



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14961
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86156
Type	doctoral thesis
File Information	TADA_Atsumushi.pdf



学 位 論 文

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)

2022 年 3 月

北 海 道 大 学

多 田 篤 司

学 位 論 文

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)

2022 年 3 月

北 海 道 大 学

多 田 篤 司

目次

Page No.

発表論文目録及び学会発表目録	1
要旨	2
略語表	7
研究全体の緒言	8
第一章	10
1. 緒言	10
2. 研究方法	13
3. 結果	19
4. 考察	30
5. 総括及び結論	34
第二章	35
1. 緒言	35
2. 研究方法	37
3. 結果	40
4. 考察	47
5. 総括及び結論	49
本研究全体の総括及び結論	50
謝辞	51
COI (conflicts of interest) 開示	52
引用文献	53

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

Atsushi Tada, Toshiyuki Nagai, Kazunori Omote, Hiroyuki Iwano, Shingo Tsujinaga, Kiwamu Kamiya, Takao Konishi, Takuma Sato, Hirokazu Komoriyama, Yuta Kobayashi, Sakae Takenaka, Yoshifumi Mizuguchi, Tomoya Sato, Kazuhiro Yamamoto, Tsutomu Yoshikawa, Yoshihiko Saito, and Toshihisa Anzai.

Performance of the H₂FPEF and the HFA-PEFF scores for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in Japanese patients: A report from the Japanese multicenter registry
International Journal of Cardiology 2021 Aug; 342: 43-48. (5-Year IF 4.240)

Atsushi Tada, Kazunori Omote, Toshiyuki Nagai, Yasuyuki Honda, Hiroki Nakano, Satoshi Honda, Naotsugu Iwakami, Yasuhiro Hamatani, Michikazu Nakai, Kunihiro Nishimura, Yasuhide Asaumi, Takeshi Aiba, Teruo Noguchi, Kengo Kusano, Hiroyuki Yokoyama, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, and Toshihisa Anzai.

Prevalence, Determinants, and Prognostic Significance of Hospital Acquired Pneumonia in Patients with Acute Heart Failure
Journal of Clinical Medicine 2020 July; 9: 2219E. (5-Year IF 4.566)

本研究の一部は以下の学会に発表した

Atsushi Tada, Toshiyuki Nagai, Kazunori Omote, Shingo Tsujinaga, Kiwamu Kamiya, Takao Konishi, Takuma Sato, Hirokazu Komoriyama, Yuta Kobayashi, Sakae Takenaka, Yoshifumi Mizuguchi, Kazuhiro Yamamoto, Tsutomu Yoshikawa, Yoshihiko Saito, and Toshihisa Anzai.
Validation of the HFA-PEFF and the H₂FPEF scores for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in Japanese patients: A report from the Japanese multicentre registry
ESC congress 2021 Aug; The Digital Experience

要旨

【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とることから、心不全患者の増加は医療経済的観点からも重要な社会問題となっている。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、臨床症候群である心不全の診断には苦慮することが多いうえに正確な予後予測も困難である。したがって、心不全患者の診断精度の向上および高精度予後リスク層別に資する研究が求められている。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) が保たれており、これらの患者は LVEF が保たれている心不全 (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) と呼ばれ、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 H₂FPEF 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。これらは各種臨床所見から HFpEF の可能性を低、中、高に分類するスコアリングシステムである。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 群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極めて少ないことも問題であった。

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 (Japanese heart failure Syndrome with Preserved Ejection fRaction Study: 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 H₂FPEF 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 (positive predictive value; PPV)、陰性的中率 (negative predictive value; NPV) 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】

対象は 372 例 (HFpEF 群 194 例、非 HFpEF 群 178 例) であった。HFpEF 群と非 HFpEF 群におけるスコアの分布は、H₂FPEF スコアならびに HFA-PEFF スコアにおいてそれぞれ有意に異なっていた ($P < 0.001$)。H₂FPEF 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。H₂FPEF スコアのカットオフ値が 6 点以上では、特異度 97%、PPV 94%で HFpEF の確定診断、1 点以下では、感度 97%、NPV 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%、PPV 82%で HFpEF の確定診断、1 点以下では、感度 99%、NPV 89%で除外診断が可能であった。H₂FPEF 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 H₂FPEF 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、H₂FPEF 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 H₂FPEF 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。これは、本研究における研究対象患者の半数程度が大基準の一つである左心房容積指数 (left atrial volume index: LAVI) $> 34 \text{ mL/m}^2$ を満たしていたことが原因と考えられた。日本人の体表面積は欧米

人に比べて小さいため、日本人 HFpEF 患者の LAVI は欧米人と比較して相対的に大きくなり、形態的スコアが過大評価されやすい可能性が示唆された。

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。本研究には以下の限界がある。第一に比較的少数例での検討であることが挙げられる。第二に、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った。第三に、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がある。第四に、本研究は主に日本人患者を対象に行われたものであり、その結果がアジア人全体に当てはまるとは限らない。最後に、本研究では GLS が利用できなかった。ただし、機能的スコアの小基準である $GLS < 16\%$ を満たしていたと仮定した場合の診断能には有意な差がつかなかった。今後はより大規模な前向き研究が望まれる。

【結論】

本研究では、日本人 HFpEF 患者において、H₂FPEF スコアならびに HFA-PEFF スコアの診断感度および特異度は良好であり、H₂FPEF 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】

急性心不全は集学的な医療サポートを必要とする重篤な病態である。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おり、公衆衛生上の問題となっている。

院内肺炎 (hospital-acquired pneumonia; HAP) は入院患者の多くが罹患する一般的な感染症であり、特に高齢の患者や複数の合併症を有する患者では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短期予後および長期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。さらに、HAP 発症リスクが高い患者を早期に同定することは、入院中の急性心不全患者の予後リスク層別化と予防的管理の観点からも非常に重要である。

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 (National Cerebral and Cardiovascular Center Acute Decompensated Heart Failure) 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。HAP 発症群は非 HAP 発症群と比較して、高齢、男性が多く、ループ利尿薬の静注率が高く、血清クレアチニン値、白血球数、C 反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP 値)、D-ダイマー、CONUT (Controlling Nutritional Status) スコアが高く、血清アルブミン値が低かった。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。これらの結果から、急性心不全患者において HAP 発症リスクを早期に評価することで予後層別化が可能となり、リスクが高い患者への予防的介入が予後改善につながる可能性がある。

本研究では、急性心不全患者において、高齢、男性、および炎症状態が HAP 発症の独立した規定因子であることが明らかとなった。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 を発症した患者は発症しなかった患者と比較して、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。入院中の心不全患者が肺炎を発症すると、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、臨床的に治癒した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こと、さらに心不全により生じた肺うっ血による胸部 X 線異常陰影を肺炎と誤診した可能性が否定できない点などが挙げられる。そのため、急性心不全患者における HAP の発症率や転帰をより確実に検討するために、より大規模な前向き研究が必要である。

【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いた。心不全患者に対する 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。

略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである

AF	atrial fibrillation
AUC	area under the curve
BSA	body surface area
BMI	body mass index
BNP	B-type natriuretic peptide
CONUT	Controlling Nutritional Status
CRP	C-Reactive Protein
eGFR	estimated glomerular filtration rate
GLS	global longitudinal strain
HAP	hospital-acquired pneumonia
HbA1c	hemoglobin A1c
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
IQR	interquartile range
JASPER	JApanese heart failure Syndrome with Preserved Ejection fRaction
LAVI	left atrial volume index
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVMI	left ventricular mass index
NaDEF	National Cerebral and Cardiovascular Center Acute Decompensated Heart Failure
NPV	negative predictive value
NT-pro BNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PASP	pulmonary artery systolic pressure
PPV	positive predictive value
ROC	receiver operating characteristic

研究全体の緒言

「心不全」とは、何らかの心臓機能障害、すなわち、「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。心血管疾患における主要な死因の一つであり、近年の薬物治療や医療機器の劇的な進歩にも関わらず、5年生存率は未だに約50%と、予後不良の臨床症候群である(Braunwald, 2013)。さらに、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とることから、心不全患者の増加は医療経済的観点からも重要な社会問題となっている(図1)。

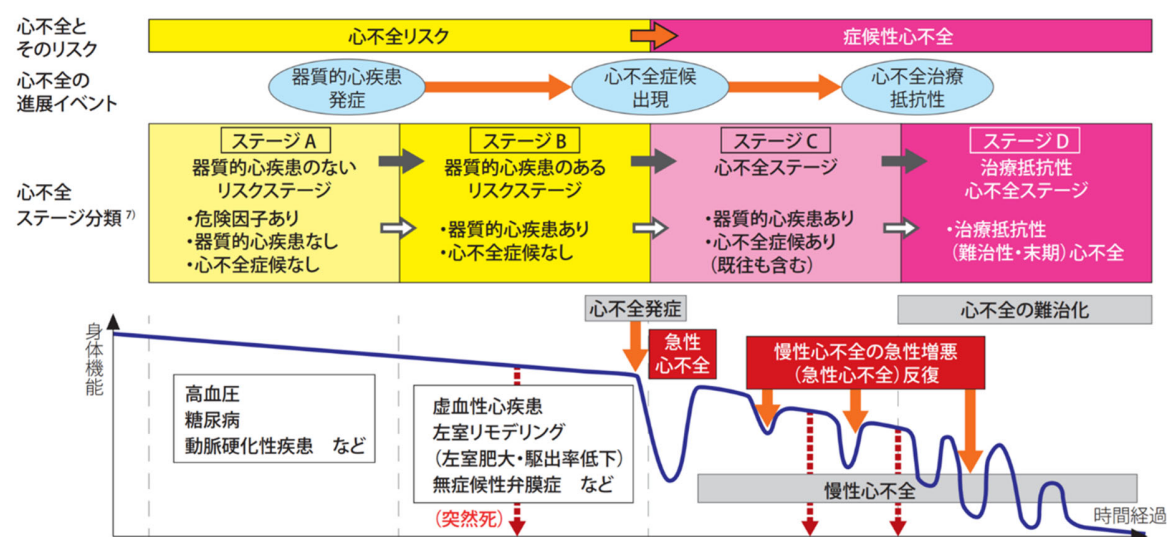


図1 心不全と進展ステージ(日本循環器学会 急性・慢性心不全診療ガイドライン2017年改訂版より引用、改変)

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、臨床症候群である心不全の診断には苦慮することが多いうえに正確な予後予測も困難である。したがって、心不全患者の診断精度の向上および高精度予後リスク層別に資する研究が求められている。

本研究は二部構成とし、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)の診断精度の向上、および急性心不全における院内肺炎(hospital-acquired pneumonia; HAP)の予後的意義に着目して検討を行った。HFpEFは、複数の合併症や併存症を有することを特徴としており、診断に苦慮することが少なくない。そのため、息切れや呼吸困難を主訴とす

る LVEF が保たれた患者を適切に診断することが求められ、欧米から HFpEF 診断スコアが提唱された。しかしながら、これまでに日本人 HFpEF 患者における HFpEF 診断スコアの妥当性はほとんど検証されていない。そこで、第一章では日本人 HFpEF 患者における、HFpEF 診断スコアの外的妥当性を検証した。また、急性心不全の予後指標は様々なものが報告されているが、より高精度な予後リスク層別化には新規予後指標の探索が求められている。HAP は入院患者の多くが罹患する一般的な感染症であり、特に高齢で複数の合併症を有する患者では不良な臨床転帰との関連が報告されている。しかしながら、急性心不全で入院した患者における HAP 発症の予後的意義は十分に検証されていない。そこで、第二章では急性心不全患者における HAP の短期および長期予後への影響ならびに発症規定因子を検証した。

第一章

1. 緒言

心不全患者の約半数は HFpEF であり、心不全患者に占める HFpEF の割合は年々増加している(Redfield, 2016)。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(Vasan and Levy, 2000)。特に、心エコー検査による左室拡張機能障害の推定は HFpEF の診断において重要であり、アルゴリズムが提唱されている(Lancellotti et al., 2017) (図 2)。さらに、脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP) の上昇は、HFpEF の診断に有用であることが報告されている(Anjan et al., 2012)。しかしながら、これら個々のパラメータの診断精度には限界があり、どのようなカットオフ値を適用し、どのように組み合わせるのが HFpEF の診断に有用であるかは不明である。

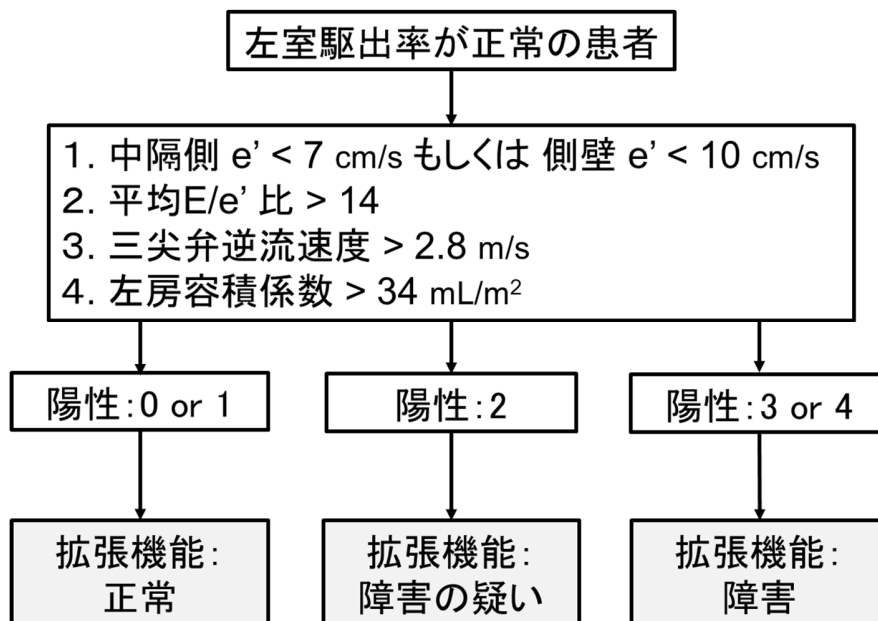


図 2 心エコー検査による左室拡張機能障害の推定アルゴリズム (Lancellotti et al., 2017 より引用、作図)

