



Title	慢性心不全患者における軽度三尖弁閉鎖不全症が運動耐容能および予後に与える影響の検討
Author(s)	中村, 公亮
Description	配架番号 : 2913
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16421号
Issue Date	2025-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16421
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95955
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAMURA_Kosuke.pdf



学 位 論 文

慢性心不全患者における軽度三尖弁閉鎖不全症が
運動耐容能および予後に与える影響の検討

(Impact of Mild Tricuspid Regurgitation on Exercise
Capacity and Clinical Outcomes in Patients with Chronic
Heart Failure)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

中 村 公 亮

学 位 論 文

慢性心不全患者における軽度三尖弁閉鎖不全症が
運動耐容能および予後に与える影響の検討

(Impact of Mild Tricuspid Regurgitation on Exercise
Capacity and Clinical Outcomes in Patients with Chronic
Heart Failure)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

中 村 公 亮

目次

	Page No.
1. 発表論文目録および学会発表目録.....	1
2. 要旨.....	2
3. 略語表.....	5
4. 緒言.....	6
5. 研究方法.....	7
5.1. 研究デザイン.....	7
5.2. 対象患者.....	8
5.3. CPET 検査.....	8
5.4. 心エコー図検査.....	8
5.5. 右心カテーテル検査.....	9
5.6. 統計学的分析方法.....	9
6. 研究結果.....	10
6.1. 患者背景.....	10
6.2. 群ごとの検査結果.....	10
6.3. TR の重症度と予後.....	14
7. 考察.....	16
7.1. 本研究の特徴・新知見.....	16
7.2. 慢性心不全における TR.....	16
7.3. 本研究の限界.....	20
8. 統括及び結論.....	21
9. 謝辞.....	22
10. COI (conflicts of interest) 開示.....	23
11. 引用文献.....	24

1. 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。

Kosuke Nakamura, Suguru Ishizaka, Kazunori Omote, Yutaro Yasui, Yoshifumi Mizuguchi, Sakae Takenaka, Yui Shimono, Ko Motoi, Hiroyuki Aoyagi, Yoji Tamaki, Sho Kazui, Yuki Takahashi, Kohei Saiin, Seiichiro Naito, Atsushi Tada, Yuta Kobayashi, Takuma Sato, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai

Exercise Capacity and Clinical Outcomes in Chronic Heart Failure Patients with Mild Tricuspid Regurgitation.

Journal of Clinical Medicine 2023; 12(23): 7459 (2023 Impact factor 3.0)

本研究の一部は以下の学会に発表した

中村公亮, 表和徳, 石坂傑, 安井悠太郎, 水口賢史, 竹中秀, 佐藤琢真, 小林雄太, 多田篤, 神谷究, 永井利幸, 安斉俊久

慢性心不全患者における三尖弁逆流が運動耐容能及び予後に与える影響についての検討.

日本心エコー図学会第 34 回学術集会, 2023 年 4 月, 岐阜, 一般口演

2. 要旨

【背景と目的】

三尖弁閉鎖不全症 (tricuspid regurgitation; TR) は、心血管疾患患者にしばしば認める所見であり、慢性心不全患者では、右心房や右心室のリモデリングに起因して TR の発症を認めることが多い。また、中等度以上の TR は、慢性心不全患者における生存率の低下、心不全増悪イベントと有意に関連していることが明らかになっている。慢性心不全患者に最も高頻度で合併する軽度 TR が予後に与える影響について検討した報告は少ないが、豪州で行われた心エコーのデータベースを用いた研究では、軽度 TR を有する群は TR を有さない群と比較して死亡リスクが高いことが報告されている。しかしながら、軽度 TR を有する患者の血行動態・運動耐容能について検討された報告は乏しいことから、今回我々は、軽度 TR が慢性心不全患者の血行動態や運動耐容能・予後に与える影響に関する検討を行った。

【対象と方法】

2013 年 1 月～2018 年 12 月の間に、北海道大学病院において心肺運動負荷検査 (cardiopulmonary exercise test; CPET) を行った連続 707 症例を対象とした。非心不全症例 (117 例)、予後データ欠損症例 (10 例)、経胸壁心エコー図検査や BNP (B-type natriuretic peptide) を CPET 施行日から 1 年以内に取得していない症例 (合計 69 例) を除外し、511 例を解析対象とした。

CPET では、標準的な直立型自転車エルゴメーターを用い、呼気ガス分析を行い、酸素消費量 (VO_2)・二酸化炭素産生量 (VCO_2) を計測し、最高酸素摂取量 (peak VO_2)、ガス交換比 (respiratory exchange ratio; RER)、 $\dot{\text{V}}_{\text{E}}/\dot{\text{V}}_{\text{CO}_2}$ および最高酸素脈 (VO_2/HR) を算出した。経胸壁心エコー図検査では、TR の重症度を Non-TR (trivial-TR を含む)、Mild-TR、Significant-TR (moderate 以上の TR) の 3 群に分類した。CPET 施行日の前後 3 か月以内に行った右心カテーテル検査データを取得し、その結果から、肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR)、肺動脈コンプライアンス (pulmonary artery compliance; PAC) および肺動脈エラスタンス (pulmonary artery elastance; PAEa) を算出した。主要アウトカムは、全死亡と心不全増悪による入院の複合とした。

【結果】

解析対象症例の 25% は Non-TR、63% は Mild-TR、12% は Significant-TR を有していた。TR を有している患者は、有していない患者と比較し、より高齢で痩せ型であり、心房細動 (atrial fibrillation; Af) や moderate 以上の僧帽弁閉鎖不全症 (mitral regurgitation; MR) を合併し、腎機能は低下していた。Significant-TR 群では、他群と比較して、右房圧および肺動脈圧が有意に高値であった。肺動脈楔入

圧および肺血管抵抗は、3 群間に有意差を認めなかったが、Mild-TR 群では、Non-TR 群と比較して PAC の有意な減少と PAEa の有意な上昇を認め、Significant-TR 群ではその傾向がより顕著であった。Significant-TR 群では、他 2 群と比較し、最大心拍数、最大収縮期血圧、最大酸素摂取量 (peak VO_2)、最高酸素脈 (VO_2/HR)、最大負荷量が低値であり、 $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ は高値であった。Mild-TR 群では、Non-TR 群と比較して $\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$ は有意に高く、最大負荷量は低かった。peak VO_2 は Mild-TR 群と Non-TR 群の間で有意差は無かったが、Mild-TR 群で低い傾向であった。

中央値 3.3 年 (四分位範囲 [IQR] 0.8-5.5) の観察期間で、90 例に主要アウトカムの発生 (死亡 35、心不全増悪による入院 67) を認めた。Cox 比例ハザード回帰分析では、Significant-TR 群は Non-TR 群と比較して、主要アウトカムの発生リスクが有意に高く (ハザード比 5.22、95%CI 2.35-11.6)、Mild-TR 群との比較においても有意に高かった (ハザード比 1.73、95%CI 1.03-2.93)。一方で、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較してイベントリスクが有意に高かった (ハザード比 3.01、95%CI 1.50-6.07)。多変量解析においても、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較し、主要アウトカムの発生リスクが有意に高かった (ハザード比 2.97、95%CI 1.35-6.55)。

【考察】

本研究では、慢性心不全患者における TR の重症度は、心不全症状の重症度、運動耐容能の低下および不良な臨床転帰と関連することに加え、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較してイベント発生リスクが高いことが示された。

慢性心不全患者において、発症初期は左心房が左心室の機能不全を補うが、心不全の進行に伴い、左心房の拡大および機能低下をきたす。左心房の機能低下は後毛細血管性肺高血圧症を惹起し、右心室の後負荷を増加させ、右心室は圧負荷に弱い心腔であるため、右室機能不全から弁輪拡大や弁尖の tethering による TR が生じる。

一般的に、運動時には心拍出量を増加させる必要がある為、静脈還流量が増加し、心筋収縮力が上昇する。左室拡張末期圧 (left ventricular end diastolic pressure LVEDP) と左室拡張末期容積 (left ventricular end diastolic volume; LVEDV) は相関し、運動時には共に上昇する。右室の拡大や心膜による拘束が無い状況では、左室外からの外圧を考慮する必要はなく、LVEDV を左室の前負荷として考えることが出来る。しかし、severe TR を有する症例では、運動時に右房圧 (right atrial pressure; RAP) が肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure; PCWP) と比較して大幅に上昇する。RAP は心嚢内圧と強く相関している為、RAP が上昇しているとき、心嚢内圧も上昇し、その結果、左室は運動時に十分に拡張できず、左室前負荷を表す左室経壁圧 (left ventricular trans-mural pressure; LVTMP) ($\text{LVEDP} [= \text{PCWP}] - \text{RAP}$) は減少する。このような機序から、severe TR を有する

