

氏名	もりた ひでたか 森田 英剛		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第1988号		
学位授与の日付	令和5年3月16日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（課程博士）		
学位論文題目	Difference in Prognosis between Continuation and Discontinuation of A 5-Month Cardiac Rehabilitation Program in Outpatients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (収縮能の保たれた心不全患者における5か月間の心臓リハビリテーションプログラムの継続と中止の予後の違いについて)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	藤田 孝之
	(副査) 福岡大学	教授	植木 敏晴
	福岡大学	准教授	桑原 豪

内容の要旨

【目的】

心臓リハビリテーションは心不全患者の治療の一つとして必要不可欠の要素である。多くの臨床試験においても心臓リハビリテーションの介入が予後を改善することが多数報告されており、国内外の診療指針においてもその適応は重要視されている。しかしそのエビデンスのほとんどは心収縮能の低下した心不全（HFrEF heart failure with reduced left ventricular ejection fraction）患者を対象としたものに限られている。一方で心不全は心収縮能が低下した心不全だけではなく、収縮能が維持された心不全（HFpEF heart failure with preserved left ventricular ejection fraction）も存在する。これまでの報告では、HFpEF患者はHFrEF患者とほぼ同数存在し、かつその予後も同等である。HFrEF患者については心臓リハビリテーション含め各種薬剤による介入がその予後を改善するが、HFpEF患者では有効な介入方法の報告は少なく、心不全治療においてHFpEF患者への介入方法の検討が重要な課題である。近年になって、心臓リハビリテーションの介入が、HFpEF患者においても治療効果を有していると報告が出てきている中で、我々施設では、心臓リハビリテーションを導入したにも関わらず、さまざまな理由で中断してしまうケースを多数経験する。本研究では心臓リハビリテーションの継続や中断が与える予後への影響の違いについて、心不全患者をHFpEF群と非HFpEF群に分けて検討した。

【対象と方法】

本研究は2011年から2019年に福岡大学病院において外来での予定された5ヶ月間の心臓リハビリテーションを開始された心不全患者173人を対象とした単施設、後向きコホート研究である。対象患者のうち、心臓リハビリテーション開始時の左室駆出率(LVEF left ventricular ejection fraction)が50%以上をHFpEF群、50%以下を非HFpEF群に分けた。かつ両群で、5ヶ月間の心臓リハビリテーションを継続できた患者を継続群、中断した患者を中断群に分けて解析した。心臓リハビリテーション開始から5ヶ月までの臨床転帰を群間で比較した。主要評価項目は、全死亡と再入院によるイベントとした。心臓リハビリテーションの運動プログラムは、週に1~3回実施され、負荷の程度は心臓リハビリテーション開始前に測定された心肺運動負荷試験による嫌気性代謝閾値に基づき実施された。1回の運動プログラムは1時間で、まずウォームアップ運動を5分間行い、その後、エアロバイクまたはトレッドミルを用いて、規定の強度で30分間の運動を行い、25分間のクールダウンとストレッチを実施した。LVEFや併存疾患、投薬状況などの患者特性は心臓リハビリテーション開始時のベースラインで評価した。

【結果】

対象患者173人のうち、HFpEF群は84人、非HFpEF群は89人であった。ベースライン時の年齢は 66.6 ± 13.0 歳で、HFpEF群の平均年齢(70.0 ± 12.7 歳)は、非HFpEF群(63.7 ± 12.1 歳、 $p=0.001$)より高かった。また、HFpEF群では虚血性心疾患の割合が少なく、またRAS阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬、Ca拮抗薬の薬物介入の割合も少なかった。血漿BNP濃度はHFpEF群で有意に低かった。心肺運動負荷試験での各酸素摂取量はHFpEF群と非HFpEF群で差は認められなかった。心臓リハビリテーションの継続について、HFpEF群は41人(48.8%)、非HFpEF群では47人(52.8%)が継続でき、その継続率は両群で有意な差は認めなかった($p=0.65$)。主要評価項目である全死亡と再入院は、HFpEF群で16例(19.0%)、非HFpEF群で19例(21.3%)で発生したが、両群に有意な差はなかった($p=0.85$)。HFpEF群において、継続群と中断群の間にベースラインでの患者特性に有意な差はなかった。非HFpEF群においては、中断群に糖尿病罹患者が多かったが($p=0.02$)、その他に両群間で有意な差はなかった。平均追跡期間は、 136 ± 33 日で、全死亡3例(1.7%)、再入院32例(18.5%)が発生した。 Kaplan-Meier法を用いたログランク検定において、全患者を対象とした全死亡と再入院の発生は、継続群で有意に低かった($p<0.01$)。HFpEF群($p<0.001$)、非HFpEF群($p=0.01$)においても同様に継続群で有意に低かった。Cox回帰分析において、心臓リハビリテーションの継続を含む各種パラメータと全死亡と再入院の発生の関係について解析した所、HFpEF群では心臓リハビリテーションの継続のみが有意に関係していた($p=0.02$)。全患者および非HFpEF群でも、心臓リハビリテーションの継続は全死亡と再入院の発生に有意に関係しており($p<0.01$, $p=0.02$)、

