

**肺高血圧症で心拍出量が低い場合には組織低酸素を避けるためにはより高い動脈血酸素分圧が必要になる**

研究分担者 田邊 信宏  
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 特任教授

**研究要旨**

肺高血圧症に対する酸素療法は広く用いられているが、肺高血圧症での研究データは乏しい。欧州呼吸器学会・心臓病学会の肺高血圧症ガイドライン（Eur Heart J 2016;37:67-119）や英国胸部学会の在宅酸素療法ガイドライン（Thorax 2015;70 Suppl 1:i1-43）では慢性閉塞性肺疾患のデータを参考に、動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）60mmHg 未満での酸素療法が強く推奨されているが、エビデンスレベルはいずれも低い。申請者は組織低酸素を防ぐための動脈血酸素分圧こそを酸素療法の導入基準にするべきと考え、1500 件以上の右心カテーテル検査結果を用いて、肺高血圧症患者における予後因子でもあり組織低酸素の指標でもある混合静脈血酸素分圧（PvO<sub>2</sub>）と PaO<sub>2</sub> の関係の検討を行った。その結果、低心係数（CI < 2.5 L/min/m<sup>2</sup>）の肺高血圧症例において、従来の PaO<sub>2</sub> 60mmHg を目標とする酸素療法では組織低酸素（PvO<sub>2</sub> < 35 mmHg）をきたす可能性が示唆された。

共同研究者：

須田理香、寺田二郎、内藤亮、笠井大、西村倫太郎、真田（重城）喬行、杉浦寿彦、坂尾誠一郎、巽浩一郎

**A. 研究目的**

病態生理学的には組織低酸素を避けることが酸素療法の本来の目的である。しかし、肺の血行動態が変化している肺高血圧症において、組織低酸素を避けるためという観点での適切な酸素療法は検討されていない。組織低酸素は肺高血圧症患者の予後の悪化要因であることが示されている。そこで、肺高血圧症患者において、その組織低酸素を避けるための動脈血酸素分圧のレベルを明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

千葉大学病院において 1983 年から 2017 年までの期間に右心カテーテル検査を施行した 1571 症例のカルテデータを後方視的に検討した。右心カテーテルデータは、平均肺動脈圧、心拍出量、肺疾患の有無、肺動脈性肺高血圧症ないしは慢性血栓性肺高血圧症の診断であるかどうかで群分けした。組織低酸素を避けるために必要な動脈血酸素分圧レベルをそれぞれの群で検討した。

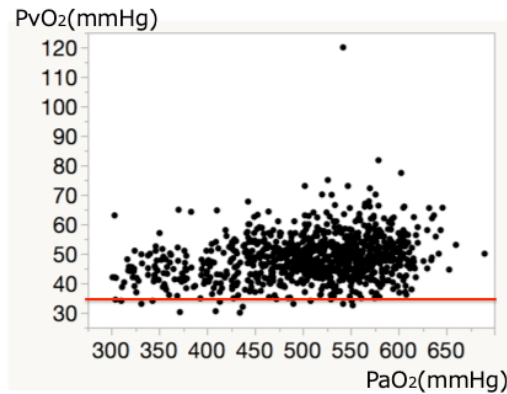
**C. 研究結果**

1. 平均肺動脈圧高値、心係数低地、動脈血酸素分圧低地は PvO<sub>2</sub> 低値に独立して影響を与える

以下の式から混合静脈血酸素飽和度（SvO<sub>2</sub>）を改善させるためには、動脈血酸素飽和度（SaO<sub>2</sub>）、心拍出量（CO）、ヘモグロビン（Hb）のいずれかを改善、または酸素摂取量（VO<sub>2</sub>）を低下させることが必要であることがわかる。

