



Title	慢性心不全患者におけるCardiac Power Outputが運動耐容能および予後に与える影響に関する研究
Author(s)	下野, 裕依
Description	配架番号 : 2990
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16897号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16897
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99742
Type	doctoral thesis
File Information	SHIMONO_Yui.pdf, 全文



学 位 論 文

慢性心不全患者における Cardiac Power Output が
運動耐容能および予後に与える影響に関する研究

(Impact of Cardiac Power Output on Exercise Capacity and
Clinical Outcome in Patients with Chronic Heart Failure)

2026 年 3 月

北 海 道 大 学

下野 裕依

学 位 論 文

慢性心不全患者における Cardiac Power Output が
運動耐容能および予後に与える影響に関する研究

(Impact of Cardiac Power Output on Exercise Capacity and
Clinical Outcome in Patients with Chronic Heart Failure)

2026 年 3 月

北 海 道 大 学

下野 裕依

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	5
1. 緒言	7
2. 方法	9
2.1. 研究デザイン	9
2.2. 対象患者	9
2.3. CPET	10
2.4. 経胸壁心エコー検査	10
2.5. 右心カテーテル検査	10
2.6. 主要評価項目	11
2.7. 統計学的分析方法	11
3. 結果	12
3.1. 患者背景	12
3.2. 臨床転帰	17
3.3. CPO に関連する独立因子	19
4. 考察	21
4.1. 本研究の特徴、新知見	21
4.2. CHF 患者における CPO の有用性	21
4.3. 運動耐容能指標と CPO の関連	24
4.4. CPO と BNP の関連	25
4.5. 本研究の限界	25

5. 総括及び結論	27
謝辞	28
COI (conflicts of interest) 開示	29
引用文献	30

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

Yui Shimono, Suguru Ishizaka, Kazunori Omote, Kosuke Nakamura, Yutaro Yasui, Yoshifumi Mizuguchi, Sakae Takenaka, Hiroyuki Aoyagi, Yoji Tamaki, Takuma Sato, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai

Impact of Cardiac Power Output on Exercise Capacity and Clinical Outcome in Patients with Chronic Heart Failure

American Journal of Cardiology 2023; 206: 4-11. (2025 impact factor 2.1)

本研究の一部は以下の学会に発表した

Yui Shimono, Suguru Ishizaka, Kazunori Omote, Kosuke Nakamura, Yutaro Yasui, Yoshifumi Mizuguchi, Sakae Takenaka, Hiroyuki Aoyagi, Yoji Tamaki, Takuma Sato, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai

Impact of Cardiac Power Output on Exercise Capacity and Clinical Outcome in Patients with Chronic Heart Failure

European Society of Cardiology Congress 2023, 欧州心臓病学会, 2023 年 8 月 25 日～8 月 28 日 (オランダ)

要旨

【背景と目的】

慢性心不全 (chronic heart failure; CHF) とは、心臓の器質的・機能的障害によるポンプ失調により、肺循環および体循環のうっ血や組織低灌流を引き起こす病態の総称である。CHF 患者は、呼吸困難や浮腫、全身倦怠感といった臨床症状を呈し、日常生活での身体的活動量が制限され、運動耐容能や生活の質の低下を来す。心臓のポンプ機能を反映する指標として、心エコー検査や右心カテーテル検査によって測定される心拍出量 (cardiac output; CO) [L/min] や心係数 [L/min/m²] という血行動態指標が頻用されているが、その中でも、1986 年に提唱された Cardiac Power Output (CPO) という比較的新しい指標がある。CPO は、心臓の外的仕事量に着目し、心臓から全身へ血液を送り出す力 (=CO) と、大気圧に拮抗して全身血管の虚脱を防ぐ力 (=血圧[mmHg]) を掛け合わせた総仕事量[W] によって、心臓のポンプ機能を示すという概念である ($CPO = CO \cdot \text{平均動脈圧} / 451$)。既報において、CPO は血行動態が不安定である、急性冠症候群による心原性ショックを呈した患者における院内死亡率の予測指標や、経皮的左室補助循環装置 (IMPELLA) の離脱基準として用いられてきたが、血行動態の安定した CHF における予後予測指標としての有用性は検証されていない。したがって、本研究では CHF において CPO を用いたリスク層別化の妥当性について検証することを目的とした。

【対象と方法】

本研究は、単施設の後向き観察研究である。対象は、2013 年 1 月から 2018 年 12 月までに北海道大学病院で心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise testing; CPET) と右心カテーテル検査を受けた CHF 患者を対象とした。連続症例 707 名のデータを収集し、日本循環器学会および欧州心臓病学会のガイドラインによる心不全の基準を満たしていない患者、アウトカムや必要な臨床情報が欠損している患者を除外し、最終的に 280 名を解析対象とした。対象患者は、CPO の既存のカットオフ値 (0.53[W]) を用いて、高 CPO 群 ($CPO > 0.53[W]$) と低 CPO 群 ($CPO \leq 0.53[W]$) に分け、両群の患者背景や臨床転帰を比較した。主要評価項目は全死亡及び心不全増悪による入院の複合アウトカムとし、Cox 比例ハザードモデルを用いて CPO と臨床転帰との関連を評価した。また、CPO の低下に関連する因子を特定するために、単変量および多変量回帰分析を実施した。

【結果】

解析対象患者の平均年齢は 55 ± 16 歳、女性は 108 例 (39%) であった。低 CPO 群

は、高 CPO 群と比較して有意に高齢で、心不全治療薬の使用率が高く、腎機能障害の併存率が高かった。また、B 型ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP) は高値を示し、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) の低下と左室拡張機能の低下が認められた。右心カテーテル検査指標では、低 CPO 群は平均動脈圧・CO が低く、肺血管抵抗値が有意に高かった。CPET 指標では、低 CPO 群は最大負荷時の心拍数・収縮期血圧・最大負荷量・最大酸素摂取量 (oxygen uptake; $\dot{V}O_2$) が有意に低く、二酸化炭素換気当量 (minute ventilation / carbon dioxide output; $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$) が有意に高かった。さらに、最大酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$)・最大負荷量は CPO と正の相関を示し、最小 $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ と CPO は負の相関を示した。

追跡期間の中央値は 3.5 年 (四分位範囲 1.0 - 6.0 年) であり、全体で 48 例 (17%) に有害事象が発生した (全死亡: 12 例、心不全入院: 36 人)。Kaplan-Mayer 生存曲線を用いた、低 CPO 群における複合アウトカムの累積発生率は、高 CPO 群と比較して有意に高かった (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、低 CPO は不良な予後と独立して関連しており、特に血清 BNP 値が CPO と強く関連する独立因子として同定された (偏回帰係数 $\beta = 0.53$, $p < 0.001$)。

【考察】

今回の研究では、CHF 患者において、右心カテーテル検査により算出された CPO は、CPET で求められた運動耐容能指標との相関を示し、かつ、全死亡・心不全増悪による入院の複合イベント発生リスクと独立して関連することが示された。CPO は心原性ショックを呈した患者における院内死亡の予測指標や、経皮的補助循環装置の離脱基準として用いられているが、CHF 患者のように血行動態が比較的安定している患者を対象として検証を行なった点に本研究の新規性がある。

Peak $\dot{V}O_2$ は、CHF 患者における運動耐容能の代表的指標であり、予後予測や心臓移植適応の検討に用いられている。また、換気応答効率の悪化を示す最小 $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ の増加は CHF 患者で一般的に観察される事象であり、臨床転帰の悪化との関連が報告されている。今回の研究において、CPO は peak $\dot{V}O_2$ と正の相関を示し、最小 $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ と負の相関を示した (peak $\dot{V}O_2$: $r = 0.41$, $p < 0.001$, $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$: $r = -0.40$, $p < 0.001$)。なお、CPO は安静時に実施した右心カテーテル検査所見を用いて算出していることから、安静時 CPO 値が運動負荷中にしか得られない CPET 指標との強い関連を示したことは、CHF 患者の運動耐容能低下を推定できる有力なパラメータとなる可能性を示唆していると考えられた。

本研究における低 CPO 群は、高齢、腎機能障害の進行、血清 BNP 値の上昇、左室収縮・拡張機能の低下を有する CHF 患者の割合が高かったが、これら患者背景因子の中で血清 BNP 値が CPO と強く関連することが示された。血清 BNP 値は、心室への容

量負荷や圧負荷増大によって心室筋から分泌されるバイオマーカーであり、心不全増悪により心筋での分泌亢進とクリアランス遅延により血中濃度が増加する。CPO は心拍出量と平均動脈圧の積により心筋が担うことのできる外的仕事量を反映しているが、CHF 患者において、心筋（心室筋）は安静時より一定の容量・圧負荷がかかっている上に、全身循環を維持するための前方拍出と血圧を捻出できる余力は限られてしまうことが推測される。したがって、安静時 BNP 値と CPO 値の関連が強く認められたと考えられた。