症例では両心室の充満圧は上昇する一方で、左室の前負荷は減少し、運動時に十分な心拍出量の増加が得られず、運動耐容能が低下することが報告されている。本研究では、運動時の血行動態指標や心内圧の計測は実施していないが、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較して右心室と左心房が拡大していることから、運動時には右房圧の上昇に加えて、拡張期心室間相互作用が原因で LVEDV が減少することで左室の前負荷が減少し、運動耐容能が低下した可能性がある。

現在までに報告されている慢性心不全患者における TR の臨床的意義を検証した研究の大半は moderate 以上の TR に関するものであり、我々は軽度の TR が運動耐容能の低下およびイベント発生リスクの上昇と関連することを示した。したがって、軽度 TR を含め、TR の重症度を詳細に評価することは早期の治療介入へつながる可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、単独施設の少数例の解析であること、また当施設は三次医療機関であることから、本研究結果を一般化することには限界がある。第二に、症例数が比較的少なく、データから得られる差異を検出するための統計的検出力が不足している可能性がある。第三に、本研究は観察研究であることから、TR と運動耐容能との関係において、確実な因果関係を示すことは出来ていない。第四に、本研究は後ろ向きの研究の為、TR の成因に関し詳細な解析は実施出来ていない。最後に、対象患者は 2013 年～2018 年に CPET を実施した患者であり、新規心不全治療薬であるアンジオテンシンⅡ受容体／ネブライシン阻害薬やナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害薬を内服している患者は比較的少数であった。

【結論】

慢性心不全患者において、軽度の TR を含む TR の重症度は運動耐容能の低下やイベント発生リスクと関連した。TR の重症度評価は予後リスク層別に有用であることが示唆された。

3. 略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである

Af	atrial fibrillation
AFTR	atrial functional tricuspid regurgitation
AR	aortic regurgitation
AT	anaerobic threshold
BNP	B-type natriuretic peptide
CI	confidence interval
CPET	cardiopulmonary exercise test
HFmrEF	heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HR	hazard ratio
LAV	left atrial volume
LAVI	left atrial volume index
LVEDP	left ventricular end diastolic pressure
LVEDV	left ventricular end diastolic volume
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVESV	left ventricular end systolic volume
LVM	left ventricular mass
LVMI	left ventricular mass index
LVTMP	left ventricular trans mural pressure
MR	mitral regurgitation
NYHA	New York Heart Association
PAC	pulmonary artery compliance
PAEa	pulmonary artery elastance
PAP	pulmonary artery pressure
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PVR	pulmonary vascular resistance
RAP	right atrial pressure
RER	respiratory exchange ratio
TR	tricuspid regurgitation
VFTR	ventricular functional tricuspid regurgitation

4. 緒言

三尖弁閉鎖不全症 (tricuspid regurgitation; TR) は、右心房と右心室の間にある三尖弁の器質的・機能的異常を背景に起こる弁膜症である。TR の 70-90%は二次性 (機能性) であり、右心房や右心室のリモデリング、右心室心筋の障害を背景に TR を発症する。右心系のリモデリングは右室そのものに原因がある疾患の他に、左心系弁膜症や左室機能障害、肺高血圧によるものも多い。TR は右心房・右心室に容量負荷を生じさせ、静脈圧の上昇と心拍出量の低下を来とし、更に右心機能の低下を来す。典型的には、下腿浮腫・胸水貯留・食思不振などの症状を呈するが、TR は左心系弁膜症と比較して、重症弁膜症になっても症状が現れにくい事が特徴である。左心系弁膜症に合併した二次性 TR に対する手術を逡巡することは少ない。一方でそれ以外の TR に対する手術には、繰り返し右心不全を来すこと、及び右室機能の評価が必要となる。しかし、自覚症状の乏しさや右室機能評価方法が左室機能と比較して確立していないことから、TR に対する手術時期は現在においても判断に苦慮することが多い。更に、三尖弁は他の弁と比較して特徴的な形態をしており、従来のモダリティでは詳細な評価が難しかった。このような背景から、弁膜症では左心系弁膜症である大動脈弁および僧帽弁に対する治療介入が研究・開発されてきた。一方で、三尖弁は忘れられた弁 (forgotten valve) と例えられ、三尖弁と TR に対する研究は遅れていたが、最近では心臓超音波や MRI など画像検査技術の発達を背景に、三尖弁の詳細な評価が可能となった。また、三尖弁閉鎖不全症が予後に与える影響が再認識され、三尖弁閉鎖不全症に対する治療デバイスの開発が盛んに行われている。

機能性 TR の原因は左心系疾患に基づくものが最も多く、慢性心不全では疾患の進行に伴い左房・右室のリモデリングが進行し、機能性 TR が生じる。慢性心不全患者における軽度以上の TR の合併頻度は 15-20%と報告されており、その内の半数以上を軽度 TR が占める。若年では軽度 TR の頻度が多いが、加齢と共に中等度以上の TR の頻度が増加する。左心系弁膜症や左室機能障害の慢性心不全における TR は生存率の悪化、心不全増悪イベントと有意に関連していることが報告されている。しかし、その多くは中等度以上の TR に関するものであり、軽度 TR は中等度以上の TR 群との比較対象として用いられてきた。その為、慢性心不全患者に最も高頻度で認められる軽度の TR が予後に与える影響について検討した報告は少ない。豪州で行われた心エコーのデータベースを用いた研究では軽度の TR を有する群は TR を有さない群と比較して死亡リスクが高いことが報告されている (Offen et al., 2022) (図 1)。しかしながら、同研究では血行動態・運動耐容能の情報は収集されておらず、対象患者は心エコーを実施した全ての患者である。最も頻度が多い軽度 TR を合併した慢性心不全の血行動態・運動耐容能については、現在までの研究では十分明らかになっていない。そこで、

今回我々は軽度 TR が慢性心不全患者の血行動態や運動耐容能・予後に与える影響に関する検討を行った。

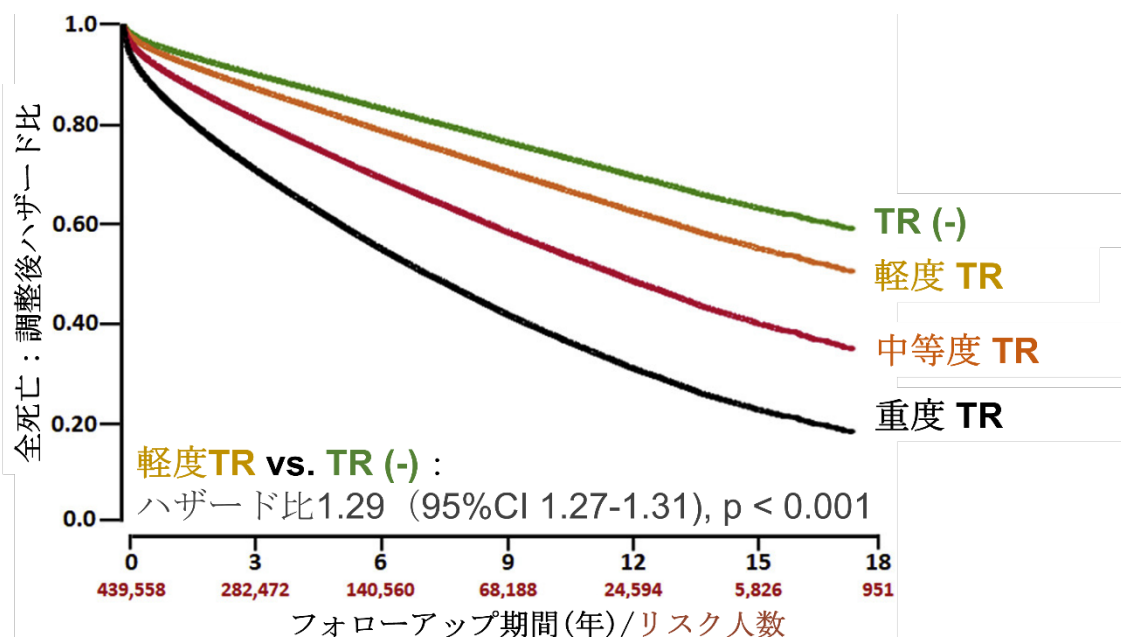


図 1. TR の重症度別の死亡リスク (Offen et al., 2022 より引用・改変)

