

令和5年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)
(H30-難治等(難)-一般-010)
分担研究報告書

(研究課題名) 「先天性心疾患を主体とする小児期発症の心血管難治性疾患の生涯にわたる QOL 改善のための診療体制の構築と医療水準の向上に向けた総合的研究」

分担研究報告

「体心室右室患者に対する心不全基礎治療薬の心機能改善効果に関する検討
-心臓 MRI を用いた評価-

分担研究者	八尾 厚史	東京大学保健・健康推進本部・講師
研究協力者	犬塚 亮	東京大学医学部附属病院小児科・講師
相馬 桂	東京大学医学部附属病院循環器内科・助教	
後藤 耕策	東京大学医学部附属病院循環器内科・医員	
白石 公	国立循環器病研究センター小児循環器内科・客員研究員	

研究要旨

【目的】

2011 年、成人先天性心疾患(ACHD: adult congenital heart disease)診療体制確立のため結成された成人先天性心疾患対策委員会-循環器内科ネットワーク-(JNCVD-ACHD: Japanese Network of Cardiovascular Departments for ACHD)参加施設を拡大し ACHD 診療体制を確立する。並行して行う ACHD 症例レジストリーを基点にして多施設臨床研究を立ち上げ、ACHD 診療に不足しているエビデンスを構築する。今回、東京大学医学部附属病院 ACHD レジストリー患者において、心不全従来薬であるアンジオテンシン転換酵素阻害薬(ACE-I)/アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)ならびに β 遮断薬の心機能に対する効果を、心臓 MRI を用いて評価した。

【方法】

2015 年 5 月 8 日に東京大学倫理審査における承認された ACHD 外来患者レジストリー研究(本班研究に継続的に報告書を提出してます)に登録された ACHD 患者(15 歳以上)のうち、体心室右室を有する 2 心室循環患者で、ACE-I/ARB もしくは β 遮断薬が投与され、2022 年 3 月までに 2 回以上心臓 MRI を施行した患者を対象とした。

【結果】

我々は、ACE-I/ARB による治療を受けた 17 例の成人 sRV 患者からなるレトロスペクティブ・コホート研究を行った。主要アウトカムは sRVEF の悪化とした。平均 68.7 ヶ月の追跡期間中、sRVEF の悪化は 3 例(17.6%)にみられた。この 17 人の患者を β 遮断薬投与群と非投与群に分け、10 人の患者は ACE-I/ARB と β 遮断薬の両方を受けており、残りの患者は ACE-I/ARB 療法のみを受けていた。sRVEF の改善を認めた患者は前者で 9 人(90%)、後者では 5 人(71.4%)が sRVEF の改善を認めたが両群間に有意差は無かった。ロジスティック回帰分析により、三尖弁逆流(TR)が主要転帰の独立した予後因子であることが同定された(OR = 1.12 ; 95%信頼区間、1.00-1.33)。軽度の TR(三尖弁逆流率 TRF $\leq$ 15%)患者(N=13)は、初回 CMR 評価から最終 CMR 評価までの間に sRVEF の改善を示し(50.7 $\pm$ 9.0%から 57.0 $\pm$ 8.6%へ、P=0.0399)、それに伴って 1 回心拍出量も 72.7 $\pm$ 21.9ml から 80.9 $\pm$ 19.2ml へ増加した(P=0.0344)。一方、中等度または重度の TR(TRF > 15%)を有する患者(N=4)では、これらの変化は観察されなかった。sRVEF 悪化に対する TRF の ROC (Receiver Operating Curve) 分析による追加解析を行ったところ、TRF のカットオフ値 25.6%が sRVEF 悪化を予測する感度および特異度(それぞれ 66.7%および 92.9%)の優れた質をもたらした。

【結論】

CMRに基づく評価により、sRV 患者における ACE-I/ARB 単独もしくは β 遮断薬併用の初期治療の有効性が示された。sRVEF 悪化を予測するためには TR 層別化が有用であり、TRF 25-6%ほどがカットオフ値であった。今後、TR の重症度を考慮したランダム化比較試験/大規模臨床試験を行うことで、ACE-I/ARB 治療の意義が明らかになることが期待される。

研究目的

正常な構造を持つ患者の心不全 (HF) 治療は、新薬の登場や “ファンタスティック・フォー”

