

長寿医療研究開発費 平成29年度 総括研究報告

慢性心不全を有する高齢患者の予後に対しフレイルの及ぼす影響に関する検討
～生命予後と施設入所率に着目した予後予測因子としてのフレイルの意義～
(28-42)

主任研究者 平敷 安希博 国立長寿医療研究センター 循環器内科部 (医師)

研究要旨

心不全で入院した高齢者(65歳以上)を対象として、退院後における回復状況の追跡に着手する。心不全入院患者のリハビリは全例施行されているものの、高齢心不全患者では、不整脈の増悪、貧血、腎機能悪化など様々な要因で、術後の労作時息切れが増悪し、フレイルが悪化する症例が存在する。また、外科的手術を有する機会も少なからず存在し、潜在的慢性心不全患者が多く含まれる。高齢心不全患者に対する術前のフレイル評価は、術後の合併症予防や長期予後の予測にも有用である可能性があり、手術適応や術式選択など治療戦略の決定に重要である。本研究では、高齢慢性心不全患者における心不全入院時の認知症およびフレイルを評価し、老人施設入所率の頻度および予後を追跡する。また、そのうちの手術患者においては、急性期術後合併症の頻度、平均在院日数、老人施設入所率の頻度、退院後QOLを評価し、高齢慢性心不全患者のフレイル悪化の予測因子を検討する。

主任研究者

平敷 安希博 国立長寿医療研究センター 循環器内科部 (医師)

分担研究者

清水 敦哉 国立長寿医療研究センター 循環器内科部 (部長)

A. 研究目的

慢性心不全を有するフレイル高齢者における退院後の予後調査ならびに外科術後の転帰を追跡し、高齢慢性心不全患者の認知症およびフレイルが入院加療後の転帰にどのように影響するか調べることである。

B. 研究方法

65歳以上の慢性心不全の急性増悪による入院患者を対象とする。入院時に認知症およびフレイルの状態を評価する。心不全入院後、入院リハビリを実施し、入院時、入院4ヶ月後に評価を行う。その際、自覚症状・身体所見・体重、循環器的指標、身体的フレイル、精神・心理的フレイル、社会的フレイルの項目に分けて各々評価する(表1)。心不全治療

後の代償期に、対象者をフレイル群・プレフレイル群・非フレイル群の3群にクライテリアに基づき分類し、以下の項目に着目して群間比較を実施する。各種関連解析により、高齢心不全患者における退院後のQOLおよび社会的フレイル状況を明らかにする。対象患者の一部に存在する、外科手術後のQOLも正確に調査することで、慢性心不全を有するフレイル高齢患者における手術の意義も明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究は、これから開始するため、院内の倫理委員会に本研究内容を提示し承認をいただく予定である。研究目的方法を説明し、十分に理解した後、文書にて同意を得た症例のみを対象とする。今回の研究によって得られたデータは、パスワードによって保護された、off lineのコンピューターにて管理し、データは連結可能匿名化した後に解析される。

	入院時	4ヵ月後
自覚症状・身体所見・体重	◎	◎
1) 循環器的指標		
心臓超音波検査・心電図・肺機能	◎	◎
血液バイオマーカー	◎	◎
ABI	◎	◎
2) 身体的フレイル		
血液バイオマーカー	◎	◎
心肺運動負荷試験(CPX)	◎	◎
大腿CT	◎	◎
末梢骨格筋 筋力測定	◎	◎
3) 精神・心理的フレイル		
頸MRI	◎	◎
QOL評価(アンケート)	◎	◎
4) 社会的フレイル		
在院日数・老人施設入所率	◎	◎
有害事象・臨床上的悪化の調査		◎

