

要 旨

近年 2-dimensional (2D) 心エコー図で肺高血圧症の予後予測因子である肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) を推定する試みが報告されている。本研究ではこれまでに報告された 2D 心エコー図による複数の PVR 推定指標を比較した。当科通院中の肺高血圧症例 12 例を対象とし、計 29 回の右心カテーテル法とその数日以内に 2D 心エコー図を行った。2D 心エコー図では三尖弁逆流最大血流速度 (TRV)、右室流出路血流の時間速度積分値 (RVOT-VTI)、右室流出路血流速波形の

acceleration time (AcT)と同血流波形の持続時間 (ET)、三尖弁逆流波形の開始から右室流出路血流波形の開始までの時間 (PEP)、推定右房圧 (esPAP)、心拍数 (HR)を計測し、 $TRV/RVOT-VTI$ 、 $TRV^2/RVOT-VTI$ 、 $(PEP/AcT)/(PEP+ET)$ 、 $esPAP/(HR \times RVOT-VTI)$ の4指標を算出した。さらに右室流入・流出血流速度波形から算出したRV Tei indexを加え、右心カテーター法によるPVRとの関係を検討した。5つの推定指標のなかで $(PEP/AcT)/(PEP+ET)$ が最も強力に右心カテーター法でのPVRと相関した ($r=0.589$ $P<0.001$)。肺高血圧

症患者において 2D 心エコー図による

$(PEP / A c T) / (PEP + E T)$ が最も有力な PVR の

推定指標と考えられた。

Abstract

【Background】 Assessment of pulmonary vascular resistance (PVR) is very important in the clinical scene of pulmonary hypertension. Although the PVR is only measured by right cardiac catheterization, several methods for estimation of PVR using echocardiographic parameters has been recently reported. 【Objectives】 The purpose of this study was to elucidate powerful echocardiographic parameters for predicting PVR in patients with pulmonary hypertension. 【Methods】 We compared the right cardiac catheterization-based PVR with echocardiographic parameters, which the relationship with PVR has been reported, in total of 29 measurements from the 12 patients with pulmonary hypertension. We measured tricuspid regurgitation velocity (TRV), right ventricular outflow tract-velocity time integral (RVOT-VTI), acceleration time (AcT) and ejection time (ET) in right ventricular outflow, pre-ejection period (PEP) by echocardiography, and calculated $TRV/RVOT-VTI$, $TRV^2/RVOT-VTI$, $(PEP/AcT)/(PEP+ET)$. From the estimated pulmonary arterial pressure (esPAP) and heart rate (HR), we also calculated $esPAP/(HR \times RVOT-VTI)$. In addition, we also calculated right ventricular (RV) Tei index. 【Results】 All of the 5 echocardiographic parameters were correlated with right cardiac catheterization-based PVR in the simple linear regression. The multiple regression analysis showed the most powerful independent predictor of the PVR was $(PEP/AcT)/(PEP+ET)$ ($r=0.641$ $P<0.001$). The % change in $(PEP/AcT)/(PEP+ET)$ was also correlated with the that in PVR ($r=0.589$ $P<0.001$). 【Conclusion】 The $(PEP/AcT)/(PEP+ET)$ is a useful echocardiographic parameter to assess PVR in patients with pulmonary hypertension.

緒 言

肺高血圧症において診断、治療効果判定に右心カテーテル法による平均肺動脈圧 (mean pulmonary artery pressure: mPAP) が用いられることが多い。肺高血圧症ではその病態の悪化により肺動脈圧は上昇し、右心室圧も上昇し、ついには右心不全に陥る。右心不全に陥った右心室では心拍出量 (cardiac output: CO) が低下するため、CO に大きく影響を受ける肺動脈圧は頭打ち、もしくは低下する¹⁾。しばしば末期肺高血圧症例でみられる病態に反した平均肺高血圧低下はこのような理由による。肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) は mPAP、肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure: PCWP)、CO を用いて、 $PVR = (mPAP - PCWP) / CO$ で算出される。PVR は CO の低下が加味されており、mPAP より肺高血圧症の病態を正確に反映する