そのため、最近欧米から H₂FPEF スコア(Reddy et al., 2018)や HFA-PEFF アルゴリズム(Pieske et al., 2020)に代表される HFpEF 診断アルゴリズムが提唱された。息切れや呼吸困難を主訴とする患者において、HFpEF の可能性をスコア計算により評価する。H₂FPEF スコアの評価項目は、体格指数 (body mass index; BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ の高度肥満、二剤以上の降圧薬内服、心房細動 (atrial fibrillation; AF) の合併、心エコー検査での推定肺動脈収縮期圧 (pulmonary artery systolic pressure; PASP) $> 35 \text{ mmHg}$ 、60 歳以上、心エコー検査での E/e' 比 > 9 で構成されており、合計スコアを算出する (図 3)。

	臨床的特徴	評価項目	点数
H ₂	Heavy	BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	2
	Hypertensive	二剤以上の降圧薬内服	1
F	Atrial Fibrillation	心房細動の合併	3
P	Pulmonary Hypertension	推定肺動脈収縮期圧 $> 35 \text{ mmHg}$	1
E	Elder	60歳以上	1
F	Filling Pressure	E/e' > 9	1
			0-9

図 3 H₂FPEF スコア。評価項目を満たした場合に加点を行い、9 点満点で合計スコアを算出する (Reddy et al., 2018 より引用、作図)

一方で、HFA-PEFF アルゴリズムは、多段階のアプローチで構成されている。第 1 ステップにおいて、心不全症状や徴候、臨床検査などから HFpEF の可能性があるか否かを評価する。HFpEF を疑った場合、第 2 ステップにおいて、心エコー検査の測定値と BNP 値からサブスコア (機能的スコア、形態的スコア、バイオマーカースコア) の基準を満たすか判定し、HFA-PEFF スコアを算出する (図 4)。最終的には合計スコアに応じて、HFpEF の可能性を低、中、高に分類する。

	機能的スコア	形態的スコア	バイオマーカースコア
大基準 2点	中隔側 $e' < 7$ cm/s	左房容積係数 > 34 mL/m ²	洞調律 NT-proBNP > 220 pg/mL
	側壁 $e' < 10$ cm/s	左室重量係数 $\geq 149/122$ g/m ² (男/女)	洞調律 BNP > 80 pg/mL
小基準 1点	平均 E/e' 比 ≥ 15	かつ 相対壁厚 > 0.42	心房細動 NT-proBNP > 660 pg/mL
	推定肺動脈収縮期圧 > 35 mmHg		心房細動 BNP > 240 pg/mL
大基準 2点	平均 E/e' 比 9 - 14	左房容積係数 29-34 mL/m ²	洞調律 NT-proBNP 125-220 pg/mL
	長軸方向グローバル ストレイン $< 16\%$	左室重量係数 $> 115/95$ g/m ² (男/女)	洞調律 BNP 35-80 pg/mL
小基準 1点		相対的壁厚 > 0.42	心房細動 NT-proBNP 365-660 pg/mL
		左室壁厚 > 12 mm	心房細動 BNP 105-240 pg/mL

図4 HFA-PEFF スコア。各サブスコア（機能的スコア、形態的スコア、バイオマーカースコア）毎に満たす基準を判定し、合計スコアを算出する（Pieske et al., 2020 より引用、作図）

これまでに H₂FPEF スコア (Sepehrvand et al., 2019) と HFA-PEFF スコア (Barandiaran Aizpurua et al., 2020) の外的妥当性は実証されており、一般的に適応可能と考えられる。しかしながら、これらの検証研究は慢性心不全患者を対象としており、HFpEF 診断精度の確実性が問題視されている。加えて、これまでに行われた研究のほとんどが欧米人集団であり、アジア人集団における診断スコアの有効性を検証した研究は少ないことも問題であった (Faxen et al., 2021; Seo et al., 2021)。欧米諸国の HFpEF 患者は、肥満や過体重が多く、高血圧、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎不全などを合併していることが多い (Dhingra et al., 2014; Haass et al., 2011; Shah et al., 2016)。一方で、アジア諸国の HFpEF 患者では、AF を合併した高齢者、メタボリック症候群、BMI 低値の糖尿病患者が多く、欧米とは異なる特徴を有している (Tromp et al., 2018)。実際に、日本と欧米における HFpEF 患者の特徴や表現型は異なることが示されている (Nagai et al., 2018) (表 1)。

表 1. 日米間における HFpEF の患者背景の比較

	日本	米国		
	JASPER	ADHERE	OPTIMIZE-HF	GWTG-HF
患者数, n	535	26,322	10,072	40,354
LVEF 組み入れ基準	≥ 50	≥ 40	> 50	≥ 50
年齢, 歳	80 (73-84)	73.9 ± 13.2	75.6 ± 13.1	78 (67-85)
女性, (%)	50	62	68	63
BMI, kg/m ²	23.9 ± 4.7	-	-	29 (24-35)
心拍数, bpm	80 (66-100)	86.8 ± 22.0	84 ± 21	80 (68-94)
収縮期血圧, mmHg	147 (124-171)	152.5 ± 32.7	155 ± 33	145 (125-167)
既往歴, (%)				
冠動脈疾患	27.7	50	32	44
心房細動	61.5	21	41	46
高血圧	77.2	84	77	43
糖尿病	38.1	45	-	80
脂質異常症	42.2	-	-	43
慢性腎不全	50.8	26	-	52
慢性閉塞性肺疾患	10.8	31	-	33

BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction.

(Nagai et al., 2018 より引用、改変)

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。

2. 研究方法

2.1. 研究デザインならびに対象患者

2.1.1. HFpEF 群

本研究の HFpEF 群は、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 (Japanese heart failure Syndrome with Preserved Ejection fraction Study: JASPER study) に登録された HFpEF 症例を対象とした。JASPER study は 2012 年 11 月から 2015 年 3 月の間に行われた、北海道大学病院を含めた多施設の前向き観察研究である (Nagai et al., 2018)。登録対象は、2 人以上の経験豊富な循環器専門医により、フラミンガム基準 (McKee et al., 1971) に基づき急性非代償性心不全の診断を受けて入院を必要とした、左室収縮能が保たれた (心エコー検査による修正シンプソン法による LVEF $\geq 50\%$ または左室内径短縮率 $\geq 25\%$ と定義) 症例とした。急性冠症候群、血液透析、心臓移植の既往、重度の心臓弁膜症を有する症例は除外した。JASPER study に登録された連続 535 症例の非代償性 HFpEF 入院患者のうち、退院時に心エコー検査のデータが得られなかった 186 例、H2FPEF スコアまたは HFA-PEFF スコアが算出できない 155 例を除外し、最終的に 194 例を HFpEF 群の解析対象とした (図 5)。JASPER study の研究計画は、各施設の自主臨床研究審査委員会に承認され、UMIN 臨床試験登録システムに (UMIN000010601) に登録された。

2.1.2. 非 HFpEF 群

本研究の非 HFpEF 群は、2012 年 11 月から 2020 年 12 月の間、北海道大学病院において息切れや呼吸困難の原因精査のために経胸壁心エコー検査を受けた連続 322 症例を対象とした。循環器専門医が現行の心不全ガイドライン (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2017) に基づき、心不全の既往もしくは現在心不全を呈する 19 例、退院時に BNP 値が得られなかった 125 例を除外し、最終的に 178 例を非 HFpEF 群の解析対象とした (図 5)。本研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認された (自主臨床試験課題名: 本邦の左室駆出率の保持された心不全 (HFpEF) における HFpEF 診断スコアの診断能に関する研究 [臨床研究番号: 自 020-0424])。さらに、ヘルシンキ宣言を遵守し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき研究内容の情報を公開した。

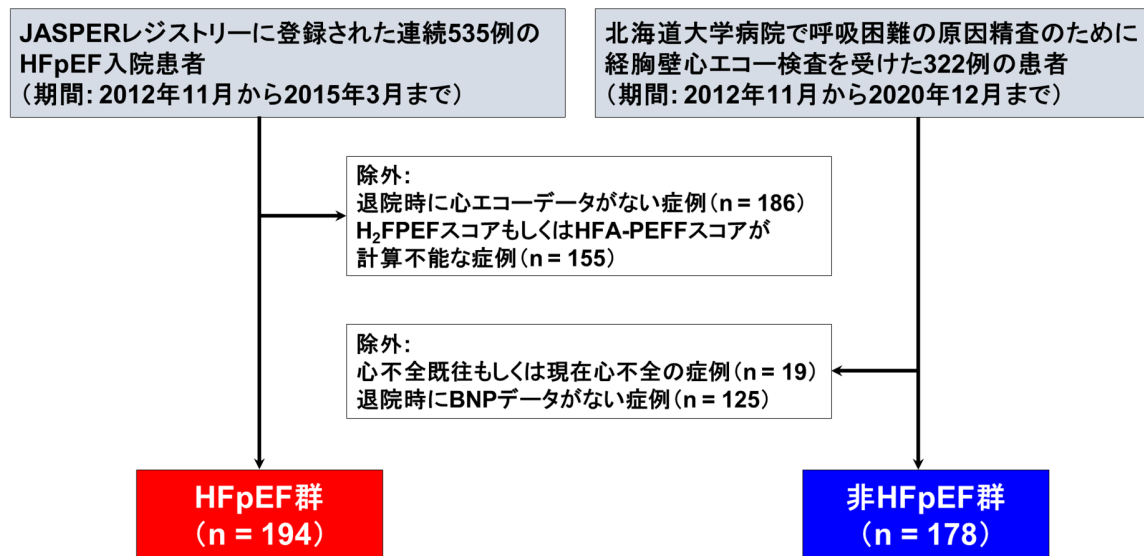


図5 本研究のフローダイアグラム

2.2. HFpEF 診断スコアの計算

2.2.1. H₂FPEF スコア

H₂FPEF スコアは、6つの臨床的特徴から構成されており、対応する評価項目を満たした場合に点数が加点される。評価項目ごとに点数の重み付けは異なり、AFの合併は3点、BMI ≥ 30 kg/m²は2点、60歳以上は1点、二剤以上の降圧薬内服は1点、心エコー検査でのPASP > 35 mmHgは1点、心エコー検査でのE/e'比 > 9 は1点となっている。各群で合計スコアを計算し、既報におけるカットオフ基準に従い(Reddy et al., 2018)、HFpEFの可能性を低可能性(0-1点)、中可能性(2-5点)、高可能性(6-9点)に分類した(図6)。

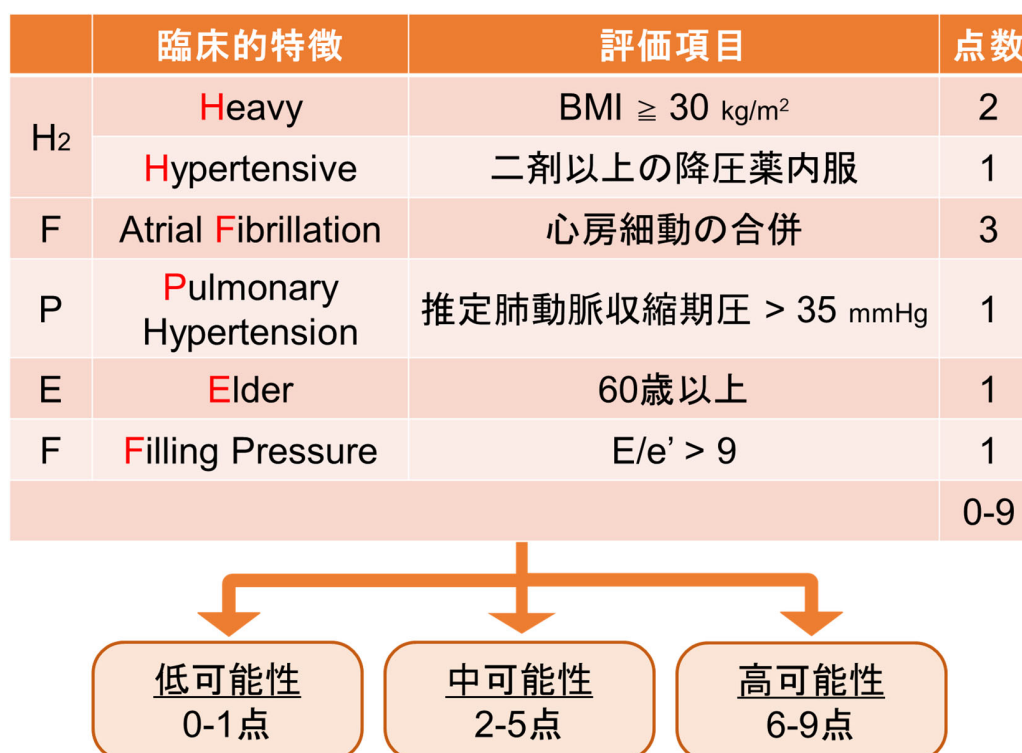


図6 H₂FPEF スコアの計算と HFpEF の可能性評価。合計スコアにより HFpEF の可能性を低可能性(0-1点)、中可能性(2-5点)、高可能性(6-9点)に分類する(Reddy et al., 2018 より引用、作図)

2.2.1. HFA-PEFF スコア

HFA-PEFF アルゴリズムは第1段階から第4段階までの多段階アプローチである。アルゴリズムの第1段階における評価で、本研究のすべての症例が HFpEF の疑いとなった。第2段階では、サブスコア（機能的スコア、形態的スコア、バイオマーカースコア）の大基準を満たす場合に2点、大基準は満たさず小基準を満たす場合に1点、大基準と小基準を満たさない場合に0点とし、症例ごとに合計スコアを算出した。合計スコアは、既報におけるカットオフ基準に従い(Pieske et al., 2020)、低可能性 (0-1 点)、中可能性 (2-4 点)、高可能性 (5-6 点) に分類した (図 7)。なお、機能的スコアの小基準項目である長軸方向グローバルストレイン (global longitudinal strain; GLS) は、本研究では得られなかったため、基準から除外して検討した。また、第3段階（心エコー検査もしくは侵襲的血行動態運動負荷試験による左室拡張機能の評価）および第4段階（HFpEF の病因精査）は本研究において実施していない。

