

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：74314

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17704

研究課題名(和文)非侵襲的陽圧換気併用による収縮能の保たれた心不全の運動耐容能改善に関する研究

研究課題名(英文) Research on improvement of exercise tolerance in patients with heart failure with preserved ejection fraction by combined non-invasive intermittent positive pressure ventilation

研究代表者

上坂 建太 (Kamisaka, Kenta)

公益財団法人田附興風会・医学研究所 保健・健康研究部・研究員

研究者番号：40814207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：心不全患者の高齢化に伴い、収縮能が保たれた心不全(HFpEF)患者が増加している。HFpEF患者の運動耐容能低下は、退院後の予後不良因子である。本研究は、非侵襲的間欠的陽圧換気療法(NIPPV)併用下における運動療法により、運動耐容能低下改善効果を検討する予定であった。しかし、COVID-19流行によりNIPPV使用が困難となった。そこで、HFpEF患者の退院後の予後不良因子を検討することを目的とし、HFpEF患者対象とした前向きコホート研究のサブ解析を行った。その結果、退院後の体重減少がHFpEF患者の予後不良因子となることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の当初の目的とした収縮能が保たれた心不全患者(HFpEF)に対して、非侵襲的間欠的陽圧換気療法で呼吸をサポートすることによる運動耐容能改善効果は明らかとはならなかった。しかし、高齢かつ併存疾患を多く有するHFpEF患者において、退院後の体重減少が新たな予後因子として明らかとなった。このことは、HFpEF患者の退院後の予後悪化を防ぐための新たな方策を開発する上で重要であると考えられる。今後、HFpEF患者の予後を改善させるための包括的な介入方策の立案が必要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Heart failure patients with preserved ejection fraction (HFpEF) are increasing as the population ages. Lower exercise tolerance in patients with HFpEF is a poor prognostic factor after discharge from the hospital. This study was planned to examine the effect of exercise therapy in combination with noninvasive intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) on improving exercise tolerance. However, use of NIPPV became difficult due to the COVID-19 epidemic. Therefore, we conducted a subanalysis of a prospective cohort study of patients with HFpEF to examine the poor prognostic factors after discharge from the hospital. We found that post-discharge weight loss is a poor prognostic factor for patients with HFpEF.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：収縮能が保たれた心不全 体重減少 予後

1. 研究開始当初の背景

収縮能が保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF) は、近年の心不全患者の高齢化を背景に増加傾向にある。HFpEF は収縮が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction ; HFrEF) と異なり、左室駆出率が保持されかつ左室拡大を認めないが、高齢化に伴う左室肥大によって左室拡張不全が生じることが特徴である。そして HFpEF 患者は高齢であることから高血圧を合併していることが多く、拡張不全に血圧上昇が生じることで心不全の増悪を生じやすいことが臨床的問題となっている。HFrEF 患者の運動耐容能低下は、左室駆出率 (left ventricular ejection rate ; LVEF) と並んで強力な予後規定因子であるが、HFpEF 患者においても運動耐容能は低下しており、HFrEF 患者と並んで生命予後は不良である。HFpEF 患者は軽労作でも静脈還流が増加し、左室拡大しきれないため容易に左室拡張期圧が上昇し、左房圧や肺静脈圧が上昇することで肺うっ血を生じ、息切れが生じやすい。つまり、運動耐容能改善を目的とした運動療法を行う時、息切れの軽減を図ることが重要となる。

心原性肺水腫に対する治療では、非侵襲的間欠的陽圧換気療法 (non-invasive intermittent positive pressure ventilation : NIPPV) を用いることが、本邦のガイドラインにおいても Level 、class A に位置付けられている。NIPPV による心原性肺水腫の改善機序は、前負荷・後負荷を減少させ、心拍出量を増加、左室拡張末期圧を低下させることである。したがって、HFpEF 患者の運動中の肺うっ血に対して、NIPPV が効果的に作用する可能性がある。HFpEF 患者に対する夜間就眠中の NIPPV 使用による運動耐容能改善効果 (Yoshihisa A, et al. Eur J Heart Fail. 2013) が報告されていることから、労作時の呼吸困難感に対しても NIPPV が効果的に作用する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、HFpEF 患者に対する NIPPV 併用した運動による運動中の呼吸困難感改善効果を明らかにすることとした。2018 年より HFpEF 患者の特性調査を開始し、実験系を検討し、対象者の取り込みを予定した。しかし、2016 年に報告された SERVE-HF 研究より、「心不全症例における ASV 適正使用に関するステートメント (第 2 報)」が一般社団法人日本循環器学会・一般社団法人日本心不全学会より発表され、急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版) においては、心不全入院患者に対するうっ血に基づく症状軽減を目的とした ASV の使用が推奨 Class a とされた。このような臨床背景の中、本研究に対する同意取得が困難な状況が続き、研究対象の取り込みが進まなくなった。さらに、2020 年より COVID-19 の流行により NIPPV を用いることができず、研究継続が困難となった。

