

毛細管拡張, 間質の浮腫, 肺胞出血, 肺静脈の拡張と肥厚, リンパ管拡張などが挙げられるが, congestive vasculopathy に最も特徴的とされるのは筋性肺動脈における中膜肥厚である⁷⁾. この所見は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と病因が異なり, 心移植後右心不全発症のリスク因子となる. しかしながら, 受動的肺高血圧から反応性肺高血圧症への進展機序の詳細は不明である.

2) 肺血行動態による定義

Table 2 にヨーロッパ心臓病学会が提唱する肺高血圧の血行動態による分類を示す. 同基準には肺血管抵抗 (PVR) が含まれないが, 2008 年第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウム non-PAH PH working group の拡張不全による肺高血圧診断アプローチ⁸⁾では, $PVR \geq 3WU$ を pre-capillary component としている.

右心カテーテル検査において $mPAP \geq 25$ mmHg, $mPCWP > 15$ mmHg 以上を認めれば, 後毛細管性肺高血圧症 (post-capillary PH) の診断となる. さらに $mPAP - mPCWP$ で定義される経肺圧較差 (TPG) から受動的肺高血圧症 (passive post-capillary PH) と反応性肺高血圧症 (reactive post-capillary PH) を区別することになる. 前者は, 上昇した左房圧の肺動脈への受動的伝播 (in proportion PH) であり, TPG, PVR の上昇はない. 後者は, 肺動脈の機能性収縮や肺血管床の器質的リモデリングを来した状態で, TPG, PVR の上昇から, 肺動脈圧は左房圧の程度から予測されるよりも不均衡に上昇 (out of proportion PH) している.

3) 診断

心不全患者を肺高血圧症の合併の有無で分類する, 臨床肺高血圧分類に基づくカテゴリー/サブカテゴリー診断は, リスク分類, 治療法選択のうえで非常に重要である. 問診, 診察が重要であることは言うまでもなく, 左心系心疾患による肺高血圧症の特徴的な症状として起座呼吸や夜間発作性呼吸困難が挙げられる. 既往症や合併症の把握は重要で, 身体所見では vital sign の他, 肺野のラ音, 弁膜症性心雑音, III, IV 音の存在, 末梢冷感, 毛細血管再循環時間, 末梢チアノーゼなどから左心不全徴候の有無を判別する. また頸静脈怒張, 胸骨左縁の肺動脈・右室拍動の触知, II 音の亢進, 肝腫大, 下腿浮腫など肺高血圧症や右心不全の徴候にも留意する.

心エコー検査は, 左心機能を診るのみでなく, 肺高血圧症のスクリーニングに最も有用な検査である⁹⁾. 三尖弁逆流速度と下大静脈径から肺動脈収縮期圧が推定可能であり, 左室径・駆出率の計測, 僧帽弁・大動

Table 2 肺高血圧症の血行動態による定義

定義	圧所見
PH	$mPAP \geq 25$
Pre-capillary PH	$mPAP \geq 25$ $mPCWP \leq 15$ 心拍出量は正常または低下
Post-capillary PH	$mPAP \geq 25$ $mPCWP > 15$ 心拍出量は正常または低下
passive	$TPG \leq 12$
reactive	$TPG > 12$

単位 mmHg 文献 4 より引用
PH: 肺高血圧症, mPAP: 平均肺動脈圧, mPCWP: 平均肺動脈楔入圧, TPG: 経肺圧較差 (平均肺動脈圧 - 平均肺動脈楔入圧)

脈弁の観察により左室収縮障害と弁膜症を診断する. 肺高血圧症の存在が疑われ, 左室収縮障害と弁膜症が否定的であれば, 左室拡張不全による肺高血圧症を疑う. 心臓 MRI は, とくに右心形態, 機能の評価に有用である. シネモードにて心室の容積, 駆出率, 心筋重量が計測され, 血管あるいは弁の血流速度情報と横断面積から stroke volume, 心拍出量, 弁逆流率などが求められる. 造影により心筋 perfusion や viability の評価が可能となる. 遅延造影では線維化, 壊死, 浮腫の範囲が同定される¹⁰⁾. 心臓カテーテル検査は, その診断に最も重要な検査で, PAH と左心系心疾患による肺高血圧症の鑑別に両心カテーテル検査が必要となることも多い.

4) 治療

左心系心疾患に伴う肺高血圧症の治療の基本は, 原疾患に対する治療を行い, 左室拡張末期圧・左房圧を低下させることになる. 収縮不全には, RAA 阻害薬, β 遮断薬を用いて神経体液性因子活性による心室リモデリングを抑制する. 一方, 拡張不全に対する確立された治療は存在せず, 降圧が最も重要である. 弁膜症は必要に応じ, 外科的治療を勧める.

3. 左心系心疾患による肺高血圧症の選択的治療

1) 選択的肺血管拡張薬の作用経路

肺動脈の拡張経路はエンドセリン経路やプロスタサイクリン経路など複数存在するが (Fig. 2), NO 経路では, 血管内皮における一酸化窒素合成酵素を介して産生される NO により可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) が活性化し, cGMP が増加することによって肺動脈平滑筋細胞が拡張する. ホスホジエステラーゼ 5

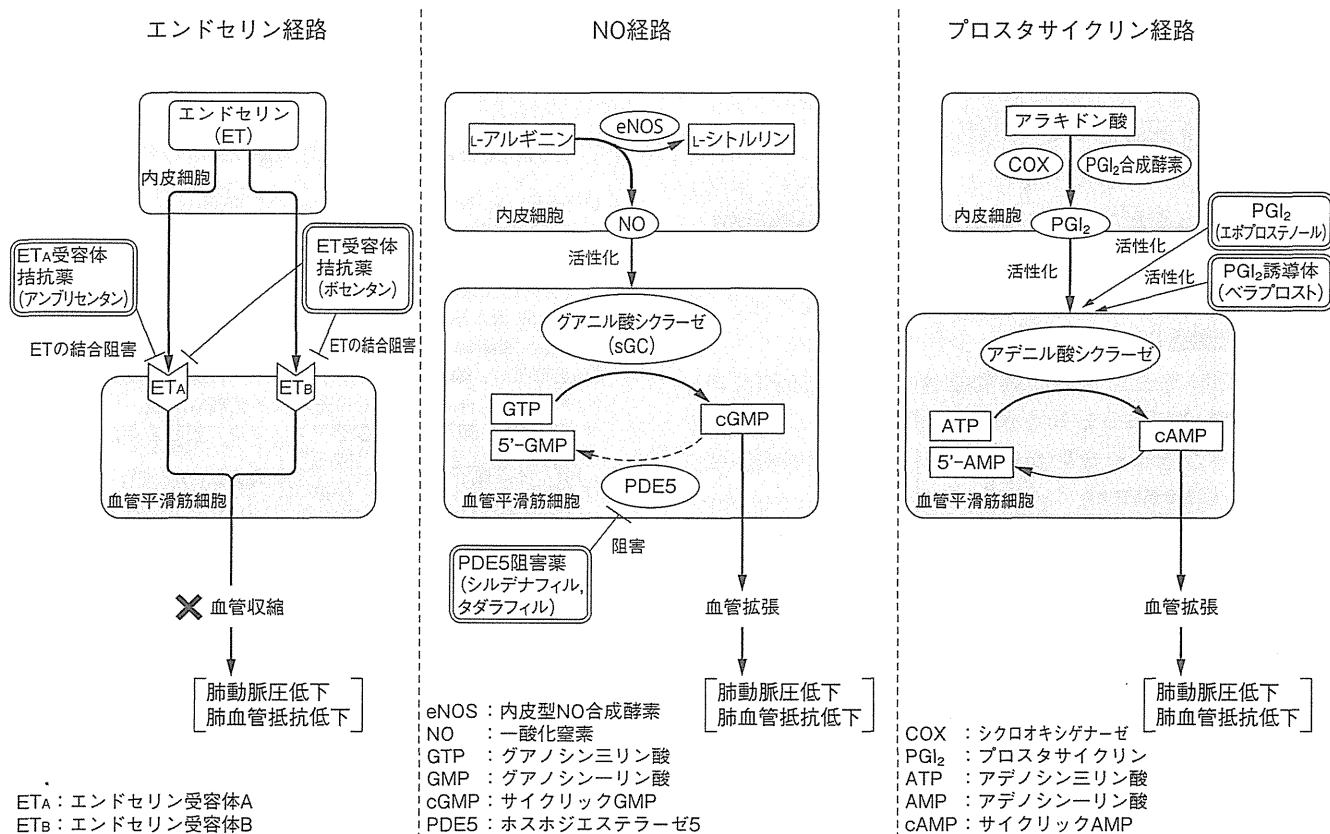


Fig. 2 肺動脈選択的血管拡張薬の3経路

肺動脈の血管拡張経路には、プロスタサイクリン経路、エンドセリン経路、NO（一酸化窒素）経路の3経路に対する薬剤が開発され、臨床応用されている。

(PDE5)はヒト肺動脈平滑筋に多く存在し、この平滑筋細胞弛緩物質であるcGMPを分解するが、PDE5阻害薬はこのPDE5活性を選択的に阻害することにより肺動脈平滑筋細胞内のcGMPの分解を阻害し、cGMPを高レベルに維持することにより、肺動脈平滑筋が弛緩し、肺血行動態を改善させると考えられている。

PAHの治療に用いられる選択的肺血管拡張薬が、標準的治療を導入した左室収縮障害による心不全に対しても有効であるか、これまで検討が行われてきたが、プロスタサイクリンおよびエンドセリン経路の小規模短期試験では血行動態、NYHA心機能分類、6分間歩行距離などの改善が報告されたものの、前向き長期投与試験では予後改善効果は証明されなかった⁶⁾。現在、残るNO経路に作用する血管拡張薬が注目されている。

すでに臨床応用されているPDE5阻害薬（シルденаフィル、タダラフィル）に関しては、いくつかの報告があり、中等症までの肺高血圧症を合併した安定期収縮不全患者を対象としたいくつかの試験において、シ

ルденаフィルの短期的投与は肺血行動態を改善させた。しかし長期予後の改善効果を示した試験、拡張不全、弁膜症性肺高血圧を対象とした試験はない。

2) 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 sGC stimulator : riociguat

