

国際医療福祉大学審査学位論文（博士）
平成 29 年度大学院医療福祉学研究科博士課程

心不全患者の各死因と Obesity paradox の関係

平成 29 年度

保健医療学専攻・理学療法学分野・応用理学療法学領域

学籍番号：15S3025 氏名：櫻田 弘治

研究指導教員：久保 晃 教授

副研究指導教員：丸山 仁司 教授

【要旨】

心不全患者 5,623 例の初診時検査データより、総死亡による Obesity paradox、さらには各死因と Body mass index (BMI) の関係を検討した。結果は、肥満群は低体重群と比べて総死亡の生命予後が有意に良好であり ($\chi^2=48.5$, $p<0.05$)、さらに肥満群は普通体重群と比べても生命予後が有意に良好であった ($\chi^2=18.4$, $p<0.05$)。さらに、総死亡をアウトカムとした多変量 Cox 解析では、肥満群のハザード比は 0.529 (95%CI: 0.325-0.325, $p<0.05$)、普通体重群のハザード比は 0.665 (95%CI: 0.430-0.999, $p<0.05$) であり、BMI が独立した危険因子であった。死亡年率は低体重群が 3.3%、普通体重群が 1.63%、肥満群が 0.9%であった。各死因の死亡年率は、肥満群、普通体重群、低体重群の順になっており、肥満群が最も低くなっていた。

【キーワード】

心不全、死因、Obesity paradox、生命予後

【Abstract】

5,623 patients with heart failure become Obesity paradox? Furthermore, the cause of death was examined. The obese group had better mortality of total death than the low weight group($\chi^2=48.5$, $p<0.05$). Furthermore, the obese group had better mortality than the normal weight group($\chi^2=18.4$, $p<0.05$). Multivariate Cox analysis with total death as outcome showed that the hazard ratio of the obese group was 0.529(95% CI: 0.325-0.86, $p<0.05$), the hazard ratio of the normal weight group was 0.665(95% CI: 0.430-0.999, $p<0.05$), and Body mass index(BMI)was an independent risk factor. The rate of death by cause of death was in the order of the obese group, ordinary weight group, low weight group, the obesity group the most decreased.

【Key word】

heart failure, mode of death, Obesity paradox, mortality

【目次】

第1章	研究背景	
I-1	一般住民における Body mass index と心不全発症の関係	p1
I-2	心不全患者における Body mass index と予後	p1
I-3	欧米人と日本人の体型の違い	p2
I-4	日本人の心不全患者における Body mass index と予後	p2
I-5	心不全患者における予後の報告	p2
I-6	本研究の新規性	p2
I-7	サンプルサイズの分析	p2
第II章	研究目的	p6
第III章	対象	p6
第IV章	方法	
IV-1	対象患者を Body mass index により 3 群に分類	p6
IV-2	調査項目	p7
IV-3	予後調査	p7
IV-4	統計解析	p7
IV-5	研究仮設モデルの設定	p8
IV-6	倫理的配慮	p8
第V章	結果	
V-1	予後調査	p10
V-2	本研究対象患者の Body mass index の度数分布	p10
V-3	対象患者における調査項目	p10
V-4	性別による調査項目の比較	p11
V-5	Body mass index の 3 群間における調査項目の比較	p11
V-6	Body mass index の 3 群間における内服薬の比較	p13
V-7	Body mass index の 3 群間における総死亡の比較	p13
V-8	総死亡を目的変数とした単変量解析	p13
V-9	総死亡を目的変数とした多変量 Cox 解析	p14
V-10	全患者における死因の内訳	p14
V-11	Body mass index 3 群間における死因の内訳比較	p14

V-12 検定力分析	p15
第VI章 考察	p25
第VII章 本研究の限界と課題	p28
第VIII章 総括	p28
謝辞	p28
文献一覧	p30

【図表一覧】

図 1: 心不全を発症していない肥満患者の心不全発症リスクのメタ解析	p3
図 2: 国別平均 Body mass index (2016 年)	p4
表 1: BMI における WHO 基準と日本の肥満症診断基準の違い	p5
図 3: 心不全患者の総死亡を予測するための仮設モデル	p9
図 4: Body mass index の度数分布図	p16
表 2: 全症例における調査項目と性別による調査項目の比較	p17
表 3: Body mass index 3 群間における調査項目の比較	p18
表 4: Body mass index 3 群間における内服薬の比較	p19
図 5: Body mass index 3 群間における総死亡をアウトカムとした Kaplan-Meier event-free curves	p20
表 5: 総死亡を目的変数とした単変量解析	p21
表 6: 総死亡を目的変数とした多変量 Cox 解析	p22
表 7: Body mass index 3 群間における死因と死亡年率	p23
図 6: Body mass index 3 群間における各死因の死亡年率による傾向検定	p24

第1章 研究背景

I-1 一般住民における body mass index と心不全発症の関係

心不全を発症していない一般住民の肥満は独立した心不全発症の危険因子であることが、Framingham Heart Study により報告されている¹⁾。結果は、body mass index(BMI)が 1 kg/m^2 増加するに伴って男性 5%、女性 7%心不全の発症リスクが増加した。その後も同様の研究により、いずれも、BMI が高値であるほど心不全発症のリスクが増加した²⁻²²⁾。近年、メタ解析によって明確な結論が得られている(図 1)²³⁾。さらに、肥満には至らない過体重であっても心不全発症リスクが増加すると報告された²⁴⁾。心不全リスクとの関連肥満は直接または間接的に心不全を発症する可能性や、肥満自体が循環動態の負荷となり、心不全を発症するものと推定されている。つまり、これまでの先行研究から、BMI の高い一般住民は心不全発症のリスクが増加することは明らかである。

I-2 心不全患者における BMI と予後

一方、Anker ら²⁵⁾によって、心不全患者は6カ月以上の経過で7.5%以上の体重減少が年齢、New York Heart Association class(NYHA class)、left ventricular ejection fraction(LVEF)とは別の独立した予後規定因子である²⁶⁾。心不全患者では体重が増加していることが予後良好であるという、obesity paradox が報告された²⁶⁾。近年、大規模多施設試験でも同様の検討が行われ、不全患者における BMI と総死亡率との関係は、Candesartan in Heart Failure : Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity(CHARM)²⁷⁻²⁸⁾、Studies of Left Ventricular Dysfunction Prevention(SOLVD)²⁹⁾、Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction(I-PRESERVE)³⁰⁾、Digitalis Investigator Group trial(DIG trial)³¹⁾などのサブ解析でも報告されている。DIG trial における BMI と総死亡の関係において、BMI が低くなるほど死亡率が上昇し、BMI 30.0 kg/m^2 以上では死亡リスクが一定であったと報告されている³¹⁾。欧米の大規模臨床試験では、心不全患者の Obesity paradox が成立することは明らかである。

I-3 欧米人と日本人の体型の違い(図 2)

2016 年の報告³²⁾によると、アメリカ人の平均 BMI は 28.9kg/m²、ドイツ人の平均 BMI は 26.6kg/m²であったのに対して、日本人の平均 BMI は 22.7kg/m²と、欧米人と比較して日本人は BMI が低く、欧米人と日本人の体型は異なることがわかる。

I-4 日本人の心不全患者における BMI と予後(表 1)

欧米人と異なる体型の日本人で、この paradox の成立について、大規模臨床試験の Japanese Registry of Heart Failure in Cardiology(JCARE-CARD)³³⁾により同様の報告がされている。しかし、この研究での BMI による分類は日本肥満学会が示している、日本人における肥満症診断基準³⁴⁾とは異なり、3 分位で 3 群に分類して検討している。さらに、BMI による肥満症診断基準は欧米の報告とも異なる(表 1)³⁵⁾。欧米では WHO の基準³⁶⁾を採用しており、普通体重と肥満の間に過体重という分類がある。この過体重は $25.0 \leq \text{BMI} < 30.0$ で、日本の基準にける肥満 I 度にあたる。欧米による先行研究では、肥満は $30.0 \leq \text{BMI}$ として検討している。以上の理由より、日本人の肥満症診断基準を用いた、日本人の心不全患者における Obesity paradox を検討した報告ではない。

I-5 心不全患者における予後の報告

これまでの心不全患者における Obesity paradox の報告は、総死亡や心不全死をアウトカムとして報告している^{25-31, 33)}。どの大規模臨床試験でも、死因別に BMI と比較検討した報告はない。

