

入院期高齢心不全患者における Geriatric Nutritional Risk

Index が退院 1 年後のアウトカムに与える影響

学位申請者

山口大学大学院医学系研究科博士後期課程

保健学専攻 生体情報検査学領域

三浦 正和

## 目次

目次	2
第 I 章 序論	
1. 背景	4
2. 目的と意義	6
第 II 章 対象と方法	
1. 研究デザイン	7
2. 対象者	7
3. 評価項目	
3-1 退院時栄養状態, 身体機能, ADL 動作能力の評価方法	7
3-2 患者背景	8
3-3 既往歴	8
3-4 退院時服薬	8
3-5 経胸壁心臓超音波エコーデータ	8
3-6 退院時運動機能	8
3-7 採血値	9
3-8 アウトカムとアウトカムの測定方法	9
4. 統計解析方法	9
5. 倫理的配慮	10
第 III 章 結果	
1. 対象患者	11
2. 退院 1 年後のイベント発生数と予後規定因子	13
3. GNRI のカットオフ値 87.6 で分類した心不全患者の臨床的特徴	17
4. 予後を予測するリスクスコアモデルの比較	19
5. GNRI, SPPB, BI の関連	21
第 IV 章 考察	
1. 高齢心不全患者における予後規定因子	23
2. GNRI のカットオフ値 87.6 で分類した心不全患者の臨床的特徴	24
3. GNRI と SPPB, BI との関連	24
4. 高齢心不全患者に対する包括的心臓リハビリテーションとしての栄養状態, 身体機能改善に向けた介入方法の検証	25
5. 研究の限界	26
6. 今後の展望	27
第 V 章 結論	
1. 結論	28
2. 謝辞	28

参考文献 . . . . . 29

## 第 I 章 序論

### 1. 背景

近年、脳卒中と心血管疾患を合わせた循環器病の死亡率は上昇傾向にあり悪性新生物の死亡率に近い値まで上昇している。この状況を背景として心脳血管病の予防、健康長寿延伸を達成するために2016年に日本循環器学会と日本脳卒中学会が共同して「脳卒中と循環器病克服5ヶ年計画」を策定した。さらに、2018年12月には「循環器病対策推進基本法」により循環器病の予防や正しい知識の普及啓発、保健、医療及び福祉に係るサービスの提供体制の充実、循環器病の研究推進に取り組むことが制定された。2040年までに3年以上の健康寿命の延伸、年齢調整死亡率の減少を掲げ、リハビリテーション領域においても、急性期から維持期にかけてシームレスなリハビリテーションの提供体制の構築、リハビリテーションの方法に資する研究開発を推進することも言及されており、循環器病に対する介入の必要性が認識されている。

心疾患の中でも最も患者数が多い疾患は心不全である。循環器疾患診療実態調査報告書 (The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases : 以下, JROAD) (2021年度実施・公表) によると、心不全入院患者数・死亡数 (入院中) は、新型コロナウイルスの影響により2021年は減少傾向に転じたものの依然高水準で推移している。心不全患者の予後に関しては、本邦における慢性心不全患者を対象とした多施設登録研究である Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)<sup>1)</sup>では1年死亡率は7.3%、退院後6ヶ月以内の心不全の急性増悪による再入院率は27%、1年以内は35%、Chronic Heart Failure Analysis and Registry in Tohoku Registry (以下, CHART)-1<sup>2)</sup>では3年以内の心不全増悪による入院率は30%と報告されている。一方、より高齢な Heart Failure with preserved Ejection Fraction (以下, HFpEF) 患者が参入した CHART-2<sup>3)</sup>の1年以内の死亡率は17%となり CHART-1 の25%から低下し、本邦における心不全患者の予後改善が伺える。しかし、心不全は悪性腫瘍と同程度に予後が悪い疾患であるが世間一般的には認識が低い。また、心不全患者における予後規定因子は高齢、低体重、高尿酸血症、貧血、慢性腎臓病など多数報告されている<sup>4)</sup>。さらに、CHART-1 においては、心筋虚血、不整脈、喘息、呼吸器疾患等の医学的要因と、身体・精神的ストレス、過活動、内服忘れ、塩分制限の不徹底等、セルフケアを含めた患者側の要因も列挙されている<sup>5)</sup>。医学的因子については医師による介入が行われ、患者側因子については、コメディカルスタッフがセルフケアの指導を実施することにより患者の予後改善に寄与している<sup>6)</sup>。さらに、心不全に対する確立された薬物療法は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬<sup>7, 8)</sup>、β遮断薬<sup>9, 10)</sup>、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬<sup>11, 12)</sup>などがある。左室駆出率が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction; 以下, HFrEF) 患者、一部 HFpEF 患者においてアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; 以下, ARNI)<sup>13, 14)</sup>、If チャネル阻害薬、HCN チャネル遮断薬<sup>15, 16)</sup>、sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2 阻害薬)<sup>17, 18)</sup>が新規心不全治療薬として予後改善に寄

与している。一方、非薬物療法として、経皮的僧帽弁接合不全修復<sup>19)</sup>、経カテーテル的大動脈弁置換術<sup>20, 21)</sup>、循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (Impella®)<sup>22, 23)</sup>が我が国でも承認され開胸術不適応または重症心不全患者に対し治療が実施されている。しかし、これらの先進的な治療が全国あらゆる施設で実施されるわけではなく、運動療法、薬物療法、栄養療法、心不全管理を含めたコメディカルスタッフの果たす役割は大きいと考える。

特に山口県は高齢化が進行している。近年、高齢者においては身体、精神・心理的、社会的要因で構成され脆弱性を示すフレイル<sup>24)</sup>、加齢、原疾患、低栄養、食欲低下、低活動量から筋力、筋量の減少を示すサルコペニア<sup>25)</sup>を有する高齢者が多数存在する。心不全患者において、約40%がフレイルに罹患し予後不良とも関連する<sup>26)</sup>。さらに、サルコペニアも心不全患者の20-50%に合併しており<sup>27, 28)</sup>、心不全患者におけるサルコペニアの合併も予後不良と関連することが報告されている<sup>29)</sup>。我々の報告においても、僧帽弁閉鎖不全症を併存した高齢心不全患者における低栄養、フレイルは退院6ヶ月以内の予後不良と関連することを明らかにしており<sup>30)</sup>、高齢心不全患者の予後を検討するにあたり栄養状態、フレイル、サルコペニアの評価は必須であると考ええる。

心不全患者の栄養指標として、血清アルブミン値やBody Mass Index (以下、BMI) は全死亡、心臓死の予後指標として重要である<sup>4, 31-33)</sup>。さらに、血清アルブミン値と体重を組み合わせた栄養指標であるGeriatric Nutritional Risk Index (以下、GNRI) は心不全患者の栄養状態を反映する評価法として広く使用され全死亡と関連することが分かっている<sup>34, 35)</sup>。また、GNRIにおける予後不良を規定するカットオフ値は92に設定されている<sup>35)</sup>。高齢心不全患者におけるGNRIと予後の関連についてはコンセンサスが得られており、栄養状態を評価することは予後を予測する上で重要である。

さらに、心血管系疾患を有する高齢者の身体機能評価として、short physical performance battery (SPPB) は下肢の評価指標として有用性がある<sup>36)</sup>。SPPBの1点の変化は下肢機能の有意な変化を反映しており<sup>37)</sup>、心臓リハビリテーション介入における効果を検証するための優れた指標である。また、SPPBを使用して身体的フレイルが評価可能であり<sup>38)</sup>、フレイルは心不全患者の再入院や死亡に導くため、身体機能の変化のみならず予後も決定する重要な因子として汎用性が高い<sup>39, 40)</sup>。また、日常生活動作 (activity of daily living; 以下、ADL) 能力も動作能力のパラメーターとして評価されることが多い。リハビリテーション領域において広く使用されているADL能力の評価法としてBarthel index (以下、BI) がある。JROADによると、BIは心不全患者における入院中の死亡を予測する因子として報告されている<sup>41)</sup>。このように、筋力、バランス能力、歩行速度から構成されるSPPBに代表される機能的指標と同様にADL能力も重要な予後規定因子となっている。近年では、心不全診療における心臓リハビリテーションの有用性は多数報告されており<sup>42, 43)</sup>、本邦、欧米の心不全ガイドラインでも明記されている<sup>44, 45)</sup>。

## 2. 目的と意義

フレイル、サルコペニアは低栄養と関連していることから、栄養状態と身体機能には密接な関係があることが推測される。しかし、高齢心不全患者はフレイルに起因する低身体機能<sup>39, 46)</sup>、活動制限を来す整形外科疾患を併存している割合が高く、ガイドラインに準じた運動療法を提供できないことが多い<sup>47)</sup>。つまり、心不全患者に対する栄養学的介入は臨床的に重要であることが予測される。これまでに、心不全患者における予後規定因子として、栄養状態、身体機能、ADL能力のどの因子が最も優れた予後指標であるか明確にした報告はない。そこで、本研究では、心臓リハビリテーションに関連性が高い因子である栄養指標、身体機能、ADL動作能力を退院前に評価し、高齢心不全診療を行う地域においてどの臨床指標が最も予後予測精度が高いか明確にすることを目的とし本研究を行った。

