



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16434
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95969
Type	doctoral thesis
File Information	YASUI_Yutaro.pdf



学 位 論 文

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)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

安井 悠太郎

学 位 論 文

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)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

安井 悠太郎

目次

	Page No.
発表論文目録及び学会発表目録	1
要旨	2
略語表	5
1. 緒言	6
2. 研究方法	7
2.1. 研究デザイン	7
2.2. 対象患者	7
2.3. CPET	8
2.4. 心エコー図検査	9
2.5. 右心カテーテル検査	9
2.6. 主要評価項目	9
2.7. 統計学的分析方法	9
3. 研究結果	10
3.1. 患者背景	10
3.2. 臨床転帰	13
4. 考察	18
4.1. 本研究の特徴、新知見	18
4.2. CHF 患者における運動耐容能の低下およびサルコペニアの関与	18
4.3. CHF 患者における PWR を測定することの有用性	19
4.4. CHF と貧血の関係	19
4.5. 本研究の限界	21
5. 総括及び結論	22
謝辞	23
COI (conflicts of interest) 開示	24
引用文献	25

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

Yutaro Yasui, Kosuke Nakamura, Kazunori Omote, Suguru Ishizaka, Sakae Takenaka, Yoshifumi Mizuguchi, Yui Shimono, Sho Kazui, Yuki Takahashi, Kohei Saiin, Seiichiro Naito, Atsushi Tada, Yuta Kobayashi, Takuma Sato, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai

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

American Journal of Cardiology 193: 37-43, (2023) (2023 Impact factor 2.3)

要旨

【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 $40 \pm 18\%$ 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; $\dot{V}O_2$)、最大負荷量、酸素脈 (Oxygen Pulse; $\dot{V}O_2/HR$) 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; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) 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 $\dot{V}O_2$ 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、 $\dot{V}O_2$ 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。

略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである

BNP	b-type natriuretic peptide
CHF	chronic heart failure
CI	cardiac index
CO	cardiac output
CPET	cardiopulmonary exercise testing
E	early diastolic mitral inflow velocity
e'	early diastolic annular tissue velocity
ESC	European Society of Cardiology
IQR	inter quartile range
LA	left atrial
LV	left ventricular
LVEF	left ventricular ejection fraction
$\dot{V}CO_2$	carbon dioxide output
$\dot{V}E$	minute ventilation
$\dot{V}E / \dot{V}CO_2$	minute ventilation / carbon dioxide output
$\dot{V}O_2$	oxygen uptake
$\dot{V}O_2/HR$	oxygen pulse
PA	pulmonary artery
PCWL	pulmonary capillary wedge pressure at peak exercise to workload normalized to body weight
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
QoL	quality of life
RA	right atrial
RV	right ventricular
PWR	peak workload to weight ratio
RER	respiratory exchange ratio
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion

1. 緒言

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（Del Buono et al., 2019; McDonagh et al., 2021）。運動耐容能の低下は CHF 患者に多く認められ、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（Borlaug, 2014; Omote et al., 2022; Sato et al., 2022）。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、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ことが可能である。仰臥位での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、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ことで、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（Dorfs et al., 2014）（図 1）。

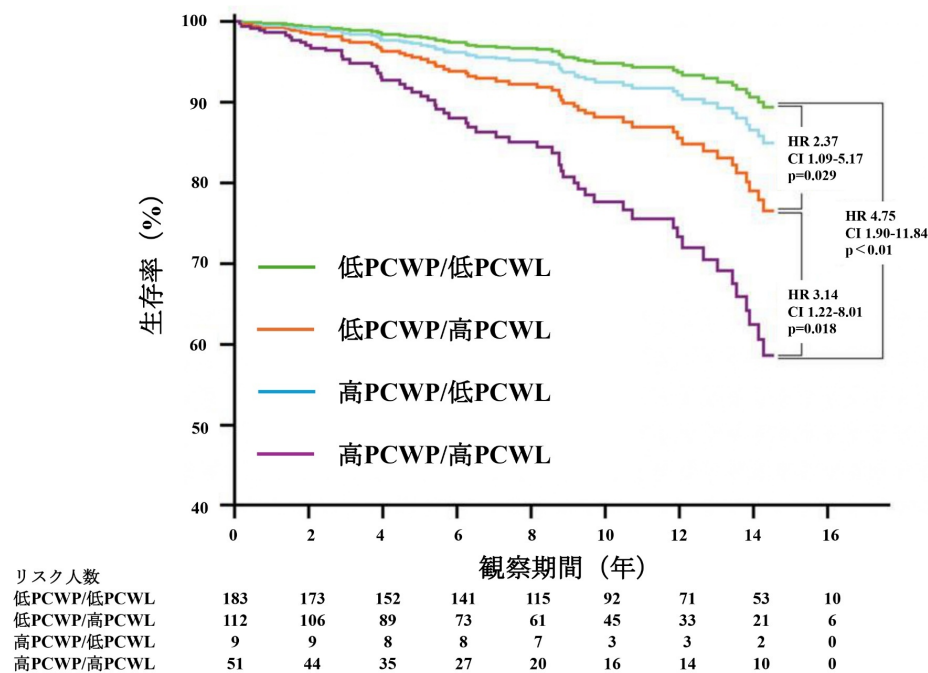


図 1 PCWP および PCWL により 4 つのグループに層別化された Kaplan-Meier 生存曲線（Dorfs et al., 2014 より引用、改変）

PCWP; pulmonary capillary wedge pressure, PCWL; pulmonary capillary wedge pressure at peak exercise to workload normalized to body weight, HR; hazard ratio, CI; confidence interval

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 (Omote et al., 2022)、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 の予後的意義と、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。

2. 研究方法

2.1. 研究デザイン

本研究は単施設の後向き観察研究であり、北海道大学病院において立位でのランブ負荷プロトコルを用いた CPET で運動耐容能を評価した患者を対象とした。CHF は、欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology; ESC) の診断ガイドラインまたは過去の心不全に関連する入院歴に基づいて定義した。

本研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認を得て行った (臨床研究番号: 自 022-0048)。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき研究内容の情報を公開した。

