

肺高血圧症と予後予測因子についての検討

論文博士

伊部 達郎

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科

2021年10月15日申請の学位論文

紹介教員 藤田 英雄

地域医療学系 専攻 内科系総合医学

目次

はじめに	2
方法（研究1）.....	6
結果（研究1）.....	8
方法（研究2）.....	13
結果（研究2）.....	16
方法（研究3）.....	24
結果（研究3）.....	25
方法（研究4）.....	31
結果（研究4）.....	32
考察	39
本研究の限界	46
おわりに	48
謝辞	49
利益相反	49
参考文献	50

【はじめに】

肺高血圧は、種々の原因により肺動脈圧の上昇を来し、心血管系・呼吸器系の症状を来す病態である。肺高血圧に起因する症候群を肺高血圧症と呼び、その病因・病態により大きく5つの群に分類され、最新では2018年に開催された第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムで制定された分類法（ニース分類）が使用される(1)。第1群を肺動脈性肺高血圧症、第2群を左心性心疾患に伴う肺高血圧症、第3群を肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症、第4群を慢性血栓塞栓性肺高血圧症、第5群を詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症と分類し、この5つの群は肺高血圧を来すという点では同様であるが、病因・病態が大きく異なる。

肺動脈性肺高血圧症は、種々の原因により、肺動脈のリモデリングを来した結果生じる肺高血圧である。発症頻度は100万人あたり1~2人と極めて稀な疾患と考えられてきたが、2019年の患者数は3934人（100万人あたり31人）であり、診断の機会が増加している。旧来の原発性肺高血圧症にあたり、予後は極めて不良とされてきたが(2)、特異的薬物治療であるプロスタサイクリン系薬剤、ホスホジエステラーゼ5（phosphodiesterase type-5; PDE5）阻害薬、エンドセリン受容体

拮抗薬の登場により、予後は劇的に改善した。更に、近年では初期から積極的にPDE5阻害薬とエンドセリン受容体拮抗薬の併用を行う **upfront combination therapy** も確立され(3)、その予後は更に改善しつつある。左心性心疾患に伴う肺高血圧症は、左心不全による左心房・左心室の圧上昇が肺動脈に伝播した結果生じる肺高血圧であり、肺高血圧を来す原因として最も多い(4)。左心性心疾患に伴う肺高血圧症の中で、肺動脈性肺高血圧症と同様の肺動脈リモデリングを伴った病型が存在する事が従来から知られており(4)、肺血管拡張薬による治療が試みられてきたが、明確な有用性が明らかになった報告はなく(5, 6)、依然左心不全に対する標準的な治療に準拠するのみである。慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、器質化血栓により肺動脈の狭窄・閉塞を来し、その結果肺高血圧を呈した疾患である。急性肺血栓塞栓症からの移行や、異なった機序による発症も考えられているが、正確な発症機序は未だ明らかになっていない。旧来、根治的な治療法は肺動脈内膜摘除術のみであったが、肺血管拡張薬である可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤の登場や(7)、バルーン肺動脈形成術の確立により、その予後は劇的に改善した。疾患の認識や治療法の確立により、1997年の推計患者数が450人であったものが、2019年には4160名にまで増え、更に増加傾向にある。肺

動脈性肺高血圧症及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、肺毛細血管の前方、前毛細管に病変を来した結果生じる肺高血圧症である。前毛細管性肺高血圧症の予後は、肺高血圧の結果生じる右心不全に規定されるが、右室機能を示す指標は未だ限定的である。左心性心疾患に伴う肺高血圧症は、肺毛細血管の後方、後毛細管からの肺高血圧であるが、肺動脈リモデリングを伴った病型を区別する方法については未だ議論がある。

これら肺高血圧症の予後予測因子を評価する際には、それぞれの群に特徴的な病態が予後規定因子となる事が想定されるが、病態を考慮した予後規定因子が十分に評価されているとは言えない。肺動脈性肺高血圧症及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、右室機能の低下が予後予測因子となり得る(8, 9)。左心性心疾患に伴う肺高血圧症は、左心不全の程度が予後規定因子となるが、肺高血圧を合併した左心不全は予後不良とされる(4, 10, 11)。更に、肺動脈リモデリングによる前毛細管性肺高血圧の要素を合併した左心性心疾患に伴う肺高血圧は最も予後不良とされるが(12-14)、予後予測の観点から肺動脈リモデリングを伴う病型を明確に区別する方法を明らかにする必要がある。その他、急性肺血栓塞栓症も肺高血圧を来しうる疾患である。急性肺血栓塞栓症発症急性期の肺高血圧の有

無は短期的な臨床転帰と関連する事が報告されているが(15)、急性期後に残存した肺高血圧自体も予後に影響を与える因子となりうる。

我々は、右心カテーテル検査で血行動態評価を行った有症候性心不全患者群において、右心カテーテルデータから左心性心疾患に伴う肺高血圧症のリスク層別化を行った(研究1、2)。肺動脈性肺高血圧症及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症において、右心カテーテルデータから導き出される右心系パラメーターによる予後の層別化を行った(研究3)。急性肺血栓塞栓症の患者群において、退院前に施行した心エコー所見から導き出される残存肺高血圧と予後との評価を行った(研究4)。この研究の目的は、異なる病態の肺高血圧症の予後予測因子を、それぞれの病態の観点から導き出す事、及び肺高血圧自体が予後予測因子となりうる事を示す事である。

研究1

左心性心疾患に伴う肺高血圧症における拡張期肺血管圧格差が予後に与える影響

【方法】

研究デザイン: 2007年1月から2012年12月までの期間に有症候性心不全 [New York Heart Association (NYHA) functional classification \geq II] のため当施設へ入院し、心不全代償期に右心カテーテル検査で血行動態評価を行った患者を対象とした。右心カテーテルで測定した平均肺動脈圧 \geq 25 mmHgかつ肺動脈楔入圧 $>$ 15 mmHgを左心性心疾患に伴う肺高血圧症と定義し、更に左心性心疾患に伴う肺高血圧症を、拡張期肺血管圧格差 (diastolic pulmonary vascular gradient; DPG) (拡張期肺動脈圧 - 肺動脈楔入圧)、経肺圧格差 (transpulmonary pressure gradient; TPPG) (平均肺動脈圧 - 肺動脈楔入圧) を用いて下記の3群に分類した: (1) 肺血管病変 (pulmonary vascular disease; PVD)を合併しないグループ (Non-PVD group), DPG $<$ 7 mmHgかつTPPG \leq 12 mmHg; (2) TPPG高値でPVD合併と診断されるグループ (TPPG-PVD group), DPG $<$ 7 mmHgかつTPPG $>$ 12 mmHg; (3) DPG高値でPVD合併と診断されるグループ (DPG-PVD group), DPG \geq 7 mmHg。主要エンドポイントを総死亡、心不全再入院の複合とし、3群間の比較を行った。臨床予後

は院内カルテから得られたものである。この研究は院内倫理委員会で承認され、後ろ向き研究のためウェブでオプトアウトを掲載とした。

定義：右心カテーテル検査は、心不全が代償化された後に行った。心不全の代償化は、自覚症状が改善し、臥位での検査に耐えうる状態とした。貧血は、男性がヘモグロビン13 g/dL未満、女性がヘモグロビン12 g/dL未満とした(16)。慢性腎臓病は推算糸球体濾過値が60 mL/min/1.73 m²未満とした(17)。推定肺動脈収縮期圧は、心エコーで測定される最大三尖弁圧格差に、下大静脈の径と呼吸性変動から推定される右心房圧を加えたものとした(18)。

【統計学的分析】

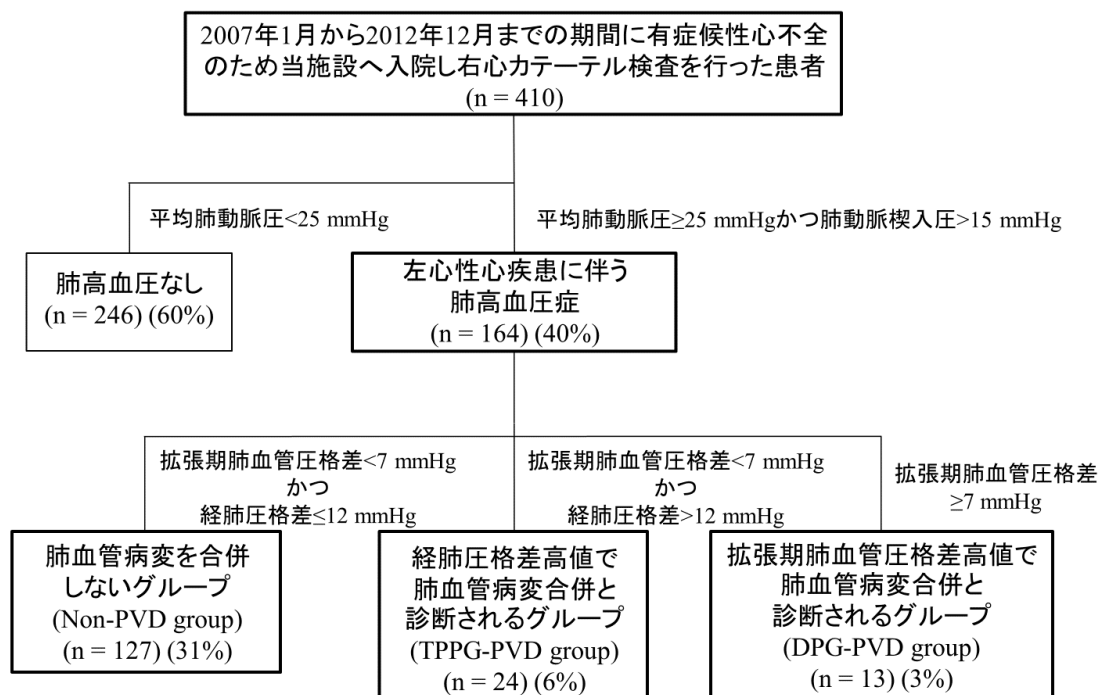
連続変数は平均±標準偏差で示し、カテゴリー変数は数とパーセンテージで示した。3群間のパラメトリック連続変数の比較はOne-way ANOVAで行い、ノンパラメトリック連続変数の比較はKruskal-Wallis testで行った。3群間のカテゴリー変数はカイ二乗検定もしくはFisherの検定で比較した。主要エンドポイントの比較はKaplan-Meier法で示し、log-rank試験で分析した。更に、Cox回帰分析で心不全の交絡因子を補正した予後解析を行った。交絡因子は3群間比較で統計学的に有意差を認めたもの（右房圧、左室拡張末期径、左室収縮末期径、BNP値）、及

び左室収縮能を共変量として解析を行った。それぞれP値が0.05未満を統計的有意値とした。統計分析はSPSS 19/Windows (Chicago, Illinois, USA)で行った。

【結果】

2007年1月から2012年12月までの期間に有症候性心不全のため当施設へ入院し、心不全代償期に右心カテーテル検査で血行動態評価を行った患者は410人であった。左心性心疾患に伴う肺高血圧症は164人に観察され、そのうち127人がnon-PVD group、24人がTPPG-PVD group、13人がDPG-PVD groupに分類された。本研究のフローチャートを図1に示す。

図1. 研究1のフローチャート



3群それぞれの臨床的背景を表1に示す。年齢、性別、body mass index、心拍数、収縮期血圧に3群間で有意差を認めなかった。右房圧、平均肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、肺血管抵抗は3群間に有意差を認め、DPG-PVD groupで高値であった。収縮期肺動脈圧も3群間に有意差を認め ($P<0.05$)、TPPG-PVD groupで高値であった。背景疾患（貧血、慢性腎臓病、不整脈）に3群間で有意差を認めなかった。

