病態において、左室充満圧の上昇に伴い左房は拡大することが知られているが、左房容積は左室拡張障害の程度と期間を累積的に反映し（Hoit BD, 2014）、また予後予測にも有用である（Rossi A et al., 2002, Moller JE et al., 2003, Gottdiener JS et al., 2006, Tsang TS et al., 2003）。E波とLAVIはともにPVRにより負の影響を受ける（表6）が、重症前毛細管性PH群においてLAVIのみがPAWPと関連した点からは、LAVIが同群における左室充満圧上昇の累積負荷を反映するものと考えられる。

4-3 臨床的意義

前毛細管性PHに対する肺血管拡張薬開発の進展により、治療前後の左室充満圧のわずかな上昇を認識することは重要である。本研究では高度な肺血管病変を有する前毛細管性PHにおいて、左室充満圧の上昇下であってもドプラ法のE波の速度が低下し、これによる左室充満圧評価の精度が低下することを示した。一方、形態的指標であるLAVIは左室充満圧上昇の程度や期間を累積的に反映し、前毛細管性PHにおける左室拡張機能評価に有用である可能性がある。個々の指標の特徴を理解し、病態を誤った判断に導く可能性があることを認識することは重要である（図8）。ドプラ指標で明らかな左室充満圧上昇が示唆されなくとも、左房の拡大した症例では侵襲的血行動態評価を考慮すべきである。これらの患者に心エコーにより左室充満圧を推定する新たな指標や方法の構築が望まれる。

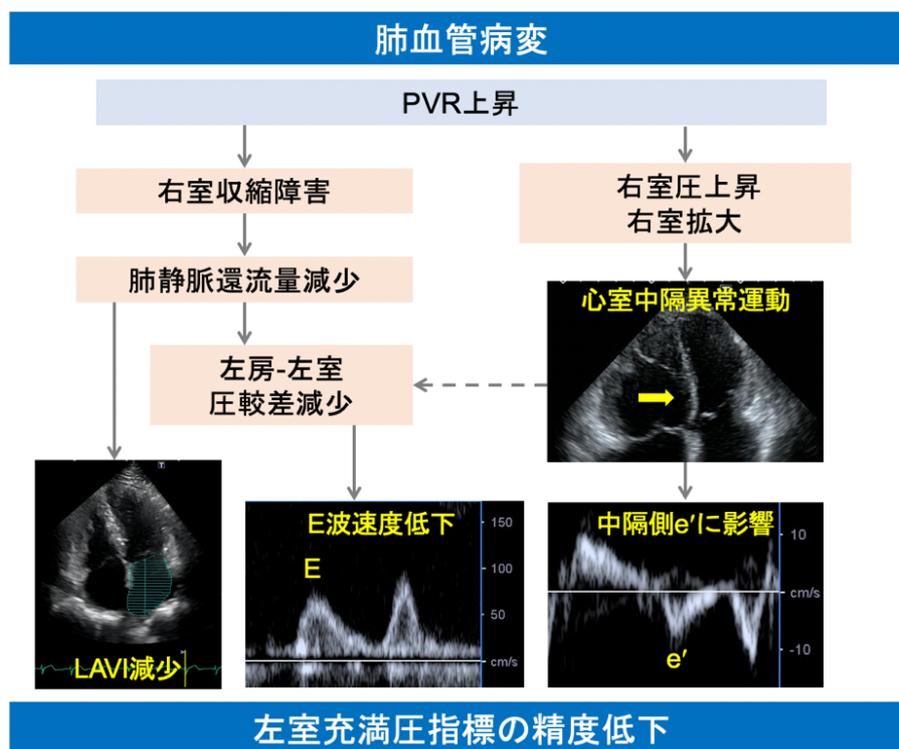


図 8 肺血管病変による心エコー指標への影響

高度な肺血管病変に伴う PVR の上昇により右室収縮が障害された結果、肺静脈還流量が減少して LAVI が減少すると同時に左房-左室圧較差が減少して E 波速度が低下すると考えられる。PVR 上昇はまた、右室圧上昇や右室拡大を介して心室中隔の異常運動をきたし、中隔側 e' に影響する可能性がある。一方で心室中隔の異常運動は左房-左室圧較差を減少させて E 波速度の低下に寄与する可能性も考えられる。E, early-diastolic transmitral flow velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity; LAVI, left atrial volume index; PVR, pulmonary vascular resistance.

4-4 本研究の限界

第一に、本研究は単施設の後向き横断的観察研究であり、本研究の結果は大規模研究によって確認される必要がある。第二に、本研究では過去に左心疾患による PH を十分に除外され前毛細管性 PH の確定診断がなされた上で治療経過中に PAWP が上昇した前毛細管性 PH の症例を含んでいるが、これはガイドラインで推奨されている PH の分類を逸脱する部分がある。第三に、十分に心不全管理がなされた HFpEF の症例が対照群としてより適切であったと思われるが、症例数が少なかったため本研究では LVEF の比較的保たれた虚血性心疾患の患者を対照群として設定した。また前毛細管性 PH 群と対照群で患者背景が異なり、これらの因子で調整して解析を行ったが、その影響は考慮する必要がある。第

四に、本研究では重症前毛細管性PH群においてLAVIがPAWPと関連したが、LAVIは心房細動などの併存疾患により左室充満圧と関係なく拡大する可能性があるため、このような症例における左室充満圧評価の際には本結果を適用することに限界がある。第五に、本研究では左室圧の計測が行われた症例が限られており、左室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure; LVEDP) についての解析を行うことができなかった。PAWPは左房圧の代替指標として有用であるが、左房圧が高い時にはPAWPは正確に左房圧を反映しないとされている (Walston A 2nd et al., 1973)。また、本研究では中等度以上の僧帽弁逆流や心房細動を有する症例が少ないながら含まれていた。これらは左房コンプライアンスの低下とも関連し、PAWP波形の大きなv波を形成して平均PAWPを過大評価する可能性がある。LVEDPは左室拡張末期のoperating stiffnessに関連し、これも左室充満圧とは厳密には異なる指標であるが、PAWPとLVEDPを組み合わせることでより左室充満圧を正確に評価できると考えられる。最後に、心エコーと侵襲的血行動態評価が同時に行われておらず、これにより心エコー指標とPAWPの相関が弱まった可能性がある。しかしながら、両検査の間隔を両群で同程度とすることで、本研究の意義を支持するものとする。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- ・高度の肺血管病変を有する前毛細管性 PH では、従来のドプラ法による心エコー指標は左室充満圧を正確に反映しなかった。
- ・拡張早期の左房-左室間の圧較差により規定される左室流入血流速波形の E 波は、肺血管抵抗の上昇により鈍化する。
- ・LAVI は高度な肺血管病変を有する前毛細管性 PH においても左室充満圧上昇を反映する。

新知見の意義

近年の多くの知見から、元来左室機能に異常がないとされてきた前毛細管性 PH における左室機能障害の存在が明らかとなってきた。特に、治療の進歩による患者の予後改善、高齢化により左室拡張機能障害を検出することは治療方針の決定や予後予測において重要な役割を占める。一方で、本病態における心エコーによる左室拡張機能評価法は未確立であった。

本研究では、前毛細管性 PH において左室拡張機能評価に用いられる従来のドプラ指標が実測の左室充満圧と対応せず、PVR の上昇がドプラ指標に及ぼす影響を明らかにした。一方で LAVI は高度な肺血管病変を有する前毛細管性 PH においても左室充満圧上昇を反映することが示され、同指標により肺血管拡張薬開始による左心不全や肺うっ血の発症を予測し、未然に防ぐことができる可能性がある。

今後の課題と研究展開

本研究では、右心カテーテル検査と心エコー検査が同時に施行されておらず、実測値と心エコー指標の相関が弱まった可能性がある。また、心房細動などの症例では LAVI は左室充満圧と無関係に拡大することから、このような症例にも適用が可能な新たな指標の検索が望まれる。そこで我々は、これらの課題を解決すべく、前向きに症例登録を行い新たな心エコー指標を用いた研究を行っている（次項参照）。

