



Title	肺動脈性肺高血圧症における右室機能に関する検討
Author(s)	中谷, 資隆
Description	配架番号 : 2575
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14172号
Issue Date	2020-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14172
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95752
Type	doctoral thesis
File Information	Toshitaka_Nakaya.pdf



学 位 論 文

肺動脈性肺高血圧症における 右室機能に関する検討

(Studies on right ventricular functions
in pulmonary arterial hypertension)

2020 年 6 月

北 海 道 大 学

中谷 資隆

学 位 論 文

肺動脈性肺高血圧症における 右室機能に関する検討

(Studies on right ventricular functions
in pulmonary arterial hypertension)

2020 年 6 月

北 海 道 大 学

中谷 資隆

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	3 頁
略語表	6 頁
全体の緒言	8 頁
第1章 肺動脈性肺高血圧症における多面的な右室機能評価に関する検討	
第1節 緒言	13 頁
第2節 方法	15 頁
第3節 結果	21 頁
第4節 考察	30 頁
第2章 肺動脈性肺高血圧症の治療強化前後における右室機能指標の比較検討	
第1節 緒言	38 頁
第2節 方法	40 頁
第3節 結果	42 頁
第4節 考察	46 頁
結論	50 頁
謝辞	51 頁
利益相反	51 頁
引用文献	52 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の参考論文は以下の論文に発表した。

1. Toshitaka Nakaya, Ichizo Tsujino, Hiroshi Ohira, Takahiro Sato, Taku Watanabe, Noriko Oyama-Manabe, Masaharu Nishimura.

Amelioration of right ventricular systolic function and stiffness in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with oral triple combination therapy.

Pulmonary Circulation 2018;8(2):2045894018765350.

本研究の基礎論文は現在投稿中である。

2. Toshitaka Nakaya, Takahiro Sato, Taku Watanabe, Hiroshi Ohira, Masaru Kato, Noriko Oyama-Manabe, Yoichi M. Ito, Masaharu Nishimura, Ichizo Tsujino.

Right ventriculo-pulmonary arterial uncoupling and poor outcomes in pulmonary arterial hypertension

*Pulmonary Circulation*に投稿中。

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Toshitaka Nakaya, Ichizo Tsujino, Taku Watanabe, Hiroshi Ohira, Noriko Oyama-Manabe, Masaharu Nishimura

Increased right ventricular diastolic stiffness and reduced ejection fraction in pulmonary hypertension

European respiratory society 2015, 2015 年 9 月 29 日、
オランダ、アムステルダム

2. 中谷 資隆、辻野 一三、佐藤 隆博、渡部 拓、大平 洋、真鍋 徳子、
西村 正治

肺高血圧症における右室 stiffness に関する検討

第 4 回日本肺循環学会・第 3 回日本肺高血圧学会合同学術集会、2015
年 10 月 3 日、東京

3. 中谷 資隆、辻野 一三、鈴木 奈緒子、杉本 絢子、林下 晶子、
高階 知紗、佐藤 隆博、渡部 拓、大平 洋、伊藤 陽一、西村 正治
PAH の右室機能・肺動脈連関の評価と臨床的意義
第 2 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2017 年 6 月 2 日、札幌
4. 中谷 資隆、佐藤 隆博、渡部 拓、大平 洋、真鍋 徳子、辻野 一三
PAH における右室機能指標と 6 分間歩行距離の変化
第 4 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2019 年 6 月 22 日、浜松
5. Toshitaka Nakaya, Takahiro Sato, Taku Watanabe, Hiroshi Ohira, Noriko
Oyama-Manabe, Ichizo Tsujino
Sequential analysis of right ventricular function and exercise capacity in
pulmonary arterial hypertension
European respiratory society 2019、2019 年 10 月 2 日、
スペイン、マドリード

要旨

【背景と目的】 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は元来予後不良な疾患であったが、近年 PAH 特異的治療薬の登場によりその予後は改善してきている。PAH の主な死因は右心不全死であり右室機能の維持・改善は PAH の予後において重要な役割を担う。PAH 患者の右室機能指標について右室収縮能の上昇、右室・肺動脈連関指標の低下、拡張能指標の悪化に関する報告が欧米から複数ある一方で、日本人を対象とした報告はない。これはアジア人と欧米人とでは右室形態・機能に差異があること、さらに肺高血圧症の病態や予後にも相違があるとする報告を鑑みると重要な事項である。本研究では日本人 PAH 患者を対象として右室機能指標について非肺高血圧症群との比較、従来指標との関連、予後との関連の調査を行った。さらに PAH 特異的治療薬の治療介入による右室機能指標の変化について調査した。

【対象と方法】 (第 1 章) 心臓 MRI および右心カテーテル検査を実施し、右室機能指標を算出できた PAH 患者 57 例を PAH 群とし、非肺高血圧症例 18 例をコントロール群とした。既報に則り右室収縮能指標として収縮末期エラストランス E_{es} (MRI) および同 E_{es} (Pmax)、右室・肺動脈連関指標として pressure method による E_{es}/E_a (P) および volume method による E_{es}/E_a (V)、右室拡張能指標として右室拡張期スティフネス係数 β および拡張末期エラストランス E_{ed} を算出し、従来の PAH 関連指標およびこれら 6 つの右室機能指標について Fisher の正確検定または Wilcoxon の順位和検定を用いて両群間の比較を行った。また、従来の PAH 関連指標と右室機能指標の関連性を Wilcoxon の順位和検定、Kruskal-Wallis 検定または Spearman の順位相関係数を用いて調査した。さらに PAH 群において予後に関する複合イベント(死亡、肺移植、右心不全入院)の発生を後ろ向きに調査し、各右室機能指標を 2 群に分類して Log-rank 検定を行い予後との関連を調査した。また、年齢調整 Cox 回帰分析および右室・肺動脈連関指標と拡張能指標の 4 指標についての多変量 Cox 回帰分析を行い、右室機能指標と予後の関連を調査した。

(第 2 章) PAH 特異的治療強化前後の 2 点間で右室機能指標を評価しえた PAH 患者を抽出し、27 例を対象とした。PAH 関連指標および右室機能指標の変化を Fisher の正確検定または Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて比較した。また、治療介入による PAH 関連指標の変化率と右室機能指標の変化率の関連性を Spearman の順位相関係数を用いて調査した。

【結果】(第 1 章) PAH 群 57 症例とコントロール群 18 例と比較して、年齢と性別に有意差はなく、心拍数、平均肺動脈圧、右房圧、肺血管抵抗 (PVR)、右室拡張末期容積、右室収縮末期容積、右室一回心拍出量 (RVSV) は PAH 群で有意に高値だった。右室駆出率は PAH 群で有意に低値だった。心係数は 2 群間で有意な差は認めなかった。一方で右室機能指標については、右室収縮能指標 E_{es} (Pmax) は有意に高値

だった。右室拡張能指標 β および Eed は PAH 群で有意に高値だった。肺動脈連関指標 Ees/Ea (V) は有意に低値だった。Ees (MRI) および Ees/Ea (P) では有意差はなかった。また、 β は PAH 特異的治療薬の未治療群で有意に高値だった。予後との関連の調査では、45[24-85]ヶ月の観察期間で複合イベントは 13 件(死亡 2、肺移植 0、右心不全入院 11) 発生した。Logrank 検定の結果 Ees/Ea (P) 低値群で有意に予後は悪化し、Eed 高値群で有意に予後は悪化した。年齢調整 Cox 回帰分析では Ees/Ea (P)、 β および Eed/Ees/Ea (V)、Ees/Ea (P)、 β 、Eed の 4 つの右室機能指標間の多変量 Cox 回帰分析を行った結果、Ees/Ea (P) はハザード比 3.689 [1.144-12.785] で複合イベントを予測する独立した関連因子だった。

(第 2 章) PAH 患者 27 症例を抽出し治療強化前後の比較を行ったところ、Ees (Pmax) は強化後で有意に低値だった。Ees/Ea (V) は治療強化後で有意に高値だった。 β と Eed は治療強化後に有意に低値だった。Ees (MRI) と Ees/Ea (P) は治療強化前後で有意な差を認めなかった。従来指標と右室機能指標の治療強化前後の変化率の関連性について、Ees/Ea (V) は BNP および PVR と負の相関を認めた。6 分間歩行距離は Ees/Ea (P) と正の相関を認め、Eed と負の相関を認めた。RAP は Ees (Pmax) および Ees/Ea (P) と負の相関を認めた。 β と Eed は RVSV と負の相関を認めた。

【考察】 本研究での日本人 PAH 患者の背景として、肺血行動態指標では既報より軽症の PAH 患者を対象にしていると考えられた。右室機能指標の解析では、拡張能指標 β 、Eed はいずれもコントロール群より高値であり既報と合致する結果だった。Ees/Ea (P) はコントロール群と有意差はなく、PAH 群が比較的軽症だったことと基礎疾患のある患者を含むコントロール群を抽出したことが影響していると考えられた。予後との関連では、Ees/Ea (P) と Eed、 β が予後との関連を示し、多変量解析では Ees/Ea (P) のみが予後に関連する複合イベントを予測する独立した因子である可能性を示したが、さらなる検証のためにより大きなサンプルサイズによる調査が必要である。治療介入によって Ees (Pmax) は有意に低下しており、治療による後負荷軽減に応じて右室収縮能が復したと考えられた。また、拡張能指標 β および Eed も治療強化前後で低下していたが、既報では拡張能の有意な改善を示した報告はなく、比較的軽症の PAH 群を対象にした影響かもしれない。右室機能指標に関しては、疾患重症度の影響を勘案することに留意する必要があると考えられた。さらに、治療介入による各指標の変化率の相関関係の解析結果から各右室機能指標の変化を予測する代用指標を検討した。それぞれの変化率について、RAP は Ees (Pmax) および Ees/Ea (P) に対する代用として、BNP および PVR は Ees/Ea (V) の代用として、RVSV は β および Eed に対する代用としての候補になると考えられた。

【結論】 日本人 PAH 患者の右室機能指標について調査を行った結果、既報と同様に右室収縮能の上昇、右室・肺動脈連関指標の低下、拡張能指標の上昇(悪化)を

認めた。予後解析結果からは、Ees/Ea (P)の低下で表される右室・肺動脈連関の障害が他の機能異常よりも強く予後不良と関連することが示された。また、治療介入前後の比較により、PAH 治療薬によって右室の硬化・拡張能が改善することが示唆された。本研究は比較的軽症の日本人 PAH 患者における右室機能異常を初めて網羅的に解析し、加えて右室・肺動脈連関と予後との関係、PAH 治療薬による右室拡張能の改善を示したものである。本研究の最も大きな問題点は後ろ向き研究であることと症例数・イベント数が少ないことと捉えている。今後より多数例を対象とした前向き試験による得られた結果の検証と、より簡便な指標の開発によって本研究成果が広く実臨床へ還元されることが期待される。

略語表

本文中および図・表中で使用した略語は以下の通りである。

AUC	Area under the curve
BNP	brain natriuretic peptide
CI	cardiac index
CO	cardiac output
CTD-PAH	connective tissue disease-related PAH
Ea	effective arterial elastance
Eed	end-diastolic elastance
Ees	end-systolic elastance
ERA	endothelin receptor antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
I/H/DPAH	idiopathic/hereditary/drug-induced PAH
IPAH	idiopathic PAH
MPAP	mean pulmonary arterial pressure
MRI	magnetic resonance imaging
PAH	pulmonary arterial hypertension
PAWP	pulmonary arterial wedge pressure
PDE5i	phosphodiesterase type 5 inhibitor
Pmax	peak isovolumic pressure
PVR	pulmonary vascular resistance
RAP	right atrial pressure
ROC	receiver operating characteristic
RVEDP	right ventricular end-diastolic pressure
RVEDV	right ventricular end-diastolic volume
RVEF	right ventricular ejection fraction
RVESP	right ventricular end-systolic pressure
RVESV	right ventricular end-systolic volume
RVPd	diastolic right ventricular pressure
RVSV	right ventricular stroke volume
sGC	soluble guanylyl cyclase
SSc	systemic sclerosis

SV	stroke volume
SvO ₂	mixed venous oxygen saturation

全体の緒言

20 世紀から 21 世紀初頭にかけて大いに医療は発展し続けており、平均寿命は延伸し続けている。一方で一部の希少疾患はその恩恵を十分に享受できていない。肺高血圧症の中でも肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension (PAH))および慢性血栓塞栓性肺高血圧症は国の特定疾患に指定される希少疾患である。およそ 20 年前までは肺血管特異的治療薬はなく、PAH の予後は極めて不良だった。近年、作用機序の異なる複数の PAH 特異的治療薬が開発され、単剤あるいは併用療法が行われるようになったことから PAH の生命予後は改善しつつある。PAH の多くは肺血管病変により発症するが、その負荷は右心系に影響を及ぼし、右心不全は PAH の主要な死因となっている。しかしながら、肺高血圧症の病態や予後に寄与する右心機能については未だ不明な点も多い。

肺高血圧症は安静時の平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上の状態であると定義される(Galie et al., 2015)。肺高血圧症の自覚症状として、労作時息切れ、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽などがみられるが、症状出現時には既に重症化していることが多い。肺高血圧症は、肺動脈の内膜の増殖や中膜の肥厚、血管の閉塞、低酸素曝露による肺血管の攣縮、肺疾患による肺有効血管床の減少などの種々の原因によって生じるが、いずれの原因においても肺血管抵抗の上昇を招き、肺動脈圧や右室圧、右房圧の上昇を引き起こし、右心機能に負荷が生じ右心不全に至る点でそれらの病態は共通している(Farber and Loscalzo, 2004; Humbert et al., 2004)。

肺高血圧症はその病態から、①PAH、②左心性疾患に伴う肺高血圧症、③肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症、④慢性血栓塞栓性肺高血圧症、⑤詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症、の 5 群に分類される(Galie et al., 2015)。

このうち、PAH は肺動脈の内膜の増殖や中膜の肥厚を主因とする肺高血圧症の一病型である。ヨーロッパの複数のレジストリの報告では、その有病率は人口 100 万人あたり 15-60 人といわれ、発症率は 1 年間 100 万人あたり 5-10 件といわれている(Peacock et al., 2007)。PAH はさらに特発性 PAH (idiopathic PAH (IPAH))、遺伝性 PAH、薬剤性 PAH、膠原病疾患に伴う PAH (connective tissue disease-related PAH (CTD-PAH))、門脈圧亢進症に伴う PAH、先天性心疾患に伴う PAH に分類される。IPAH および遺伝性 PAH は女性に多く(男女比 1:1.7)、特に妊娠可能な若い女性に好発するとされ、発症頻度は 100 万人に 1~2 人と稀な疾患である。肺高血圧症を合併しうる膠原病としては、全身性強皮症(systemic sclerosis (SSc))、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、多発性筋炎/皮膚筋炎、Sjögren 症候群などが知られている。これらの CTD-PAH の中で強皮症に伴う肺高血圧症は原疾患の強皮症自体の免

疫抑制剤治療に対する反応不良性も相まって特に予後不良の疾患であるといわれている(Benza et al., 2010; Hesselstrand et al., 2011)。強皮症は肺血管に加え、心筋の線維化(“強皮症心”)をも惹起しこれが予後に影響することが報告されており、他のCTD-PAHと区別する必要がある。門脈圧亢進症に伴うPAHと先天性心疾患に伴うPAHは門脈体循環シャントや左右シャントによる高心拍出状態を来す点でその他のPAHと病態が異なる。

旧来、PAHの生命予後は著しく不良であり、肺高血圧症特異的治療薬が使用される以前に利尿剤や強心剤などの治療法が主体だった時代は原発性肺高血圧症(現在における特発性/遺伝性PAHに相当)の平均生存期間は2.8年といわれ、その死因は突然死、右心不全、喀血が多かったと言われている。我が国での単施設からの報告では、1年生存率67.9%、3年生存率40.2%、5年生存率38.1%であり、海外データとの間で生命予後に大きな差異は見られなかった(Okada et al., 1999)。1999年にプロスタサイクリン(PGI₂)製剤であるエポプロステノールが開発され、同薬剤を用いた持続的PGI₂静注療法が可能になったことを皮切りに、以後エンドセリン受容体拮抗薬(endothelin receptor antagonist (ERA))、ホスホジエステラーゼ-5阻害薬(phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5i))などの作用機序の異なる経口治療薬も発売され、かつては単剤療法が主流だった時代から逐次併用療法が実施されるようになり、さらに現在は中等症から重症例には早期からの同時併用療法が推奨されるといったように治療法も変遷をたどり、PAHの生命予後は改善してきている。肺高血圧症特異的治療薬の登場後のPAHの生命予後に関する研究として、2002～2003年に実施されたフランスの前向きコホート研究では、674名のPAH患者を3年間追跡した結果、3年生存率は67%だった(Humbert et al., 2010)。また、2006～2009年に米国で実施された前向きコホート研究では、2,635名のPAH患者について調査を行い、3年生存率は68%と同程度だった(Benza et al., 2012)。一方で、日本における多施設協同レジストリであるJapan PH Registry研究では2008～2013年の日本人PAH患者の3年生存率は90%であり、フランスや米国の結果と比べて治療成績は良好だった(Tamura et al., 2017)。これらの3つの研究の患者背景を比較するとベースライン時点での平均肺動脈圧は仏55mmHg、米50mmHg、日48mmHg、心係数(cardiac index (CI))は仏2.5L/min/m²、米2.3L/min/m²、日2.4L/min/m²であり、肺高血圧症の重症度に差はないと考えられた。日本のコホート研究における好成績の要因として、日本では特定疾患であるPAHに対する肺高血圧症特異的治療薬の使用が比較的容易である点、早期からの多剤併用療法を実施しやすい点は考慮されるべきである。また、治療目標の設定について、欧米では予後決定因子を総合的に評価し、安定し、満足いく改善がみられることを目標としているのに対し、日本では治療目標はあくまで平均肺動脈圧、肺血管抵抗、CIなどのパラメータを参考にして肺血行動態の正常化を目指すべきであ