2.2. 対象患者

図 2 に示すように、2013 年 1 月から 2018 年 12 月の間に、北海道大学病院で CPET を行った連続 707 例の患者を対象とした。アウトカムデータが欠損している患者 (n = 10)、CPET 実施日から 12 ヶ月以内に心エコー図検査や B 型ナトリウム利尿ペプチド (B-type Natriuretic Peptide; BNP) が測定されていない患者 (n = 62)、心不全の基準を満たしていない患者 (n = 117)、および最大負荷達成前に CPET を中止した患者 (n = 4) は除外した。最終的に 514 名の患者が解析対象となり、PWR の中央値 (1.38 [W/kg]) に基づき患者を 2 群に分け、それぞれ低 PWR 群 (< 1.38 [W/kg]; n = 257) と高 PWR 群 (≥ 1.38 [W/kg]; n = 257) とした。

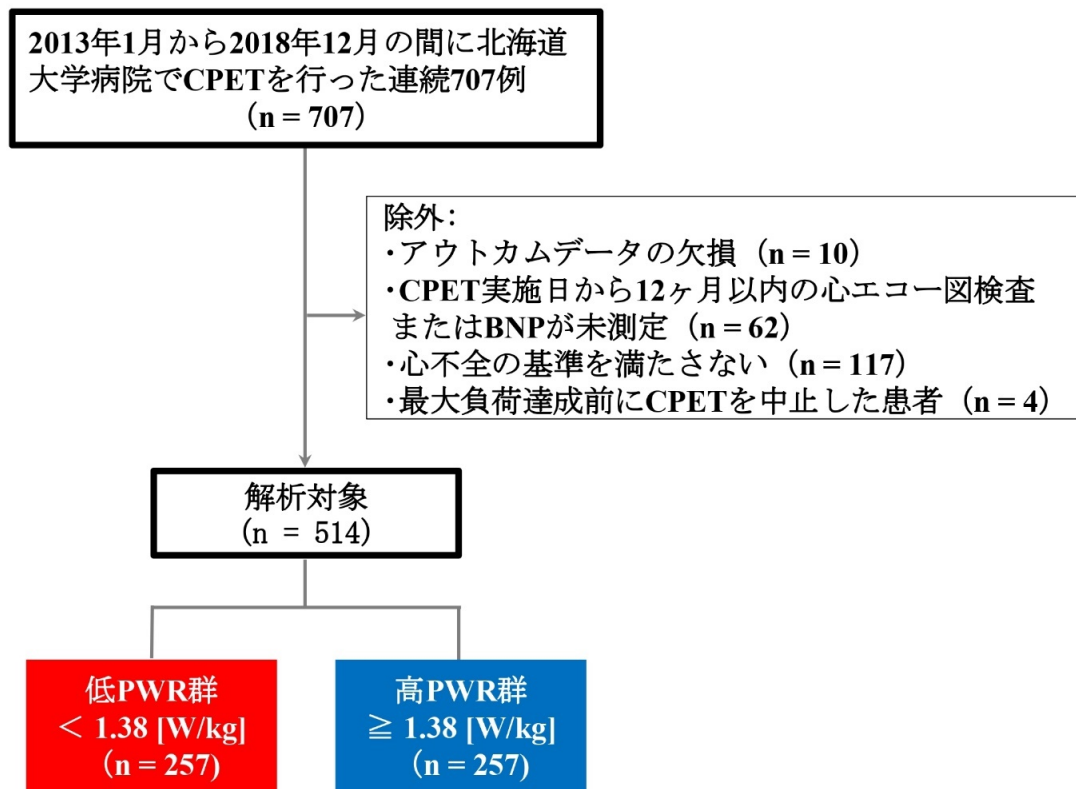


図2 本研究のフローダイアグラム

CPET; cardiopulmonary exercise testing, BNP; b-type natriuretic peptide, PWR; peak workload to weight ratio

2.3 CPET

CPET はエルゴメーター (Aerobike 75XLII; Combi Wellness, Tokyo, Japan) および呼吸ガス分析装置 (Aeromonitor AE-300S; Minato Medical Science, Osaka, Japan) を用いて行った。呼吸ごとの酸素摂取量 (Oxygen Uptake; $\dot{V}O_2$) と二酸化炭素排泄量 (Carbon Dioxide

Output; $\dot{V}CO_2$)、ガス交換比 (Respiratory Exchange Ratio; RER)、分時換気量 (Minute Ventilation; $\dot{V}E$)、二酸化炭素換気当量 (Minute Ventilation / Carbon Dioxide Output; $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$)、および酸素脈 (Oxygen Pulse; $\dot{V}O_2/HR$) を測定した。PWR は達成された最大負荷量 (W) を体重 (kg) で除した値 (W/kg) として計算した。CPET はランプ負荷プロトコルを用いてエルゴメーターで3分間の安静期から開始し、3分間のウォームアップを経て、1分ごとに5~20W ずつ負荷を増加させながら限界まで継続した。

2.4. 心エコー図検査

2次元、Mモード、ドプラーおよび組織ドプラー心エコー図検査は、CPET実施日から12ヶ月以内に、米国心エコー図学会のガイドラインに基づいて評価した (Lang et al., 2015)。左室 (Left Ventricular; LV) の拡張機能は、E波 (Early Diastolic Mitral Inflow Velocity; E)、中隔および側壁の e' 波 (Early Diastolic Annular Tissue Velocity; e')、および平均 E/ e' 比を用いて評価した。左房 (Left Atrial; LA) 容積は二断面ディスク法を用いて測定し、体表面積で指数化した。右室 (Right Ventricular; RV) 機能は三尖弁輪収縮期移動距離 (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; TAPSE) を用いて評価した。

2.5. 右心カテーテル検査

右心カテーテル検査は以下の手順で行った。局所麻酔下で超音波ガイドを用いて7フレンチのシースを内頸静脈または大腿静脈から挿入し、トリプルルーメンの7フレンチ Swan-Ganz カテーテルを圧波形および透視ガイド下で肺動脈 (Pulmonary Artery; PA) まで進めた。右房 (Right Atrial; RA) 圧、PA 圧、PCWP は、呼気終末時に3拍以上の平均値として測定した。PCWP 測定的位置は透視による特異的な圧波形の確認により確定した。トランスデューサーは胸郭中央でゼロ点調整を行った。心拍出量 (Cardiac Output; CO) は Fick 法または熱希釈法により測定し、変動が10%未満の3回の平均を使用した。心係数 (Cardiac Index; CI) は CO を体表面積で除して算出した。肺血管抵抗は、標準式 ($[\text{平均 PA-PCWP}] / \text{CO}$) を用いて算出した。