第二章

前毛細管性肺高血圧症における肺血管のリモデリングが左室サクシオンに及ぼす影響の検討

1. 緒言

前毛細管性肺高血圧症 (pulmonary hypertension; PH) は肺血管の狭窄・閉塞性病変を首座とし、左室機能には異常がないと認識されてきたが、近年では、その治療経過中に左室機能障害を合併し得ることが認識されるようになった (Fox BD et al., 2013, Hardegree EL et al., 2013, Kishiki K et al., 2019, Manders E et al., 2014, Assad TR et al., 2016, Friedberg MK, 2018, Marcus JT et al., 2008)。過去の報告では、心室中隔の異常運動や右室の心拍出低下に伴う左室充満の低下、そして内在する左室心筋の異常が左室機能障害に影響すると考えられているが、前毛細管性 PH における左室機能障害の機序は未だ明らかではない。

拡張早期には、急速な心筋弛緩と、駆出期に圧縮された弾性組織の反動 (弾性反跳) により左室内圧は急速に低下し、左房圧を下回る。これにより左室内圧較差 (intraventricular pressure difference; IVPD) が生じ、これは左室が左房から血液を吸い込む (=サクシオン) ように拡張早期の血液流入を促進することから、IVPD は左室サクシオンの指標とされている (Little WC et al., 2009)。拡張型心筋症では弾性反跳の減弱や左室内対流成分の増大に伴い IVPD が低下することが報告されている (Yotti R et al., 2005, Little WC, 2005)。また左室収縮機能の保持された心不全 (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) においても健常者と比較して IVPD が低下し、特に心尖部側の IVPD が左室基部側に比して低下することが知られている (Iwano H et al., 2015)。このように、様々な左心不全における病態解明に IVPD が有用であることが知られているが、前毛細管性 PH における IVPD の意義や肺血管病変がそれに及ぼす影響を検討した報告はない。前毛細管性 PH において IVPD に影響を与える臨床的・血行動態的因子を検討することで、本疾患群における左室機能障害の機序を明らかにすることが可能と考えられる。

また、心臓 MRI におけるガドリニウム遅延造影画像 (late-gadolinium enhancement; LGE) は前毛細管性 PH において右室の圧負荷による機械的ストレスを契機とした心筋線維化を反映し、典型的には心室中隔の左室右室接合部に認められる (Andersen S et al., 2019)。この LGE は前毛細管性 PH における重症度や予後との関連が示されているが (Freed BH et al., 2012)、本疾患群における LGE が左室機能に影響を及ぼす可能性が考えられる。

そこで我々は、右心カテーテル検査と同時に取得された心エコーのカラー M モードドプラ法 (color M-mode Doppler; CMMD) を用いて IVPD を推定し、それ

に影響を与える臨床的・血行動態的因子を調査するとともに、LGEの有無とIVPDの関連を検討した。

2. 方法

2-1 研究のデザイン

本研究は前向き横断観察研究である。対象は2019年11月から2021年3月に北海道大学病院内科Iで前毛細管性PHと診断され、あるいは前毛細管性PHが疑われて血行動態評価目的に心臓カテーテル検査を受けた連続129例である。研究対象者から侵襲的血行動態指標とともに心エコー指標を取得し、前毛細管性PHにおける左室サクションに影響を及ぼす因子の検討を行った。研究対象者の患者基本情報や血液生化学検査、画像検査の所見を取得した。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会によって承認された（No. 019-0064）。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、全ての患者に十分な説明を行い患者本人の自由意志に伴う書面による同意を得た。

2-2 対象患者

研究対象患者選択のフローチャートを図9に示した。対象は2019年11月から2021年3月に当院で前毛細管性PHと診断され、あるいは前毛細管性PHが疑われて北海道大学病院内科Iで血行動態評価目的に心臓カテーテル検査を受けた連続129例である。このうち、研究の同意が得られなかった4例を除外し、125例に心臓カテーテル検査と同時に心エコー検査を行い、左心疾患患者2例と画質不良37例を除外し、最終的に86例を解析対象とした。さらに、これらの患者を、臨床症状の重症度に伴う臨床背景や血行動態指標の差異を評価するためにWorld Health Organization (WHO) 機能分類に基づき3群に分けて解析を行った。

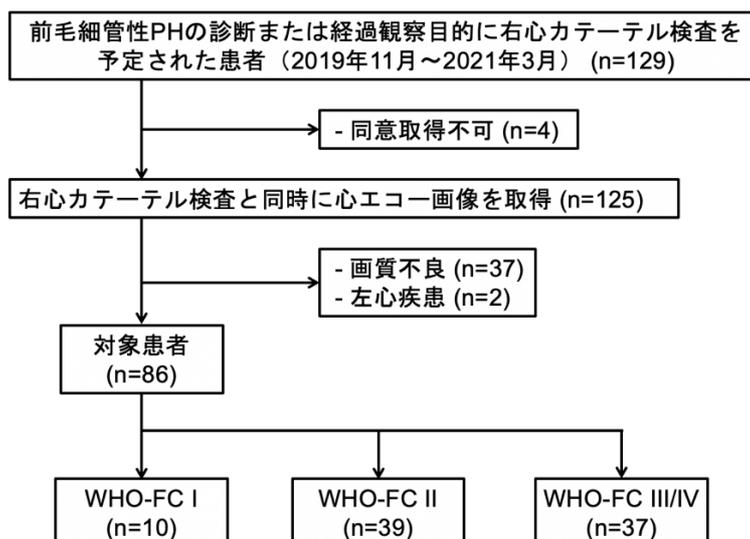


図9 研究対象患者選択のフローチャート

PH, pulmonary hypertension; WHO-FC, World Health Organization functional class.

2-3 右心カテーテル検査による心内圧及び心拍出量測定

すべての検査はエドワーズライフサイエンス株式会社製スワングantz・サーモダイリレーション・カテーテルを用いて、内頸静脈あるいは大腿静脈から実施した。患者を仰臥位とし、安静呼気終末で息止めを行いながら肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure; PAWP)、肺動脈圧、右房圧波形を取得し、平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure; mPAP) と平均右房圧 (mean right atrial pressure; mRAP) を測定した。熱希釈法により心拍出量 (cardiac output; CO) を測定し、体表面積で補正して心係数 (cardiac index; CI) を算出した。肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR) を以下の式で算出した。PVR (Wood 単位) = (mPAP – PAWP) / CO。

2-4 心エコー検査

心エコー検査は Canon medical System 社製 Aplio Artida と PST-25BT プローブ、GE Healthcare 社製 Vivid E9 と M5S プローブ、Philips Medical Systems 社製 iE33 と S5-1 プローブ、日立製作所製 Prosound F-75 と 2.5-MHz プローブを使用して、左側臥位で右心カテーテル検査の前後 2 週間以内に記録した。心尖部四腔像と二腔像から 2 断面ディスク法を用いて左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF)、左房容積を算出し、左房容積を体表面積で補正して左房容積係数 (left atrial volume index; LAVI) を求めた。左室重量を Devereux の式 (Devereux RB, et al., 1986) を用いて算出し、体表面積で補正して左室心筋重量係数 (left ventricular mass index; LVMI) を求めた。三尖弁輪収縮期移動距離 (tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE) と右室面積変化率 (right ventricular fractional area change; RVFAC) を心尖部四腔像から算出した (Rudski LG et al., 2010)。収縮末期の傍胸骨左室短軸像において、心室中隔に直交する左室径 (D1) と D1 に直交する左室径 (D2) の比 (D2/D1) により、右室圧負荷による心室間相互作用の程度を反映する左室 eccentricity index を算出した (Ryan T et al., 1985)。

また、右心カテーテル検査の施行と同時に、仰臥位で以下の心エコー画像を取得した。パルスドプラ法により心尖部長軸像で左室流入血流速波形を記録し、拡張早期 (early-diastolic transmitral flow velocity; E) 波、心房収縮期 (late-diastolic transmitral flow velocity; A) 波とそれらの比 (E/A) を算出した。心尖部四腔像のパルス組織ドプラ法により中隔側と側壁側の拡張早期僧帽弁輪移動速度 (early-diastolic mitral annular velocity; e') を計測して平均し、E と e' の比 (E/e') を求めた (Nagueh SF et al., 2016)。IVPD 推定のための左室流入血流の CMMD 像を左室心尖部像から取得した。