ると考えられている(Fukuda et al., 2019)。そのため、日本ではフランスや米国と比べ、薬剤の増量や初期からの併用療法を選択されやすいことも日本の好成績の一因であるとも考えられる。加えて、2000～2002 年に米国で実施された心疾患のない成人を対象に実施されたコホート研究において、5098 例の心臓 magnetic resonance imaging (MRI) データ解析の結果、人種・民族により右室駆出率、右室容積に違いが見られたという報告もあり(Kawut et al., 2011)、右室機能においても人種・民族差がある可能性も否定できない。上記の国別の 3 つのコホート研究の結果を踏まえると、日本人では欧米人に比べて PAH 患者でも右室機能が保たれやすい、あるいは PAH に対する治療反応性が特に良く右室機能が改善しやすいかもしれない。以上の背景から、日本人 PAH 患者を対象に右室機能に注目した研究を行う意義があると考えられる。

肺高血圧症の主病変は肺動脈の肥厚や狭窄、血栓による閉塞、低酸素に伴う血管攣縮である。しかし、これらの病態により肺血管抵抗、右室後負荷が上昇した際には、代償的に右室収縮力が上昇し、右室・肺動脈連関が機能して肺循環を一定に維持するかあるいは代償できず右心不全に陥る。そういった意味では肺高血圧症において最も重要な役割を担うのは心臓の右心系であると考えられる。実際に右心不全は肺高血圧症の主な死因であり、2015 年に発表された European Society of Cardiology (ESC) / European Respiratory Society (ERS) ガイドラインでは、生命予後リスク評価の項目として CI、平均右房圧、右房面積といった右心機能に関連する指標が含まれている(Galie et al., 2015)。一方で特筆すべき点として、肺高血圧症の定義に含まれる平均肺動脈圧や肺動脈病変の範囲の広さや重症度と関わる肺血管抵抗は評価項目には含まれていない。その他の指標として、心臓 MRI による右心形態・機能評価は、臨床診療における右心系の主流な評価手法である心臓超音波検査よりも正確性に優れており昨今注目されている。PAH 患者において右室駆出率 35%未満では 35%以上の群と比較して生命予後が不良だったという報告もある(van de Veerdonk et al., 2011)。また、Swift らは 572 人の PAH 患者を対象として中央値 42 カ月の追跡調査を行い、221 人の死亡を確認したレジストリ研究における多変量解析の結果、右室拡張末期容積、右室収縮末期容積および右室駆出率は予後と関連があると述べている(Swift et al., 2017)。当院肺高血圧診療では放射線診断科の協力のもと、2010 年から肺高血圧症患者の心臓 MRI 検査を実施している。通常のガイドラインでは肺高血圧症の診断やフォローアップ検査として心臓 MRI 検査はルーチン検査ではなく、当院のように施行困難例を除くほぼ全例の心臓 MRI 検査を実施している施設は日本国内でも少数である。我々の研究グループでは過去に心臓 MRI の測定データを用いて右房のリザーバー機能が肺高血圧症の生命予後の関連と関連することを報告している(Sato et al., 2015)。

2010 年代に入ってから肺高血圧症症例における圧-容積関係に基づく右室機能に関する報告が散見されており、右室機能の指標として大別して 3 種類が提案されてい

る。右室収縮能の指標として収縮末期エラスタンス(end-systolic elastance (Ees))、右室拡張能の指標として拡張末期エラスタンス(end-diastolic elastance (Eed))および右室拡張期スティフネス(剛性)係数 β は前負荷や後負荷に依存しない右室固有の機能を顕す指標である。また、右室収縮力と右室後負荷の比である右室・肺動脈連関 Ees/Ea(実効動脈エラスタンス、effective arterial elastance (Ea))は肺高血圧症患者において後負荷(Ea)増大時の右室の収縮力(Ees)の適応状態を評価する指標として重要である。圧-容積曲線解析のゴールドスタンダードは理論的には圧-容積曲線の multiple loop による解析である。multiple loop の取得のために使用されるコンダクタンスカテーテルは右室前負荷を変化させて multiple loop を描く必要があり、肺高血圧症患者において疾患の一時的増悪や急変のリスクがある。加えて、コンダクタンスカテーテルは高コストでもあるため一般的に普及しておらず、multiple-loop 解析を行っている既報はごくわずかである。そのため、上記の右室機能指標を計算するための multiple loop 解析に替わる手法がいくつか提案されている。

Sanz らは Ees および Ees/Ea の計算方法として、一般的に普及している右心カテーテル検査を用いた肺動脈圧の計測と MRI による右室容積計測により、簡便な代替手法を提案した(Sanz et al., 2012)。また、その他の Ees および Ees/Ea の計算方法として、心室が動脈への駆出を行わない場合の仮想的な等容性右室収縮末期圧 (peak isovolumic pressure (Pmax))を仮定して、Ees および Ees/Ea を計算する方法が提案されている。Pmax の算出方法として、砂川らが 1980 年に左室の等容性収縮期および等容性弛緩期に外挿する正弦波の最大値が Pmax に相当し、イヌの動物モデルを用いて実測値との強い相関があることを示した(Sunagawa et al., 1980)。さらに Brimiouille らはこの手法を右心系に応用し、同様に推定 Pmax の値と実測値の間に強い相関があることを示した(Brimiouille et al., 2003)。

これらの代替的手法を用いた Ees および Ees/Ea に関する既報が散見されており、非肺高血圧症患者のコントロール群と比較して肺高血圧症群で Ees は高値だったとする報告がある(Brewis et al., 2016; Sanz et al., 2012; Trip et al., 2015)。また、Ees/Ea の低下と PAH の生命予後に関連があるという報告もある。

また、右室の拡張機能を反映する指標として、Eed や β に関する報告がある。これらの拡張機能の定量的指標の算出のゴールドスタンダードは Ees や Ees/Ea と同様に圧-容積曲線の multiple loop 解析である。近似的な算出方法として、左室において拡張期の圧-容積曲線は指数関数曲線のモデルで曲線あてはめが可能であるという報告がある(Burkhoff et al., 2005; Klotz et al., 2006)。Eed は拡張末期時点でのこの曲線に接する接線の傾きとして定義される。また、 β は指数関数の係数であり、前負荷・後負荷に依存しない右室の堅さ(剛性)を表す指標である。アムステルダムの研究グループがこの報告に基づいて右室領域に応用し、 β および Eed は非肺高血圧症患者と比べて

PAH 患者では有意に高値であることを示した(Rain et al., 2013; Trip et al., 2015)。また、これらの 2 つの拡張能指標が予後と関連することも報告されている(Trip et al., 2015; Vanderpool et al., 2015)。

このように PAH における圧-容積関係から導き出される複数の右室機能指標を算出し、かつそれらが生命予後と関連があったとする報告が散見される中で、単一の PAH 症例群を対象にこれらの指標を全て算出し、生命予後との関連を網羅的に比較した報告はない。また、右心形態・機能の人種差が報告されている中で、日本人でこれらの指標について解析した報告はない。

本研究は第一章および第二章から構成されている。第一章では、当院に入院した日本人 PAH 患者において、右室収縮能指標として Ees、右室・肺動脈連関の指標として Ees/Ea、右室拡張能指標として Eed および右室拡張期ステイフネス係数 β を算出した。ここで Ees および Ees/Ea はそれぞれ既報で提案されている前述した 2 通りの算出方法で計算し、計 6 通りの右室機能指標を算出した。本研究で単に右室機能指標と記載した際は、これらの 6 つの右室機能指標を指す。また、右室機能指標のそれぞれの値について PAH 群と非肺高血圧症群の間で比較検討した。さらに、これら 6 通りの右室機能指標と従来の肺高血圧症関連指標と複合イベント(死亡、肺移植および右心不全入院)との関連を単変量による Cox 比例回帰分析、年齢調整 Cox 比例回帰分析、多変量による Cox 比例回帰分析の手法を用いて網羅的に解析した。多変量解析にあたっては、一般的に因子数 $\times 10$ のイベント数が必要であると言われており、本研究のサンプルサイズでは対象数やイベント数は少数であり、多変量解析で検証するのに十分ではない。PAH は希少疾患であり、欧米では一般的に肺高血圧症治療はセンター化され、PAH の患者数も百人単位で診療されている。一方で日本では PAH の患者は大学病院や医療センター、その他の市中病院に分散しており、欧米の施設と比べると一施設あたりの PAH 患者数は少なく、日本の単独施設で仮説検証に要求される患者数やイベント数を確保するのは困難である。第一章は、仮説生成を行うための探索的研究として位置付けている。

第二章では、PAH 患者の肺高血圧症特異的治療薬による治療強化前後における右室機能指標および肺高血圧症に関連する従来指標の変化について調査した。肺血管拡張薬による治療強化前後でのこれらの指標の変化についての報告は海外から少数あるのみで、肺高血圧症の右室機能が治療によって可逆的に改善しうるかどうか試験的に解析を試みた。

本研究は、心臓 MRI および右心カテーテル検査の結果を利用して算出する右室機能指標において、既報にて報告されている複数の手法について網羅的に解析と検討を行い、日本人の PAH 患者との臨床的関連について調査した。

第1章 肺動脈性肺高血圧症における多面的な右室機能評価に関する検討

第1節 緒言

本研究ではPAH患者と非肺高血圧症患者を対象としたコントロール群の間で右室機能指標(右室収縮能、右室・肺動脈連関、右室拡張能)の6指標について比較した。さらにPAH患者におけるこれらの右室機能指標とその他のPAH関連指標との関連を調査した。また、PAH患者の右室機能指標と予後の関連について解析した。右室収縮能指標として収縮末期エラスタンスEes、右室・肺動脈連関指標Ees/Eaについて、それぞれ肺動脈圧に基づいた算出方法および右室容積に基づいた算出方法の2通りの算出方法を用いた。拡張能指標としては既報で採用されている肺動脈圧および右室容積から算出される右室拡張期スティフネス係数 β および拡張末期エラスタンスEedを用いた。これらの右室機能指標の計算には心臓MRIおよびスワングアンツカテーテルによる右心カテーテル検査のデータを用いた。これらの指標は実臨床で一般に採用されている指標ではなく、従来のPAH関連指標に加えてこれらの右室機能指標の評価を行う意義について以下に概要を示す。

PAHではその病変の首座は元来肺血管系にあり、遺伝的な影響、薬物、膠原病、高心拍出による血管内壁に生じるずり応力の増大などが原因となって肺動脈の内膜や中膜の増殖が生じ、肺動脈の内腔は狭窄・閉塞する。このような肺血管リモデリングは肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance (PVR))の上昇を引き起こし、PVRの上昇は肺動脈圧の上昇を引き起こす。肺高血圧症の診断や臨床的な血行動態評価で使用されるのは平均肺動脈圧(mean pulmonary arterial pressure (MPAP))である。心拍出量(cardiac output (CO))は重症の場合は低下する。これら3つの肺血行動態の指標に肺動脈楔入圧(pulmonary arterial wedge pressure (PAWP))を加えた4指標の関係は、

$$PVR = (MPAP - PAWP) / CO$$

として成り立っている。これらの指標は一般的な肺高血圧症の評価として必ず行われる右心カテーテル検査によって得られるものであるが、ESC/ERSガイドラインには、PVRやMPAPは生命予後に関連する指標としては推奨されておらず、唯一CO÷体表面積で計算される心係数(cardiac index (CI))のみが生命予後に関連する指標の一つとして挙げられている。PVRやMPAPはいわば肺動脈の状態を表す指標であり、一方でCIは肺高血圧症の場合は特に右心機能に関連する指標であるといえる。肺高血圧症の主な死因は右心不全による死であり、右心機能に関連する指標の方が生命予後と関連があることは想像に難くない。PAHの右室の適応は、後負荷の増大(肺血管抵抗

の上昇)に応じて右室の壁が厚くなり右室収縮性を高める右室の能力に依存することが示されている(Guihaire et al., 2013; Kuehne et al., 2004)。しかし、多くのPAH患者ではこれらの代償機構は完全には働かず、その結果として右室機能不全が発生する。右室機能を適切にモニタリングできる指標が確立できれば、より細やかなPAH患者の病態把握が可能となり、PAHの生命予後の推測や治療効果判定、悪化徴候の早期発見などの臨床応用が可能になり、PAHの診療レベルの向上が期待できるかもしれない。

右室・肺動脈連関は右室収縮性と後負荷の比で表され、右室・肺動脈連関が保たれているということは、右室効率を維持しながら一回心拍出量がほとんど変化しないことを意味する。右室・肺動脈連関の最も客観的な指標は、圧容積曲線から求められる収縮末期エラスタンスEesと肺動脈エラスタンスEaの比(Ees/Ea)である。Eaは肺動脈機能に関連し右室の状態に依存しない指標であり、Eesも負荷に依存しない純粋な収縮力の指標である。一方で、肺動脈圧、右室圧、右房圧や心拍出量、一回心拍出量(stroke volume(SV))は前負荷や後負荷に依存する指標である。右心不全の初期の段階では、右室の収縮性(Ees)が増加することにより、COが維持される。このEesを増加させるために代償的に右室心筋肥大(右室壁厚の増加)が生じるが、疾患が進行すると肥大プロセスが停止し、SVが減少する(Sano et al., 2007)。SVが低下するとCOを保つために心拍数が増加し、右室も拡張する。

右室拡張能の指標として、Eedおよび β に関する報告がある。Rainらは2013年の論文で β に関して報告し、非PHのコントロール群に比べてPAH群で有意に β は高値であることを示した(Rain et al., 2013)。右室が堅くなるメカニズムとして、Rainらは右室心筋のスティフネスの増大は軽症および重症の右室機能不全のモデルラットの両方で生じるが、両者の違いとして軽症群では主に筋原線維の剛性の増加による右室拡張期スティフネスの増大が見られ、これには右室の剛性の増加につながる神経液性活性化を含む、筋原線維の分子変化が寄与していると報告している。また、重症群では筋原線維の剛性の増加に加えてコラーゲンによる線維化の増大(右室リモデリング)が生じていると報告している(Rain et al., 2016)。Eedは右室拡張末期容積に依存する右室拡張末期の弾性率である。Eedの増大は拡張末期の心室の硬直化を意味し、予後不良と関連し(Trip et al., 2015)、EedはPAH患者において臨床的関連のある重要な指標であると注目されている。従来のPAH関連指標の中には、右室の堅さに関連する β やEedに相当する指標は用いられておらず、右室の堅さを調査することで右室の線維化の程度、肺高血圧症の進行度を推定できることが期待される。また、右室の”硬化”は、後負荷上昇による右室肥大に伴うもののほか、強皮症によって生じることも想定される。

本研究の第1章では、日本人PAH患者を対象に右室機能指標のその他の肺高血圧関連指標との関連および右室機能指標と予後の関連について探索的に解析し検討するものである。

第2節 方法

1) 対象

2010年1月から2018年4月までの間に北海道大学病院に入院し、心臓MRIおよび右心カテーテル検査を実施し、右室機能指標を求めることができたPAH患者57人をPAH群として後ろ向き調査を行った。PAH患者はその当時の肺高血圧症ガイドラインに従った治療を受けていた症例、あるいは肺高血圧症の初回検査で治療開始前の未治療症例だった。全てのPAH患者は血液検査、心臓エコー検査、心臓MRI検査を3週間以内に実施し、その間の肺血管拡張薬の導入や追加といった治療内容の変更はなかった。PAHのうち、高心拍出状態を主因とする門脈肺高血圧症および先天性心疾患に伴うPAHは血行動態がその他のPAHと異なるため除外した。

また、コントロール群として、心臓MRIおよび右心カテーテル検査を2週間以内に実施し、MPAP 21 mmHg未満かつPVR 3 Wood単位未満の非肺高血圧症18例を抽出した。コントロール群は主に肺高血圧症を疑い右心カテーテル検査を行った症例であり、膠原病などの基礎疾患を持つ集団である。

2) 方法

1. 心臓MRI検査

心臓MRI検査は1.5-Tesla MRI (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)を使用して実施した。steady-state free precession pulse法を用いて10mmスライス厚12枚の体軸断面像を1心拍あたり20フェイズで取得した(Alfakih et al., 2003; Clarke et al., 2012; Sato et al., 2013)。画像解析はExtended MR Work Space ver. 2.6.3(Philips Medical Systems, The Netherlands)のソフトウェアを使用した。右室内膜の輪郭を手動でトレースし、右室拡張末期容積(right ventricular end-diastolic volume (RVEDV))および右室収縮末期容積(right ventricular end-systolic volume (RVESV))をコンピュータで計算した。右室一回心拍出量(right ventricular stroke volume (RVSV))、右室駆出率(right ventricular ejection fraction (RVEF))はそれぞれ、 $RVSV = RVEDV - RVESV$ 、 $RVEF = RVSV / RVEDV \times 100$ で計算した。

2. 右心カテーテル検査

右心カテーテル検査は局所麻酔下で内頸静脈あるいは大腿静脈穿刺により7Frスワンガンツカテーテルを用いて実施し、以下の項目を測定した。心拍出量の測定には、熱希釈法を用いて少なくとも3回の測定を行いそれらの平均値を採用した。

- MPAP
- PAWP

- 右室拡張期圧 (diastolic right ventricular pressure (RVPd))
- 右室拡張末期圧 (right ventricular end-diastolic pressure (RVEDP))
- 右房圧 (right atrial pressure (RAP))
- CO および CI
- 混合静脈血酸素飽和度 (mixed venous oxygen saturation (SvO2:))

3. Ees、Ees/Ea、 β 、Eed の計算方法

Ees の算出

Ees の計算方法はこれまでに 2 通りの手法が提案されている。1 つは Brimiouille らが提案した single beat 法に基づく Ees (以下 Ees (Pmax) と表記する) である (Brimiouille et al., 2003)。もう 1 つは Sanz らによる心臓容積から算出した Ees (以下 Ees (MRI) と表記する) の計算方法である (Sanz et al., 2012)。

