

学位論文

「心エコー図法による心房容積比を用いた
前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の鑑別に関する研究」

指導教授名 横場 正典

申請者氏名 齊藤 央

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【目的】

肺高血圧症（pulmonary hypertension）は血行動態的に前毛細血管性肺高血圧症（precapillary pulmonary hypertension; pre-cPH）と後毛細血管性肺高血圧症（postcapillary pulmonary hypertension; post-cPH）に大別され、両者の鑑別は治療方針や薬物の適正使用を考慮するにあたって重要である。右心カテーテル検査はその鑑別を正確に行えるが、観血的操作で侵襲度が高く、放射線透視装置が必要であるため、機材と人材の面からも、すべての医療施設で行うことはできない。一方、心エコー図検査は非観血的かつ非被曝にて血行動態の把握が可能な検査方法であり、簡便性にも優れており、多くの医療施設で施行可能な検査である。本研究は心エコー図法で求めた右房と左房の容積比率（心房容積比：atrial volume ratio; AVR）が pre-cPH と post-cPH の鑑別に有用であるか否かを検討することを目的とした。

【方法】

（研究 1）

AVR は右房容積を左房容積で除した値と定義した。AVR の算出のためには正確な心房容積計測が必要である。左房容積の測定方法は一般的な方法論が確立されている一方で、右房容積の測定に関しては確立された方法は未だない。そこで第一に、通常行われている断層心エコー図法における右房容積計測の最適条件の検討を行った。三次元心エコー図法により右房全体の三次元データを取得できた 59 例を対象に、右房容積を三次元解析ソフトウェアで算出し、これを基準値とした。次に三次元データを二次元断面に展開し、右房面積が最大となる断面と最小となる断面を得た。断層心エコー図法による右房容積は、これら二つの断面（biplane）もしくはどちらか一つの断面のみ（single plane）を用いて、area-length 法または disk summation 法により計測し、合計 6 つの計測条件で右房容積値を算出した。基準値に最も近似する断層心エコー図法による右房容積計測の最適条件を Bland-Altman plot を用いて検討した。

（研究 2）

右心カテーテル検査を施行した 77 例の肺高血圧症（平均肺動脈圧 ≥ 25 mmHg）を対象に、右房容積および左房容積を計測し、AVR（右房容積を左房容積で除した値）を算出した。尚、右房容積の算出は研究 1 にて正確性が担保された biplane area-length 法で、左房容積の算出は推奨法とされている biplane area-length 法で行った。肺動脈楔入圧 ≤ 15 mmHg を pre-cPH、 > 15 mmHg を post-cPH と定義し、この 2 群を AVR が鑑別可能か否かを ROC 解析にて検討した。また新指標である AVR が従来から心エコー図で左房圧の指標として用いら

れている左室駆出率 (LVEF)、左房容積係数 (LAVI)、E/e'、三尖弁逆流速度 (TRV) と比較して鑑別能が優れているかどうかを検討した。さらに、LVEF、LAVI、E/e'、TRV を組み合わせた指標と、それらに AVR を加えた指標を比較して鑑別能の優位さを検討した。

【結果】

(研究 1)

三次元心エコー図法で算出した右房容積の基準値は 48.3 ± 28.3 ml であった。Area-length 法および disk summation 法のどちらの方法でも、single plane を用いた計測条件では、右房容積値は基準値から大きく乖離した。一方、biplane を用いた計測条件では area-length 法 (49.0 ± 27.2 ml (bias: 0.8 ml, LOA: -6.5 – 8.0 ml)) および disk summation 法 (45.4 ± 25.9 ml (bias: -2.9 ml, LOA: -12.8 – 7.0 ml)) のいずれでも基準値に近似した右房容積が得られ、特に biplane area-length 法はより基準値と良好な一致を認めた。右房容積計測には二断面を用いた方法、特に biplane area-length 法が最適計測条件であると考えられた。

(研究 2)

AVR は pre-cPH (1.03 ± 0.69) より post-cPH (0.50 ± 0.19) で低値であった ($p < 0.01$)。Pre-cPH と post-cPH の鑑別において、AVR の ROC 解析における AUC は 0.841 であり、従来からの指標と同程度、あるいはそれ以上に高い鑑別能を有していることが明らかとなった (ROC 解析での AUC: LVEF 0.810, LAVI 0.773, E/e' 0.73, TRV 0.806)。次に、これら 4 種の従来指標を組み合わせた予測モデル (LVEF + LAVI + E/e' + TRV) を用いて pre-cPH と post-cPH の鑑別能を ROC 解析にて評価した際の AUC は 0.90 であり、これに AVR を追加した予測モデルでは AUC は 0.92 まで増加した ($p = 0.007$)。

【結論】

Pre-cPH と post-cPH の鑑別において、心房容積比 (AVR) は単独でも高い鑑別能を有していたが、従来指標と組み合わせて評価することでより正確な鑑別が可能になると考えられた。

目次

1. 序論	1
1-1. 肺循環系	1
1-2. 右心カテーテル検査による肺循環の血行動態評価	1
1-3. 肺高血圧症と病態分類	1
1-4. 肺高血圧症の血行動態分類	2
1-5. 前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の評価と鑑別	3
1-6. 新しい心エコー図指標による前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の鑑別	3
1-7. 心エコー図法による心房容量計測	4
2. 研究目的	5
3. 研究 1	5
3-1. 目的	5
3-2. 対象と方法	5
3-2-1. 心エコー図法による右房容積解析	5
3-2-2. 右房形態モデルの構築	6
3-2-3. 統計学的解析	6
3-3. 結果	7
3-4. 考察	8
3-4-1. 右房形態の多様性	8
3-4-2. 右房容積計測における断層法の最適計測条件	8
3-5. 結論	9
4. 小括	10
5. 研究 2	11
5-1. 目的	11
5-2. 対象と方法	11
5-2-1. 右心カテーテル検査	11
5-2-2. 心エコー図検査	12
5-2-3. 統計学的解析	13
5-3. 結果	13
5-3-1. 患者背景	13
5-3-2. 心エコー図	14
5-2-3. 血行動態指標と AVR の関連性	14
5-2-4. 多変量ロジスティックス解析による pre-cPH および post-cPH 鑑別指標の検討	14
5-2-5. 従来指標による予測モデルと心房容積比を追加した予測モデルの ROC 解析とその比較	15
5-2-6. 心房容積計測における検者内および検者間信頼性	15
5-3. 考察	16
5-3-1. 心房容積比の意義	16

5-3-2. AVR _{2D} と AVR _{3D} に関して	16
5-3-3. Pre-cPH と post-cPH における心房容積比の鑑別能	17
5-4. 結論	18
6. 総括	18
7. 今後の課題	18
8. 謝辞	19
9. 引用文献	20
10. 図表	26
11. 業績目録	42

1. 序論

1-1. 肺循環系

循環器系は全身に血液を供給する体循環系と、血液の酸素化を担う肺循環系に大別される。肺循環は主に右室から始まり、肺血管を通り、左房に還流するまでをいう。正常形態では、右室から起始した肺動脈が第4胸椎の高さで左右の肺動脈に分岐し、両側の肺門に達すると気管支分岐と並行して更なる分岐を繰り返し細動脈となる。細動脈は呼吸細気管支より末梢で毛細血管網となり肺胞を取り囲む。さらに下流に進むと毛細血管網は次第に結合を繰り返し細静脈、肺静脈となり、左右2対の肺静脈として左房へ還流する。このように肺循環系は直列的に繋がっているため、上流の右室や肺動脈は下流（細動脈や左房）の圧上昇の影響を受ける。上流へ伝搬した圧上昇は肺動脈圧および右室圧を上昇させるが、これが右心不全や肺うっ血の病因となる。

1-2. 右心カテーテル検査による肺循環の血行動態評価

右心カテーテル検査（right heart catheterization: 以下 RHC）は内頸静脈や大体静脈、上腕静脈を穿刺し、そこから Swan-Gantz カテーテルを挿入して、右心系および肺動脈の圧や心拍出量などの血行動態指標を測定する検査である。肺循環においては一般的には右房圧、右室圧、肺動脈圧を心周期で測定し、拡張期圧や収縮期圧、平均圧を計測する。また肺血管は直列的であるため肺動脈をバルーンにて閉塞して右室からの圧を遮断すると、肺循環の最下流である左房圧を間接的に測定可能である。これにより得られた圧は肺動脈楔入圧

（pulmonary artery wedge pressure, 以下 PAWP）と呼ばれ病態把握に役立つ。心拍出量は一般的にサーミスタを用いて行う熱希釈法により計測できる¹。計測された心拍出量は、 $[(\text{平均肺動脈圧} - \text{PAWP}) / \text{心拍出量}] = \text{肺血管抵抗}$ （pulmonary vascular resistance: 以下 PVR, wood 単位）により、PVR の算出に使用される。PVR もまた病態の把握に重要である。また $[\text{平均肺動脈圧} - \text{PAWP}]$ で定義される経肺圧較差（transpulmonary pressure gradient, 以下 TPG, mmHg）や $[\text{拡張期肺動脈圧} - \text{PAWP}]$ で定義される肺動脈拡張期圧較差（diastolic pressure gradient, 以下 DPG, mmHg）は肺血管障害と関連しているとされ、肺循環の血行動態を評価する上で重要である²。

1-3. 肺高血圧症と病態分類

RHC によって得られた安静時の平均肺動脈圧は、20 mmHg が正常上限値とされており、

25 mmHg 以上となる病態は肺高血圧症（pulmonary hypertension、PH）と定義される³。肺高血圧症の原因は多岐に渡るが、2013 年の第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムにて提案された Nice 分類では、病態により 5 群に分類され、本邦でも用いられている。第 1 群は肺動脈性肺高血圧症であり、最も典型的な臨床像を呈する疾患群である。病理学的には肺小動脈を中心とした内膜肥厚が存在することを特徴としている。この内膜肥厚による肺血管抵抗の上昇が肺高血圧の病因となる。第 2 群は左心性心疾患に伴う肺高血圧症で、肺高血圧症の中では最も多い疾患群である。左室機能不全などにより上昇した左室充満圧や左房圧および肺静脈圧が肺動脈へ受動的に伝搬することが病因であり、診断は PAWP が 15 mmHg 以上と定義される。第 3 群は肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症であり、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患、肺胞低換気症候群、肺結核後遺症、および睡眠呼吸障害が含まれる。病因には低酸素血症性肺血管攣縮や肺実質障害に伴う組織的变化などが関与する。第 4 群は慢性血栓塞栓性肺高血圧症である。不完全な血栓溶解のために残存した肺動脈内の気質化血栓が狭窄や閉塞を引き起こし、肺血管抵抗が上昇することが病因である。第 5 群は詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症とされ、様々な疾患群が含まれている。血液疾患や代謝性疾患などに伴うが、稀な肺高血圧症である。

1-4. 肺高血圧症の血行動態分類

肺高血圧症分類には、病態に基づく Nice 分類とは別に、血行動態によっても分類されている。肺動脈圧や PAWP、PVR、DPG を考慮し、前毛細血管性肺高血圧（precapillary pulmonary hypertension: 以下 pre-cPH）と後毛細血管性肺高血圧（postcapillary pulmonary hypertension: 以下 post-cPH）に大別される（図 1）。前者は PAWP ≤ 15 mmHg で、かつ肺血管抵抗 > 3 wood 単位である場合と定義され、Nice 分類の第 1 群、3 群、4 群と第 5 群の一部が該当する。後者は PAWP > 15 mmHg である場合と定義され、Nice 分類の第 2 群と第 5 群の一部が該当する。左心性心疾患に伴う肺高血圧症は一般的に可逆性であり、治療により左房圧が下がれば肺動脈圧も低下するため、原疾患の治療が第一選択となる。しかし治療介入後も肺動脈圧上昇の状態が長期にわたり持続すると、肺動脈の反応性収縮が生じる⁴⁻⁶。さらに持続すると肺動脈の内膜肥厚（リモデリング）が生じ、不可逆的な “combined pre- and postcapillary PH” と呼ばれる病態となる。心不全における肺高血圧症の合併は予後不良因子であることは知られているが⁷⁻¹⁰、combined pre- and postcapillary PH の合併はより予後に悪影響を与える¹¹。そのため pre-cPH と post-cPH の病初期における鑑別は肺高血圧症の血行動態把握だけでなく、適切な治療選択や、プロスタグランジン I₂ 製剤¹²やエンドセリン受容体拮

抗薬^{13,14}、ホスホジエステラーゼ5阻害薬¹⁵⁻¹⁷といった薬物使用を判断する上でも重要である。

1-5. 前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の評価と鑑別

肺高血圧症の確定診断や分類は RHC で行われる。まずは安静時の平均肺動脈圧（mean pulmonary artery pressure、以下 mPAP）が 25 mmHg 以上であるか（肺高血圧症であるか）を評価し、次に PAWP を評価する。PAWP が 15 mmHg 以下であれば pre-cPH と判断でき、PAWP が 15 mmHg を超える場合は post-cPH と判断できる。また PVR や DPG の上昇は、肺血管障害と関連するとされているため、肺高血圧症に pre-cPH の要素が存在するかどうかを判断する上で有用とされている^{2,3,18}。しかし正確な鑑別が行える一方で侵襲度が高く被爆を伴う RHC は容易に行える検査ではない。そこで簡便性においては圧倒的な優位性をもつ心エコー図法を用いて pre-cPH と post-cPH の鑑別が試みられてきた。D'Alto らは複数の心エコー図指標を組み合わせてスコアリングを行い、pre-cPH と post-cPH の鑑別を試みているが¹⁹、スコア化が煩雑であり実用的ではないという欠点がある。また Opatpowsky らもより簡潔なスコアリングの有用性を報告しているが一般的ではない²⁰。

1-6. 新しい心エコー図指標による前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の鑑別

様々な原因（虚血性心疾患、心臓弁膜症、高血圧、心筋症など）で生じる左室収縮機能低下または拡張機能低下による左室充満圧上昇や、僧帽弁疾患や先天性疾患による左房容量負荷や圧負荷は受動的に左房圧を上昇させる⁴。左房圧上昇は左房壁の張力増加を引き起こし内腔拡大へと導く²¹⁻²⁴。容積拡大をさせることで圧上昇を一時的に代償させるが、stiff left atrial syndrome のように左房コンプライアンスが低い場合や²⁵⁻²⁷、左房拡大による圧代償が限界を向かえると、左房圧は肺血管系に受動的に伝わる。さらに肺血管の拡張による圧代償を超過した場合、肺動脈圧上昇をきたし肺高血圧となる²⁸⁻³⁴。これが pre-cPH、いわゆる Nice 分類第 2 群の病態である。つまり左房拡大は何らかの原因による左房負荷を意味しており、肺高血圧を伴っている場合は pre-cPH の可能性が高くなる。前述した Opatpowsky らのスコアリングにおいても pre-cPH と post-cPH の鑑別に左房径が有用とされるほか、Jacobs らの報告でも同様に左房拡大が pre-cPH と post-cPH を鑑別する上で有意な指標であるとしている³⁵。しかし一方で、pre-cPH と post-cPH の左房サイズに差はないとする結果もあり¹⁹、経験的にも PAWP 上昇のない左房拡大を伴う肺高血圧症を認識している。おそらくこの矛盾には加齢や体液量などの生理的な影響や³⁶、左房コンプライアンスの個体差が関係していると思われる^{37,38}。そこで我々は右房に注目した。正常心における右房は下流に右室、そして肺動