	機能的スコア	形態的スコア	バイオマーカースコア
大基準…2点	中隔側 $e' < 7$ cm/s 側壁 $e' < 10$ cm/s 平均 E/e' 比 ≥ 15 推定肺動脈収縮期圧 > 35 mmHg	左房容積係数 > 34 mL/m ² 左室重量係数 $\geq 149/122$ g/m ² (男/女) かつ 相対壁厚 > 0.42	洞調律 NT-proBNP > 220 pg/mL BNP > 80 pg/mL 心房細動 NT-proBNP > 660 pg/mL BNP > 240 pg/mL
小基準…1点	平均 E/e' 比 9 - 14 長軸方向グローバルストレイン※ $< 16\%$ ※本研究では未計測	左房容積係数 29-34 mL/m ² 左室重量係数 $> 115/95$ g/m ² (男/女) 相対的壁厚 > 0.42 左室壁厚 > 12 mm	洞調律 NT-proBNP 125-220 pg/mL BNP 35-80 pg/mL 心房細動 NT-proBNP 365-660 pg/mL BNP 105-240 pg/mL

```

graph TD
    A[合計スコア] --> B[低可能性 0-1点]
    A --> C[中可能性 2-4点]
    A --> D[高可能性 5-6点]
        
```

図 7 HFA-PEFF スコアの計算と HFpEF の可能性評価。合計スコアにより HFpEF の可能性を低可能性 (0-1 点)、中可能性 (2-4 点)、高可能性 (5-6 点) に分類した (Pieske et al., 2020 より引用、改変)

2.3. 統計学的分析方法

連続変数は正規分布している場合、平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、非正規分布の場合、中央値（四分位範囲, interquartile; IQR）で表記した。HFpEF 群と非 HFpEF 群との比較は、連続変数については Mann-Whitney U-検定を、二分変数についてはカイ二乗検定を行った。各スコアの感度、特異性、陽性的中率（positive predictive value; PPV）、陰性的中率（negative predictive value; NPV）、陽性尤度比、陰性尤度比は、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）。さらに、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。すべての検定において、P 値 0.05 未満を統計学的に有意と判断した。全ての統計解析は Stata[®] MP64 version 15（StataCorp, College Station, TX, USA）を用いて実施した。

3. 研究結果

3.1. 患者背景

対象は 372 例（HFpEF 群 194 例、非 HFpEF 群 178 例）であった。表 2 に患者背景を示す。HFpEF 群は非 HFpEF 群と比べ有意に高齢で、合併する既往歴が多く、内服薬の服用が多かった。さらに、両群間における血液検査と心エコー検査の測定値は概ね有意な差を認めた。

表 2. 患者背景

変数	HFpEF 群 (n = 194)	非 HFpEF 群 (n = 178)	P 値
年齢, 歳	77 ± 10	66 ± 14	<0.001
男性, n (%)	92 (47)	81 (46)	0.71
BMI, kg/m ²	22.3 ± 4.4	23.8 ± 4.6	0.002
体表面積, m ²	1.52 ± 0.21	1.60 ± 0.20	<0.001
NYHA 分類, III or IV (%)	15 (8)	-	-
心拍数, bpm	66 ± 11	72 ± 13	<0.001
収縮期血圧, mmHg	115 ± 17	128 ± 21	<0.001
既往歴, n (%)			
高血圧	159 (82)	61 (34)	<0.001
糖尿病	77 (40)	32 (18)	<0.001
脂質異常症	81 (42)	50 (28)	0.005
脳卒中	41 (21)	4 (2)	<0.001
慢性閉塞性肺疾患	12 (6)	15 (8)	0.41
心房細動	117 (60)	5 (3)	<0.001
心不全	64 (33)	0 (0)	<0.001
内服薬, n (%)			
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 II 受容体拮抗薬	114 (59)	43 (24)	<0.001
β 遮断薬	128 (66)	12 (7)	<0.001
カルシウム拮抗薬	107 (55)	43 (24)	<0.001

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	68 (35)	6 (3)	<0.001
ループ利尿薬	156 (80)	9 (5)	<0.001
スタチン	60 (31)	34 (19)	0.009
血液検査			
ヘモグロビン, g/dL	11.6 ± 2.0	12.7 ± 1.9	<0.001
血清ナトリウム, mEq/L	139.0 ± 3.4	139.5 ± 2.6	0.132
血清カリウム, mEq/L	4.4 ± 0.5	4.2 ± 0.5	0.001
尿素窒素, mg/dL	26 (19-37)	16 (12-20)	<0.001
血清クレアチニン, mg/dL	1.1 (0.8-1.5)	0.8 (0.6-1.0)	<0.001
血清アルブミン, g/dL	3.7 ± 0.4	3.9 ± 0.5	<0.001
BNP, pg/mL	169 (83-323)	23 (11-48)	<0.001
心エコー検査			
LVEF, %	61 ± 9	66 ± 6	<0.001
左室拡張末期径, mm	47 ± 7	44 ± 5	<0.001
左室後壁厚, mm	11 ± 2	8 ± 1	<0.001
左室中隔壁厚, mm	11 ± 4	8 ± 1	<0.001
左房容積係数, mL/m ²	57 (43-73)	31 (23-39)	<0.001
左室重量係数, g/m ²	122 ± 44	79 ± 20	<0.001
E 波高, cm/s	81 (64-107)	62 (53-76)	<0.001
e' (中隔側), cm/s	5.1 (3.8-6.5)	6.2 (5.0-8.0)	<0.001
E 波減速時間, ms	222 ± 78	223 ± 51	0.98
E/e'	17 (12-22)	8 (7-10)	<0.001
推定肺動脈収縮期圧, mmHg	33 ± 11	30 ± 10	0.003
下大静脈径, mm	16 ± 6	12 ± 3	<0.001

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。カテゴリー変数は患者数 (%) で表記した

BMI, body mass index; BNP, B-type natriuretic peptide; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

HFpEF 群と非 HFpEF 群におけるスコアの分布は、H₂FPEF スコアならびに HFA-PEFF スコアにおいてそれぞれ有意に異なっていた ($P < 0.001$) (図 8)。

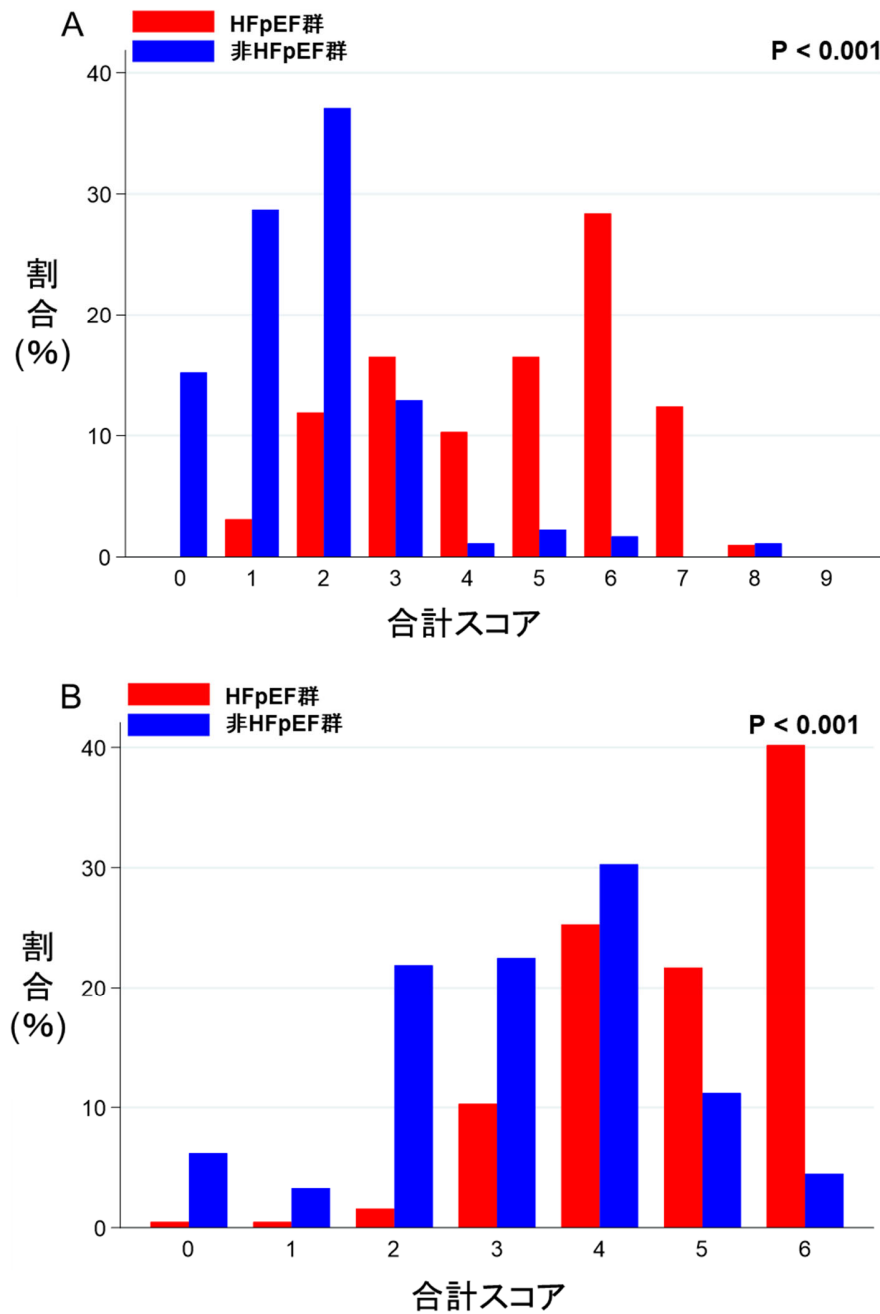


図 8 各群における合計スコアの分布 (A) H₂FPEF スコア (B) HFA-PEFF スコア

表 3 に H₂FPEF スコアの評価項目の内訳を示す。

表 3. H₂FPEF スコアの評価項目の内訳

		全体 (n = 372)	HFpEF 群 (n = 194)	非 HFpEF 群 (n = 178)
BMI $\geq$ 30 kg/m ²	あり	25 (7)	9 (5)	16 (9)
	なし	347 (93)	185 (95)	162 (91)
二剤以上の降圧薬内服	あり	133 (36)	106 (55)	27 (15)
	なし	239 (64)	88 (45)	151 (85)
心房細動の合併	あり	122 (33)	117 (60)	5 (3)
	なし	250 (67)	77 (40)	173 (97)
推定肺動脈収縮期圧 > 35 mmHg	あり	100 (27)	69 (36)	31 (17)
	なし	272 (73)	135 (64)	147 (83)
60 歳以上	あり	319 (86)	182 (94)	137 (77)
	なし	53 (14)	12 (6)	41 (23)
E/e' 比 > 9	あり	248 (67)	174 (90)	74 (42)
	なし	124 (33)	20 (10)	104 (58)

BMI, body mass index; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction.

表 4 に HFA-PEFF スコアのサブスコアごとの評価項目の内訳を示す。

表 4. HFA-PEFF スコアのサブスコアごとの評価項目の内訳

		全体 (n = 372)	HFpEF 群 (n = 194)	非 HFpEF 群 (n = 178)
機能的スコア				
大基準	中隔側 $e' < 7$ cm/s もしくは側壁 $e' < 10$ cm/s	308 (83)	168 (87)	140 (79)
	平均 E/e' 比 > 15	116 (31)	110 (57)	6 (3)
	推定肺動脈収縮期圧 > 35 mmHg	100 (27)	69 (36)	31 (17)
小基準	平均 E/e' 比 9 - 14	132 (35)	64 (33)	68 (38)
	GLS $< 16\%$	-	-	-
形態的スコア				
大基準	LAVI > 34 mL/m ²	206 (55)	137 (88)	69 (39)
	LVMI $> 149/122$ g/m ² (男/女) かつ 相対壁厚 > 0.42	42 (11)	41 (21)	1 (1)
小基準	LAVI 29-34 mL/m ²	35 (11)	7 (5)	28 (16)
	LVMI $> 115/95$ g/m ² (男/女) もしくは 相対壁厚 > 0.42 もしくは 左室壁厚 > 12 mm	152 (41)	95 (49)	57 (32)
バイオマーカースコア				
大基準	正常洞調律： NT-proBNP > 220 pg/mL, BNP > 80 pg/mL 心房細動： NT-proBNP > 660 pg/mL, BNP > 240 pg/mL	124 (33)	100 (52)	24 (13)
小基準	正常洞調律： NT-proBNP 125 - 220 pg/mL, BNP 35 - 80 pg/mL 心房細動： NT-proBNP 375 - 660 pg/mL, BNP 105 - 240 pg/mL	87 (23)	50 (26)	37 (21)

BNP, brain natriuretic peptide; GLS, global longitudinal strain; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; LAVI, left atrial volume index; LVMI, left ventricular mass index; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

3.2. H₂FPEF スコアの診断性能

H₂FPEF スコアにおいては、全患者のうち 86 例 (23%) が高可能性、84 例 (23%) が低可能性、202 例 (54%) が中可能性に分類された (図 9)。H₂FPEF スコアのカットオフ値を 6 点以上に設定すると、特異度 97%、陽性的中率 94%で HFpEF の確定診断、1 点以下に設定すると、感度 97%、陰性的中率 93%で HFpEF の除外診断が可能であった (表 5)。

