

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 坂 賢一郎

横浜市立大学 大学院医学研究科 病態制御内科学

審 査 員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 救急医学 教授 竹内 一郎

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 リハビリテーション科学 教授 中村 健

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 教授 石川 義弘

博士の学位論文審査結果の要旨

Impact of physical performance on exercise capacity in older patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction.

(左室駆出率の低下した高齢心不全患者と左室駆出率の保たれた高齢心不全患者における身体能力低下が運動耐容能に与える影響)

学位論文の審査にあたり審査冒頭で以下のように学位研究の要旨が説明された。申請者は上記表題について発表を行った。

【背景】

心不全は冠動脈疾患、不整脈、先天性心疾患、高血圧性心疾患、心臓弁膜症を含む様々な心疾患の結果として生じる症候群である (Benjamin, et al. 2017; Konishi et al. 2016)。運動耐容能の低下は心不全の主要な症状の 1 つであり、生活の質の低下と関連し予後不良の予測因子でもあると報告されている (Del Buono, et al. 2019)。心不全における運動耐容能の低下は心機能の低下だけが原因ではなく、多因子によるものである可能性がある (Del Buono et al. 2019)。心不全患者における運動耐容能低下の心臓以外の要因の一つとして、骨格筋の障害 (Barrett- O'Keefe et al. 2014; Haykowsky, et al. 2011; Kono, et al. 2020; Fülster, et al. 2012) がよく知られているが、それに加えて、バランス機能の低下を含む身体能力の低下は、多くの高齢者に合併しており、転倒や運動耐容能の低下につながると報告されている (Karlsson, et al. 2013)。それゆえ身体能力の低下は心不全患者の運動耐容能の決定要因にもなっていると考えられる。特に、左室駆出率が保たれている心不全 (HFpEF) は、転倒や骨折のリスクが高い高齢の女性に多く見られる (Karlsson, et al. 2013; Ganz and Latham, 2020)。しかし高齢心不全患者における運動耐容能低下の要因を調査した大規模な多施設共同研究の報告はない。さらに左室駆出率が低下した心不全 (HFrEF) および HFpEF において、身体能力が運動耐容能にどのように関与しているのかはまだ不明である。

本研究では、高齢心不全患者を対象に、身体機能の詳細なデータを取り入れて運動耐容能の規定因子を検討し、さらに HFpEF と HFrEF のサブグループ解析を行った。

【方法】

本本研究は心不全の診断で入院した患者におけるフレイルの有病率と予後との関連性を検討することを目的とした FRAGILE-HF レジストリのデータを用いた多施設前向きコホート研究である (Matsue Y, et al. 2020)。FRAGILE-HF レジストリは 2016 年 9 月から 2018 年 3 月までに国内 15 病院 (8 病院が大学病院, 7 病院が市中病院) に心不全で入院した、

65 歳以上で独歩可能な連続症例を対象としている。今回 1205 名の高齢（65 歳以上）入院患者（平均年齢 80 歳，男性 57.4%）に対する事後解析を行った。運動耐容能は 6 分間歩行テストによる歩行距離で評価した。身体能力の低下は歩行速度 1.0m/秒以下，5 回の立ち上がり時間が 12 秒以上，または Short Physical Performance Battery で 9 点以下と定義した。研究データは，大学病院情報ネットワーク臨床試験レジストリから入手できる(unique identifier: UMIN000023929)。横浜市立大学附属市民総合医療センターの研究倫理委員会（承認番号: B161000019）。

【結果】

上記基準で定義された身体能力の低下は全体の 83.9%に認められた。

HFpEF は HFrEF と比較し，より高齢($p < 0.001$)で BMI が高く($p = 0.007$)，女性が多かった($p < 0.001$)。HFpEF は HFrEF と比較し，筋力低下(76.8% vs. 68.5%, $p = 0.001$)と身体能力の低下(87.2% vs. 80.5%, $p = 0.002$)をより多く認めた。