2.6. 主要評価項目

主要評価項目は、心不全の増悪による入院および死亡の合計とした。心不全による入院および死亡データは、単一の循環器専門医 (K.N.) が医療記録を基に確認した。患者の追跡は CPET 実施日から開始した。

2.7. 統計学的分析方法

連続変数は、正規分布している場合は平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、非正規分布の場合は中央値 (四分位範囲, [Inter Quartile Range; IQR]) で表記した。群間の差は、連続変数については Student の t 検定または Mann-Whitney U 検定、二値変数にはカイ二乗検定または Fisher の正確確率検定を用いて比較した。PWR と peak $\dot{V}O_2$ の関係は、線形回帰分析および Pearson 相関係数を用いて評価した。心不全による入院および死亡の累積発生率は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、PWR の中央値 (1.38 [W/kg]) に基づき患者を2群に分け、ログランク検定を行った。各パラメータと主要評価項目との関連は、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析により評価した。単変量解析で $p < 0.05$ の

因子を特定し、これらを多変量モデルに組み入れ、心不全入院および死亡の合計に対する PWR の影響を評価した（モデル 1: 年齢、心拍数、心房細動、腎機能、BNP、EF、 E/e' 、PCWP、CO）。さらに $p < 0.10$ を基準とした変数減少法を用いて、最も予測精度の高いモデルを選択した（モデル 2: 心拍数、心房細動、 E/e' 、PCWP）。多変量解析のモデルの妥当性は Harrell の C 統計量で評価した。PWR の最も強力な独立した決定因子を同定するために、単変量線形回帰分析で $p < 0.05$ を達成した変数に基づいて多変量線形回帰分析を行った。両側検定で $p < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。すべてのデータ解析は、JMP16.0（SAS Institute Inc., Cary, North Carolina）および Stata MP64 バージョン 15（StataCorp, College Station, Texas）を使用して行った。

3. 研究結果

3.1. 患者背景

本研究の CPET における PWR の分布を図 3 に示す。

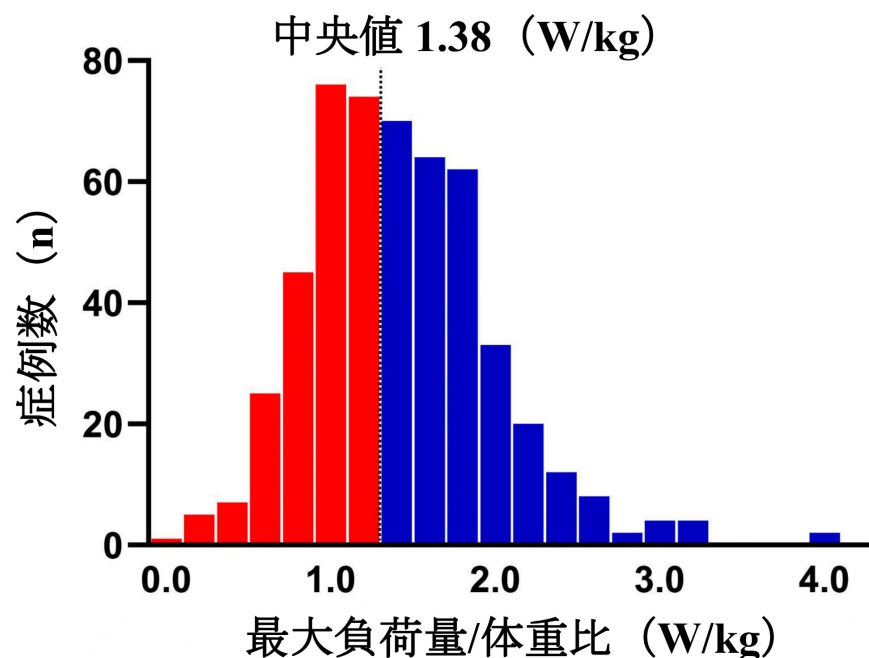


図 3 心肺運動負荷試験における最大負荷量/体重比 (Peak Workload-to-Weight Ratio; PWR) の分布。低 PWR 群 (赤) と高 PWR 群 (青)。

患者背景を比較検討した結果を表 1 に示す。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、BNP 高値、 E/e' 比高値、LA 容積高値、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 PA が有意に高く、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、peak $\dot{V}O_2$ 、最大負荷量、peak $\dot{V}O_2/HR$ が高 PWR 群より低値であった一方、 $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ の上昇を認めた。最大 RER は両群間で有意差を認めなかった。PWR は peak $\dot{V}O_2$ と強い相関を示した (図 4)。

表1. 患者背景

変数	低PWR	高PWR	p 値
症例数	257	257	
年齢, 歳	62 ± 14	54 ± 17	< 0.001
女性, n (%)	100 (39)	55 (21)	< 0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.3 ± 4.5	22.8 ± 3.6	0.164
合併症, n (%)			
糖尿病	120 (47)	98 (38)	0.05
高血圧症	47 (55)	36 (46)	0.24
心房細動	82 (32)	47 (18)	0.0004
内服薬, n (%)			
ACE阻害薬/ARB	205 (80)	185 (72)	0.04
β遮断薬	204 (79)	179 (70)	0.01
ループ利尿薬	164 (64)	84 (33)	< 0.0001
血液検査所見			
ヘモグロビン, g/dL	12.7 ± 1.8	14.0 ± 1.7	< 0.0001
eGFR, mL/min	61 ± 27	70 ± 22	0.0002
ナトリウム, mEq/L	137 ± 12	139 ± 7	0.06
BNP, pg/mL	163 (78, 346)	74 (40, 153)	< 0.0001
心エコー図検査			
左室拡張末期径, mm	58 ± 12	55 ± 10	0.02
左室心筋重量係数, g/m ²	126 ± 44	120 ± 41	0.09
左房容積係数 mL/m ²	49 (39, 68)	41 (32, 53)	< 0.0001