脈を有している。そのため肺動脈圧の上昇は右室圧を上昇させ、続いてその圧上昇は右房に伝搬する。右房壁は高いコンプライアンスを有するため、圧上昇により容易に拡大する³⁹⁻⁴¹。肺高血圧症例における検討でも右房容積は有意な増加が示され^{42,43}、肺動脈圧上昇をきたす pre-cPH および post-cPH のいずれの病態でも右房容積は増加すると考えられる。つまり、左房拡大は左房圧ないしは PAWP の上昇を反映し、右房拡大は mPAP の上昇を反映すると考えられるため、右房容積を左房容積で除した比は PAWP および mPAP の両者が反映される DPG に似た性質を持つと考えられる。右房容積を左房容積で除した心房容積比は pre-cPH では増加し、post-cPH では低下すると仮説を立て、この心房容積比（atrial volume ratio、以下 AVR）が肺高血圧症の血行動態的鑑別に有用かを検証することとした。

1-7. 心エコー図法による心房容量計測

左房容積は左心機能低下のバイオマーカーとしてだけでなく⁴⁴⁻⁴⁶、それ自体が予後予測に有用とされ⁴⁷⁻⁴⁹、実臨床でも広く用いられている。そのため断層心エコー図法（two-dimensional echocardiography、以下 2DE）による左房容積計測は一般化されており、左房容積計測は心尖部四腔像および二腔像の二断面を用いた disk summation 法（以下 DS 法）または area-length 法（以下 AL 法）により行われる⁵⁰。ただ一方で DS 法や AL 法は仮定式を用いて算出するため、正確性に欠けるという欠点がある。近年に登場した三次元心エコー図法（three-dimensional echocardiography、以下 3DE）では左房全体を含むボリュームデータを取得することができるため、仮定式を使わずに左房容積を直接的に計測できる。そのため心臓 MRI や CT で算出された値との相関が 2DE よりも良いと報告されている⁵¹⁻⁵⁴。しかしながら、3DE 計測は煩雑であり、また 3DE が実施可能な施設が限られていることより、3DE は現状の実臨床では主たる計測方法とはなり得ていない。

右房は肺高血圧症だけでなく、肺疾患⁵⁵による圧負荷、三尖弁逆流⁵⁶や心房中隔欠損などによる容量負荷⁵⁷により右房拡大をきたすことはよく知られている。そのほか右房容積拡大は強皮症に伴う潜在的肺高血圧症を疑う所見として有用とされるほか⁵⁸、リバーズリモデリング⁵⁹⁻⁶¹や予後予測⁶²の観点からも右房容積の有用性が示されている。一方で、“a forgotten cardiac chamber” と比喻されるように実臨床では一般的な計測項目ではなく⁶³、それ故に最適な計測方法を検討した報告は少ない。2015 年にアメリカ心エコー図学会が発行した心腔計測に関するガイドラインでは、心尖部四腔像のみ用いた single-plane DS 法もしくは AL 法で右房容積を算出することが推奨されているが⁵⁰、経験的に右房形態は複雑で、少なくとも一断面のみを用いて右房容積を算出することは正確性に欠けると考える。近年では 3DE で算出した右房容積値が gold standard である心臓 MRI で得られた値と相関が良いことから

3DE の一般化が望まれるが^{64,65}、左房の 3DE 計測と同様に右房においても 3DE 計測は実臨床で使用できるには至っていない。このため、実践的な 2DE での右房容積計測条件の検討が望まれる。

2. 研究目的

本研究での目的は 2 つである。一つ目は、心房容積比算出にあたり右房容積計測が必要であるが、まずは一般化されていない 2DE による右房容積計測の最適条件を検証する。二つ目は、心エコー図法を用いて算出した AVR が pre-cPH と post-cPH の鑑別に有用かどうかを検討することとした。

3. 研究 1

心エコー図法による右房容積測定のお最適条件の検討

3-1. 目的

2DE を用いた右房容積計測において定まった方法は報告されていない。研究 1 の目的は、3DE により計測された右房容積を基準値として、2DE による右房容積計測の最適条件を検証することとした。

3-2. 対象と方法

対象は 3DE により右房を撮像できた患者 59 例とし、後向きに調査した。尚、本研究は神奈川県立循環器呼吸器病センター倫理委員会の承認および研究対象者からのインフォームドコンセントを得て行った（承認番号 28-13）。

3-2-1. 心エコー図法による右房容積解析

超音波診断装置（GE healthcare 社製 Vivid E9 : version.104）およびマトリックスアレイ探触子（GE healthcare 社製 4D-V 探触子）を用いて、右房の 3DE データセットの取得を行った。右房全体の三次元情報を含んだデータセットを取得のために、1 秒間におけるボリュームデータ数（volume rate）が 15 volume/sec 以上となるように調節を行い、洞調律症例では心電図の R 波を基準に 4 心拍同期、心房細動症例では心電図同期せずに 1 心拍で取得した。右房容積解析は GE healthcare 社製 EchoPAC（version.113）を用いて行った。図 2 に 3DE による右房容積（right atrial volume by 3DE、以下 RAV-3D）および 2DE による右房容積（right

atrial volume by 2DE、以下 RAV-2D) の計測方法を示す。尚、すべての容積解析は同一の 3DE データセット中の心室収縮期 (右房拡張期) の同一時相の画像データを用いて計測を行った。

RAV-3D 解析は左室用解析ソフトウェアである GE healthcare 社製 4D Auto LVQ を右房に適用して行った。まず 3DE データの時相を心房拡張期に合わせ、右房の中心に解析の軸を合わせた。次に右房の天井の心内膜面上に 1 点、および三尖弁の弁接合部に 1 点を手動でプロットすることであとは自動的に右房の心内膜面をソフトウェアが認識するが、それにより RAV-3D を算出した (図 2-A)。右房の心内膜面ではないポイントを右房心内膜として誤認識していた場合は手動にて修正を行い、容積を計測した (図 1-A)。画像不良により右房心内膜面の同定が困難であった症例は除外とした。

RAV-2D は、3DE データを多断面再構成 (multiplanar reconstruction、MPR) によって展開された任意の二断面を用いて計測した。まず心房位水平断面 (図 2-B 黄枠) を表示させ、軸を回転・調整することで二つの断面を表示した。一つ目の断面は大動脈 (Ao) を通り右房面積が最小となる断面 (図 2-B 白枠)、二つ目の断面は、一つ目の断面と直行するような、心房位水平断面において右房径が最大で、右房面積が最大となる断面 (図 2-B 白枠) と設定した。尚、右房面積が最小となる断面を min-section、最大となる断面を max-section とした。Max-および min-section を用いて RAV-2D は以下の六つの計測条件で計測した。① 二断面を用いた biplane AL 法 (B_{AL})、② 二断面を用いた biplane DS 法 (B_{DS})、③ max-section のみを用いた single-plane AL (S_{AL-max})、④ max-section のみを用いた single-plane DS (S_{DS-max})、⑤ min-section のみを用いた single-plane AL (S_{AL-min})、⑥ min-section のみを用いた single-plane DS (S_{DS-min})。それぞれの仮定式は表 1 に示すとおりである。RAV-2D 計測における右房心内膜面のトレースでは上大静脈、下大静脈、冠静脈洞、右心耳は内腔に含まないものとした。

3-2-2. 右房形態モデルの構築

三次元的右房形態モデルを Tom-Tec 社製 TomTec-Arena (version.2.20) を用いて作成した。モデルの作成は右房心内膜面をトレースすることで行った。得られた右房の三次元的モデルと容積の関係を視覚的に評価した。

3-2-3. 統計学的解析

RAV-3D に最も近似する RAV-2D の最適計測条件を統計学的手法を用いて検討した。統計解析は SPSS (version.23) を用いて行った。RAV-3D の平均値と各計測条件下での RAV-2D

の平均値の比較は paired t test を用いて行った。基準値となる RAV-3D と各計測条件では RAV-2D の相関の有無は Pearson の積率相関係数で評価し、一致性の検討は Bland-Altman plot を用いて評価した。二つの方法間の差の平均を bias とし、95%一致限界 (limits of agreement; LOA) は平均値の差 $\pm 1.96 \times$ 標準偏差で求めた。また LOA の幅と各方法間の平均値の割合を%誤差とした。P 値 < 0.05 を統計学的有意差ありとした。

3-3. 結果

対象の 59 症例の内、2 例は画像不良のため解析不可であったため除外した。解析可能であった 57 例 (年齢 69 ± 13 , 男性 44 例 (77%)) の背景を表 2 に示す。57 例中、健常者は 3 例で、心疾患は 43 例 (内、虚血性心疾患 18 例、心筋症 3 例、弁膜症 3 例、不整脈 11 例、先天性心疾患 1 例、心臓腫瘍 2 例、心臓手術後 5 例)、肺疾患は 11 例であった。洞調律症例は 50 例 (88%) で、心房細動症例は 7 例 (12%) であり、それぞれの volume rate は 18.3 ± 2.3 volume/sec、 18.8 ± 1.5 volume/sec で有意な差はなかった。RAV-3D 値と各計測方法での RAV-2D 値の比較の結果を表 3 に示す。RAV-3D は 48.3 ± 28.3 ml であり、各計測条件における RAV-2D は、 68.5 ± 30.3 ml (S_{AL-max})、 34.6 ± 25.4 ml (S_{AL-min})、 49.0 ± 27.2 ml (B_{AL})、 63.4 ± 29.3 ml (S_{DS-max})、 33.5 ± 25.0 ml (S_{DS-min})、 45.4 ± 25.9 ml (B_{DS}) であった。 B_{AL} 以外の計測条件で求められた RAV-2D は、RAV-3D と比較して平均値に有意な差を認めた。図 3-A に RAV-3D 値と各 AL 法での RAV-2D 値の関係を示す。 B_{AL} 、 S_{AL-max} 、 S_{AL-min} はそれぞれ RAV-3D と有意に相関していた (B_{AL} : $r = 0.99$, 95% confidence interval (CI) : $0.99 - 1.00$)、 $p < 0.01$; S_{AL-max} 、 $r = 0.88$ (95%CI: $0.81 - 0.93$)、 $p < 0.01$; S_{AL-min} 、 $r = 0.95$ (95%CI: $0.91 - 0.97$)、 $p < 0.01$)。Bland-Altman plot では、 S_{AL-max} は bias 20.2 ml (LOA: $-7.7 - 48.1$ ml、%誤差: 41%) で RAV-3D より過大評価をしており、 S_{AL-min} は bias -13.6 ml (LOA: $-31.5 - 4.3$, %誤差: 52%) で RAV-3D より過小評価していた。一方、 B_{AL} は RAV-3D との bias 0.8 ml (LOA: $-6.5 - 8.0$, %誤差: 15%) で良好な一致を認めた。同様に図 3-B に RAV-3D 値と各 DS 法での RAV-2D の関係を示す。 B_{DS} 、 S_{DS-max} 、 S_{DS-min} はそれぞれ RAV-3D 値と有意に相関していた (B_{DS} : $r = 0.99$ (95%CI: $0.98 - 0.99$)、 $p < 0.01$; S_{DS-max} : $r = 0.87$ (95%CI: $0.78 - 0.92$)、 $p < 0.01$; S_{DS-min} 、 $r = 0.93$ (95%CI: $0.88 - 0.96$)、 $p < 0.01$)。Bland-Altman plot では、 S_{DS-max} は RAV-3D との bias 15.1 ml (LOA: $-14.2 - 44.4$, %誤差: 46%) で過大評価をしており、 S_{DS-min} は RAV-3D との bias -14.8 ml (LOA: $-35.6 - 6.1$, %誤差: 62%) で過小評価であった。 B_{DS} は RAV-3D との bias -2.9 ml (LOA: $-12.8 - 7.0$, %誤差: 23%) で比較的良い一致を認めたが、 B_{AL} よりも bias およびばらつきが大きかった。図 4 に右房形態の 3D モデル例を示す。RAV-3D が同程度であっても右房形態は様々であり、扁平状の形態や球状の形態を認めた。

3-4. 考察

本研究では、RAV-3D と最も近似する RAV-2D の計測条件を検討した。主要な結果は次のとおりであった。①RAV-3D に最も近似した計測条件は、max-および min-section の二断面を用いた B_{AL} であった。②同程度の右房容積でも右房形態は様々であった。

3-4-1. 右房形態の多様性

右房形態は同程度の容積でも様々であった。それは右房が解剖学的に大動脈や左房、横隔膜や肝臓が周囲に位置していることが関係していると思われる。右房内圧は正常では 8 mmHg 未満とされており、異常の場合 28 mmHg 程度まで上昇するとも報告されているがそこまで上昇するのは稀と考えられ、圧負荷や容量負荷が生じて 15 mmHg 以下であることが多い^{39,40,66}。この低圧の内腔のため周囲の大動脈や左房の圧の程度により容易に圧排を受けやすくなると思われる。また肥満による横隔膜の挙上や、横隔膜を介した肝臓からの圧排も同様の理由から生じると考えられ、右房拡大や体重減少による体腔容積の減少などに伴い、右房は周囲組織から圧排を受けやすく多様な形態になると考えられた。

3-4-2. 右房容積計測における断層法の最適計測条件

右房容積計測の gold standard は心臓 MRI 検査であるとされている⁶⁷。しかし検査時間が長いことや、閉所恐怖症や人工金属植込み例などの禁忌例により制限される場合があり、簡易的に行える検査ではない^{68,69}。一方、心エコー図検査は簡便性においては優れており、右房容積計測においても 3DE で計測した右房容積が心臓 MRI で計測した値と良好に相関すると報告されている。Keller らは 21 名を対象に心臓 MRI と 3DE での右房容積を比較し、3DE は心臓 MRI より過小評価であったものの良好な相関を示したと報告している⁶⁴。また Muller らも 20 人を対象に心臓 MRI を用いて半自動的に解析した右房容積と、3DE で計測した右房容積を比較し同様な結果を得ている⁶⁵。いずれでも 3DE で計測した右房容積は心臓 MRI より過小評価されられているが、それは他の心腔と同様に認識できる心内膜の境界が違うことや⁷⁰、モダリティ間の空間分解能や時間分解能の違いが関与していると考えられ^{71,72}、心エコー図法における限界であると考えられる。この傾向は 2DE で計測した右房容積でも見られると報告されている。Whitlock らは 2DE (single plane AL 法) と心臓 MRI での右房容積を 103 名で比較し、2DE は過小評価されたと報告している⁷³。また Keller らは 21 名を対象に 2DE (single plane AL 法) と心臓 MRI での右房容積を比較し、これらの相関は乏し