I-6 本研究の新規性

本研究の新規性は、日本人の肥満症診断基準による Obesity paradox の検討と、死因別に BMI と比較検討した。

I-7 サンプルサイズ分析

本研究の事前分析より、有意水準=0.05、検定力=0.8、効果量=0.1 として算出したサンプルサイズは 323 例/群、必要であることが分かった。

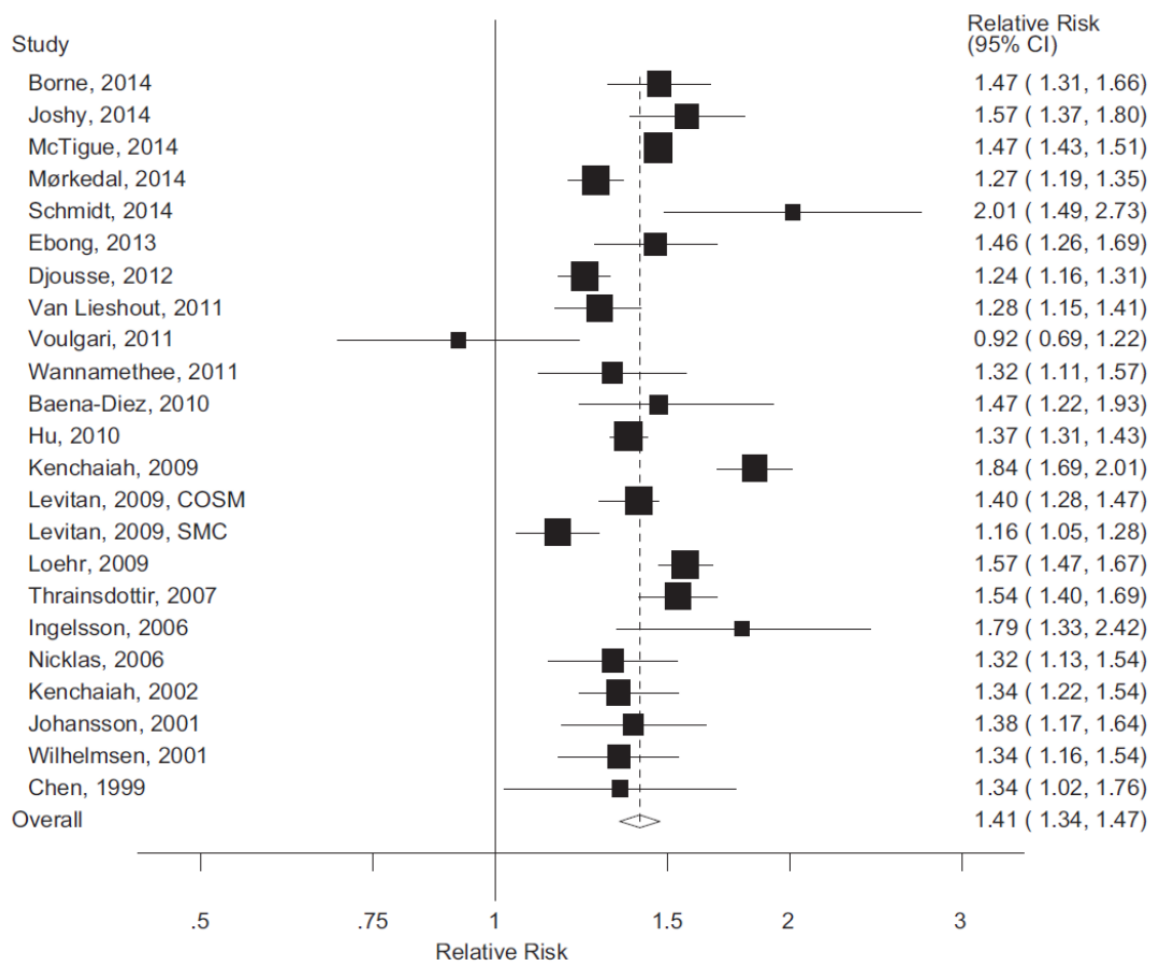


図1 心不全を発症していない肥満患者の心不全発症リスクのメタ解析²³⁾

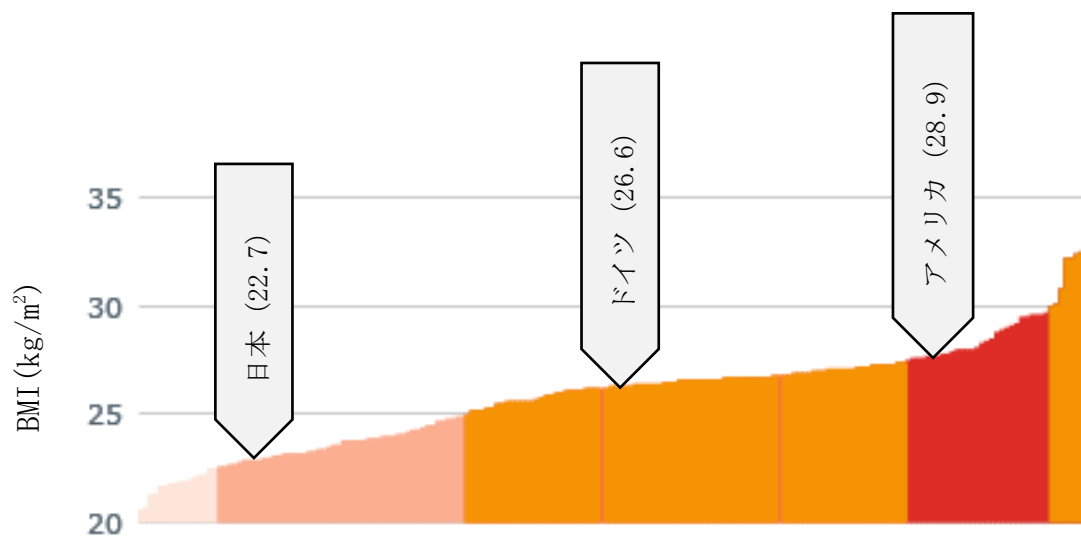


図2 国別平均BMI (2016年)³²⁾

BMI, body mass index: 体重(kg)/身長(m)²

表 1 BMI における WHO 基準と日本の肥満症診断基準の違い（一部改変）³⁵⁾

BMI	WHO 基準	日本の肥満症診断基準
BMI < 18.5	underweight	低体重
18.5 ≤ BMI < 25.0	Normal range	普通体重
25.0 ≤ BMI < 30.0	Pre-obese	肥満(1度)
30.0 ≤ BMI < 35.0	Obese class I	肥満(2度)
35.0 ≤ BMI < 40.0	Obese class II	肥満(3度)
40.0 ≤ BMI	Obese class III	肥満(4度)

BMI, body mass index: 体重(kg)/身長(m)²

WHO, world health organization

第II章 研究目的

本研究は、Shinken データベースの心不全患者 5,623 例を対象として、心不全患者における日本人の肥満症診断基準による Obesity paradox が成立するかを明らかにする。さらに、死因別でも Obesity paradox が成立するかを明らかにする。本研究における、Obesity paradox の成立は、BMI が増加するにしたがって、予後が良好となる現象とした。

第III章 対象

2004 年 6 月より開始した Shinken データベースは、心臓血管研究所付属病院の初診患者を対象として、心血管疾患の有病率と予後のモニタリングを目的としたデータベースである。心臓血管研究所付属病院とは、東京都港区にある循環器専門病院であり、診療科は循環器内科・心臓血管外科・心臓リハビリテーション科・放射線科がある。多くの患者は東京都内を中心とした近郊に在住の方である。データは、外部と切り離されたコンピュータを使用して、外部記憶媒体に保存し、施錠して Shinken データベース管理室の担当者が一元管理している。

対象者の包含基準は、2004 年 6 月～2015 年 3 月(10 年 10 ヶ月間)に、研究の目的と方法を書面により説明し同意が得られた患者の Shinken データベース 24,785 例の内、心不全重症度分類の New York Heart Association functional class: NYHA I 度以上の心不全患者 5,639 例とした。さらに、除外基準として、厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針³⁷⁾にしたがって、未成年者に『代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続』を十分に行っていなかったため、本研究では 20 歳未満の患者 16 名を除外した 5,623 例を対象とした。年齢は 64.1±13.3(20-98)歳、男性は 4,036 例(71.8%)、女性は 1,587 例(28.2%)であった。

第IV章 方法

IV-1 対象患者の BMI による分類

対象患者を日本肥満学会の肥満症診断基準³⁴⁾にしたがって BMI ≤18.5 kg/m²を「低体重群」、18.5 < BMI ≤25.0 kg/m²を「普通体重群」、25.0 < BMI kg/m²を「肥満群」の 3 群に分類した。

IV-2 調査項目

心臓血管研究所付属病院の初診患者に対して、問診より患者基本情報と NYHA class、採血にて血液生化学データ、バイタルサイン、心臓超音波検査を実施した。この諸指標を後方視的に調査した。患者基本情報の指標として、年齢、性別、身長、体重、BMI、心不全疾患(虚血性心疾患、弁膜症、心筋症)、既往歴の有無(高血圧症、糖尿病、脂質異常症、心房細動)、NYHA class(I、II、III、IV)とした。診察時の指標として、収縮時血圧(systolic blood pressure(SBP))、拡張期血圧(diastolic blood pressure(DBP))、血液生化学データは estimated glomerular filtration rate(eGFR)、total cholesterol(TC)、low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)、high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)、hemoglobin(Hb)、B-type natriuretic peptide(BNP)、心臓超音波検査は left ventricular ejection fraction(LVEF)とした。

