

## 日本人肺動脈性肺高血圧症における右室・肺動脈カップリング障害は予後不良と関連する

研究分担者 辻野一三

北海道大学大学院医学研究院 呼吸・循環イノベーションリサーチ分野 特任教授

### 研究要旨

肺高血圧症において右心機能が予後と強く関連することが知られる。実臨床では心拍出量や右室駆出率などが使用されるが、近年右室固有機能指標や右室・肺動脈カップリングを反映する新しい指標が報告されている。それらの指標は肺動脈性高血圧症（PAH）においても異常値を示し、予後と関連することが報告されている。しかしこれらの報告では指標の一部を報告・評価したものが多く、右室機能を包括的な観点から解析したものは希少である。また右室形態・指標には人種差がある中で日本人 PAH 症例を対象とした報告はない。本研究では日本人 PAH 患者と対照例を対象に複数の右室機能指標を両群間で比較し、さらにそれらの指標と死亡を含む複合イベントとの関連を評価した。結果、コントロール群と比較し PAH 症例では Ees (end-systolic elastance (圧波形から算出)) は高値、右室・肺動脈カップリング指標 (Ees/Ea (心臓 MRI 画像から算出)) は低値、Eed (end-diastolic elastance) は高値だった。予後との関連では、ログランクテストにて Ees/Ea (圧波形から算出) と Eed が複合イベントレートと有意に関連し、多変量解析では Ees/Ea (圧波形から算出) が予後と最も強く関連することが示された。

以上より、日本人 PAH 患者において右室収縮能は上昇、拡張能は低下していること、さらに予後解析により、右室・肺動脈カップリングの障害が右室機能指標の中で最も強く予後不良と関連することを初めて示した。

### A. 研究目的

1. 日本人 PAH 症例における右室固有機能および右室・肺動脈カップリング障害の有無と程度をあきらかにする。
2. 上記機能と予後との関連をあきらかにする。

### B. 研究方法

対象：

・ PAH 群：2010 年 1 月から 2018 年 4 月までの当科 PAH 入院患者 57 例（門脈肺高血圧症と先天性心疾患に伴う PAH は除外）

・ コントロール群：肺高血圧症疑いのため右心カテーテル検査を行い、平均肺動脈圧 21 mmHg 未満かつ肺血管抵抗 3 Wood 単位未満が確認された非肺高血圧症例 18 例

解析方法：

・ 心臓 MRI および右心カテーテルによる右室内圧波形から以下の 6 指標を算出した。

収縮能指標：Ees (V) (end-systolic elastance、MRI 指標をもとに算出)、Ees (P) (圧波形から算出)

拡張能指標： $\beta$  (stiffness constant)、Eed (end-diastolic elastance)

右室肺動脈カップリング指標：Ees/Ea (V) (Ea: arterial elastance, MRI 画像を用いて算出)、Ees/Ea (P) (圧波形から算出)

### C. 研究結果

コントロール群と比較し、PAH 群では Ees (P)は高値 (PAH 0.94 (中央値) vs コントロール 0.42 (mmHg/mL),  $p < 0.001$ )、Ees/Ea (V)は低値 (PAH 0.72 vs コントロール 1.69,  $p < 0.001$ )、Eed は高値だった。

ログランクテストにより Ees/Ea (P)と Eed は複合イベントレートと有意に関連した。多変量解析では、Ees/Ea (P)が最も強く予後と関連した。

#### D. 考察

日本人 PAH 患者でも右室収縮能および右室の硬さは増加し、これらは海外の既報と一致した。一方、右室・肺動脈カップリングの障害は本研究ではわずかで、既報と比較しても関連指標の低下は軽度だった。原因として本研究の対象が比較的 PAH (肺動脈圧の上昇) が軽度だった影響が考えられる。

サブ解析では強皮症合併 PAH 症例とそれ以外の症例の間に右室指標に差はなかった。強皮症では心筋線維化が生じている可能性が想定されるが、その影響は示されなかった。その理由として病初期であったこと、症例数が少なかった影響などが考えられる。また運動負荷時にのみ右室機能障害の影響が顕在化するという報告もあり、本研究結果は強皮症合併 PAH における右室機能異常を必ずしも否定するものではないと判断している。