2-5 スペックルトラッキング法

左室長軸方向グローバルストレイン (global longitudinal strain; GLS) と左房長軸方向最大ストレインを取得するために、ベンダー非依存性 2 次元スペックルトラッキングソフトウェア (2D Strain Analysis software version TTA2.4, TomTec Imaging Systems, Munich, Germany) を用いて断層像を解析した。心尖部四腔像・二腔像・長軸像の左室内膜境界をトレースし、3 断面の長軸方向ストレインを平均して左室 GLS を求めた (Mor-Avi V et al., 2011, Collier P et al., 2017) (図 10 左)。また心尖部四腔像と二腔像の左房内膜境界をトレースし、2 断面の長軸方向ストレインを平均して左房長軸方向最大ストレインを求めた (Sugimoto T et al., 2018, Voigt JU et al., 2020) (図 10 右)。

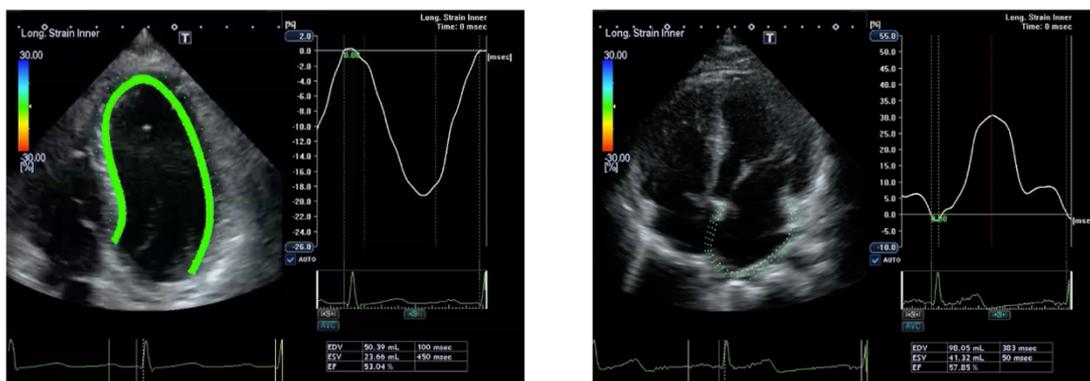


図 10 スペックルトラッキング法による左室 (左)・左房 (右) 長軸方向ストレインの計測.

2-6 IVPD の推定

拡張早期 IVPD を推定するため、左室流入血流の CMMD を用いて MATLAB (The MathWorks, Natick, MA) で解析を行った (Stewart KC et al., 2011, Iwano H et al., 2015, Tsujinaga S et al., 2019)。(図 11) 具体的には、CMMD (図 11A) 画像において、カラースケール (速度情報)・時間軸・位置軸を設定する。次に、僧帽弁輪部、拡張早期左室流入血流 (E) 波をプロットして拡張早期における各々の空間・時間における血流速度を決定する。これらをオイラーの運動方程式に投入して僧帽弁輪から左室心尖部までの位置情報について積分することにより、僧帽弁輪部からの相対圧を計算して IVPD の時間的推移を推定し、拡張早期の最大 IVPD を求めた (図 11B)。本法で推定した IVPD は侵襲的にマイクロマノメーターで計測した IVPD と良好に相関することが報告されている (Greenberg NL, et al. 2001)。

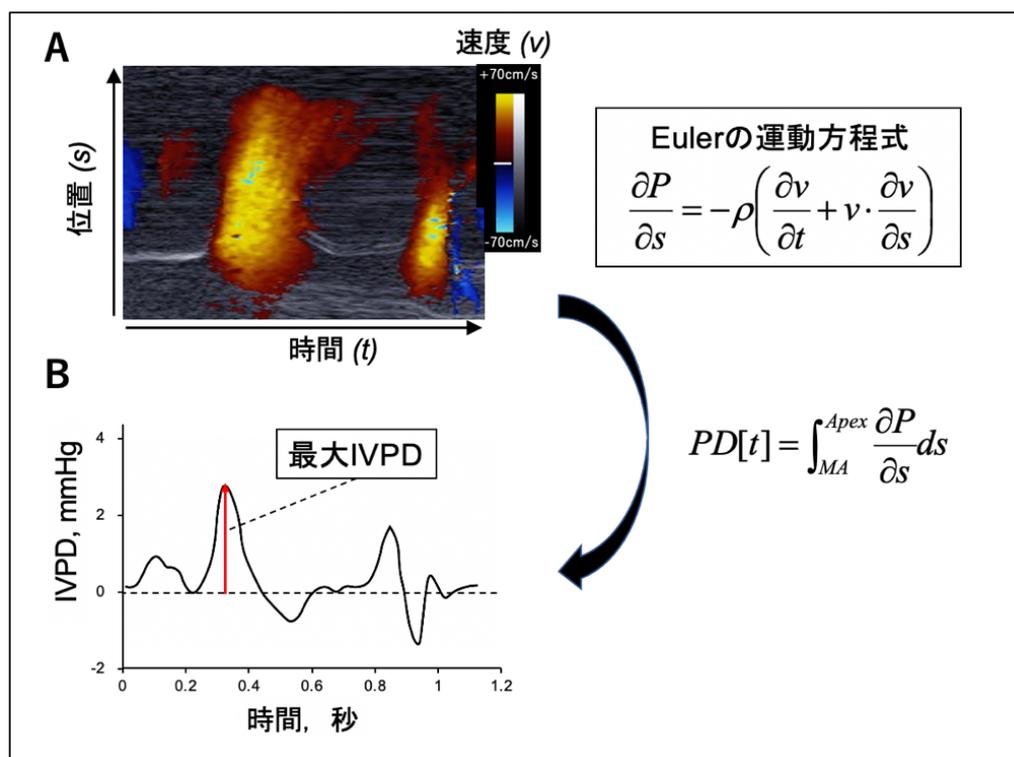


図 11 CMMD 画像による IVPD の計測法.

左室流入血流の CMMD 像を取得すると (A)、これには Euler の運動方程式の右辺を構成する時間、位置、速度の 3 変数のデータが含まれている。Euler の運動方程式を僧帽弁輪から左室心尖部方向に向かって位置情報について積分することで、IVPD の時間的推移を計測し、拡張早期の最大 IVPD を算出することが可能である (B)。CMMD, color M-mode Doppler; IVPD, intraventricular pressure difference.

2-7 心臓磁気共鳴画像

心臓磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) は、32 チャンネル のフェーズドアレイコイルを用いて、1.5-T Philips Achieva 磁気共鳴画像システムまたは 1.5-T Philips Achieva dStream 磁気共鳴画像システム (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) を使用し心電図同期下で撮像した。ガドリニウム遅延造影画像 (late-gadolinium enhancement; LGE) は 0.1 mmol/kg のガドブトロール (Gadovist; Bayer Pharma AG, Berlin, Germany) を右上肢に留置した末梢静脈路より静脈内注射し、10 分後に周波数選択的脂肪抑制法および反転回復法を付加した turbo-field echo 法により息止め下で撮像を行った。撮像パラメータは以下の通りである。反転時間は Look-Locker 法を用いて正常心筋が無信号となるタイミングを目視で確認して、症例ごとに設定した。

- 撮像視野, 400 mm
- 反復時間 / エコー時間, 3.8 / 1.2 ms or 3.4 / 1.01 ms
- フリップ角, 15°
- スライス厚, 5 mm
- 反転時間, 250–290 msec
- マトリックス, 157 × 256 or 256 × 192 pixels
- パラレルイメージングファクタ, 2