とされている 2)。しかし、PVR は右心カテーター法を用いなければ得られないため、入院が必要であり、侵襲度も高い。一方 2-dimensional (2D) 心エコー図は侵襲度が低く、簡便であり、外来においても頻繁に検査可能であるが、PVR を直接測定することは不可能である。近年では 2D 心エコー図を用いて PVR を推定する方法が複数報告されている 3-7)。しかしどの指標がもっとも正確に PVR を反映するのかは明らかでない。本研究では右心カテーター法による PVR とこれまでに報告された 2D 心エコー図による複数の推定指標との関係を検討した。

対象および方法

1. 対 象

当科通院中の肺高血圧症患者 12 例（特発性肺動脈性肺高血圧症 3 例、慢性血栓塞

栓性肺高血圧症 7 例、先天性心短絡性肺動脈性肺高血圧症 1 例、膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 1 例、平均年齢 58.8 歳、男性 3 例)で、呼吸困難の程度は WHO 機能分類で I 群 1 例、II 群 9 例、III 群 2 例、IV 群 0 例であった。また投与された肺高血圧治療薬は、ベラプロスト 5 例、シルデナフィル 2 例、タダラフィル 4 例、ボセンタン 2 例、アンブリセンタン 4 例であった(表 1)。肺高血圧症の診断は右心カテーター法、肺動脈造影を行い、日本循環器学会の肺高血圧症ガイドラインの基準に則って行った。心房細動例は除外した。

2. 方 法

全 12 例で計 29 回の右心カテーター法を行った。その数日以内に心エコー図検査を行った。治療前後で複数回の検査を行ったのは 11 例(2 回: 8 例、3 回: 1 例、4 回: 1 例、5 回: 1 例)であった。

1) 2D心エコー図

2D心エコー図はGE社製Vivid 7 (GE Medical Systems, Horton, Norway)を用い、
習熟した1人の医師により行われた。心エコー図各指標は呼気終末期に測定した。まず心尖部四腔断面像で得られた三尖弁逆流波形から三尖弁逆流速度 (tricuspid regurgitation verocity: TRV)を、胸骨左縁短軸像で得られた右室流出血流波形から右室流出路血流の時間速度積分値 (right ventricular outflow tract-verocity time integral: RVOT-VTI)を計測し、 $TRV / RVOT-VTI$ 3) および $TRV^2 / RVOT-VTI$ 3, 4) を算出した。次いで三尖弁逆流波形の開始から右室流出路血流波形の開始までの時間 (pre-ejection period: PEP)と、右室流出路血流速波形の開始から頂点に達するまでの加速時間 (acceleration time: AcT)と同血流波形の持続時間 (ejection time: ET)を計測し、

$(PEP / A_c T) / (PEP + ET) \times 5$ を算出した。また推定肺動脈収縮期圧 (estimated systolic pulmonary artery pressure: esPAP) が推定右室収縮期圧と同じと仮定すれば $esPAP = 4 \times TRV^2 + \text{右房圧}$ で算出できることから、表 2 のごとく推定右房圧を求め 8)、 $esPAP / (HR \times RVO T \cdot VT I) \times 6$ を算出した。

Tei index は心室の収縮機能、拡張機能を総合的に反映するとされる指標であり、等容収縮期 (isovolumic contraction time: ICT)、等容拡張期 (isovolumic relaxation time: IRT)、ET から $Tei\ index = (ICT + IRT) / ET$ の式で算出される 9, 10)。

右室 (right ventricular: RV) Tei index 7) は心尖部四腔断面像で計測した右室流入血流速度波形の終点から始点までの時間 a、胸骨左縁短軸像で計測した右室流出血流波形の持続時間 b から $RV\ Tei\ index = (a - b) / b$ の式で算出した。

2) 右心カテーテル法

全ての右心カテーテル法は 6Fr Swan-Ganz カテーテル (Fukuda Denshi, Tokyo,

Japan) を用いて行い、右大腿静脈よりのアプローチで行なった。すべての測定は呼気終末に行い、収縮期肺動脈圧 (systolic pulmonary artery pressure: sPAP)、拡張期肺動脈圧 (diastolic pulmonary artery pressure: dPAP)、肺毛細血管楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure: PCWP)、CO を測定した。CO は熱希釈法により測定し、3 回以上行い誤差が 10% 以内の 2 測定値を平均した。mPAP は次の式より求めた。 $mPAP = [dPAP + 1/3(sPAP - dPAP)]$ また PVR は次の式より求めた。 $PVR = (mPAP - PCWP) / CO \times 80 \text{ (dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5})$