く 2DE は右房容積を過小評価している。さらに同報告の中で 2DE と 3DE のそれぞれで得られた右房容積を比較しているが、2DE は 3DE よりも過小評価していたと報告しており⁶⁴、それは Peluso らの 200 名の健常者を対象にした検討によっても同様の結果が得られている⁷⁴。以上より、心エコー図法による右房容積計測においては 3DE が最も正確に計測可能であると思われるが、現状では 3DE での右房容積解析は煩雑であり、簡便性においては 2DE での計測に劣る。そこで研究 1 では、正確と考えられる RAV-3D を基準値に設定し、それに最も近似する RAV-2D の最適計測条件を検討した。Max-および min-section の 2 断面を用いた B_{AL} は最も RAV-3D に近似しており、Bland-Altman plot でも良好な一致を示していた (bias: 0.8 ml、LOA: -6.5 – 8.0 ml、%誤差: 15%)。このことは 2DE の簡便性を考慮すると B_{AL} は非常に有用な計測条件であると言える。一方、B_{DS} は bias -2.9 ml、LOA: -12.8 – 7.0 ml、%誤差: 23%で、B_{AL} よりは誤差のばらつきが大きいが臨床的に問題になる誤差ではないと考えられ、許容できる方法であると思われる。しかし max-または min-section のいずれかを用いた single plane 法は AL 法、DS 法ともに過大評価もしくは過小評価しており、RAV-3D には近似しなかった。この biplane 法と single plane 法の結果の違いは多様な右房形態のためと思われる。Single plane AL 法は心腔形態を回転楕円体と仮定して長径と面積から容積を算出し、single plane DS 法は心腔形態を回転楕円体と仮定して 20 枚のディスクに分割し、ディスク面積の総和から容積を算出している⁵⁰。右房の三次元モデルでも明らかなように右房形態は多様で、扁平化した右房も存在する。扁平化した右房は回転楕円体ではないため、計測断面の影響を右房容積値が強く受けることが過大もしくは過小評価の原因と考えられた。アメリカ心エコー図学会のガイドラインでは single-plane AL 法もしくは DS 法を推奨しているが非対称な形態の症例では正確でないとも付記しており、矛盾しない結果であった。Biplane 法はガイドライン上での推奨は現状得られていないものの、水平断面における長径、短径が RAV-2D 計測の仮定式に組み込まれる。そのため本来の右房形態に近い楕円体として右房容積を算出できると考えられ、single plane 法よりは形態に依存しない比較的正確な 2DE 計測法であることが示唆された。

本研究 1 では、3D データから MPR 法によって展開した任意の断面 (max-および min-section) を用いて RAV-2D を計測したが、これらの断面は実際の 2DE でも描出可能である⁷⁵。そのため日常の断層法を用いた検査ではこれらの断面を用いた biplane area-length 法ないしは disk summation 法が右房容積計測の最適条件であると考ええる。

3-5. 結論

心エコー図法における最も正確な右房容積計測方法は 3DE を用いた方法であるが、解析

の煩雑さが問題であった。本研究から、右房最小断面（min-section）とそれと直行する右房最大断面（max-section）の二断面を用いて biplane area-length 法により求めた右房容積は、RAV-3D と良好に一致しており、この方法が 2DE における右房容量計測の最適条件と考えられた。

4. 小括

前毛細血管性肺高血圧症（pre-cPH）と後毛細血管性肺高血圧症（post-cPH）の鑑別における右房/左房容積比（心房容積比）の有用性を検討するにあたり、心エコー図法による右房容積計測方法が定まっていないため、右房容積計測の最適条件を検討することとした。過去の文献からも 3DE を用いた直接的な計測は最も正確であると考えられるが、計測の煩雑さから一般化は難しいと思われる。そこで研究 1 では、3DE により算出した右房容積を基準値として、最もそれに近似する 2DE での右房容積計測条件を検討した。その結果、右房最小断面（min-section）とそれと直行する右房最大断面（max-section）の二断面を用いた biplane area-length 法により求めた右房容積が、3DE で算出した右房容積と非常に良好な一致を示しており、それが 2DE を用いた右房容量計測の最適条件と考えられた。またこの手法であればどの超音波診断装置でも計測可能なため、一般化できる方法と考えられた。

研究 2 では、研究 1 で結論付けられた方法による右房容積値と、既に一般化されている方法による左房容積値の比（心房容積比）が pre-cPH と post-cPH の鑑別に有用かを検討する。

5. 研究 2

前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の鑑別における心房容積比の有用性の検討

5-1. 目的

肺高血圧症は血行動態的に前毛細血管性肺高血圧症（pre-cPH）と後毛細血管性肺高血圧症（post-cPH）の大きく 2 つに分類され、前者は肺動脈楔入圧（PAWP） ≤ 15 mmHg、後者は > 15 mmHg と定義される。両者の鑑別は血行動態把握だけでなく、適切な治療選択や薬物使用を判断する上でも非常に重要である。右心カテーテル検査（RHC）はそれらの鑑別を正確に行えるものであるが、侵襲度が高く容易に行えるものではない。一方、心エコー図検査は簡便性において優れており、血行動態把握にも有用なことから日常診療において広く使用されている。肺高血圧症診断においても心エコー図検査は“gate keeper”とされ積極的な施行が推奨されているが⁷⁶、pre-cPH および post-cPH の鑑別においては定まった方法がない。そこで心房容積比（AVR）がそれらの鑑別に有用かを検討することとした。

5-2. 対象と方法

RHC を行った患者の内、安静時の平均肺動脈（mPAP）が 25 mmHg 以上であった肺高血圧症患者 159 例を後向きに調査した。除外基準として、慢性もしくは発作性心房細動症例、中等度以上の僧帽弁逆流または/もしくは三尖弁逆流を認めた症例、先天性心疾患を設定した。PAWP ≤ 15 mmHg を pre-cPH、 > 15 mmHg を post-cPH と定義した。尚、本研究は神奈川県立循環器呼吸器病センター倫理委員会の承認および研究対象者からのインフォームドコンセントを得て行った（承認番号 28-13）。

5-2-1. 右心カテーテル検査

心内圧の測定は Swan-Gantz カテーテルを用いて行い、肺動脈圧（収縮期圧、拡張期圧、平均）、PAWP、平均右房圧を測定した。心拍出量は熱希釈法にて算出した。肺血管抵抗（PVR）および経肺圧較差（TPG）、肺動脈拡張期圧較差（DPG）は以下の式により算出した。

$$\text{PVR (wood 単位)} = (\text{mPAP} - \text{PAWP}) / \text{心拍出量}$$

$$\text{TPG (mmHg)} = (\text{mPAP} - \text{PAWP})$$

$$\text{DPG (mmHg)} = (\text{拡張期肺動脈圧} - \text{PAWP})$$

5-2-2. 心エコー図検査

超音波診断装置 (iE33: Philips Healthcare, Eindhoven, the Netherlands, Vivid E9: GE Healthcare, Little Chalfont, England)を用いて心エコー図検査を行った。拡張末期 (LVIDd) および収縮末期 (LVIDs) の左室径と左室壁厚の計測は傍胸骨左縁長軸像で行い、左室心筋重量は Devereux らの式⁷⁷を用いて算出し、体表面積で除した左室心筋重量係数 (LVMI) で評価した。拡張末期および収縮末期の左室容積は心尖部四腔像および二腔像の二断面を用いた biplane disk summation 法にて算出し、左室駆出率 (LVEF) は [(左室拡張末期容積 - 左室収縮末期容積) / 左室拡張末期容積] × 100 で算出した。パルスドプラ法にて僧帽弁先端にサンプルボリュームを設定し、左室流入速波形を記録した。左室流入速波形からは拡張早期波 (E 波) および心房収縮期波 (A 波) とそれらの比 (E/A) を算出した。組織ドプラ法を用いて拡張早期僧帽弁輪移動速度を中隔側および側壁側で記録し、その平均値を e' とした。また E 波を e' で除した E/e' を算出した。拡張末期右房面積 (RVEDA) は右室にフォーカスをあてた心尖部四腔像で計測した。最大三尖弁逆流速度 (TRV) は連続波ドプラ法にて計測した。尚、上記の断層法およびドプラ法での計測指標はアメリカ心エコー図学会の心腔計測におけるガイドラインに準拠して計測した^{50, 78}。

図 5 に左房および右房容積計測方法を示す。断層法 (2DE) による左房容積 (LAV_{2D}) は、左房にフォーカスをあてた心尖部四腔像および二腔像の二断面を用いて、biplane area-length 法にて算出した (図 5-A)。また 2DE による右房容積 (RAV_{2D}) は、右房にフォーカスをあてた心尖部像およびそれと直行する断面を用いて biplane area-length 法にて算出した (図 5-B)。 RAV_{2D} を LAV_{2D} で除した値を心房容積比 (atrial volume ratio by 2D method: AVR_{2D}) と定義した。尚、2DE による左房および右房容積計測は TOMTEC Arena (ver.1.0: TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Germany)を使用して行った。

対象の内、29 例 (37%) ではマトリックスアレイ探触子 (GE healthcare 社製 4D-V 探触子) を用いて左房および右房全体の情報を持つ三次元データセットを取得できた。三次元データセットは、GE healthcare 社製 EchoPAC (version.113) の 4D Auto LVQ ソフトウェアを応用した左房および右房の容積解析に用いた。このソフトウェアを用いた左房容積計測は、まず左房の中心に軸を合わせ、次に左房天井の心内膜面に 1 点と僧帽弁接合部に 1 点に任意のポイントを設定した。これにより自動的に左房の心内膜面が認識されるが、その心内膜面の内側の容積を左房容積として算出した。自動認識のポイントが本来の心内膜から外れていた場合は手動にて修正した。右房容積の三次元的解析も同様に、右房の中心に軸を併せて半自動的に行った。このようにして三次元的に算出した右房容積 (RAV_{3D}) を同様な方法で算出した左房容積 (LAV_{3D}) で除した値を三次元的心房容積比 (AVR_{3D}) と定義した。

5-2-3. 統計学的解析

統計的解析は SPSS version 23.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY)を使用して行った。連続変数は平均±標準偏差で表した。連続変数の正規性の検討は Shapiro-Wilk 検定を用いて行った。Pre-cPH と post-cPH の二群間での連続変数の比較は、正規性を認めた変数は welch t 検定、認めなかった変数は Mann-Whitney 検定で行い、名義変数の比較は χ^2 検定で行った。PCWP および PVR、TPG、DPG と AVR_{2D} の相関の有無は Pearson の積率相関係数で評価した。Pre-cPH および post-cPH の二群間の比較で p 値<0.05 であった指標を用いて、多変量ロジスティック解析を2つの modelで行った (Model A: AVR_{2D}、LVEF、E/e'、LAVI、LVIDd、LVMI、LVEI、RVEDA ; Model B: AVR_{2D}、LVEF、E/e'、LAVI、LVIDd、LVMI、TRV)。多変量ロジスティック解析にて p 値<0.05 であった指標 (LVEF、AVR_{2D}、TRV) と AVR_{3D} の post-cPH の検出能 (pre-cPH と post-cPH の鑑別能) を ROC 解析にて評価した。従来からの心エコー図指標の内、左房圧上昇に関連すると報告されている指標⁷⁸を用いて、3つの pre-および post-cPH 鑑別モデルを設定し (Model 1: LVEF、Model 2: LVEF + LAVI、Model 3: LVEF + E/e' + TRV + LAVI)、それぞれの鑑別能を ROC 解析にて評価した。また model 1 および 3 に AVR を追加した model を作成し (Model 4: LVEF + AVR_{2D}、Model 5: LVEF + AVR_{3D}、Model 6: LVEF + E/e' + TRV + LAVI + AVR_{2D}、Model 7: LVEF + E/e' + TRV + LAVI + AVR_{3D})、AVR を従来の指標に追加することで pre-および post-cPH の鑑別能が変化するかを検討した。AVR_{2D} の検者内および検者間信頼性は級内相関係数 (intraclass correlation coefficients: ICC) を用いて評価した。P 値は両側検定で、0.05 未満を統計学的有意差ありとした。

5-3. 結果

5-3-1. 患者背景

対象の 159 例の肺高血圧症例の内、除外基準に合致した症例は、慢性もしくは発作性心房細動症例 (40 例)、中等度以上の僧帽弁逆流または/もしくは三尖弁逆流を認めた症例 (36 例)、先天性心疾患 (3 例) であった。最終的な解析対象は 77 例であり、そのうち pre-cPH は 44 例、post-cPH は 33 例であった。表 4 に対象者の患者背景を示す。この 2 群間に年齢、性別、体格、血圧、心拍数は有意な差はなかった。Nice 分類第 2 群の割合は、post-cPH で有意に多く、第 3 群および第 4 群は pre-cPH で有意に多かった。表 5 は RHC で得られた血行動態的指標を表している。mPAP に関しては 2 群間に差はなかったが (32.5±8.0 mmHg vs 33.5±9.1 mmHg, p=0.59)、右房圧は post-cPH で有意に高値であった (4.6±3.2 mmHg vs

8.0±5.8 mmHg, $p < 0.01$)。PVR (4.9±2.3 wood 単位 vs 2.5±1.5 wood 単位, $p < 0.01$) および DPG (10.5±6.8 mmHg vs -0.2±6.8 mmHg, $p < 0.01$) は pre-cPH 群で有意に高値であった。

5-3-2. 心エコー図

心エコー図指標の結果を表 6 に示す。拡張末期および収縮末期の左室サイズ（径および容量）と LVMI は post-cPH で有意に大きく、LVEF は post-cPH で有意に低下していた (63.9±7.2% vs 46.5±18.0%, $p < 0.01$)。Post-cPH では拡張機能指標である E 波高 (63.1±21.7 cm/s vs 80.5±28.8 cm/s, $p < 0.01$) および E/A の増大 (0.8±0.3 vs 2.1±3.0, $p = 0.02$)、E/e' の上昇 (12.5±6.2 vs 18.6±8.4, $p < 0.01$) を認めた。Pre-cPH では TRV が有意に高値 (3.6±0.5 m/s vs 2.9±0.6 m/s, $p < 0.01$) で、RVEDA も大きかった (15.8±3.5 cm² vs 13.8±2.6 cm², $p = 0.01$)。LAV_{2D} は post-cPH で有意に大きかったが (37.1±22.2 ml/m² vs 55.3±19.6 ml/m², $p < 0.01$)、RAV_{2D} は二群間に有意差はなかった (32.1±14.5 ml/m² vs 25.8±9.6 ml/m², $p = 0.10$)。一方で、AVR_{2D} および AVR_{3D} は post-cPH で有意に低値であった (AVR_{2D}: 1.03±0.69 vs 0.50±0.19, $p < 0.01$; AVR_{3D}: 1.37±0.93 vs 0.61±0.33, $p = 0.01$)。尚、AVR_{2D} および AVR_{3D} に性差は認めなかった (AVR_{2D}: 男性, 0.85±0.45; 女性, 0.78±0.66; $p = 0.64$; AVR_{3D}: 男性, 0.91±0.53; 女性, 1.18±1.00; $p = 0.40$)。

5-2-3. 血行動態指標と AVR の関連性

RHC による血行動態指標と AVR_{2D} の関連性を図 6 に示す。PAWP は AVR_{2D} と有意な負の相関関係であり ($R = -0.45$, $p < 0.01$)、PVR および TPG、DPG は AVR_{2D} と有意な正の相関関係であった (PVR: $R = 0.57$, $p < 0.01$; TPG: $R = 0.52$, $p < 0.01$; DPG: $R = 0.54$, $p < 0.01$)。

5-2-4. 多変量ロジスティックス解析による pre-cPH および post-cPH 鑑別指標の検討

Pre-cPH および post-cPH の鑑別指標の推定における多変量ロジスティックス解析の結果を表 7 に示す。Model A では AVR_{2D}、LVEF、E/e'、LAVI、LVIDd、LVMI、LVEI、RVEDA を説明因子とし、多変量ロジスティックス解析を行った。Pre-cPH と post-cPH の鑑別において AVR_{2D} と LVEF が有意な指標であり、AVR_{2D} のオッズ比は 0.64 (95%CI: 0.45 – 0.91)、LVEF のオッズ比は 0.89 (95%CI: 0.81 – 0.98) であった。また Model B では AVR_{2D}、LVEF、E/e'、LAVI、LVIDd、LVMI、TRV を説明因子として解析を行い、Pre-cPH と post-cPH の鑑別において AVR_{2D} と LVEF、TR velocity が有意な鑑別指標であった。それぞれのオッズ比は AVR_{2D}: 0.62 (95%CI: 0.41 – 0.92)、LVEF: 0.87 (95%CI: 0.76 – 0.99)、TR velocity: 0.13 (95%CI: 0.03 –