(1) (2) に代表されるように、目覚ましい進歩を遂げている。しかし、先天性心疾患 (CHD) 患者に対する内科的管理は依然として不完全であり、これらの患者に対する治療戦略の開発は喫緊の課題である。最近の CHD に対する外科的治療の急速な進歩により、数え切れないほどの子供たちの命が救われ、その 90%以上が成人期まで生存できるようになった(3)。これらの生存している成人先天性心疾患 (ACHD) 患者は、これまで臨床の場で経験したことがなかったため、必然的に正常構造の集団に対して行われてきた従来の戦略を受けることになる。しかし、これらの治療や戦略が ACHD 患者に適切かどうかについては、明確な答えが得られていない。特に、体循環を賄う心室が右室である、いわゆる体心室右室 (sRV) 患者に関するエビデンスは非常に乏しく、しかし、こういった患者は日本の登録では ACHD 外来患者の約 3% (約 5000 人) (4)、海外では CHD 患者全体の約 10~12%を占めているとされており無視できない数となっている(5)。解剖学的・発生学的に、RV は心筋組織自体の筋構築、冠循環パターン、形状、機能(6)の観点から左心室 (LV) とは明らかに異なっており、LV ではなく RV に特化した新しい治療方法論の構築が必要である。最近の心臓磁気共鳴 (CMR) の進歩により、ACHD 患者のさまざまな構造異常と循環異常を呈する心臓に関して、形態的・機能的側面を正確に評価することが可能となり(7)、あらゆるタイプの ACHD 患者に対して信頼性の高いデータを提供することができるようになった。これらの患者では、成人期に sRV 機能不全が進行してほぼ必然的に HF を発症する傾向があり(8) (9)、sRV 機能不全は心臓移植や死亡など予後不良に直結する(10)。しかしながら、sRV 機能不全に対する薬物療法にはエビデンスがなく、現在のガイドラインでは全く確立されていない(11) (12)。最近の報告では、これらの患者に対するサクビトリル/バルサルタンの有効性が示された(13)が、以前の大規模後ろ向き観察研究では ACE-I/ARB による治療有益性は示されず(14)、最新のメタアナリシスでも HF 薬による有益性は示

されなかった(15)。我々が懸念しているのは、これらの研究では心エコーや様々なモダリティによる直接的ではない非標準的かつ正確性に欠ける方法で心収縮力評価を用いており、sRV 駆出率 (EF) や弁逆流を正確に定量 (比較) 評価できていないことである。そこで、近年ゴールドスタンダードとされる CMR を用いて(16)、治療経過の心臓の容積、機能、逆流率について定量的に正確なデータを記録するに至った。本研究の目的は、これらの CMR データに基づいて、sRV 患者における HF の代表的治療薬である ACE-I/ARB および β 遮断薬の有効性を評価することである。

研究方法

対象施設と対象患者

東京大学医学部附属病院の ACHD 外来を定期的に受診している 18 歳以上の sRV を有する ACHD 外来患者全員を対象とした後方視的コホート研究を実施した。対象は修正大血管転位 (ccTGA) 患者と完全大血管転位 (D-TGA (M/S)) 患者で、CMR 評価は 2012 年 4 月から 2022 年 12 月までの間に定期検査の一部として実施された。これらの患者は、ACHD 外来患者レジストリー研究 (倫理審査番号 10680-(4)) に登録されており、本研究の患者個々のデータ収集は、東京大学大学院医学系研究科の研究倫理委員会より承認されたプロジェクト「心血管疾患に関する臨床指標、治療成績および予後に関連する後方視的解析」(文献番号 2650-14) に基づいて実施した。

2. 調査項目・分析

主要アウトカムは、観察期間中の最も古い記録 (初回) と最新の記録 (最終) の間の CMR で測定された sRVEF 悪化と定義された。sRVEF の測定誤差を考慮し、5%以上の減少を sRVEF 悪化とみなした。予後因子を決定した後、予後に関連する連続変数のカットオフ値を算出した。さらに、カテゴリー変数の予後不良因子について、CMR における初回 sRVEF と最終 sRVEF の単群比較を行った。