画像の解析には市販のカラーモニター (RadiForce, EIZO corporation, Hakusan, Japan) と市販の DICOM ビューア (XTREK VIEW, J-MAC system, Inc. Sapporo, Japan) を用いて十分な経験のある観測者 (S. Tsuneta) が評価した。多断面、多スライスでの評価を行い、目視にて信号強度が正常心筋よりも高信号である場合を LGE 陽性と定義し、病変の有無を評価した (Andersen S et al., 2019)。

2-8 統計学的分析方法

連続変数の正規性を視覚的に評価し、正規分布している場合に平均±標準偏差、非正規分布の場合に中央値 (第 1 四分位-第 3 四分位) で表記し、各群を一元配置分散分析で比較した。質的変数は数 (%) で表記し、各群をカイ二乗検定で比較した。正規分布をとる 2 つの連続変数の関連を評価するため Pearson の線形相関分析を用いた。IVPD に影響を及ぼす因子を求めるため、臨床指標や心エコー指標、血行動態指標を用いた単変量解析を行い、単変量解析で有意であった指標を強制投入して多変量線形回帰解析を行った。また、臨床的に IVPD に影響を与えうる指標に着目して調整した多変量解析も行った。すべての統計分析は、P 値<0.05 を有意とし、JMP Pro 14.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用して解析された。

3. 結果

3-1 対象患者の臨床背景

解析対象 86 例のうち、37 例は PH による中等度以上 (WHO 機能分類 III/IV) の症状を有していた。全対象患者の平均年齢は 57 ± 18 歳、73 例 (85%) が女性であった。43% の患者が 1 群 (PAH) であり、24% が 3 群 (肺疾患および/または低酸素血症による PH)、19% が 4 群 (慢性血栓塞栓性肺高血圧症) であり、治療経過で肺動脈圧が正常化した症例が 14% であった。

表 7 に対象患者の WHO 機能分類別の臨床背景を示す。WHO 機能分類の重症度が増すにつれて 6 分間歩行距離は短縮し、肺拡散能は低下したが、血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド (B-type natriuretic peptide, BNP) 値は各群で差がなかった。侵襲的血行動態指標では、PVR は重症群で高値であったが、PAWP には差がなかった。心エコー指標では、LVEF や RVEDA は各群で差がなく、側壁側 e' や GLS、TAPSE は重症群で低下、eccentricity index は重症群で増大した。LAVI と IVPD は WHO 機能分類 II と III/IV の群で I の群より低下したが、統計学的有意差はなかった。

表 7. 患者背景

因子	全体 (n=86)	WHO-FC I (n=10)	WHO-FC II (n=39)	WHO-FC III/IV (n=37)	P
年齡, 歲	57±18	49±19	54±19	62±16	0.052
女性, n (%)	73 (85)	10 (100)	35 (88)	28 (76)	0.084
体表面積, m ²	1.52±0.16	1.59±0.17	1.49±0.15	1.53±0.16	0.211
收縮期血压, mmHg	109±15	110±13	107±16	112±15	0.274
6 分間步行距離, m	410±139	582±62	443±132	329±102	<0.001
DL _{CO} , % 予測值	58±23	78±25	64±19	46±22	<0.001
QRS 幅, ms	103±21	102±21	107±26	99±13	0.240
BNP, pg/mL	19.3 (11.0-52.0)	22.2 (15.4-35.2)	14.5 (7.3-45.3)	26.3 (12.2-85.3)	0.217
併存疾患					
高血压症, n (%)	12 (14)	0 (0)	6 (15)	6 (16)	0.397
糖尿病, n (%)	11 (13)	0 (0)	5 (13)	6 (16)	0.395
脂質異常症, n (%)	12 (14)	0 (0)	5 (13)	7 (19)	0.298
心房細動, n (%)	5 (5)	0 (0)	3 (8)	2 (5)	0.644
冠動脈疾患, n (%)	6 (7)	0 (0)	2 (5)	4 (11)	0.408
侵襲的血行動態指標					
PAWP, mmHg	7.7±3.1	8.3±2.8	7.4±2.5	7.8±3.8	0.704
mPAP, mmHg	29.2±11.4	22.4±8.7	29.7±10.6	30.4±12.5	0.134
mRAP, mmHg	4.1±2.8	3.8±2.1	3.9±2.6	4.3±3.2	0.825
CI, L/min/m ²	2.8±0.6	3.0±0.5	2.8±0.5	2.7±0.6	0.366
PVR, Wood units	5.4±3.6	2.8±1.2	5.4±2.9	6.1±4.3	0.036

心エコー指標

LVEF, %	66.0±6.7	67.9±3.9	66.5±5.8	64.8±8.0	0.356
LVMI, g/m ²	66.0±16.7	68.9±14.7	65.9±16.4	65.3±17.7	0.836
LAVI, mL/m ²	32.4±11.4	35.5±11.8	31.1±13.0	32.8±9.6	0.553
RVEDA, cm ²	21.8±8.5	20.0±7.9	22.1±9.4	22.1±7.8	0.758
TAPSE, mm	19.2±5.4	25.7±5.5	18.8±5.4	17.8±4.0	<0.001
Eccentricity index	1.37±0.41	1.07±0.07	1.38±0.38	1.45±0.46	0.036
E, cm/s	67.4±19.0	75.5±17.2	71.7±16.9	60.5±19.7	0.011
E/A	1.04±0.43	1.23±0.35	1.14±0.44	0.89±0.40	0.018
e' _{lat} , cm/s	10.4±3.3	12.5±4.1	11.0±3.0	9.2±2.8	0.004
E/e' _{lat}	6.8±2.0	6.5±1.9	6.9±2.0	6.7±2.1	0.761
左室 GLS, %	-21.9±3.9	-25.3±4.0	-22.2±3.0	-20.7±4.1	0.002
左房長軸方向最大ストレイン, %	-27.2±8.9	-30.1±8.9	-27.4±9.1	-26.2±8.7	0.484
IVPD, mmHg	2.3±1.1	2.8±1.0	2.1±0.9	2.3±1.2	0.179

連続変数は正規分布する場合に平均±標準偏差で、正規分布しない場合は中央値（四分位）で標記した。カテゴリー変数は患者数（%）で標記した。A, late-diastolic transmitral flow velocity; BNP, B-type natriuretic peptide; CI, cardiac index; DL_{CO}, diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; E, early-diastolic transmitral flow velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity; GLS, global longitudinal strain; IVPD, intraventricular pressure difference; LAVI, left atrial volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMI, left ventricular mass index; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; mRAP, mean right atrial pressure; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RVEDA, right ventricular end-diastolic area; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; WHO-FC, World Health Organization functional class.

3-2 IVPD の規定因子

表 8 に IVPD の規定因子についての単変量・多変量解析の結果を示す。単変量解析では、男性、QRS 幅延長、LVEF 低下、TAPSE 低下、RVEDA 拡大と eccentricity index 増大が IVPD 低下と関連した。(図 12) 単変量解析で有意であった指標を説明変数として用いた多変量解析では、LVEF と RVEDA が IVPD の独立した規定因子であった。一方で、単変量解析で有意であった指標を臨床指標で調整すると、RVEDA、eccentricity index、PAWP は IVPD の独立した規定因子であった(表 9)。

表 8 IVPD を規定する因子を検討する単変量・多変量解析

因子	単変量解析		多変量解析	
	R	P	β	P
年齢	-0.08	0.451		
女性	0.26	0.015	0.16	0.138
QRS 幅	-0.24	0.028	-0.07	0.527
BNP	-0.09	0.397		
LVEF	0.30	0.006	0.23	0.030
LAVI	-0.03	0.754		
LVMi	0.03	0.799		
TAPSE	0.22	0.040	-0.08	0.491
RVEDA	-0.57	<0.001	-0.36	0.009
Eccentricity index	-0.28	0.009	-0.12	0.311
e'lat	0.09	0.434		
左室 GLS	0.04	0.726		
左房長軸方向最大ストレイン	0.04	0.719		
PAWP	0.40	<0.001	0.30	0.005
mPAP	-0.09	0.401		
CI	0.09	0.402		
PVR	-0.10	0.340		