RiociguatはNO受容体である可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylate cyclase : sGC) の経口刺激薬である。NO非依存性に直接sGCを刺激しcGMP濃度を上昇させることで血管拡張作用を発揮する (Fig. 3)。心血管、内皮を含めた終末臓器保護効果が認められ、現在、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) と、PAHに加え、左室収縮不全による肺高血圧症に対し治験 (LEPHT試験) が行われており、その結果が待たれる。

Riociguatは、内因性血管拡張物質であるNOが作用する同じ経路を介して作用し、NOはsGCの活性を調節することにより、血管を弛緩させ、肺と心臓の負担を軽減する。RiociguatはsGCに直接的に刺激すると同時に、内因性NOに対するsGCの反応性を高め

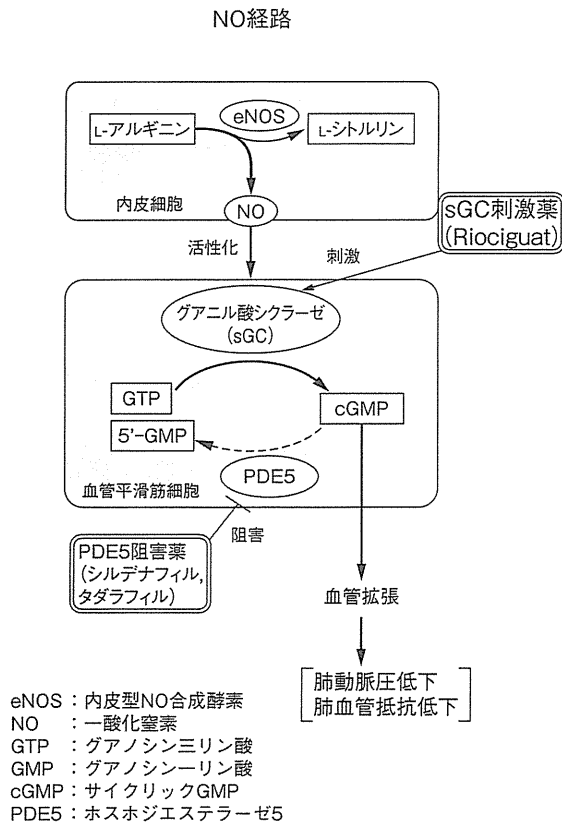


Fig. 3 NO 経路に作用する血管拡張薬

Riociguat は NO 産生の減弱している心不全患者において、NO 非依存性可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) を刺激し cGMP の細胞内濃度を上昇させる。また PDE5 阻害薬は cGMP を分解する酵素 PDE5 の阻害により血管拡張作用を発現するが、NO 依存性の経路に作用することから、NO 産生低下の病態では、PDE5 阻害薬の作用が減弱する可能性がある。

る。Riociguat は PAH の治療に有効であり、動物モデルにおいては合併する右心肥大と血管リモデリングを抑制する。Riociguat は sGC に直接作用するため、NO 経路を介する治療法の短所を回避することができる^{11~14)}。

4. おわりに

本稿では、左心系心疾患による肺高血圧症の病態、定義、診断、治療について概説してきた。左心系心疾患による肺高血圧症は、肺高血圧症の中で最も頻度が高く、その合併は基礎疾患の進行したステージにあり、予後不良のリスク因子である。しかし現在のところ、左心系心疾患による肺高血圧症患者を対象とした治療ガイドラインは存在せず、まず基礎心疾患の治療が優先される。また PAH に用いられる選択的肺血管拡張薬で左心系心疾患による肺高血圧症の長期予後改善効果を示した薬剤はなく、その使用は慎重に行う必要が

あるが、現在臨床治験が行われている riociguat の効果に期待するところである。

文 献

- 1) Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H : CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan—first report from the CHART-2 study. *Circ J*. 2011 ; 75(4) : 823-33.
- 2) Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*. 2007 ; 28(1) : 233-41.
- 3) 建部俊介, 福本義弘, 下川宏明. VI. 特殊な肺高血圧症の診断指針と実践 1. 左心系心疾患による肺高血圧症. 伊藤浩, 松原広己 (編). *肺高血圧症診療マニュアル 根治を目指す最新の治療指針*. 南江堂, 2012 ; 162-9.
- 4) Galie N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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*. 2009 ; 30(20) : 2493-537.
- 5) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 ; 54(1 Suppl) : S43-S54.
- 6) Guazzi M, Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2010 ; 7(11) : 648-59.
- 7) Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005 ; 7(6) : 1011-6.
- 8) Hooper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 ; 54(1 Suppl) : S85-S96.
- 9) Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure : A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 ; 28(20) : 2539-50.
- 10) Benza R, Biederman R, Murali S, Gupta H. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008 ; 52(21) : 1683-92.
- 11) Ghofrani HA, Hooper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension : a phase II study. *Eur Respir J*. 2010 ; 36(4) : 792-9.
- 12) Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H, Schermuly R, Weissmann N, Seeger W, et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol*. 2010 ; 6(2) : 155-66.
- 13) Kim NH. Riociguat : an upcoming therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *Eur Respir Rev*. 2010 ; 19(115) : 68-71.
- 14) Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011 ; 20(4) : 567-76.

心不全研究の進歩

福本義弘 下川宏明

循環器専門医第21巻第1号(2013) 別刷

6. 心不全研究の進歩

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野 ふくもと よしひろ しもかわ ひろあき
福本義弘, 下川宏明

はじめに

第16回日本心不全学会学術集会を、2012年11月30日～12月2日の3日間、「東日本大震災からの復興をめざして心不全パンデミックにいかに対処するか」をテーマとして、仙台市内の仙台国際センターにて開催した。今回の学術集会は、過去最高の1,400名を越す参加者があり、心不全に関する最新知見の情報交換がなされた。

本学術集会では、会長講演のほか、9つの特別講演、震災と心不全に関する2つの特別企画、14のシンポジウム、12の教育講演、YIAを基礎および臨床部門で企画した。またコメディカルの皆様にも多く参加いただけるよう、2つのコメディカルセッション、4つのコメディカルのための心不全講座を企画し、さらに今回新たにコメディカル部門のYIAを企画した。一般演題では、口演発表102題、ポスター発表142題の計244題を採択させていただき、これは過去最大の一般演題数であった。

また、同時に第31回日本心臓移植研究会学術集会でも会長を務め、東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科学の齋木佳克教授とともに心移植に関する最新知見の情報交換を行った。さらに、日本不整脈学会との共催で、ICD/CRT合同研修セミナーも開催された。

本稿では、心不全の進歩として、第16回日本

心不全学会学術集会での会長後援、特別講演、シンポジウムを要約し、報告する。

会長講演

わが国では循環器領域における多施設を対象とした疫学研究データが乏しいため、慢性心不全患者の臨床像、治療内容、予後等の実態がわかっていない。2000～2003年に東北大学循環器内科が中心となって行ったChronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district 1 (CHART-1研究)に端を発し、2006年からはChronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district 2 (CHART-2研究)を開始した。CHART-1研究では虚血性心不全の関与が25%の頻度であったのに対し、CHART-2研究では虚血性心不全の割合が50%近くに激増していることが明らかとなり、生活習慣の変化による動脈硬化性疾患の進行を認めている。さらに、厚労省研究として、全国多施設におけるメタボリックシンドロームと慢性心不全に関する研究も行っており、メタボリックシンドロームを含めた生活習慣病が慢性心不全の発症・進展に大きく関与していることを明らかにした。さらにわれわれは、2011年3月11日に発生した東日本大震災で、心不全発症が急増したことも見出した。以上より、生活様式の欧米化に伴い、今後のわが国の疾病構造が変化していくこと

[Key words] 心不全, 大震災, 病態, 予防, 治療

が示唆されていることから、それに応じた心不全治療および一次予防が重要であると考えられた。

特別講演

1. Prof. John McMurray (Glasgow University School of Medicine, UK)

「Lessons from the ESC Guidelines of the Management of Heart Failure」

心不全における病態生理と薬理作用の第一人者である McMurray 教授に心不全の管理に関するご講演をいただいた。心不全の管理には、食事療法・運動療法に加え、薬物療法を行い、必要な患者には、植込み型除細動器や心臓再同期療法を併用することで、総合的な管理を行っていくと述べた。

2. Prof. Henry Krum (Monash University, Australia)

「New Drug Therapies for Heart Failure」

Krum 教授は心血管病領域の新薬開発のリーダーの1人であり、今回は心不全における新薬に関するご講演をいただいた。新たな強心薬である cardiac myosin activator や血管拡張薬である relaxin や新しい RAA 系阻害薬、ryanodine receptor stabilizer, I_f channel blocker (ivabradine), SERCA activator 等に関し、基礎から臨床まで幅広く講演していただき、心不全予後を改良させる治療戦略の将来像に関して、最新の知見をご発表いただいた。

3. Prof. Karl Swedberg (Sahlgrenska University Hospital, Sweden)

「Control of Heart Rate and Neurohormonal Activation in Chronic Heart Failure —Important Targets to Improve Outcomes」

Swedberg 教授は、1973年に Waagstein 先生らとともに、はじめて心不全に対する β 遮断薬療法を提唱され、ヨーロッパにおける心不全治療をリードしてきた1人である。今回は心拍数と

神経体液性因子に関して、ご講演を拝聴した。心不全のコントロールには、利尿薬、ACE 阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬、アルドステロン拮抗薬の組み合わせが重要であり、さらに心不全治療においては、 β 遮断薬を用いて心拍数を十分にコントロールする必要があると強調した。

4. Prof. Junichi Sadoshima (University of New Jersey, USA)

「Regulation of Myocardial Survival and Death by Autophagy During Myocardial Stress and Aging」

佐渡島教授は、九州大学の出身で、長年にわたり米国で研究生活を続けておられ、成功を収められている。今回は心筋の長寿と老化に関して、最近の基礎実験データを示していただいた。とくに、autophagy のシグナル機序に触れていたとき、Atg-7-dependent conventional autophagy, alternative autophagy に関し、詳しく解説していただいた。