0.63) であった。

心エコー図指標の pre-および post-cPH の鑑別能を ROC 解析にて評価した (図 7)。ROC 曲線下面積 (AUC) は AVR_{2D}: 0.841 (95%CI: 0.754 – 0.928)、AVR_{3D}: 0.843 (95%CI: 0.695 – 0.992)、LAVI: 0.773 (95%CI: 0.667 – 0.880) であり、LAVI 単独より心房容積比として用いた方が鑑別能は優れていた。また LVEF (AUC: 0.810、95%CI: 0.709 – 0.912) および TR velocity (AUC: 0.806、95%CI: 0.600 – 0.914) もまた AUC は 0.8 以上で鑑別能は良いと判断できた。

5-2-5. 従来指標による予測モデルと心房容積比を追加した予測モデルの ROC 解析とその比較

従来からの心エコー図指標による pre-および post-cPH 鑑別モデルを作成し、それぞれの model の予測能を ROC 解析にて評価した。図 8 に結果を示す。AUC は、Model 1 (LVEF) : 0.810 (95%CI: 0.709 – 0.911)、Model 2 (LVEF + LAVI) : 0.825 (95%CI: 0.731 – 0.920)、Model 3 (LVEF + E/e' + TRV + LAVI) : 0.901 (95%CI: 0.818 – 0.983)であった。Model 1 および Model 3 に AVR を追加した Model を作成し、同様に post-cPH の予測能を ROC 解析にて評価した。AUC は、Model 4 (LVEF + AVR_{2D}) : 0.895 (95%CI: 0.825 – 0.964)、Model 5 (LVEF + AVR_{3D}) : 0.902 (95%CI: 0.790 – 1.000)、Model 6 (LVEF + E/e' + TRV + LAVI + AVR_{2D}) : 0.923 (95%CI: 0.857 – 0.989)、Model 7 (LVEF + E/e' + TRV + LAVI + AVR_{3D}) : 0.914 (95%CI: 0.808 – 1.000) であり、すべてのモデルにおいて AVR 追加により AUC は増加していた。統計学的な比較の結果を表 8 に示す。Model 1 と比較して、LAVI を追加したのみの Model 2 は有意な差を認めなかったが ($p=0.06$)、既知の拡張機能指標 (E/e'、TRV、LAVI) を追加した Model 3 は有意に AUC が高かった ($p=0.001$)。AVR を追加した Model 4 および Model 5 は、AVR 追加前の Model 1 より有意に AUC は高値となり、同様に Model 6 および Model 7 も、AVR 追加前の Model 3 より有意に AUC が高値になった。

5-2-6. 心房容積計測における検者内および検者間信頼性

Bland-Altman plot にて評価した同一検者内での AVR_{2D} 値の bias は 0.05 (LOA: -0.39 – 0.50)、検者間では bias 0.00 (LOA: -0.35 – 0.34) であった。ICC は検者内 0.97 (95%CI: 0.93 – 0.99)、検者間 0.94 (95%CI: 0.88 – 0.97) であった。

5-3. 考察

本研究では、pre-cPH と post-cPH の鑑別において AVR の有用性を検討した。主要な結果は以下の通りである。1) AVR は右心カテーテル検査で得られた PVR および DPG と有意に関連していた。2) AVR は post-cPH より pre-cPH で有意に高値であった。3) AVR 単独での pre-cPH および post-cPH の鑑別能は ROC 解析による AUC 0.84 と優れていた。4) 従来からの心エコー図指標を用いた pre-cPH と post-cPH の鑑別に AVR を追加することで鑑別能が上がった。

5-3-1. 心房容積比の意義

本研究では AVR は PAWP と有意な負の相関関係にあった。これは心房容積比の分母である左房容積は心不全による左室充満圧の上昇や僧帽弁疾患などによる左房圧ないしは肺動脈楔入圧と関連しており、それらの圧上昇は左房拡大を呈するため^{32,79}、AVR の低下が PAWP の低下と関連するためと考えられる。このことは PAWP 15 mmHg をカットオフ値として分類される pre-cPH と post-cPH の鑑別においては必須条件であり、AVR が鑑別指標として有用なことを示している。興味深いことは、AVR が PVR や TPG、そして DPG と有意な相関関係にあったことである。PVR は 3 wood 単位以上、TPG は 12 mmHg 以上で pre-cPH が存在を指摘できる指標であり肺血管障害との関連が深い^{3,80}。しかしそれらは心拍出量や左房圧の影響を受けるため不可逆的な肺血管障害を反映していないとされる。一方、DPG は心拍出量の影響を受けにくいため、真の潜在性肺血管障害を反映しており、PVR や TPG よりも良い指標として認識されている^{2,18}。そのような血行動態的指標と AVR に関連があったことは、AVR が肺血管障害そのものを検出できる可能性を示唆している。おそらく AVR は、肺動脈圧の影響を受ける右房を分子に、PAWP の影響を受ける左房を分母に設定しているため、PAP と PAWP の両者が反映される PVR や DPG に似た性質を持つためであると思われる。実際に AVR が肺血管障害そのものを正確に検出できるかどうかは更なる検討が必要であるが、いずれであれ AVR は PAWP の上昇する post-cPH では低下、PVR もしくは DPG が上昇する pre-cPH では増加することにより、肺高血圧症を pre-cPH（肺血管障害要素を含む）か post-cPH（肺血管障害要素を含まない）に鑑別できるのかもしれない。

5-3-2. AVR_{2D} と AVR_{3D} に関して

本研究では AVR を、2DE にて求めた左房および右房容積を用いて算出した AVR_{2D} と、三次元心エコー図法（3DE）によって求めた左房および右房容積を用いて算出した AVR_{3D} を使

用して検討を行った。一般的に心房容積は三次元的方法により求めた値の方が、gold standardである心臓MRIでの値に近くなると報告されている^{50,64}。しかし日常検査で3DEを用いて心房容積を計測することは現状では煩雑であり、実践的ではない。そこで2DEを用いて算出したAVR_{2D}が、正確性においては優れていると考えられるAVR_{3D}と比較して、結果に差異が生じるかを検証した。3Dデータを取得できた症例は77例中29例(37%)であり、選択バイアスの影響を否定できないが、ROC解析によるpre-cPHおよびpost-cPHの鑑別能は、AUC (AVR_{2D}) = 0.841、AUC (AVR_{3D}) = 0.843と有意な差はなかった。また従来からの心エコー図指標を用いたpre-cPHとpost-cPHの鑑別モデルに、追加的にAVR_{2D}もしくはAVR_{3D}を加えて、鑑別能の変化を検討してみたが、AVR_{2D}とAVR_{3D}のモデルへの影響に差はなかった。そのためpre-cPHおよびpost-cPHの鑑別においては断層法を用いて算出したAVR_{2D}でも十分に有用であると考えられた。

5-3-3. Pre-cPHとpost-cPHにおける心房容積比の鑑別能

Pre-cPHとpost-cPHの鑑別は病態の把握のためだけでなく治療方針の決定や薬物の適正使用に関しても重要である。本研究で設定したAVRはROC解析によるAUCが0.84であり、良好な鑑別能を有していると考えられた。これはPAWPと関連するLAVIのAUC 0.77に対して高値であった。これは前述したようにAVRがPAWPだけでなく、おそらく肺血管障害自体も反映しているために、肺動脈圧は上昇しているがPAWP上昇を伴わない左房拡大症例(左房拡大により圧が代償されている症例など)をpre-cPHと分類できたためと思われる。しかし一方で、LVEF (AUC 0.81)やTR velocity (AUC 0.81)であり、AVRと差がないことから、日常検査で新たにAVRを計測してそれを単独で肺高血圧症の鑑別に使用する利点は、時間的制約および患者的負担を考慮すると少ないのかもしれない。ただし従来の心エコー指標と組み合わせてAVRを使用するという条件では、AVRは非常に有用な指標であるかもしれない。本研究では従来から診療に使用されている心エコー指標の内、LVEFとTRVが肺高血圧症の鑑別に有用とわかった。このLVEF単独の肺高血圧症鑑別能はROC解析でのAUCで0.810であったが、LVEF+AVR_{2D} (Model 4)ではAUC 0.893と有意に増加していた。LVEF単独 (Model 1)とLVEF+LAVI (Model 2)では有意差がなかったことから、右心房容積を計測してAVRを算出する意義は十分にあると考えられた。さらにLVEFと拡張機能障害を判断する指標(E/e', TRV, LAVI)⁷⁸による肺高血圧症の鑑別能はAUC 0.901 (Model 3)とこれらの従来指標のみでも十分と思われたが、そこにAVRを追加 (Model 6)することでAUC 0.923と有意な増加を認めた。以上のことから、AVRは単独では従来指標に比較して優れているとはいえないが、従来指標と組み合わせることでより正確にpre-cPH

と post-cPH を鑑別できる可能性があると考えられた。

5-4. 結論

Pre-cPH と post-cPH の鑑別において、AVR は AUC 0.84 と高い鑑別能を有していることが示唆されたが、それは従来指標（LVEF、TRV）と同程度であり、AVR 単独で評価する利点は乏しかった。しかし、従来指標と AVR を組み合わせることで鑑別能の有意な増加を認めた。従来指標に AVR を追加して評価することは pre-cPH と post-cPH の正確な鑑別に有用であると示唆された。

6. 総括

本研究では心エコー図法にて求められた右房容積を左房容積で除した値を心房容積比と設定し、それにより前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の鑑別が可能かどうかを検証した。心房容積比の算出にあたり、左房および右房容積の計測が必須であるが、左房容積計測は一般化された方法があるのに対し、右房容積に関してはなかった。そこで研究 1 として、断層法による右房容積計測の最適条件を調べた。最適条件は直交する二断面を用いた biplane area-length 法であると結論付けられた。この方法を用いて研究 2 では前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の鑑別に心房容積比が有用かどうかを検討した。心房容積比単独でも高い鑑別能を有していたが、従来指標（左室駆出率や三尖弁逆流速度）より優れているとは言えなかった。しかし従来指標と組み合わせて心房容積比を使うことにより、鑑別能は有意に増加することがわかった。以上より、従来指標に心房容積比を追加して評価することで、心エコー図法でも正確に前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の鑑別が可能であると考えられた。

7. 今後の課題

本研究は後向き研究であり、対象群の選択バイアスを排除できない。本研究の結果を一般化するには、適格な選択除外基準を設定した前向き研究が必要であると考えられる。また左心房容積比と肺動脈拡張期圧較差の関連性は見いだせたが、実際に肺血管障害に関連しているかは証明できていない。心房容積比の機序を明確にするためにも基礎的研究で検証することが重要と考えられる。

8. 謝辞

本研究を行うにあたり、ご指導、ご助言を賜りました多くの方々に深く感謝申し上げます。

北里大学医療衛生学部臨床生理学研究室・大学院医療系研究科の横場正典教授は、指導教授を御快諾いただき、研究を進めていく中で多大なるご高配を受け賜りました。本研究においても多くのご助言を賜り、勉強させていただきました。

北里大学医療衛生学部臨床化学研究室・大学院医療系研究科の石井直仁教授は、日々の研究に関して多くのご助言をいただき、また意見討論の場を設けて頂きました。研究に関する事務的な御指導も大変貴重で多くを学ばせていただきました。

北里大学医療衛生学部臨床生理学研究室・大学院医療系研究科の片桐真人前教授は、研究環境の整備や研究手法、論文作成に至るまで、研究に係るすべてのことに関して御助言と御高配を頂きました。

横浜市立大学大学院医学研究科放射線診断学教室の加藤真吾助教は、循環器内科的および画像診断学的なご助言だけでなく、研究方法や論文作成の仕方を学ばせていただきました。

神奈川県立循環器呼吸器病センターの福井和樹循環器内科部長、齋藤紀隆技師をはじめ、神奈川県立循環器呼吸器病センターの循環器内科員、検査科員、また神奈川県立こども医療センターの循環器内科員、検査科員には、日頃から多大なるご協力とご支援を賜り、厚く御礼申し上げます。

本研究は多くの方々に御指導、御助言を賜り、支えられてきたことによってまとめ上げることができました。改めて心より感謝申し上げます。

9. 引用文献

1. 田村 康二. 解説 熱希釈法による人の心拍出量測定法について. *心臓* 1971;3(5):443-449.
2. 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.
3. Lau EM, Tamura Y, McGoon MD, Sitbon O. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. *Eur Respir J* 2015;46(4):879-82.
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. 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)
6. 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):1796-1810.
7. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, Jr., Kitchen JG, 3rd, Dougherty MJ, Yih DF, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992;116(11):888-95.
8. Rickenbacher PR, Trindade PT, Haywood GA, Vagelos RH, Schroeder JS, Willson K, et al. Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with medical treatment: Characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1192-1197.
9. Cappola TP, Felker GM, Kao WH, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation* 2002;105(14):1663-8.
10. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, Lewinter C, Hobkirk J, Nikitin NP, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31(18):2280-90.
11. Aronson D, Eitan A, Dragu R, Burger AJ. Relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4(5):644-50.
12. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiade M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134(1):44-54.
13. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85(2-3):195-7.
14. Vachiery JL, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Hutrya M, Lack G, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018;51(2)

15. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;124(2):164-74.
16. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(12):1268-77.
17. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36(38):2565-73.
18. Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, Kolb TM, Damico R, Hassoun PM, et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(3):289-97.
19. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Pavelescu A, Mélot C, D'Andrea A, et al. Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):108-15.
20. Opatowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Prasanna V, Clair M, Moko L, et al. A simple echocardiographic prediction rule for hemodynamics in pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(6):765-75.
21. Kennedy JW, Yarnall SR, Murray JA, Figley MM. Quantitative angiocardiology. IV. Relationships of left atrial and ventricular pressure and volume in mitral valve disease. *Circulation* 1970;41(5):817-24.
22. Pape LA, Price JM, Alpert JS, Ockene IS, Weiner BH. Relation of left atrial size to pulmonary capillary wedge pressure in severe mitral regurgitation. *Cardiology* 1991;78(4):297-303.
23. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(7):1972-1982.
24. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8(1):37-47.
25. Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, Patel JD, Bai R, Sanchez J, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm* 2011;8(9):1364-71.
26. Yang Y, Liu Q, Wu Z, Li X, Xiao Y, Tu T, et al. Stiff Left Atrial Syndrome: A Complication Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27(7):884-9.
27. Maeder MT, Nagele R, Rohner P, Weilenmann D. Pulmonary hypertension in stiff left atrial

