

## Group2 PH 症例に対する NO 負荷試験による予後と心予備能の評価

研究分担者 杉村 宏一郎  
国際医療福祉大学 医学部 教授

### 研究要旨

左心疾患由来の肺高血圧症は機能分類で Group 2 とされるが、治療法が未確立であり、肺血管抵抗を伴う例は予後不良である。近年、心不全、肺高血圧症治療において sGC 刺激薬が導入されているが、NO シグナルに対する反応性から予後や治療反応性を評価し、治療戦略を検討する検査は確立していない。本研究は当院で施行した Group2 PH 症例における NO 吸入負荷試験の反応性と予後との関連を単施設の後ろ向き研究として解析した。平均観察期間は 365 日であった。2011 年から 2015 年に NO 吸入負荷試験を施行した 69 例の Group2 PH 患者（年齢,  $61.5 \pm 13.0$  (SE); 男:女, 49:20; LVEF,  $50.1 \pm 20.4\%$ ）における検査後 1 年以内の全死亡と心不全入院の複合エンドポイントを評価した。同時期のガイドラインに準じ、Group2 PH の診断基準は肺動脈楔入圧 PAWP 15mmHg、平均肺動脈圧 20mmHg 以上とした。34 例で NO 吸入後 PAWP の上昇がみられた（PAWP 変化率:  $3.26 \pm 2.22$  mmHg）。PAWP 非上昇群と比較し、上昇群では複合エンドポイントの発生が高く ( $p=0.0019$ )、PAWP の上昇率に応じて 1 年後の BNP の改善率が不良であった ( $R^2 = 0.3474$ ,  $p<0.001$ )。多変量解析でも PAWP の上昇が予後のリスク因子であった ( $p=0.019$ )。NO 負荷検査における PAWP の上昇は Group2 PH 症例において予後の予測因子となる。

共同研究者：佐藤大樹、矢尾板信裕、後岡広太郎、建部俊介、林秀華、山本沙織、佐藤遥、高濱博幸、鈴木秀明、照井洋輔、山田魁人、山田祐資、井上巧、青木竜男、佐藤公雄、宮田敏、安田聡

### A. 研究背景と目的

左心疾患由来の肺高血圧症は機能分類で Group 2 とされるが、治療法が未確立であり、肺血管抵抗を伴う例は予後不良である。近年、心不全、肺高血圧症治療において sGC 刺激薬が導入されているが、NO シグナルに対する反応性から予後や治療反応性を評価し、治療戦略を検討する検査は確立していない。本研究では当院で施行した Group2 PH 症例における NO 吸入負荷試験の反応性と予後との関連を解析した。

### B. 研究方法

この研究は単施設の後ろ向き研究であり、平均観察期間は 365 日であった。2011 年から 2015 年に NO 吸入負荷試験を施行した 69 例の Group2 PH 患者（年齢,  $61.5 \pm 13.0$  (SE); 男:女, 49:20; LVEF,  $50.1 \pm 20.4\%$ ）における検査後 1 年以内の全死亡と心不全入院の複合エンドポイントを評価した。同時期のガイドラインに準じ、Group2 PH の診断基準は肺動脈楔入圧 PAWP 15mmHg、平均肺動脈圧 20mmHg 以上とした。

### C. 研究結果

Group2 PH 患者中、34 例で NO 吸入後 PAWP の上昇がみられた ( $\Delta$ PAWP:  $3.26 \pm 2.22$  mmHg) が、残りの 35 名は上昇が見られず、 $\Delta$ PAWP:  $-2.11 \pm 2.29$  mmHg であった。PAWP 非上昇群と比較し、上昇群では複合エンドポイントの発生が高く ( $p=0.0019$ )、PAWP の上昇率に応じて 1 年後の BNP の改善率が不良

であった ( $R^2 = 0.3474$ ,  $p < 0.001$ )。多変量解析でも PAWP の上昇が予後のリスク因子であった (ハザード比 4.35、95%CI 1.27-14.83、 $p = 0.019$ )。

#### **D. 考察**

Group2 PH 患者において NO 吸入負荷試験は忍容性を示していた。また、NO に対する PAWP の急性反応は、HFpEF と HFrEF で異なっていた。

#### **E. 結論**


NO 負荷検査における PAWP の上昇は Group2 PH 症例において予後の予測因子となる。

#### **F. 研究発表**

##### **1. 論文**

Satoh T, Yaoita N, Nochioka K, Tatebe S, Hayashi H, Yamamoto S, Sato H, Takahama H, Suzuki H, Terui Y, Yamada K, Yamada Y, Inoue T, Aoki T, Satoh K, Sugimura K, Miyata S, Yasuda S. Inhaled nitric oxide testing in predicting prognosis in pulmonary hypertension due to left-sided heart diseases. ESC Heart Fail. 2023 Dec;10(6):3592-3603.