5. Prof. Sang Hong Baek (Catholic University at Seoul, Korea)

「Rethinking of Metabolic Approach in Heart Failure」

ソウルの Baek 教授は冠攣縮性狭心症の第一人者であると同時に、心不全治療をリードするお一人である。今回は、長鎖 3-ketoacyl coenzyme A thiolase inhibitor では trimetazidine に関して、基礎から臨床まで幅広くご発表いただいた。

6. Prof. Simon Maltais (Department of Cardiac Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Canada)

「Donor-related Characteristics in Patients with Mechanical Circulatory Support Undergoing Heart Transplantation: Factors That Really Influence Survival」

カナダの心臓外科医の若きリーダーのお一人で

ある Maltais 教授からは、心移植における補助循環サポートに関する最新の知見をご講演いただいた。LVAC の種類ではなく、ドナー心臓の状態（年齢、PVR、虚血時間等）が心移植の予後を規定するとのことであった。

7. Prof. Jignesh Patel (Heart Transplant Program Cedars-Sinai Heart Institute, UCLA, USA)

「Current Status and Future Perspectives of Heart Transplantation」

Patel 教授は UCLA, Cedars-Sinai Heart Institute, Heart Transplant Program の Co-medical director で、米国における心移植治療の若きリーダーのお一人である。非常に臨床経験豊富な立場から、心移植の現状と将来への展望に関して、ご発表いただいた。とくに免疫抑制療法の重要性に関して、calcineurin inhibitor に始まり、mycophenolate mofetil を併用することが重要であり、移植冠動脈病変のマネジメントが非常に重要であると指摘いただいた。

8. Prof. Paolo G Camici (Universita Vita Salute San Raffaele, Italy)

「The Coronary Circulation and Blood Flow in Left Ventricular Hypertrophy and in the Transition to Heart Failure」

Camici 教授からは、肥大型心筋症を含めた左室肥大における冠循環に関する基礎的なデータから最新の知見までをご講演いただいた。肥大心において、冠微小循環障害をもたらす心筋虚血に関し、わかりやすく講演していただき、肥大心が心不全発症にいたるプロセスにおける重要な治療ターゲットであることを示していただいた。

9. Prof. Angelo Auricchio (Fondazione Cardiocentro Ticino, Switzerland)

「Controversies in Cardiac Resynchronization Therapy: Atrial Fibrillation」

スイスの Auricchio 教授は、心房細動治療の第

一人者であり、今回は心房細動における心臓再同期療法に関する最新の知見をご講演いただいた。心房細動は心不全増悪因子であると同時に、生命予後も増悪させるが、心房細動に対する心臓再同期療法の有効性に関しては、議論が分かれるところであり、最新の知見に関し、ご講演いただいた。

特別企画

1. 「大震災と心不全」

2011年3月11日に発生した東日本大震災は、日本で生じた地震では最大級のマグニチュード9.0を記録し、東北地方を中心とした東日本に大きな被害をもたらした。今回、東北大学、岩手医科大学、福島県立医科大学から、東日本大震災では心不全の発症が激増したと報告された。これについて、1995年に発生した阪神淡路大震災、2004年新潟県中越地震で報告された心血管病との相違について、議論が交わされた。海溝型の東日本大震災では、心不全が激増し、津波による死者が多かったため、急性期には外科医よりも内科医の仕事が多く、その一方、直下型の阪神淡路大震災、新潟県中越地震では、生き埋めになった被災者が多かったためか、急性期には外科医の仕事が多く、また心不全の増加よりもたこぼ型心筋症の発生が多かったと報告された。

2. 「慢性ストレス・放射線障害と心不全」

このセッションでは東日本大震災における突然死に関して3名の先生からご講演いただき、震災後の難治性高血圧の予防とマネジメントおよび福島原発事故による放射能問題と心血管病発症の懸念に関して、詳細に議論を行った。震災後は、ストレスや塩分増多に伴うと思われる高血圧症が増加しており、薬剤増量を余儀なくされたという実情がある。これは震災後約半年で安定化したのが、現在も避難生活を余儀なくされている患者たちには十分な経過観察が必要である。放射線障害に関しては、現在明らかなものはなく、引き続きの経過観察を行っているとのことであった。

シンポジウム

1. 「心不全パンデミックの実態—超高齢社会と心不全—」

心不全はあらゆる心臓病の末期像である。高血圧を有する国民が増え、また急性心筋梗塞の発症頻度が年々増加してきている一方で、救命率が改善してきていることから、心不全発症の基礎疾患を有する患者が激増している。さらにわが国は未曾有の高齢化社会を迎え、心不全状態へと移行する患者が激増している状況に置かれている。今回、5名の先生方から、それぞれ心不全のQOL、腎機能障害、高齢化社会における看護等に関して、現状と今後の方針に関し、議論していただいた。

2. 「予後改善を目指した急性心不全治療」

現在、循環器領域における緊急入院は、急性心不全が急性心筋梗塞を上回っている。また急性心不全はただ臓器うっ血を解除すればよいものではなく、予後改善を目指した治療を行うべきである。今回、5名の先生方から、ATTENDレジストリの結果や、Nuhria分類に沿った治療の有効性、ハンプ等の治療、さらには補助循環のタイミングを用いて予後改善を目指した急性心不全治療に関し、議論していただいた。

3. 「増加する心不全危険因子にどう対処するか—HHD・CKD・COPD—」

わが国における高齢者の増加に伴い、高血圧・腎機能障害・慢性閉塞性肺疾患患者が増加しており、これらは心不全危険因子として注目を浴びている。とくに心腎連関の観点からも、心不全は単なる心疾患ではなく、全身臓器が密接に関連し合う症候群である。今回、ATTENDレジストリにおけるCOPDの臨床像、利尿薬使用に伴う腎機能障害、高血圧性心疾患やHFpEFの臨床像に加え、placental growth factorの腎機能への関与を含めて、詳細にご講演いただいた。

4. 「心不全に対する陽圧換気療法」

以前は、急性心不全に対する初期治療として、利尿薬や血管拡張薬が中心となっていたが、現在では肺うっ血の解除を目的とした陽圧換気療法が主流である。各施設の現状および有効性を、6名の先生方からご講演いただき、急性心不全に対する非薬物療法の重要性が報告された重要な内容であった。急性心不全の初期治療としての陽圧換気療法に関して、その重要性を強調していただいた。

5. 「肺高血圧と右心不全」

肺高血圧症は、その成因に器質的肺動脈病変および肺動脈攣縮が大きく関与しており、進行性の肺血管抵抗上昇および肺動脈圧上昇が特徴で、最終的には右心不全で亡くなる、きわめて予後不良な疾患である。今回、5名の先生方からご講演いただき、肺動脈性肺高血圧症、左心疾患に伴う肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、急性肺塞栓症等の病態において、いかに右心機能を保ちながら、肺高血圧症の治療を行っていくかがキーとなる内容であり、今後の肺高血圧症の治療の進展が期待される内容であった。

6. 「拡張性心不全の病態と治療」

慢性心不全の半数は、左室収縮能が障害されている収縮性心不全であるが、残りの半数は、左室収縮能が障害されておらず拡張能が障害されているために心不全を呈する拡張性障害である。今回、6名の先生方からそれぞれ、栄養の問題、心不全におけるDPP-4の新たな知見、交感神経系や肺循環の重要性、新たな治療ターゲットとしてのcyclic GMP、陽圧換気療法等に関して、最新の知見をご報告いただいた。現在、拡張性心不全に著効する治療法がないが、今回の発表により新たな治療開発が行われていることがうかがえた。

7. 「重症心不全に対する包括的アプローチ」

現在、わが国では心不全の激増に伴い、重症心不全も増加している。今回、6名の先生方からそ

れぞれ、LVAD, TAVI, 陽圧換気療法, 左室形成術および僧帽弁縫縮, さらには心移植に関して, 内科的立場・外科的立場からご講演いただいた。重症心不全に対する治療オプションが増えてきており, さらに踏み込んだアプローチも示唆されたシンポジウムであった。

8. 「心不全の一次予防」

わが国において激増している心不全に対する治療は, 早いほどよく, 心不全発症前から, 心不全治療を目指した一次予防が重要となる。今回, 4名の先生方から, β 遮断薬・RAA系阻害薬の重要性, ミネラルコルチコイド受容体の病的意義に関して, それぞれ生活習慣病予防を含めた一次予防の観点から議論をしていただいた。

9. 「心不全の早期診断をどうつけるか」

心不全に対する早期治療が重要であるが, そのためには早期診断が不可欠となる。今回, 6名の先生方から, 身体診察, 心エコー所見, BNP, 高感度トロポニンT等のバイオマーカー, MRI, 睡眠障害に関して早期診断に関する最新の知見をご報告いただいた。心不全が予後不良疾患であることを踏まえ, 早期発見早期治療の必要性に関して, 討論がなされた。

10. 「心不全の薬物治療の展望—期待される新薬—」

近年, 心不全の薬物療法の進歩は目を見張るものがあるが, 心不全が予後不良疾患であることを考えると, まだまだ不十分であり, 新薬の開発が期待されている。今回, 6名の先生方から, ミネラルコルチコイド受容体の重要性, ivabradine, aliskiren, EPA, スタチン, curcumin, さらに β 遮断薬の投与量について, 最新の知見をご報告いただいた。とくにこれから臨床応用が予定されている薬剤に関して期待がもてるシンポジウムであった。

11. 「Structural Heart Disease と心不全」

心不全はあらゆる心疾患の末期像であるが, 弁膜症を含めた structural heart disease, とくに大動脈弁狭窄症は外科的手術やカテーテル治療のタイミングが重要である。今回, 5名の先生方から, 主にTAVIの治療成績について, ご報告いただいた。どのようにしてTAVIを選択するか, AVRを選択するかも踏まえ, 今後のさらなる成績向上に期待がもてる内容であった。

