

筑 波 大 学

博 士 （ 医 学 ） 学 位 論 文

急性非代償性心不全における右室長軸収縮能 を用いた予後予測の検討

2 0 1 8

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

濱田 佳江

目次

第1章 背景

- 1-1 急性心不全の臨床的背景と概要
- 1-2 急性心不全における心エコーの位置づけ
- 1-3 2次元スペクトルラッキングエコー法によるストレイン解析
- 1-4 病変部位の組織学的変化とストレインとの関係
- 1-5 心不全とストレインとの予後との関係に関するこれまでの報告

第2章 目的

第3章 急性心不全の予後予測における、右室ストレインの有用性

3-1 方法

- 1) 研究の概説
- 2) 対象患者と患者評価
- 3) 臨床背景と検査データ
- 4) 心エコー検査
- 5) スペクトルラッキング心エコー法
- 6) フォローアップおよびエンドポイント
- 7) 統計学的手法

3-2 結果

- 1) 患者背景
- 2) RV-fwLS および RV-GLS と、臨床データおよび心エコー計測値との相関
- 3) イベントと RV-fwLS との関連
- 4) RV-fwLS の予後予測因子としての有用性

第4章 考察

4-1 急性心不全における右室機能の役割

- 1) RV-fwLS の予後予測因子としての役割
- 2) 右室機能に影響を及ぼす合併症について
- 3) RV-fwLS 以外の心エコー指標と予後との関連について

4-2 急性心不全における右室不全と右房圧上昇

4-3 心不全の多様性と右心不全

4-4 本研究の限界と今後の展望

第5章 結論

第 6 章 図表

第 7 章 参考資料

謝辞

出典

参考文献

略語一覧

ACE	angiotensin-converting enzyme	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
AF	atrial fibrillation	心房細動
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンギオテンシン II 受容体拮抗薬
BNP	brain natriuretic peptide	脳性（B型）ナトリウム利尿ペプチド
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
E	early diastolic peak velocity of Doppler transmitral flow	僧帽弁口血流速波形拡張早期波高
E/e'	ratio of early diastolic peak velocity of Doppler transmitral flow to early diastolic mitral annular velocity	僧帽弁口血流速波形拡張早期波高（E）と僧帽弁輪運動波形拡張早期波（e'）の比
e'	early diastolic mitral annular velocity	僧帽弁輪運動速波形拡張早期波高
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
FAC	fractional area change	右室面積変化率
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率保持型心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率低下型心不全
IVC	inferior vena cava	下大静脈
IVST	interventricular septal thickness	心室中隔拡張末期壁厚
LAVI	left atrial volume index	左房容積係数
LVEDV	left ventricular end diastolic volume	左室拡張末期容積
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVESV	left ventricular end systolic volume	左室収縮末期容積
LV-GCS	left ventricular global circumferential strain	左室円周方向ストレイン
LV-GLS	left ventricular global longitudinal strain	左室長軸方向ストレイン
MR	mitral regurgitation	僧帽弁逆流
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PWT	posterior wall thickness	拡張末期左室後壁厚
RV-fwLS	right ventricular free wall longitudinal strain	右室自由壁長軸方向ストレイン
RV-GLS	right ventricular global longitudinal strain	右室全体の長軸方向ストレイン
STE	Speckle tracking echocardiography	スペックルトラッキング心エコー法
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮移動距離
TRPG	tricuspid regurgitation pressure gradient	三尖弁逆流圧較差

第1章 背景

1-1 急性心不全の臨床的背景と概要

日本における死因別死亡総数の順位では、心疾患による死亡は悪性新生物（癌）に次ぎ2番目に多い。その中でも、心不全による死亡は、心疾患の内訳の中でもっとも死亡数が多い疾患である¹。一方、循環器疾患診療実態調査報告書（JROAD2016）によると、2016年の循環器専門施設・研修関連施設における心不全による入院患者数は26万157人で、年に1万人以上の割合で増加している²。茨城県においては、2016年の人口動態統計で、心疾患死亡患者（人口10万人対）が168.2と全国平均の158.4と比較して高く、かつ心疾患の中でも死亡原因として心不全は最も多い疾患である³⁻⁴。このため県内の心血管疾患の診断、治療、予後に関する検討は急務といえる。

急性心不全とは、「心臓の構造的および / あるいは機能的異常が生じることで、心ポンプ機能が低下し、心室の血液充満や心室から末梢への血液の駆出が障害されることで、種々の症状・徴候が複合された症候群が急性に出現あるいは悪化した病態」である。また、同時に急性非代償性心不全（acute decompensated heart failure）とも呼ばれ、急速に心原性ショックや心肺停止に移行する可能性があるひっ迫した状態である⁵。心不全の経過は多くの場合、慢性・進行性である。大多数の心不全は急性心不全として発症するが、代償され慢性心不全に移行する。その後は慢性に進行するが、急性増悪により非代償性急性心不全を反復しやすい。急性増悪を反復することにより徐々に重症化していく。さらに経過中に突然死をきたすこともある（図1）。この

ため、心不全の進行を予防し予後を改善できるかは、この急性増悪のイベントをいかに回避するかにかかっているといっても過言ではない。

1-2 急性心不全における心エコーの位置づけ

先に述べたように、多くの心不全は急性心不全で発症し、治療が開始されることが多い。このため急性心不全患者の予後を予測し、ハイリスク患者の層別化を行い、積極的な治療を必要とする群を抽出することが重要である。急性心不全の診療において、心エコーは心機能の評価、血行動態評価、原因疾患の診断と重症度評価を行うのみならず、予後評価にも有用な最も重要な検査法である。これまで急性心不全において、心エコーに基づいた心機能評価と予後との関係について多くの報告がされている。Adamopoulos ら⁶は、急性心不全 355 名において、左室収縮能を表す左室駆出率（left ventricular ejection fraction : LVEF）が予後予測因子であると述べた。また、Ho ら⁷は 87 例の急性心不全患者において、左室拡張能を表す E/e' が予後予測因子として有用であると述べた。さらに Merlos ら⁸は、1210 例の急性心不全患者において、右心機能指標の一つである推定右室収縮期圧が予後予測因子として重要であると報告している。その他 Aronson ら⁹や Kjaergaard ら¹⁰も同様に、右心機能が予後予測として重要であると報告している（表 1）。このように様々の報告があり、いまだ一定の見解は得られていない。本邦においては、急性心不全患者を対象とした代表的な疫学研究として ATTED study（Acute decompensated heart failure syndromes registry）¹¹があげられる。この観察研究では、患者の層別化の方法として心機能は LVEF で評価をおこなっているが、左室拡大の有無、左室拡張能や右室機能などの詳細

な評価は行われていない。さらに、この研究含め近年 LVEF は予後を反映しないことが明らかにされており¹²、その他の詳細な心機能評価や、従来の計測法よりも鋭敏に収縮能低下を評価する手法の検討が求められている。

1-3 2次元スペックルトラッキングエコー法によるストレイン解析

2次元（2D）スペックルトラッキングエコー法では、2D心エコー法で撮影されるBモード像を使用する。超音波画像では、心筋実質は小さな点状のエコーの集合として観察される。この点状エコーは超音波の干渉によって生じる像で、スペックルと呼ばれている。スペックルは超音波工学的に安定しており、心周期を通じて観察することができる。

スペックルトラッキング法はスペックルを追跡し、心筋の動きを評価する手法として開発された。しかし、一つのスペックルでは追跡精度が落ちるため、関心領域（region of interest: ROI）におけるスペックル集合体のパターンを追跡することで、追跡精度を向上させるパターンマッチング技術を応用している。すなわち、基準となるフレーム画像において、ROIに約1cm四方のテンプレートを設定する。次フレーム画像の指定の関心領域周辺において、基本のテンプレートの輝度情報と最も相関が高い位置を探索する。多数のテンプレートの追跡を繰り返し行うことで、心室全体の領域の1心周期の移動ベクトルが算出される（図2）¹³。スペックルトラッキング法は角度依存性がなく、あらゆる方向に追跡が可能のため、左室短軸像においては円の中心に向かう中心（radial）方向、円周（circumferential）方向の追跡が可能であり、心尖部像では長軸（longitudinal）方向への追跡が可能である。スペックルトラッキング法

を用いて、心室の伸び縮みを表す指標がストレイン値である。ストレイン値は、拡張末期時点の2点間距離（ $L(0)$ ）と各フレームでの2点間距離（ $L(t)$ ）から以下の式に基づき計算される。

$$\text{ストレイン} = \{[L(t) - L(0)]/L(0)\} \times 100 (\%)$$

正常の状態では、心筋長が短縮する circumferential 方向および longitudinal 方向のストレイン値は負の値となる。すべてのフレームにおいてストレイン値を算出すると、収縮期において最も壁厚が増加した、または心筋が短縮した時点を知ることができる。この点での収縮期最大ストレイン値がその部位における心筋収縮力を示す指標として用いられる。実際のスペクトロラッキングによって得られた時間・ストレイン曲線を図3に示す。

1-4 病変部位の組織学的変化とストレインとの関係

左室心筋は3層構造になっており、心腔内より順に、斜走筋、輪状筋、外斜走筋をなす（図4）。心内膜の斜走筋は、円周方向（0度）側面からみて時計方向回転約60度の角度にあり、その収縮は主に長軸方向への縮み（longitudinal strain）に寄与する。一方、中層の円周方向筋線維の収縮は、円周方向への縮み（circumferential strain）に寄与する。高血圧性心肥大では、壁応力の上昇に伴い、初期病変として左室心内膜側優位に線維化をきたすといわれている。このとき、心筋中層、外層の心筋は保たれる。そのため、心内膜の斜走筋の収縮を示す longitudinal strain は障害されるが、中層の円周方向の収縮（circumferential strain）は保たれ、左室全体の収縮能の指標となる LVEF は保たれる状態となる。Ishizu ら¹⁴は、高血圧心不全モデルのラットに

において、心筋内膜下層の壁応力増加、線維化、左室肥大と、longitudinal strain 障害が相関を認めると報告した。病期の進行とともに病変が心内膜を超えて心筋中層、さらに心外膜におよぶと、circumferential strain、および LVEF の低下を認める。このようにストレイン、特に longitudinal strain は心不全患者における LVEF よりも鋭敏な早期心不全マーカーとなりうることが期待されている。一方、右室の心筋線維走行は心内膜層は縦方向、心外膜層は円周方向の 2 層構造¹⁵で、左室よりも長軸線維収縮が右室全体の機能に占める役割が大きい、右室においても、27 名の心不全患者において右室心筋線維化と右室の longitudinal strain が正の相関を示すことが、Lisi ら¹⁶によって報告されている。

1-5 心不全とストレインとの予後との関係に関するこれまでの報告

ストレインを用いた心不全の予後予測に関する報告は多数ある。しかし、ほとんどは慢性心不全を対象とした報告である（表 2）。Zhang ら¹⁷は、LVEF < 40%の慢性心不全症例 416 例において、左室の longitudinal strain および circumferential strain が予後予測に有用であると報告した。また Shah ら¹⁸は左室駆出率保持型心不全（heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF）416 例において、左室の longitudinal strain が予後予測に有用であったと報告している。左室のストレイン値のみならず、右室のストレイン値に関しては、Iacoviello ら¹⁹が、332 例の慢性心不全症例で右室の longitudinal strain が予後予測に有用であったと報告している。急性心不全を対象としてストレインと予後との関係を調査した論文も散見されるが（表 3）、いずれも単施設での研究であり、対象症例数も少なく、かつ多施設での前向きの研究報告はない。Cho ら²⁰は急性

心不全 201 例において、左室の circumferential strain が予後予測に有用であったと報告しているが、この研究では右心機能を評価していない。Verhaert ら²¹は 62 例の急性心不全において、右室の longitudinal strain が有用であったと報告しているが、この研究では対象が左室駆出率低下型心不全（heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF）に限定されている。このため、急性心不全に対する、幅広いバックグラウンドを対象とした大規模な研究において、左室と右室の両者のストレインの有用性を検討する報告が必要とされている。

第 2 章 目的

本研究の目的は、急性心不全の予後と心機能との関連を調査することである。心機能の評価方法として、従来の心エコー指標に加え、新しい指標である 2D ストレインを用いる。さらに急性心不全において、2D ストレインが従来の心エコー指標を上回る予後予測指標となるかどうかを明らかにすることである。

第 3 章 急性心不全の予後予測における、右室ストレインの有用性

3-1 方法

1) 研究の概説

本研究は、前向き多施設共同研究である茨城心血管疾患評価研究（Ibaraki Cardiovascular Assessment Study for Heart Failure; ICAS-HF）のメイン研究として行われた（第7章：参考資料）。

2012年1月29日から2015年3月30日まで、茨城県内11の参加施設へ急性非代償性心不全で入院となった患者を連続的に登録し、2016年3月までフォローアップを行った。本研究は各々の施設における倫理委員会より承認をうけ、かつすべての患者はインフォームドコンセントを行い、同意書を取得した。筑波大学附属病院における臨床研究倫理審査委員会の承認番号はH23-53である。

2) 対象患者と患者評価

Framingham 診断基準²² (図5) にしたがって急性うっ血性心不全と診断され、入院加療をおこなった20歳以上の患者を対象とした。入院中に死亡した症例、急性冠症候群の症例、および重症弁膜症疾患の患者は除外した。重症弁膜症とは、重症大動脈弁狭窄症・僧帽弁狭窄症、および重症大動脈弁逆流症・僧帽弁逆流症と定義した。重症肺動脈弁逆流症および狭窄症、重症三尖弁狭窄症の症例は存在しなかった。ただし、僧帽弁逆流症とは、最新の American Heart Association (AHA) と American College of Cardiology (ACC) によるガイドライン²³ に従って、僧帽弁構成部分に異常があることに起因した一次性僧帽弁逆流症のみとした。従って、心不全に伴う機能性または虚血性の二次性僧帽弁逆流症は除外対象とはしなかった。入院後十分な心不全加療をおこなったのち、退院直前に患者の状態を評価するため、身体所見・採血検査・心エコー検査を行った。この評価時には心不全症状は軽快しており、点滴治療は終了して内服のみで十分コントロールできている状態であることを条件とした。

3) 臨床背景と検査データ

対象患者の登録は ICAS-HF Web データベース（図 6）において行われた。退院時に今回の急性心不全入院の原因となる基礎心疾患病名（虚血性心疾患、弁膜症、高血圧性心疾患、特発性心筋症、またはその他の心筋症）について調査した。また既往歴・合併症として、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、慢性腎疾患および透析の有無、脳血管疾患、および慢性閉塞性肺疾患の有無について調査した。退院時身体所見として New York Heart Association（NYHA）クラス（図 7）、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、および心電図のリズムを調査した。また、退院時内服薬は β 遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、レニン阻害薬、アルドステロン拮抗薬、利尿薬、抗不整脈薬、強心薬、抗血小板薬、スタチン、および糖尿病薬に関して調査した。

退院時に血液・生化学検査を行った。検査項目は白血球数、ヘモグロビン、赤血球粒度分布幅、ヘマトクリット、血清総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、総コレステロール、中性脂肪、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、C反応性蛋白（C-reactive protein; CRP）、およびヘモグロビン A1c の測定を行った。また、推定糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate; eGFR）の算出には、日本人用 GFR 換算式を用いた²⁴。

4) 心エコー検査

我々は、American Society of Echocardiography (ASE)ガイドライン²⁵に則って、心エコー画像を記録し、心エコー指標の測定を行った。心エコー診断装置は GE ヘルスケア（ウィスコンシン州

ミルウォーキー、アメリカ)、フィリップス (マサチューセッツ州アンドーバー、アメリカ)、
 ならびにキャノンメディカルシステムズ (東京) 社製を用いた。心エコー指標の測定には、
 各々の超音波診断装置のソフトウェアパッケージを用い、臨床情報を知らない各々の施設の担
 当者が心エコー指標の測定を行った。

心エコー指標は従来の心機能評価指標として、以下の項目を計測した。左室拡張末期容積
 (left ventricular end-diastolic volume; LVEDV)、左室収縮末期容積 (left ventricular end-systolic vol-
 ume; LVESV) および LVEF は、心尖部 4 腔像ならびに 2 腔像より modified biplane Simpson 法を
 用いて計測した (図 8)。心室中隔拡張末期壁厚 (end-diastolic interventricular septal thickness;
 IVST)、拡張末期左室後壁厚 (end-diastolic left ventricular posterior wall thickness; PWT) は、傍胸
 骨左室 M モード像から求めた (図 9)。最大左房容積は、心尖部 4 腔像および 2 腔像より
 modified biplane Simpson 法を用いて計測し、体表面積で除した指数 (left atrial volume index;
 LAVI) を算出した (図 10)。ドプラ法を用いた計測では、心尖部長軸像にて、僧帽弁弁尖にサ
 ンプルボリュームを置き、パルスドプラ法による左室流入血流速度波形の拡張早期波の最大速
 度 (E) ならびに心房収縮期波の最大速度 (A)、その比 E/A、そして E 波減速時間を計測した
 (図 11)。組織ドプラ法を用いて中隔側と側壁側の拡張早期左室僧帽弁輪移動速度を各々求め、
 その平均値を代表値 (e') とした (図 12)。また、E と e' の比 E/ e' を求め、左室充満圧の推定に
 用いた。僧帽弁逆流 (Mitral regurgitation; MR) の重症度は、左房内における逆流ジェットに由来
 するカラードプラ像の面積をもとに判定した。すなわち、僧帽弁逆流ジェット面積の左房面積
 に占める割合が 20% 以下の場合は軽度、20-40% である場合は中等度、40% 以上の場合には重度

と判定した（図 13）。右心系では簡易ベルヌーイ式により、三尖弁逆流速度から三尖弁逆流圧較差を推定した（図 14）。また、右室収縮機能として収縮期の三尖弁輪移動距離（Tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE）を右室自由壁側の M モード像から計測した（図 15）。また、右室面積変化率（Fractional area change; FAC）を、心尖部 4 腔像における右室拡張末期面積（RV end-diastolic area; RVDA）と右室収縮末期面積（RV end-systolic area; RVSA）を計測したうえで、下記計算式 $FAC = \{(RVDA - RVSA)\} / RVDA \times 100$ を用いて算出した（図 16）。

最後に中心静脈圧の推定のため、仰臥位の姿勢にて右房と下大静脈結合部から 1-2cm 末梢側で下大静脈（inferior vena cava; IVC）最大径を計測した（図 17）。

5) スペックルトラッキング心エコー法

我々は筑波大学を中央解析施設コアラボとしてスペックルトラッキング心エコー法（Speckle tracking echocardiography; STE）解析を行った。すべてのエコーデータを DICOM 形式で DVD に保存し、各施設から筑波大学のコアラボに郵送した。解析は臨床データを伏せた状態で、ストレーン解析に習熟した医師が行った。STE 解析には心エコー装置に依存せずに解析可能なソフトウェア（TomTec 汎用画像解析システム、TomTec Imaging Systems 社製、ミュンヘン、ドイツ）を使用した。STE 解析は、毎秒 50 フレーム以上の解像度で録画されているものを解析対象とした。TomTec ソフトウェアでは収縮末期時相において、心内膜側に関心領域を設定すると、心内膜と心外膜を自動で推定することができる。トレースラインを確認し、自動でトレースされたラインが誤っている場合には、手動で修正できる。その後ソフトウェアが心周期を通して自動でトラッキングし、心筋の動きと厚みの変化を定量化することができる。さらに心室を 6