# Inhaled nitric oxide testing in predicting prognosis in pulmonary hypertension due to left-sided heart diseases

Taiju Satoh<sup>1</sup> , Nobuhiro Yaoita<sup>1</sup>, Kotaro Nochioka<sup>1</sup>, Shunsuke Tatebe<sup>1</sup>, Hideka Hayashi<sup>1</sup>, Saori Yamamoto<sup>1</sup>, Haruka Sato<sup>1</sup>, Hiroyuki Takahama<sup>1</sup>, Hideaki Suzuki<sup>1</sup>, Yosuke Terui<sup>1</sup>, Kaito Yamada<sup>1</sup>, Yusuke Yamada<sup>1</sup>, Takumi Inoue<sup>1</sup>, Tatsuo Aoki<sup>2</sup>, Kimio Satoh<sup>1</sup>, Koichiro Sugimura<sup>3</sup>, Satoshi Miyata<sup>4</sup> and Satoshi Yasuda<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan; <sup>2</sup>Department of Cardiovascular Advanced Medicine in Pulmonary Hypertension, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan; <sup>3</sup>Department of Cardiology, International University of Health and Welfare, Otawara, Japan; and <sup>4</sup>Teikyo University Graduate School of Public Health, Tokyo, Japan

## Abstract

**Aims** The pathophysiology of pulmonary hypertension (PH) due to left-sided heart disease (Group 2 PH) is distinct from that of other groups of PH, yet there are still no approved therapies that selectively target pulmonary circulation. The increase in pulmonary capillary pressure due to left-sided heart disease is a trigger event for physical and biological alterations of the pulmonary circulation, including the nitric oxide (NO)–soluble guanylate cyclase–cyclic guanosine monophosphate axis. This study investigated inhaled NO vasoreactivity tests for patients with Group 2 PH and hypothesized that these changes may have a prognostic impact.

**Methods and results** This was a single-centre, retrospective study with a median follow-up of 365 days. From January 2011 to December 2015, we studied 69 patients with Group 2 PH [age,  $61.5 \pm 13.0$  (standard deviation) years; male:female, 49:20; left ventricular ejection fraction,  $50.1 \pm 20.4\%$ ; mean pulmonary arterial pressure,  $\geq 25$  mmHg; and pulmonary arterial wedge pressure (PAWP),  $>15$  mmHg]. No adverse events were observed after NO inhalation. Thirty-four patients with Group 2 PH showed increased PAWP ( $\Delta$ PAWP:  $3.26 \pm 2.22$  mmHg), while the remaining 35 patients did not ( $\Delta$ PAWP:  $-2.11 \pm 2.29$  mmHg). Multivariate analysis revealed that increased PAWP was the only significant predictor of all-cause death or hospitalization for heart failure (HF) after 1 year (hazard ratio 4.35; 95% confidence interval, 1.27–14.83;  $P = 0.019$ ). The acute response of PAWP to NO differed between HF with preserved and reduced ejection fractions.

**Conclusions** Patients with Group 2 PH were tolerant of the inhaled NO test. NO-induced PAWP is a novel prognostic indicator.

**Keywords** Inhaled nitric oxide vasoreactivity tests; Pulmonary hypertension; Heart failure with preserved ejection fraction; Heart failure with reduced ejection fraction

Received: 28 May 2023; Revised: 13 July 2023; Accepted: 18 August 2023

\*Correspondence to: Satoshi Yasuda, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, Japan. Email: syasuda@cardio.med.tohoku.ac.jp

## Introduction

The pathophysiology of pulmonary hypertension (PH) due to left-sided heart disease is distinct from that of other groups of PH. It is categorized as Group 2 PH by the World Health Organization and is associated with poor prognosis.<sup>1</sup> The

increase in pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) due to left-sided heart failure (HF) is a trigger of physical and biological alterations of the pulmonary circulation, including the nitric oxide (NO)–soluble guanylate cyclase (sGC)–cyclic guanosine monophosphate (cGMP) axis.<sup>2</sup> NO is an important regulator and mediator of numerous processes in the