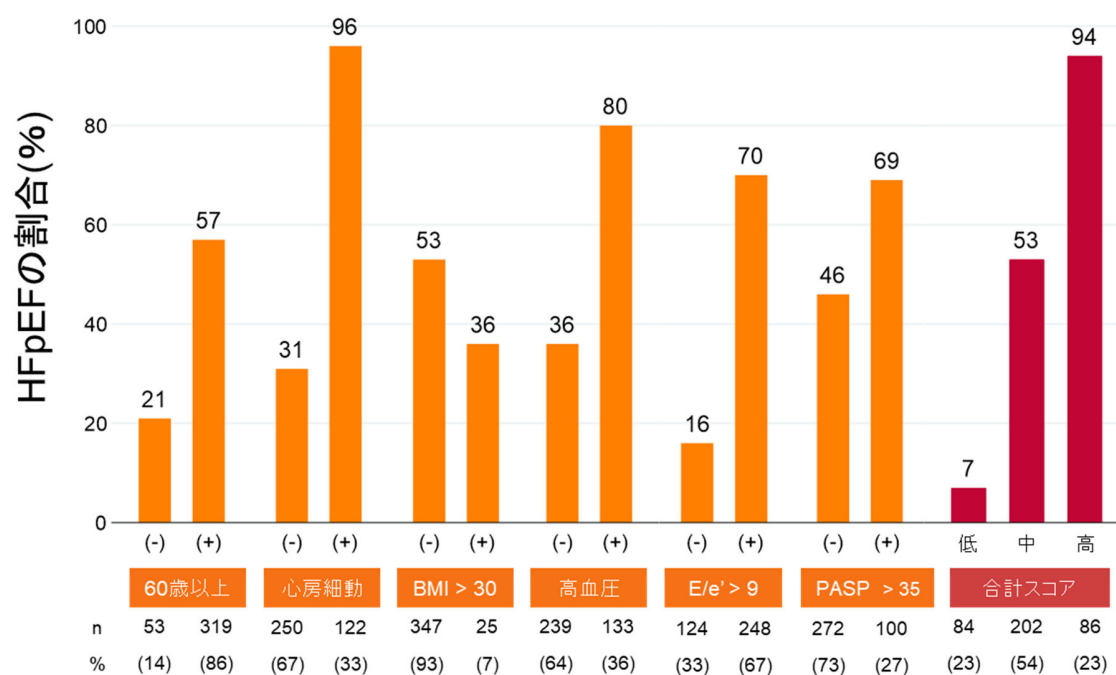


図 9 H₂FPEF スコアと評価項目ごとの HFpEF の割合

表 5. H₂FPEF スコアと HFA-PEFF スコアの診断性能

	H ₂ FPEF スコア		HFA-PEFF スコア	
	HFpEF 群 (n = 194)	非 HFpEF 群 (n = 178)	HFpEF 群 (n = 194)	非 HFpEF 群 (n = 178)
HFpEF 可能性, n (%)				
低	6 (3)	78 (44)	2 (1)	17 (9)
中	107 (55)	95 (54)	65 (34)	133 (69)
高	81 (42)	5 (2)	127 (65)	28 (22)
除外診断アプローチ※				
感度, % (95%信頼区間)	97 (93-99)		99 (96-100)	
特異度, % (95%信頼区間)	44 (36-51)		10 (6-15)	
陽性的中率, % (95%信頼区間)	65 (60-71)		54 (49-60)	
陰性的中率, % (95%信頼区間)	93 (85-97)		89 (67-99)	
陽性尤度比	1.72		1.09	
陰性尤度比	0.07		0.11	
確定診断アプローチ※※				
感度, % (95%信頼区間)	42 (35-49)		65 (58-72)	
特異度, % (95%信頼区間)	97 (94-99)		84 (78-89)	
陽性的中率, % (95%信頼区間)	94 (87-98)		82 (75-88)	
陰性的中率, % (95%信頼区間)	60 (55-66)		69 (63-75)	
陽性尤度比	14.9		4.16	
陰性尤度比	0.60		0.41	

HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction.

※高可能性と中可能性に該当した場合を HFpEF、低可能性を非 HFpEF と診断

***高可能性に該当した場合のみを HFpEF、低可能性と中可能性を非 HFpEF と診断

各カットオフ値における HFpEF 診断スコアの感度、特異性、陽性的中率、陰性的中率を表 6 に示す。H₂FPEF スコアは、確定診断におけるカットオフ値を 4 点まで下げた場合でも特異度ならびに陽性的中率が良好に保たれていた。

表 6. 各カットオフ値におけるスコアの診断性能

カットオフ値	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
H ₂ FPEF スコア, %				
2 点以上	97	44	65	93
3 点以上	85	81	83	83
4 点以上	69	94	92	73
5 点以上	58	95	93	68
6 点以上	42	97	94	60
7 点以上	13	99	93	51
HFA-PEFF スコア, %				
2 点以上	99	10	54	98
3 点以上	97	31	61	92
4 点以上	87	54	67	79
5 点以上	65	84	82	69
6 点以上	40	96	91	59

3.3. HFA-PEFF スコアの診断性能

HFA-PEFF スコアにおいては、全患者のうち 155 例 (42%) が高可能性、19 例 (5%) が低可能性、198 例 (53%) が中可能性に分類された (図 10)。HFA-PEFF スコアのカットオフ値を 5 点以上に設定すると、特異度 84%、陽性的中率 82%で HFpEF の確定診断、1 点以下に設定すると、感度 99%、陰性的中率 89%で除外診断が可能であった (表 5)。

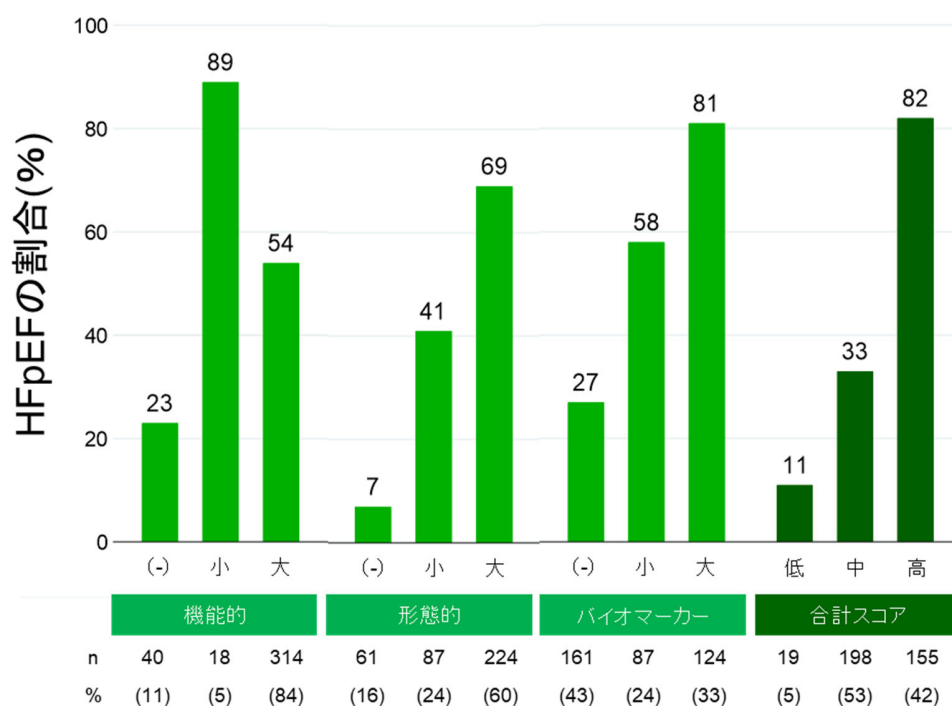


図 10 HFA-PEFF スコアとサブスコアごとの HFpEF の割合

3.4. ROC 解析による各スコアの診断精度の比較

H₂FPEF 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) であり、H₂FPEF スコアが有意に優れていた (P=0.004) (図 11)。

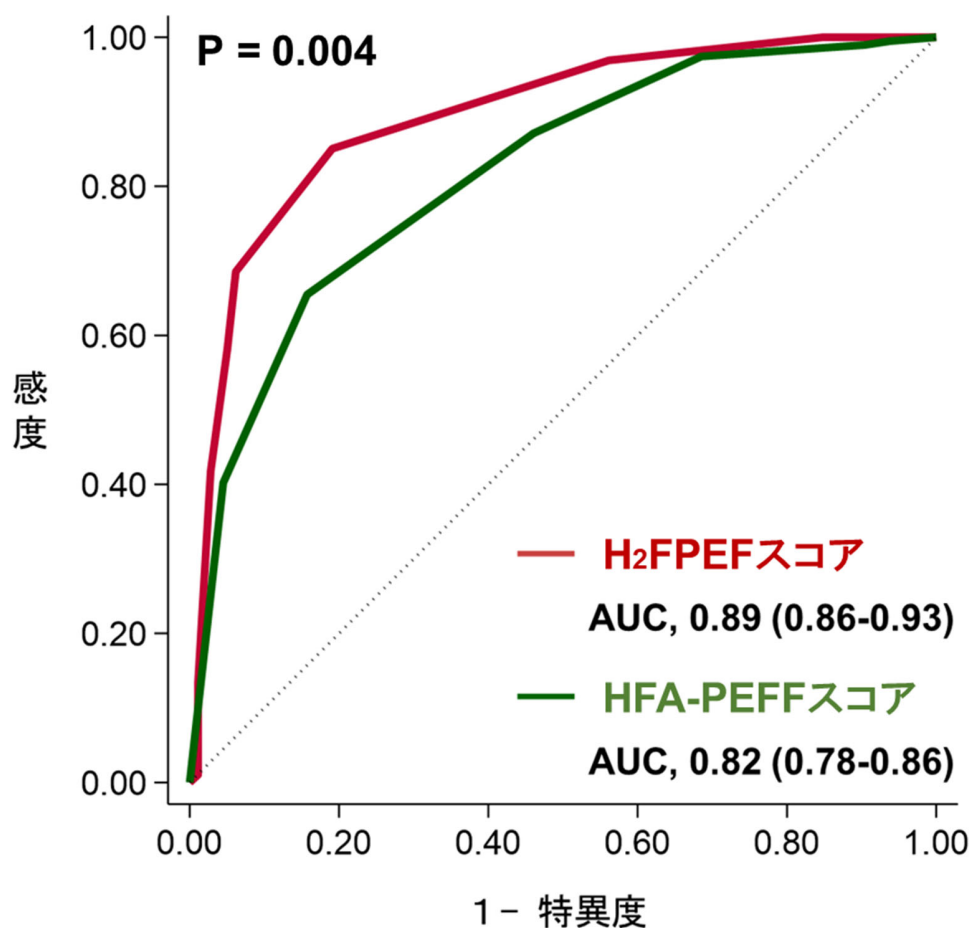


図 11 ROC 解析による H₂FPEF スコアおよび HFA-PEFF スコアの診断精度の比較

3.5. HFA-PEFF スコアにおける各サブスコアの診断精度の比較

HFA-PEFF のサブスコアでは、機能的スコアはほとんど診断能を示さず、形態的スコアとバイオマーカースコアは中程度の診断能を示した（図 12）。

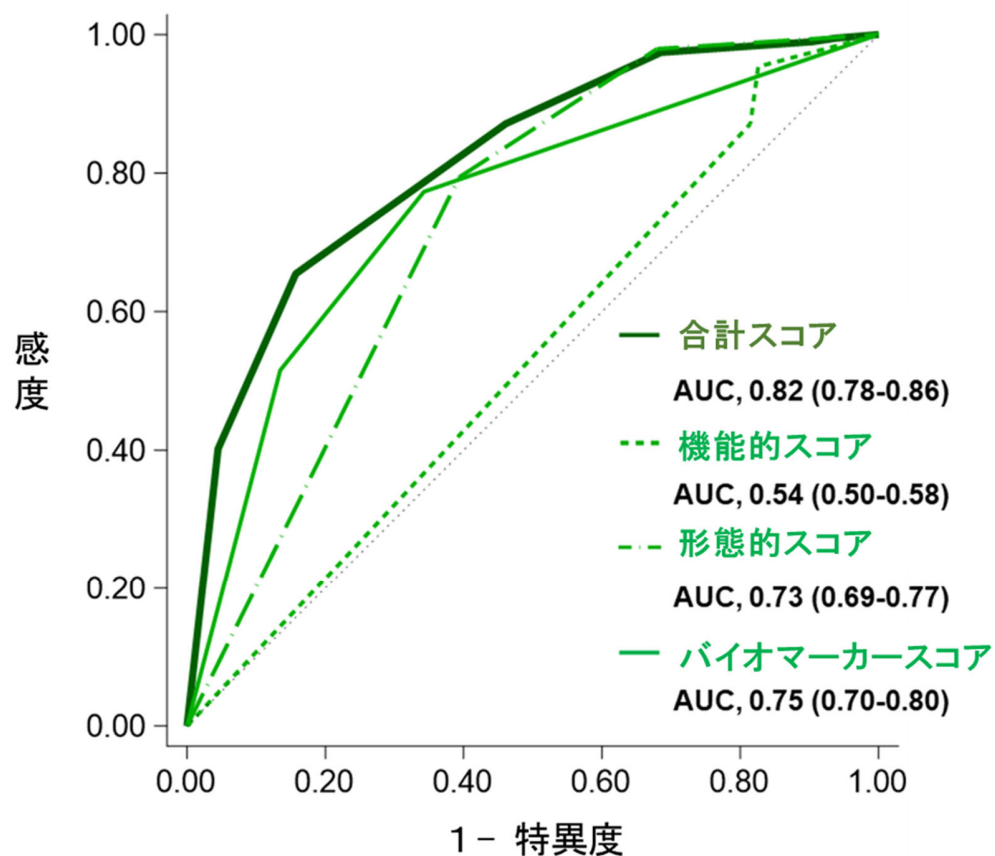


図 12 ROC 解析による HFA-PEFF スコアの各サブスコアの診断精度の比較

4. 考察

4.1. 本研究の特徴、新知見

本研究は、日本人 HFpEF 患者における H₂FPEF スコアおよび HFA-PEFF スコアの診断有用性を比較検討した初めての報告であり、得られた知見は以下の通りである。まず、H₂FPEF スコアを用いることで高い特異度（97%）で HFpEF を確定診断、高い感度（97%）で HFpEF を除外診断することが可能であった。さらに、HFA-PEFF スコアを用いることで、84%の特異度で HFpEF を確定診断、高い感度（99%）で HFpEF を除外診断することが可能であった。両スコアの比較では、H₂FPEF 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。

4.2. HFA-PEFF スコアの診断能

欧米人の集団で行われた HFA-PEFF スコアの外的妥当性の検証研究(Barandiaran Aizpurua et al., 2020) において示された診断能（AUC, 0.90）と比較して、本研究における診断能は AUC 0.82 とやや劣っていた。この結果は、表 7 に示すように各サブスコアの診断能がそれぞれ劣っていたことに起因すると考えられた。

表 7. 本研究と既報の妥当性研究における HFA-PEFF スコアの診断能の比較

	AUC（95%信頼区間）	
	本研究	既報 (Barandiaran Aizpurua et al., 2020)
合計スコア	0.82 (0.78-0.86)	0.90 (0.84-0.96)
機能的スコア	0.54 (0.50-0.58)	0.56 (0.46-0.66)
形態的スコア	0.73 (0.69-0.77)	0.79 (0.71-0.87)
バイオマーカースコア	0.76 (0.70-0.80)	0.89 (0.84-0.96)

AUC, area under the curve.