表1. Non-PVD group, TPPG-PVD group, DPG-PVD groupの臨床的背景

	Non-PVD group (DPG<7 mmHg and TPPG≤12 mmHg) (n = 127)	TPPG-PVD group (DPG<7 mmHg and TPPG>12 mmHg) (n = 24)	DPG-PVD group (DPG≥7 mmHg) (n = 13)	P 値
年齢 (歳)	60.5 ± 14.0	58.2 ± 14.0	59.1 ± 14.1	0.73
男性, n (%)	100 (78.7%)	16 (66.7%)	12 (92.3%)	0.18
BMI (kg/m ²)	26.0 ± 5.4	23.8 ± 3.9	26.9 ± 4.4	0.12
心拍数 (回/分)	78.7 ± 15.1	78.0 ± 10.1	79.9 ± 22.1	0.95
収縮期血圧 (mmHg)	123.7 ± 23.8	125.7 ± 25.7	119.3 ± 15.3	0.73
右房圧 (mmHg)	11.2 ± 5.6	10.6 ± 4.5	15.5 ± 4.9	0.02
収縮期肺動脈圧 (mmHg)	45.4 ± 9.1	60.4 ± 12.6	56.3 ± 14.7	<0.0001
平均肺動脈圧 (mmHg)	31.9 ± 5.8	40.2 ± 7.0	42.1 ± 9.3	<0.0001
拡張期肺動脈圧 (mmHg)	22.9 ± 5.6	26.5 ± 5.4	34.2 ± 6.8	<0.0001
肺動脈楔入圧 (mmHg)	24.0 ± 6.1	24.4 ± 5.9	24.5 ± 5.9	0.93
心係数 (L/min/m ²)	2.76 ± 0.73	2.95 ± 0.60	2.65 ± 0.91	0.45
肺血管抵抗 (dyn·sec·cm ⁻⁵)	145.9 ± 56.1	275.9 ± 93.6	327.2 ± 175.3	<0.0001
左室駆出率 (%)	41.9 ± 18.0	40.4 ± 18.8	33.5 ± 15.5	0.27

左室拡張末期径 (mm)	59.5 ± 11.0	61.8 ± 16.4	69.9 ± 9.5	0.01
左室収縮末期径 (mm)	47.3 ± 13.6	50.0 ± 18.4	58.5 ± 12.1	0.03
左房径 (mm)	52.7 ± 8.6	50.9 ± 7.0	54.6 ± 9.4	0.42
推定右室収縮期圧 (mmHg)	42.6 ± 13.3	52.3 ± 21.8	45.0 ± 17.4	0.03
E/e'	21.0 ± 9.3	23.7 ± 6.1	23.5 ± 10.7	0.48
BNP (pg/mL)	734.3 ± 688.7	1087.0 ± 828.6	1288.3 ± 1224.0	0.01
貧血, n (%)	39 (30.7%)	7 (29.2%)	3 (23.1%)	0.85
慢性腎臓病, n (%)	59 (46.5%)	12 (50.0%)	8 (61.5%)	0.57
心房細動, 心房粗動, n (%)	42 (33.1%)	4 (16.7%)	5 (38.5%)	0.24

BMI, body mass index; E/e', ratio of early diastolic mitral flow velocity / mitral tissue Doppler lengthening velocity; BNP, brain natriuretic peptide.

中央値24ヶ月のフォローアップ期間中に発生した主要エンドポイントのKaplan-Meier curveを図2に示す。DPG-PVD groupはNon-PVD groupと比較しイベント率が高い傾向であったが有意差は認められず ($P = 0.06$)、DPG-PVD groupとTPPG-PVD group間の比較でも有意差は認められなかった ($P = 0.45$)。同様に心不全再入院をエンドポイントとしたKaplan-Meier curve (図3) においてもDPG-PVD groupはNon-PVD groupと比較しイベント率が高い傾向であったが、こちらも有意差は認められなかった ($P = 0.15$)。

図2. 3群間における主要エンドポイントの比較

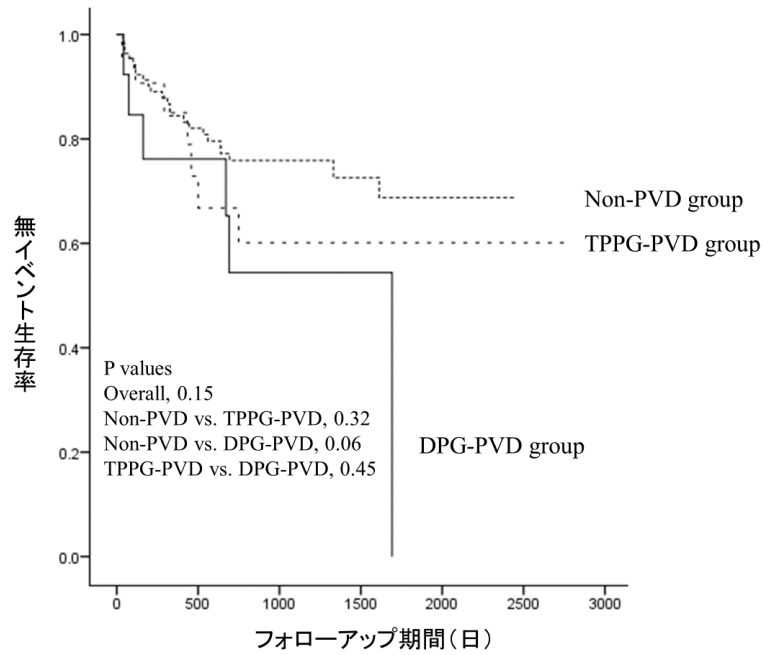
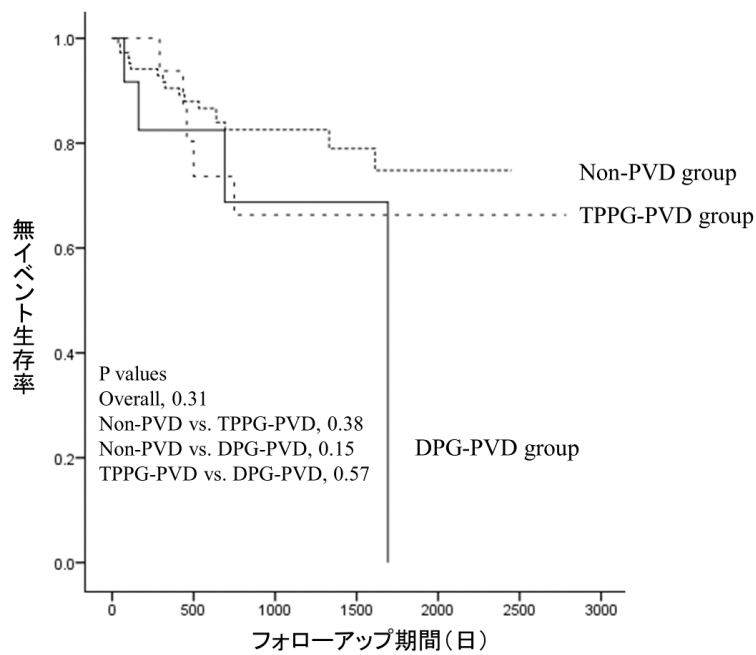


図3. 3群間における心不全再入院の比較



Cox回帰分析の結果を表2に示す (-2 対数尤度 272.8. モデルカイ二乗値 17.6, $P=0.01$)。交絡因子で補正した結果、DPG-PVD groupはNon-PVD groupと比較し有意に有害な臨床転帰をたどった (HR 3.57 [95% CI 1.33 – 9.55], $P = 0.01$)。一方で、TPPG-PVD groupはNon-PVD groupと比較し、臨床上の転帰に統計学的な有意差を認めなかった (HR 1.89 [95% CI 0.77 – 4.64], $P = 0.17$)。

表2. 主要エンドポイントのCox回帰分析

共変量	ハザード比	95%信頼区間	P 値
Non-PVD, TPPG-PVD, DPG-PVD group			
TPPG-PVD group (vs. Non-PVD group)	1.89	0.77 to 4.64	0.17
DPG-PVD group (vs. Non-PVD group)	3.57	1.33 to 9.55	0.01
右房圧上昇 (>10 mmHg)	1.49	0.75 to 2.99	0.26
左室機能不全 (左室駆出率<40%)	0.98	0.18 to 5.32	0.98
左室拡張末期径の拡大 (>60 mm)	0.17	0.04 to 0.65	0.01
左室収縮末期径の拡大 (>50 mm)	1.83	0.24 to 14.2	0.57
BNP の上昇 (>600 pg/mL)	1.50	0.72 to 3.15	0.28

BNP, brain natriuretic peptide.

研究2

心不全患者における前・後毛細管混合性肺高血圧の臨床的意義

【方法】

研究デザイン：2007年1月から2016年12月までの期間に有症候性心不全 [New York Heart Association (NYHA) functional classification \geq IIかつAmerican College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) classification Stage C or D]のため当施設へ入院し、右心カテーテル検査で血行動態評価を行った患者を対象とした。急性心筋梗塞、肺動脈性肺高血圧症、肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症、収縮性心膜炎、先天性シャント性心疾患、維持血液透析の患者は除外した。対象患者を右心カテーテルで計測したパラメーターを使用し、第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムで制定された分類法（ニース分類）に従い下記分類した（有症候性心不全であるも、肺動脈楔入圧低値から前毛細管性肺高血圧に分類される群を境界型肺高血圧 [borderline pulmonary hypertension (Borderline-PH)] と定義した）：(1) 単独の後毛細管性肺高血圧 [isolated post-capillary pulmonary hypertension (Ipc-PH)] ，平均肺動脈圧 > 20

mmHgかつ肺動脈楔入圧 >15 mmHgかつ肺血管抵抗 <3 Wood units (WU); (2) 前・後毛細管混合性肺高血圧 [combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension (Cpc-PH)] , 平均肺動脈圧 >20 mmHgかつ肺動脈楔入圧 >15 mmHgかつ肺血管抵抗 ≥ 3 WU; (3) 境界型肺高血圧 (Borderline-PH), 平均肺動脈圧 >20 mmHgかつ肺動脈楔入圧 ≤ 15 mmHg; (4) 肺高血圧なし (Non-PH), 平均肺動脈圧 ≤ 20 mmHg。

主要エンドポイントを心臓死、心不全再入院、左室補助人工心臓装着の複合とし、4群間の比較を行った。臨床予後は院内カルテから得られたものである。この研究は院内倫理委員会で承認され、後ろ向き研究のためウェブでオプトアウトを掲載とした。

定義: この研究では、右心カテーテル検査は心不全が代償化された後に行った。心不全の代償化は、自覚症状が改善し、臥位での検査に耐えうる状態とした。心拍出量は熱希釈法で測定した。左室収縮能は心エコー図で測定した左室駆出率 [left ventricular ejection fraction (LVEF)] で示し、LVEF 50%未満を左室収縮能の低下、LVEF 50%以上を左室収縮能の維持と分類した(19)。高血圧症は高血圧症の既往、もしくは入院前に高血圧症に対する薬物治療がなされているものとした(17)。糖尿病はHbA1cが6.5%以上、もしくは入院前に糖尿病に対する薬物療法