3) 統計解析

統計解析ソフトは Stat Mate IV (ATMS, Tokyo, Japan) を使用した。連続変数データは平均値 \pm 標準偏差で表し、多群間比較は一元配置分散分析および Post-hoc テストとして Bonferroni 法を用いた。また 2 変量の相関はピアソンの相関係数の検定 (単回帰分析)、重回帰分析および ROC 解析で検討した。ROC (receiver operating characteristic) 解析では area under the curve (AUC)、感度 (sensitivity)、特異度 (specificity) を求めた。 $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

計 29 回の測定における右心カテーテル法による PVR は $464.1 \pm 222.2 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ であった。心エコー図による各 PVR 推定指標は $\text{TRV} / \text{RVOT} \cdot \text{VTI}$; 0.2 ± 0.11 、 $\text{TRV}^2 / \text{RVOT} \cdot \text{VTI}$; 0.94 ± 0.49 、

$(PEP/ACT)/(PEP+ET)$; 1.47 ± 0.82 、
 $esPAP/(HR \times RVOT-VTI)$; 0.060 ± 0.032 、 RV
 $Tei\ index$; 0.42 ± 0.20 であった(表 3)。単
 回帰分析では右心カテーテル法による
 PVR と心エコー図でのすべての推定指標
 との間で相関がみられたが、
 $(PEP/ACT)/(PEP+ET)$ との間で最も強力な
 正の相関がみられた($r=0.641$, $p<0.001$)
 (表 4)。重回帰分析においても単回帰分析
 で相関の低かった $TRV/RVOT-VTI$ を除く 4
 推定指標中 $(PEP/ACT)/(PEP+ET)$ が最も
 強力な独立した PVR の予測因子であった
 (表 5)。治療前後の各推定指標の変化率の
 検討でも PVR の変化率は
 $(PEP/ACT)/(PEP+ET)$ の変化率と最も強い
 相関がみられた($r=0.589$, $p<0.001$) (表
 6)。ROC 解析による検討では $PVR \geq 400$
 $dynes \cdot sec \cdot cm^{-5}$ を予測する
 $(PEP/ACT)/(PEP+ET)$ の cut off 値は 1.21
 であった($AUC=0.843$ 、感度 = 0.722、特異

度 = 0.718) (図 1)。

考 察

本研究では肺高血圧症患者を PVR 上昇モデルとして、右心カテーテル法による PVR をゴールドスタンダードとした場合の 2D 心エコー図上での有用な PVR 推定指標について検討した。その結果これまでに報告された 5 つの推定指標すべてにおいて PVR との間に相関もしくは相関傾向がみられたが、最も強力な相関がみられたのは $(PEP/AcT)/(PEP+ET)$ であった。

Abbas ら 4) は $TRV/RVOT \cdot VTI$ および $TRV^2/RVOT \cdot VTI$ はいずれも右心カテーテル法による PVR と相関するが、PVR が 6WU ($480 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$) 以上の高値例では $TRV^2/RVOT \cdot VTI$ の方がより強力な相関を示すことを明らかにした。また Scapellato ら 5) は $(PEP/AcT)/(PEP+ET)$ と PVR との間

に $r = 0.94$ という極めて強力な相関を見出している。さらに Haddad ら 6) の報告では $esPAP / (HR \times RVOT-VTI)$ と $PVR\ index$ ($PVRI$) との相関が認められている。しかしながらこれらはいずれも主として左心不全症例における検討であり、本研究のような肺高血圧症症例のみを対象としたものではない。一方 Blanchard ら 7) は肺動脈血栓内膜剥離術をおこなった慢性血栓塞栓性肺高血圧症を対象に、術前・術後ともに $RV\ Tei\ index$ と PVR とが相関することを報告している。

本研究において $(PEP/Act)/(PEP+ET)$ に次いで相関が強かったのは $RV\ Tei\ index$ であったが、両者は時相を表す要素のみで構成された指標である。また、 $(PEP/Act)/(PEP+ET)$ を構成する要素である PEP 、 Act 、 ET のそれぞれと PVR の関係も検討したが、すべての要素で相関がみられた ($r = 0.538\ p < 0.01$ 、 $r = -0.472\ p < 0.01$ 、