全患者においては利尿薬の有無も有意な関係を認めた ($p=0.04$)。また、年齢、性別、BMI、虚血性心疾患の有無、薬剤で調整した多変量解析においても、HFpEF 群では心臓リハビリテーションの継続は全死亡と入院の発生に有意に関係していた ($p=0.02$)。全患者および非 HFpEF 群でも同様に調整したモデルにおいて、心臓リハビリテーションの継続は有意に関係しており ($p<0.01$, $p=0.04$)、全患者における利尿薬使用も同様であった ($p=0.03$)。

【結論】

5ヶ月間の心臓リハビリテーションの継続は、HFpEF 患者および非 HFpEF 患者両方において、全死亡と再入院の発生に関係しており、継続群は中断群と比較して有意にその発生が少なかった。また HFpEF、非 HFpEF 関わらず、心臓リハビリテーションの継続率に差はなく、非 HFpEF 群の糖尿病罹患患者を除いて、継続群と中断群の患者背景にも有意な差は認めなかった。各種パラメーターを調節した多変量解析においても心臓リハビリテーションの継続は HFpEF、非 HFpEF 問わず全死亡と入院の発生に関係していた。

審査の結果の要旨

本論文は、心不全の治療における心臓リハビリテーション（心リハ）の有効性について、未だエビデンスが少ない収縮能の維持された心不全（heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF）に対する有効性の検証に加え、心リハを開始したにも関わらず、途中で中断した患者群と、継続できた患者群の予後の比較も検証した結果を報告した論文である。心リハは、心不全患者の治療の一つとして有効で広く推奨されるものであるが、一つの問題点として、HFpEF に対する心リハの有効性のエビデンスが少ないことである。HFpEF 患者は、心不全患者の中で約半数を占め、また、収縮能の低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF）患者と同等に予後が悪く、心不全患者が増加している昨今、その予後改善が大きな課題となっている。また、福岡大学病院からの以前の報告でも、様々な心血管疾患を対象として心リハを開始したにも関わらず、継続できた患者が少なかったことも問題点として挙げられ、これらの問題点を検証すべく当研究は実施された。

研究方法は、2011年から2019年に福岡大学病院において外来での予定された5ヶ月間の心リハを開始された心不全患者173人を対象とした単施設、後向きコホート研究である。対象患者のうち、心リハ開始時の左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）が50%以上を HFpEF 群、50%以下を非 HFpEF 群に2分類した。さらに、それぞれの群

で5ヶ月間の心リハを継続できた患者を継続群、中断した患者を中断群に分けて解析した。心リハ開始から5ヶ月までの臨床転帰を群間で比較した。主要評価項目は、全死亡と再入院の発生とした。心リハの運動プログラムは、週に1~3回実施され、負荷の程度は、心リハ開始前に測定された心肺運動負荷試験による嫌気性代謝閾値に基づき実施された。1回の運動プログラムは1時間で、まずウォームアップ運動を5分間行い、その後、エアロバイクまたはトレッドミルを用いて、規定の強度で30分間の運動を行い、25分間のクールダウンとストレッチを実施した。患者特性は、LVEFや併存疾患、投薬状況などに関して心リハ開始時のベースラインで評価した。

結果は、対象患者173人のうち、HFpEF群は84人、非HFpEF群は89人であった。年齢は 66.6 ± 13.0 歳で、HFpEF群の平均年齢(70.0 ± 12.7 歳)は、非HFpEF群(63.7 ± 12.1 歳、 $p=0.001$)より高かった。また、HFpEF群では虚血性心疾患の割合が少なく、また心不全治療薬であるRAS阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬の薬物介入の割合も少なかった。血漿BNP濃度はHFpEF群で有意に低かった。心肺運動負荷試験での各酸素摂取量は、HFpEF群と非HFpEF群で有意差は認められなかった。心リハの継続について、HFpEF群は41人(48.8%)、非HFpEF群では47人(52.8%)が継続でき、その継続率は両群で有意な差は認めなかった($p=0.65$)。主要評価項目である全死亡と再入院は、HFpEF群で16例(19.0%)、非HFpEF群で19例(21.3%)で発生したが、両群に有意な差はなかった($p=0.85$)。HFpEF群において、継続群と中断群の間にベースラインでの患者特性に有意な差はなかった。全患者と非HFpEF群においては、中断群に糖尿病罹患者が多かったが($p=0.02$)、その他に両群間で有意差はなかった。平均追跡期間は、 136 ± 33 日で、全死亡3例(1.7%)、再入院32例(18.5%)が発生した。 Kaplan-Meier法を用いたログランク検定において、全患者およびHFpEF群、非HFpEF群全てにおいて、全死亡と再入院の発生は、継続群で有意に低かった($p < 0.01$, $p < 0.001$, $p=0.01$)。単変量Cox回帰分析において、HFpEF群では心リハの継続のみが全死亡と再入院の発生有意に関連していた(ハザード比(HR) 0.21 (95%信頼区間(95%CI) 0.06-0.74) $p=0.02$)。全患者および非HFpEF群でも、心リハの継続は全死亡と再入院の発生に有意に関連しており(HR 0.26 (95%CI 0.12-0.56) $p < 0.01$, HR 0.29 (95%CI 0.11-0.82) $p=0.02$)、全患者においては利尿薬の有無も有意な関連を認めた(HR 3.03 (95%CI 1.07-8.59) $p=0.04$)。また、年齢、性別、BMI、虚血性心疾患の有無、薬剤で調整した多変量Cox回帰分析においても、HFpEF群では心リハの継続は全死亡と入院の発生に有意に関連していた(HR 0.21 (95%CI 0.06-0.75) $p=0.02$)。全患者および非HFpEF群でも同様に調整したモデルにおいて、心リハの継続は有意に関連していた(HR 0.28 (95%CI 0.12-0.62) $p < 0.01$, HR 0.31 (95%CI 0.10-0.98) $p=0.04$)。

今回の研究では、今まで報告が少ないHFpEF患者に対しての心リハの有効性を示すことができた。かつ、心リハを開始したにも関わらず、中断した患者と比較したことにより、患者背景の偏りの少ない集団で解析ができた。この有効性の理由として、HFpEFは心血管の要因だけではなく、心臓外要因として、肺、腎疾患や加齢、肥満、高血圧や糖尿病などの併存疾患など、多面的な要因が絡み合っている。心リハは、心臓以外に対しても、

血圧や血管内皮機能、末梢血管、交感神経活性、腎機能などの改善、また四肢骨格筋への好影響も報告されており、このような心リハの多面的な効果が同じような多面的な要因で発症する HFpEF の転帰を改善した可能性として考えられた。また、中断群に糖尿病罹患患者が多かったが、糖尿病患者の治療中断に対して、患者および医療者双方への多面的な介入が治療中断を少なくした報告に触れ、心リハにおいても同様な多面的介入が継続を支援する可能性が考えられた。以上より、心リハの継続は HFpEF 含む心不全患者の予後の改善に寄与したと申請者は報告した。

1. 斬新さ

これまでの心リハの有効性の多くの報告は、心リハ実施と非実施の比較であり、群間でのバイアスが存在することが多かった。また、一部の報告では、このバイアスを少なくするために、傾向スコアマッチング法を使用した報告もあった。しかし、本研究は、心リハを開始し継続できた群と開始したにも関わらず中断した患者を比較したため、開始時点での患者背景に偏りが少ない状態で、その有効性を検証したことが斬新さに値する。また、それを比較的報告が少ない HFpEF 患者を含めることができた点も斬新である。

2. 重要性

わが国の心不全患者数は増加傾向であり、現在、およそ 120 万人と推定され、今後も 2040 年ごろまで増加の傾向は続く見通しである。また、予後も全がん 5 年生存率よりも悪い。この心不全のおよそ半数を占めるのが HFpEF であるが、この HFpEF は既存の心不全治療薬の有効性が示されておらず、その予後の改善が心不全診療にあたって大きな課題である。本研究では、この課題に関して、HFpEF 患者に対する心リハの有効性を示すことができた点が非常に重要である。