12. 「補助人工心臓・心臓移植の現状と展望」

わが国での移植法改正後, 心臓移植件数が増加しており, また補助人工心臓の開発も進んでおり, 植込み式人工心臓も臨床応用可能となった現在では, 補助人工心臓・心臓移植に対する変革期に差し掛かったと考えられる。今回, 5名の先生方から, 内科的・外科的立場から, 埋め込み型人工心臓のさらなる開発や小児心臓移植の将来的展望に関してご講演いただいた。とくに埋め込み型人工心臓の性能が向上したことから, 今後の移植治療のあり方を考えざるをえない時代に差し掛かっていることが議論された。

13. 「重要性を増す心臓リハビリテーション」

心不全治療において, 心臓リハビリテーションは薬物療法を凌駕する効果を有しており, 自覚症状および生命予後を改善することが明らかとなっている。今回, 6名の先生方から, 和温療法, 一次予防, さらには人工心臓装着患者に対する心臓リハビリテーションに関して, 最近の知見をご報告いただいた。とくに心腎連関の立場や大動脈弁狭窄症に対する心臓リハビリテーションは興味深いものがあった。

14. 「心不全に対する再生医療：光と影」

重症心不全に対する治療として, 補助人工心臓・心臓移植が行われている一方で, 心不全に対する再生医療も将来的に有望視されている重要な治療法である。今回, 4名の先生方から, 心筋細胞の生成や細胞シート等の最新の再生医療に関す

るデータの報告がなされ、今後の新しい心不全治療への道筋が示された。

おわりに

わが国では現在、心不全患者が急増しているが、そのことがあまり社会に認識されず、また医療関係者にさえその認識が十分ではない。今回の学術集会では、わが国における心不全医療・医学の現状と今後の展開について、十分に議論が行わ

れたと考えているが、今後のさらなる心不全研究の発展が望まれる。

謝辞：本学術集会の開催にあたってご協力いただきました皆様、ご参加いただきました皆様に深謝申し上げます。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし



Clinical Significance of Reactive Post-Capillary Pulmonary Hypertension in Patients With Left Heart Disease

Shunsuke Tatebe, MD; Yoshihiro Fukumoto, MD, PhD; Koichiro Sugimura, MD, PhD;
Saori Miyamichi-Yamamoto, MD; Tatsuo Aoki, MD; Yutaka Miura, MD, PhD;
Kotaro Nochioka, MD, PhD; Kimio Satoh, MD, PhD; Hiroaki Shimokawa, MD, PhD

Background: Post-capillary pulmonary hypertension (pc-PH) is a disorder with elevated pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance (PVR) because of left heart disease (LHD), and is classified as reactive (PVR >2.5 WU) or passive (PVR \leq 2.5 WU). However, the clinical significance of these pc-PH subtypes remains to be elucidated.

Methods and Results: We examined 676 consecutive patients with chronic heart failure (CHF) (NYHA \geq 2), and found that 158 (23%) had pc-PH: reactive pc-PH in 58 and passive pc-PH in 100. Univariate analysis showed that 4 factors were significantly associated with reactive pc-PH and multivariate analysis showed that female sex was the only independent predictor of reactive pc-PH (odds ratio 2.12, 95% confidence interval (CI) 1.05–4.30, $P=0.03$). During the mean follow-up period of 2.6 years, 125 CHF patients (18%) died, including 22 with reactive pc-PH and 24 with passive pc-PH ($P<0.001$). Multivariate Cox regression analysis showed that elevated PVR was independently associated with higher mortality (hazard ratio 1.18, 95%CI 1.03–1.35, $P=0.02$). Kaplan-Meier analysis demonstrated that the prognosis of patients with reactive pc-PH was significantly worse than for those with no PH or passive pc-PH. Reactive pc-PH was a significant prognostic factor regardless of CHF etiology (ischemic vs. non-ischemic) or reduced/preserved LV ejection fraction (HF_rEF vs. HF_pEF).

Conclusions: Reactive pc-PH is characterized by predominant female sex and is a significant prognostic factor of LHD with PH. (*Circ J* 2012; **76**: 1235–1244)

Key Words: Left heart disease; Post-capillary pulmonary hypertension; Prognosis; Pulmonary vascular resistance

The classification of pulmonary hypertension (PH) has been recently updated¹ to present 5 major classes of the disorder. Of them, pulmonary arterial hypertension (class 1) is a fatal disorder of precapillary PH, caused by small pulmonary artery obstruction because of vascular proliferation and remodeling.^{2–4} PH because of left heart disease (LHD) [post-capillary PH (pc-PH), class 2] usually develops as a result of increased left ventricular (LV) filling pressure and is thought to be the most common cause of PH.¹ Indeed, pc-PH is a risk factor for poor prognosis in patients with chronic heart failure (CHF).⁵

pc-PH is defined as mean pulmonary arterial pressure (mPAP) \geq 25 mmHg and mean pulmonary capillary wedge pressure (mPCWP) >15 mmHg, and is classified into 2 types, depending on the elevation of pulmonary vascular resistance (PVR) or the transpulmonary pressure gradient (TPPG): reactive pc-PH with elevated PVR (>2.5 Wood units [WU])

and/or TPPG (>12 mmHg), and passive pc-PH with normal PVR (\leq 2.5 WU) and TPPG (\leq 12 mmHg).^{6–8} The mechanism of passive pc-PH is a simple backward transmission of elevated left atrial (LA) pressure, whereas reactive pc-PH is caused by functional and/or structural changes of the pulmonary arteries as a result of chronic elevation of pulmonary venous pressure.⁹

Although patients with reactive pc-PH have an increased risk of postoperative right ventricular heart failure (HF) after heart transplantation,¹⁰ the clinical significance of pc-PH, especially that of the pc-PH subclasses, remains to be fully elucidated. Furthermore, the clinical determinants of reactive pc-PH remains unclear because the severity and/or duration of venous pressure elevation does not correlate with the development of reactive pc-PH.¹¹

In the present study, we thus examined the clinical significance of reactive pc-PH in patients with CHF.

Received November 8, 2011; revised manuscript received December 25, 2011; accepted December 27, 2011; released online February 7, 2012 Time for primary review: 21 days

Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

The Guest Editor for this article was Masaaki Ito, MD.

Mailing address: Yoshihiro Fukumoto, MD, PhD, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan. E-mail: fukumoto@cardio.med.tohoku.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-11-1288

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

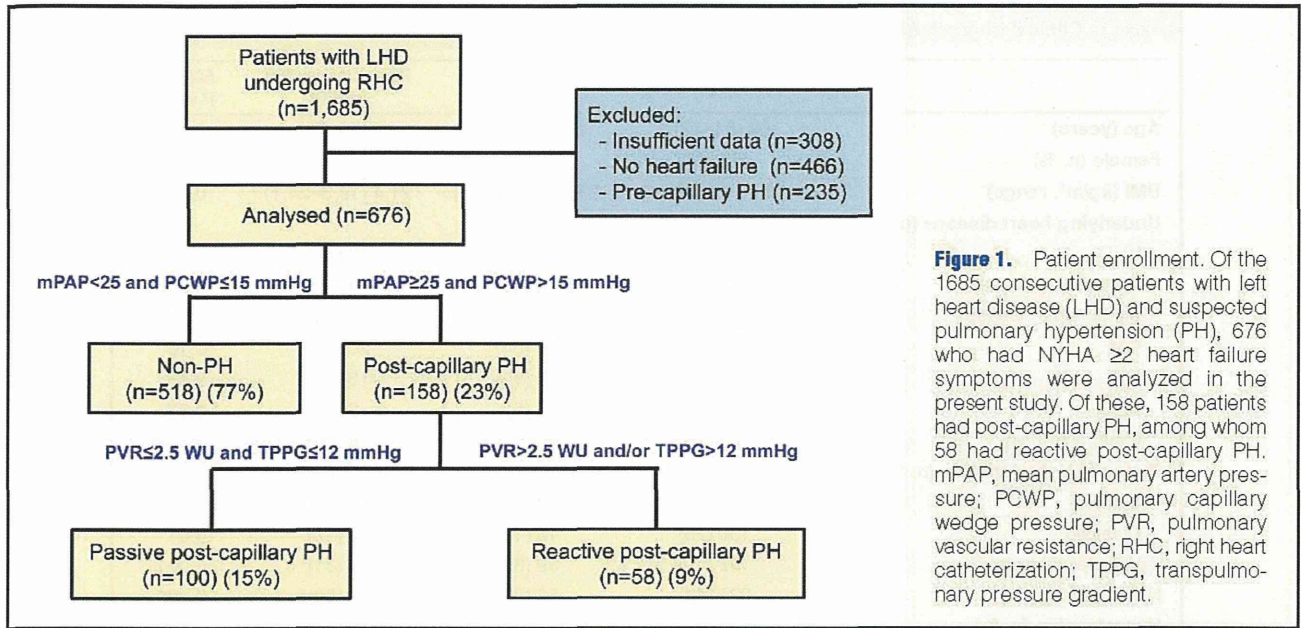


Figure 1. Patient enrollment. Of the 1685 consecutive patients with left heart disease (LHD) and suspected pulmonary hypertension (PH), 676 who had NYHA ≥ 2 heart failure symptoms were analyzed in the present study. Of these, 158 patients had post-capillary PH, among whom 58 had reactive post-capillary PH. mPAP, mean pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RHC, right heart catheterization; TPPG, transpulmonary pressure gradient.

Methods

The present study was approved by the Ethical Committee of Tohoku University Graduate School of Medicine and written informed consent was obtained from all patients.

Study Population

Our cohort consisted of 1,685 consecutive patients who underwent right heart catheterization for suspected PH in our hospital from January 2000 to December 2010 (Figure 1).^{12–14} Of these, 308 patients were excluded because of insufficient data, 466 who did not have symptoms or signs of HF, and 235 because of precapillary PH (Figure 1). Thus, the remaining 676 consecutive patients with HF symptoms of NYHA ≥ 2 because of LHD were included in the present study (Figure 1).

Diagnosis and Classification of HF

HF is a complex clinical syndrome resulting from any structural or functional cardiac disorder that impairs the ability of the ventricle to fill with or to eject blood. In the present study, we included symptomatic HF patients in stages C/D as defined by the 2005 ACC/AHA Guidelines (\geq NYHA ≥ 2).¹⁵ We divided the etiology of HF into 5 subgroups: ischemic heart disease (IHD), cardiomyopathy, valvular heart disease (VHD), hypertensive heart disease, and other/unknown.

