

題目：心不全患者の各死因と Obesity paradox の関係

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

キーワード：心不全、死因、Obesity paradox、生命予後

【研究の背景と目的】

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り、Framingham Heart Study では、body mass index(BMI)が 1 kg/m^2 増加するに伴って男性では 5%、女性では 7%の心不全発症リスクが増加すると報告されている。近年、メタ解析によって明確な結論が得られている。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になるものと推定され、心不全の発症リスクが増加すると結論づけられている。

一方、Anker ら¹⁾によって、心不全患者における BMI と総死亡率との関係は BMI 高値群で予後が良いとされる、いわゆる『obesity paradox』が報告され、その後の大規模多施設試験でも同様の検討が行われた。日本人を対象とした研究でも、この paradox が成り立つことが報告されているが、日本人の肥満症診断基準によって検討しておらず、死因も明らかではない。

本研究は、日本人の心不全患者 5,639 例を対象に、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、大規模臨床試験の結果について報告する。

【方法】

本研究の対象者は、2004 年 6 月~2015 年 3 月に、心臓血管研究所附属病院の初診患者 24,785 例の内、20 歳以上である New York Heart Association functional class(NYHA class) I 度以上の心不全患者 5,639 例を対象とした。年齢は 64.1 ± 13.3 (20-98) 歳、男性は 4,044 例 (71.8%)、女性は 1,587 例 (28.2%) であった。この対象症例を日本肥満学会の肥満症診断基準にしたがって $\text{BMI} \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$ を「低体重群」、 $18.5 < \text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$ を「普通体重群」、 $25.0 < \text{BMI} \text{ kg/m}^2$ を「肥満群」の 3 群に分け検討した。

調査項目は、患者基本情報(年齢、性別、身長、体重、BMI)、心不全疾患内訳、既往歴、内服薬、診察時バイタルサイン、血液生化学データ、心エコーデータを調査した。予後の追跡調査は、当院診療継続患者は診療録で、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年に 1 回行う予後調査(郵送法によるアンケート)によって追跡した。

統計方法は、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。

【倫理上の配慮】

参加した全ての患者に研究の目的・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て行った。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。

【結果】

本研究データ対象症例の BMI における度数分布は、BMI の平均は 23.8 ± 3.7 ($12.8-51.5$) kg/m^2 であった。BMI 値より分類した 3 群の患者数は、低体重群が 374 例 (6.6%)、普通体重群が 3,348 例 (59.4)、肥満群が 1,917 (34%) 例であった。

BMI の 3 群間における総死亡をアウトカムとした Log Rank Test において、肥満群は低体重群と比べて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もあった ($\chi^2=17.9$, $p<0.05$)。さらに、総死亡をアウトカムとした多変量 Cox 解析では、説明変数を年齢、性別、BMI、NYHA class、高血圧症、糖尿病、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、hemoglobin (Hb)、left ventricular ejection fraction (LVEF) で調整してもなお、心不全症例において肥満群と普通体重群であることは総死亡の有意な因子であり、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。

死因の内訳と死亡年率は、心血管死は 0.74%、心臓死は 0.34%、心不全は 0.25%、脳血管疾患死は 0.12%、非心血管死は 0.76% であった。BMI の 3 群間における死亡年率の比較は、心血管死 ($p<0.05$)、心臓死 ($p<0.05$)、心不全死 ($p<0.05$)、脳血管疾患死 ($p<0.05$)、不明・突然死 ($p<0.05$)、さらに非心血管死 ($p<0.05$) においても肥満群、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。

【考察】

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 が成立した。さらに、死因別でも心血管疾患、非心血管死でも Obesity paradox が成立し、どの死因も肥満群が最も死亡年率が低かった。Obesity paradox の成立根拠は、心不全における全身炎症や循環不全に伴う消化吸収不良による体重減少が背景にあると考えられる。本研究は、体格をあらゆる簡便で認知度が高い指標である BMI 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。

【結語】

今回、日本人の心不全患者 5,639 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死因別でも Obesity paradox が成立することが明らかとなった。

【引用文献】

1) 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