$r = 0.534$ $p < 0.01$)。一方、他の3指標、 $TRV/RVOT \cdot VTI$ 、 $TRV^2/RVOT \cdot VTI$ 、 $esPAP/(HR \times RVOT \cdot VTI)$ はいずれも血流速度の影響が強い要素で構成されていることから、心エコー図の指標によるPVRの予測には時間的要素がより関与している可能性が考えられた。また $esPAP/(HR \times RVOT \cdot VTI)$ は Haddad ら 6) の報告において PVRI と相関が認められているものの、本研究では PVR との強い相関が認められなかった。PVRI は PVR を体表面積で除して得られることから、 $esPAP/(HR \times RVOT \cdot VTI)$ は体表面積に依存する PVR 指標かもしれない。

Scapellato ら 5) の報告では $PVR > 2.5$ WU ($200 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$) を予測する $(PEP/ACT)/(PEP+ET)$ の cut off 値は 2.6 とされており、本研究で得られた $PVR \geq 400 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ を予測する cut off 値 1.21 とくらべ、明らかに高値であった。

本研究と Scapellato ら 5) の報告との相違に関し、最も大きく影響したと考えられる要素は ET の違いであった ($0.314 \pm 0.037 \text{ sec}$ vs $0.247 \pm 0.043 \text{ sec}$)。ET は一回心拍出量の増加、心拍数低下により延長する。一回拍出量は CO を心拍数で除して算出される。本研究における CO は Scapellato ら 5) の報告とほぼ同等であった ($4.7 \pm 1.3 \text{ L/min}$ vs $4.5 \pm 1.1 \text{ L/min}$) が心拍数は明らかに少なかった ($68 \pm 9 / \text{min}$ vs $80 \pm 11 / \text{min}$) ことから一回拍出量が多かったこと、心拍数が少なかったことが本研究における ET 延長の原因と考えられた。このことから $(PEP / AcT) / (PEP + ET)$ は心拍数に強く影響される可能性が示唆され、今後正確な PVR 推定には心拍数を加味した何らかの補正が必要と思われた。

研究の限界

本研究は対象症例が 12 例と少数例で、複

数回の測定例も含めた計 29 回の計測結果での検討にすぎないことから、より多くの症例の積み重ねが必要と思われる。肺高血圧症の原因疾患も多岐に渡っており、特に慢性血栓塞栓性肺高血圧症は肺動脈性肺高血圧症に比べ肺動脈拡張期圧は低値となるため、肺動脈圧の圧較差が増大する。この差異が右室圧動態に影響した可能性は十分考えられるため、これら両者を分けた検討が今後必要と思われる。

結 語

肺高血圧症患者において 2D 心エコー図による PVR 推定指標のなかで $(PEP / AcT) / (PEP + ET)$ は右心カテーテル法による PVR と最も強力な相関がみられた。

引用文献

- 1) Weinberger SE, Drazen JM: Disturbances of respiratory function: A Textbook of Principles of Internal Medicine(ed by Harrison TR), 14th Ed. McGraw-Hill, New-York, 1998. pp1410-1417
- 2) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I: Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982, 81: 151-158
- 3) Abbas AE, Fortuin D, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ: A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. J Am Coll Cardiol. 2003, 41: 1021–1027
- 4) Abbas AE, Franey LM, Marwick T, Maeder MT, Kaye DM, Vlahos AP, Serra W, Al-Azizi K, Schiller NB, Lester SJ: Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2013, 26: 1170–1177
- 5) Scapellato F, Temporelli PL, Eleuteri E, Corra U, Imparato A, Giannuzzi P: Accurate noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with chronic failure heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001, 37: 1813-1819
- 6) Haddad F, Zamanian R, Beraud AS, Schnittger I, Feinstein J, Peterson T, Yang P, Doyle R, Rosenthal D: A novel non-invasive method of estimating pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary arterial hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2009, 22: 523–529
- 7) Blanchard DG, Malouf PJ, Gurudevan SV, Auger WR, Madani MM, Thistlethwaite P, Waltman TJ, Daniels LB, Raisinghani AB, DeMaria AN: Utility of right

ventricular Tei index in the noninvasive evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary thromboendarterectomy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009, 2: 143–149