【結論】

CPO は CHF 患者の運動耐容能低下と不良な臨床転帰と独立して関連していた。安静時 CPO を用いることで運動耐容能を推測し、予後予測におけるリスク層別化に寄与できる可能性がある。また、血清 BNP 値は CPO と強く関連する独立因子であり、CPO が心筋のポンプ予備能を反映していることの裏付けになると考えられた。

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

ACE	angiotensin converting enzyme
ARB	angiotensin II receptor blocker
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
CHF	chronic heart failure
CI	cardiac index / confidence interval
CO	cardiac output
CPET	cardiopulmonary exercise testing
CPO	cardiac power output
E	early-diastolic mitral inflow velocity
e'	early-diastolic mitral annular velocity
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESC	European Society of Cardiology
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HR	hazard ratio
IQR	inter quartile range
LA	left atrium
LAVI	left atrial volume index
LV	left ventricle
LVEDP	left ventricular end-diastolic pressure
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVESP	left ventricular end-systolic pressure
LVESV	left ventricular end-systolic volume
LVOT	left ventricular outflow tract
LVOTD	left ventricular outflow tract diameter
NYHA	New York Heart Association
PAP	pulmonary artery pressure
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
RAP	right atrial pressure

RER	respiratory exchange ratio
ROC	receiver operating characteristic
RV	right ventricle
SGLT2	sodium–glucose cotransporter 2
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TR	tricuspid regurgitation
TRPG	trans-tricuspid pressure gradient
TRV	tricuspid regurgitation velocity
$\dot{V}CO_2$	carbon dioxide output
$\dot{V}E$	minute ventilation
$\dot{V}E / \dot{V}CO_2$	minute ventilation / carbon dioxide output
$\dot{V}O_2$	oxygen uptake
$\dot{V}O_2/HR$	oxygen pulse
VTI	velocity time integral

1. 緒言

慢性心不全 (chronic heart failure; CHF) とは、心臓の器質的・機能的障害によるポンプ失調により、肺循環および体循環のうっ血や組織低灌流を引き起こす病態の総称である (Ambrosy et al, 2014; Shimokawa et al, 2015; Del Buono et al, 2019)。これにより CHF 患者は、呼吸困難や浮腫、全身倦怠感といった様々な臨床症状を呈し、日常生活での身体的活動量が制限され、生活の質の低下に繋がる。我が国を含め、CHF 患者数は高齢化の進行とともに増加の一途を辿っている一方で、循環器治療の多様な進歩により、かつては治療困難であった重症例の生命予後改善が認められるようになった。したがって、早期治療介入により病状の改善が期待できる高リスク患者を特定し、臨床転帰の改善に繋げることが重要である。CHF 患者のリスク層別化に用いられる予後予測指標には、脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP) に代表される心不全バイオマーカーや、侵襲的または非侵襲的手段によって測定される心拍出量 (cardiac output; CO) や心係数といった血行動態指標、さらには心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise testing; CPET) によって評価される運動耐容能指標など、さまざまな因子が用いられてきた (Verbrugge et al, 2022; Omote et al, 2019; Omote et al, 2023; Yasui et al, 2023)。その中でも、1986 年に提唱された Cardiac Power Output (CPO) という指標があり、循環の維持に必要な心臓のポンプとしての外的仕事量を示している。CPO は、CO と平均動脈血圧の積から算出されるが、これは 1 分あたりに心臓から全身へ拍出される総血液の質量と、血管内腔の虚脱を防ぐために大気圧に拮抗する圧力との積により求められる (Tan, 1986)。CPO は、急性冠症候群による心原性ショック患者における院内死亡率と独立して関連することが報告されており、院内死亡を予測する CPO のカットオフ値 0.53[W] が初めて定義された (図 1) (Ficke et al, 2004)。さらに、CPO は急性心筋梗塞による心原性ショック患者における経皮的左室補助循環装置 (IMPELLA) の離脱基準の一つとしても用いられている (図 2) (Mir B et al, 2019)。

一方で、血行動態が安定している CHF 患者において、CPO が長期予後に及ぼす影響については十分なデータが得られていない。したがって、本研究では安静時の右心カテーテル検査によって測定された CPO を用いて、CHF 患者のリスク層別化における有用性の検証と、CPET によって測定された運動耐容能指標との関連について検証することを目的とした。

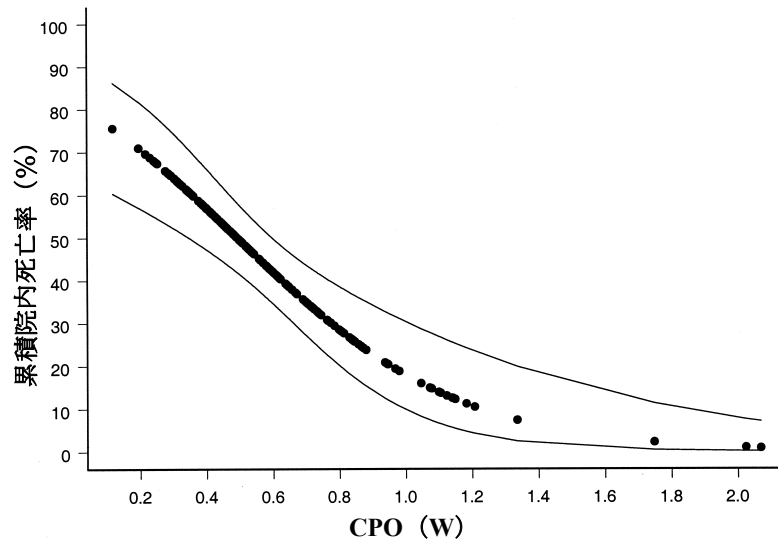


図 1. 急性冠症候群による心原性ショック患者における CPO 値と院内死亡率の
 関連 (Ficke et al, 2004 より引用、改変)
 CPO; cardiac power output

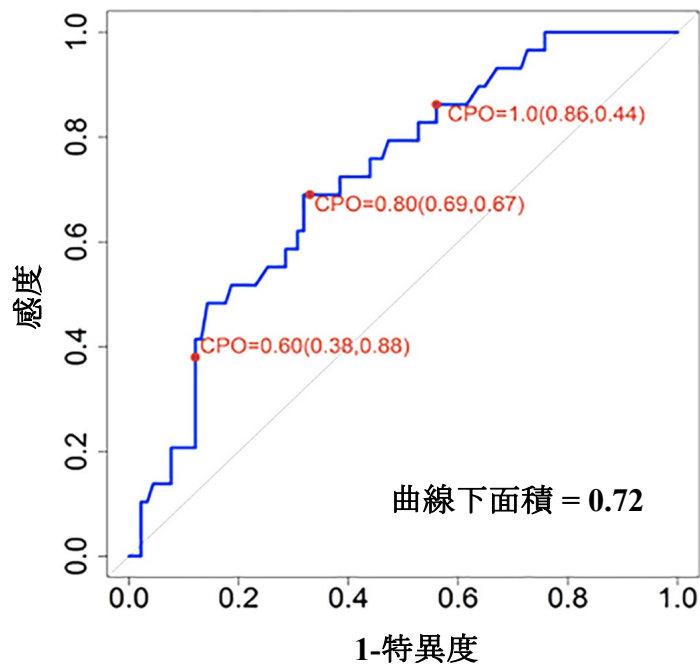


図 2. 急性心筋梗塞による心原性ショック患者における IMPELLA の離脱基準として
 の CPO カットオフ値の検討 (Mir B. et al, 2019 より引用、改変)
 CPO; cardiac power output

2. 方法

2.1. 研究デザイン

本研究は単施設の後向き観察研究であり、北海道大学病院において立位でのランブ負荷プロトコルを用いたCPETで運動耐容能を評価した患者を対象とした。CHFは、日本循環器学会および欧州心臓病学会（European Society of Cardiology; ESC）の診断ガイドラインに基づいて定義した（Tsutsui et al, 2019; McDonagh et al, 2021）。

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を得て行った（臨床研究番号：自 022-0048）。本研究は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、患者には北海道大学病院ホームページを介した研究参加をオプトアウトする機会が与えられた

2.2. 対象患者

2013年1月から2018年12月の間に、北海道大学病院でCPETを実施した連続707例の患者を対象とした（図3）。CHFの診断基準を満たしていない症例（n=266）、右心カテーター検査データが欠損している症例（n=161）は除外した。最終的に280名の患者が解析対象となり、既報に基づくCPOのカットオフ値（0.53 [W]）に基づき患者を2群に分け、それぞれ低CPO群（<0.53[W]; n=99）と高CPO群（ ≥ 0.53 [W]; n=181）とした。