IV-3 予後調査

健康状態や心血管イベント発生率、死因の調査方法として、当院診療継続患者は診療録より、他院にて診療継続している患者や診察終了となった患者へは、1年に1回行う予後調査によって追跡した。なお、アンケートの郵送は、当院の shinken データベース管理センターより一括して行った。予後の追跡調査のアンケート内容は、生存の有無とその確認日、死亡の場合は死因と死亡日を選択し記載した。アンケート調査を行った患者のうち、長期調査同意書に同意を得ていても、1年後に返信があったが、その後に返信がなくなった患者は長期調査を辞退したものとみなした。予後の追跡調査のためのアンケートが返信された年以前のデータは、同意を得ているものとして取り扱った。

IV-4 統計解析

低体重群、普通体重群、肥満群の3群間の患者基本情報、心不全疾患内訳、既往歴、内服薬は一元配置分散分析によって解析を行った。3群間における総死亡をアウトカムとした Kaplan Meier event free curves を描き、Log Rank Test により予後を検討した。さらに、総死亡を目的変数として多変量 Cox 解析を行った。死因は3群間において死亡年率を算出し、Cochran-Armitage trend test を行った。

統計解析ソフトは、死亡年率より算出した Cochran-Armitage trend test のみ R version 2.12.1 を、その他は SPSS version 19.0 を使用し、統計結果は危険率 5%未満を有意とした。

IV-5 研究仮設モデルの設定(図 3)

日本人の心不全患者における総死亡の予後を規定する因子として、先行研究が示唆する因子を用いて予測するための仮設モデルを設定した(図 3)。JCARE-CARD では日本人の心不全患者における総死亡の予後を規定する因子として、eGFR、Hb が挙げられている^{38,39)}。そのほか BMI、SBP、NYHA class、LVEF、BNP が報告されている^{33,40-44)}。

IV-6 倫理的配慮

心臓血管研究所附属病院の初診患者に研究の目的・方法および研究を辞退した場合にも不利益がないことを書面により説明し同意を得た(長期調査同意書)。さらに、長期調査同意書に同意を得ても、予後の追跡調査のためのアンケートが返信されなかった場合は、長期調査を辞退したものとみなした。しかし、予後の追跡調査のためのアンケートが返信された年以前のデータは、同意を得ているものとし取り扱った。

個人情報保護法を順守し、データ管理は心臓血管研究所附属病院 5 階の筆者が所持している PC で一元化して管理した。なお、PC およびファイルにはパスワードロックをかけ、第三者に閲覧困難な状態とした。本研究の資料等は、研究期間終了時より 5 年間保管の後、第三者に閲覧不可能な状態で破棄することとした。

本研究は心臓血管研究所の倫理委員会の承認(承認番号 169)、国際医療福祉大学倫理審査委員会の承認(承認番号 17-Ig-5)を得た。

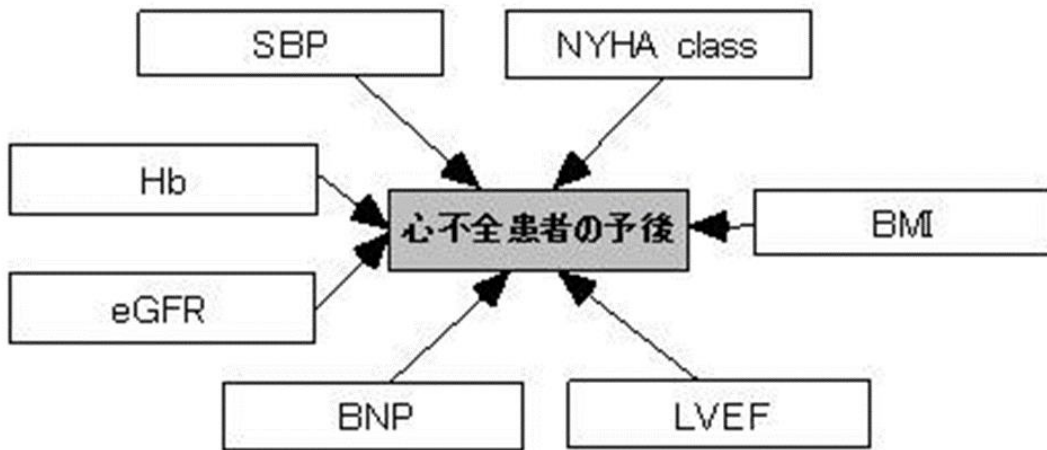


図3 心不全患者の総死亡を予測するための仮設モデル

SBP, systolic blood pressure; Hb, hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate, BNP, B-type natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; BMI, body mass index; NYHA class, New York Heart Association class

第V章 結果

V-1 予後調査

予後調査の対象は5,623例であった。このうち、当院診療継続患者4,039例(全体の71.8%)で診療録より後方視的に調査した。他院にて診療継続している患者と診察終了となった患者で予後の追跡調査のアンケートの返信で調査を行ったのは1,584例(全体の28.2%)であった。アンケート調査を行った患者の内、1年後に返信があったが、その後に返信がなくなった患者は76例(4.8%)であった。この、アンケートの返信がなかった理由は不明であるが、76例はオプトアウトとして取り扱った。

V-2 対象患者のBMIの度数分布(図4)

対象患者におけるBMIの平均は $23.8 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ であった。BMIの最小値は 12.8 kg/m^2 、最大値は 51.5 kg/m^2 、最頻値はBMI $24.1\text{-}25.0 \text{ kg/m}^2$ であった。BMI値より分類した3群の各群の患者数は、低体重群が369例(6.6%)、普通体重群が3,339例(59.4%)、肥満群が例1,915(34.0%)であった。

V-3 対象患者における調査項目(表2)

本研究の対象患者は、年齢が 64.1 ± 13.3 歳、性別は男性が4,036例(72.0%)、女性が1,587例(28.0%)であった。血圧はSBPが $131.3 \pm 20.3 \text{ mmHg}$ 、DBPが $76.6 \pm 12.8 \text{ mmHg}$ と基準値であった。

心不全の重症度は、NYHA classによりclass Iが53.8%、class IIが35.5%、class IIIが8.5%、class IVが2.1%であり、class IとIIを合わせた患者の割合は89.3%であった。並存疾患では高血圧症が58.0%、糖尿病が31.7%、脂質異常症が52.3%であった。

心不全の基礎疾患(複合患者あり)は虚血性心疾患が56.7%と最も多く、次いで弁膜症が34.2%、心筋症は15.4%であった。さらに心房細動を併存している患者は13.9%であった。

血液生化学データは腎機能低下の重症度の指標であるeGFRは $53.1 \pm 18.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ であった。LDL-Cは $111.7 \pm 32.9 \text{ mg/dl}$ 、HDL-Cは $57.1 \pm 16.6 \text{ mg/dl}$ と双方とも基準値であった。心不全の重症度の指標であるBNPは $314.8 \pm 576.0 \text{ pg/ml}$ と基準値より高い値であった。心臓超音波検査による心機能はLVEFが

61.3±15.1%であった。

V-4 性別による調査項目の比較(表 2)

性別による調査項目を比較した結果、年齢は男性が62.4±13.2歳であり女性の68.5±14.0歳に比し有意に若かった。身長、体重は男性が女性に比して高値であり、それに伴ってBMIも男性が24.4±3.5kg/m²であり、女性の22.2±3.7kg/m²に比し有意に高値であった。既往歴は高血圧、糖尿病、脂質異常症ともに、男性が女性に比して有意に頻度が高かった。これらの既往歴は冠危険因子であり、心不全の原疾患である虚血性心疾患が男性で頻度が高かった。女性の心不全の原疾患は、弁膜症、心房細動で頻度が高かった。腎機能の指標であるeGFRは男性が53.1±18.7ml/min/1.73m²であり女性の64.1±21.4 ml/min/1.73m²に比し有意に低値であった。LDL-Cは、男性が110.7±32.7mg/dlであり女性の114.8±33.0mg/dlに比して有意に低値であった。LDL-Cも、男性が54.2±15.1mg/dlであり女性の65.5±17.9mg/dlに比して有意に低値であった。心不全指標であるBNPは男性が298.7±574.7pg/mlであり女性の352.6±577.6pg/mlに比して低値で、LVEFも男性が59.7±15.2%であり女性の65.4±14.0%に比して有意に低値であった。Hbは男性が13.9±1.8g/dlであり女性の12.4±1.5g/dlに比して有意に高値であった。SBP、心筋症、NYHA classは性差がなかった。

V-5 BMIの3群間における調査項目の比較(表 3)

BMIの値により3群に分けた、低体重群、普通体重群、肥満群の調査項目は、患者基本情報、心不全疾患、既往歴の有無、心房細動、NYHA class、診察時バイタルサイン、診察時血液生化学データ、診察時心臓超音波検査を比較した。