6 分間歩行距離は 252 ± 126 m であり，HFpEF で 234 ± 126 m，HFrEF で 270 ± 124 m と有意に HFrEF で長かった($p < 0.001$)。

多変量回帰分析では，筋力（握力）と身体能力のそれぞれのパラメータ（歩行速度，椅子立ち上がりテスト，バランステスト）が 6 分間歩行時間で評価された運動耐容能の独立した決定因子であった（各々の標準化 β と p 値：握力 β 0.121, $p < 0.001$ ，歩行速度 β 0.371, $p < 0.001$ ，椅子立ち上がりテスト β 0.128, $p < 0.001$ ，バランステスト β 0.159, $p < 0.001$)。

ロジスティック回帰解析によると，身体能力の低下が短い 6 分間歩行距離（ < 300 m）に、他因子とは独立して関与することが示された（調整オッズ比 10.28, $P < 0.001$)。この関係は，HFpEF（調整オッズ比 14.69, $p < 0.001$ ）でも HFrEF（調整オッズ比 11.25, $p < 0.001$ ）でも同様に認められ，HFpEF と HFrEF の患者の間に相互作用は認められなかった($p = 0.771$)。

高齢心不全患者では身体能力の低下を高率に合併しており，HFpEF と HFrEF とにかかわらず低い身体能力は高齢心不全患者における運動耐容能と独立して関係していることが分かった。

【考察】

本研究は十分な数の HFpEF と HFrEF の高齢患者を対象に心不全の数多くの背景因子の中から運動耐容能の決定要因を調査した初めての研究である。

高齢心不全患者は筋力と身体能力が低いことが明らかになった。多変量回帰分析により、筋力（握力）と身体能力（歩行速度、椅子立ちテスト、バランステスト）のパラメータが、心不全の運動耐容能低下の独立した決定要因であることが明らかになった。また筋力、身体能力、運動耐容能の関連性について、左室駆出率が維持されている患者と低下している患者の間に相互作用は検出されなかった。これらの知見は、心不全の運動耐容能低下の病態生理において、身体能力の測定が臨床的に重要であることを示していると考えられ、身体能力は限られた時間と空間でも評価することができるので、将来の介入研究で運動耐容能の代理として身体能力が使われることになる可能性がある。

結論として、本研究では高齢心不全患者において左室駆出率の維持・低下にかかわらず、筋力と身体能力の両方が心不全の運動耐容能と独立して関連することが示された。これらの知見は、HFpEF および HFrEF の高齢患者において、運動耐容能の向上または維持を目的とした介入研究を実施する際の理論的な根拠となり、レジスタンストレーニングとバランストレーニングの組み合わせは、将来的に検証される可能性のある介入戦略であろう。

審査にあたり、論文要旨の説明の後に、以下の質問がなされた。

中村副査より以下の質問がなされた。

1. 本人は FRAGILE-HF に参加していたか。
2. 身体機能低下の評価を歩行速度と 5 回立ち上がり時間と SPPB で行っているが、SPPB には歩行速度と 5 回立ち上がり時間とバランステストが含まれており、なぜ今回バランステストを身体機能低下の評価項目からはずしたのか。
3. HFpEF は HFrEF に比べ、身体機能と運動耐容能のいずれも低いが、この違いは今回の研究でも年齢などで補正すると差がなくなるのか。
4. HFpEF と HFrEF の間に BNP の有意差があり、BNP は運動耐容能に影響していないか。
5. 運動耐容能の低下を 6 分間歩行距離 300m 以下で定義した時に、EF で有意差がある。これは EF が運動耐容能と関係があるということになるのではないか。
6. 健常高齢者の運動耐容能や身体能力の関係は、高齢心不全患者の運動耐容能や身体能力の関係と同様なのか、より高齢心不全患者のほうが影響が大きいのか。