がなされているものとした(17)。脂質異常症はLDLコレステロールが140 mmHg以上、もしくは入院前に脂質異常症の薬物療法がなされているものとした(17)。高尿酸血症は尿酸値が7.0 mg/dLより高値、もしくは入院前に高尿酸血症に対し薬物療法がなされているものとした(20)。貧血は、男性がヘモグロビン13 g/dL未満、女性がヘモグロビン12 g/dL未満とした(16)。腎機能障害は推算糸球体濾過値が60 mL/min/1.73 m²未満とした(17)。推定肺動脈収縮期圧は、心エコー図で測定される最大三尖弁圧格差に、下大静脈の径と呼吸性変動から推定される右心房圧を加えたものとした(18)。

【統計学的分析】

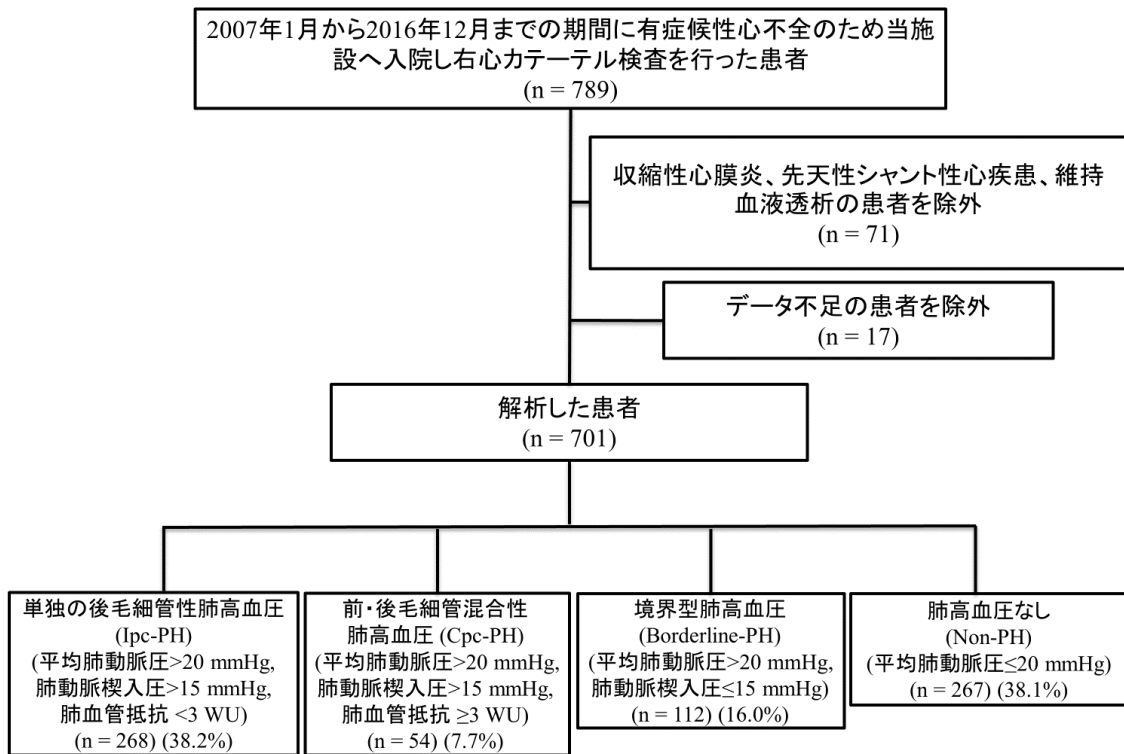
連続変数は平均±標準偏差で示し、カテゴリー変数は数とパーセンテージで示した。データの正規性検定はShapiro-Wilk testで行った。ノンパラメトリック連続変数の比較はKruskal-Wallis testで行い、カテゴリー変数はカイ二乗検定で比較した。主要エンドポイントの比較はKaplan-Meier法で示し、log-rank試験で分析した。更に、Cox回帰分析で、心不全の予後に影響を与える交絡因子（年齢、性別、肥満、入院時収縮期血圧、貧血、高尿酸血症、腎機能障害、心房細動・粗動、左室収縮能、ループ利尿剤の使用）、及び4群間比較で有意差を認めた心不全の病

因（虚血性心疾患）を補正した予後解析を行った。それぞれP値が0.05未満を統計的有意値とした。統計分析はSPSS 19/Windows (Chicago, Illinois, USA)で行った。

【結果】

2007年1月から2016年12月の期間に有症候性心不全のため当施設へ入院し、右心カテーテル検査を行った患者は789人であった。そのうち701人が本研究に含まれ、右心カテーテルで測定した平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧、肺血管抵抗の値から、268人がIpc-PH、54人がCpc-PH、112人がBorderline-PH、267人がNon-PHに分類された。本研究のフローチャートを図4に示す。

図4. 研究2のフローチャート



4群それぞれの臨床的背景を表3に示す。左室収縮能は4群間で有意差を認めなかった ($P=0.36$)。心不全の病因は4群間で有意差を認め ($P=0.04$)、虚血性心疾患の割合は他の群に比べCpc-PH群でより高値であった (24.1%)。推算糸球体濾過値は4群間で有意に異なっていた ($P=0.001$)。本研究の70%以上の患者が β 遮断薬及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬を内服していた。ループ利尿薬を内服している割合は4群間で有意に異なっていた($P=0.002$)。

表3. 各群の臨床的特徴

	Ipc-PH (n = 268)	Cpc-PH (n = 54)	Borderline-PH (n = 112)	Non-PH (n = 267)	P 値
年齢 (歳)	62.6 ± 14.4	63.1 ± 13.0	66.5 ± 13.6	64.9 ± 12.9	0.03
男性, n (%)	193 (72.0%)	36 (66.7%)	66 (58.9%)	174 (65.2%)	0.08
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 5.2	25.0 ± 4.8	24.5 ± 5.1	23.3 ± 4.5	<0.001
入院時心拍数 (回/分)	94.3 ± 28.6	87.9 ± 22.8	90.9 ± 26.8	91.8 ± 29.8	0.32
入院時収縮期血圧 (mmHg)	125.5 ± 24.2	122.9 ± 23.2	132.5 ± 25.5	135.7 ± 34.2	0.002
左室収縮能					
左室収縮能の低下, n (%)	173 (64.6%)	40 (74.1%)	67 (59.8%)	171 (64.0%)	0.36
左室収縮能の保持, n (%)	95 (35.4%)	14 (25.9%)	45 (40.2%)	96 (36.0%)	
心不全の主な病因					
虚血性心疾患, n (%)	28 (10.4%)	13 (24.1%)	15 (13.4%)	30 (11.2%)	0.04
弁膜症, n (%)	75 (28.0%)	12 (22.2%)	31 (27.7%)	49 (18.4%)	
心筋症, n (%)	18 (6.7%)	4 (7.4%)	5 (4.5%)	17 (6.4%)	
その他もしくは不明, n (%)	147 (54.9%)	25 (46.3%)	61 (54.5%)	171 (64.0%)	
併存疾患					
高血圧症, n (%)	138 (51.5%)	31 (57.4%)	60 (53.6%)	124 (46.4%)	0.35
糖尿病, n (%)	91 (34.0%)	23 (42.6%)	45 (40.2%)	79 (29.6%)	0.11
高脂血症, n (%)	118 (44.0%)	29 (53.7%)	53 (47.3%)	108 (40.4%)	0.27
高尿酸血症, n (%)	164 (61.2%)	35 (64.8%)	61 (54.5%)	119 (44.6%)	0.001
慢性閉塞性肺疾患, n (%)	7 (2.6%)	1 (1.9%)	4 (3.6%)	6 (2.2%)	0.88
貧血, n (%)	90 (33.6%)	13 (24.1%)	36 (32.1%)	79 (29.6%)	0.50
腎機能障害 (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²), n (%)	135 (50.4%)	28 (51.9%)	63 (56.3%)	114 (42.7%)	0.08

心房細動, 心房粗動, n (%)	122 (45.5%)	16 (29.6%)	52 (46.4%)	105 (39.3%)	0.09
心エコー上の特徴					
左房径 (mm)	52.8 ± 8.9 (n = 263)	53.1 ± 6.4	51.6 ± 8.1 (n = 108)	49.3 ± 9.3 (n = 264)	<0.001
左室拡張末期径 (mm)	60.4 ± 11.9 (n = 263)	61.7 ± 10.7	58.4 ± 10.2 (n = 108)	58.2 ± 9.9 (n = 264)	0.03
左室収縮末期径 (mm)	48.2 ± 14.2 (n = 263)	50.4 ± 13.3	45.3 ± 13.0 (n = 107)	45.8 ± 12.0 (n = 264)	0.02
左室駆出率 (%)	41.1 ± 18.1 (n = 263)	36.4 ± 19.4	44.5 ± 17.7 (n = 108)	42.6 ± 17.2 (n = 264)	0.02
推定右室収縮期圧 (mmHg)	40.0 ± 14.9 (n = 258)	53.1 ± 22.3 (n = 53)	40.6 ± 16.6 (n = 102)	31.0 ± 14.4 (n = 245)	<0.001
血液検査データ					
血色素量 (g/dL)	13.3 ± 2.1	13.9 ± 2.6	13.3 ± 2.2	13.4 ± 2.1	0.19
ナトリウム (mEq/L)	139.4 ± 3.7	138.5 ± 4.0	139.5 ± 3.8	139.5 ± 3.0	0.23
カリウム (mEq/L)	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.5	0.94
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	58.4 ± 20.3	56.9 ± 17.0	58.2 ± 22.6	64.6 ± 22.1	0.001
尿酸 (mg/dL)	7.5 ± 2.4 (n = 267)	7.9 ± 2.3 (n = 53)	7.4 ± 2.4 (n = 111)	6.7 ± 1.9 (n = 266)	<0.001
BNP (pg/mL)	723.3 ± 682.8 (n = 261)	1330.1 ± 1354.9	927.9 ± 1127.2 (n = 108)	672.6 ± 675.2 (n = 261)	<0.001
薬物治療					
アンジオテンシン変換酵素阻害薬, n (%)	146 (54.5%)	31 (57.4%)	60 (53.6%)	146 (54.7%)	0.97
アンジオテンシン受容体拮抗薬, n (%)	61 (22.8%)	8 (14.8%)	29 (25.9%)	78 (29.2%)	0.10
β遮断薬, n (%)	218 (81.3%)	44 (81.5%)	84 (75.0%)	223 (83.5%)	0.29
カルシウム拮抗薬, n (%)	51 (19.0%)	11 (20.4%)	27 (24.1%)	54 (20.2%)	0.74
ループ利尿薬, n (%)	244 (91.0%)	47 (87.0%)	94 (83.9%)	212 (79.4%)	0.002

サイアザイド系利尿薬, n (%)	5 (1.9%)	5 (9.3%)	1 (0.9%)	11 (4.1%)	0.01
ミネラルコルチコイド 受容体拮抗薬,n (%)	150 (56.0%)	36 (66.7%)	51 (45.5%)	137 (51.3%)	0.05
ジギタリス,n (%)	18 (6.7%)	1 (1.9%)	9 (8.0%)	17 (6.4%)	0.49
経口強心薬,n (%)	2 (0.7%)	1 (1.9%)	2 (1.8%)	1 (0.4%)	0.47
スタチン,n (%)	104 (38.8%)	25 (46.3%)	54 (48.2%)	96 (36.0%)	0.11
アミオダロン,n (%)	22 (8.2%)	7 (13.0%)	9 (8.0%)	18 (6.7%)	0.49

BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BNP, brain natriuretic peptide.