According to the 2007 ESC Guidelines, we also divided the 676 patients into 3 groups: HF with reduced ejection fraction without VHD (HFrEF, systolic dysfunction, LVEF $< 50\%$, $n=369$), HF with preserved EF without VHD (HFpEF, diastolic dysfunction, LVEF $\geq 50\%$, $n=153$), and VHD ($n=154$).¹⁶

Diagnosis of PH

pc-PH was defined as mPAP ≥ 25 mmHg and mPCWP > 15 mmHg (Figure 1).¹⁷ PVR was calculated as the TPPG (defined as mPAP–PCWP, mmHg) divided by cardiac output (CO, L/min). Vascular compliance (ml/mmHg) was estimated by stroke volume divided by pulse pressure (systolic pressure–diastolic pressure). We defined patients who had PH with PVR > 2.5 WU as reactive pc-PH ($n=58$), and those with PVR ≤ 2.5 WU as passive pc-PH ($n=100$) (Figure 1).⁸ When

PVR data were unavailable, TPPG > 12 mmHg was used as the cutoff value.⁸

Data Collection

Baseline demographic information were collected from the medical records, including age, sex, height, body weight, body mass index (BMI), underlying heart disease, type of LV dysfunction, CHF stage, risk factors [eg, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, smoking, anemia, chronic kidney disease (CKD), hemodialysis, and atrial fibrillation (AF)], medications [eg, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin-receptor blocker, β -blocker, calcium channel blocker (CCB) and statins], blood pressure, pulse rate, and laboratory data [hemoglobin, red cell distribution width, creatinine, uric acid, and brain natriuretic peptide (BNP)] (Table 1). Anemia was defined as hemoglobin concentration < 13 g/dl for women and < 13 g/dl for men, using the WHO criteria. CKD stage was determined by the estimated glomerular filtration rate using the Modification of Diet in Renal Disease formula modified for Japanese.¹⁸ Echocardiography and cardiac catheterization data were also collected (Table 1).

Statistical Analysis

Results are expressed as the median (interquartile range) or the number (%). Differences among the 3 groups were analyzed by 1-way analysis of variance. Logistic regression model was used to determine which variables were independently associated with the presence of reactive PH among post-capillary PH patients. After univariate analysis, variables with $P < 0.05$, including female sex, BMI, hypertension and CCB, were used in the adjusted model. Age was also adjusted because increased age is known to be associated with elevated mPAP. On the other hand, hemodynamic data, on which the PH classification is based, were not used in the final model. For survival analysis, follow-up time was calculated from the date of catheterization until the date of the last clinical visit or contact by telephone or death. The correlation between elevated PVR and survival was assessed using Kaplan-Meier survival curves. The result of the log-rank test for all 3 groups is shown as “P value for all 3 groups”. Cox hazard regression was used to determine inde-

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients in the 3 Groups				
	No PH (n=518)	Passive pc-PH (n=100)	Reactive pc-PH (n=58)	ANOVA P value
Age (years)	64 (51–72)	63 (53–71)	64 (54–70)	0.99
Female (n, %)	189 (37)	34 (34)	30 (52)*†	0.06
BMI (kg/m ² , range)	22.2 (19.9–24.4)	23.2 (20.5–25.7)	21.4 (19.3–24.1)††	0.02
Underlying heart disease (n, %)				
VHD	97 (19)	39 (39)	18 (31)*	<0.001
Aortic valve disease	56 (11)	15 (15)	4 (7)	0.27
Mitral valve disease	43 (8)	24 (24)	15 (26)**	<0.001
CM	222 (43)	34 (34)	20 (35)*	0.16
IHD	120 (23)	19 (19)	16 (28)	0.45
HHD	32 (6)	5 (5)	3 (5)	0.63
Other/unknown	47 (9)	3 (3)	1 (2)	
Type of LV dysfunction (n, %)				
Systolic	291 (56)	48 (48)	30 (52)*	0.29
Diastolic	130 (25)	13 (13)	10 (17)	0.01
Valvular disease	97 (19)	39 (39)	18 (31)*	<0.001
NYHA ≥3/4 (n, %)	227 (44)	56 (56)	35 (60)*	0.009
Hypertension (n, %)	331 (64)	67 (67)	28 (48)*†	0.048
Dyslipidemia (n, %)	199 (38)	31 (31)	18 (31)	0.23
Diabetes mellitus (n, %)	133 (26)	33 (33)	17 (29)	0.31
Smoking (n,%)				
Current	34 (10)	15 (15)	5 (9)	0.39
History	71 (22)	25 (25)	15 (26)	
None	225 (68)	56 (56)	37 (65)	
Anemia (n, %)	194 (38)	53 (53)	29 (50)	0.006
CKD ≥stage 3 (n, %)	203 (39)	52 (52)	29 (50)	0.03
Hemodialysis (n, %)	18 (3)	8 (8)	5 (9)	0.06
AF (n, %)	130 (25)	49 (49)	27 (47)**	<0.001
Laboratory data				
BNP (pg/ml)	191 (77–477)	450 (214–802)	483 (191–1,190)**	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	13.1 (11.7–14.6)	12.3 (10.5–14.0)	12.7 (10.5–14.8)	<0.001
RDW	13.3 (12.7–14.3)	14.8 (13.7–16.4)	15.5 (13.9–17.9)**	<0.001
Creatinine (mg/dl)	0.8 (0.7–1.1)	1.0 (0.7–1.5)	0.9 (0.7–1.1)	0.004
eGFR (ml/min/1.73m ²)	67 (51–81)	57 (38–74)	60 (45–71)*	<0.001
Uric acid (mg/dl)	6.2 (5.0–7.8)	6.8 (5.4–8.0)	7.3 (5.8–8.5)**	0.02
Echocardiography				
LAD (mm)	41 (36–47)	46 (41–52)	46 (41–51)**	<0.001
LVDD (mm)	56 (48–64)	57 (47–64)	57 (44–64)	0.70
LVEF (%)	43 (30–57)	49 (35–64)	50 (28–61)	0.09
LVMI (g/m ²)	200 (153–250)	211 (155–254)	172 (141–222)†	0.046
RWT	0.36 (0.31–0.44)	0.40 (0.31–0.49)	0.39 (0.29–0.50)	0.20
Cardiac catheterization data				
mRAP (mmHg)	4 (3–6)	9 (6–12)	9 (6–12)**	<0.001
sPAP (mmHg)	27 (23–31)	43 (39–50)	54 (48–59)**††	<0.001
dPAP (mmHg)	11 (9–13)	20 (18–24)	24 (21–28)**††	<0.001
mPAP (mmHg)	17 (14–19)	30 (27–33)	35 (31–40)**††	<0.001
mPCWP (mmHg)	9 (7–12)	21 (18–26)	21 (18–24)**	<0.001
TPPG (mmHg)	7 (6–9)	8 (6–10)	14 (11–17)**††	<0.001
dPAP-PCWP (mmHg)	1 (0–3)	-1 ((-4)-1)	3 (1–5)**††	<0.001
sAoP (mmHg)	123 (107–143)	132 (105–152)	115 (95–142)	0.10
dAoP (mmHg)	68 (59–76)	70 (60–80)	68 (58–77)	0.20
mAoP (mmHg)	90 (80–101)	94 (82–110)	88 (76–99)	0.10
PVR (Wood unit)	1.7 (1.2–2.1)	1.8 (1.4–2.2)	3.7 (3.0–4.7)**††	<0.001
SVR (Wood unit)	19.9 (16.5–23.8)	19.4 (16.1–24.0)	22.0 (18.2–26.2)*†	0.047
PAC (ml/mmHg)	3.9 (3.1–5.0)	2.7 (2.1–3.3)	1.6 (1.4–2.1)**††	<0.001

(Table 1 continued the next page.)

	No PH (n=518)	Passive pc-PH (n=100)	Reactive pc-PH (n=58)	ANOVA P value
AoC (ml/mmHg)	1.1 (0.8–1.5)	1.1 (0.8–1.5)	0.9 (0.7–1.4)*	0.12
SvO ₂ (%)	71 (67–75)	68 (62–72)	65 (59–70)**†	<0.001
Cardiac index (L/min/m ²)	2.7 (2.3–3.1)	2.6 (2.2–2.7)	2.4 (2.0–2.7)**††	0.002
Heart rate (beats/min)	70 (61–80)	78 (65–87)	77 (71–86)**	<0.001
LVEF (%)	49 (35–65)	52 (30–64)	45 (23–71)	0.89
Medications				
Digoxin	83 (16)	30 (30)	18 (31)**	<0.001
ACEI/ARB	318 (61)	63 (63)	35 (60)	0.94
β-blocker	210 (41)	32 (32)	17 (29)	0.09
Diuretics	260 (50)	62 (62)	42 (72)**	0.001
AA	142 (27)	26 (26)	23 (40)	0.14
CCB	128 (25)	34 (34)	11 (19)†	0.08
Statin	116 (22)	22 (22)	9 (16)*	0.46
Warfarin	166 (32)	43 (43)	18 (31)	0.10
Aspirin	178 (34)	31 (31)	22 (38)	0.66

Results are expressed as median (interquartile range) or n (%). *P<0.05, **P<0.01 vs. no PH group. †P<0.05, ††P<0.01 vs. passive pc-PH group. AA, aldosterone antagonist; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF, atrial fibrillation; AoC, aortic compliance; ARB, angiotensin-receptor blocker; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; CCB, calcium-channel blocker; CKD, chronic kidney disease; CM, cardiomyopathy; dAoP, diastolic aortic pressure; dPAP, diastolic pulmonary arterial pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HHD, hypertensive heart disease; IHD, ischemic heart disease; LAD, left atrial diameter; LV, left ventricular; LVDD, left ventricular diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMI, left ventricular mass index; mAoP, mean aortic pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; mPCWP, mean pulmonary capillary wedge pressure; mRAP, mean right atrial pressure; PAC, pulmonary arterial compliance; PH, pulmonary hypertension; pc-PH, post-capillary pulmonary hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance; RDW, red cell distribution width; RWT, relative wall thickness; sAoP, systolic aortic pressure; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; SVR, systemic vascular resistance; TTPG, transpulmonary pressure gradient; VHD, valvular heart disease.