これらの質問に対して以下回答を得た。

1. 個人として症例登録に参加していません。本研究は FRAGILE-HF のデータを使用させていただき、解析を行いました。
2. Asian Working Group for Sarcopenia criteria (AWGS) 2019 では、歩行速度 $<1.0\text{m/秒}$ 、5 回立ち上がり時間 ≥ 12 秒、SPPB ≤ 9 点を身体能力低下の定義としています。この定義はサルコペニアの診断基準にも用いられており、今回はこの定義に従ったため、身体機能低下の評価項目としてバランステストをはずした歩行速度、5 回立ち上がり時間、SPPB を用いて評価しました。
3. HFpEF は高齢、女性に多く、肥満、糖尿病、高血圧症、心房細動、COPD などの合併が多いと言われています。今回、これらの因子を含めて多変量解析すると、HFpEF と HFrEF で身体機能と運動耐容能のいずれも差がなくなりました。
4. 一般的に HFrEF は HFpEF に比較し BNP が高値であることが知られており、今回の結果でも同様でした。しかし多変量にかけると運動耐容能と BNP の関係性はなくなりました。
5. 今回の結果で 6 分間歩行距離は HFpEF 群が HFrEF 群より歩行距離が有意に短い結果でした (HFpEF $234 \pm 126\text{m}$, HFrEF $270 \pm 124\text{m}$, $p < 0.001$)。HFpEF 群には高齢、女性がより多いなどの患者背景の差があります。これが影響して HFpEF 群で歩行距離が短いという結果になっており、EF と歩行距離は関係性がありますが、多変量解析をすると歩行距離において HFpEF 群と HFrEF 群間で差がなくなるという結果になっています。
6. 査読でも健常者との比較データはないかと聞かれましたが、今回 FRAGILE-HF データを用いた解析であり、健常者のデータは含まれていません。地域在住の日本人高齢者において、6 分間歩行距離と身体機能、具体的には歩行速度が有意な相関を示すという論文は過去

にあります。

石川副査より以下の質問がなされた。

1. 約 1200 例分のデータ解析を実際にどのように行ったか。
2. 実際にデータ解析の労力はどの程度であったか。
3. (市中病院で勤務している) 医師が同じようなことをやろうとした時にどのくらい実現可能と思われるか。
4. HFpEF 群では有意に BMI が高いという患者背景ではあるが、実際は HFpEF 群の BMI は 21.7 と低く、同じような解析をアメリカの白人でやるとだいぶ違う結果になったと思うがこれについてどう考えるか。
5. HFpEF 群は HFrEF 群に比較し、各薬物療法の処方率が低い、適切な薬物治療がなされていると判断するか。
6. 今回 HFpEF で心房細動の割合が高い (52.6%) が、欧米と比べてどうか。
7. 今回の研究で調べた身体機能や運動耐容能低下と心不全の関係をどのように解釈し、将来どんなふうに生かされるか、どのような展望があるか。

これらの質問に対して以下回答を得た。

1. 指導医である小西先生が FRAGILE-HF の中核メンバーで全データをもっており、それを使用させてもらい解析を行いました。小西先生と研究の方向性や評価項目などを相談した上で、まず私で解析を行い、小西先生にその解析結果を見てもらい、解析結果についてのディスカッションをし、助言をいただき、解析し直したり、解析を追加したりを繰り返して進めていきました。実際はコロナ下であり、直接会うことはほとんどなく、メールや電話などでやりとりを行いました。
2. 1 ヶ月くらいの間に集中的に十数回連絡を取り合っていました。
3. 本人のやる気があることがまずは前提になると思います。全員ができると言い切るのは難しいですが、今回指導いただきました小西先生のような指導医の元であれば、研究を形にしていく道筋をうまくつけていただければ、本人のやる気と合わせますと実現の可能性は高いと思われます。
4. 一般的には HFpEF は肥満が多いと言われてはいますが、これについては日本人には当てはまりにくいと思いますので、今回の論文でも limitation にあげさせていただきました。
5. 日本循環器学会ガイドラインによると ACE 阻害薬/ARB, β ブロッカー, MRA は HFrEF に対してはガイドラインで推奨されていますが、HFpEF に対しては対症療法としての利尿剤しか推奨される薬剤がないです。今回心不全患者さんを対象としており、本ガイドラインに従い薬物加療を行った可能性が高く、結果として HFpEF で各薬剤の処方率が低くなってしまった可能性が高いと考えます。
6. 日本人では欧米人に比べ、HFpEF での心房細動合併率は高いと言われています。

