

混合静脈血酸素分圧は肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症の重要な予後因子である

研究分担者 田邊 信宏

千葉大学真菌医学研究センター呼吸器生体制御学共同研究部門 特任教授

研究要旨

選択的肺血管拡張薬で治療された肺高血圧症における混合静脈酸素分圧（PvO₂）の予後への影響は明らかでない。本研究では、肺動脈性高血圧症（PAH）および慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）において PvO₂ と長期予後との関連を検討し、CTEPH および PAH 患者の組織低酸素症に影響を与える要因についても検討した。対象は、PAH 138 例、CTEPH 268 例で、組織低酸素症群（PvO₂<35mmHg）と非組織低酸素症群の予後を解析し、さらに 欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会（ESC/ERS）ガイドラインの提唱する肺高血圧リスク層別化の血行動態マーカーを含めて予後因子を解析した。結果、選択的肺血管拡張薬で治療された PAH および CTEPH では、組織低酸素症群は、非組織低酸素症群よりも有意に予後不良であった。PAH では、選択的肺血管拡張薬の使用に拘らず、PvO₂ は他の血行動態因子よりも強く予後と相関し、CTEPH では、選択的肺血管拡張薬で治療された患者の唯一の予後因子であった。組織低酸素症群の CTEPH では、選択的肺血管拡張薬のみで治療された患者は、肺動脈内膜摘除術（PEA）やバルーン肺動脈形成術（BPA）で治療された患者よりも有意に予後不良であった。PvO₂ は PAH では、AaDO₂ よりも心係数と相関が強く、一方、CTEPH では、AaDO₂ との相関が強かった。以上より、PvO₂ は、肺高血圧症の重要な予後因子で、組織低酸素症の予後への影響は、PAH と CTEPH の異なる病態を反映していると考えられ、治療ターゲットの可能性が示唆された。

共同研究者：

永田淳、関根亜由美、田邊信宏、坂尾誠一郎、巽浩一郎、鈴木拓児

A. 研究目的

選択的肺血管拡張薬で治療された PAH および CTEPH において、診断時の PvO₂ や組織低酸素の指標である PvO₂<35mmHg の予後に対する影響は不明である。今回、PAH および CTEPH において PvO₂ や PvO₂<35mmHg と長期予後との関連を検討し、CTEPH または PAH 患者の組織低酸素症に影響を与えるメカニズムについても検討した。

B. 研究方法

対象は、1983 年から 2018 年にかけて当院で診断された PAH 患者 138 例（年齢：50.2±16.6 歳、女性 81.9%）および CTEPH 患者 268 例（年齢：57.4±13.0 歳、女性 72.8%）である。組織低酸素症群（PvO₂<35mmHg）と非組織低酸素症群（PvO₂≥35mmHg）との予後を比較し、さらに ESC/ERS の提唱する肺高血圧リスク層別化に含まれる血行動態マーカーに基づき予後因子を解析した。本研究は、後ろ向きコホート研究であり、厚生労働省の人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針にのっとり、千葉大学大学院医学研究院倫理委員会（後ろ向き 2584、前向き 826）の承認を得ている。

C. 研究結果

PAH では、組織低酸素症群は、選択的肺血管拡張薬治療の有無にかかわらず、非組織低酸素症群より予後不良であった。非治療群の PAH の予後因子の検討では、単変量解析では mPAP、CI、PVR、PvO₂、PvO₂

<35 mmHg、CI <2.5 L/min/m²、SvO₂、A-aDO₂、BNP、DLCO が予後因子で、ESC/ERS リスク層別化の血行動態マーカー予後因子である右房圧 (RAP) ≥8mmHg、CI <2.5 L/min/m を含む多変量解析において、PvO₂ あるいは PvO₂<35mmHg は、唯一の予後因子であった。治療群の予後因子の検討では、単変量解析では、年齢、mPAP、CI、PVR、PaO₂、PvO₂、PvO₂ <35 mmHg、CI <2.5 L/min/m²、SvO₂、A-aDO₂、BNP、6 分間歩行距離 (6MWD) が予後因子で、ESC/ERS リスク層別化の血行動態マーカーを含む多変量解析では、PvO₂ または PvO₂<35mmHg、年齢、CI または CI <2.5 L/min/m² が有意な予後因子であった。