(Barandiaran Aizpurua et al., 2020 より引用、作表)

まず、本研究における機能的スコアの診断能は非常に低かった (AUC, 0.54) (図 12、表 7)。全患者の 84% (314/372 例) が機能的スコアの大基準を満たしていたが、そのうち非 HFpEF 群が 46% (144/314 例) を占めていた (図 10)。大基準の評価項目では、e' 低下を満たした症例が非常に多く (308/372 例)、そのうち 140 例 (45%) が非 HFpEF 群であった (表 4)。このように、非 HFpEF 群にも関わらず、約半数の症例で e' 低下を認めたことが診断能低下の最大の要因と考えられ、日本人患者における e' 低下の基準値が適切ではない可能性が示唆された。ただし、欧米人の外的妥当性の検証研究において、機能的スコアの診断能が同程度に低い (AUC, 0.56) ことが示されており (Barandiaran Aizpurua et al., 2020) (表 7)、機能的スコアの評価項目には改善の余地があると考えられた。

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) (Barandiaran Aizpurua et al., 2020) より診断能がやや劣っていた (表 7)。これは、本研究における研究対象患者の 55% (206/372 例) が、形態的スコアにおける大基準の評価項目である左心房容積指数 (left atrial volume index ; LAVI) $> 34 \text{ mL/m}^2$ を満たしていたことが原因と考えられた。(表 4)。正常な左心房と肥大した左心房を弁別する最適な LAVI のカットオフ値は、以前に行われた研究で 34 mL/m^2 と報告されている (Takemoto et al., 2005; Tsang et al., 2006)。既報の妥当性検証研究 (Barandiaran Aizpurua et al., 2020) における HFpEF 群の LAVI 中央値は、オランダの Maastricht コホートで 46 mL/m^2 、米国の Northwestern コホートで 31 mL/m^2 であったのに対して、本研究における LAVI 中央値は 57 mL/m^2 と大きかった。LAVI は左心房容積を体表面積 (body surface area ; BSA) で除して算出するため、BSA が低い患者では相対的に LAVI を大きく算出する可能性がある。実際に、心不全患者の BSA 値は、米国人で $2.12 \pm 0.29 \text{ m}^2$ 、フランス人で $1.91 \pm 0.23 \text{ m}^2$ と以前の研究で報告されているのに対し (Teng et al., 2020)、本研究では $1.52 \pm 0.21 \text{ m}^2$ と低かった。したがって、日本人 HFpEF 患者の LAVI は欧米人と比較して相対的に大きくなり、HFA-PEFF スコアの形態的スコアが過大評価される可能性が示唆された。

最後に、バイオマーカースコアは、合計スコアに比較的近い診断能を示した。BNP が心不全を除外診断するうえで優れた感度を有するバイオマーカーであることを裏付ける結果と考えられた (Roberts et al., 2015)。

4.3. H₂FPEF スコアの診断能

本研究における H₂FPEF スコアでは、確定診断アプローチの陽性的中率と除外診断アプローチの陰性的中率はそれぞれ非常に優れており（表 5）、診断精度は AUC 0.89 と欧米の検証研究と同程度であった（AUC, 0.88）（Reddy et al., 2018）。H₂FPEF スコアは、AF の合併に 3 点、高度肥満に 2 点の荷重をかけて設定されていることが原因と考えられた。

まず、本研究において AF を合併した患者の大多数が HFpEF 群であり（117/122; 96%）（図 9 および表 3）、AF の高い有病率が HFpEF の診断に寄与している可能性が示唆された。実際、アジア諸国の中でも日本人の心不全患者は、高齢で AF 合併が多いと報告されている（Tromp et al., 2018）。

一方で、HFpEF 患者の中で BMI ≥ 30 kg/m² に該当した患者は 5%（9/195 例）と非常に少数であり（図 9 および表 3）、それを反映して H₂FPEF スコアが 8-9 点の患者は 2 例のみであった。欧米では、肥満は HFpEF の最も一般的な表現型の 1 つであり（Haass et al., 2011; Kapoor and Heidenreich, 2010; Obokata et al., 2017）、H₂FPEF スコアは高度肥満に荷重を置いて設定された。しかしながら、日本人では肥満を合併した HFpEF は少なく、むしろ低体重が多いことがこれまでの研究で報告されている（Kasahara et al., 2018; Nagai et al., 2018）。よって、日本人 HFpEF 患者では、AF の有病率が非常に高いことが、肥満の合併率が低いことをカバーした可能性が示唆された。

4.4. 本研究の意義

本研究の臨床的意義を以下に示す。日本人患者で HFpEF を疑った場合、H₂FPEF スコアを用いることで、高い精度で確定診断と除外診断を行うことが可能であり、欧米人を対象とした既報の検証研究と一致した結果であった。さらに、HFA-PEFF スコアは複数のカットオフ値を含む複雑なアルゴリズムであるのに対して、H₂FPEF スコアはシンプルな構成であるためスコア算出は比較的容易であり、迅速なスクリーニングが可能である。しかしながら、本研究では全体の約 54%の患者が H₂FPEF スコアで中可能性に分類されたが、最終的な HFpEF 診断のためには、運動負荷心エコー検査や侵襲的な血行動態評価を行うことが推奨されている。H₂FPEF スコアは、確定診断のためのカットオフ値が 6 点に設定されているが、本研究ではカットオフ値を 4 点に下げても良好な特異度、陰性的中率が維持されることが示された。このカットオフ値を適応することで、侵襲的な診断検査を行う必要がある中可能性に分類される患者数が減少する可能性が示唆された。

4.5. 本研究の強みと限界

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 診断が確実であることが挙げられる。HFpEF 診断スコアと侵襲的血行動態評価を比較した研究が最近報告されたが (Churchill et al., 2021)、これまでの検証研究では慢性心不全の集団における HFpEF 診断の確実性が疑問視されることが多かった。

本研究には以下の限界がある。第一に比較的少数例での検討であったため、得られた知見の一般化・陰性所見の検出力に限界が生じうると考えられる。第二に、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った。そのため、日本人における HFpEF 診断スコアの有用性を確認するためには、より大規模な前向き研究が必要である。第三に、退院時に心エコー検査データが得られなかった症例や、HFpEF 診断スコアを算出できない症例を除外しており、避けられない選択バイアスが生じている可能性がある。第四に、非 HFpEF 群において $PASP \geq 35$ mmHg に該当する肺高血圧を疑う患者が約 17%と多かった。しかしながら、非 HFpEF 群はカルテベースで後ろ向きに情報収集を行い構築した集団であるため、心エコー検査と BNP 測定 タイミングが統一されていないことに加え、侵襲的血行動態評価と運動負荷試験が行われておらず、BNP 中央値は 23 pg/mL と低かったものの、呼吸困難の精査で心エコー検査を受けていたことを考慮すると、肺性心疾患や潜在的な心不全の存在は否定できない。第五に、本研究では HFpEF 診断スコアによる除外診断と確定診断の精度を示したが、中可能性に分類された患者への血行動態評価は行っていない。実際に、両方の HFpEF 診断スコアにおいて、半数以上の患者が中可能性に分類されており、実際の臨床現場で運用する際には、中可能性に分類された患者に対する血行動態評価を行う必要であることが示された。第六に、本研究は主に日本人患者を対象に行われたものであり、その結果がアジア人全体に当てはまるとは限らない。アジア諸国間においても、HFpEF の特徴や表現型が異なることが報告されている (Tromp et al., 2018)。第七に、AF を有する患者の 96% (117/122 例) と大多数が HFpEF 群であり、HFpEF 群と非 HFpEF 群において AF の有無で H₂FPEF スコアの診断精度を比較することが望ましいが、非 HFpEF 群において AF を有する患者が 5 例と少ないために行えていない。最後に、本研究では GLS データが得られなかった。機能的スコアが 0 点の患者 40 例 (11%) が、小基準である $GLS < 16\%$ を満たしていたと仮定した場合、機能的スコアが 1 点に変更される可能性がある。この仮定を実際に当てはめた場合、7 例 (1.9%) の患者が低可能性から中可能性に、1 例 (0.3%) の患者が中可能性から高可能性に変更となる可能性が示唆された。ただし、HFA-PEFF スコアの診断精度における C 統計量は、GLS の有無で有意な差は認めず (GLS なし ; 0.817 [0.776-0.859]、GLS あり ; 0.819 [0.778-0.860]、 $P=0.67$)、診断能には大きな影響は与えないと考えられた。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- H₂FPEF スコアを用いることで、高い特異度で HFpEF を確定診断、高い感度で HFpEF を除外診断することが可能であった。
- HFA-PEFF スコアを用いることで、比較的高い特異度で HFpEF を確定診断、高い感度で HFpEF を除外診断することが可能であった。
- H₂FPEF 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。

新知見の意義

HFpEF は複数の合併症や併存症を有することが大きな特徴であり、その診断には苦慮することが多く、欧米から H₂FPEF スコアや HFA-PEFF アルゴリズムなどの HFpEF 診断スコアが提唱された。本研究では、HFpEF の診断精度において、H₂FPEF スコアならびに HFA-PEFF スコアの感度および特異度は良好であり、H₂FPEF スコアは HFA-PEFF スコアよりも診断能が有意に優れていることが示された。日本人 HFpEF 患者の診断において、H₂FPEF スコアは HFA-PEFF スコアより有用である可能性が示唆された。

今後の課題と研究展開

本研究は比較的小数例の後ろ向き研究であったため、日本人患者の HFpEF の診断には、H₂FPEF スコアが有用であるという知見を一般化するには限界がある。したがって、日本人集団における HFpEF 診断スコアの妥当性を確認するために、今後はより大規模な前向き研究が望まれる。

第二章

1. 緒言

急性心不全は集学的な医療サポートを必要とする重篤な病態であり、患者の多くは高齢者であることから HAP 発症のリスクが高いことが報告されている(Murad and Kitzman, 2012)。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おり、これは高い罹患率と死亡率に反映され、公衆衛生上の問題となっている(Mozaffarian et al., 2015; Shimokawa et al., 2015) (図 13)。さらに、急性心不全患者が HAP を発症すると、臨床転帰の悪化だけでなく経済的にも大きな負担となる(Giuliano et al., 2018)。

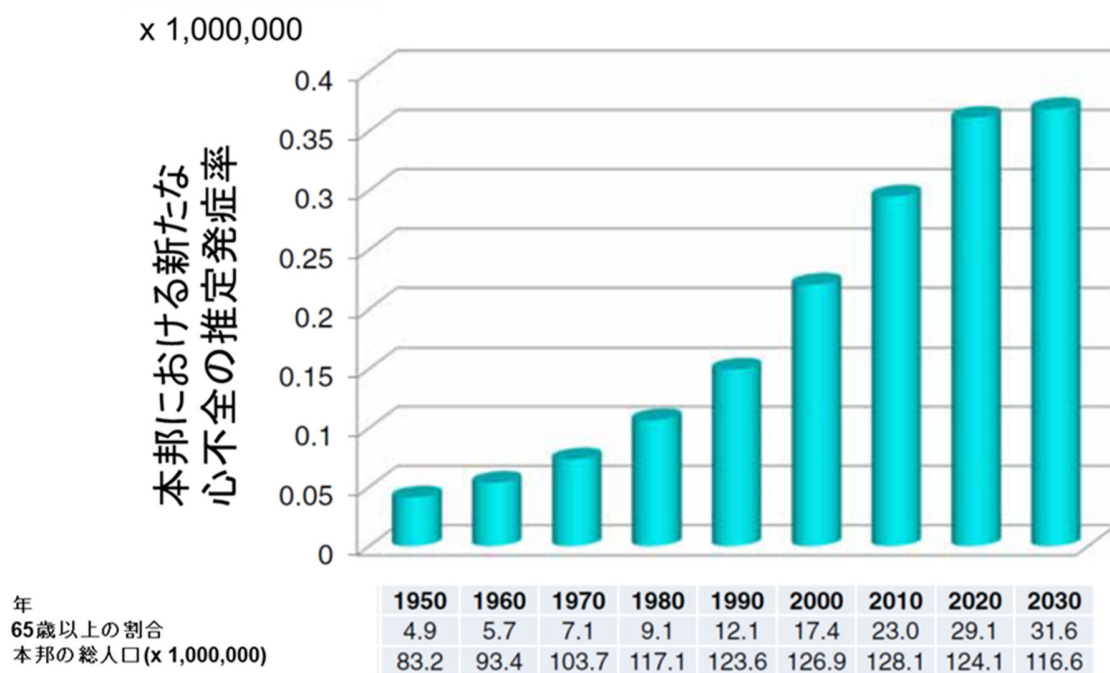


図 13 日本の 65 歳以上の患者における心不全の推定発症率 (Shimokawa et al., 2015 より引用、改変)

HAP は入院患者の多くが罹患する一般的な感染症であり、特に高齢者や複数の合併症を有する患者では不良な臨床転帰との関連が報告されている(Rotstein et al., 2008)。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。HAP 患者の約半数は、呼吸不全、敗血症性ショック、急性腎不全などの重篤な合併症を有していることが報告されている(Sopena et al., 2005)。そのため、HAP を発症すると追加治療が必要となり、入院期間の延長が生じる(Magill et al., 2014)。

新規発症の肺炎が心血管疾患を有する患者の短期予後および長期予後と関連していることが報告されている。(Corrales-Medina et al., 2015) (表 8)。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、これまで十分に検証されていない。さらに、HAP 発症リスクが高い患者を早期に同定することは、入院中の急性心不全患者の予後リスク層別化と予防的管理の観点からも非常に重要である。

表 8. 肺炎発症後からの期間ごとの心血管疾患イベント発生リスク

	肺炎患者 (n = 591)	コントロール (n = 1182)	ハザード比 (95%信頼区間)
0 日から 30 日	54	6	4.07 (2.86-5.27)
31 日から 90 日	11	9	2.94 (2.18-3.70)
91 日から 1 年	22	55	2.10 (1.59-2.60)
9 年から 10 年	4	12	1.86 (1.18-2.55)

(Corrales-Medina et al., 2015 より引用、改変)

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転帰への影響、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。

2. 研究方法

2.1. 研究デザイン

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 (National Cerebral and Cardiovascular Center Acute Decompensated Heart Failure) 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(Nagai et al., 2016)。登録対象は、フラミンガム基準(McKee et al., 1971)に従い急性心不全の診断を受けて入院を必要としたすべての症例とした。退院後の予後情報の追跡調査は、退院後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月後に、病院または外来での担当医による診察、患者（死亡している場合は家族）への電話問診、および専任のコーディネーターと調査員による郵送によって行われた。本研究計画は、国立循環器病研究センターの院内倫理委員会で承認され (M22-025 および M29-059)、UMIN 臨床試験登録システムに登録された (UMIN000017024)。