3. 研究方法の正確性

研究のデザインや評価項目など、福岡大学の倫理審査委員会で承認を得て実施された研究である。また各評価項目の評価法、定義においても、国際的な基準に準拠され、正確性は担保されている。統計学的評価も SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) が用いられ、解析手法も含め、結果の正確性も信頼できる。

4. 表現の明確さ

本研究の背景として、現在の社会が直面する心不全治療に対しての課題を明確にしており、それを課題とした研究の目的、方法へと詳細に表現されている。結果についても表や図も含めわかりやすく正確に記載されている。これら結果および過去の報告との比較、課題に対しての結果の評価など、十分に検討されており、端的に明確に記載されている。

5. 主な質疑応答

Q1: 本研究の新規性はどのあたりか。

A1: 本研究の新規性として、比較的少ないエビデンスしかなかった HFpEF 患者での心リハの有効性を示したことである。もう一つは、心リハの有無の比較ではなく、継続群と中断群の比較であることにより、開始時点での患者背景に偏りが少ない状態でその有効性を検証できたことである。

Q2: 本研究における申請者の貢献はどういったところか。

A2: 我々の施設では、以前より心リハのデータベースを持っており、申請者の貢献はその中か研究データを集積、解析し、その結果および結果からの考察を本論文にまとめ発表したところである。

Q3: 心リハの継続機関を 5 ヶ月とした理由は何か。

A3: 日本の保険適応として定められている回復期心臓リハビリテーションの期間が 150 日であり、その期間を基準に採用した。

Q4: 心不全のうち、HFpEF と非 HFpEF で心リハの負荷の差異や方法に違いはあるか。

A4: 心不全の形態によって、心リハの内容が変わることはない。各個人のリハビリの負荷基準は、心肺運動負荷試験による嫌気性代謝閾値から決定しているが、今回の HFpEF 患者と非 HFpEF 患者の群間で嫌気性代謝閾値の酸素摂取量に有意な差はなかったため、負荷量にも差はなかったと想定される。

Q5: 中断した患者の中に、再開した患者はいたか。また今回の結果からは中断は予後に影響するが、許容されうる中断期間はあるといえるか。

A5: 今回の研究では、中断した患者が再開したことの評価はできていない。また、許容される再開の目安も今回の研究では答えできないが、別の報告において、3 ヶ月間の心リハの中断にて筋量の減少やバランス能力の低下が有意であったことを踏まえると、少なくとも 3 ヶ月では中断の影響が出ることが考えられる。

Q6: 心リハを中断しないようにする患者教育について工夫すべき点はあるか。

A6: 今回、糖尿病罹患患者で心リハの中断が多かったことから、糖尿病患者の治療中断を阻止すべく研究された報告 (J-D0IT2 試験) について考察で触れた。それによると、患者自身への教育、指導だけではなく、医療機関、医師への治療状況や経過、最新情報のフィードバックも、治療継続へ導く要素であることが報告されており、この心リハにおいても同じように患者教育だけではなく、担当医やスタッフとも心リハの状況を共有することも必要である。

Q7: 今回の心リハのプロトコールは有酸素運動が中心であるが、筋力トレーニングは有効か。

A7: 以前は、心拍数や血圧の上昇が懸念されていた筋力トレーニングであるが、近年では心リハの場面でも導入が進んでいる。特に、高齢者において、筋力不足により至適な有酸素運動すらできないケースでは、能力に応じた筋力トレーニングを並行することも多い。しかし、筋力トレーニングのエビデンスはまだ少ないことが現状である。

Q8: 主要評価項目である死亡や再入院の原因は何か。心血管疾患が多くを占めるのか。

A8: 実際には、心血管疾患以外の原因も含まれている。全死亡と再入院が発生した 35 例のうち、20 例が心血管疾患関連、15 例は非心血管疾患関連であった。非心血管疾患としては悪性腫瘍、膠原病、腎疾患など他の疾患が含まれたが、HFpEF 群、非 HFpEF 群での群間での差は検出されなかった。全死亡と再入院について心血管疾患のみを対象とした解析も追加したが、心血管疾患のみでは、その発生数が少ないため、今回の対象だけでは心リハの有効性までは検出できなかった。今後の研究では、心血管疾患関連のみを対象としたイベントで心リハの有効性を検出できるよう、対象患者や追跡期間を再検討する。