## 第II章 対象と方法

### 1. 研究デザイン

研究デザインは後ろ向きコホート研究とした。

### 2. 対象

2016年1月1日から2022年1月31日までに山口県立総合医療センターを受診し非代償性心不全の診断で入院した65歳以上の患者1,078例を対象とした。除外基準は、入院中の死亡、退院時身体機能評価なし、追跡不能患者とし、転帰は不問とした。図1に対象患者のフローチャートを示す。1,078例中、239例が除外基準を満たした。入院中死亡77例、身体機能評価なし104例、追跡不能は58例であった。

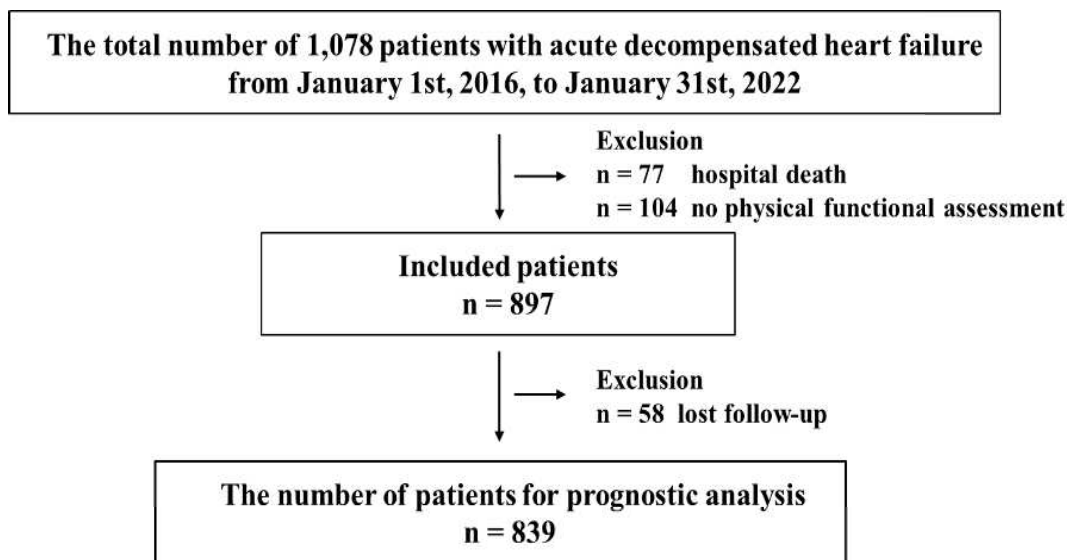


図1. 患者選択のフローチャート

### 3. 評価項目

#### 3-1. 退院時栄養状態、身体機能、ADL 動作能力の評価方法

栄養指標は、体重と血清アルブミン値より算出するGNRI<sup>34)</sup>を用いて評価した。GNRIは栄養状態を簡便に評価できる指標であり予後予測能に優れる<sup>35)</sup>。算出式は $14.89 \times \text{血清アルブミン値 (g/dl)} + 41.7 \times (\text{現体重}/\text{標準体重})$ で算出した。SPPB<sup>36)</sup>は静止状態でのバランステスト（閉脚立位、セミタンデム立位、タンデム立位の順で各10秒間保持し実施困難となった項目で評価終了、得点は実施困難:0点、閉脚まで可能:1点、セミタンデムまで可能:2点、タンデム立位3秒から10秒以下:3点、タンデム立位10秒以上可能:4点）、歩行テスト（4m通常歩行時間を2回測定し速い値を採用、実施困難:0点、8.71秒以上:1点、6.21から8.70秒:2点、4.82から6.21秒:3点、4.82秒未満:4点）、椅子立ち上がりテスト（腕を組んだままで“できる限り早く”椅子からの起立、着座を5回繰り返し、実施困難:0点、

16.70 秒以上:1 点, 13.70 から 16.69 秒:2 点, 11.20 から 13.69 秒:3 点, 11.20 秒未満:4 点)の 3 種目, 12 点満点で評価を行った. 得点が高い程下肢身体機能が高いことを示す. BI は食事・移乗・整容・トイレ・入浴・歩行(移動)・階段昇降・更衣・排便・排尿の全 10 項目を自立・一部介助・全介助(0~15 点)で採点し最も ADL 能力が高い状態を 100 点, 最も ADL 能力が低い状態を 0 点で示す. GNRI は退院時の体重, 退院直近の血清アルブミン値を使用して評価し, SPPB と BI は退院 5 日前から退院前日に評価した値を使用した.

### 3-2. 患者背景

患者背景因子として, 年齢, 性別, 退院時 BMI, 世帯構成(独居, 同居等), 入院日数, 転帰(自宅, 転院を含めた自宅以外), 介護保険認定の有無, 心不全入院歴, 入院時 New York Heart Association (NYHA), 心不全の基礎疾患として虚血, 弁膜症, 心筋症, 高血圧, 不整脈(心房細動, 完全房室ブロック), その他(腎不全, 貧血), 不明に分類して診療録より調査した.

### 3-3. 既往歴

運動器疾患, 呼吸器疾患, 慢性腎臓病(推定糸球体濾過量[estimate glomerular filtration rate; 以下, eGFR]<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>), 脳血管疾患, 高血圧, 糖尿病, 心房細動の有無を診療録より調査した.

### 3-4. 退院時服薬

退院時服薬は, 心不全診療における標準的治療薬として認められている,  $\beta$  遮断薬, アンギオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin-converting-enzyme inhibitor; 以下, ACE-I)/アンギオテンシン II 受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker; 以下, ARB)/ARNI, ループ利尿薬, 抗アルドステロン薬, バソプレシン V2 受容体拮抗薬(トルバプタン), SGLT2 阻害薬)の使用の有無を診療録より調査した.

### 3-5. 経胸壁心臓超音波エコーデータ

状態が安定した入院 2 週間以内に包括的な経胸壁心臓超音波エコー検査を標準的な方法で評価した. 二次元計測において, American Society of Echocardiography が推奨している方法に準じて, left ventricular end-diastolic dimension (LVDd), left ventricular end-systolic dimension (LVDs), left atrial dimension (LAD) を測定した<sup>48)</sup>. 心尖部二腔断面と四腔断面を使用して LVEF を測定した.  $E/e'$  は心尖部と側面血流速度の平均値で求め<sup>48)</sup>, Trans-tricuspid pressure gradient (TR-PG) は連続波ドップラー法で測定した. 右房圧を吸気と呼気の inferior vena cava diameter (IVC) で測定し, estimated pulmonary arterial pressure (ePAP) は TR-PG と右房圧の和で求めた.

### 3-6. 退院時運動機能

SPPB, BI の他に, 等尺性脚伸展筋力は徒手筋力計(酒井医療株式会社, mobie, 日本)を使用し, 信頼性の確立されているベルト固定を併用し椅子座位下腿下垂位で実施した<sup>49)</sup>. 計測は 2 回測定し 2 回の平均値と膝関節裂隙からセンサーパッドまでの距離(単位:m)を



乗じた値を採用した。握力は左右共に2回測定し、左右の最大値の平均値を代表値として採用した<sup>50)</sup>。6分間歩行負荷試験(6 minutes walking test; 6MWT)<sup>51)</sup>は、50mの直線を可能な限り早く歩き、総歩行距離を測定した。声掛けを一定し開始から終了まで決まった声掛けを行った。

### 3-7. 採血値

入院時脳性ナトリウム利尿ペプチド(B-type natriuretic peptide; 以下, BNP), 退院時血清アルブミン値・血清ヘモグロビン値・eGFR・クレアチニンを測定した。

### 3-8. アウトカムとアウトカムの測定方法

アウトカムとアウトカムの測定方法に関して、まず一次アウトカムは、退院1年後の全死亡または慢性心不全の急性増悪による再入院、二次アウトカムは退院1年後の心血管死、心不全死を含む心臓死、慢性心不全の急性増悪、大動脈解離、急性心筋梗塞、脳卒中などの心血管イベント(major adverse cardiac and cardiovascular event; MACCE)とした。アウトカムの測定方法は電子カルテによる診療録を調査することとポスティングを使用して調査した。

## 4. 統計学的解析方法

統計学的解析は、統計ソフトEZR<sup>52)</sup>を使用した。名義変数は該当数(%), 連続変数は正規性を認めるデータは平均値±標準偏差, 正規性がない変数は中央値(第1四分位-第3四分位[interquartile range; IQR])で提示した。患者背景因子, 経胸壁心臓超音波エコー検査値, 退院時身体機能, 入院時・退院時採血値, 退院時服薬, 栄養指標を示した。

