HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心不全患者における診断精度の向上および新規予後指標に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	多田, 篤司
Description	配架番号：2725
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14961号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85831
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TADA_Atsushi_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏名　多田　篤司

学位論文題名

心不全患者における診断精度の向上および新規予後指標に関する研究

（Study on improvement of diagnostic accuracy and novel prognostic indicator in patients with heart failure）

【緒言】　心不全は、「心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される。心不全患者は入退院を繰り返し、最終的に死に至る臨床経過を辿ることが多い。心不全患者の予後改善には正確な診断および適切な治療介入が重要になるが容易ではない。本研究では心不全における診断と予後指標に着目して検討を行った。

第一章

【背景と目的】　心不全患者の約半数は左室駆出率（left ventricular ejection fraction; LVEF）が保たれている心不全（heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF）であり、心不全患者に占める割合は年々増加している。HFpEF の標準的な診断法は、１）心不全症状、２）LVEF が 50%以上、３）心エコー検査または心臓カテーテル検査で認める左室拡張機能障害、に基づいて行われるが、正確な診断は比較的困難である。そのため、最近欧米から H_2FPEF スコアや HFA-PEFF スコアに代表される HFpEF 診断スコアが提唱された。しかしながら、これまで欧米で行われた診断スコアの外的妥当性に関する研究は慢性心不全患者を対象としており、HFpEF の診断精度に関して確実性を欠いていた。さらに、アジア人における HFpEF 診断スコアの外的妥当性に関する報告も非常に少ない。本研究の目的は日本人 HFpEF 患者における、欧米から報告された HFpEF 診断スコアの外的妥当性を検証することである。

【対象と方法】　2012 年 11 月から 2015 年 3 月の間に本邦における駆出率が保たれた心不全の実態に関する多施設研究（JASPER study）に前向きに登録された連続 535 症例の非代償性 HFpEF 患者のうち、退院時に H_2FPEF スコアと HFA-PEFF スコアが算出可能であった症例を HFpEF 群とした（194 例）。また、2012 年 11 月から 2020 年 12 月の間に呼吸困難の原因精査のために北海道大学病院で経胸壁心エコー検査を受けた連続 322 症例のうち、心不全が否定された症例を非 HFpEF 群とした（178 例）。両群の H2FPEF スコア（0-9 点）と HFA-PEFF スコア（0-6 点）を算出し、各スコアの感度、特異性、陽性的中率、陰性的中率を、以下の２アプローチで算出した（①除外診断アプローチ：高可能性か中可能性に該当した場合を HFpEF と診断。②確定診断アプローチ：高可能性に該当した場合のみを HFpEF と診断）。また、各スコアの診断精度を受信者動作特性（receiver operating characteristic; ROC）解析により曲線下面積（area under the curve; AUC）を算出することで比較検討した。

【結果】　HFpEF 群と非 HFpEF 群におけるスコアの分布は、両スコアにおいてそれぞれ有意に異なっていた（$P < 0.001$）。H_2FPEF スコアにおいては、全患者の 86 例（23%）が高可能性（6-9 点）、84 例（23%）が低可能性（0-1 点）であった。H_2FPEF スコアのカットオフ値が 6 点以上では、特異度 97%、陽性的中率 94%で HFpEF の確定診断、1 点以下では、感度 97%、陰性的中率 93%で除外診断が可能であった。一方、HFA-PEFF スコアにおいては、全患者の 155 例（42%）が高可能性（5-6 点）、19 例（5%）が低可能性（0-1 点）であった。HFA-PEFF スコアのカットオフ値が 5 点以上では、特異度 84%、陽性的中率 82%で HFpEF の確定診断、1 点以下では、感度 99%、陰性的中率 89%で除外診断が可能であった。H_2FPEF スコアおよび HFA-PEFF スコアの診断精度は、ROC 曲線の AUC でそれぞれ 0.89（95%信頼区間 0.86-0.93）および 0.82（95%信頼区間 0.78-0.86）であった（$P = 0.004$）。

【考察】　本研究では、日本人 HFpEF 患者における H_2FPEF スコアおよび HFA-PEFF スコアが良好な診断感度ならびに特異度を有していることを明らかにした。さらに、H_2FPEF スコアは、HFA-PEFF スコアよりも診断精度が有意に優れていた。この結果から、スコア計算が比較的容易な H_2FPEF スコアを用いることで、日本人患者で HFpEF を疑った際、迅速なスクリーニングを行うことが可能になると考えられた。本研究における HFA-PEFF スコアの AUC は 0.82 であり、欧米人の集団で行われた外的妥当性の検証研究で示された診断能（AUC, 0.90）と比較してやや劣っていた。この結果は、各サブスコアの診断能に起因すると考えられた。実際に本研究における機能的スコアの診断能は低かった（AUC, 0.54）が、欧米人の外的妥当性の検証研究においても、同程度に低い（AUC, 0.56）ことが示されており、機能的スコアの評価項目には改善の余地があることが示唆された。一方で、本研究の形態的スコアは AUC 0.73 と、既報の検証研究（AUC, 0.79）より診断能がやや劣っていた。本研究の強みは、HFpEF 群の全患者が急性非代償性心不全の診断で入院しており、HFpEF 診断の確実性が担保されていること

