



慢性心不全の運動療法の効果は人により異なる可能性が

—45%の患者では明確な効果を示すが、15%の患者では逆効果かも—

■研究の概要：

千葉大学大学院薬学研究院の樋坂章博教授、同医学研究院の安西尚彦教授、慶應義塾大学医学部の佐藤泰憲教授らの研究チームは、運動療法の効果を慢性心不全の患者 2,130 人で調べた過去の臨床試験 HF-ACTION の結果を新しい方法で再解析し、人により運動療法の効果は大きく異なる可能性があることを示しました。解析によると、β遮断薬^{注1)}の使用、最高血圧と最低血圧の差、ヘモグロビン値などが運動療法の効果に影響する可能性があり、表1に示す方法で計算したスコアが高い(8点以上)、45%程度を占める患者さんでは生存率の改善が期待できる一方で、それ未満の場合には効果は不明確となり、さらに非常に低いスコア(5点以下)である15%程度の患者さんの場合には、運動療法により生存率がかって低下する可能性が示されました(図1)。

一般に慢性心不全のすべての患者さんに運動は効果があるとされ推奨されていますが、病状を悪くする可能性もあるとの報告は本研究が世界で初めてです。将来的に治療法選択の最適化につながる可能性がある一方で、この研究は特定の臨床試験の参加者に限定された解析であるため、スコアを実際の医療に適用するには、今後しっかりとした検証が必要です。現在継続中の運動療法の是非については必ず専門医にご相談ください。

本研究成果は、千葉大学大学院薬学研究院の副島裕佳子を筆頭著者とし、2024年1月31日に、学術誌 Frontiers in Cardiovascular Medicine で公開されました。

表1：スコアの計算法

β遮断薬 ^{注1)} の使用	+3
最高血圧と最低血圧の差が 30 mmHg以上	+2
ヘモグロビンが 12.4 g/dL以上	+2
脳梗塞の既往あり	+2
心電図が正常	+1
BMI ^{注2)} が 25kg/m ² 未満	+1
合計	最高11

8点以上あれば運動を推奨
5点以下の場合には要注意
ただし、実際の医療に適用するにはまだ検証が必要

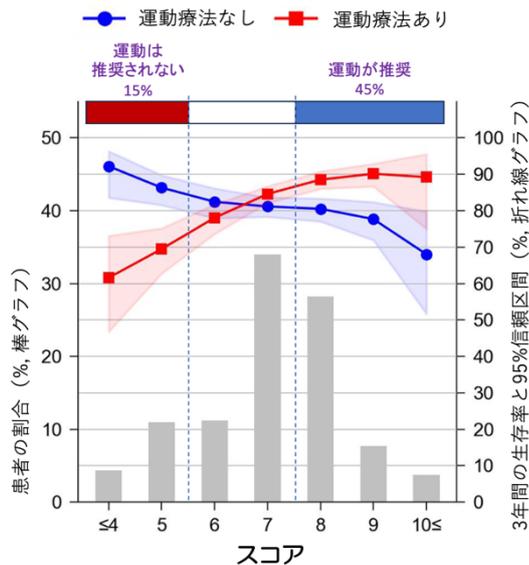


図1：スコア(表1の方法で算出)別の患者さんの割合と3年間の生存率。
5点以下を合計すると15%、8点以上は45%に相当する。

■研究の背景：

慢性心不全は長期的に心臓の機能が衰えることにより全身の血液の流れが不十分となる病気で、動悸、息切れ、むくみ、だるさ、などの症状から始まり、最終的には突然死などを招きます。心疾患は日本人の死因として第2位で2022年には14.8%を占めますが、そのうち慢性心不全は4割程度にあたります。日本での患者数は100万人、5年生存率は50%程度と言われます。慢性心不全の治療には運動療法が薬物療法に加えて効果があることを示したのが、2003年から2008年に実施されたHF-ACTION試験であり、これまでのところ運動療法をランダムに割り付けた唯一の大規模臨床試験です。この試験の結果、運動がプライマリエンドポイント^{注3)}であるすべての死亡と入院の合計の頻度を下げたことが、現在、世界中の慢性心不全の治療ガイドラインで一般に運動が推奨されている主要な根拠となっています。しかし、この試験でも運動療法による死亡そ