年齢は肥満群が62.1±12.3歳であり低体重群の66.1±16.4歳に比し有意に若かった。男性比率は肥満群が83.4%であり普通体重群の69.2%と低体重群の35.0%に比し有意に高く、また、普通体重群は低体重群に比し有意に高かった。身長は肥満群が164.9±8.9cmであり低体重群の157.6±9.4cmに比し有意に高かった。体重は肥満群が75.5±11.0kgであり普通体重群の58.9±8.7kgと低体重群43.0±62.0kgに比し有意に多く、また、普通体重群は低体重群の42.9±6.0kgに比し有意に高かった。

血圧のSBPは肥満群が 133.2 ± 19.7 mmHgであり普通体重群の 130.6 ± 20.2 mmHgに比し有意に高く、また、普通体重群は低体重群に比し有意に高かった。DBPに関しても同様に、肥満群が 78.0 ± 13.0 mmHgであり普通体重群の 74.6 ± 12.4 mmHgと低体重群の 70.8 ± 13.0 mmHgに比し有意に高く、また、普通体重群は低体重群に比し有意に高かった。

NYHA classにおいてclass Iは肥満群が56.2%であり普通体重群の53.0%と低体重群の50.7%に比し有意に心不全症状の軽症例の割合が高く、また、普通体重群は低体重群に比し有意に心不全症状が軽症例の割合が高かった。さらに、class IVは肥満群が1.9%であり低体重群の2.4%に比し有意に心不全症状の重症例の割合が低かった。

高血圧症の並存率は肥満群が67.8%であり普通体重群の54.5%と低体重群の38.2%に比し有意に高く、また、普通体重群は低体重群に比し有意に高かった。糖尿病の並存率は肥満群が38.2%であり低体重群の20.3%に比し有意に高かった。脂質異常症並存率は肥満群が61.9%であり普通体重群の49.4%と低体重群の28.7%に比し有意に高く、また、普通体重群は低体重群に比し有意に高かった。

心不全疾患内訳の虚血性心疾患は肥満群が64.0%であり低体重群の30.3%に比し有意に高かった。弁膜症は肥満群が21.7%であり普通体重群の37.9%と低体重群の65.9%に比し有意に低く、また、普通体重群は低体重群に比し有意に低かった。心筋症は肥満群が19.4%であり低体重群の11.1%に比し有意に高かった。心房細動の併存率は肥満群が10.4%であり低体重群の20.0%に比し有意に低かった。

血液生化学データにおいてeGFRは肥満群が 51.8 ± 15.9 ml/min/ 1.73 m^2 であり低体重群の 55.3 ± 25.3 ml/min/ 1.73 m^2 に比し有意に低く、腎機能が低下していた。LDL-Cは基準値内ではあるが、肥満群が 114.6 ± 33.0 mg/dlであり低体重群の 106.0 ± 31.6 mg/dlに比し有意に高かった。HDL-Cも基準値内ではあるが、肥満群が 51.7 ± 13.6 mg/dlであり普通体重群の 59.5 ± 17.0 mg/dlと低体重群の 68.7 ± 19.5 mg/dlに比し有意に低かった。また、普通体重群は低体重群に比し有意に低かった。BNPは肥満群が 245.6 ± 460.7 pg/mlであり異常高値であるも、低体重群の 474.8 ± 793.7 pg/mlに比し有意に低かった。Hbは肥満群において基準値内であり 14.1 ± 1.7 g/dlであり低体重群の 12.2 ± 1.8 g/dlに比し有意に高かった。

心臓超音波検査によるLVEFは肥満群が 60.6 ± 14.6 %であり普通体重群の

61.7±15.2%に比し有意に低かった。また、普通体重群は低体重群の61.0±16.6%に比し有意に高かった。

V-6 BMI の3群間における内服薬の比較(表4)

ARBの内服率は肥満群で28.0%であり低体重群の19.3%に比し有意に高かった。Diureticsの内服率は肥満群で17.7%であり低体重群の24.6%に比し有意に低かった。Digitalisの内服率は肥満群で3.7%であり低体重群の12.0%に比し有意に低かった。Calcium-channel blockerの内服率は肥満群で0.3%であり低体重群の0.1%以下と普通体重群の0.1%以下に比し有意に高かった。Antiplateletの内服率は肥満群で47.7%であり低体重群の34.5%と比し有意に高かった。また、普通体重群でも47.3%であり低体重群と比し有意に高かった。Aspirinの内服率は肥満群で45.0%であり低体重群の32.6%と比し有意に高かった。また、普通体重群でも45.5%であり低体重群と比し有意に高かった。Warfarinの内服率は肥満群で16.4%であり普通体重群の23.2%と低体重群の24.9%に比し有意に低かった。Statinの内服率は肥満群で32%であり低体重群の10.4%と比し有意に低かった。また、普通体重群でも26.6%であり低体重群と比し有意に高かった。

ACE inhibitor、 β -blocker、Nitrates、Antiarrhythmicの内服率は3群間に有意差はなかった。

V-7 BMI の3群間における総死亡の比較

BMI3群における総死亡をアウトカムとしたKaplan Meier event free curvesを示した(図5)。Log Rank Testにおいて、肥満群は低体重群と比べて総死亡の生命予後が有意に良好であり($\chi^2=48.5$, $p<0.05$)、さらに肥満群は普通体重群と比べても生命予後が有意に良好であった($\chi^2=18.4$, $p<0.05$)。また、普通体重群は低体重群に比べて生命予後が有意に良好であった($\chi^2=17.9$, $p<0.05$)。

V-8 総死亡を目的変数とした単変量解析(表5)

心不全患者の総死亡における関連因子を検討するために、まずは総死亡をアウトカムとした単変量解析を行った。単変量解析で有意であった項目は年齢、BMI(18.5 \leq BMI<25.0)、BMI(25.0<BMI)、NYHA class II、NYHA class III、NYHA class IV、糖

尿病、eGFR、BNP、Hb、LVEF であった。その他の項目である性別、血圧(SBP、DBP)、高血圧症は抽出されなかった。

V-9 総死亡を目的変数とした多変量 Cox 解析(表 6)

総死亡を目的変数とした多変量 Cox 解析では、説明変数は単変量解析により有意であった、年齢、NYHA class、糖尿病の有無、eGFR、Hb、LVEF と臨床的に総死亡と関連性が高いと判断した、性別、高血圧症の有無を加えて検討した。総死亡を目的変数として年齢(HR: 1.038, 95%CI: 1.025-1.052, $p < 0.05$)、BMI ($18.5 \leq \text{BMI} < 25.0$) (HR: 0.665, 95%CI: 0.430-0.999, $p < 0.05$)、BMI ($25.0 < \text{BMI}$) (HR: 0.529, 95%CI: 0.325-0.825, $p < 0.05$)、NYHA class II (HR: 0.322, 95%CI: 0.190-0.546, $p < 0.05$)、NYHA class III (HR: 0.360, 95%CI: 0.234-0.541, $p < 0.05$)、NYHA class IVである(HR: 0.384, 95%CI: 1.874-5.461, $p < 0.05$)、eGFR(HR: 0.979, 95%CI: 0.979-0.972, $p < 0.05$)、Hb(HR: 0.825, 95%CI: 0.767-0.887, $p < 0.05$)、LVEF(HR: 0.983, 95%CI: 0.974-0.991, $p < 0.05$)が独立した危険因子として抽出された。調整してもなお、心不全患者は肥満群と普通体重群であることは総死亡に至る関連性が有意な因子であり、肥満群は HR: 0.529, 95%CI: 0.325-0.825, $P < 0.05$)、普通体重群は HR: 0.665, 95%CI: 0.430-0.999, $p < 0.05$)であった。

V-10 全患者における死因の内訳(表 7)

総死亡は年率 1.47%であった。その内、心血管死は 0.74%と最も高く、次いで非心血管死が 0.76%、脳血管疾患が 0.12%であった。心血管死の内、最も死亡年率が高かったのは、心臓死の 0.34%、次いで大血管疾患の 0.05%、不明・突然死の 0.26%であった。さらに、最も死亡年率が高かった心臓死の内訳は、心不全による死(0.25%)、心筋梗塞による死(0.09%)、VT/VF による致死的不整脈による死(0.04%)、死因不明・失神発作などの突然死(0.26%)であった。非心血管死では脳血管以外の出血による死(0.03%)、悪性腫瘍による死(0.19%)、その他(0.25%)であった。

V-11 BMI3 群間における死因の内訳比較(表 7)

3 群におけるそれぞれの死亡年率は、低体重群は 3.30%、普通体重群は 1.63%、肥満群は 0.90%と有意に差があった。

心血管死における死亡年率は、低体重群は 1.45%、普通体重群は 0.87%、肥満群は 0.42%と有意に差があった。脳血管疾患における死亡年率は、低体重群は 0.32%、普通体重群は 0.14%、肥満群は 0.04%と有意に差があった。非心血管死における死亡年率は、低体重群は 2.09%、普通体重群は 0.79%、肥満群は 0.49%と有意に差があった。さらに、詳細な死因では、心臓死、心不全死、不明・突然死、脳出血による死亡年率で有意に差があった。