まず Ees (Pmax) の手法について解説する。図 1-1A は圧-容積と Ees の関連について示したものであり、Ees は multiple loop における右室収縮末期の接線の傾きと定義される。Ees (Pmax) の計算には理論上の等容性最大右室圧である Pmax を求める必要がある。既報では右室圧-時間曲線に接する正弦波を外挿法により求め、その正弦波の最大値を Pmax とする報告がある (Brimiouille et al., 2003; Trip et al., 2013)。ここで外挿法とは、ある既知の数値データを基にして、そのデータの範囲の外側で予想される数値を求める手法のことである。本研究では、GetData Graph Digitizer 2.26 (<http://getdata-graph-digitizer.com/>) というソフトウェアを用いて圧-時間曲線のデジタルスキャンデータを読み込み、正弦波を外挿する計算に用いる圧-時間曲線の座標データを手動で取得した (図 1-2A)。さらに、MATLAB R2018a (The Math Works, Natick, Massachusetts, USA) で任意の複数の座標を代入すると Levenberg-Marquardt アルゴリズムでそれらの座標に外挿する正弦波を自動的に描出するプログラムを実装し、取得していた座標を代入することで Pmax を導出した (図 1-2B)。呼吸性変動による誤差や測定誤差を小さくするために 5 周期分の Pmax の平均値を採用した。

Ees (Pmax) は上記で算出した Pmax を用いて以下のように求められる (Trip et al., 2013)。

$$Ees (Pmax) = (Pmax - MPAP)/RVSV \quad \text{-----式(1)}$$

続いて、Ees (MRI) の手法について解説する。Ees は 図 1-1A で示すように RVESP/(RVESV-V0) で求められる。ここで RVESP は右室収縮末期圧を指す (right ventricular end-systolic pressure (RVESP))。ここで V0 は右室圧 0mmHg の時の右室

容積である。RVESP≡MPAP として、さらに V_0 を 0 と仮定して無視することで、 E_{es} (MRI)は以下のように求められる(Sanz et al., 2012)。

$$E_{es} \text{ (MRI)} = \text{MPAP} / \text{RVESV} \quad \text{----- 式(2)}$$

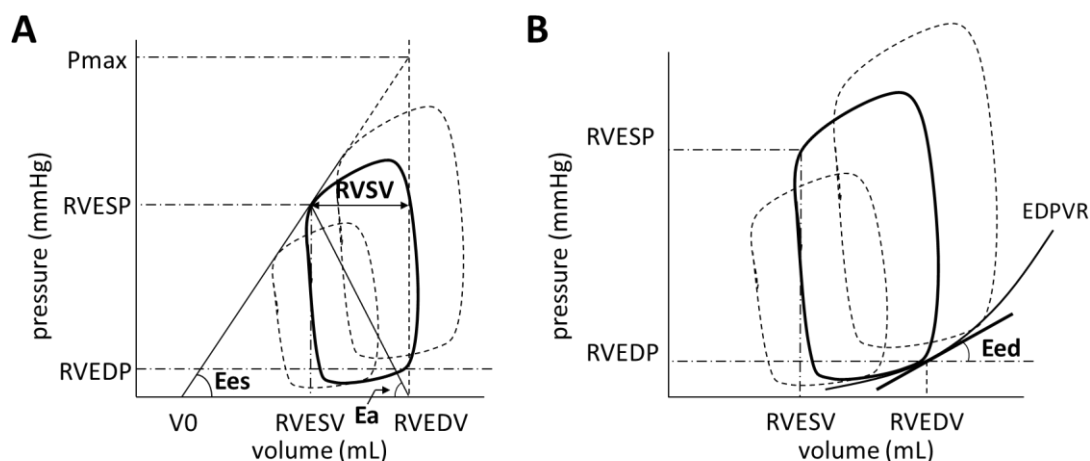


図 1-1 右室圧-容積関係と右室機能指標の概念図

A 圧-容積曲線と E_{es} 、 E_a 、 P_{max} の関係を示す。B 圧-容積曲線と E_{ed} の関係を示す。EDPVR は拡張期圧-容積関係を指し (end-diastolic pressure-volume relationship (EDPVR))、 $P = \alpha (e^{V \cdot \beta} - 1)$ の式で近似的に表現される。

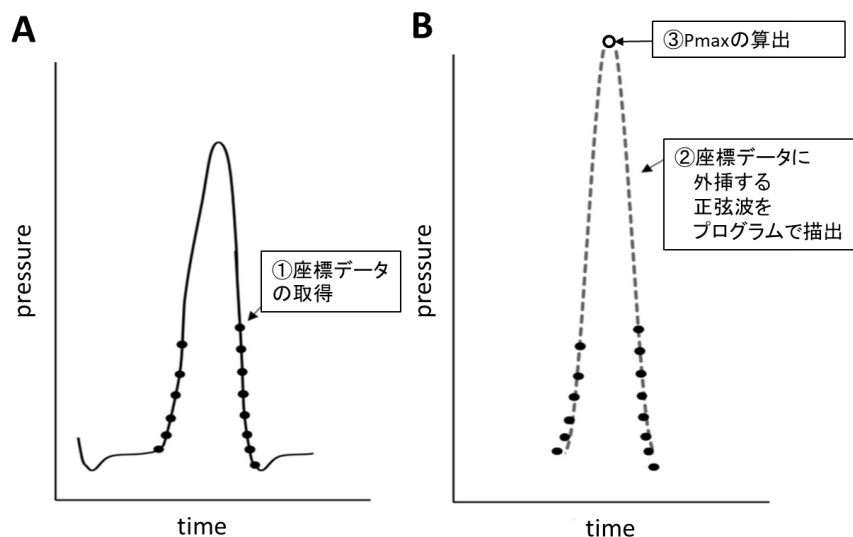


図 1-2 外挿法による Pmax 算出の概念図

A 圧-時間曲線からの座標データ取得の概念図。

B 外挿する正弦波の描出の概念図。

Ees/Ea の算出

Ees/Ea は Ees と Ea の比である。Ea は RVESP/RVSV で求められる(図 1-1A)。ここで RVEDP は右室拡張末期圧(right ventricular end-diastolic pressure(RVEDP))である。MPAP $\approx$ RVESP として、Ea は次の式で計算される(Brimioulle et al., 2003, Chemla et al., 1996)。

$$Ea = MPAP/RVSV \quad \text{----- 式(3)}$$

Ees については前述した式(1)、式(2)の 2 通りの計算方法があり、式(1)からのものは pressure method による Ees/Ea (以下本研究では Ees/Ea (P)と呼称する)、式(2)から求めたものは volume method による Ees/Ea (以下同 Ees/Ea (V))とする。式(1)、式(2)および式(3)からそれぞれ次の式が導き出される。

$$Ees/Ea (P) = Pmax/MPAP - 1 \quad \text{----- 式(4)}$$

$$Ees/Ea (V) = RVSV/RVESV \quad \text{----- 式(5)}$$

ここで Ees/Ea (V)は Ees (MRI)の算出時に V0=0 と仮定した近似式を採用している。

β 、Eed の算出

圧-容積曲線において、RVESV と RVPd(拡張開始時右室圧)の点と RVEDV と RVEDP の点の間の拡張期圧-容積関係は $P = \alpha(e^{V \cdot \beta} - 1)$ (P: 右室圧、V:右室容積、 α :カーブフィッティング係数、 β : 拡張期ステイフネス係数)の式で近似できる(Rain et al., 2013)。拡張期ステイフネス係数 β は物体の堅さ・変形のしづらさを表す指標であり、高値であるほど堅いとみなせる尺度である。拡張開始期における右室圧を RVPd、RVESV の値を用いて上記の式に代入し、さらに拡張末期における右室圧を RVEDP、右室容積を RVEDV の値を用いて代入すると下記の以下の式(6)、式(7)の 2 つの式が成り立ち、この連立方程式を解くことで α 、 β が求められる。本研究では連立方程式の解を導くために Excel2010(Microsoft, Redmond, Washington, USA)のソルバー機能を用いた。

$$RVPd = \alpha(e^{RVESV \cdot \beta} - 1) \quad \text{----- 式(6)}$$

$$RVEDP = \alpha(e^{RVEDV \cdot \beta} - 1) \quad \text{----- 式(7)}$$

また、拡張末期エラスタンス Eed は図 1-2B で示すように拡張末期の圧-容積曲線の接線の傾きで定義され、以下の式で表される(Trip et al., 2015)。

$$Eed = \alpha \cdot \beta \cdot e^{RV_{EDV} \cdot \beta} \quad \text{----- 式(8)}$$

4. 統計解析

カテゴリーデータおよび順序カテゴリーデータは絶対値(%)として記載し、連続値は中央値[四分位]として記載した。6 つの右室機能指標(Ees (Pmax)、Ees (MRI)、Ees/Ea (P)、Ees/Ea (V)、 β 、Eed)および他の PAH 関連指標について、コントロール群と PAH 群との間で Fisher の正確検定または Wilcoxon の順位和検定を用いて比較した。PAH 群の中で I/H/DPAH、SSc 以外の膠原病関連 PAH(non-SSc-CTD-PAH)、SSc 関連 PAH(SSc-PAH)の 3 つのサブタイプに分類し、Fisher の正確検定または Wilcoxon の順位和検定を用いて比較した。6 つの右室機能指標と他の PAH 関連指標との関連性について、Wilcoxon の順位和検定、Kruskal-Wallis 検定または Spearman の順位相関係数を用いて解析した。

予後分析については、複合イベント(死亡、肺移植および右心不全入院)を設定し、イベントの発生について後ろ向きに調査を行った。6 つの右室機能指標に関してそれぞれ Receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成した。カットオフ値の決定には、(1)The closest to (0,1) criteria および(2)Youden index の 2 通りの方法を候補とし、検討の上(1)のカットオフ値を採用して 2 群に分類した。6 つの右室機能指標についてカットオフ値から高値群と低値群の 2 群に層別して無イベント率についての Kaplan-Meier 曲線を描出した。また 2 群の結果に有意な差があるかについて Log-rank 検定を行った。また、PAH に関連する指標と予後との関連を調べるために、単変量による Cox 回帰分析および年齢調整 Cox 回帰分析を行った。これらの解析から予後と関連を認める因子について多変量 Cox 回帰分析を行った。さらに、右室機能指標のうち既報で予後と関連があると報告されている指標および本研究での年齢調整 Cox 回帰分析で予後と関連があると考えられた指標の計 4 指標(Ees/Ea (V)、Ees/Ea (P)、 β および Eed)について、多変量 Cox 回帰分析を行い、結果をフォレストプロットの手法でグラフ化した。

両側検定で $p < 0.05$ を有意とした。全ての統計解析には JMP Pro version 12 (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina, USA)を用いた。

5. 倫理指針

この研究に関するデータは通常診療行為で得たものであり、日本国の法律に基づき、特別な同意書の取得を必要としなかった。この研究はヘルシンキ宣言に基づき実施され、北海道大学病院倫理委員会(#016-0461)による承認済みである。

第3節 結果

結果 1:コントロール群とPAH 群の比較およびサブグループ比較

PAH 群 57 例およびコントロール群として基準を満たした 18 例を解析対象とした。表 1-1 には PAH 群およびコントロール群の特性、背景疾患、従来 of 肺高血圧関連指標、右心機能指標を示した。

PAH 群とコントロール群の間で年齢と性別に差はなかった。従来 of PAH 関連指標の中で心拍数、MPAP、RVEDP、RAP、PVR、RVEDV、RVESV、RVSV はコントロール群と比較して PAH 群で有意に高値だった。SvO₂ および RVEF は PAH 群で有意に低値だった。CO、CI は 2 群間で有意な差は認めなかった。6 つの右室機能種類に関して、Ees (Pmax)、 β 、Eed は有意に高値であり、Ees/Ea (V) は有意に低値だった。Ees (MRI) と Ees/Ea (P) には差はなかった。

さらに PAH 群を疾患による 3 つのサブグループに分類し比較した結果を表 1-2 に示す。サブグループ間では SSc-CTD-PAH が他の 2 群に比べて年齢は有意に高く、発症からの経過は短かった。I/H/DPAH は他の 2 群に比べて 6 分間歩行距離と右房圧は有意に高値だった。その他の一般的な肺高血圧症指標については有意な差を認めなかった。右室機能指標 (Ees (MRI)、Ees (Pmax)、Ees/Ea (V)、Ees/Ea (P)、 β 、Eed) についてもサブグループ間では特に有意な差は認めなかった。

表 1-1 コントロール群と PAH 群の比較

		コントロール群	PAH群	p値
対象数		18	57	-
女性*		16 [89%]	54 [95%]	0.588
年齢*	(歳)	61 [43-72]	48 [40-62]	0.140
Body mass index	(kg/m ²)	20.4 [19.5-21.2]	21.8 [19.5-25.6]	0.038
収縮期血圧	(mmHg)	122 [108-133]	115 [102-136]	0.203
拡張期血圧	(mmHg)	65 [61-74]	65 [58-77]	0.804
WHO-FC	(I/II/III/IV)	NA	6/16/31/4	-
発症からの経過	(ヶ月)	NA	18 [5-67]	-
PAH特異的治療薬				
PDE5i	(yes/no)	NA	19/38	-
ERA	(yes/no)	NA	21/36	-
持続静/皮下注PGI ₂	(yes/no)	NA	5/52	-
治療薬剤数	(0/1/2/3)	NA	30/12/12/3	-
BNP	(pg/mL)	28.0 [18.3-41.1] (N=16)	46.7 [21.2-198.8] (N=55)	0.062
6分間歩行距離	(m)	NA	358 [254-440] (N=46)	-
右心カテーテル検査				
心拍数	(bpm)	69 [60-77]	77 [67-84]	0.032
MPAP	(mmHg)	17 [13-18]	35 [30-44]	<0.001
PAWP	(mmHg)	7 [6-8]	7 [6-10]	0.613
RVPd	(mmHg)	2 [1-2]	2 [0-5]	0.440
RVEDP	(mmHg)	6 [4-7]	9 [6-11]	0.002
RAP	(mmHg)	4 [3-4]	5 [3-8]	0.019
CO	(L/min)	4.34 [3.75-5.06]	4.4 [3.60-5.29]	0.916
CI	(L/min/m ²)	3.03 [2.61-3.50]	2.92 [2.33-3.46]	0.598
PVR	(Wood単位)	1.87 [1.57-2.39]	6.14 [4.63-8.95]	<0.001
SvO ₂	(%)	74.8 [71.1-77.4]	70.0 [65.4-75.0]	0.012
心臓MRI検査				
RVEDV	(mL)	87.3 [75.3-126.5]	137.5 [111.8-165.8]	<0.001
RVESV	(mL)	37.6 [31.6-59.2]	77.9 [61.5-111.8]	<0.001
RVSV	(mL)	47.3 [38.3-59.1]	59.3 [48.3-68.9]	0.040
RVEF	(%)	53.9 [47.3-59.7]	42.0 [34.1-49.4]	<0.001
右室機能指標				
Ees (Pmax)	(mmHg/mL)	0.42 [0.31-0.64]	0.94 [0.59-1.17]	<0.001
Ees (MRI)	(mmHg/mL)	0.36 [0.30-0.54]	0.43 [0.30-0.59]	0.256
Ees/Ea (P)		1.24 [1.03-2.11]	1.39 [0.96-1.88]	0.985
Ees/Ea (V)		1.69 [0.90-1.48]	0.72 [0.52-0.98]	<0.001
β		0.026 [0.018-0.034]	0.033 [0.025-0.040]	0.028
Eed	(mmHg/mL)	0.13 [0.10-0.24]	0.25 [0.14-0.40]	0.005

データは中央値 [四分位範囲]あるいは数[割合%]で示した。p<0.05を太字で表記した。

*Fisherの正確検定を用いた。その他はWilcoxonの順位和検定を用いた。

表 1-2 PAH 群のサブグループ比較

		I/H/D-PAH	non-SSc-CTD-PAH	SSc-CTD-PAH
対象数		19	19	19
女性		16 [89%]	19 [100%]	18 [95%]
年齢	(歳)	42 [31-50]*	48 [42-56]*	63 [53-69]
Body mass index	(kg/m ²)	21.9 [19.2-26.4]	20.7 [19.2-25.6]	22.0 [19.9-23.5]
収縮期血圧	(mmHg)	106 [97-117]	115 [100-123]	127 [105-145]
拡張期血圧	(mmHg)	58 [53-73]*	65 [55-71]	72 [61-82]
WHO-FC	(I/II/III/IV)	4/7/8/0	1/6/11/1	1/3/12/3
発症からの経過 PAH特異的治療薬 PAH特異的治療薬	(ヶ月)	37 [8-90]*	51 [14-112]*	4 [1-27]
PDE5i	(yes/no)	6/13	10/9	3/16
ERA	(yes/no)	11/8*	8/11	2/17
持続静/皮下注PGI ₂	(yes/no)	3/16	2/17	0/19
治療薬剤数	(0/1/2/3)	6/7/5/1*	9/2/6/2	15/3/1/0
BNP	(pg/mL)	38.4 [7.5-338.7]	42.4 [20.1-134.7] (N=18)	93.0 [34.0-224.7] (N=18)
6分間歩行距離	(m)	461 [360-542]*, † (N=15)	353 [266-404] (N=15)	264 [151-369] (N=15)
右心カテーテル検査				
心拍数	(bpm)	73 [68-83]	79 [68-79]	77 [65-85]
MPAP	(mmHg)	36 [34-47]	40 [31-44]	33 [26-42]
PAWP	(mmHg)	6 [4-7]	7 [6-11]	7 [5-10]
RVPd	(mmHg)	3 [1-6]	1 [0-5]	1 [0-4]
RVEDP	(mmHg)	10 [7-15]	8 [4-9]	8 [6-10]
RAP	(mmHg)	7 [4-9]*, †	4 [1-7]	5 [2-7]
CO	(L/min)	3.64 [1.88-4.40]	4.50 [3.60-5.33]	4.15 [3.59-5.01]
CI	(L/min/m ²)	2.75 [2.27-3.75]	3.24 [2.37-3.37]	2.83 [2.34-3.27]
PVR	(Wood単位)	6.70 [4.19-11.4]	5.78[4.87-9.37]	5.39 [4.57-7.57]
SvO ₂	(%)	69.0 [55.8-75.0]	70.0 [66.8-75.0]	71.0 [64.0-75.0]
心臓MRI検査				
RVEDV	(mL)	146.5 [125.6-215.8]	132.1 [105.9-165.2]	133.6 [108.0-156.6]
RVESV	(mL)	82.4 [68.0-132.4]	71.0 [61.0-105.5]	78.4 [58.6-94.3]
RVSV	(mL)	66.0 [47.5-74.6]	55.1 [49.0-67.1]	57.0 [42.3-65.6]
RVEF	(%)	39.2 [29.4-51.0]	42.0 [36.6-52.5]	43.5 [36.8-46.4]
右室機能指標				
Ees (Pmax)	(mmHg/mL)	0.96 [0.67-1.21]	0.94 [0.59-1.17]	0.80 [0.45-1.16]
Ees (MRI)	(mmHg/mL)	0.36 [0.27-0.55]	0.52 [0.39-0.75]	0.42 [0.35-0.54]
Ees/Ea (P)		1.39 [0.96-2.00]	1.55 [1.12-1.80]	1.21 [0.74-1.81]
Ees/Ea (V)		0.64 [0.42-1.04]	0.72 [0.58-1.10]	0.77 [0.58-0.86]
β		0.032 [0.024-0.045]	0.032 [0.025-0.040]	0.035 [0.026-0.040]
Eed	(mmHg/mL)	0.23 [0.19-0.42]	0.20 [0.10-0.40]	0.26 [0.14-0.35]

データは中央値 [四分位範囲]または数[割合%]で示した。

Kruskal-Wallis検定またはFisherの正確検定を用いた。

*: vs SSc-PAH, p<0.05. †: vs non-SSc-CTD-PAH, p <0.05.