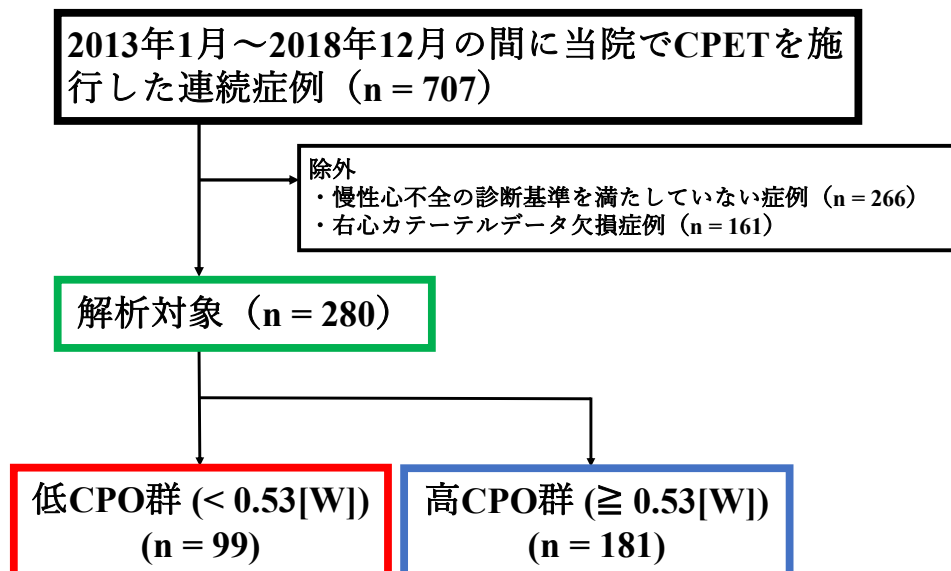


図3. 本研究のフローダイアグラム

CPET; cardiopulmonary exercise testing, CPO; cardiac power output

2.3. CPET

CPET はサイクルエルゴメーター (Aerobike 75XLII; Combi Wellness, Tokyo, Japan) および呼気ガス分析装置 (Aeromonitor AE-300S; Minato Medical Science, Osaka, Japan) を用いて行った。CPET はランプ負荷プロトコルを用いてエルゴメーターで 3 分間の安静期から開始し、3 分間のウォームアップを経て、1 分ごとに 5~20W ずつ負荷を増加させながら症候限界まで継続した。呼気ガス分析では、呼吸ごとの酸素摂取量 (oxygen uptake; $\dot{V}O_2$) と二酸化炭素排泄量 (carbon dioxide output; $\dot{V}CO_2$)、ガス交換比 (respiratory exchange ratio; RER)、分時換気量 (minute ventilation; $\dot{V}E$)、二酸化炭素換気当量 (minute ventilation / carbon dioxide output; $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$) および酸素脈 (oxygen pulse; $\dot{V}O_2/HR$) を測定した。

2.4. 経胸壁心エコー検査

経胸壁心エコー検査は、Vivid E9 (GE Healthcare, Horton, Norway)、iE33 (Philips Medical Systems, Andover, USA)、Acuson SC2000 prime (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany)、Aplio Artida (Canon Medical Systems, Otawara, Japan)、ProSound F75 (Hitachi Aloka, Mitaka, Japan) を用いて施行した。CPET 実施日から 12 ヶ月以内に取得した、2 次元、M モード、ドプラーおよび組織ドプラーを米国心エコー図学会のガイドラインに基づいて評価した (Lang et al, 2015)。左室 (left ventricle; LV) 収縮機能は、心尖部四腔像と二腔像から二断面ディスク法を用いて左室拡張末期容積 (LV end-diastolic volume; LVEDV)、左室収縮末期容積 (LV end-systolic volume; LVESV)、左室収縮率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) を算出した。左室の拡張機能は、E 波 (early-diastolic peak transmitral flow velocity; E)、中隔および側壁の e' 波 (early-diastolic mitral annular velocity; e')、および平均 E/e' 比を用いて評価した。左房 (left atrium; LA) 容積は二断面ディスク法を用いて測定し、体表面積で指数化した。右室 (right ventricle; RV) 機能は三尖弁輪収縮期移動距離 (tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE) を用いて評価した。連続波ドプラー法を用いて三尖弁逆流 (tricuspid regurgitation; TR) の流速波形から、三尖弁逆流最大血流速度 (tricuspid regurgitant velocity; TRV) を計測した。

2.5. 右心カテーテル検査

右心カテーテル検査は、CPET 実施日から 12 ヶ月以内に実施し、以下の手順で行った。局所麻酔下で超音波ガイドを用いて 7 フレンチのシースを内頸静脈または大腿静脈から挿入し、トリプルルーメンの 7 フレンチ Swan-Ganz カテーテル (Swan-Ganz Thermodilution Catheter, Edwards Lifesciences, Irvine, USA) を圧波形および透視ガイド下で肺動脈まで進めた。右房圧 (right atrial pressure; RAP)、肺動脈圧 (pulmonary artery pressure; PAP)、肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure; PCWP) は、呼気終

末時に 3 拍以上の平均値として測定した。PCWP 測定的位置は透視による特異的な圧波形の確認により確定した。トランスデューサーは胸郭中央でゼロ点調整を行った。CO は Fick 法または熱希釈法により測定し、変動が 10%未満の 3 回の平均を使用した。心係数 (cardiac index; CI) は CO を体表面積で除して算出した。肺血管抵抗は、標準式 ($[\text{平均 PAP-PCWP}] / \text{CO}$) を用いて算出した。CPO は右心カテーテル検査時に測定した CO と、非観血的動脈圧測定法により計測した平均動脈圧を用いて算出した ($\text{CPO} = \text{CO} \cdot \text{平均動脈圧} / 451$)。

2.6. 主要評価項目

主要評価項目は、全死亡および心不全の増悪による入院の複合とした。死亡および心不全による入院イベントは、単一の循環器専門医が医療記録を基に確認し、追跡期間は CPET 実施日より開始とした。

2.7. 統計学的分析方法

連続変数は、正規分布している場合は平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、非正規分布の場合は中央値 (四分位範囲, [inter quartile range; IQR]) で表記した。群間の差は、連続変数については Student の t 検定または Mann-Whitney U 検定、二値変数にはカイ二乗検定または Fisher の正確確率検定を用いて比較した。CPO と peak $\dot{V}\text{O}_2$ ・最大負荷量・最小 $\dot{V}\text{E} / \dot{V}\text{CO}_2$ との関係は、線形回帰分析および Pearson 相関係数を用いて評価した。全死亡および心不全による入院の累積発生率は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、CPO のカットオフ値 (0.53 [W])に基づいて患者を 2 群に分け、ログランク検定を行った。各パラメータと主要評価項目との関連は、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析により評価した。多変量モデルは、単変量解析にて $p < 0.05$ であった因子を組み込んだモデル (モデル 1: 性別、推算糸球体濾過量[estimated glomerular filtration rate; eGFR]、BNP、LVEF、PCWP) と、 $p < 0.10$ を基準としたステップワイズ法を用いて最も予測精度の高いモデル (モデル 2: 体格指数 [body mass index; BMI]、BNP、PCWP) をそれぞれ作成し、全死亡および心不全入院の合計に対する CPO の影響を評価した。なお、それぞれの多変量解析のモデルの妥当性は Harrell の C 統計量を用いて評価した。CPO と強く関連する独立因子を同定するために、単変量線形回帰分析で $p < 0.05$ を達成した変数に基づいて多変量線形回帰分析を行った。すべての検定は両側検定であり、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。すべてのデータ解析は、JMP16.0 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) および Stata MP64 バージョン 15 (Stata Corp, College Station, Texas) を使用して行った。