心筋梗塞による心臓死、VT・VFによる心臓死、大血管疾患による死、脳梗塞による死、脳血管以外の出血による死亡、悪性腫瘍による死亡年率には有意な差はなかった。さらに、Cochran-Armitage trend test によって、3 群間における各死因の死亡年率による傾向検定を行った(図 6)。傾向検定によって有意であった死因は、心血管死($p<0.05$)、心臓死($p<0.05$)、心不全による心臓死($p<0.05$)、不明・突然死($p<0.05$)、脳血管疾患死($p<0.05$)、脳出血による脳血管疾患死($p<0.05$)、非心血管死($p<0.05$)で、どの内訳も、死亡年率が肥満群、普通体重群、低体重群の順になっていた。BMI が増加するにしたがって死亡率は有意に低下することがわかった。

V-11 検定力分析

本研究の解析結果より、有意水準=0.05、効果量=0.105 として得られた検定力は 0.9995 であった。

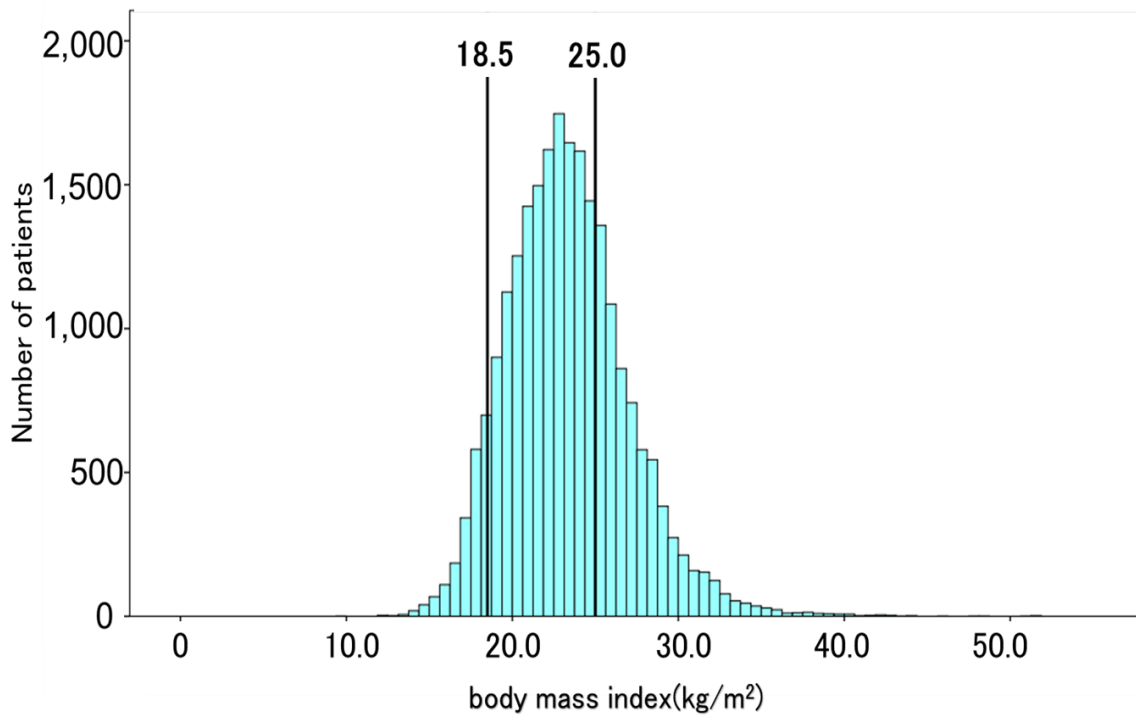


図 4 BMI の度数分布図

表 2 全症例における調査項目と性別による調査項目の比較

	Overall (n=5, 623)	男性 (n=4, 036)	女性 (n=1, 587)
年齢 (歳)	64.1±13.3	62.4±13.2	68.5±14*
身長 (cm)	162.9±9.6	167.1±6.7	152.2±7.1*
体重 (kg)	63.5±13.3	68.3±11.5	51.4±9.5*
BMI (kg/m ²)	23.8±3.7	4.4±3.5	22.2±3.7*
SBP (mmHg)	131.3±20.3	130.8±19.4	132.5±22.6
DBP (mmHg)	76.6±12.8	76.3±12.5	73.8±13.3*
NYHA class			
class I (%)	53.8	54.5	52.3
class II (%)	35.5	35.5	37.2
class III (%)	8.5	8.5	8.4
class IV (%)	2.1	2.2	2.1
高血圧症 (%)	58.0	60.0	52.8*
糖尿病 (%)	31.7	34.4	25*
脂質異常症 (%)	52.3	53.8	48.5*
虚血性心疾患 (%)	56.7	64.2	37.6*
弁膜症 (%)	34.2	26.5	53.9*
心筋症 (%)	15.4	15.7	14.4
心房細動 (%)	13.9	12.8	16.8*
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	53.1±18.7	49.0±15.8	64.1±21.4*
LDL-C (mg/dl)	111.7±32.9	110.7±32.7	114.8±33.0*
HDL-C (mg/dl)	57.1±16.6	54.2±15.1	65.5±17.9*
BNP (pg/ml)	314.8±576.0	298.7±574.7	352.6±577.6*
Hb (g/dl)	13.5±1.8	13.9±1.8	12.4±1.5*
LVEF (%)	61.3±15.1	59.7±15.2	65.4±14.0*

* p<0.05: vs 男性

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; NYHA, New York Heart Association; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; BNP, B-type natriuretic peptide; Hb, hemoglobin; LVEF, left ventricular ejection fraction.

mean±SD

表 3 BMI3 群間における調査項目の比較

	BMI (kg/m ²)		
	BMI ≤18.5 (n=369)	18.5 < BMI ≤25 (n=3,339)	25 < BMI (n=1,915)
年齢 (歳)	66.1 ± 16.4	65.1 ± 13.2	62.1 ± 12.3*
男性 (%)	35.0	69.2*	83.4‡
身長 (cm)	157.6 ± 9.4	162.3 ± 9.7	164.9 ± 8.9*
体重 (kg)	42.9 ± 6.0	58.9 ± 8.7*	75.5 ± 11.1‡
SBP (mmHg)	126.5 ± 24.2	130.6 ± 20.2*	133.2 ± 19.7‡
DBP (mmHg)	70.8 ± 13.0	74.6 ± 12.4*	78.0 ± 13.0‡
NYHA class			
class I (%)	50.1	53.0*	56.2‡
class II (%)	35.2	36.3	34.2
class III (%)	12.1	8.5	7.8
class IV (%)	2.4	2.2	1.8*
高血圧症 (%)	38.2	54.5*	67.8‡
糖尿病 (%)	20.3	29.3	38.2*
脂質異常症 (%)	28.7	49.4*	61.9‡
虚血性心疾患 (%)	30.3	55.4	64.0*
弁膜症 (%)	65.9	37.9*	21.7‡
心筋症 (%)	11.1	13.5	19.4*
心房細動 (%)	20.0	15.2	10.4*
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	55.3 ± 25.3	53.6 ± 19.4	51.8 ± 15.9*
LDL-C (mg/dl)	106.0 ± 31.6	110.6 ± 32.8	114.6 ± 33*
HDL-C (mg/dl)	68.7 ± 19.5	59.5 ± 17*	51.7 ± 13.6‡
BNP (pg/ml)	474.8 ± 793.7	331.2 ± 593.1	245.6 ± 460.7*
Hb (g/dl)	12.2 ± 1.8	13.3 ± 1.8	14.1 ± 1.7*
LVEF (%)	61.0 ± 16.6	61.7 ± 15.2*	60.6 ± 14.6†

* p<0.05:vs BMI ≤18.5, † p<0.05:vs 18.5 < BMI ≤25, ‡ p<0.05:vs 他の全群

NYHA, New York Heart Association; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; BNP, B-type natriuretic peptide; Hb, hemoglobin; LVEF, left ventricular ejection fraction.