3. 倫理的配慮

通常診療における後ろ向き診療データ収集であるが、患者基礎情報は ACHD 外来患者レジストリー研究（倫理審査番号 10680-（4））により収集し、CMR データは東京大学大学院医学系研究科の研究倫理委員会より承認されたプロジェクト「心血管疾患に関する臨床指標、治療成績および予後に関連する後方視的解析」（文献番号 2650-14）に基づいて収集解析された。

研究結果

1. 対象患者の特徴

2012 年 4 月から 2022 年 12 月までの間に、当施設で CCTGA 患者 24 例と D-TGA (M/S) 患者 54 例の ACHD レジストリー登録者が抽出された（4）。CMR を 2 回以上受けた sRV 患者は、ccTGA 患者 10 人と D-TGA (M/S) 患者 10 人（マスタート手術後 6 人、セニング手術後 4 人）であった。これらの患者のうち、ACE-I/ARB を服用していない患者は 3 人であった。

最終的な対象患者は 17 名、男性優位、調査時の平均年齢が 44.4 歳（範囲 18-65 歳）、肺高血圧症 (PH) を除き、患者の特徴に ccTGA 群と D-TGA (M/S) 群の間に有意差はなかった（表 1、投稿中）。D-TGA (M/S) 患者群のほぼ半数に PH を認めたが、ccTGA 患者群では PH を認めなかった（表 1、投稿中）。

われわれのコホートでは、患者のほとんどが無症状または軽症状であった。平均 CMR 間隔は、ccTGA 群で 89.4 ± 20.8 カ月（範囲 59-123 カ月）、D-TGA (M/S) 群で 53.3 ± 17.4 カ月（範囲 35-86 カ月）であり、ccTGA 群の CMR 間隔は D-TGA (M/S) 群より有意に長かった ($p=0.0024$)。

2. 主要評価項目のロジスティック回帰分析
sRVEF 悪化のイベントは 3 例（ccTGA で 1 例、TGA (M/S) で 2 例）に発生した（17.6%）。まず、単変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、CMR パラメータでは、三尖弁逆流率 (TRF) のオッズ比が有意に上昇していた ($OR=1.12$; $95\%CI$ 、 $1.02-1.33$) が、他のパラメータでは統計学的有意差は認められなかった（表 2、投稿中）。多変量ロジスティック回帰分析におけるステップワイズ選択により、TRF のみが sRVEF 悪化の独立した予後不良因子として浮上した ($OR=1.12$; $95\%CI$ 、 $1.00-1.33$)。

3. 三尖弁逆流の程度を考慮した sRVEF の変化

17 人の患者の sRVEF を比較すると、初回評価時の $50.7\% \pm 9.0$ から最終評価時の $57.0\% \pm 8.6$ へと有意な改善がみられた ($P = 0.0399$)

（図 1A、投稿中）。ここで、17 人の患者のうち、13 人は TR 重症度が軽度（三尖弁逆流率 TRF が 15%以下）であったが、残りの患者は初回評価時に TR 重症度が中等度または重度 ($TRF > 15\%$) であった。軽度 TR 群における初回 CMR 評価と最終 CMR 評価の比較では、sRVEF の有意な改善 ($50.0 \pm 9.3\%$ から $59.3 \pm 8.6\%$ へ、 $P = 0.0015$) が認められたが、中等度または重度の TR 群では有意な変化は認められなかった ($52.9 \pm 8.5\%$ から $49.6 \pm 1.5\%$ へ、ns)（図 1、投稿中）。また軽度 TR 群において、拡張末期容積指数と収縮末期容積指数 (EDVI と ESVI) は、EDVI では $94.6 \pm 24.7 \text{ ml/m}^2$ から $87.3 \pm 13.8 \text{ ml/m}^2$ へ、ESVI では $48.4 \pm 18.3 \text{ ml/m}^2$ から $39.8 \pm 9.9 \text{ ml/m}^2$ へ減少したと考えられるが、これらの変化は統計学的有意差には達しなかった（それぞれ $P=0.8533$ と $P=0.3757$ ）。一方、sRV の一回心拍出量 (sRVSV) は、初回評価時と比較して最終評価時に有意に増加した ($72.7 \pm 21.9 \text{ ml}$ から $80.9 \pm 19.2 \text{ ml}$ へ、 $P = 0.0344$)（図 2、投稿中）。 β 遮断薬も最も重要な心不全治療薬の 1 つであるため、17 人の患者を β 遮断薬投与群と非投与群に分けた。10 人の患者は ACE-I/ARB と β 遮断薬の両方を受けており、残りの患者は ACE-I/ARB 療法のみを受けていた。前者の群で sRVEF の改善を認めた患者は 9 人（90%）であったのに対し、後者の群では 5 人（71.4%）が sRVEF の改善を認めた（Fisher の正確検定で $P=0.5368$ （図 3、投稿中））。