2.2. 対象患者

NaDEF 研究に登録された連続 850 症例の急性心不全で入院した患者のうち、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 (図 14)。

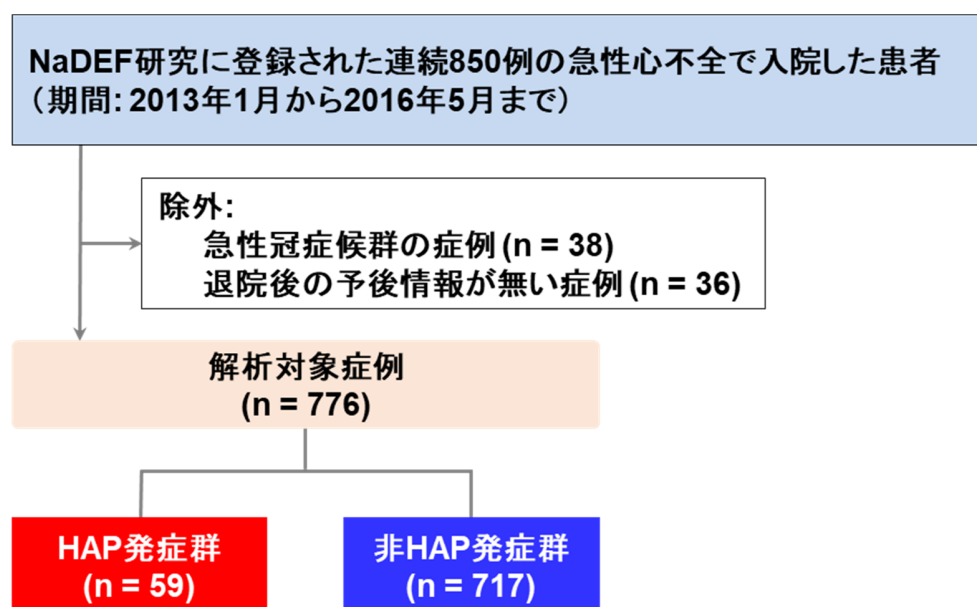


図 14 本研究のフローダイアグラム

1.3. HAP の臨床診断、心不全ならびに腎機能増悪の定義

HAP の臨床診断は、米国感染症学会および米国胸部疾患学会の最新のガイドラインに基づいて行った(American Thoracic and Infectious Diseases Society of, 2005)。肺炎の診断は、胸部 X 線写真で肺野に異常陰影があり、①38℃以上の発熱、②白血球の異常 (増加または減少)、③膿性の喀痰分泌物、のうち少なくとも 2 つを満たすものとした。そのうえで、入院時に挿管治療を受けておらず、入院後 48 時間以上経過してから肺炎を診断した場合を HAP とした。なお、入院時もしくは入院後 48 時間以内に肺炎と診断された 26 例と、入院時に挿管治療を受けていた 15 例は HAP 患者に含めなかった。

心不全増悪の定義は、主要な急性心不全の臨床試験で用いられている基準を用いた (Massie et al., 2010; Teerlink et al., 2013)。心不全の症状および徴候が悪化し、ループ利尿薬、血管拡張薬、強心薬などの点滴治療の強化 (増量または再投与)、または入院中の初期治療で安定した後の機械的サポートの開始を必要とする状態と定義した。

腎機能増悪は、入院中の血清クレアチニン値の最大上昇値に基づいて評価した。先行研究で広く用いられている 0.3 mg/dL 以上の血清クレアチニン値の上昇を腎機能増悪と定義した (Cowie et al., 2006; Forman et al., 2004)。

1.4. 血液検査による栄養状態の評価

急性心不全患者の予後リスク層別化において、CONUT (Controlling Nutritional Status) スコアによる栄養状態の評価が有用であることが報告されており (Iwakami et al., 2017)、本研究では CONUT スコアの測定を行った。入院時の血液検査における血清アルブミン値、末梢血総リンパ球数、総コレステロール値の測定値をスコア化し、スコアの合計値を CONUT スコアとした (Ignacio de Ulibarri et al., 2005) (表 9)。

表 9. CONUT スコア

血清アルブミン, g/dL	≥3.50 (0)	3.00-3.49 (2)	2.50-2.99 (4)	<2.50 (6)
末梢血総リンパ球数, /mL	≥1600 (0)	1200-1599 (1)	800-1199 (2)	<800 (3)
総コレステロール, mg/dL	≥180 (0)	140-179 (1)	2.00-139 (2)	<100 (3)
栄養状態 (合計スコア)	正常 (0-1)	軽度異常 (2-4)	中等度以上 (5-8)	高度異常 (>8)

CONUT, Controlling Nutritional Status.

(Ignacio de Ulibarri et al., 2005 より引用、改変)

1.5. 臨床アウトカム

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、副次評価項目は入院期間とし、退院後の主要評価項目は全死亡とした。

1.6. 統計学的分析方法

連続変数は正規分布している場合、平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、非正規分布の場合、中央値 (IQR) で表記した。HAP 発症群と非 HAP 発症群との比較は、連続変数については Mann-Whitney U-検定を、二分変数についてはカイ二乗検定を行った。

2 群間における全死亡の長期累積発生率は、カプランマイヤー法を用いて推定し、ログランク検定で解析を行った。全死亡に対する HAP の影響を評価するために、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を 3 つのモデルを作成して行った。単変量解析で P 値 0.10 未満を満たした因子を同定し、多変量モデルを作成した (モデル 1)。また、モデル 1 において LVEF (連続値) に代えて LVEF $\geq 50\%$ をカテゴリー値として投入し、モデルを作成した (モデル 2)。さらに、ステップワイズ法で P 値 0.10 未満を水準とした増加変数法で選択した変数でモデルを作成した (モデル 3)。それぞれのモデルの妥当性を検証するために Harrell の C 統計量を算出して評価した (Harrell et al., 1982)。多変量ロジスティック回帰分析は、単変量ロジスティック回帰分析で P 値 0.10 未満を達成した因子を選択し、入院中の心不全増悪と HAP 発症の関連因子を評価した。

すべての検定において、P 値 0.05 未満を統計学的に有意と判断した。全ての統計解析は Stata® MP64 version 15 (StataCorp, College Station, TX, USA) を用いて実施した。

3. 研究結果

3.1. 患者背景

表 10 に患者背景を示す。HAP 発症群は、非 HAP 発症群と比較して、高齢で男性が多く、ループ利尿薬の静注率が高く、白血球数、血清クレアチニン値、C 反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP 値) 値、D-ダイマー、CONUT スコアが高く、血清アルブミン値が低かった。さらに、心血管集中治療室への入室率は、HAP 発症群が非 HAP 発症群よりも有意に高かった。

表 10. 患者背景

変数	全体 (n=776)	HAP 発症群 (n=59)	非 HAP 発症群 (n=717)	P 値
年齢, 歳	75 ± 12	79 ± 9	75 ± 12	0.011
女性, n (%)	467 (60)	44 (75)	423 (59)	0.019
BMI, kg/m ²	22.7 (20.3–25.4)	21.9 (19.45–24.25)	22.8 (20.4–25.5)	0.109
NYHA 分類 III or IV, n (%)	592 (89)	45 (96)	574 (89)	0.138
LVEF, %	38 ± 17	41 ± 18	38 ± 17	0.24
既往歴, n (%)				
高血圧	545 (74)	50 (85)	495 (73)	0.051
糖尿病	266 (36)	18 (31)	248 (37)	0.34
心不全入院	333 (45)	28 (47)	305 (45)	0.72
心房性不整脈	386 (52)	36 (61)	350 (52)	0.169
脳血管疾患	196 (27)	19 (32)	177 (26)	0.32
悪性腫瘍	111 (15)	11 (19)	100 (15)	0.42
慢性腎臓病	378 (52)	32 (54)	346 (51)	0.67
慢性閉塞性肺疾患	33 (4)	5 (8)	28 (4)	0.123
心不全の病因, n (%)				
虚血性心疾患	185 (24)	20 (34)	165 (23)	0.059
拡張型心筋症	81 (10)	3 (5)	78 (11)	0.162
高血圧性心疾患	182 (24)	10 (17)	172 (24)	0.22
その他	328 (42)	26 (44)	302 (42)	0.77
喫煙歴, n (%)	77 (19)	4 (11)	73 (20)	0.21
習慣的な飲酒, n (%)	164 (47)	12 (44)	152 (48)	0.76
収縮期血圧, mmHg	140 ± 32	139 ± 32	140 ± 32	0.90

心拍数, beat/min	92 ± 28	96 ± 28	91 ± 28	0.25
入院時血液検査				
白血球数, 10 ³ /μL	6.4 (5.1–8.4)	8.3 (6.0–12.4)	6.4 (5.1–8.1)	< 0.001
CRP, mg/dL	0.42 (0.14–1.41)	2.18 (0.65–6.17)	0.38 (0.13–1.14)	< 0.001
血清アルブミン, g/dL	3.8 ± 0.4	3.6 ± 0.5	3.8 ± 0.4	0.004
総ビリルビン, mg/dL	0.7 (0.5–1.1)	0.7 (0.4–1.0)	0.7 (0.5–1.1)	0.159
血清ナトリウム, mEq/L	139.5 ± 4.2	139.3 ± 4.5	139.6 ± 4.2	0.65
BNP, pg/mL	600 (323–1116)	736 (230–1395)	595 (326–1092)	0.63
トロポニン T, ng/mL	0.04 (0.02–0.07)	0.04 (0.03–0.09)	0.04 (0.02–0.07)	0.051
血清クレアチニン, mg/dL	1.1 (0.9–1.6)	1.2 (0.9–1.9)	1.1 (0.9–1.5)	0.042
尿素窒素, mg/dL	23 (17–33)	25 (18–41)	23 (17–32)	0.093
eGFR, mL/min/1.73m ²	60.0 (39.2–78.2)	50.0 (34.7–72.1)	60.8 (40.3–78.4)	0.100
ヘモグロビン, g/dL	12.0 ± 2.1	11.4 ± 2.3	12.1 ± 2.1	0.033
血糖値, mg/dL	126 (106–166)	130 (103–195)	126 (106–164)	0.50
HbA1c, %	6.2 ± 1.0	6.2 ± 1.0	6.2 ± 1.0	0.59
D-ダイマー, mg/dL	2.0 (1.1–4.0)	3.0 (1.4–7.1)	2.0 (1.1–3.9)	0.009
CONUT スコア	2.0 (2.0–4.0)	4.0 (2.0–6.0)	2.0 (2.0–4.0)	< 0.001
入院前内服薬, n (%)				
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II受容体拮抗薬	384 (49)	28 (47)	356 (50)	0.75
β遮断薬	383 (49)	26 (44)	357 (50)	0.40
利尿薬	414 (53)	33 (56)	381 (53)	0.68
アルドステロン受容体拮抗薬	149 (19)	15 (25)	134 (19)	0.21
退院時内服薬, n (%)				
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II受容体拮抗薬	512 (71)	33 (63)	479 (71)	0.22
β遮断薬	520 (72)	32 (62)	488 (73)	0.077
利尿薬	598 (83)	41 (79)	557 (83)	0.43
アルドステロン受容体拮抗薬	285 (40)	17 (33)	268 (40)	0.34
血管内治療薬の使用, n (%)				
ループ利尿薬	554 (71)	49 (83)	505 (70)	0.039
血管拡張薬	627 (81)	52 (88)	575 (80)	0.137
強心薬	103 (13)	7 (12)	96 (13)	0.74
ループ利尿薬静注量, mg/day	20 (20–40)	20 (20–40)	20 (20–40)	0.186
心血管集中治療室入床率, n (%)	177 (23)	24 (41)	153 (21)	0.001

入院中の腎機能増悪, n (%) 325 (42) 33 (50) 292 (42) 0.190

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。カテゴリー変数は患者数 (%) で表記した。

BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; CONUT, controlling nutritional status; CRP, C-Reactive Protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HAP, hospital acquired pneumonia; HbA1c, hemoglobin A1c; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

3.2. 入院中の臨床アウトカム

入院中の心不全増悪は 60 例、院内死亡は 14 例に発生した。各群の入院中の臨床アウトカムの比較を図 15 に示す。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%、 $P < 0.001$)。また、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、 $P = 0.003$)。さらに、多変量ロジスティック回帰分析により、HAP は入院中の心不全増悪と有意かつ独立して関連していた (オッズ比 4.91、95%信頼区間 2.44-9.89) (表 11)。

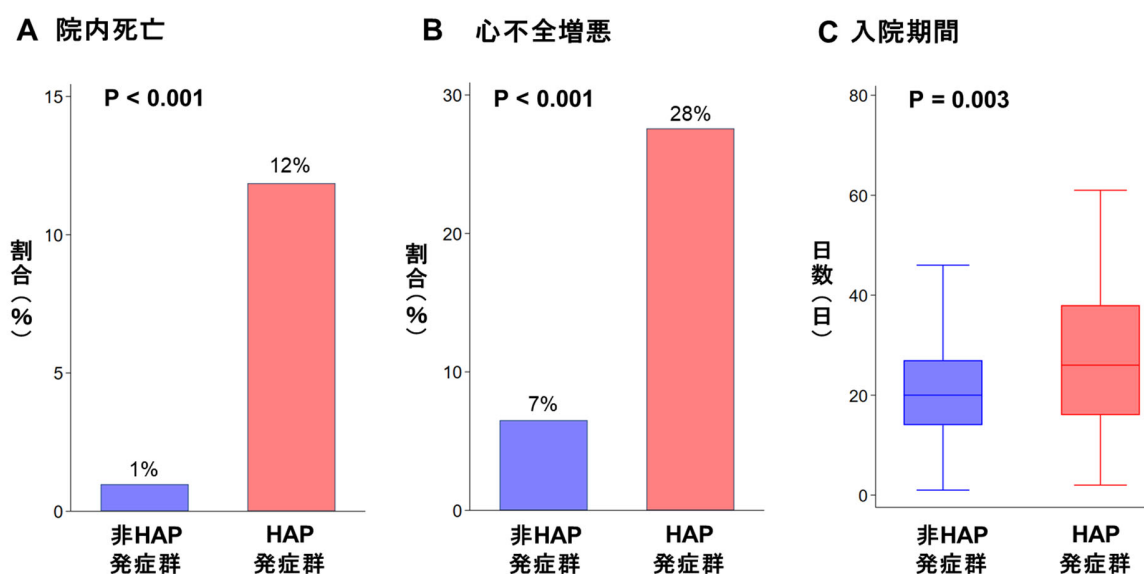


図 15 入院中の臨床アウトカム (A) 院内死亡 (B) 心不全増悪 (C) 入院期間

表 11. 入院中心不全増悪の関連因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
HAP	5.69 (2.97–10.9)	< 0.001	4.91 (2.44–9.89)	< 0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	0.96 (0.96–0.98)	< 0.001	0.98 (0.96–0.99)	0.004
収縮期血圧, 10 mm Hg	0.85 (0.77–0.93)	0.001	0.88 (0.79–0.97)	0.011
Log BNP, pg/mL	1.55 (1.15–2.10)	0.004	1.28 (0.94–1.74)	0.122
血清ナトリウム, mEq/L	0.94 (0.88–0.99)	0.018	0.96 (0.91–1.02)	0.39
LVEF, %	0.99 (0.98–1.01)	0.28	-	-
心血管疾患の既往	0.59 (0.30–1.17)	0.130	-	-
血清アルブミン, 0.2 g/dL	0.91 (0.81–1.02)	0.108	-	-
NYHA 分類 III or IV	1.31 (0.84–2.06)	0.23	-	-
年齢, 歳	0.99 (0.97–1.01)	0.51	-	-
女性	0.92 (0.54–1.57)	0.76	-	-
BMI, kg/m ²	0.98 (0.92–1.04)	0.49	-	-

BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HAP, hospital acquired pneumonia; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

3.3. 退院後の長期的な臨床転帰

退院時に生存していた患者のうち、中央値 741 (IQR 422-1000) 日の追跡期間で、全死亡は 152 例 (20%) の患者に発生していた。全死亡の累積発生率は、HAP 発症群のほうが非 HAP 発症群よりも有意に高かった (図 16)。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、急性心不全の強力な予後規定因子で調整しても、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 (表 12)。

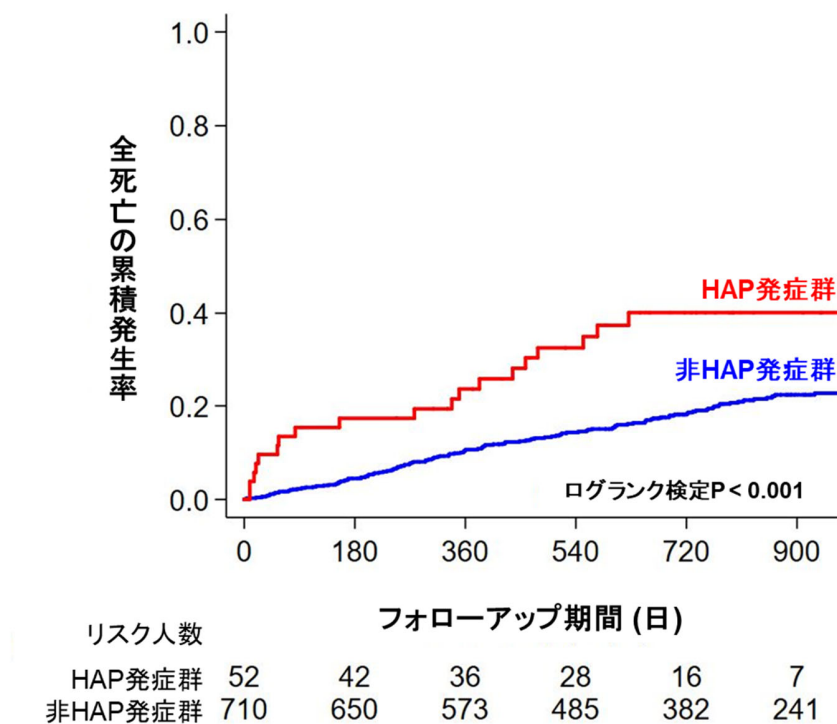


図 16 HAP 発症の有無と全死亡の累積発生率

表 12. Cox 比例ハザードモデルによる退院後全死亡の関連因子

変数	単変量解析		多変量解析（モデル 1）		多変量解析（モデル 2）		多変量解析（モデル 3）	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
HAP	2.45 (1.51–3.97)	< 0.001	1.86 (1.08–3.19)	0.025	1.47 (0.77–2.79)	0.024	2.14 (1.31–3.49)	0.002
血清アルブミン, 0.2 g/dL	0.78 (0.73–0.84)	< 0.001	0.82 (0.76–0.89)	< 0.001	0.80 (0.74–0.88)	< 0.001	0.79 (0.74–0.85)	< 0.001
心不全入院の既往	2.90 (2.05–4.10)	< 0.001	2.04 (1.40–2.97)	< 0.001	1.76 (1.17–2.65)	0.007	2.41 (1.69–3.43)	< 0.001
eGFR, mL/min/1.73m ²	0.98 (0.98–0.99)	< 0.001	0.99 (0.98–0.997)	0.006	0.99 (0.98–0.99)	< 0.001	0.99 (0.98–0.994)	< 0.001
血清ナトリウム, mEq/L	0.93 (0.90–0.97)	< 0.001	0.96 (0.92–0.997)	0.033	0.96 (0.92–0.998)	0.0042	0.96 (0.93–0.99)	0.024
ループ利尿薬の使用	0.78 (0.56–1.09)	0.142	-	-	-	-	0.73 (0.51–1.03)	0.077
心拍数, 10 beat/min	0.92 (0.86–0.97)	0.006	0.99 (0.92–1.06)	0.70	0.97 (0.89–1.05)	0.48	-	-
BMI, kg/m ²	0.88 (0.84–0.92)	< 0.001	0.92 (0.88–0.97)	0.002	0.92 (0.87–0.97)	0.004	-	-
収縮期血圧, 10 mmHg	0.90 (0.85–0.96)	< 0.001	0.97 (0.91–1.03)	0.31	0.99 (0.93–1.06)	0.80	-	-
年齢, 歳	1.03 (1.02–1.05)	< 0.001	1.02 (0.997–1.04)	0.096	1.01 (0.99–1.03)	0.45	-	-
Log BNP, pg/mL	1.38 (1.16–1.65)	< 0.001	1.07 (0.88–1.29)	0.49	1.03 (0.83–1.29)	0.76	-	-
慢性閉塞性肺疾患	2.31 (1.31–4.09)	0.004	1.69 (0.92–3.10)	0.090	1.82 (0.90–3.66)	0.093	-	-
ヘモグロビン, g/dL	0.83 (0.76–0.89)	< 0.001	0.996 (0.91–1.09)	0.93	0.98 (0.89–1.09)	0.72	-	-
CRP, mg/dL	1.06 (1.02–1.10)	0.004	1.00 (0.96–1.05)	0.89	1.00 (0.94–1.05)	0.88	-	-
LVEF ≥ 50%	0.85 (0.58–1.24)	0.40	-	-	0.85 (0.54–1.35)	0.49	-	-
LVEF, %	1.00 (0.99–1.01)	0.80	-	-	-	-	-	-
白血球数, 10 ³ /μL	0.96 (0.90–1.02)	0.157	-	-	-	-	-	-
虚血性心筋症	0.87 (0.59–1.27)	0.47	-	-	-	-	-	-
拡張型心筋症	0.90 (0.69–1.17)	0.44	-	-	-	-	-	-
高血圧性心疾患	1.09 (0.97–1.26)	0.153	-	-	-	-	-	-
NYHA 分類 III or IV	1.26 (0.71–2.24)	0.43	-	-	-	-	-	-
女性	1.20 (0.86–1.67)	0.29	-	-	-	-	-	-

モデル 1 : 単変量解析で P 値 0.10 未満を満たした変数.

モデル 2 : モデル 1 において、LVEF（連続値）に代えて LVEF ≥ 50% をカテゴリー値として代入.

モデル 3 : ステップワイズ法で P 値 0.10 未満を水準とした増加変数法で選択した変数.

Harrell の C 統計量（モデル 1 ; 0.76, モデル 2 ; 0.76, モデル 3 ; 0.74）

BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; CRP, C-Reactive Protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HAP, hospital acquired pneumonia; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

3.4. HAP 発症の関連因子

多変量ロジスティック回帰分析では、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（表 13）。

表 13. HAP 発症の関連因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
年齢, 歳	1.04 (1.01–1.06)	0.011	1.04 (1.01–1.08)	0.006
女性	2.04 (1.11–3.73)	0.021	2.21 (1.14–4.28)	0.019
白血球数, $10^3/\mu\text{L}$	1.20 (1.12–1.29)	< 0.001	1.18 (1.09–1.29)	< 0.001
CRP, mg/dL	1.15 (1.09–1.21)	< 0.001	1.08 (1.01–1.16)	0.017
血清アルブミン, 0.2 g/dL	0.84 (0.75–0.95)	0.004	0.95 (0.83–1.09)	0.45
血清クレアチニン, mg/dL	1.16 (0.995–1.36)	0.051	1.08 (0.88–1.33)	0.46
ヘモグロビン, g/dL	0.87 (0.77–0.99)	0.033	0.93 (0.80–1.08)	0.34
D-ダイマー, mg/dL	1.01 (0.99–1.02)	0.33	-	-
BMI, kg/m^2	0.97 (0.90–1.03)	0.32	-	-
慢性閉塞性肺疾患	2.14 (0.80–5.77)	0.132	-	-
糖尿病	0.76 (0.43–1.35)	0.35	-	-
心血管疾患	1.33 (0.75–2.37)	0.32	-	-
収縮期血圧, 10 mmHg	0.99 (0.91–1.08)	0.90	-	-
Log BNP, pg/mL	1.03 (0.78–1.37)	0.81	-	-
LVEF, %	1.01 (0.99–1.03)	0.24	-	-

BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; CRP, C-Reactive Protein; HAP, hospital acquired pneumonia; LVEF, left ventricular ejection fraction.

4. 考察

4.1. 本研究の特徴、意義、新知見

本研究は、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世界で初めて評価した報告であり、得られた知見は以下の通りである。第一に、HAP 発症群は非 HAP 発症群と比較して、入院中の院内死亡や心不全増悪の発生率が高く、入院期間も長かった。次に、HAP 発症は、急性心不全の強力な予後規定因子で調整した後でも、退院後の全死亡と独立して関連していた。最後に、急性心不全の入院患者において、高齢、男性、入院時の血中白血球数、および CRP 値は、HAP 発症と独立して関連していた。これらの知見から、入院中の急性心不全患者の予後リスク層別化において、HAP 発症が重要な予後指標であることが示唆された。

4.2. 急性心不全患者における HAP 発症の規定因子

HAP の発症率は入院患者の 0.5-2.0%とこれまでの研究では報告されているが (Chawla, 2008)、急性心不全で入院した患者における発症率は不明であった。本研究では、急性心不全で入院中の患者における HAP の発症率は約 8%であり、これは入院を必要とする他の疾患よりも高いことが明らかとなった。一般的に、48 時間以上の人工呼吸管理、集中治療室への入室、入院期間、基礎疾患の重症度、併存疾患の有無が HAP 発症の主な危険因子と挙げられている (Lynch, 2001)。急性心不全を発症すると、呼吸不全や心原性ショックなど重篤な状態に移行することは少なくなく、人工呼吸器や機械的循環補助のために集中治療室での治療を必要とすることが多い (Braunwald, 2013)。本研究では、急性心不全患者において、高齢で男性、および炎症状態が HAP 発症の独立した規定因子であることが明らかとなった。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 (Komatsu et al., 2018)、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。

4.3. 急性心不全患者における HAP 発症と短期予後

HAP を発症した患者は発症しなかった患者と比較して、短期予後が悪いことが明らかになった。重症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酸素需要の増加を生じることが特徴的である (Merx and Weber, 2007)。肺炎は、敗血症を発生しうる原因として最も多く、約半数を占めていると報告されている (Angus and van der Poll, 2013)。敗血症による心血管系の障害の機序は完全には解明されていないが、全身の血管抵抗の低下、酸素消費量の増加、頻脈などにより、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(Corrales-Medina et al., 2012)。また、冠動脈のアテローム性動脈硬化プラークにおける炎症反応亢進、血液や血管内皮における凝固能亢進により、プラークの不安定化や冠動脈血栓症が生じ、心筋虚血が促進されることが報告されている(Corrales-Medina et al., 2013)。したがって、入院中の心不全患者が肺炎を発症すると、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。

4.4. 急性心不全患者における HAP 発症と長期予後

急性心不全患者における 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となった。肺炎は、臨床的に治癒した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知られている(Corrales-Medina et al., 2015; Mankowski et al., 2019)。前向きコホート研究において、退院時のインターロイキン-6 値が高値であった肺炎患者は、臨床的に肺炎が治癒した後も、長期的な死亡率上昇と関連することが報告されている(Yende et al., 2008)。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、退院時の 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(Hamatani et al., 2018; Yende et al., 2011)。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考えられる。

4.5. 本研究の限界

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究は単施設における少数例での検討である。そのため、得られた知見の一般化・陰性所見の検出力に限界が生じうる。第二に、入院から肺炎発症までの期間、使用した抗生剤の種類、院内のアンチバイオグラムなど HAP の発症率や転帰に影響を及ぼす可能性のある臨床情報が不明である。第三に、多変量ロジスティック回帰分析で、入院中の HAP 発症と心不全増悪の有意な関連を認めたが、因果関係を示したものではない。最後に、HAP の臨床診断は主要なガイドラインに基づいて行われたが、肺炎以外の感染症を有する患者において、心不全により生じた肺うっ血による X 線異常陰影を肺炎と誤診した可能性が否定できないことが挙げられる。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- 急性心不全で入院中の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世界で初めて評価した。
- 急性心不全患者において、院内肺炎発症と関連する独立した因子は、高齢で男性、入院時の炎症所見であった。

新知見の意義

急性心不全で入院中の患者では、フレイルが生じやすいことが報告されており、特に嚥下機能低下による誤嚥性肺炎が生じることが多い。また、入院患者に対する様々な予防的介入の中でも、口腔ケアは院内肺炎発症を予防する最も効果的な方法である。したがって、早期から院内肺炎のスクリーニングとして、フレイルを有する患者に対して嚥下評価と予防的介入を行うことが重要である。

本研究から、急性心不全患者の院内肺炎発症リスクを早期に評価することで予後リスク層別化が可能となり、リスクが高い患者への予防的介入が予後改善につながる可能性がある。