- 8) Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB: Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990, 66: 493-6
- 9) Tei C, Ling LH, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB: New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995, 26: 357-366
- 10) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward JB: Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996, 9: 838-847

Figure legends

Figure 1 Receiver operating characteristics (ROC) analysis for predicting right cardiac catheterization-based pulmonary vascular resistance (PVR). Cut off value of the $(\text{PEP}/\text{AcT})/(\text{PEP}+\text{ET})$ for predicting $\text{PVR} \geq 400 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ was 1.21.

Fig. 1

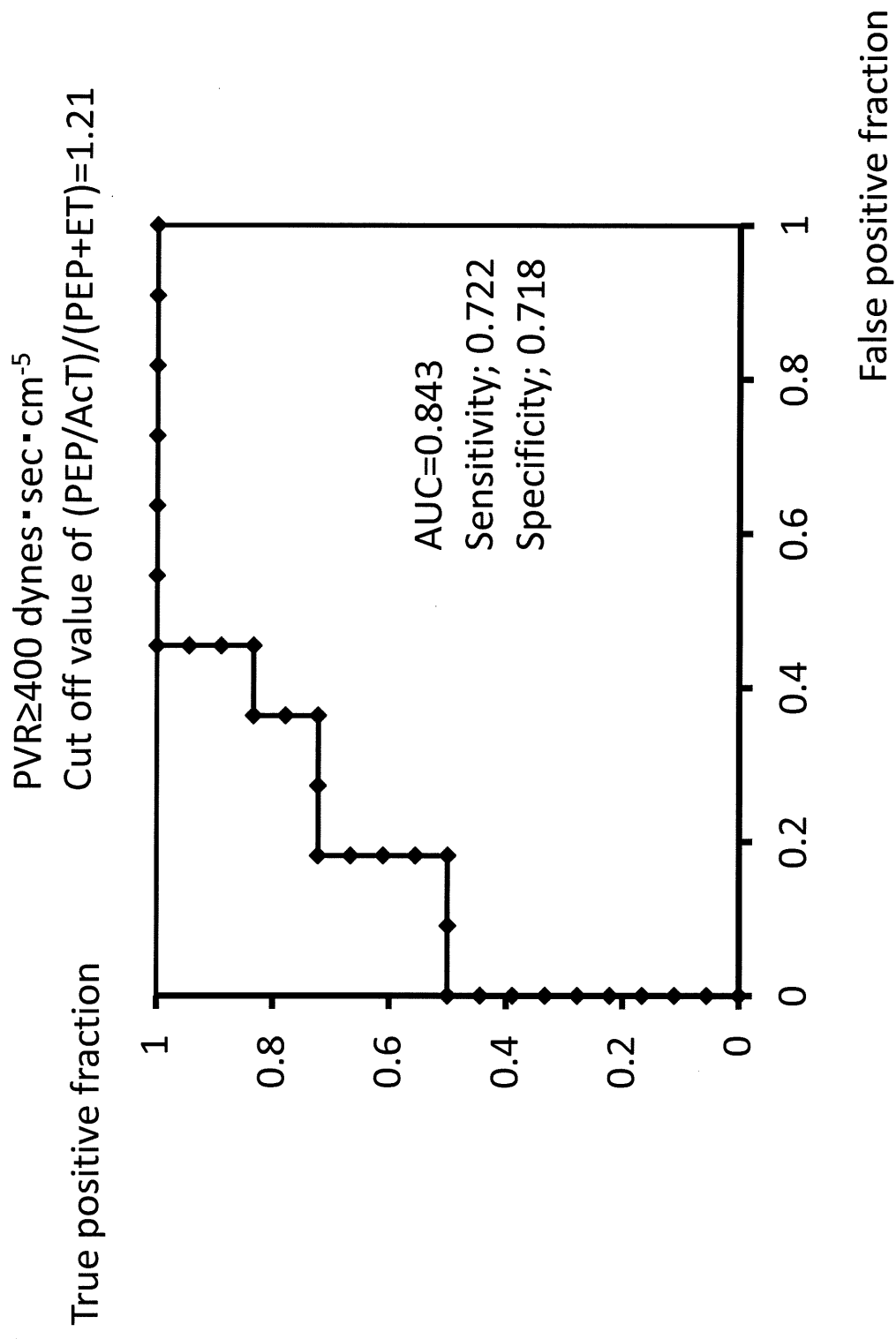


Table 1 Patient characteristics (n=12)