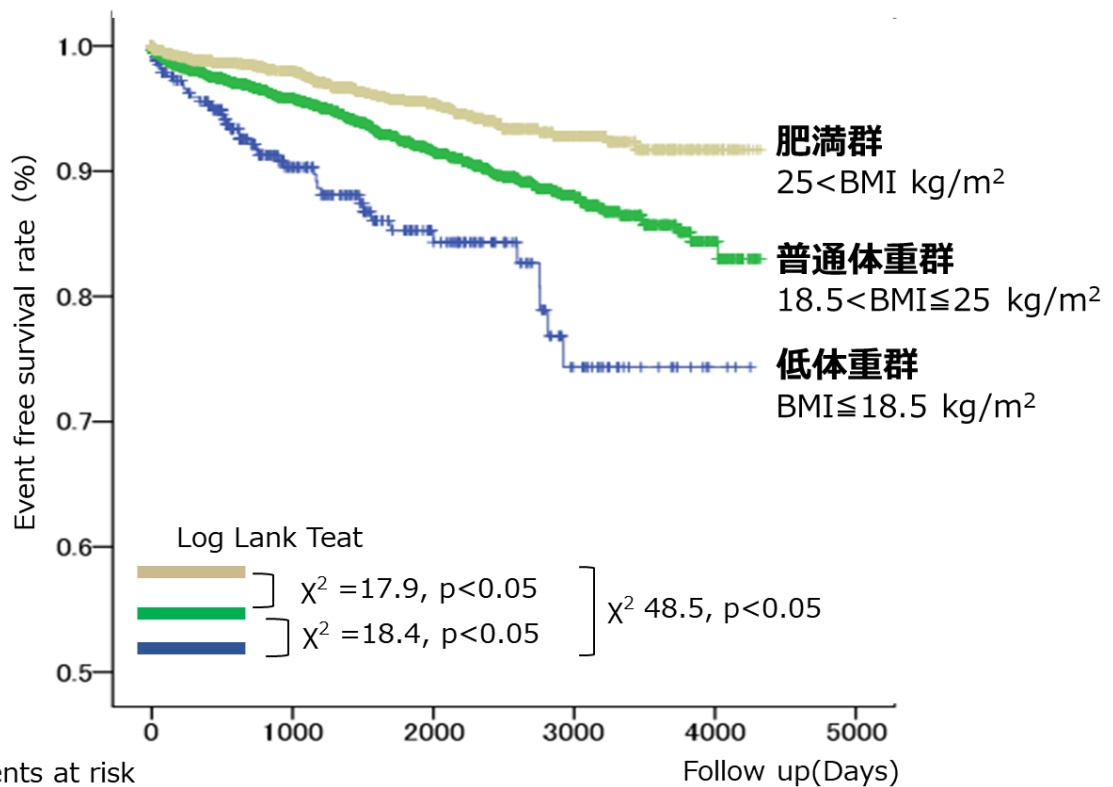
mean ± SD

表 4 BMI3 群間における内服薬の比較

	overall (n=5, 623)	BMI (kg/m ²)		
		BMI≤18.5 (n=369)	18.5<BMI≤25 (n=3, 339)	25<BMI (n=1, 915)
ACE inhibitor (%)	8.8	7.8	9.6	7.9
ARB (%)	25.0	19.3	23.3	28.0*
β-blocker (%)	6.0	4.0	6.0	6.3
Diuretics (%)	20.2	24.6	21.2	17.7*
Digitalis (%)	5.8	12.0	6.3	3.7*
Calcium-channel blocker (%)	0.1	<0.1	<0.1	0.3*†
Nitrates (%)	0.3	0.3	0.4	0.2
Antiarrhythmic (%)	29.5	25.4	30.0	29.5
antiplatelet (%)	46.6	34.5	47.3*	47.7*
Aspirin (%)	44.5	32.6	45.5*	45.0*
Warfarin (%)	21.0	24.9	23.2	16.4*†
Statin (%)	27.4	10.4	26.6*	32.0*

* p<0.05:vs BMI≤18.5, † p<0.05:vs 18.5<BMI≤25

ACE, angiotensin converting enzyme (アンジオテンシン変換酵素阻害薬) ; ARB, angiotensin receptor blocker (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) ; β-blocker(β遮断薬) ; Diuretics(利尿薬) ; Calcium-channel blocker (カルシウム拮抗薬) ; Nitrates(硝酸薬) ; Antiarrhythmic(抗不整脈薬) ; antiplatelet (抗血小板薬)



	0	1000	2000	3000	4000	5000
肥満群	1917	1105	605	259	26	
普通体重群	3348	1921	1094	460	73	
低体重群	374	178	89	27	2	

図 5 BMI3 群間における総死亡をアウトカムとした Kaplan-Meier event-free curves
BMI, body mass index.

表 5 総死亡を目的変数とした単変量解析

	HR	95%CI	p value
年齢 (歳)	1.071	1.060-1.083	<0.05
男性 (%)	1.081	0.842-1.387	0.54
BMI			
BMI (18.5≤BMI<25.0)	0.501	0.359-0.699	<0.05
BMI (25.0<BMI)	0.275	0.187-0.405	<0.05
SBP (mmHg)	0.996	0.982-1.011	0.61
DBP (mmHg)	0.984	0.961-1.007	0.16
NYHA class			
class II (%)	0.086	0.060-0.124	<0.05
class III (%)	0.132	0.094-0.186	<0.05
class IV (%)	0.266	0.180-0.393	<0.05
高血圧症 (%)	1.163	0.932-1.452	0.18
糖尿病 (%)	1.807	1.455-2.244	<0.05
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.957	0.951-0.962	<0.05
BNP (pg/ml)	1.001	1.001-1.001	<0.05
Hb (g/dl)	0.655	0.621-0.690	<0.05
LVEF (%)	0.971	0.965-0.976	<0.05

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; NYHA, New York Heart Association; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BNP, B-type natriuretic peptide; Hb, hemoglobin; LVEF, left ventricular ejection fraction

表 6 総死亡を目的変数とした多変量 Cox 解析

	HR	95%CI	p value
年齢 (歳)	1.038	1.025-1.052	<0.05
BMI			
BMI (18.5≤BMI<25.0)	0.665	0.430-0.999	<0.05
BMI (25.0<BMI)	0.529	0.325-0.860	<0.05
NYHA class			
class II (%)	0.322	0.190-0.546	<0.05
class III (%)	0.360	0.384-0.251	<0.05
class IV (%)	0.384	1.874-5.461	<0.05
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.979	0.979-0.972	<0.05
Hb (g/dl)	0.825	0.767-0.887	<0.05
LVEF (%)	0.983	0.974-0.991	<0.05

BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Hb, hemoglobin; LVEF, left ventricular ejection fraction

表 7 BMI3 群間における死因と死亡年率

	overall	BMI (kg/m ²)			P value
		BMI≤18.5	18.5<BMI≤25.0	25.0<BMI	
総死亡 (%)	1.47	3.30	1.63	0.90	<0.05
心血管死 (%)	0.74	1.45	0.87	0.42	<0.05
心臓死 (%)	0.34	0.64	0.39	0.21	<0.05
心不全 (%)	0.25	0.56	0.28	0.14	<0.05
心筋梗塞 (%)	0.09	0.08	0.10	0.08	0.91
VT・VF (%)	0.04	0.00	0.05	0.01	0.28
大血管疾患 (%)	0.05	0.16	0.06	0.03	0.14
不明・突然死 (%)	0.26	0.48	0.32	0.13	0.01
脳血管疾患 (%)	0.12	0.32	0.14	0.04	<0.05
脳梗塞 (%)	0.04	0.32	0.10	0.08	0.81
脳出血 (%)	0.07	0.16	0.05	0.01	<0.05
非心血管死 (%)	0.76	2.09	0.79	0.49	<0.05
脳血管以外の出血 (%)	0.03	0.00	0.04	0.01	0.49
悪性腫瘍 (%)	0.19	0.32	0.17	0.19	0.48
その他 (%)	0.25	0.88	0.27	0.09	<0.05

VT, pulseless ventricular tachycardia(心室細動); VF, ventricular fibrillation(心室頻拍)
 心臓死の内訳は複合の死因を含む

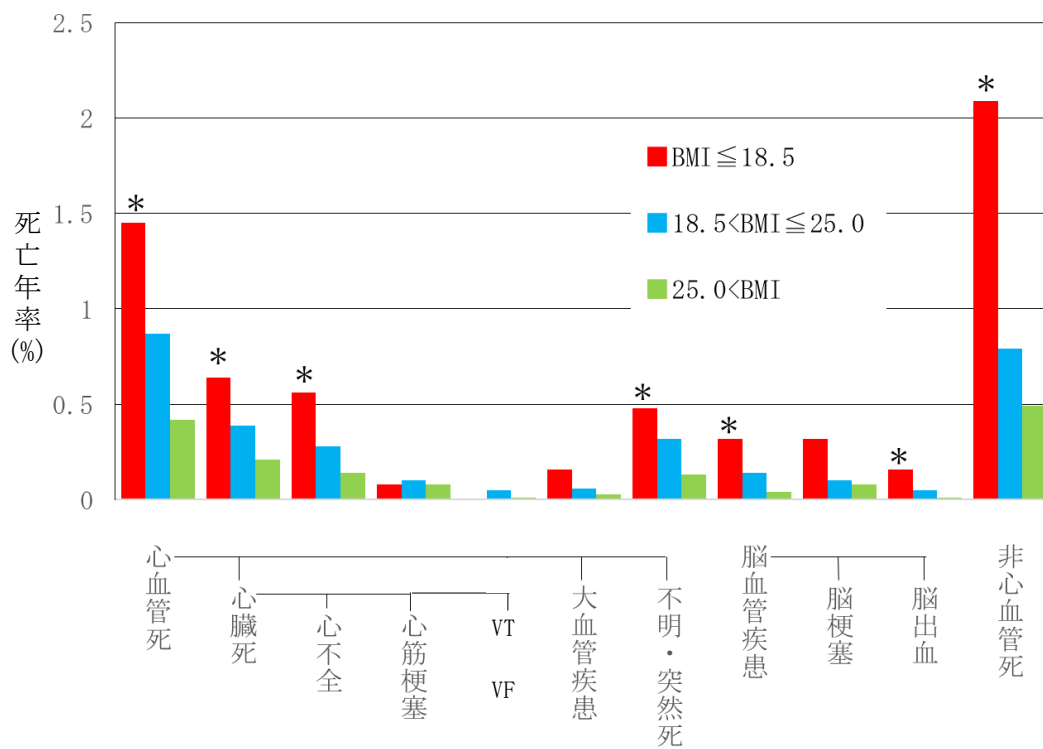


図 6 BMI3 群間における各死因の死亡年率による傾向検定

* p<0.05; Cochran-Armitage trend test

VT, pulseless ventricular tachycardia(心室細動); VF, ventricular fibrillation(心室頻拍)