今後の課題と研究展開

本研究は単施設の比較的小数例での後ろ向きの検討であったため、急性心不全で入院中の患者における院内肺炎の発症と、短期予後ならびに長期予後との関連を一般化するには限界がある。したがって、急性心不全患者における院内肺炎の発症率や転帰をより確実に検討するために、より大規模な前向き研究が望まれる。また、肺炎治癒後の炎症残存が長期予後に悪影響を及ぼした可能性があり、今後は心不全患者における炎症を標的とした治療介入を含めた研究の発展が望まれる。

本研究全体の総括および結論

本研究から得られた新知見の意義と研究展開

本研究では心不全における診断精度の向上および新規予後指標に着目して検討を行った。一般的に、心不全の診断は症状や徴候の存在に加え、BNP 上昇や体うっ血や肺うっ血の存在により行われている。しかしながら、息切れや呼吸困難の原因精査において、複雑な背景と併存症を有する HFpEF の診断に苦慮することは少なくなく、HFpEF 診断スコアが提唱された。一方で、急性心不全の予後指標はこれまで様々なものが報告されている。予後指標の有無を評価することで、急性心不全患者の予後リスク層別化が可能となり、予防的介入が可能となる。

本研究を通じて得られた結果から、日本人 HFpEF 患者の診断において、HFpEF 診断スコアは良好な診断能を有することが示唆され、本診断スコアが HFpEF の診断精度向上の一助となる可能性、また急性心不全患者において院内肺炎発症のリスクを早期に評価することで予後リスク層別化が可能となり、リスクが高い患者への予防的介入が予後改善につながる可能性を示した。これらの知見を用いることで、心不全の早期かつ適切な診断ならびに治療や予防的介入が可能となり、生命予後の改善に寄与できる可能性がある。

今回の検証の意義をより深めるためには、十分な症例数をより長期間追跡する必要があり、今後はより大規模な前向き研究を検討する予定である。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 安斉俊久 教授に深く感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 永井利幸 准教授に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、症例登録に際しましてご尽力いただきました、米国 Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health 疫学講座 本田泰之 Postdoctoral Fellow、東京医科大学 循環器内科分野 中野宏己 助教、国立研究開発法人国立循環器病研究センター 岩上直嗣 客員研究員、独立行政法人国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター 展開医療研究部 濱谷康弘 研究員、国立研究開発法人国立循環器病研究センター オープンイノベーションセンター 情報利用促進部 統計解析室 中井陸運 室長、国立研究開発法人国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部 西村邦宏 部長、国立研究開発法人国立循環器病研究センター 病院 心臓血管内科 浅海泰栄 医長、国立研究開発法人国立循環器病研究センター 病院 相庭武司 部長、国立研究開発法人国立循環器病研究センター 病院 野口暉夫 副院長、国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 不整脈科 草野研吾 部長、横山内科循環器科医院 横山広行 院長、東北大学 医学系研究科 循環器内科学分野 安田聡 教授、熊本大学 小川久雄 学長、鳥取大学医学部 循環器・内分泌代謝内科教室 山本一博 教授、公益財団法人・日本心臓血圧研究振興会 研究所 吉川勉 研修所所長、奈良県立医科大学 循環器内科学教室 斎藤能彦 教授に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などは無い。

引用文献

American Thoracic, S., and Infectious Diseases Society of, A. (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171, 388-416.

Angus, D.C., and van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369, 840-851.

Anjan, V.Y., Loftus, T.M., Burke, M.A., Akhter, N., Fonarow, G.C., Gheorghiade, M., and Shah, S.J. (2012). Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 110, 870-876.

Barandiaran Aizpurua, A., Sanders-van Wijk, S., Brunner-La Rocca, H.P., Henkens, M., Heymans, S., Beussink-Nelson, L., Shah, S.J., and van Empel, V.P.M. (2020). Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 22, 413-421.

Braunwald, E. (2013). Heart failure. *JACC Heart Fail* 1, 1-20.

Chawla, R. (2008). Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control* 36, S93-100.

Churchill, T.W., Li, S.X., Curreri, L., Zern, E.K., Lau, E.S., Liu, E.E., Farrell, R., Shoenike, M.W., Sbarbaro, J., Malhotra, R., *et al.* (2021). Evaluation of 2 Existing Diagnostic Scores for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Against a Comprehensively Phenotyped Cohort. *Circulation* 143, 289-291.

Corrales-Medina, V.F., Alvarez, K.N., Weissfeld, L.A., Angus, D.C., Chirinos, J.A., Chang, C.C., Newman, A., Loehr, L., Folsom, A.R., Elkind, M.S., *et al.* (2015). Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 313, 264-274.

Corrales-Medina, V.F., Musher, D.M., Shachkina, S., and Chirinos, J.A. (2013). Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet* *381*, 496-505.

Corrales-Medina, V.F., Musher, D.M., Wells, G.A., Chirinos, J.A., Chen, L., and Fine, M.J. (2012). Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* *125*, 773-781.

Cowie, M.R., Komajda, M., Murray-Thomas, T., Underwood, J., Ticho, B., and Investigators, P. (2006). Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J* *27*, 1216-1222.

Dhingra, A., Garg, A., Kaur, S., Chopra, S., Batra, J.S., Pandey, A., Chaanine, A.H., and Agarwal, S.K. (2014). Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep* *11*, 354-365.

Faxen, U.L., Venkateshvaran, A., Shah, S.J., Lam, C.S.P., Svedlund, S., Saraste, A., Beussink-Nelson, L., Lagerstrom Fermer, M., Gan, L.M., Hage, C., *et al.* (2021). Generalizability of HFA-PEFF and H2FPEF Diagnostic Algorithms and Associations With Heart Failure Indices and Proteomic Biomarkers: Insights From PROMIS-HFpEF. *J Card Fail* *27*, 756-765.

Forman, D.E., Butler, J., Wang, Y., Abraham, W.T., O'Connor, C.M., Gottlieb, S.S., Loh, E., Massie, B.M., Rich, M.W., Stevenson, L.W., *et al.* (2004). Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* *43*, 61-67.

Giuliano, K.K., Baker, D., and Quinn, B. (2018). The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control* *46*, 322-327.

Haass, M., Kitzman, D.W., Anand, I.S., Miller, A., Zile, M.R., Massie, B.M., and Carson, P.E. (2011). Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart*

Fail 4, 324-331.

Hamatani, Y., Nagai, T., Nakai, M., Nishimura, K., Honda, Y., Nakano, H., Honda, S., Iwakami, N., Sugano, Y., Asaumi, Y., *et al.* (2018). Elevated Plasma D-Dimer Level Is Associated With Short-Term Risk of Ischemic Stroke in Patients With Acute Heart Failure. *Stroke* 49, 1737-1740.

Harrell, F.E., Jr., Califf, R.M., Pryor, D.B., Lee, K.L., and Rosati, R.A. (1982). Evaluating the yield of medical tests. *JAMA* 247, 2543-2546.

Ignacio de Ulibarri, J., Gonzalez-Madrono, A., de Villar, N.G., Gonzalez, P., Gonzalez, B., Mancha, A., Rodriguez, F., and Fernandez, G. (2005). CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 20, 38-45.

Iwakami, N., Nagai, T., Furukawa, T.A., Sugano, Y., Honda, S., Okada, A., Asaumi, Y., Aiba, T., Noguchi, T., Kusano, K., *et al.* (2017). Prognostic value of malnutrition assessed by Controlling Nutritional Status score for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol* 230, 529-536.

Kapoor, J.R., and Heidenreich, P.A. (2010). Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J* 159, 75-80.

Kasahara, S., Sakata, Y., Nochioka, K., Yamauchi, T., Onose, T., Tsuji, K., Abe, R., Oikawa, T., Sato, M., Aoyanagi, H., *et al.* (2018). Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study. *Heart Vessels* 33, 997-1007.

Komatsu, R., Okazaki, T., Ebihara, S., Kobayashi, M., Tsukita, Y., Nihei, M., Sugiura, H., Niu, K., Ebihara, T., and Ichinose, M. (2018). Aspiration pneumonia induces muscle atrophy in the respiratory, skeletal, and swallowing systems. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 9, 643-653.

Lancellotti, P., Galderisi, M., Edvardsen, T., Donal, E., Goliash, G., Cardim, N.,

Magne, J., Laginha, S., Hagendorff, A., Haland, T.F., *et al.* (2017). Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* *18*, 961-968.

Lynch, J.P., 3rd (2001). Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* *119*, 373S-384S.

Magill, S.S., Edwards, J.R., Bamberg, W., Beldavs, Z.G., Dumyati, G., Kainer, M.A., Lynfield, R., Maloney, M., McAllister-Hollod, L., Nadle, J., *et al.* (2014). Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* *370*, 1198-1208.

Mankowski, R.T., Yende, S., and Angus, D.C. (2019). Long-term impact of sepsis on cardiovascular health. *Intensive Care Med* *45*, 78-81.

Massie, B.M., O'Connor, C.M., Metra, M., Ponikowski, P., Teerlink, J.R., Cotter, G., Weatherley, B.D., Cleland, J.G., Givertz, M.M., Voors, A., *et al.* (2010). Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* *363*, 1419-1428.

McKee, P.A., Castelli, W.P., McNamara, P.M., and Kannel, W.B. (1971). The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* *285*, 1441-1446.

Merx, M.W., and Weber, C. (2007). Sepsis and the heart. *Circulation* *116*, 793-802.

Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., Go, A.S., Arnett, D.K., Blaha, M.J., Cushman, M., de Ferranti, S., Despres, J.P., Fullerton, H.J., Howard, V.J., *et al.* (2015). Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* *131*, e29-322.

Murad, K., and Kitzman, D.W. (2012). Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev* *17*, 581-588.

Nagai, T., Nishimura, K., Honma, T., Higashiyama, A., Sugano, Y., Nakai, M., Honda, S., Iwakami, N., Okada, A., Kawakami, S., *et al.* (2016). Prognostic significance of endogenous erythropoietin in long-term outcome of patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 18, 803-813.

Nagai, T., Yoshikawa, T., Saito, Y., Takeishi, Y., Yamamoto, K., Ogawa, H., Anzai, T., and Investigators, J. (2018). Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Japanese Patients Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction- A Report From the Japanese Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction (JASPER) Registry. *Circ J* 82, 1534-1545.

Obokata, M., Reddy, Y.N.V., Pislaru, S.V., Melenovsky, V., and Borlaug, B.A. (2017). Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 136, 6-19.

Pieske, B., Tschope, C., de Boer, R.A., Fraser, A.G., Anker, S.D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C.S.P., *et al.* (2020). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 22, 391-412.

Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J.R., Harjola, V.P., Jankowska, E.A., *et al.* (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, 2129-2200.

Reddy, Y.N.V., Carter, R.E., Obokata, M., Redfield, M.M., and Borlaug, B.A. (2018). A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 138, 861-870.

Redfield, M.M. (2016). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 375, 1868-1877.

Roberts, E., Ludman, A.J., Dworzynski, K., Al-Mohammad, A., Cowie, M.R., McMurray, J.J., Mant, J., and Failure, N.G.D.G.f.A.H. (2015). The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* *350*, h910.

Rotstein, C., Evans, G., Born, A., Grossman, R., Light, R.B., Magder, S., McTaggart, B., Weiss, K., and Zhanel, G.G. (2008). Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* *19*, 19-53.

Seo, Y., Ishizu, T., Ieda, M., Ohte, N., and Investigators, J.L.S. (2021). Clinical Usefulness of the HFA-PEFF Diagnostic Scoring System in Identifying Late Elderly Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Patients. *Circ J* *85*, 604-611.

Sepehrvand, N., Alemayehu, W., Dyck, G.J.B., Dyck, J.R.B., Anderson, T., Howlett, J., Paterson, I., McAlister, F.A., and Ezekowitz, J.A. (2019). External Validation of the H2F-PEF Model in Diagnosing Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* *139*, 2377-2379.

Shah, S.J., Kitzman, D.W., Borlaug, B.A., van Heerebeek, L., Zile, M.R., Kass, D.A., and Paulus, W.J. (2016). Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* *134*, 73-90.

Shimokawa, H., Miura, M., Nochioka, K., and Sakata, Y. (2015). Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail* *17*, 884-892.

Sopena, N., Sabria, M., and Neunos Study, G. (2005). Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* *127*, 213-219.

Takemoto, Y., Barnes, M.E., Seward, J.B., Lester, S.J., Appleton, C.A., Gersh, B.J., Bailey, K.R., and Tsang, T.S. (2005). Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients $\geq$ 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* *96*, 832-836.

Teerlink, J.R., Cotter, G., Davison, B.A., Felker, G.M., Filippatos, G., Greenberg, B.H., Ponikowski, P., Unemori, E., Voors, A.A., Adams, K.F., Jr., *et al.* (2013). Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* *381*, 29-39.

Teng, T.K., Cooper, L., Tay, W.T., Luo, N., Sharma, A., Whellan, D., Anand, I., Pina, I.L., Tromp, J., Richards, A.M., *et al.* (2020). Association between body surface area and prescribed doses of guideline-directed medications among international patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* *22*, 754-758.

Tromp, J., Tay, W.T., Ouwerkerk, W., Teng, T.K., Yap, J., MacDonald, M.R., Leineweber, K., McMurray, J.J.V., Zile, M.R., Anand, I.S., *et al.* (2018). Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. *PLoS Med* *15*, e1002541.

Tsang, T.S., Abhayaratna, W.P., Barnes, M.E., Miyasaka, Y., Gersh, B.J., Bailey, K.R., Cha, S.S., and Seward, J.B. (2006). Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* *47*, 1018-1023.

Vasan, R.S., and Levy, D. (2000). Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* *101*, 2118-2121.

Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Jr., Colvin, M.M., Drazner, M.H., Filippatos, G.S., Fonarow, G.C., Givertz, M.M., *et al.* (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* *136*, e137-e161.

Yende, S., D'Angelo, G., Kellum, J.A., Weissfeld, L., Fine, J., Welch, R.D., Kong, L., Carter, M., Angus, D.C., and Gen, I.M.S.I. (2008). Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* *177*, 1242-1247.

Yende, S., D'Angelo, G., Mayr, F., Kellum, J.A., Weissfeld, L., Kaynar, A.M., Young, T., Irani, K., Angus, D.C., and Gen, I.M.S.I. (2011). Elevated hemostasis markers after pneumonia increases one-year risk of all-cause and cardiovascular deaths. *PLoS One* 6, e22847.