3. 結果

3.1. 患者背景

解析対象における CPO の分布を示す (図 4)。

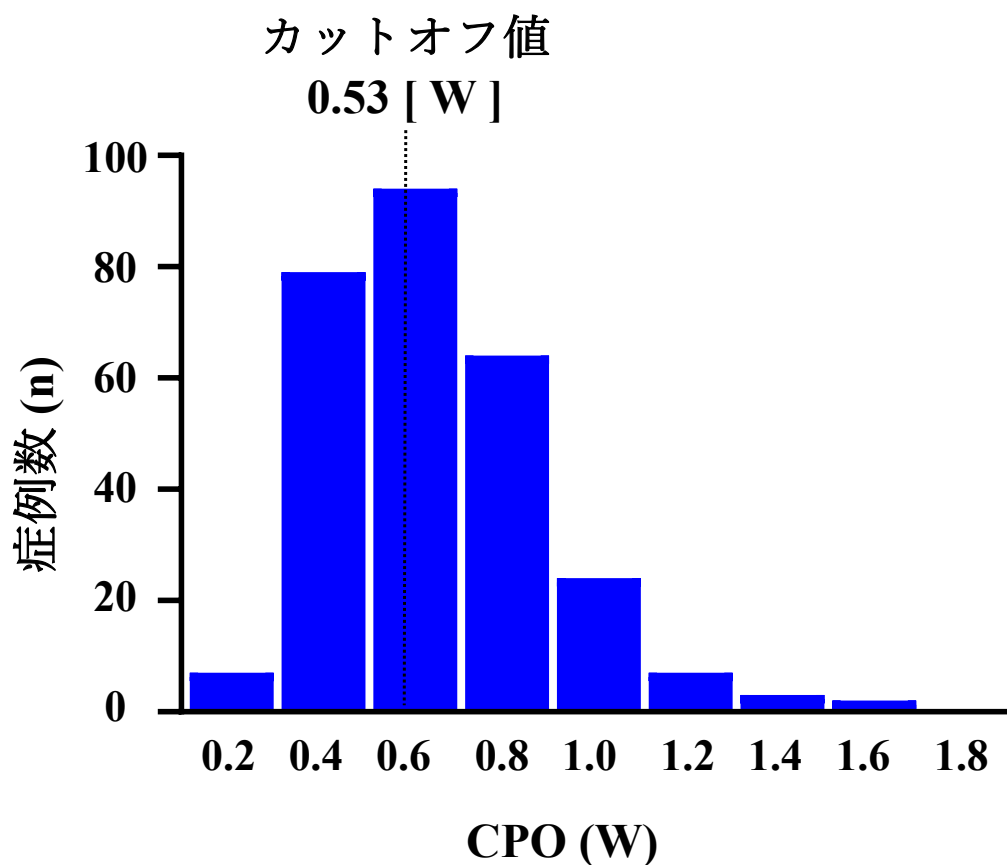


図 4. CPO の分布
CPO; cardiac power output

表 1 に患者背景を示す。低 CPO 群は、高 CPO 群と比較して有意に高齢で体格が小さく、心不全治療薬の使用率が高く、腎機能低下、BNP 高値、LVEF の低下、E/e'の上昇が認められた。原因疾患の内訳は両群間で有意差はなく、拡張型心筋症が多い傾向にあった。右心カテーテル検査では、低 CPO 群は高 CPO 群と比較して、平均動脈圧・CO・CI・ $\dot{V}O_2/HR$ が有意に低く、肺血管抵抗値は高値を示した。なお、CPO の平均値は、低 CPO 群で 0.43 ± 0.07 [W]、高 CPO 群で 0.77 ± 0.20 [W]であった。CPET による安静および最大心拍数・収縮期血圧は、いずれも低 CPO 群のほうが高 CPO 群より有

意に低かった。最大負荷時における peak $\dot{V}O_2$ と最大負荷量は、低 CPO 群のほうが高 CPO 群より有意に低かった一方で、最小 $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ は高値を示した。最大 RER は両群間で有意差を認めなかった。

表 1. 患者背景

因子	低 CPO 群 (n = 99)	高 CPO 群 (n = 181)	p 値
年齢, 歳	58±17	54±16	0.048
女性, n (%)	42 (42)	66 (37)	0.37
BMI, kg/m ²	21.5±0.4	23.7±0.3	<0.001
原因疾患内訳, n (%)			
拡張型心筋症	22 (22)	25 (14)	0.080
肥大型心筋症	11 (11)	13 (7)	0.27
虚血性心筋症	12 (12)	23 (13)	0.89
併存症, n (%)			
高血圧症	29 (29)	77(43)	0.039
糖尿病	17 (17)	29 (16)	0.87
心房細動	22 (22)	32 (18)	0.43
内服薬, n (%)			
ACE 阻害薬/ARB	76 (77)	110 (61)	0.008
β 遮断薬	74 (75)	101 (56)	0.002
ループ利尿薬	60 (61)	61 (34%)	<0.001
血液検査所見			
ヘモグロビン, g/dL	13.1±1.7	13.4±2.0	0.18

eGFR, mL/min/1.73m ²	67.5±25	73.4±23.7	0.029
ナトリウム, mEq/L	138.0±3.4	138.6±9.7	0.22
BNP, pg/mL	177 (77, 344)	54 (22, 151)	<0.001
経胸壁心エコー検査			
左室拡張末期径, mm	57±14	55±11	0.087
左室心筋重量係数, g/m ²	126±44	120±41	0.96
LAVI, mL/m ²	55±25	47±20	0.013
LVEF, %	38±18	47±19	<0.001
E/e'	11 (8, 14)	9 (7, 12)	0.002
TAPSE, mm	16±5	18±6	0.081
TRV, m/s	2.6±0.6	2.6±0.6	0.74
右心カテーテル検査			
平均動脈圧, mmHg	60±10	71±11	<0.001
RAP, mmHg	7±5	7±4	0.64
mPAP, mmHg	22±9	22±9	0.84
PCWP, mmHg	13±6	12±6	0.16
肺血管抵抗, Wood 単位	1.9 (1.4, 2.6)	1.5 (1.1, 2.0)	<0.001
CO, L/min	3.2±0.6	4.9±1.1	<0.001
CI, L/min/m ²	2.1±0.4	2.9±0.6	<0.001
CPO, W	0.43±0.07	0.77±0.20	<0.001
CPET			
安静時心拍数, bpm	69±12	73±14	0.006

安静時収縮期血圧, mmHg	109±20	119±22	<0.001
安静時 $\dot{V}O_2$, mL/kg/min	3.9±0.7	4.0±0.7	0.52
最大心拍数, bpm	115±28	132±30	<0.001
最大収縮期血圧, mmHg	149±35	170±38	<0.001
最大負荷量, W	71±30	100±46	<0.001
peak $\dot{V}O_2$, mL/kg/min	14.8±4.7	18.3±5.7	<0.001
$\dot{V}O_2$ /HR, mL/beat	7.3±2.3	9.3±4.5	<0.001
最大 RER	1.29±0.43	1.27±0.14	0.71
最小 $\dot{V}E$ / $\dot{V}CO_2$	37.4±8.2	32.7±7.0	<0.001

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で表記し、正規分布しない場合は中央値（四分位）で表記した。カテゴリー変数は患者数（%）で表記した。

ACE; angiotensin converting enzyme, ARB; angiotensin II receptor blocker, BMI; body mass index, BNP; brain natriuretic peptide, CPET; cardiopulmonary exercise testing, CPO; cardiac power output, E/e'; ratio of early-diastolic peak transmitral flow velocity to early-diastolic mitral annular velocity, eGFR; estimated glomerular filtration rate, LAVI; left atrial volume index, LVEF; left ventricular ejection fraction, mPAP; mean pulmonary artery pressure, PCWP; pulmonary capillary wedge pressure, RAP; right atrial pressure, RER; respiratory exchange ratio, TAPSE; tricuspid annular plane systolic excursion, TRV; tricuspid regurgitation velocity, $\dot{V}CO_2$; carbon dioxide output, $\dot{V}E$; minute ventilation, $\dot{V}E$ / $\dot{V}CO_2$; minute ventilation / carbon dioxide output, $\dot{V}O_2$; oxygen uptake, $\dot{V}O_2$ /HR; oxygen pulse.

また、CPO と運動耐容能指標との関係性を調べると、CPO は peak $\dot{V}O_2$ 、最大負荷量と正の相関を示し、最小 $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ と負の相関を認めた (図 5)。