各群の右心カテーテルパラメーターを表4に示す。4群間の全てのパラメーター [右房圧、収縮期肺動脈圧、平均肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量、心係数、心拍数、肺血管抵抗、拡張期肺血管圧格差（拡張期肺動脈圧－肺動脈楔入圧）、経肺圧格差（平均肺動脈圧－肺動脈楔入圧）] に統計学的な有意差を認めた。

表4. 各群の右心カテーテルパラメーター

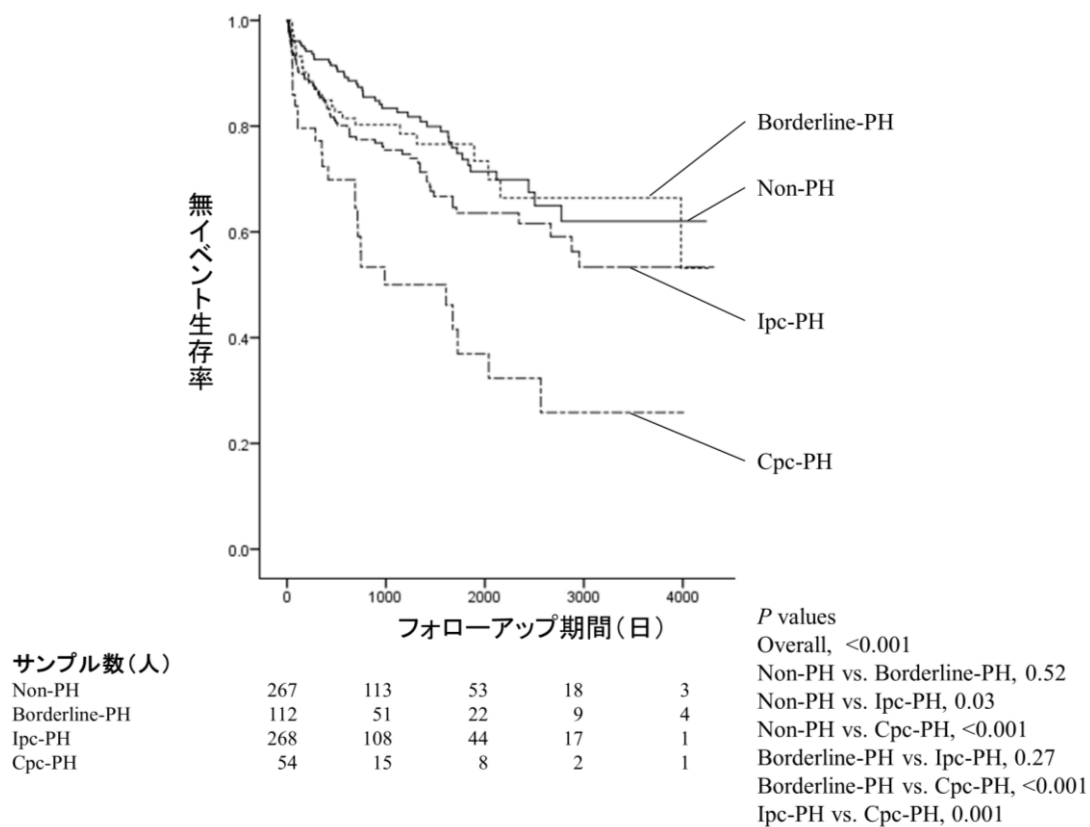
	Ipc-PH (n = 268)	Cpc-PH (n = 54)	Borderline-PH (n = 112)	Non-PH (n = 267)	P 値
右房圧 (mmHg)	10.5 ± 4.8	12.5 ± 5.4	7.2 ± 2.8 (n = 111)	5.2 ± 2.6 (n = 266)	<0.001
収縮期肺動脈圧 (mmHg)	43.2 ± 9.8	58.0 ± 14.5	35.0 ± 5.5	26.2 ± 4.7	<0.001
平均肺動脈圧 (mmHg)	30.3 ± 6.6	40.3 ± 8.9	23.4 ± 2.6	16.4 ± 2.8	<0.001
拡張期肺動脈圧	21.8 ± 5.9	28.2 ± 7.1	15.8 ± 2.7	10.8 ± 2.6	<0.001

(mmHg)					
肺動脈楔入圧	22.6 ± 5.6	24.0 ± 5.9	12.8 ± 2.2	9.7 ± 3.0	<0.001
(mmHg)				(n = 266)	
心拍出量 (L/min)	4.9 ± 1.4	3.9 ± 1.0	5.0 ± 1.4	4.8 ± 1.2	<0.001
			(n = 108)	(n = 262)	
心係数 (L/min/m ²)	2.9 ± 0.8	2.4 ± 0.7	3.1 ± 0.8	2.9 ± 0.7	<0.001
			(n = 108)	(n = 262)	
心拍数 (回/分)	77.9 ± 17.5	80.3 ± 13.8	71.2 ± 14.2	70.4 ± 14.3	<0.001
	(n = 266)	(n = 53)	(n = 109)	(n = 256)	
肺血管抵抗	1.6 ± 0.6	4.2 ± 1.4	2.3 ± 0.9	1.5 ± 0.7	<0.001
(Wood units)			(n = 108)	(n = 262)	
拡張期肺血管圧格差	-0.8 ± 3.7	4.2 ± 4.7	3.0 ± 3.2	1.0 ± 2.5	<0.001
(mmHg)				(n = 266)	
経肺圧格差 (mmHg)	7.8 ± 3.3	16.3 ± 5.4	10.6 ± 3.2	6.7 ± 2.4	<0.001
				(n = 266)	

中央値26ヶ月のフォローアップ期間中、主要エンドポイントは166件発生した。

主要エンドポイントのKaplan-Meier curveを図5に示す。Ipc-PHとCpc-PHはNon-PHと比較し有意にイベントが多く (Non-PH vs. Ipc-PH: $P = 0.03$, Non-PH vs. Cpc-PH: $P < 0.001$)、一方でNon-PHとBorderline-PH間にイベント発生の統計学的有意差は認められなかった ($P = 0.52$)。Ipc-PHとCpc-PHの比較では、Cpc-PHで有意にイベントが多かった ($P = 0.001$)。

図5. 4群間における主要エンドポイントの比較



Cox回帰分析の結果を表5に示す (-2 対数尤度 1897.2. モデルカイ二乗値 54.4, $P < 0.001$)。Ipc-PHとCpc-PHはNon-PHと比較し、心不全の交絡因子で補正した後も有意にイベントが多かった (Ipc-PH vs. Non-PH, HR 1.56 [95% CI 1.06 - 2.29], $P = 0.02$; Cpc-PH vs. Non-PH, HR 2.98 [95% CI 1.81 - 4.90], $P < 0.001$) (表5, Model 1)。

特に、Cpc-PHはIpc-PHと比較し、有意に主要エンドポイントの発生と関連していた (Cpc-PH vs. Ipc-PH, HR 1.92 [95% CI 1.19 - 3.08], $P = 0.007$) (表5, Model 2)。

表5. 主要エンドポイントのCox回帰分析

共変量	Model 1			Model 2		
	HR	95% CI	P 値	HR	95% CI	P 値
肺高血圧の分類 (vs. Non-PH)						
Borderline-PH	1.08	0.66 - 1.77	0.75			
Ipc-PH	1.56	1.06 - 2.29	0.02			
Cpc-PH	2.98	1.81 - 4.90	<0.001			
肺高血圧の分類 (vs. Ipc-PH)						
Non-PH				0.64	0.44 - 0.94	0.02
Borderline-PH				0.70	0.43 - 1.11	0.13
Cpc-PH				1.92	1.19 - 3.08	0.007
年齢 (10 歳毎)	1.23	1.05 - 1.42	0.008	1.23	1.05 - 1.42	0.008
男性 (vs. 女性)	0.98	0.69 - 1.40	0.93	0.98	0.69 - 1.40	0.93
肥満 (BMI ≥ 25 kg/m ²)	0.99	0.70 - 1.39	0.94	0.99	0.70 - 1.39	0.94
入院時収縮期血圧 (10 mmHg 上昇毎)	0.99	0.93 - 1.06	0.82	0.99	0.93 - 1.06	0.82
虚血性心疾患	1.77	1.16 - 2.68	0.008	1.77	1.16 - 2.68	0.008
貧血	1.34	0.95 - 1.89	0.09	1.34	0.95 - 1.89	0.09
高尿酸血症	1.08	0.76 - 1.54	0.66	1.08	0.76 - 1.54	0.66
腎機能障害 (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)	1.07	0.76 - 1.50	0.71	1.07	0.76 - 1.50	0.71
心房細動, 心房粗動	1.06	0.76 - 1.49	0.72	1.06	0.76 - 1.49	0.72
左室収縮能の低下 (vs. 左室収縮能の保持)	1.21	0.84 - 1.74	0.32	1.21	0.84 - 1.74	0.32
ループ利尿剤の使用	1.02	0.64 - 1.62	0.94	1.02	0.64 - 1.62	0.94

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

研究3

右室一回仕事量係数:肺動脈性肺高血圧症及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症における予後の指標

【方法】

研究デザイン:2007年1月から2015年12月までの期間に肺高血圧症の診断及び評価目的に右心カテーテル検査を施行した患者のうち、右心カテーテル検査で測定した平均肺動脈圧 ≥ 25 mmHgかつ肺動脈楔入圧 ≤ 15 mmHgの前毛細管性肺高血圧の患者を対象とした。右室一回仕事量係数 (right ventricular stroke work index; RVSWI) は、 $(\text{平均肺動脈圧} - \text{右房圧}) \times \text{一回拍出量係数} \times 0.0136$ で計算し [一回拍出量係数 = $(\text{心係数} \times 1000) \div \text{心拍数}$]、本研究の対象患者における右室一回仕事量係数の中央値により下記の2群に分類した: (1) 低右室一回仕事量係数のグループ (Low RVSWI group), $\text{RVSWI} < 19.7 \text{ g}\cdot\text{m}/\text{m}^2/\text{beat}$; (2) 高右室一回仕事量係数のグループ (High RVSWI group), $\text{RVSWI} \geq 19.7 \text{ g}\cdot\text{m}/\text{m}^2/\text{beat}$ 。主要エンドポイントを心不全死亡、心不全再入院の複合とし、2群間の比較を行った。臨床予後は院内カルテから得られたものである。この研究は院内倫理委員会で承認され、後ろ向き研究のためウェブでオプトアウトを掲載とした。

定義: 右心カテーテル検査における圧トランスデューサーのゼロ値は、仰臥位での前胸部とベッド表面の中間地点で設定した。心拍出量は心内シャントのない全ての患者において熱希釈法で測定し、心内シャントの存在する患者においては直接Fick法で測定した。