つのセグメントに分割した解析も可能である。右室の評価を行う場合、我々は右室を焦点をあてた心尖部 4 腔像で、右室自由壁の長軸方向ストレインの平均値 (Right ventricular free wall longitudinal strain; RV-fwLS) (図 18) と、右室自由壁および心室中隔を含めた右室全体の長軸方向のストレイン平均値 (Right ventricular global longitudinal strain; RV-GLS) を測定した。左室では 4 腔像、2 腔像、そして 3 腔像の 3 つの心尖部長軸像から得られた 18 セグメントの長軸ストレインの平均を、Left ventricular longitudinal strain (LV-GLS) として求めた (図 19)。また左室基部、乳頭筋付着部、および心尖部の 3 つの短軸像から得られた 16 セグメントの円周方向ストレインの平均を、Left ventricular circumferential strain (LV-GCS) として算出した (図 20)。さらに、LV-GCS は心内膜および心筋中層での計測が可能であり、LV-GCS の心筋中層での円周方向のストレインを LV-GCS として計測した。

6) フォローアップおよびエンドポイント

担当医は、ICAS Web データベース (図 6) を用いて登録症例の各データを登録した。退院後、患者は 3 か月毎に各々のかかりつけの医療機関を受診した。担当医はフォローアップに関する情報を、患者への問診や、診療録の確認、かかりつけ医からの手紙、または患者家族への電話での確認で行った。さらに担当医はその都度 ICAS Web データベースにアクセスし、イベント情報の登録をおこなった。

一次エンドポイントは、心血管死と心不全悪化による心不全入院と定義した。さらに、二次エンドポイントを心血管死と定義した。心不全入院とは、予定外の入院で病院に 1 泊以上したものと定義した。心不全の診断は、Framingham 診断²²に沿って行った。さらに患者は、点滴に

よる利尿剤や血管拡張薬、強心薬投与や、除水もしくは透析による機械的な体液水分量の除去、および血行動態を安定させるための大動脈バルーンポンピング術を必要としたことを条件とした。心血管死は、心不全死、致死的心筋梗塞、突然死、脳出血または脳梗塞による死亡、心血管手技による死亡、および心血管出血死とした。心不全死は、積極的な治療にも関わらず、心臓の駆出する力が不安定で悪化したことによる死亡とした。突然死は、30 日以内の心筋梗塞による死亡を除外した予期できない死亡とした。

7) 統計学的手法

連続変数は正規分布が仮定される場合は平均±標準偏差で示し、非正規分布である場合には、中央値と四分位範囲を記載した。名義変数は標本数およびパーセンテージで示した。RV ストレインと連続変数との相関係数は Pearson の相関係数を用いた。時間依存性 receiver operating characteristic (ROC) 解析を行い Youden Index を用いて、一次エンドポイントに対する RV-fwLS のカットオフ値を設定した。イベント曲線は一次および二次エンドポイントに対してカプラン・マイヤー曲線を用いて行い、群間比較はログランク検定で行った。

Cox 比例ハザードモデルを作成して行い、一次および二次エンドポイントの独立した規定因子を多変量解析により同定した。多変量解析モデルにおいては、臨床的意義を考慮しかつ、単変量解析にて p 値が 0.05 未満の共変量をモデルに投入した。心房細動 (atrial fibrillation; AF) については、これまで様々の背景をもつ心不全において重要な予後規定因子であると報告されているため²⁶、すべての多変量解析において共変量に含めた。これは、多変量解析は単に統計的に有意であるだけでなく、臨床的に重要である因子を加えて評価すべきであると考えたためであ

る。RV-fwLS の付加的価値を評価するため、一次エンドポイントに対する多変量解析を行い、変数増加法を用いて、臨床所見（年齢、NYHA クラス III/IV）、検査所見（blood urea nitrogen [BUN]、brain natriuretic peptide [BNP]）、最後に RV-fwLS を変数に追加した。それぞれのモデルの χ^2 統計量を計算し、RV-fwLS をモデルに加えることで、 χ^2 統計量がどの程度改善するのかを計算した。また診断再分類法 (Reclassification)を用いて、区分のない (category-free) 純再分類改善度 (net reclassification improvement; NRI) および統合分別改善度 (integrated discrimination improvement; IDI) を計算した²⁷。2016 年 ESC ガイドライン²⁸に則り、HFrEF を LVEF40%以下、HFpEF を LVEF50%以上と定義し、HFrEF と HFpEF それぞれでサブ解析を行った。HFrEF と HFpEF の相違についてよりはっきりと示すために、LVEF が 40%から 50%のものは除外した。すべての検定は両側検定であり、統計的有意水準を $p<0.05$ とした。解析ソフトは JMP version 11.0.0 (SAS Institute 社、ノースカロライナ州キャリー、アメリカ)を使用した。また時間依存性 ROC 曲線の解析、区分のない NRI および IDI の解析については、R software (Version 3.4.4; Package survivalROC and survIDINRI; R foundation for Statistical Computing, ウィーン、オーストリア)を用いて行った。

3-2 結果

1) 患者背景

本研究の 813 例の登録症例のうち、692 例が登録基準・除外基準を満たしていた。そのうち、74 例はエコーデータが取得できない、もしくは画像が解析に不十分であったため除外とした。このため、最終解析症例は 618 例であった（図 21）。

追跡期間（中央値 427 日、四分位範囲 203 から 706 日）のうち、215 例に一次エンドポイント（心血管死亡または心不全再入院）が発生した。そのうち、心血管死亡は 81 例（心不全による死亡 61 例、院外突然死 16 例、動脈瘤破裂 3 例、脳出血 1 例）、心不全再入院は 134 例であった。表 4 に示すように、イベント群では、非イベント群と比較すると、高齢であり、NYHA クラス III/IV を呈する割合が多く、body mass index (BMI) が低値であり、拡張期血圧が低値であり、BUN・BNP が高値であり、ヘモグロビン・血清ナトリウム・eGFR が低値であった。内服薬に関しては、イベント群では非イベント群と比較して、利尿剤と不整脈薬であるアミオダロンの内服の割合が大きく、逆にアルドステロン拮抗薬であるスピロノラクトンの内服の割合は少なかった。イベント群と非イベント群の心エコー所見の比較について表 5 に示した。イベント群では非イベント群と比較して、RV-fwLS と RV-GLS が障害されており、さらに LAVI、E/e'、TRPG、IVC 径が大きかった。TAPSE は低値であり、重症 MR の割合が多かった。対照的に、LVEF、LV-GLS、LV-GCS、FAC は 2 群間で有意差を認めなかった。

2) RV-fwLS および RV-GLS と、臨床データおよび心エコー計測値との相関

RV-fwLS は LV-GLS ($r = 0.41, p < 0.001$) および LV-GCS ($r = 0.38, p < 0.001$) と中等度の相関を認めた。一方で、RV-GLS は LV-GLS と LV-GCS いずれとも強い相関を示した（表 6, 7）。興味深

いことに、TRPG と RV-fwLS は相関を認めなかった。慢性呼吸性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) の有無では、RV-fwLS は有意な差を認めなかった (COPD あり; -15.4 ± 6.7 , COPD なし; $-14.8 \pm 5.9\%$, $p = 0.54$)。対照的に、AF の有り無しでは、AF を合併している群において有意に RV-fwLS が障害されていた (AF あり; -13.3 ± 5.3 , AF なし; $-15.2 \pm 6.0\%$, $p < 0.001$) (表 8)。

3) イベントと RV-fwLS との関連

時間依存性 ROC 曲線を作成し、一次エンドポイントに対しての RV-fwLS の最適なカットオフ値を Youden's index を用いて算出した (図 22)。RV-fwLS = -13.1% と設定したときの、ROC 曲線の AUC は 0.61 で、感度 54%、特異度 61%であった。このカットオフ値をもとに、この研究の対象患者全体 ($n = 618$) を RV-fwLS 保持群 ($< -13.1\%$) と RV-fwLS 障害群 ($\geq -13.1\%$) とに 2 分した。RV-fwLS 障害群 ($\geq -13.1\%$) では 267 名中 117 名で一次エンドポイントが発生したのに対し、RV-fwLS 保持群 ($< -13.1\%$) では 351 名中一次エンドポイントに達したのは 98 名であった (ハザード比 1.70, 95%信頼区間 = 1.30–2.23, $p < 0.001$; 図 23A; 表 9)。Kaplan-Meier 曲線により 3 年間の無イベント率の比較を行った。対象患者を HFpEF ($n = 206$) および HFrEF ($n = 238$) に限定したモデルにおいて、同様に RV-fwLS のカットオフ値を -13.1% として対象を 2 分したところ、HFpEF、HFrEF いずれにおいても RV-fwLS 保持群において有意に無イベント率が低値であった (図 23B,C)。

また、COPD を背景とする患者を除外した 586 名の解析においても同様に、RV-fwLS 障害群 ($\geq -13.1\%$) は一次エンドポイントに対する予後規定因子であることが示された (HR = 1.72, 95% CI = 1.31–2.28, $p < 0.001$)。

単変量解析および多変量解析の結果を、表 9 に示す。単変量解析では、TAPSE および RV-fwLS がともに一次エンドポイントに関する予後規定因子であった。一方、AF の有無と RV-GLS はいずれも予後とは関係を確認できなかった。さらに、従来のエコー指標である IVC 径と重症 MR の有無を加えた多変量解析のモデル (model 1) では、RV-fwLS 障害群 ($\geq -13.1\%$)、IVC 径、重症 MR の有無が有意に一次エンドポイントに関する予後規定因子であることが示された。IVC 径、重症 MR の有無といった従来のエコー指標に加えて、拡張期血圧、AF、NYHA クラス III/IV、BUN、BNP といった臨床データを加えた多変量解析のモデル (model 2) においても、RV-fwLS 障害群 ($\geq -13.1\%$) は独立した予後規定因子であることが示された (HR = 1.51; 95% CI = 1.12–2.04; $p = 0.01$)。その一方で、TAPSE はこの多変量解析のモデル (model 2) で調整したところ、予後との関係を確認できなかった (HR = 0.98; 95% CI = 0.95–1.01; $p = 0.20$)。さらに我々は 81 例の心血管死 (二次エンドポイント) に関しても解析を行った。結果は表 10 に示す。RV-fwLS 障害群 ($\geq -13.1\%$) は単変量解析において心血管死と有意に関連を認めた (ハザード比 = 1.71, 95% 信頼区間 = 1.10–2.66, $p = 0.02$; 図 24)。拡大した LAVI と増大した IVC も同様に心血管死と有意に関連を認めた。しかし、臨床データ (年齢、AF、NYHA クラス III/IV、BUN、BNP) と心エコーデータ (IVC、LAVI) を共変量に加えて多変量解析を行ったところ、RV-fwLS 障害群 (\geq

-13.1%) は心エコーパラメータの中で唯一、心血管死の独立した予後規定因子であることが示された (ハザード比 = 1.68, 95% 信頼区間 = 1.04–2.74, $p = 0.03$; 表 10)。

対象を HFpEF ($n = 206$) に限局して解析を行ったところ、RV-fwLS 障害群 ($\geq -13.1\%$) は単変量解析・多変量解析いずれにおいても一次エンドポイントに関する有力な規定因子であることが示された (表 11)。また HFrEF ($n = 238$) に対象を限局して同様の解析を行ったところ、RV-fwLS 障害群 ($\geq -13.1\%$) および LAVI が、単変量解析・多変量解析において一次エンドポイントに関する規定因子であることが示された (表 12)。

4) RV-fwLS の予後予測因子としての有用性

既に危険因子として確立されている臨床データ (年齢、NYHA クラス III/IV、BUN、および BNP) を共変量として Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行い、一次エンドポイントおよび二次エンドポイントに対する Global χ^2 score を計算した。この臨床モデルに RV-fwLS $\geq -13.1\%$ が加わることによって、一次エンドポイントについては Global χ^2 score が 102.68 から 116.56 へ ($p < 0.001$)、二次エンドポイントについては 76.54 から 80.81 へ ($p = 0.04$) と、いずれのエンドポイントに対しても有意に改善を認めた (図 25)。さらに、診断再分類法 (Reclassification) を用いて、一次・二次エンドポイントに対する category-free NRI と IDI を計算した。従来の臨床モデル (年齢、NYHA クラス III/IV、BUN、および BNP) に、RV-fwLS $\geq -13.1\%$ が加わることによって、一次エンドポイントについて NRI は 0.30 (95% 信頼区間 0.07–0.49, $p = 0.01$)、すなわち症例の 30% を適切なリスク群に再分類することができたことが示された。さらに IDI は 0.04 (95% 信頼区間 0.005–0.09, $p = 0.01$) と共に有意にモデル精度の改善を認めた。二次エンドポイントにつ

いては NRI 0.28 (95%信頼区間-0.24-0.67, $p = 0.15$)、IDI は 0.03 (95%信頼区間 0.004-0.10, $p = 0.13$) といずれも有意ではなかった (表 13)。以上より従来の臨床データによる予後予測に加えて RV-fwLS $\geq -13.1\%$ をモデルに加えることで、一次エンドポイントについては Global χ^2 score、category-free NRI、IDI という 3 つの手法でいずれも、モデルがより高い精度で予後予測が可能であることが示された。また二次エンドポイントについては、Global χ^2 score でのみ、予後予測に対するモデルの改善が示された。

第 4 章 考察

本研究は、以下の 4 点を明らかにした。

- 1) 急性心不全において、右室の自由壁の長軸方向の収縮 (RV-fwLS) が心血管死および心不全再入院、または心血管死を予測する最も有用な予後予測因子であった。一方、同じ右室長軸方向のストレインであっても、心室中隔を含む右室全体のストレインである RV-GLS は予後と関連しなかった。
- 2) 下大静脈 (IVC) 径も心血管イベントと有意な関連を認めた。
- 3) 左室収縮能を示すストレインである LV-GLS や LV-GCS はいずれも予後と関連を認めなかった。また、E/e'や重症僧帽弁逆流症の有無といった、従来の心エコーパラメータも、予後とは関連しなかった。

- 4) 左室駆出率保持型心不全 (HFpEF)や左室駆出率低下型心不全 (HFrEF)に対象を限定した場合でも、RV-fwLS は同様に予後との関連を認めた。

4-1 急性心不全における右室機能の役割

1) RV-fwLS の予後予測因子としての役割

本研究は、右室自由壁の長軸方向の収縮能が、急性心不全において心血管イベントと強く関連することを明らかにした。これまでの研究では、Kjaergaard らが、817 例の急性心不全患者において、TAPSE (<14mm) が全死亡と有意に関連すると報告している。しかし、右室のストレーンを急性心不全において検討した研究はこれまで報告されていない。

左室収縮能の低下は、右室不全の重要な原因である²⁹。左室が代償不全に陥ると、肺静脈圧が上昇して肺高血圧を来とし、右室側からみると後負荷の増大となり右室不全が進行すると考えられる。このように、右室機能は後負荷依存性が強く、肺動脈圧を超える臨床的意義があるかどうかは明らかでなかった。しかし、本研究では、推定肺動脈圧(TRPG)は RV-fwLS と相関を認めなかった ($r=-0.003, p=0.95$; 表 6)。この所見は、Kjaergaard ら¹⁰が急性心不全患者において、TRPG が TAPSE と相関を認めなかったという報告と一致する。従って、RV-fwLS は非代償期心不全における肺動脈圧に非依存的な右室固有心筋機能の障害を反映している可能性がある。また、本研究では、RV-GLS は予後と関連せず、RV-fwLS が予後と関連するという結果であった。この結果については以下の様に説明できる。まず、RV-GLS は RV-fwLS よりも左室収縮能を示すパラメータである LV-GLS や LV-GCS とより強い相関を示している (表 6・表 7)。本研究

においては、LV-GLS や LV-GCS は予後とは関連しないことが明らかにされており（表 9）、予後の推定においては RV-GLS に負の影響を及ぼしている可能性がある。さらに、近年動物実験で RV-fwLS は RV-GLS よりも右室の 1 回心拍出量をより正確に反映されると言われており³⁰、RV-fwLS は RV-GLS よりもより左室収縮能の影響の少ない、右室固有の収縮能を反映しているマーカーであると考えられる。

近年、このような右室不全を来す原因には、肺高血圧以外の様々な病態生理が関与していることが明らかにされつつある³¹。心室中隔を通した心室相互作用、限られた心外膜の伸縮性が及ぼす心室間相互作用、右室に特異的な神経体液性ホルモンの作用などが挙げられる²⁹。しかし、右室に特異的な病態生理の解明は不十分であり今後更なる研究が必要である。

2) 右室機能に影響を及ぼす合併症について

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、心不全患者にしばしば合併することが知られており、前毛細血管性肺高血圧症を来すと考えられている³²。COPD と右室機能との関係を調査した研究では、COPD の患者では、健常人に比較して、RV-fwLS の低下を認めたと報告している³³。しかしながら、急性心不全において COPD と右室機能との関係について調査した研究はごくわずしかない。一つの研究は急性心不全において、TAPSE は COPD の有無で差を認めなかったことを報告している¹⁰。先行研究と同様に、本研究においても、RV-fwLS は COPD の有無にかかわらず、独立した予後規定因子であることが示された。

従来の研究では心房細動（AF）が慢性心不全の予後と関連するという報告がなされている³⁴。しかし、本研究では、AF は予後との関連を認めなかった。このような結果の乖離について

は、以下のように説明できる。Shotan ら²⁶は、急性心不全において、持続性 AF が全死亡との関連を認めたが、発作性 AF は全死亡と関連を認めなかったことを報告した。この報告から、心不全において、AF が予後と関連を認めるかどうかは、AF の持続時間に依存すると考えられる。

しかし、本研究では、AF の持続時間については検討していなかったため、予後に影響しなかったと考えられる。また、もう一つの本研究と異なる背景として、I 群抗不整脈薬の適応が現在とは異なる点が挙げられる。現在では、I 群抗不整脈薬は心不全症例において死亡率増加と関係しているといわれており³⁵、本研究においては AF の患者のうち、処方されていたのはわずか 4 名のみである（表 8）。この仮説を裏付ける報告もすでになされている。Swedberg ら³⁶は、COMET のサブ解析において、I 群抗不整脈薬を内服している患者を除外すると、心房細動は慢性心不全患者の予後とは関連しなかったと報告している。このように、現在では心不全症例で I 群抗不整脈薬を内服することが減少している点も、AF が予後と関連を認めなかった一因であると考えられる。