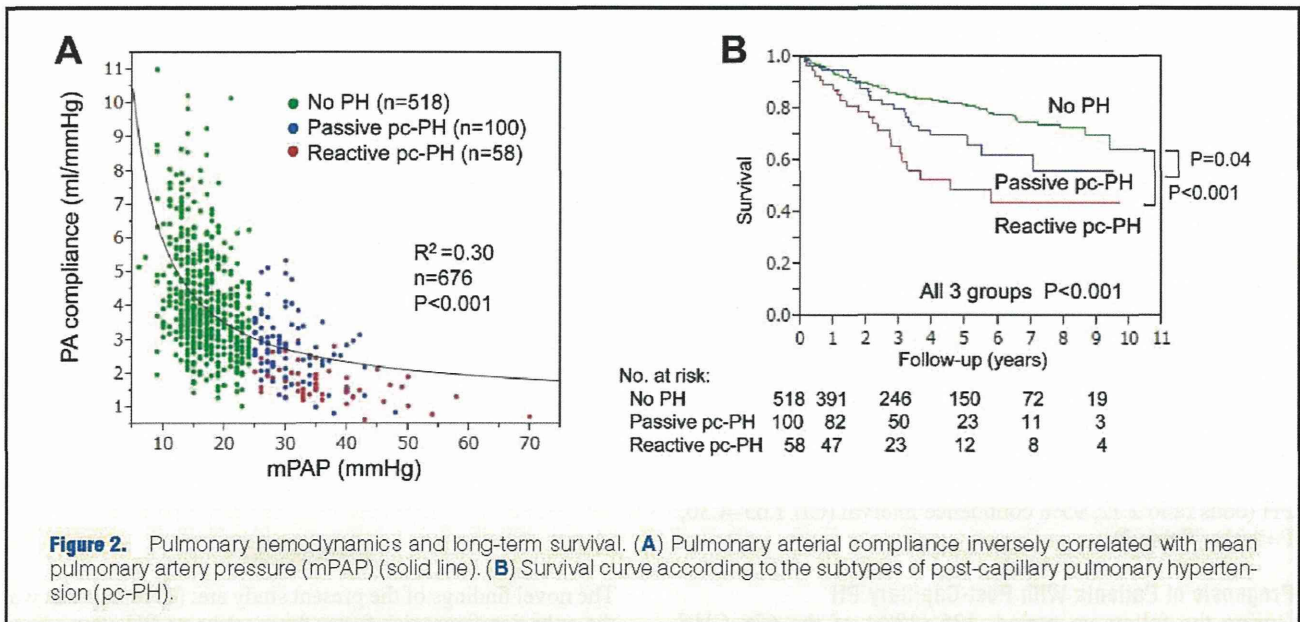


Figure 2. Pulmonary hemodynamics and long-term survival. (A) Pulmonary arterial compliance inversely correlated with mean pulmonary artery pressure (mPAP) (solid line). (B) Survival curve according to the subtypes of post-capillary pulmonary hypertension (pc-PH).

pendent risk factors for mortality. In the final model, variables with P<0.05 in the univariate analysis were adjusted, including age, female sex, BMI, NYHA ≥3, VHD, anemia, CKD ≥stage 3, AF, BNP, mean right atrial pressure (mRAP), RVR, and β-blocker. P<0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed with JMP® Pro 9.0.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

Results

Among the 676 patients with LHD of NYHA ≥2 HF symptoms, 158 (23%) had pc-PH, comprising reactive pc-PH in 58 and passive pc-PH in 100 (Figure 1). Patients were followed up for a median period of 2.6 years.

Characteristics of Patients With Post-Capillary PH

Baseline characteristics of the 3 groups (no PH, passive pc-

	Non-adjusted		Adjusted	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
Age (years)	1.00 (0.98–1.03)	0.77	1.01 (0.98–1.04)	0.52
Female	2.08 (1.08–4.05)	0.03	2.12 (1.05–4.30)	0.03
BMI (kg/m ²)	0.91 (0.83–0.98)	0.02	0.93 (0.85–1.01)	0.07
Hypertension	0.46 (0.24–0.89)	0.02	0.59 (0.25–1.33)	0.20
CCB	0.45 (0.20–0.96)	0.046	0.55 (0.21–1.38)	0.20

Results are expressed as median (interquartile range) or number (%). OR, odds ratio; CI, confidence interval. Other abbreviations see in Table 1.

PH, and reactive pc-PH) are shown in **Table 1**. The prevalence of VHD was significantly higher in patients with pc-PH than in those with no PH, whereas mitral valve disease was more often observed in patients with pc-PH, but not aortic valve disease (**Table 1**). More than half of the pc-PH patients had NYHA functional class $\geq 3/4$. Compared with the no PH patients, the pc-PH patients had more complications, including anemia, CKD and Af, had higher levels of BNP, red blood cell distribution width and uric acid, and took more digoxin and diuretics and less statins (**Table 1**). Reactive pc-PH patients had the significantly higher prevalence of being female and less hypertension compared with no PH or passive pc-PH patients.

Hemodynamic measurements revealed that the pc-PH patients had significantly higher mRAP, increased heart rate, and lower cardiac index than non-PH patients (**Table 1**). According to the hemodynamic definition of pulmonary vascular disease, the reactive pc-PH patients had significantly higher TPPG and PVR than the passive pc-PH patients, although mPCWP was comparable between the 2 groups. Furthermore, the patients with reactive pc-PH had elevated pulmonary pulse pressure with a resultant reduced pulmonary artery compliance, which reciprocally correlated with mPAP (**Figure 2A**). Moreover, Kaplan-Meier analysis showed that both subgroups of post-capillary PH had a significantly worse prognosis than the non-PH group (**Figure 2B**).

Risk Factors for Reactive Post-Capillary PH

More than one-third of the pc-PH patients were identified as having reactive pc-PH (**Table 1**). Univariate logistic regression analysis for the risk of reactive pc-PH showed significant associations with female sex, lower BMI, absence of systemic hypertension, and no use of CCB (**Table 2**). However, multiple regression analysis after adjusting for age showed that female sex was the only independent predictor of reactive pc-PH (odds ratio 2.12, 95% confidence interval (CI) 1.05–4.30, $P=0.03$) (**Table 2**).

Prognosis of Patients With Post-Capillary PH

During the follow-up period, 125 (18%) of the 676 CHF patients died, including 22 (38%) in the reactive pc-PH and 24 in the passive pc-PH group. Overall, the pc-PH patients had significantly higher mortality rate ($P<0.001$) than those with no PH (**Figure 3A**). Although there was no significant difference in mortality rate among HFpEF, HFrEF, and VHD with and without pc-PH (**Figure 3B**), the presence of pc-PH worsened the prognosis in the patients with VHD and those with HFrEF (**Figures 3C,D**), but not in those with HFpEF (**Figure 3E**).

In the pc-PH patients, the presence of reactive pc-PH significantly worsened the prognosis for all-cause death and a composite endpoint of all-cause death and HF re-admission

(**Figures 4A,B**), which also was the case for non-VHD, but not VHD (**Figures 4C–F**).

In the patients with IHD-CHF, the prevalence of pc-PH tended to be higher in patients with HFpEF than in those with HFrEF (27% vs. 13%, $P=0.06$). Kaplan-Meier analysis showed that the IHD-CHF patients with reactive pc-PH had a significantly higher mortality than the IHD-CHF patients with no PH and those with passive pc-PH ($P<0.001$ and $P=0.03$, respectively) (**Figure 5A**). Although there was no significant difference in mortality among the patients with IHD-HFrEF in terms of pc-PH subtype (**Figure 5B**), the presence of reactive pc-PH was associated with a significantly worse prognosis in IHD-HFrEF patients ($P=0.02$) (**Figure 5C**). Similarly, the non-IHD patients with reactive pc-PH had a significantly higher mortality than those with no PH ($P=0.003$) (**Figure 5D**). In the subgroup of non-IHD and HFpEF, both the reactive and the passive pc-PH patients had worse prognosis compared with those with no PH ($P<0.001$ and $P=0.045$, respectively) (**Figure 5E**), which was not the case for those with non-IHD and HFrEF (**Figure 5F**).