【統計学的分析】

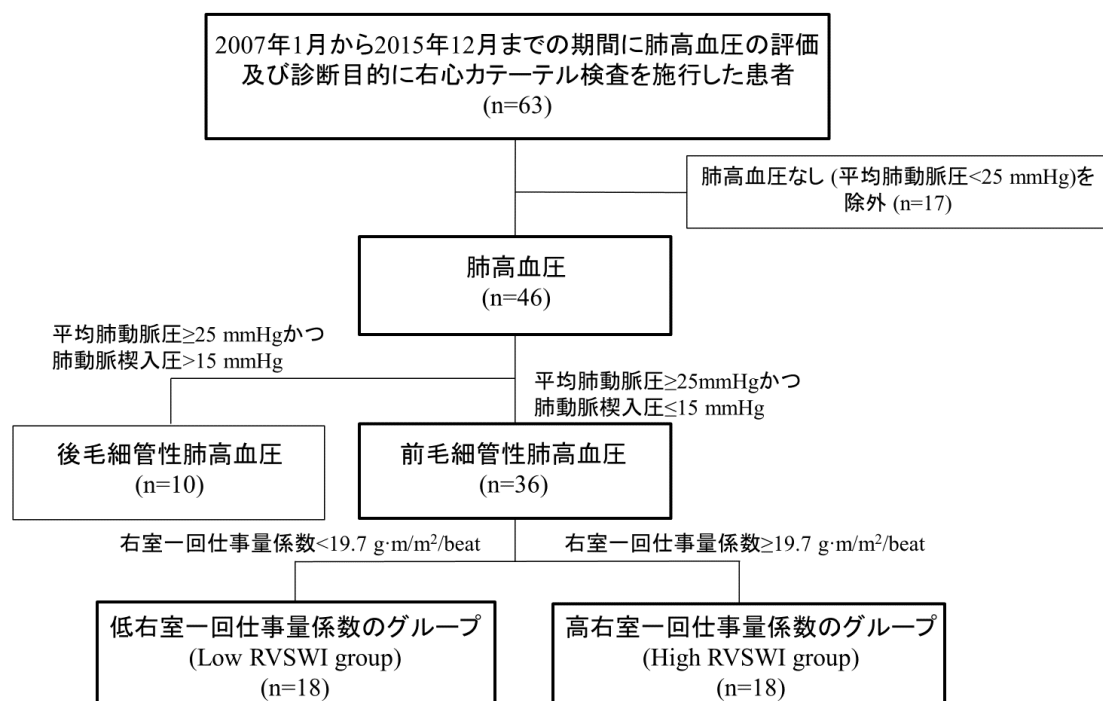
連続変数は平均±標準偏差で示し、カテゴリー変数は数とパーセンテージで示した。2群間の連続変数の比較はt検定で行い、カテゴリー変数はカイ二乗検定で比較した。主要エンドポイントの比較はKaplan-Meier法で示し、log-rank試験で分析した。それぞれP値が0.05未満を統計的有意値とした。統計分析はSPSS 19/Windows (Chicago, Illinois, USA)で行った。

【結果】

2007年1月から2015年12月までの期間に肺高血圧の評価もしくは診断目的に右心カテーテルを施行した患者は63名であり、そのうち46人が肺高血圧と診断された。46人の肺高血圧患者のうち、後毛細管性肺高血圧の患者10人を除外。36人の前毛細管性肺高血圧患者を対象とし、Low RVSWI group 18人、High RVSWI group 18人に分類し、解析を行った。フォローアップ期間の中央値は21ヶ月であ

った。本研究のフローチャートを図6に示す（主要論文3(21)、Figure 1を日本語に改変して引用）。

図6. 研究3のフローチャート



2群それぞれの臨床的背景及び右心カテーテル検査で測定した血行動態パラメーターを表6に示す（主要論文3(21)、Table Iを日本語に改変して引用）。右室一回仕事量係数の平均はLow RVSWI groupで $15.1 \pm 3.4 \text{ g}\cdot\text{m}/\text{m}^2/\text{beat}$ 、High RVSWI groupで $27.4 \pm 6.7 \text{ g}\cdot\text{m}/\text{m}^2/\text{beat}$ であった。年齢、性別、body mass index、心拍数に2群間で有意差を認めなかった。右房圧、肺動脈楔入圧、心係数、肺血管抵抗に2群間で有意差を認めなかったが、収縮期肺動脈圧、平均肺動脈圧、拡張期肺動脈

圧はLow RVSWI groupで有意に低値であった。

表6. 各群の臨床的背景及び右心カテーテルパラメーター

	Low RVSWI group (n = 18)	High RVSWI group (n = 18)	P 値
年齢 (歳)	58.2 ± 19.7	53.4 ± 20.4	0.49
女性, n (%)	13 (72.2%)	13 (72.2%)	1.00
BMI (kg/m ²)	21.1 ± 3.4	22.2 ± 3.7	0.34
心拍数 (回/分)	71.1 ± 10.0	71.1 ± 14.8	0.99
右房圧 (mmHg)	7.3 ± 4.0	6.3 ± 3.4	0.43
収縮期肺動脈圧 (mmHg)	61.2 ± 20.6	77.7 ± 19.9	0.02
平均肺動脈圧 (mmHg)	36.7 ± 12.5	47.9 ± 14.7	0.02
拡張期肺動脈圧 (mmHg)	21.8 ± 9.3	31.1 ± 13.8	0.02
肺動脈楔入圧 (mmHg)	8.1 ± 3.0	9.9 ± 2.4	0.05
心係数 (L/min/m ²) (n = 36)	2.89 ± 1.11	3.54 ± 0.78	0.05
熱希釈法による心係数 (n = 35)	2.89 ± 1.11 (n = 18)	3.44 ± 0.70 (n = 17)	0.09
直接 Fick 法による心係数 (n = 24)	2.86 ± 1.07 (n = 9)	2.78 ± 0.99 (n = 15)	0.86
肺血管抵抗 (Wood units)	7.6 ± 4.5	8.1 ± 5.4	0.76
右室一回仕事量係数(g·m/m ² /beat)	15.1 ± 3.4	27.4 ± 6.7	<0.0001
TAPSE (mm)	16.6 ± 5.6	18.3 ± 4.9	0.39
血色素量 (g/dL)	13.0 ± 1.8	13.7 ± 2.5	0.34
BNP (pg/mL)	330.9 ± 343.7	262.8 ± 435.0	0.61
WHO 肺高血圧症機能分類			
I, n (%)	1 (5.6%)	0	0.32
II, n (%)	7 (38.9%)	7 (38.9%)	
III, n (%)	8 (44.4%)	11 (61.1%)	
IV, n (%)	2 (11.1%)	0	
フォローアップ期間 (日)	681.2 ± 678.8	682.6 ± 431.5	0.99

BMI, body mass index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; BNP, brain natriuretic peptide.

前毛細管性肺高血圧の背景疾患を表7に示す（主要論文3(21)、Table IIを日本語に改変して引用）。2群間の背景疾患に有意差を認めなかった。本試験の対象患者に、肺高血圧症第3群（肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症）、及び肺高血圧症第5群（詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症）は存在しなかった。肺高血圧症に対する特異的な薬物治療及び侵襲的治療についても2群間で有意差を認めなかった（表8）（主要論文3(21)、Table IIIを日本語に改変して引用）。

表7. 前毛細管性肺高血圧の病因

	Low RVSWI group (n = 18)	High RVSWI group (n = 18)	P 値
前毛細管性肺高血圧の病因			
第 1 群 (肺動脈性肺高血圧症)	9 (50.0%)	9 (50.0%)	0.38
特発性	1 (5.6%)	5 (27.8%)	
遺伝性	1 (5.6%)	0	
結合組織病に伴う	4 (22.2%)	2 (11.1%)	
先天性心疾患に伴う	2 (11.1%)	2 (11.1%)	
門脈肺高血圧症	1 (5.6%)	0	
第 3 群 (肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症)	0	0	
第 4 群 (慢性血栓塞栓性肺高血圧症)	9 (50.0%)	9 (50.0%)	
第 5 群 (詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症)	0	0	

表8. 肺高血圧症に対する特異的薬物治療及び侵襲的治療

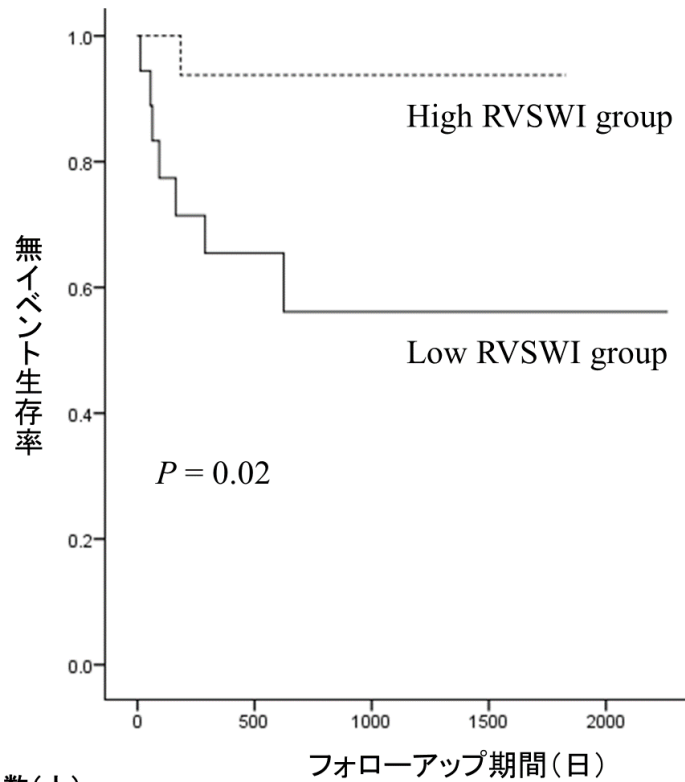
	Low RVSWI group (n = 18)	High RVSWI group (n = 18)	P 値
ベースラインでの薬物治療			
なし	8 (44.4%)	5 (27.8%)	0.30
PDE5 阻害薬	1 (5.6%)	0	
エンドセリン受容体拮抗薬	2 (11.1%)	0	
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬	2 (11.1%)	1 (5.6%)	
PDE5 阻害薬+エンドセリン受容体拮抗薬	4 (22.2%)	9 (50.0%)	
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 +エンドセリン受容体拮抗薬	0	1 (5.6%)	
PDE5 阻害薬+エンドセリン受容体拮抗薬 +静注プロスタノイド	1 (5.6%)	2 (11.1%)	
フォローアップ期間での薬物治療			
なし	3 (16.7%)	1 (5.6%)	0.64
PDE5 阻害薬	1 (5.6%)	1 (5.6%)	
エンドセリン受容体拮抗薬	2 (11.1%)	0	
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬	1 (5.6%)	3 (16.7%)	
PDE5 阻害薬+エンドセリン受容体拮抗薬	7 (38.9%)	8 (44.4%)	
可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 +エンドセリン受容体拮抗薬	2 (11.1%)	2 (11.1%)	
PDE5 阻害薬+エンドセリン受容体拮抗薬 +静注プロスタノイド	2 (11.1%)	3 (16.7%)	
慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する バルーン肺動脈形成術	4 (22.2%)	4 (22.2%)	1.00

PDE5, phosphodiesterase type 5.