結果 2: PAH 群における肺高血圧症関連指標と右室機能指標との関連

表 1-3 は PAH 群での右室機能指標と PAH の背景因子・脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide (BNP))・6 分間歩行距離の関連および相関を示したものである。

表 1-3 PAH 群の一般的指標と右室機能指標との関連

		Ees (Pmax)		Ees (MRI)		Ees/Ea (P)		Ees/Ea (V)		β		Eed	
		ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
性別		-	0.276	-	0.090	-	0.090	-	0.138	-	0.104	-	0.066
年齢	(歳)	-0.072	0.594	0.009	0.950	-0.093	0.493	0.022	0.872	-0.024	0.857	-0.088	0.514
Body mass index	(kg/m ²)	0.077	0.569	-0.040	0.768	0.085	0.528	0.053	0.697	-0.115	0.395	-0.022	0.873
WHO-FC†	(I/II/III/IV)	-	0.045	-	0.199	-	0.048	-	0.037	-	0.287	-	0.118
発症からの経過	(ヶ月)	0.188	0.158	0.178	0.185	0.134	0.32	0.088	0.518	-0.105	0.435	-0.060	0.658
PAH特異的治療薬													
PDE5i*	(yes/no)	-	0.926	-	0.239	-	0.846	-	0.356	-	0.250	-	0.703
ERA*	(yes/no)	-	0.503	-	0.722	-	0.875	-	0.810	-	0.044	-	0.157
持続静/皮下注PGL ₂ *	(yes/no)	-	0.811	-	0.290	-	0.703	-	0.582	-	0.176	-	0.359
治療歴*	(yes/no)	-	0.955	-	0.167	-	0.457	-	0.592	-	0.015	-	0.072
治療薬剤数†	(0/1/2/3)	-	0.771	-	0.464	-	0.192	-	0.902	-	0.027	-	0.054
BNP	(pg/mL)	0.197	0.149	-0.231	0.090	-0.179	0.191	-0.500	<.0001	0.252	0.063	0.285	0.035
6分間歩行距離	(m)	-0.0001	0.9997	-0.004	0.977	0.133	0.379	0.060	0.712	-0.111	0.464	-0.077	0.613

連続値の解析にはSpearmanの順位相関係数を用いた。カテゴリー値の解析にはWilcoxonの順位和検定(*)またはKruskal-Wallis検定(†)を用いた。p<0.05を太字で表記した。

Ees (Pmax)、Ees/Ea (P)、Ees/Ea (V)は WHO 機能分類 (I~IV 度に分類、IV 度が最重症)と有意な関連があった。WHO 機能分類は息切れの自覚症状の程度を表し予後リスクのマーカーとしても使用される指標である。また、治療内容と右室機能指標についての結果として、右室拡張能指標である右室拡張期スティフネス係数 β は PAH 特異的治療薬による治療歴の有無と関連があり、未治療群で β は有意に高値だった (図 1-3A)。薬剤使用数別での比較では使用薬剤数 0 種類 (未治療) と使用薬剤数 1 種類を比較すると未治療の患者群で有意に β は高値だった (図 1-3B)。

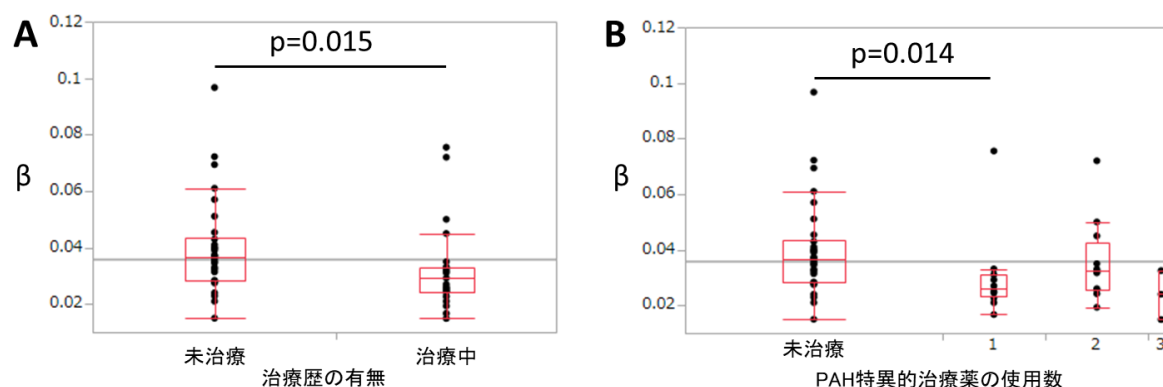


図 1-3 PAH 特異的治療薬の使用と β の関連

- A PAH 特異的治療薬を用いた治療歴の有無による β 値の比較の結果を示した。
 B PAH 特異的治療薬の使用数による β 値の比較の結果を示した。

次に、PAH の右心カテーテル検査、心臓 MRI 検査による指標と右室機能 6 指標の相関について調査した結果を表 1-4 に示す。生命予後のリスク指標となっている RAP と Eed で正の相関があり、CI と β に負の相関があった。また、重症度に関連する指標として一般的に重視される MPAP と PVR に関しては、MPAP では Ees (Pmax) および Eed では正の相関があり、Ees/Ea (V) では負の相関があった。PVR では、Ees/Ea (P) および Ees/Ea (V) と負の相関が、 β および Eed と負の相関があった。心臓 MRI 検査との関連として、RVEDV と Ees/Ea (MRI)、Ees/Ea (V) および β と負の相関があった。RVSV は Ees (MRI)、 β および Eed と負の相関があり、Ees/Ea (P) と正の相関があった。RVEF は Ees (MRI)、Ees/Ea (P) および Ees/Ea (V) と正の相関があった。

表 1-4 右心カテーテル検査および心臓 MRI 検査指標と右室機能指標の関連

		Ees (Pmax)		Ees (MRI)		Ees/Ea (P)		Ees/Ea (V)		β		Eed	
		ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
右心カテーテル検査													
HR	(bpm)	0.095	0.481	0.042	0.756	-0.347	0.008	-0.274	0.039	0.482	<0.001	0.469	<.001
MPAP	(mmHg)	0.282	0.034	0.094	0.486	-0.184	0.172	-0.381	0.003	0.234	0.080	0.362	0.006
PAWP	(mmHg)	0.167	0.215	0.049	0.717	0.127	0.348	0.127	0.347	-0.043	0.733	0.070	0.605
RVPd	(mmHg)	0.139	0.303	-0.300	0.023	0.094	0.487	-0.220	0.101	-0.119	0.378	-0.046	0.735
RVDP	(mmHg)	0.213	0.111	-0.033	0.809	0.044	0.748	-0.073	0.588	0.271	0.041	0.523	<.001
RAP	(mmHg)	0.225	0.093	-0.149	0.270	0.083	0.542	-0.208	0.120	0.151	0.261	0.361	0.006
CO	(L/min)	-0.015	0.914	-0.140	0.299	0.260	0.051	0.152	0.259	-0.250	0.061	-0.091	0.499
CI	(L/min/m ²)	0.007	0.961	-0.103	0.445	0.279	0.036	0.169	0.209	-0.276	0.038	-0.166	0.217
PVR	(Wood単位)	0.168	0.212	0.103	0.444	-0.320	0.015	-0.412	0.001	0.275	0.039	0.282	0.034
SvO2	(%)	-0.083	0.539	-0.026	0.848	0.230	0.085	0.260	0.050	-0.191	0.154	-0.110	0.416
心臓MRI検査													
RVEDV	(mL)	-0.129	0.341	-0.732	<.001	-0.060	0.659	-0.576	<.001	-0.356	0.007	-0.122	0.364
RVESV	(mL)	-0.058	0.670	-0.820	<.001	-0.184	0.171	-0.850	<.001	-0.139	0.301	-0.032	0.815
RVSV	(mL)	-0.208	0.121	-0.273	0.040	0.296	0.026	0.212	0.113	-0.695	<.001	-0.323	0.014
RVEF	(%)	-0.027	0.868	0.714	<.001	0.349	0.008	1.000	<.001	-0.193	0.150	-0.104	0.440

Spearmanの相関係数として解析した。p<0.05を太字で表記した。

結果 3: PAH 群での右室機能指標と複合エンドポイントにおける ROC 曲線およびカットオフ値の決定

PAH 患者 57 症例を対象にして、複合エンドポイントについて後ろ向きに調査したところ、観察期間は中央値 45[24-85]ヶ月だった。観察期間内の複合エンドポイントの内訳は死亡 2 名、肺移植 0 名、右心不全入院 11 名だった。カットオフ値の決定のため右室機能 6 指標の ROC 曲線を図 1-3 に示した。Area under the curve(AUC)は 6 指標の中では Ees (Pmax)が最も低値で 0.51、Ees/Ea (P)が最も高値で 0.62 だった。それぞれの ROC 曲線から Youden index および The closest to (0,1) criteria を用いてカットオフ値を求めた(図 1-4 と表 1-5)。Ees (Pmax)、Ees/Ea (V)および β では、Youden index と The closest to (0,1) criteria によるカットオフ値は異なっていた。

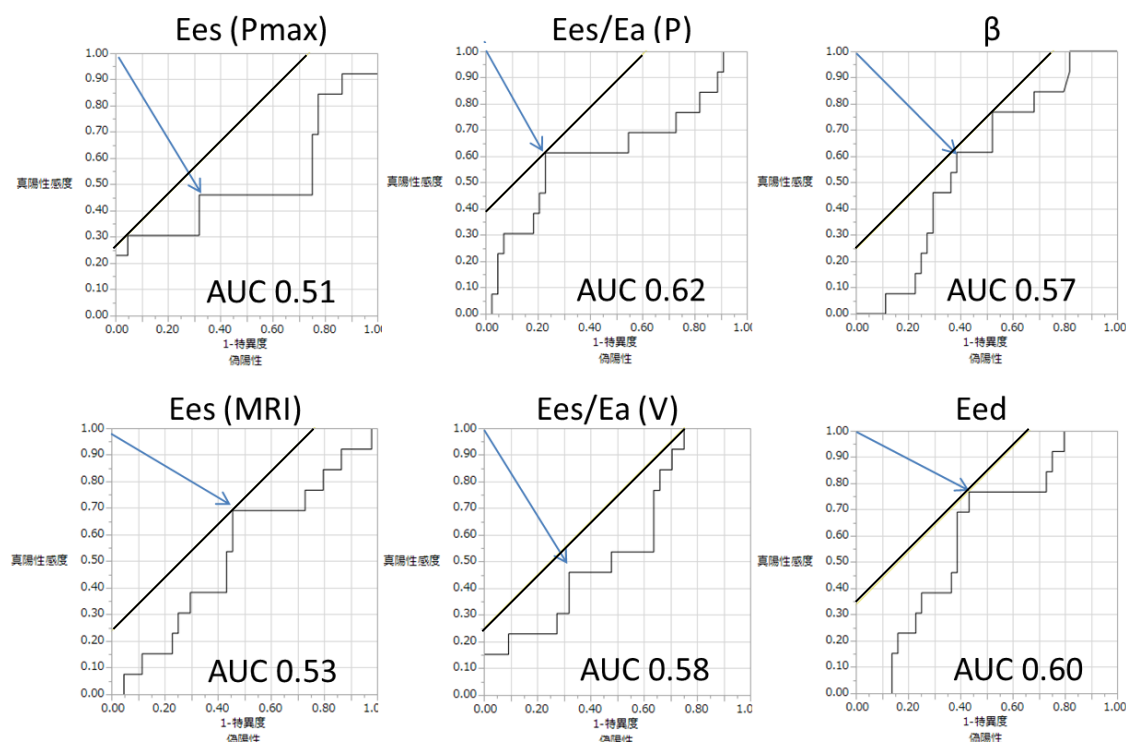


図 1-4 右室機能指標の ROC 曲線

Youden index によるカットオフポイントは／線と ROC 曲線の交点として示した。

The closest to (0,1) criteria によるカットオフポイントは矢印の点で示した

感度、特異度のバランスの観点から The closest to (0,1) criteria によるカットオフ値を採用した。各右室機能指標をカットオフ値によって高値群と低値群の 2 群に分類して、複合エンドポイント(死亡、肺移植、右心不全入院)の無イベント率についての Kaplan-Meier 曲線を以下の図 1-5 に示す。Log-rank 検定による解析では、Ees/Ea (P)低値群および Eed 高値群において、複合イベントの発生率が有意に高かった。

表 1-5 ROC 曲線による 2 つの基準に基づいたカットオフ値

	カットオフ値	
	Youden Index	The closest (0,1) criteria
Ees (Pmax)	0.41	0.727
Ees (MRI)	0.45	0.45
Ees/Ea (P)	1.12	1.12
Ees/Ea (V)	1.08	0.59
β	0.0314	0.0346
Eed	0.252	0.252

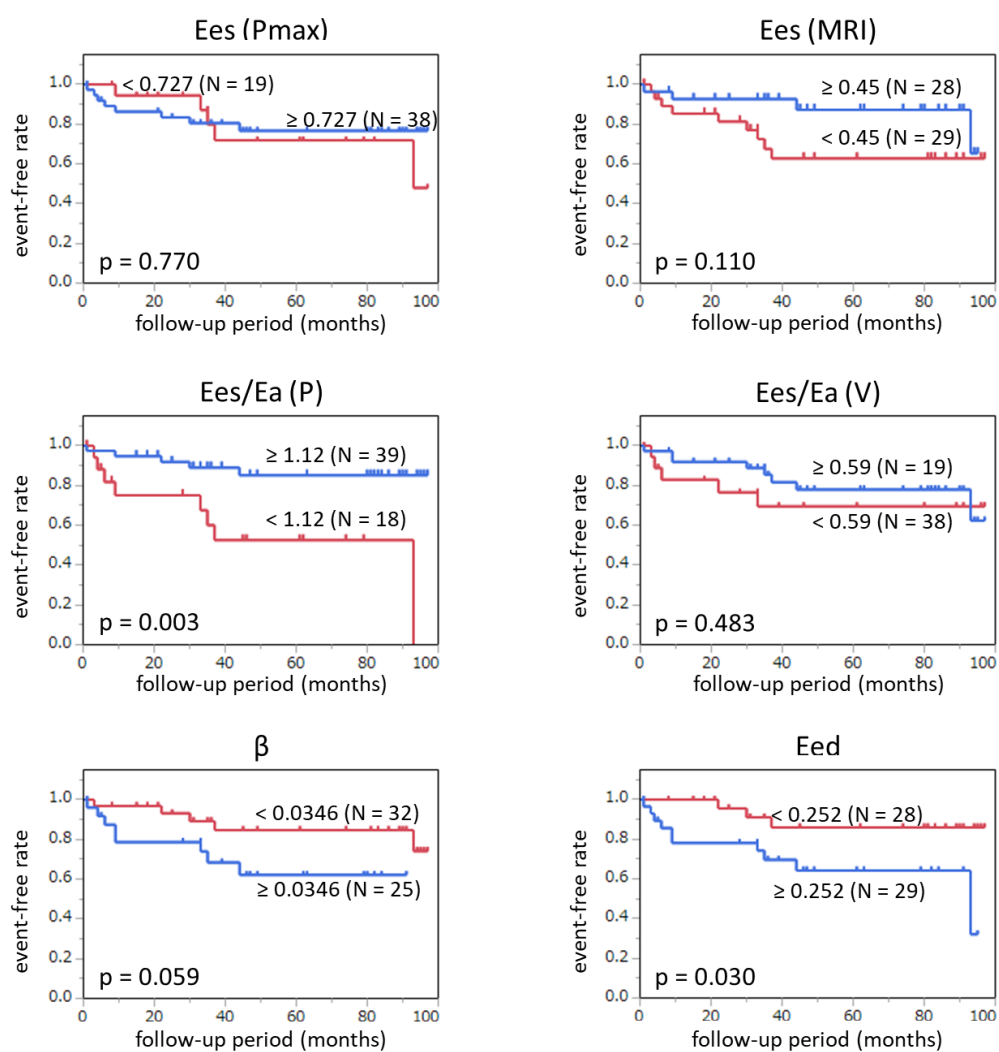


図 1-5 右室機能指標のカプランマイヤー曲線による解析

各機能指標の高値群/低値群の無イベント率を表す。Log-rank 検定により p 値を算出した。

結果 4 複合エンドポイントにおける単変量/年齢調整/多変量 Cox 回帰分析

複合エンドポイントと PAH 関連指標および右室機能指標に関する Cox 回帰分析の結果を表 1-6 に示す。6 指標の中では、年齢調整 Cox 回帰分析では、Ees/Ea (P)は低値群(Ees/Ea (P)<1.12)がハザード比は3.972 [1.289-13.464]で有意に予後は悪かった。一方で、 β 高値群($\beta \geq 0.0346$)、Eed 高値群(Eed ≥ 0.252)でハザード比はそれぞれ3.278 [1.018-12.442]、5.671 [1.648-26.506]で有意に予後は悪かった。肺高血圧症ガイドラインに記載のある予後のリスク指標と既報と年齢調整 Cox 回帰分析の結果から予後と関連がある可能性がある右室機能指標 4 指標 (Ees/Ea (P)、Ees/Ea (V)、 β 、Eed)を変数とした多変量 Cox 回帰分析を行ったところ、WHO-FC、BNP、6MWD および Ees/Ea (P)が有意にイベント発生に関連があった。

