



Title	肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症における右室機能障害の特徴と臨床的意義
Author(s)	島, 秀起
Description	配架番号 : 2907
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16415号
Issue Date	2025-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16415
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95950
Type	doctoral thesis
File Information	SHIMA_Hideki.pdf



学 位 論 文

肺疾患および/または低酸素血症に伴う
肺高血圧症における右室機能障害の
特徴と臨床的意義

(Characteristics and clinical significance of
right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension
due to lung diseases and/or hypoxia)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

島 秀起

学 位 論 文

肺疾患および/または低酸素血症に伴う
肺高血圧症における右室機能障害の
特徴と臨床的意義

(Characteristics and clinical significance of
right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension
due to lung diseases and/or hypoxia)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

島 秀起

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	7 頁
第 1 章	
第 1 節 緒言	14 頁
第 2 節 方法	16 頁
第 3 節 結果	20 頁
第 4 節 考察	26 頁
第 2 章	
第 1 節 緒言	30 頁
第 2 節 方法	32 頁
第 3 節 結果	35 頁
第 4 節 考察	47 頁
結論	53 頁
謝辞	55 頁
利益相反	56 頁
引用文献	57 頁

発表論文目録および学会発表目録

・本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Hideki Shima, Toshitaka Nakaya, Ichizo Tsujino, Junichi Nakamura, Ayako Sugimoto, Takahiro Sato, Taku Watanabe, Hiroshi Ohira, Masaru Suzuki, Masaru Kato, Isao Yokota, Satoshi Konno.
Accuracy of Swan–Ganz catheterization-based assessment of right ventricular function: Validation study using high-fidelity micromanometry-derived values as reference. *Pulm Circ*, 12 (2)•e12078, (2022)

・本研究の一部は以下の学会にて発表した。

1. 島 秀起、辻野 一三、中村 順一、佐藤 隆博、鈴木 雅、今野 哲
肺疾患合併肺高血圧症における右室機能と予後に関する検討
第 8 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2023 年 6 月 3～4 日、神戸
2. Hideki Shima, Ichizo Tsujino, Junichi Nakamura, Takahiro Sato, Satoshi Konno.
Right Ventricular Dysfunction And Its Clinical Significance In Group 3 Pulmonary Hypertension
American Thoracic Society 2024 International Conference, May 17 - 22, 2024 San Diego, C
3. 島 秀起、辻野 一 三、中村 順一、佐藤 隆博、今野 哲
肺血管拡張療法が PAH と 3 群 PH の右室機能および予後に与える影響
第 9 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、2024 年 8 月 9～10 日、久留米

要旨

肺高血圧症 (pulmonary hypertension [PH]) は、肺動脈圧の異常な上昇を示す疾患群の総称であり、病因などにより 5 群に分類される。PH 患者において右心不全は主な死因であり、右室機能の低下や右心不全死を防ぐことが重要な治療目標となっている。右室機能は大きく収縮能と拡張能に分類され、前負荷後負荷の影響を受けない収縮能の指標として収縮末期エラスタンス (end-systolic elastance [Ees])、拡張能のうち Stiffness の指標として拡張末期エラスタンス (end-diastolic elastance [Eed]) と右室拡張期 Stiffness 係数 β 、弛緩の指標として右室圧曲線下降脚の時定数 τ がある。そして、右室肺動脈連関の指標として右室収縮能と右室後負荷 (実効肺動脈エラスタンス、effective arterial elastance [Ea]) の比である Ees/Ea がある。これらの指標は一部の PH の病型において運動耐容能や生命予後と関連するため、PH 診療における新しい指標として注目されている。

第 1 章

【背景と目的】右心カテーテル (RHC) で得られた圧波形を用いた右室機能および右室肺動脈連関に関する報告の多くは、Swan-Ganz カテーテル (SG カテーテル) で記録した圧波形データが用いられている。しかし、SG カテーテルは性質上ノイズが入りやすく、その圧波形を用いて算出される右室機能指標および右室肺動脈連関指標に影響を及ぼす可能性がある。高精度プレッシャーカテーテルを用いて得られるより正確な右室圧データと右室機能指標および右室肺動脈連関指標を基準として SG カテーテルを用いて得られるそれらの精度を検証した。

【対象と方法】当院で PH の評価目的に RHC を実施した患者を対象とした。右室容積データは心臓 MRI を用いて、右室圧データは SG カテーテルと高精度プレッシャーカテーテルを用いて取得した。さらに、Single beat method により各右室機能指標および右室肺動脈連関指標をそれぞれのデータから算出した。Bland-Altman 解析および級内相関係数を用いて、SG カテーテルで測定した右室機能指標および右室肺動脈連関指標の精度を、対応するプレッシャーカテーテルで測定した指標を基準として評価した。

【結果】対象は非 PH 症例 16 例を含む 73 例だった。Bland-Altman 解析では β や Eed では比例誤差の存在が示唆されたが、SG カテーテルとプレッシャーカテーテルから得られた指標に有意差はなかった。級内相関係数は指標により 0.22-0.76 とばらつきを認め、予後との関連が報告されている指標では、Ees/Ea 0.76, β 0.71、Eed 0.57 であった。

【考察】SG カテーテルでは屈曲、カテ内の水泡、ゼロ点の設定などの影響でノイズ

やアーチファクトを生じている可能性はあるが、その圧波形から求められる各指標は、Stiffness 指標での比例誤差の存在に留意することで、臨床や研究において信頼できる指標として利用可能と考えられた。

【結論】SG カテーテルで得られた圧データを用いて算出した右室機能指標および右室肺動脈連関指標の精度は保たれ、特に Ees/Ea、 β 、Eed の精度が他指標より高いことを示した。

第 2 章

【背景と目的】肺疾患および/または低酸素血症に伴う PH である第 3 群 PH はその他の群の PH と異なり有効な治療に乏しく、予後も不良である。第 3 群 PH においても他群、特に第 1 群 PH (肺動脈性肺高血圧症 [PAH])と同様に右心機能は临床上重要と推測されるが、その関連を調べた報告は極めて少ない。第 1 章の結果を踏まえて、本章では日常診療で広く用いられる SG カテーテルで記録した圧波形を用いて、第 3 群 PH 患者の右室機能および右室肺動脈連関障害の有無およびその特徴と臨床的意義を評価した。

【対象と方法】当院で PH の評価目的に RHC を実施した患者のうち、PH なし、PAH、第 3 群 PH と診断された患者を対象とした。心臓 MRI の容積データと RHC で取得した圧データを用いて single beat method により各右室機能指標および右室肺動脈連関指標を算出した。得られた指標を PH なし群、PAH 群、第 3 群 PH 群の 3 群間で比較した。PAH 群と第 3 群 PH 群では各指標と WHO 機能分類と 6 分間歩行距離の相関を調査し、予後との関連を Cox 比例ハザードモデルで調査した。また、PAH 群および第 3 群 PH 群のうちベースラインデータ取得後に肺血管拡張薬が用いられた症例では治療前後の各指標の変化を評価した。

【結果】対象は PH なし群/PAH 群/第 3 群 PH 群が 40/93/68 例だった。第 3 群 PH 群では PH なし群と比して Ees は差がなく、Ees/Ea が低値で β と Eed が高値であった。一方でいずれの指標も PAH 群と有意差は認めなかった。PAH 群では Ees/Ea と β が WHO 機能分類および 6 分間歩行距離と相関を認めたが、第 3 群 PH 群ではそれらの相関は認めず、PAH 群では Ees/Ea が予後と関連したが、第 3 群 PH 群ではいずれの指標も関連しなかった。PAH 群では肺血管拡張薬投与により Ees/Ea、 τ 、 β が改善したが、第 3 群 PH 群ではいずれの指標も改善しなかった。

【考察】本研究では、第 3 群 PH の右室機能指標および右室肺動脈連関指標をこれまでで最多の症例数で評価し、非 PH 症例と比べて右室収縮能は保たれるが、拡張能や右室肺動脈連関は障害されていることを示した。これは PAH の右室機能および右室肺動脈連関障害と同様の傾向だったが、自覚症状・運動耐容能および予後との関連については PAH とは異なり認めず、肺血管拡張療法への右室

機能指標および右室肺動脈連関指標の反応も認めなかった。この相違の原因として、肺疾患による炎症、高齢、喫煙、低酸素などの第 3 群 PH に特徴的とも言える要因の影響が考えられた。第 3 群 PH では、PAH と比較し右心不全死が少なく、肺疾患による死亡が多いとの報告もあり、第 3 群 PH では右室機能や右室肺動脈連関の臨床的意義が PAH と比較して限定的な可能性が示唆された。

【結論】第 3 群 PH では右室収縮能は保たれているが、拡張能と右室肺動脈連関は障害されていた。これは PAH における右室機能および右室肺動脈連関障害と同様であったが、その臨床的意義は異なることが示唆された。

本研究では、第 1 章の研究で SG カテーテルで得たデータを用いた右室機能指標および右室肺動脈連関指標の精度を確認し、第 2 章では同手法を用いて、第 3 群 PH では右室拡張能と右室肺動脈連関の障害を認めるが、その臨床的意義は少なくとも PAH と比較して限定的であることが示唆された。しかし、第 3 群 PH には特徴的な背景や多様な病態が混在するため、今後より多数例での詳細な解析が必要である。また、PH では 5 群の病型それぞれで右室機能障害の有無・パターンや臨床的意義が異なると想定される。今後、より多数例かつ長期のデータを解析し、各 PH 群の右室機能障害の有無・特徴を明らかにし、PH 患者の QOL および治療・予後の改善につなげることが求められる。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

BNP	Brain natriuretic peptide
CI	Cardiac index
CO	Cardiac output
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CTEPH	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
DLCO	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
Ea	Effective arterial elastance
Eed	End-diastolic elastance
Ees	End-systolic elastance
Fr	French
HR	Hazard ratio
ICC	Intraclass correlation coefficients
ILD	Interstitial lung disease
mPAP	mean pulmonary arterial pressure
PAH	Pulmonary arterial hypertension
PAWP	Pulmonary arterial wedge pressure
PDE-5i	Phosphodiesterase-5 inhibitor
Pes	End-systolic pressure
PH	Pulmonary hypertension
Piso	Maximum isovolumic pressure
PPA	Prostacyclin pathway agent
PV loop	Pressure-volume loop
PVR	Pulmonary vascular resistance
RHC	Right heart catheterization
RVEDP	Right ventricular end-diastolic pressure
RVEDV	Right ventricular end-diastolic volume
RVEF	Right ventricular ejection fraction
RVESV	Right ventricular end-systolic volume
RVP	Right ventricular pressure
RVP-min	Minimum right ventricular pressure
RVSV	Right ventricular stroke volume

RVSVI	Right ventricular stroke volume index
RVV	Right ventricular volume
SD	Standard deviation
SG	Swan-Ganz
SRVP	Systolic right ventricular pressure
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
VA	Alveolar volume
WHOFC	World Health Organization functional class
6MWD	6-minute walking distance

緒言

肺高血圧症 (pulmonary hypertension [PH]) は、右心カテーテル検査 (right heart catheterization [RHC]) で測定した安静時平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure [mPAP]) が本邦では 25 mmHg 以上(Fukuda et al, 2019)、欧州のガイドラインでは正常上限である 20 mmHg を超えた場合 (>20 mmHg) (Humbert et al, 2022)と定義されている。

PH は、病因などに基づき、第 1 群の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension [PAH])、第 2 群の左心性心疾患に伴う PH、第 3 群の肺疾患および/または低酸素血症に伴う PH、第 4 群の肺動脈閉塞に伴う PH、第 5 群の原因不明および/または多因子の関わる PH の 5 群に分類される(表 0-1) (Humbert et al, 2022)。その中で第 1・3・4・5 群は、肺動脈楔入圧 (pulmonary arterial wedge pressure [PAWP]) が 15 mmHg 以下であり前毛細血管性肺高血圧症と称され、これらの群では肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance [PVR]) の上昇が血行動態上の特徴として認められる。

表 0-1:肺高血圧症の臨床分類(Humbert et al, 2022) (翻訳および一部著者改変)

第1群 肺動脈性肺高血圧症	第3群 呼吸器疾患または低酸素に伴う肺高血圧
1.1 特発性	3.1 閉塞性肺疾患もしくは肺気腫
1.1.1 急性肺血管反応試験陰性	3.2 拘束性肺疾患
1.1.2 急性肺血管反応試験陽性	3.3 混合性換気障害
1.2 遺伝性	3.4 肺胞低換気症候群
1.3 薬物/毒物誘発性	3.5 肺疾患によらない低酸素症(高地曝露など)
1.4 各種疾患に関連した肺動脈性肺高血圧症	3.6 先天性肺疾患
1.4.1 膠原病	第4群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
1.4.2 HIV感染症	4.1 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
1.4.3 門脈圧亢進症	4.2 その他の肺動脈閉塞機転による肺高血圧
1.4.4 先天性心疾患	第5群 肺血管の直接的な障害による肺高血圧
1.4.5 住血吸虫症	5.1 血液疾患
1.5 肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症	5.2 全身性疾患
1.6 新生児遷延性肺高血圧症	5.3 代謝性疾患
第2群 左心性疾患に伴う肺高血圧症	5.4 血液透析を伴う/伴わない慢性腎不全
2.1 左心不全	5.5 肺腫瘍血栓性微小血管症
2.1.1 駆出率が保たれた左心不全	5.6 線維性縦隔炎
2.1.2 駆出率が低下/軽度低下した左心不全	
2.2 弁膜症	
2.3 post-capillary PHの原因となる先天性/後天性心疾患	

PH, pulmonary hypertension.

前毛細血管性肺高血圧症の中で、第1群のPAHの自然予後は3年以下と不良であるが(D'Alonzo et al, 1991)、プロスタサイクリン経路薬剤 (prostacyclin pathway agents [PPA])とその誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬 (phosphodiesterase-5 inhibitor [PDE-5i])と可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬、の3系統の肺血管拡張薬が使用可能であり、これらの使用により近年予後やQOLは大きく改善している。また、第4群の慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension [CTEPH])においても外科治療や肺血管拡張薬による治療に加え、非手術適応症例でもバルーン肺動脈形成術が行われるようになりQOLや予後の改善が得られている。

一方で、第3群PHでは、一部の病態で有効な治療が報告されその効果が期待されているものの(Nathan et al, 2022)、PAHやCTEPHと比較して予後不良であり(図0-1)(Hurdman et al, 2012; Kozu et al, 2020)、PH領域における大きな課題となっている。また、既存の肺血管拡張薬の治療効果に関しても報告に

よって結果が異なり、どのような対象にどの薬剤を使用すべきか定まった見解はなく、ガイドラインでは原疾患の治療を原則とするという記載に留まっている (Fukuda et al, 2019; Humbert et al, 2022)。

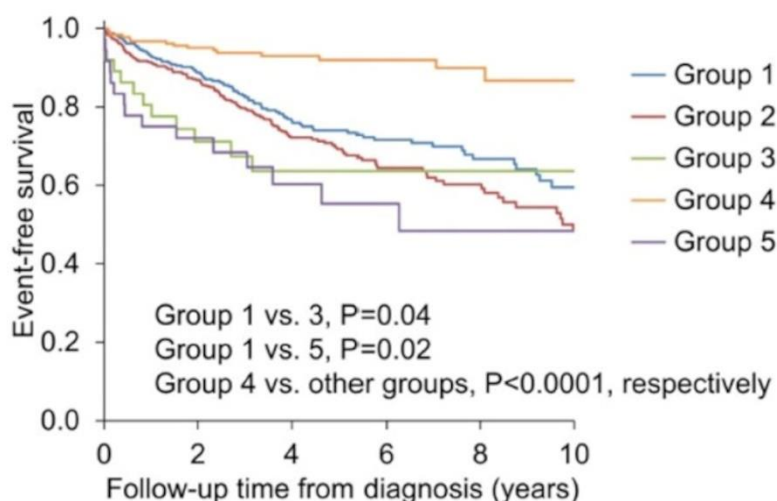


図 0-1. 日本人 PH の病型別生存率(Kozu et al, 2020)

PH, pulmonary hypertension.

PH は一般に、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攣縮、肺疾患による肺有効血管床の減少など様々な原因によって生じると考えられている。いずれの原因においても PVR 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、最終的に右心不全に至る疾患である(Farber and Loscalzo, 2004; Humbert et al, 2004)。右心不全は PH 患者の主な死因であることから(D'Alonzo et al, 1991)、近年、治療介入によって肺動脈圧(≡右室後負荷)を低下させることで右室機能の低下、さらには右心不全死を防ぐことが重要な治療戦略として注目されている(Vizza et al, 2022)。

右室機能は様々なモダリティや指標で評価される。代表的な指標に、心エコーで得られる三尖弁輪収縮期移動距離 (tricuspid annular plane systolic excursion [TAPSE])、右室面積変化率および右室長軸ストレイン、心臓 MRI で計測される右室駆出率 (right ventricular ejection fraction [RVEF]) や右室一回心拍出量係数 (right ventricular stroke volume index [RVSVI])、RHC で得られる右室一回心拍出量 (right ventricular stroke volume [RVSV])や心係数 (cardiac index [CI])などがある(Surkova et al, 2022)。これらの指標は罹患症例の予後と関連することから、

リスク評価に有用な項目としてガイドラインでも一部採用されている（表 0-2）。(Humbert et al, 2022)。しかしこれらの指標は右室への前・後負荷の影響を受けており、右室機能のゴールドスタンダードとなる指標とは考えられていない。

表 0-2.PAH の重症度分類で用いられる指標（[1]より抜粋）

予後規定因子	
右心不全症状	
症状の進行	
失神	
WHO機能分類	
6分間歩行距離	
CPET	peakVO ₂ VE/VCO ₂ slope
BNPあるいはNT-proBNP	
心エコー	右房面積 TAPSE/sPAP 心嚢水
心臓MRI	RVEF SVI RVESVI
カテーテル検査	RAP CI SVI SvO ₂

PAH, pulmonary arterial hypertension; CPET, cardiopulmonary exercise test; VO₂, oxygen consumption; VE, minute ventilation; VCO₂, carbon dioxide output; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal proBNP; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; RVEF, right ventricular ejection fraction; SVI, systolic volume index; RVESVI, right ventricular end-systolic volume index; RAP, right atrial pressure; CI, cardiac index; SvO₂, mixed venous oxygen saturation.

図 0-2 に右室機能の成り立ちの模式図を示す。右室機能は大きく収縮能と拡張能に分類され、拡張能はさらに右室の硬さ (Stiffness) および弛緩に分類される。これらに対するゴールドスタンダードとなる指標として、収縮能は前負荷や後負荷の影響を受けない収縮末期エラスタンス (end-systolic elastance [Ees])、拡張能のうち Stiffness 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 Stiffness 係数 β 、弛緩の指標としては右室圧曲線下降脚の時定数 tau がある(Vonk Noordegraaf et al, 2019)。また、右室収縮力と右室後負荷の比である Ees/Ea (実効動脈エラスタンス、effective arterial elastance [Ea]) は

右室肺動脈連関の指標であり、後負荷 (E_a) 増大時の右室の収縮力 (E_{es}) の適応状態を反映する(Vonk Noordegraaf et al, 2019)。PAH においてはこれらの右室機能指標および右室肺動脈連関指標が予後や運動耐容能と関連するとの報告が当科からのものも含めて複数あり(Vanderpool et al, 2015; Rain et al, 2013; Trip et al, 2015; Nakaya et al, 2020; Brewis et al, 2016; Hsu et al, 2020)、PH 診療における新しい指標として注目されている。

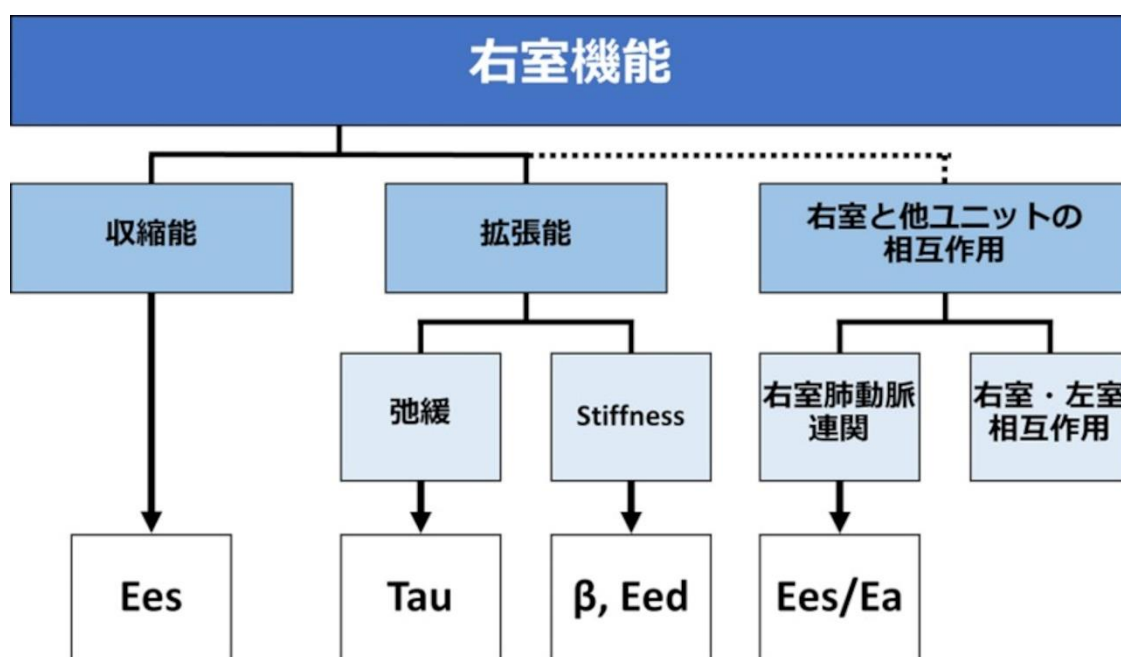


図 0-2. 右室機能の分類とそれぞれに対応する指標 (著者作成)

E_{es} , end-systolic elastance; E_{ed} , end-diastolic elastance; E_a , effective arterial elastance.