研究期間中に主要エンドポイントは8人 (22.2%)に認められた。主要エンドポイントのKaplan-Meier curveを図7に示す (主要論文3(21)、Figure 2を日本語に改変して引用)。無イベント生存率はHigh RVSWI groupと比較し、Low RVSWI group

において有意に低値であった ($P = 0.02$)。

図7. 主要エンドポイントの比較



サンプル数(人)					
High RVSWI group	18	12	2	1	0
Low RVSWI group	18	8	6	3	1

研究4

急性肺血栓塞栓症における残存肺高血圧は臨床的予後と関連する

【方法】

研究デザイン:2009年1月から2016年12月までの期間に急性肺血栓塞栓症の診断で入院し、入院時の他に、退院7日前もしくは入院から7日目以降に心エコー検査を行った患者を対象とした。入院前に慢性血栓塞栓性肺高血圧症と診断されている患者は除外した。心エコーで測定した最大三尖弁圧格差(右室-右房圧格差)と、下大静脈の径と呼吸性変動から推計した右房圧の和から推定右室収縮期圧を測定し、対象患者を、急性期後の心エコーで測定した推定右室収縮期圧 ≥ 40 mmHgの残存肺高血圧群と、推定右室収縮期圧 < 40 mmHgの非残存肺高血圧群に分類した。尚、“急性期後”の定義は、入院日を除く退院前7日以内もしくは入院から7日目以降とした。主要エンドポイントを肺血栓塞栓症関連死亡、急性肺血栓塞栓症再発の複合とし、2群間の比較を行った。臨床予後は院内カルテから得られたものである。この研究は院内倫理委員会で承認され、後ろ向き研究のためウェブでオプトアウトを掲載とした。

定義：本研究の対象患者における急性肺血栓塞栓症の診断は造影CTで行った。

急性肺血栓塞栓症の重症度は、(1) massive: ショックもしくは低血圧の持続、(2) sub-massive: 低血圧は伴わないも右室負荷所見を認める、(3) non-massive: 低血圧や右室負荷所見を伴わないもの、と定義した(22)。

【統計学的分析】

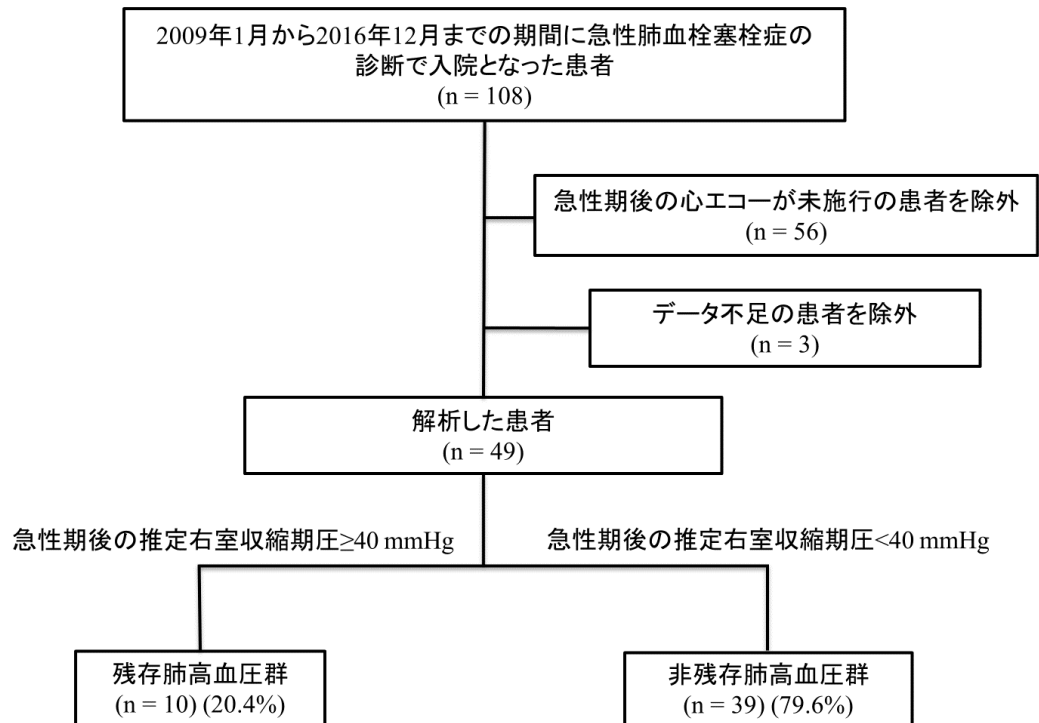
連続変数は平均±標準偏差で示し、カテゴリー変数は数とパーセンテージで示した。2群間の連続変数の比較はt検定で行い、カテゴリー変数はカイ二乗検定で比較した。2群間の主要エンドポイントの比較はKaplan-Meier法で示し、log-rank試験で分析した。それぞれP値が0.05未満を統計的有意値とした。統計分析はSPSS 19/Windows (Chicago, Illinois, USA)で行った。

【結果】

2009年1月から2016年12月までの期間に急性肺血栓塞栓症の診断で入院加療を行った患者は108人であり、急性期後の心エコー検査が未施行の患者56人、及びエコー検査のデータが不足している患者3人が除外され、最終的に49人での評価を行った。このうち、10人が残存肺高血圧群に、39人が非残存肺高血圧群に分類された。本研究のフローチャートを図8に示す。急性期後の推定右室収縮期圧の平均は、残存肺高血圧群で 54.1 ± 10.7 mmHg、非残存肺高血圧群で 26.1 ± 6.0

mmHgであった。フォローアップ期間の中央値は7ヶ月であった。フォローアップ期間中に慢性血栓塞栓性肺高血圧症と診断された患者は存在しなかった。

図8. 研究4のフローチャート



2群間の臨床的背景の比較を表9に示す。年齢、性別、body mass index、心拍数は2群間で統計学的な有意差を認めなかった。非残存肺高血圧群と比較し残存肺高血圧群において入院時の酸素投与を必要とする割合が多かったが、統計学的な有意差は認めなかった ($P=0.06$)。尚、本研究の対象患者において、体外式膜型人工肺の装着を必要とした患者は存在しなかった。静脈血栓症のリスクファ

クターについても2群間で有意差を認めず ($P = 0.30$)、どちらの群においても大多数は「原因不明」であった。入院時の推定右室収縮期圧の平均は、残存肺高血圧群で 69.7 ± 31.1 mmHg、非残存肺高血圧群 48.5 ± 20.9 mmHgであり、残存肺高血圧群で有意に高値であった ($P = 0.02$)。

表9. 各群の臨床的背景

	残存肺高血圧群 (n = 10)	非残存肺高血圧群 (n = 39)	P 値
年齢 (歳)	68.8 ± 10.9	61.5 ± 14.8	0.15
男性, n (%)	5 (50.0%)	23 (59.0%)	0.61
BMI (kg/m^2)	22.9 ± 3.6	25.3 ± 4.4	0.12
喫煙, n (%)	3 (30.0%)	5 (12.8%)	0.19
入院時収縮期血圧 (mmHg) (n = 46)	144.3 ± 22.4 (n = 10)	127.9 ± 18.0 (n = 36)	0.02
入院時拡張期血圧 (mmHg)	88.2 ± 13.7 (n = 10)	78.5 ± 13.2 (n = 36)	<0.05
入院時心拍数 (回/分) (n = 48)	100.7 ± 18.3 (n = 10)	89.5 ± 21.3 (n = 36)	0.13
入院時経皮的酸素飽和度 (%)	95.3 ± 4.0	96.5 ± 1.7	0.38
入院時の酸素投与, n (%)	8 (80.0%)	18 (46.2%)	0.06
人工呼吸器の装着, n (%)	0	1 (2.6%)	0.61
静脈血栓症の危険因子			
悪性腫瘍, n (%)	3 (30.0%)	3 (7.7%)	0.30
先天性凝固疾患, n (%)	0	5 (12.8%)	
外傷/骨折, n (%)	0	1 (2.6%)	
精神疾患, n (%)	1 (10.0%)	5 (12.8%)	
不明, n (%)	6 (60.0%)	25 (64.1%)	
入院時推定右室収縮期圧 (mmHg) (n = 40)	69.7 ± 31.3 (n = 10)	48.5 ± 20.9 (n = 30)	0.02
急性期後推定右室収縮期圧 (mmHg)	54.1 ± 10.7	26.1 ± 6.0	<0.001
入院期間 (日)	12.6 ± 4.6	15.1 ± 7.2	0.31

高血圧症, n (%)	4 (40%)	13 (33.3%)	0.69
糖尿病, n (%)	2 (20%)	4 (10.3%)	0.40
脂質異常症, n (%)	2 (20%)	11 (28.2%)	0.60
慢性腎臓病, n (%)	5 (50.0%)	13 (33.3%)	0.33
入院時 D ダイマー (µg/mL)	8.3 ± 4.8	15.1 ± 16.9	0.21
入院時 BNP (pg/mL) (n = 33)	549.7 ± 315.0 (n = 7)	191.8 ± 265.4 (n = 26)	0.005

BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide.

それぞれの群の静脈血栓症の特徴を表10に示す。肺血栓塞栓症のみか、深部静脈血栓症を伴う肺血栓塞栓症かについては2群間で有意に異なり ($P = 0.02$)、肺血栓塞栓症のみは非残存肺高血圧群と比較し残存肺高血圧群に多い傾向であった。肺血栓塞栓症の重症度は残存肺高血圧群においてより重症の傾向であったが、2群間で統計学的な差を認めなかった ($P = 0.10$)。肺血栓及び深部静脈血栓の位置、左右差についても評価を行ったが、2群間で有意差は認められなかった。

表10. 静脈血栓症の特徴

	残存肺高血圧群 (n = 10)	非残存肺高血圧群 (n = 39)	P 値
診断			
肺血栓塞栓症のみ, n (%)	5 (50.0%)	6 (15.4%)	0.02
肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症の合併, n (%)	5 (50.0%)	33 (84.6%)	
肺血栓塞栓症の重症度 (n = 48)			
Massive, n (%)	1 (10.0%)	1 (2.6%)	0.10
Sub-massive, n (%)	8 (80.0%)	20 (51.3%)	
Non-massive, n (%)	1 (10.0%)	17 (43.6%)	
肺血栓塞栓症の特徴			
側面			

左側, n(%)	0	2 (5.1%)	0.29
右側, n(%)	0	6 (15.4%)	
両側, n(%)	10 (100%)	31 (79.5%)	
血栓の位置			
肺動脈幹, n(%)	0	0	0.25
主肺動脈 + 葉動脈 + 区域動脈, n(%)	7 (70.0%)	18 (46.2%)	
葉動脈 + 区域動脈, n(%)	3 (30.0%)	14 (35.9%)	
区域動脈, n(%)	0	7 (17.9%)	
深部静脈血栓症の特徴 (n = 38)			
側面			
左側, n(%)	2 (40.0%)	15 (45.5%)	0.91
右側, n(%)	2 (40.0%)	10 (30.3%)	
両側もしくは下大静脈, n(%)	1 (20.0%)	8 (24.2%)	
血栓の位置			
下大静脈以下, n(%)	0	3 (9.1%)	0.65
腸骨静脈以下, n(%)	0	5 (15.2%)	
大腿静脈以下, n(%)	2 (40.0%)	12 (36.4%)	
膝窩静脈以下, n(%)	3 (60.0%)	13 (39.4%)	

残存肺高血圧群及び非残存肺高血圧群の臨床経過を表11に示す。急性肺血栓塞栓症に対する初期治療は2群ともに未分化ヘパリンが多数を占めていたが、血栓溶解療法モンテプラナーゼの使用は、残存肺高血圧群で30%、非残存肺高血圧群で5.1%であり、残存肺高血圧群で高い傾向があった。維持療法は2群ともに90%近くの患者でビタミンK拮抗薬であるワルファリンを使用していた。急性期後のDダイマー値に2群間で有意差は認めなかったが ($P=0.59$)、 Δ Dダイマー (入院

時Dダイマー値－急性期後Dダイマー値) は残存肺高血圧群において小さい傾向であった ($P = 0.07$)。

表11. 臨床経過

	残存肺高血圧群 (n=10)	非残存肺高血圧群 (n=39)	P 値
急性肺血栓塞栓症に対する初期治療			
未分化ヘパリン, n(%)	6 (60.0%)	35 (89.7%)	0.05
フォンダパリヌクス, n(%)	1 (10.0%)	2 (5.1%)	
モンテプラージェ, n(%)	3 (30.0%)	2 (5.1%)	
急性肺血栓塞栓症に対する維持療法			
ビタミン K 拮抗薬, n(%)	9 (90.0%)	35 (89.7%)	0.98
直接経口抗凝固薬, n(%)	1 (10.0%)	4 (10.3%)	
急性期後の左室収縮率 (%) (n = 43)	64.9 ± 11.9 (n = 8)	59.9 ± 10.3 (n = 35)	0.24
急性期後の D ダイマー値 (µg/mL) (n = 44)	8.7 ± 14.8 (n = 10)	6.6 ± 9.6 (n = 34)	0.59
ΔD ダイマー* (µg/mL) (n = 44)	- 0.5 ± 13.1 (n = 10)	9.6 ± 15.2 (n = 34)	0.07

* 入院時Dダイマー値－急性期後Dダイマー値.