表 1-6 複合エンドポイントの結果と PAH 関連指標の Cox 回帰分析

		単変量Cox回帰分析	年齢調整Cox回帰分析	予後指標の多変量Cox 回帰分析
		ハザード比[95%信頼区間]	ハザード比[95%信頼区間]	ハザード比[95%信頼区間]
年齢, 歳*		1.074[1.028-1.128]	-	-
性別	女性 vs 男性	4.443 [0.681-16.964]	3.005 [0.430-12.865]	-
疾患サブタイプ				
	I/H/D-PAH	0.259 [0.040-0.981]	0.405 [0.060-1.621]	-
	Non-SSc-CTD-PAH	0.609 [0.136-1.995]	0.838 [0.182-2.906]	-
	SSc-CTD-PAH	4.584 [1.5074-15.385]	2.404 [0.695-9.003]	-
WHO機能分類	III and IV vs I and II	2.688 [0.814-12.081]	1.749 [0.389-7.962]	29.8 [1.735-512.557]
発症からの経過, ヶ月*		1.001[0.992-1.007]	1.007[0.998-1.015]	-
PAH特異的治療薬使用の有無		3.371 [1.002-15.230]	1.951 [0.540-9.224]	-
PDE5i使用の有無		0.849 [0.230-2.607]	1.482 [0.386-4.824]	-
ERA使用の有無		0.513 [0.130-1.648]	0.855 [0.192-3.033]	-
持続静/皮下注PGI ₂ 使用の有無		0.568 [0.031-3.022]	1.758 [0.087-12.267]	-
BNP, pg/ml* (n=55)		1.003 [1.002-1.005]	1.065 [1.015-1.123]	1.004 [1.001-1.008]
6-min walk distance, m* (n=46)		0.991 [0.986-0.995]	0.992 [0.987-0.997]	0.984 [0.975-0.995]
MPAP, mmHg*		1.062 [1.015-1.104]	1.099 [1.050-1.157]	-
CI, L/min/m ² *		0.827 [0.403-1.649]	0.931 [0.400-2.073]	2.737 [0.746-10.047]
PVR, Wood Unit*		1.089 [0.967-1.198]	1.132 [0.997-1.260]	-
RAP, mmHg*		0.970 [0.820-1.109]	1.014 [0.848-1.176]	0.974 [0.759-1.250]
RVEDV, ml*		1.006 [0.998-1.013]	1.008 [0.999-1.018]	-
RVESV, ml*		1.009 [0.999-1.016]	1.012 [1.002-1.020]	-
RVEF, %*		0.957 [0.907-1.012]	0.937 [0.879-0.995]	-
Ees (Pmax)	<0.727 vs ≥ 0.727	1.216 [0.367-1.217]	1.155 [0.343-3.521]	-
Ees (MRI)	<0.45 vs ≥ 0.45	2.525 [0.821-9.331]	2.713 [0.865-10.195]	-
Ees/Ea (P)	<1.12 vs ≥ 1.12	4.847[1.601-16.199]	3.972 [1.289-13.464]	11.510 [1.954-67.808]
Ees/Ea (V)	<0.59 vs ≥ 0.59	1.489 [0.449-4.475]	1.853 [0.547-5.735]	2.079 [0.323-13.393]
β	≥ 0.0346 vs <0.0346	2.946 [0.927-11.048]	3.278 [1.018-12.442]	1.171 [0.134-10.206]
Eed	≥ 0.252 vs <0.252	4.096 [1.238-18.447]	5.671 [1.648-26.506]	3.397 [0.354-32.545]

95%信頼区間の範囲が1を含まないものを太字で表記した。*は連続値として解析した。

さらに右室機能指標のうち予後と関連がある可能性がある 4 指標(Ees/Ea (P)、Ees/Ea (V)、 β 、Eed)での多変量 Cox 回帰分析の結果をフォレストプロットで記載した(図 1-5)。この結果では、Ees/Ea (P)がハザード比 3.689 [1.144-12.785]であり、Ees/Ea (P)のみが予後に関する複合イベントの発生を予測する独立した関連因子だった。(図 1-5)。

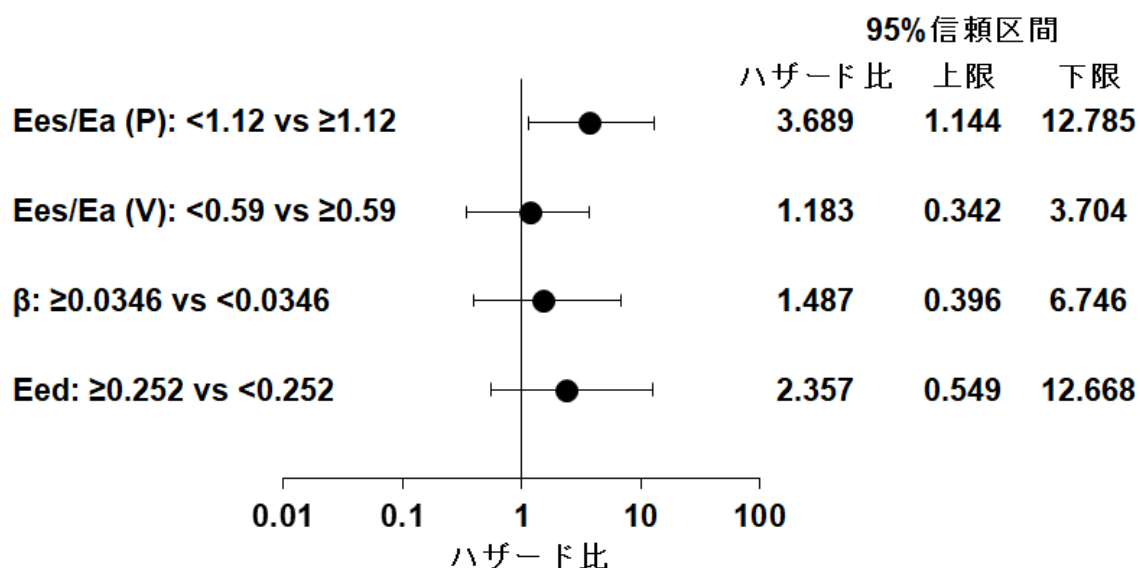


図 1-5 右心機能 4 指標での多変量 Cox 回帰分析のフォレストプロット

第4節 考察

結果のまとめ

日本人の PAH 患者 57 例と非肺高血圧症のコントロール群 18 例の比較では、右室収縮能指標では Ees (MRI)では有意な差を認めず、Ees (Pmax)では PAH 群が有意に高値だった。右室・肺動脈連関指標では、Ees/Ea (P)は有意な差はなかった一方で、Ees/Ea (V)では PAH 群で有意に低値だった。拡張能指標について、 β および Eed いずれも PAH 群で有意に高値だった。PAH 群内での I/H/DPAH19 例、SSc-CTD-PAH19 例、non-SSc-CTD-PAH19 例のサブグループ解析では右室収縮能指標 Ees (MRI)、Ees (Pmax)、右室・肺動脈連関指標 Ees/Ea (V)、Ees/Ea (P)、拡張能指標 β 、Eed の 6 指標において 3 群間に有意な差はなかった。

右室機能 6 指標と従来の肺高血圧症関連指標については、Ees (Pmax)、Ees/Ea (P)、Ees/Ea (V)は自覚症状の尺度である WHO 機能分類と有意な関連があった。PAH 特異的治療薬の薬剤数と β は有意な関連があり、薬剤数 0 の未治療のグループに比べ、薬剤数 1 のグループでは有意に β は低値だった。生命予後のリスク指標となる RAP では Eed と正の相関があり、同様の指標である CI は β と負の相関があった。

PAH 患者 57 症例について後ろ向きに調査した結果、中央値 45[四分位範囲 24-85]ヶ月の観察期間で、複合イベント数は死亡 2 例、肺移植 0 例、右心不全入院 11 例の 13 件だった。6 指標に関して ROC 曲線を利用したカットオフ値で 2 群に分類し、Log-rank 検定で解析した結果、Ees/Ea (P)および Eed においてカットオフ値で 2 群に分類した場合に、複合イベント発生率に有意な差があり、Ees/Ea (P)高値および Eed 低値で複合イベントの発生率は有意に低かった。既報や本研究で予後に関連すると目される右室・肺動脈連関指標と拡張能指標の 4 指標において多変量解析を行った結果、Ees/Ea (P)が有意にイベント発生に関連があった。

以下に詳しく各右室機能指標について、ならびに右室機能指標と予後との関連についても考察を行う。

右室収縮能指標 Ees

Ees (MRI)に関連して過去に 2 篇の論文が報告されている。そのうち 1 篇では肺高血圧症群と非 PH 群が比較されており、肺高血圧症患者では有意に Ees (MRI)は高値だったとされている(Sanz et al., 2012)。Ees (Pmax)についての研究で非 PH 群と比較された報告は 2 つあり、いずれも PH 群の方が高値だった(Brewis et al., 2016; Trip et al., 2015)。本研究では、Ees (MRI)では非 PH のコントロール群と有意な差がつかない点で Sanz らの既報とは異なる結果だった。Trip らはこれらの異なる 2 手法の右室収縮能指標を比較し、それらの誤差が生じる原因について考察している。この論文の中では、

Ees (Pmax)と Ees (MRI)は明らかに Ees (Pmax)の方が高値であり、(1.34mmHg/mL vs 0.61mmHg/mL, $p<0.001$)、Ees (MRI)では $V_0=0$ と近似して計算するため、Ees の実際値が高値であるほど右室収縮力を実際値より過小評価するということが指摘されている (Trip et al., 2013)。本研究においても中央値で比較してみても Ees (Pmax) 0.94mmHg/mL, Ees (MRI) 0.43mmHg/mL と 2 倍以上も異なる結果であり、Trip らの既報と類似する結果だった。本研究では PAH 群の MPAP 中央値は 35mmHg だったが、前述した先行研究のほとんどは MPAP 40～50mmHg だった。Ees (MRI)は MPAP/RVESV の式で計算されるため、MPAP が比較的低値である点が大きく影響し、本研究では Ees (MRI)はコントロール群と差がつかなかったと考えられる。Ees (Pmax)については本研究では非 PH 群と比較して PAH 群で有意に高値であり、先行研究と同様の結果だった。Trip らの報告では Ees (Pmax) 1.35[0.99–1.94]mmHg/mL、Brewis らの報告では同 1.26 ± 0.69 mmHg/mL となっており、本研究の $0.94 [0.59–1.17]$ mmHg/mL より高値である印象だった。Ees (Pmax)は後負荷の増大に対する代償として増加すると考えられるが、本研究での PAH 群の後負荷の指標である PVR は $6.14 [4.63–8.95]$ Wood 単位だったのに対して、Trip らの報告では $12.3 [8.3–15.2]$ Wood 単位、Brewis らの報告では 11.8 ± 5.8 Wood 単位であり、おおよそ 2 倍程度の差があった。本研究では先行研究に比較して軽症の PAH 患者を対象にしている点が Ees (Pmax)の結果に影響していると考えられる。一方で、本研究では Ees (Pmax)は MPAP と有意な正の相関を有しており(表 1-4)、PAH では右室後負荷の増大に代償する形で右室収縮能が上昇したと解釈することが可能であると考えられた。

右室・肺動脈連関指標 Ees/Ea

Ees/Ea (P)と Ees/Ea (V)は右室・肺動脈連関を近似的に算出するために考え出された計算手法である。2012 年に Sanz らが心臓 MRI を用いて測定した右室容積から右室・肺動脈連関指標を近似的に計算する手法(本研究における Ees/Ea (V))を提案した(Sanz et al., 2012)。その後、2015 年に Vanderpool らは Ees/Ea の計算方法について、pressure method (本研究での Ees/Ea (P))および volume method (同 Ees/Ea (V))という呼称を用いて 2 通りの計算方法を区別している(Vanderpool et al., 2015)。この論文の中では、Ees/Ea (P)は Ees/Ea (V)より高値だったと報告されている(2.30 ± 0.65 vs 0.79 ± 0.67 , $p<0.05$)。Brewis らの報告では非 PH のコントロール群との比較では Ees/Ea (P)では PAH 群で有意に低値であり(PAH 群 1.27 ± 0.60 、非 PH 群 1.69 ± 0.54 , $p<0.004$)、同様に Ees/Ea (V)も PAH 群で有意に低値だった(PAH 群 0.58 ± 0.37 、非 PH 群 1.51 ± 0.67)(Brewis et al., 2016)。一方で Trip らは、非 PH 15 例、生存期間 5 年未満 22 症例、生存期間 5 年以上 23 症例の 3 群間の比較を行い、非 PH 群と 5 年未満群では Ees/Ea (P)は有意差がつかなかったと報告している(Trip et al., 2015)。軽

症の場合は Ees/Ea (P)は比較的保たれており、非 PH と大きな差がつかないと推測される。本研究では、非 PH のコントロール群に比べて Ees/Ea (V)では有意に PAH 群で低値だったが、Ees/Ea (P)は有意な差は認めなかった。本研究は他の研究よりも MPAP や PVR といった肺血行動態や予後に関連する複合イベントの発生頻度の観点からは欧州発の既報に比べて比較的軽症の PAH 患者を対象にしていると考えられ、今回の Ees/Ea (P)の結果につながったのかもしれない。我々の研究結果を含むこれらの知見は右室・肺動脈連関指標の予後予測能は軽症例では限定的であることを示唆し、同指標の臨床応用にあたっては PAH の重症度を含む対象群の特徴が勘案されるべきであろう。

右室・肺動脈連関指標として重要なことは Ees/Ea (P)の方が連関を反映する上では Ees/Ea (V)より正確な値を提供している可能性があるという点である。その理由としては、Ees/Ea (V)は計算上 $V_0=0$ と見なすため過小評価になる傾向になる点が挙げられる。ただし、Ees/Ea (V)では PVR が高値になるにつれてその誤差は小さくなると言われている。一方で、Ees/Ea (P)の計算方法については、多くの既報では $Ees/Ea (P) = P_{max}/MPAP - 1$ と計算しているが、これは Ees/Ea を過大評価する傾向にある。MPAP の代わりに右室収縮期圧を採用した方が好ましいとする報告もある(Vanderpool et al., 2015)。右室・肺動脈連関指標の近似的な算出方法として肺高血圧症患者の評価を行う際には、肺高血圧症の重症度の軽重によって誤差の程度が異なる可能性が示唆されており、その点に留意する必要がある。

右室の Ees/Ea は左室同様にその運動効率が良好であるのは 1.5~2.0 と考えられるが、Tello らは RVEF35%未満で右室容積が増大しているものを右室機能不全と見なした場合、右室機能不全の Ees/Ea (pressure-volume loop 解析)におけるカットオフ値は 0.805 だったとしている(Tello et al., 2019)。この結果は、右室・肺動脈連関にはかなりの予備力があり Ees/Ea が 0.8~1.5 程度であっても右室駆出率低下や右室容積増大を抑制しうる代償機能が働くということを示している。本研究では $Ees/Ea (P) \geq 0.805$ の症例は 57 例中 45 例であり、おおよそ 8 割の PAH 患者において右室機能不全を起こさない程度に右室・肺動脈連関による代償機構が働いていると考えられる。ただし、この研究における Ees/Ea の算出方法は本研究で異なるためカットオフ値をそのまま適用することについては注意が必要であると考えられる。

拡張能指標 β および Eed

拡張能指標については右室収縮能や右室・肺動脈連関に比べて報告は少ない。Rain らは右室拡張期スティフネス係数 β が PAH 群 21 症例とコントロール群 7 症例の比較において有意に高値だったと報告している(PAH 群 0.050 ± 0.005 vs コントロール群 0.029 ± 0.003 , $p < 0.034$) (Rain et al., 2013)。本研究でも同様に PAH 群 57 例とコン

コントロール群 18 例を比較して有意な差があり、PAH 群の右室の剛性はコントロール群より増大していることが示唆された。数値の比較でみると本研究では $0.033[0.025-0.040]$ と Rain らの報告より低値だった。この違いとしては、Rain らの PAH 群の背景として PVR 7.85Wood 単位、本研究の PAH 群では 6.14Wood 単位であり、後負荷の程度は本研究でより軽症である印象を受ける。また、Rain らの PAH 群の平均治療期間は 4.2 ± 2.7 年、肺血管拡張薬単剤治療 5 例、2 剤以上 16 例で全て治療介入後の症例だった。本研究の PAH 群では 57 例中未治療者 30 例を含み、息切れなどの症状出現からの経過は中央値で $18[5-67]$ ヶ月だった。直接比較するデータはないものの、本研究では右室後負荷に曝されている期間は短いと推定された。そのため、Rain らの研究に比べて本研究では比較的右室リモデリングが進行していない軽症例を多く含むものと考えられる。

Eed は、 $Eed = \alpha \cdot \beta \cdot e^{RVEDV \cdot \beta}$ で計算され、 β に非常に関連が強い指標であると推測される。Rain らもコントロール群と比較して PAH 群で Eed は高値だったと報告している(Rain et al., 2013)。Trip らは β と Eed は相関係数 $r=0.84$ の強い相関があることを示している(Trip et al., 2015)。これについては本研究でも同様の傾向を認め、 β と Eed の相関を Spearman の順位相関係数として計算し、 $\rho=0.87$ の強い相関があることを確認した(図 1-6B)。