これらの指標の算出のゴールドスタンダードは、プレッシャーカテーテルとコンダクタンスカテーテルを用いて得られる右室圧-容積曲線 (pressure-volume loop [PV loop]) を右室の前負荷や後負荷を変更することで複数取得し、そこから導かれる収縮末期圧容積関係と拡張末期圧容積関係を解析する multiple beat method である(図 0-3A) (Hsu et al, 2016; Sanz et al, 2019)。しかし、PH 患者に対して右室前負荷や後負荷を変更することは患者に対する負担が非常に大きく現実的ではない。また、これらのカテーテルや解析装置が高コストでもあることから、この方法で測定された右室機能指標および右室肺動脈連関指標の報告は少数に限られている。より簡便な解析方法として、図 0-3B のように前負荷や後負荷を変更せず右室の PV loop を一つだけ描出し、その曲線に数学的な処理を加えることで収縮

末期圧容積関係と拡張末期圧容積関係の解析を可能とする single beat method がある(Brimioulle et al, 2003; Sanz et al, 2019)。さらに、この方法に、プレッシャーカテーテルの代わりに日常診療で広く用いられる Swan-Ganz (SG) カテーテルを用いて計測した圧データと心臓 MRI の右室容積データを組み合わせる実臨床でも応用可能な手法が提唱されており(Sanz et al, 2012)、PH における右室機能指標および右室肺動脈連関指標に関する既報の多くはこの方法 (SG カテーテルと心臓 MRI を用いた single beat method) により報告されている。しかし、SG カテーテルによる圧測定では測定方法の性質上ノイズやアーチファクトが混入しやすいという問題点があり、その圧データを用いて算出された右室機能指標および右室肺動脈連関指標の精度が信頼できるレベルにあるかどうかは十分に検証されておらず、未解決の課題であった。

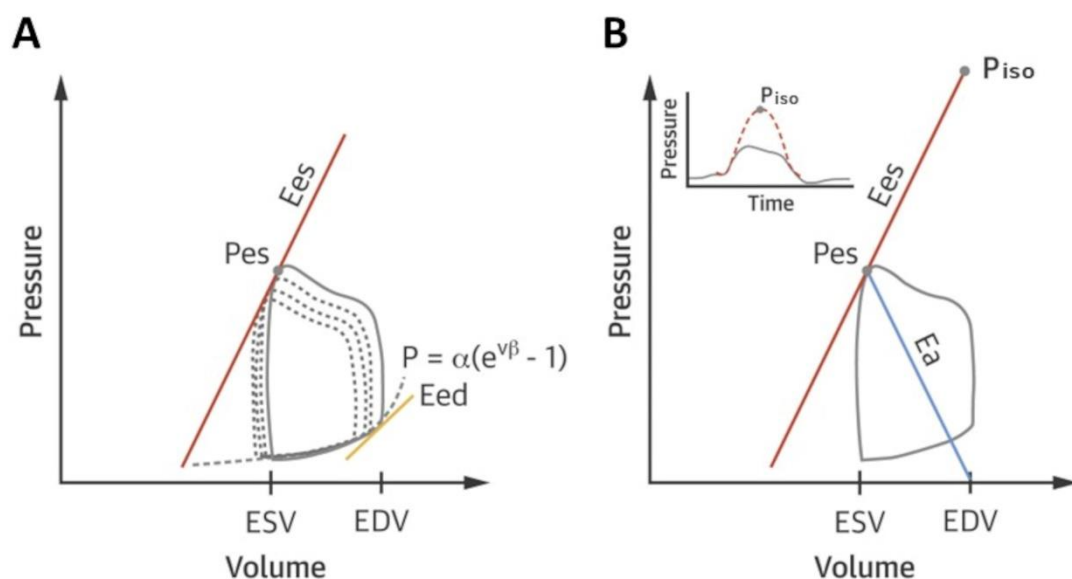


図 0-3. 各右室機能指標の算出に用いられる (A) multiple beat method と (B) single beat method (Sanz et al, 2019) (一部著者改変)

A: In the multiple-beat method, different pressure-volume curves are generated by changing preload, and Ees is calculated from the slope of the line connecting end-systolic pressure-volume relationships.

B: In the single-beat method, Piso is estimated from the nonlinear extrapolation of the early systolic and diastolic portions of the RV pressure curve. Ees is calculated from the slope of a straight line from Piso tangent to the RV end-systolic pressure-volume relationship (or Pmax-ESP/stroke volume).

Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; Eed, end-diastolic elastance; Pes, end-systolic pressure; Piso, maximum isovolumic pressure; ESV, end-systolic volume; EDV, end-diastolic volume; PV loop, pressure-volume loop.

一方、PH 患者におけるこれらの指標の臨床的意義に関する報告は、PAH と

CTEPH を対象としたものにほぼ限られている。したがって、PH 全 5 群の中で特に予後が不良とされる第 3 群 PH において、右室機能や右室肺動脈連関が障害されているのかどうか、また障害されているとして、その障害にどのような特徴や臨床的意義があるのかはほとんどわかっていない。この未解決課題が解明されれば、第 3 群 PH の病態解明、さらには有効な治療の確立や QOL・予後の改善に繋がることが期待される。

以上を背景に、本研究の第 1 章では、SG カテーテルで得た圧データから算出した右室機能指標および右室肺動脈連関指標の精度を、プレッシャーカテーテルの圧データを用いて算出した指標を基準として用いて検証することを目的とした。

また第 1 章では、第 3 群 PH 患者では右室機能および右室肺動脈連関が障害されているかどうか、さらにその特徴と臨床的意義を明らかにすることを目的として、研究を行った。

第 1 章 Swan-Ganz カテーテルを用いて算出した右室機能指標 および右室肺動脈連関指標の精度検証

第 1 節 緒言

右心カテーテルで得られた圧波形を用いた過去の右室機能および右室肺動脈連関に関する研究では、多くが SG カテーテルで記録した圧波形データを用いていた。しかし、SG カテーテルでの圧波形計測では、カテーテル内腔を水で充填しその水を伝播する圧を検出・解析するため、カテーテルの屈曲や測定中の急なカテーテルの動き、カテーテル内部の気泡、高周波データの減衰など必然的にさまざまな因子の影響を受ける(図 1-1)(de Vecchi et al, 2014; Bachman et al, 2013)。また圧のゼロ点を手作業で決定することから圧波形全体を過大評価/過小評価する可能性も否定できない。その結果、SG カテーテル用いた圧波形解析では、得られたデータや指標が必ずしも十分に正確ではない可能性を考慮する必要がある。

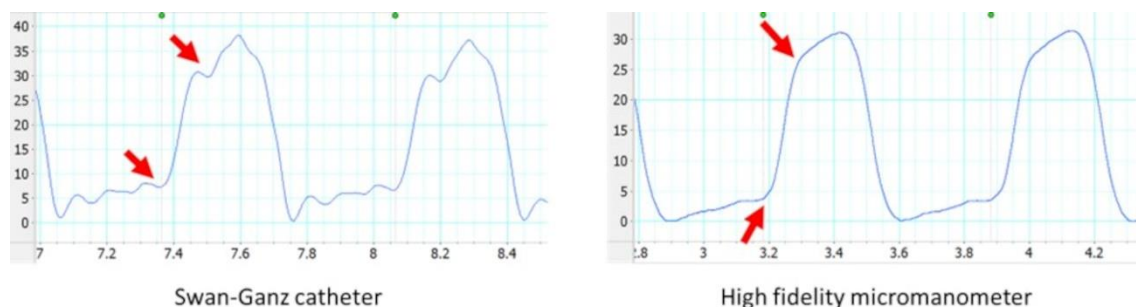


図 1-1. Swan-Ganz カテーテルと高精度プレッシャーカテーテルで得られる圧波形

The pressure waveform measured with the Swan-Ganz catheter shows a notch (artifact) in the area indicated by the red arrow, and fluctuations are seen throughout.

Right ventricular pressure wave form derived from Swan-Ganz catheterization shows a notches and/or artifact in the systolic phase (red arrows), and fluctuations are seen throughout.

その中で、日本では 2017 年より、従来よりも細径の高精度プレッシャーカテーテル (Micro-Cath™ Pressure catheters, Millar Co., Ltd., Houston, TX) が利用可能となった。同プレッシャーカテーテルでは先端のセンサーで圧を直接測定するため、SG カテーテルで見られるようなノイズやアーチファクトがない、あるいは軽微という特徴がある (図 1-1)。さらに同カテーテルでは、従来のプレッシャーカテーテルよりも低侵襲かつ短時間で圧測定が可能のため、実臨床でも正確な肺循環動態

の評価が可能となった。前述の通り、右室機能指標および右室肺動脈連関指標算出のゴールドスタンダードはプレッシャーカテーテルとコンダクタンスカテーテルを用いた multiple beat method だが(Hsu et al, 2016)、本プレッシャーカテーテルと single beat method を組み合わせることで精度の高い値を算出し、SG カテーテルを用いた従来の方法の精度の検証も行うことが可能となった。

Bachman らは、PH 疑いの 13 症例を対象として、SG カテーテルとプレッシャーカテーテルを用いて右室圧の測定および maximum dp/dt (dp/dt -max) と minimum dp/dt (dp/dt -min) の算出を行い、2 つの方法で得られたこれらの指標が有意に相関することを報告した(Bachman et al, 2013)。この結果は SG カテーテルにて得られる右室圧波形解析の精度を担保するものであるが、同研究では等容性右室最大圧 (maximum isovolumic pressure [Piso]) は算出されておらず、Ees と Ees/Ea における SG カテーテル波形解析の妥当性・精度は検討されていない。また同報告では、 τ 、 β 、Eed は算出、検討はされておらず、SG カテーテルで得られる圧波形での右室収縮能および拡張能評価の正確性はまだ十分に検証されているとはいえない。

以上を背景に、本研究の第一節では、SG カテーテルを用いて算出した右室機能指標および右室肺動脈連関指標を、プレッシャーカテーテルを用いて算出した値と比較することで、その精度を検証することを目的とした。

第 2 節 方法

対象

2020 年 5 月から 2021 年 12 月の間に当院で PH の初回精査あるいはフォローアップ目的に RHC を受けた患者を対象とした。PH 既診断症例では、2015 年の PH 治療ガイドラインに従って群の分類と治療を行っていた(Galiè et al, 2015)。

心臓 MRI による右室形態の評価

心臓 MRI は 5 チャンネルコイルとマスターグラディエント (最大傾斜磁場強度 33mT/m、最大スルーレート 100mT/m/ms) を備えた 1.5-Tesla Achieva (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) で、RHC の前後 14 日以内に実施した。具体的な方法は既報と同様に以下のように実施した(Sato et al, 2013; Clarke et al, 2012)。撮影は呼気位で息止めした状態で、心電図同期にベクトル心電図を用いて実施した。在宅酸素療法を受けている患者では安静時に使用している酸素量を投与しながら実施した。拡張期の心臓を収めることができるように、冠状断のスカウトビューで気管分岐部から横隔膜直下までを含めて撮像するよう計画された。Steady-state free-precession pulse 法を用いた (撮像パラメータは repetition time = 2.8 ms, echo time = 1.4 ms, flip angle = 60, acquisition matrix = 192×256, field of view = 380 mm, slice thickness = 10 mm, 0 mm interslice gap, 20 phases/cardiac cycle とした)。次に、市販の解析ソフトウェア (Extended MR Work Space ver. 2.6.3, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) を用いて右室容積を計測した。計測は心臓の長軸断像を用いており、ソフトウェアによりシネ画像の最初の相が拡張末期と定義され、視覚的に容積が最小となる相を収縮末期と定義し、右室心内膜の輪郭を手動でトレースして右室の拡張末期容積 (right ventricular end diastolic volume [RVEDV]) および収縮末期容積 (right ventricular end systolic volume [RVESV]) を算出した。RVSV および RVEF はそれぞれ $RVSV=RVEDV-RVESV$ および $RVEF=RVSV/RVEDV \times 100\%$ として計算した。なお、心臓 MRI と RHC の間に血行動態や PH 治療に有意な変化・変更があった場合は検査結果を解析対象から除外とした。

右心カテーテル検査

SG カテーテルによる肺血行動態の評価

RHC は SG カテーテルを用いてガイドラインに準拠して以下のように実施した (Galiè et al, 2015)。患者は仰臥位とし、6 フレンチ (Fr) シースを右内頸静脈または大腿静脈から挿入し、カテーテルを肺動脈まで進めた。カテーテルはポリグラフ

(RMC-4000®, Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan) に接続し、肺動脈圧、PAWP、心拍出量 (cardiac output [CO])、右室圧、右房圧の順に測定した。圧測定は息止めはせず安静呼気終末時の値を採用したが、右室拡張末期圧 (right ventricular end diastolic pressure [RVEDP]) のみは安静呼気位での息止め下の値を 5 心拍分記録した。CO は熱希釈法を用いて測定し、少なくとも 3 回の測定の平均値を代表値とした。RVEDP は右室の急峻な上昇の直前の値を採用した (Scheinman et al, 1973)。ゼロ点は第 4 肋間での胸壁の中央の高さとした (Rosenkranz and Preston, 2015)。

高精度プレッシャーカテーテルによる右室圧測定

SG カテーテルによる RHC 直後に SG カテーテルを抜去し、5 Fr または 6 Fr のガイドカテーテル (Mach 1™ Coronary Guide Catheter, Boston Scientific, Marlborough, MA) を挿入して右室まで進めた。その後、同カテーテルの内腔にプレッシャーカテーテル (Micro-Cath™ Pressure catheters, Millar Co., Ltd., Houston, TX) を挿入し、プレッシャーカテーテルの先端がガイドカテーテルの先端から 5-10 mm 程度出るように調節した。プレッシャーカテーテルは AV コンバータ (PowerLab®, ADInstruments, Dunedin, New Zealand) に接続し、さらにその出力を専用ソフトウェア (LabChart Pro®, ADInstruments, Dunedin, New Zealand) がインストールされ 1,000Hz での圧測定が可能なパーソナルコンピュータに接続して記録した。右室圧は安静呼気での息止め下の少なくとも連続 5 回の波形を記録して解析した。ゼロ点は、プレッシャーカテーテルをガイディングカテーテルに挿入する前に、先端をカップに貯めた温水の水面直下に留置して決定した。これらのプレッシャーカテーテルによる圧計測は、循環動態や呼吸状態に大きな変化を与えることなく、約 15 分以内に終了した。

右室機能および右室肺動脈連関の評価

SG カテーテルおよびプレッシャーカテーテルによって記録した右室圧波形解析

SG カテーテルおよびプレッシャーカテーテルで記録された右室圧波形データは、LabChart Pro®を用いてオフラインで解析した。

最初に連続 5 心拍分の右室圧波形を選択し、収縮期右室圧 (systolic right ventricular pressure [SRVP])、最小右室圧 (RVP-min)、RVEDP、dp/dt-max、dp/dt-min、tau、Piso の平均値を算出した。ここで、RVEDP は、LabChart Pro®に搭載されている右室圧解析専用プログラムを用いて求めた。Piso の算出は、Bellofiore らにより報告された single beat method (Bellofiore et al, 2018)に基づき、

LabChart Pro®を用いて行った。この方法では、右室圧波形の収縮期初期および拡張期初期部分に正弦波曲線のカーブフィッティングを実施し、1 心周期の正弦波のピーク値を P_{iso} として採用した(Tello et al, 2018)。 τ は Weiss 法と Logistic 法を用いて算出した(Weiss et al, 1976; Matsubara et al, 1995)。

Ees、Ees/Ea、 β および Eed の計算

Ees は以下の式 (single beat method) により算出した(Brewis et al, 2016; Bellofiore et al, 2018):

$$Ees = (P_{iso} - P_{es})/RVSV: \text{式(1)}$$

ここで、 P_{es} (end-systolic pressure) は右室収縮末期圧を表す。 P_{es} の算出には複数の方法が報告されており、本研究では以下の 3 つの方法で算出した: ① mPAP を代用(Vonk Noordegraaf et al, 2017; Sanz et al, 2012; Trip et al, 2013)、② mPAP を用いて次の式で算出 ($1.65 \times \text{mPAP} - 7.79$ (mPAPcalc と表記)) (Tello et al, 2018; Singh et al, 2021)、③ SRVP を代用(Tedford et al, 2013; Vanderpool et al, 2015)。ここで、それぞれの方法で得た P_{es} を用いて算出した Ees はそれぞれ Ees(mPAP)、Ees(mPAPcalc)、Ees(SRVP) と表した。なお、Ees(mPAP) および Ees(mPAPcalc) の計算には、SG カテーテルを用いて計測した mPAP を使用し、Ees/Ea (SRVP) の計算には SG カテーテルおよびブレッシャーカテーテルで測定された SRVP をそれぞれ使用した。RVSV は心臓 MRI で算出した RVSV を使用した(Sanz et al, 2012)。

Ees/Ea は Ees と Ea の比であり、Ea は P_{es} を心臓 MRI で算出した RVSV で除することで算出した(Brewis et al, 2016)。

$$Ea = P_{es}/RVSV: \text{式(2)}$$

Ees/Ea は、式(1)と式(2)から以下のように計算される。

$$Ees/Ea = P_{iso}/P_{es} - 1: \text{式(3)}$$

Ees/Ea の計算には圧力データのみを使用するため、この Ees/Ea の計算方法は「Pressure method」と呼ばれる。ここで、mPAP、mPAPcalc、SRVP を P_{es} として計算した Ees/Ea 比を、それぞれ Ees/Ea(mPAP)、Ees/Ea(mPAPcalc)、Ees/Ea(SRVP) と表した。

Ees/Ea を計算するもう一つの方法として、容積データのみを使用する「Volume method」がある(Brewis et al, 2016)。この方法では、Ees は $P_{es}/RVESV$ として表され、したがって Ees/Ea は $[P_{es}/RVESV]/[P_{es}/RVSV]$ となり、以下の式が導かれる (Volume method によって算出した Ees/Ea を Ees/Ea (Vol) と表記)。

$$Ees/Ea (Vol) = RVSV/RVESV: \text{式(4)}$$

β は、Rain らの報告に基づき(Rain et al, 2013)、以下の 2 つの連立方程式の解

として算出した。

$$RVP = \alpha (e^{RVV \cdot \beta} - 1): \text{式(5)}$$

ここで、RVP (right ventricular pressure) は右室圧、RVV (right ventricular volume) は右室容積を表し、 α と β を算出するために以下の圧力と容積の 3 点を使用した: (RVP、RVV); (0、0)、(RVP-min、RVESV)、(RVEDP、RVEDV)。ここで、全例での算出を可能とするために、RVP-min は 1 mmHg に統一し、RVEDP は $[1 + (RVEDP - RVP\text{-min})]$ の式で求めた値を用いた(Rain et al, 2013)。

Eed は、拡張末期における拡張期圧-容積関係の傾きとして、Trip らの報告にある下式を用いて計算した(Trip et al, 2015)。

$$Eed = \alpha \cdot \beta \cdot e^{RVEDV \cdot \beta}: \text{式(6)}$$

統計解析

カテゴリ変数は絶対数 (%)、連続変数は平均値±標準偏差 (standard deviation [SD]) または中央値 (四分位範囲) で表した。Bland-Altman 解析および級内相関係数 (intraclass correlation coefficients [ICC]) を用いて、SG カテーテルで測定した右室圧とそれを用いて算出した右室機能指標および右室肺動脈連関指標 (dp/dt-max、dp/dt-min、tau(Weiss)、tau(Logistic)、Ees(mPAP)、Ees(mPAPcalc)、Ees(SRVP)、Ees/Ea(mPAP)、Ees/Ea(mPAPcalc)、Ees/Ea(SRVP)、 β 、Eed) を、対応するプレッシャーカテーテルで測定した右室圧を用いて算出した指標を基準として評価した(Cicchetti et al, 1998)。Limits of agreement は、平均 $\pm 1.96 \times SD$ で計算した。サンプルサイズは計算せず、研究期間中に本研究に適格であった症例すべてを対象とした。統計解析には JMP Pro version 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を使用した。

倫理審査

本研究は北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会により承認されており (016-0461)、1964 年のヘルシンキ宣言とその後の改正に従って実施された。本研究は侵襲を伴わない後方視的な研究であり、インフォームドコンセントは当施設のウェブサイトを通じてオプトアウト方式で取得した。

第3節 結果

患者背景

研究期間中に RHC を受けた 73 例が研究対象となった。その患者背景を表 1-1 に示す。73 例中 57 例が PH 症例であったが、その他の 16 例は $mPAP \leq 20\text{mmHg}$ かつ $PVR \leq 3\text{Wood}$ 単位であり PH の診断基準を満たさず、Control として解析した。PH の病型分類では 33 例 (58%) が PAH で最も多かった。PH 症例では 10 例 (18%)、Control 症例では 7 例 (44%) が強皮症症例であった。また、PH 症例では肺血管拡張療法は 40 例 (70%) で実施されていた。

表 1-1. 患者背景

	Total subjects	PH	Control
Number of subjects	73	57	16
Age (yr)	58±16	56±17	62±10
Male, n (%)	24 (33)	22 (39)	2 (13)
BMI (kg/m ²)	23±5	23±5	22±6
PH group, 1/2/3/4/5		33/0/11/12/1	NA
WHOFC, 1/2/3/4		12/15/28/2	NA
Number of PAH-drug used, 0/1/2/3		17/10/18/12	NA

PH, pulmonary hypertension; BMI, body mass index, WHOFC, World Health Organization functional class; PAH, pulmonary arterial hypertension; NA, not applicable.