3) RV-fwLS 以外の心エコー指標と予後との関連について

本研究では、これまでの報告^{17,37}とは対照的に LV-GLS と LV-GCS は心血管イベントと関連を認めなかった。その理由として、まず研究対象の背景が異なる点をあげられる。Zhang ら¹⁷は、対象を外来で安定した慢性心不全患者としているが、本研究の対象は非代償期の心不全患者である。従って、これまでの報告と比較すると、本研究は、より右室不全の進行した患者を対象としていると考えられる。個々の指標をみると、まず E/e' が予後と関連しなかった。E/e'（図 12）は左房圧、すなわち左室拡張末期圧を反映すると言われているマーカー³⁸で、特に拡張不全

が主体となる HFpEF において、診断のために有用であると考えられている²⁸。これまで急性心不全において E/e'が予後予測に有用であったとの報告が、いくつか散見される^{7,39}。そもそも E/e'は、肥大型心筋症⁴⁰、重症心不全⁴¹、そして僧帽弁逆流症では左房圧を反映しないことが知られている。本研究では上記含め様々の背景因子を持つ心不全を対象としており、症例全体での拡張末期圧を反映し難かったと考えられる。

次に、本研究においては有意な僧帽弁逆流症の存在は心エコーの項目のみの多変量解析で予後と関連を認めたが、臨床パラメータで補正を行うと予後と関連しなかった。本研究では器質的疾患による僧帽弁逆流症を除外しているため、機能的僧帽弁逆流症や虚血性僧帽弁逆流症を含めた二次性僧帽弁逆流症を評価している。この二次性僧帽弁逆流症の重症度は、全死亡や心不全入院と強く関連を認めることが報告されている。Mayo Clinic からの報告では、拡張型心筋症 1256 例において、24%に重症の二次性僧帽弁逆流症を合併し、全死亡ならびに心不全入院と強い関連（ハザード比 1.5、95%信頼区間 1.2-1.9）を認めたとしている⁴²。本研究と異なる結果である理由として、二次性僧帽弁逆流症の程度が、心行動態に応じて著明に変化する点が挙げられる。Magne ら⁴³は、安静時の僧帽弁逆流症が軽度であっても、運動負荷により僧帽弁逆流が著明に増加する症例があり、予後が悪いことを報告している。また、Ramasubbu ら⁴⁴は、急性心不全 433 名において、入院時と退院時の僧帽弁逆流症の逆流量が著明に変化したと報告している。本研究では退院前の安定した状態で僧帽弁逆流症を評価しているため、心負荷時の状態は評価できないことが予後と関連しなかった原因と考えられる。

4-2 急性心不全における右室不全と右房圧上昇

本研究では、IVC 径が RV-fwLS と相関し、かつ心エコー所見のみで補正した多変量解析モデル（model 1, 表 3）では IVC は急性心不全の心血管イベントと有意な関連を認めた。IVC 径の増大は右房圧上昇を反映するが^{45,46}、これまで IVC 径が心不全患者の予後予測因子であるという報告はいくつかある。Pellicori ら⁴⁶は、慢性心不全患者 568 名において、IVC 径が心血管死および心不全入院を予測する独立した因子であることを報告した。また、Jobs ら⁴⁷は急性心不全において、IVC 径が死亡リスクの独立した予測因子であることを報告した。このように慢性心不全において、右房圧上昇が予後と関係する理由として、右房圧の上昇によって生じる全身のうっ血が注目されている。従来、代償不全に陥った右室は左室充満のための十分な血液を送り出すことができず、左室からの一回拍出量が減少するため、全身の組織灌流は低下し、末梢組織の灌流障害、神経ホルモンの異常をきたし、予後悪化の要因となると考えられてきた⁴⁸。しかし、現在では右心不全の病態で重要な点は、臓器うっ血によって肝臓、腎臓、そして腸管などの臓器障害を生じることであると認識が変化してきた。特に腎障害は心不全患者の予後に関連する重要な因子である⁴⁹が、近年では心拍出量の減少から起こる腎血流量の低下（腎前性腎不全）よりもむしろ、うっ血による腎静脈圧の上昇（腎後性腎不全）こそが、腎臓機能の低下に大きな影響を与えていると考えられている⁵⁰。また腸管の浮腫は、腸管運動を低下させ、消化吸収を阻害し、カヘキシー（心臓悪液質）の一因となるだけでなく、腸管の透過性亢進により、腸管内のグラム陰性菌のエンドトキシンが血中に流出、エンドトキシンは細胞に働いて炎症性サイトカインを産生させるという説⁵¹もある。腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor：TNF） α

は、心不全患者で上昇を認める炎症性サイトカインの代表である⁵²が、これは全身の蛋白異化を亢進するため、カヘキシーを助長し、心不全患者における予後不良因子⁵³であると考えられている。

4-3 心不全の多様性と右心不全

心不全患者は年々増加傾向にあることは先に述べたが（第1章 1-1：急性心不全の臨床的背景と概要）、その背景には高齢化社会の到来による高齢者心不全の増加がある。従来から心不全の原因は、左室収縮能の障害によるものと考えられてきたが、近年は臨床試験の結果、臨床心不全症状を呈する症例の約半数が、左室駆出率保持型心不全（HFpEF）であることが示されている⁵⁴。さらに近年増加している高齢者心不全の多くは HFpEF を呈すると考えられており、その病態は左室駆出率低下型心不全（HFrEF）が収縮不全を主体とする心不全であるのとは異なり、拡張不全を主体とする。虚血性心疾患や拡張型心筋症などの心筋障害を基礎疾患とし収縮不全を来した結果として心不全となる HFrEF に対し、HFpEF は肥満、高血圧、糖尿病、心房細動などの心不全リスク因子が炎症や酸化ストレスの増加を引き起こし、血管内皮障害、心筋肥大、心筋線維化などを起こした結果、拡張不全から心不全を発症すると考えられている⁵⁵。このように、HFrEF と HFpEF は全く異なる病態であるため、本研究においてもそれぞれを対象とした解析を追加で行った。

本研究では、HFrEF に対象を限定してサブ解析を行った結果、RV-fwLS と LAVI が、心血管イベントの独立した予測因子であることが示された。左房の大きさは、左室拡張末期圧の上昇にど

れだけ長くさらされてきたかを反映するといわれており⁵⁶、HFrEFにおいては、左室拡張末期圧による左室負荷が、予後を反映する鋭敏なマーカーであることが示された。

一方で HFpEF においては、RV-fwLS のみが心血管イベントの独立した予測因子であることが示された。これまでも、右室不全が、HFpEF における長期予後を規定する因子であることは報告されている¹⁸。これには2つの理由が考えられる。まず、HFpEF の中には、‘out-of-proportion pulmonary hypertension’ と呼ばれる、予想される肺静脈圧の上昇の程度にそぐわない、高度の肺高血圧を示す症例が存在する。これは肺血管抵抗が著明に上昇し、病態が予想よりも早く進行していることで現れると考えられている⁵⁷。2つ目は、HFpEF に多い併存症である高血圧、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、および肥満症が右室不全に関与しているという説である⁵⁸。言い換えると、HFpEF における右室不全は、様々の併存症の影響を総合的に代替している指標であると考えられる。

4-4 本研究の限界と今後の展望

本研究では入院中の死亡症例が除外されたため、最も予後の悪かった患者があらかじめ除外されるというバイアスが生じる可能性がある。しかし、我々の研究は、急性心不全入院後の予後予測における心エコー指標の役割を明らかにすることであり致し方ないと考えられる。

次に、本研究は心不全を起こした非代償期心不全症例を対象としている。このため心不全再入院を複合エンドポイントとして設定していることは、研究の解釈を困難にする可能性がある。

しかし、これまでの研究で、心不全の進行の過程において、急性心不全による入院イベントが

心機能を増悪させ病期の進行と関連していることが報告されており⁵⁹、この急性増悪を回避することが臨床的に最も重要であると考えているためエンドポイントに追加した。

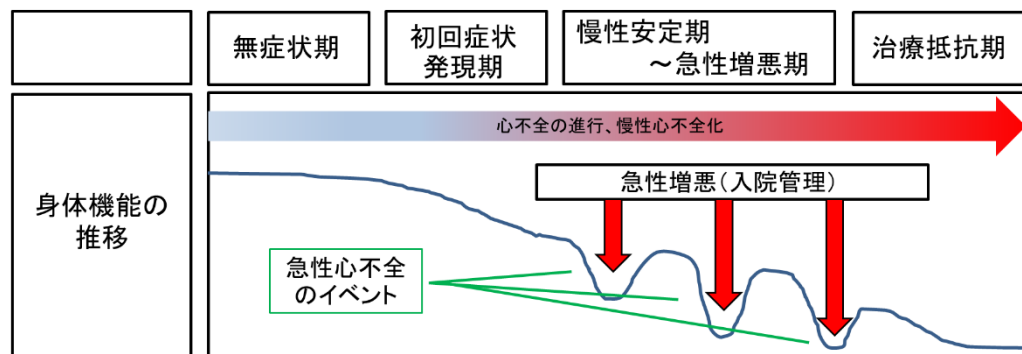
最後に、本研究では右室のストレイン計測に左室のストレイン計測用のソフトウェアを使用した。このため今後は、右室に特化したストレインのソフトウェア開発が望ましいと考えられる。

第5章 結論

急性非代償性心不全で入院した症例を対象とした前向き多施設共同研究 ICAS-HF において、退院前に 2D スペックルトラッキング法で計測した右室自由壁の長軸方向のストレインが、退院後の心血管イベントを予測できる可能性が示された。この結果は、心不全の異なるタイプである左室駆出率低下型心不全（HFrEF）と左室駆出率保持型心不全（HFpEF）の両方で認められた。従って、急性非代償性心不全症例を外来で経過を観察するにあたり、右室自由壁の長軸方向のストレインは、ハイリスク症例を層別化するための有用な指標であると考えられる。

第 6 章 図表

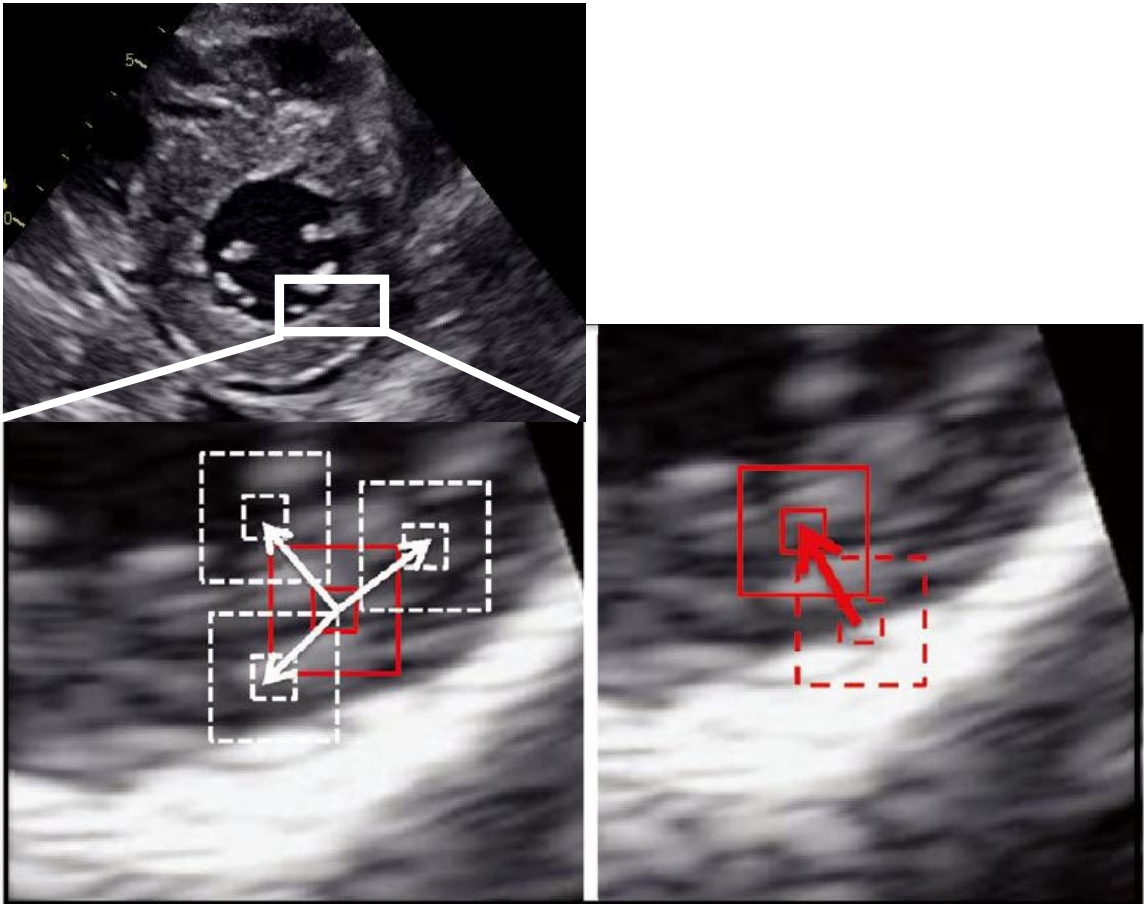
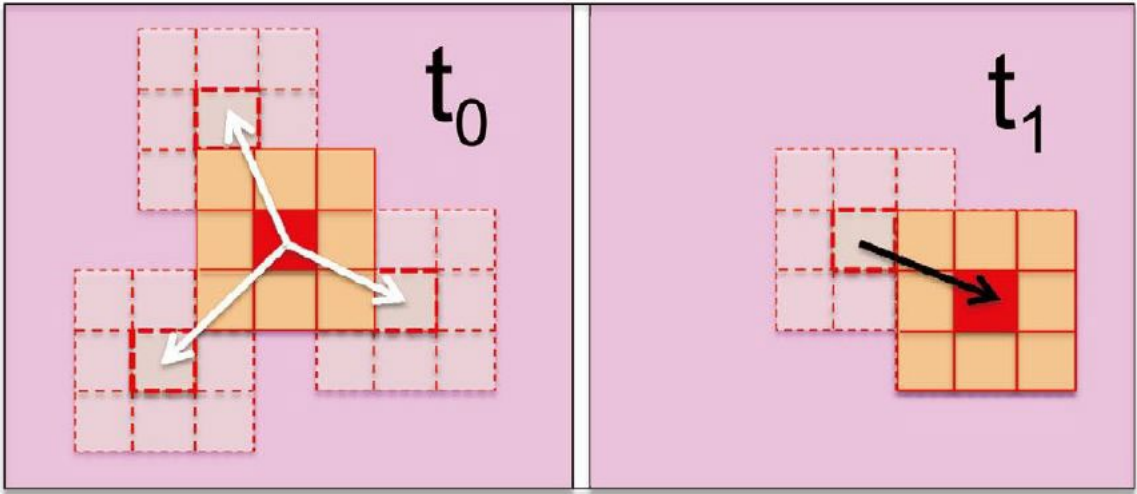
図 1



心不全の臨床経過

上記に心不全の臨床経過について記す。心不全は急性心不全で発症することが多く、その後安定して慢性化したのち、急性増悪を繰り返して徐々に心機能が低下していく（参考文献 1 より改変）。

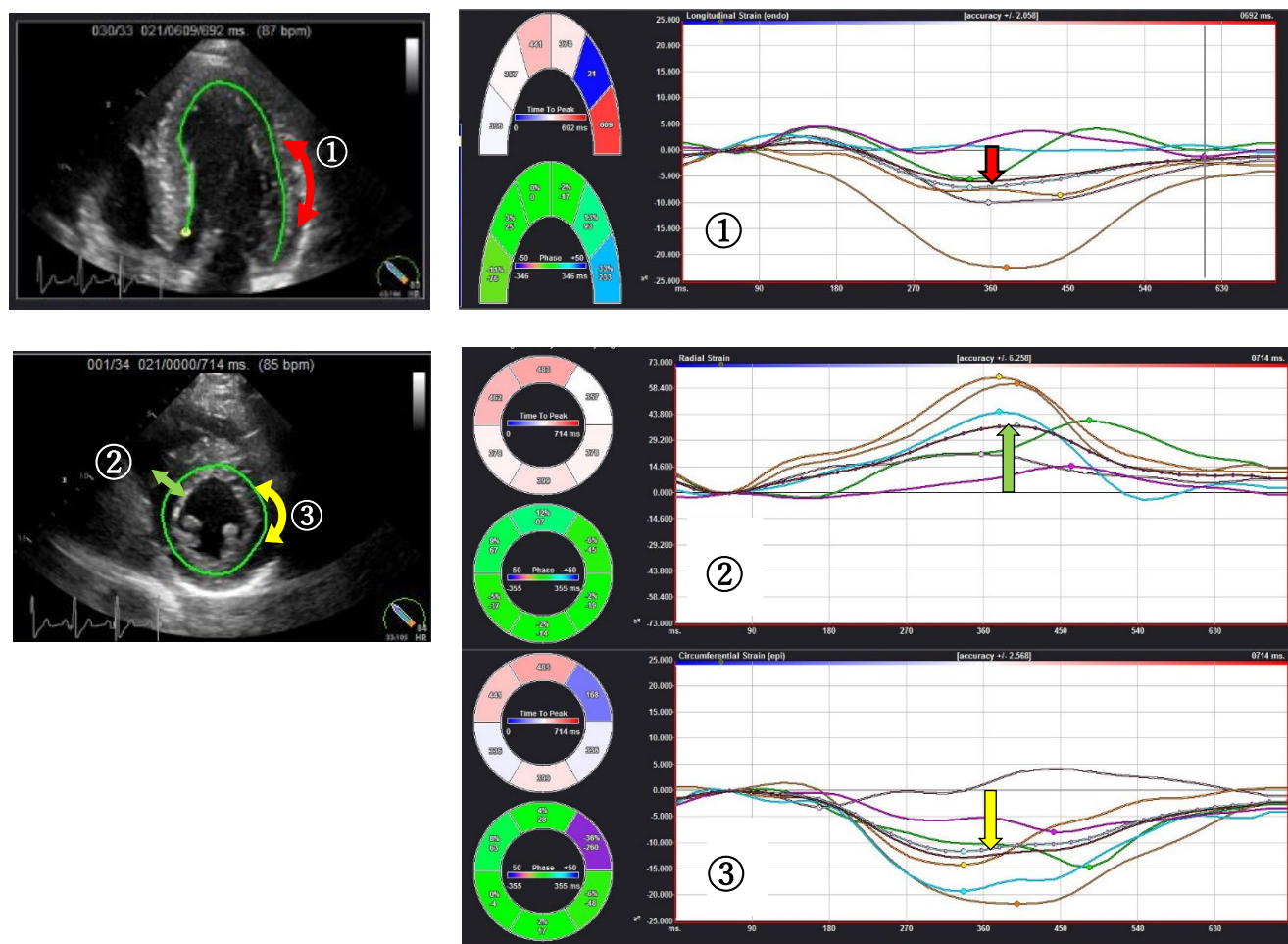
図 2



スペックルトラッキングの原理

上段左・下段左：まず、 t_0 における、基準となる関心領域を設定する（赤い四角領域）。次のフレーム（ t_1 ）において、基準となる t_0 における関心領域と最も類似している領域を探索（白矢印）する。上段右・下段左：関心領域の移動距離が、ベクトルとして計算される（上段右：黒矢印、下段右：赤矢印）（参考文献 13 より改変）。