心臓死の内訳は複合の死因を含む

第VI章 考察

健常者が対象の先行研究では BMI が高い症例は心血管リスクを有する割合が高くなる¹⁻²²⁾。反対に、心不全を発症する前に肥満であった患者は普通体重の患者と比べて、より長く生存するという報告もある⁴⁵⁾。最近のメタ解析でも心不全を発症していないコホート研究では肥満自体が心不全発症のリスクであると報告されている²³⁾。Framingham 研究⁴⁶⁻⁴⁹⁾によって健常で BMI が高い患者は心血管のリスクファクターである、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、肥満の保有率が高く、心血管疾患を発症する割合が高くなる¹⁾ことが報告されている。2013 年の Flegal KM らによって報告⁵⁰⁾された健常例を対象としたメタ解析では $25 \leq \text{BMI} < 30$ の過体重例は死亡リスクが低下し、 $30 \leq \text{BMI}$ の肥満例ではリスクが増大したという報告もある。一方、近年の報告では、3023 万人以上を対象としたコホート研究によって Flegal KM らの報告⁵⁰⁾を覆し、全死亡リスクが最も低かったのは BMI 22~23 とし、これを最低リスクとした J 字型曲線であるとされている²³⁾。さらに、最近のメタ解析でも心不全を発症していないコホートでは肥満自体が心不全発症のリスクであることが報告された¹⁻²³⁾。心不全を発症していない症例において、BMI が高い症例は心血管のリスクファクターである、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、肥満の保有率が高いことにより心血管疾患を発症する割合が高い¹⁾。

しかし、心不全患者を対象とした先行研究では、肥満群の生命予後が良好であるという『obesity paradox』が成立することは明らかである²⁶⁾。日本人を対象とした研究である JCARE-CARD は、本研究に先駆けて、日本人の『obesity paradox』が成立することを報告しており、対象患者を BMI の値により三分位に群分けし検討している³¹⁾。本研究は、日本人の肥満症診断基準を用いた、臨床で汎用性が高い評価指標の妥当性を検討した予後調査報告である。

本研究の対象患者の特徴は、年齢が 64.1 ± 13.3 歳、性別は男性の比率が 72.0% と、当院の初診心不全患者を対象にしているが、入院心不全患者を対象とした先行研究³¹⁾では、対象症例の年齢が 70.5 ± 13.4 歳、男性比率は 60.2% であった。本研究の対象者は先行研究と比較して年齢が若く、心不全の基礎疾患は虚血性心疾患が 67.0% と半数を占めているのも特徴のひとつであった。心不全の重症度は、NYHA class I が 53.9% と半数を占めており、血液生化学データでは eGFR は $53.1 \pm 18.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ と CKD ガイドライン⁵¹⁾による病期分類では軽度~中等度低下の

G3a であった。心不全の重症度の指標である BNP は 314.0 ± 575.0 pg/ml と異常高値であった。心臓超音波検査による心機能は LVEF が $61.0 \pm 15.0\%$ であり、収縮不全と拡張不全の鑑別に LVEF が 40~50%以上が基準値として用いられることが多い⁵²⁾ことから、左室収縮機能は保たれている患者が多く、収縮不全が多いとはいえない対象症例であった。また、内服薬では、Diuretics の内服率は全体で 20.2%と心不全患者であるが、比較的低い傾向にあった。Aspirin の内服率は 3 群ともに高く、抗血小板剤である Aspirin は虚血性心疾患の治療薬として内服されるため、虚血性心疾患の割合が多いことに起因していることが考えられる。Warfarin の内服率は肥満群で最も低かったが、Warfarin は抗凝固薬であり、心房細動による血栓予防として内服されるため、心房細動保有率が肥満群で低いことが影響していると考えられる。以上より、心不全患者でも初診患者を対象としたデータの特徴が伺える。

本研究は、国内の報告では最大となる 5,623 例の NYHA class I 以上の心不全患者を対象として、日本人の肥満症診断基準に従って、BMI 値を 3 群分け、Obesity paradox の成立の可否について検討した。Obesity paradox の成立根拠は肥満群が普通体重群と低値群と比較して有意に予後が良好であるとした。さらに、年齢、性別、糖尿病の有無、高血圧症の有無、NYHA class、eGFR、Hb、LVEF で補正した多変量 Cox 解析を行うと、BMI は総死亡をアウトカムとして規定する独立した因子であった。

対象症例すべての死亡年率は 1.47%であった。BMI 値による 3 群における死亡年率は、低体重群が 3.3%、普通体重群が 1.6%、肥満群が 0.9%であった。BMI 値による 3 群の分類は総死亡をアウトカムとする独立した危険因子であることがわかった。さらに、3 群で総死亡に対する予後が最も良好だったのは肥満群であった。このことより、本研究においても、『obesity paradox』は成立したといえる。

図 7 における BMI の 3 群間の死因をみると、傾向検定によって BMI が高くなるほど心血管死のみでなく、心臓死、心不全死、不明・突然死 ($p < 0.05$)、脳血管疾患死、脳出血による脳血管疾患死、非心血管死で、死亡年率が肥満群、普通体重群、低体重群の順に BMI が高い症例はいずれの死亡原因においても死亡年率が傾向的に減少していた。

Obesity paradox の成立根拠を以下に示す。先行研究では、低体重群が予後不良な理由として、心不全のカヘキシアが挙げられる。カヘキシアの心不全患者を対象

とした研究より、骨格筋のみでなく脂肪組織の減少と、左室心筋重量が減少することが報告されている⁵³⁻⁵⁴。また、カヘキシアの心不全患者では血液中の tumor necrosis factor- α (TNF- α) が高値であり⁵⁵、さらに TNF- α 、interleukin-6 (IL-6)、血中可溶性 TNF- α 受容体の増加は、心不全患者において予後不良因子であったと報告されている⁵⁶⁻⁵⁷。つまり、やせに至るような心不全患者は、全身性炎症による異化作用が強く、さらに食欲低下、味覚異常の合併、カロリー制限を主体とした食事指導や腸管の吸収不良などにより、重症な心不全がより低体重に至っているといえる。過去の縦断解析では、半年以内に 7.5% の体重が減少する患者では予後が悪いことが報告されている²⁴。SOLVD 研究において、エナラプリル(アルドステロンの分泌を抑えることで、水分の再吸収を低下させる働きのある心不全治療薬)投与群において体重減少が抑えられたことから、心不全改善によって、全身炎症や消化吸収不良による消耗が体重減少に影響しているのではと考察されている²⁹。

心不全患者の BMI による 3 群間の死因比較では、どの死因でも、肥満群、普通体重群、低体重の順で死亡年率が高かった。つまり、一旦、心不全を発症すると、心疾患に限定されず、その他の死因でも同様の関係を維持する。脂肪組織に存在する善玉物質であるアディポネクチンサイトカイン(脂肪生理活性物質)作用によって、動脈硬化を抑制、インスリン抵抗性の改善をもたらす⁵⁸。さらに、心不全患者の血中コレステロール値が高いほど予後良好であると報告している⁵⁸。コレステロールはエンドトキシン(内毒素)活性阻害作用による発熱物質を阻害すると考えられている⁵⁹。体組成として、肥満者(BMI 高値)は、脂肪組織だけではなく、筋肉量も多いと考えられる。肥満者は、肥満症や肥満に関連する高血圧症、脂質異常症、糖尿病を発症する可能性が高く、心不全ではない他の疾患で受診することが考えられ、この際に心不全初期段階で心不全の治療も早期に開始する可能性があるのではないかとされている⁶⁰。今回の研究結果と、これらの先行研究の報告より、慢性心不全患者の予後は低体重群が不良、肥満群が良好であることが結論づけられた。さらに、心不全患者の Obesity paradox 現象は、総死亡に留まらず、多様な死因に関係することが分かった。BMI が予後指標になりうることにより、今後の心不全治療において、BMI を増加させることが予後を改善させる可能性がある。今後は BMI を増加させる介入研究は必要であると考えられる。