Limitation として、症例が少ないこと、対照症例が完全な健常者ではないこと、観察研究であり因果関係の解析が困難であること、各指標の算出には種々の仮定が含まれ誤差が想定されること、などがある。

#### E. 結論

日本人 PAH において右室収縮能は上昇しているが、拡張能は低下、右室・肺動脈カップリングは低下する傾向にある。今回解析した 6 指標の中で、右室・肺動脈カップリングの障害 (Ees/Ea (P)) が最も強く予後不良と関連する。右室機能の詳細な解析はより正しい病態の理解、正確な予後の予測、さらに各症例に対するより適切な治療の選択において有用となることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

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

# Right ventriculo–pulmonary arterial uncoupling and poor outcomes in pulmonary arterial hypertension

Toshitaka Nakaya<sup>1</sup>, Hiroshi Ohira<sup>1</sup>, Takahiro Sato<sup>1</sup>, Taku Watanabe<sup>1</sup>, Masaharu Nishimura<sup>1</sup>, Noriko Oyama-Manabe<sup>2</sup>, Masaru Kato<sup>3</sup> , Yoichi M. Ito<sup>4</sup> and Ichizo Tsujino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan; <sup>2</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Hokkaido University, Sapporo, Japan; <sup>4</sup>Department of Statistical Data Science, The Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan

## Abstract

Right ventricular function critically affects the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension. We aimed to analyze the prognostic value of right ventricular indices calculated using magnetic resonance imaging and right heart catheterization metrics in pulmonary arterial hypertension. We retrospectively collected data from 57 Japanese patients with pulmonary arterial hypertension and 18 controls and calculated six indices of right ventricular function: two indices of contractility (end-systolic elastance calculated with right ventricular maximum pressure and with magnetic resonance imaging metrics); two indices of right ventricular–pulmonary arterial coupling (end-systolic elastance/arterial elastance calculated with the pressure method (end-systolic elastance/arterial elastance (P)) and with the volume method (end-systolic elastance/arterial elastance (V)); and two indices of right ventricular diastolic function (stiffness ( $\beta$ ) and end-diastolic elastance). We compared the indices between controls and patients with pulmonary arterial hypertension and examined their prognostic role. In patients with pulmonary arterial hypertension, end-systolic elastance (right ventricular maximum pressure) was higher (pulmonary arterial hypertension 0.94 (median) vs control 0.42 (mmHg/mL),  $p < 0.001$ ), end-systolic elastance/arterial elastance (V) was lower (pulmonary arterial hypertension 0.72 vs control 1.69,  $p < 0.001$ ), and  $\beta$  and end-diastolic elastance were significantly higher than those in the controls. According to the log-rank test, end-systolic elastance/arterial elastance (P) and end-diastolic elastance were significantly associated with the composite event rate. According to the multivariate Cox regression analysis, decreased end-systolic elastance/arterial elastance (P) was associated with a higher composite event rate (hazard ratio 11.510, 95% confidence interval: 1.954–67.808). In conclusion, an increased right ventricular contractility, diastolic dysfunction, and a trend of impaired right ventricular–pulmonary arterial coupling were observed in our pulmonary arterial hypertension cohort. According to the multivariate outcome analysis, a decreased end-systolic elastance/arterial elastance (P), suggestive of impaired right ventricular–pulmonary arterial coupling, best predicted the pulmonary arterial hypertension-related event.

## Keywords

magnetic resonance imaging, pulmonary hypertension, pulmonary vasodilator, right ventricular function

Date received: 2 March 2020; accepted: 18 August 2020

Pulmonary Circulation 2020; 10(3) 1–11

DOI: 10.1177/2045894020957223

## Introduction

Studies have shown that right ventricular (RV) function critically determines the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).<sup>1,2</sup> RV function can be assessed by indices such as cardiac index and RV ejection fraction (RVEF); however, these parameters are affected by RV

Corresponding author:

Ichizo Tsujino, First Department of Medicine, Hokkaido University Hospital, North 14, West 5, Kita-ku, Sapporo 060-8648, Japan.

Email: [itsuji@med.hokudai.ac.jp](mailto:itsuji@med.hokudai.ac.jp)



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

© The Author(s) 2020.

Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journals-permissions](http://sagepub.com/journals-permissions)  
[journals.sagepub.com/home/pul](http://journals.sagepub.com/home/pul)