研究期間中に主要エンドポイントは6人 (12.2%)に認められた。主要エンドポイントのKaplan-Meier curveを図9に示す。イベントフリー生存率は、非残存肺高血圧群と比較し、残存肺高血圧群で有意に低値であった ($P = 0.003$)。一方で、入院時肺高血圧の有無で主要エンドポイントを比較したKaplan-Meier curve (図10)では、2群間に有意差を認めなかった ($P = 0.97$)。

図9. 主要エンドポイントのKaplan-Meier curve

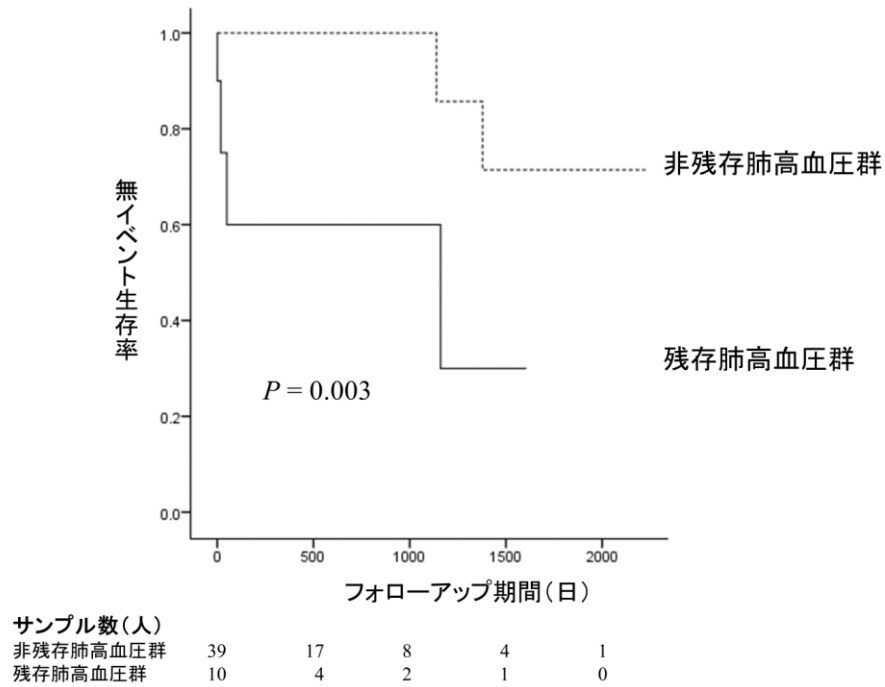
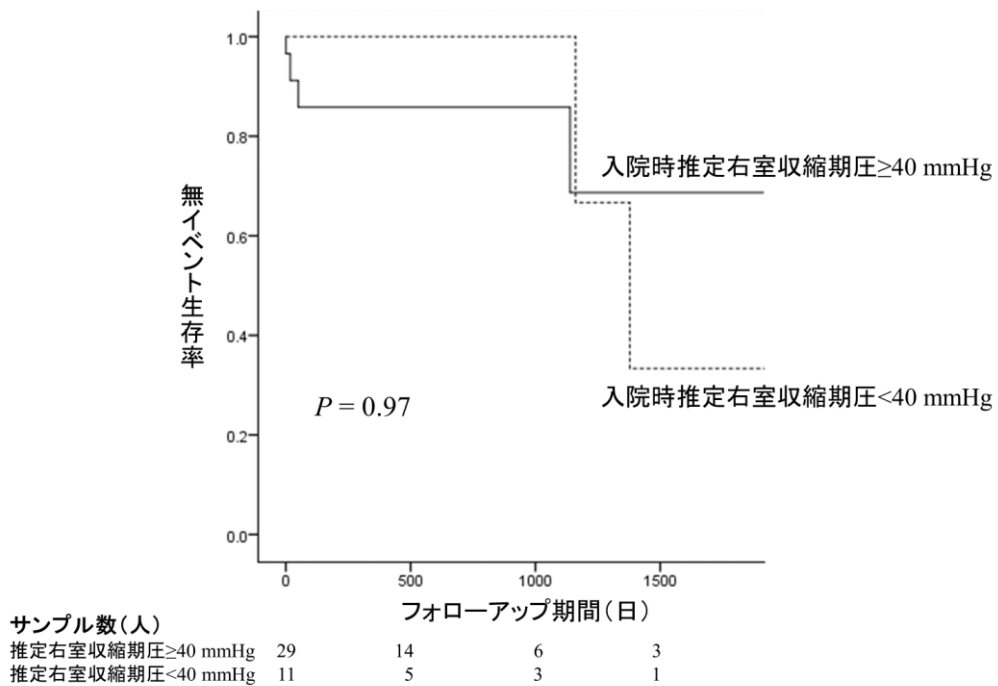


図10. 入院時肺高血圧の有無での比較



【考察】

研究1では、肺高血圧症第2群、後毛細管性肺高血圧である左心性心疾患に伴う肺高血圧症において、肺血管病変 (pulmonary vascular disease; PVD) による前毛細管性肺高血圧の合併を区別すると報告されている経肺圧格差 (transpulmonary pressure gradient; TPPG) もしくは拡張期肺血管圧格差 (diastolic pulmonary vascular gradient; DPG) が予後に与える影響を評価した。結果、DPG高値でPVD合併と診断されるグループ (DPG-PVD group) は、PVDを合併しないグループ (Non-PVD group) と比較し有意に総死亡もしくは心不全再入院が多かった。研究2では、第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムで提案された新たな肺高血圧の定義と左心性心疾患に伴う肺高血圧症の分類を用いて有症候性心不全患者を層別化した結果、前・後毛細管混合性肺高血圧は、単独の後毛細管性肺高血圧と比較しても有意に心血管イベントが多い結果であった。研究1と2は、左心性心疾患に伴う肺高血圧症において、前毛細管性肺高血圧合併の要素を明確に区別する方法を研究したものである。この群は左心性心疾患に伴う肺高血圧症の中でも特に予後不良と報告されてきた事は前述の通りである(4, 10, 11)。前毛細管性肺高血圧の要素を合併した左心性心疾患に伴う肺高血圧症は、病理学的に肺動脈

のリモデリングを伴った病型であり、肺動脈性肺高血圧症と同様、内膜の増殖や中膜の肥厚を呈する(23)。左心不全からの肺動脈リモデリング形成の機序として、神経体液性因子の活性化、サイトカインの産生、低酸素や遺伝的要因等による、血管内皮障害の惹起が考えられている(24)。一方で、肺動脈リモデリングの進展時期やリスク要因については明らかになっていない。この群を明確に区別する方法について、先行研究の結果から当初はTPPGが使用されてきた(25)。しかし、TPPGは平均肺動脈圧を使用する指標であるのに対し、DPGは拡張期肺動脈圧を使用する事から、より心機能や体液量に影響を受けにくいDPGの使用が提案された(26)。2016年に発表した研究1では、Non-PVD群に対してDGP-PVD群が予後不良である事を示した一方で、TPPG-PVD群は有意差を認めなかった。また、TPPG-PVD群とDPG-PVD群間では主要エンドポイントの発生に有意差を認めなかった。Non-PVD groupを $DPG < 7 \text{ mmHg}$ 且つ $TPPG \leq 12 \text{ mmHg}$ 、TPPG-PVD groupを $DPG < 7 \text{ mmHg}$ かつ $TPPG > 12 \text{ mmHg}$ 、DPG-PVD groupを $DPG \geq 7 \text{ mmHg}$ と定義しており、研究1の結果は、DPGはTPPGと組み合わせた際に左心性心疾患に伴う肺高血圧症の予後層別化に有用であるが、DPG単独では不十分である事を示した。その後欧州のガイドラインにより、前毛細管性肺高血圧の要素を伴う左心性

心疾患に伴う肺高血圧症を前・後毛細管混合性肺高血圧 [Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension (Cpc-PH)]、前毛細管性肺高血圧の要素を伴わないものが単独の後毛細管性肺高血圧 [isolated post-capillary pulmonary hypertension (Ipc-PH)] として定義された(27)。2018年に開催された第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムでは、肺高血圧の定義が平均肺動脈圧 ≥ 25 mmHgから平均肺動脈圧 > 20 mmHgへ変更され、左心性心疾患に伴う肺高血圧における前毛細管性肺高血圧の合併を区別する手段としてDPGを使用せず肺血管抵抗 ≥ 3 WUを用いる事が提案された(1)。これはDPGによる区別ではCpc-PHと診断されるケースが厳格過ぎるとの報告からの改訂であるが(28)、実臨床における上記改訂の妥当性については十分に評価されていなかった。そこで研究2では、第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムで提案された新たな左心性心疾患に伴う肺高血圧症の分類を用いて心不全患者を分類し予後評価を行ったところ、Cpc-PHは最も予後不良群であり、Ipc-PHと比較しても有意に心血管イベントが多い結果であった。従来から議論されてきた前毛細管性肺高血圧の要素を伴う左心性心疾患に伴う肺高血圧症の分類方法、及びその予後について、明確な結果を示す事ができたと考える。右心カテーテルパラメーターから導き出されるCpc-PHとIpc-PHであるが、

非侵襲的な手段での判別は確立されておらず、今後の課題とされている。尚、本分類法では、有症候性心不全であるも左心性心疾患に伴う肺高血圧ではなく前毛細管性肺高血圧に分類される群が存在し、本研究2ではこの群を境界型肺高血圧 [borderline pulmonary hypertension (Borderline-PH)] と定義した。この群は第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムの基準では明確にされておらず、PVRやDPG値からはCpc-PHに近い群ではあるが、その予後はCpc-PHと比較し有意に良好であり、血行動態パラメーターと予後との不一致が認められる。近年の左心性心疾患に伴う肺高血圧症の病理学的な報告からは、肺高血圧の重症度は肺静脈や微小血管のリモデリングの程度と関連するとある(29)。つまり、Borderline-PHとCpc-PHはPVRとしては近い群であるが、Borderline-PHは肺動脈楔入圧が低値である、すなわち肺静脈や微小血管のリモデリングの程度が低い群であり、予後の差に影響した事が考察される。

研究3は、肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症を対象に、右心系パラメーターの一つである右室一回仕事量係数が予後に与える影響を評価した。結果、低右室一回仕事量係数のグループは、高右室一回仕事量係数のグループと比較し、有意に心不全死亡もしくは心不全再入院が多い結果であった。研究3の

特徴は、右心系パラメーターが予後に与える影響を評価するため、左心系に疾患を持たない、純粋な前毛細管性肺高血圧である肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓性肺高血圧症のみを対象にしたところにある。血行動態パラメーターから導き出される右室の能力としての指標は十分に評価されていない現状がある背景で、右室一回仕事量係数は補助人工心臓を必要とする重症心不全において右心系の指標として報告されてきたが(30, 31)、肺高血圧症に対しての有用性については十分に研究されていない状態であった。前毛細管性肺高血圧症の予後は、肺高血圧の結果生じる右室不全に規定されるため、右室機能の低下を示すパラメーターは強力な予後予測因子となりうる事が予測された。右室一回仕事量係数は、右室が血液を一回拍出する際に行っている仕事量を体表面積で補正したものであり、右室機能を直接的に示すものではないが、右室にとっての後負荷である肺動脈圧が高値である一定の状況においては、右室一回仕事量係数の低値は右室機能の低下を示しているものと考えられる。本研究の結果は低右室一回仕事量係数のグループが高右室一回仕事量係数のグループよりも有意に予後不良であり、右室一回仕事量係数が肺動脈性肺高血圧症及び慢性血栓性肺高血圧症の予後予測因子となりうる事を示した。その他の右室機能の指標として、