表 1-2 に、73 例の心臓 MRI と右心カテーテル検査の結果を示した。心臓 MRI は各症例の病状および検査枠の関係で全例では施行できず、73 例中 50 例でのみ施行された。

表 1-2. 心臓 MRI と右心カテーテル検査の結果

CMR parameters	Total subjects (n=50)	PH (n=40)	Control (n=10)
RVEDV (mL)	167.8±90.4	182.5±95.0	109.0±23.0
RVESV (mL)	110.6±84.3	125.1±88.3	52.9±15.9
RVSV (mL)	56.0±19.4	56.0±21.2	56.1±9.9
RVEF (%)	39.2±13.3	35.8±12.4	53.0±6.5
Ees/Ea (Vol)	0.72±0.39	0.61±0.32	1.14±0.40
Swan-Ganz catheterization parameters	Total subjects (n=73)	PH (n=57)	Control (n=16)
PAWP (mmHg)	7.6±2.7	8.0±2.7	6.3±2.4
mPAP (mmHg)	28.9±11.2	32.5±10.0	16.1±3.9
RVEDP (mmHg)	7.1±3.0	7.9±2.7	4.4±2.6
RAP (mmHg)	3.8±2.4	4.2±2.4	2.3±2.0
CO (L/min)	4.5±1.0	4.5±1.1	4.5±1.0
CI (L/min/m ²)	2.8±0.6	2.8±0.6	2.9±0.5
PVR (Wood unit)	5.2±3.5	6.0±3.6	2.2±0.9

Data are presented as mean ± standard deviation (SD).

CMR, cardiac magnetic resonance; PH, pulmonary hypertension; RV, right ventricular; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; SV, stroke volume; EF, ejection fraction; Ees/Ea (Vol), end-systolic elastance/effective arterial elastance calculated by volume method; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; EDP, end-diastolic pressure; RAP, right atrial pressure; CO, cardiac output; CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance.

代表的な右室圧波形の比較

図 1-2 に、遺伝性 PAH の 43 歳女性の、SG カテーテルおよびプレッシャーカテーテルで記録された代表的な右室圧波形を示す。注目すべき点として、SG カテーテルで記録した右室圧波形では拡張末期付近（下矢印）と収縮期の急峻な上昇後（上矢印）に変動またはノッチを認めるのに対し（図 1-2A）、プレッシャーカテーテルで記録した右室圧波形では変動/ノッチがない、あるいはわずかであった（図 1-2B）。

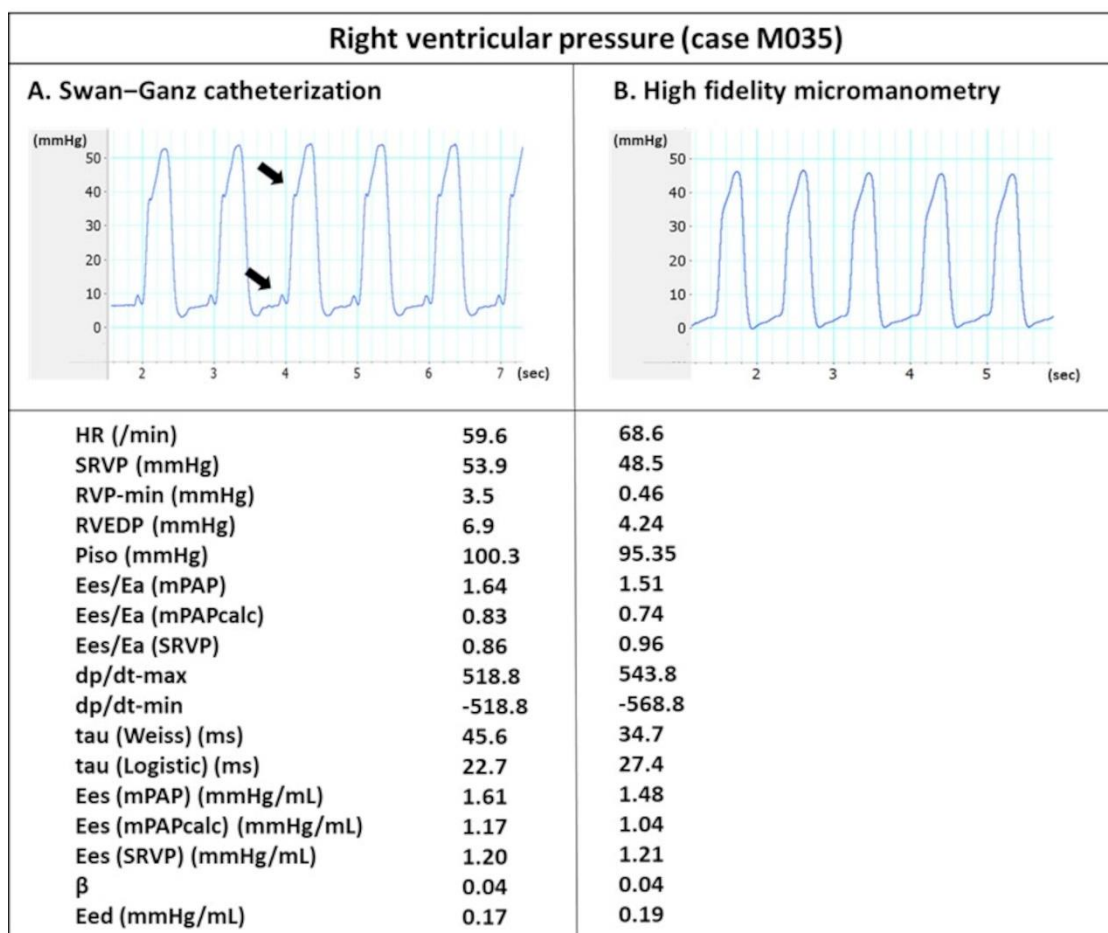


図 1-2. 代表的な右室圧波形とその解析結果

Right ventricular pressure derived from Swan-Ganz catheterization shows fluctuations or notches near end-diastole and after the steep increase in the systolic phase (arrows), whereas right ventricular pressure derived from high fidelity micromanometry shows no or slight fluctuations/notches.

High fidelity micromanometry, catheterization using pressure catheter; HR, heart rate; RV, right ventricular; SRVP, systolic RV pressure; RVP-min, minimum RV pressure; RVEDP, RV end-diastolic pressure; Piso, maximum isovolumic pressure; Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; mPAPcalc, calculated end-systolic pressure using mPAP; dp/dt-max, maximum dp/dt; dp/dt-min, minimum dp/dt; Eed, end-diastolic elastance.

右室圧と右室機能指標および右室肺動脈連関指標の比較

表 1-3 に、SG カテーテルとプレッシャーカテーテルで求めた右室圧と右室機能指標および右室肺動脈連関指標の比較結果を示した。SG カテーテルで測定した右室圧および Ees/Ea (mPAP)、Ees/Ea (mPAPcalc)、dp/dt-max、 β 、Eed などの右室機能指標および右室肺動脈連関指標は、プレッシャーカテーテルで測定した右室圧や右室機能指標および右室肺動脈連関指標よりも高値の傾向は見られたが、Limits of agreement はすべての指標で 0 を含み、SG カテーテルから得られた指標とプレッシャーカテーテルから得られた指標に有意な差はなかった。SG カテーテ

ルで測定した指標とプレッシャーカテーテルで測定した指標の ICC の代表的なものとしては、RVEDP 0.49、Piso 0.77、Ees/Ea(mPAP) 0.60、Ees/Ea(mPAPcalc) 0.76、Ees/Ea(SRVP) 0.65、tau(Weiss) 0.76、tau(Logistic) 0.22、Ees(mPAP) 0.63、Ees(mPAPcalc) 0.54、Ees(SRVP) 0.65、 β 0.71、Eed 0.57 であった。

表 1-3. Swan-Ganz カテーテルとプレッシャーカテーテルの解析で得られた右室圧と右室機能指標および右室肺動脈連関指標解析の比較

	Swan-Ganz Catheterization	High Fidelity Micromanometry	Bland-Altman plot, Mean difference (limits of agreement)	Intraclass correlation coefficient
Total subjects (n=73)				
HR (/min)	69.8 ± 1.4	71.1 ± 1.4	-1.3 (7.7, -10.3)	0.92
SRVP (mmHg)	47.5 ± 2.1	43.0 ± 2.0	4.5 (11.3, -2.2)	0.95
RVP-min (mmHg)	2.3 ± 0.3	0.8 ± 0.3	1.5 (5.8, -2.8)	0.62
RVEDP (mmHg)	6.6 ± 0.4	4.4 ± 0.3	2.2 (7.2, -2.9)	0.49
Piso (mmHg)	67.9 ± 2.9	62.0 ± 2.1	6.0 (32.9, -21.0)	0.77
Ees/Ea (mPAP)	1.46 ± 0.08	1.28 ± 0.06	0.18 (1.20, -0.84)	0.60
Ees/Ea (mPAPcalc)	0.89 ± 0.69	0.76 ± 0.61	0.13 (0.99, -0.72)	0.76
Ees/Ea (SRVP)	0.48 ± 0.04	0.53 ± 0.04	-0.05 (0.53, -0.62)	0.65
dp/dt-max (mmHg/s)	502.6 ± 20.6	427.1 ± 13.7	75.5 (325.4, -174.4)	0.57
dp/dt-min (mmHg/s)	-467.5 ± 18.4	-445.4 ± 18.0	-22.1 (119.2, -163.3)	0.89
tau (Weiss) (ms)	43.5 ± 2.4	44.0 ± 2.0	-0.5 (25.0, -26.1)	0.76
tau (Logistic) (ms)	27.8 ± 1.5	35.5 ± 1.7	-7.7 (24.8, -40.2)	0.22
Subjects with CMR study (n = 50)				
Ees (mPAP) (mmHg/mL)	0.78 ± 0.06	0.63 ± 0.04	0.14 (0.74, -0.46)	0.63
Ees (mPAPcalc) (mmHg/mL)	0.55 ± 0.37	0.41 ± 0.30	0.14 (0.74, -0.46)	0.54
Ees (SRVP) (mmHg/mL)	0.34 ± 0.04	0.39 ± 0.05	0.06 (0.59, -0.48)	0.65
β^a	0.027 ± 0.002	0.024 ± 0.001	0.002 (0.02, -0.013)	0.71
Eed (mmHg/mL) ^a	0.16 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.04 (0.2, -0.12)	0.57

Data are shown as mean ± standard error (SE)

^an=48.

High fidelity micromanometry, catheterization using pressure catheter; HR, heart rate; RV, right ventricular; SRVP, systolic RV pressure; RVP-min, minimum RV pressure; RVEDP, RV end-diastolic pressure; Piso, maximum isovolumic pressure; Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; mPAPcalc, calculated end-systolic pressure using mPAP; dp/dt-max, maximum dp/dt; dp/dt-min, minimum dp/dt; CMR, cardiac magnetic resonance; Eed, end-diastolic elastance.

図 1-3 に各指標の Bland-Altman 解析の結果を示した。Bland-Altman 解析では、RVP-min、RVEDP で固定誤差の存在が示唆され、 β 、Eed で比例誤差の存在

が示唆された。固定誤差に関してはいずれも SG カテーテルにから得られた標がプレッシャーカテーテルから得られた指標よりも高値となる傾向を認め、比例誤差に関しては、指標の平均値がより高値になるほど SG カテーテルから得られた指標がプレッシャーカテーテルから得られた指標より高値となる傾向を認めた。ただし、いずれの指標においても Limits of agreement からの逸脱を多数認めるものはなかった。

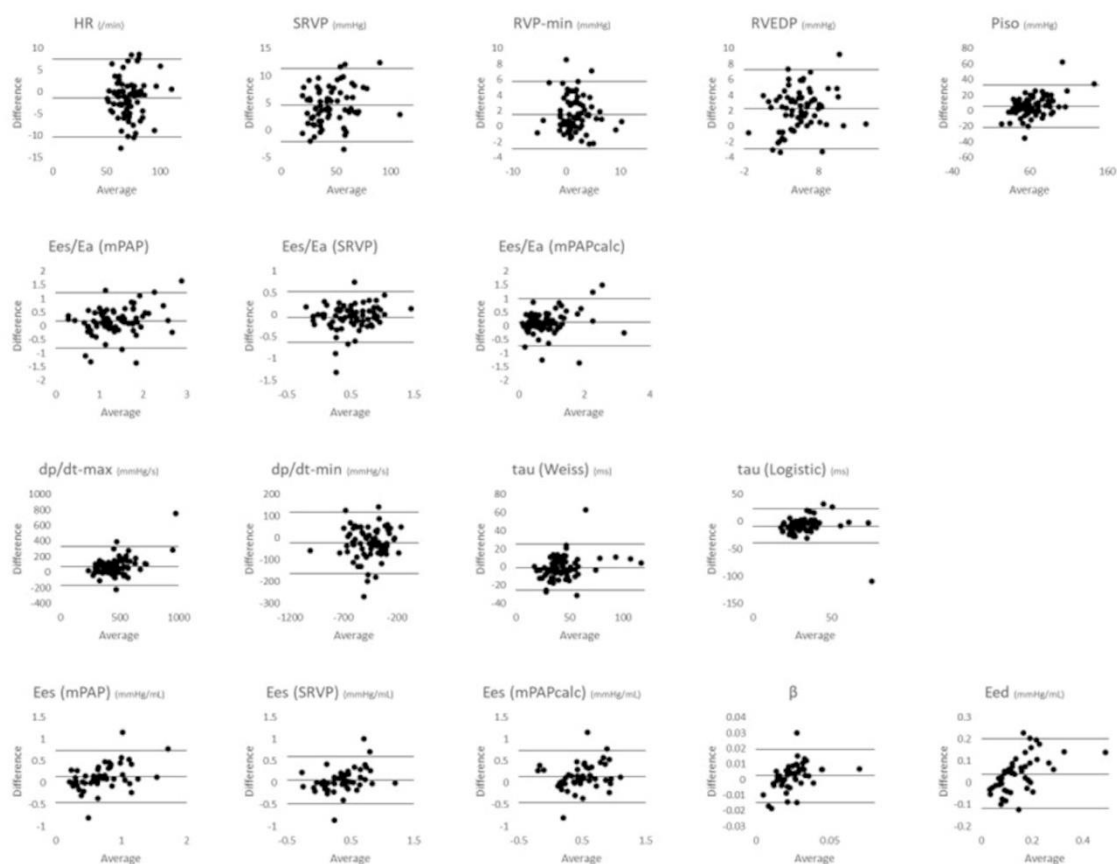


図 1-3. Swan-Ganz カテーテルとプレッシャーカテーテルで測定された各右室圧と右室機能指標および右室肺動脈連関指標の Bland-Altman plot.

Bland-Altman plots indicate the presence of fixed errors in RVP-min and RVEDP, and proportional errors in β and Eed. In all indices, the limits of agreement included 0, indicating that there were no significant differences between SG- and Pressure-cath-derived indices.

HR, heart rate; RV, right ventricular; SRVP, systolic RV pressure; RVP-min, minimum RV pressure; RVEDP, RV end-diastolic pressure; PISO, maximum isovolumic pressure; Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; mPAPcalc, calculated end-systolic pressure using mPAP; dp/dt-max, maximum dp/dt; dp/dt-min, minimum dp/dt; Eed, end-diastolic elastance.

SG カテーテルとプレッシャーカテーテルによる右室圧測定の間は 12 (11-16)

分であった。

第4節 考察

結果のまとめ

本研究は、PH 患者および PH 疑い患者において、プレッシャーカテーテルを用いて算出したデータを基準として、SG カテーテルで求めた右室機能指標および右室肺動脈連関指標の正確性を検証した初めての研究である。結果、SG カテーテルで求めた右室機能指標および右室肺動脈連関指標は、対応するプレッシャーカテーテルで求めた指標と有意な差はないことが示された。また、ICC は指標によって 0.2-0.9 とばらつきが見られたが、その中で予後予測能が証明されている右室機能指標および右室肺動脈連関指標 (Ees/Ea および β) については、SG カテーテルで求めた値とプレッシャーカテーテルで求めた値の比較的良好な相関 ($ICC \geq 0.6$) が示された。一方、Bland-Altman 解析では、Stiffness 指標である β や Eed では比例誤差の存在が示唆された。

SG カテーテルとプレッシャーカテーテルで得られる圧データの差

SG カテーテルとプレッシャーカテーテルで測定される右室機能指標および右室肺動脈連関指標の差の原因として以下の可能性が考えられる。第一に、SG カテーテルの屈曲や検査中のカテーテルの動き、カテーテル内部の微小な気泡の存在が誤差に繋がった可能性がある。特に、図 1-2 に示すように、SG カテーテルで得られた圧波形では、プレッシャーカテーテルの圧波形と比較し、ノッチや実際の圧変動とは考えにくい変動が多くみられた。このようなアーチファクトは、SG カテーテルとプレッシャーカテーテルそれぞれで求めた右室機能指標および右室肺動脈連関指標に差を生じる原因になりうる。さらに、アーチファクトは実際には存在しない右室圧の急峻な上昇や低下として捉えられ、結果として誤った $dp/dt\text{-max}$ の高値、 $dp/dt\text{-min}$ の低値につながった可能性がある。さらに、同アーチファクトは $Piso$ の過大評価、ひいては Ees および Ees/Ea の過大評価につながる可能性がある。第二に、カテーテルに水を充填して圧力を測定する際には周波数応答に制限があることが知られており(de Vecchi et al, 2014)、これが不正確さの原因となった可能性がある。最後に、SG カテーテルのゼロ点を任意に設定することが、得られる数値に影響する可能性がある。われわれの研究では、推奨されているように、圧力トランスデューサーを胸郭の中心の高さに設置して、ゼロ点補正を行った(Rosenkranz and Preston, 2015)。しかし、この方法でも、ゼロ値が左房圧と一致しないことによる誤差の可能性が十分にあり、これが今回の研究での $RVP\text{-min}$ と $RVEDP$ で見られた固定誤差の原因となったかもしれない。この点に関しては、SG カテーテルの実施においては、ゼロ点の設定や水泡の除去を注意深く行い、デー