TR, tricuspid regurgitation; CI, confidence interval

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

本研究は、単施設の後向き観察研究であり、北海道大学病院で心肺運動負荷検査 (cardiopulmonary exercise test; CPET) を施行された連続 707 症例を対象とした。本研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認された (自主臨床試験課題名：多種モダリティを用いた循環器疾患における運動耐容能低下因子の同定[臨床研究番号：自 022-0048])。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき研究内容の情報を公開した。

5.2. 対象患者

2013 年 1 月～2018 年 12 月の間に、北海道大学病院において CPET を行った連続 707 症例を対象とした。非心不全症例（117 例）、予後データ欠損症例（10 例）、経胸壁心エコー図検査や BNP（B-type natriuretic peptide）を CPET 施行日から 1 年以内に取得していない症例（合計 69 例）を除外し、511 例を解析対象とした。

5.3. CPET 検査

心肺運動負荷検査では、自転車エルゴメーター（Aerobike 75XLII; Combi Wellness, Tokyo, Japan）を用い、呼気ガス分析（Aeromonitor AE-300S; Minato Medical Science, Osaka, Japan）を行いながら負荷を行った。負荷の方法はランブ負荷であり、最初に自転車エルゴメーターに安静座位を 3 分間保ち、その後 3 分間のウォームアップを挟み、徐々に負荷量を増加するプロトコルとした。被検者は、症状限界或いは中止基準を満たすまでエルゴメーターを漕ぐようにした。

検査中の酸素消費量（ VO_2 ）、二酸化炭素産生量（ VCO_2 ）を計測し、これらの結果を組み合わせ、最大酸素摂取量（peak VO_2 ）、嫌気性代謝閾値（anaerobic threshold; AT）、ガス交換比（respiratory exchange ratio; RER）、 Ve/VCO_2 slope、および最高酸素脈（ $\text{VO}_2/\text{heart rate}$ ）を算出した。

5.4. 経胸壁心エコー図検査

経胸壁心エコー図検査は Vivid E9TM（GE Healthcare、Horton、Norway）、iE33TM（Philips Medical Systems、Andover、USA）、Acuson SC2000 primeTM（Siemens Healthineers、Erlangen、Germany）、Aplo ArtidaTM（Canon Medical Systems、Otagawa、Japan）のいずれかを用いて施行した。TR や僧帽弁閉鎖不全症（mitral regurgitation; MR）、大動脈弁閉鎖不全症（aortic regurgitation; AR）の重症度は既報に則り定量評価を行い分類した（Zoghbi et al., 2017）。TR に関しては心エコーから得られた情報を基に一次性 TR と二次性 TR に分類した。一次性 TR は三尖弁尖および弁下組織自体の変化による TR である。二次性 TR は右室に対する圧負荷または容量負荷による右室拡大、心房細動による右房の拡大、または右室心筋自体の障害により三尖弁輪の拡大や三尖弁のテザリングが生じることで惹起される TR である。左室拡張末期容積（left ventricular end diastolic volume; LVEDV）、左室収縮末期容積（left ventricular end systolic volume; LVESV）、左室駆出率（left ventricular ejection fraction; LVEF）および左房容積（left atrial volume; LAV）は心尖部四腔像と心尖部二腔像から biplane disk summation 法を用いて算出した。左房容積係数（left atrial volume index）は LAV を体表面積で除して算出した。LVEF の値によ

って慢性心不全を HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction; LVEF<40%)、HFmrEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction; LVEF 40~50%)、HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction; LVEF $\geq$ 50%) の 3 群に分類した。パルスドプラ法を用いて、心尖部左室長軸像で左室流入血流速波形を記録し、拡張早期最大流速 (early-diastolic transmitral flow; E)を算出した。心尖部四腔像においてパルス組織ドプラ法を用いて、中隔及び側壁の僧房弁輪運動速度を記録し、拡張早期の最大速度 (early-diastolic mitral annular velocity; e') を計測した。また、中隔及び側壁の e' の平均値に対する E の比 (the ratio of E to averaged e'; E/e') を算出した。左室重量 (left ventricular mass; LVM) は推定式: $LVM=0.8 \times 1.04 [(左室拡張末期径 + 中隔壁厚 + 後壁厚)^3 - 左室拡張末期径^3] + 0.6$ から算出した (Devereux et al., 1986)。左室重量係数 (left ventricular mass index; LVMI) は LVM を体表面積で除して算出した。三尖弁収縮期移動距離 (tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE) は心尖部四腔像で M モードを用いて計測した。

5.5. 右心カテーテル検査

右心カテーテル検査は局所麻酔下に内頸静脈或いは大腿静脈に穿刺を行い、7-French シースを挿入した。トリプルルーメン 7-French スワングantzカテーテルの先端を圧波形と透視で得られる情報を確認しながら肺動脈内に進めた。右房圧 (right atrial pressure; RAP)、肺動脈圧 (pulmonary artery pressure; PAP)、肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure; PCWP) を呼気終末で計測した。一回拍出量 (stroke volume; SV)、心拍出量 (cardiac output; CO) は熱希釈法或いはフイック法を用いて算出した。上記の指標を組み合わせ肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance; PVR : (mean PAP-PCWP) /CO、肺動脈コンプライアンス (PA compliance; PAC : SV/ (PA systolic pressure-PA diastolic pressure))、および肺動脈エラスタンス (PA arterial elastance; PAEa : $0.9 \times \text{systolic PAP} / \text{SV}$) を算出した。

5.6. 統計学的分析方法

連続変数は、正規分布している場合は平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、非正規分布の場合は中央値と四分位範囲 (interquartile; IQR) で表記した。3 群間の比較では、一元配置分散分析、Kruskal-Wallis 検定、 χ^2 乗検定を使用し、その後 Tukey Honestly-significant-difference 検定、Steel-Dwass 検定を使用し、個々の群間の評価を行った。有害事象の発生率は、カプランマイヤー法を用いて推定し、TR の重症度で分類した 3 群 (Non-TR、Mild-TR、Significant-TR) 間比較を行った。コックス比例ハザード解析は、既報で共変量として用いられた年齢・性別・moderate 以上の僧帽弁閉鎖不全症 (mitral regurgitation; MR)、E/e' を今回の分析でも共変量

とした上でハザード比を計算した。全ての検定は両側で p 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。全ての統計解析は Stata[®] MP64 version 15 (StataCorp, College Station, TX, USA)、JMP 16.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。

6. 研究結果

6.1. 患者背景

解析対象症例の 25%は Non-TR、63%は Mild-TR、12%は Significant-TR を有していた (図 2)。Mild-TR 群、Significant-TR 群は Non-TR 群と比較して Body mass index は低値であった。また、心房細動 (atrial fibrillation; Af) と中等度以上の MR の合併頻度は高く、腎機能は低下しており、BNP (B-type natriuretic peptide) は上昇していた。Mild-TR 群と比較して Significant-TR 群でこの傾向は顕著であった。HFrEF、HFpEF、HFmrEF の割合は 3 群間で有意差を認めなかった。

6.2. 群ごとの検査結果

Significant-TR を有する群は、他の 2 群と比較して左室拡張末期径は低値で、LVMI は高値であった。更に LAV、右室径および三尖弁逆流速度は Non-TR 群と比較して Mild-TR 群では有意に高値であり、Significant-TR 群ではこれらの傾向が顕著であった (表 1)。慢性心不全の患者において身体活動による自覚症状に応じて重症度を分類した NYHA (New York Heart Association) 心機能分類では、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較して重症の患者が多く、Significant-TR 群ではより重症の患者が多く含まれていた (図 2)。