7. HFpEF に対する薬物治療のエビデンスはまだ乏しいです。そのような中で(特に)HFpEF では運動療法の重要性が高く、積極的に行っていく必要があると思います。運動療法の評価として、6 分間歩行試験や身体能力などがあり、6 分間歩行試験に比べ、身体能力の評価は比較的簡便であり、今回身体能力を評価することで運動耐容能の代用になる可能性があることが示唆されました。より簡便な身体能力評価を行うことでリハビリの効果・評価判定を行い、リハビリを円滑に進めることができる一助になればと思います。

竹内主査より以下の質問がなされた。

1. 本研究のコントリビューション・オリジナリティは、また今回の結果を踏まえて今後どのような研究を組むのか、臨床に生かしていくのか。
2. 本研究の各薬物療法の処方率は低く、HFpEF で各薬物療法の処方率が低いことが、結果に影響している可能性が考えられる。本研究での薬剤の処方率は十分なのか、まだ改善の余地があると考えられるのか。
3. 本研究の後に、今後、主体性を持って具体的に何をやっていくのか。

これらの質問に対して以下回答を得た。

1. FRAGILE-HF は日本人の高齢心不全患者について大規模でかつ詳細なデータがとれている研究です。センター病院も小西先生を中心に携わり、今回研究を持ちかけていただきました。FRAGILE-HF は知っており、これに係わった研究ができることをうれしく思いました。研究テーマは小西先生に決めていただきましたが、実臨床ではやや大変な 6 分間歩行試験と身体機能との関係を調べることは興味深く、身体機能評価が 6 分間歩行試験の代用になるようなら、バランステストなどの比較的簡便な身体能力の改善をみることでリハビリ進行の評価ができると考え、研究結果もこのような結果になりました。

HFpEF と HFpEF にわけた運動耐容能や身体能力の研究はまだ少なく、特に日本人ではないため、今回の研究のオリジナリティになると思われます。

6 分間歩行距離と予後のデータは存在しますが、まだ身体能力と予後の関係性を見たデータはほぼありません。身体能力を評価することで運動耐容能の代用になる可能性があり、今後はより簡便な評価法である身体機能と予後との関係性を調べていく価値はあると思われます。

2. 10 年ほど前の日本人を対象とした心不全の研究 (ATTEND Registry) でも処方率は同程度でした。個人的にはもう少し処方率が上がるのではと考えていますが、心不全治療をしっかりしていると思われる病院でこのような処方率であり、処方率が上がりにくい原因があるのではと考えます。例えば MRA は CKD があると入れにくい、ACE 阻害薬/ARB や β ブロッカーは血圧が低いと忍認性がないと主治医が判断されているケースがあると思います。処方する主治医としてはやむを得ないという状況かと思われますが、エビデンス的にはしっかりと導入したほうが良いと思います。

3. 現在の病院においては、リハビリの先生方と相談し、身体能力の評価をしてもらうようにしたいです。今までは歩行距離などが主体であった評価でしたが、これからは身体能力について周知・教育を行い、しっかりとした身体能力のデータを取り、歩行距離との関連性を調べ、まずは院内での情報を共有し、知識を深めていきたいです。

全体としては、現在横浜市大循環器内科主導の多施設共同研究がいくつか進んでいますが、今後心不全を対象とした多施設共同研究を立ち上げ、その中に身体機能や運動耐容能を評価項目として加えた研究をしていきたいです。

以上の発表、質疑応答をもって 主査副査により学位授与の有無について協議した。

その結果、本研究は博士（医学）の学位授与に値すると判断した。