- syndrome: pathogenesis and treatment in one. *ESC Heart Fail* 2018;5(1):189-192.
28. Braunwald E, Awe WC. The syndrome of severe mitral regurgitation with normal left atrial pressure. *Circulation* 1963;27:29-35.
 29. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3(5):588-95.
 30. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Bloch KD, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail* 2011;4(3):276-85.
 31. Ratanasit N, Karaketklang K, Krittayaphong R. Left atrial volume index as an independent determinant of pulmonary hypertension in patients with chronic organic mitral regurgitation. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:141.
 32. Purga SL, Karas MG, Horn EM, Torosoff MT. Contribution of the left atrial remodeling to the elevated pulmonary capillary wedge pressure in patients with WHO Group II pulmonary hypertension. *J Echocardiogr* 2019;17(4):187-196.
 33. Calin A, Mateescu AD, Rosca M, Beladan CC, Enache R, Botezatu S, et al. Left atrial dysfunction as a determinant of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33(12):1939-1947.
 34. Naeije R, Saggar R, Badesch D, Rajagopalan S, Gargani L, Rischard F, et al. Exercise-Induced Pulmonary Hypertension: Translating Pathophysiological Concepts Into Clinical Practice. *Chest* 2018;154(1):10-15.
 35. Frantz RP. Pulmonary arterial hypertension or left heart disease with pulmonary hypertension? Toward noninvasive clarity, but time for a new paradigm. *Eur Respir J* 2015;46(2):299-302.
 36. Boyd AC, Schiller NB, Leung D, Ross DL, Thomas L. Atrial dilation and altered function are mediated by age and diastolic function but not before the eighth decade. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(3):234-42.
 37. Ko YG, Ha JW, Chung N, Shim WH, Kang SM, Rim SJ, et al. Effects of left atrial compliance on left atrial pressure in pure mitral stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52(3):328-33.
 38. Hanff TC, Kaye DM, Hayward CS, Post MC, Malek F, Hasenfuß G, et al. Assessment of Predictors of Left Atrial Volume Response to a Transcatheter InterAtrial Shunt Device (from the REDUCE LAP-HF Trial). *Am J Cardiol* 2019;124(12):1912-1917.
 39. Graham TP, Jr., Atwood GF, Faulkner SL, Nelson JH. Right atrial volume measurements from biplane cineangiocardiology. Methodology, normal values, and alterations with pressure or volume overload. *Circulation* 1974;49(4):709-16.
 40. Ferguson JJ, 3rd, Miller MJ, Aroesty JM, Sahagian P, Grossman W, McKay RG. Assessment of right atrial pressure-volume relations in patients with and without an atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(3):630-6.
 41. Ostenfeld E, Werther-Evaldsson A, Engblom H, Ingvarsson A, Roijer A, Meurling C, et al. Discriminatory ability of right atrial volumes with two- and three-dimensional echocardiography to

- detect elevated right atrial pressure in pulmonary hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018;38(2):192-199.
42. Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I212-8.
 43. Deng Y, Guo SL, Wu WF, Wang Q, Su HY, Tan Z, et al. Right Atrial Evaluation in Patients With Pulmonary Hypertension: A Real-time 3-Dimensional Transthoracic Echocardiographic Study. *J Ultrasound Med* 2016;35(1):49-61.
 44. Donal E, Tan K, Leclercq C, Ollivier R, Derumeaux G, Bernard M, et al. Left atrial reverse remodeling and cardiac resynchronization therapy for chronic heart failure patients in sinus rhythm. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(10):1152-8.
 45. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, Evranos B, Yorgun H, Sahiner L, et al. Predictors of left atrial volume index reduction following cryoballoon-based pulmonary vein isolation. *Europace* 2016;18(3):392-7.
 46. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(6):493-505.
 47. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(1):87-92.
 48. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(8):1425-1430.
 49. Kloosterman M, Rienstra M, Mulder BA, Van Gelder IC, Maass AH. Atrial reverse remodelling is associated with outcome of cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2016;18(8):1211-9.
 50. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39 e14.
 51. Artang R, Migrino RQ, Harmann L, Bowers M, Woods TD. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:16.
 52. Miyasaka Y, Tsujimoto S, Maeba H, Yuasa F, Takehana K, Dote K, et al. Left atrial volume by real-time three-dimensional echocardiography: validation by 64-slice multidetector computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(6):680-6.
 53. Rohner A, Brinkert M, Kawel N, Buechel RR, Leibundgut G, Grize L, et al. Functional assessment of the left atrium by real-time three-dimensional echocardiography using a novel dedicated analysis tool: initial validation studies in comparison with computed tomography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(7):497-505.
 54. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, Kuhl H, Nesser HJ, Marwick TH, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(8):769-77.

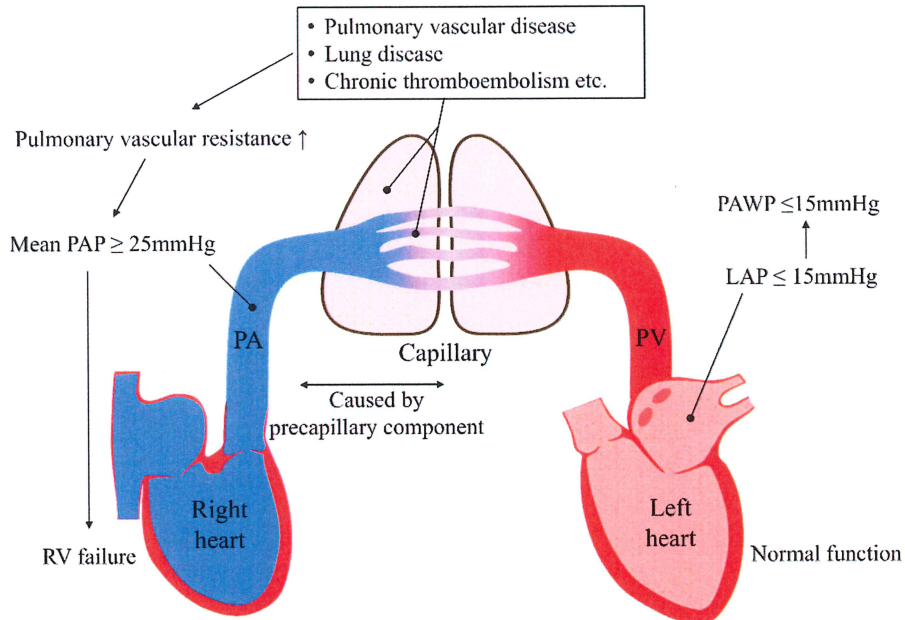
55. Cioffi G, de Simone G, Mureddu G, Tarantini L, Stefenelli C. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr* 2007;8(5):322-31.
56. Nemoto N, Schwartz JG, Lesser JR, Pedersen WD, Sorajja P, Garberich R, et al. The right atrium and tricuspid annulus are cardinal structures in tricuspid regurgitation with or without pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2017;230:171-174.
57. Bommer W, Weinert L, Neumann A, Neef J, Mason DT, DeMaria A. Determination of right atrial and right ventricular size by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979;60(1):91-100.
58. D'Andrea A, D'Alto M, Di Maio M, Vettori S, Benjamin N, Cocchia R, et al. Right atrial morphology and function in patients with systemic sclerosis compared to healthy controls: a two-dimensional strain study. *Clin Rheumatol* 2016;35(7):1733-42.
59. Morton JB, Sanders P, Vohra JK, Sparks PB, Morgan JG, Spence SJ, et al. Effect of chronic right atrial stretch on atrial electrical remodeling in patients with an atrial septal defect. *Circulation* 2003;107(13):1775-82.
60. John B, Stiles MK, Kuklik P, Brooks AG, Chandy ST, Kalman JM, et al. Reverse remodeling of the atria after treatment of chronic stretch in humans: implications for the atrial fibrillation substrate. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(12):1217-1226.
61. Fang F, Yu CM, Sanderson JE, Luo XX, Jiang X, Yip GW, et al. Prevalence and determinants of incomplete right atrial reverse remodeling after device closure of atrial septal defects. *Am J Cardiol* 2011;108(1):114-9.
62. Sallach JA, Tang WH, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(5):527-34.
63. Tadic M. The right atrium, a forgotten cardiac chamber: An updated review of multimodality imaging. *J Clin Ultrasound* 2015;43(6):335-45.
64. Keller AM, Gopal AS, King DL. Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* 2000;1(1):55-65.
65. Müller H, Carballo D, Dos Santos S, Popova N, Lerch R, Vallée JP. Measurement of right atrial volumes: comparison of a semi-automatic algorithm of real-time 3D echocardiography with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 2016;202:621-3.
66. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation* 1996;93(6):1160-9.
67. Aune E, Baekkevar M, Roislien J, Rodevand O, Otterstad JE. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(6):738-44.
68. Dewey M, Schink T, Dewey CF. Frequency of referral of patients with safety-related contraindications to magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2007;63(1):124-7.

69. Ahmed S, Shellock FG. Magnetic resonance imaging safety: implications for cardiovascular patients. *J Cardiovasc Magn Reson* 2001;3(3):171-82.
70. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2009;30(1):98-106.
71. Stuckey DJ, Carr CA, Tyler DJ, Clarke K. Cine-MRI versus two-dimensional echocardiography to measure in vivo left ventricular function in rat heart. *NMR Biomed* 2008;21(7):765-72.
72. Soliman OI, Kirschbaum SW, van Dalen BM, van der Zwaan HB, Mahdavian Delavary B, Vletter WB, et al. Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2008;102(6):778-83.
73. Whitlock M, Garg A, Gelow J, Jacobson T, Broberg C. Comparison of left and right atrial volume by echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging using the area-length method. *Am J Cardiol* 2010;106(9):1345-50.
74. Peluso D, Badano LP, Muraru D, Dal Bianco L, Cucchini U, Kocabay G, et al. Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(11):1106-14.
75. 齊藤 央, 加藤 真吾, 田中 亜由美, 石川 貴子, 中込 こず恵, 齊藤 紀隆, 他. 右房容積計測における2次元心エコー法の最適条件の検討—3次元心エコー法との比較—. *超音波検査技術* 2018;43(2):133-146.
76. 肺高血圧症治療ガイドライン（2017年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_fukuda_hpdf 2018;
77. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57(6):450-8.
78. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(4):277-314.
79. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;8(2):295-303.
80. 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):758-766.

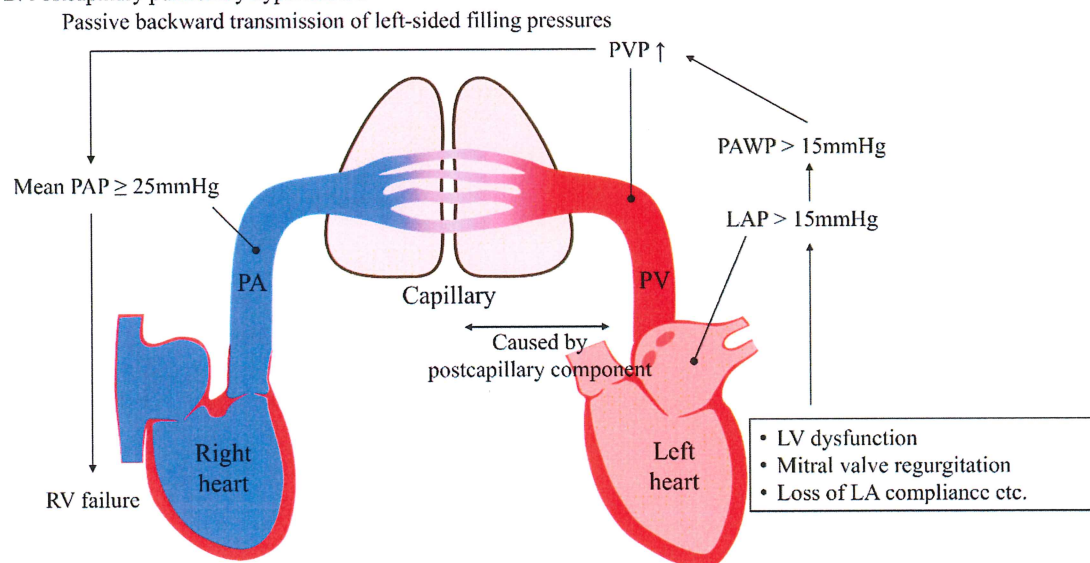
10. 図表

図 1. 前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の病態

A. Precapillary pulmonary hypertension



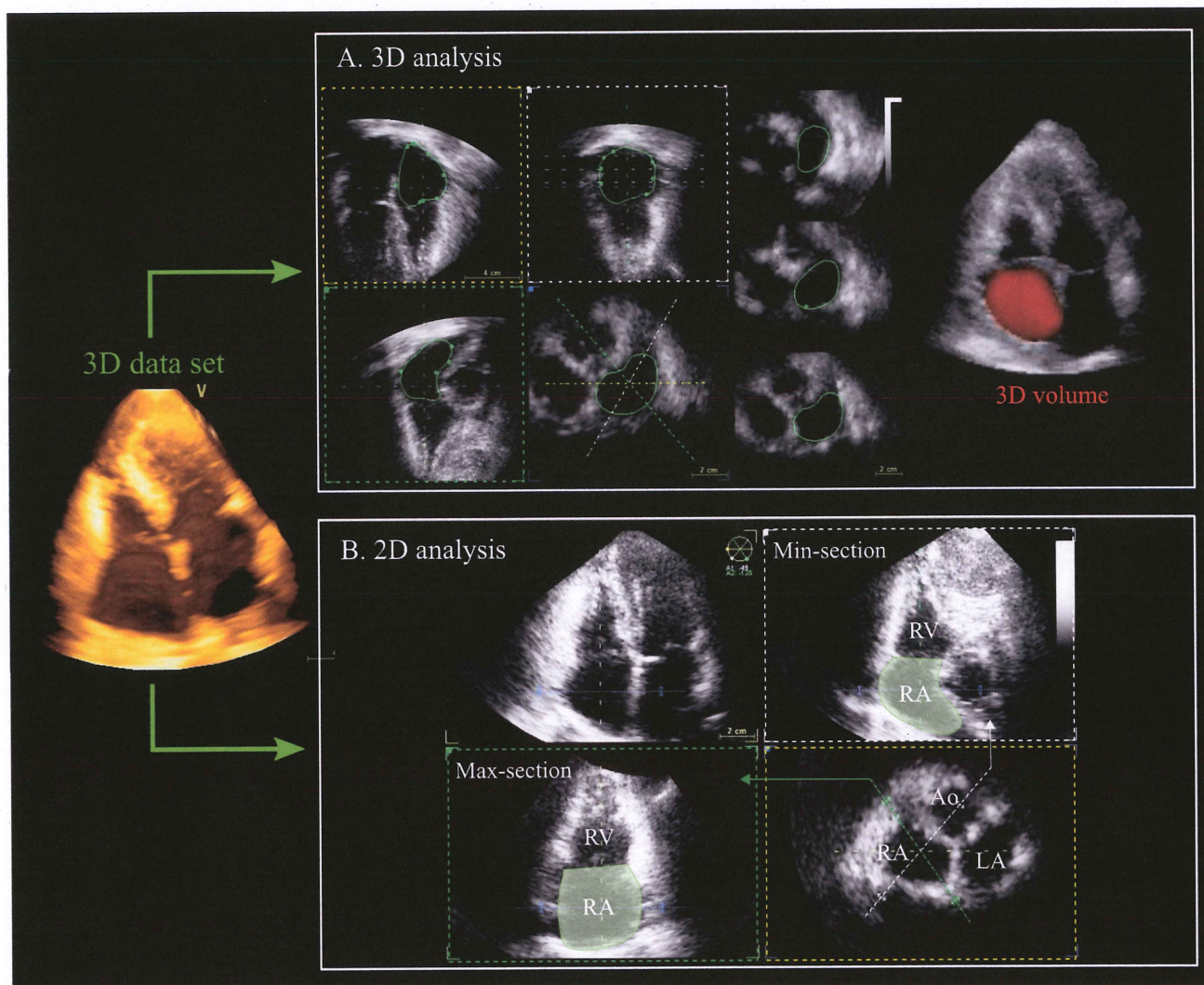
B. Postcapillary pulmonary hypertension



A：前毛細血管性肺高血圧症の血行動態。肺毛細血管前の肺血管病変や肺疾患などの原因により肺血管抵抗（PVR）が上昇し、平均肺動脈圧（mean PAP）の上昇をきたす。肺動脈圧の上昇は右室（RV）への圧負荷を上昇させ、右心不全へと導く。

B：後毛細血管性肺高血圧症の血行動態。左心不全や僧帽弁疾患などによる左室充満圧または左房圧（LAP）上昇といった肺毛細血管後の原因により肺静脈圧（PVP）が上昇し、その圧上昇が受動的に肺動脈まで伝搬する。前毛細血管性肺高血圧症と同様に肺動脈圧上昇は右心不全を引き起こす。