予後規定因子を明確にするために、まず、全死亡または心不全の急性増悪による再入院、MACCEを従属変数とした単変量コックス比例ハザード回帰解析を実施しHazard ratio(HR), 95%confidence interval(CI), p値で提示した。単変量解析の結果 $p < 0.10$ 未満の要因と、年齢, 性別, Log BNP, LVEF, GNRI, SPPB, BIを多変量コックス比例ハザード回帰モデルに投入しアウトカムに関連する因子を抽出した。BNPは幅が広い連続データであり正規性がないことが多いためBNPを対数変換したLog BNPを多変量解析のモデルに投入した。多変量コックス比例ハザード回帰解析の結果抽出された因子において、連続変数が同定された場合、receiver operating characteristics(ROC)解析により独立した予測因子として最適なカットオフ値を決定し、感度, 特異度, 曲線下面積(Area Under the Curve; AUC)を算出した。生存率についてはカプランマイヤー曲線を作成しlog-rank検定を実施した。また、欠損値に関しては、単変量解析はペアワイズ法, 多変量コックス比例ハザード回帰解析はリストワイズ法により欠損値を除去して解析を行った。

さらに、GNRI, SPPB, BIにおいて最も予後予測能が高い因子を明確にするために、年齢, 性別, LVEFを含んだ多変量ロジスティックモデルを使用して3つのリスクスコアモデルを作成した。全死亡または心不全の急性増悪による再入院, MACCEを従属変数とし, GNRI, SPPB, BIのモデル式からAUCを算出し3つのリスクスコアモデルを比較した。

有意水準は5%とした。

## 5. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言（2013年10月改定）、及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（令和4年3月一部改定、文部科学省・厚生労働省告示第3号）に従い、山口県立総合医療センター臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（ID: 2022-013J）。本研究は後方視的研究のため患者に直接同意を得ることはできなかった。従って、山口県立総合医療センターホームページに研究内容を記載した文章を提示し、参加に同意を得られない患者においては筆頭研究者に直接連絡をいただくように明記した。連絡がないことを以って研究参加に同意を得たこととした。

### 第Ⅲ章 結果

#### 1. 対象患者

本研究は 839 例を解析した。臨床的特徴を表 1 に示した。年齢の中央値は 84.0 歳 (IQR; 78.0-89.0), 女性は 436 例 (52%), 入院日数の中央値は 20.0 (IQR; 14.0-28.0) 日であった。心機能において, LVEF は中央値 51.0 (37.4-63.0)% となり, LVEF 別では, HF<sub>r</sub>EF (LVEF<40%) は 223 例 (28%), heart failure with mildly reduced LVEF (LVEF 40-49%) は 153 例 (18%), HF<sub>p</sub>EF (LVEF≥50%) は 453 例 (54%) となった。基礎疾患は弁膜症患者が最も多く 258 例 (31%), 合併症としては高血圧 578 例 (69%), 心房細動 333 例 (40%) を高率に合併していた。退院時服薬に関して, ACE-I/ARB/ARNI のレニンアンギオテンシン系阻害薬は 531 例 (63%), β 遮断薬は 556 例 (66%) に処方されていた。栄養指標である GNRI は平均値 (標準偏差) 87.8 (80.8-95.1), 身体機能については, SPPB の中央値 7.0 (4.0-10.0) 点, 握力の中央値 14.0 (9.2-19.5) kg, BI の中央値 80.0 (60.0-95.0) 点であった。

表 1. 臨床的特徴

	全体 (n = 839)
年齢, 歳	84.0 (78.0-89.0)
女性	436 (52)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	20.2 (18.0-22.8)
独居	194 (22)
自宅退院	593 (71)
介護保険取得	364 (43)
心不全入院歴	323 (39)
NYHA II / III / IV (入院時)	80/223/536 (10/27/63)
NYHA I / II / III / IV (退院時)	551/245/32/11 (66/29/4/1)
入院日数	20.0 (14.0-28.0)
<b>基礎疾患</b>	
虚血	177 (21)
弁膜症	258 (31)
心筋症	97 (12)
高血圧	85 (10)
不整脈 (心房細動, 完全房室ブロック)	121 (14)
その他 (腎不全, 貧血)	107 (13)
不明	24 (3)

## 合併症

高血圧	578 (69)
糖尿病	292 (35)
心房細動	333 (40)
慢性腎不全 (eGFR<60mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	659 (79)
慢性閉塞性肺疾患	135 (16)
脳卒中	150 (18)
整形疾患	245 (29)

## 内服

ACE-I/ARB/ARNI	531 (63)
β 遮断薬	556 (66)
トルバプタン	316 (38)
ループ利尿薬	503 (60)
MRA <sub>s</sub>	402 (48)
SGLT2 阻害薬	115 (14)

## 心エコー評価

LVEF, %	51.0 (37.4-63.0)
HFrEF	223 (28)
HFmrEF	153 (18)
HFpEF	453 (54)
LVDd, mm	50.0 (44.0-56.0)
LVDs, mm	35.0 (29.0-45.0)
LAD, mm	43.0 (37.0-48.0)
E/e'	15.8 (11.9-21.7)
TR-PG, mmHg	27.0 (21.5-34.1)
ePAP, mmHg	32.0 (27.0-40.0)
IVC, mm	14.0 (11.0-17.0)

## 採血値 (退院直近)

BNP, pg/mL	542.0 (304.3-964.9)
Log BNP	2.73 (2.48-2.98)
血清アルブミン値, g/dL	3.3 (3.0-3.6)
血清ヘモグロビン値 g/dL	11.2 (9.9-12.6)
クレアチニン, mg/dl	1.10 (0.83-1.49)
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	43.0 (30.0-56.5)
GNRI	87.8 (80.8-95.1)

## 身体機能

SPPB, 点	7(4-10)
脚伸展筋力, Nm/kg	0.62(0.46-0.78)
握力, kg	14.0(9.2-19.5)
BI, 点	80.0(60.0-90.0)
6MWT, m	240.0(109.5-320.0)

HF, heart failure; HF<sub>r</sub>EF, heart failure with reduced ejection fraction; HF<sub>m</sub>rEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HF<sub>p</sub>EF, heart failure with preserved ejection fraction; BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; ACE-I/ARB/ARNI, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker/angiotensin receptor neprilysin inhibitor; MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVD<sub>d</sub>, left ventricular end-diastolic diameter; LVD<sub>s</sub>, left ventricular end-systolic diameter; LAD, left atrial dimension; TR-PG, transtricuspid-pressure gradient; ePAP, estimated pulmonary arterial pressure; IVC, inferior vena cava; BNP, brain natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GNRI, geriatric nutritional risk index; SPPB, short physical performance battery; BI, Barthel index; 6MWT, 6-minute walking test.

## 2. 退院1年後のイベント発生数と予後規定因子

追跡期間の中央値は228.0日であった。イベント発生数は、全死亡72例(8%)、心不全の急性増悪による再入院215例(24%)、MACCE 267例(30%; 心臓死6例、心不全死亡25例、脳卒中発症13例)であった。

表2と表3は、退院1年後の予後規定因子を明確にするための単変量および多変量コックス比例ハザード回帰モデルの結果を示した。全死亡または心不全の急性増悪による再入院に関連する因子の解析を実施した結果、単変量解析により22因子がp値0.10未満であった。年齢、性別、LVEF、Log BNP、GNRI、SPPB、BIで調整した多変量コックス比例ハザード回帰解析を実施した結果、心不全入院歴(HR, 2.019; 95%CI: 1.351-3.019; p=0.001)、介護保険取得(HR, 0.521; 95%CI: 0.329-0.825; p=0.005)、不整脈(基礎疾患)(HR, 0.464; 95%CI: 0.224-0.961; p=0.039)、LAD(HR, 1.036; 95%CI: 1.010-1.062; p=0.006)、Log BNP(HR, 2.068; 95%CI: 1.154-3.706; p=0.015)、GNRI(HR, 0.957; 95%CI: 0.934-0.980; P<0.001)、BI(HR, 0.981; 95%CI: 0.971-0.991; p<0.001)が抽出された(表2)。