右心カテーテル検査では、PCWP と PVR は 3 群間に有意差は認められなかった。一方で、Significant-TR 群では他群と比較して RAP と PAP は高値であった。TR を有している患者は、有していない患者と比較し、右室後負荷が高く、PAC は減少し PAEa は上昇しており、Mild-TR 群と比較して Significant-TR 群でこの傾向は顕著であった (表 1)。

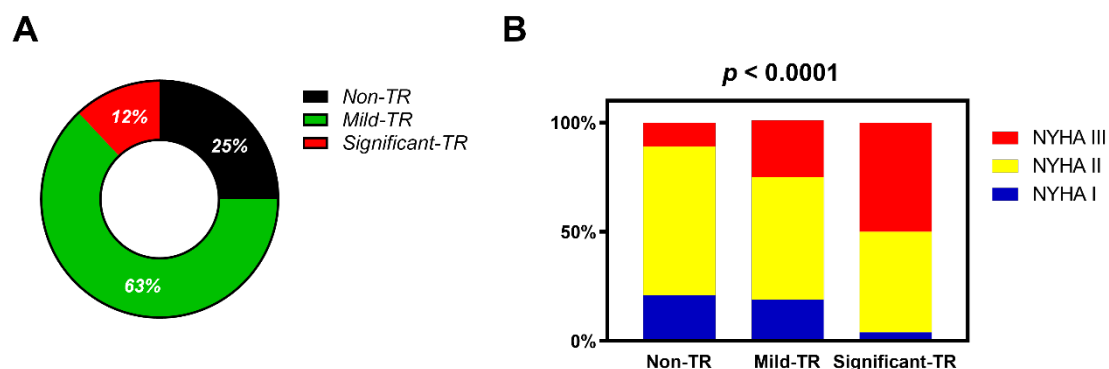


図 2. TR 重症度別の患者分布 (A)、TR 重症度と NYHA 心機能分類 (B)

TR, tricuspid regurgitation; NYHA, New York Heart Association

表1. 患者背景

変数	Non-TR (n = 127)	Mild-TR (n = 324)	Significant-TR (n = 60)	p値
年齢, (歳)	53 ± 18	61 ± 15*	60 ± 16*	< 0.0001
女性, n (%)	34 (27)	101 (31)	23 (38)	0.28
Body mass index, (kg/m ²)	24.2 ± 4.9	22.8 ± 3.5*	22.2 ± 4.0*	0.014
背景心疾患, n (%)				
拡張型心筋症	29 (23)	64 (20)	12 (20)	0.77
肥大型心筋症	9 (7)	36 (11)	2 (3)	0.07
高血圧性心疾患	13 (10)	24 (7)	2 (3)	0.21
虚血性心疾患	34 (27)	72 (22)	6 (10)*†	0.02
左心系弁膜症	21 (17)	43 (13)	8 (13)	0.67
その他	21 (17)	85 (26)	30 (50)*†	< 0.0001
合併症, n (%)				
冠動脈疾患	24 (20)	64 (20)	6 (10)	0.20
糖尿病	29 (23)	75 (23)	13 (22)	0.084
高血圧	62 (49)	137 (42)	19 (32)	0.97
心房細動	15 (12)	88 (27)*	26 (43)*†	< 0.0001
内服薬, n (%)				
レニン・アンジオテンシン変換酵素阻害薬もしくはアンジオテンシンII受容体拮抗薬	98 (77)	252 (78)	52 (41)	0.098
β遮断薬	93 (73)	254 (78)	37 (62)*	0.019
ループ利尿薬	52 (41)	150 (46)	45 (75)*	< 0.0001

血液生化学検査				
ヘモグロビン (g/dL)	13.7 ± 1.7	13.5 ± 4.9	12.9 ± 2.0*	0.014
推算糸球体濾過量 (mL/min/1.73m ²)	71 ± 27	64 ± 24*	62 ± 24*	0.004
BNP (pg/mL)	69.2 (37.7, 184)	126 (59.2, 246)*	146 (80, 402)*†	< 0.0001
心エコー所見				
左室拡張末期径 (mm)	57 ± 10	57 ± 11	53 ± 13*†	0.033
左室収縮末期径 (mm)	44 ± 13	45 ± 15	41 ± 16	0.089
左室重量係数 (g/m ²)	127 ± 49	124 ± 39	108 ± 42*†	0.001
左房容積係数 (mL/m ²)	40 ± 14	52 ± 23*	68 ± 29*†	< 0.0001
左室駆出率 (%)	44 ± 15	42 ± 16	43 ± 19	0.59
E/e'	10 (7, 12)	10 (8, 13)	10 (8, 15)	0.31
三尖弁輪収縮期移動距離 (mm)	17 ± 5	16 ± 5	16 ± 5	0.18
右室基部径 (mm)	39 ± 6	43 ± 6*	49 ± 7*†	< 0.0001
右室中部径 (mm)	28 ± 4	32 ± 6*	37 ± 7*†	< 0.0001
三尖弁逆流速度 (m/s)	2.3 ± 0.6	2.5 ± 0.4*	3.2 ± 0.8*†	< 0.0001
二次性TR	-	242 (75%)	39 (65%)	0.12
中等度以上のMR	15 (12%)	78 (24%)*	23 (38%)*†	0.0002
中等度以上のAR	13 (10%)	24 (7%)	1 (2%)*†	0.04
LVEFによる分類				0.36
HF _r EF	62 (49%)	169 (52%)	28 (47%)	
HF _{mr} EF	22 (17%)	54 (17%)	6 (10%)	
HF _{pe} EF	43 (34%)	101 (31%)	26 (43%)	
右心カテーテル検査, n=304				
心拍数 (bpm)	66 ± 13	67 ± 13	69 ± 15	0.69
収縮期血圧 (mmHg)	123 ± 24	113 ± 23*	108 ± 22*	0.005
右房圧 (mmHg)	7 ± 4	6 ± 3	10 ± 6*†	0.040
収縮期肺動脈圧 (mmHg)	30 ± 12	30 ± 11	42 ± 20*†	0.0005
平均肺動脈圧 (mmHg)	20 ± 10	20 ± 8	26 ± 12*†	0.002
肺動脈楔入圧 (mmHg)	11 ± 6	13 ± 7	14 ± 8	0.16
肺血管抵抗 (WU)	1.5 (1.2, 1.9)	1.7 (1.2, 2.4)	1.8 (1.3, 2.3)	0.078
肺動脈コンプライアンス (mL/mmHg)	5.4 ± 2.1	4.5 ± 2.3*	3.0 ± 1.5*†	< 0.0001
肺動脈エラスタンス (mmHg/mL)	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2*	0.7 ± 0.4*†	< 0.0001
心拍出量 (L/min)	4.8 ± 1.3	4.1 ± 1.1*	4.0 ± 1.2*	0.0003

連続変数は正規分布する場合は平均±標準偏差で、正規分布しない場合は中央値と四分位範囲 (IQR) で表記した。カゴテリ変数は患者数 (%)で表記した。

BNP, B-Type natriuretic peptide; E/e', ratio of early diastolic filling pulsed wave doppler to early diastolic mitral annular tissue doppler velocity; HF_rEF, heart failure with reduced EF; HF_{mr}EF, heart failure with mildly reduced EF; HF_{pe}EF, heart failure with preserved

E; LVEF, left ventricular ejection fraction; AR, aortic regurgitation; MR, mitral regurgitation; TR, tricuspid regurgitation.

* $p < 0.05$ vs. non-TR. † $p < 0.05$ vs. mild-TR.