図2. 三次元データセットを用いた右房容積解析



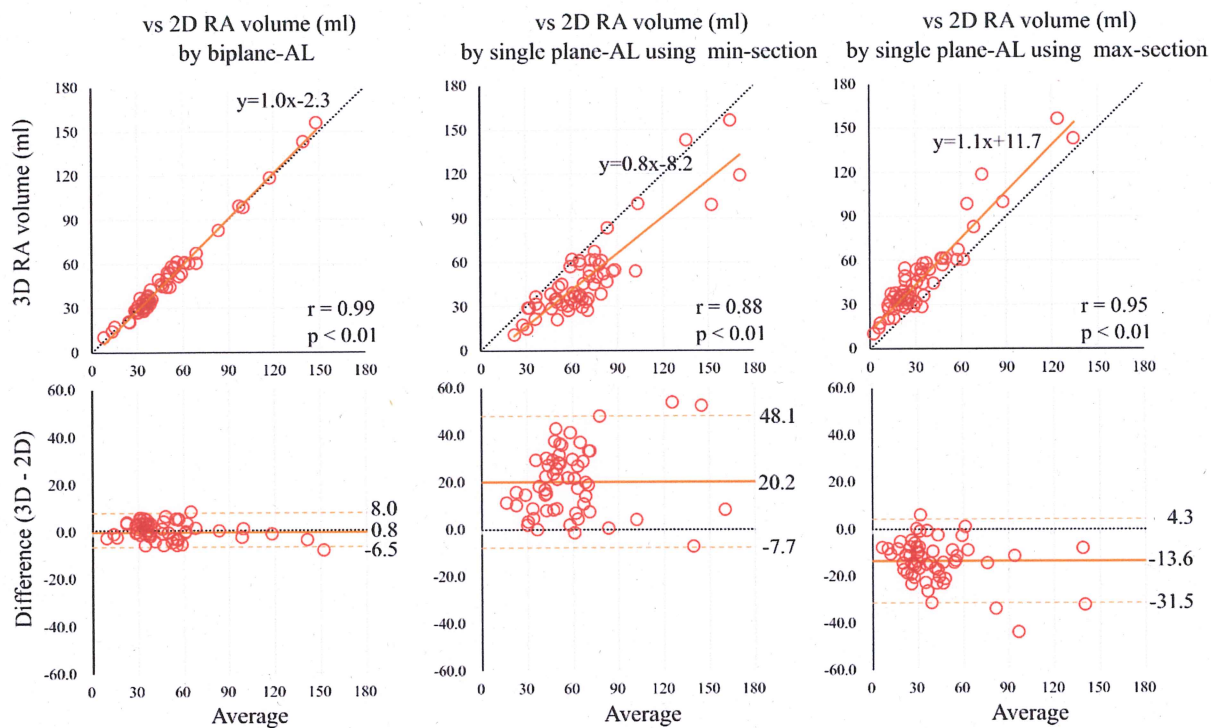
右房拡張期の右房容積を、取得した三次元データセットを用いて(A)三次元的計測および(B)仮定式を用いた断層法で計測した。

(A) 4D Auto LVQ を用いた三次元的解析方法を示す。右房中心を通るように解析の基準となる軸を合わせ、右房の最下点と最上点をプロットする。これにより自動的に右房心内膜面を認識し、右房容積が算出される。本来の右房心内膜から外れたポイントを認識していた場合は、そのポイントを手動にて修正した。

(B) 仮定式を用いた断層法での計測を示す。三次元データセットを **multiplanar reconstruction** にて展開し、大動脈を通り右房面積が最小となる断面 (B-白枠) と、右房面積が最大となる断面 (B-緑枠) を表示させた。この各1断面または2断面を用いて、**disk summation** 法もしくは **area-length** 法で右房容積を算出した。

図3. 三次元心エコー法と各計測条件での断層法の右房容積値の比較および Bland-Altman plot

A



B

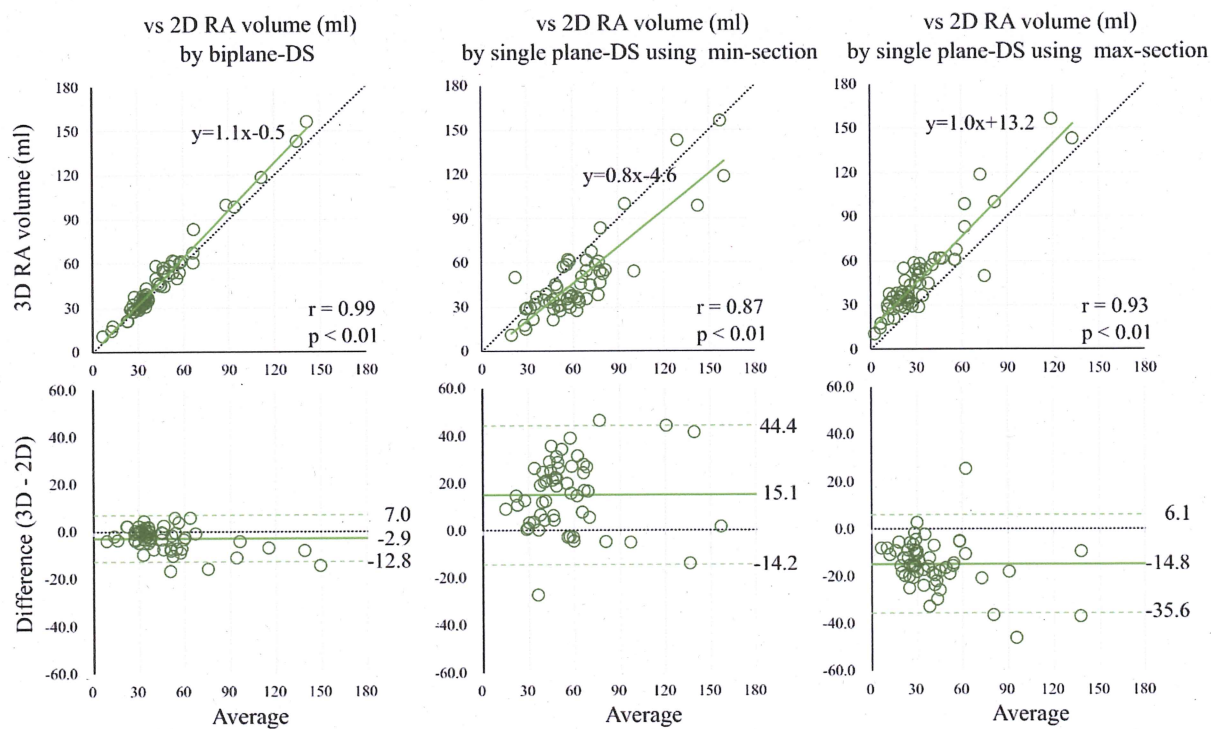
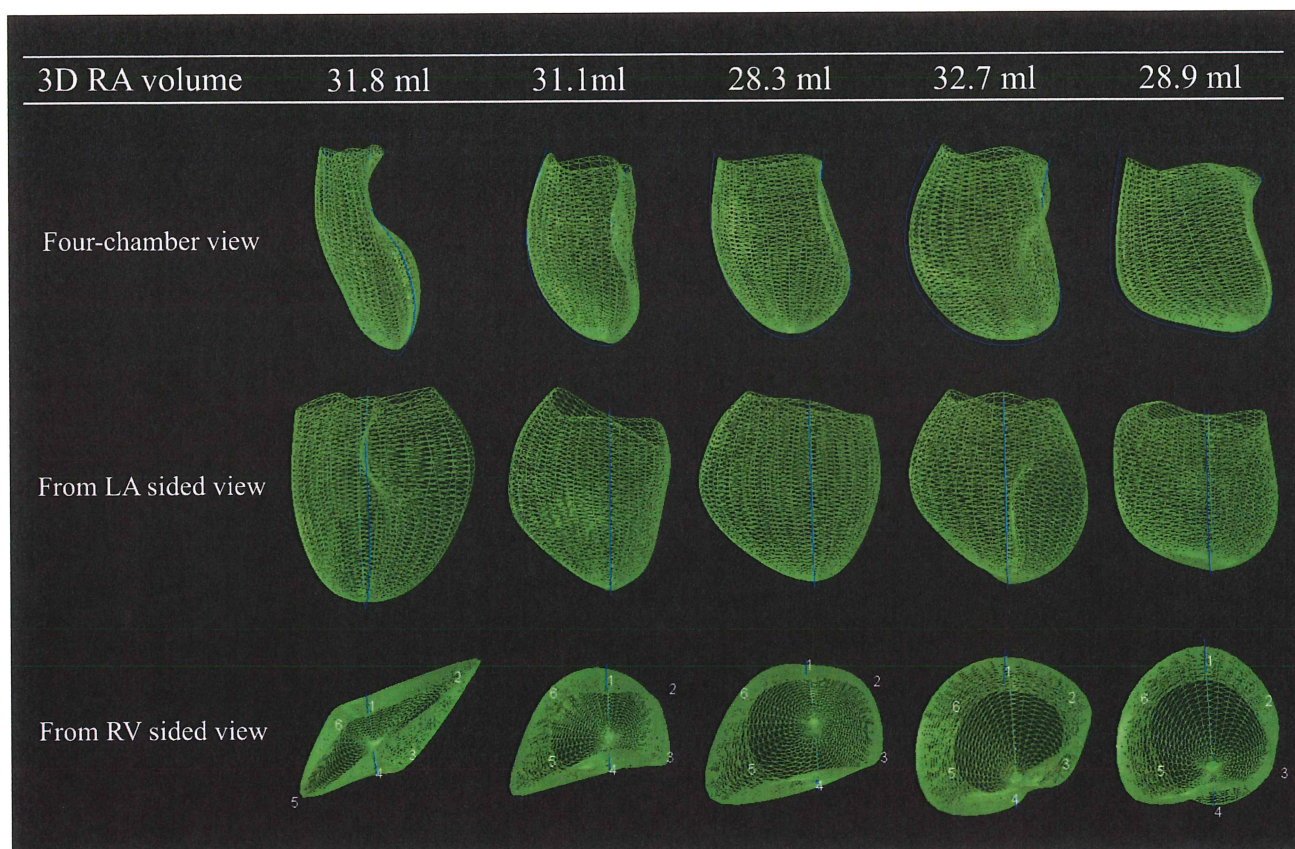


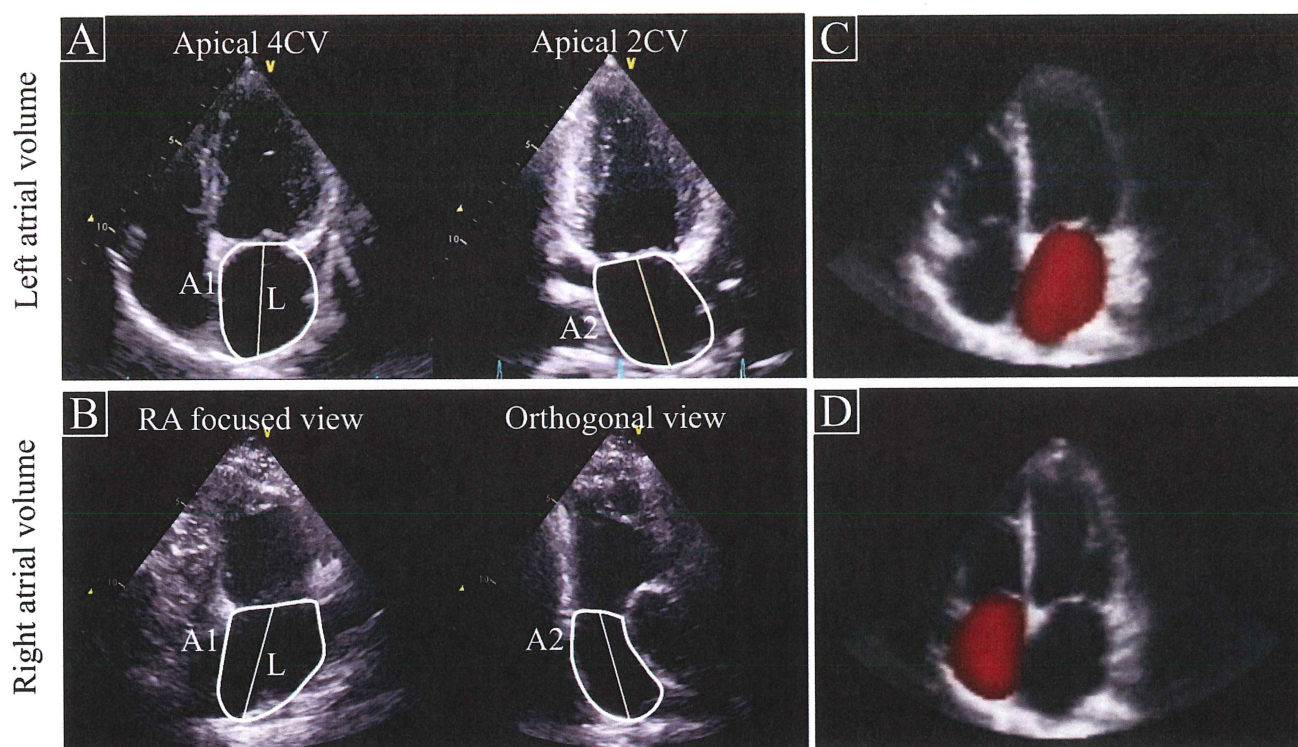
図 4. 右房容量と右房形態モデルの比較



（上段）心尖部四腔像から見た右房形態 （中段）左房側から見た右房形態 （下段）右室側から見た右房形態

右房容積は約 30 ml 前後で同程度であっても、右房形態は様々であることがわかった。

図 5. 左房容積および右房容積の計測方法



* Area-length technique: $\text{volume} = (8/3\pi) \cdot [(A1 \cdot A2) / L]$

A：断層法による左房容積計測。心尖部四腔像および二腔像のそれぞれにおいて左房の心内膜面をトレースし、左房の面積（A1、A2）および長径（L）を求める。Area-length 法により左房容積を算出する。