CTEPH では、支持療法群、選択的肺血管拡張薬治療群では、組織低酸素症群は、非組織低酸素症群よりも有意に予後不良であった。一方、PEA/BPA 群では、両群間に予後の差は認められなかった。非組織低酸素症群では、選択的肺血管拡張薬治療群と PEA/BPA 群間では予後の差を認めなかった。一方、組織低酸素症群では、PEA/BPA 群は、選択的肺血管拡張薬治療群よりも有意に予後良好であった。PEA/BPA 群の予後因子の検討では、単変量解析では肺血行動態マーカーと相関がみられず、6MWD、DLCO が予後因子で、多変量では有意なものがなかった。選択的肺血管拡張薬治療群の予後因子の検討では、単変量解析では RAP、mPAP、PVR、PaO₂、PvO₂、PvO₂ <35 mmHg、RAP >8mmHg、SvO₂、A-aDO₂、BNP、6MWD が予後因子で、多変量解析では、PvO₂ または PvO₂<35mmHg が唯一の予後因子であった。

PvO₂ に影響を与える因子の解析として、PAH では、PvO₂ は CI および A-aDO₂ と有意な相関がみられたが (CI: $r = 0.642$, $P < 0.001$; A-aDO₂: $r = -0.549$, $P < 0.001$)、重回帰分析では、CI の係数は、A-aDO₂ の係数よりも大きく、CI が PvO₂ のより重要な決定因子であることが示唆された (CI: $\beta = 0.522$, A-aDO₂: $\beta = -0.435$)。一方、CTEPH においても、PvO₂ は A-aDO₂ および CI と有意な相関がみられたが (CI: $r = 0.470$, $P < 0.001$; A-aDO₂: $r = -0.678$, $P < 0.001$) が、重回帰分析では、A-aDO₂ の係数は、CI の係数よりも大きく、A-aDO₂ がより重要な決定因子であることが示唆された (CI: $\beta = 0.418$, A-aDO₂: $\beta = -0.645$)。

D. 考察

本研究は、2015 年 ESC/ERS リスク層別化に含まれる肺血行動態パラメータのうち、PvO₂ 低下 (組織低酸素症: PvO₂<35mmHg) が PAH および CTEPH 患者の有意な予後因子であることを示す初めての研究である。PAH では、選択的肺血管拡張薬治療の有無に関わらず、診断時に組織低酸素症を有する患者の予後は非組織低酸素症群よりも有意に不良であった。これらは初期併用療法が主流となった 2013 年以降でも傾向は変わらなかった。CTEPH では、選択的肺血管拡張薬治療群では、組織低酸素症群の予後は有意に不良であったが、PEA/BPA 群では、組織低酸素症群と非組織低酸素症群の両群で差はなかった。逆に、非組織低酸素症群では、PEA/BPA と選択的肺血管拡張薬群に、予後の差がなく、一方、組織低酸素症群では、PEA/BPA 群で予後良好であった。そのため、組織低酸素症を認めない場合には内科的治療を先行させ、その後インターベンションを考慮し、組織低酸素症を認めた場合には積極的にインターベンションを先行させることも考慮すべきと、考えられた。

選択的肺血管拡張薬は血管平滑筋細胞の収縮と増殖を抑制し、PVR と mPAP を低下させる。一方で V/Q ミスマッチを引き起こし、PaO₂ の低下により CI 上昇にかかわらず、PvO₂ が改善しない可能性がある。そのため、選択的肺血管拡張薬で治療したのみでは PvO₂ は大きく変化しにくく、有意な予後因子となる可能性が示唆される。PEA/BPA による侵襲的治療は、肺血行動態だけではなく PaO₂、PvO₂ も改善するため、診断時の PvO₂ が予後と相関する可能性は低いことが示唆される。PvO₂ に影響を与える因子では、PAH、CTEPH ともに、換気血流不均等の指標である AaDO₂、および CI と強い相関を示したが、PAH では CI、CTEPH では AaDO₂ がより重要な決定因子で、両者の病態の違いを反映している可能性が示唆された。本研究の限界として、レトロスペクティブ研究であること、組織低酸素症の有無や各治療群において治療方法導入にバイアスが生じている可能性があること、CT 上で間質性肺炎や肺気腫と明確に識別できない微細な肺