4. sRVEF 悪化に対する三尖弁逆流率の ROC (Receiver Operating Curve) 分析

われわれのコホートの 17 人の患者について、三尖弁逆流に関する追加解析を行ったところ、TRF のカットオフ値 25.6% が sRVEF 悪化を予測する感度および特異度（それぞれ 66.7% および 92.9%）の優れた質をもたらした。曲線下面積は 0.90 ($95\%CI$ 0.7487-1.000、 $P = 0.0322$) という優れた値を示した（図 4、投稿中）。

考察

本研究では、単一施設で 17 例の成人 sRV 患者を対象とした後ろ向き・コホート研究を行い、三尖弁逆流量の層別化がこれらの患者に対する ACE-I/ARB の反応を予測する鍵となり得ること、ACE-I/ARB は TR が軽度以下の症例において sRVEF と sRVSV の改善に有効であることを明らかにした。

現在のガイドラインでは、全身性右室に対して有効な薬剤はないとされている（11, 12）。しかし、われわれのコホートでは、ACE-I/ARB 治療

が軽症未満の sRV 患者に有効であることが明らかになった。この矛盾はいくつかの理由によって説明できる。第一に、これまでのランダム化試験では TR の重症度は考慮されていなかった。以前の代表的な試験(18)によると、ベースライン時に中等度または重度の TR を有していた患者は 45%であり、そのような患者ではバルサルタンは sRVEF の改善に有意な効果を示さなかった。中等度以上の TR を有する患者において ACE-I/ARB が感受性を示さない理由は、構造的に正常な患者における僧帽弁閉鎖不全症 (MR) に対する薬物の反応と同じ病態生理によって説明できる。重度の機能的 MR を有する患者の半数以上は、至適薬物管理にもかかわらず左室機能を改善することができず(19)、また、LV 拡張に比して MR の程度が不釣り合いに高い患者は、僧帽弁インターベンション (MitralClip®など) と比較して薬物管理から利益を得ることはないようである(20, 21)。これらの理由から、TV における逆流の程度が ACE-I/ARB の有効性に影響を及ぼす可能性を理解することは妥当であり、有意な TR が出現する前に ACE-I/ARB を早期に投与することで、全身性の右室機能障害の進行を遅らせることができる可能性を示唆することができる。第二に、sRV 患者に対する半定量的な評価も、過去の報告との矛盾に関係している可能性がある。M. Ladouceur らの報告によると、sRV 患者は心臓が複雑であるため、定量的な測定が困難であった(14)。しかし、最近の CMR の技術の進歩により、このような患者であっても定量的で正確な評価を行うことができるようになった。その結果、ACE-I/ARB が sRVEF と sRVSV を改善する効果があることがわかった。したがって、我々のコホートは、sRV 患者に対する正確な TR 層別化が ACE-I/ARB の効果を評価するための重要な因子であることを示唆し、定量的で正確な CMR データが今回の研究に信憑性を与えると考えている。

ベンチサイドのデータも sRV における ACE-I/ARB の有効性を支持している。すでに多くの基礎研究で、左心室の心肥大、線維化、機能障害の発生にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) が重要な役割を果たしていることが示唆されている (22, 23, 24)。そして最近の基礎研究の先端技術により、右心室の心筋でもアンジオテンシン II 受容体 (ATR) 1、ATR2、アルドステロン受容体 (NR3C2) が発現していることが単細胞レベルでの遺伝子発現から明らかになり (25)、RAAS の活性化も同様に sRV の機能障害に関与している可能性が示