LVEF, %	38 ± 18	42 ± 16	0.005
E/e'	11.5 (8.8, 15.6)	9.3 (7.1, 11.2)	< 0.0001
TAPSE, mm	14.9 ± 5.2	17.3 ± 4.6	0.0008
TR速度, m/s	2.7 ± 0.6	2.4 ± 0.4	< 0.0001
右心カテーテル検査 (n = 306)			
右房圧, mmHg	8 ± 5	6 ± 3	0.001
平均肺動脈圧, mmHg	22 ± 10	19 ± 8	0.0003
肺動脈楔入圧, mmHg	13 ± 7	11 ± 6	0.01
肺血管抵抗, WU	1.9 (1.3, 2.5)	1.4 (1.0, 1.9)	< 0.0001
心拍出量, L/min	4.0 ± 1.1	4.5 ± 1.2	0.002
心係数, L/min/m ²	2.4 ± 0.6	2.6 ± 0.6	0.006
心肺運動負荷試験			
安静時心拍数, bpm	71 ± 14	70 ± 13	0.38
安静時収縮期血圧, mmHg	112 ± 22	117 ± 20	0.007
安静時酸素摂取量, mL/kg/min	3.8 ± 0.64	4.0 ± 0.72	0.0005
最大心拍数, bpm	107 ± 25	134 ± 27	< 0.0001
最大収縮期血圧, mmHg	146 ± 35	170 ± 35	< 0.0001
最大負荷量, W	61 ± 23	117 ± 38	< 0.0001
最大負荷量/体重比, W/kg	0.99 ± 0.26	1.86 ± 0.43	< 0.0001
最大酸素摂取量, mL/kg/min	12.7 ± 2.9	21.1 ± 4.9	< 0.0001
最大酸素脈, mL/beat	7.7 ± 3.5	10.2 ± 3.3	< 0.0001
最大ガス交換比	1.24 ± 0.29	1.27 ± 0.13	0.08
最小二酸化炭素換気当量	39.0 ± 8.0	31.0 ± 5.4	< 0.0001

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値（四分位）で表記した。カテゴリー変数は患者数（%）で表記した。

ACE; Angiotensin Converting Enzyme, ARB; Angiotensin II receptor blocker, eGFR; estimated Glomerular Filtration Rate, BNP; B-type Natriuretic Peptide, LVEF; Left Ventricular Ejection Fraction, E/e'; ratio of early diastolic filling pulsed wave doppler to early diastolic mitral annular tissue doppler velocity, TAPSE; Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TR; Tricuspid Regurgitation

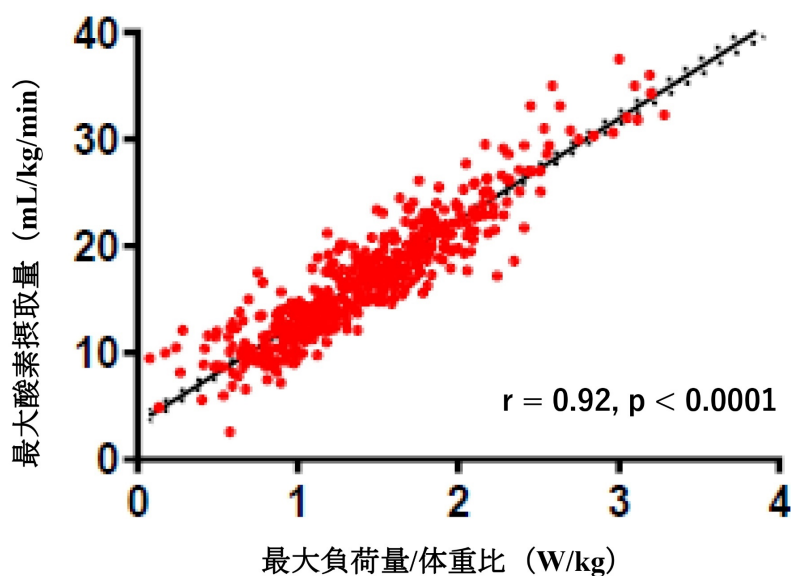


図4 最大負荷量/体重比と最大酸素摂取量との相関。相関係数「 r 」は Pearson の相関分析により算出。

3.2. 臨床転帰

観察期間は中央値 3.3 年 (IQR 0.8~5.5) であり、期間中に 89 例で有害事象が発生した。また期間中に死亡は 35 例、心不全入院は 66 例に認められた。低 PWR 群の患者は、高 PWR 群と比較して心不全入院、死亡、およびこれらの複合イベントのリスクが有意に高かった (ログランク検定 $p < 0.0001$) (図 5)。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、低 PWR は調整後も有害事象と独立した関連を示した (モデル 1: $p < 0.05$ の単変量因子; 年齢、心拍数、心房細動、腎機能、BNP、LVEF、 E/e' 、PCWP、および CO。モデル 2: $p < 0.10$ を基準とした変数減少法; 心拍数、心房細動、 E/e' 、および PCWP)。Harrell C 統計量はモデル 1 で 0.810、モデル 2 で 0.809 であった (表 2)。

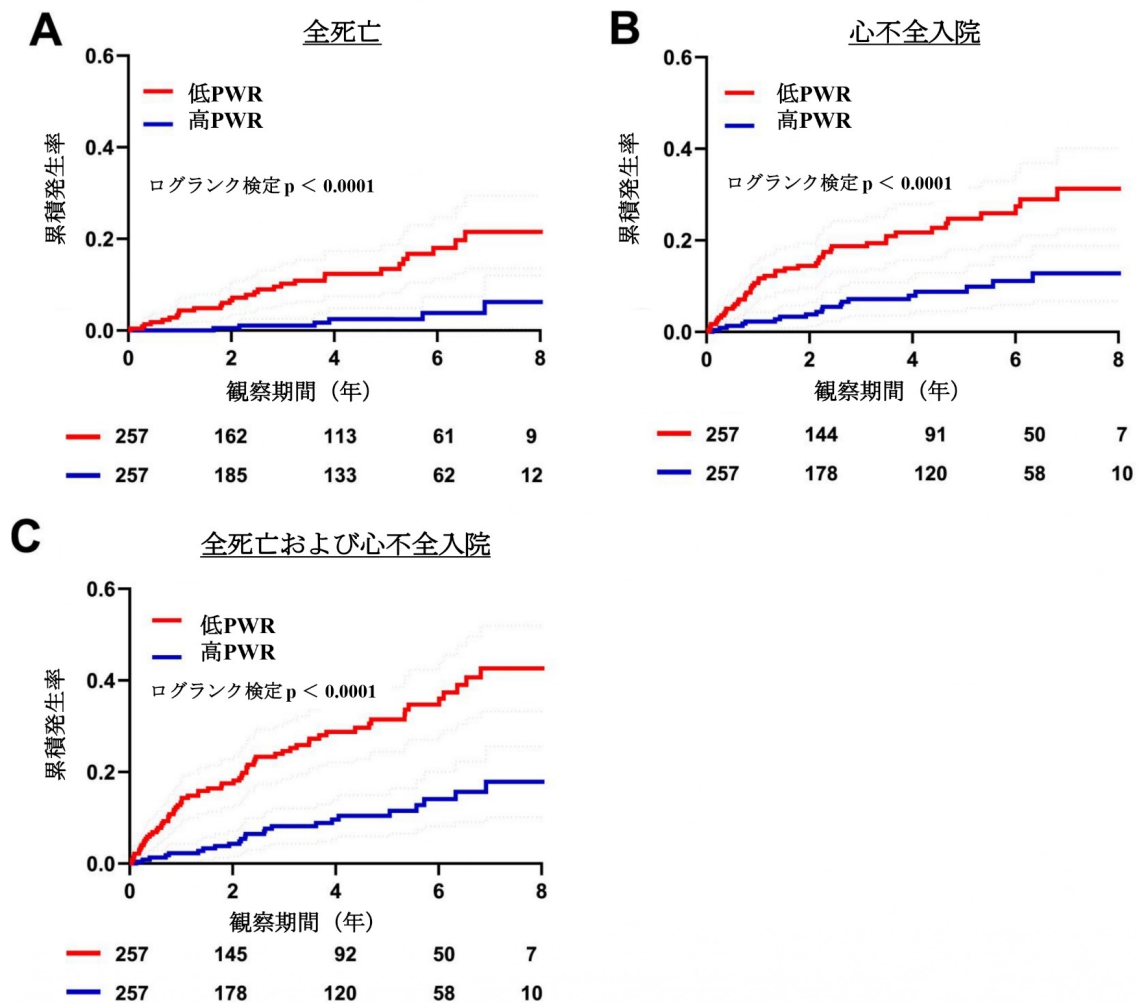


図5 PWRと有害事象別の累積発生率 (A) 全死亡、(B) 心不全入院、(C) 全死亡および心不全入院。PWRの中央値 (1.38 [W/kg]) に基づいて分類。

PWR ; peak workload-to-weight ratio

表 2. 複合イベントに対する単変量および Cox 比例ハザードモデル

変数	単変量解析		多変量解析 モデル 1 (Harrell C 統計量 0.810)		多変量解析 モデル 2 (Harrell C 統計量 0.809)	
	HR (95%CI)	P 値	HR (95%CI)	P 値	HR (95%CI)	P 値
PWR, W/kg	0.33 (0.21 - 0.51)	< 0.0001	0.31 (0.13 - 0.73)	0.008	0.38 (0.18 - 0.79)	0.009
年齢, 10 歳	1.16 (1.01 - 1.33)	0.04	0.86 (0.68 - 1.10)	0.22	-	-
性別, 男性	1.64 (0.995 - 2.69)	0.052	-	-	-	-
収縮期血圧, 10mmHg	0.90 (0.81 - 1.004)	0.06	-	-	-	-
心拍数, 10 回/分	0.84 (0.72 - 0.99)	0.04	0.72 (0.56 - 0.91)	0.007	0.74 (0.60 - 0.93)	0.009
心房細動	3.30 (2.18 - 5.02)	< 0.0001	2.79 (1.54 - 5.08)	0.0007	2.61 (1.47 - 4.63)	0.001
eGFR, 10mL/min/1.73m ²	0.86 (0.78 - 0.94)	0.002	0.98 (0.87 - 1.10)	0.75	-	-
ナトリウム, mEq/L	0.99 (0.98 - 1.01)	0.27	-	-	-	-
Log BNP, pg/mL	1.76 (1.43 - 2.17)	< 0.0001	1.01 (0.70 - 1.48)	0.96	-	-
LVEF, 10%	0.85 (0.75 - 0.96)	0.009	1.03 (0.86 - 1.23)	0.75	-	-
E/e'	1.09 (1.05 - 1.12)	< 0.0001	1.06 (0.995 - 1.11)	0.06	1.05 (1.0001 - 1.11)	0.05
肺動脈楔入圧, mmHg	1.09 (1.06 - 1.13)	< 0.0001	1.06 (1.01 - 1.10)	0.01	1.07 (1.03 - 1.11)	0.001
心拍出量, L/min	0.76 (0.58 - 0.97)	0.03	0.95 (0.69 - 1.30)	0.75	-	-

Model 1: 有意な共変量は単変量解析で特定

Model 2: ステップワイズ選択

HR; hazard ratio, CI; confidence interval, PWR; peak workload-to-weight ratio, eGFR; estimated glomerular filtration rate, BNP; b-type natriuretic peptide, LVEF; left ventricular ejection fraction, E/e'; ratio of early diastolic filling pulsed wave doppler to early diastolic mitral annular tissue doppler velocity

3.3. PWR 低下の決定因子

単変量線形回帰分析において、PWR は年齢、LV および RV 機能、LA 容積、PCWP、平均 PA 圧、CO、BNP、および血中ヘモグロビン濃度と有意に関連していた（図 6、表 3）。多変量線形回帰分析では、血中ヘモグロビン濃度が PWR と最も強く独立して関連しており、1 g/100 mL の増加あたりの回帰係数 β は 0.43 ($p < 0.0001$) で、これら全ての共変量で調整後も統計学的に有意であった（表 3）。

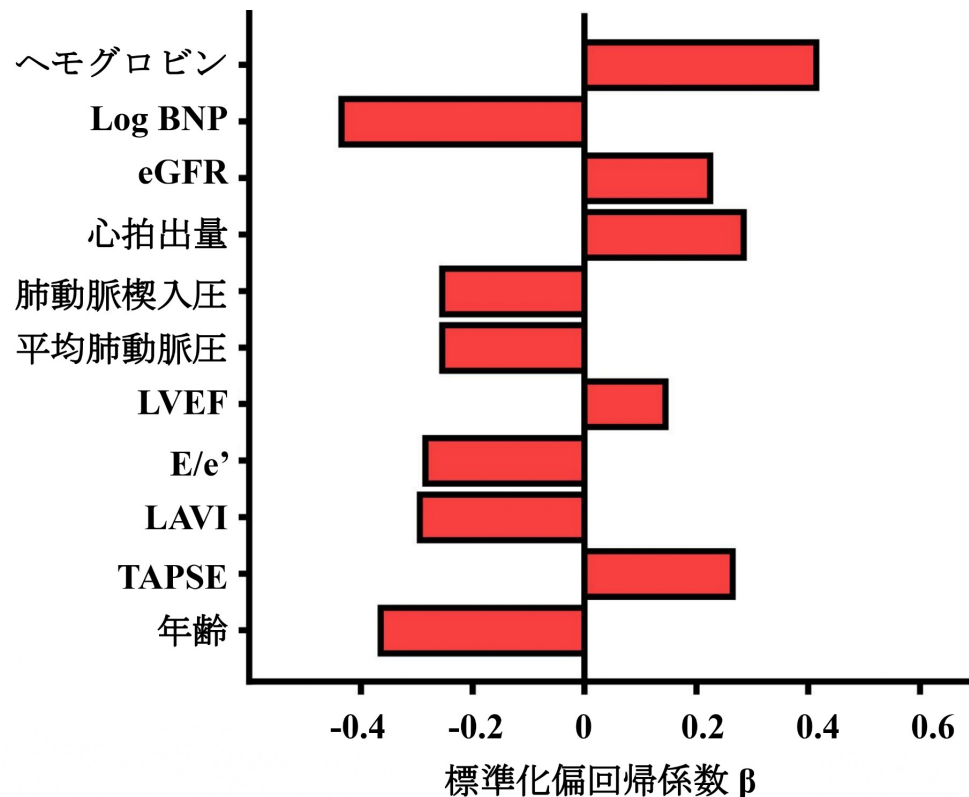


図 6 PWR に関連する線形回帰

BNP; b-type natriuretic peptide, eGFR; estimated glomerular filtration rate, LVEF; left ventricular ejection fraction, E/e'; ratio of early diastolic filling pulsed wave doppler to early

diastolic mitral annular tissue doppler velocity, LAVI; left atrial volume index, TAPSE; tricuspid annular plane systolic excursion

表3. PWR の低下に関連する決定因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	偏回帰係数 β	P 値	偏回帰係数 β	P 値
ヘモグロビン, g/dL	0.42	< 0.0001	0.43	< 0.0001
Log BNP, pg/mL	-0.44	< 0.0001	-0.14	0.147
eGFR, L/min/1.73m ²	0.23	< 0.0001	-0.15	0.09
心拍出量, L/min	0.29	< 0.0001	0.05	0.55
肺動脈楔入圧, mmHg	-0.26	< 0.0001	-0.27	0.069
平均肺動脈圧, mmHg	-0.26	< 0.0001	-0.02	0.90
LVEF, %	0.15	< 0.0001	0.09	0.34
E/e'	-0.29	< 0.0001	-0.02	0.80
LAVI, mL/m ²	-0.30	< 0.0001	-0.13	0.162
TAPSE, mm	0.27	0.0002	0.18	0.028
年齢, 歳	-0.37	< 0.0001	-0.17	0.047

BNP; b-type natriuretic peptide, eGFR; estimated glomerular filtration rate, LVEF; left ventricular ejection fraction, E/e'; ratio of early diastolic filling pulsed wave doppler to early diastolic mitral annular tissue doppler velocity, LAVI; left atrial volume index, TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion

4. 考察

4.1. 本研究の特徴、新知見

本研究は、CHF 患者における CPET で測定された PWR の予後的意義を初めて評価した報告である。PWR の低下が CHF 患者の不良な臨床転帰と独立して関連しており、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の低下が PWR の低下と最も強く関連することが示され、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。

4.2. CHF 患者における運動耐容能の低下およびサルコペニアの関与

運動耐容能の低下は、疲労や呼吸困難を伴い身体活動の遂行能力が低下する状態と定義され、CHF の重要な徴候である。この症状は QoL の低下および不良な臨床転帰と関連する (Omote et al., 2022; Ishizaka et al., 2023)。心不全は、血行動態的観点から、身体の必要に応じた血液を心臓が十分に送り出す能力が低下する状態として定義される。この状態は、運動時に左心系の充満圧が上昇することで生じ (Omote et al., 2022)、CO 予備力の低下 (Abudiab et al., 2013)、末梢酸素受容能の低下 (Dhakal et al., 2015; Omote et al., 2022)、および肺血管拡張予備能の障害と関連する (Omote and Borlaug, 2022; Omote et al., 2022)。Dorfs らは、LVEF が保たれた心不全が疑われる患者において、PWR あたりの PCWP の上昇が全死亡リスクと関連することを報告している (Dorfs et al., 2014)。最近の研究では、原因不明の呼吸困難を有する被験者において、運動時の PCWP の上昇が不良な臨床転帰と関連することが報告されている

(Omote et al., 2022)。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、運動負荷試験で容易に測定することができるが、その予後的意義は十分に解明されていない。一方、CHF 患者の多くは、骨格筋量と身体機能の低下を特徴とするサルコペニアを伴っており、心不全の重症度や不良な臨床転帰と関連することが知られている (Konishi et al., 2021) (図 7)。

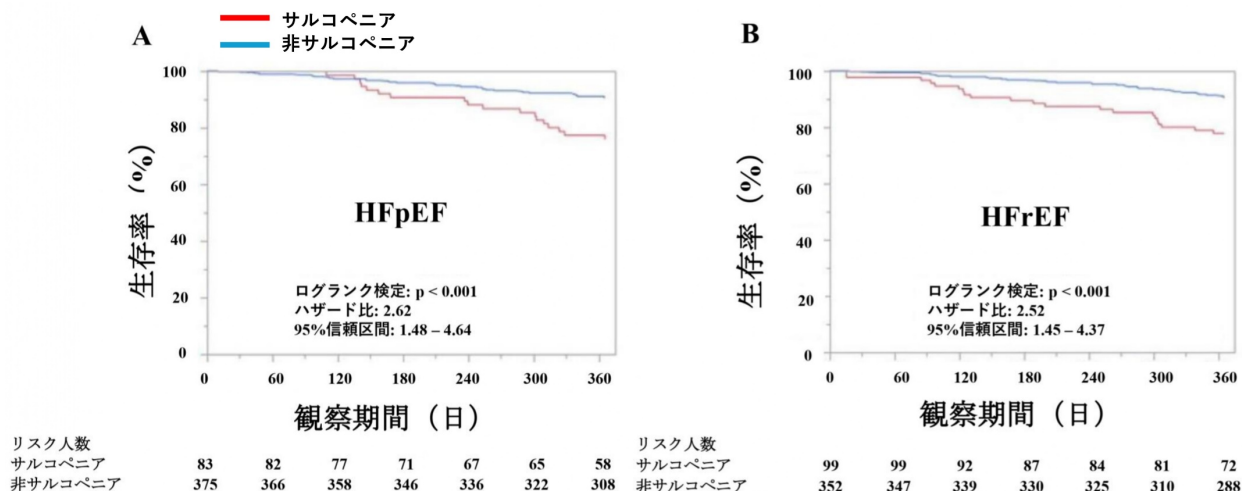


図7 HFpEF および HFrEF におけるサルコペニアの有無による Kaplan-Meier 生存曲線 (Konishi et al., 2021 より引用、改変)

HFpEF; heart failure with preserved ejection fraction, HFrEF; heart failure with reduced ejection fraction

本研究では、CHF 患者において、サルコペニアを反映する PWR が、運動時の血行動態に関わらず、共変量で調整後も不良な臨床転帰と独立して関連していることが示された。

4.3. CHF 患者における PWR を測定することの有用性

運動時の血行動態評価と呼気ガス分析を同時に行うことで、CHF 患者の運動耐容能を評価することが可能であるが (Borlaug et al., 2010; Obokata et al., 2017)、このような検査は患者負担が大きいことに加え、限られた施設でしか行うことができない。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によって簡便に測定することが可能である。本研究では、PWR は peak $\dot{V}O_2$ と強い相関を示した。CHF 患者において、peak $\dot{V}O_2$ は運動耐容能を評価するための強力な指標であり、特に心臓移植が検討される患者においては重要な予後予測因子として報告されている。したがって、PWR は CHF 患者の運動耐容能および予後予測指標として有用である可能性が示唆される。

4.4. CHF と貧血の関係

貧血は、CHF 患者に多く認められる合併症であり、症状の重症度や QoL の低下、さらには不良な臨床転帰と関連している (Anand and Gupta, 2018; Omote et al., 2020)。CHF

患者に併存する貧血の原因としては、吸収不良や出血、食欲不振による鉄欠乏、アンジオテンシン II の活性化やレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用によるエリスロポエチン合成と反応性の低下、サイトカインや慢性炎症、容量負荷など、複数の要因が関与している (Nakano et al., 2018; Nagai et al., 2016)。血液中の酸素含量は、ヘモグロビンに結合した酸素量および血液中に溶解した酸素量の合計で表されるが、血液に溶解した酸素量のごくわずかであり、ヘモグロビンが酸素運搬の主要な役割を担っている (Melamed et al., 2019)。したがって、貧血によるヘモグロビン濃度の低下は、組織への酸素供給量の低下に直結する。Fick の原理によれば、 $\dot{V}O_2$ は CO と組織における酸素の取り込み、すなわち動静脈酸素含量較差の積として表される。さらに、動静脈酸素含量較差は動脈血酸素含量と静脈血酸素含量の差で表されることから、貧血の存在下ではこの較差は低下する。CHF 患者は運動中の CO の低下や動静脈酸素含量較差の低下、またはその両方を示すことが報告されており (Omote et al., 2022)、したがって貧血は、CHF 患者における運動時の CO の低下に関わらず、運動耐容能の低下と関連している可能性がある。実際に、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いる (Ponikowski et al., 2020) (図 8)。今回の研究においても、血中ヘモグロビン濃度の低下が CPET で測定される PWR の低下と強く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。

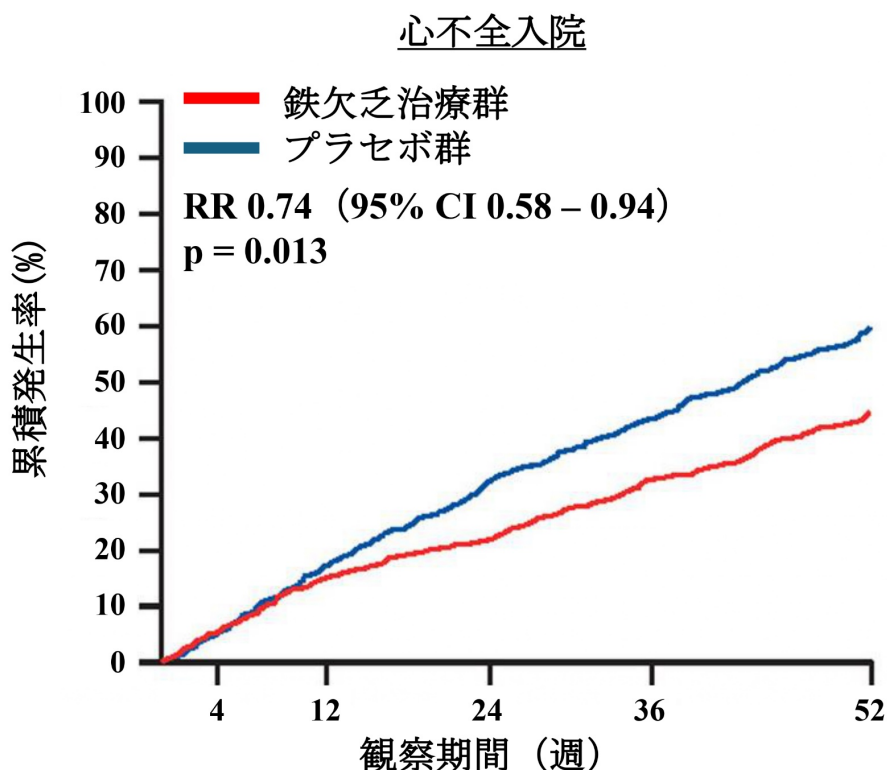


図8 鉄欠乏治療の有無と心不全入院の累積発生率 (Ponikowski et al., 2020 より引用、改変)

RR; relative risk, CI; confidence interval

4.5. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は単一施設からの比較的小規模なものであり、サンプルサイズが限られており、結果の一般化および陰性データにおける差異を検出するための統計的検出力が制限されている。そのため、より多くの症例を含む多施設共同の前向き研究が望まれる。第二に、本研究の解析対象になった患者は、大学病院で CPET を受けた患者であり、これにより選択バイアスが生じた可能性がある。第三に、観察研究から得られたデータであるため、運動能力との関連における因果関係を明確にすることはできない。第四に、研究対象患者は 2013 年から 2018 年の間に登録されたため、新規の心不全治療薬であるアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬や SGLT2 阻害薬の使用は限定的であった。最後に、本研究では CHF 患者における貧血に關与する鉄、エリスロポエチン、炎症マーカーに関するデータを有しておらず、貧血の種類などに関する詳細な検討が出来ていない。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- CPET で測定された PWR が、CHF 患者の不良な臨床転帰と独立して関連していることが示された。本知見は、PWR が CHF 患者の予後予測に有用な指標となる可能性を示唆している。
- 血中ヘモグロビン濃度が PWR と強く関連していることが示され、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。