タ収集中のカテーテルの屈曲や変動を少なくする努力が必要であると考えられた。

各算出方法による右室肺動脈連関指標の比較検討

今回 PV loop 解析 (single beat method) によって求めた 5 つの右室機能指標および右室肺動脈連関指標 (Ees、Ees/Ea、 τ 、 β 、Eed) の中で、Ees/Ea は PH 患者の予後と有意に関連し、最も臨床的価値が高いと考えられている(Richter et al, 2020; Nakaya et al, 2020; Vanderpool et al, 2015; Nakaya et al, 2018)。ここで、Ees/Ea の算出には Pes が必要だが、その求め方は複数報告されている。例えば、我々のものを含む既報(Nakaya et al, 2020; Vonk Noordegraaf et al, 2017; Sanz et al, 2012; Trip et al, 2013)では、mPAP を Pes として用い、Ees/Ea は $\text{Piso}/\text{mPAP} - 1$ の式で計算している。一方、重症 PH では Pes は SRVP と近似するとの結果に基づき、SRVP を Pes として用いる方法も提唱されている(Tedford et al, 2013; Vanderpool et al, 2015)。さらに、mPAP を次の式 ($1.65 \times \text{mPAP} - 7.79$) で変換することで、より正しい Pes が得られるとする報告もある(Tello et al, 2018)。このような背景から、本研究では、Ees/Ea(mPAP)、Ees/Ea(mPAPcalc)、および Ees/Ea(SRVP)を全て算出し、SG カテーテルおよびプレッシャーカテーテルで求めた指標に有意差や系統的誤差がないことを示した。さらに、SG カテーテルおよびプレッシャーカテーテルで求めた Ees/Ea の ICC は、3 つの Ees/Ea すべてにおいて良好であった：Ees/Ea(mPAP) (ICC=0.60) 、Ees/Ea(mPAPcalc) (ICC=0.76) 、Ees/Ea(SRVP) (ICC=0.65)。これは、Ees/Ea が、特に mPAPcalc を Pes として使用した場合に、PH 患者の右室肺動脈連関を反映する正確なパラメータとして使用できることを示している。

Ees/Ea は右室の容積データのみを用いる方法 (Volume method) でも算出が可能である(Brewis et al, 2016)。Brewis らは、Volume method で求めた Ees/Ea (=RVSV/RVESV) が PAH 患者の生存予後の独立した予測因子であったと報告している(Brewis et al, 2016)。しかし、Volume method で求めた Ees/Ea は RVEF が数学的に変換されたものであり [$\text{RVEF}/(1-\text{RVEF})$]、従って RVEF との相関係数も 1.0 となる。さらに、PH 患者では真の Ees/Ea を過小評価すると考えられている(Brewis et al, 2016)。Pressure method と Volume method の精度や臨床的有用性については、更なる検討が必要である。

拡張能の検討

右室圧波形解析で得られる代表的な右室拡張機能指標には、 $\text{dp}/\text{dt-min}$ 、 τ 、 β 、Eed がある(Murch et al, 2015)。これらのうち、 β と Eed は右室の Stiffness を反映し、PH 患者の生存予後や運動耐容能と関連すると報告されている(Rain et al,

2013; Trip et al, 2015; Vanderpool et al, 2015)。本研究では、 β 、Eed いずれも SG カテーテルとプレッシャーカテーテルで得た数値間に有意差はないものの、比例誤差の存在が示唆された。この誤差の原因として、図 1-2 に示した SG カテーテルの右室圧波形でみられる拡張期のノッチの影響が考えられる。同ノッチはそのタイミングから RVEDP に影響することが想定されるが、実際に SG カテーテルで測定した RVEDP (6.6 ± 0.4 mmHg) はプレッシャーカテーテルでの計測値 (4.4 ± 0.3 mmHg) より有意差はないものの高値だった。そのため、SG カテーテル波形から算出した β 、Eed が高い場合には、過大評価されている可能性を考慮する必要があると考えられる。なお、 β と Eed の結果を比較すると、SG カテーテルとプレッシャーカテーテルで得た値は、Eed よりも β の方が近く、ICC も β (0.71) の方が Eed (0.57) よりも高かった。これは、SG カテーテルのデータを使用する場合、右室 Stiffness の評価においては Eed よりも β の方が適切である可能性を示している。

研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、右室機能指標および右室肺動脈連関指標の算出の真のゴールドスタンダードは複数の PV loop を用いる multiple beat method である(Hsu et al, 2016)。しかし本研究では、SG カテーテルで得られたデータの検証に、multiple beat method ではなく、プレッシャーカテーテルで得られた圧データと心臓 MRI の容積データを用いた single beat method を採用した。Single beat method の採用によって、検証に用いた値の精度に問題が指摘されうるが、心臓 MRI の右室容積計測の精度は非常に高いことが複数報告されている(Mooij et al, 2008; Clarke et al, 2012)。また低侵襲にデータを得ることができたため、multiple beat method では不可能と思われる多数例で解析できたことは、single beat method を採用した理由であり、利点と考えられた。第二に、SG カテーテルとプレッシャーカテーテルでの圧測定が同時に行われなかった。しかし、2 つのカテーテルによる測定は連続的に、ほとんどの症例で循環動態が安定した 15 分以内に行われた。また、息止めの方法など圧測定の方法も揃えて行われたため、2 種のカテーテル検査が全く同時に行われなかった影響は限定的と思われる。第三に、73 症例のうち 23 症例で心臓 MRI が実施できなかった。したがって、Ees、 β 、Eed は心臓 MRI を撮像した 50 人のみで計算した。50 名での解析は、既報と比較しても多いものの、全例で施行できなかったことは何らかの選択バイアスの原因となり得ると考えられた。第四に、SG カテーテルとプレッシャーカテーテルは、一部異なる検査者によって行われた。しかし、検査者の違いが圧波形に影響する要素は小さく、今回の研究結果に対しても大きな影響はなかったと考えられる。最後に、本研究は SG カテーテルから得られた右室機能指標および右室肺動脈連関指標の

正確性を検証することのみを目的とした。したがって、SG カテーテルで得られた右室指標の臨床的有用性については、今後、多数の患者を対象とした前向き研究で検討する必要がある。

第 1 章のまとめ

本章では SG カテーテルを用いて算出した右室機能指標および右室肺動脈連関指標の精度を、プレッシャーカテーテルを用いて算出した指標と比較して検証した。右室機能指標および右室肺動脈連関指標に有意差はなく、SG カテーテルを用いて算出した指標を臨床や研究に使用することは可能であると考えられた。ただし、右室 Stiffness 指標で比例誤差の存在が示唆され、その存在に留意することは必要である。SG カテーテルから得られた圧データを用いた右室圧波形・機能解析を、希少疾患群やより細分化した分類など様々な病型で適用することで、その病態理解や予後改善に結びつけられる可能性がある。第 2 章では PH の中でも予後不良である、第 3 群 PH における右室機能解析を SG カテーテルで得た圧波形を用いて施行し、その有無と特徴および臨床的意義を検証する。

第 2 章 肺疾患/低酸素による肺高血圧症の右室機能および右室肺動脈連関障害の特徴と臨床的意義

第 1 節 緒言

本研究の第 1 章では、日常診療で広く用いられる SG カテーテルを用いた右室機能および右室肺動脈連関評価の精度を検証した。その上で、第 2 章では同カテーテルで記録した圧波形を用いて、より多数例でかつ臨床的視点に立つ下記研究を遂行した。

第 3 群 PH 症例の右室機能や右室肺動脈連関を解析対象とした研究は、近年少数みられる(Prins et al, 2019; Piccari et al, 2023; Hilde et al, 2013; Cook et al, 2022; Yogeswaran et al, 2022; Kazmirczak et al, 2023)。これらの既報のほとんどでは心エコー、心臓 MRI、RHC を用いて右室機能を間接的に評価しており、右室機能評価のゴールドスタンダードである PV loop を用いて右室機能および右室肺動脈連関を解析した報告は非常に少ない。その中で、近年 Janowski らは第 3 群 PH 症例の右室機能指標および右室肺動脈連関指標を SG カテーテルと single beat method を用いて算出している(Janowski et al, 2024)。しかし、同報告ではコンダクタンスカテーテルや心臓 MRI による容積データを求めておらず、対象症例数も 24 例と少なく、第 3 群 PH 症例の右室機能および右室肺動脈連関障害の有無や特徴はまだ明らかにされていない。また右室関連指標と症状・予後との関連もまだ解明されていない。

また、第 3 群 PH 症例において肺血管拡張薬の自覚症状や予後への影響を解析した報告は散見されるが(Nathan et al, 2019; Raghu et al, 2013; Nathan et al, 2021; Hinkamp et al, 2021; Maron et al, 2022)、同治療の右室機能への影響に着目した研究は少ない。その中で、本研究者が所属する北海道大学呼吸器内科学教室では、第 3 群 PH 症例 11 例に対して PDE-5i を主とする肺血管拡張療法を行い、治療 3 か月後に肺血行動態の改善や心臓 MRI を用いて計測した右室容積の低下がみられることを報告している(図 2-1)(Sato et al, 2016)。この結果に類似した肺血管拡張療法後の第 3 群 PH 症例の右室機能の改善は他の既報でも示されている(Saggar et al, 2014)。しかし、それらと相反する結果を示した既報もあり(Naud et al, 2023; Farmakis et al, 2021)、第 3 群肺血管拡張療法の右室機能への影響は定まったものはない。一方で、これらの報告では、いずれの報告においても PV loop 解析で得られる右室機能指標および右室肺動脈連関指標の変化を確認してはいない。

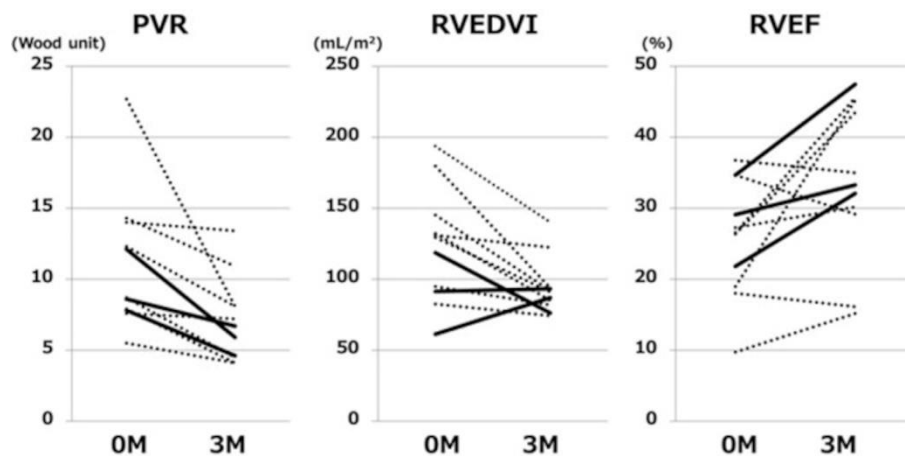


図 2-1. 第 3 群 PH 症例への肺血管拡張薬投与後の PVR および右室指標の変化(Sato et al, 2016)

Changes in pulmonary vascular resistance and magnetic resonance indices during the 3-month follow-up. PVR and RVEDVI decreased and RVEF increased at 3-month follow-up in 11 patients with severe group 3 pulmonary hypertension treated with pulmonary arterial hypertension–approved drug(s). Bold lines indicate the changes in the 3 CPFE or IP patients who received at least 3 months of oxygen treatment and were treated with a PDE-5i alone.

PVR, pulmonary vascular resistance; RV, right ventricular; EDVI, end-diastolic volume index; RVEF, ejection fraction; ILD interstitial lung disease; CPFE combined pulmonary fibrosis and emphysema, PDE-5i, phosphodiesterase-5 inhibitor.

以上を背景に、第 2 章では、第 3 群 PH の右室機能および右室肺動脈連関障害の有無と特徴を明らかにすることとした。また、第 3 群 PH における肺血管拡張療法の右室機能および右室肺動脈連関への影響も評価した。

第2節 方法

対象

2011年8月から2022年11月までの間にPHの診断確定やフォローアップ目的で当科に入院しRHCを含む検査で精査された症例を対象とした。PHの診断は診療時点のEuropean Society of Cardiology/European Respiratory Society または日本の肺高血圧症診断/治療ガイドラインに従って行った(Galiè et al, 2016; Fukuda et al, 2019; Galiè et al, 2009)。上記症例中、PHなし ($mPAP \leq 20$ mmHg) (no-PH)、PAH、第3群PHと診断された症例を解析対象とし、2群、4群、5群PH症例は除外した。

臨床情報の収集

電子カルテをretrospectiveに調査し、診断確定日、病型、診断時のWHO機能分類 (World Health Organization functional class [WHOFC])、brain natriuretic peptide (BNP)、6分間歩行距離 (6-minute walking distance [6MWD])、心臓MRIデータ、RHC結果などを収集した。また、PH症例では、肺血管拡張薬による治療の有無と内容、治療前後の検査値、さらに死亡日および死因を調査した。死因についてはTonelliらおよび我々の既報に準じ、PHのみによる死亡、PHが少なくとも一部関与した死亡、PHが関連しない死亡、不明に分類した(Tonelli et al, 2013; Nakamura et al, 2022)。

心臓MRI

心臓MRIは1.5-Tesla Achieva (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands)で、RHCの前後14日以内に実施し、市販の解析ソフトウェア (Extended MR Work Space ver. 2.6.3, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands)を用いて既報に準じて解析した(Sato et al, 2013; Clarke et al, 2012)。RVEDVおよびRVESVを算出し、RVSVおよびRVEFはそれぞれ $RVSV = RVEDV - RVESV$ および $RVEF = RVSV / RVEDV \times 100\%$ として計算した。心臓MRIとRHCの間に血行動態やPH治療に有意な変化・変更があった場合は検査結果を解析対象から除外とした。詳細は第1章の方法(心臓MRIの項)に記載した。

右心カテーテル検査

RHCはSGカテーテルを用いてガイドラインに準拠した方法で実施した(Galiè et al, 2015)。本検査では、肺動脈圧、PAWP、CO、右室圧、右房圧の順に測定した。COは熱希釈法を用いて測定し、少なくとも3回の測定の平均値を代表値とした。

RHC の方法の詳細は第 1 章の方法(右心カテーテル検査の項)に記載した。

右室機能および右室肺動脈連関指標の算出

SG カテーテルで得た肺動脈および右室圧波形データを csv ファイルとして export し、LabChart Pro® (ADInstruments Sydney Australia) で読み込み、オフラインで解析した。まず安静呼気位の一心周期分の肺動脈および右室圧波形を 1 つずつ選択し、LabChart Pro の自動算出機能を用いて mPAP、RVP-min、RVEDP を測定し、さらに同ソフトウェアを用いて Piso、tau を算出した。Piso は第 1 章の右室機能および右室肺動脈連関の評価の項と同様に、single beat method によって算出した(Bellofiore et al, 2018)。tau は Weiss 法で算出した(Weiss et al, 1976)。交互脈の際は安静呼気位の連続する 2 波形を選択して、得られた値の平均値を代表値として用いた。

Ees、Ees/Ea、 β 、Eed の算出については、Ees と Ees/Ea の計算における Pes として $1.65 \times \text{mPAP} - 7.79$ (Singh et al, 2021)で得られた値を用いて、第 1 章の Ees、Ees/Ea、 β および Eed の計算の項と同様の方法で実施した。

統計解析

得られたデータは、全例および no-PH 群、PAH 群、第 3 群 PH 群の 3 群別にカテゴリ変数は絶対数(%)、連続変数は中央値(四分位範囲)で表した。各指標の群間比較はオッズ比表記または差(95%信頼区間)を用いて行った。また、PAH 群、第 3 群 PH 群では右室機能指標および右室肺動脈連関指標と WHOFC および 6MWD の関連を Spearman の順位相関係数で評価した。観察期間中に死亡した症例では、全死亡および PH 死と PH が少なくとも一部関与した死亡を併せた「PH 関連死」を PAH と第 3 群 PH それぞれで調査し、両群間の差を Kaplan-Meier 曲線、COX 比例ハザード法で比較した。同様に、全死亡・PH 関連死と各ベースライン指標との関連も COX 比例ハザードモデル(単変量解析および年齢・性別補正解析)で解析した。さらに、ベースラインデータ取得後に新規に肺血管拡張薬が用いられた PAH 群および第 3 群 PH 群の症例では、治療前後の各指標の変化を対応のある t 検定で評価した。最後に、第 3 群 PH 群中、診断確定後に新たに肺血管拡張薬投与が開始され、3 カ月以上の継続が確認できた群とそれ以外の群をそれぞれ治療群と非治療群として 2 分し、Kaplan Meier 曲線、Log rank test および COX 比例ハザードモデル(単変量解析および年齢・性別補正解析)で比較した。なお、COX 比例ハザードモデルでは、年齢・性別に、背景肺疾患、mPAP、CO、PVR それぞれを調整因子に加え、ハザード比 (hazard ratio [HR])を算出した。統計解析には JMP Pro version 16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

倫理審査

本研究は当施設の倫理委員会により承認され (016-0461)、1964 年のヘルシンキ宣言とその後の改正に従って実施された。また本研究は後方視的な研究であり、当施設のウェブサイトを通じてオプトアウト方式でインフォームドコンセントを取得した。

第3節 結果

患者背景

解析対象は201例であり、no-PH/PAH/第3群PHはそれぞれ40/93/68例だった。臨床背景を表2-1に示す。3群間の比較で、第3群PH群が最も高齢で、男性比率も最も高かった。病因別の割合では、PAH群では結合組織病によるPAHが33例(35%)と最も高く、第3群PH群では間質性肺疾患(interstitial lung disease [ILD])が31例(46%)と最も高かった。またno-PH群、PAH群、第3群PH群いずれでも強皮症症例がそれぞれ21例(53%)、21例(23%)、13例(19%)含まれていた。肺血管拡張薬はPAH群では49例(53%)、第3群PH群では10例(15%)で用いられ、そのうちそれぞれ33例、5例で併用療法が行われていた。6MWDは第3群PH群でPAH群より低値で、呼吸機能検査でも、%DLCOおよび%DLCO/VAはいずれも第3群PH群でPAH群より低値だった。心臓MRIでは第3群PH群のRVEDV、RVESVはno-PH群より高値、RVEFは3群間で最も低値だった。RHCデータでは、第3群PH群のmPAP、CO/CIはPAH群より低値だったが、PVRは同群と同等だった。

表 2-1. 患者背景

	no-PH	PAH	G3PH	Difference between groups (95%CI)		
				no-PH vs PAH	no-PH vs G3PH	PAH vs G3PH
Number of subjects	40	93	68			
Age (yr)	64 (45-72)	55 (41-67)	68 (59-74)	-6.6 (-12.1--1.0)	5.7 (0.4-11.1)	12.3 (7.8-16.8)
Male, n (%)	10 (25)	17 (18)	40 (59)	0.67 (0.28-1.63) [†]	4.29 (1.81-10.16) [†]	6.39 (3.13-13.04) [†]
BMI (kg/m ²)	21.7 (19.3-23.6)	21.5 (19.6-25.2)	21.8 (19.3-24.4)	0.7 (-0.9-2.2)	0.3 (-1.4-2.0)	-0.4 (-1.9-1.2)
SSc, n (%)	21 (53)	21 (23)	13 (19)	0.26 (0.12-0.58) [†]	0.21 (0.09-0.51) [†]	0.81 (0.37-1.76) [†]
PAH subtype, n (%)						
I/H/D PAH		30 (32)				
CTD-PAH		33 (35)				
PoPH		12 (13)				
CHD-PAH		7 (8)				
PVOD/PCH		11 (12)				
Background lung disease, n (%)						
COPD			15 (22)			
ILD			31 (46)			
CPFE			18 (26)			
others			4 (6)			
Number of PAH-drug used, 0/1/2/3		44/16/11/22	58/5/4/1			
PDE-5i/sGCS, n (%)		35 (38)	10 (15)			0.29 (0.13-0.63) [†]
ERA, n (%)		36 (39)	3 (4)			0.07 (0.02-0.25) [†]
PPA, n (%)		33 (35)	3 (4)			0.08 (0.02-0.29) [†]
WHOFC, 1/2/3/4		13/28/45/4	1/13/38/14			0.5 (0.3-0.8)
6MWD (m)		396 (320-507) ^a	273 (181-352) ^b			-141 (-191--92)
BNP (pg/mL)	24.8 (11.5-54.9) ^d	44.1 (12.6-153.3) ^e	57.7 (16.1-141.4) ^f	180.0 (13.8-345.9)	110.9 (40.2-181.6)	89.8 (-246.7-108.8)
PFT parameters						
VC (L)	2.63 (2.19-3.32) ^h	2.79 (2.36-3.31) ⁱ	2.40 (1.55-3.37) ^j	0.12 (-0.20-0.44)	-0.32 (-0.70-0.06)	-0.44 (-0.77--0.11)
%VC (%)	93.6 (83.5-109.7) ^h	96.5 (82.6-106.7) ⁱ	71.7 (54.0-96.3) ^j	0.6 (-7.3-8.5)	-17.8 (-28.0--7.6)	-18.4 (-27.0--9.9)
FVC (L)	2.57 (2.12-3.33)	2.74 (2.32-3.25) ⁱ	2.34 (1.50-3.27)	0.11 (-0.21-0.43)	-0.34 (-0.72-0.04)	-0.45 (-0.78--0.12)
FEV1.0 (L)	1.96 (1.67-2.63)	1.98 (1.64-2.44) ⁱ	1.47 (1.16-2.03)	0.03 (-0.23-0.29)	-0.53 (-0.79--0.26)	-0.56 (-0.78--0.34)
%FEV1.0 (%)	89.8 (76.9-107.9)	87.9 (72.7-100.2) ⁱ	61.5 (48.7-80.8)	-5.8 (-14.1-2.5)	-28.9 (-38.8--19.6)	-23.1 (-30.2--16.0)
FEV1.0/FVC (%)	75.0 (70.6-84.8)	74.6 (68.6-81.4) ⁱ	74.1 (57.1-84.8)	-1.8 (-5.8-2.3)	-6.6 (-12.9--0.3)	-4.9 (-10.6-0.9)
DLCO (mL/min/mmHg)	11.77 (9.50-14.69) ⁿ	9.90 (6.14-13.23)	2.94 (2.04-5.30) ^o	-2.35 (-4.10--0.60)	-8.32 (-10.01--6.61)	-5.96 (-7.45--4.47)
%DLCO (%)	71.9 (58.7-92.2) ⁿ	53.2 (34.4-65.8)	19.9 (14.0-35.7) ^o	-22.4 (-31.1--13.8)	-49.7 (-58.4--41.0)	-27.2 (-33.8--20.6)
DLCO/VA (mL/min/mmHg/L)	3.33 (2.85-4.75) ⁿ	3.11 (2.13-3.91)	1.26 (0.63-2.32) ^o	-2.24 (-1.41--0.22)	-2.24 (-2.90--1.57)	-1.42 (-1.92--0.92)
%DLCO/VA (%)	75.3 (62.0-109.3) ⁿ	62.2 (44.2-76.2)	24.9 (15.1-50.4) ^o	-23.3 (-36.1--10.5)	-49.3 (-63.3--35.4)	-26.0 (-35.8--16.3)