表 2 全死亡または心不全の急性増悪による再入院に関連する因子を抽出するための単変量・多変量コックス比例ハザード回帰解析

変数	単変量		多変量	
	HR(95%CI)	P value	HR(95%CI)	P value
年齢	1.027(1.011-1.043)	<0.001		
男性	0.988(0.786-1.241)	0.917		
心不全入院歴	2.727(2.164-3.436)	<0.001	2.019(1.351-3.019)	0.001
NYHA I (退院時)	reference			
NYHA II	1.546(1.211-1.973)	<0.001		
NYHA III	1.987(1.189-3.318)	0.009		
NYHA IV	4.564(2.138-9.745)	<0.001		
介護保険取得	1.228(0.977-1.542)	0.078	0.521(0.329-0.825)	0.005
高血圧 (etiology)	0.628(0.399-0.988)	0.044		
不整脈 (etiology)	0.540(0.368-0.793)	0.002	0.464(0.224-0.961)	0.039
弁膜症 (etiology)	1.281(1.009-1.628)	0.042		
SGLT2 阻害薬	0.654(0.451-0.948)	0.025		
Tolvaptan	1.345(1.069-1.692)	0.011		
ループ利尿薬	1.694(1.321-2.172)	<0.001		
E/e'	1.014(1.004-1.026)	0.009		
ePAP	1.027(1.017-1.037)	<0.001		
IVC	1.033(1.009-1.057)	0.006		
LAD	1.017(1.003-1.030)	0.014	1.036(1.010-1.062)	0.006
LVDd	1.022(1.008-1.036)	0.002		
LVDs	1.021(1.009-1.033)	<0.001		
LVEF	0.985(0.978-0.992)	<0.001		
TR-PG	1.023(1.013-1.033)	<0.001		
Log BNP	2.805(2.064-3.813)	<0.001	2.068(1.154-3.706)	0.015
クレアチニン	1.062(1.003-1.124)	0.039		
eGFR	0.987(0.983-0.995)	<0.001		
GNRI	0.962(0.952-0.973)	<0.001	0.957(0.934-0.980)	<0.001
血清ヘモグロビン値	0.856(0.805-0.911)	<0.001		
SPPB	0.939(0.909-0.970)	<0.001		
BI	0.989(0.984-0.993)	<0.001	0.981(0.971-0.991)	<0.001
QIS	0.661(0.409-1.069)	0.091		

握力	0.965 (0.948-0.982)	<0.001
6MWT	0.998 (0.996-0.999)	<0.001

HR; hazard ratio. その他の略語は表1と同様.

さらに, MACCE を予測する解析について, 単変量解析では 19 因子が p 値 0.10 未満であった. 年齢, 性別, LVEF, Log BNP, SPPB, BI, GNRI で調整した多変量コックス比例ハザード回帰解析の結果, NYHA II (HR, 1.590; 95%CI: 1.035-2.442; p=0.034), NYHA III (HR, 1.195; 95%CI: 0.363-3.938; p=0.770), NYHA IV (HR, 23.91; 95%CI: 6.330-90.29; p<0.001), 弁膜症 (etiology) (HR, 1.526; 95%CI: 1.010-2.305; p=0.045), LAD (HR, 1.051; 95%CI: 1.022-1.080; p<0.001), LVEF (HR, 0.984; 95%CI: 0.970-0.998; p=0.024), Log BNP (HR, 1.954; 95%CI: 1.035-3.688; p=0.039), eGFR (HR, 0.986; 95%CI: 0.974-0.997; p=0.017), GNRI (HR, 0.963; 95%CI: 0.940-0.986; p=0.002) が MACCE 発症のリスク上昇と関連していた (表3).

表3 MACCEに関連する因子を抽出するための単変量・多変量コックス比例ハザード回帰解析

変数	単変量		多変量	
	HR(95%CI)	P value	HR(95%CI)	P value
年齢	1.019 (1.003-1.036)	0.019		
男性	0.983 (0.773-1.250)	0.890		
心不全入院歴	2.865 (2.244-3.658)	<0.001		
NYHA I (退院時)	reference			
NYHA II	1.360 (1.048-1.764)	0.020	1.590 (1.035-2.442)	0.034
NYHA III	1.832 (1.061-3.264)	0.030	1.195 (0.363-3.938)	0.770
NYHA IV	3.484 (1.427-8.506)	0.006	23.91 (6.330-90.29)	<0.001
高血圧 (etiology)	0.587 (0.359-0.959)	0.033		
不整脈 (etiology)	0.580 (0.392-0.858)	0.006		
弁膜症 (etiology)	1.351 (1.052-1.735)	0.018	1.526 (1.010-2.305)	0.045
Tolvaptan	1.343 (1.055-1.711)	0.017		
ループ利尿薬	1.708 (1.314-2.219)	<0.001		
E/e'	1.014 (1.003-1.026)	0.015		
ePAP	1.027 (1.017-1.038)	<0.001		
IVC	1.035 (1.011-1.061)	0.005		
LAD	1.024 (1.010-1.038)	<0.001	1.051 (1.022-1.080)	<0.001
LVDd	1.026 (1.011-1.041)	<0.001		

LVDs	1.024 (1.011-1.036)	<0.001		
LVEF	0.985 (0.977-0.992)	<0.001	0.984 (0.970-0.998)	0.024
TR-PG	1.024 (1.013-1.034)	<0.001		
Log BNP	2.896 (2.095-4.003)	<0.001	1.954 (1.035-3.688)	0.039
クレアチニン	1.055 (0.990-1.124)	0.098		
eGFR	0.991 (0.984-0.997)	0.003	0.986 (0.974-0.997)	0.017
GNRI	0.971 (0.960-0.982)	<0.001	0.963 (0.940-0.986)	0.002
ヘモグロビン	0.902 (0.846-0.962)	0.002		
SPPB	0.973 (0.940-1.007)	0.114		
BI	0.994 (0.989-0.998)	0.008		
握力	0.975 (0.956-0.993)	0.006		
6MWT	0.998 (0.997-0.999)	0.004		

略語は表1・表2と同様.

ROC解析において、全死亡または心不全の急性増悪による再入院を予測するGNRIのカットオフ値を算出した結果、87.6に設定された。感度、特異度、AUCはそれぞれ58.3%、63.9%、0.631 (95%CI: 0.592-0.670)となった (図2A)。同様に、MACCEを予測するGNRIのカットオフ値も87.6に設定され、感度、特異度、AUCはそれぞれ55.5%、60.3%、0.583 (95%CI: 0.542-0.624)となった (図2C)。さらに、GNRIが87.6以上 (n=424) と87.6未満 (n=414)の群に分け、 Kaplan-Meier曲線を作成しLog-rank検定を実施した結果、全死亡または心不全の急性増悪による再入院の発生率はGNRI 87.6以上の患者においてGNRI 87.6未満の患者より有意に低く (図2B)、MACCEにおいても同様に、GNRI 87.6以上の患者では有意にイベント発生率が低かった (図2D)。



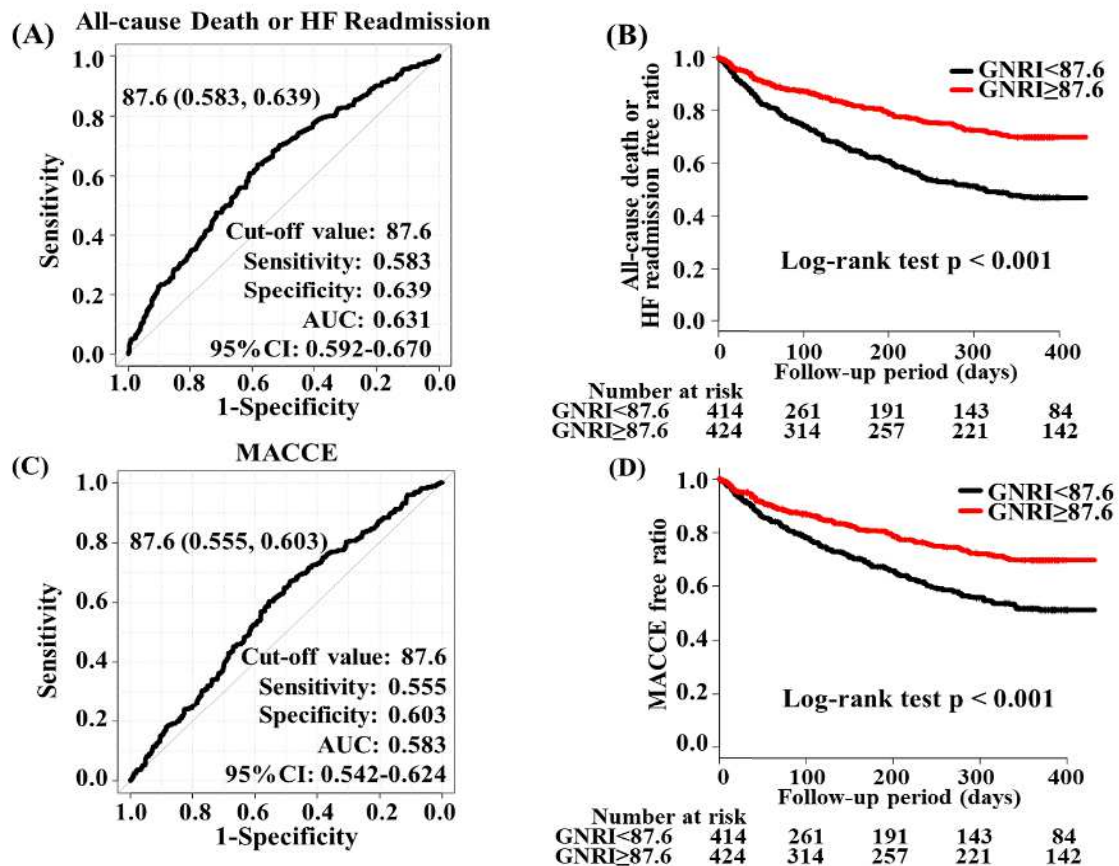


図 2. (A) 全死亡または心不全の急性増悪による再入院を予測する GNRI のカットオフ値を決定するための ROC 解析. (B) 全死亡または心不全の急性増悪による再入院をアウトカムとした GNRI 87.6 で分けた Kaplan-Meier 曲線. (C) MACCE を予測する GNRI のカットオフ値を決定するための ROC 解析. (D) MACCE をアウトカムとした GNRI 87.6 で分けた Kaplan-Meier 曲線.