心エコーで測定した三尖弁輪収縮期移動距離や右室面積変化率(32)、心臓MRIによる右室駆出率や右室ストレインが挙げられ(33)、これらは非侵襲的である観点から優越性のある評価方法である。一方で、肺高血圧症の確定診断は右心カテーター検査での直接的な圧測定が求められており、同一検査で測定可能な右室一回仕事量係数は、右室の状態を示す有用な指標の一つと考えられる。

研究4は急性肺血栓塞栓症を対象とした研究であり、退院前に測定した心エコーにおいて、肺高血圧が残存している残存肺高血圧群は、肺高血圧が残存していない非残存肺高血圧群と比較し、有意に肺血栓塞栓症関連死亡もしくは肺血栓塞栓症の再発が多い結果であった。急性肺血栓塞栓症の急性期予後は、血栓塞栓による肺高血圧から引き起こされる右室機能不全により規定されるため、急性期の肺高血圧が短期予後と関連する事が報告されていた(15, 34)。一方急性肺血栓塞栓症の慢性期予後は、年齢や悪性腫瘍等の患者背景に影響されるが(35-37)、退院後の持続的な右室機能不全が長期予後と関連するとの報告がある(38)。肺血栓塞栓症における持続的な右室機能不全は持続的な肺高血圧下の状態において引き起こされるため、退院時の肺高血圧残存が肺血栓塞栓症の予後に影響する事が推測され、研究4はこの仮説を説明するものである。また、残存肺高血圧群

は初期抗凝固療法に対する反応が乏しい群であり、入院時と退院時のDダイマー値の変化を見ても、残存肺高血圧群は非残存肺高血圧群と比較し、Dダイマー値変化の幅が小さかった。残存肺高血圧群における初期抗凝固療法に対する反応の乏しさについては、潜在性の過凝固状態や線溶活動の低下等が考えられ(39-41)、これらが複合エンドポイントの一つである肺血栓塞栓症再発に影響している事が考察される。本研究における急性肺血栓塞栓症に対する維持療法は、残存肺高血圧群、非残存肺高血圧群共に約90%でビタミンK拮抗薬、約10%に直接経口抗凝固薬であり、2群間に統計学的な差は認めず、抗凝固療法が残存肺高血圧の有無に影響した可能性は低いと考える。静脈血栓症における、直接抗凝固療法のビタミンK拮抗薬に対する非劣性は明らかになっている一方(42-45)、抗リン脂質抗体症候群を背景とした例に対しての直接抗凝固療法は推奨されていない(46)。本研究では、非残存肺高血圧群に1例抗リン脂質抗体症候群を背景とした静脈血栓症例が存在していたが、ビタミンK拮抗薬で治療が行われていた事を確認している。残存肺高血圧群と非残存肺高血圧群の背景に、凝固・線溶活動の程度の違いが考えられる中で、維持抗凝固療法としてビタミンK拮抗薬もしくは直接経口抗凝固薬のどちらが適切か、本研究で明確な結論を出す事は困難であっ

た。

これら4つの研究は、それぞれ異なる病態の肺高血圧症における、新たな予後予測因子を示したものであった。肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓性肺高血圧症は希少疾患であるが、肺高血圧自体は稀な病態ではなく、特に左心性疾患に伴う肺高血圧症や急性肺血栓性肺高血圧症は日常診療で遭遇する頻度の高い疾患の一つである。今回の研究で対象とした疾患は肺高血圧という観点では共通しているが、肺高血圧が予後に及ぼす影響についてはそれぞれの疾患固有の病態で異なるため、それぞれの予後予測因子が存在する事がわかる。肺高血圧とその予後予測因子を考慮した診療は、これら疾患に対する特異的な治療・介入の一助になると考える。

【本研究の限界】

第一に、本研究は単施設でおこなった後ろ向き研究である。高次医療機関である自治医科大学附属さいたま医療センターへ入院した患者のみを対象としたため、対象患者のセレクションバイアスが残る。第二に、臨床経過のフォローはカルテ上から得た臨床情報のみで行ったため、真のイベント発生数については不

十分な計測の可能性がある。第三に、研究3と研究4はサンプルサイズが小さいため、第二種の過誤が起こりうる。第四に、対象患者それぞれのフォローアップ期間が異なるため、長期の臨床経過フォローができていない患者が存在する。第五に、研究1と2では、左心性心疾患に伴う肺高血圧症においてPVDによると考えられる前毛細管性肺高血圧の合併を区別する手段を評価したものであるが、病理学的な評価はできておらず、研究1におけるTPPG-PVD groupとDPG-PVD group、研究2におけるCpc-PHが、必ずしも病理学的にPVDを合併しているとは言い切れない。血行動態と病理学的な所見を合わせた評価が今後必要とされる。第六に、研究1と2におけるCox回帰分析では、解析因子数に対して症例数が少ない群が存在する。Cox回帰分析の結果を基にした研究結果の正確性のlimitationとなる。第七に、研究3は肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症のみを対象とした研究であり、その他の前毛細管性肺高血圧症である、肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症、及び詳細不明な多因子のメカニズムによる肺高血圧症については評価できおらず、これらの肺高血圧症における右室一回仕事量係数の意義は不明である。第八に、厳密には、右室一回仕事量係数はventricular mechanicsにおける圧容積曲線の面積に該当し、研究3で求めた臨床的な指標とし

での右室一回仕事量係数とは異なる。第九に、研究3において、前毛細管性肺高血圧による右心系リモデリングに伴って発症しうる三尖弁逆流、肺動脈弁逆流の影響は考慮されていない。これらは熱希釈法による心拍出量の測定に影響し、また、右室一回仕事量係数は三尖弁・肺動脈弁逆流の影響を考慮していない指標である。第十に、研究4では肺高血圧を心エコーで測定した推定右室収縮期圧の値から定義した。厳密には肺高血圧は右心カテーテル検査で測定した平均肺動脈圧値で定義されるため、心エコー上の肺高血圧は厳密な肺高血圧とは異なる可能性がある。

【おわりに】

我々は、異なる病態の肺高血圧症における、それぞれの予後予測因子を示した。肺高血圧症ワールドシンポジウムでの世界規模の肺高血圧症に対する診断の統一に伴い、肺高血圧症に対する認識、及び診断精度は飛躍的に向上した。また、種々の肺血管拡張薬の登場やカテーテルインターベンションの進化により、一部の肺高血圧症の予後は飛躍的に改善した。しかし、左心性心疾患に伴う肺高血圧症を始めとする多くの肺高血圧症は、未だ肺高血圧自体への治療介入が確

立されておらず、肺高血圧領域における今後の解決すべき課題である。本研究で示した肺高血圧症の病態とその予後に影響する因子の検討は、肺高血圧を呈する疾患に対する新たな介入点を明らかにした。治療戦略については今後の研究課題としたい。また、有用な臨床指標としての確立のために、症例数を重ね、精度の向上を図るべく研究を続けていきたい。

【謝辞】

自治医科大学附属さいたま医療センター循環器内科、CCU に属する全スタッフからの多大な支援に感謝を述べたい。

【利益相反】

この研究における研究助成金の支援はない。著者の伊部、及び和田医師は、日本新薬、バイエル薬品、ヤンセンファーマから講演に対して謝礼金を受け取っている。その他の医師に利益相反はない。

【参考文献】

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
3. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44.
4. Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D100-8.
5. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized,

placebo-controlled study. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):8-17.

6. Vachery JL, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Hutyra M, Lack G, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2018;51(2).

7. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319-29.

8. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2011;38(2):359-67.

9. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1286-93.

10. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary

Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J*

Heart Lung Transplant. 2012;31(9):913-33.

11. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kjoller E, Kober L, Torp-Pedersen C, et al.

Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J*

Cardiol. 2007;99(8):1146-50.

12. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and

outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection

fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(4):290-9.

13. Caravita S, Faini A, Carolino D'Araujo S, Dewachter C, Chomette L, Bondue A,

et al. Clinical phenotypes and outcomes of pulmonary hypertension due to left heart

disease: Role of the pre-capillary component. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199164.

14. Gerges M, Gerges C, Pistritto AM, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J, et al.

Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Epidemiology, Right Ventricular Function, and

Survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(10):1234-46.

15. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-

term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure,

and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.

16. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1968;405:5-37.

17. Sakakura K, Kubo N, Ako J, Wada H, Fujiwara N, Funayama H, et al. Peak C-reactive protein level predicts long-term outcomes in type B acute aortic dissection. *Hypertension*. 2010;55(2):422-9.

18. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.

19. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):257-65.

20. Yamanaka H, Japanese Society of G, Nucleic Acid M. Japanese guideline for the

management of hyperuricemia and gout: second edition. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2011;30(12):1018-29.

21. Ibe T, Wada H, Sakakura K, Ito M, Ugata Y, Yamamoto K, et al. Right Ventricular Stroke Work Index. *Int Heart J*. 2018;59(5):1047-51.

22. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-830.

23. Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, Caravita S, Gerges C, Lang IM. Hemodynamic Phenotyping of Pulmonary Hypertension in Left Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2017;10(9).

24. Guazzi M, Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(11):648-59.

25. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*. 2013;41(1):217-

23.

26. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;143(3):758-66.
27. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75.
28. Dragu R, Hardak E, Ohanyan A, Adir Y, Aronson D. Prognostic value and diagnostic properties of the diastolic pulmonary pressure gradient in patients with pulmonary hypertension and left heart disease. *Int J Cardiol*. 2019;290:138-43.
29. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*.

2018;137(17):1796-810.

30. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J, et al.

Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation*. 2002;106(12 Suppl 1):I198-202.

31. Imamura T, Kinugawa K, Kinoshita O, Nawata K, Ono M. High pulmonary

vascular resistance in addition to low right ventricular stroke work index effectively predicts biventricular assist device requirement. *J Artif Organs*. 2016;19(1):44-53.

32. Forfia PR, Vachieri JL. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension.

Am J Cardiol. 2012;110(6 Suppl):16S-24S.

33. Freed BH, Collins JD, Francois CJ, Barker AJ, Cuttica MJ, Chesler NC, et al.

MR and CT Imaging for the Evaluation of Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6):715-32.

34. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in

cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-31.

35. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical

outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER).

The Lancet. 1999;353(9162):1386-9.

36. Pesavento R, Filippi L, Palla A, Visona A, Bova C, Marzolo M, et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;49(5).

37. Yokoi K, Hara M, Ueda Y, Yamamoto K, Ota K, Kabata D, et al. Epidemiological and outcome data in Japanese patients with deep vein thrombosis with and without malignancy. *Heart Vessels*. 2017;32(12):1469-77.

38. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivotto I, Conti A, Zanobetti M, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2151-6.

39. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64.

40. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magana MM, Liang NC, Soler X, et al. High

prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood*. 2009;114(9):1929-36.

41. Galie N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(7):571-6.

42. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15.

43. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510.

44. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.

45. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.

46. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DR, Mackie IJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e426-36.