C. 研究結果

症例は47例蓄積、そのうち26例が4ヵ月後のフォローアップを終了した。平均83±6歳、BNP値152.6 pg/mL、LVEF 59.3%において、心不全安定期に血液検査(BNP)、心機能(左室収縮能:LVEF)、運動耐容能(peak VO₂)、フレイル状態(基本チェックリスト:KCL)、運動機能(Short Physical Performance Battery:SPPB)、生活活動(Life Space Assessment:LSA)の評価を実施した。LSAとの関連を検討した。Pearsonの相関係数では、LSAとpeak VO₂、SPPB、KCLにおいて有意な相関を認めた(r=0.50, r=0.70, r=-0.55, p<0.01)。これらを説明変数、LSAを従属変数として重回帰分析を行い、SPPB(β=0.69, p<0.05)が独立した関連因子であった。KCLとのCPXの各評価項目の相関関係は、peak VO₂(r=-0.53)、ΔVO₂/ΔWR(r=-0.57)、VE/VCO₂ slope(r=0.40)といずれも有意な相関が示された。ADLの指標とされる10m快適歩行速度、Short physical performance battery、Timed Up and Go testもKCLと強い相関関係を示した。心臓超音波検査による通常の評価項目は全て相関関係を認めなかった。血液検査のうちKCLとの相関はアルブミンが最も強く、CRP、BUN、BNPと続いた。バイオインピーダンス法による体組成計測を実施し、skeletal muscle mass indexは(r=-0.60)、簡易栄養状態評価スクリーニングは(r=-0.40)と中等度の相関を示した。心臓リハビリ開始4ヵ月後のpeakVO₂は、14.2 mL/kg/minと有意に改善した(p<0.001)。

D. 考察と結論

高齢心不全患者のフレイルの指標は peak $\dot{V}O_2$ などの CPX の指標や歩行能力、栄養・体組成に関連し、継続した心臓リハビリによりフレイルは改善される可能性がある。高齢心不全患者の生活活動には運動機能が寄与しており、運動機能低下の予防が生活活動の低下予防につながる可能性がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashi K, **Hirashiki A**, Kodama A, Kobayashi K, Yasukawa Y, Shimizu M, Kondo T, Komori K, Murohara T. Impact of preoperative regular physical activity on postoperative course after open abdominal aortic aneurysm surgery. *Heart Vessels*. 2016 Apr;31(4):578-83. doi: 10.1007/s00380-015-0644-6
2. Yoshinaga M, Yoshikawa D, Ishii H, **Hirashiki A**, Okumura T, Kubota A, Sakai S, Harada K, Somura F, Mizuno T, Fujiwara W, Yokoi H, Hayashi M, Ishii J, Murohara T, Yoshida Y, Amano T, Izawa H. Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2015;56(4):415-20. doi: 10.1536/ihj.14-418. Epub 2015 Jun 18
3. Nakatochi M, Ichihara S, Yamamoto K, Ohnaka K, Kato Y, Yokota S, **Hirashiki A**, Naruse K, Asano H, Izawa H, Matsubara T, Yokota M. Epigenome-wide association study suggests that SNPs in the promoter region of RETN influence plasma resistin level via effects on DNA methylation at neighbouring sites. *Diabetologia*. 2015 Dec;58(12):2781-90. Doi: 10.1007/s00125-015-3763-9.
4. **Hirashiki A**, Kondo T, Murohara T. The Roles of Classic and Current Prognostic Factors in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circ J*. 2015 Dec 25;80(1):72-3. doi:10.1253/circj.CJ-15-1241
5. **Hirashiki A**, Kondo T, Okumura T, Kamimura Y, Nakano Y, Fukaya K, Sawamura A, Morimoto R, Adachi S, Takeshita K, Murohara T. Cardiopulmonary Exercise Testing as a Tool for Diagnosing Pulmonary Hypertension in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2016 May;21(3):263-71. doi: 10.1111/anec.12308. Epub 2016 Feb 1