略語は表 7 と同様。

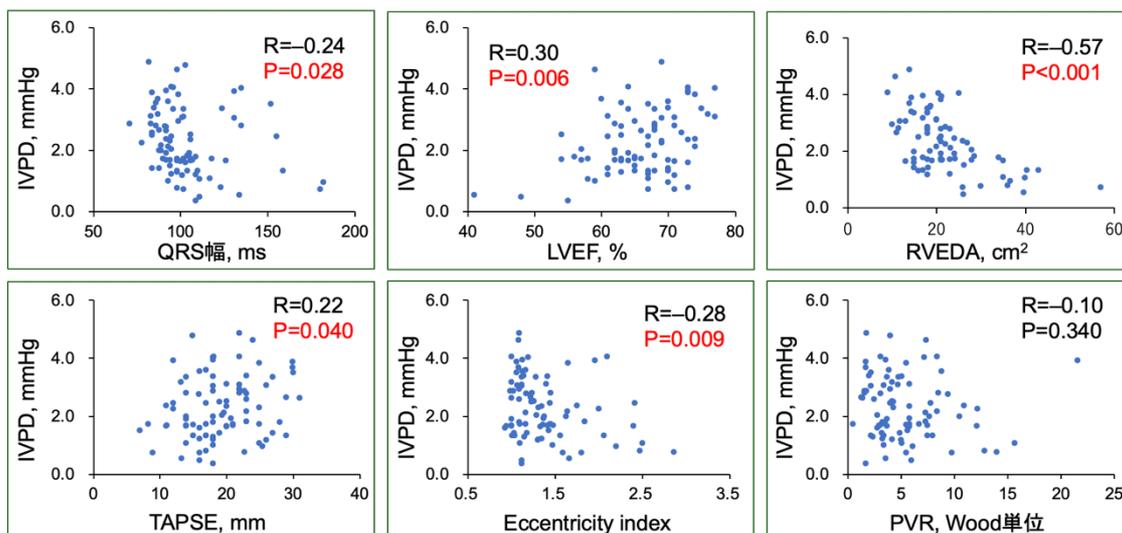


図 12 IVPD と各指標の関連.

略語は表 7 と同様。

表 9 臨床指標で調整した IVPD を規定する因子の検討

因子	R	P	β	P
QRS 幅				
調整前	-0.24	0.028		
調整後*			-0.16	0.204
LVEF				
調整前	0.30	0.006		
調整後*			0.14	0.180
LVMI				
調整前	0.03	0.799		
調整後*			-0.02	0.906
e'_{lat}				
調整前	0.09	0.434		
調整後*			0.04	0.776
RVEDA				
調整前	-0.57	<0.001		
調整後*			-0.59	<0.001
TAPSE				
調整前	0.22	0.040		
調整後*			0.08	0.536
Eccentricity index				
調整前	-0.28	0.009		
調整後*			-0.38	0.011
左室 GLS				
調整前	0.04	0.726		
調整後*			-0.18	0.149
PAWP				
調整前	0.40	<0.001		
調整後*			0.48	<0.001
mPAP				
調整前	-0.09	0.401		
調整後*			-0.13	0.389
PVR				
調整前	-0.10	0.340		
調整後*			-0.19	0.311

*年齢、性別、合併症（高血圧症、糖尿病、脂質異常症のうち一つ以上該当）、収

縮期血圧、WHO 機能分類、BNP、LAVI で調整後。略語は表 7 と同様。

3-3 IVPD と LGE の関連

図 13 に心臓 MRI での LGE の有無と IVPD の関連について示す。すべての LGE は心室中隔の左室右室接合部に認められた。IVPD は LGE を認める群で認めない群に比べて有意に低値であった。

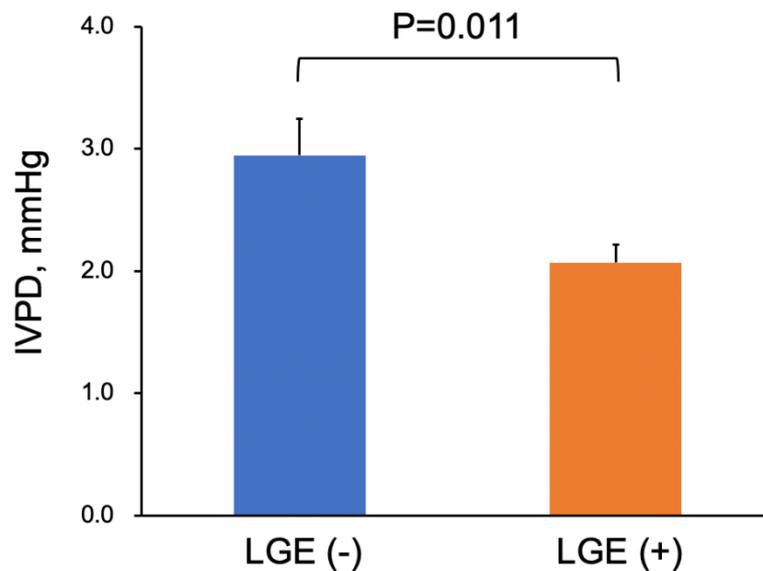


図 13 LGE の有無による IVPD の比較

IVPD, intraventricular pressure difference; LGE, late-gadolinium enhancement.

4. 考察

本研究は、前毛細管性 PH 患者において、左室サクシオンの指標である IVPD の低下に影響する因子を検討した。本研究で得られた知見は以下の通りである。すなわち、i) QRS 幅の延長や右室拡大、左室の扁平化に伴い IVPD は低下する点、ii) 右室の大きさや eccentricity index は前毛細管性 PH における IVPD の独立した規定因子であった点、iii) 心臓 MRI で LGE が認められた患者では IVPD は低下した点、である。本研究は、左室拡張機能障害の早期に低下するサクシオンの指標である IVPD を前毛細管性 PH で検討し、同疾患における左室拡張機能障害の機序を明らかにした最初の研究である。

4-1 前毛細管性 PH における左室機能障害

元来、前毛細管性 PH では左室機能は正常とされてきたが、近年では左室機能障害の併存が問題となってきた。前毛細管性 PH における左室機能障害は、ドプラ法による拡張早期左室充満の低下 (Stojnic BB et al., 1992) や輸液負荷による左室拡張末期圧の上昇 (Fox BD et al., 2013) 、左室自由壁のストレイン低下 (Hardegree EL et al., 2013) 、左室 GLS 低下と予後との関連 (Kishiki K et al., 2019) として報告されている。病理学的な観点では、心筋細胞の萎縮やミオシンのクロスブリッジ形成の低下による心筋収縮低下、サルコメアタンパクのリン酸化の減少が、PAH 患者の左室機能障害のメカニズムの一つとして示唆されている (Manders E et al., 2014) 。一方、病態生理学的には、心室間相互作用による心室中隔の左方偏位は拡張早期の急速充満を低下させ左室拡張末期圧を上昇させる原因と考えられている (Chiba Y et al., 2021, Naeije R et al., 2017, Konstam MA et al., 2018) 。上述の通り前毛細管性 PH における左室機能障害の意義や機序については多くの報告があるが、これまでに左室拡張障害の早期指標である左室サクシオンと前毛細管性 PH の重症度との関連を検討した研究はない。

本研究では、症状の重症化に伴い e' や GLS の低下が認められ、潜在的な左室機能障害の存在を示唆していると思われる。一方で、PAWP は 3 群間で差がなかったが、PVR の増大に伴い E や E/A が低下し、LAVI も縮小する傾向を示した点については前述 (第一章) の結果に矛盾しないと考えられ、従来の左室拡張機能指標の解釈に注意が必要であることが窺える。

4-2 前毛細管性 PH における IVPD の意義

駆出期には、僧帽弁輪は心尖部側に引き寄せられ、これにより拡張早期に僧帽弁輪の反跳が形成されることで心尖部に弁輪部に比べて相対的な陰圧が生じる (Gilbert JC et al., 1989, Courtois M et al., 1988, Courtois M et al., 1992) 。拡張早期の IVPD により左室圧は急速に下降し左房から血液を流入させることから、