Q9: HFpEF での心リハのエビデンスが少ないとのことだが、今の時点では、他の報告ではどのようなものがあるか。

A9: HFpEF における心リハのエビデンス、報告として、心肺負荷試験の結果が改善した報告がある。また予後に関係する報告として、考察にもあげたが、心リハ有り、無しでのコホート研究がある。今回の研究と同様に、心リハ有り群の予後が良好であったが、解析方法としては傾向スコアマッチング法を用いたものである。

Q10: 心リハを中断した患者については、実際に中断した原因、理由についてはどうか。

A10: 85 人の中断患者のうち 52 人は中断の理由が判明したが、33 人は不明であった。また、判明した中でも、3 人のフレイルが存在したが、理由不明者の中にこのフレイルに当てはまる患者が含まれる可能性もある。今回の患者背景での評価はしていないが、中断群にフレイルなど中断の原因となるバイアスが存在していた可能性については否定できない。この点については、今回の研究の限界としても、論文内にも記載した。

Q11: 心リハを継続することで、その継続中に心不全の増悪に気づけ、対処できた症例はあるか。

A11: 実際のデータとして集計できているわけではないが、その点は心リハを継続するメリットとして重要な部分であると考え。心リハでは、外来での診察室では把握しにくい、運動機能の変化がわかるだけでなく、薬剤師や心理士、栄養士など他職種が介入するため、その服薬状況や心理環境、家庭環境の把握において重要である。

Q12: 今回の対象である心リハを開始した患者は、1度入院した患者か。

A12: ほとんどが入院し、退院した後の回復期リハビリテーションとして開始した患者である。しかし、一部は外来加療のみで回復期に移行できた症例も存在する。

Q13: 初めはEFが悪くて心不全を発症したが、その後治療によりEFが改善した症例についてはどうか。

A13: 今回は心リハ開始時をベースラインとしているため、EFが改善した症例としてHFpEF群に入るケースもある。

Q14: 対象患者の中で、心リハを開始した時点で、心不全が良くなってきているとか、悪くなってきているとか、その違いはベースライン時点で差はあるか。

A14: 今回はベースラインとして心リハ開始時のみしか評価ができていないため、心リハ開始前からの状態や、開始後の状態については評価ができないので、心リハ開始時での改善傾向または増悪傾向の判定はできなかった。

Q15: 多変量解析において、調整因子として5つ組み入れた理由は何か。また、高血圧が含まれない理由はあるか。

A15: 年齢や性別、BMIの一般的なHFpEF発症のリスクとなるものに加え、今回はHFpEFと非HFpEFで差のあった虚血性心疾患と薬剤を調節項目として含めた。また高血圧はHFpEF、非HFpEF群間で有意差はなかったため、多変量解析での調整には含めなかった。今後の研究では、傾向スコアマッチング法での検討や、解析因子を全て投入して多変量解析での検討を予定する。

Q16: 全体を通して、心リハが予後改善に寄与した理由について、印象はどうか。

A16: 一つは、運動療法が心血管に与える影響と考えるが、もう一つには、心リハに比較的頻回に通院し、また、薬剤師、栄養士など他職種の介入を受けることにより異常を早く検知でき、増悪の原因になるような問題を早期から改善できることにあると考える。

Q17: 今回の研究から、実臨床にどのように落とし込むか。

A17: 今回の研究からHFpEFにおいても心リハの有効性が確認できたので、HFpEF患者に積極的に心リハを導入すべきである。しかし、実際にはHFpEF患者含め心不全患者全体としても心リハ導入が少ないので、まずはその導入を増やすこと、さらには今回のようにいかに継続してもらえるかを、患者との関係性や教育に気をつけて取り組む必要がある。

本論文は、心不全の治療における心リハの有効性について、心リハを開始したにも関わらず、途中で中断してしまった患者群と、継続できた患者群の予後の比較を検証し、また未だ報告の少ない収縮能の維持された心不全患者も対象に含め、心リハの継続が全死亡と

再入院の発生を有意に減少させた事を初めて報告した論文である。心不全診療における重要課題を研究目的とし、研究内容や解析においても正確で、結果を踏まえ十分に考察されており、学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。