図 3



3 方向のストレイン

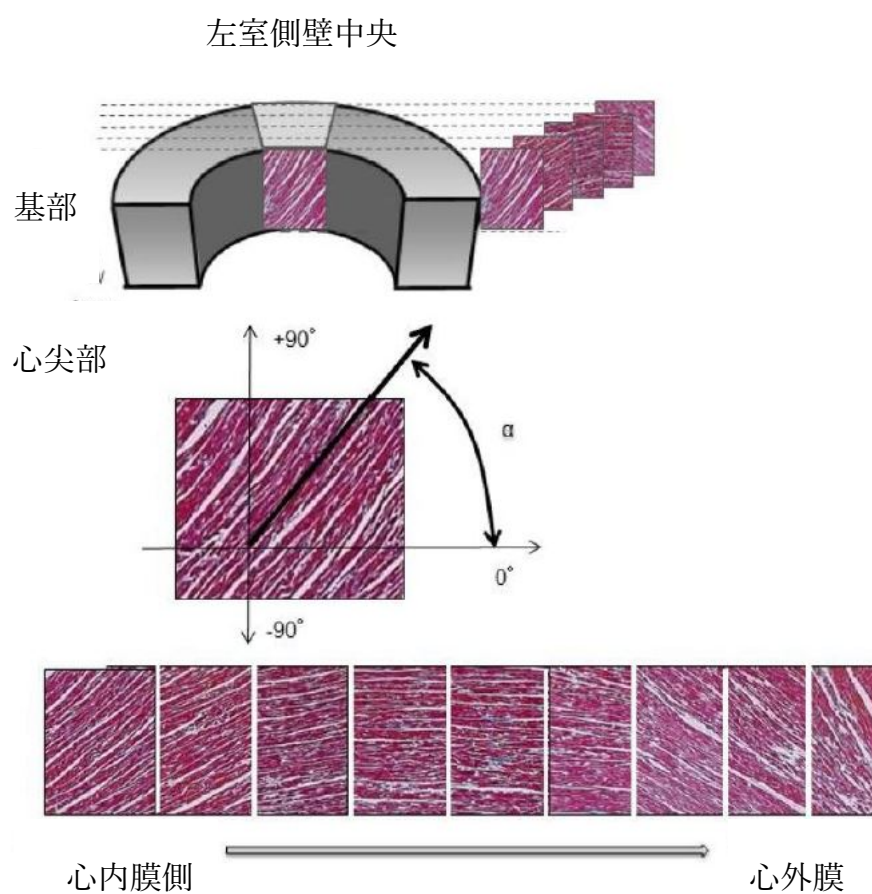
上

図は、

- ① (赤) Longitudinal strain (長軸方向)
- ② (黄緑) Radial strain (中心方向)
- ③ (黄) Circumferential strain (円周方向)

のそれぞれ3方向のストレインの実際を示す。右図の各々の矢印はピーク値の平均を表す。

図 4



左室心筋の3層構造

上図に心筋線維の走行について示す。心外膜側は心基部から斜め-60度の角度にあり、中層は短軸に平行、心内膜側は再び斜め+60度となる（参考文献14）。

図 5

大症状	小症状
発作性夜間呼吸困難または起坐呼吸	下腿浮腫
頸静脈怒張	夜間咳嗽
肺ラ音	労作性呼吸困難
心拡大	肝腫大
急性肺水腫	胸水貯留
拡張早期性ギャロップ（Ⅲ音）	肺活量減少（最大量の1/3以下）
静脈圧上昇（16cmH ₂ O以上）	頻脈（120/分以上）
循環時間延長（25秒以上）	
肝頸静脈逆流	

大症状あるいは小症状
5日間の治療に反応して4.5kg以上の体重減少があった場合、それが心不全による効果ならば大症状1つ、それ以外の治療ならば小症状1つとみなす。

うっ血性心不全の診断基準 (Framingham 診断)

大症状 2 つか、大症状 1 つおよび小症状 2 つ以上を心不全と診断する（参考文献 31 より改変）。

図 6

A)

ICAS-HF パスワード変更 ログアウト

茨城心血管疾患評価研究 ICAS-HF

茨城県における心不全入院症例の予後
(全死亡および心不全による再入院)調査

登録症例数 (全施設合計) 838 件

クリックしてSTART

主任研究者 筑波大学 青沼和隆
事務局 筑波大学 瀬尾由広・石津智子
(029-853-3143)

入力にはFirefoxブラウザを使用して下さい

筑波大学CREILデータセンター

B)

ICAS-HF 入院時 START 一覧 ログアウト

中央管理番号 08-001 施設内登録番号 91074703 入院時 施設名 茨城西南医療センター病院 確定済

登録 入院時 退院前 退院後1年 2年 3年 イベント サマリー 印刷 確定

身体所見 治療 検体検査 救急心工コー

入院日 2012/08/02

NYHA 2 3 4 不明

Nohria A B L C 不明

Killip分類 1 2 3 4 不明

Clinical Scenario CS1 CS2 CS3 CS4 CS5

来院時血圧脈拍

BP 85 / 41 mmHg

PR 83

SpO2 % 不明

酸素投与 L/min 不明

胸部X線 肺うっ血 なし あり

胸水 なし あり

心電図

HR 63 bpm

リズム 洞調律 Pace Maker III度AVBlock 心室頻拍 心房細動 II度AVBlock 心室細動 その他→

脚ブロック なし 完全左脚ブロック 非特異的心室内伝導障害 不完全右脚ブロック 完全右脚ブロック

Nohria分類

A dry-warm (うっ血なし、低灌流なし)

B wet-warm (うっ血あり、低灌流なし)

L dry-cold (うっ血なし、低灌流あり)

C wet-cold (うっ血あり、低灌流あり)

Clinical Scenario

CS1: sBP>140 mmHg

CS2: sBP100-140 mmHg

CS3: sBP<100 mmHg

CS4: ACS

CS5: RVF 右心不全

Killip分類

臨床所見	症状
1 心不全の兆候なし	自覚症状なし
2 軽症～中等症の心不全 (肺うっ血聴取領域<全肺野の50%)	軽～中等度の呼吸困難を訴えることが多い
3 肺水腫 (肺うっ血聴取領域≥全肺野の50%)	高度の呼吸困難を訴え、大抵の場合喘鳴を伴う
4 心原性ショック (デアノールゼ、意識障害)	血圧が90mmHg以下で四肢が冷たく、乏尿

筑波大学CREILデータセンター

ICAS-HF web データベース画面

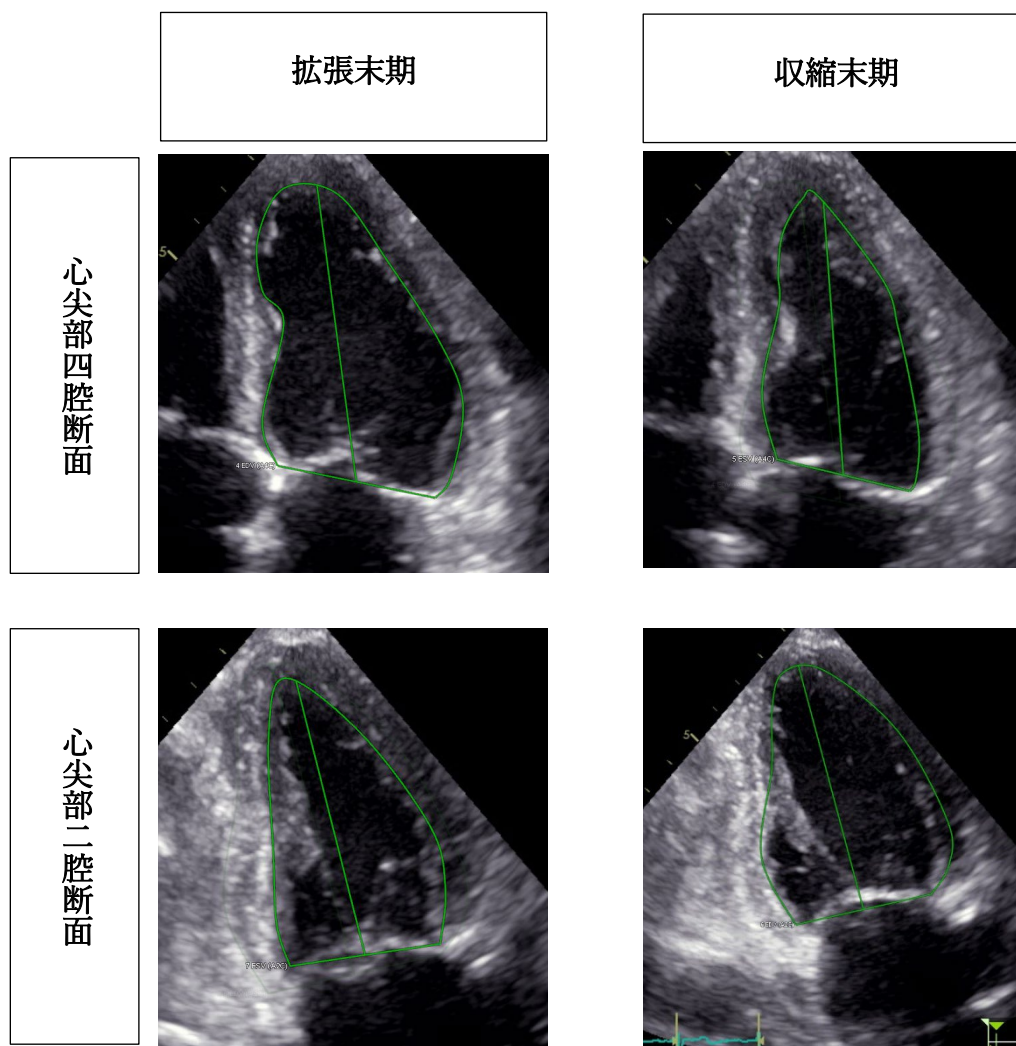
A)1 個人 1 つの ID とパスワードを持ち、ログインする。この画面より ICAS-HF のデータベースに入ることができる。B)実際の患者画面。入院時バイタル等の入力を行う。誰がいつ、どの入力を行ったか、T-CreDo のログ解析から調べることができる。

図 7

I度	心疾患はあるが、身体活動の制限に至らない患者。 通常身体活動では、さほどの心不全症状を惹起しない。
II度	身体活動の軽度の制限を伴う心疾患の患者。安静時には苦痛がない。通常身体活動が心不全症状を引き起こす。
III度	身体活動の著しい制限を来す心疾患の患者。安静時には苦痛がない。通常以下の身体活動が、心不全症状を引き起こす。
IV度	苦痛なしではいかなる身体活動も行ふことができない心疾患の患者。安静時にも心不全症状を示す可能性がある。

New York Heart Association (NYHA) クラス分類

図 8

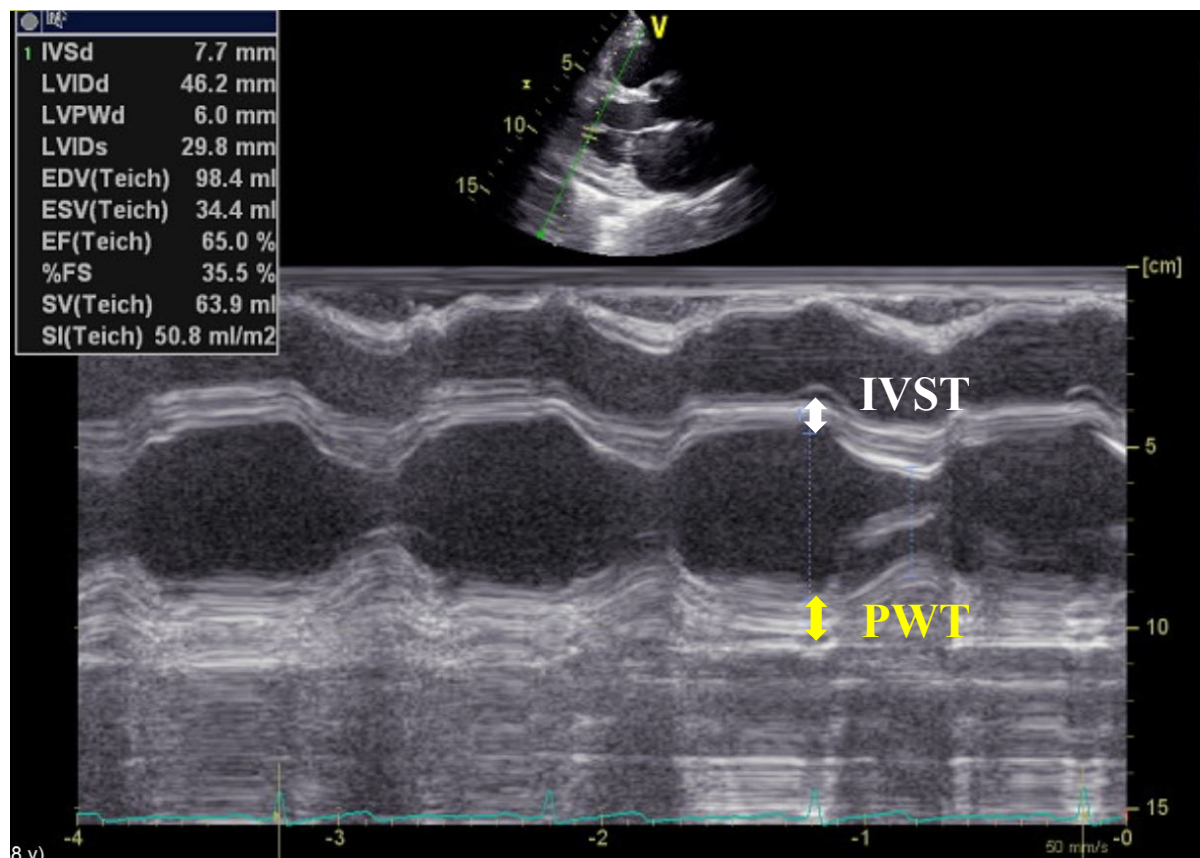


LVEDV, LVESV, LVEF の算出方法

左室容積は、modified Simpson 法を用いて算出した。左室を長軸に沿って 20 枚のディスクに分割し、各ディスクの容積の総和から左室容積を求める方法である。心尖部四腔断面像（上段）および二腔断面像（下段）の拡張末期と収縮末期の画像から、左室心内膜面をトレースする。LVESV と LVEDV から、以下の式で EF は算出できる。

$$EF = [(LVEDV - LVESV) / LVEDV] \times 100 (\%)$$

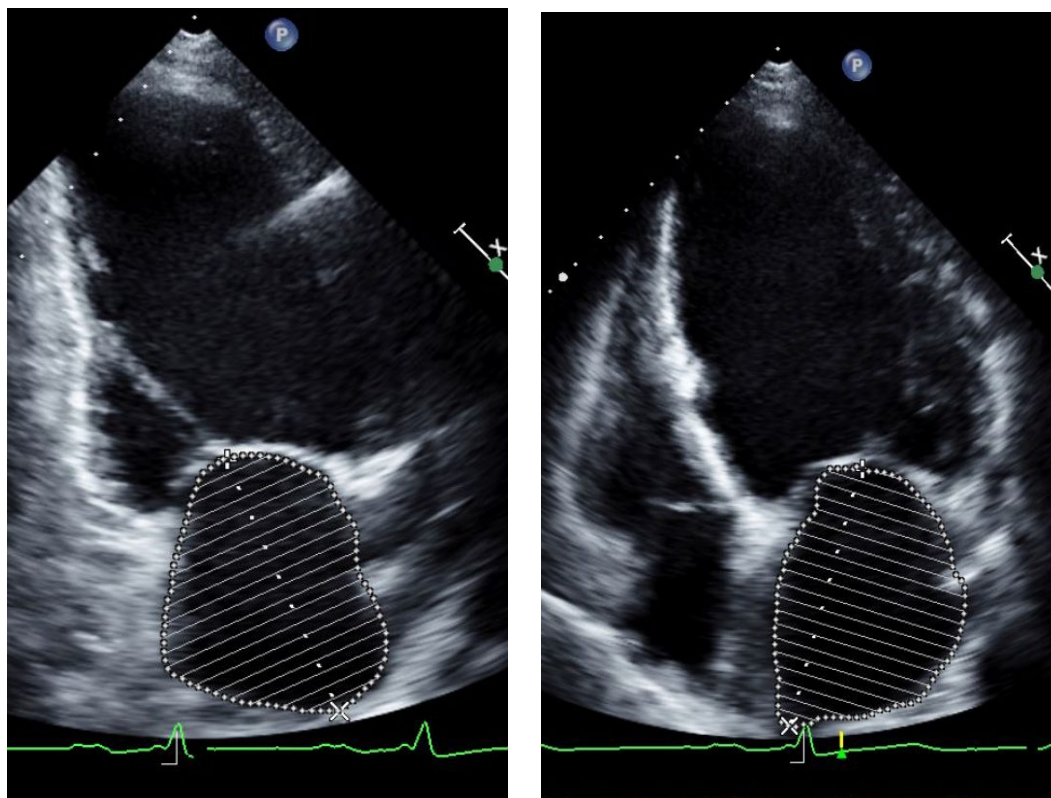
図 9



IVST, PWT の計測方法

胸骨左縁左室長軸像または短軸像（上図は、長軸像を使用）にて、Mモードを記録した。拡張末期は心電図 R 波とし、この時相における心室中隔拡張末期壁厚（IVST：白矢印）および拡張末期左室後壁厚（PWT：黄色矢印）を計測した。