IVPD は左室サクシオンの指標とされている (Stewart KC et al. 2011)。左室拡張障害初期に出現する左室弛緩の遅延に伴い IVPD は低下するため (Ohno M, 1994, Little WC et al., 2009)、IVPD の低下は左室拡張障害の感度の高い指標である。本研究では、IVPD と WHO 機能分類との間に有意な関連は認められなかったが、I 群に比して重症群で低下する傾向が認められ、さらに I 群においても IVPD は過去に報告されている健常者の正常値 (平均 3.16 mmHg) よりも低値であり (Iwano H et al., 2015)、前毛細管性 PH の病初期から左室サクションが低下していることが示唆される。

また、本研究では前毛細管性 PH における IVPD を規定する因子を心エコーの CMMD 法を用いて初めて検討し、IVPD の低下は右室拡大や eccentricity index の増大により規定される一方で左室機能指標である e' や GLS には規定されず、内在する左室心筋障害とは別に心室間相互作用が主に影響していることを明らかにした。右室からの機械的圧排が左室心筋障害の出現に先立って拡張早期の左室弛緩を障害することは理にかなっている (Friedberg MK, 2018, Marcus JT et al., 2008)。本研究の結果から、前毛細管性 PH において左室拡張機能障害を予防する上でも右室リモデリングを抑制することは重要であると思われる。

一方、本研究では心臓 MRI で LGE が認められた患者で IVPD が低下することを示した。前毛細管性 PH では右室の圧負荷により機械的ストレス・伸展がトリガーとなって心筋の線維化が生じ、典型的には心臓 MRI で心室中隔の左室右室接合部に LGE が認められる (Andersen S et al., 2019)。Freed ら (Freed BH et al., 2012) は PH 患者における LGE を有する患者では病態が進行し予後も不良であることを報告している。LGE を示す患者における IVPD の低下は左室機能自体の低下ではなく PH の重症度によってもたらされている可能性はあるが、本患者群の予後不良と関連する可能性を示唆しており注目に値する。

4-3 本研究の限界

第一に、本研究は単施設の研究であり対象患者が少ないことから、結果については大規模な研究で検証する必要がある。第二に、本研究では様々な病態の前毛細管性 PH 患者を対象としており、単一の病態での検討ができていない点である。しかし、肺血管床の異常という共通の病態によって引き起こされる血行動態の評価は可能であると考えられる。第三に、本研究の対象患者には重度の肺疾患患者が含まれており、肺血管病変の重症度と症状の間に乖離がある可能性がある。最後に、カテーテル検査中の良質な CMMD の取得ができなかったことから、多くの患者を除外している。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- ・肺血管病変によってもたらされる心室間相互作用により、前毛細管性 PH 患者の左室サクシオンは低下する。
- ・CMMD により求められる IVPD は、前毛細管性 PH における左室機能障害を早期に検出するために有用である。

新知見の意義

前毛細管性 PH における左室機能障害の機序として、心室中隔の異常運動や右室心拍出量低下に伴う左室充満の低下が報告されているが、本病態における左室機能障害の機序は未だ明らかではない。本研究では、右室圧負荷に伴う血流動態の変化を IVPD により検討し、右室拡大や心室中隔の圧排による左室の扁平化が左室拡張障害の早期に出現するサクシオンの低下をもたらすことを明らかにした。

前毛細管性 PH における左室拡張障害の存在は予後不良因子であることが認識されるようになったが、前毛細管性 PH における既存の心エコー指標による左室拡張機能評価法は確立していない。IVPD は心室間相互作用に伴う壁動態の影響を受けずに左室拡張障害を検出することが可能な指標であり、前毛細管性 PH における左室拡張障害の早期検出に有用であると考えられる。また本研究の結果から、前毛細管性 PH において左室拡張障害の合併やその進行を回避するためにも、本疾患群における右室リモデリングを制御することは重要であると考えられる。

今後の課題と研究展開

本研究は少数例での検討であり、また様々な病態の前毛細管性 PH 患者を対象としていることから、それぞれの病態における IVPD の意義を多数例で検討する必要がある。当院は地域における前毛細管性 PH 診療の中核施設として多くの患者の診療実績があること、また、IVPD を算出するための CMMD は簡便に取得が可能であることから、より多くの症例での検討が可能と考えられる。さらに、IVPD は左室の弛緩機能に加え収縮とそれに続く弾性反跳の要素を含む心筋障害の早期指標であるとともに前毛細管性 PH の病勢に大きく影響を受ける指標であることから、左心系・右心系の双方の病態を反映しうると考えられる。したがって、前毛細管性 PH 患者の心血管イベントを追跡調査し、本疾患群における IVPD の低下が予後に与える影響を明らかにすることが可能となれば、より信頼性の高い指標として臨床応用が可能になると思われる。

研究全体の総括および結論

本研究から得られた新知見の意義と研究展開

本研究では前毛細管性PHにおける左室拡張機能評価法に着目し、心エコーによる従来の左室充満圧指標の精度についての検討と、新たな左室拡張機能指標であるIVPDと肺血管のリモデリングとの関連について検討を行った。前毛細管性PHにおける左室機能障害が問題となるなかでこれまで本疾患群における心エコーによる左室充満圧指標の精度が十分に検証されていなかったが、本研究では肺血管リモデリングにより従来のドプラ指標の精度が低下することや、形態指標であるLAVIが左室充満圧の上昇を反映する有用な指標であることを明らかにし、さらに肺血管病変により生じる心室間相互作用が左室サクションを低下させることを明らかにした。

高齢発症患者の増加に伴い前毛細管性PHにおける左室拡張機能障害の合併は増加する可能性があること、また予後にも影響を与えることから、これを検出する正確な早期診断指標の構築が望まれる。左室拡張機能障害は左室弛緩の低下に始まり左室コンプライアンスの低下とそれに伴う左室拡張末期圧上昇、さらに左房圧の上昇へと進行するが、その病期や病態を単一指標で捉えるには限界がある。LAVIはこの一連の経過の後期を捉える指標と考えられ、IVPDは早期を捉える指標である。これらの指標を組み合わせることで、前毛細管性PHにおける左室機能障害の早期検出やそれによる予後予測を可能にするとともに、左室機能障害の機序の解明とそれに基づく治療法の進歩、生命予後の改善に寄与することを期待する。

今後の課題

本研究は単施設による少数例での検討であり、また様々な病態の前毛細管性PH患者を対象としている。病態により前毛細管性PHにも血行動態に影響を及ぼす因子には差異があると考えられることから、今後は病態ごとに症例数を蓄積し、さらに神経内分泌学的因子や炎症カスケードも含めた総合的解析を合わせて行うことにより、前毛細管性PHにおける左室機能障害のメカニズムを明らかにしていくことが望まれる。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂くとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室の安斉俊久教授に深く感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室 兼 市立函館病院循環器内科の岩野弘幸先生に深謝と共に厚く御礼を申し上げます。

心エコー検査にご協力頂きました北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室の辻永真吾特任助教、北海道大学大学院保健科学研究院の加賀早苗准教授、岡田一範講師、北海道大学病院検査・輸血部の中鉢雅大主任、右心カテーテル検査による血行動態評価を施行頂きました北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室の永井利幸准教授、神谷究助教、小西崇夫特任助教に厚くお礼申し上げます。

また、右心カテーテル検査と同時に心エコー検査を実施するにあたりご協力頂きました、北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーションリサーチ分野の辻野一三特任教授、KKR 札幌医療センター循環器内科の大平洋先生に厚く御礼を申し上げます。心臓 MRI の撮像・解析にあたり御協力頂きました北海道大学病院放射線診断科の常田慧徳先生に厚く御礼を申し上げます。IVPD 解析ソフトの構築に御尽力頂きました Purdue 大学機械工学科の Brett Meyers 先生、Pavlos Vlachos 先生に厚く御礼を申し上げます。

最後に、本臨床研究に御協力下さいました全ての患者様や当大学病院の関係者の皆様、そして、本文の執筆に際して様々な御助言を頂きました関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

利益相反

本論文発表内容に関連し、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Agrawal, V., Byrd, B. F., 3rd and Brittain, E. L. (2019) Echocardiographic evaluation of diastolic function in the setting of pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 9 (1), 2045894019826043.