病変を持つ症例が含まれていた可能性があることがあげられる。

E. 結論

PvO₂ は、肺高血圧症の重要な予後因子で、組織低酸素症の予後への影響は、PAH と CTEPH の異なる病態を反映していると考えられた。そのため、治療遂行上の指標になりうると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文

Nagata J, Sekine A, Tanabe N, Taniguchi Y, Ishida K, Shiko Y, Sakao S, Tatsumi K, Suzuki T. Mixed venous oxygen tension is a crucial prognostic factor in pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2022;22:282. doi: 10.1186/s12890-022-02073-0.

RESEARCH

Open Access



Mixed venous oxygen tension is a crucial prognostic factor in pulmonary hypertension: a retrospective cohort study

Jun Nagata^{1,2}, Ayumi Sekine^{1*}, Nobuhiro Tanabe^{1,2}, Yu Taniguchi^{1,3}, Keiichi Ishida⁴, Yuki Shiko⁵, Seiichiro Sakao¹, Koichiro Tatsumi¹ and Takuji Suzuki¹

Abstract

Background: The prognostic value of mixed venous oxygen tension (PvO₂) at pulmonary hypertension diagnosis treated with selective pulmonary vasodilators remains unclear. This study sought to investigate the association of PvO₂ with long-term prognosis in pulmonary arterial hypertension (PAH) and medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and to identify the distinct mechanisms influencing tissue hypoxia in patients with CTEPH or PAH.

Methods: We retrospectively analyzed data from 138 (age: 50.2 ± 16.6 years, 81.9% women) and 268 (age: 57.4 ± 13.1 years, 72.8% women) patients with PAH and CTEPH, respectively, diagnosed at our institution from 1983 to 2018. We analyzed the survival rates of patients with/without tissue hypoxia (PvO₂ < 35 mmHg) and identified their prognostic factors based on the pulmonary hypertension risk stratification guidelines.

Results: Survival was significantly poorer in patients with tissue hypoxia than in those without it for PAH ($P = 0.001$) and CTEPH ($P = 0.017$) treated with selective pulmonary vasodilators. In patients with PAH, PvO₂ more strongly correlated with prognosis than other hemodynamic prognostic factors regardless of selective pulmonary vasodilators usage. PvO₂ was the only significant prognostic factor in patients with CTEPH treated with pulmonary hypertension medication. Patients with CTEPH experiencing tissue hypoxia exhibited significantly poorer survival than those in the intervention group ($P < 0.001$). PvO₂ more strongly correlated with the cardiac index (CI) than the alveolar-arterial oxygen gradient (A-aDO₂) in PAH; whereas in CTEPH, PvO₂ was more strongly correlated with A-aDO₂ than with CI.

Conclusions: PvO₂ may represent a crucial prognostic factor for pulmonary hypertension. The prognostic impact of tissue hypoxia affects different aspects of PAH and CTEPH, thereby reflecting their distinct pathogenesis.

Keywords: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Mixed venous oxygen tension, Pulmonary artery hypertension, Risk stratification, Tissue hypoxia, Respiratory care, Pulmonology

Background

Pulmonary hypertension (PH) is a progressive disease characterized by abnormal remodeling of small pulmonary arteries, elevated pulmonary arterial pressure, and increased pulmonary vascular resistance (PVR) owing to various etiologies; it can lead to right ventricular dysfunction and death [1]. Currently, selective pulmonary vasodilators that act via three different pathways are available

*Correspondence: ayumiskn@chiba-u.jp

¹ Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1, Inohana, Chuo-Ku, Chiba 260-8670, Japan
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.