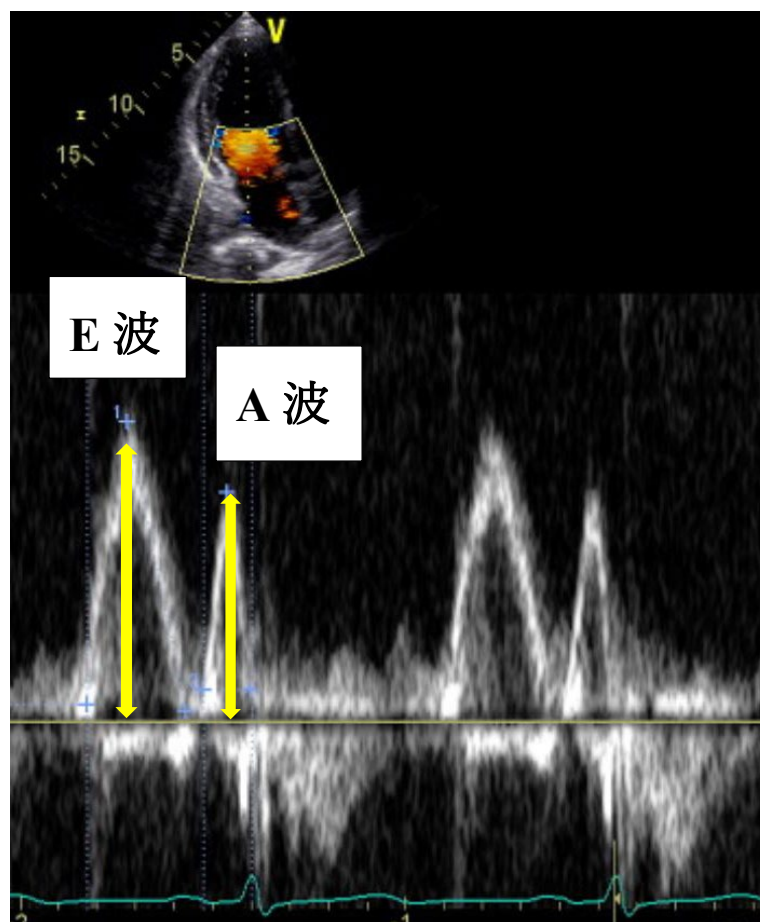
図 10



LAVI の計測方法

心尖部四腔および二腔像を用いて、心電図 T 波の終末付近を参考にし（収縮末期）、左房内腔が最も大きくなる時相で計測した。

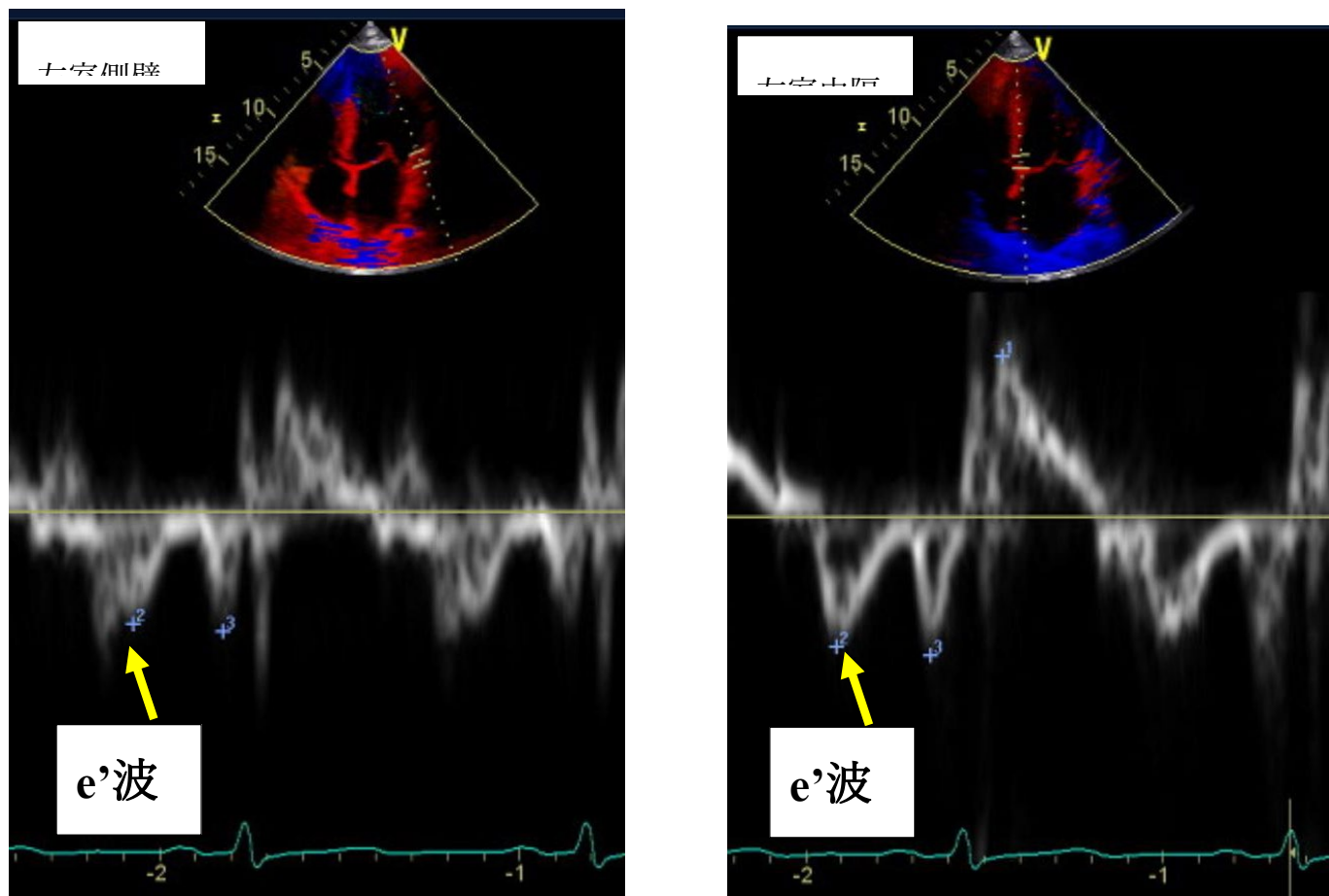
図 11



E 波、A 波、E/A の計測方法 左室流入血流の計測

パルスドプラ法を用い、心尖部左室長軸像にて、カラードプラ法をガイドにサンプルボリュームを僧帽弁尖端に置き計測した。

図 12



e'、E/e'の計測方法

僧帽弁輪部移動速度計測

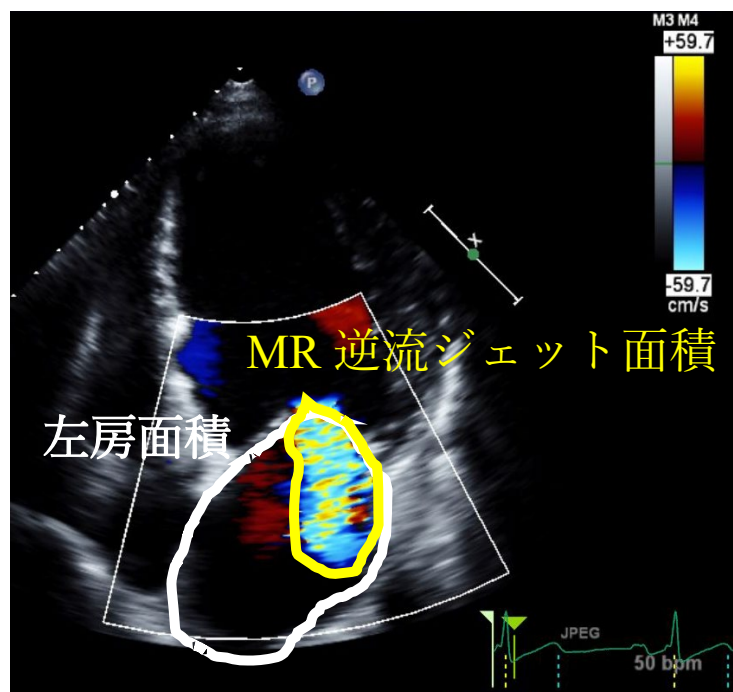
組織ドプラ法を用い、心尖部四腔像にて、僧帽弁輪部にサンプルボリュームを置

き、その運動速度を測ると、拡張期に心尖部から遠ざかる方法へ向かう拡張早期波

(e') が得られる。側壁側と中隔側の2か所を計測し、平均したものをe'とした。ま

た、E波とe'との比E/e'を算出した。

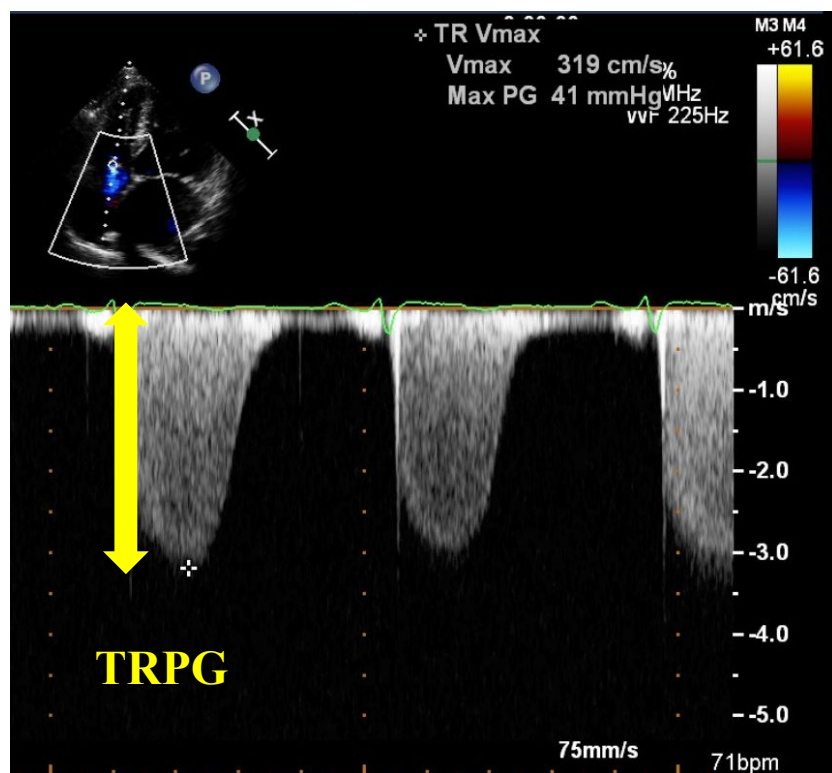
図 13



MR jet area の計測

カラードプラ法を用いて、逆流ジェットの面積による重症度評価を行った。心尖部四腔像にて、左房面積に対する逆流ジェットの面積の比が 20%以下を軽度、20～40%を中等度、40%以上を重度と判定した。

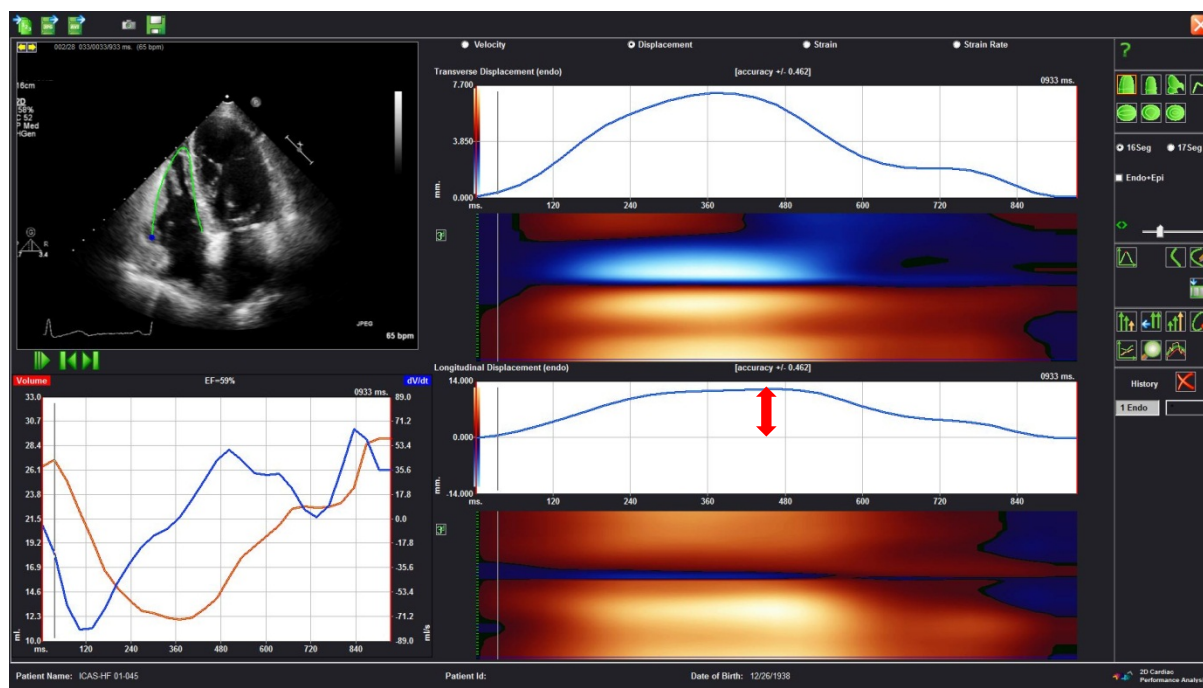
図 14



TRPG の計測

心尖部四腔像もしくは短軸像にて、連続波ドプラ法を用いて三尖弁逆流血流の最高速度を測定し、簡易ベルヌーイ式 $\Delta P (mmHg) = 4 \times V^2 (m^2/sec^2)$ から圧較差を推定した。