Andersen, S., Nielsen-Kudsk, J. E., Vonk Noordegraaf, A. and de Man, F. S. (2019) Right ventricular fibrosis. *Circulation* 139 (2), 269-285.

Assad, T. R., Hemnes, A. R., Larkin, E. K., Glazer, A. M., Xu, M., Wells, Q. S., Farber-Eger, E. H., Sheng, Q., Shyr, Y., Harrell, F. E., Newman, J. H. and Brittain, E. L. (2016) Clinical and biological insights into combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 68 (23), 2525-2536.

Cameron, D. M., McLaughlin, V. V., Rubenfire, M., Visovatti, S. and Bach, D. S. (2017) Usefulness of echocardiography/Doppler to reliably predict elevated left ventricular end-diastolic pressure in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 119 (5), 790-794.

Chiba, Y., Iwano, H., Kaga, S., Shinkawa, M., Murayama, M., Ohira, H., Ishizaka, S., Sarashina, M., Tsujinaga, S., Yokoyama, S., Nakabachi, M., Nishino, H., Okada, K., Kamiya, K., Nagai, T. and Anzai, T. (2021) Influence of advanced pulmonary vascular remodeling on accuracy of echocardiographic parameters of left ventricular filling pressure. *Pulm Circ* 11 (1), 2045894020983723.

Collier, P., Phelan, D. and Klein, A. (2017) A test in context: Myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 69 (8), 1043-1056.

Courtois, M., Kovács, S. J., Jr. and Ludbrook, P. A. (1988) Transmitral pressure-flow velocity relation. Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation* 78 (3), 661-71.

Courtois, M., Mechem, C. J., Barzilai, B. and Ludbrook, P. A. (1992) Factors related to end-systolic volume are important determinants of peak early diastolic transmitral flow velocity. *Circulation* 85 (3), 1132-8.

D'Alto, M., Romeo, E., Argiento, P., D'Andrea, A., Vanderpool, R., Correra, A., Bossone, E., Sarubbi, B., Calabro, R., Russo, M. G. and Naeije, R. (2013) Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 168 (4), 4058-62.

D'Alto, M., Romeo, E., Argiento, P., Pavelescu, A., Melot, C., D'Andrea, A., Correra, A., Bossone, E., Calabro, R., Russo, M. G. and Naeije, R. (2015) Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 28 (1), 108-15.

Devereux, R. B., Alonso, D. R., Lutas, E. M., Gottlieb, G. J., Campo, E., Sachs, I. and Reichel, N. (1986) Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 57 (6), 450-8.

Doutreleau, S., Canuet, M., Enache, I., Di Marco, P., Lonsdorfer, E., Oswald-Mammoser, M. and Charloux, A. (2016) Right heart hemodynamics in pulmonary hypertension- an echocardiography and catheterization study. *Circ J* 80 (9), 2019-25.

Fox, B. D., Shimony, A., Langleben, D., Hirsch, A., Rudski, L., Schlesinger, R., Eisenberg, M. J., Joyal, D., Hudson, M., Boutet, K., Serban, A., Masetto, A. and Baron, M. (2013) High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 42 (4), 1083-91.

Freed, B. H., Gomberg-Maitland, M., Chandra, S., Mor-Avi, V., Rich, S., Archer, S. L., Jamison, E. B., Jr., Lang, R. M. and Patel, A. R. (2012) Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 14 (1), 11.

Friedberg, M. K. (2018) Imaging right-left ventricular interactions. *JACC Cardiovasc Imaging* 11 (5), 755-771.

Fukuda, K., Date, H., Doi, S., Fukumoto, Y., Fukushima, N., Hatano, M., Ito, H., Kuwana, M., Matsubara, H., Momomura, S. I., Nishimura, M., Ogino, H., Satoh, T., Shimokawa, H., Yamauchi-Takahara, K., Tatsumi, K., Ishibashi-Ueda, H., Yamada, N., Yoshida, S., Abe, K., Ogawa, A., Ogo, T., Kasai, T., Kataoka, M., Kawakami, T., Kogaki, S., Nakamura, M., Nakayama, T., Nishizaki, M., Sugimura, K., Tanabe, N.,

Tsujino, I., Yao, A., Akasaka, T., Ando, M., Kimura, T., Kuriyama, T., Nakanishi, N., Nakanishi, T. and Tsutsui, H. (2019) Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J* 83 (4), 842-945.

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. and Hoeper, M. (2016) 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 (1), 67-119.

Gan, C., Lankhaar, J. W., Marcus, J. T., Westerhof, N., Marques, K. M., Bronzwaer, J. G., Boonstra, A., Postmus, P. E. and Vonk-Noordegraaf, A. (2006) Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290 (4), H1528-33.

Gilbert, J. C. and Glantz, S. A. (1989) Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res* 64 (5), 827-52.

Gottdiener, J. S., Kitzman, D. W., Aurigemma, G. P., Arnold, A. M. and Manolio, T. A. (2006) Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons ≥ 65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol* 97 (1), 83-9.

Greenberg, N. L., Vandervoort, P. M., Firstenberg, M. S., Garcia, M. J. and Thomas, J. D. (2001) Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280 (6), H2507-15.

Gurudevan, S. V., Malouf, P. J., Auger, W. R., Waltman, T. J., Madani, M., Raisinghani, A. B., DeMaria, A. N. and Blanchard, D. G. (2007) Abnormal left ventricular diastolic filling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: true diastolic dysfunction or left ventricular underfilling? *J Am Coll Cardiol* 49 (12), 1334-9.

Hardegree, E. L., Sachdev, A., Fenstad, E. R., Villarraga, H. R., Frantz, R. P., McGoon, M. D., Oh, J. K., Ammash, N. M., Connolly, H. M., Eidem, B. W., Pellikka, P. A. and Kane, G. C. (2013) Impaired left ventricular mechanics in pulmonary arterial hypertension: identification of a cohort at high risk. *Circ Heart Fail* 6 (4), 748-55.

Hoepfer, M. M., Apitz, C., Grunig, E., Halank, M., Ewert, R., Kaemmerer, H., Kabitz, H. J., Kahler, C., Klose, H., Leuchte, H., Ulrich, S., Olsson, K. M., Distler, O., Rosenkranz, S. and Ghofrani, H. A. (2018) Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 272S, 37-45.

Hoit, B. D. (2014) Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 63 (6), 493-505.

Iwano, H., Kamimura, D., Fox, E., Hall, M., Vlachos, P. and Little, W. C. (2015) Altered spatial distribution of the diastolic left ventricular pressure difference in heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 28 (5), 597-605 e1.

Kasner, M., Westermann, D., Steendijk, P., Drose, S., Poller, W., Schultheiss, H. P. and Tschope, C. (2012) Left ventricular dysfunction induced by nonsevere idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pressure-volume relationship study. *Am J Respir Crit Care Med* 186 (2), 181-9.

Kishiki, K., Singh, A., Narang, A., Gomberg-Maitland, M., Goyal, N., Maffessanti, F., Besser, S. A., Mor-Avi, V., Lang, R. M. and Addetia, K. (2019) Impact of severe pulmonary arterial hypertension on the left heart and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr* 32 (9), 1128-1137.

Konstam, M. A., Kiernan, M. S., Bernstein, D., Bozkurt, B., Jacob, M., Kapur, N. K., Kociol, R. D., Lewis, E. F., Mehra, M. R., Pagani, F. D., Raval, A. N., Ward, C., American Heart Association Council on Clinical, C., Council on Cardiovascular Disease in the, Y., Council on Cardiovascular, S. and Anesthesia (2018) Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 137 (20), e578-e622.

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. and Voigt, J. U. (2015) 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), 1-39.e14.

Leung, E. C., Swiston, J. R., AlAhmari, L., AlAhmari, T., Huckell, V. F. and Brunner, N. W. (2017) Validity of algorithm for estimating left sided filling pressures on echocardiography in a population referred for pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 7 (4), 2045893217740471.