6. **Hirashiki A**, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Shimokata S, Takeshita K, Murohara T, and Kondo T. Effects of bosentan on peripheral endothelial function in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2016 Jun;6(2):168-73. doi: 10.1086/685715.
7. Minoshima M, Noda A, Kobayashi M, Miyata S, **Hirashiki A**, Okumura T, Izawa H, Ishii H, Kondo T, Murohara T. Endomyocardial radial strain rate imaging during dobutamine stress echocardiography for the evaluation of contractile reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Ultrasound*. 2016 Nov 12;44(9):555-560. doi: 10.1002/jcu.22376.
8. Ogawa-Momohara M, Muro Y, **Hirashiki A**, Fujimoto Y, Kondo T, Akiyama M. Ortner's syndrome caused by pulmonary arterial hypertension associated with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Nov-Dec;34(6):1125.
9. Sawamura A, Okumura T, Takeshita K, Watanabe N, Kano N, Mori H, Fukaya K, Morimoto R, **Hirashiki A**, Bando YK, Murohara T. Abnormal Circadian Blood Pressure Profile as a Prognostic Marker in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Cardiology*. 2017;136(1):1-9.
10. Komada T, Suzuki K, Ishiguchi H, Kawai H, Okumura T, **Hirashiki A**, Naganawa S. Magnetic resonance imaging of cardiac sarcoidosis: an evaluation of the cardiac segments and layers that exhibit late gadolinium enhancement. *Nagoya J Med Sci*. 2016 Dec;78(4):437-446.
11. Morimoto R, Okumura T, Bando YK, Fukaya K, Sawamura A, Kawase H, Shimizu S, Shimazu S, **Hirashiki A**, Takeshita K, Murohara T. Biphasic Force-Frequency Relation Predicts Primary Cardiac Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. 2017 Feb 24;81(3):368-375.
12. Morimoto R, Okumura T, **Hirashiki A**, Ishii H, Ichii T, Aoki S, Furusawa K, Hiraiwa H, Kondo T, Watanabe N, Kano N, Fukaya K, Sawamura A, Takeshita K, Bando YK, Murohara T. Myocardial contractile reserve predicts left ventricular reverse remodeling and cardiac events in dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2017 Oct;70(4):303-309. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.02.005
13. **Hirashiki A**, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Shimokata S, Takeshita K, Shimizu A, Toba K, Murohara T, Kondo T. Circulatory power and ventilatory power over time under goal-oriented sequential combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017;7(2):448-454. doi: 10.1177/2045893217703954.
14. **Hirashiki A**, Shimizu A, Toba K, Murohara T and Kondo T. Repeated Assessment of Exercise Capacity under Goal-Oriented Sequential Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Mini Review: *J Card Pulm Rehabil*. 2017, 1: 103
15. **Hirashiki A**, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Ogo T, Nakanishi N, Morisaki T,

Morisaki H, Shimizu A, Toba K, Murohara T, Kondo T. Left main coronary artery compression by a dilated main pulmonary artery and left coronary sinus of Valsalva aneurysm in a patient with heritable pulmonary arterial hypertension and FLNA mutation. *Pulm Circ.* 2017 ; 7(3); 734-740 doi: 10.1177/2045893217716107.

2. 学会発表

1. **Hirashiki A**, Kondo T, Shimizu A, Murohara T. Impact of exercise capacity for right and left heart failure. INTERNATIONAL ACADEMY OF CARDIOLOGY ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS 2016 21st WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE. (2016年8月1日, Boston - America)
2. 平敷安希博 シンポジウム 4 高齢者の心不全 心不全の治療と終末期ケア 第 59 回 日本老年医学会学術集会 (平成 29 年 6 月 15 日 名古屋、名古屋国際会議場)
3. 平敷安希博 シンポジウム 19 心不全の心臓リハビリテーション標準プログラム 入院中 (入院リハ実施時期から退院前～外来通院リハ準備期) 第 23 回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (平成 29 年 7 月 15 日 岐阜 長良川国際会議場)
4. 平敷安希博、近藤隆久、室原豊明 日本心臓病学会・日本心臓リハビリテーション学会 ジョイントシンポジウム 呼気ガス分析併用運動負荷試験からみた肺高血圧リハビリテーション 第 65 回日本心臓病学会学術集会 (平成 29 年 9 月 30 日 大阪 大阪国際会議場)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし