HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性心不全患者における心肺運動負荷試験で測定された最大負荷量/体重比の予後的意義［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	安井, 悠太郎
Description	配架番号：2926
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16434号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95569
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YASUI_Yutaro_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　安井　悠太郎

学 位 論 文 題 名

慢性心不全患者における心肺運動負荷試験で
測定された最大負荷量/体重比の予後的意義

(Prognostic Significance of Peak Workload-to-Weight Ratio by
Cardiopulmonary Exercise Testing in Chronic Heart Failure)

【背景と目的】　慢性心不全（Chronic Heart Failure; CHF）は、呼吸困難や運動耐容能の低下などの重篤な症状を特徴とする臨床症候群である。運動耐容能の低下は CHF 患者に多くみられ、生活の質（Quality of Life; QoL）の低下や不良な臨床転帰と関連している。最大負荷量/体重比（Peak Workload-to-Weight Ratio; PWR）は運動負荷試験で測定される体重あたりの最大負荷量（W/kg）であり、この指標は運動耐容能およびサルコペニアと関連し、運動負荷試験により容易に測定する事が可能である。仰臥位における運動負荷試験と右心カテーテル検査を同時に行った研究により、安静時の肺動脈楔入圧（Pulmonary Capillary Wedge Pressure; PCWP）に加えて、運動負荷試験で測定された PWR あたりの PCWP（PCWP at peak exercise to workload normalized to body weight; PCWL [mmHg/W/kg]）を組み合わせ層別化する事で、左室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF）が保たれている心不全が疑われる患者において、長期死亡リスクの予測精度が向上することが報告されている。最近の研究では、運動時の PCWP の上昇が原因不明の呼吸困難を有する患者において不良な転帰と関連することが報告されているが、PWR の予後的意義は十分に解明されていない。PWR は、呼気ガス分析や侵襲的な右心カテーテル検査を必要とせず運動負荷試験で簡便に得られるため、より使用しやすい指標となり、CHF 患者のリスク層別に有用である可能性がある。本研究では、心肺運動負荷試験（Cardiopulmonary Exercise Testing; CPET）を用いた PWR の予後的意義に加え、心不全患者における運動耐容能の低下を改善するための治療標的となり得る、PWR 低下の決定因子を同定することを目的とした。

【対象と方法】　本研究は、北海道大学病院で CPET を実施した CHF 患者を対象とした。2013 年 1 月から 2018 年 12 月の間に CPET を受けた連続患者 707 名のデータを収集し、アウトカムデータや必要な臨床情報が欠損している患者、心不全の基準を満たさない患者を除外し、最終的に 514 名を解析対象とした。対象患者を PWR 中央値（1.38 [W/kg]）で高 PWR 群と低 PWR 群に分け、両群の患者背景や臨床転帰を比較した。主要評価項目は心不全の増悪による入院および死亡とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて PWR と臨床転帰との関連を評価した。また、PWR 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】　患者背景に関して、平均年齢は 58 ± 16 歳、女性は 155 例（30%）であり、平均 LVEF は 40 ± 18%であった。低 PWR 群は高 PWR 群と比較し、有意に高齢であり、併存疾患や心不全治療薬の使用率が高く、ヘモグロビン低値、腎機能低下、B 型ナトリウム利尿ペプチド（B-type Natriuretic Peptide; BNP）高値、LVEF や右心室収縮機能の低下が認められた。また、右心カテーテル検査を実施した 306 名では、低 PWR 群は高 PWR 群と比較して左心系・右心系充満圧と平均肺動脈圧が有意に高く、心拍出量（Cardiac Output; CO）が低いことが確認された。最大負荷時には、低 PWR 群の心拍数、収縮期血圧、最大酸素摂取量（Oxygen Uptake ; V̇O2）、最大負荷量、酸素脈（Oxygen Pulse; V̇O2/HR）が高

PWR 群より低値であった一方、二酸化炭素換気当量（Minute Ventilation / Carbon Dioxide Output; V̇E / V̇CO2）の上昇を認めた。追跡期間中央値 3.3 年（四分位範囲 0.8〜5.5 年）の間に、全体で 89 例の有害事象が発生し、低 PWR 群の有害事象リスクは高 PWR 群と比較して有意に高かった（ログランク検定 $p < 0.0001$）。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析においても、低 PWR は不良な予後と独立して関連しており、特に血中ヘモグロビン濃度の低値が PWR 低下の主要な独立関連因子として同定された（偏回帰係数 $\beta = 0.43, p < 0.0001$）。

【考察】　本研究では、CHF 患者において、CPET で測定される PWR の低下が不良な臨床転帰と独立して関連しており、血中ヘモグロビン濃度の低下が PWR の低下と最も強く関連することが示された。CHF は、心機能の低下により全身の血液供給が不十分となる病態であり、疲労や呼吸困難を伴う運動耐容能の低下が患者の生活の質 QoL に大きな影響を与える。これまでの研究で、運動時の PCWP の上昇や V̇O2 の低下が、CHF 患者の不良な転帰と関連することが示されている。しかし、呼気ガス分析や右心カテーテル検査のような侵襲的検査は患者負担が大きく、実施可能な施設も限られる。PWR は CPET を用いて非侵襲的に測定可能であり、運動能力の指標および予後予測因子として有用である可能性があることが示唆される。
本研究では、PWR の低下が年齢、併存疾患、腎機能、BNP の上昇、LVEF の低下などの背景因子と関連していることが確認されたが、特に血中ヘモグロビン濃度の低下が PWR と最も強くかつ独立した関連を示した。貧血は、CHF 患者において頻繁に見られる合併症であり、心不全の症状悪化、QoL 低下、さらには死亡リスクの増加とも関係している。血中ヘモグロビンは、全身に酸素を供給する重要な役割を果たしており、貧血の存在下では酸素供給能力が制約されるため、運動耐容能や心血管リスクに影響を与える。Fick の原理に基づくと、V̇O2 は CO と末梢組織における酸素の取り込みに依存している。CHF 患者では、運動中に CO が低下しやすく、さらに末梢における酸素抽出能も低下しているため、貧血の存在が運動耐容能低下の一因となる可能性が示唆される。これまで行われたランダム化比較試験では、CHF 患者に併存する鉄欠乏に対する治療が QoL の改善や心不全悪化による入院リスクの低減に寄与することが示されており、 今回の研究においても、血中ヘモグロビン濃度が PWR と独立して関連していることから、貧血の治療が CHF 患者の運動耐容能や臨床転帰を改善する可能性が示された。

【結論】　CPET で測定された PWR は、CHF 患者の不良な臨床転帰と独立して関連していた。したがって、PWR が CHF 患者の予後予測に有用な指標となる可能性が示唆された。また、血中ヘモグロビン濃度が PWR と強く関連しており、貧血の改善が PWR を通じて CHF 患者の運動耐容能向上に寄与する可能性が示唆された。PWR は侵襲的なカテーテル検査や呼気ガス分析を必要とせず、非侵襲的な運動負荷試験で簡便に測定できる指標であり、CHF 患者のリスク層別に寄与できる可能性がある。