唆されている。

これまでの報告では、TRF が sRV の機能障害を促進し、TRF の重症度と関連することが示されている (10, 26)。現在の臨床では、三尖弁置換術 (TVR) が sRV 機能不全の治療法として選択されているが、どの程度の TRF が sRV 機能不全を促進するのかが不明であるため、いつ三尖弁を置換するかは最も重要な問題である (11)。有意な sRV 機能不全 (sRVEF < 40%) に陥る前に TVR を行うことが sRV 不全を予防する鍵であることが知られている (27, 28) が、sRV 機能不全を促進する決定的な値に関する明確なエビデンスはない。CMR により、TRF25.6%が薬剤不応の sRVEF 悪化の促進因子としてのカットオフ値である可能性が確認された。この値は、米国心エコー学会のガイドライン(17)によれば、「中等度から重度」の TRF (TRF25-48%) に相当し、この結果は、sRV 患者における TRF の外科的適応に関する日本循環器学会 2022 年ガイドライン(29)を参照しても妥当であると思われる。TVR がこれらの患者の sRV 機能を確実に改善することを支持するデータはないが、CMR で 25.6%の TRF が sRVEF 悪化の促進因子となりうることの示唆は非常に有用な結果と言える。注目すべきは、我々のコホートでは 10 人の患者が ACE-I/ARB だけでなく β 遮断薬も服用していたが、 β 遮断薬治療は我々のコホートでは sRVEF に影響を及ぼさなかったようである。しかし、ACE-I/ARB と β 遮断薬の相乗効果を考慮することは重要であり (30)、今後の大規模研究が必要であると考ええる。

今後の展望

sRV 患者の sRV は体心室としての構造的不適合から、生後から絶えず圧過負荷を受けており、成人期には全例で病的肥大反応が進行し、初期の心不全状態であると考えられ、今までの報告通り、成人期に多くの患者が顕性の心不全状態に陥る。したがって、我々の研究を基にすれば、心不全治療薬なかでも ACE-I/ARB といった心肥大治療基本薬は、初期心不全の状況から投与すべきと考えられる。

問題点など

Evidence-based-medicine (EBM)により治療ガイドラインは構築される。本研究は、1 施設の後方視的研究であり、EBM 的には信頼性が十分でないと考えられる。つまり、その意義をキチンと証明するには、大規模研究-prospective, double blind, placebo-controlled, randomized study-が必要と考えられる。しか

しながら、実際的にはその施行の実現可能性は極めて低い。発売前の新薬であれば、その市場価値と効果を確認するために少ない患者を全国レベルで募り、試験を行われる可能性はある。しかし、患者数自体が現時点でも希少であり、術式の進歩により今後さらに少なくなっていく患者群であり、そして効果を確認するのに数年かかるという事情がある。そしてこの困難さに加えて、CMRI という検査自体が時間がかかる検査であり病院としての利益が少ない上に解析する医師に大きな負担を強いるものである。したがって、大学などの研究機関としても、この特殊な検査を施行するのは医療経済的にも難しい側面がある。しかし逆に言えば、そういった状況下、本研究意義は大きいとも言える。本研究の結果は EBM 的には信頼性が十分ではないかもしれないが、精度の高い CMRI を用いたデータは信頼性が高く、科学的には非常に期待が持てる結果と言える。JNCVD-ACHD 参加施設において実臨床データ・症例数を増加させていく方法であれば、症例は増加し、より信頼性の高い正しい結論を導けるとも思われる。

A. 結論

体心室右室は成人期に心不全を多く発症する病態であるが、三尖弁逆流が生じていない初期からの ACE-I/ARB の投与および β 遮断薬投与は、心不全移行を予防する・もしくは遅らせる可能性が十分期待できると考えられる。これらの薬剤群は歴史的に非常に安全性が担保され、医師達にも経験が十分にある薬剤群である。現状での結論としては、すでに初期心不全状態にある成人 sRV 患者へは、十分に説明を行った上で了解のもと、初期投与を全例行う方向で考えるのが实际的である。