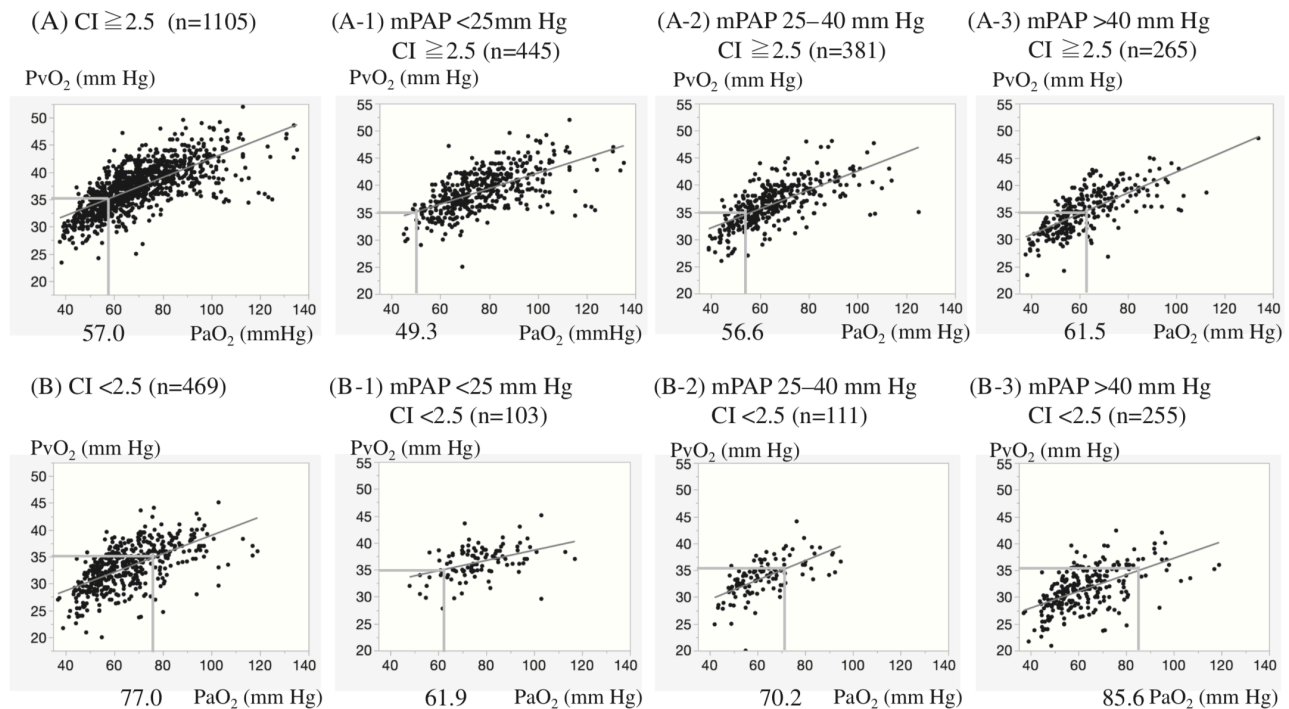
$$\begin{aligned} \text{VO}_2 &= \text{CO} \times \text{動脈血酸素含量較差} (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \\ &= \text{CO} \times 1.34 \times \text{Hb} \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) + 0.003 \times (\text{PaO}_2 - \text{PvO}_2) \\ &\doteq \text{CO} \times 1.34 \times \text{Hb} \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) \\ \text{SvO}_2 &\doteq \text{SaO}_2 - \text{VO}_2 / \text{CO} \times 1.34 \times \text{Hb} \end{aligned}$$

100%酸素投与後も PvO<sub>2</sub> が 35mmHg 未満である超低 PvO<sub>2</sub> 群 18 例とその他の 899 例を比較すると、VO<sub>2</sub> と Hb には差がなく、超低 PvO<sub>2</sub> 群で CO と PaO<sub>2</sub> が有意に低値であった。また、超低 PvO<sub>2</sub> 群では平均肺動脈圧 (mPAP) も有意に高値であった。これらの結果をもとに多変量解析を行い、mPAP 高値、CI 低値、PaO<sub>2</sub> 低値は低 PvO<sub>2</sub> に独立して影響を与える因子であることが明らかになった。