Little, W. C. (2005) Diastolic dysfunction beyond distensibility: adverse effects of ventricular dilatation. *Circulation* 112 (19), 2888-2890.

Little, W. C. and Oh, J. K. (2009) Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation* 120 (9), 802-9.

Manders, E., Bogaard, H. J., Handoko, M. L., van de Veerdonk, M. C., Keogh, A., Westerhof, N., Stienen, G. J., Dos Remedios, C. G., Humbert, M., Dorfmueller, P., Fadel, E., Guignabert, C., van der Velden, J., Vonk-Noordegraaf, A., de Man, F. S. and Ottenheijm, C. A. (2014) Contractile dysfunction of left ventricular cardiomyocytes in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 64 (1), 28-37.

Marcus, J. T., Gan, C. T., Zwanenburg, J. J., Boonstra, A., Allaart, C. P., Gotte, M. J. and Vonk-Noordegraaf, A. (2008) 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* 51 (7), 750-7.

Marcus, J. T., Vonk Noordegraaf, A., Roeleveld, R. J., Postmus, P. E., Heethaar, R. M., Van Rossum, A. C. and Boonstra, A. (2001) Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest* 119 (6), 1761-5.

Menzel, T., Wagner, S., Kramm, T., Mohr-Kahaly, S., Mayer, E., Braeuninger, S. and Meyer, J. (2000) Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: changes after pulmonary

thromboendarterectomy. *Chest* 118 (4), 897-903.

Moller, J. E., Hillis, G. S., Oh, J. K., Seward, J. B., Reeder, G. S., Wright, R. S., Park, S. W., Bailey, K. R. and Pellikka, P. A. (2003) Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 107 (17), 2207-12.

Mor-Avi, V., Lang, R. M., Badano, L. P., Belohlavek, M., Cardim, N. M., Derumeaux, G., Galderisi, M., Marwick, T., Nagueh, S. F., Sengupta, P. P., Sicari, R., Smiseth, O. A., Smulevitz, B., Takeuchi, M., Thomas, J. D., Vannan, M., Voigt, J. U. and Zamorano, J. L. (2011) Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 12 (3), 167-205.

Naeije, R. and Badagliacca, R. (2017) The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovasc Res* 113 (12), 1474-1485.

Nagueh, S. F., Lakkis, N. M., Middleton, K. J., Spencer, W. H., 3rd, Zoghbi, W. A. and Quinones, M. A. (1999) Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 99 (2), 254-61.

Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A. and Quinones, M. A. (1997) Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 30 (6), 1527-33.

Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A. and Waggoner, A. D. (2016) 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 (4), 277-314.

Ohno, M., Cheng, C. P. and Little, W. C. (1994) Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation* 89 (5), 2241-50.

Opitz, C. F., Hoepfer, M. M., Gibbs, J. S., Kaemmerer, H., Pepke-Zaba, J., Coghlan, J. G., Scelsi, L., D'Alto, M., Olsson, K. M., Ulrich, S., Scholtz, W., Schulz, U., Grunig, E., Vizza, C. D., Staehler, G., Bruch, L., Huscher, D., Pittrow, D. and Rosenkranz, S. (2016) Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol* 68 (4), 368-78.

Opotowsky, A. R., Ojeda, J., Rogers, F., Prasanna, V., Clair, M., Moko, L., Vaidya, A., Afilalo, J. and Forfia, P. R. (2012) A simple echocardiographic prediction rule for hemodynamics in pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 5 (6), 765-75.

Ran, H., Schneider, M., Pistritto, A. M., Gerges, C., Heidari, H., Binder, T., Lang, I. and Goliasch, G. (2019) Echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 35 (5), 861-868.

Robbins, I. M., Hemnes, A. R., Pugh, M. E., Brittain, E. L., Zhao, D. X., Piana, R. N., Fong, P. P. and Newman, J. H. (2014) High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 7 (1), 116-22.

Rosenkranz, S., Gibbs, J. S., Wachter, R., De Marco, T., Vonk-Noordegraaf, A. and Vachieri, J. L. (2016) Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 37 (12), 942-54.

Rossi, A., Cicoira, M., Zanolla, L., Sandrini, R., Golia, G., Zardini, P. and Enriquez-Sarano, M. (2002) Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 40 (8), 1425.

Ruan, Q. and Nagueh, S. F. (2007) Clinical application of tissue Doppler imaging in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest* 131 (2), 395-401.

Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K. and Schiller, N. B. (2010) 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 (7), 685-713; quiz 786-8.

Ryan, T., Petrovic, O., Dillon, J. C., Feigenbaum, H., Conley, M. J. and Armstrong, W. F. (1985) An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 5 (4), 918-27.

Sandoval, J., Gaspar, J., Pulido, T., Bautista, E., Martínez-Guerra, M. L., Zeballos, M., Palomar, A. and Gómez, A. (1998) Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 32 (2), 297-304.

Santamore, W. P. and Dell'Italia, L. J. (1998) Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 40 (4), 289-308.

Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M., Williams, P. G. and Souza, R. (2019) Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 53 (1).

Stewart, K. C., Kumar, R., Charonko, J. J., Ohara, T., Vlachos, P. P. and Little, W. C. (2011) Evaluation of LV diastolic function from color M-mode echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 4 (1), 37-46.

Stojnic, B. B., Brecker, S. J., Xiao, H. B., Helmy, S. M., Mbaissouroum, M. and Gibson, D. G. (1992) Left ventricular filling characteristics in pulmonary hypertension: a new mode of ventricular interaction. *Br Heart J* 68 (1), 16-20.

Sugimoto, T., Robinet, S., Dulgheru, R., Bernard, A., Ilardi, F., Contu, L., Addetia, K., Caballero, L., Kacharava, G., Athanassopoulos, G. D., Barone, D., Baroni, M., Cardim, N., Hagendorff, A., Hristova, K., Lopez, T., de la Morena, G., Popescu, B. A., Penicka, M., Ozyigit, T., Rodrigo Carbonero, J. D., van de Veire, N., Von Bardeleben, R. S., Vinereanu, D., Zamorano, J. L., Go, Y. Y., Marchetta, S., Nchimi, A., Rosca, M., Calin, A., Moonen, M., Cimino, S., Magne, J., Cosyns, B., Galli, E., Donal, E., Habib, G., Esposito, R., Galderisi, M., Badano, L. P., Lang, R. M. and Lancellotti, P. (2018) Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results

from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19 (6), 630-638.

Tamura, Y., Kumamaru, H., Satoh, T., Miyata, H., Ogawa, A., Tanabe, N., Hatano, M., Yao, A., Abe, K., Tsujino, I., Fukuda, K., Kimura, H., Kuwana, M., Matsubara, H. and Tatsumi, K. (2017) Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 82 (1), 275-282.

Tonelli, A. R., Plana, J. C., Heresi, G. A. and Dweik, R. A. (2012) Prevalence and prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Chest* 141 (6), 1457-1465.

Tsang, T. S., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Takemoto, Y., Rosales, A. G., Bailey, K. R. and Seward, J. B. (2003) Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 42 (7), 1199-205.

Tsujinaga, S., Iwano, H., Sarashina, M., Hayashi, T., Murayama, M., Ichikawa, A., Nakabachi, M., Nishino, H., Yokoyama, S., Fukushima, A., Yokota, T., Okada, K., Kaga, S., Vlachos, P. P. and Anzai, T. (2019) Diastolic intra-left ventricular pressure difference during exercise: strong determinant and predictor of exercise capacity in patients with heart failure. *J Card Fail* 25 (4), 268-277.

Voigt, J. U., Mălăescu, G. G., Haugaa, K. and Badano, L. (2020) How to do LA strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 21 (7), 715-717.

Walston, A., 2nd and Kendall, M. E. (1973) Comparison of pulmonary wedge and left atrial pressure in man. *Am Heart J* 86 (2), 159-164.

Yotti, R., Bermejo, J., Antoranz, J. C., Desco, M.M., Cortina, C., Rojo-Alvarez, J. L., Allue, C., Martín, L., Moreno, M., Serrano, J. A., Muñoz, R. and Garcia-Fernandez, M. A. (2005) A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 112 (19), 2921-2929.