B. 健康危険情報

該当せず。

C. 研究発表

1. 論文発表

現在、投稿中。

2. 学会発表

2024 年日本成人先天性心疾患学会年次学術集会にて一部データの発表を行った。

D. 知的財産権の出願・登録状況：なし

引用文献

1. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J*. 2021;42(6):681-3.
2. Abdin A, Bauersachs J, Soltani S, Eden M, Frey N, Böhm M. A practical approach to the guideline-directed pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):24-31.
3. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010;122(22):2264-72.
4. Yao A, Inuzuka R, Mizuno A, Iwano H, Tatebe S, Tsukamoto Y, et al. Status of adult outpatients with congenital heart disease in Japan: The Japanese Network of Cardiovascular Departments for Adult Congenital Heart Disease Registry. *J Cardiol*. 2022;80(6):525-31.
5. Brida M, Diller GP, Gatzoulis MA. Systemic Right Ventricle in Adults With Congenital Heart Disease: Anatomic and Phenotypic Spectrum and Current Approach to Management. *Circulation*. 2018;137(5):508-18.
6. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-48.
7. Ishikawa Y. Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 2016;32(4):291-306.
8. Kirjavainen M, Happonen JM, Louhimo I. Late results of Senning operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(3):488-95.
9. Egbe AC, Miranda WR, Jain CC, Connolly HM. Prognostic Implications of Progressive Systemic Ventricular Dysfunction in Congenitally Corrected Transposition of Great Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(4):566-74.
10. van Dissel AC, Opotowsky AR, Burchill LJ, Aboulhosn J, Grewal J, Lubert AM, et al. End-stage heart failure in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multicentre study. *Eur Heart J*. 2023;44(34):3278-91.
11. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645.
12. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1494-563.
13. Fusco F, Scognamiglio G, Merola A, Iannuzzi A, Palma M, Grimaldi N, et al. Safety and Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Patients With a Failing Systemic Right Ventricle: A Prospective Single-Center Study. *Circ Heart Fail*. 2023;16(2):e009848.
14. Ladouceur M, Segura de la Cal T, Gaye B, Valentin E, Ly R, Iserin L, et

- al. Effect of medical treatment on heart failure incidence in patients with a systemic right ventricle. *Heart*. 2021;107(17):1384-9.
15. Zaragoza-Macias E, Zaidi AN, Dendukuri N, Marelli A. Medical Therapy for Systemic Right Ventricles: A Systematic Review (Part 1) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e801-e13.
16. Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, Valsangiacomo Buechel ER, et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):51.
17. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. 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*. 2017;30(4):303-71.
18. van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, Vliegen HW, Pieper PG, et al. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation*. 2013;127(3):322-30.
19. Nasser R, Van Assche L, Vorlat A, Vermeulen T, Van Craenenbroeck E, Conraads V, et al. Evolution of Functional Mitral Regurgitation and Prognosis in Medically Managed Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5(9):652-9.
20. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-18.
21. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-306.
22. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 1994;26(7):809-20.
23. Hale TM. Persistent phenotypic shift in cardiac fibroblasts: impact of transient renin angiotensin system inhibition. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;93:125-32.
24. Wollert KC, Drexler H. The renin-angiotensin system and experimental heart failure. *Cardiovasc Res*. 1999;43(4):838-49.
25. Tucker NR, Chaffin M, Fleming SJ, Hall AW, Parsons VA, Bedi KC, Jr., et al. Transcriptional and Cellular Diversity of the Human Heart. *Circulation*. 2020;142(5):466-82.
26. Prieto LR, Hordof AJ, Secic M, Rosenbaum MS, Gersony WM. Progressive

tricuspid valve disease in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Circulation*.

1998;98(10):997-1005.

27. van Son JA, Danielson GK, Huhta JC, Warnes CA, Edwards WD, Schaff HV, et al. Late results of systemic atrioventricular valve replacement in corrected transposition. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(4):642-52; discussion 52-3.

28. Mongeon FP, Connolly HM, Dearani JA, Li Z, Warnes CA. Congenitally corrected transposition of the great arteries ventricular function at the time of systemic atrioventricular valve replacement predicts long-term ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(20):2008-17.

29. Ohuchi H, Kawata M, Uemura H, Akagi T, Yao A, Senzaki H, et al. JCS 2022 Guideline on Management and Re-Interventional Therapy in Patients With Congenital Heart Disease Long-Term After Initial Repair. *Circ J*. 2022;86(10):1591-690.

30. Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A Novel Approach to Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):632-43.

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表：なし

書籍 ：なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体 の	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌 ：なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版