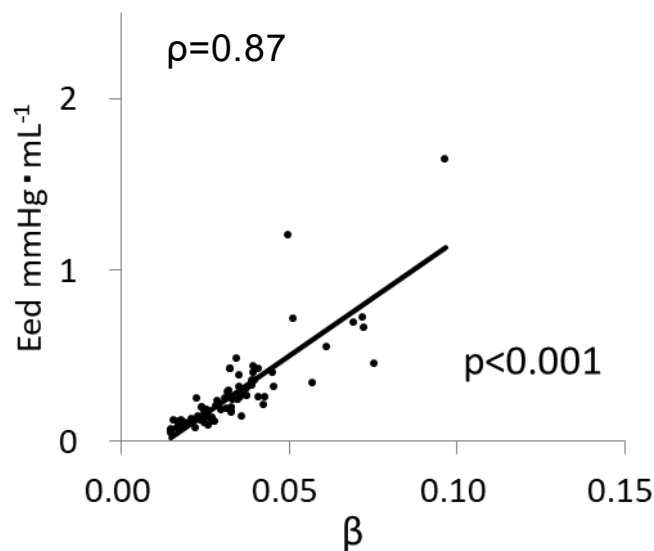


図 1-6 β と Eed の関連

β と Eed の関連を Spearman の相関係数として計算した。

PAH のサブグループ間の比較

右室機能指標における PAH サブグループ比較については、右室・肺動脈連関指標に関する少数の報告がある。Swift らは IPAH (n=179)と CTD-PAH (n=147)の比較では Ees/Ea (V)は平均値 0.54 vs 0.75, $p<0.0001$ で CTD-PAH が有意に高かったと報告している(Swift et al., 2017)。また、Tedford らは pressure-volume loop 解析の手法を用いて少数の SSc-PAH 患者の Ees/Ea の解析を行っている(Tedford et al., 2013)。この報告では、Ees/Ea は IPAH(n=5) 2.1 ± 1.0 、SScPAH(n=7) 1.0 ± 0.5 であり、SScPAH の Ees/Ea が IPAH の半分程度の値で低値となっていた。本研究では IPAH、non-SSc-CTD-PAH、ssc-CTD-PAH それぞれ 19 症例の比較で、Ees/Ea (V)、Ees/Ea (P)のどちらも有意な差は認めず、右室収縮能指標、右室拡張能指標についても同様の結果だった。本研究では、サブグループの背景に関して、SSc-CTD-PAH は他の 2 グループと比較して発症からの経過が有意に短くより早期に診断がついていた。SSc-CTD-PAH は他の PAH と比べてとりわけ予後が悪く早期発見が重要と考えられており、心臓超音波検査でのスクリーニングで肺高血圧が疑わしい場合に右心カテーテル検査を行い、当施設で早期発見・早期治療を実現しているためと考えられる。そのため、使用薬剤数の比較においても SSc-CTD-PAH は I/H/DPAH より使用薬剤数は少ない。このような背景が一因となり、本研究では先行研究と異なる結果になったと考えられた。また SSc-CTD-PAH では好発年齢の影響により他の 2 サブグループに比べて高齢だった。I/H/DPAH では他の 2 グループに比較して 6 分間歩行距離は有意に高値だった。他の 2 グループでは間質性肺炎合併例も含まれ、比較的高齢だったことが影響していると考えられた。サブグループ間の厳密な比較を行うためには、背景を揃えて比較することが必要であるが、サンプルサイズが小さいため本研究では実現困難だった。

右室機能指標と他の PAH 関連指標

右室機能指標と他の PAH 関連指標の関連性についての報告はほとんどなく、本研究で網羅的に調査した。自覚症状の尺度である WHO 機能分類と右室収縮能指標 Eedと右室・肺動脈連関指標 Ees/Ea (P)および Ees/Ea (V)の間に有意な関連があった。Ees/Ea が低下すると右室機能不全に陥るため運動耐容能が低下し、息切れなどの自覚症状が出現しやすくなると考えられる。一方で WHO 機能分類と拡張能指標との間には関連は見られなかった。既報では β と PAH の重症度指標(6 分間歩行距離、N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)に関連があったとしている。本研究では、拡張能指標のうち Eed は N-terminal pro-B-type natriuretic peptide と類似する指標である BNP と関連があり既報と同様の結果だったが、6 分間歩行距離との関連は明らかではなかった。PAH 特異的治療薬の使用有無と拡張能指標の右室拡張期スティフ

ネス係数 β との間で関連があり、使用薬剤数の解析では未治療のグループと使用薬剤数 1 種類のグループとの間で β に有意な差を認めた。本研究は横断的研究であり、薬剤使用によって β が低下するかどうかの検証はできないものの、右室リモデリングが生じて硬化した右室が薬剤治療によって軟化するという仮説は立てられるかもしれない。

右室機能指標と右心カテーテル検査および心臓 MRI 検査指標との相関をみた結果として、それぞれの右室機能指標の計算で用いる指標との関連を認めた。例えば拡張能指標 β と Eed は右心カテーテル検査の拡張期の指標 (RVPd、RVEDP) と心臓 MRI の右室容積の指標 (RVESV、RVEDV) から算出され、これらの指標と有意な関連があった。しかしながら、相関係数 ρ の値が絶対値 0.8 以上だったものは Ees (MRI) と RVESV、Ees/Ea (V) と RVESV の組み合わせのみだった。Ees/Ea (V) と RVEF の相関係数が 1 であるのは、 $1/RVEF=1+1/Ees/Ea (V)$ の関係が成立するためである。一方で、Ees/Ea (P) において計算式に含む MPAP との有意な相関関係を認めておらず MPAP の値に依存しない点は興味深い。むしろ、Ees/Ea (P) は心拍数および PVR との間に負の相関があり、一回心拍出量および RVEF との間に正の相関がある。これらの結果は、右室機能不全の病態としての後負荷上昇 $\Rightarrow$ 右室肺動脈連関指標の低下 $\Rightarrow$ 一回心拍出量の低下 $\Rightarrow$ 代償的な右室拡大の結果、右室駆出率低下という一連の流れに合うと考えられる。Ees/Ea (V) や Ees/Ea (P) は近似式での右室・肺動脈連関指標の計算であり誤差を含むと言われているものの、本研究では Ees/Ea (P) は少なくとも Ees/Ea (V) と比べた際には病態に則した右室・肺動脈連関指標として信頼できる結果だったと言える。

予後との関連

右室収縮能指標について、Brewis らは Ees (Pmax) に関して PAH 患者 84 例を対象に予後との解析を行い、年齢調整 Cox 比例回帰分析で Ees (Pmax) は予後と関連があるとはいえない結果だった (Brewis et al., 2016)。本研究では、Ees (MRI) と Ees (Pmax) の両指標ともに ROC 曲線における Area Under the Curve (AUC) はそれぞれ 0.53、0.51 と低値で予測能は低く、また、カットオフ値に基づき解析した Log-rank 検定、単変量 Cox 回帰分析、年齢調整 Cox 回帰分析のいずれの解析においても、Ees (MRI) および Ees (Pmax) は予後との関連はなかった。

右室・肺動脈連関指標と予後の関連については、Ees/Ea (V) ではカットオフ値 0.515 を基準として低値群では死亡/肺移植リスクが高まったと報告されている (Vanderpool et al., 2015)。また、Brewis らの報告では PAH 患者 (n=84) を対象にした年齢調整 Cox 比例回帰分析を行った結果、Ees/Ea (P) と予後との関連は認めなかった (Brewis et al., 2016)。一方、Trip らは PAH 患者を対象に生存期間 5 年未満の 23 例と生存期間 5 年

以上の 22 例を比較し、5 年未満群で有意に Ees/Ea (P)が低値だったと報告している (Trip et al., 2015)。

また、拡張能指標については、Eed ではカットオフ値を 0.53 とした Eed 高値群 31 症例と Eed 低値群 32 症例についてカプランマイヤー解析を行い、Eed 高値群で生存率が有意に低かった (Trip et al., 2015)。

本研究では、右室機能指標の 6 指標において The closest to (0,1) criteria に基づくカットオフ値をそれぞれ求め、カットオフ値で 2 群に分類した上で、予後に関連する複合イベント(死亡、肺移植および右心不全入院)に対するカプランマイヤー解析を行った。Log-rank 検定の結果、Ees/Ea (P)は低値群で有意に複合イベントの発生率が高く、予後が悪いことを示唆する結果だった。また、Eed は高値群で複合イベントの発生率が高かった。さらに年齢調整 Cox 回帰分析を行い、従来の PAH 関連指標および右室機能指標の 6 指標の中で予後に関連する因子を抽出した結果、右室機能指標では Ees/Ea (P)、 β 、Eed が該当した。これらの 3 つの指標と予後との関連が示した既報がある Ees/Ea (V)の計 4 指標において、多変量 Cox 回帰分析を行った結果、Ees/Ea (P)のみが予後に関する複合イベントの発生の独立した予測因子となった。この解析を行うには本研究での PAH 群の症例数 57 例、複合イベント数は 13 件と小規模の研究であり、検証するために十分なサンプルサイズではなかった。そのため、この結果から Ees/Ea (P)が他の右室機能指標に比べて優れた生命予後の指標になると断言することはできない。また、繰り返し述べているが本研究の PAH 群は欧州からの既報に比べて軽症の PAH 患者を対象にしており、この結果がそのまま他施設においても成立するとは言えないだろう。

問題点

本研究にはいくつかの問題点がある。

1 点目としてサンプルサイズが小さく、サブグループ間の多重比較を行うのに十分ではない。加えて、予後に関する解析ではイベント数が 13 件と少なく、予後に関連する多変量解析を行うために十分な検証力を有していない。本研究は、仮説生成のための探索的・予備的研究であり、より大きな集団で検証すべき課題を見つけるために行っている。2 点目として、右室機能指標の算出に関わる誤差の問題がある。近似式については Ees/Ea (V)における $V_0=0$ の仮定に起因する誤差の問題がある。また、Ees/Ea (P)においても近似式中の MPAP の代わりに右室収縮期圧を採用する方がより正確性が高いとする報告もある。さらに、右心カテーテル検査には一般的なスワングアンツカテーテルを使用しており、圧時間曲線の取得の際にノイズが混入し、とくに Pmax に関連する Ees (Pmax)および Ees/Ea (P)の値に誤差を与えている可能性は否定できない。3 点目として PAH 群と比較されるコントロール群は何らかの基礎疾患を有しており、18 例中

14 例は膠原病があり、PAH 群との比較の結果に影響を及ぼしている可能性がある。4 点目に、右心カテーテル検査と心臓 MRI は同日に実施されておらず、治療法や体調の変化がないことを確認し実施しているものの、結果に影響を及ぼす可能性は否定できない。最後にこの研究は後ろ向き観察研究であり、右室機能指標の時間経過に関する因果関係については調査することはできなかった。

第 1 章のまとめ

本章では日本人 PAH 患者の右室機能指標について調査を行った。PAH 群はコントロール群と比較して、Ees (Pmax)、 β および Eed で高値であり、Ees/Ea (V)は低値だった。他の PAH 関連指標との関連では、 β は薬剤使用歴の有無に関連があった。Ees/Ea (P)は右心不全徴候に関連する心拍数、PVR、SV と関連があり、右室・肺動脈関連を反映する優れた指標と考えられた。予後に関連する複合イベントの発生率では、Log-rank 検定では Ees/Ea (P)低値群および Eed 高値群で有意にイベント発生率が高かった。Ees/Ea (P)、Ees/Ea (V)、 β および Eed の 4 指標での多変量 Cox 回帰分析の結果、Ees/Ea (P)が独立した予測因子だった。本研究はサンプルサイズやイベント数が限られ十分な検証力を持たない。今後より多数例での解析が必要である。 β と薬剤使用の関連の調査は横断的研究であり因果関係は証明されないが、治療強化によって拡張能が改善する仮説は立てられる。第二章では、治療強化前後によって右室機能指標がどのように変化するか調査する。

第2章 肺動脈性肺高血圧症の治療強化前後における右室機能指標の比較検討

第1節 緒言

第1章の研究では、コントロール群に比べて PAH 群で右室機能指標のうち右室収縮能指標 Ees (Pmax)の上昇、右室・肺動脈連関指標 Ees/Ea (V)の低下、右室拡張能指標 β および Eed の上昇を認めた。 β では PAH 血管拡張薬使用中の患者の方が低値であり、治療との関連が示唆された。また、我々のグループは過去に IPAH 患者1名を対象にして、PAH 特異的治療薬の併用療法による右室機能指標の変化を観察し報告した。この患者は比較的急速に息切れや浮腫が進行し診断に至った1例であり、治療前は重度の右心不全の状態だった。併用療法開始3ヶ月後に PVR や CI といった従来の PAH 関連指標は改善し、その後横ばいで維持される一方で、2年後のフォローアップまで β は低下し続け、Ees/Ea (V)は上昇し続けた(Nakaya et al., 2018)。これらの結果から、薬剤治療により右室機能指標は改善するという仮説を立て、治療強化前後での右室機能指標、とりわけ拡張指標の変化について調査を行う意義があると考えられる。

治療強化前後における PAH 関連指標について、可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylyl cyclase (sGC)) 刺激薬であるリオシグアト治療群とプラセボ群の二重盲検ランダム化比較試験が実施されており、リオシグアト治療群ではプラセボ群と比較して PVR、MPAP は低下し、CO、6 分間歩行距離は上昇したとの報告があり、PAH 特異的治療薬による単剤療法でも PAH 患者の肺血行動態や運動耐容能が改善することが示唆されている(Ghofrani et al., 2013)。また、Van de Veerdonk らは 76 名の PAH 患者を対象に PAH 特異的治療薬の追加による治療強化を行い、ベースラインと治療追加1年後の肺血行動態ならびに心臓 MRI による右室容積や RVEF を測定し、その変化について調査を行っている。その結果、PVR は有意に改善していたが、RVEF は明らかな改善は認めなかった。また、治療強化にもかかわらず RVEF が低下した群では、有意にその後の生存率が低下した(van de Veerdonk et al., 2015)。PVR は実臨床では治療反応性を評価する重要な指標であるが、このような一般的な肺血行動態の評価は実際の右室機能指標を評価しておらず、右心不全に起因する肺高血圧症死を予測するには不十分な指標であろう。

右室機能指標に関する治療強化による変化を調査した研究はごく少数である。Brewis らは治療開始前と治療開始後 3-8 ヶ月および 12-18 ヶ月の比較を行い、Ees/Ea (V)は治療開始 3-8 ヶ月後に上昇し、12-18 か月後も保たれていることを示した(Brewis et al., 2016)。Trip らは PAH 患者 30 症例の治療前後の右室機能指標の変化について、Ees (Pmax)は有意に低下し、Ees/Ea (P)は有意に上昇していた。一方で Eed

については有意差な変化を認めなかった(Trip et al., 2015)。既報では横断的研究に限らず治療前後の観察研究でも上記6種類の右室機能指標を評価しその変化を解析した報告はない。加えて、治療介入を受けた PAH 症例の予後が諸外国と比較してもよいことが報告されている本邦の PAH 症例を対象として右室機能の変化を見ることに意義があると考え本研究(第2章)を行った。

本章では日本人の PAH 患者を対象に PAH 特異的治療薬による治療強化を行い、治療強化前後の右室機能指標の比較を行い、これらの指標が有意な改善を認めるかどうかを検証した。加えて、PAH 関連指標および右室機能指標に治療強化を行った際の数値の変化の関連を統計的に解析し、治療強化による右室機能指標の変化と関連性が高い従来の PAH 関連指標について検討した。

第2節 方法

1) 対象

本研究は2010年1月から2018年4月までに北海道大学病院で入院したPAH患者のデータを解析に対象とした後ろ向き研究である。入院PAH患者は血液検査、心臓エコー検査、心臓MRI検査、右心カテーテル検査および6分間歩行距離試験を3週以内に実施した。治療強化前と治療強化後の2点において必須要件として右心カテーテル検査と心臓MRI検査を行い、右室機能指標を算出したPAH患者を抽出した。これらの患者は治療強化前の時点でPAH患者はその当時の肺高血圧症ガイドラインに沿った治療を受けていた症例と未治療症例が含まれた。また、対象とするPAH患者の要件としてはMPAP 25mmHg以上かつPAWP15mmHg未満を満たし、門脈肺高血圧症および先天性心疾患に伴うPAHは除外した。治療強化前の検査後にPAH患者はその当時の肺高血圧症ガイドラインに則して治療強化された。本研究のPAH特異的治療薬の定義はPDE-5i、sGC刺激薬、ERA、持続静注あるいは持続皮下注PGI₂製剤とし、上記のPAH特異的治療薬の1剤以上の追加あるいは静注/皮下注PGI₂製剤の20%以上の増量を治療強化とみなした。ベラプロストは日本でよく用いられる経口PGI₂製剤であるが肺高血圧症治療における十分なエビデンスがなくESC/ERSガイドラインの推奨度も高くないため定義から除外した。

2) 方法

1. 心臓MRI

心臓MRIの測定方法については、第1章第2節2)方法1.心臓MRIの項を参照。

2. 右心カテーテル検査

右心カテーテル検査の測定方法については、第1章第2節2)方法2.右心カテーテル検査の項を参照。

3. Ees、Ees/Ea、 β 、Eedの計算方法

右室機能指標Ees (Pmax)、Ees (MRI)、Ees/Ea (P)、Ees/Ea (V)、 β 、Eedのそれぞれの算出については、第1章第2節2)方法3. Ees、Ees/Ea、 β 、Eedの計算方法を参照。

4. 統計解析

カテゴリーデータおよび順序カテゴリーデータは絶対値(%)として記載し、連続値は中央値(四分位)として記載した。6つの右室機能指標(Ees (Pmax)、Ees (MRI)、Ees/Ea (P)、Ees/Ea (V)、 β 、Eed)とその他の一般的なPAH関連指標について、