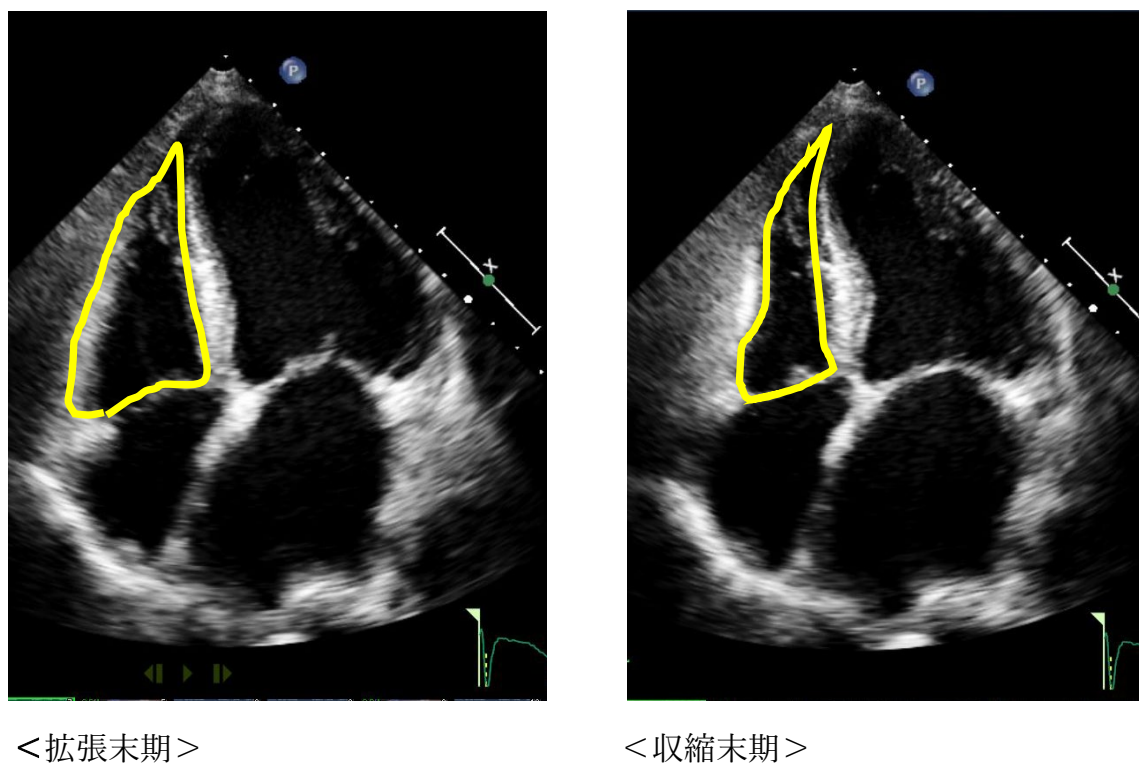
図 15



三尖弁輪収縮移動距離 (TAPSE) の計測

心尖部四腔像の三尖弁輪にカーソルを置き、Mモード画像を記録した。三尖弁輪の移動距離（図赤矢印）が TAPSE である。

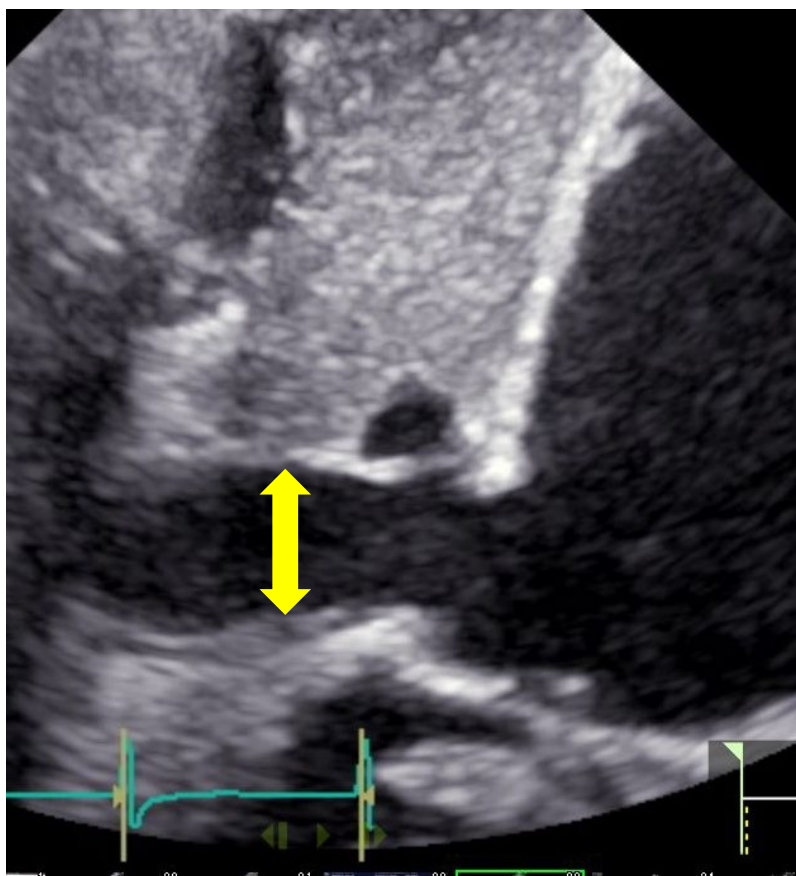
図 16



FAC の計測

左図：拡張末期心尖部四腔像、右図：収縮末期心尖部四腔像を示す。それぞれ、右室心内膜面をトレースし、その面積から FAC を算出した。

図 17

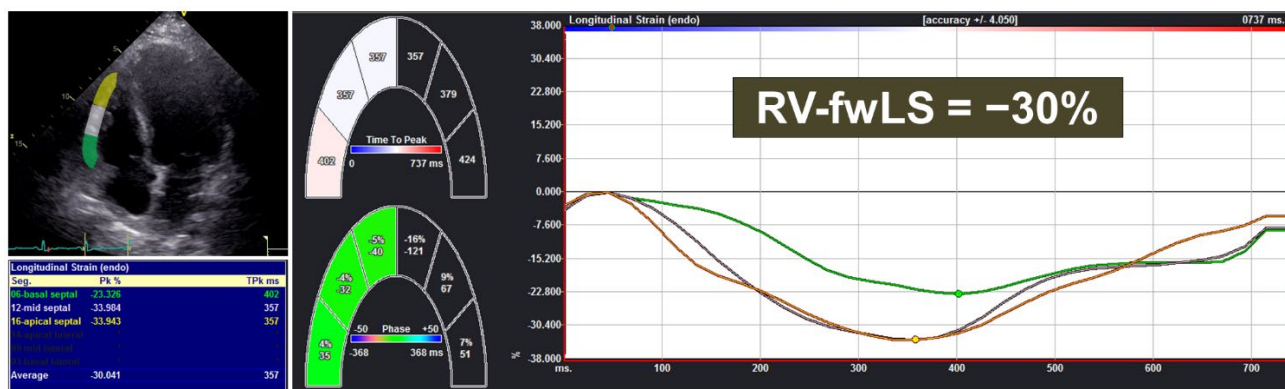


IVC の計測

仰臥位にて、心窩部アプローチで下大静脈長軸断面像を描出した。

右心房と下大静脈の接合部から 2~3cm 末梢側での IVC 径を計測した。

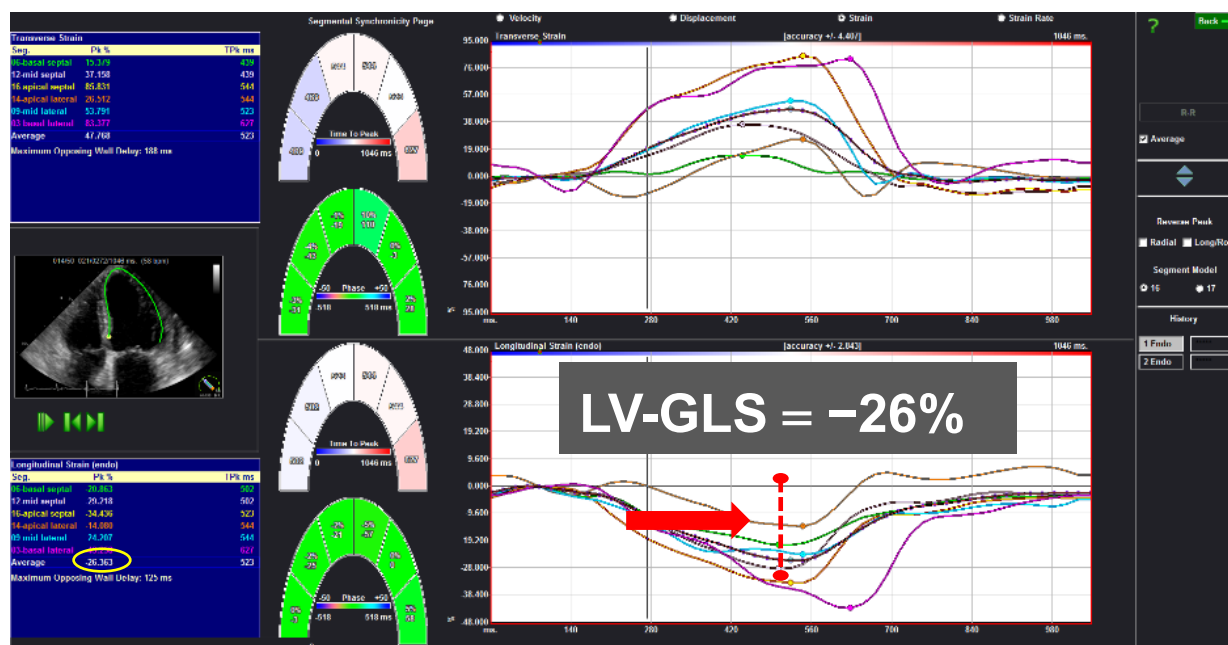
図 18



スペックルトラッキング法による、右室自由壁ストレイン解析の例

RV-fwLS (right ventricular free wall longitudinal strain) は、長軸 4 腔像において、右室自由壁（基部・中部・心尖部）の 3 つのセグメントそれぞれから得られる長軸ストレイン値を平均して求めた。上記症例では、RV-fwLS は-30%を示す。

図 19

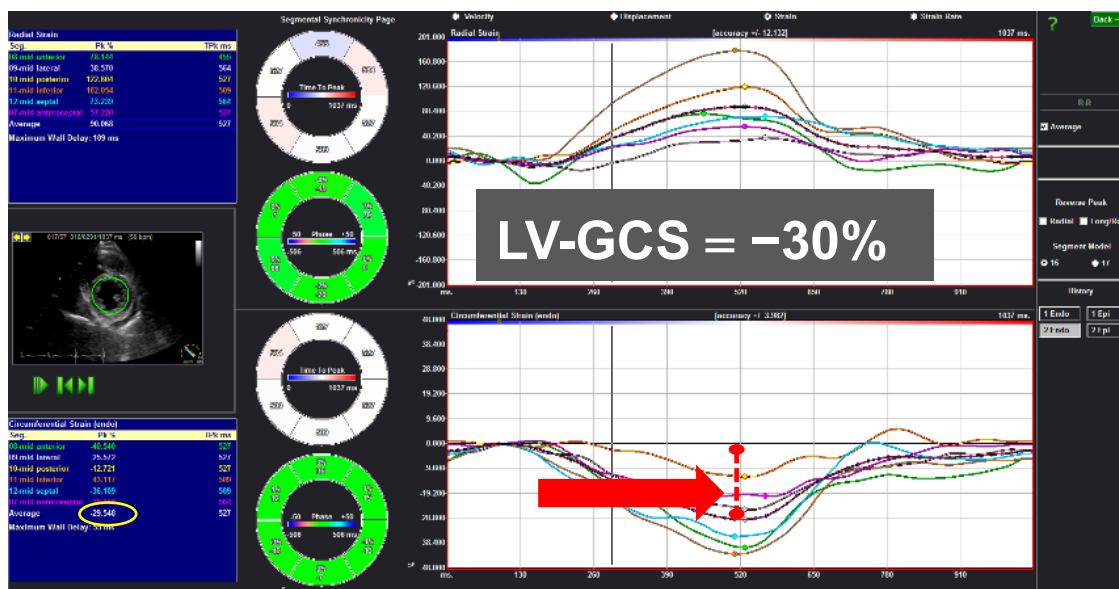


スペクトララッキング法による、LV-GLS 解析の例

LV-GLS (left ventricular global longitudinal strain) は、心尖四腔像、二腔像、そして血長軸像の3つ像から得られた18セグメントのlongitudinal strainを平均して求めた。

上記症例では、LV-GLS は-26%を示す。

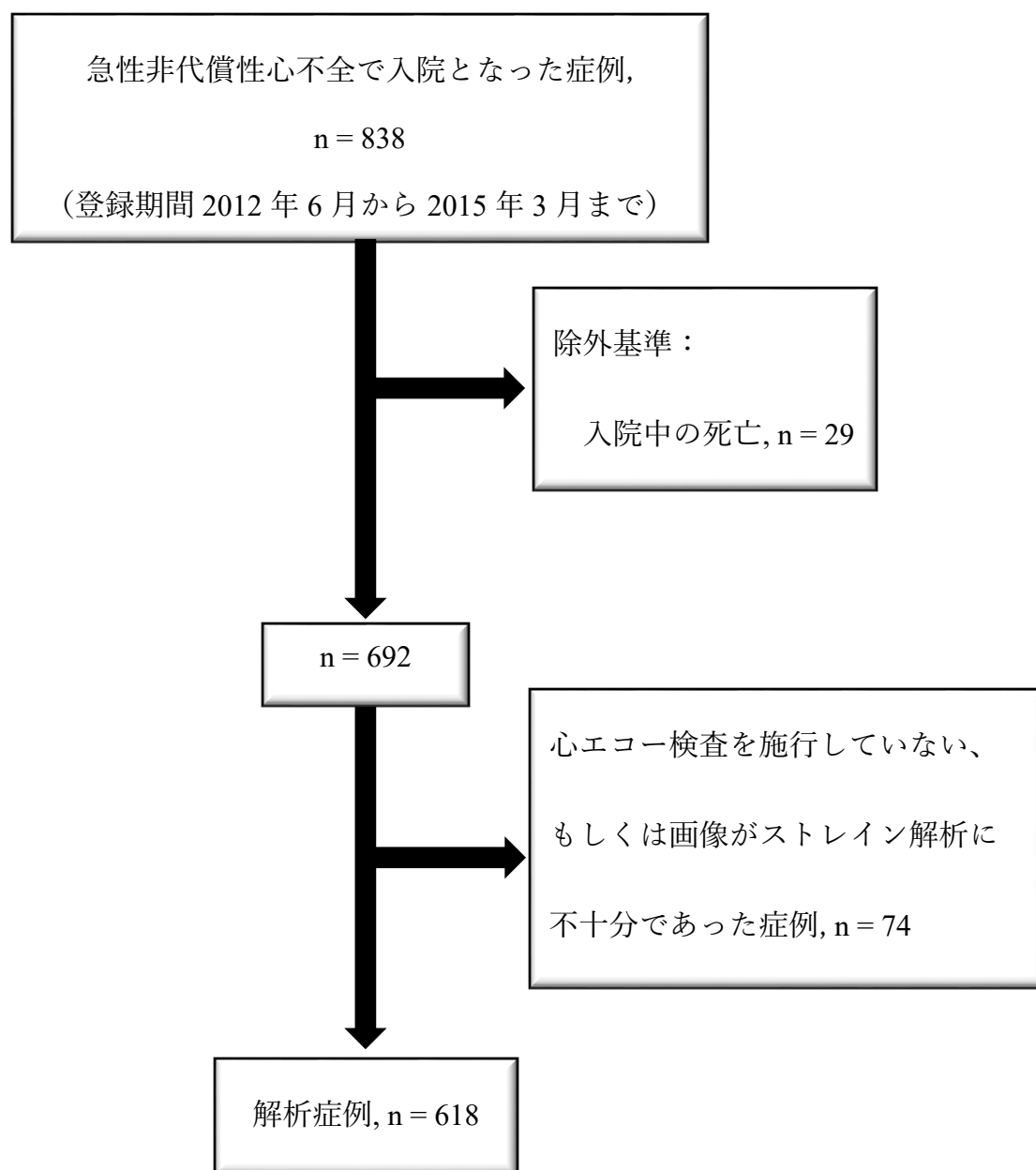
図 20



スペックルトラッキング法による、LV-GCS 解析の例

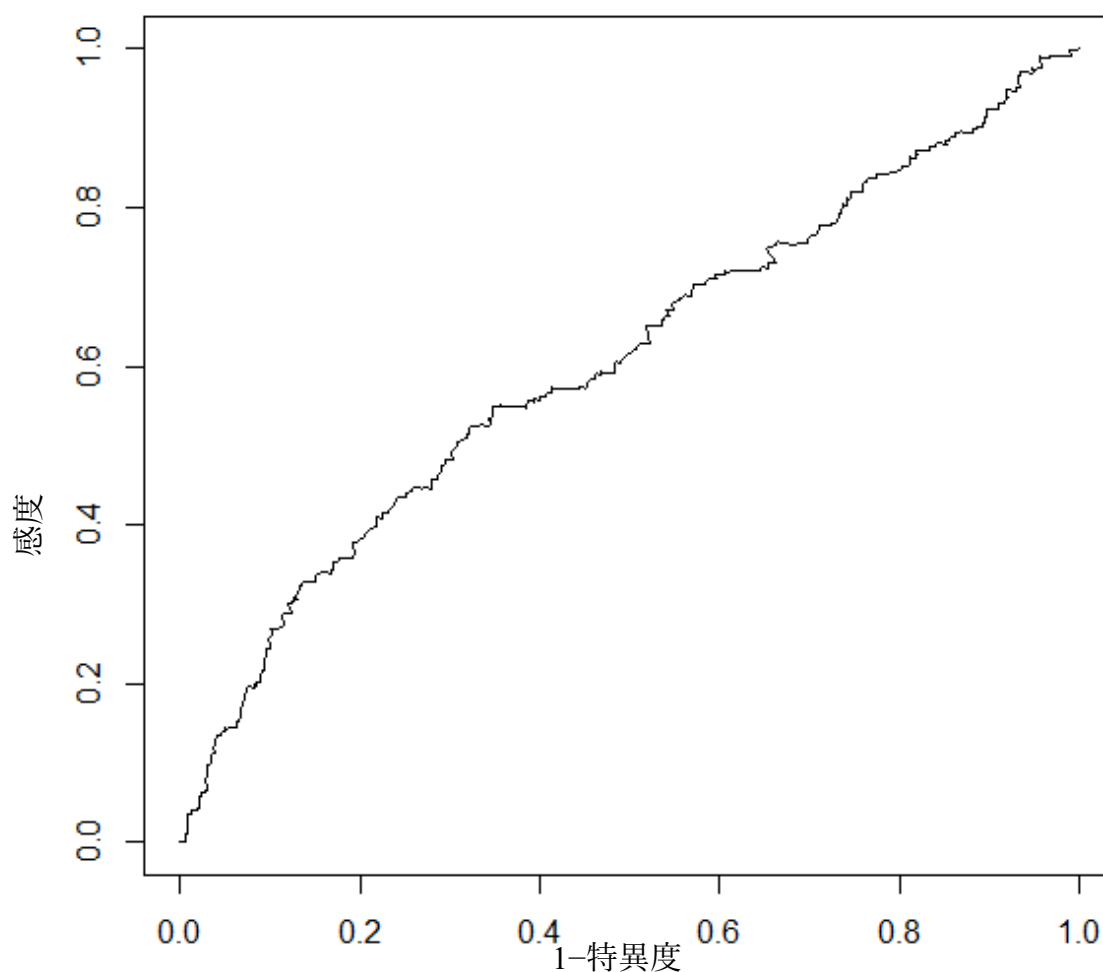
LV-GCS (left ventricular global circumferential strain) は、左室基部、乳頭筋付着部、および心尖部の 3 つの短軸像から得られた 16 セグメントの circumferential strain を平均して求めた。上記症例では、LV-GCS は-26%を示す。

図 21



フローチャート

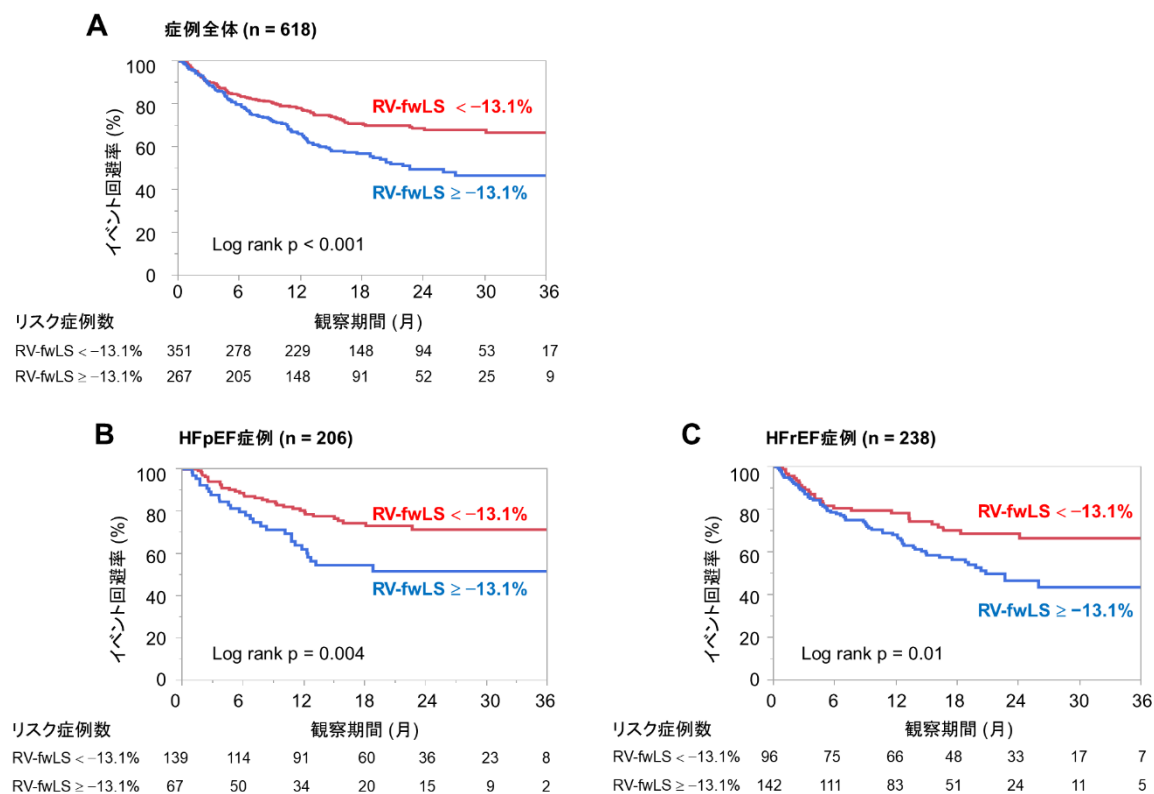
図 22



一次エンドポイントに対する、RV-fwLS の時間依存性 receiver operating characteristic (ROC) 曲線

時間依存性 receiver operating characteristic (ROC) 曲線。Kaplan-Meier 法を用いて、3 年後の予後予測に対する RV-fwLS の有用性を検討した。Area under the curve は 0.61 で、Youden index で cutoff 値を-13.1%と設定したところ、感度 54%、特異度 61%であった。

図 23

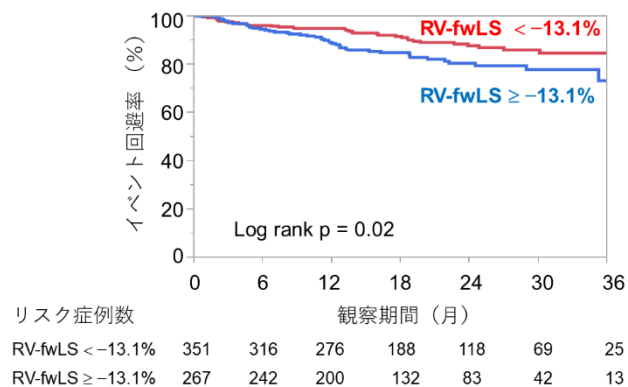


一次エンドポイントに対する Kaplan-Meier 曲線

RV-fwLS = -13.1% を cutoff 値として、一次エンドポイントに対する生存時間分析

(Kaplan-Meier 法) を行った。A) 本研究全体 (n = 618)、B) HFpEF 症例 (n = 206)、C) HFrEF 症例 (n = 238)、いずれの対象患者においても、RV-fwLS 障害群 ($\geq -13.1\%$) では有意に心血管イベントの発生が多かった。

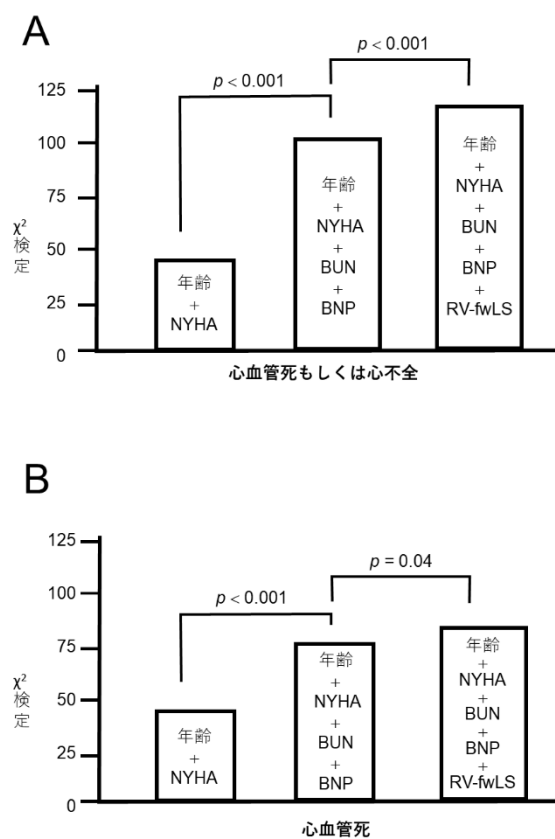
図 24



二次エンドポイントに対する Kaplan-Meier 曲線

二次エンドポイント（心血管死）に対する生存時間分析（Kaplan-Meier 法）を行った。その結果、RV-fwLS 障害群（ $\geq -13.1\%$ ）では有意に心血管死の発生が多かった (Log rank, $p = 0.02$)。