CPET検査では、Mild-TR群はNon-TR群と比較して最大負荷量が有意に低下しており、Significant-TR群は更に低下していた（図3-A）。また、peak $\dot{V}O_2$ はNon-TR群間と比較してMild-TR群では有意差は無いが低下しており、Significant-TR群では有意に低下していた（図3-B）。 $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ はNon-TR群と比較してMild-TR群で有意に上昇しており、Significant-TR群では更に上昇していた（図3-C）。

ベースラインの心拍数は3群間で有意差を認めなかった。最大心拍数はNon-TR群とMild-TR群間で有意差は認めなかったが、Significant-TR群では有意に低下していた。最大収縮期血圧はMild-TR群がNon-TR群より有意に低値であり、Significant-TR群で更に低下していた。Significant-TR群では他群と比較してpeak $\dot{V}O_2$ 、AT、 $\dot{V}O_2/HR$ は低値であった。Mild-TR群はNon-TR群と比較して $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ は有意に高く、最大負荷量は低値であった。Significant-TR群ではその傾向がより顕著であった。peak RERは3群間で有意差は認めず、いずれの群においても1.15を超えており、十分な負荷が得られていたと考えられる（表2）。

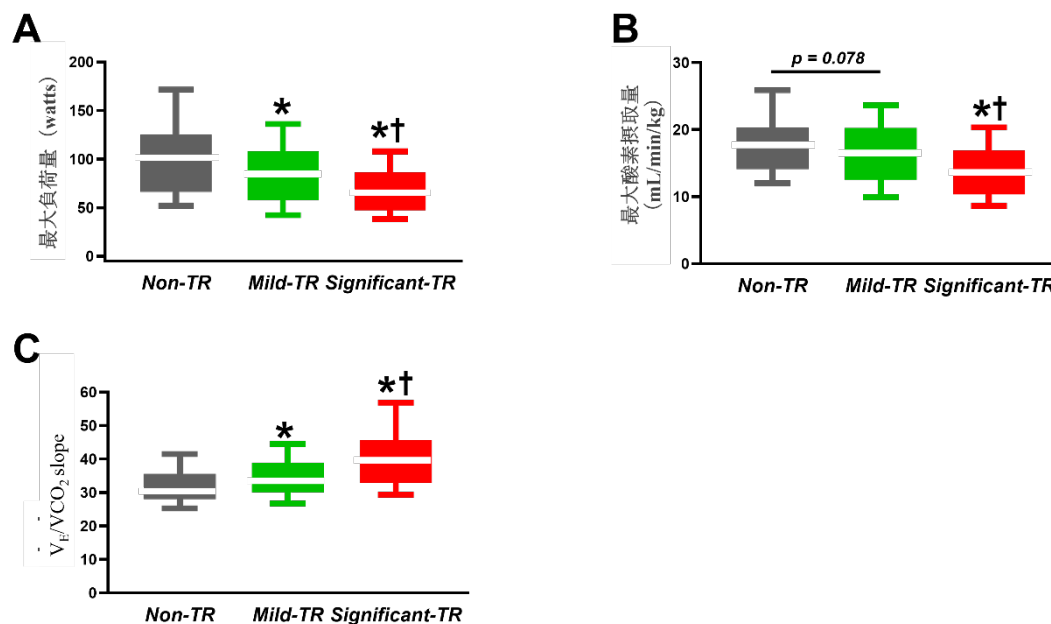


図 3. TR の重症度と CPET の代表的な指標との相関：(A) 最大負荷量、(B) 最大酸素摂取量、(C) $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ slope

TR, tricuspid regurgitation; $\dot{V}CO_2$, carbon dioxide volume; $\dot{V}O_2$, oxygen consumption; $\dot{V}_E$, minute ventilation.

* $p < 0.05$ vs. non-TR. † $p < 0.05$ vs. mild-TR.

表2. 各群のCPET所見

	Non-TR (n = 127)	Mild-TR (n = 324)	Significant-TR (n = 60)	p値
安静時心拍数 (bpm)	72 ± 13	70 ± 14	72 ± 15	0.37
最大心拍数 (bpm)	127 ± 29	119 ± 29	115 ± 30*†	0.013
安静時収縮期血圧 (mmHg)	118 ± 21	115 ± 21	108 ± 20*	0.014
最大収縮期血圧 (mmHg)	166 ± 34	158 ± 36	142 ± 38*†	< 0.0001
最高酸素摂取量 (mL/min/kg)	18.2 ± 5.7	16.9 ± 5.8	14.1 ± 4.9*†	< 0.0001
$\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$	32.6 ± 6.6	35.0 ± 7.3*	40.1 ± 10.5*†	< 0.0001
最高酸素脈	9.8 ± 4.8	8.9 ± 3.2	7.3 ± 2.4*†	< 0.0001
嫌気性代謝閾値 (ml/min/kg)	10.7 ± 2.9	10.4 ± 2.6	9.3 ± 2.6*†	0.004
最大負荷量 (Watts)	101 ± 43	88 ± 41*	69 ± 33*†	< 0.0001
最大ガス交換比	1.24 ± 0.14	1.24 ± 0.13	1.27 ± 0.14	0.42

連続変数は正規分布する場合は平均±標準偏差で、正規分布しない場合は中央値と四分位範囲 (IQR) で表記した。

TR, tricuspid regurgitation; $\dot{V}_{CO_2}$, carbon dioxide volume; $\dot{V}O_2$, oxygen consumption; $\dot{V}_E$, minute ventilation.

*p < 0.05 vs. non-TR. †p < 0.05 vs. mild-TR.

6.3. TR の重症度と予後

観察期間の中央値は 3.3 年 (IQR 0.8-5.5) であり、90 例に主要アウトカムの発生 (死亡 35 名、心不全増悪による入院 67 名) を認めた。Cox 比例ハザード回帰分析では、Significant-TR 群では Non-TR 群と比較してイベント発生率が有意に高く (ハザード比 5.22, 95%CI 2.35-11.6)、Mild-TR 群との比較においても有意に高かった (ハザード比 1.73, 95%CI 1.03-2.93)。一方で、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較して、イベントリスクが有意に高かった (ハザード比 3.01, 95%CI 1.50-6.07) (図 4)。

多変量解析では、先行研究で共変量として挙げられている年齢、性別、中等度以上の MR、E/e'比で調整を行ったが、Significant-TR 群は Mild-TR 群と比較して主要アウトカムの発生リスクが有意に高く (ハザード比 2.04, 95%CI 1.13-3.67)、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較して主要アウトカムの発生リスクが有意に高かった (ハザード比 2.97, 95%CI 1.13-3.67) (表 3)。

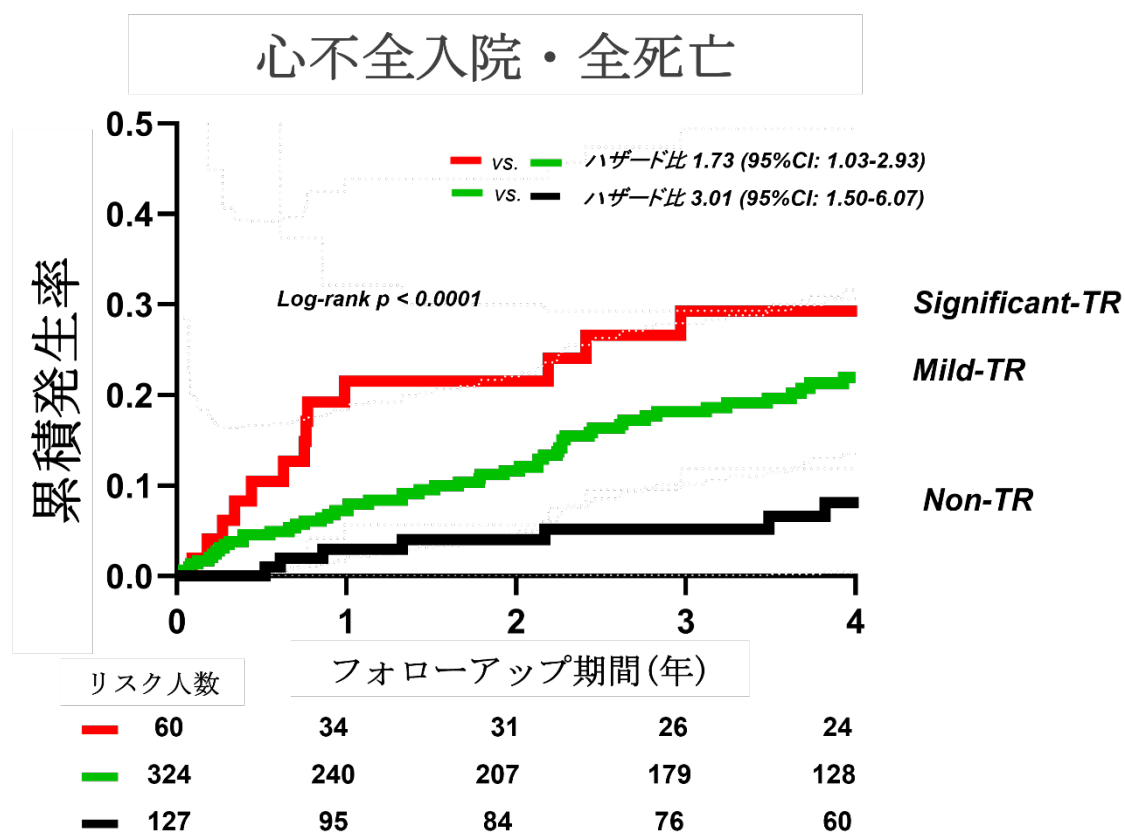


図 4. TR 重症度別の Kaplan-Meier 曲線

TR, tricuspid regurgitation; CI, confidence interval

表 3. 全死亡・心不全入院における単変量・多変量コックス比例ハザードモデル

変数	単変量解析		多変量解析*	
	ハザード比 (95%CI)	p値	ハザード比 (95%CI)	p値
Significant-TR vs. Mild-TR	1.73 (1.03–2.93)	0.040	2.04 (1.13–3.67)	0.018
Mild-TR vs. Non-TR	3.01 (1.50–6.07)	0.002	2.97 (1.35–6.55)	0.007