表 2-1. 患者背景 (続き)

	no-PH	PAH	G3PH	Difference between groups (95%CI)		
				no-PH vs PAH	no-PH vs G3PH	PAH vs G3PH
CMR parameters						
RVEDV (mL)	97.6 (84.0-118.5) ^a	132.3 (111.6-192.5) ^r	137.7 (110.0-167.9) ^s	58.7 (39.0-78.5)	46.2 (28.9-63.4)	-12.5 (-34.3-9.2)
RVESV (mL)	42.7 (31.4-56.9) ^a	74.9 (55-121.3) ^r	90.0 (64.9-119.4) ^s	51.7 (36.0-67.3)	50.9 (37.8-64.1)	-0.7 (-19.1-17.6)
RVSV (mL)	52.6 (45.7-65.5) ^a	55.2 (44.8-71.3) ^r	44.3 (36.0-61.6) ^s	7.1 (-0.3-14.4)	-4.8 (-11.8-2.3)	-11.8 (-18.9--4.7)
RVEF (%)	52.6 (50.5-57.8) ^a	42.7 (33.1-50.9) ^r	34.3 (29.0-40.0) ^s	-13.1 (-17.1--9.2)	-19.9 (-23.9--16.0)	-6.8 (-10.8--2.8)
RHC parameters						
PAWP (mmHg)	8 (6-10)	7 (5-9)	7 (5-10)	-0.5 (-1.5-0.5)	-0.5 (-1.7-0.7)	0.0 (-1.0-1.0)
mPAP (mmHg)	16 (13-18)	35 (28-45)	30 (27-36)	21.9 (19.1-24.8)	16.7 (14.6-18.8)	-5.2 (-8.5--1.9)
RVEDP (mmHg)	6 (4-8)	8 (6-10)	7 (4-9)	1.9 (0.8-2.9)	0.6 (-0.6-2.0)	-1.2 (-2.5-0.1)
RAP (mmHg)	4 (3-5)	5 (3-7) ^u	4 (1-5)	1.3 (0.4-2.2)	-0.3 (-1.4-0.7)	-1.6 (-2.7--0.5)
CO (L/min)	4.6 (4.0-5.4)	4.2 (3.4-5.1)	3.9 (3.3-4.7)	-0.3 (-0.8-0.2)	-0.8 (-1.2--0.4)	-0.4 (-0.9-0)
CI (L/min/m ²)	3.1 (2.7-3.5)	2.8 (2.3-3.2)	2.4 (2.2-3.0)	-0.2 (-0.5-0.0)	-0.5 (-0.7--0.3)	-0.3 (-0.5-0)
PVR (Wood units)	1.7 (1.4-1.9)	5.9 (4.2-10.5)	6.0 (4.6-8.0)	6.3 (5.2-7.4)	5.0 (4.3-5.8)	-1.2 (-2.6-0.1)

PH, pulmonary hypertension; no-PH, without PH; PAH, pulmonary arterial hypertension; G3PH, Group 3 PH; 95%CI, 95% confidence interval; BMI, body mass index; SSc, systemic sclerosis; I/H/D PAH, idiopathic/heritable/drug induced PAH; CTD-PAH, connective tissue disease PAH; PoPH, portopulmonary hypertension; CHD-PAH, congenital heart disease PAH; PVOD/PCH, pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ILD, interstitial lung disease; CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; PDE-5i, phosphodiesterase-5 inhibitor; sGCS, soluble guanylyl cyclase stimulator; ERA, endothelin receptor antagonist; PPA, prostacyclin pathway agent; WHOFC, World Health Organization functional class; 6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; PFT, pulmonary function test; VC, vital capacity; %VC, VC percentage; FVC, forced VC; FEV1.0, forced expiratory volume in one second; %FEV1.0, FEV1.0 percentage; DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; %DLCO, percentage DLCO; VA alveolar volume; CMR, cardiac magnetic resonance; RV, right ventricular; RVEDV, RV end-diastolic volume; RVESV, RV end-systolic volume; RVSV, RV systolic volume; RVEF, RV ejection fraction; RHC, right heart catheterization; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; RVEDP, RV end-diastolic pressure; RAP, right atrial pressure; CO, cardiac output; CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance.

^an=68, ^bn=32, ^cn=185, ^dn=30, ^en=91, ^fn=64, ^gn=175, ^hn=34, ⁱn=86, ^jn=55, ^kn=174, ^ln=85, ^mn=172, ⁿn=33, ^on=53, ^pn=155, ^qn=25, ^rn=81, ^sn=49, ^tn=200, ^un=92, [†]odds ratio (95%CI).

Bold font indicates statistical significance (95%CI not including 0).

各群の右室機能指標および右室肺動脈連関指標を表 2-2 および図 2-2 に示す。第 3 群 PH 群では、no-PH 群と比較して Ees/Ea は有意に低値、 β 、Eed は有意に高値だった。一方、PAH 群との間にはいずれも有意な差はなかった。

表 2-2. 各群の右室機能指標および右室肺動脈連関指標

	no-PH	PAH	G3PH	Difference between groups (95%CI)		
				no-PH vs PAH	no-PH vs G3PH	PAH vs G3PH
Ees (mmHg/mL)	0.43 (0.33-0.62) ^a	0.42 (0.28-0.60) ^b	0.46 (0.26-0.75) ^c	-0.03 (-0.16-0.09)	0.00 (-0.13-0.14)	0.04 (-0.08-0.15)
Ees/Ea	1.56 (1.08-2.26)	0.50 (0.29-0.80)	0.59 (0.27-0.79)	-1.20 (-1.54--0.87)	-1.2 (-1.5--0.9)	0.01 (-0.11-0.13)
tau (msec)	36.9 (26.4-62.0)	40.6 (30.6-50.3)	36.3 (27.7-45.8)	-5.1 (-17.4-7.2)	-10.0 (-21.9-1.8)	-4.9 (-10.9-1.0)
β	0.020 (0.015-0.030) ^a	0.029 (0.021-0.039) ^b	0.035 (0.022-0.049) ^c	0.010 (0.003-0.016)	0.014 (0.007-0.021)	0.004 (-0.002-0.010)
Eed (mmHg/mL)	0.12 (0.07-0.20) ^a	0.18 (0.12-0.32) ^b	0.19 (0.11-0.38) ^c	0.12 (0.05-0.19)	0.11 (0.04-0.17)	-0.01 (-0.09-0.06)

PH, pulmonary hypertension; no-PH, without PH; PAH, pulmonary arterial hypertension; G3PH, Group 3 PH; 95%CI, 95% confidence interval; Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; Eed, end-diastolic elastance.

^an=25, ^bn=81, ^cn=49.

Bold font indicates statistical significance (95%CI not including 0).

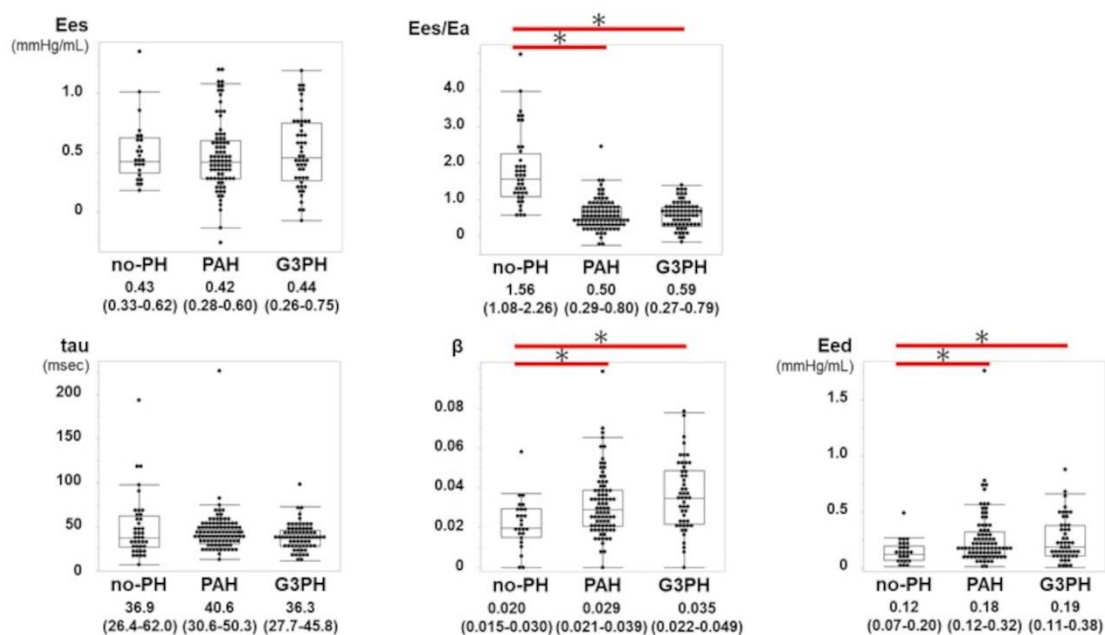


図 2-2. 各群の右室機能指標と右室肺動脈連関指標の比較

* indicates significant difference between two groups.

PH, pulmonary hypertension; no-PH, without PH; PAH, pulmonary arterial hypertension; G3PH, Group 3 PH; Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; Eed, end-diastolic elastance.

右室機能指標および右室肺動脈連関指標と自覚症状、運動耐容能の関連

表 2-3 に各右室機能指標および右室肺動脈連関指標と WHOFC および 6MWD との関連を示した。WHOFC では、PAH 群で Ees/Ea、 β が比較的よい相関 ($|\rho| \geq 0.35$) を認めたが、第 3 群 PH 群ではより弱い相関のみ認められた。また、

6MWDとの相関では、PAH群でEes/Ea、 β との有意な相関があったが、第3群PH群ではいずれの指標でも有意な相関はなかった。

表 2-3. 各群の右室機能指標および右室肺動脈連関指標と WHOFC および 6MWD の関連

	PAH	G3PH
WHOFC		
Ees	0.08 (-0.15-0.30) ^a	0.00 (-0.28-0.29) ^b
Ees/Ea	-0.35 (-0.52--0.15)^c	-0.19 (-0.41-0.05) ^d
tau	0.30 (0.10-0.47)^c	-0.26 (-0.47--0.02)^d
β	0.35 (0.13-0.53)^a	0.10 (-0.19-0.38) ^b
Eed	0.26 (0.04-0.46)^a	0.09 (-0.20-0.37) ^b
6MWD		
Ees	-0.04 (-0.29-0.21) ^e	-0.05 (-0.43-0.35) ^f
Ees/Ea	0.28 (0.05-0.49)^g	0.22 (-0.14-0.53) ^h
tau	-0.21 (-0.43-0.03) ^g	0.18 (-0.18-0.50) ^h
β	-0.30 (-0.51--0.05)^e	-0.25 (-0.58-0.15) ^f
Eed	-0.21 (-0.44-0.04) ^e	-0.36 (-0.66-0.04) ^f

Data are shown as correlation coefficient (ρ) with 95%CI.

PAH, pulmonary arterial hypertension; G3PH, Group 3 pulmonary hypertension; WHOFC, World Health Organization functional class; 6MWD, 6-minute walking distance; Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; Eed, end-diastolic elastance; 95%CI, 95% confidence interval.

^an=78, ^bn=36, ^cn=90, ^dn=47, ^en=62, ^fn=18, ^gn=68, ^hn=21.

Bold font indicates statistical significance (95%CI not including 0).

右室機能指標および右室肺動脈連関指標と予後の関連

予後解析では、1024 (426-2466) 日の観察期間中、PAH群では24例 (26%)、第3群PH群では40例 (59%) が死亡した。死因解析では、全死亡中PAH群では18例 (75%)、第3群PH群では29例 (73%) がPH関連死だった。図 2-3 に PAH群、第3群PH群のKaplan Meier曲線 (A. 全死亡、B. PH関連死) を示す。いずれでも第3群PH群の方がPAH群より不良であり、年齢、性別で補正したHRは全死亡で2.03 [1.11-3.72]、PH関連死で2.21 [1.12-4.39] だった。

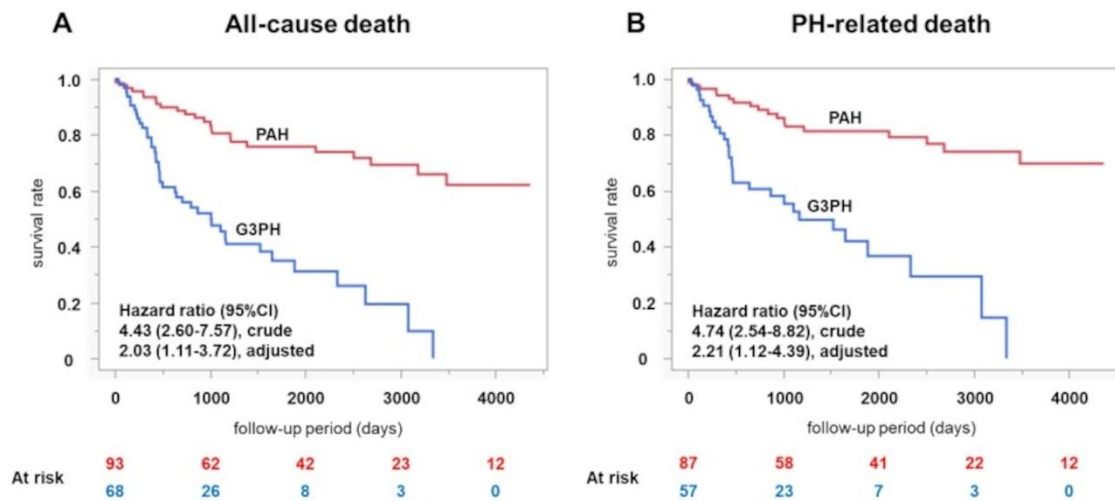


図 2-3. PAH 群と第 3 群 PH 群の(A)全死亡、(B)PH 関連死の Kaplan-Meier 曲線による解析

PH, pulmonary hypertension; PAH, pulmonary arterial hypertension; G3PH, Group 3 PH; 95%CI, 95% confidence interval; adjusted, hazard ratio adjusted for age and sex.

PAH 群と第 3 群 PH 群のそれぞれの死亡に関してベースライン指標の HR を表 2-4 に示した。年齢、性別で補正した HR が有意に高値または低値だったのは、PAH 群では WHOFC、6MWD、BNP、%DLCO、%DLCO/VA、mPAP、CO、CI、PVR であり、第 3 群 PH 群では 6MWD (<165 と ≥ 165 で二分)、RVEDP のみだった。PH 関連死を用いた同様の解析では (表 2-5)、年齢、性別で補正した HR が有意だったのは、PAH 群では WHOFC、6MWD、BNP、%DLCO、%DLCO/VA、mPAP、CO、CI、PVR であり、第 3 群 PH 群では 6MWD (<165 と ≥ 165 で二分)、RVEDP と右房圧のみだった。また、右室機能指標および右室肺動脈連関指標では、PAH 群で Ees/Ea が HR 0.19 [0.03-0.88] で PH 死と関連していたが、第 3 群 PH 群ではいずれの指標も予後との有意な関連はなかった。

表 2-4. PAH 群と第 3 群 PH 群における全死亡に対する各指標の Hazard Ratio

	PAH (n=93) crude	Age- and sex-adjusted	G3PH (n=68) crude	Age- and sex-adjusted
age	1.06 (1.03-1.10)		1.06 (1.02-1.09)	
Sex (male vs female)	1.47 (0.55-3.95)		2.90 (1.36-6.18)	
WHOFC (III/IV vs I/II)	7.99 (2.37-26.88) ^a	6.80 (1.98-23.35) ^a	1.55 (0.65-3.74) ^b	2.25 (0.91-5.61) ^b
6MWD	0.988 (0.979-0.994) ^c	0.989 (0.981-0.997) ^c	0.999 (0.995-1.003) ^d	0.997 (0.992-1.002) ^d
6MWD (<=440 vs >440)	10.11 (1.29-79.20) ^c	5.19 (0.63-42.71) ^c	0.48 (0.06-3.80) ^d	0.89 (0.11-7.13) ^d
6MWD (<=165 vs >165)	NA	NA	1.94 (0.71-5.28) ^d	3.11 (1.03-9.33) ^d
BNP	1.002 (1.001-1.003) ^e	1.002 (1.001-1.003) ^e	1.000 (0.998-1.001) ^f	1.000 (0.998-1.001) ^f
BNP (>=50 vs <50)	13.00 (3.83-44.13) ^e	9.31 (2.68-32.38) ^e	1.64 (0.84-3.21) ^f	1.69 (0.85-3.36) ^f
%DLCO	0.93 (0.90-0.96) ^g	0.95 (0.91-0.98) ^g	0.98 (0.95-1.00) ^h	0.99 (0.96-1.02) ^h
%DLCO/VA	0.95 (0.93-0.96) ^g	0.96 (0.94-0.99) ^g	0.98 (0.96-1.00) ^h	1.00 (0.97-1.02) ^h
Subtype				
I/H/D PAH vs others	0.37 (0.13-1.07)	0.67 (0.22-2.02)	NA	NA
CTD PAH vs others	1.13 (0.50-2.54)	0.97 (0.41-2.26)	NA	NA
COPD vs ILD/CPFE	NA	NA	0.58 (0.75-3.93)	0.62 (0.26-1.46)
CMR parameters				
RVEDV	0.999 (0.991-1.005) ⁱ	0.997 (0.989-1.004) ⁱ	0.999 (0.989-1.008) ^j	1.001 (0.992-1.010) ^j
RVESV	1.002 (0.994-1.007) ⁱ	0.999 (0.991-1.006) ⁱ	1.000 (0.989-1.010) ^j	1.002 (0.990-1.012) ^j
RVSV	0.972 (0.945-0.996) ⁱ	0.982 (0.955-1.006) ⁱ	0.993 (0.969-1.016) ^j	1.001 (0.978-1.024) ^j
RVEF	0.962 (0.926-0.999) ⁱ	0.982 (0.947-1.015) ⁱ	0.986 (0.951-1.021) ^j	0.992 (0.952-1.034) ^j
RHC parameters				
PAWP	1.063 (0.907-1.246)	1.032 (0.883-1.201)	0.895 (0.810-0.986)	0.912 (0.819-1.011)
mPAP	1.030 (1.001-1.059)	1.042 (1.011-1.072)	0.990 (0.954-1.021)	0.996 (0.958-1.031)
RVEDP	1.044 (0.935-1.152) ^k	1.094 (0.975-1.213)	0.874 (0.791-0.962)	0.889 (0.801-0.983)
RAP	1.044 (0.925-1.149)	1.098 (0.967-1.220)	0.888 (0.796-0.986)	0.894 (0.792-1.003)
CO	0.459 (0.301-0.682)	0.494 (0.302-0.767)	0.812 (0.586-1.105)	0.808 (0.547-1.171)
CI	0.287 (0.143-0.551)	0.328 (0.149-0.658)	0.675 (0.391-1.097)	0.847 (0.454-1.517)
PVR	1.133 (1.060-1.206)	1.179 (1.091-1.273)	1.004 (0.929-1.070)	1.018 (0.933-1.098)
PV loop-derived parameters of RV function and RV-PA coupling				
Ees	2.166 (0.411-10.017) ^j	2.399 (0.417-11.869) ^j	2.820 (0.947-8.454) ^j	1.244 (0.341-4.460) ^j
Ees/Ea	0.377 (0.100-1.208)	0.362 (0.089-1.295)	1.347 (0.560-3.192)	1.050 (0.380-2.839)
tau	1.002 (0.986-1.011)	1.005 (0.987-1.015)	0.990 (0.966-1.012)	0.975 (0.947-1.000)
β	397.7 (0.00005-1383415) ^j	0.178 (0.00002-111894) ^j	20396.99 (0.027-987921) ^j	140.842 (0.0009-158068) ^j
β×1000	1.061 (0.785-1.347) ^j	0.983 (0.730-1.280) ^j	1.104 (0.904-1.342) ^j	1.051 (0.840-1.301) ^j
Eed	0.671 (0.051-3.323) ^j	0.320 (0.020-2.850) ^j	0.962 (0.143-5.334) ^j	1.015 (0.117-7.083) ^j

Data are shown as hazard ratio with 95%CI.