図 25



RV-fwLS の予後予測における付加価値

RV-fwLS を従来の臨床データによる予後予測モデル（年齢・NYHA クラス III/IV・BUN・BNP）に加えることで、一次エンドポイント・二次エンドポイントのいずれのエンドポイントにおいて、より精度の高い予後予測が可能となる。

図 26

		うっ血所見	
		なし	あり
なし	低灌流所見	Warm and dry A	Warm and wet B
		Cold and dry L	Cold and wet C
あり			

Nohria-Stevenson 分類

Nohria ら⁶⁰により 2003 年に提唱された心不全の病態分類の 1 つであり、うっ血所見と低灌流所見の有無を身体所見から判断し、心不全の病態を 4 つに分類したものである。

図 27

I群	心不全徴候なし
II群	軽度ないし中等度心不全 (肺ラ音聴取が、全肺野の 50%以下)
III群	肺浮腫 (肺ラ音聴取域が全肺野の 50%以上)
IV群	心原性ショック (血圧 90 以下、尿量減少、冷たく湿った皮膚、チアノーゼ、意識障害を伴う)

Killip 分類

急性心筋梗塞における重症度評価のうち、他覚的指標として身体所見を用いたのが、Killip 分類である。これは、肺うっ血、心原性ショックの所見から急性心筋梗塞を 4 つに分類したものである。我々は、今回この分類を心不全に応用した。

表 1 急性心不全における心エコー指標の予後予測能を検討した研究の比較

研究名	症例数	研究方法	主要評価項目	予後指標
Adamopoulos et al ⁶ (2007)	355	前向き 多施設	全死亡	LVEF
Ho et al ⁷ (2011)	87	前向き 2 施設	心臓死 心不全入院	E/e'
Merlos et al ⁸ (2013)	502	前向き 多施設	全死亡	収縮期右室圧 >60mmHg
Aronson et al ⁹ (2013)	326	前向き 単施設	全死亡	FAC<35%かつ 収縮期右室圧 >50mmHg
Kjaergaard et al ¹⁰ (2007)	817	後ろ向き 多施設 Post-hoc 解析	全死亡	TAPSE<14mm

表2 慢性心不全における2Dストレインを用いた予後予測の報告

研究名	症例数	研究方法	主要評価項目	予後指標
Donal et al ⁶¹ (2011)	140	前向き 単施設	全死亡 心不全入院 心移植	LV-GLS (−7%) RV-GLS (−22%)
Motoki et al ⁶² (2012)	194 LVEF≤35%	前向き 単施設	全死亡 心不全入院 心移植	LV-GLS (−6.95%)
Guendouz et al ⁶³ (2012)	104	前向き 単施設	全死亡 左室補助人工心臓挿入 心移植 心不全入院	RV-GLS (−21%)
Iacoviello et al ⁶⁴ (2013)	308	前向き 単施設	全死亡	LV-GLS (−10%)
Stampehl et al ⁶⁵ (2015)	420	前向き 単施設	心血管死 心不全入院	LV-GLS (−10.5%)
Mignot et al ⁶⁶ (2010)	147 LVEF≤45%	前向き 多施設	心臓死 心不全入院	LV-GLS (−7%)
Zhang et al ¹⁷ (2013)	416 LVEF<40%	前向き 単施設 サブ解析 (PHFS)	全死亡 心移植 左室補助人工心臓挿入	LV-GLS (−9.6%) LV-GCS (−14.7%)
Iacoviello et al ¹⁹ (2016)	332 LVEF<45%	前向き 単施設	全死亡	RV-free wall GLS (−20.6%) RV-GLS (−14%)
Cameli et al ³⁷ (2013)	98	前向き 単施設	心血管死 心不全入院 心移植 大動脈内バルーン パンピング挿入 左室補助人工心臓 挿入	RV-free wall GLS (−15%) LV-GCS (−11.4%)
Shah et al ¹⁸ (2015)	447 LVEF>45%	後ろ向き 多施設 Post-hoc 解析	心血管死 心不全入院 突然死	LV-GLS (−15.8%)

表3 急性心不全におけるストレインの予後予測についての報告

研究名	症例数	研究方法	主要評価項目	予後指標
Cho et al ²⁰ (2009)	201	前向き 単施設	心血管死 心不全入院	LV-GCS (−10.7%)
Nahum et al ⁶⁷ (2010)	125	前向き 単施設	心血管死 心不全入院 心移植 左室補助人工心臓挿入	LV-GLS (−9%)
Verhaert et al ²¹ (2010)	62 LVEF<35%	前向き 単施設	全死亡 左室補助人工心臓挿入 心移植 心不全入院	入院時と退院時の RV-GLS 変化量

表 4 患者背景

	全体 (n = 618)	イベント群 (n = 215)	非イベント群 (n = 403)	p 値
年齢, 歳	72 ± 13	75 ± 12	71 ± 14	<0.001
男性	383 (62)	133 (62)	250 (62)	0.97
Body mass index, kg/m ²	22 ± 4	22 ± 4	23 ± 4	<0.001
収縮期血圧, mmHg	117 ± 20	115 ± 20	118 ± 20	0.14
拡張期血圧, mmHg	65 ± 13	62 ± 13	66 ± 13	<0.001
心拍数, 回/分	71 ± 15	70 ± 15	72 ± 15	0.26
高血圧	354 (57.3)	138 (64.2)	216 (53.6)	0.01
糖尿病	274 (44.3)	104 (48.4)	170 (42.2)	0.14
慢性閉塞性肺疾患	32 (5.2)	11 (5.1)	21 (5.2)	0.96
NYHA クラス III/IV	84 (13.6)	50 (23.3)	34 (8.4)	<0.001
心房細動もしくは心房粗動	142 (23.0)	50 (23)	92 (23)	0.59
基礎心疾患				
虚血性心疾患	188 (30.4)	70 (32.6)	118 (29.2)	0.4
拡張型心筋症	112 (18.1)	36 (16.7)	76 (18.9)	0.3
検査所見				
ヘモグロビン, g/dL	12.3 ± 2.3	11.7 ± 2.1	12.6 ± 2.3	<0.001
尿素窒素, mg/dL	26.7 ± 14.7	32.2 ± 18.3	23.7 ± 11.3	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	49.9 ± 23.5	41.5 ± 20.0	54.3 ± 24.0	<0.001
ナトリウム, mEq/L	139.0 ± 3.5	138.4 ± 3.7	139.3 ± 3.2	<0.001
BNP, pg/mL	265 (126-496)	398 (193-781)	212 (106-408)	<0.001
内服薬				
ACE阻害薬/ARB	402 (65.1)	133 (61.9)	269 (66.8)	0.13
β遮断薬	461 (74.6)	155 (72.1)	306 (75.9)	0.3
利尿剤	482 (78.0)	179 (83.3)	303 (75.2)	0.02
スピロノラクトン	351 (57.8)	108 (50.2)	249 (62.0)	0.006
アミオダロン	126 (20.4)	62 (28.8)	64 (15.8)	<0.001

値 = 平均 ± 標準偏差もしくは例数 (%) で表す。

表 5 心エコー所見

	全体 (n = 618)	イベント群 (n = 215)	非イベント群 (n = 403)	p 値
LVEDV, mL	120 ± 60	126 ± 67	117 ± 56	0.07
LVESV, mL	71 ± 51	76 ± 56	69 ± 47	0.07
LVEF, %	46 ± 16	45 ± 16	46 ± 15	0.47
IVST, mm	10.2 ± 2.5	10.4 ± 2.8	10.1 ± 2.2	0.18
PWT, mm	9.7 ± 2.0	9.8 ± 2.3	9.7 ± 1.9	0.72
LAVI, mL/m ²	54 ± 30	60 ± 31	51 ± 29	<0.001
E, cm/s	85 ± 33	91 ± 35	82 ± 32	0.003
e', cm/s	4.9 ± 2.1	4.9 ± 2.3	4.9 ± 2.0	0.8
E/e'	16.2 ± 7.5	17.7 ± 8.4	15.6 ± 6.8	0.007
TAPSE, mm	9.7 ± 4.5	9.2 ± 4.4	10.1 ± 4.5	0.02
FAC, % (n = 587)	27 ± 11	27 ± 11	27 ± 12	0.69
TRPG, mmHg (n = 533)	28 ± 12	30 ± 12	27 ± 12	0.002
IVC, mm	15.2 ± 5.1	16.2 ± 4.9	14.7 ± 5.1	<0.001
Severe secondary MR	34 (5.7)	20 (9.3)	14 (3.5)	0.003
LV-GLS, %	-10.6 ± 4.6	-10.3 ± 4.6	-10.9 ± 4.5	0.09
LV-GCS, %	-11.6 ± 5.5	-11.1 ± 5.4	-11.8 ± 5.5	0.16
RV-fwLS, %	-14.8 ± 6.0	-13.5 ± 5.9	-15.5 ± 5.8	<0.001
RV-GLS, %	-11.6 ± 5.1	-11.0 ± 5.1	-11.9 ± 5.1	0.03

値 = 平均 ± 標準偏差もしくは例数 (%) で表す。

表 6 臨床所見および心エコー所見と RV-fwLS との相関

	全症例 (n = 618)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
年齢, 歳	-0.12	0.004
収縮期血圧, mmHg	-0.18	<0.001
拡張期血圧, mmHg	-0.004	0.93
心拍数, 回/分	0.16	<0.001
Body mass index, kg/m ²	0.05	0.24
BNP, pg/mL	0.15	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	0.02	0.7
LV-GLS, %	0.41	<0.001
LV-GCS, %	0.38	<0.001
LVEF, %	-0.32	<0.001
LAVI, mL/m ²	0.09	0.03
E/e'	0.08	0.04
TRPG, mmHg (n = 533)	-0.003	0.95
IVC, mm	0.2	<0.001
TAPSE, mm	-0.69	<0.001
FAC, % (n = 587)	-0.46	<0.001

RV-fwLS は、左室ストレイン (LV-GLS や LV-GCS) と軽度の相関を示す。また、TRPG とは相関を示さなかった。

表7 左室ストレインと RV-GLS との相関

	RV-GLS	
	<i>r</i>	<i>p</i>
LV-GLS	0.52	<0.001
LV-GCS	0.47	<0.001

RV-GLS と LV-GLS および LV-GCS との相関を上に示す。RV-fwLS と左室ストレイン（LV-GLS および LV-GCS）との相関が軽度であったのに比して、より強い中等度の相関を認める。

表 8 心房細動の有無での臨床データおよび心エコーデータの比較

	心房細動 (+)	心房細動 (-)	p 値
	n = 142	n = 476	
年齢, 歳	74 ± 11	71 ± 14	0.02
男性	83 (58)	300 (63)	0.32
Body mass index, kg/m ²	22.6 ± 4.0	22.2 ± 4.2	0.35
糖尿病	222 (47)	52 (37)	0.03
収縮期血圧, mmHg	115 ± 19	117 ± 20	0.3
β遮断薬	111 (78)	350 (74)	0.26
クラス I 抗不整脈薬	4 (3)	18 (4)	0.57
ACE阻害薬/ARB	96 (68)	306 (64)	0.46
心拍数, 回/分	75 ± 19	70 ± 14	<0.001
LVEF, %	48 ± 14	45 ± 16	0.01
LAVI, mL/m ²	71 ± 43	49 ± 22	<0.001
E/e'	14.9 ± 6.4	16.8 ± 7.6	0.007
TAPSE, mm	7.6 ± 3.5	10.4 ± 4.5	<0.001
FAC, % (n = 587)	24 ± 10	28 ± 11	<0.001
TRPG, mmHg (n = 533)	29 ± 11	28 ± 12	0.41
IVC, mm	17.0 ± 5.0	14.7 ± 5.1	<0.001
Severe secondary MR	10 (7)	24 (5)	0.37
LV-GLS, %	-11.8 ± 5.6	-11.5 ± 5.5	0.55
LV-GCS, %	-11.1 ± 5.4	-11.8 ± 5.5	0.16
RV-fwLS, %	-13.3 ± 5.3	-15.2 ± 6.0	<0.001

値 = 平均 ± 標準偏差もしくは例数 (%) で表す。心房細動を合併した症例では、

右室機能の指標 (TAPSE, FAC, RV-fwLS) が有意に障害されている。

表9 コックス比例ハザードモデルにおける、心血管死もしくは心不全入院（一次エンドポイント）の予測因子

	単変量解析			多変量解析モデル1			多変量解析モデル2		
	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
年齢, 10歳毎	1.24	1.11-1.40	<0.001						
Body mass index, 5 kg/m ² 毎	0.74	0.61-0.88	<0.001						
拡張期血圧, 10mmHg 毎	0.77	0.68-0.87	<0.001				0.81	0.71-0.92	<0.001
高血圧	1.5	1.14-1.99	0.004						
心房細動もしくは心房粗動	1.03	0.74-1.40	0.85				1.14	0.81-1.60	0.44
NYHAクラスIII/IV	2.61	1.88-3.56	<0.001				2.02	1.41-2.83	<0.001
ヘモグロビン, g/dL	0.86	0.81-0.92	<0.001						
尿素窒素, 10 mg/dL 毎	1.32	1.23-1.41	<0.001				1.24	1.14-1.35	<0.001
eGFR, 10 mL/min/1.73 m ² 毎	0.81	0.76-0.88	<0.001						
ナトリウム, 10 mEq/L 毎	0.55	0.38-0.80	<0.001						
BNP, 100 pg/mL 毎	1.06	1.05-1.08	<0.001				1.05	1.04-1.07	<0.001
LAVI, 10 mL/m ² 毎	1.05	1.01-1.08	0.01						
Severe secondary MR	1.86	1.14-2.87	0.02	1.8	1.10-2.78	0.02	1.08	0.62-1.78	0.76
TAPSE, 10 mm 毎	0.67	0.14-0.78	0.01						
FAC, % (n = 587)	0.99	0.99-1.01	0.94						
IVC, mm	1.04	1.02-1.07	0.002	1.03	1.01-1.06	0.02	1.01	0.99-1.04	0.33
LV-GLS, %	1.03	0.99-1.06	0.1						
LV-GCS, %	1.02	0.99-1.04	0.17						
RV-GLS, %	1.05	0.99-1.06	0.05						
RV-fwLS > -13.1%	1.7	1.30-2.23	<0.001	1.61	1.22-2.12	<0.001	1.51	1.12-2.04	0.01

表 10 コックス比例ハザードモデルにおける、心血管死（二次エンドポイント）の予測因子

	単変量解析			多変量解析モデル		
	ハザード比	95%信頼区間	p 値	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年齢, 10歳毎	1.53	1.24-1.91	<0.001	1.52	1.20-1.95	<0.001
Body mass index, 5 kg/m ² 毎	0.52	0.37-0.72	<0.001			
拡張期血圧, 10mmHg 毎	0.79	0.65-0.96	0.01			
高血圧	0.78	0.51-1.21	0.27			
心房細動もしくは心房粗動	0.81	0.45-1.36	0.43	0.65	0.34-1.19	0.17
NYHAクラスIII/IV	4.07	2.54-6.38	<0.001	2.63	1.58-4.26	<0.001
ヘモグロビン, g/dL	0.79	0.71-0.89	<0.001			
尿素窒素, 10 mg/dL 毎	1.39	1.25-1.54	<0.001	1.3	1.15-1.46	<0.001
eGFR, 10 mL/min/1.73 m ² 毎	0.75	0.66-0.84	<0.001			
ナトリウム, 10 mEq/L 毎	0.54	0.30-0.99	0.04			
BNP, 100 pg/mL 毎	1.06	1.04-1.07	<0.001	1.04	1.02-1.06	<0.001
LAVI, 10 mL/m ² 毎	1.06	1.01-1.10	0.04	1.07	0.99-1.13	0.09
Severe secondary MR	1.49	0.62-3.01	0.34			
TAPSE, 10 mm 毎	0.73	0.44-1.18	0.2			
FAC, % (n = 587)	0.99	0.97-1.02	0.64			
IVC, mm	1.05	1.01-1.09	0.01	1.02	0.97-1.07	0.38
LV-GLS, %	1.05	0.99-1.10	0.06			
LV-GCS, %	1.03	0.99-1.08	0.13			
RV-GLS, %	1.03	0.99-1.08	0.15			
RV-fwLS > -13.1%	1.71	1.10-2.66	0.02	1.68	1.04-2.74	0.03

表 11 コックス比例ハザードモデルにおける、HFpEF (n = 206) を対象とした心

血管死もしくは心不全入院（一次エンドポイント）の予測因子

	単変量解析			多変量解析モデル		
	ハザード比	95%信頼区間	p 値	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年齢, 10歳毎	1.32	1.04-1.71	0.02	1.14	0.87-1.53	0.33
Body mass index, 5 kg/m ² 毎	0.9	0.63-1.23	0.5			
拡張期血圧, 10mmHg 毎	0.81	0.64-1.00	0.05			
高血圧	1.66	0.97-3.00	0.07			
糖尿病	1.46	0.89-2.42	0.13			
NYHAクラスIII/IV	2.32	1.17-4.23	0.02	2.34	1.12-4.49	0.02
ヘモグロビン, g/dL	0.94	0.83-1.05	0.26			
心房細動もしくは心房粗動	1.6	0.93-2.69	0.09	1.65	0.88-3.06	0.11
尿素窒素, 10 mg/dL 毎	1.38	1.23-1.53	<0.001			
eGFR, 10 mL/min/1.73 m ² 毎	0.81	0.70-0.91	<0.001	0.8	0.69-0.93	0.004
ナトリウム, 10 mEq/L 毎	0.62	0.30-1.30	0.2			
BNP, 100 pg/mL 毎	1.11	1.04-1.18	0.002	1.09	1.02-1.17	0.02
スピロノラクトン内服	0.54	0.32-0.90	0.02			
IVST, mm	1.04	0.92-1.15	0.55			
LAVI, 10 mL/m ² 毎	1.02	0.96-1.07	0.4			
E/e'	1.01	0.98-1.05	0.42			
IVC, mm	1.05	1.00-1.10	0.04			
LV-GLS, %	1.02	0.96-1.08	0.6			
LV-GCS, %	1.01	0.96-1.06	0.55			
RV-fwLS > -13.1%	2.06	1.24-3.41	0.01	2.16	1.22-3.82	0.01