Age; yr	58.8 ± 12.0
Male; n (%)	3 (25)
Basal diseases; n (%)	
Idiopathic pulmonary artery hypertension	3 (25)
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	7 (59)
Pulmonary hypertension	
associated with congenital heart disease	1 (8)
Pulmonary hypertension	
associated with collagen disease	1 (8)
WHO functional class; n (%)	
I	1 (8)
II	9 (75)
III	2 (17)
IV	0 (0)
Number of measurements; n (%)	
1	1 (8)
2	8 (68)
3	1 (8)
4	1 (8)
5	1 (8)

Table 2 Estimation of right atrial pressure, using size and inspiratory collapse of inferior vena cava

IVC size	Inspiratory collapse of IVC	Estimated RAP
<20mm	>=50%	5mmHg
>=20mm	>=50%	10mmHg
>=20mm	<50%	15mmHg
>=20mm	<10%	20mmHg

IVC; inferior vena cava, PAP; right atrial pressure

Table 3 Parameters of echocardiography and right cardiac catheterization
-Total of 29 measurements-

Echocardiography	
LVDd; mm	42.0±4.7
LVDs; mm	24.9±3.2
LVEF; %	68.4±7.0
RVD; mm	28.0±8.3
TRV/ RVOT-VTI	0.26±0.11
TRV ² / RVOT-VTI	0.94±0.49
(PEP/Act)/(PEP+ET)	1.47±0.82
esPAP/(HR × RVOT-VTI)	0.060±0.032
RV Tei index	0.42±0.20
Right cardiac catheterization	
mPAP; mmHg	34.6±9.3
PCWP; mmHg	9.3±3.1
CO; L/min	4.7±1.3
PVR; dynes•sec•cm ⁻⁵	476.5±227.1
LVDd: left ventricular diastolic dimension, LVDs; left ventricular systolic dimension, LVEF; left ventricular ejection fraction, RVD; right ventricular dimension, TRV; maximum tricuspid regurgitation velocity, RVOT-VTI; right ventricular outflow tract-velocity time integral, PEP; pre-ejection period, Act; acceleration time, ET; ejection time, esPAP; estimated pulmonary arterial pressure, HR; heart rate, RV; right ventricle, mPAP mean pulmonary arterial pressure, PCWP; pulmonary capillary wedge pressure, CO; cardiac output, PVR; pulmonary vascular resistance	

Table 4 Relationship between right cardiac catheterization-based PVR and echocardiographic parameters (simple linear regression)

Echocardiographic parameters	r	P值
TRV / RVOT-VTI	0.402	0.031
TRV ² / RVOT-VTI	0.464	0.011
(PEP / AcT) / (PEP+ET)	0.641	0.0002
esPASP / (HR×RVOT-VTI)	0.440	0.017
RV Tei index	0.542	0.002

Table 5 Prediction of right cardiac catheterization-based PVR using echocardiographic parameters (multiple regression analysis)

Echocardiographic parameters	標準化回帰係数	P値
TRV ² / RVOT-VTI	0.619	0.396
(PEP / A _{CT}) / (PEP+ET)	0.542	0.019
esPASP / (HR×RVOT-VTI)	-0.384	0.591
RV Tei index	0.005	0.985

Table 6 Relationship between % change in right cardiac catheterization-based PVR and that in echocardiographic parameters (simple linear regression)

Echocardiographic parameters	r	P值
$\Delta \text{TRV} / \text{RVOT-VTI}$	0.354	0.060
$\Delta \text{TRV}^2 / \text{RVOT-VTI}$	0.377	0.043
$\Delta (\text{PEP} / \text{A}_{\text{CT}}) / (\text{PEP} + \text{ET})$	0.589	0.0008
$\Delta \text{PASP} / (\text{HR} \times \text{RVOT-VTI})$	0.393	0.035
$\Delta \text{RV Tei index}$	0.492	0.007