100%酸素投与下のPaO<sub>2</sub>とPvO<sub>2</sub>の関係

次に、平均肺動脈圧 (mPAP) と心係数 (CI) どちらがより組織低酸素に寄与しているかを検討するために、1571 件の右心カテーテル検査結果を用いて、mPAP 25 mmHg 未満、25-40 mmHg、40 mmHg より高値、CI 2.5 L/min/m<sup>2</sup> 以上と未満で 6 群に分けて PaO<sub>2</sub> と PvO<sub>2</sub> の関係を検討した。いずれの群も PaO<sub>2</sub> と PvO<sub>2</sub> には強い相関を認め、各群で回帰直線から PvO<sub>2</sub> 35 mmHg に相当する PaO<sub>2</sub> を算出した。



上の図のように、CI 低値の群の mPAP 25-40 mmHg と 40 mmHg より高い群では、PvO<sub>2</sub> 35 mmHg に相当する推定 PaO<sub>2</sub> 値はそれぞれ 70.2 mmHg、85.6 mmHg と著明に高く、CI 低値の肺高血圧症例では、PaO<sub>2</sub> 60 mmHg と一見酸素化が保たれていても、組織低酸素状態であることが示唆された。一方で、CI が保たれている群では、mPAP 高値の群でも PvO<sub>2</sub> 35mmHg に相当する推定 PaO<sub>2</sub> 値は 61.5 mmHg と現在の海外のガイドラインで推奨されている酸素療法導入基準とほぼ同じ値であった。

肺動脈性肺高血圧症例 310 件、慢性血栓栓性肺高血圧症例 709 件、呼吸器疾患症例 318 件のサブ解析でも同様に、心係数低値例では、PaO<sub>2</sub> 60 mmHg であっても、組織低酸素状態であることが示唆された。

これらの結果から、低心係数の肺高血圧症例においては、海外ガイドライン推奨でもあり、臨床現場で実際に用いられることが多い PaO<sub>2</sub> 60 mmHg の酸素療法導入基準を見直す必要があると考えられた。

#### **D. 考察**

膨大な右心カテーテル検査のデータを用いてエビデンスの乏しい肺高血圧症例の酸素療法の問題点を明らかにしたものであり、肺高血圧症に対する在宅酸素療法導入において PaO<sub>2</sub> の制限を定めていない本邦ではすぐに臨床現場で実践可能なだけでなく、本邦から海外へエビデンスを発信していく礎になるものと考えられる。

#### **E. 結論**

心拍出量が低い肺高血圧症患者さんでは、組織低酸素を避けるために、PaO<sub>2</sub> レベルをより高く維持する必要があることを認めた。在宅酸素療法の流量設定において、病態（疾患）を考慮する必要性を新たに確認した科学的知見である。

#### **F. 研究発表**

##### 1. 論文

Suda R, Tanabe N, Terada J, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Sanada TJ, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO<sub>2</sub> level to avoid tissue hypoxia. *Respirology* 2020;25:97-103. doi:10.1111/resp.13574.



## ORIGINAL ARTICLE

# Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO<sub>2</sub> level to avoid tissue hypoxia

RIKA SUDA,<sup>1</sup> NOBUHIRO TANABE,<sup>1,2</sup> JIRO TERADA,<sup>1</sup> AKIRA NAITO,<sup>1</sup> HAJIME KASAI,<sup>1</sup> RINTARO NISHIMURA,<sup>1</sup> TAKAYUKI JUJO SANADA,<sup>1,2</sup> TOSHIHIKO SUGIURA,<sup>1,2</sup> SEIICHIRO SAKAO<sup>1</sup> AND KOICHIRO TATSUMI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; <sup>2</sup>Department of Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

## ABSTRACT

**Background and objective:** The optimal oxygen supplementation needed to avoid tissue hypoxia in patients with pulmonary hypertension (PH) remains unclear. This study aimed to identify the arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) level needed to avoid tissue hypoxia which results in a poor prognosis in patients with PH.