### 3. GNRI のカットオフ値 87.6 で分類した心不全患者の臨床的特徴

GNRI 87.6 により分類した心不全患者の臨床的特徴を表 4 に示した. GNRI が 87.6 未満の患者は, 高齢女性, 介護保険取得率が高く, 自宅退院不能である患者が多かった. また, 入院期間も延長していた. 退院時服薬について, ACE-I/ARB/ARNI 処方率は, GNRI 87.6 未満の患者と比較して GNRI 87.6 以上の患者で有意に高かった. 経胸壁心臓超音波エコー検査値について, LVd, LVds, LAD は GNRI 87.6 以上の患者は, 87.6 未満の患者と比較して有意に低値を認めた. 退院直近の採血値として血清ヘモグロビン値, 血清アルブミン値は GNRI 87.6 以上の患者において, GNRI 87.6 未満の患者より有意に高値であったが, BNP は GNRI 87.6 以上の患者では GNRI 87.6 以下の患者より有意に低値であった. また, 身体機能の指標である SPPB, 握力, BI, 6MWT に関して, GNRI 87.6 未満の患者と比較して GNRI 87.6 以上の患者では有意に高値であった.

表4 GNRI 87.6以上・以下で分類した心不全患者の臨床的特徴

	GNRI < 87.6 (n = 414)	GNRI ≥ 87.6 (n = 424)	P-value
年齢, 歳	86.0(81.0-90.0)	81.0(76.0-86.0)	<0.001
女性	218(53)	217(51)	0.679
BMI, kg/m <sup>2</sup>	18.3(16.7-19.9)	22.2(20.4-24.6)	<0.001
独居	86(21)	108(26)	0.120
自宅退院	252(61)	341(80)	<0.001
介護保険取得	221(53)	142(34)	<0.001
心不全入院歴	178(43)	145(34)	0.011
NYHA II/III/IV(入院時)	28/105/281 (7/25/68)	52/118/254 (12/28/60)	0.010
NYHA I/II/III/IV(退院時)	234/148/23 (56/36/6/2)	317/97/9 (75/23/2/0)	<0.001
入院日数	21(15-30.8)	19(14-25)	<0.001
<b>基礎疾患</b>			
虚血	87(21)	90(21)	1
弁膜症	138(33)	119(28)	0.100
心筋症	38(9)	59(14)	0.040
高血圧	37(9)	48(11)	0.303
不整脈 (心房細動, 完全房室ブロック)	54(13)	67(16)	0.280
その他(腎不全, 貧血)	56(14)	51(12)	0.536
不明	15(4)	9(2)	0.218
<b>合併症</b>			
高血圧	275(66)	302(71)	0.136
糖尿病	144(35)	148(35)	1
心房細動	152(37)	181(43)	0.078
慢性腎不全(eGFR<60mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	326(79)	332(78)	0.933
慢性閉塞性肺疾患	81(20)	54(13)	0.008
脳卒中	74(18)	76(18)	1
整形疾患	128(31)	116(27)	0.287
<b>内服</b>			
ACE-I/ARB/ARNI	238(58)	293(69)	0.001
β遮断薬	263(64)	293(69)	0.093
トルバプタン	162(39)	154(36)	0.433

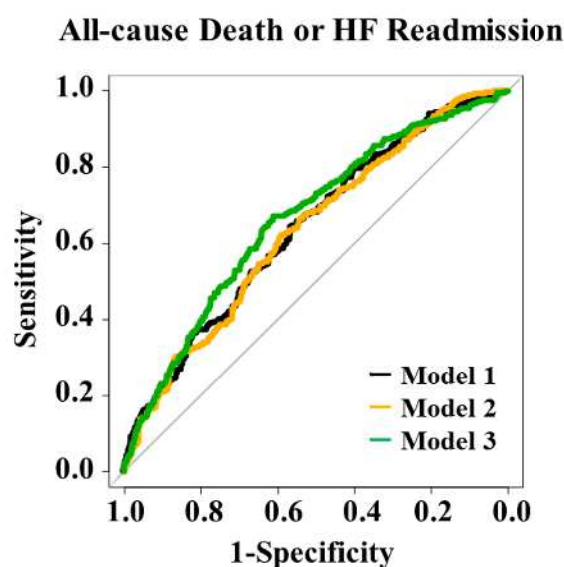
ループ利尿薬	257 (62)	246 (58)	0.232
MRA s	187 (45)	215 (51)	0.112
SGLT2 阻害薬	40 (10)	75 (18)	0.001
<b>心エコー評価</b>			
LVEF, %	52.9 (28.3–64.0)	49.7 (37.1–62.0)	0.098
HFrEF	108 (46)	125 (54)	0.139
HFmrEF	68 (45)	84 (55)	
HFpEF	238 (53)	215 (47)	
LVDd, mm	48.0 (43.0–55.0)	51.0 (46.0–57.0)	<0.001
LVDs, mm	34.0 (28.0–44.0)	37.0 (30.0–47.0)	<0.001
LAD, mm	41.0 (35.0–47.0)	45.0 (39.0–49.0)	<0.001
E/e'	16.2 (11.8–22.2)	15.7 (12.0–21.5)	0.780
TR-PG, mmHg	28.0 (22.4–34.7)	26.1 (20.7–34.0)	0.044
ePAP, mmHg	33.5 (28.0–40.3)	32.0 (26.0–40.0)	0.017
IVC, mm	14.0 (11.0–17.0)	14.0 (11.0–17.0)	0.987
<b>採血値 (退院直近)</b>			
BNP, pg/mL	596.0 (366.0–1090.3)	495.8 (272.6–762.8)	<0.001
Log BNP	2.78 (2.56–3.04)	2.70 (2.44–2.88)	<0.001
血清アルブミン値, g/dL	3.0 (2.7–3.3)	3.6 (3.4–3.9)	<0.001
血清ヘモグロビン値 g/dL	10.6 (9.4–11.8)	11.9 (10.6–13.3)	<0.001
クレアチニン, mg/dl	1.1 (0.83–1.55)	1.10 (0.85–1.40)	0.523
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	42.0 (29.0–56.0)	44.0 (31.0–57.0)	0.161
GNRI	80.8 (75.8–84.1)	95.1 (91.6–100.9)	<0.001
<b>身体機能</b>			
SPPB, points	6 (3–8.5)	8 (5–11)	<0.001
脚伸展筋力, Nm/kg	0.61 (0.45–0.77)	0.63 (0.48–0.79)	0.117
握力, kg	12.3 (7.8–17.1)	16.0 (11.0–21.7)	<0.001
BI, points	75.0 (50.0–85.0)	90.0 (70.0–95.0)	<0.001
6MWT, m	184.0 (79.0–280.5)	262.0 (172.3–360.0)	<0.001

略語は表 1 と同様.

#### 4. 予後を予測するリスクスコアモデルの比較

全死亡または心不全の急性増悪による再入院を予測する多重ロジスティック解析を使用

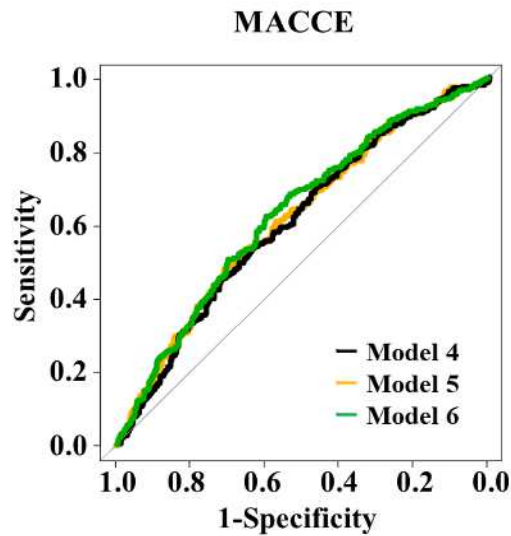
したリスクスコアモデルを作成した。各モデルの AUC を図 3 に示す。年齢、性別、LVEF と GNRI を含むモデル 3 の AUC (AUC, 0.666; 95%CI: 0.627-0.704) は、年齢、性別、LVEF と SPPB を含むモデル 1 (AUC, 0.635; 95%CI: 0.595-0.675; P=0.026) よりも有意に AUC が高値、年齢、性別、LVEF と BI を含むモデル 2 (AUC, 0.638; 95%CI: 0.600-0.677; P=0.595) よりも AUC が高かった。さらに、MACCE を予測する多重ロジスティック解析を使用したリスクスコアモデルの AUC を図 4 に示す。年齢、性別、LVEF と GNRI を含むモデル 6 の AUC (AUC, 0.629; 95%CI : 0.589-0.669) は、年齢、性別、LVEF と SPPB を含むモデル 4 (AUC, 0.617; 95%CI : 0.575-0.658; P=0.140)、年齢、性別、LVEF と BI を含むモデル 5 (AUC, 0.609; 95% CI : 0.569-0.650; P=0.842) よりも高値であったが有意差はなかった。