*年齢、性別、moderate 以上の MR、E/e' を共変量として調整

TR, tricuspid regurgitation; CI, confidence interval

7. 考察

7.1. 本研究の特徴・新知見

本研究では、軽度の TR を有する患者は TR を有さない患者と比較して運動耐容能が低下しており、心不全入院・死亡リスクが高いことを初めて報告した。さらに、TR の重症度が心不全入院・死亡リスクと関連していることも明らかにした。今回の知見から、TR の重症度評価が慢性心不全患者におけるリスク層別に有用である可能性が示された。

7.2. 慢性心不全における TR

従来、心不全の診断・治療において左室収縮能が注目されていた。しかしながら、HFpEF の存在が明らかになるにつれて左室拡張能や左房機能が注目を浴びるようになった。左室拡張能が障害された HFpEF 患者では、発症早期は左心房が左心室の機能不全を補うが、病期が進行すると左房は大きくなり左房機能も低下することが報告されている。左房の機能的・器質的变化は左房心筋症と呼ばれ、後毛細血管性肺高血圧や右室の後負荷を来す。やがて右室機能低下を発症し弁輪拡大による TR が発生するとされている（Omote et al., 2023）（図 4）。

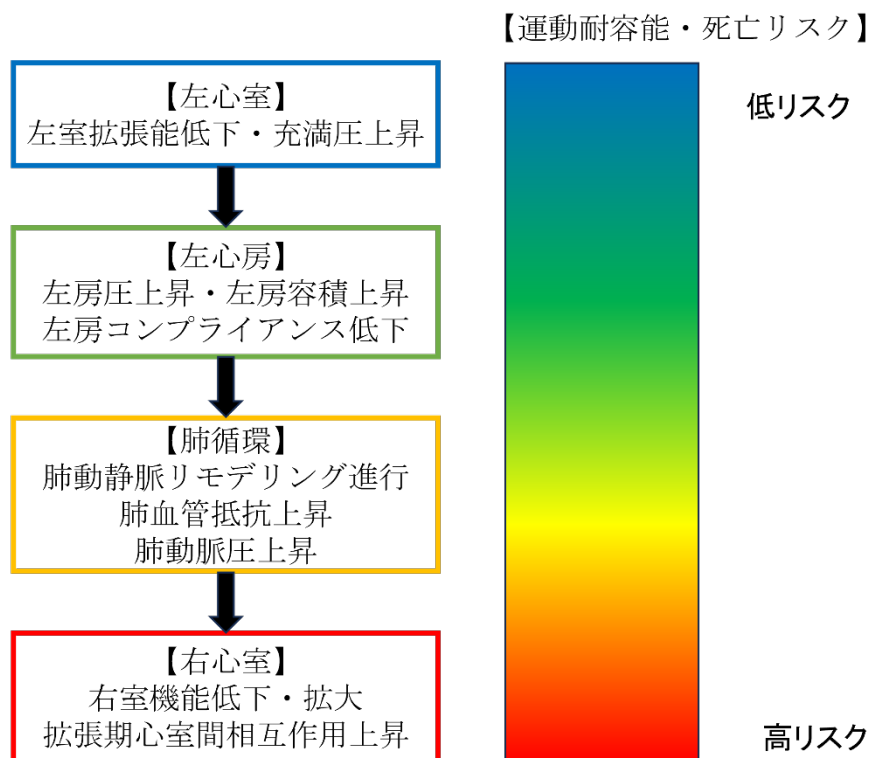


図 5. HFpEF と左房心筋症の臨床経過（Omote et al., 2023 より引用・改変）

HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction このような機序は HFpEF のみではなく、HFrEF にも認め、LVEF にかかわらず左心機能の低下により、右室は形態的・機能的に変化し、TR を認めるようになる。本研究では、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較して、左房容積が大きく、拍動性肺血管負荷が増悪し（PAC の低下および PAEa の上昇）、右室の拡大を来たしていた。これらの所見は、Significant-TR 群でより顕著であり、上記の慢性心不全の経時的変化に合致する。

一般的に、運動時には心拍出量を増加させる必要があるため、静脈還流量が増加し、心筋収縮力が上昇する。左室拡張末期圧（left ventricular end diastolic pressure LVEDP）と LVEDV は相関し、右室の拡大や心膜による拘束が無ければ、運動時は、LVEDP と LVEDV は共に上昇し、LVEDV は左室前負荷を示す指標とみなすことができる。PCWP は安静時・運動時共に RAP を上回る（図 5C、D）が、severe TR を有する症例では、運動時 RAP が PCWP と比較して大幅に上昇する（図 5A、B）。RAP は心嚢内圧と強く相関しているため、RAP が上昇している際に心嚢内圧も上昇する。結果、左室は運動時に十分な拡張ができず、左室前負荷を表す左室経壁圧（left ventricular trans-mural pressure; LVTMP）（ $LVEDP [=PCWP]-RAP$ ）は減少する。このような機序から、severe TR を有する症例では、両心室の充満圧は上昇する一方で、左室の前負荷は減少し、運動時に十分な CO の増加が得られず、運動耐容能は低下することが報告されている（Anderson et al., 2014）。

本研究の対象者には、左心疾患を合併している症例が多く含まれているが、各群間で左室駆出率に有意差は認めなかった。また、中等度以上の MR を合併している患者の割合は 3 群間で有意差を認めたものの、多変量コックス比例ハザード解析では中等度以上の MR を共変量に加えても、Mild-TR 群と Non-TR 群で予後リスクに有意な差を認めた。本研究では、運動中の心内圧や心エコーの評価は実施していないが、Mild-TR 群においても Significant-TR 群と同様に、運動時において RAP が PCWP 以上に上昇することで LVTMP が減少することに加えて、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較して左心房・右心室が拡大していることから、拡張期心室間相互作用（diastolic ventricular interaction; DVI）の影響で LVEDV は減少し、心拍出量の予備能の低下が生じ、運動耐容能が低下したと推測される。