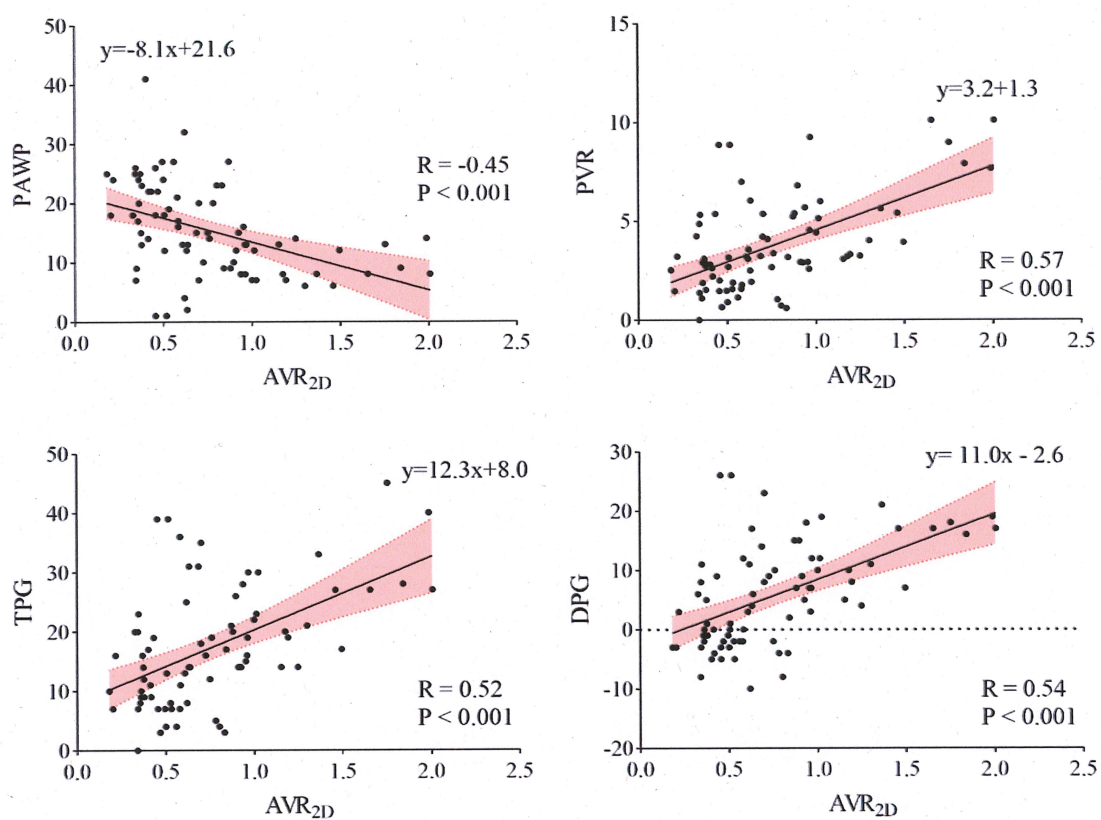
B：断層法による右房容積計測。右房にフォーカスをあてた心尖部像およびその直交断面のそれぞれにおいて右房の心内膜面をトレースし、右房の面積（A1、A2）および長径（L）を求める。Area-length 法により右房容積を算出する。

C：3D 心エコー図法による左房容積計測。三次元データ上の左房心内膜をトレースして容積を計測する。

D：3D 心エコー図法による右房容積計測。三次元データ上の右房心内膜をトレースして容積を計測する。

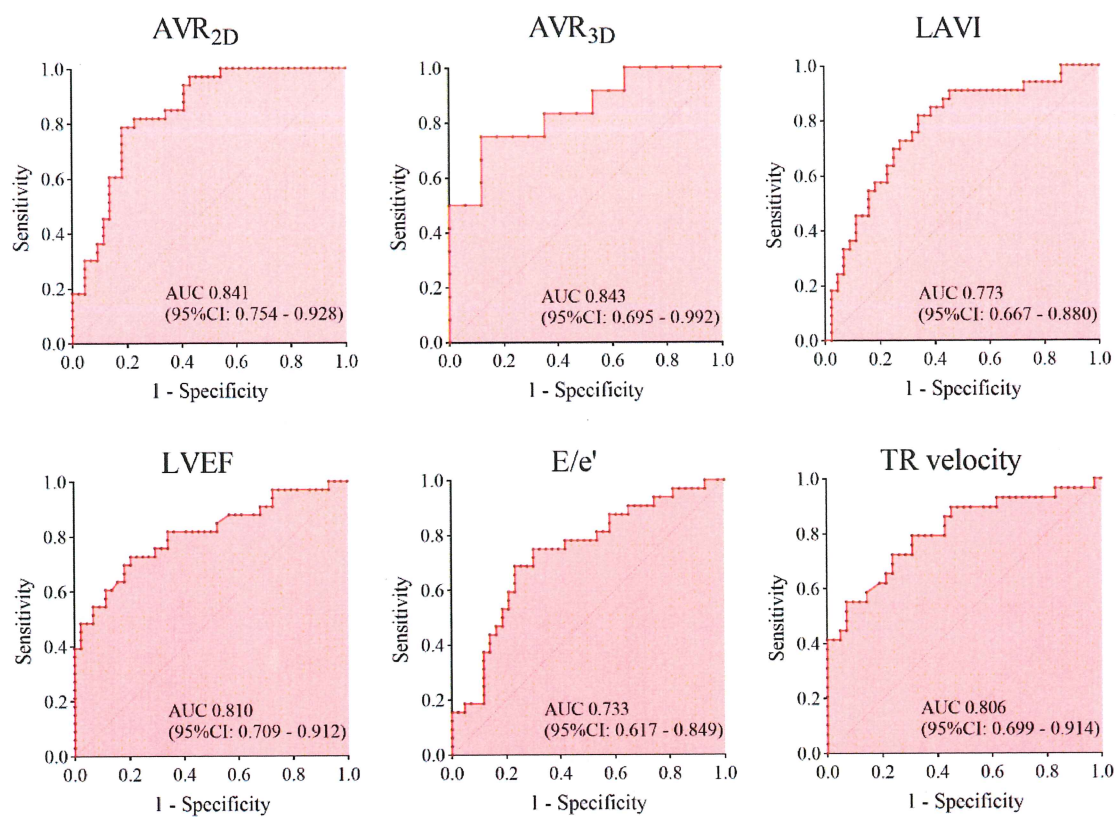
4CV：四腔像、2CV：二腔像、A1：四腔像の面積、A2：二腔像もしくは直交断面の面積、L：長径。

図 6. 血行動態指標と心房容積比の関連性



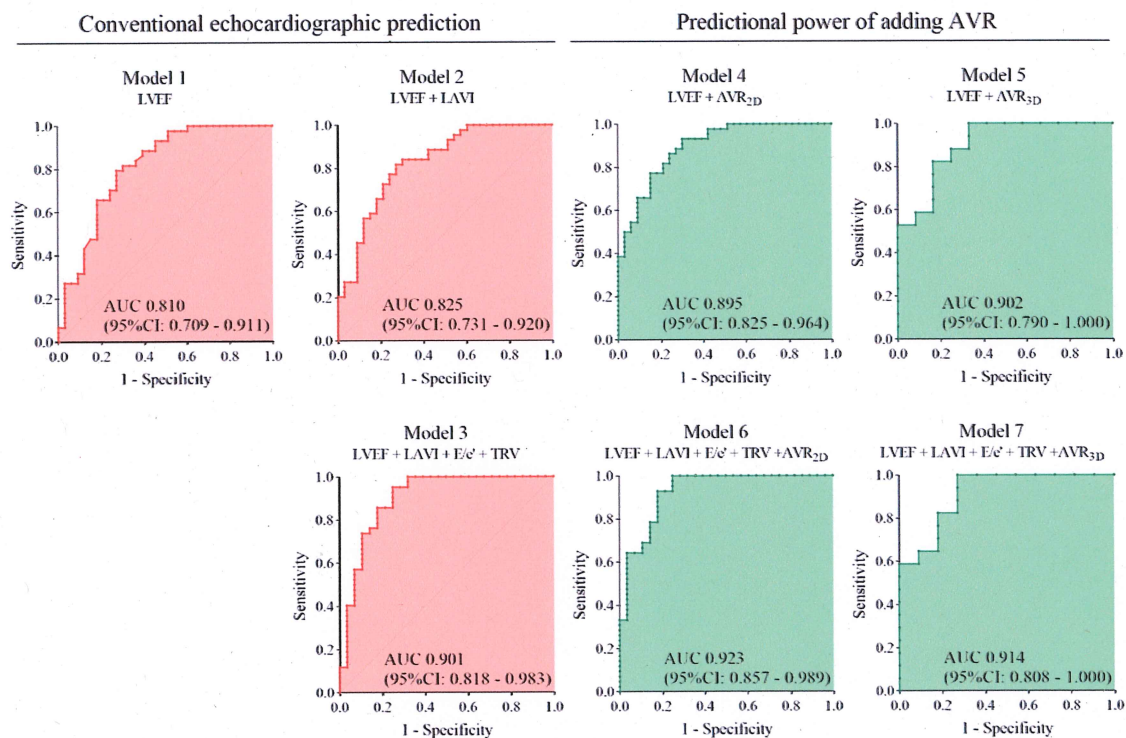
AVR, atrial volume ratio; DPG, diastolic pressure gradient; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; TPG, transpulmonary pressure gradient.

図 7. ROC 解析による前毛細血管性肺高血圧症と後毛細血管性肺高血圧症の鑑別能



AUC, area under the curve; AVR, atrial volume ratio; LAVI, left atrial volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; TR, tricuspid valve regurgitation.

図 8. 従来指標による予測モデルと心房容積比を追加した予測モデルの ROC 解析



AUC, area under the curve; AVR, atrial volume ratio; LAVI, left atrial volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; TR, tricuspid valve regurgitation.

表 1. 断層法での右房容積計測における各条件と仮定式

計測条件	容積算出の仮定式
Biplane area-length 法	$V = \frac{8}{3\pi} \left[\frac{(A1 \cdot A2)}{L} \right]$
Max-section を用いた single plane area-length 法	$V = \frac{8}{3\pi} \left[\frac{(A1)^2}{L} \right]$
Min-section を用いた single plane area-length 法	$V = \frac{8}{3\pi} \left[\frac{(A2)^2}{L} \right]$
Biplane disk summation 法	$V = \frac{\pi}{4} \sum_{i=1}^{20} a_i \cdot b_i \frac{L}{20}$
Max-section を用いた single plane disk summation 法	$V = \frac{\pi}{4} \sum_{i=1}^{20} a_i^2 \frac{L}{20}$
Min-section を用いた single plane disk summation 法	$V = \frac{\pi}{4} \sum_{i=1}^{20} b_i^2 \frac{L}{20}$
A1 : max-section の右房面積、A2 : min-section の右房面積、a : max-section の右房横径、b : min-section の右房横径、L : 右房長径、V : 右房容積	

表 2. 研究 1 における研究対象者の背景

	Mean±SD or N (%)
Age, years	68.2±13.3
Male, n (%)	44 (77)
Height, cm	163.1±9.2
Weight, kg	61.3±8.8
Systolic blood pressure, mmHg	142±21
Diastolic blood pressure, mmHg	75±12
Heart rate, bpm	68±16
Rhythm	
Normal sinus rhythm	50 (88)
Atrial fibrillation/flutter	7 (12)
Main diagnosis	
Normal heart	3 (5)
Ischemic heart disease	18 (32)
Cardiomyopathy	3 (5)
Valvular disease	3 (5)
Arrhythmia	11 (19)
Post cardiac surgery	5 (9)
Coronary artery bypass grafting	3 (5)
Aortic valve replacement	1 (2)
Intracardiac repair for tetralogy of Fallot	1 (2)
Lung disease	11 (19)
Lung cancer	4 (7)
Interstitial pneumonia	7 (12)
Other	3 (5)
Cardiac tumor	2 (4)
Bicuspid Aortic valve	1 (2)

表 3. 三次元心エコー図法で計測した右房容積と断層法で算出した右房容積の比較

RAV-3D, ml	RAV-2D, ml		P-value
48.3±28.3	Biplane AL method	49.0±27.2	0.12
	Single plane AL method		
	using max section	68.5±30.3	< 0.01
	using min section	34.6±25.4	< 0.01
	Biplane DS method	45.4±25.9	< 0.01
	Single plane DS method		
	using max section	63.4±29.3	< 0.01
	using min section	33.5±25.0	< 0.01

Data are presented as mean ± SD.

AL: area-length method, DS: disk summation method, RA: right atrium

表 4. 研究 2 における前毛細血管性肺高血圧症および後毛細血管性肺高血圧症の背景

	Overall (N=77)	Precapillary PH (N=44)	Postcapillary PH (N=33)	P-value
Demographics				
Age, years	65.4±13.2	66.2±11.9	64.4±14.9	0.56
Male, n (%)	53 (69)	29 (66)	24 (73)	0.52
Height, cm	162.3±8.7	161.1±7.7	163.8±9.8	0.18
Weight, kg	63.0±15.4	60.6±13.5	66.3±17.3	0.11
SBP, mmHg	133±24	136±24	129±22	0.11
DBP, mmHg	75±12	76±11	73±12	0.27
Heart rate, bpm	77±16	76±17	79±15	0.39
Nice classification				
Group 1, n (%)	5 (7)	3 (7)	2 (6)	0.89
Group 2, n (%)	29 (38)	5 (11)	24 (73)	< 0.001
Group 3, n (%)	36 (47)	29 (66)	7 (21)	< 0.001
Group 4, n (%)	6 (8)	6 (14)	0 (0)	0.03
Group 5, n (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0.38

Data are presented as mean ± SD.

DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

表 5. 右心カテーテル検査指標の比較

	Overall (N=77)	Precapillary PH (N=44)	Postcapillary PH (N=33)	P-value
Heart rate, bpm	74±14	70±13	79±13	0.001
Systolic PAP, mmHg	21.3±6.3	20.4±5.5	22.4±7.2	0.19
Diastolic PAP, mmHg	51.0±14.4	52.1±14.7	49.4±14.1	0.42
Mean PAP, mmHg	32.9±8.4	32.5±8.0	33.5±9.1	0.59
PCWP, mmHg	15.3±7.7	9.9±3.8	22.6±5.0	< 0.001
RAP, mmHg	6.1±4.8	4.6±3.2	8.0±5.8	0.002
CI, L/min/m ²	2.4±0.5	2.44±0.51	2.34±0.45	0.42
PVR, wood unit	3.9±2.3	4.87±2.32	2.51±1.52	< 0.001
TPG, mmHg	17.6±10.3	22.6±8.9	11.0±8.2	< 0.001
DPG, mmHg	5.9±8.6	10.5±6.8	-0.2±6.8	< 0.001

Data are presented as mean ± SD.

CI, cardiac index; DPG, diastolic pressure gradient; PAP, pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance, RAP, right atrial pressure; TPG, transpulmonary pressure gradient.

表 6. 心エコー図指標の比較

	Overall (N=77)	Precapillary PH (N=44)	Postcapillary PH (N=33)	P-value
LVIDd, mm	46.5±8.5	42.7±4.9	51.5±9.6	< 0.001
LVIDs, mm	33.3±11.1	28.0±5.1	40.4±12.8	< 0.001
LVEDV, ml	104.6±56.2	80.5±21.4	136.7±70.9	< 0.001
LVESV, ml	51.9±48.7	29.4±10.9	81.9±62.0	< 0.001
LVSV, ml	52.6±19.9	51.1±14.0	54.7±25.8	0.46
LVEF, %	56.4±15.5	63.9±7.2	46.5±18.0	< 0.001
LV mass index, g/m ²	107.3±39.1	93.0±30.2	126.3±41.9	< 0.001
LV eccentricity index	1.19±0.41	1.26±0.49	1.09±0.21	0.04
E, cm/s	70.5±26.3	63.1±21.7	80.5±28.8	0.004
A, cm/s	78.3±25.9	86.5±18.2	67.3±30.5	0.001
E/A	1.32±2.05	0.8±0.3	2.1±3.0	0.02
E', cm/s	5.3±2.2	5.7±2.4	4.8±1.7	0.06
E/e'	15.1±7.8	12.5±6.2	18.6±8.4	0.001
RVDd, mm	31.9±5.9	31.9±5.9	31.8±6.0	0.93
RVEDA, cm ²	14.9±3.3	15.8±3.5	13.8±2.6	0.01
IVC diameter, mm	17.6±5.3	16.8±4.8	18.7±5.8	0.11
TR velocity, m/s	3.3±0.7	3.6±0.5	2.9±0.6	< 0.001
LA area, cm ²	22.8±7.2	19.6±6.3	27.0±6.3	< 0.001
LAV _{2D} , ml	77.4±42.5	61.2±37.1	98.5±40.6	< 0.001
LAVI _{2D} , ml/m ²	45.1±22.8	37.1±22.2	55.3±19.6	< 0.001
RA area, cm ²	18.4±5.0	18.8±5.1	17.8±4.9	0.39
RAV _{2D} , ml	49.8±21.7	52.9±22.9	45.7±19.5	0.15
RAVI _{2D} , ml/m ²	29.4±13.0	32.1±14.5	25.8±9.6	0.10
Atrial volume ratio _{2D}	0.81±0.60	1.03±0.69	0.50±0.19	< 0.001
^a Atrial volume ratio _{3D}	1.06±0.83	1.37±0.93	0.61±0.33	0.01

^aPrecapillary PH (N=17); postcapillary PH (N=12).