**Methods:** We retrospectively analysed the data for 1571 right heart catheterizations in patients suspected of having PH between 1983 and 2017 at our institution. Examinations were classified according to mean pulmonary arterial pressure (mPAP), cardiac index (CI) and the presence of lung disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) or chronic thromboembolic PH (CTEPH). The PaO<sub>2</sub> levels needed to avoid tissue hypoxia were compared in each subgroup.

**Results:** The estimated PaO<sub>2</sub> equivalent to a mixed venous oxygen tension (PvO<sub>2</sub>) of 35 mm Hg (tissue hypoxia) was 63.2 mm Hg in all patients, 77.0 mm Hg in those with decreased CI (<2.5 L/min/m<sup>2</sup>) and 57.0 mm Hg in those with preserved CI. Multivariate regression analysis identified mPAP, CI and PaO<sub>2</sub> to be independent predictors of extremely low PvO<sub>2</sub>. Similar results were observed regardless of the severity of PH or the presence of lung disease, PAH or CTEPH. The PaO<sub>2</sub> level needed to avoid tissue hypoxia was higher in patients with mild PH and decreased CI than in those with severe PH and preserved CI (70.2 vs 61.5 mm Hg).

**Conclusion:** These findings indicate that a decreased CI rather than increased mPAP induces tissue hypoxia in PH. Patients with PH and decreased CI may need adjustment of oxygen therapy at higher PaO<sub>2</sub> levels compared with patients with preserved CI.

**Key words:** cardiac index, long-term oxygen therapy, pulmonary hypertension, tissue hypoxia.

## SUMMARY AT A GLANCE

Patients with pulmonary hypertension and a decreased cardiac index (CI) often have tissue hypoxia, which results in a poor prognosis, even though their arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) is ≥60 mm Hg. Conventional oxygen supplementation might be insufficient, and adequate oxygenation and medical treatment that could increase CI are important for these patients.

## INTRODUCTION

Pulmonary hypertension (PH) occurs under several conditions, including pulmonary arterial hypertension (PAH), lung disease, heart disease and pulmonary thrombosis.<sup>1,2</sup> The prognosis is poor if PH is severe, regardless of the cause. It is known that oxygen supplementation can improve pulmonary haemodynamic parameters in patients with PH,<sup>3</sup> and long-term oxygen therapy (LTOT) is recommended for such patients.<sup>1,4,5</sup> However, the survival benefit of LTOT in patients with PH is unclear. Moreover, the recommended levels of arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) at which LTOT should be initiated in these patients are determined using data for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).<sup>1,4,5</sup>

Tissue hypoxia is a poor prognostic factor in many conditions. Mixed venous oxygen tension (PvO<sub>2</sub>) can reflect the state of tissue oxygenation well, and PvO<sub>2</sub> < 35 mm Hg is recognized as a clinical marker for tissue hypoxia.<sup>6–10</sup> Furthermore, a lower PvO<sub>2</sub> seems to reflect poor survival in patients with severe cardiopulmonary disease.<sup>8</sup> In patients with PAH, mixed venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>) is recognized as a predictor of a poor prognosis.<sup>11–13</sup> Therefore, it would be better to adjust LTOT for maintenance of tissue oxygenation, that is, the target PaO<sub>2</sub> might be set to maintain a minimum PvO<sub>2</sub> (≥35 mm Hg).<sup>6,9</sup>

The relationship between PaO<sub>2</sub> and PvO<sub>2</sub> in patients with PH is unclear. The aim of this study was to clarify the optimal PaO<sub>2</sub> level needed to avoid tissue hypoxia.

Correspondence: Rika Suda, Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan. Email: sudarika@chiba-u.jp

Received 25 October 2018; invited to revise 1 February 2019; accepted 26 March 2019 (Associate Editor: Tamera Corte; Senior Editor: Phan Nguyen).