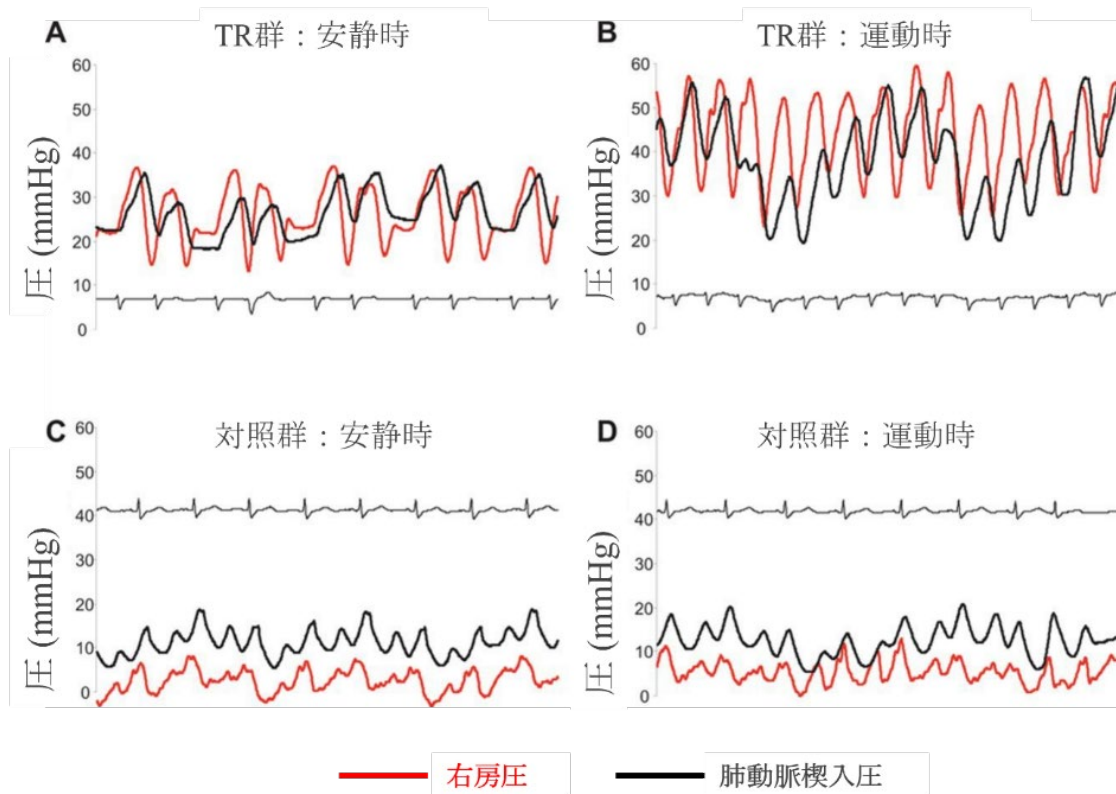


図 6. TR の有無による運動時の心内圧変化 (Anderson et al., 2014 より引用・改変) : (A) severe TR 群の安静時の心内圧、(B) severe TR 群の運動時の心内圧、(C) 対照群の安静時の心内圧、(D) 対照群の運動時の心内圧

TR, tricuspid regurgitation

また、HFpEF における TR の中には、右室機能低下・右室拡大による心室性の二次性 TR (ventricular functional tricuspid regurgitation; VFTR) の他に、右房拡大による心房性の二次性 TR (atrial functional tricuspid regurgitation; AFTR) が存在することが近年報告されている。中等度以上の AFTR は、VFTR と比較し、予後良好であるが、軽度以下の TR と比較すると予後不良であった (Harada et al., 2022) (図 5)。本研究の対象患者では、心房細動の有病率は TR の重症度に比例して増加していた。また、本研究では、mild 以上の TR を AFTR と VFTR に分類することはできなかったが、Mild-TR 群は Non-TR 群と比較して運動耐容能・予後が不良であることを明らかにした。

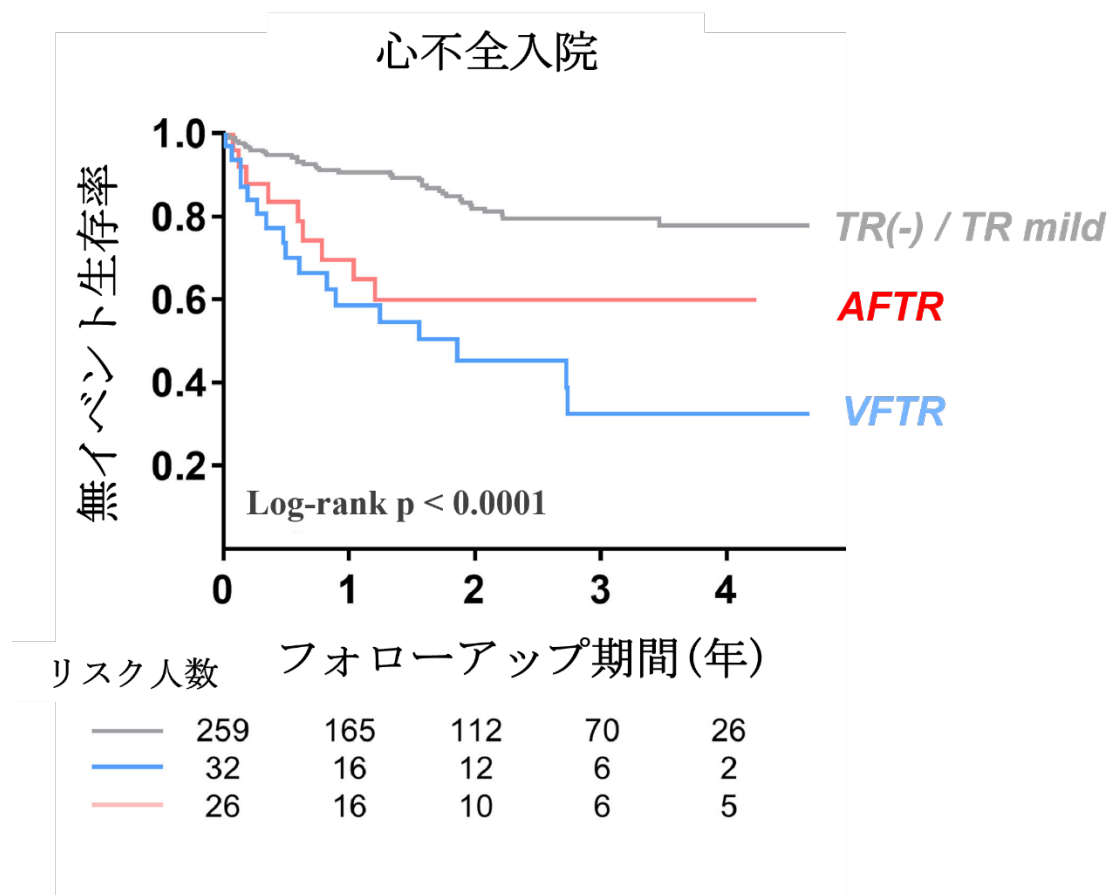


図 7. AFTR・VFTR の Kaplan-Meier 曲線 (Harada et al., 2022 より引用・改変)

AFTR, atrial functional tricuspid regurgitation; VFTR, ventricular functional tricuspid regurgitation; TR, tricuspid regurgitation

各心腔の器質的・機能的な変化に加え、心拍出量と運動耐容能が TR の重症度と関連し、軽度の TR を有する患者においても TR を有さない患者と比較して Significant-TR 群と同様の傾向があり、Non-TR 群と比較して運動耐容能や予後に有意な差があることは重要な結果である。HFrEF や HFpEF、左心系弁膜症、肺動脈性肺高血圧などの心血管疾患患者において中等度以上の有意な TR は有害事象を惹起することは既に報告されている。しかしながら、軽度の TR が予後に与える影響についての報告は極めて少ない。豪州で行われた心エコーデータベースを用いた研究では、TR はたとえ軽度であっても、死亡率の有意な増加と関連していることが初めて報告された。しかしながら、軽度の TR が心臓の形態的・機能的変化や心内圧、運動耐容能に与える影響は明らかになっていなかった。今回の我々の研究では、軽度を含む TR の重症度が心不全入院・全死亡と有意に関連していることを示し、Non-TR 群と比較して Mild-TR を有する群では、左房・

右室のリモデリングが進行し、DVI を通して運動耐容能が低下すると共に、心不全症状の悪化を来たしやすく、心不全入院・全死亡リスクが上昇することを示した。

7.3. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は単一の三次医療機関で得られた結果であり、本研究の結果を一般化できるか否かに関しては明らかではない。第二に、症例数は比較的少なく、データから得られる差異を検出するための統計的検出力が不足している可能性がある。第三に、本研究は観察研究であることから、TR と運動耐容能との関係において、確実な因果関係を示すことは出来ていない。第四に、本研究は後ろ向きの研究の為、TR の成因に関し詳細な解析は実施出来ていない。最後に、本研究は 2013 年～2018 年までに登録された患者を対象に行った研究であり、新規心不全治療薬であるアンジオテンシンⅡ受容体／ネプリライシン阻害薬やナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害薬を内服している患者の数は少なく、現在の慢性心不全患者に本研究の結果を適応することには注意が必要である。