が挙げられる。本研究の限界として、比較的少数例での検討であること、HFpEF 群と非 HFpEF 群はそれぞれ心不全の診断を受けた患者と受けていない患者で構成されており、実際の診断プロセスとやや乖離が生じた集団を用いての検討であること、両群において除外例が比較的多く、選択バイアスが生じている可能性などが挙げられる。

【結論】　本研究では、日本人 HFpEF 患者おいて、HFpEF 診断スコアの感度および特異度は良好であり、H_2FPEF スコアは HFA-PEFF スコアよりも診断精度が有意に優れていることが示された。

第二章

【背景と目的】　世界的な高齢化と並行して、心不全の有病率と発症率は増加の一途を辿っている。院内肺炎（hospital-acquired pneumonia; HAP）は、高齢の患者や複数の合併症を有する患者における不良な臨床転帰との関連が報告されている。HAP は、入院時に気管挿管による治療を受けていない患者において、入院から 48 時間以上経過した後に発症する感染因子による肺実質の炎症状態と定義される。新規発症の肺炎が、心血管疾患を有する患者の予後と関連していることが知られている。しかしながら、急性心不全で入院した患者における HAP の発症率、発症要因、および予後への影響については、十分に検証されていない。本研究の目的は、急性心不全患者における HAP の発症率と短期および長期の予後への影響、ならびに入院中の HAP 発症に関連する因子を検討することである。

【対象と方法】　本研究は、2013 年 1 月から 2016 年 5 月の間に国立循環器病研究センターにおいて行われた、単施設の前向き観察研究である NaDEF 研究に登録された急性心不全で入院した症例を対象とした。登録された連続 850 症例のうち、急性冠症候群 38 例と退院後の予後情報が得られなかった 36 例を除外し、最終的に 776 例を解析対象とした。HAP を発症した 69 例を HAP 発症群、発症しなかった 717 例を非 HAP 発症群と定義した。HAP の臨床診断は米国胸部学会のガイドラインに基づいて行った。入院中および退院後に発生した臨床アウトカムを個別に評価し、短期および長期の主要評価項目に対する HAP の影響を評価した。院内イベントに関する主要評価項目は全死亡ならびに心不全増悪とし、退院後の主要評価項目は全死亡とした。

【結果】　患者背景としては、平均年齢 75±12 歳、男性 467 例（60%）であった。入院中に 59 例（8%）が HAP を発症した。また、入院中の心不全増悪は 60 例、院内死亡は 14 例に発生した。HAP 発症群は非 HAP 発症群よりも有意に入院期間が長かった（中央値 27 日 vs 20 日、$P = 0.003$）。 また、HAP 発症群は、非 HAP 発症群よりも有意に院内死亡率が高く（12% vs 1%、$P < 0.001$）、心不全増悪も多かった（28% vs 7%、$P < 0.001$）。退院時の生存患者において、中央値 741（四分位範囲 422-1000）日の追跡期間で HAP 発症群は非 HAP 発症群よりも有意に全死亡が多く発生していた（ログランク検定 $P < 0.001$）。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析において、HAP 発症は退院後の全死亡と有意かつ独立して関連していた（ハザード比 1.86、95%信頼区間 1.08-3.19）。さらに、多変量ロジスティック回帰分析により、高齢、男性、白血球数、CRP 値が HAP 発症と独立して関連していた。

【考察】　本研究では、急性心不全患者における院内肺炎の発症が、入院中の短期予後のみならず退院後の長期予後と関連していることを示した。さらに、急性心不全の入院患者において、HAP の発症率は約 8%であり、高齢、男性、入院時の白血球数、および CRP 値は、HAP 発症と独立して関連していることが示された。これらの要因は虚弱体質（フレイル）と関連していると考えられる。フレイルを有する患者は、嚥下機能の低下による誤嚥性肺炎が生じやすく、このような特徴を有する急性心不全患者では、HAP 発症を予防するための介入を検討するべきである。HAP を発症した患者は、短期予後が悪いことが明らかになった。重度の感染症により生じる敗血症は、不適切な免疫反応や炎症反応によって心仕事量を増加させ、全身循環に悪影響を及ぼすことが知られている。また、冠動脈プラークの不安定化等が生じ、心筋虚血が促進される。これらの機序により心不全増悪が生じ、院内死亡率を上昇させる可能性がある。HAP 発症は退院後の全死亡と独立して関連していることが明らかになった。肺炎は、治癒後も炎症状態が持続することで、心血管疾患の進行に寄与することが報告されている。また、肺炎治癒後の患者では、凝固マーカーの上昇を認めることが多く、D-ダイマー高値が心血管死亡の増加に関連していることも報告されている。したがって、肺炎により惹起された慢性炎症状態や凝固亢進状態が、心血管イベント発症のリスクを高めている可能性がある。本研究の限界として、単施設かつ少数例での検討であること、そして抗生剤や院内アンチバイオグラムなど HAP の発症や転帰に影響を及ぼす可能性のある情報が不明である点などが挙げられる。

【結論】　急性心不全で入院中の患者における院内肺炎の発症は、入院中の短期予後のみならず退院後の長期予後と関連しており、HAP の予防的介入および早期スクリーニングの重要性が示唆された。