PAH, pulmonary arterial hypertension; G3PH, Group 3 pulmonary hypertension; WHOFC, World Health Organization functional class; 6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; %DLCO, percentage diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; VA, alveolar volume; I/H/D PAH, idiopathic/hereditary/drug-induced PAH; CTD-PAH, PAH associated with connective tissue disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ILD, interstitial lung disease; CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; NA, not applicable; CMR, cardiac magnetic resonance; RV, right ventricular; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; SV, stroke volume; EF, ejection fraction; RHC, right heart catheterization; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; RVEDP, RV end-diastolic pressure; RAP, right atrium pressure; CO, cardiac output; CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance; PV loop, pressure-volume loop; PA, pulmonary arterial; Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; Eed, end-diastolic elastance; 95%CI, 95% confidence interval.

^an=88, ^bn=66, ^cn=68, ^dn=32, ^en=91, ^fn=64, ^gn=86, ^hn=53, ⁱn=81, ^jn=49, ^kn=92, ^ln=81.

Bold font indicates statistical significance (95%CI not including 1).

表 2-5. PAH 群と第 3 群 PH 群における PH 関連死に対する各指標の Hazard Ratio

	PAH (n=87) crude	Age- and sex-adjusted	G3PH (n=57) crude	Age- and sex-adjusted
age	1.08 (1.04-1.12)		1.06 (1.02-1.10)	
Sex (male vs female)	1.65 (0.54-5.05)		2.87 (1.25-6.61)	
WHOFC (III/IV vs I/II)	9.92 (2.27-43.32) ^a	8.39 (1.89-37.21) ^a	1.89 (0.56-6.37) ^b	2.70 (0.78-9.35) ^b
6MWD	0.985 (0.975-0.994) ^c	0.989 (0.979-0.997) ^c	0.998 (0.993-1.003) ^d	0.993 (0.983-1.001) ^d
6MWD (<=165 vs >165)	NA	NA	2.65 (0.74-9.51)	4.78 (1.07-21.37)
BNP	1.002 (1.001-1.003) ^e	1.002 (1.001-1.003) ^e	0.9998 (0.9983-1.0010) ^f	1.000 (0.999-1.002) ^f
BNP (>=50 vs <50)	15.71 (3.57-69.09) ^e	10.54 (2.31-48.00) ^e	2.05 (0.93-4.54)	2.40 (1.05-5.50)
%DLCO	0.93 (0.90-0.96) ^g	0.94 (0.90-0.98) ^g	0.96 (0.92-0.99)^h	0.98 (0.94-1.02) ^h
%DLCO/VA	0.95 (0.93-0.97) ^g	0.96 (0.93-0.99) ^g	0.97 (0.94-0.99)^h	0.99 (0.95-1.02) ^h
Subtype				
I/H/D PAH vs others	0.35 (0.10-1.20)	0.65 (0.19-2.30)	NA	NA
CTD PAH vs others	1.29 (0.51-3.28)	1.18 (0.44-3.13)	NA	NA
COPD vs ILD/CPFE	NA	NA	0.57 (0.21-1.51)	0.56 (0.20-1.57)
CMR parameters				
RVEDV	0.998 (0.988-1.004) ⁱ	0.997 (0.987-1.005) ⁱ	1.000 (0.990-1.009) ⁱ	1.002 (0.993-1.011) ⁱ
RVESV	1.001 (0.992-1.007) ⁱ	0.999 (0.989-1.001) ⁱ	1.001 (0.990-1.012) ⁱ	1.002 (0.990-1.013) ⁱ
RVSV	0.960 (0.926-0.990)^j	0.975 (0.938-1.005) ⁱ	0.993 (0.965-1.019) ⁱ	1.006 (0.978-1.031) ⁱ
RVEF	0.957 (0.915-0.999)^j	0.978 (0.937-1.017) ⁱ	0.981 (0.939-1.021) ⁱ	0.992 (0.943-1.043) ⁱ
RHC parameters				
PAWP	1.081 (0.903-1.292)	1.032 (0.871-1.217)	0.891 (0.798-0.993)	0.903 (0.805-1.010)
mPAP	1.038 (1.005-1.071)	1.046 (1.012-1.080)	0.999 (0.962-1.033)	1.001 (0.960-1.039)
RVEDP	1.048 (0.927-1.166)	1.097 (0.965-1.232)	0.862 (0.770-0.963)	0.859 (0.763-0.962)
RAP	1.056 (0.927-1.168)	1.120 (0.974-1.258)	0.881 (0.777-0.993)	0.864 (0.752-0.987)
CO	0.371 (0.223-0.595)	0.370 (0.197-0.651)	0.803 (0.536-1.171)	0.796 (0.486-1.258)
CI	0.192 (0.082-0.423)	0.167 (0.054-0.445)	0.696 (0.361-1.232)	0.892 (0.423-1.754)
PVR	1.157 (1.077-1.240)	1.213 (1.112-1.330)	1.014 (0.930-1.089)	1.027 (0.930-1.120)
PV loop-derived parameters of RV function and RV-PA coupling				
Ees	1.722 (0.245-10.315) ^j	1.715 (0.231-10.626) ^j	2.876 (0.878-9.381) ^j	1.075 (0.247-4.805) ^j
Ees/Ea	0.181 (0.037-0.788)	0.185 (0.033-0.876)	1.393 (0.507-3.743)	0.998 (0.309-3.092)
tau	1.003 (0.985-1.013)	1.006 (0.987-1.018)	0.989 (0.959-1.014)	0.977 (0.945-1.005)
β	380126.8 (0.0006-24081360) ^j	7.992 (0.000002-1960245) ^j	272362.7 (0.025-25825237) ^j	31.999 (0.00004-1984297) ^j
β×1000	1.137 (0.826-1.460) ^j	1.021 (0.732-1.387) ^j	1.133 (0.891-1.442) ^j	1.035 (0.774-1.387) ^j
Eed	1.069 (0.082-4.852) ^j	0.516 (0.025-5.267) ^j	0.898 (0.102-6.061) ^j	0.735 (0.055-6.965) ^j

Data are shown as hazard ratio with 95%CI.

PAH, pulmonary arterial hypertension; G3PH, Group 3 pulmonary hypertension; WHOFC, World Health Organization functional class; 6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; %DLCO, percentage diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; VA, alveolar volume; I/H/D PAH, idiopathic/hereditary/drug-induced PAH; CTD-PAH, PAH associated with connective tissue disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ILD, interstitial lung disease; CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; NA, not applicable; CMR, cardiac magnetic resonance; RV, right ventricular; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; SV, stroke volume; EF, ejection fraction; RHC, right heart catheterization; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; RVEDP, RV end-diastolic pressure; RAP, right atrium pressure; CO, cardiac output; CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance; PV loop, pressure-volume loop; PA, pulmonary arterial; Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; Eed, end-diastolic elastance; 95%CI, 95% confidence interval.

^an=84, ^bn=55, ^cn=65, ^dn=25, ^en=85, ^fn=54, ^gn=81, ^hn=45, ⁱn=76, ^jn=43.

Bold font indicates statistical significance (95%CI not including 1).

肺血管拡張療法による各指標の変化

初回評価後に肺血管拡張薬が新規に用いられフォローアップ評価がなされた症例は PAH 群で 27 例、第 3 群 PH 群で 22 例だった。臨床背景および治療内

容を表 2-6、治療前後の臨床指標の変化を表 2-7 に示す。自覚症状、運動耐容能では、PAH 群では WHOFC、6MWD の改善を認めたが、第 3 群 PH 群ではいずれの改善もなかった。心臓 MRI 指標では、両群で RVEDV、RVESV の低下を認めたが、RVEF の改善は PAH 群でのみ認め第 3 群 PH では認めなかった。PAH 群、第 3 群 PH 群いずれでも、mPAP、CO、CI、PVR などの RHC 指標が有意に改善した (図 2-4)。図 2-5 に治療前後の右室機能指標および右室肺動脈連関指標の変化を示す。PAH 群では、Ees/Ea、tau、 β の改善を認めたが、第 3 群 PH 群ではすべての指標で有意な改善はなかった。

表 2-6. PAH 群および第 3 群 PH 群で肺血管拡張療法が開始されフォローアップされた患者の背景

	PAH	G3PH	Difference mean (95%CI)
n	27	22	
Age (yr)	64 (41-70)	66 (60-74)	9.8 (0.5-19.2)
Male, n (%)	5 (19)	12 (55)	5.28 (1.46-19.06)[†]
PAH subtype, n (%)			
I/H/D PAH	7 (26)		
CTD-PAH	11 (41)		
PoPH	5 (18)		
CHD-PAH	1 (4)		
PVOD/PCH	3 (11)		
Background lung disease, n (%)			
COPD		7 (32)	
ILD		12 (54)	
CPFE		3 (14)	
others		0 (0)	
Number of PAH-drug used, 1/2/3	11/13/3	18/4/0	-0.5 (-0.8--0.2)
Monotherapy, n (%)	11 (41)	18 (82)	0.15 (0.04-0.58)[†]
PDE-5i/sGCS, n (%)	22 (81)	21 (95)	4.77 (0.51-44.33) [†]
ERA, n (%)	20 (74)	5 (23)	0.10 (0.03-0.38)[†]
PPA, n (%)	4 (15)	0 (0)	NA
WHOFC, 1/2/3/4	2/5/17/3	0/4/8/10	0.49 (0.06-0.93)
6MWD (m)	352 (271-399) ^a	221 (160-245) ^b	-147 (-217-76)
BNP (pg/mL)	151.1 (41.2-313.1) ^c	109.9 (22.0-276.4)	-4.0 (-211.8-203.8)

PAH, pulmonary arterial hypertension; G3PH, Group 3 pulmonary hypertension; 95%CI, 95% confidence interval; I/H/D PAH, idiopathic/hereditary/drug-induced PAH; CTD-PAH, PAH associated with connective tissue disease; PoPH, portopulmonary hypertension; CHD-PAH, PAH associated with congenital heart disease; PVOD/PCH, pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ILD, interstitial lung disease; CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema; PDE-5i, phosphodiesterase-5 inhibitor; sGCS, soluble guanylate cyclase stimulator; ERA, endothelin receptor antagonist; PPA, prostacyclin pathway agent; WHOFC, World Health Organization functional class; 6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide.

^an=20, ^bn=11, ^cn=26, [†]odds ratio (95%CI).

Bold font indicates statistical significance (95%CI not including 0).

表 2-7. PAH 群および第 3 群 PH 群の未治療症例に対して肺血管拡張療法開始前後での各指標の変化

	PAH (n=27)			G3PH (n=22)		
	Before	After	Difference, mean (95%CI)	Before	After	Difference, mean (95%CI)
WHOFC (1/2/3/4)	2/5/17/3	3/15/9/0	-0.6 (-0.8--0.3)	0/4/8/10	0/3/11/7	0 (-0.4-0.3)
6MWD (m)	352 (271-399) ^a	390 (345-466) ^a	62 (33-91)	221 (160-245) ^b	276 (191-343) ^c	59 (-14-131)
BNP (pg/mL)	151.1 (41.2-313.1) ^d	40.1 (12.7-83.5) ^e	-197.3 (-352.3--42.4)	109.9 (22.0-276.4)	34.8 (15.4-137.2)	-126.6 (-257.5-4.3)
CMR parameters						
RVEDV (mL)	140.4 (110.6-174.6) ^d	127.1 (105.7-161.2) ^f	-26.6 (-46.7--6.5)	134.4 (109.7-190.1) ^g	121.5 (103.6-149.7) ^h	-23.0 (-45.6--0.4)
RVESV (mL)	81.1 (59.2-124.3) ^d	69.2 (46.3-91.5) ^f	-31.5 (-51.2--11.8)	99.6 (61.2-129.1) ^g	79.7 (65.1-96.0) ^h	-17.4 (-34.4--0.3)
RVSFV (mL)	48.8 (35.7-67.7) ^d	59.9 (46.2-67.0) ^f	4.8 (-2.3-12.0)	52.2 (35.7-68.2) ^g	45.8 (34.8-57.7) ^h	-5.7 (-16.5-5.1)
RVEF (%)	35.8 (26.1-49.8) ^d	46.7 (41.0-51.8) ^f	8.3 (3.6-13.1)	34.7 (27.7-40.9) ^g	36.9 (32.1-45.3) ^h	1.2 (-3.9-6.3)
RHC parameters						
mPAP (mmHg)	42 (30-50)	28 (25-34)	-12 (-16--8)	35 (32-43)	32 (25-38)	-5 (-9--1)
CO (L/min)	3.60 (2.94-4.09)	4.34 (3.73-5.32)	1.15 (0.77-1.54)	3.51 (3.09-4.19)	4.26 (3.31-4.682)	0.45 (0.11-0.79)
CI (L/min/m ²)	2.34 (1.89-2.77)	2.85 (2.56-3.51)	0.72 (0.47-0.96)	2.37 (1.94-2.61)	2.60 (2.39-2.82)	0.27 (0.06-0.48)
PVR (Wood units)	10.7 (5.8-13.0)	4.04 (3.31-6.61)	-5.4 (-6.9--3.9)	7.7 (5.4-10.8)	5.27 (3.71-8.14)	-2.4 (-3.8--1.0)
PV loop-derived parameters of RV function and RV-PA coupling						
Ees (mmHg/mL)	0.47 (0.35-0.69) ^d	0.46 (0.31-0.75) ^f	0.01 (-0.14-0.16)	0.43 (0.26-0.68) ⁱ	0.53 (0.28-0.67) ^h	0.09 (-0.12-0.29)
Ees/Ea	0.43 (0.28-0.60)	0.63 (0.48-0.82)	0.19 (0.03-0.35)	0.44 (0.20-0.59) ^j	0.49 (0.22-0.79)	0.07 (-0.08-0.20)
tau (msec)	46.4 (37.0-51.6)	38.0 (25.4-45.0)	-8.4 (-15.6--1.3)	36.4 (27.5-45.1)	37.4 (28.2-47.4)	-1.8 (-10.9-7.4)
β	0.038 (0.027-0.050) ^d	0.029 (0.022-0.036) ^f	-0.009 (-0.016--0.001)	0.036 (0.022-0.048) ^g	0.042 (0.025-0.061) ^h	0.012 (-0.006-0.029)
Eed (mmHg/mL)	0.22 (0.16-0.50) ^d	0.20 (0.12-0.23) ^f	-0.13 (-0.28-0.03)	0.19 (0.12-0.48) ^g	0.35 (0.13-0.48) ^h	0.08 (-0.07-0.27)

PAH, pulmonary arterial hypertension; G3PH, Group 3 pulmonary hypertension; 95%CI, 95% confidence interval; WHOFC, World Health Organization functional class; 6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; CMR, cardiac magnetic resonance; RV, right ventricular; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; SV, stroke volume; EF, ejection fraction; RHC, right heart catheterization; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; CO, cardiac output; CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance; PV loop, pressure-volume loop; PA, pulmonary arterial; Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; Eed, end-diastolic elastance.

^an=20, ^bn=11, ^cn=8, ^dn=26, ^en=25, ^fn=24, ^gn=16, ^hn=19, ⁱn=15, ^jn=21.

Bold font indicates statistical significance (95%CI not including 0).

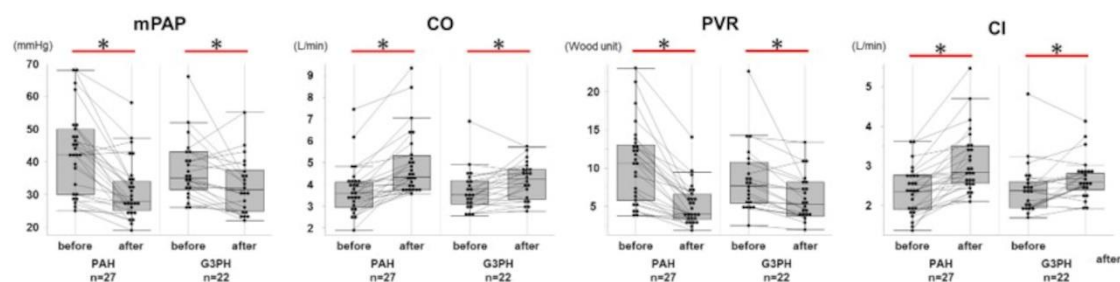


図 2-4. PAH 群および第 3 群 PH 群の肺血管拡張療法前後での血行動態指標の変化

PAH と G3PH のいずれにおいても、肺血管拡張療法により代表的な血行動態指標は有意に改善した。

* indicates significant difference before and after treatment.

PAH, pulmonary arterial hypertension; PH, pulmonary hypertension; mPAP, mean pulmonary pressure; CO, cardiac output; CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance; G3PH, Group 3 PH.

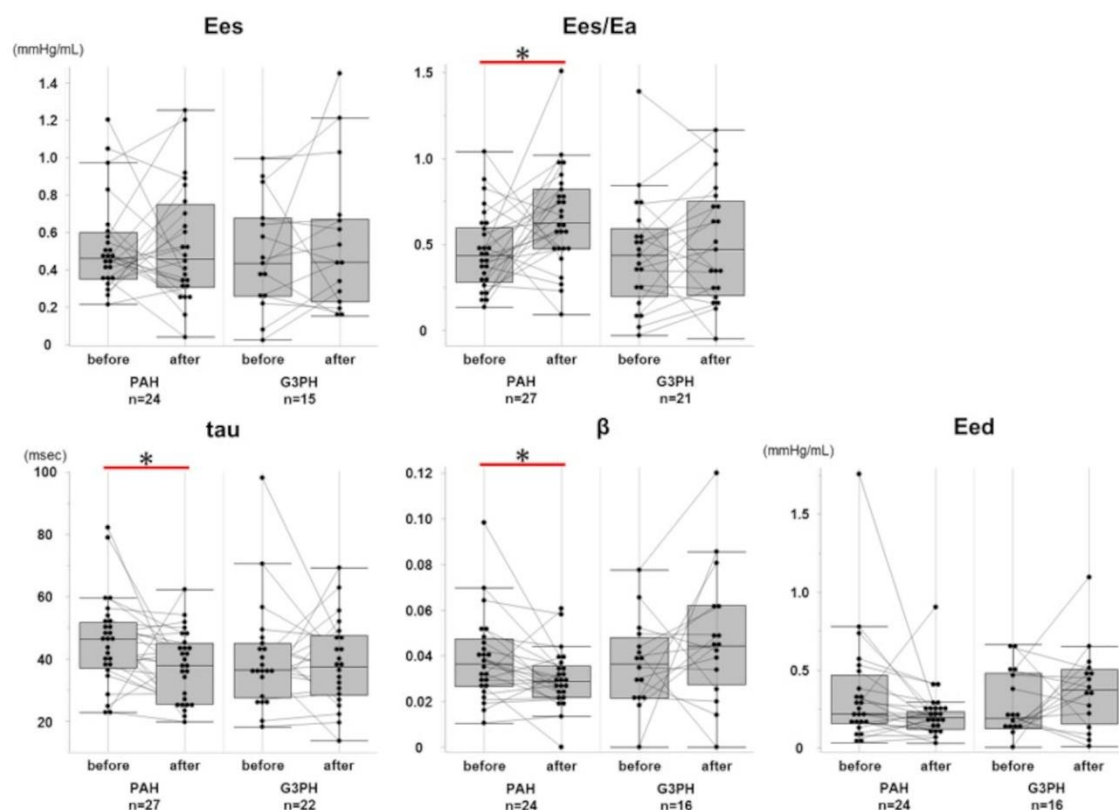


図 2-5. PAH 群と第 3 群 PH 群の治療前後での右室機能指標および右室肺動脈連関指標の変化

肺血管拡張薬の投与により PAH では Ees/Ea、 β および Eed の改善を認めたが、G3PH ではいずれの指標でも改善を認めなかった。

* indicates significant difference before and after treatment.

