



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 安井 悠太郎

主査 教授 森本 裕二
審査担当者 副査 教授 藤村 幹
副査 教授 上田 佳代

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)

申請者は、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について発表した。

審査にあたり、副査の藤村教授より、今回の研究で PWR の中央値 1.38 W/kg で 2 群に分けて解析をしているが、このカットオフ値は一般化が可能なのか、という質問があった。申請者は、本研究は後ろ向きの探索的研究であり、症例数を均等にするために中央値で 2 群分割したに過ぎず、この値自体を普遍的なカットオフとして使用するのとは適切ではなく、カットオフ値をより厳密に設定するには、前向き研究で ROC 解析などを用いて検討する必要がある、と回答した。続いて、本研究では貧血の改善が PWR の改善に寄与する可能性が述べられているが、実際に観察期間内で PWR が向上した症例は確認できたのか、という質問があった。申請者は、本研究では初回の心肺運動負荷試験の結果のみを評価対象としており、経時的な PWR の変化は追跡しておらず、貧血の改善による PWR の変化を検証するデータは取得していない、と回答した。

次に、副査の上田教授より、本研究では貧血が PWR の低下に関与するという結果を示しているが、Cox 回帰モデルにヘモグロビン値が含まれていないのはなぜか、という質問があった。申請者は、Cox 回帰に投入する変数を決定する際に、まず二群比較や一般的に重要と考えられる心不全の臨床指標に対して単変量解析を行い、 $p < 0.05$ となった項目のみを多変量解析に投入したため、その工程でヘモグロビン値を含む一部の変数は脱落し、最終モデルに含まれていない、と回答した。続いて、PWR を中央値ではなく、四分位範囲などで分けたほうがよかったのではないか、という質問があった。申請者は、本研究では症例数やイベント数が限られており、群をさらに細分化するほど各群の症例数が不足し、解析が困難になると判断した。将来的には前向き研究のなかで四分位範囲による層別も含めて検討する必要がある、と回答した。続いて、本研究の観察期間内で心不全の標準治療自体に変化があった場合、その影響を考慮する必要があるのではないかと、という質問があった。申請者は、本研究の 2013 年から 2018 年の観察期間内では HFrEF に対する ACE-I/ARB、 β 遮断薬、MRA が標準治療であり、ARNI や SGLT2 阻害薬が心不全治療適応となったのは観察期間後であり、本研究期間中には少なくとも心不全治療薬として使用された例はないと考える。一方で、SGLT2 阻害薬は当初、糖尿病治療薬として開発されたため、糖尿病を合併する症例が観察期間内に使用していた可能性は否定できず、本研究ではそれを評価対象に含め

ていないため、リミテーションの一つになる、と回答した。

最後に、主査の森本教授から、Dorfs らが PWR を含めた指標を用いているにもかかわらず、これまで PWR 自体の評価が行われていなかったのはなぜか、という質問があった。申請者は、Dorfs らの論文では患者努力を補正するために PWR を導入した旨の記載はあるものの、PWR 自体の詳細な説明はなく、自分が文献を調べた限りでも、心不全患者を対象に PWR そのものを評価した報告は見当たらず、そこで今回の研究を行った、と回答した。続いて、本研究では貧血が PWR の低下に関与する結果を示しているが、骨格筋量や性差などの患者背景も大きく影響する可能性があるのではないか、という質問があった。申請者は、本研究では骨格筋量の測定を行っておらず、未測定バイアスの可能性がある」と説明し、二重エネルギー X 線吸収法や生体電気インピーダンス法を用いれば、骨格筋量・体水分量・脂肪量などの体成分分析が可能であり、今後はそれらの臨床指標を含めて前向きに検討し、患者背景を踏まえたより詳細な評価を行う必要がある、と回答した。続いて、本研究では PWR の中央値を用いて 2 群に分けて解析をしているが、ROC 解析は検討しなかったのか、という質問があった。申請者は、ROC 解析も一度は検討したが、症例数やイベント数の面で十分なパワーを確保できるか懸念があり、今回の研究は後ろ向きの探索的研究としてまず中央値で 2 群分割して解析を行った、と回答した。

この論文は、慢性心不全患者の予後予測において、PWR が有用な指標となる可能性を、世界で初めて示したという点で高く評価され、今後の慢性心不全患者の新たなリスク層別に寄与できる可能性がある。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。