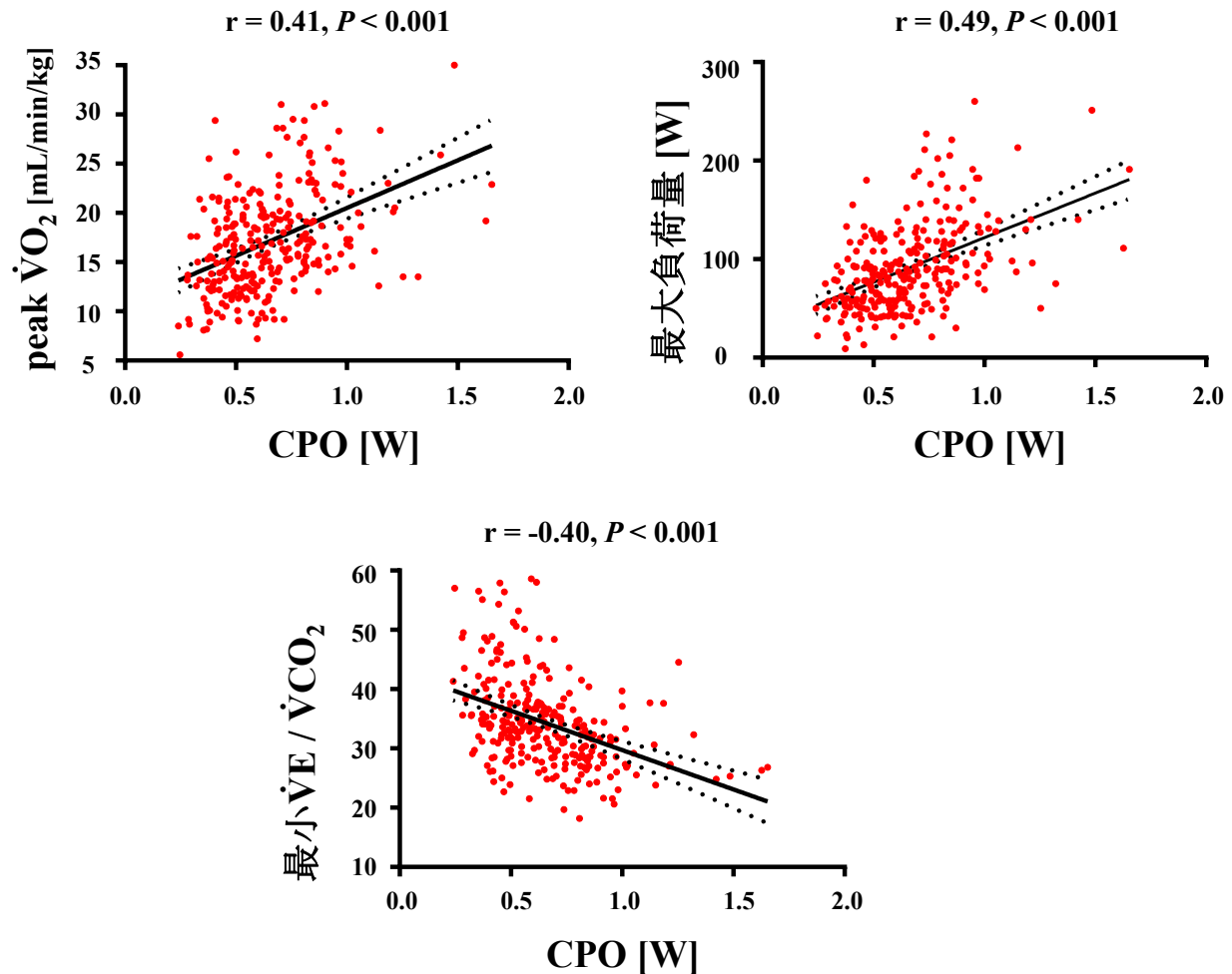


図 5. CPO と peak $\dot{V}O_2$ ・最大負荷量・最小 $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ との相関

相関係数「 r 」は Pearson の相関分析により算出

CPO; cardiac power output, $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$; minute ventilation / carbon dioxide output,

$\dot{V}O_2$; oxygen uptake,

3.2. 臨床転帰

観察期間は中央値 3.5 年（IQR 1.0～6.0）であり、期間中に 48 例で有害事象が発生し、そのうち死亡は 12 例、心不全入院は 36 例に認められた。低 CPO 群の患者は、高 CPO 群と比較し、全死亡および心不全入院をあわせた複合イベントのリスクが有意に高かった（ログランク検定 $p < 0.001$ ）（図 6）。

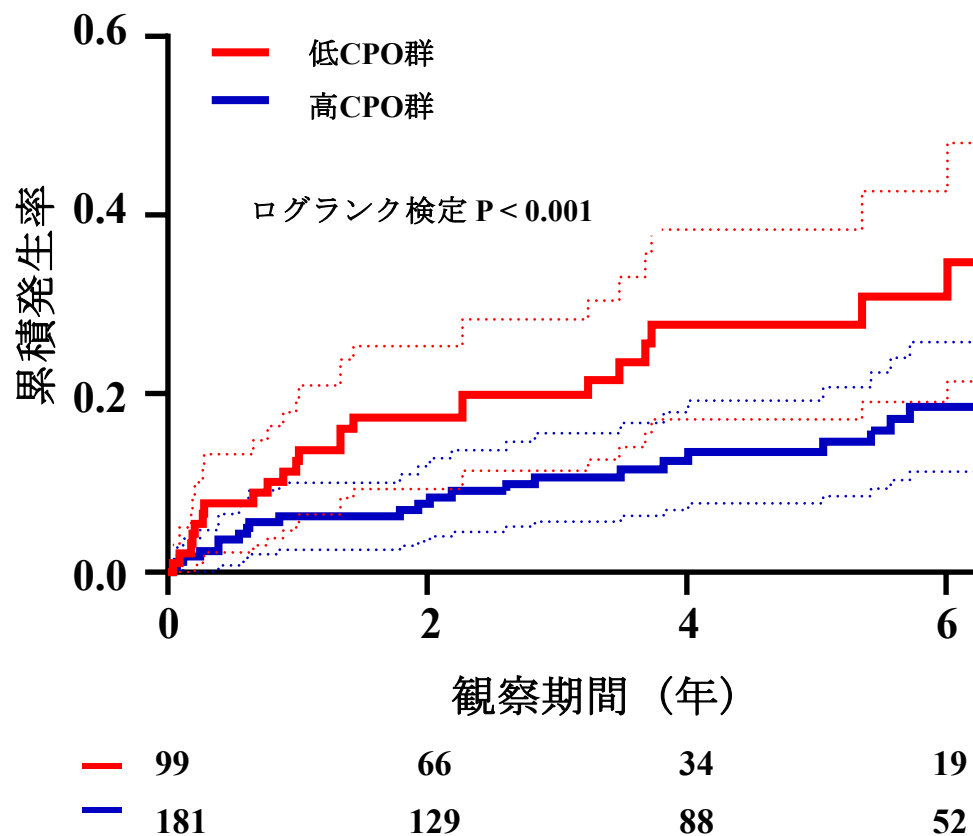


図 6. CPO と複合有害事象の累積発生率
CPO のカットオフ値 (0.53[W]) に基づいて分類
CPO; cardiac power output

Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、低 CPO は調整後も有害事象と独立した関連を示した (モデル 1: $p < 0.05$ の単変量因子; 性別・eGFR・BNP・LVEF・PCWP、モデル 2: $p < 0.10$ を基準としたステップワイズ法; BMI、BNP、PCWP)。Harrell C 統計量はモデル 1 で 0.77、モデル 2 で 0.77 であった (表 2)。

表 2. 複合イベントに対する単変量および Cox 比例ハザードモデル

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	
			Harrell C 統計量 0.77		Harrell C 統計量 0.77	
	HR (95%CI)	p 値	HR (95%CI)	p 値	HR (95%CI)	p 値
CPO, 0.1 W	0.74 (0.62 - 0.87)	<0.001	0.81 (0.67 - 0.99)	0.036	0.78 (0.64 - 0.95)	0.013
年齢, 10 歳	1.15 (0.97 - 1.39)	0.11	-	-	-	-
男性	2.04 (1.08 - 3.87)	0.028	1.48 (0.74 - 2.97)	0.27	-	-
BMI, kg/m ²	1.03 (0.96 - 1.10)	0.34			1.08 (1.00 - 1.17)	0.054
eGFR, 10 mL/min/1.73m ²	0.88 (0.77 - 1.0)	0.038	0.99 (0.87 - 1.12)	0.84	-	-
ナトリウム, mEq/L	0.99 (0.97 - 1.04)	0.62	-	-	-	-
Log BNP, pg/mL	1.99 (1.53 - 2.63)	<0.001	1.64 (1.19 - 2.24)	0.002	1.65 (1.25 - 2.19)	<0.001
LVEF, 10%	0.82 (0.70 - 0.95)	0.007	1.07 (0.90 - 1.28)	0.44	-	-
PCWP, mmHg	1.12 (1.07 - 1.15)	<0.001	1.08 (1.04 - 1.14)	<0.001	1.07 (1.03 - 1.12)	0.002

Model 1: 有意な共変量は単変量解析で特定

Model 2: ステップワイズ法による選択

BMI; body mass index, BNP; B-type natriuretic peptide, CI; confidence interval, CPO; cardiac power output, eGFR; estimated glomerular filtration rate, HR; hazard ratio, LVEF; left ventricular ejection fraction, PCWP; pulmonary capillary wedge pressure

3.3. CPO に関連する独立因子

単変量線形回帰分析において、CPO の上昇には血中ヘモグロビン値、eGFR、LVEF、TAPSE が有意に関連していた。一方で、CPO の低下には BNP、E/e'、LAVI、年齢が有意に関連していた（図 7、表 3）。多変量線形回帰分析では、BNP が最も強く CPO と独立して関連しており、1 pg/mL の増加あたりの回帰係数 β は -0.53 ($p < 0.001$) であり、全ての共変量による調整後も統計学的に有意であった（表 3）。