Models	AUC (95% CI)	P value
<b>Model 1 (SPPB, age, sex, and LVEF)</b>	<b>0.635(0.595-0.675)</b>	<b>reference</b>
<b>Model 2 (BI, age, sex, and LVEF)</b>	<b>0.638(0.600-0.677)</b>	<b>0.595</b>
<b>Model 3 (GNRI, age, sex, and LVEF)</b>	<b>0.666(0.627-0.704)</b>	<b>0.026</b>

$$\text{Model 3} = 0.025 \times \text{age} - 0.109 \times \text{male}(1)/\text{female}(0) - 0.024 \times \text{LVEF} - 0.039 \times \text{GNRI} + 1.971$$

図 3. GNRI, SPPB, BI を使用した全死亡または心不全の急性増悪による再入院を予測するリスクスコアモデルの比較



Models	AUC (95% CI)	P value
<b>Model 4 (SPPB, age, sex, and LVEF)</b>	<b>0.617(0.575-0.658)</b>	<b>reference</b>
<b>Model 5 (BI, age, sex, and LVEF)</b>	<b>0.609(0.569-0.650)</b>	<b>0.842</b>
<b>Model 6 (GNRI, age, sex, and LVEF)</b>	<b>0.629(0.589-0.669)</b>	<b>0.140</b>

**Model 6 = 0.016 × age - 0.145 × male(1)/female(0) - 0.021 × LVEF - 0.024 × GNRI + 0.165**

図 4. GNRI, SPPB, BI を使用した MACCE を予測するリスクスコアモデルの比較

### 5. GNRI, SPPB, BI の関連

図 5 に GNRI, SPPB, BI の相関関係を示した。SPPB は BI ( $r=0.779$ ; 95%CI: 0.751-0.804;  $p<0.001$ ) と強い正の相関を示した (図 5A)。GNRI は SPPB ( $r=0.369$ ; 95%CI: 0.309-0.426;  $p<0.001$ ) (図 5B) および BI ( $r=0.412$ , 95%CI: 0.356-0.465;  $p<0.001$ ) と弱い正の相関を示した (図 5C)。

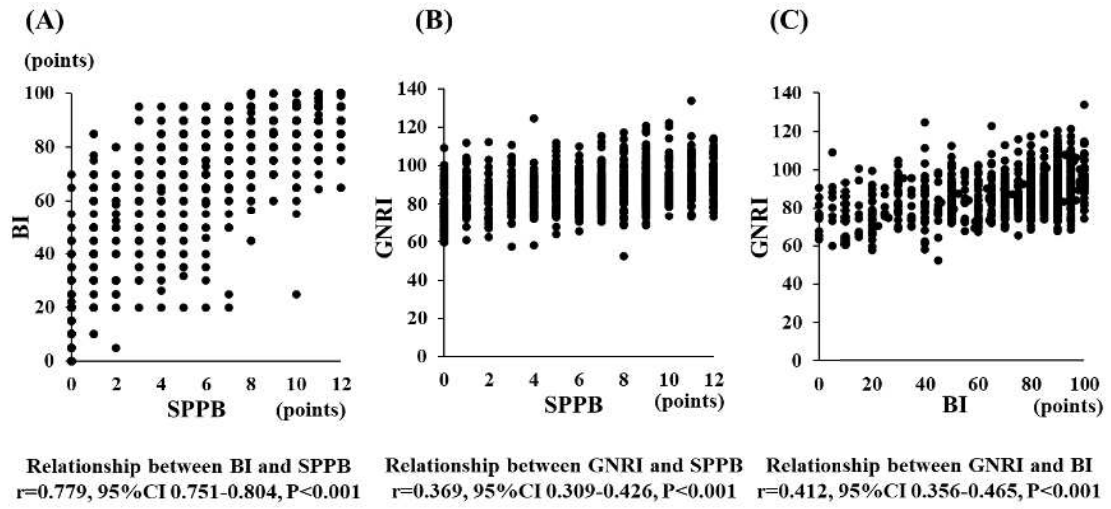


図 5. (A)BI と SPPB, (B)GNRI と SPPB, (C)GNRI と BI の相関関係

## 第IV章 考察

高齢心不全患者における栄養状態、下肢身体機能、ADL能力の3つの予後規定因子の中で最も予後予測精度が高い因子を明確にすることを目的として本研究を実施した。結果、簡便で汎用性の高い栄養状態の指標であるGNRIが最も予後予測精度が高く、退院1年後の予後と強い関連があることを示した。高齢心不全患者の予後を予測する上で極めて重要な知見であると考えられる。

### 1. 入院期高齢心不全患者における予後規定因子

高齢心不全患者において低栄養とフレイルが併存する頻度が高いことは広く知られている<sup>39, 46)</sup>。本研究に参入した患者の年齢中央値は84歳と超高齢者を対象としており、我々の臨床場面において栄養指標であるGNRIが重要な予後規定因子であり、GNRIのカットオフ値が87.6と低値となった点においても高齢化の影響が大きいと考える。全死亡または心不全の急性増悪による再入院、MACCEを予測するためのGNRIのカットオフ値はともに87.6であり、過去に報告された低栄養リスクを判断するカットオフ値である92よりも低値であった<sup>35)</sup>。本研究において、カットオフ値が先行研究よりも低値となった要因として、解析対象者の年齢が高齢であり、低栄養、低身体機能の特徴を持つHFpEF患者が多く、複数の合併症を併存していることを反映していると考えられる。高齢者を対象とした場合、GNRIのカットオフ値が低下するというこれまでの報告と一致している<sup>3, 53)</sup>。従って、本研究データは高齢心不全患者の臨床的特徴がより顕在化している可能性がある。

本研究の対象患者はNohria-Stevenson分類 profile Bの患者が多く、溢水は急性発症した心不全患者における栄養状態を正確にとらえることができない因子として挙げられる。つまり、体重が構成要素の1つであるGNRIで評価した栄養指標の解釈には注意を要し、GNRIは病期において変動する指標であることを認識しなければならない。さらに、血清アルブミン値はC反応性蛋白高値、脱水または溢水状態、肝硬変患者などでは栄養状態を反映しないことが知られている。心不全患者においては、うっ血による血液希釈、炎症反応上昇、肝うっ血による血清アルブミン合成能低下を来すため、心不全治療の進行とともに血管内容量が減少したとしても血清アルブミン値の改善が得られないことをしばしば経験する<sup>54, 55)</sup>。結果、心不全患者においては、血清アルブミン値が栄養状態を反映せず病態に影響を受ける可能性を示唆している。つまり、心不全治療が奏功し循環動態が安定した状態において、退院時GNRIは入院時GNRIよりも低値となることが一般的である。元来、GNRIは入院時に評価し、中・長期的な予後規定因子として有用性が高い指標である<sup>56, 57)</sup>。しかし、我々の報告は退院時GNRIを採用し、予後との関連を調査した結果、退院時GNRIも心不全患者の予後規定因子として抽出された。退院時に評価したGNRIは、心不全患者の循環動態の影響を受けにくい特性がある。病態が安定し体重や採血値に与える影響が最小限になった状態においてもGNRIの予後指標としての有用性が高いことが明確となった。近年の報告でも、退院時GNRIは入院時評価よりも長期予後の指標として有益であり、我々の評価方法の正当

性を裏付けていると考える<sup>30, 58)</sup>。

また、その他の栄養指標として BMI<sup>59)</sup>、Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF)<sup>60)</sup>および Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) 基準<sup>61)</sup>などの評価ツールも心不全患者の有害な転帰と関連することが知られている。心不全患者において栄養状態を反映する有用な指標は、心不全の重症度、入院中または外来などの臨床場面により異なることが知られており<sup>62)</sup>、それぞれに長所と短所がある。例えば、MNA-SF は主観的評価として体重減少、食事摂取量の減少、自立歩行、BMI、心理的ストレス、急性疾患、神経・心理的問題などが含まれており、外来患者においてより有用であると報告されている<sup>62)</sup>。一方、入院期 HFpEF 患者における過去の報告や、心臓弁膜症患者における我々の過去の報告から、GNRI が入院期心不全患者において有用な予後予測因子となることが示されている<sup>30, 35)</sup>。本研究では、簡便で汎用性が高く、より客観性が担保された指標である GNRI に着目した結果、入院期心不全患者における有用性が明確となった。