このような状況の中で、HFpEF 患者は併存新患を多く有することから、運動耐容能低下だけでなく多くの予後不良因子が調査されている。心不全における体重減少 (WL) は、心臓悪液質の主兆候であり、病態進行の高感度な指標として認識されている。WL と予後不良との関連は、主に左室収縮能が低下した心不全 (HFrEF) 患者において報告されている。このことから、HFpEF 患者において WL と予後との関連を明らかにすることを目的とした調査を実施した。

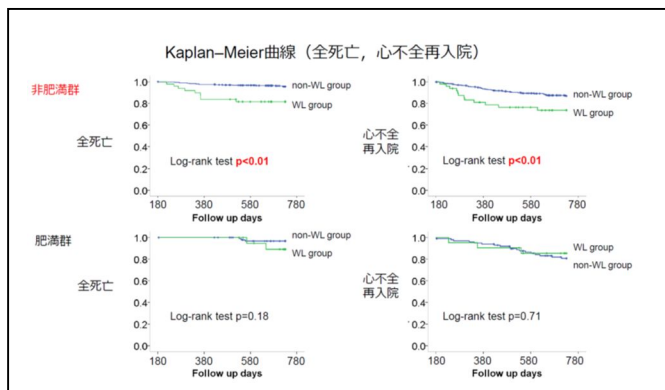
3. 研究の方法

Friedらの phenotype model を用いた評価指標によるフレイル評価と予後との関連を研究する大規模前向きコホート研究 (Flagship 研究) のサブ解析を実施した。LAGSHIP 研究登録患者より抽出された HFpEF 患者 573 例を対象とした。WL の定義は、退院時より退院後 6 カ月時点で 5%以上とし、退院後 6 カ月以降 2 年間の全死亡、心不全再入院を主要アウトカムとした。退院時の患者背景因子、血液検査データ、心エコー所見、処方薬剤、身体機能を評価し、自記式にて生活機能や食欲低下の調査も行った。

4. 研究成果

1) 非肥満群および肥満群における退院後の体重減少と予後との関連

BMI が 25kg/m² 未満の非肥満群において、WL は予後不良と関連した (全死亡ハザード比: 5.12, 心不全再入院ハザード比: 2.63)。肥満患者ではアウトカム発症者が少なかった。非肥満群の WL は、過去の心不全入院歴や BNP/NT-pro BNP 高値といった病態因子が関連しており、肥満群の WL は MRA やループ利尿薬、抗バゾプレッシン薬の利尿薬と関連した。

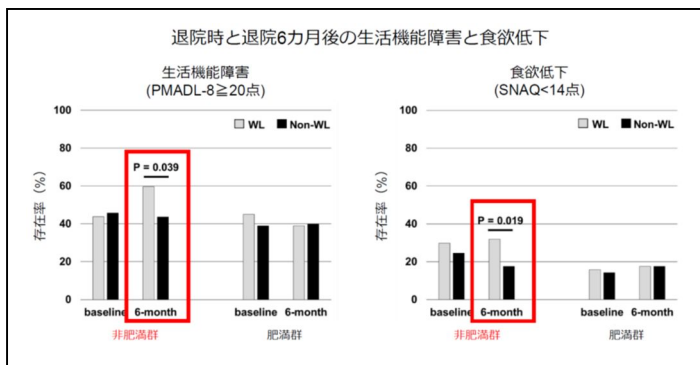


全死亡および心不全再入院に対するWLのハザード比

	全対象者		非肥満群	
	non-WL	WL	non-WL	WL
対象者 (人)	503	70	403	49
Person-years of follow-up	957.9	124	768	84.2
全死亡 (人)	20	11	17	9
Incidence rate/1000 person-years	20.9	88.7	22.1	106.9
HR in the crude model	1	4.30 (2.06-8.99)	1	4.85 (2.15-10.61)
HR in the adjusted model 1 #1	1	4.07 (1.94-8.54)	1	4.35 (1.89-9.95)
HR in the adjusted model 2 #2,3	1	3.44 (1.61-7.35)	1	5.12 (2.08-12.5)
#1: adjusted for 年齢, 性別				
#2: adjusted for 年齢, 性別, 過去の心不全入院歴あり, 低アルブミン, 腎力低下 (全対象者)				
#3: adjusted for 年齢, 性別, 過去の心不全入院歴あり, 不整脈, 腎力低下 (non-obesity patients)				
心不全再入院				
	non-WL	WL	non-WL	WL
対象者 (人)	503	70	403	49
Person-years of follow-up	909.4	112.3	730.5	75
心不全再入院 (人)	69	15	51	12
Incidence rate/1000 person-years	75.9	133.5	69.8	159.9
HR in the crude model	1	1.82 (1.03-3.17)	1	2.37 (1.26-4.44)
HR in the adjusted model 1 #1	1	1.80 (1.02-3.15)	1	2.36 (1.24-4.45)
HR in the adjusted model 2 #4,5	1	1.90 (1.05-3.43)	1	2.63 (1.38-5.01)
#4: adjusted for 年齢, 性別, 循環性心疾患, NYHA Ⅲ, IV, loop diuretics, oral inotropic agent, 低アルブミン, 腎力低下, 通常歩行速度 (全対象者)				
#5: adjusted for 年齢, 性別, 循環性心疾患, oral inotropic agent, 腎力低下, 通常歩行速度 (non-obesity patients)				