表 12 コックス比例ハザードモデルにおける、HFrEF (n = 238) を対象とした心

血管死もしくは心不全入院（一次エンドポイント）の予測因子

	単変量解析			多変量解析モデル		
	ハザード比	95%信頼区間	p 値	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年齢, 10歳毎	1.3	1.10-1.55	0.002	1.11	0.93-1.35	0.25
Body mass index, 5 kg/m ² 毎	0.75	0.56-0.97	0.02			
拡張期血圧, 10mmHg 毎	0.75	0.62-0.90	0.002			
高血圧	1.52	1.00-2.32	0.04			
NYHAクラスIII/IV	2.52	1.56-3.94	<0.001	1.99	1.18-3.22	0.01
心房細動もしくは心房粗動	1.07	0.62-1.75	0.8	0.83	0.45-1.46	0.54
ヘモグロビン, g/dL	0.81	0.73-0.89	<0.001			
尿素窒素, 10 mg/dL 毎	1.27	1.12-1.42	<0.001			
eGFR, 10 mL/min/1.73 m ² 毎	0.77	0.70-0.86	<0.001	0.84	0.75-0.94	0.002
ナトリウム, 10 mEq/L 毎	0.43	0.26-0.74	0.002			
BNP, 100 pg/mL 毎	1.06	1.03-1.07	<0.001	1.04	1.02-1.06	<0.001
LVEF, %	1	0.97-1.03	0.97			
LAVI, 10 mL/m ² 毎	1.11	1.06-1.17	<0.001	1.1	1.03-1.17	0.01
E/e'	1.03	1.00-1.06	0.02			
Severe secondary MR	2.04	1.03-3.66	0.04			
IVC, mm	1.06	1.02-1.11	0.006			
LV-GLS, %	1.08	1.00-1.17	0.04			
LV-GCS, %	1.03	0.96-1.11	0.41			
RV-fwLS > -13.1%	1.76	1.14-2.79	0.01	1.66	1.04-2.70	0.03

表 13 RV-fwLS > -13.1% を従来の予測モデルに加えることによる診断再分類法を用いた、区分別のない純再分類改善度 (continuous NRI) および統合分別改善度 (IDI)

	Continuous NRI			IDI		
	NRI	95%信頼区間	<i>p</i> 値	IDI	95%信頼区間	<i>p</i> 値
心血管死もしくは心不全入院 (一次エンドポイント)	0.3	0.07-0.49	0.01	0.04	0.005-0.09	0.01
心血管死 (二次エンドポイント)	0.28	-0.24-0.67	0.15	0.03	-0.004-0.10	0.13

第7章 参考資料（茨城心血管疾患評価研究 Ibaraki Cardiovascular Assessment Study-Heart Failure; ICAS-HF について）

今回我々は、茨城県内において筑波大学附属病院循環器内科とその関連施設が協力し、茨城県における急性心不全患者の診断、治療、予後に関する大規模な調査を行った。詳細は以下の通りである。

1. 対象

20歳以上で、Framingham 診断基準（図5）に従った入院を要する急性心不全患者。以下の除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

除外基準：

- 1) 本研究への参加について、本人から文書同意が得られなかった患者
- 2) 本研究の対象として、担当医師が不適当と判断した患者（余命の限られた悪性新生物症例の患者や、試験期間終了までの経過観察ができないことが明らかである患者など）

2. 方法

筑波大学循環器内科の関連病院において、急性心不全で入院した症例を登録する。

なお参加施設は以下の通りである。

茨城西南医療センター病院

龍ヶ崎済生会病院

筑波大学附属病院

筑波記念病院

筑波メディカルセンター病院

茨城県立中央病院

日立総合病院

ひたちなか総合病院

水戸医療センター

総合守谷第一病院

霞ヶ浦医療センター

調査は研究責任医師が、データを匿名化したうえで、つくば臨床医学研究開発機構

(Tsukuba Clinical Research and Development Organization; T-CReDO) が提供する、Web デ

ータベース (図 6) を用いてデータ入力をおこなう。追跡調査に関しては、研究責任

医師が本人の受診や電話連絡、かかりつけ医への郵送でのイベント確認を、6 か月毎

に行い適宜イベントの入力を行う。研究責任医師もしくは技師は、登録症例の心エコ

一画像を中央管理番号を用いて匿名化し、本研究専用の DVD へコピーし、事務局へ郵送する。血液検体に関しては、各参加施設で遠心分離後、中央管理番号を用いて匿名化し、保管場所である T-CreDO に送付する。

3. 調査項目

- 患者背景：年齢、性別、入院回数、嗜好（喫煙・飲酒）
- 基礎心疾患病名：虚血性心疾患、弁膜症、高血圧症、特発性心筋症、その他の心疾患の有無、心不全誘発因子の有無
- 既往歴・合併症：高血圧症、糖尿病、脂質異常症、慢性腎疾患および透析の有無、脳血管疾患、慢性閉塞性肺疾患の有無
- 心疾患・家族歴：2 親等内の家族における心臓突然死、狭心症、心筋梗塞、拡張型心筋症、肥大型心筋症、弁膜症の罹患について
- NYHA 分類（図 7）
- Nohria 分類（図 8）
- Killip 分類（図 9）
- イベント発生：患者の生死および前回来院日から生存確認日まですべてのイベントを調査
- 治療内容

1) 非薬物治療：退院時まで、ペースメーカー、ICD、CRT、気管挿管、NIPPV、

IABP 退院時以降、在宅酸素、在宅 CPAP、ASV、ICD、CRT-P、CRT-D、

PMI の有無を調査する

2) 薬物治療薬：下記の薬剤の入院時投与および前治療薬について調査する。同

様に退院時処方について調査する

入院時投与：利尿薬、陽性変力作用薬、PDEIII阻害薬、血管拡張薬

前治療薬（持参薬）、退院時処方薬： β 遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害

薬、ARB、レニン阻害薬、アルドステロン拮抗薬、利尿薬、抗不整脈

薬、強心薬、抗血小板薬、スタチン、糖尿病薬、合剤

■ 検査項目

1) 身長、体重、BMI、血圧、心拍数

2) 胸部レントゲン：肺うっ血の有無、胸水の有無

3) 心電図：心拍数、調律（洞調律、心房細動、ペースメーカー調律）、脚ブロック

4) 血液・生化学・尿検査

血清および血漿用の専用容器に各 10ml 計 20ml 採血し、以下の項目を測定する。

WBC, Hb, PLT, PT-INR, TP, Alb, AST, ALT, γ GTP, LDH, T-Bil, CPK, CK-MB, Cre, UA,

BUN, Na, K, T-choI, TG, HDL-c, LDL-c, CRP, BS, HbA1c, BNP, NT-proBNP, 血清レニ

ン活性, 血漿アルドステロン, 尿蛋白（定性）, eGFR

5) 運動耐容能評価

6 分間歩行を行う

6) 心エコー検査 以下に示す項目について計測する

【傍胸骨長軸断面】心室中隔 IVST/左室後壁厚 PWT

左室拡張末期 LVDd/収縮末期径 Ds

左房径 LAD

左室流出路径 LVOT 上行大動脈径 Ac-Ao

【傍胸骨短軸断面：左室基部・乳頭筋レベル・心尖部】壁運動評価

【心尖部断面：4 腔・2 腔・長軸断面】

壁運動評価

左室容積および駆出率評価 (Biplane-Simpson 法)

左室流入血流速度波形 (E 波、A 波、Dct、E/A、Ad)

僧帽弁輪移動速度波形 (中隔および側壁の e' 波)

肺静脈波形 (S、D、A、Ad)

左室流入血流伝播速度 V_p

カラードプラによる弁逆流の評価 mild/moderate/severe

三尖弁逆流から TRPG の計測

Ao 血流速度、max PG, mean PG

連続の式による AVO

Biplane-Simpson 法による左房容積

AR の jet 幅で LVOT 径を割り x100 で%表示

AR を CW Doppler で計測し PHT を計測する。

腹部大動脈の逆流の有無

【僧帽弁逆流の評価】

4 腔断面による逆流面積/左房面積 (area 法)

MR volume, Effective Regurgitant Orifice (PISA 法)

MR volume, MR Fraction (Volumetric 法)

tethering Index

【心窩部】IVC 径

7) 救急心エコー急性期において、救急心エコーを実施した場合には、見た目の EF、

IVC、MR について記載する。

4. 調査時期

症例登録期間 2012 年 6 月 29 日から 2015 年 3 月 31 日まで

5. 予想される医学上の貢献、および本研究課題の出口

得られた結果を論文公表および学会発表する。茨城県における急性非代償性心不全の

診断、予後の現状を知ることにより、ハイリスク患者の判別や治療介入の必要性な

ど、今度の循環器診療に役立つ情報を得ること、さらに先進的な診断の確立を目指す。

6. 症例数

目標症例数 約 1000 例

7. 筑波大学臨床研究倫理委員会承認番号

平成 23 年 7 月 13 日申請 臨床研究題目 (H23-53)

8. 症例および検体の収集方法とインフォームド・コンセントを受ける手続き

これから採取される試料等（検体）を使用する。

人体から採取される試料等（検体）を用いる。

試料等（検体）の採取が侵襲性を有する。

文書により説明し、文書により同意を受ける。

連結可能匿名化する。

9. 研究に参加した場合に被検者の受ける利益もしくは不利益、危険性

1) 利益 なし

2) 不利益 なし

3) 危険性 なし

10. 保有する個人情報の開示

研究結果の公開

- 1) 公開の有無：公開の方法 研究結果を公開する（論文発表、学会発表、インターネット掲載）
- 2) 個人情報等、研究結果公開の際、被検者を特定できる個人情報等を開示しない

謝辞

本研究の進行と論文作成にあたり、すべての過程においてご指導を賜りました、筑波大学医学医療系循環器内科、瀬尾由広准教授、および石津智子講師に深く感謝いたします。また、今回の ICAS-HF レジストリーのデータ収集・調査にあたって多大なるご協力、ご指導をいただいたすべての筑波大学循環器内科教室の方々に深く感謝いたします。そして、何よりこのような貴重な研究を行う機会を与えてくださり、多くの助言、ご指導を賜りました筑波大学医学医療系循環器内科、青沼和隆教授に深く感謝申し上げます。

出典

本学位論文では、Circulation: Cardiovascular Imaging 2018;11:e007249 (doi: 10.1161/CIR-CIMAGING.117.007249)に掲載された論文の内容を、アメリカ心臓協会 (American Heart Association) から許可を得て再利用している。

参考文献

1. 厚生労働省. 平成26年 (2014) 人口動態統計 (確定数) の概況.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/index.html>
2. 日本循環器学会. 循環器疾患診療実態調査報告書 (2017年度実施・公表).
http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2016web.pdf
3. 平成28年茨城県人口動態統計 (確定数) の概況. 死亡数・死亡率 (人口10万対), 死因簡単分類.
https://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/koso/iji/koso/stachischics/populachion/documents/h28_00_00.pdf
4. 平成28年茨城県人口動態統計 (確定数) の概況. 主な死因の死亡率 (人口10万対) の年次推移.
https://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/koso/iji/koso/stachischics/populachion/documents/h28_00_00.pdf
5. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性・慢性心不全診療ガイドライン. <http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/topics20180323.pdf>
6. Adamopoulos C, Zannad F, Fay R, Mebazaa A, Cohen-solal A, Guize L, Juillière Y, Alla F. Ejection fraction and blood pressure are important and interactive

- predictors of 4-week mortality in severe acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:935–941.
7. Ho S-J, Feng A-N, Lee L-N, Chen J-W, Lin S-J. Predictive value of predischage spectral tissue doppler echocardiography and n-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients hospitalized with acute heart failure. *Echocardiography.* 2011;28:303–310.
 8. Merlos P, Núñez J, Sanchis J, Miñana G, Bodí V, Husser O, Santas E, Bondanza L, Chorro FJ. Echocardiographic estimation of pulmonary arterial systolic pressure in acute heart failure . Prognostic implications. *Eur J Intern Med.* 2013;24:562–567.
 9. Aronson D, Darawsha W, Atamna A, Kaplan M, Makhoul BF, Mutlak D, Lessick J, Carasso S, Reisner S, Agmon Y, Dragu R, Azzam ZS. Pulmonary hypertension , right ventricular function , and clinical outcome in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2013;19:665–671.
 10. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Køber L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short-and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:610–616.

11. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, Asai K, Murai K, Muanakata R, Aokage T, Sakata Y, Mizuno K, Takano T. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (From the ATTEND registry). *Circ J*. 2013;77:944–951.
12. Kajimoto K, Sato N, Takano T. Relation between elevated blood urea nitrogen, clinical features or comorbidities, and clinical outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Int J Cardiol*. 2015;201:311–314.
13. Seo Y, Ishizu T, Atsumi A, Kawamura R, Aonuma K, Motion W, Method T. Three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Circ J*. 2014;78:1290–1301.
14. Ishizu T, Seo Y, Kameda Y, Kawamura R, Kimura T, Shimojo N, Xu D, Murakoshi N, Aonuma K. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2014;500–506.
15. Leibundgut G, Rohner A, Grize L, Bernheim A, Kessel-Schaefer A, Bremerich J, Zellweger M, Buser P, Handke M. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a

- comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:116–126.
16. Lisi M, Cameli M, Righini FM, Malandrino A, Tacchini D, Focardi M, Tsioulpas C, Bernazzali S, Tanganelli P, Maccherini M, Mondillo S, Henein MY. RV longitudinal deformation correlates with myocardial fibrosis in patients with end-stage heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:514–522.
 17. Zhang KW, French B, Khan AM, Plappert T, Fang JC, Sweitzer NK, Borlaug BA, Chirinos JA, St M, Sutton J, Cappola TP, Ky B. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J American Hear Assoc*. 2014;3:e000550.
 18. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of Spironolactone. *Circulation*. 2015;402–414.
 19. Iacoviello M, Ph D, Citarelli G, Antoncetti V, Romito R, Monitillo F, Leone M, Puzzovivo A, Lattarulo MS, Rizzo C, Caldarola P, Ciccone MM. Right ventricular longitudinal strain measures independently predict chronic heart failure mortality. *Echocardiography*. 2016;33:992–1000.

20. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:618–624.
21. Verhaert D, Mullens W, Borowski A, Popović ZB, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WHW. Right ventricular response to intensive medical therapy in advanced decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3:340–346.
22. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993;88:107–115.
23. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Creager MA, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Stevenson WG, Yancy CW. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary :A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;129:2440–2492.

24. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:982–992.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233–271.
26. Shotan A, Garty M, Blondhein DS, Meisel SR, Lewis BS, Shochat M, Grossman E, Porath A, Boyko V, Zimlichman R, Caspi A, Gottlieb S. Atrial fibrillation and long-term prognosis in patients hospitalized for heart failure: Results from heart failure survey in Israel (HFSIS). *Eur Heart J*. 2010;31:309–317.
27. Pencina MJ, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2012;30:11–21.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C,

- Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van Der Meer P. 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). *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
29. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117:1717–1731.
 30. Leather HA, Ama R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF, Alex H, Ama R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2006;290:2369–2375.
 31. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS, Kraskauskas D, Smithson L, Ockaili R, Mccord JM, Voelkel NF. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation*. 2009;120:1951–1960.
 32. Tannus-Silva DGS, Rabahi MF. State of the art review of the right ventricle in COPD patients: It is time to look closer. *Lung*. 2017;195:9–17.

33. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA, Cockcroft JR, Shale DJ. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med.* 2010;104:1171–1178.
34. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, Saxon LA, Natterson PD, Steimle A, Walden JA, Tillisch JH. Improving survival for patients with advanced heart failure: A study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1417–1423.
35. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:527–532.
36. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-pedersen C, Poole-wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta- blockers : results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26:1303–1308.
37. Cameli M, Righini FM, Lisi M, Bennati E, Navarri R, Lunghetti S, Padeletti M, Cameli P, Henein M, Mondillo S. Comparison of right versus left ventricular strain analysis as a predictor of outcome in patients with systolic heart failure referred for heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2013;112:1778–1784.

38. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. *Circulation*. 2000;102:1788–1794.
39. Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, Kita R, Hirose M, Sakanoue Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Akasaka T. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103:1275–1279.
40. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation*. 2007;116:2702–2708.
41. Tschöpe C, Paulus WJ. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care ? Dopplar echocardiography yields dubious estimatimates of left ventricular diastolic pressure. *Circluation*. 2009;120:810–820.

42. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, Simioniuc A, Gullace M, Ghio S, Enriquez-Sarano M, Temporelli PL. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;20:1675–1680.
43. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:300–309.
44. Ramasubbu K, Deswal A, Chan W, Aguilar D, Bozkurt B. Echocardiographic changes during treatment of acute decompensated heart failure : Insights From the ESCAPE trial. *J Card Fail*. 2012;18:792–798.
45. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol*. 1990;66:493–496.
46. Pellicori P, Carubelli V, Zhang J, Castiello T, Sherwi N, Clark AL, Cleland JGF. IVC diameter in patients with chronic heart failure: Relationships and prognostic significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:16–28.

47. Jobs A, Brünjes K, Katalinic A, Babaev V, Desch S, Reppel M, Thiele H.
Inferior vena cava diameter in acute decompensated heart failure as predictor of all-cause mortality. *Heart Vessels*. 2017;32:856–864.
48. Harjola V-P, Mebazaa A, Celutkien J, Bettex D. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:226–241.
49. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, Dicapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1987–1996.
50. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589–596.
51. Niebauer J, Volk H, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-wilson PA, Coats AJS, Anker SD. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure : a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353:1838–1842.

52. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:236–241.
53. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk H, Coats AJS, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:3060–3067.
54. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–259.
55. Paulus WJ, Tschöpe C, D PH. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263–271.
56. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: Comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995;8:37–47.

57. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease.
Circulation. 2012;126:975–990.
58. Gorter TM, Hoendermis ES, Van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CSP, Geelhoed B, Willems TP, Van Melle JP. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis.
Eur J Heart Fail. 2016;18:1472–1487.
59. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:11–17.
60. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho J a., Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1797–1804.
61. Donal E, Coquerel N, Bodi S, Kervio G, Schnell F, Daubert JC, Carré F. Importance of ventricular longitudinal function in chronic heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:619–627.
62. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Troughton RW, Tang WHW, Thomas JD, Klein AL. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial

- mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2074–2081.
63. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Randé J-L, Gueret P, Monin J-L, Lim P, Adnot S, Hittinger L, Damy T. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circ J*. 2012;76:127–136.
 64. Iacoviello M, Puzzovivo A, Guida P, Forleo C, Monitillo F, Catanzaro R, Lattarulo MS, Antoncicchi V, Favale S. Independent role of left ventricular global longitudinal strain in predicting prognosis of chronic heart failure patients. *Echocardiography*. 2013;30:803–811.
 65. Stampehl MR, Mann DL, Nguyen JS, Cota F, Colmenares C, Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2015;32:71–78.
 66. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, Monzy S, Roudaut R, Habib G, Lafitte S. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: A multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:1019–1024.

67. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, Macron L, Clémence D, Bouhemad B, Monin JL, Rande JLD, Gueret P, Lim P. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:249–256.