PAH, pulmonary arterial hypertension; G3PH, Group 3 pulmonary hypertension; Ees, end-systolic elastance; Ea, effective arterial elastance; Eed, end-diastolic elastance.

第 3 群 PH 群における肺血管拡張療法の予後への影響

ベースラインで肺血管拡張薬未使用の第 3 群 PH 症例全 58 例中、28 例 (48%) が診断後に肺血管拡張薬による 3 カ月以上の治療を受けていた。図 2-6 に治療群、非治療群の全死亡 (A)、PH 関連死 (B) の予後曲線を示した。治療群の予後は非治療群より良好で (Log rank test, $p < 0.01$ [全死亡]; $p < 0.01$ [PH 関連死])、Cox 比例ハザードモデルでも、治療群の全死亡、PH 関連死に対する HR はそれぞれ 0.25 [0.12-0.53]、0.25 [0.10-0.61] と低値だった。年齢・性別で補正した解析でもそれぞれ 0.33 [0.16-0.70]、0.32 [0.13-0.76] と有意に低値だった。さらに、年齢性別に背景肺疾患、mPAP、CO、PVR を加えて補正した解析でも全死亡に対する HR はそれぞれ 0.29 [0.13-0.64] (背景肺疾患で補正)、0.26 [0.11-0.64] (mPAP で補正)、0.28 [0.13-0.62] (CO で補正)、0.25 [0.11-0.59] (PVR で補

正) と低かった。また、PH 関連死に対する HR でも同様の結果 (0.27 [0.11-0.70] (背景肺疾患で補正)、0.24 [0.09-0.66] (mPAP で補正)、0.31 [0.12-0.75] (CO で補正)、0.25 [0.10-0.65] (PVR で補正)) だった。

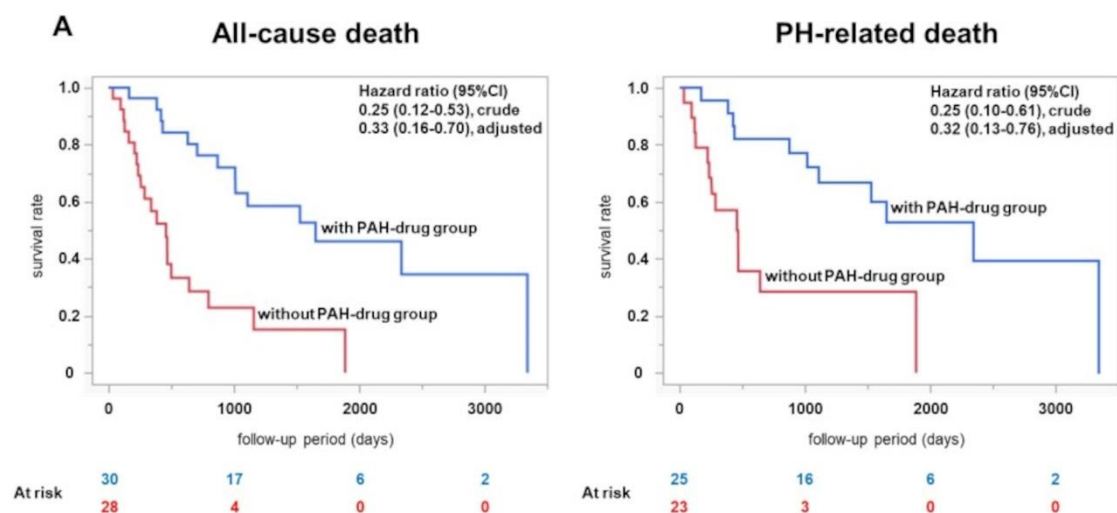


図 2-6. 第 3 群 PH 群で 3 か月以上肺血管拡張療法を実施した群とそうでない群の(A)全死亡(B)PH 関連死に対する Kaplan-Meier 曲線による解析

G3PH の中で、肺血管拡張薬による 3 か月以上の治療を受けていた群では、全死亡と PH 関連死のいずれにおいても有意な生存期間の延長が認められた。COX 比例ハザードモデルによる単変量解析および年齢と性別で調整した多変量解析でも同様の結果が得られた。

PH, pulmonary hypertension; PAH, pulmonary arterial hypertension; 95%CI, 95% confidence interval; adjusted, hazard ratio adjusted for age and sex.

第4節 考察

結果のまとめ

本研究は、no-PH、PAH、第3群 PH の3群の右室収縮/拡張能および右室肺動脈連関障害を調査した単施設後ろ向きコホート研究であり、主要な結果は以下の4点である。①第3群 PH 群では no-PH 群と比較し右室 stiffness 指標は高値、右室肺動脈連関指標が低値だった、②第3群 PH 群と PAH 群の2群間では右室機能指標および右室肺動脈連関指標全てで差はなかった、③第3群 PH 群ではいずれの右室機能指標および右室肺動脈連関指標も症状や予後と関連しなかった、④第3群 PH 群では肺血管拡張薬を投与しても右室機能指標および右室肺動脈連関指標の改善はなかった。本研究は、第3群 PH 症例の右室機能および右室肺動脈連関を心臓 MRI と single beat method を用いて、これまでで最も多数症例で評価した研究である。結果、第3群 PH では PAH に類似した右室機能および右室肺動脈連関障害を認めるものの、同障害と症状や予後との関連や肺血管拡張薬に対する反応性はない、あるいは PAH よりも弱かった。第3群 PH では、同群に特徴的な右室機能および右室肺動脈連関障害を呈していると考えられ、これは第3群 PH の病態の正しい理解や罹患症例の QOL と予後改善を達成する上で重要と考えられた。

第3群 PH での右室機能および右室肺動脈連関障害

第3群 PH の右室機能および右室肺動脈連関は心エコーや心臓 MRI を用いた研究がほとんどであり(Prins et al, 2019; Piccari et al, 2023; Hilde et al, 2013; Cook et al, 2022; Yogeswaran et al, 2022; Kazmirczak et al, 2023)、本研究で算出した PV loop 解析による右室機能および右室肺動脈連関指標を用いた報告は極めて少ない。その中で、最近 Janowski らは24名の第3群 PH 症例の Ees を算出し、PH なし群と同等との結果を報告した(Janowski et al, 2024)。この研究と比較し、本研究はより多数例を解析対象としたが、Ees が no-PH と同等という点では Janowski らの報告と一致していた。一方、Janowski らの報告では、第3群 PH の β 、Eed は PH なし群と差がなかったが、本研究ではいずれも no-PH より有意に高値だった。結果の相違の理由としては、本研究の方がより多数の症例を対象としており検出力が高かった可能性のほか、Janowski の研究では RVEDV を全例で 250 mL と仮定して両指標を算出しているが、本研究では心臓 MRI で実測した値を用いた、など指標の算出方法の相違の影響が考えられる。また、Ees/Ea についても、第3群 PH での値を右室圧波形を用いて算出したのは、Janowski らの報告と我々の報告のみと思われる。結果については、前者では PH なし群と差がなかったが、

本研究では第3群 PH 群で有意に低値だった。本研究では第3群 PH の Ees/Ea は、no-PH の約 1/3 と低く、no-PH、第3群 PH いずれの症例数も既報より多いことから第3群 PH でも PAH 同様に右室肺動脈連関が障害されている可能性は高いと推測された。

非侵襲的手法による第3群 PH の右室機能評価

近年、心エコーや心臓 MRI を用いた非侵襲的な右室機能評価方法が進歩し、第3群 PH を対象とした解析結果も多く報告されている。例えば、収縮運動を反映する指標として、心エコーでは右室面積変化率、TAPSE、三尖弁輪収縮期最大移動速度、右室長軸ストレイン、心臓 MRI では RVEF の解析結果が報告されている (Santoro et al, 2022; Kato et al, 2015; Hilde et al, 2013)。多くの研究ではそれらの指標が低下しており、本研究でも第3群 PH の RVEF は no-PH より低値であった。これらの指標は Ees と異なり、右室の「固有」収縮能を反映するものではないが、第3群 PH では右室収縮運動が低下していることを示唆するものである。一方、右室肺動脈連関については、心エコーあるいは心臓 MRI による評価で ILD、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease [COPD]) いずれでも障害されているとする報告はあるものの (Santoro et al, 2022; Oganessian et al, 2021)、これらの研究対象は PH 非合併症例であった。また COPD-PH や ILD-PH と特発性 PAH の右室肺動脈連関を心エコーで比較した報告はあるが (Tello et al, 2019b)、対照群は非 PH 症例ではなかった。以上より、非侵襲的な方法を採用した既報を含めても、本研究で確認された第3群 PH の右室肺動脈連関障害の報告は希少であり、臨床的にも重要と考えられる。

第3群 PH と PAH の右室機能および右室肺動脈連関の比較

第3群 PH と PAH の右室機能や右室肺動脈連関を比較した報告は極めて稀であるが、その中で Janowski らは Ees、 β 、Eed、Ees/Ea のいずれでも 2 群間に差がないと報告しており (Janowski et al, 2024)、本研究ではより多くの症例で解析をしたが、2 群間に差のあった指標はなかった。

ただし、興味深いことに本研究では第3群 PH の mPAP は PAH よりも有意に低かった。これは第3群 PH では、PAH と比較して、より軽度の後負荷でも右室機能や右室肺動脈連関が障害されていることを示唆した。その理由として、第3群 PH に特徴的とも言える肺疾患の物理的影響や炎症、喫煙、低酸素などが後負荷上昇とは別の機序で右室機能や右室肺動脈連関に影響を及ぼしているのかもしれない。さらに性別や年齢が右室機能や右室肺動脈連関に影響するとの報告もある (Tello et al, 2020; Kawut et al, 2011; Grassow et al, 2024; Kazmirczak et al, 2023;

Foppa et al, 2016; Vriza et al, 2021; Jani et al, 2024)。本研究では第3群 PH の方が PAH 群より高齢男性が多く、これが PAH と第3群 PH の右室機能や右室肺動脈連関の比較結果に影響をもたらした可能性も否定できない。第3群 PH、PAH いずれにおいても、群に特徴的な右室機能、右室肺動脈連関障害については、患者特性に留意した対象の選定や統計解析が重要と思われる。

自覚症状・運動耐容能と右室機能および右室肺動脈連関の関連

第3群 PH において PV loop 解析で求めた右室機能指標および右室肺動脈連関指標と自覚症状や運動耐容能との関連を直接調べた研究は我々が検索した範囲ではなかった。その中で、本研究では、PV loop 解析で求めた右室機能指標および右室肺動脈連関指標と症状や運動耐容能との間に関連はなかった。一方、PAH では右室拡張能や右室肺動脈連関障害が自覚症状や運動耐容能と関連するという報告が複数ある(Rain et al, 2013; Hsu et al, 2020; Richter et al, 2020; Tello et al, 2019a)。本研究でも PAH において、 β や Ees/Ea と WHOFC や 6MWD との間に相関があった。これらは第3群 PH と PAH では右室機能や右室肺動脈連関と症状との関連が異なることを示唆した。ただし、両群では年齢、性別、合併症や背景疾患が大きく異なり、単純な比較は困難な可能性がある。本研究結果のみで、すべての第3群 PH 症例において右室機能および右室肺動脈連関と症状や運動耐容能との関連を否定することはできず、さらなる検討が必要である。

予後と右室機能および右室肺動脈連関の関連

第3群 PH では PV loop 解析による右室機能指標および右室肺動脈連関指標と予後の関連を報告した研究は我々が調べた範囲ではなかった。本研究では、これらの指標と予後の関連は全く認めなかった。対照的に、PAH では拡張能 (Eed) や右室肺動脈連関 (Ees/Ea) が予後と関連することが複数の研究で報告されており(Trip et al, 2015; Hsu et al, 2020; Richter et al, 2020; Swift et al, 2017; Brewis et al, 2016; Nie et al, 2019)、本研究でも Cox 比例ハザードモデルにて Ees/Ea が PH 関連死と関連していた。第3群 PH でも PAH と同様に右室機能および右室肺動脈連関障害が予後と関連すると想定していたが、本研究の結果からは、統計学的パワーが十分でないことや背景因子のばらつきは考慮すべきだが、少なくとも PAH と比較すると第3群 PH では右室機能および右室肺動脈連関障害と予後との関係は弱いことが示唆された。第3群 PH では、PAH と比較し右心不全死が少なく、肺疾患そのものによる死亡が多いとの報告があり(Nakamura et al, 2022)、これが本研究で第3群 PH の右室関連指標と予後との間に関連がなかった一要因かもしれない。ただし、同報告では一部の第3群 PH 症例は右心不全死を来すことが報告

されており、第 3 群 PH 症例の予後を改善するために同群症例の右室機能や右室肺動脈連関と予後の関連に関しては更なる研究が必要である。

肺血管拡張薬による右室機能および右室肺動脈連関の変化

本研究では、第 3 群 PH に対する肺血管拡張薬投与後に、PV loop 解析で求めた右室機能指標および右室肺動脈連関指標は有意に改善しなかった。我々が調べた範囲では肺血管拡張薬投与によるこれらの指標の変化に関する報告は本研究が初めてである。肺血管拡張療法が日常臨床で得られる第 3 群 PH 症例の右室機能関連指標に与える影響に関する研究結果は様々だが(Sato et al, 2016; Saggar et al, 2014; Naud et al, 2023; Farmakis et al, 2021)、本研究結果に基づく肺血管拡張療法は第 3 群 PH 症例の右室機能および右室肺動脈連関を確実に改善させるものではないことが示唆された。一方、PAH では、 β や Eed などの拡張能指標は血管拡張薬によって低下することが複数の報告で示されており(Vanderpool et al, 2017; Vanderpool et al, 2022; Vanderpool et al, 2023; Wessels et al, 2022; Tello et al, 2022)、Ees/Ea については、動物や人を対象とした研究で肺血管拡張薬により Ees/Ea が改善(上昇)したという報告(Vanderpool et al, 2022; Tello et al, 2022; Kerbaul et al, 2007; Wauthy et al, 2003)、しなかったとする報告(Vanderpool et al, 2017; Vanderpool et al, 2023; Wessels et al, 2022; Tello et al, 2022)、が混在している。本研究では PAH において血管拡張薬投与後に β と Ees/Ea は軽度ながら有意に改善し、PAH における右室 stiffness や右室肺動脈連関の障害は一部可逆的である可能性が示唆された。ここで、PAH と同程度の右室機能および右室肺動脈連関障害があり、PAH と同様に肺血管拡張療法により mPAP や PVR が有意に改善していたにもかかわらず、第 3 群 PH では右室機能指標および右室肺動脈連関指標が改善しなかったのは興味深い結果であった。この相違の理由として、第 3 群 PH では PAH より高齢であったこと、背景肺実質疾患や低酸素血症の存在などが推測されるが、詳細についてはさらなる検討が必要と考えられる。

第 3 群 PH における血管拡張療法の意義

本研究では、第 3 群 PH において右室機能および右室肺動脈連関と予後との間に関連はなかった。しかし、予後と関連する因子を探索する中で、肺血管拡張療法の有無が予後と有意な関連を示すことが示された。本研究で、肺血管拡張療法は第 3 群 PH の右室機能や右室肺動脈連関を改善させなかったが、mPAP、CO、PVR はいずれも改善しており、血管拡張薬が右室機能や右室肺動脈連関とは別のメカニズムで第 3 群 PH の予後を改善させた可能性があるかもしれない。た

だし、既報ではアンブリセンタン(Raghu et al, 2013)、リオシグアト(Nathan et al, 2019)は予後をむしろ悪化させ、PDE-5i でも明らかな予後改善効果は証明されていない(Behr et al, 2019; Behr et al, 2021)。しかし、動物実験では PDE-5i が肺に対する抗炎症作用を有するとする報告(Mokry et al, 2017)、あるいは特定の PPA が ILD-PH 症例の肺機能を改善させたとする報告もあることから(Nathan et al, 2021)、肺血管拡張薬が未知の機序により第 3 群 PH 症例の予後改善に寄与する可能性は否定できない。この点については今後の研究が望まれる。

研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に本研究での右室機能指標および右室肺動脈連関指標の算出には SG カテーテルによる圧波形と心臓 MRI による容積データを用いた single beat method を使用しており、ゴールドスタンダードであるプレッシャーカテーテルとコンダクタンスカテーテルで同時に測定した圧・容積データによる multiple beat method を使用していない(Kass et al, 1987)。しかし、本研究で用いた MRI による容積データを用いた single beat method の精度、および SG カテーテルによる圧波形から得られる右室機能指標および右室肺動脈連関指標とプレッシャーカテーテルから得られる右室機能指標および右室肺動脈連関指標の良好な相関は証明されている(Sanz et al, 2012; Shima et al, 2022)。また本研究で採用した方法は侵襲が小さいために、既報よりも多数例を組み込んだ本研究のアドバンテージと考えられた。第二に、症例数が十分に多くなく、背景疾患別の解析など詳細な統計学的解析ができなかった。PAH、第 3 群 PH いずれでも背景疾患ごとに病態が異なる可能性がある点には留意すべきであろう。しかし、第 3 群 PH は他群の PH と異なる共通点を持つことも事実であり、その上で今後症例を増やし、ILD、COPD、気腫合併肺線維症など病型別の解析を行うことを予定している。第三に no-PH 群には強皮症や軽度の肺疾患や心血管疾患を有する症例が含まれ、対象群として適切ではない面があった。また、第 3 群 PH 群に対する理想的な対照群は、PH を合併していない ILD や COPD 症例と考えられる。しかし全くの健常者、あるいは PH 合併の可能性が低い肺実質疾患症例の多数に RHC を行うのは倫理的あるいは実臨床では困難であり、本研究では少なくとも RHC で PH を確実に否定できた症例を対照群とした。第四に ILD-PH に対する新しい治療であるトレプロスチニルの吸入薬の使用症例は含まれていなかった。同治療は今後多くの症例で使用されることが見込まれ(Waxman et al, 2021)、今後同治療と右室機能や右室肺動脈連関との関連を検証する必要がある。最後に、本研究は単施設、後ろ向きの研究であり、選択バイアスの可能性は否定できない。この点については現在多施設での前向き研究を施行中であり(Tsujino et al, 2024)、今後第 3 群 PH におけ

る右室機能および右室肺動脈連関障害の有無や意義について更に解析を進める予定である。

第2章のまとめ

本章では第3群 PH の右室機能および右室肺動脈連関の有無と特徴および臨床的意義を評価した。第3群 PH 群では no-PH 群と比較して収縮能で差を認めなかったが Stiffness 指標が高値で右室肺動脈連関指標は低値であった。一方、PAH 群とはいずれの指標も差を認めなかった。右室機能指標および右室肺動脈連関指標は自覚症状や運動耐容能および予後とは関連せず、肺血管拡張療法による改善も認めなかった。第3群 PH での右室機能障害は PAH と同様に認められるが、その臨床的意義は PAH と異なることが示唆された。第3群 PH の中でも背景疾患や病型による差が存在する可能性があり、今後より多くの症例や細分化した分類での解析が必要である。

結論

PH 患者において右室機能は重要であり、そのゴールドスタンダードとなる指標は PAH や CTEPH で評価され臨床的意義が示されている。しかし、その指標の算出は患者への負担やコストから広くは実施されておらず、予後不良な第 3 群 PH での評価はほとんどなされていないのが現状である。

本研究では、第 1 章で SG カテーテルと心臓 MRI のデータを用いて右室機能指標および右室肺動脈連関指標を比較的簡便に算出する方法の精度を検証した。その結果に基づき、第 2 章では第 3 群 PH の右室機能および右室肺動脈連関を no-PH や PAH と比較することでその障害の有無や特徴および臨床的意義を検証した。

本研究で得られた主な新知見は以下の通りである。

- ・SG カテーテルから得られた圧データを元とした右室機能指標および右室肺動脈連関指標はプレッシャーカテーテルから得られた指標と有意差はなく、良好な相関が確認された。
- ・右室 Stiffness 指標である β と Eed では、SG カテーテルとプレッシャーカテーテルで得た指標の間に比例誤差の可能性があり、得られた値が大きい場合には過大評価の可能性を考慮する必要がある。
- ・第 3 群 PH 患者では、no-PH 患者と比して右室収縮能は保たれるが、右室拡張能に含まれる Stiffness と右室肺動脈連関が障害されていた。これらの障害の有無と特徴は、PAH 患者でみられるものと概ね一致していた。
- ・第 3 群 PH 患者では、右室機能および右室肺動脈連関の障害と運動耐容能や予後との関連はなかった。また、同疾患患者では、肺血管拡張療法による右室機能および右室肺動脈連関の改善もなかった。いずれも PAH では有意な関連や改善がみられ、2 群間の相違として重要と考えられた。

SG カテーテルを用いて算出される右室機能指標および右室肺動脈連関指標を臨床および研究で利用することで、コストや侵襲が抑えられ、より多数例での評価が可能となる。希少疾患群やより細分化した分類などを含む様々な病型で右室機能解析を実施し、その評価に基づく病態の理解、予後予測、薬物・侵襲的治療の影響の解析を進めていくことが今後の展望として想定される。

また、今回の解析では第 3 群 PH の右室機能や右室肺動脈連関障害の臨床的意義は示されなかったが、実臨床では右心不全死を来す症例や肺血管拡張療法の効果を享受する症例を経験する。第 3 群 PH の中でも右室機能や右室肺動

脈連関が、QOL、症状、予後と関連するサブセットが存在する可能性は否定できず、今後多数例を解析する中で、そのサブセットの同定やそのサブセットでの右室機能および右室肺動脈連関の臨床的意義の検討や臨床応用が期待される。多数例での解析に向けて、2023 年 10 月から北海道内の 3 医育大学で多施設前向き研究を開始しており、そこで集積される症例を含めることで解析対象を増やし、細かく分類した上での解析を進める予定である。

さらには、CTEPH においても PAH と右室機能の差が示され(Braams et al, 2021)、右室機能と自覚症状(Axell et al, 2017)、治療効果(Roller et al, 2022)との関連が示されているように、PH 全体を見渡しても疾患群や病型によってその特徴や臨床的意義は異なることが示唆されている。右室機能解析の対象疾患群をより拡張して、PH 各群での右室機能の共通点や差を明らかにすることで、治療方針の選定や予後予測に応用され、より良い予後につながっていくことが望まれる。

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呼吸器内科学教室教授である今野哲先生に深謝申し上げます。また、本研究において直接のご指導を賜りました、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特任教授である辻野一三先生に深謝申し上げます。

また、カテーテル検査に立ち会い・ご協力いただいた臨床検査技師の皆様、心臓 MRI 解析のご指導・ご協力いただいた北海道大学病院放射線診断科の常田慧徳先生、統計解析に際しご指導いただいた北海道大学大学院医学研究院医学統計学教室准教授の横田勲先生、に感謝申し上げます。

さらに、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室の皆様、特に、PH 診療とともに携わりご指導いただいた旧循環・代謝グループの先生方に厚く御礼申し上げます。そして、本研究にご協力いただいたすべての患者様に感謝の意を表します。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Axell RG, Messer SJ, White PA, McCabe C, Priest A, Statopoulou T, Drozdzyńska M, Viscasillas J, Hinchey EC, Hampton-Till J, et al (2017) Ventriculo-arterial coupling detects occult RV dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. *Physiol Rep* 5, e13227.

