

学位論文の要旨

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について)

May, 2022
(2022年5月)

Kenichiro Saka
坂 賢一郎

Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 医学研究科 病態制御内科学

(Doctoral Sub-supervisor : Masaaki Konishi, Lecturer)

(研究指導教員：小西 正紹 講師)

(Doctoral Supervisor : Koichi Tamura, Professor)

(指導教員：田村 功一 教授)

学位論文の要旨

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について)

[Impact of physical performance on exercise capacity in older patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction - ScienceDirect](#)

1. 序論

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.

2. 対象および方法

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）。

3. 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 (<300m) 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。

4. 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。

引用文献

Al-Gindan, Y.Y., Hankey, C., Govan, L., Gallagher, D., Heymsfield, S.B., Lean, M.E. (2014) Derivation and validation of simple equations to predict total muscle mass from simple anthropometric and demographic data. *Am. J. Clin. Nutr.* 100 (4), 1041–1051.

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. (2002) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166 (1), 111–117.

Barrett-O'Keefe, Z., Lee, J.F., Berbert, A., Witman, M.A.H., Nativi-Nicolau, J., Stehlik, J., et al. (2014) Hemodynamic responses to small muscle mass exercise in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Am. J. Phys. Heart Circ. Phys.* 307 (10), H1512–H1520.

Benjamin, E.J., Blaha, M.J., Chiuve, S.E., Cushman, M., Das, S.R., Deo, R., et al. (2017) Heart disease and stroke Statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 135 (10), e146–e603.

Chen, L.-K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T.-W., Chou, M.-Y., Iijima, K., et al. (2020) Asian working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 21 (3), 300–307.e2.

Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyere, O., Cederholm, T., et al. (2019) Sarcopenia: revised european consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 48 (1), 16–31.

Del Buono, M.G., Arena, R., Borlaug, B.A., Carbone, S., Canada, J.M., Kirkman, D.L., et al., (2019) Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 73 (17), 2209–2225.

Faggiano, P., D'Aloia, A., Gualeni, A., Brentana, L., Dei, Cas L. (2004) The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur. J. Heart Fail.* 6 (6), 687–691.

Ferreira, J.P., Metra, M., Anker, S.D., Dickstein, K., Lang, C.C., Ng, L., et al. (2019) Clinical correlates and outcome associated with changes in 6-minute walking distance in patients with heart failure: findings from the BIOSTAT-CHF study. *Eur. J. Heart Fail.* 21 (2), 218–226.

Forman, D.E., Arena, R., Boxer, R., Dolansky, M.A., Eng, J.J., Fleg, J.L., et al. (2017) Prioritizing functional capacity as a principal end point for therapies oriented to older adults with cardiovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 135 (16), e894–e918.

Fülster, S., Tacke, M., Sandek, A., Ebner, N., Tschöpe, C., Doehner, W., et al. (2012) Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur. Heart J.* 34 (7), 512–519.

Ganz, D.A., Latham, N.K. (2020) Prevention of falls in community-dwelling older adults. *N. Engl. J. Med.* 382 (8), 734–743.

Guralnik, J.M., Ferrucci, L., Pieper, C.F., Leveille, S.G., Markides, K.S., Ostir, G.V., et al. (2000) Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 55 (4), M221–M231.

Guralnik, J.M., Simonsick, E.M., Ferrucci, L., Glynn, R.J., Berkman, L.F., Blazer, D.G., et al. (1994) A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J. Gerontol.* 49 (2), M85–M94.

Haykowsky, M.J., Brubaker, P.H., John, J.M., Stewart, K.P., Morgan, T.M., Kitzman, D. W. (2011) Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58 (3), 265–274.

Ho, K.K., Anderson, K.M., Kannel, W.B., Grossman, W., Levy, D. (1993) Survival after the

onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation*. 88 (1), 107–115.

Ingle, L., Shelton, R.J., Rigby, A.S., Nabb, S., Clark, A.L., Cleland, J.G. (2005) The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 26 (17), 1742–1751.

Jones, S.E., Kon, S.S.C., Canavan, J.L., Patel, M.S., Clark, A.L., Nolan, C.M., et al. (2013) The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. *Thorax*. 68 (11), 1015–1020.

Kamiya, K., Hamazaki, N., Matsue, Y., Mezzani, A., Corra, U., Matsuzawa, R., et al. (2018) Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 25 (2), 212–219.

Kamiya, K., Masuda, T., Matsue, Y., Hamazaki, N., Matsuzawa, R., Tanaka, S., et al. (2017) Prognostic usefulness of arm and calf circumference in patients ≥ 65 years of age with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 119 (2), 186–191.

Kamiya, K., Masuda, T., Matsue, Y., Inomata, T., Hamazaki, N., Matsuzawa, R., et al. (2016) Complementary role of arm circumference to body mass index in risk stratification in heart failure. *JACC Heart Fail.* 4 (4), 265–273.

Kamiya, K., Mezzani, A., Hotta, K., Shimizu, R., Kamekawa, D., Noda, C., et al. (2014) Quadriceps isometric strength as a predictor of exercise capacity in coronary artery disease patients. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 21 (10), 1285–1291.

Karlsson, M.K., Magnusson, H., von Schewelow, T., Rosengren, B.E. (2013) Prevention of falls in the elderly—a review. *Osteoporos. Int.* 24 (3), 747–762.