第Ⅶ章 本研究の限界と課題

今回、当院、心不全患者 5,623 例を初診時の検査データをもとに、日本人による日本人の肥満症診断基準によって Obesity paradox が成立した。本研究は対象を一律に NYHA class I 以上の心不全患者の初診時の体重を用いて BMI を算出していることで、心不全で浮腫が増加している状態の BMI で検討していることは問題がないとは考えていないが、BMI は簡便で認知度も高い体格をあらゆる指標で検討したことは意義がある。しかし、BMI の高低値が体組成として何を表しているのかは不明である。心不全患者の今後の検討として、体脂肪、筋量、筋力等の指標を加えて、さらに検討する必要がある。また、Shinken データベースにおける今回の横断解析では心不全による生命予後そのものを反映しきれてはいない。今後も心不全患者における Obesity Paradox は興味深い研究分野であると考えている。

第Ⅷ章 総括

今回、Shinken データベースの心不全患者 5,623 例を初診時の検査データをもとに、日本人の肥満症診断基準によって、総死亡をアウトカムとした Obesity paradox が成立した。死因年率は低体重群が 3.3%、普通体重群が 1.63%、肥満群が 0.9%であった。3 群間における死亡年率は、心臓死、大血管死、脳血管死、不明・突然死、非心血管死のどの内訳も、肥満群、普通体重群、低体重群の順になっており、どの死因も肥満群が最も少なくなっていた。

謝辞

本研究論文を作成するにあたり、研究にご理解いただき、同意を頂きました患者様に深く感謝いたします。また、本研究で使用させていただきました sinnken データベースの発起人であり、心臓血管研究所付属病院の山下武志所長をはじめ、矢嶋純二院長、加藤祐子先生、鈴木信也先生、shinken データベース管理センタースタッフの皆様には、日々のお忙しい業務の中、本研究にご理解、ご協力いただきましてありがとうございました。この紙面をもって深く御礼申し上げます。

研究指導教員の久保晃教授、副指導教員の丸山仁司教授、さらに本博士論文のご指導を懇切丁寧に頂きました、西田裕介教授に深く感謝申し上げます。博士前期にご指導いただいた後、博士後期の入学志願に至るまでの 10 年間、悩み続けました。

そして、医療人として、理学療法士として、そして研究者として前進させる勇気を与えてくれたのが、患者様でした。今後、臨床研究をもとに、少しでも患者様に恩返しができるような成果を挙げられるように精進したいと思います。

最後に、大学院進学に理解し、どんな時でも身近で支えてくれた家族に感謝し、謝辞とさせていただきます。ありがとうございました。

文献一覽

- 1) Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(5):305-313
- 2) Borné Y, Hedblad B, Essén B, et al. Anthropometric measures in relation to risk of heart failure hospitalization: a Swedish population-based cohort study. *Eur J Public Health* 2014;24:215-220
- 3) Joshy G, Korda RJ, Attia J, et al. Body mass index and incident hospitalisation for cardiovascular disease in 158 546 participants from the 45 and Up Study. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:848-856
- 4) McTigue KM, Chang YF, Eaton C, et al. Severe obesity, heart disease, and death among white, African American, and Hispanic postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:801-810
- 5) Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, et al. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1071-1078
- 6) Schmidt M, Bøtker HE, Pedersen L, et al. Young adulthood obesity and risk of acute coronary syndromes, stable angina pectoris, and congestive heart failure: a 36-year cohort study. *Ann Epidemiol* 2014;24:356-361
- 7) Ebong IA, Goff DC Jr, Rodriguez CJ, et al. The relationship between measures of obesity and incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1915-1922
- 8) Djoussé L, Bartz TM, Ix JH, et al. Adiposity and incident heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1936-1941
- 9) Van Lieshout MA, Verwoert GC, Mattace-Raso FU, et al. Measures of body composition and risk of heart failure in the elderly: the Rotterdam study. *J Nutr Health Aging* 2011;15:393-397
- 10) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing

- coronary heart disease: does leptin have a role?. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1870-1877
- 11) Baena-Díez JM, Byram AO, Grau M, et al. Obesity is an independent risk factor for heart failure: Zona Franca Cohort study *Clin Cardiol* 2010;33:760-764
 - 12) Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, et al. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. *Circulation* 2010;121:237-244
 - 13) Kenchaiah S, Sesso HD, Gaziano JM. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation* 2009;119:44-52
 - 14) Levitan EB, Yang AZ, Wolk A, et al. Adiposity and incidence of heart failure hospitalization and mortality: a population-based prospective study. *Circ Heart Fail* 2009;2:202-208
 - 15) Loehr LR, Rosamond WD, Poole C, et al. Association of multiple anthropometrics of overweight and obesity with incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Heart Fail* 2009;2:18-24
 - 16) Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Gudnason V, et al. Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure experience from the Reykjavik Study. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1051-1057
 - 17) Ingelsson E, Arnlöv J, Lind L, et al. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006;92:1409-1413
 - 18) Nicklas BJ, Cesari M, Penninx BW, et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:413-420
 - 19) Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-313
 - 20) Johansson S, Wallander MA, Ruigómez A, et al. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail*

2001;3:225-231

- 21)Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, et al. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. J Intern Med 2001;249:253-261
- 22)Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, et al. Risk factors for heart failure in the elderly:a prospective communitybased study. Am J Med 1999;106:605-612
- 23) Aune D1, Sen A2, Prasad M3, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants BMJ;2016:1-17
- 24)Aune D, Sen A, Norat T, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality:a Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. Circulation 2016;133(7):639-649
- 25)Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet 1997;349(9058):1050-1053
- 26)Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol 2009;53(21):1925-1932
- 27)Kydd A, Pugh PJ. Perils of weight loss: the advantage of being obese in patients with heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009;7(3):263-267
- 28)Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. Eur J Heart Fail 2015;17(9):925-935
- 29)Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. Lancet

2003;361(9363):1077-1083

- 30) Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2011;4(3):324-331
- 31) Struecker B, Biebl M, Dadras M, et al. The Impact of Obesity on Outcomes Following Resection for Gastric Cancer. *Dig Surg* 2016;34(2):133-141
- 32) World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data 2016 http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/bmi_trends_adults/en/ 2017/12/5
- 33) Hamaguchi S, Tsuchihashi M, Kinugawa S, et al. Body Mass Index Is an Independent Predictor of Long-Term Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure in Japan. *Circ J* 2010;74(12):2605-2611
- 34) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会. 肥満症診断基準 2011. 肥満研究 2011;17 Extra Edition:1-78
- 35) 小川歩, 宮崎滋. 総合検診と予防医学的根拠: 肥満と肥満症の診断基準. 総合検診 2015;42:301-306
- 36) WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO consultation on obesity 1998:9
- 37) 厚生労働省. 1 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 2017. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153339.pdf> 2017. 3. 10
- 38) Hamaguchi S, Tsuchihashi M, Kinugawa S, et al. Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. *Circ J* 2009;73(8):1442-1447.
- 39) Hamaguchi S, Tsuchihashi M, Kinugawa S, et al. Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. *Circ J* 2009; 73:1901-1908.
- 40) Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-

- hospital mortality in acutely decompensated heart failure:
classification and regression tree analysis. JAMA 2005;293:572-580
- 41) Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF investigators and coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. JAMA 2006; 296:2217-2226
- 42) Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. Am Heart J 2000;140:840-847
- 43) Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, et al. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1998;82:1071-1076
- 44) Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. CHF 2004;10:1-30.
- 45) Khalid U, Ather S, Bavishi C, et al. Pre-morbid body mass index and mortality after incident heart failure: the ARIC Study. J Am Coll Cardiol 2014;64(25):2743-2749
- 46) Levy D, et al. Stratifying the patients at risk from coronary disease: New insights from the Framingham Heart Study. Am Heart J 1990;119:712-717
- 47) Gordon T, et al. Drinking habits and cardiovascular disease: the Framingham study. Am Heart J 1983;105:667-673
- 48) Castelli WP, et al. Lipids and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. Ann Epidemiol 1992;2(1-2):23-28
- 49) Kannel WB, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1987;258:1183-1186.
- 50) Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a

- systematic review and meta-analysis. JAMA 2013;309(1):71-82
- 51) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013.
https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD_evidence2013/all.pdf 2017. 3. 10
- 52) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009 年度合同研究班報告) 慢性心不全治療ガイドライン(2010 年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf 2017. 3. 10
- 53) Florea VG, Henein MY, Rauchhaus M, et al. The cardiac component of cardiac cachexia. Am Heart J 2002;144(1):45-50
- 54) Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia: a cardiovascular magnetic resonance study. Int J Cardiol 2004;97(1):15-20
- 55) Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990;323(4):236-241
- 56) Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation 2000;102(25):3060-3067
- 57) Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation 1995;92(6):1479-1486
- 58) Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;42(11):1933-1940
- 59) Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. Lancet 2000;356(9233):930-933
- 60) Clark AL, Chyu J, Horwich TB, et al. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. Am J Cardiol 2012;110(1):77-82