Bachman TN, Bursic JJ, Simon MA and Champion HC (2013) A Novel Acquisition Technique to Utilize Swan-Ganz Catheter data as a Surrogate for High-fidelity Micromanometry within the Right Ventricle and Pulmonary Circuit. *Cardiovasc Eng Technol* 4, 183-191.

Behr J, Kolb M, Song JW, Luppi F, Schinzel B, Stowasser S, Quaresima M and Martinez FJ (2019) Nintedanib and Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right Heart Dysfunction. A Prespecified Subgroup Analysis of a Double-Blind Randomized Clinical Trial (INSTAGE). *Am J Respir Crit Care Med* 200, 1505-1512.

Behr J, Nathan SD, Wuyts WA, Mogulkoc Bishop N, Bouros DE, Antoniou K, Guiot J, Kramer MR, Kirchgaessler KU, Bengus M, et al (2021) Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 9, 85-95.

Bellofiore A, Vanderpool R, Brewis MJ, Peacock AJ and Chesler NC (2018) A novel single-beat approach to assess right ventricular systolic function. *J Appl Physiol* (1985) 124, 283-290.

Braams NJ, van Leeuwen JW, Vonk Noordegraaf A, Nossent EJ, Ruigrok D, Marcus JT, Bogaard HJ, Meijboom LJ and de Man FS (2021) Right ventricular adaptation to pressure-overload: Differences between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 40, 458-466.

Brewis MJ, Bellofiore A, Vanderpool RR, Chesler NC, Johnson MK, Naeije R and Peacock AJ (2016) Imaging right ventricular function to predict outcome in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 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. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284, H1625-30.

Cicchetti F, Beach TG and Parent A (1998) Chemical phenotype of calretinin interneurons in the human striatum. *Synapse* 30, 284-97.

Clarke CJ, Gurka MJ, Norton PT, Kramer CM and Hoyer AW (2012) Assessment of the accuracy and reproducibility of RV volume measurements by CMR in congenital heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 5, 28-37.

Cook DP, Xu M, Martucci VL, Annis JS, Aldrich MC, Hemnes AR and Brittain EL (2022) Clinical insights into pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Circ* 12, e12006.

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115, 343-349.

de Vecchi A, Clough RE, Gaddum NR, Rutten MC, Lamata P, Schaeffter T, Nordsletten DA and Smith NP (2014) Catheter-induced errors in pressure measurements in vessels: an in-vitro and numerical study. *IEEE Trans Biomed Eng* 61, 1844-1850.

Farber HW and Loscalzo J (2004) Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351, 1655-1665.

Farmakis IT, Vazakidis P, Doundoulakis I, Arvanitaki A, Zafeiropoulos S, Boutou A, Karvounis H and Giannakoulas G (2021) Haemodynamic effects of PAH-targeted therapies in pulmonary hypertension due to lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 68, 102036.

Foppa M, Arora G, Gona P, Ashrafi A, Salton CJ, Yeon SB, Blease SJ, Levy D, O'Donnell CJ, Manning WJ, et al (2016) Right Ventricular Volumes and Systolic Function by Cardiac Magnetic Resonance and the Impact of Sex, Age, and Obesity in a Longitudinally Followed Cohort Free of Pulmonary and Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 9, e003810.

Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, et al (2019) Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J* 83, 842-945.

Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, et al (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30, 2493-2537.

Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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). *Eur Respir J* 46, 903-975.

Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, et al (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, 67-119.

Grassow L, Gröschel J, Saad H, Krüger LD, Kuhnt J, Müller M, Hadler T, Blaszczyk E and Schulz-Menger J (2024) Sex-specific structural and functional cardiac remodeling during healthy aging assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Clin Res Cardiol*.

Hilde JM, Skjorten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, Humerfelt S and Steine K (2013) Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*

62, 1103-1111.

Hinkamp CA, Shah T, Bartolome S, Torres F and Chin KM (2021) Parenteral prostanoids for severe Group 3 pulmonary hypertension with right ventricular dysfunction. *J Thorac Dis* 13, 1466-1475.

Hsu S, Houston BA, Tampakakis E, Bacher AC, Rhodes PS, Mathai SC, Damico RL, Kolb TM, Hummers LK, Shah AA, et al (2016) Right Ventricular Functional Reserve in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 133, 2413-2422.

Hsu S, Simpson CE, Houston BA, Wand A, Sato T, Kolb TM, Mathai SC, Kass DA, Hassoun PM, Damico RL, et al (2020) Multi-Beat Right Ventricular-Arterial Coupling Predicts Clinical Worsening in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc* 9, e016031.

Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, et al (2022) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 43, 3618-3731.

Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, et al (2004) Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43, 13S-24S.

Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, Capener D, Sephton P, Hamilton N, Armstrong IJ, et al (2012) ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J* 39, 945-55.

Jani VP, Strom JB, Gami A, Beussink-Nelson L, Patel R, Michos ED, Shah SJ, Freed BH and Mukherjee M (2024) Optimal Method for Assessing Right Ventricular to Pulmonary Arterial Coupling and Subclinical Right Ventricular Dysfunction in Older Aged Healthy Adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 222, 11-19.

Janowski AM, Ravellette KS, Insel M, Garcia JGN, Rischard FP and Vanderpool RR (2024) Advanced hemodynamic and cluster analysis for identifying novel RV function subphenotypes in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung*

Transplant 43, 755-770.

Kass DA, Maughan WL, Guo ZM, Kono A, Sunagawa K and Sagawa K (1987) Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. *Circulation* 76, 1422-1436.

Kato S, Sekine A, Kusakawa Y, Ogura T, Futaki M, Iwasawa T, Kirigaya H, Gytoku D, Inuma N, Iguchi K, et al (2015) Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance derived right ventricular function in patients with interstitial lung disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 10.

Kawut SM, Lima JA, Barr RG, Chahal H, Jain A, Tandri H, Praestgaard A, Bagiella E, Kizer JR, Johnson WC, 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.

Kazmirczak F, Thenappan T, Prins KW and Prisco SZ (2023) Sex differences in right ventricular function between Groups 1 and 3 pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 13, e12288.

Kerbaul F, Brimiouille S, Rondelet B, Dewachter C, Hubloue I and Naeije R (2007) How prostacyclin improves cardiac output in right heart failure in conjunction with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 175, 846-850.

Kozu K, Sugimura K, Ito M, Hirata KI, Node K, Miyamoto T, Ueno S, Watanabe H and Shimokawa H (2020) Current status of long-term prognosis among all subtypes of pulmonary hypertension in Japan. *Int J Cardiol* 300, 228-235.

Maron BA, Choudhary G, Goldstein RL, Garshick E, Jankowich M, Tucker TJS, LaCerde KA, Hattler B, Dempsey EC, Sadikot RT, et al (2022) Tadalafil for veterans with chronic obstructive pulmonary disease-pulmonary hypertension: A multicenter, placebo-controlled randomized trial. *Pulm Circ* 12, e12043.

Matsubara H, Takaki M, Yasuhara S, Araki J and Suga H (1995) Logistic time constant of isovolumic relaxation pressure-time curve in the canine left ventricle. Better alternative to exponential time constant. *Circulation* 92, 2318-2326.

Mokry J, Urbanova A, Medvedova I, Kertys M, Mikolka P, Kosutova P and Mokra D (2017) Effects of tadalafil (PDE5 inhibitor) and roflumilast (PDE4 inhibitor) on airway reactivity and markers of inflammation in ovalbumin-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *J Physiol Pharmacol* 68, 721-730.

Mooij CF, de Wit CJ, Graham DA, Powell AJ and Geva T (2008) Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *J Magn Reson Imaging* 28, 67-73.

Murch SD, La Gerche A, Roberts TJ, Prior DL, MacIsaac AI and Burns AT (2015) Abnormal right ventricular relaxation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 5, 370-375.

Nakamura J, Tsujino I, Ohira H, Nakaya T, Sugimoto A, Sato T, Watanabe T, Suzuki M, Kato M, Yokota I, et al (2022) Various factors contribute to death in patients with different types of pulmonary hypertension: A retrospective pilot study from a single tertiary center. *Respir Investig* 60, 647-657.

Nakaya T, Ohira H, Sato T, Watanabe T, Nishimura M, Oyama-Manabe N, Kato M, Ito YM and Tsujino I (2020) Right ventriculo-pulmonary arterial uncoupling and poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 10, 2045894020957223.

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. *Pulm Circ* 8, 2045894018765350.

Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, Corte TJ, Keogh AM, Leuchte H, Mogulkoc N, et al (2019) Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med* 7, 780-790.

Nathan SD, Tapson VF, Elwing J, Rischard F, Mehta J, Shapiro S, Shen E, Deng C, Smith P and Waxman A (2022) Efficacy of Inhaled Treprostinil on Multiple Disease Progression Events in Patients with Pulmonary Hypertension due to Parenchymal Lung Disease in the INCREASE Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 205, 198-207.

Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, Case A, Johri S, DuBrock H, De La Zerda DJ, Sahay S, King C, Melendres-Groves L, et al (2021) Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med* 9, 1266-1274.

Naud R, Bermudez J, Resseguier N, Nieves A, Coltey B, Dufeu N, Gautier C, Trigui Y, Laine M, Coiffard B, et al (2023) Impact of targeted pulmonary arterial hypertension therapies in severe pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *ERJ Open Res* 9, 00027-2023.

Nie L, Li J, Zhang S, Dong Y, Xu M, Yan M, Zhang G and Song L (2019) Correlation between right ventricular-pulmonary artery coupling and the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension. *Medicine (Baltimore)* 98, e17369.

Oganesyan A, Hoffner-Heinike A, Barker AJ, Frank BS, Ivy DD, Hunter KS, Mitchell MB, Humphries SM, Fenster BE and Schäfer M (2021) Abnormal pulmonary flow is associated with impaired right ventricular coupling in patients with COPD. *Int J Cardiovasc Imaging* 37, 3039-3048.

Piccari L, Allwood B, Antoniou K, Chung JH, Hassoun PM, Nikkho SM, Saggar R, Shlobin OA, Vitulo P, Nathan SD, et al (2023) Pathogenesis, clinical features, and phenotypes of pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: A consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute's Innovative Drug Development Initiative - Group 3 Pulmonary Hypertension. *Pulm Circ* 13, e12213.

Prins KW, Rose L, Archer SL, Pritzker M, Weir EK, Olson MD and Thenappan T (2019) Clinical Determinants and Prognostic Implications of Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension Caused by Chronic Lung Disease. *J Am Heart Assoc* 8, e011464.

Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Nathan SD, Wells AU, Collard HR, et al (2013) Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 158, 641-649.

Rain S, Handoko ML, Trip P, Gan CT, Westerhof N, Stienen GJ, Paulus WJ, Ottenheijm CA, Marcus JT, Dorfmueller P, et al (2013) Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 128, 2016-2025.

Richter MJ, Peters D, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Sommer N, Gall H, Grimminger F, Seeger W and Tello K (2020) Evaluation and Prognostic Relevance of Right Ventricular-Arterial Coupling in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 201, 116-119.

Roller FC, Schüssler A, Hasse A, Kriebbaum S, Richter M, Guth S, Tello K, Breithacker A, Liebetrau C, Hamm CW, et al (2022) Effects of BPA on right ventricular mechanical dysfunction in patients with inoperable CTEPH - A cardiac magnetic resonance study. *Eur J Radiol* 147, 110111.

Rosenkranz S and Preston IR (2015) Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 24, 642-652.

Saggar R, Khanna D, Vaidya A, Derhovanessian A, Maranian P, Duffy E, Belperio JA, Weigt SS, Dua S, Shapiro SS, et al (2014) Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. *Thorax* 69, 123-129.

Santoro C, Buonauro A, Canora A, Rea G, Canonico ME, Esposito R, Sanduzzi A, Esposito G and Bocchino M (2022) Non-Invasive Assessment of Right Ventricle to Arterial Coupling for Prognosis Stratification of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *J Clin Med* 11, 6115.

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

Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ and Naeije R (2019) Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 73, 1463-1482.

Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Ohira H, Ito YM, Yamada A, Ikeda D,

Watanabe T and Nishimura M (2013) Right atrial volume and phasic function in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 168, 420-426.

Sato T, Tsujino I, Sugimoto A, Nakaya T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Konno S, Oyama-Manabe N and Nishimura M (2016) The effects of pulmonary vasodilating agents on right ventricular parameters in severe group 3 pulmonary hypertension: a pilot study. *Pulm Circ* 6, 524-531.

Scheinman M, Evans GT, Weiss A and Rapaport E (1973) Relationship between pulmonary artery end-diastolic pressure and left ventricular filling pressure in patients in shock. *Circulation* 47, 317-324.

Shima H, Nakaya T, Tsujino I, Nakamura J, Sugimoto A, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Kato M, et al (2022) Accuracy of Swan–Ganz catheterization-based assessment of right ventricular function: Validation study using high-fidelity micromanometry-derived values as reference. *Pulm Circ* 12, e12078.

Singh I, Oakland H, Elassal A and Heerdt PM (2021) Defining end-systolic pressure for single-beat estimation of right ventricle-pulmonary artery coupling: simple... but not really. *ERJ Open Res* 7, 00219-2021.

Surkova E, Cosyns B, Gerber B, Gimelli A, La Gerche A and Ajmone Marsan N (2022) The dysfunctional right ventricle: the importance of multi-modality imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 23, 885-897.

Swift AJ, 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. *Am J Respir Crit Care Med* 196, 228-239.

Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, Mathai SC, Zaiman AL, Houston-Harris T, Boyce D, Kelemen BW, Bacher AC, Shah AA, et al (2013) Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 6, 953-963.

Tello K, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Seeger W, Dumitrescu D, Sommer N, Brunst A, et al (2019a) Impaired right ventricular lusitropy is associated with ventilatory inefficiency in pulmonary arterial

hypertension. *Eur Respir J* 54, 1900342.

Tello K, Ghofrani HA, Heinze C, Krueger K, Naeije R, Raubach C, Seeger W, Sommer N, Gall H and Richter MJ (2019b) A simple echocardiographic estimate of right ventricular-arterial coupling to assess severity and outcome in pulmonary hypertension on chronic lung disease. *Eur Respir J* 54, 1802435.

Tello K, Kremer N, Richter MJ, Gall H, Muenks J, Ghofrani A, Schermuly R, Naeije R, Kojonazarov B and Seeger W (2022) Inhaled Iloprost Improves Right Ventricular Load-Independent Contractility in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 206, 111-114.

Tello K, Richter MJ, Axmann J, Buhmann M, Seeger W, Naeije R, Ghofrani HA and Gall H (2018) More on Single-Beat Estimation of Right Ventriculoarterial Coupling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 198, 816-818.

Tello K, Richter MJ, Yogeswaran A, Ghofrani HA, Naeije R, Vanderpool R, Gall H, Tedford RJ, Seeger W and Lahm T (2020) Sex Differences in Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 202, 1042-1046.

Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, Newman J, Bair N, Heresi GA and Dweik RA (2013) Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 188, 365-369.

Trip P, Kind T, van de Veerdonk MC, Marcus JT, de Man FS, Westerhof N and Vonk-Noordegraaf A (2013) Accurate assessment of load-independent right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 32, 50-55.

Trip P, Rain S, Handoko ML, van der Bruggen C, Bogaard HJ, Marcus JT, Boonstra A, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A and de Man FS (2015) Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 45, 1603-1612.

Tsujino I, Kitahara K, Omura J, Iwahori T and Konno S (2024) A PROspective Cohort Study on Interstitial Lung Disease-Associated Pulmonary Hypertension with a ParticulaR Focus on the Subset with Pulmonary Arterial Hypertension

Features (POPLAR Study). *Pulm Ther* 10, 297-313.

Vanderpool RR, Desai AA, Knapp SM, Simon MA, Abidov A, Yuan JX, Garcia JGN, Hansen LM, Knoper SR, Naeije R, et al (2017) How prostacyclin therapy improves right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 50, 1700764.

Vanderpool RR, Hunter KS, Insel M, Garcia JGN, Bedrick EJ, Tedford RJ and Rischard FP (2022) The Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling and Diastolic Function Response to Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 161, 1048-1059.

Vanderpool RR, Insel M, Kubba S and Rischard FP (2023) The Acute Effects of Prostacyclin on Right Ventricular Contractility and Pulmonary Artery Coupling. *Am J Respir Crit Care Med* 207, 1100-1102.

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

Vizza CD, Lang IM, Badagliacca R, Benza RL, Rosenkranz S, White RJ, Adir Y, Andreassen AK, Balasubramanian V, Bartolome S, et al (2022) Aggressive Afterload Lowering to Improve the Right Ventricle: A New Target for Medical Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 205, 751-760.

Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, Kawut SM, Langleben D, Lumens J and Naeije R (2019) Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 53, 1801900.

Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE and Westerhof N (2017) The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 69, 236-243.

Vriz O, Veldman G, Gargani L, Ferrara F, Frumento P, D'Alto M, D'Andrea A, Radaan SA, Cocchia R, Marra AM, et al (2021) Age-changes in right ventricular

function-pulmonary circulation coupling: from pediatric to adult stage in 1899 healthy subjects. The RIGHT Heart International NETwork (RIGHT-NET). *Int J Cardiovasc Imaging* 37, 3399-3411.

Wauthy P, Abdel Kafi S, Mooi WJ, Naeije R and Brimiouille S (2003) Inhaled nitric oxide versus prostacyclin in chronic shunt-induced pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126, 1434-1441.

Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, Allen R, Feldman J, Argula R, Smith P, et al (2021) Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 384, 325-334.

Weiss JL, Frederiksen JW and Weisfeldt ML (1976) Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 58, 751-760.

Wessels JN, Mouratoglou SA, van Wezenbeek J, Handoko ML, Marcus JT, Meijboom LJ, Westerhof BE, Bogaard HJ, Strijkers GJ, Vonk Noordegraaf A, et al (2022) Right atrial function is associated with right ventricular diastolic stiffness: RA-RV interaction in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 59, 2101454.

Yogeswaran A, Kuhnert S, Gall H, Faber M, Krauss E, Rako ZA, Keranov S, Grimminger F, Ghofrani HA, Naeije R, et al (2022) Relevance of Cor Pulmonale in COPD With and Without Pulmonary Hypertension: A Retrospective Cohort Study. *Front Cardiovasc Med* 9, 826369.