Konishi, M., Ishida, J., Springer, J., von Haehling, S., Akashi, Y.J., Shimokawa, H., et al. (2016) Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers. *ESC*

Heart Fail. 3 (3), 145–151.

Konishi, M., Kagiya, N., Kamiya, K., Saito, H., Saito, K., Ogasahara, Y., et al. (2020) Impact of sarcopenia on prognosis in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur. J. Prev. Cardiol.* Aug 9;28(9):1022-1029.

Kono, Y., Izawa, H., Aoyagi, Y., Ishikawa, A., Sugiura, T., Mori, E., et al. (2020) The difference in determinant factor of six-minute walking distance between sarcopenic and non-sarcopenic elderly patients with heart failure. *J. Cardiol.* 75 (1), 42–46.

Nishimura, T., Arima, K., Okabe, T., Mizukami, S., Tomita, Y., Kanagae, M., et al. (2017) Usefulness of chair stand time as a surrogate of gait speed in diagnosing sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int.* 17 (4), 659–661.

Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., et al. (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 37 (27), 2129–2200.

Porto, J.M., Nakaishi, A.P.M., Cangussu-Oliveira, L.M., Freire Júnior, R.C., Spilla, S.B., Abreu, D.C.C. (2019) Relationship between grip strength and global muscle strength in community-dwelling older people. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 82, 273–278.

Rostagno, C., Olivo, G., Comeglio, M., Boddi, V., Banchelli, M., Galanti, G., et al. (2003) Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur. J. Heart Fail.* 5 (3), 247–252.

Warraich, H.J., Kitzman, D.W., Whellan, D.J., Duncan, P.W., Mentz, R.J., Pastva, A.M., et al. (2018) Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults ≥ 60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* Nov;11(11):e005254.

Y Matsue K Kamiya H Saito K Saito Y Ogasahara E Maekawa , et al. (2020) Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur. J. Heart Fail.* Nov;22(11):2112-2119.

Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey Jr., D.E., Drazner, M.H., et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (16), e147–e239.

論文目録

I 主論文

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

Saka K, Konishi M, Kagiya N, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, Misumi T, Kitai T, Iwata K, Jujo K, Wada H, Kasai T, Nagamatsu H, Ozawa T, Izawa K, Yamamoto S, Aizawa N, Makino A, Oka K, Kimura K, Tamura K, Momomura S, Matsue Y

雑誌名 : *Experimental Gerontology*, Vol.156, 111626, 2021

II 副論文

Relation between the SYNTAX score and culprit vessel vulnerability in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome.

Saka K, Hibi K, Kozuma K, Maejima N, Okada K, Matsuzawa Y, Endo M, Iwahashi N, Tsukahara K, Kosuge M, Ebina T, Umemura S, Kimura K

雑誌名 : *JACC Cardiovasc Imaging*. Vol.8, No.4, Page 496-498, 2015

III 参考論文

Renin-angiotensin system inhibitors and the severity of coronavirus disease 2019 in Kanagawa, Japan: a retrospective cohort study.

Matsuzawa Y, Ogawa H, Kimura K, Konishi M, Kirigaya J, Fukui K, Tsukahara K, Shimizu H, Iwabuchi K, Yamada Y, Saka K, Takeuchi I, Hirano T, Tamura K

雑誌名 : *Hypertens Res*. Vol.43, No.11, Page1257-1266, 2020

Association of endothelial function with thin-cap fibroatheroma as assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndromes.

Matsuzawa Y, Hibi K, Saka K, Konishi M, Akiyama E, Nakayama N, Ebina T, Kosuge M, Iwahashi N, Maejima N, Tamura K, Kimura K

雑誌名 : *The Clin Risk Manag*. Vol.15, No15, Page285-291, 2019

Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes.

Okada K, Hibi K, Gohbara M, Kataoka S, Takano K, Akiyama E, Matsuzawa Y, Saka K, Maejima N, Endo M, Iwahashi N, Tsukahara K, Kosuge M, Ebina T, Fitzgerald PJ, Honda Y, Umemura S, Kimura K

雑誌名 : *Cardiovascular Diabetol.* Vol.20, No14, Page111, 2015

Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction.

Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, Suzuki H, Nakayama N, Kiyokuni M, Sumita S, Ebina T, Kosuge M, Hibi K, Tsukahara K, Iwahashi N, Endo M, Maejima N, Saka K, Hashiba K, Okada K, Taguri M, Morita S, Sugiyama S, Ogawa H, Sashika H, Umemura S, Kimura K

雑誌名 : *J Am Coll Cardiol.* Vol.61, No.19, Page1964-72, 2013

Relationship Between Thickness of Calcium on Optical Coherence Tomography and Crack Formation After Balloon Dilatation in Calcified Plaque Requiring Rotational Atherectomy.

Maejima N, Hibi K, Saka K, Akiyama E, Konishi M, Endo M, Iwahashi N, Tsukahara K, Kosuge M, Ebina T, Umemura S, Kimura K

雑誌名 : *Circ J.* Vol.80, No.6, Page1413-9, 2016

Morphological features of non-culprit plaques on optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound in patients with acute coronary syndromes.

Maejima N, Hibi K, Saka K, Nakayama N, Matsuzawa Y, Endo M, Iwahashi N, Okuda J, Tsukahara K, Tahara Y, Kosuge M, Ebina T, Umemura S, Kimura K

雑誌名 : *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* Vol.16, No.2, Page190-7, 2015