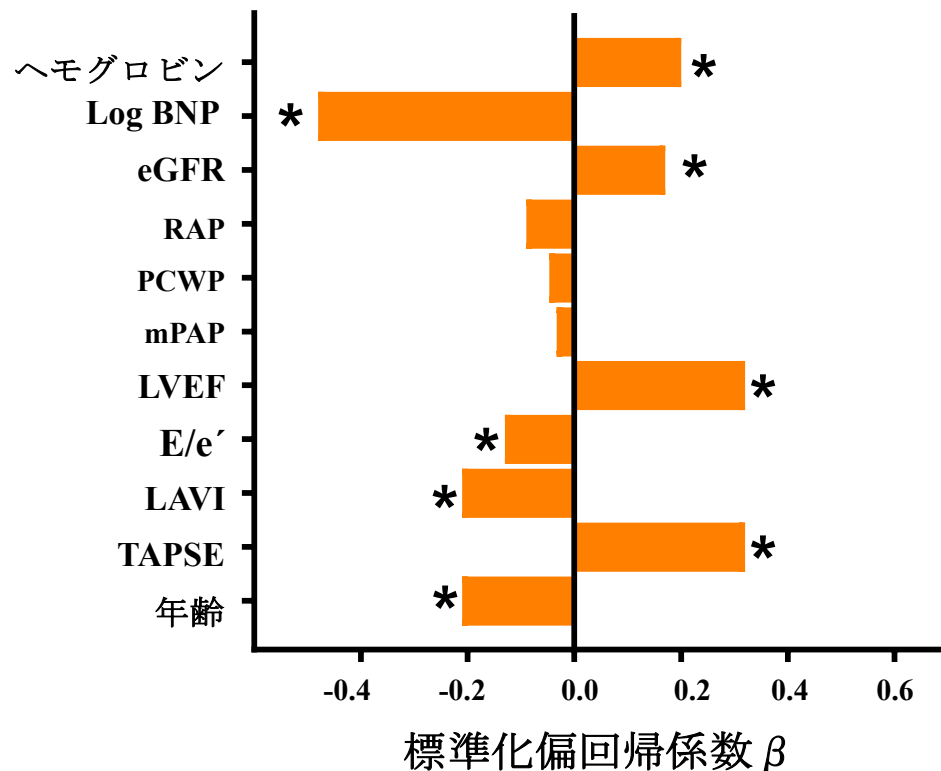


図 7. CPO に関連する因子の線形回帰分析

BNP; b-type natriuretic peptide, CPO; cardiac power output, E/e'; ratio of early-diastolic peak transmitral flow velocity to early-diastolic mitral annular tissue doppler velocity, eGFR; estimated glomerular filtration rate, LAVI; left atrial volume index, LVEF; left ventricular ejection fraction, mPAP; mean pulmonary artery pressure, PCWP; pulmonary capillary wedge pressure, RAP; right atrial pressure, TAPSE; tricuspid annular plane systolic excursion

表 3. CPO の独立関連因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	偏回帰係数 β	P 値	偏回帰係数 β	P 値
ヘモグロビン, g/dL	0.20	<0.001	0.026	0.80
Log BNP, pg/mL	-0.48	<0.001	-0.53	<0.001
eGFR, mL/min/1.73m ²	0.17	0.004	-0.044	0.69
RAP, mmHg	-0.09	0.12	-	-
PCWP, mmHg	-0.047	0.43	-	-
PAP, mmHg	-0.033	0.61	-	-
LVEF, %	0.32	<0.001	0.25	0.044
E/e'	-0.13	0.036	0.001	0.99
LAVI, mL/m ²	-0.21	0.001	-0.008	0.94
TAPSE, mm	0.32	<0.001	-0.11	0.33
年齢, 歳	-0.21	<0.001	0.11	0.35

BNP; b-type natriuretic peptide, CPO; cardiac power output, E/e'; ratio of early-diastolic peak transmitral flow velocity to early-diastolic mitral annular velocity, eGFR; estimated glomerular filtration rate, LAVI; left atrial volume index, LVEF; left ventricular ejection fraction, PAP; pulmonary artery pressure, PCWP; pulmonary capillary wedge pressure, RAP; right atrial pressure, TAPSE; tricuspid annular plane systolic excursion

4. 考察

4.1. 本研究の特徴、新知見

本研究は、CHF 患者における右心カテーテル検査によって測定された CPO の予後の意義を初めて評価した報告である。CPO は、従来の CHF 患者の予後予測指標として用いられている CPET の運動耐容能指標と相関を示し、かつ CPO の低下が CHF 患者の不良な臨床転帰と独立して関連していた。また、CPO は心原性ショック患者と比較して血行動態が安定している CHF 患者においても、カットオフ値 (0.53[W]) を用いたリスク層別化は有用である可能性が示唆された。また、血清 BNP 値の増加が CPO の低下と最も強く関連することが示された。

4.2. CHF 患者における CPO の有用性

心臓のポンプ機能に着目した科学的検証は、20 世紀初頭に発見された Frank-Starling の法則にはじまり、心筋の弾性や伸展性といった力学的特性を踏まえ、圧容積曲線を用いて表現されるようになった (Sunagawa et al, 1983)。圧容積曲線は、一心周期あたりの左室内圧および左室容積の変化過程を表しており、左室拡張末期圧 (Left ventricular end-diastolic pressure; LVEDP)・LVEDV、左室収縮末期圧 (Left ventricular end-systolic pressure; LVESP)・LVESV の 4 点をもとにループを描き、それぞれ①等容性弛緩期、②左室充満期、③等容性収縮期、④駆出期を表す (図 8)。このループで囲まれた台形の面積は心臓の 1 回仕事量を表し、横幅は 1 回拍出量 (Stroke Volume; SV) に該当し、縦軸は LVESP つまり平均動脈圧に近似される (Arvidsson et al, 2024)。SV と心拍数の積が CO であることから、CPO はこの左室圧容積曲線によって描かれた心臓の 1 回仕事量に時間的要素を加えた総仕事量であることがわかる。

CPO の有用性は、1986 年に左室収縮機能の低下した CHF 患者における有用性の検証から始まった (Tan, 1986)。この研究では、右心カテーテル検査により、安静時およびドブタミン投与による最大負荷時の CPO 値を測定し、1 年以内に死亡した群 (n = 23) は生存群 (n = 40) と比較して最大 CPO 値が低いことが示され、CHF 患者において CPO が低下することが不良な予後と関連することが示された (図 9)。2004 年には急性冠症候群による心原性ショックを呈した患者における CPO の検証がはじめて報告された (Ficke et al, 2004)。この報告でも右心カテーテル検査を用いて CPO を測定しており、CPO は他の血行動態指標と比較して院内死亡と強く関連することが示され、ROC 曲線によってカットオフ値 0.53[W]が定義された。以降、CPO は心原性ショック患者において、予後予測のみならず、補助循環装置の離脱基準に組み込まれるなど治療戦略にも活用されるようになった (Mir BB et al, 2019)。

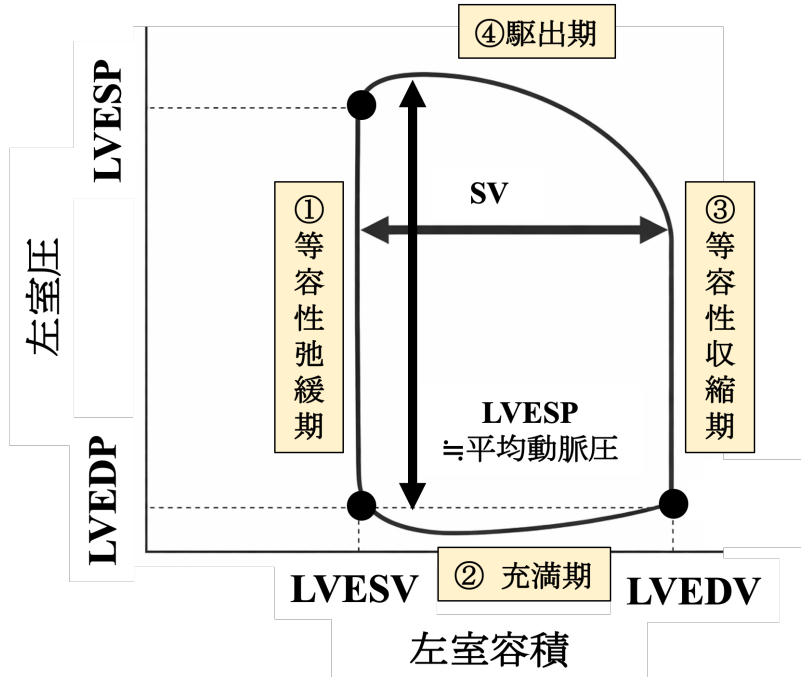


図 8. 左室圧容積曲線

LVEDP, Left ventricular end-diastolic pressure; LVEDV, Left ventricular end-diastolic volume;
 LVESP, Left ventricular end-systolic pressure; LVESV, Left ventricular end-systolic volume;
 SV, stroke volume