Cox Hazard Analysis

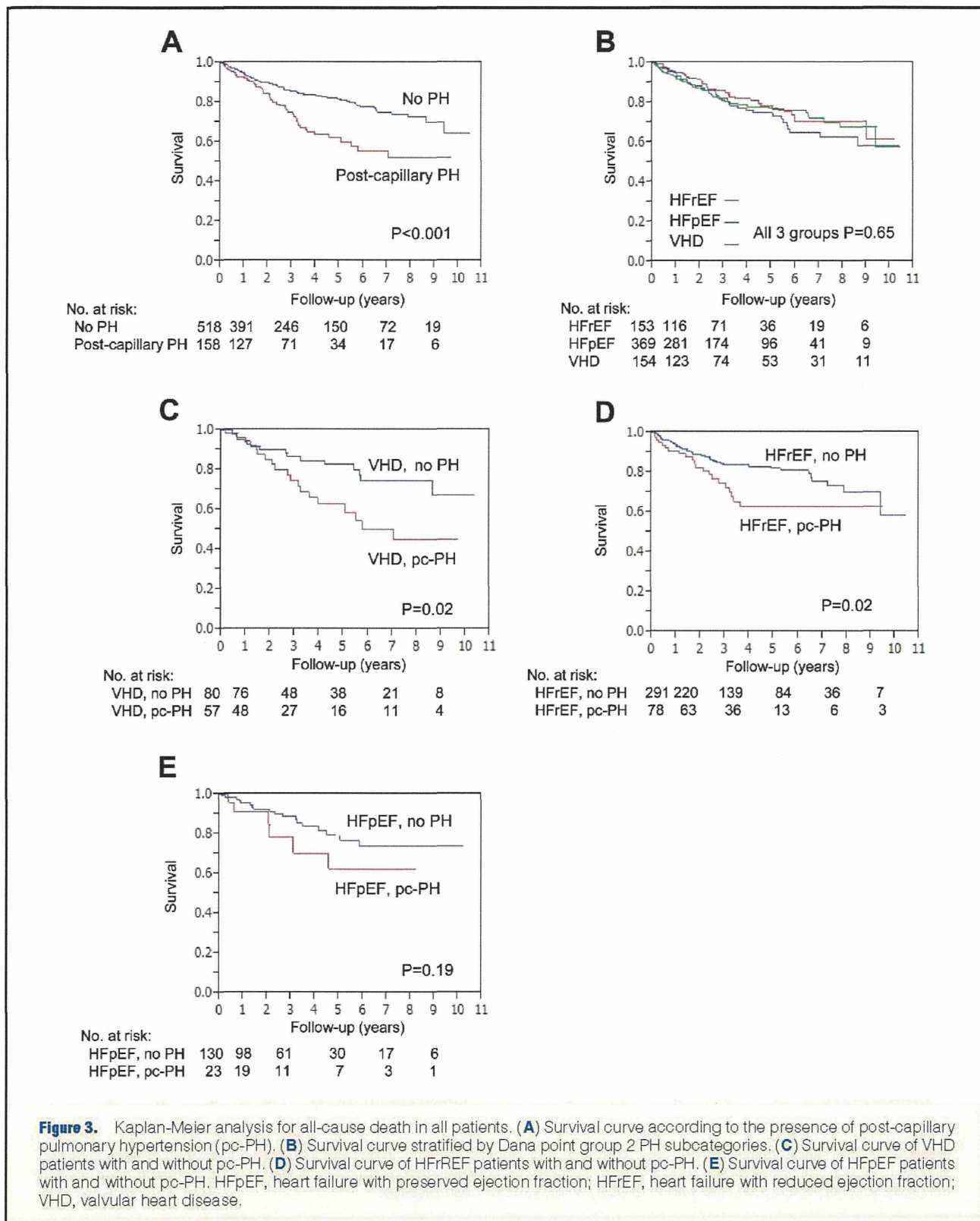
In the non-adjusted univariate model, elevated PVR was significantly associated with poor outcome (hazard ratio (HR) 1.28, 95%CI 1.14–1.42, $P<0.001$), in addition to age, BMI, anemia, CKD stage ≥ 3 , serum BNP level, mRAP and use of β -blockers (**Table 3**). Multivariate Cox regression analysis showed that elevated PVR was an independent risk factor for mortality (adjusted HR 1.18, 95%CI 1.03–1.35, $P=0.02$) after the adjustment for age, sex, BMI, NYHA functional class, group 2 PH subcategory (VHD and HFpEF), anemia, CKD \geq stage 3, AF, BNP, mRAP, and use of β -blockers (**Table 3**). Higher age, the presence of anemia, the advanced CKD stage, elevated BNP level, and no use of β -blockers were also significant poor predictors of adverse outcome (**Table 3**).

Discussion

The novel findings of the present study are: (1) female sex was the only significant risk factor for reactive pc-PH after adjustment of covariates, (2) patients with reactive pc-PH had a worse prognosis than those with no PH or passive pc-PH, and (3) elevated PVR was an independent risk factor for poor prognosis in patients with LHD and NYHA ≥ 2 HF symptoms.

Characteristics of Reactive Post-Capillary PH

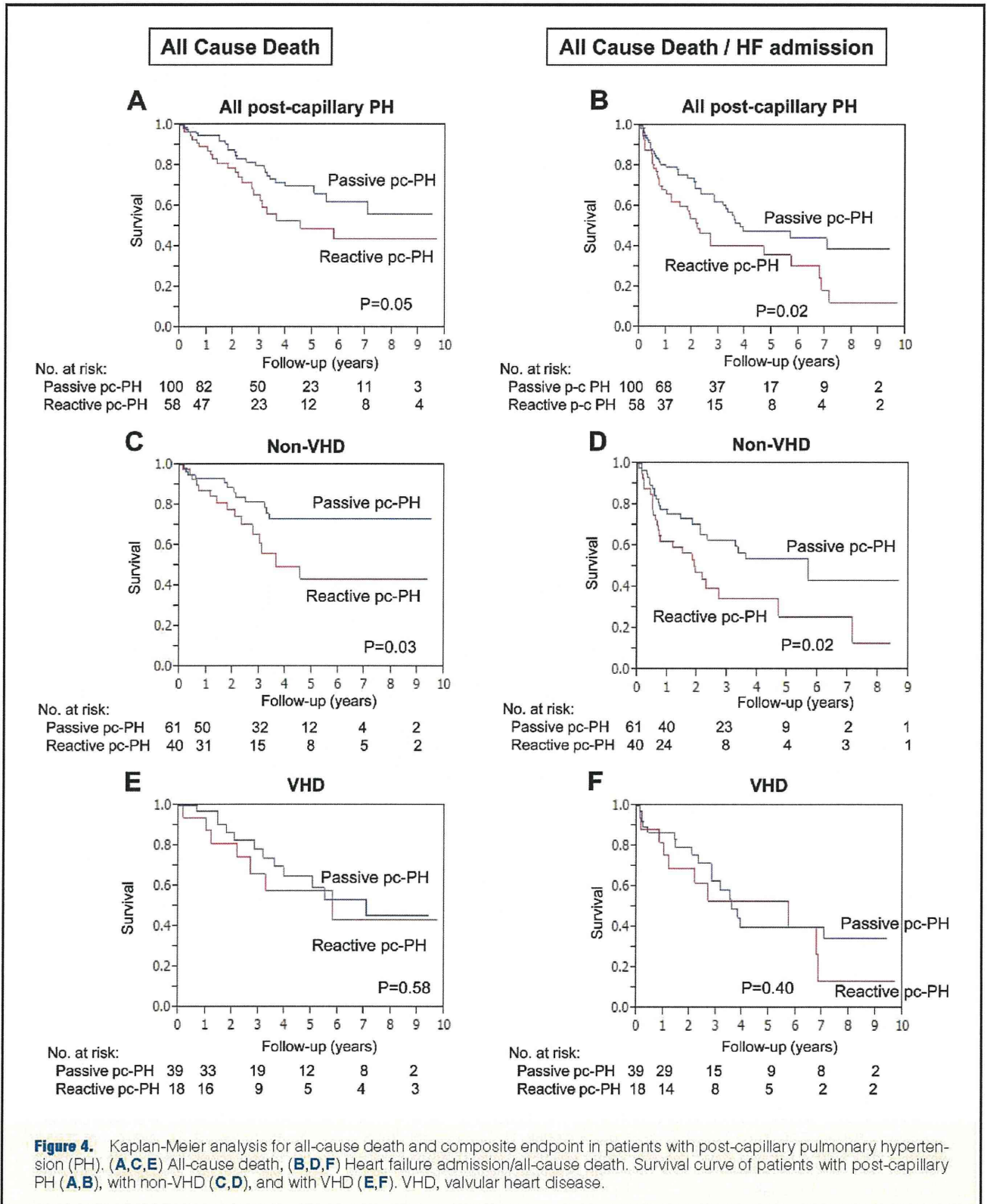
LHD is one of the most common etiologies of PH.¹¹ Indeed, a high prevalence of pc-PH has been reported in patients with advanced systolic HF,¹⁹ diastolic HF,²⁰ VHD including mitral valve diseases, and advanced HF referred for heart transplantation.^{8,21} In addition, systolic PAP also increases with age in



the general population.²² Several risk factors have been suggested for PH in patients with diastolic LV dysfunction, such as increased age, presence of atrial arrhythmias, hypertension and metabolic syndrome.^{20,23,24} However, no mechanism has yet been identified for the development of the pulmonary vas-

cular involvement that causes PVR elevation in a proportion of PH cases.

In the present study, female sex was identified as the only independent risk factor for reactive pc-PH, suggesting that menopause may be a potential mechanism of reactive pc-PH.



Because female sex hormones, especially estrogen, are protective for the development of cardiovascular diseases, menopause causes endothelial dysfunction and decreases flow-mediated dilatation,^{25,26} which may affect pulmonary vascular tone, resulting in the sex difference in the prevalence of reac-

tive pc-PH. In addition to the vascular impairment, age-related ventricular dysfunction is more likely to develop into HFpEF in postmenopausal women compared with men, and worsening of ventricular function and functional reserve is more dramatic in women.²⁷ Indeed, 70% of reactive pc-PH patients