2) 退院後の体重減少の有無における生活機能障害および食欲低下の関連

非肥満群の退院後6か月時点において、WL群で生活機能障害や食欲低下を呈する割合が多かったことが明らかとなった。このことは、非肥満患者のWLには悪液質が関連しており、退院後のフレイル悪化によって予後不良となった可能性があることが明らかとなった。そして、WLは退院後の重要なモニタリング指標となることから、退院後の疾病管理を含めた体重管理が重要となるものと考えられた。一方で肥満患者のWLは、予後と関連しなかったことから、利尿薬による適正な水分管理を反映していた可能性が明らかとなった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 上坂建太, 吉田都, 辻本実奈美, 本田憲胤, 金川久美子, 岡田麻佑, 牧山由美, 板原夢, 中根英策, 東本有司, 猪子森明	4. 巻 25
2. 論文標題 入院期心不全患者に対する集団疾病管理指導による心不全再入院予防効果の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 心臓リハビリテーション	6. 最初と最後の頁 194-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamisaka K, Kamiya K, Iwatsu K, Iritani N, Imoto S, Adachi T, Iida Y, Yamada S; FLAGSHIP collaborators.	4. 巻 8
2. 論文標題 Impact of weight loss in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the FLAGSHIP study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 5293-5303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 上坂建太, 岩津弘太郎, 入谷直樹, 飯田有輝, 井本晶太, 神谷訓康, 足立拓史, 山田純生
2. 発表標題 心不全の退院後体重減少は、HFpEFとHFrEFで関連因子が異なる: FLAGSHIP Studyからの報告
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 K. Kamisaka, K. Kamiya, K. Iwatsu, N Iritani, Y. Iida, T. Adachi, S. Yamada
2. 発表標題 Weight loss early after discharge predicts the risk of rehospitalization in non-obese patients with heart failure preserved ejection fraction
3. 学会等名 ESC congress2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 上坂建太、吉田都、本田憲胤、大洞佳代子、中根英策、猪子森明
2. 発表標題 質の高い運動療法を行うための理学療法士の工夫
3. 学会等名 第5回心臓リハビリテーション学会近畿支部地方会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上坂建太、吉田都、辻本実奈美、中根英策、猪子森明
2. 発表標題 高齢心不全患者の入院後早期における自立した椅子立ち上がり動作は退院時運動能力の独立した予測因子となる
3. 学会等名 第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上坂建太、吉田都、辻本実奈美、富謙伸、甲斐太陽、則政里沙、小出沙紀、本田憲胤、東本有司、中根英策、猪子森明
2. 発表標題 高齢心不全患者の退院時要介護度における対象者特性の実態
3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上坂建太、北彩也香、久津輪正流、河野風花、辻本実奈美、鶴本一寿、徳元翔子、中上和洋、野村知里、村司憲三朗、吉田都、本田憲胤、大洞佳代子、中根英策、平間大介、羽生道弥
2. 発表標題 心臓血管外科患者に対する術後高頻度リハビリテーションは離床を促進し入院日数を短縮する
3. 学会等名 第5回日本循環器理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上坂建太, 神谷訓康, 岩津弘太郎, 入谷直樹, 井本晶太, 足立拓史, 飯田有輝, 山田純生
2. 発表標題 左室収縮能が保たれた心不全患者における体重減少と予後
3. 学会等名 第58回日本臨床生理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 上坂 建太、高橋 哲也、伊東 春樹、百村 伸一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 312
3. 書名 わかる!できる!心臓リハビリテーションQ&A	

1. 著者名 上坂 建太、高橋 哲也	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ヒューマン・プレス	5. 総ページ数 262
3. 書名 心臓血管外科リハビリテーション : ゴールド・スタンダード : 学び、身につけ、実践へ!!	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------