治療強化前と治療強化後の間で Fisher の正確検定または Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて比較した。6 つの右室機能指標と他の PAH 関連指標との関連性については、各指標の変化率の相関関係を Spearman の順位相関係数を用いて解析した。

両側検定で $p < 0.05$ を有意とした。全ての統計解析には JMP Pro version 12 (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina, USA)を用いた。

第3節 結果

結果 2-1 治療強化前後の PAH 関連指標の変化

PAH 患者 27 例が抽出された。PAH 特異的治療薬による治療強化前後の PAH 関連指標の推移を表 2-1 に示す。治療期間の中央値は 12[6-19]ヶ月だった。治療強化前の治療内容としては、未治療例 16 例、PAH 特異的治療薬による単剤療法が 7 例、併用療法が 4 例(2 剤併用 2 例、3 剤併用 2 例)だった。治療後は単剤療法 8 例、併用療法が 19 例だった。6 分間歩行距離、CO、CI、SvO₂および RVEF は治療強化前後で有意に増加し、BNP、MPAP、PVR、RVEDV および RVESV は有意に減少した。

表 2-1 PAH 関連指標における治療強化前後の変化

		治療強化前	治療強化後	p値
性別	(男性/女性)	1/26	-	-
年齢	(歳)	45[40-64]	-	-
BMI	(kg/m ²)	22.0[20.3-25.6]	22.7[19.8-25.2]	0.852
PAHサブタイプ				
(IHD/SSc-CTD/non-SSc-CTD)		11/8/8	-	-
発症からの経過	(ヶ月)	18[4-63]	-	-
WHO機能分類*	(I/II/III/IV)	4/7/16/0	6/13/8/0	0.007
PAH特異的治療薬の使用				
使用数	(0/1/2/3)	16/7/2/2	0/8/14/5	-
PDE5i/sGC刺激薬	(yes/no)	6/21	26/1	-
ERA	(yes/no)	8/19	20/7	-
持続静/皮下注PGI ₂	(yes/no)	3/24	4/23	-
収縮期血圧	(mmHg)	112[98-124]	108[101-128]	0.445
拡張期血圧	(mmHg)	66[54-72]	59[53-64]	0.019
BNP	(pg/mL)	35.5[10.5-161.7]	21.3[8.5-72.5]	0.042
6分間歩行距離 (N=21)	(m)	365 [308-462]	395 [351-482]	0.024
右心カテーテル検査				
HR	(bpm)	73[66-85]	73[66-79]	0.438
MPAP	(mmHg)	36[32-45]	29[22-39]	<.0001
PAWP	(mmHg)	6[5-8]	8[7-10]	0.001
RVPd	(mmHg)	1[0-4]	2[1-4]	0.264
RVEDP	(mmHg)	8[5-12]	8[6-10]	0.888
RAP	(mmHg)	4[3-7]	5[4-6]	0.858
CO	(L/min)	4.10[3.59-5.06]	4.87[4.18-5.27]	0.002
CI	(L/min/m ²)	2.69[2.27-3.25]	3.21[2.67-3.45]	0.001
PVR	(Wood単位)	6.20[5.16-10.60]	3.94[2.87-6.45]	<.0001
SvO ₂	(%)	69.0[64.7-73.1]	73.6[70.0-76.6]	0.004
心臓MRI				
RVEDV	(ml)	132.1[111.8-165.6]	119.7[104.8-159.1]	0.024
RVESV	(ml)	70.6[61.1-130.8]	65.7[51.4-83.7]	0.010
RVSV	(ml)	60.8[47.5-70.1]	58.8[52.0-68.0]	0.674
RVEF	(%)	43.2[34.1-50.9]	50.2[42.7-54.1]	0.002

*Fisherの正確検定を用いた。その他はWilcoxonの符号付順位和検定を用いた。

P<0.05を太字で表記した。

結果 2-2 治療強化前後でみた右室機能指標の変化

次に右室機能指標の治療強化前後の変化を図 2-1 に示す。右室収縮能指標としては、Ees (MRI)は治療強化前後で有意な差を認めなかった(強化前 0.46[0.33-0.60] vs 強化後 0.47[0.31-0.56], $p=0.838$)。Ees (Pmax)は治療強化後で有意に低下した(0.77[0.49-0.99] vs 0.53[0.41-0.82], $p=0.017$)。右室・肺動脈連関指標としては、Ees/Ea (P)は有意な差を認めなかった(1.34[0.79-1.55] vs 1.13[0.96-1.68], $p=0.770$)。一方で Ees/Ea (V)は治療強化後で有意に上昇した(0.76[0.52-1.04] vs 0.92[0.72-1.07], $p=0.015$)。拡張能指標としては、 β と Eedともに同様の結果となっていた。 β は治療強化後で有意に低下した(0.032[0.023-0.039] vs 0.027[0.024-0.034], $p=0.037$)。また、Eedも同様に治療強化後で有意に低下した(0.250[0.118-0.426] vs 0.172[0.130-0.245], $p=0.017$)。

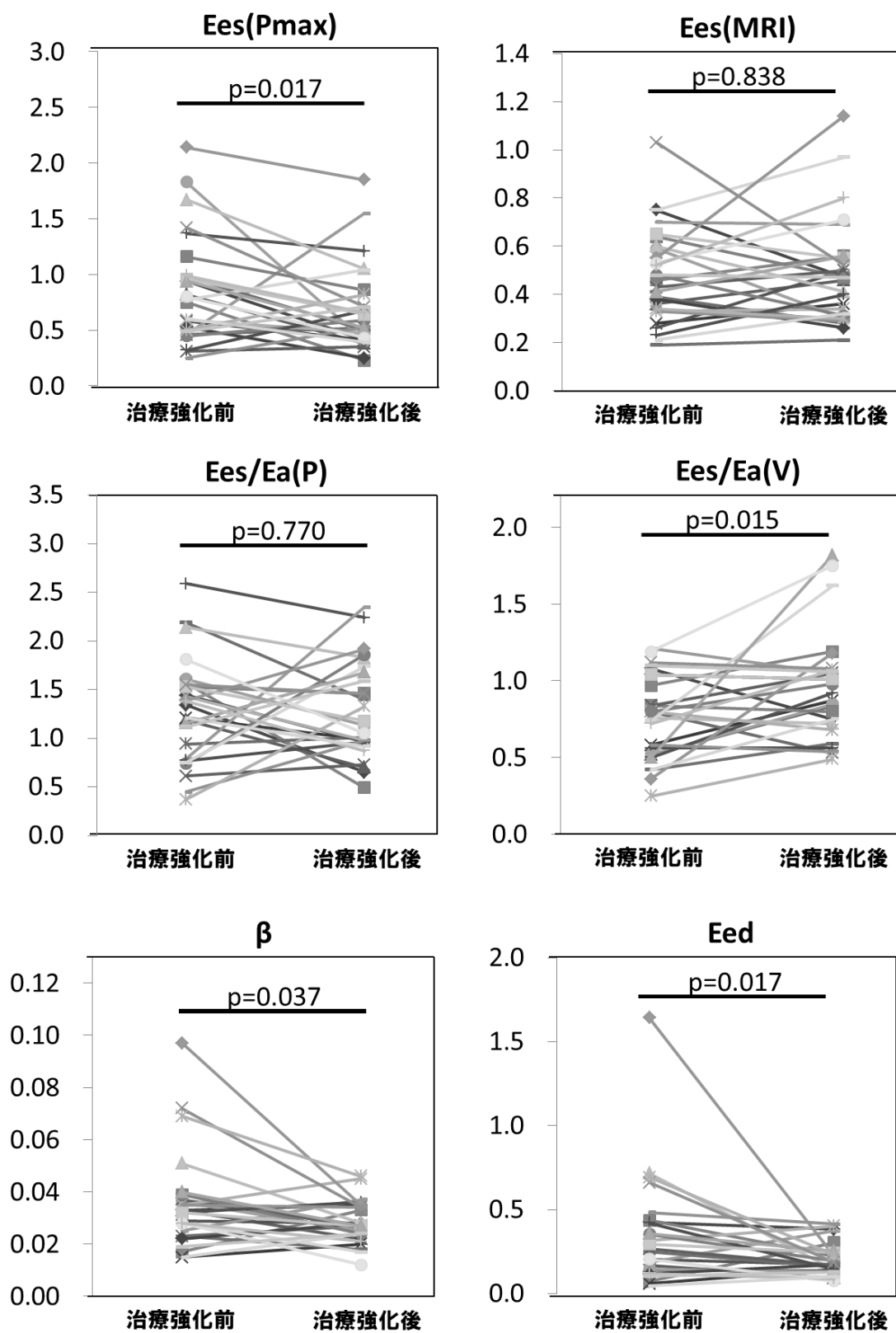


図 2-1: 右室機能指標における治療強化前後の変化
p 値は Wilcoxon の符号付順位和検定で計算した。

結果 2-3 治療強化前後の右室機能指標と他の PAH 関連指標の関連

右室機能指標 6 指標の治療介入による変化率とその他の一般的 PAH 特異的治療薬の変化率の相関関係について調査した(表 2-2)。肺血行動態指標以外の PAH リスク指標の中では BNP 変化率と Ees/Ea (V)変化率に負の相関を認め、6 分間歩行距離変化率と Ees/Ea (P)変化率が正の相関を認め、Eed 変化率と負の相関を認めた。右心カテーテル検査指標では PAWP 変化率と Eed 変化率が負の相関を認め、RAP 変化率は Ees (Pmax)変化率および Ees/Ea (P)変化率と負の相関を認めた。PVR 変化率と Ees/Ea (V)変化率が負の相関を認めた。心臓 MRI 指標では Ees (MRI)と Ees/Ea (V)は RVEDV 変化率および RVESV 変化率と負の相関を認め、RVEF 変化率と正の相関を認めた。 β 変化率と Eed 変化率は RVSV 変化率と負の相関を認めた。

表 2-2 治療強化前後の右室機能指標と他の PAH 関連指標の変化率間の相関

	Ees(Pmax) 変化率		Ees(MRI)変化率		Ees/Ea(P)変化率		Ees/Ea(V)変化率		β 変化率		Eed変化率	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
BNP変化率	-0.131	0.516	-0.213	0.286	-0.288	0.145	-0.476	0.012	0.136	0.500	0.258	0.193
6分間歩行距離変化率(n=21)	0.174	0.450	-0.197	0.393	0.455	0.038	-0.011	0.962	-0.378	0.091	-0.429	0.053
右心カテーテル検査												
HR変化率	0.113	0.576	0.004	0.984	-0.135	0.501	-0.272	0.170	0.353	0.071	0.224	0.261
MPAP変化率	0.256	0.197	0.152	0.450	-0.001	0.996	-0.268	0.176	0.151	0.452	0.085	0.674
PAWP変化率	-0.023	0.910	0.146	0.469	0.132	0.511	0.250	0.209	-0.343	0.080	-0.416	0.031
RVEDP変化率	-0.280	0.157	-0.175	0.383	-0.299	0.129	0.026	0.898	0.046	0.821	0.324	0.099
RAP変化率	-0.453	0.020	-0.274	0.175	-0.528	0.006	-0.267	0.188	0.033	0.875	0.144	0.484
CO変化率	0.048	0.814	0.102	0.612	0.267	0.179	-0.267	0.046	-0.209	0.297	-0.212	0.289
CI変化率	0.034	0.866	0.112	0.579	0.237	0.234	0.360	0.065	-0.122	0.543	-0.130	0.517
PVR変化率	0.167	0.405	0.006	0.976	-0.171	0.394	-0.453	0.018	0.316	0.109	0.275	0.166
SvO2変化率	0.049	0.810	0.327	0.096	0.144	0.473	0.375	0.054	0.063	0.755	0.006	0.978
心臓MRI												
RVEDV変化率	-0.166	0.407	-0.845	<.0001	0.054	0.789	-0.518	0.006	-0.249	0.211	-0.101	0.615
RVESV変化率	-0.092	0.649	-0.885	<.0001	-0.010	0.959	-0.764	<.0001	-0.017	0.933	0.003	0.988
RVSV変化率	-0.218	0.275	-0.318	0.107	0.239	0.229	0.335	0.088	-0.648	0.0003	-0.410	0.034
RVEF変化率	-0.134	0.505	0.570	0.002	0.013	0.947	0.910	<.0001	-0.304	0.124	-0.140	0.485

Spearmanの順位相関係数として計算した。P<0.05を太字で表記した。

第 4 節 考察

治療強化前後における PAH 関連指標の変化

PAH 患者 27 例を対象にして、PAH 特異的治療薬による治療強化前後の右室機能指標およびその他の PAH 関連指標の比較を行った。

PVR は 6.20Wood 単位から 2.94Wood 単位へ有意に約 36%の減少を認めており、PAH 特異的治療薬による肺血管拡張作用による治療効果があったと考えられた。さらに 6 分間歩行距離、BNP、CI、SvO₂ といった ESC/ERS ガイドラインにおける PAH の生命予後に関する複数の因子の改善を認めていた(Galie et al., 2015)。また、右室容積は拡張末期と収縮末期ともに治療強化前後の比較で縮小しており、RVEF も有意に増加し改善を認めていた。RVEF はガイドライン上の記載はないものの予後に関連する指標であることが示されている。以上の結果から総合的に判断すると、本研究の対象は、PAH 特異的治療薬による治療強化により肺血管拡張効果に加え生命予後に関連する指標も改善する傾向を認めた PAH 症例群と捉えることが可能である。

治療強化前後における右室機能指標の変化

本研究における右室機能指標の変化に関して、既報の結果と合致するものではないものがあつた。まず、Ees (Pmax)に関しては治療強化前後で有意に低下しており、既報と同様の結果だった(Trip et al., 2015)。これは PAH に対する治療強化によって右室後負荷が軽減され、増加していた右室収縮能が正常に復する傾向を反映したとも考えられる。一方、Ees/Ea (V)は治療強化前後で比較すると有意に増加しており、前述した Brewis らの報告と同様の結果だった(Brewis et al., 2016)。第一章で論じた通り Ees/Ea (V)の絶対値は低く見積もられている可能性があるが、治療前後の変化については PAH 特異的治療薬による右室・肺動脈連関の改善を一部反映しているかもしれない。一方で Ees/Ea (P)については、治療強化前後で有意な変化は認めておらず、Trip らの前後で上昇したとする報告とは異なる結果だった。本研究と Trip らの研究の差異を 1 つ挙げるとすると、疾患重症度は異なる可能性がある。Trip らの治療前の MPAP は 53mmHg、PVR は 12.3Wood 単位で本研究の治療強化前の MPAP 36mmHg、PVR 6.2Wood 単位と大きな差があつた。また、Trip らのベースラインの RVEF が 36%だったのに対して本研究の RVEF は 43%だった。本研究より Trip らの症例の肺血行動態は重症であり、そのため右室・肺動脈連関がベースライン時で低下している症例が多く、治療により有意に上昇したかもしれない。あるいは、Ees/Ea の正常範囲に起因する問題もある。Ees/Ea は 0.8 までは予備能が保たれており(Tello et al., 2019)、Ees/Ea (P)のカットオフ値 0.8 を

基準とすると本研究では治療前 Ees/Ea (P)<0.8 の症例は 27 例中 7 例(26%)であったものが治療後 4 例(15%)へと減少しており、全体として改善傾向にあった。Ees/Ea (P)について変化の度合いから改善と判断するか、右心不全を生じない程度に Ees/Ea が保持されているとみなせる標準範囲を設定して、改善の基準とすべきかについて今後さらなる検討が必要であろう。

拡張能指標については、過去に治療強化前後で有意に改善したという報告は我々が調べた限りでは発見されなかった。Trip らの報告では Eed は治療前 0.56[0.42-0.94]で治療後は 0.48[0.29-0.77]で有意な改善を認めなかった(p=0.061)。本研究では治療強化前の時点で Eed は 0.250[0.118-0.426]であり、Trip らの症例に比べて、ベースラインの時点で右室の硬化の程度は比較的軽度であると考えられた。Rainらは軽症および重症右室機能不全の肺高血圧症モデルラットの右室心筋を調査比較し、軽症群では右室心筋のスティフネスの増加の原因は主に筋原線維にあり、重症の場合は線維増生と筋原線維両方が関与しており、重症度によって右室心筋の組成が異なることを示した(Rain et al., 2016)。本症例は MPAP や PVR といった肺血行動態指標も相対的に低値であり、先行研究に比べて軽症例を多く含む集団に対して解析を行ったものと考えられる。そういった重症度の違いが両者の拡張能の治療強化前後の変化の結果で異なる結果をもたらした可能性がある。本研究での比較的軽症例では、PAH 特異的治療薬による治療強化前後で右室拡張能は改善し β 、Eed とともに減少して治療前より低値となっている。第 1 章の解析結果として β および Eed 低値群で予後が良好であることと併せて考えると、治療強化前後の右室拡張能改善は予後を改善するという仮説は成り立つだろう。

治療強化前後の右室機能指標と他の PAH 関連指標の関連

PAH 患者での治療強化前後での右室機能指標の変化と他の PAH 関連指標の変化の関連性を調査した報告は我々の調べた限りでは見つからなかった。本研究では初めてこれらの関連性について統計的解析を行った。複数の指標間で有意な相関がみられたが、臨床的観点から重要と思われるものにつき考案する。

BNP 変化率と Ees/Ea (V)の変化率に負の相関を認めている。BNP は心室の壁応力に応じて遺伝子発現が亢進し分泌が促進される。Ees/Ea (V)変化率は RVEDV 変化率や RVESV 変化率と強い負の相関があり、治療によって右室の拡大が改善すると共に右室・肺動脈連関も改善し、これが BNP の低下として検出されていたのかもしれない。6 分間歩行距離は生命予後のサロゲートマーカーとして以前から使用される運動耐容能指標の一種である。6 分間歩行距離変化率は Ees/Ea (P)変化率および Eed 変化率の双方との相関を認めている。右室・肺動脈連関お