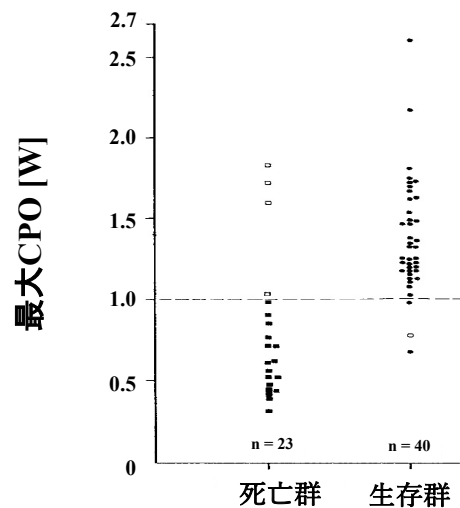
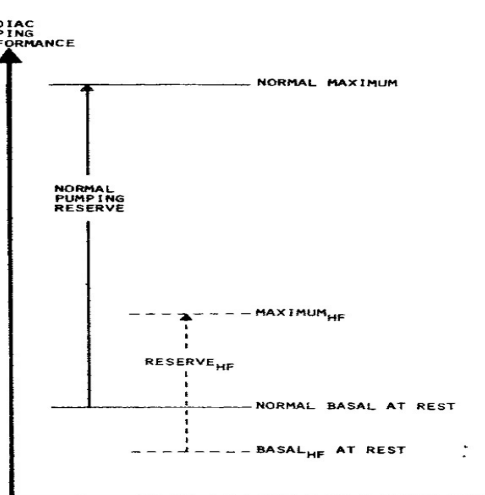


図 9. 追跡期間中に死亡した群と生存群における最大 CPO の比較

(Tan, 1986 より引用、改変)

CPO, cardiac power output

先述のとおり、CPO は心臓の外的仕事量を表した血行動態指標であるが、心機能を表す代表的指標として、右心カテーテル検査ないし心エコー検査によって算出される CO や CI が用いられている。これらの指標は、心臓から全身へ拍出されている血液量を表しているが、ある一点での観察で測定された前方拍出量を示す。すなわち、計測した時点での心機能の把握には有用であるものの、その心臓にポンプとしての予備能がどれだけ残されているのかまで推測することは難しい。一方で、CPO の算出には平均動脈圧が含まれているが、この値は非観血的血圧計を用いることで簡単に測定することができる（平均動脈圧 = [収縮期血圧 - 拡張期血圧] / 3 + 拡張期血圧）。したがって、前方拍出量のみならず、動脈圧の情報が付加された CPO を把握することで、経時的なポンプ機能の回復過程を把握でき、さらには心不全の治療効果判定や治療戦略の検討に役立つ可能性が考えられた。

本研究では、血行動態指標測定ゴールドスタンダードである右心カテーテル検査を用いて測定した CPO の検証を行った。右心カテーテル検査は、スワン・ガンツ・カテーテルを直接心内に留置することにより心内圧を直接的に測定することができ、検者間誤差が少ないことが利点である。一方で、放射線被曝や穿刺・カテーテル操作による出血性合併症など身体的侵襲度の高い手法であり、頻回の施行が難しい上に放射線装置など設備が整った施設でのみ施行される。したがって、右心カテーテル検査よりも身体的侵襲度が低く、かつ実施施設制限の少ない手法によって測定された CPO に基づく検証も行われている。先行研究では、左室収縮率が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) や、左室駆出率が保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) において、心エコー検査あるいは CPET 時の呼気ガス分析によって測定された CO を用いて CPO を算出し、これらの手法で求めた CPO が心不全死亡、心不全再入院、左室補助人工心臓植込み、心臓移植などのアウトカムを予測する独立した予後予測因子として有用であることが報告されている (Lang et al, 2009; Dini et al, 2010; Cortigiani et al, 2017)。非侵襲的検査の代表的な手法である経胸壁心エコー検査は、右心カテーテル検査や呼気ガス分析と比較すると実施可能な施設が多いことから、より簡便に CPO を算出することに期待ができる。心エコーにおける CPO の算出には、2D 断面での左室流出路断面径 (Left ventricular outflow tract diameter; LVOTD) と、パルスドプラ法による左室流出路血流波形をトレースした速度時間積分値 (velocity time integral; VTI) との積によって CO の算出が可能である ($CO = (LVOTD [cm] / 2)^2 \cdot \pi \cdot LVOT-VTI [cm] \cdot \text{心拍数 [bpm]}$)。しかしながら、心エコーで算出した CO および CPO 値はあくまで推定値に留まることから、右心カテーテル検査での実測値と比較すると乖離を生じやすい点や、検者の技量による誤差が発生しやすい点が課題である (Chiba et al. 2023)。

また、これまでの CPO を用いたリスク層別化の検証は右心カテーテル検査による

測定値を用いており、計測手段の異なる心エコー検査への応用は妥当性の検討が必要である。本研究では、心エコー検査を用いて新たに算出した CPO 値をもとにカットオフ値の検証・確立が必要と考えられる。

4.3. 運動耐容能指標と CPO の関連

運動耐容能とは、身体的に耐えうる最大負荷量・活動量のことである。CHF 患者では、心肺機能障害に始まり、次第に運動耐容能が低下し、身体的活動の遂行能力が衰退することで、不良な臨床転帰や生活の質の低下に繋がる (Omote et al, 2022; Ishizaka et al, 2023)。

CPET を用いた運動耐容能評価は、従来より CHF 患者の予後予測指標としても用いられてきた。例えば、CHF 患者における peak $\dot{V}O_2$ は 18[mL/kg/min]を下回ると生命予後が不良であることが知られており、このカットオフ値は心臓移植の適応基準の一つとしても組み込まれている (Mancini et al, 1991; Aaronson et al, 1997)。また、CPET で得られる最大負荷量は peak $\dot{V}O_2$ と強く相関し、慢性心不全患者において予後不良と独立して関連していることが報告されている (Yasui et al, 2023)。換気効率の低下、つまり $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ の上昇は、慢性心不全患者で一般的に認められる現象で、予後不良と関連する (Kleber et al, 2000)。本研究でも、CPO は peak $\dot{V}O_2$ ・最大運動負荷量と正の相関を示し、最小 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ と負の相関を示しており、これらの結果は、CPO が運動耐容能の低下を推定する上で有用な指標であることを支持している。Fick の原理によれば、酸素摂取量は中心的要因である CO と、末梢的要因である動静脈酸素格差の積に等しいとされる。先行研究では、peak $\dot{V}O_2$ は運動時の CO および動静脈酸素格差の両方と相関したが、心不全による入院または死亡と関連したのは、運動時 CO のみであり、CO 予備能の重要性が強調された (Abudiab et al, 2013; Omote et al, 2023)。心原性ショック患者のように集学的治療を要する心不全治療においては、スワン・ガンツ・カテーテルの留置によりタイムリーな CO 測定が可能であるものの、一般的な CHF 患者治療では、頻回な CO 測定は実施が困難であり、右心カテーテル検査ないし心エコー検査をおこなった時点での定点観測値として表記される。したがって、心機能の現状把握には適しているものの、今後の治療によってどこまで心機能が改善するのか、その見通しを立てることは難しい。しかしながら、本研究では安静時の CPO が、CPET により運動負荷をかけなければ取得することのできない複数の運動耐容能指標と良好に相関することを示した。このことは、CPO が運動中の動的血行動態を予測できる可能性を示唆している。将来的展望として、運動機能障害や加齢によるフレイルの進行など、運動負荷検査をおこなうことが難しい症例に対し、心エコー検査による CPO を算出することで運動耐容能指標の把握に繋がることに期待できる。

4.4 CPO と BNP の関連

BNP は心室で合成される心臓ホルモンで、CHF 患者においては心室への容量・圧負荷によって分泌が亢進し、血中濃度が上昇する (Kazuwa et al, 1992; Yoshimura et al, 1993)。心臓ホルモンは BNP の他にも複数知られているが、中でも BNP は左室負荷を鋭敏に反映していることから、CHF の診断に必要な代表的バイオマーカーとして頻用されている。CHF 患者における BNP 濃度の上昇は不良な予後と強く関連していることが報告されている (Tsutamoto et al, 1997; Omland et al, 2002)。本研究では、心臓のポンプ機能を示す CPO は、BNP が上昇すると低下することが示されたが、このことは、BNP の上昇を来すほどの左室負荷が増大している状況では、心臓が必要十分な前方拍出を駆出することが困難な状態であることを反映していると考えられた。

4.5. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は単一施設からの小規模な観察研究であり、サンプルサイズの限定による統計学的検出力が制限されている。また施設としての特性上、比較的重症な CHF 症例が多く登録されていることから、他施設の CHF 症例における検討とは乖離が生じている可能性が考えられる。したがって、今後より多くの症例を含む多施設共同の前向き研究が望まれる。第二に、本研究の解析対象になった患者は CPET と右心カテーテル検査を受けた者であり、これによる選択バイアスが生じた可能性がある。CPET を施行できる患者は、自力で一定時間エルゴメーターを漕ぐことのできる運動耐容能が担保されている患者に限られているため、フレイルが進行した症例に対する検討はできていない。また、右心カテーテル検査という身体的侵襲度の高い処置を要しており、検査実施対象と判定されなかった軽症例が含まれていなかった可能性も考えられる。CHF の重症度によらず、その身体的侵襲度の低さから、CHF 患者の心機能把握として多くの施設で実施可能である経胸壁心エコー検査によって計測された CPO を用いた検証は、より実臨床に即していると考えられる。第三に、CPO のカットオフ値に関する検証である。先述の通り、心原性ショック患者におけるカットオフ値は明確に定められているものの、CHF 患者におけるカットオフ値は統一した見解がまだない。今回は低心機能である患者層が一定数含まれていたことから、既存のカットオフ値 0.53[W]を用いることができたが、他施設での検証も視野に入れると、やはり CHF 患者独自のカットオフ値を設定することが望まれる。なお、本研究の解析対象患者における CPO のカットオフ値を、ROC 曲線を用いて算出したところ、0.69[W] (感度 : 0.83, 1-特異度 : 0.57) であり、今後はこのカットオフ値を用いた検証も試みたいと考えている。最後に、2013 年から 2018 年の間に登録された患者層であるため、新規の心不全治療薬であるアンジオテンシン受容体・ネプリライシン阻害薬や sodium glucose cotransporter2 (SGLT2) 阻害薬の使用は限定的で