## 2. GNRI のカットオフ値 87.6 で分類した心不全患者の臨床的特徴

本研究において、GNRI 87.6 未満の患者の特徴は、高齢女性が多く、在宅復帰率が低かった。過去の研究から、高齢心不全患者は低栄養<sup>46)</sup>、体重減少、女性<sup>63)</sup>、フレイル<sup>39)</sup>および能力障害を有することが特徴として知られている。本研究に参加した約半数の患者は、予後不良を判別する GNRI のカットオフ値 87.6 未満であり、低栄養リスクが高い患者が多いことが明確となった<sup>35)</sup>。さらに、近年、高齢心不全患者は、急性発症以降、非侵襲的陽圧管理、静注利尿剤の投与などの初期治療によりベッド臥床傾向となり、この臥床期間の延長から入院前の ADL 能力まで改善しない患者が多いことが問題となっている。これらを hospital-acquired disability (HAD) と定義し<sup>64)</sup>、HAD が生じた結果、高齢心不全患者は慢性期病院への転院や老人保健施設への入所を余儀なくされる実情がある。つまり、GNRI 87.6 未満の患者は低栄養リスクを保有するフレイル患者が多く、在宅復帰が困難となる上に予後不良とも関連することが明確となった。

## 3. GNRI と SPPB、BI との関連

主要アウトカムである全死亡または心不全の急性増悪による再入院について、多重ロジスティック解析を使用し、心臓リハビリテーションに関連する指標である 3 つの因子により予後予測リスクスコアモデルを作成した。この方法は、通常単変量で実施される ROC 解析において交絡となりうる変数を多変量要因として投入することにより系統的な予測を行うものである<sup>65)</sup>。3 つのリスクスコアモデルのうち、年齢、性別、LVEF で調整した GNRI を含むリスクスコアモデルは、本研究に参加した母集団において最も高い予後予測精度を有していた。本研究では、LVEF を予測モデルに含めても GNRI の有用性が確認されたことから、GNRI は HFpEF や他のカテゴリーの高齢心不全患者においても予測精度が高い因子であることが示唆された。しかし、なぜ GNRI を用いたモデルが最も高い AUC を得たのかについてさ



らに議論の余地がある。

退院時 GNRI が 1 年後の予後を正確に予測するという事実は非常に興味深い。高齢心不全患者を対象に GNRI, SPPB, BI の相関関係を確認すると, SPPB と BI には強い正の相関がみられたが, GNRI と SPPB, GNRI と BI の相関係数は SPPB と BI の相関関係と比較して弱かった。下肢身体機能を評価する SPPB と ADL 能力である BI も心不全患者の予後予測指標として有用であり<sup>38, 40)</sup>, 本研究において SPPB と BI は強い相関関係が認められた。SPPB は歩行, バランス, 椅子立ち上がり動作から構成されており, 日常生活動作レベルとの関連が強いことが想定され BI と強い正の相関が成立する。一方で, GNRI と SPPB, BI は共に弱い正の相関に留まっている。この知見は, 血清アルブミン値と体重で規定された GNRI で評価した栄養状態は, 限局された ADL 能力や筋力を反映しているのではなく, 患者の全身的な栄養状態と関連していることを示唆している。これは, 心臓リハビリテーション介入が GNRI 値を改善させたという報告がほとんどないことに裏付けられている<sup>38, 66)</sup>。一方, SPPB および BI は, 心臓リハビリテーションの継続的な介入によって改善することが明らかにされている<sup>67)</sup>。この事実を背景として, 我々は GNRI が純粋な栄養評価指標ではなく, 高齢心不全患者の重症度を反映した予後指標であると考えている。

また, ベッドからの立ち上がりや身体運動を含む入院中の心臓リハビリテーションは HAD を予防してきた<sup>68)</sup>。高齢心不全患者に対してガイドラインに準じた運動療法<sup>69-71)</sup>を中心とした入院中の心臓リハビリテーションを十分に提供できないことをしばしば経験する。しかし, ベッドからの離床, 歩行訓練, 下肢機能訓練などの心臓リハビリテーションは身体活動を賦活化し, 下肢機能の指標である SPPB, ADL 能力改善に寄与する<sup>67)</sup>。残念ながら HAD を来す患者も存在するが, 心臓リハビリテーション介入初期よりも身体機能および ADL 能力が向上する患者が多い。GNRI, SPPB, BI において, GNRI は入院中に唯一改善しないパラメーターであり, 本研究における対象者は超高齢者を対象としているため, 心不全入院以前より低体重を呈していた患者を解析している可能性がある。予後因子を算出する多変量解析の結果から, 身体機能に関連する SPPB や BI スコアが予後に与える影響が小さいことから, 本研究においては栄養状態が最も予後予測能が高かったと考える。

主要アウトカムである全死亡または心不全の急性増悪による再入院における 3 つの予後予測リスクスコアモデルには有意差があったが, 副次アウトカムである MACCE には 3 つのリスクスコアモデル間で差がなかった。過去の報告では高齢心不全患者は心血管系以外の要因による死亡を発症することが多いことが示されている<sup>72, 73)</sup>。本研究は多くの高齢 HFpEF 患者を参入させていることから, 全死亡を含む複合アウトカムにおける予後予測リスクスコアモデルにのみ有意差が生じた可能性がある。

#### 4. 高齢心不全患者に対する包括的心臓リハビリテーションとしての栄養状態, 身体機能改善に向けた介入方法の検証

本研究において, フレイルを併存する患者が多く存在するが, その中でもより重症フレイ

ル患者が多いと考える。解析した患者の約半数は低身体機能を有しておりガイドラインに準じた運動療法が十分実施できていない現状があった。さらに、腸管浮腫、吸収障害、認知機能低下、食思不振の影響から不可逆的な低栄養状態を来した心不全患者を診療していることが明確となった。過去の報告では、栄養状態改善に向けた介入として、十分なエネルギー摂取に加えて、タンパク質摂取および必須アミノ酸の補給を実施することで下肢筋力、最大酸素消費量および 6MWT が改善したと報告されている<sup>74)</sup>。しかし、高齢心不全患者は上記要因により経口摂取できる量には限界があり適切な栄養介入を行うことができない。過去の報告では<sup>74)</sup>、運動機能に問題のない、我々の対象者よりも 10 歳以上若年である対象者を参入させており、研究プロトコールに準じた十分な栄養学的介入が可能であったため、運動機能が改善しやすかった可能性が高い。つまり、身体機能が保持され、食思が低下していない患者における栄養学的な介入は運動機能を改善することから、身体的指標と栄養指標には密接な関連があると考えられる。超高齢心不全患者における GNRI を含めた栄養指標を改善するためには、栄養および運動療法に基づいた包括的な心臓リハビリテーション介入を検討することが必須である。しかし、高齢者集団における栄養状態の改善方法、栄養状態の改善が予後に及ぼす影響は現時点で不明のため、今後さらなる研究が必要である。

近年、糖尿病合併の有無に関わらず HF<sub>r</sub>EF、HF<sub>p</sub>EF 患者において予後改善に関連する薬剤として承認されている SGLT2 阻害剤は、体重減少のリスクを伴うものの慢性心不全の新たな薬物療法として注目されている<sup>44, 45)</sup>。本研究開始時点では本邦での薬事承認期間に該当しておらず SGLT2 阻害薬の使用率は高くなかった。しかし、GNRI 87.6 以上の患者における SGLT2 阻害薬の処方率は GNRI 87.6 未満の患者の処方率よりも高いことがわかった。本研究では、低体重、フレイルを併存する高齢心不全患者において SGLT2 阻害薬の処方率が少ない傾向が認められたが、高齢心不全患者が多い HF<sub>p</sub>EF 患者においても HF<sub>r</sub>EF 患者と同様に心不全による再入院を予防するための大規模臨床試験が実施されその有用性も証明されはじめている<sup>75, 76)</sup>。SGLT2 阻害薬の副作用として著明な体重減少、ケトアシドーシス、消化器症状などに留意しなければならないと報告されており、体重減少は GNRI 低下と直結し低栄養リスクを上昇させることから、入院中の高齢心不全患者における SGLT2 阻害薬の有用性と栄養・身体指標への影響を評価するためにも今後の検証が必要である。

## 5. 研究の限界

本研究は重要な限界がある。まず、山口県は高齢化が先行しているため、他の地域・他国の患者における本研究結果の適用性は不明である。また、本研究は単一施設の後向き研究のため、サンプルサイズが絶対的に小さい。また、身体機能が評価できていない患者、予後追跡不能の患者も存在する。これら除外された患者が予後に関する重要な因子を保有していた可能性があり選択バイアスを完全に除外しきれておらず結果に影響した可能性はある。本研究における対象者と同様に高齢化が進んだ地域を対象として、心不全患者における GNRI、SPPB、BI の関連性、これら 3 つのリスク因子と予後予測精度との関連性を、多施設

大規模臨床研究を実施して解明する必要がある。

## 6. 今後の展望

栄養指標である GNRI が予後と関連し、既知の予後規定因子である身体機能、ADL 動作能力よりも予後予測能が高いことが明確となった。しかし、栄養学的な介入による予後への影響は不明である。また、当院における心不全患者の入院日数は 20 日前後でありこの間に十分な栄養改善は不可能に近い。そのため、まずは状態が安定した高齢心不全患者において、外来リハビリテーションを使用して運動療法と栄養療法を並行して行い身体機能、栄養状態の改善を検証するとともに、主要評価項目を重大なイベントに設定した臨床研究を立案していく必要があると考える。