新知見の意義

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。

今後の課題と研究展開

本研究は単一施設からのデータに基づいており、サンプルサイズも比較的小規模であった。そのため、得られた知見の一般化を図るために、より多くの症例を対象とした多施設共同の前向き研究が必要である。多数例の検討により、心不全の原因疾患や左室駆出率など患者の臨床的特徴に応じた PWR の予後リスク層別における重要性が明らかになることが期待される。また、本研究の対象期間から最新の心不全治療薬が使用された患者は限定的であったため、今後十分な症例数をより長期間追跡する必要があり、症例登録と追跡調査を継続する予定である。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 安斉俊久 教授に深く感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 循環病態内科学教室 永井利幸 准教授に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、心肺運動負荷試験に関する考察から解析にあたり御指導をいただきました北海道循環器病院 循環器内科 表和徳 先生、心エコー検査の施行から解析にあたり御指導をいただきました北海道大学 大学院医学研究院 循環病態内科学教室 石坂 傑 助教、心臓カテーテル検査から治療まで御指導をいただきました北海道大学大学院医学研究院 心不全低侵襲先進治療学分野 神谷 究 特任講師、北海道大学 大学院 医学研究院 循環病態内科学教室 佐藤琢真 客員研究員、多田篤司 客員研究員、小林雄太 客員研究員、水口賢史 客員研究員、北海道大学病院 循環器内科 竹中秀 助教、に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などは無い。

引用文献

Abudiab, M.M., Redfield, M.M., Melenovsky, V., Olson, T.P., Kass, D.A., Johnson, B.D., and Borlaug, B.A. (2013). Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 15, 776–785.

Anand, I.S., and Gupta, P. (2018). Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation* 138, 80–98.

Borlaug, B.A. (2014). Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* 78, 20–32.

Borlaug, B.A., Nishimura, R.A., Sorajja, P., Lam, C.S., and Redfield, M.M. (2010). Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 3, 588–595.

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

Dhakal, B.P., Malhotra, R., Murphy, R.M., Pappagianopoulos, P.P., Baggish, A.L., Weiner, R.B., Houstis, N.E., Eisman, A.S., Hough, S.S., and Lewis, G.D. (2015). Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail* 8, 286–294.

Dorfs, S., Zeh, W., Hochholzer, W., Jander, N., Kienzle, R.P., Pieske, B., and Neumann, F.J. (2014). Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 35, 3103–3112.

Ishizaka, S., Iwano, H., Tsujinaga, S., Murayama, M., Tsuneta, S., Aoyagi, H., Tamaki, Y., Motoi, K., Chiba, Y., Tanemura, A., et al. (2023). Determinants of exercise capacity in patients with heart failure without left ventricular hypertrophy. *J Cardiol* 81, 33–41.

Konishi, M., Kagiya, N., Kamiya, K., Saito, H., Saito, K., Ogasahara, Y., Maekawa, E., Misumi, T., Kitai, T., Iwata, K., et al. (2021). Impact of sarcopenia on prognosis in patients with

heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 28, 1022–1029.

Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T., et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 1–39.e14.

McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., et al. (2021). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42, 3599–3726.

Melamed, K.H., Santos, M., Oliveira, R.K.F., Urbina, M.F., Felsenstein, D., Opatowsky, A.R., Waxman, A.B., and Systrom, D.M. (2019). Unexplained exertional intolerance associated with impaired systemic oxygen extraction. *Eur J Appl Physiol* 119, 2375–2389.

Nagai, T., Nishimura, K., Honma, T., Higashiyama, A., Sugano, Y., Nakai, M., Honda, S., Iwakami, N., Okada, A., Kawakami, S., et al. (2016). Prognostic significance of endogenous erythropoietin in long-term outcome of patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 18, 803–813.

Nakano, H., Nagai, T., Sundaram, V., Nakai, M., Nishimura, K., Honda, Y., Honda, S., Iwakami, N., Sugano, Y., Asaumi, Y., et al. (2018). Impact of iron deficiency on long-term clinical outcomes of hospitalized patients with heart failure. *Int J Cardiol* 261, 114–118.

Obokata, M., Reddy, Y.N.V., Pislaru, S.V., Melenovsky, V., and Borlaug, B.A. (2017). Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 136, 6–19.

Omote, K., Hsu, S., and Borlaug, B.A. (2022). Hemodynamic assessment in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol Clin* 40, 459–472.

Omote, K., Nagai, T., Iwano, H., Tsujinaga, S., Kamiya, K., Aikawa, T., Konishi, T., Sato, T., Kato, Y., Komoriyama, H., et al. (2020). Left ventricular outflow tract velocity time integral in hospitalized heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 7, 167–175.

Omote, K., Sorimachi, H., Obokata, M., Reddy, Y.N.V., Verbrugge, F.H., Omar, M., DuBrock, H.M., Redfield, M.M., and Borlaug, B.A. (2022). Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: pathophysiologic implications. *Eur Heart J* 43, 3417–3431.

Omote, K., and Borlaug, B.A. (2022). Pulmonary vascular reserve with exercise in heart failure. *Eur Heart J* 43, 4516–4517.

Omote, K., Verbrugge, F.H., Sorimachi, H., Omar, M., Popovic, D., Obokata, M., Reddy, Y.N.V., and Borlaug, B.A. (2022). Central haemodynamic abnormalities and outcome in patients with unexplained dyspnoea. *Eur J Heart Fail* 25, 185–196.

Omote, K., Verbrugge, F.H., and Borlaug, B.A. (2022). Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and treatment strategies. *Annu Rev Med* 73, 321–337.

Ponikowski, P., Kirwan, B.A., Anker, S.D., McDonagh, T., Dorobantu, M., Drozd, J., Fabien, V., Filippatos, G., Göhring, U.M., Keren, A., et al. (2020). Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 396, 1895-1904.