よび右室拡張能の改善が運動耐容能の改善の一因となったとの推測が可能である。また、RAP 変化率は Ees (Pmax)変化率および Ees/Ea (P)変化率と負の相関があり、右室収縮能や右室・肺動脈連関が増加し改善すると、右房内の血流の鬱滞が改善し右房圧は低下するものと考えられ、病態生理学的にも合致する結果だった。本研究での右房圧の治療強化前後の比較では明らかな変化を認めていないものの、症例ごとの右房圧の変化は右室収縮能や連関の変化を推測できるかもしれない。PVR 変化率は Ees/Ea (V)変化率と負の相関を認めたが、Ees/Ea (P)変化率とは有意な相関を認めなかった。Ees/Ea (P)は治療強化前後での有意な変化がなく、PVR が改善して後負荷が減少しても代償的に増加した右室収縮能が低下することで Ees/Ea (P)は維持されている結果を反映していると考えられる。最後に RVSV 変化率は拡張能指標 β 変化率および Eed 変化率と負の相関を認めた。特に β に関しては第 1 章の結果においても RVSV と負の相関があり、RVSV は 1 点での計測で拡張能指標 β を推測でき、加えて 2 点間の変化をみることで拡張能の変化を推測できる指標である可能性が示唆された。

本研究で実施した右室機能 6 指標の算出を一般的な PAH 診療の枠組みで行えるかどうかを考慮すると、元来の実臨床では心臓 MRI はルーチン検査ではなく実施施設は多くなく、また Pmax の算出や拡張能指標 β および Eed の算出のために特別なプログラムを作成する必要があるため、一般的な PAH 診療への普及は困難であると考えられる。そのため、それぞれの右室機能指標の替わりとなるサロゲートマーカーがあるとよいだろう。本研究の結果からは、右心カテーテル検査で測定可能な RAP の変化率は Ees/Ea (P)変化率と有意に相関し、これは RAP が右室・肺動脈カップリングのサロゲートマーカーの候補となりうることを示唆した、また、Ees (MRI)と Ees/Ea (V)は心臓 MRI 指標と高い親和性があるが、それ以外では BNP との関連が比較的強かった。採血による BNP 値のモニタリングによっても右室・肺動脈連関の変化を推測可能かもしれない。最後に、拡張能指標については β 変化率および Eed 変化率と RVSV との有意な負の相関がみられた。これより心臓 MRI、あるいは心臓エコーなどの他の画像モダリティによっても右室一回心拍出量の改善が確認されれば、右室の硬さ・拡張能が改善していると推測することが可能かもしれない。

研究の問題点

第 2 章の研究についていくつかの問題点がある。

1 点目として、対象数が 27 例でありサンプルサイズは少ない。対象数が増えることで層別解析などを行い、右室機能指標の変化と臨床的意義について詳細に検討できる可能性がある。2 点目として、第 1 章で詳細に述べたように測定誤差や右

室機能指標の近似的計算手法に関する誤差の問題がある。3 点目として、治療薬の問題がある。治療強化前のベースライン時点で 27 症例中 11 症例が既に何らかの PAH 特異的治療薬を使用していた。未治療と既治療に分けて前後比較を行うことが本来望ましいと思われるがサンプルサイズの問題もあり、本研究では合算して解析した。最後に、本研究は後ろ向き調査であり、治療強化前後の比較を行えなかった死亡例などの少数の脱落症例は解析の対象外であった。そのため、最重症例が除外され、結果的に治療反応性の良好な症例を抽出した可能性がある。

第 2 章のまとめ

本章では PAH 特異的治療薬による PAH 患者の治療強化前後における右室機能指標の比較を行った。

治療強化前後で Ees/Ea (V) は有意に増加した。一方で、 Ees/Ea (P) は有意な変化を認めなかった。 β と Eed は有意に減少しており、初めて右室拡張能指標が治療強化前後で改善することを示した。拡張能指標の改善にあたっては疾患の重症度が影響する可能性があると考えられた。

また、治療介入による各指標の変化率の相関関係の解析結果から各右室機能指標の変化を予測するサロゲートマーカーについて考案した結果、RAP 変化率は Ees (Pmax) 変化率および Ees/Ea (P) 変化率に対する代用として、BNP 変化率および PVR 変化率は Ees/Ea (V) 変化率の代用として、RVSV 変化率は β 変化率および Eed 変化率に対する代用としての候補になると考えられた。

結論

近年、PAH 特異的治療薬の登場により、PAH の予後は大きく改善してきている。右室機能の維持は PAH の予後の改善において重要な役割を担っていると考えられ、PAH 患者の右室機能指標について右室収縮能の上昇、右室・肺動脈連関指標の低下、拡張能指標の上昇(悪化)に関する報告が散見されている。日本人の PAH 患者はレジストリ研究で比較すると欧米の研究より予後がよく、この結果には欧米のガイドラインに比べ日本独自の平均肺動脈圧の正常化を目指す治療方針が大きく寄与していると考えられるが、日本人では PAH 特異的治療薬への治療反応性がとりわけ良好であるかもしれない。

本研究では初めて日本人の PAH 患者を対象として、圧-容積曲線から導き出される右室固有の機能指標(右室収縮能指標、右室・肺動脈連関指標、右室拡張能指標)について調査した。第 1 章では PAH 群とコントロール群との比較および PAH 群の右室機能指標と予後に関する複合イベントの解析を行った。また、第 2 章では治療強化前後におけるこれらの右室機能指標の比較を行った。本研究では以下の知見を得た。

1. PAH 群 57 症例ではコントロール群 18 例と比較して、右室収縮能指標 Ees (Pmax)、右室拡張能指標 β および Eed は有意に高値であり、右室・肺動脈連関指標 Ees/Ea (V)は有意に低値だった。
2. 予後に関連する複合イベント(死亡、肺移植および右心不全入院)を後ろ向きに調査し、右室機能指標について The closest to (0,1) criteria によるカットオフ値で 2 群に層別化し、カプランマイヤー解析を行った結果、Ees/Ea (P)低値群および Eed 高値群で予後は悪化していた。
3. Ees/Ea (V)、Ees/Ea (P)、 β 、Eed の 4 つの右室機能指標間の多変量 Cox 回帰分析を行った結果、唯一 Ees/Ea (P)が複合イベントを予測する独立した関連因子だった。
4. PAH 患者 27 症例を対象にした PAH 特異的治療による治療強化前後の比較を行った結果、Ees/Ea (V)は有意に上昇した。一方で、Ees (Pmax)、 β および Eed は有意に低下した。
5. 右室機能指標の治療介入による変化について、従来の PAH 関連指標の変化との相関関係を解析した。RAP 変化率は右室収縮能の指標である Ees (Pmax) 変化率および右室・肺動脈連関指標である Ees/Ea (P)変化率に対する代用として、BNP 変化率および PVR 変化率は Ees/Ea (V)変化率の代用として、RVSV 変化率は拡張能指標である β 変化率および Eed 変化率に対する代用としての候補になると考えられた。

本研究では、Ees/Ea (P)は PAH 群とコントロール群を比較して有意差を認めな

かった一方で、多変量解析では予後予測についての独立した関連因子としての可能性が示唆された。PAH 群全体では肺動脈・右室連関は保たれる一方で、一部の連関が破綻した重症例では予後が悪いと考えられた。また、治療介入によって PAH 症例の拡張能が改善しうることが初めて示された。本研究ではサンプルサイズやイベント数の不足は否めず、また比較的軽症の PAH 患者を対象にしている背景があった。今後はより大規模の試験で PAH の疾患重症度による層別化も含めた解析を行い、右室機能指標の臨床的関連について調査する必要があるだろう。

今回は日本人の PAH 患者を対象にした研究を行ったが、他群の肺高血圧症でも疾患そのものの本質は肺動脈病変であり、最終的に右心不全による死亡に至る点は PAH と同様である。我々の研究グループでは日本国内でも特に肺高血圧症分類の第 3 群の肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症の患者数は比較的多く、第 4 群の慢性血栓塞栓性肺高血圧症の症例も北海道内から多数紹介を受けている。一方で日本、海外問わずこれらの肺高血圧症についての右室機能指標についての報告は少ない。今後は第 3 群、第 4 群の肺高血圧症に関する右室機能指標評価も行うことを予定している。

謝辞

本研究の機会を与えていただいた、北海道大学大学院医学研究院内科学講座呼吸器内科学教室 西村正治前教授ならびに今野哲教授に深謝いたします。また、適切な助言と直接の御指導をいただいた辻野一三特任教授、大平洋助教、渡部拓助教に感謝の意を表します。また、本研究の計画・実行にあたり適切な助言と御指導を賜りました北海道大学病院内科Ⅱ加藤将助教、自治医科大学附属さいたま医療センター放射線科真鍋徳子教授、KKR 札幌医療センター佐藤隆博医長ならびに統計学手法において御指導いただいた統計数理研究所伊藤陽一教授に感謝の意を表します。さらに、研究に御協力いただいた患者様に厚く御礼を申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Alfakih, K., Plein, S., Thiele, H., Jones, T., Ridgway, J.P., and Sivananthan, M.U. (2003). Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 17, 323–329.

Benza, R.L., Miller, D.P., Barst, R.J., Badesch, D.B., Frost, A.E., and McGoon, M.D. (2012). An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 142, 448–456.

Benza, R.L., Miller, D.P., Gomberg-Maitland, M., Frantz, R.P., Foreman, A.J., Coffey, C.S., Frost, A., Barst, R.J., Badesch, D.B., Elliott, C.G., *et al.* (2010). Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 122, 164–172.

Brewis, M.J., Bellofiore, A., Vanderpool, R.R., Chesler, N.C., Johnson, M.K., Naeije, R., and Peacock, A.J. (2016). Imaging right ventricular function to predict outcome in pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology* 218, 206–211.

Brimioulle, S., Wauthy, P., Ewalenko, P., Rondelet, B., Vermeulen, F., Kerbaul, F., and Naeije, R. (2003). Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 284, H1625–1630.

Burkhoff, D., Mirsky, I., and Suga, H. (2005). Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 289, H501–512.

Clarke, C.J., Gurka, M.J., Norton, P.T., Kramer, C.M., and Hoyer, A.W. (2012). Assessment of the accuracy and reproducibility of RV volume measurements by CMR in congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovasc Imaging* 5, 28–37.

Farber, H.W., and Loscalzo, J. (2004). Pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine *351*, 1655–1665.

Fukuda, K., Date, H., Doi, S., Fukumoto, Y., Fukushima, N., Hatano, M., Ito, H., Kuwana, M., Matsubara, H., Momomura, S.I., *et al.* (2019). Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society *83*, 842–945.

Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J.L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., *et al.* (2015). 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). The European respiratory journal *46*, 903–975.

Ghofrani, H.A., Galie, N., Grimminger, F., Grunig, E., Humbert, M., Jing, Z.C., Keogh, A.M., Langleben, D., Kilama, M.O., Fritsch, A., *et al.* (2013). Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine *369*, 330–340.

Guihaire, J., Haddad, F., Boulate, D., Decante, B., Denault, A.Y., Wu, J., Herve, P., Humbert, M., Darteville, P., Verhoye, J.P., *et al.* (2013). Non-invasive indices of right ventricular function are markers of ventricular–arterial coupling rather than ventricular contractility: insights from a porcine model of chronic pressure overload. European Heart Journal Cardiovascular Imaging *14*, 1140–1149.

Hesselstrand, R., Wildt, M., Ekmehag, B., Wuttge, D.M., and Scheja, A. (2011). Survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis from a Swedish single centre: prognosis still poor and prediction difficult. Scandinavian journal of rheumatology *40*, 127–132.

Humbert, M., Morrell, N.W., Archer, S.L., Stenmark, K.R., MacLean, M.R., Lang, I.M., Christman, B.W., Weir, E.K., Eickelberg, O., Voelkel, N.F., *et al.* (2004). Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* *43*, 13S–24S.

Humbert, M., Sitbon, O., Yaici, A., Montani, D., O’Callaghan, D.S., Jais, X., Parent, F., Savale, L., Natali, D., Gunther, S., *et al.* (2010). Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* *36*, 549–555.

Kawut, S.M., Lima, J.A., Barr, R.G., Chahal, H., Jain, A., Tandri, H., Praestgaard, A., Bagiella, E., Kizer, J.R., Johnson, W.C., *et al.* (2011). Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis–right ventricle study. *Circulation* *123*, 2542–2551.

Klotz, S., Hay, I., Dickstein, M.L., Yi, G.H., Wang, J., Maurer, M.S., Kass, D.A., and Burkhoff, D. (2006). Single-beat estimation of end-diastolic pressure–volume relationship: a novel method with potential for noninvasive application. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* *291*, H403–412.

Kuehne, T., Yilmaz, S., Steendijk, P., Moore, P., Groenink, M., Saaed, M., Weber, O., Higgins, C.B., Ewert, P., Fleck, E., *et al.* (2004). Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure–volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* *110*, 2010–2016.

Nakaya, T., Tsujino, I., Ohira, H., Sato, T., Watanabe, T., Oyama–Manabe, N., and Nishimura, M. (2018). Amelioration of right ventricular systolic function and stiffness in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with oral triple combination therapy. *Pulmonary circulation* *8*, 2045894018765350.

Okada, O., Tanabe, N., Yasuda, J., Yoshida, Y., Katoh, K., Yamamoto, T., and Kuriyama, T. (1999). Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980–1990.

Internal Medicine *38*, 12–16.

Peacock, A.J., Murphy, N.F., McMurray, J.J., Caballero, L., and Stewart, S. (2007). An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. The European respiratory journal *30*, 104–109.

Rain, S., Andersen, S., Najafi, A., Gammelgaard Schultz, J., da Silva Goncalves Bos, D., Handoko, M.L., Bogaard, H.J., Vonk-Noordegraaf, A., Andersen, A., van der Velden, J., *et al.* (2016). Right Ventricular Myocardial Stiffness in Experimental Pulmonary Arterial Hypertension: Relative Contribution of Fibrosis and Myofibril Stiffness. Circulation Heart failure *9*.

Rain, S., Handoko, M.L., Trip, P., Gan, C.T., Westerhof, N., Stienen, G.J., Paulus, W.J., Ottenheijm, C.A., Marcus, J.T., Dorfmueller, P., *et al.* (2013). Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation *128*, 2016–2025, 2011–2010.

Sano, M., Minamino, T., Toko, H., Miyauchi, H., Orimo, M., Qin, Y., Akazawa, H., Tateno, K., Kayama, Y., Harada, M., *et al.* (2007). p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. Nature *446*, 444–448.

Sanz, J., Garcia-Alvarez, A., Fernandez-Friera, L., Nair, A., Mirelis, J.G., Sawit, S.T., Pinney, S., and Fuster, V. (2012). Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. Heart *98*, 238–243.

Sato, T., Tsujino, I., Ohira, H., Oyama-Manabe, N., Ito, Y.M., Yamada, A., Ikeda, D., Watanabe, T., and Nishimura, M. (2015). Right atrial volume and reservoir function are novel independent predictors of clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation *34*, 414–423.

Sato, T., Tsujino, I., Oyama-Manabe, N., Ohira, H., Ito, Y.M., Sugimori, H., Yamada, A., Takashina, C., Watanabe, T., and Nishimura, M. (2013). Simple prediction of right ventricular ejection fraction using tricuspid annular plane

systolic excursion in pulmonary hypertension. The international journal of cardiovascular imaging 29, 1799–1805.

Sunagawa, K., Yamada, A., Senda, Y., Kikuchi, Y., Nakamura, M., Shibahara, T., and Nose, Y. (1980). Estimation of the hydromotive source pressure from ejecting beats of the left ventricle. Institute of Electrical and Electronic Engineers transactions on bio-medical engineering 27, 299–305.

Swift, A.J., Capener, D., Johns, C., Hamilton, N., Rothman, A., Elliot, C., Condliffe, R., Charalampopoulos, A., Rajaram, S., Lawrie, A., *et al.* (2017). Magnetic Resonance Imaging in the Prognostic Evaluation of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. American journal of respiratory and critical care medicine 196, 228–239.

Tamura, Y., Kumamaru, H., Satoh, T., Miyata, H., Ogawa, A., Tanabe, N., Hatano, M., Yao, A., Abe, K., Tsujino, I., *et al.* (2017). Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society 82, 275–282.

Tedford, R.J., Mudd, J.O., Girgis, R.E., Mathai, S.C., Zaiman, A.L., Houston-Harris, T., Boyce, D., Kelemen, B.W., Bacher, A.C., Shah, A.A., *et al.* (2013). Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Circulation Heart failure 6, 953–963.

Tello, K., Dalmer, A., Axmann, J., Vanderpool, R., Ghofrani, H.A., Naeije, R., Roller, F., Seeger, W., Sommer, N., Wilhelm, J., *et al.* (2019). Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. Circulation Heart failure 12, e005512.

Trip, P., Kind, T., van de Veerdonk, M.C., Marcus, J.T., de Man, F.S., Westerhof, N., and Vonk-Noordegraaf, A. (2013). Accurate assessment of load-independent right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 32, 50–55.

Trip, P., Rain, S., Handoko, M.L., van der Bruggen, C., Bogaard, H.J., Marcus, J.T., Boonstra, A., Westerhof, N., Vonk-Noordegraaf, A., and de Man, F.S. (2015). Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* *45*, 1603–1612.

van de Veerdonk, M.C., Kind, T., Marcus, J.T., Mauritz, G.J., Heymans, M.W., Bogaard, H.J., Boonstra, A., Marques, K.M., Westerhof, N., and Vonk-Noordegraaf, A. (2011). Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *Journal of the American College of Cardiology* *58*, 2511–2519.

van de Veerdonk, M.C., Marcus, J.T., Westerhof, N., de Man, F.S., Boonstra, A., Heymans, M.W., Bogaard, H.J., and Vonk Noordegraaf, A. (2015). Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* *147*, 1063–1071.

Vanderpool, R.R., Pinsky, M.R., Naeije, R., Deible, C., Kosaraju, V., Bunner, C., Mathier, M.A., Lacomis, J., Champion, H.C., and Simon, M.A. (2015). RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart* *101*, 37–43.