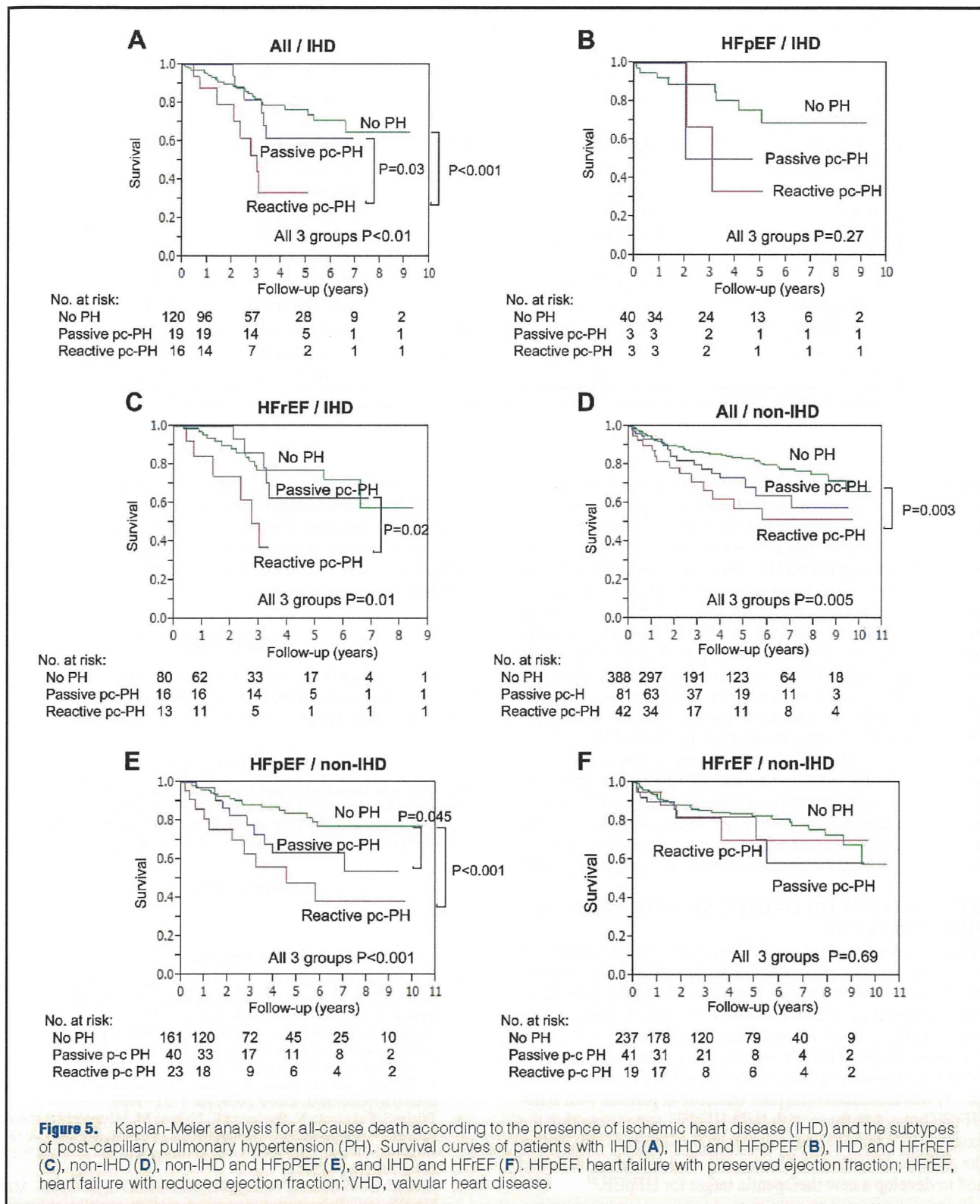


Figure 5. Kaplan-Meier analysis for all-cause death according to the presence of ischemic heart disease (IHD) and the subtypes of post-capillary pulmonary hypertension (PH). Survival curves of patients with IHD (A), IHD and HFpEF (B), IHD and HFrEF (C), non-IHD (D), non-IHD and HFpEF (E), and IHD and HFrEF (F). HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; VHD, valvular heart disease.

with HFpEF in the present study were female.

Prognosis of Patients With Reactive Post-Capillary PH

It has been repeatedly demonstrated that the presence of PH in patients with HF is a predictor of all-cause death and HF admission for both systolic and diastolic dysfunction.^{5,19,20,28,29} In

addition, elevated PVR has been reported as associated with early death and RV dysfunction after heart transplantation.^{10,30} However, convincing evidence is lacking that elevated PVR or TPPG is a risk factor for adverse outcome in patients with LHD-HF, especially those with pc-PH. It was reported that the degree of PH and RV systolic pressure are risk factors for poor

Table 3. Risk Factors for All-Cause Mortality in All Patients of the 3 Groups

	Non-adjusted		Adjusted	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
Age (years)	1.03 (1.02–1.05)	<0.001	1.02 (1.00–1.04)	0.02
Female	0.88 (0.60–1.28)	0.52	0.76 (0.50–1.15)	0.20
BMI (kg/m ²)	0.95 (0.90–0.99)	0.02	0.96 (0.90–1.01)	0.11
NYHA ≥3	1.25 (0.88–1.78)	0.22	0.91 (0.61–1.35)	0.62
VHD	1.19 (0.80–1.75)	0.38	0.96 (0.58–1.55)	0.86
HFrEF	1.00 (0.70–1.44)	0.98	1.04 (0.67–1.63)	0.85
Anemia	2.13 (1.49–3.04)	<0.001	1.62 (1.08–2.37)	0.02
CKD ≥stage 3	2.06 (1.45–2.95)	<0.001	1.54 (1.01–2.37)	0.05
AF	1.33 (0.92–1.90)	0.13	0.98 (0.64–1.49)	0.92
BNP (pg/ml)	1.00 (1.00–1.001)	<0.001	1.00 (1.00–1.001)	0.04
mRAP (mmHg)	1.06 (1.02–1.10)	0.004	1.03 (0.98–1.08)	0.26
PVR (Wood unit)	1.28 (1.14–1.42)	<0.001	1.18 (1.03–1.35)	0.02
β-blocker	0.59 (0.38–0.89)	0.01	0.49 (0.30–0.78)	0.002

HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HR, hazard ratio. Other abbreviations see in Tables 1,2.

outcome,^{20,31} but those studies only estimated PAP by Doppler echocardiography and thus were unable to differentiate reactive and passive pc-PH.³² Recently, it was reported that reactive pc-PH correlates with increased mortality among patients with acute decompensated HF after initial treatment; however, the follow-up period in that study (6 months) was relatively short.³³ In the present study, we used reliable and invasive hemodynamic data to classify pc-PH, and assessed the long-term outcome with a mean follow-up of 3 years. Our results showed that elevated PVR was a strong predictor for all-cause death in patients with chronic HF in all subgroups of HFrEF, HFpEF and VHD. Furthermore, the presence of reactive pc-PH was associated with increased mortality and HF re-admission in patients with pc-PH and HF, even if in a stable condition. These results suggest that reactive pc-PH is an important therapeutic target to optimize medical therapy for HF, such as phosphodiesterase 5 inhibitors (ie, sildenafil)³⁴ and soluble guanylate cyclase stimulators. However, further studies are required to develop the optimized medical therapy for pc-PH.

Influences of LVEF and Etiology of HF on the Prognosis of Patients With pc-PH

It has been demonstrated that LV remodeling is associated with both systolic dysfunction after acute myocardial infarction and mortality.³⁵ Furthermore, a restrictive LV filling pattern on echocardiography, which indicates elevated LA pressure, has been identified as an independent prognostic factor.³⁶ In the present study, pc-PH was more prevalent in IHD patients with HFrEF compared with those with HFpEF. Moreover, reactive pc-PH was associated with poor outcome in patients with IHD-HFrEF but not in those with IHD-HFpEF, suggesting that the extent of LV remodeling is a potential mechanism to explain the difference. Future studies are required to clarify this issue and to develop a new therapeutic target for HFpEF.³⁷

Study Limitations

First, this was a retrospective study in a single center with a relatively small sample size. Thus, we were unable to divide mitral valve disease into mitral stenosis and mitral regurgitation (Table 1). Second, time-dependent variables (ie, valve surgery for VHD, percutaneous coronary intervention and/or coronary artery bypass surgery), which could affect clinical course of pc-PH, were not included in the Cox model. Third,

hemodynamic diagnosis by challenge tests such as exercise and the acute pulmonary vasoreactivity test, were not performed in all patients. Fourth, reactive pc-PH was associated with poor outcome in patients with non-IHD-HFpEF but not in those with non-IHD-HFrEF, probably because of the small number of patients in each group.

Conclusions

In the present study, we were able to demonstrate that reactive pc-PH is characterized by predominant female sex and a significantly worse prognosis compared with passive pc-PH.

Acknowledgments

This work was supported in part by the grants-in-aid from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Tokyo, Japan, the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Tokyo, Japan, and the Japan Foundation of Cardiovascular Research, Tokyo, Japan.

Disclosures

None.

References

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: S43–S54.
2. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1425–1436.
3. Doe Z, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohashi J, Nakano M, et al. Evidence for rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2009; **73**: 1731–1739.
4. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Nakano M, Miyamichi S, Satoh K, et al. Optical coherence tomography as a novel diagnostic tool for distal type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2010; **74**: 1742–1744.
5. Abramson SV, Burke JF, Kelly Jr JJ, Kitchen Iii JG, Dougherty MJ, Yih DF, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992; **116**: 888–895.
6. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; **20**: 1314–1331.
7. Galie N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. 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 Inter-

- national Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; **30**: 2493–2537.
8. Delgado JF, Gómez-Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Escribano P, Hernández-Afonso J, et al. Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; **20**: 942–948.
 9. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; **7**: 1011–1016.
 10. Grigioni F, Potena L, Galìè N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25**: 1241–1246.
 11. Guazzi M, Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2010; **7**: 648–659.
 12. Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Nakano M, Tatebe S, et al. Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension. *Circ J* 2010; **74**: 1965–1971.
 13. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura Y, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J* 2011; **75**: 2668–2674.
 14. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. *Circ J* 2011; **75**: 2605–2613.
 15. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *Circulation* 2009; **119**: e391–e479.
 16. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis and management of heart failure in adults: Left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; **28**: 2539–2550.
 17. Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J* 2011; **75**: 1801–1810.
 18. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; **53**: 982–992.
 19. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inzerra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 183–188.
 20. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 1119–1126.
 21. Dalen JE, Dexter L, Ockene IS, Carlson J. Precapillary pulmonary hypertension; its relationship to pulmonary venous hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1975; **86**: 207–218.
 22. Lam CSP, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009; **119**: 2663–2670.
 23. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009; **136**: 31–36.
 24. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2010; **106**: 284–286.
 25. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: 471–476.
 26. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1801–1811.
 27. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol* 2011; **26**: 562–568.
 28. Cappola TP, Felker GM, Kao WHL, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: Patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation* 2002; **105**: 1663–1668.
 29. Kjaergaard J. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; **99**: 1146–1150.
 30. Costard-Jäckle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: Testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 48–54.
 31. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, Lewinter C, Hobkirk J, Nikitin NP, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; **31**: 2280–2290.
 32. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **179**: 615–621.
 33. Aronson D, Eitan A, Dragu R, Burger AJ. The relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; **4**: 644–650.
 34. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *Chest* 2005; **127**: 1647–1653.
 35. White H, Norris R, Brown M, Brandt P, Whitlock R, Wild C. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; **76**: 44–51.
 36. Collaborators M-ARGiEA. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction. *Circulation* 2008; **117**: 2591–2598.
 37. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Tawara S, et al. Long-term inhibition of rho-kinase ameliorates diastolic heart failure in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; **51**: 317–326.