今後、現行の心不全治療薬が導入されている、より大規模な集団で三尖弁に関して詳細に解析を行い、運動耐容能と予後との関係を評価する予定である。

8. 統括及び結論

本研究から得られた新知見

- 慢性心不全患者において、軽度の TR を有する患者は、TR を有さない患者と比較して運動耐容能は低下しており、心不全入院・死亡リスクが高い。

新知見の意義

慢性心不全の進行と共に右心系のリモデリング及び TR が増大する。TR が軽度の段階で、既に心臓のリモデリング・拡大は進行しており、軽度の TR であっても運動耐容能が低下し不良な予後と関連することが明らかになった。今後慢性心不全において、TR の重症度に応じた予後リスク層別が可能となり、TR が軽度の時点からの早期介入につながる可能性がある。

今後の課題と研究展開

本研究は観察研究のため、TR の機序に関して詳細な解析・検討を行うことが出来なかった。また、運動負荷中の血行動態指標を評価することも出来なかった。TR と運動耐容能や予後との因果関係を検討する上で、運動負荷中の血行動態、および TR の機序に関する評価が重要であり、今後症例数を増加し、多数例の検討をもって、これらを明らかにする予定である。

9. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂くと共に終始懇切なる御指導と御校を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 安斉俊久 教授に感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 循環病態内科学教室 永井利幸 准教授、石坂傑 助教、北海道循環器病院 循環器内科 表和徳 医師に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、心エコー検査の施行から解析にあたりご助言を賜りました北海道大学病院 循環器内科 玉置陽生 助教、市立函館病院 循環器内科 青柳裕之 医長、北海道中央労災病院 循環器内科 本居昂 部長、心臓カテーテル検査の施行及び病態生理の検討に際しご指導を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 心不全低侵襲先進治療学分野 神谷究 特任講師、北海道大学病院 循環器内科 竹中秀 助教、北海道大学 大学院医学研究院 循環病態内科学教室 小林雄太 客員研究員、多田篤 客員研究員、水口賢史 客員研究員に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、当大学病院の関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

10. COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などは無い。

11. 引用文献

Akintoye, E., Wang, T.K.M., Nakhla, M., Ali, A.H., Fava, A.M., Akyuz, K., Popovic, Z.B., Pettersson, G.B., Gil-linov, A.M., Xu, B., et al. (2023). Quantitative Echocardiographic Assessment and Optimal Criteria for Early Intervention in Asymptomatic Tricuspid Regurgitation. *JACC. Cardiovascular imaging*. *16*, 13-24, doi:10.1016/j.jcmg.2022.08.004.

Bartko, P.E., Arfsten, H., Frey, M.K., Heitzinger, G., Pavo, N., Cho, A., Neuhold, S., Tan, T.C., Strunk, G., Hengstenberg, C., et al. (2019). Natural History of Functional Tricuspid Regurgitation: Implications of Quantitative Doppler Assessment. *JACC. Cardiovascular imaging*. *12*, 389-397, doi:10.1016/j.jcmg.2018.11.021.

Taramasso, M.; Vanermen, H., Maisano, F., Guidotti, A., La Canna, G., Alfieri, O. (2012). The growing clinical importance of secondary tricuspid regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. *59*, 703-710, doi:10.1016/j.jacc.2011.09.069.

Obokata, M., Reddy, Y.N.V., Melenovsky, V., Pislaru, S., Borlaug, B.A. (2019). Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. *40*, 689-697, doi:10.1093/eurheartj/ehy809.

Harada, T., Obokata, M., Omote, K., Iwano, H., Ikoma, T., Okada, K., Yoshida, K., Kato, T., Kurosawa, K., Nagai, T., et al. (2022). Functional Tricuspid Regurgitation and Right Atrial Remodeling in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. *162*, 129-135, doi:10.1016/j.amjcard.2021.09.021.

Andersen, M.J., Nishimura, R.A., Borlaug, B.A. (2014). The hemodynamic basis of exercise intolerance in tricuspid re-gurgitation. *Circulation. Heart failure*. *7*, 911-917, doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001575.

Amano, M., Izumi, C., Taniguchi, T., Morimoto, T., Miyake, M., Nishimura, S., Kitai, T., Kato, T., Kadota, K., Ando, K., et al. (2019). Impact of concomitant tricuspid regurgitation on long-term outcomes in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. *20*, 353-360, doi:10.1093/ehjci/jej105.

Chen, L., Larsen, C.M., Le, R.J., Connolly, H.M., Pislaru, S.V., Murphy, J.G., McGoon, M.D., Frantz, R.P., Kane, G.C. (2018). The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. *The clinical respiratory journal*. *12*, 1572-1580, doi:10.1111/crj.12713.

Maeder, M.T., Holst, D.P., Kaye, D.M. (2008). Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail*. *14*, 824-830, doi:10.1016/j.cardfail.2008.07.236.

Nath, J., Foster, E., Heidenreich, P.A. (2004). Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology*. *43*, 405-409, doi:10.1016/j.jacc.2003.09.036.

Nishi, H., Takahashi, T., Matsumiya, G., Takano, H., Ichikawa, H., Miyagawa, S., Sawa, Y. (2007). Preoperative assessment of congestive liver dysfunction using technetium-99m galactosyl human serum albumin liver scintigraphy in patients with severe valvular heart disease. *Surgery today*. *37*, 564-569, doi:10.1007/s00595-006-3460-x.

Offen, S., Playford, D., Strange, G., Stewart, S., Celermajer, D.S. (2022). Adverse Prognostic Impact of Even Mild or Moderate Tricuspid Regurgitation: Insights from the National Echocardiography Database of Australia. *J Am Soc Echocardiogr*. *35*, 810-817, doi:10.1016/j.echo.2022.04.003.

McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. *42*, 3599-3726, doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

Zoghbi, W.A., Adams, D., Bonow, R.O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P.A., Hahn, R.T., Han, Y., Hung, J., Lang, R.M., et al. (2017). Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. *30*, 303-371, doi:10.1016/j.echo.2017.01.007.

Shimono, Y., Ishizaka, S., Omote, K., Nakamura, K., Yasui, Y., Mizuguchi, Y., Takenaka, S., Aoyagi, H., Tamaki, Y., Sato, T., et al. (2023). Impact of Cardiac Power Output on Exercise Capacity and Clinical Outcome in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardio.* 206, 4-11, doi:10.1016/j.amjcard.2023.08.069.

Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T., et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardio-vascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 28, 1-39. e14, doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.

Gorter, T.M., Obokata, M., Reddy, Y.N.V., Melenovsky, V., Borlaug, B.A. (2018). Exercise unmasks distinct pathophys-iologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J.* 39, 2825-2835, doi:10.1093/eurheartj/ehy331.

Borlaug, B.A., Reddy, Y.N.V. (2019). The Role of the Pericardium in Heart Failure: Implications for Pathophysiology and Treatment. *JACC Heart failure.* 7, 574-585, doi:10.1016/j.jchf.2019.03.021.

Reddy, Y.N.V., Obokata, M., Verbrugge, F.H., Lin, G., Borlaug, B.A. (2020). Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 76, 1051-1064, doi:10.1016/j.jacc.2020.07.009.

Borlaug, B.A., Carter, R.E., Melenovsky, V., DeSimone, C.V., Gaba, P., Killu, A., Naksuk, N., Lerman, L., Asir-vatham, S.J. (2017). Percutaneous Pericardial Resection: A Novel Potential Treatment for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation Heart failure.* 10, e003612, doi:10.1161/circheartfailure.116.003612.

Borlaug, B.A., Schaff, H.V., Pochettino, A., Pedrotty, D.M., Asirvatham, S.J., Abel, M.D., Carter, R.E., Mauer-mann, W.J. (2018). Pericardiotomy Enhances Left Ventricular Diastolic Reserve With Volume Loading in Humans. *Circulation.* 138, 2295-2297, doi:10.1161/circulationaha.118.036006.

Obokata, M., Reddy, Y.N.V., Pislaru, S.V., Melenovsky, V., Borlaug, B.A. (2017). Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 136, 6-19, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.

Omote, K., Borlaug, B.A. (2023). Left Atrial Myopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation Journal*. 87, 1039-1046, doi:10.1253/circj.CJ-21-0795.

Harada, T., Obokata, M., Omote, K., Iwano, H., Ikoma, T., Okada, K., Yoshida, K., Kato, T., Kurosawa, K., Nagai, T., Anzai, T., Borlaug, B.A., Kurabayashi M. (2022). Functional Tricuspid Regurgitation and Right Atrial Remodeling in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 162: 129-135, doi:10.1016/j. amjcard.2021.09.021.