## 第V章 結論

### 1. 結論

入院期高齢心不全患者において、GNRI は全死亡または心不全の急性増悪による再入院および MACCE と関連していた。GNRI により評価された栄養状態は、年齢、性別および身体機能とは独立した予後規定因子であった。介入方法には多くの議論が残存しているが、入院中の高齢心不全患者の栄養状態を改善することは近々の課題である。さらに、退院時の GNRI が低い心不全患者は、BNP などの他の心不全重症度指標が良好であったとしても、退院1年後の予後が不良である可能性があることを認識すべきである。

### 2. 謝辞

本研究の実施および分析や論文作成にあたりご指導いただいた山口大学大学院医学系研究科保健学領域 山本 健 教授に感謝いたします。また、本研究の共同研究者であり研究の想起、データの解析方法にご協力いただいた山口県立総合医療センター 循環器内科 副院長 池田 安宏 先生、循環器内科 奥田 真一 先生、リハビリテーション科 診療部長 村田 和弘 先生、リハビリテーション科 スタッフの皆様に感謝いたします。

## 参考文献

- 1) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. *Circ J* 2006; 70: 1617-23.
- 2) Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J* 2004; 68: 427-34.
- 3) Shiba N, Nochioka K, Miura M et al. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. *Circ J* 2011; 75: 823-33.
- 4) Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto D et al. Predictors of long-term adverse outcomes in elderly patients over 80 years hospitalized with heart failure. - A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2011; 75: 2403-10.
- 5) Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure--a study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64: 953-9.
- 6) Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S et al. Multidisciplinary intensive education in the hospital improves outcomes for hospitalized heart failure patients in a Japanese rural setting. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 351.
- 7) Jong P, Yusuf S, Rousseau MF et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361: 1843-8.
- 8) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
- 9) Hori M, Sasayama S, Kitabatake A et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004; 147: 324-30.
- 10) Okamoto H, Hori M, Matsuzaki M et al. Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int J Cardiol* 2013; 164: 238-44.
- 11) Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- 12) Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart

- Failure (J-EMPHASIS-HF). *Circ J* 2017; 82: 148-58.
- 13) McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
  - 14) Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - Results From the PARALLEL-HF Study. *Circ J* 2021; 85: 584-94.
  - 15) Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Adv Ther* 2014; 31: 961-74.
  - 16) Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Japanese Patients With Chronic Heart Failure - J-SHIFT Study. *Circ J* 2019; 83: 2049-60.
  - 17) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
  - 18) Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819-29.
  - 19) Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307-18.
  - 20) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-91.
  - 21) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-89.
  - 22) Stevenson LW, Pagani FD, Young JB et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 535-41.
  - 23) Kinugawa K, Nishimura T, Toda K et al. The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 68: 102-11.
  - 24) Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752-62.
  - 25) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 16-31.
  - 26) Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO et al. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 236: 283-9.
  - 27) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older

- People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
- 28) Fülster S, Tacke M, Sandek A et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013; 34: 512-9.
  - 29) Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S et al. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 118-22.
  - 30) Miura M, Okuda S, Murata K et al. Malnutrition and Frailty Are Critical Determinants of 6-Month Outcome in Hospitalized Elderly Patients With Heart Failure Harboring Surgically Untreated Functional Mitral Regurgitation. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 764528.
  - 31) Uthamalingam S, Kandala J, Daley M et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 2010; 160: 1149-55.
  - 32) Takiguchi M, Yoshihisa A, Miura S et al. Impact of body mass index on mortality in heart failure patients. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 1197-205.
  - 33) Matsushita M, Shirakabe A, Hata N et al. Association between the body mass index and the clinical findings in patients with acute heart failure: evaluation of the obesity paradox in patients with severely decompensated acute heart failure. *Heart Vessels* 2017; 32: 600-8.
  - 34) Bouillanne O, Morineau G, Dupont C et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 777-83.
  - 35) Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S et al. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* 2013; 77: 705-11.
  - 36) Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85-94.
  - 37) Perera S, Mody SH, Woodman RC et al. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 743-9.
  - 38) Perracini MR, Mello M, de Oliveira Máximo R et al. Diagnostic Accuracy of the Short Physical Performance Battery for Detecting Frailty in Older People. *Phys Ther* 2020; 100: 90-8.
  - 39) Volpato S, Cavalieri M, Sioulis F et al. Predictive value of the Short Physical Performance Battery following hospitalization in older patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66: 89-96.

- 40) Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013; 166: 887-94.
- 41) Gohbara M, Nishimura K, Nakai M et al. Low Activities of Daily Living Associated With Increased Cardiovascular Disease Mortality in Japan - Analysis of Health Records From a Nationwide Claim-Based Database, JROAD-DPC. *Circ Rep* 2018; 1: 20-8.
- 42) Long L, Mordi IR, Bridges C et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: Cd003331.
- 43) Kamiya K, Sato Y, Takahashi T et al. Multidisciplinary Cardiac Rehabilitation and Long-Term Prognosis in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006798.
- 44) McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-726.
- 45) Correction to: 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e1033.
- 46) Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N et al. Incremental Value of Objective Frailty Assessment to Predict Mortality in Elderly Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Card Fail* 2018; 24: 723-32.
- 47) Tsutsui H, Ide T, Ito H et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Circ J* 2021; 85: 2252-91.
- 48) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314.
- 49) Kamiya K, Masuda T, Tanaka S et al. Quadriceps Strength as a Predictor of Mortality in Coronary Artery Disease. *Am J Med* 2015; 128: 1212-9.
- 50) Hamilton A, Balnave R, Adams R. Grip strength testing reliability. *J Hand Ther* 1994; 7: 163-70.
- 51) Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919-23.
- 52) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8.
- 53) Yaku H, Ozasa N, Morimoto T et al. Demographics, Management, and In-Hospital Outcome of Hospitalized Acute Heart Failure Syndrome Patients in Contemporary Real Clinical Practice in Japan - Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto



- Congestive Heart Failure (KCHF) Registry. *Circ J* 2018; 82: 2811-9.
- 54) Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr* 2001; 20: 271-3.
  - 55) Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S143-6.
  - 56) Minamisawa M, Seidelmann SB, Claggett B et al. Impact of Malnutrition Using Geriatric Nutritional Risk Index in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 664-75.
  - 57) Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y et al. Geriatric nutritional risk index predicts all-cause deaths in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 396-405.
  - 58) Ono M, Mizuno A, Kohsaka S et al. Geriatric Nutritional Risk Index at Hospital Admission or Discharge in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *J Clin Med* 2023; 12.
  - 59) Sharma A, Lavie CJ, Borer JS et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1428-34.
  - 60) Sargento L, Satendra M, Almeida I et al. Nutritional status of geriatric outpatients with systolic heart failure and its prognostic value regarding death or hospitalization, biomarkers and quality of life. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 300-4.
  - 61) Cederholm T, Jensen GL, Correia M et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019; 38: 1-9.
  - 62) Kinugasa Y, Sota T, Kamitani H et al. Diagnostic performance of nutritional indicators in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 2096-106.
  - 63) Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1258-69.
  - 64) Takara Y, Saitoh M, Morisawa T et al. Clinical Characteristics of Older Heart Failure Patients With Hospital-Acquired Disability: A Preliminary, Single-Center, Observational Study. *Cardiol Res* 2021; 12: 293-301.
  - 65) Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S et al. A simple risk score to predict in-hospital death of elderly patients with acute decompensated heart failure--hypoalbuminemia as an additional prognostic factor. *Circ J* 2009; 73: 2276-81.
  - 66) Li H, Cen K, Sun W et al. Prognostic value of geriatric nutritional risk index in elderly patients with heart failure: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2021; 33: 1477-86.
  - 67) Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 385: 203-16.
  - 68) Tasheva P, Vollenweider P, Kraege V et al. Association Between Physical Activity Levels

- in the Hospital Setting and Hospital-Acquired Functional Decline in Elderly Patients. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e1920185.
- 69) Chen YM, Li Y. Safety and efficacy of exercise training in elderly heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 1192-8.
- 70) Dalal HM, Taylor RS, Jolly K et al. The effects and costs of home-based rehabilitation for heart failure with reduced ejection fraction: The REACH-HF multicentre randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 262-72.
- 71) Makita S, Yasu T, Akashi YJ et al. JCS/JACR 2021 Guideline on Rehabilitation in Patients With Cardiovascular Disease. *Circ J* 2022.
- 72) Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA et al. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction: report from the registry of hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2012; 76: 1662-9.
- 73) Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Japanese Patients Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - A Report From the Japanese Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction (JASPER) Registry. *Circ J* 2018; 82: 1534-45.
- 74) Aquilani R, Opasich C, Gualco A et al. Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1127-35.
- 75) Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-24.
- 76) Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-61.