あったことから、これらの薬剤使用による CPO への影響は十分な検証ができていないことである。今後は、ガイドライン改訂によりこれら新規治療薬の投与が開始となった 2020 年以降の症例登録をすすめていくことで検証が可能になると考えている。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- 右心カテーテルで測定された CPO が、CHF 患者の運動耐容能指標と、不良な臨床転帰と独立して関連していることが示された。本知見は、CPO が CHF 患者のリスク層別化に有用である可能性を示唆している。
- 血中 BNP 値が CPO と強く関連していることが示された。CPO の観察は、左室負荷所見を鋭敏に反映する BNP 値の把握と同様に臨床現場での活用が期待される。
- 今回は右心カテーテル検査を用いて測定した CPO 値の検証をおこなったが、身体的侵襲度が高く、かつ実施可能な施設が限定されてしまうことが課題であった。今後は、より多くの施設で実施が可能である心エコー検査を用いて測定した CPO 値を用いたリスク層別化を追加検証していくことにより、CPO が広く活用されることに期待できる。
- 安静時に測定した CPO は、CPET を実施しなければ得ることのできない運動耐容能指標と良好な相関を示した。今後は、運動負荷検査をおこなうことができない症例において、CPO を用いた運動耐容能予測についての追加検証が必要である。

新知見の意義

CPO は、安静時に測定された値であるものの、運動耐容能やポンプ機能の予備能を推測することができる点から、従来の血行動態指標よりもダイナミックな視点で CHF 患者の予後予測や治療効果判定に貢献することが期待できる。

今後の課題と研究展開

本研究は単一施設からのデータに基づいており、得られた知見の一般化を図るためにより多くの症例を対象とした多施設共同研究が必要と考える。特に、非侵襲的手法である心エコー検査によって計測された CPO を用いた新たなカットオフ値の規定とその妥当性の検証には多数の症例の検討が必須と考える。

また、心不全の原因疾患ごと、左室駆出率による CHF の分類ごとに応じた CPO の予後予測指標としての重要性が明らかになることを期待する。さらに、本研究の対象期間からは、最新の心不全治療薬が使用された患者は非常に限定的であったため、十分な症例数をより長期間追跡する必要がある、症例登録と追跡調査を継続する予定である。

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 循環器内科学教室 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 循環器内科学教室 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、心肺運動負荷試験に関する考察から解析にあたり御指導をいただきました北海道循環器病院 表和徳 博士、心エコー検査の施行から解析にあたり御指導をいただきました北海道大学 大学院医学研究院 循環器内科学教室 石坂傑 助教、北海道大学病院 循環器内科 玉置陽生 助教、北海道中央労災病院 循環器内科 中村公亮 博士、市立函館病院 循環器内科 青柳裕之 博士、心臓カテーテル検査の施行から解析にあたり御指導をいただきました北海道大学大学院医学研究院 心不全低侵襲先進治療学分野 神谷究 特任講師、北海道大学病院 循環器内科 竹中秀 助教、安井悠太郎 助教、国立循環器病研究センター 心不全・移植部門 移植医療部 佐藤琢真 博士、札幌厚生病院 循環器内科 水口賢史 博士に厚く御礼を申し上げます。

最後に、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

Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE and Mancini DM. (1997). Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 95, 2660-2667.

Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, and Borlaug BA. (2013). Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 15, 776–785.

Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam Carolyn SP, Sato N, Shah AN, et al. (2014). The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 63, 1123-1233.

Arvidsson PM, Berg J, Carlsson M, Arheden H. (2024). Noninvasive Pressure-Volume Loops Predict Major Adverse Cardiac Events in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: ADVANCES*. 3 (6), e100946.

Chiba Y, Iwano H, Aoyagi H, Tamaki Y, Motoi K, Ishizaka S, Mmurrayama M, Yokoyama S, Nakabachi M, Nishino H, et al. (2023). Associations of right ventricular pulsatile load and cardiac power output to clinical outcomes in heart failure: Difference from systemic circulation. *J Cardiol*. 81, 404-412.

Cortigiani L, Sorbo S, Miccoli M, Scali MC, Simioniuc A, Morrone D, Bovenzi F, Marzilli M, Dini FL, et al. (2017). Prognostic value of cardiac power output to left ventricular mass in patients with left ventricular dysfunction and dobutamine stress echo negative by wall motion criteria. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 18, 153-158.

Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, Garten R, Rodriguez-Miguel P, Guazzi M, Lavie CJ, et al. (2019). Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 73, 2209–2225.

Dini FL, Mele D, Conti U, Ballo P, Citro R, Menichetti F and Marzilli M. (2010). Peak power output to left ventricular mass: an index to predict ventricular pumping performance and morbidity in advanced heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 23, 1259-1265.

Donna MM, Howard E, William K, Rebekah M, Henry E and John RW. (1991). Value of Peak Exercise Oxygen Consumption for Optimal Timing of Cardiac Transplantation in Ambulatory Patients With Heart Failure. *Circulation*. 81, 778–786.

Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH and Cotter G. (2004). Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol*. 44, 340-348.

Ishizaka S, Iwano H, Tsujinaga S, Murayama M, Tsuneta S, Aoyagi H, Tamaki Y, Motoi K, Chiba Y, Tanemura A, et al. (2023). Determinants of exercise capacity in patients with heart failure without left ventricular hypertrophy. *J Cardiol*. 81, 33-41.

Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, Sperfeld A and S. Gläser. (2000). Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*. 101, 2803-2809.

Lang CC, Karlin P, Haythe J, Lim TK and Mancini DM. (2009). Peak Cardiac Power Output, Measured Noninvasively, Is a Powerful Predictor of Outcome in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2, 33-38.

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, et al. (2015). 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*. 28:1-39.e14.

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, et al. (2021). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 42, 3599-3726.

Mir BB, Navin KK, Kirit P, Murad AS, Theodore S, Amir K, Hanson I, Almany S, Timmis S, Dixon S, et al. (2019). Improved Outcomes Associated with the use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv*. 93, 1173–1183.

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

Nakao K, Ogawa Y, Suga S and Imura H. (1992). Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens.* 10, 907-912.

Omland T, Persson A, Leong Ng, Obrien R, Karsson T, Herlitz J, Hartford M and Caidahlet K. (2002). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation.* 106, 2913-2918.

Omote K, Nagai T, Kamiya K, Aikawa T, Tsujinaga S, Kato Y, Komoriyama H, Iwano H, Yamamoto K, Yoshikawa T, et al. (2019). Long-term Prognostic Significance of Admission Tricuspid Regurgitation Pressure Gradient in Hospitalized Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report From the Japanese Real-World Multicenter Registry. *J Card Fail.* 25, 978-985.

Omote K, Hsu S and Borlaug BA. (2022). Hemodynamic assessment in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol Clin.* 40, 459–472.

Omote K, Verbrugge FH, Sorimachi H, Omar M, Popovic D, Obokata M, Reddy YNV and Borlaug BA. (2023). Central haemodynamic abnormalities and outcome in patients with unexplained dyspnoea. *Eur J Heart Fail.* 25, 185-196.

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.

Sunagawa K, Maughan WL, Burkoff D, Sagawa. (1983). Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol.* 245 (Heart Circ. Physiol. 14): H773-H780.

Tan LB. (1986). Cardiac pumping capability and prognosis in heart failure. *Lancet.* 2, 1360-1363.

Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, and Kinoshita M. (1997). Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide

concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 96, 509-516.

Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, Kitakaze M, Kinugawa K, Kihara Y, Goto Y, et al. (2019). JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure— Digest Version —. *Circ J*. 83, 2084-2184.

Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, Sorimachi H, Obokata M and Borlaug BA. (2022). Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J*. 43, 1941-1951.

Yasui Y, Nakamura K, Omote K, Ishizaka S, Takenaka S, Mizuguchi Y, Shimono Y, Kazui S, Takahashi Y, Saiin K, et al. (2023). Prognostic Significance of Peak Workload-to-Weight Ratio by Cardiopulmonary Exercise Testing in Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol*. 193, 37-43.

Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M and Imura H. (1993). Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 87, 464-469.