Data are presented as mean ± SD.

IVC, inferior vena cava; LA, left atrium; LAV, left atrial volume; LAVI, left atrial volume index; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESV, left ventricular end-systolic volume; LVIDd, left ventricular internal dimension in diastole; LVIDs, left ventricular internal dimension in systole; LVSV, left ventricular stroke volume; PH, pulmonary hypertension; RA, right atrial, RAV, right atrial volume; RAVI, right atrial volume index; RVDd, right ventricular dimension in diastole; RVEDA, right ventricular end-diastolic area; TR, tricuspid valve regurgitation.

表 7. 多変量ロジスティックス解析による前毛細血管性肺高血圧症および後毛細血管性肺高血圧症の鑑別指標の推定

	Odds ratio	95% CI	P-value
Model A			
AVR _{2D} , per 0.1 unit	0.64	0.45 - 0.91	0.01
LVEF, per %	0.89	0.81 - 0.98	0.01
E/e', per unit	1.05	0.93 - 1.19	0.46
LAVI, per ml/m ²	1.00	0.94 - 1.07	0.91
LVIDd, per mm	0.95	0.81 - 1.12	0.57
LVMI, per g/m ²	0.99	0.97 - 1.02	0.65
LVEI, per 0.1 unit	1.14	0.85 - 1.54	0.38
RVEDA, per cm ² /m ²	0.85	0.63 - 1.14	0.28
Model B			
AVR _{2D} , per 0.1 unit	0.62	0.41 - 0.92	0.02
LVEF, per %	0.87	0.76 - 0.99	0.03
E/e', per unit	1.05	0.89 - 1.23	0.57
LAVI, per ml/m ²	1.00	0.94 - 1.07	0.92
LVIDd, per mm	0.90	0.72 - 1.13	0.37
LVMI, per g/m ²	0.98	0.94 - 1.01	0.19
TRV, per m/s	0.13	0.03 - 0.63	0.01

AVR, atrial volume ratio; LAVI, left atrial volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEI, left ventricular eccentricity index; LVIDd, left ventricular internal dimension in diastole; LVMI, left ventricular mass index; RVEDA, right ventricular end-diastolic volume; TRV, tricuspid valve regurgitation velocity.

表 8. 従来指標による予想モデルと心房容積比を追加した予想モデルの比較

	AUC (95% CI)		P-value
Conventional parameters			
Model 1 (LVEF)	0.810 (0.709 - 0.911)		
Model 2 (LVEF + LAVI)	0.825 (0.731 - 0.920)	vs Model 1	0.061
Model 3 (LVEF + E/e' + TRV + LAVI)	0.901 (0.818 - 0.983)	vs Model 1	0.001
Adding AVR			
Model 4 (LVEF + AVR _{2D})	0.895 (0.825 - 0.964)	vs Model 1	< 0.001
Model 5 (LVEF + AVR _{3D})	0.902 (0.790 - 1.000)	vs Model 1	0.037
Model 6 (LVEF + E/e' + TRV + LAVI + AVR _{2D})	0.923 (0.857 - 0.989)	vs Model 3	0.007
Model 7 (LVEF + E/e' + TRV + LAVI + AVR _{3D})	0.914 (0.808 - 1.000)	vs Model 3	0.932

AVR, atrial volume ratio; LAVI, left atrial volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; TRV, tricuspid valve regurgitation velocity.

11. 業績目録

学術論文

1. 齊藤 央, 加藤 真吾, 田中 亜由美, 石川 貴子, 中込 こず恵, 齊藤 紀隆, 中村 満美子, 仲地 達哉, 福井 和樹: 右房容積計測における 2 次元心エコー法の最適条件の検討－3 次元心エコー法との比較－. 超音波検査技術 2018; 43(2): 133-46.
2. Kato S, Saito N, Nakachi T, Fukui K, Iwasawa T, Taguri M, Kosuge M, Kimura K, Tamura K. Reply: Importance of resting coronary blood flow as the main determinant of coronary flow reserve. J Am Coll Cardiol 2017;70(22):2839-40.
3. Saito N, Kato S, Saito N, Nakachi T, Fukui K, Kosuge M, Kimura K. Distinction Between Precapillary and Postcapillary Pulmonary Hypertension by the Atrial Volume Ratio on Transthoracic Echocardiography. J Ultrasound Med 2018;37(4):891-6.
4. Kato S, Saito N, Nakachi T, Fukui K, Iwasawa T, Taguri M, Kosuge M, Kimura K. Stress Perfusion Coronary Flow Reserve Versus Cardiac Magnetic Resonance for Known or Suspected CAD. J Am Coll Cardiol 2017; 70(7): 869-79.
5. Saito N, Kato S, Saito N, Nakachi T, Fukui K, Iwasawa T, Kosuge M, Kimura K: A case of complete double aortic arch visualized by transthoracic echocardiography. Echocardiography 2017;34(8):1257-9.
6. Nakachi T, Kato S, Kirigaya H, Iinuma N, Fukui K, Saito N, Iwasawa T, Kosuge M, Kimura K, Tamura K: Prediction of functional recovery after percutaneous coronary revascularization for chronic total occlusion using late gadolinium enhanced magnetic resonance imaging. J Cardiol 2017;69(6):836-42.
7. 齊藤 央, 加藤 真吾, 田中 亜由美, 石川 貴子, 中込 こず恵, 齊藤 紀隆, 中村 満美子, 福井 和樹: Fragmented QRS 陽性の冠動脈疾患症例における 2D スペックルトラッキングエコー法の左室心筋ストレインを用いた心筋障害検出－遅延造影 MRI を用いた検討－. 超音波検査技術 2016;41 (3): 239-50.
8. Kato S, Saito N, Kirigaya H, Gytoku D, Iinuma N, Kusakawa Y, Iguchi K, Nakachi T, Fukui K, Futaki M, Iwasawa T, Taguri M, Kimura K, Umemura S: Incremental prognostic value of the SYNTAX score to late gadolinium-enhanced magnetic resonance images for patients with stable coronary artery disease. Heart Vessels 2016;31(6):871-80.
9. Kato S, Saito N, Kirigaya H, Gytoku D, Iinuma N, Kusakawa Y, Iguchi K, Nakachi T, Fukui K, Futaki M, Iwasawa T, Kimura K, Umemura S: Impairment of coronary flow reserve evaluated by phase contrast cine-magnetic resonance imaging in patients with heart failure with preserved ejection fraction. J Am Heart Assoc 2016;5(2):e002649.
10. Kato S, Saito N, Kirigaya H, Gytoku D, Iinuma N, Kusakawa Y, Iguchi K, Nakachi T, Fukui K, Futaki M, Iwasawa T, Taguri M, Kimura K, Uemura S: Prognostic significance of quantitative assessment of focal myocardial fibrosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Int J Cardiol 2015;191:314-9.

学会発表（国際学会）

1. Saito N, Kato S, Asahina N, Iinuma N, Minegishi S, Kamimura D, Nakachi T, Fukui K, Kosuge M, Kimura K, Tamura K. Impact of Myocardial Extracellular Volume Assessed by Cardiac Magnetic Resonance T1 Mapping on Systolic and Diastolic Function of the Heart. American college of cardiology 2018 67th Annual Scientific Session & Expo. Orlando, USA, 2018 (2018/3/10-12).
2. Saito N, Kato S, Tanaka A, Ishikawa T, Nakagomi K, Saito N, Nakamura M, Fukui K. Prognostic significance of right/left atrial volume ratio by echocardiography in interstitial lung disease patients with pulmonary hypertension. The 32nd World Congress of the International Federation of Biomedical Laboratory Science, Hyogo, Japan, 2016 (2016/8/31-9/4).
3. Saito N, Kato S, Ishikawa T, Nakagomi K, Saito N, Nakamura M, Fukui K. Distinction between pre- and post-capillary pulmonary hypertension by the ratio of right atrial size to left atrial size using 2D echocardiography. The 4th annual scientific sessions of the Asian-Pacific Association of Echocardiography, Osaka, Japan, 2016 (2016/4/22-23).
4. Saito N, Kato S, Kirigaya H, Gytoku N, Yamada N, Iinuma N, Kusakawa Y, Miki Y, Nakachi T, Fukui K, Kimura K, Umemura S. Relationship of myocardial strain by 2D speckle tracking echocardiography and coronary flow reserve by magnetic resonance imaging in patients with heart failure with preserved ejection fraction. American Heart Association Scientific Sessions 2014), Chicago, USA, 2014 (2014/11/15-19).

学会発表（国内学会）

1. 齊藤央, 河合駿, 市川泰広, 小野晋, 金基成, 柳貞光, 上田秀明. 拡張型心筋症の件か観察中に合併した収縮性心膜炎に伴う蛋白漏出性胃腸症の 1 例 -心エコー図による右房機能の経過-. 第 57 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 奈良, 2021 (2021/7/9-7/11).
2. 齊藤央, 芝田梨恵, 白木沙紀, 戸田理恵子, 小野晋, 柳貞光, 上田秀明. Fontan 手術後における房室弁輪形態の解析－中間報告－. 第 46 回日本超音波検査学会学術集会, 愛知, 2021 (2021/5/8-5/9).
3. 齊藤央, 芝田梨恵, 白木沙紀, 戸田理恵子, 小野晋, 柳貞光, 上田秀明. 右室容量負荷症例におけるふいご様運動が右室機能に与える影響. 第 32 回日本心エコー図学会学術集会, 埼玉, 2021 (2021/4/23-4/25).
4. 齊藤央, 芝田梨恵, 戸田理恵子, 田村義輝, 杉山隆朗, 野木森宣嗣, 加藤昭生, 若宮卓也, 小野晋, 金基成, 柳貞光, 上田秀明. 小児右室容量負荷症例における右室 deformation と収縮パフォーマンスの関連性. 第 30 回日本心エコー図学会学術集会, 長野, 2019 (2019/5/10-12).
5. 齊藤央, 加藤真吾, 戸田理恵子, 齊藤紀隆. 肺高血圧を伴う急性心不全治療と肺血管抵抗の関連性. 日本超音波検査学会関東甲信越地方会 第 38 回地方会学術集会. 東京 2018 (2018/9/23).
6. 齊藤央, 加藤真吾, 高橋愛美, 田中亜由美, 中込こず恵, 齊藤紀隆, 中村満美子, 福井和樹. 心細胞外容積分画と左室捻転運動の関連性. 第 43 回日本超音波検査学会学術集会. 大阪, (2018/6/1-3).
7. 齊藤央, 加藤真吾, 高橋愛美, 加藤由妃恵, 田中亜由美, 難波郁子, 中込こず恵, 齊藤紀隆.

- Heart failure preserved ejection fraction における fragmented QRS と心筋線維化の関連性. 第 67 回日本医学検査学会. 静岡, (2018/5/12-13).
8. 町田淳, 齊藤央, 田島正輝, 片山典子, 中村満美子. 左室肥大症例における心負荷動態および腎機能障害が血漿 BNP 値に与える影響. 第 54 回日臨技関甲信支部・首都圏支部医学検査学会, 埼玉, 2017 (2017/10/28-29).
 9. 齊藤央, 加藤真吾, 田中亜由美, 石川貴子, 中込こず恵, 斎藤紀隆, 仲地達也, 福井和樹. 2D 法での右房容積計測における最適条件の検討ー3D 法との比較ー. 第 42 回日本超音波検査学会学術集会, 福岡, (2017/6/16-18).
 10. 齊藤央, 加藤真吾, 斎藤紀隆, 仲地達也, 福井和樹, 木村一雄. 大動脈弁閉鎖不全に伴う左室拡大症例における乳頭筋間距離短縮率と僧帽弁逆流重症度の関連. 第 28 回日本心エコー図学会学術集会, 愛知, 2017 (2017/4/21-23).
 11. 齊藤央, 芝田梨恵, 加藤由妃恵, 田中亜由美, 石川貴子, 中込こず恵, 斎藤紀隆, 中村満美子. 右房/左房容積比を用いた pre-capillary PH と post-capillary PH の鑑別ー肺高血圧を伴う間質性肺疾患症例における検討ー. 第 65 回日本医学検査学会, 兵庫, 2016 (2016/9/3-4).
 12. 齊藤央, 加藤真吾, 石川貴子, 中込こず恵, 斎藤紀隆, 中村満美子, 福井和樹. 左室内腫瘍の精査時に発見された完全型重複大動脈弓の 1 例. 第 41 回日本超音波検査学会学術集会, 宮城, 2016 (2016/6/10-12).
 13. 齊藤央, 加藤真吾, 石川貴子, 中込こず恵, 斎藤紀隆, 中村満美子, 福井和樹. 左室心筋ストレーンを用いた fQRS 陽性症例における心筋障害検出. 第 40 回日本超音波検査学会学術集会, 神奈川, 2015 (2015/5/15-17).
 14. 齊藤央, 加藤真吾, 桐ヶ谷英邦, 行徳大紀, 山田なお, 飯沼直紀, 草川由佳, 井口公平, 三樹裕子, 仲地達哉, 福井和樹, 木村一雄. HFpEF における左室心筋ストレーンと左室心筋微小循環の関連性: MRI の冠静脈洞 coronary flow reserve による検討. 第 26 回日本心エコー図学会学術集会, 福岡, 2015 (2015/3/26-28).
 15. 齊藤央, 石川貴子, 中込こず恵, 斎藤紀隆. 三尖弁中隔尖付着部の中隔壁厚増加率を検討した Ebstein 奇形の 6 例. 第 29 回日本超音波検査学会関東甲信越地方会学術集会, 埼玉, 2015 (2015/3/8).
 16. Shingo Kato, Naka Saito, Satoshi Umemura: Incremental Prognostic Value of Late Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging on SYNTAX Score in Patients with Stable Coronary Artery Disease. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, 2014 (2014/3/21-23).
 17. 齊藤央, 加藤真吾, 斎藤紀隆, 桐ヶ谷英邦, 行徳大紀, 飯沼直紀, 草川由佳, 井口公平, 仲地達哉, 福井和樹, 木村一雄, 梅村敏. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) 患者における遅延造影 MRI の予後予測に関する有用性の検討. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 東京, 2014 (2014/3/21-23).
 18. 斎藤 紀隆, 加藤 真吾, 齊藤 央, 石井 なお, 草川 由佳, 古賀 将史, 草間 郁好, 仲地 達哉, 中川 毅, 福井 和樹. 心不全患者における右室心筋ストレーン評価: 心臓 MRI と右心カテーテル検査との比較. 第 24 回日本心エコー図学会学術集会, 東京, 2013 (2013/4/25-27).

19. 齊藤央, 加藤真吾, 齋藤紀隆, 石井なお, 草川由佳, 古賀将史, 草間郁好, 仲地達哉, 中川敦, 福井和樹: 2D スペックルトラッキングエコー法による左室心筋ストレイン評価: ATP 負荷心筋血流 MRI および遅延造影 MRI との比較. 第 24 回日本心エコー図学会学術集会, 東京, 2013 (2013/4/25-27).