のものの頻度の低下は明確ではなく、運動の効果の程度は中程度とされています。

■ 研究の成果：

慢性心不全における運動の効果は決して顕著ではないこと、これまで運動療法の効果が出やすい患者と出にくい患者を識別する研究は行われていないことから、研究グループでは HF-ACTION 試験の匿名化した全被験者情報を米国国立心臓・肺・血液研究所が運営するデータリポジトリ^{注4)} Biologic Specimen and Data Repository Information Coordinating Center (BIOLINCC) より入手し、Cox 比例ハザードモデル^{注5)} を用いて運動が全死亡に影響を与える因子を網羅的に探索しました。

効果に影響を与える因子の網羅的探索は可能性が多岐にわたるためノイズの影響を受けやすく、統計的に意味のある要因の選別には特別な配慮が必要です。そこで本研究では、最近、機械学習で検出された因子の統計的有意性を判断するために発達した技術である Boruta 法を適用することで、この問題を解決しました。最終的には、表 1 に示す要因が HF-ACTION 試験において運動が全死亡を抑制する効果に影響していると判断されました。

見出された要因がどの程度に効果を与えるかを検証するために、Cox 比例ハザードモデル解析で得られたパラメータから表 1 に示すスコアの計算法を作成し、そのスコアにしたがって HF-ACTION 試験に参加した患者さんの試験参加中の死亡者の割合を計算しました (図 1)。その結果、概要に記載した結論が明らかになりました。なお、本研究では運動の効果の指標として試験参加中に入院された方の割合も併せた評価による解析も試みましたが、効果を識別する能力は死亡のみを解析した結果のほうがより明確でした。

現在、慢性心不全の薬物治療にはβ遮断薬と ACE 阻害剤、およびその併用療法などが行われていますが、HF-ACTION 試験が実施された後で SGLT2 阻害剤や ARNI などの新しいタイプの薬剤の使用も広がっています。したがって、本研究の解析ではそのような新しいタイプの薬剤が運動療法の効果に影響するかは不明です。また表 1 に示した要因がどうして運動療法の効果に影響を与えたかについても不明であり、今後さらなる研究が必要です。これらの要因が直接の原因ではなく、他に隠された要因 (交絡因子) がある可能性があります。特に脳梗塞の既往は、一般には慢性心不全の死亡率を上昇させる要因ですので、運動の効果を高めたこととは区別して考える必要があります。しかし、表 1 に挙げられた要因は、一般には慢性心不全が重度にまでは進行していない患者さんのイメージと比較的合致します。

■ 今後の展望

本研究により、慢性心不全の患者さんに運動療法を推奨する場合には、一定の配慮が必要である可能性が明らかになりました。しかし、慢性心不全の病態は様々であり、また解析対象とした臨床試験はその一部の条件に合致する被験者を対象に実施されたものであること、一般に臨床試験による効果の最終判定は、本研究のような事後解析ではなく、あらかじめ事前に適切にデザインした臨床試験で実施すべきこと、さらに運動の程度の調整も考慮されるべきことなどの理由で、この結果はただちに臨床に適用するものとしては十分ではありません。極めて重大な疾患である慢性心不全の治療法の進歩のためには、新しい臨床試験の実施などさらなる研究が将来必要と考えられます。

■ 用語解説

注 1) β遮断薬：交感神経の緊張を和らげ心拍数を下げる薬で、慢性心不全の治療によく用いられる。

注 2) BMI：体重(Kg)を身長(m)の 2 乗で除した値で、25 以上は一般に肥満体型とされる。

注 3) プライマリエンドポイント：臨床試験の計画時にあらかじめ定める、治療の効果を判定する客観的に評価可能な項目のこと。

注 4) データリポジトリ：研究データを保管し、インターネット上で公開する場合のこと。臨床試験の情報の場合、社会でのその有効活用と解析の客観性の担保などを目的とし、利用には一定の審査がある。

注 5) Cox 比例ハザードモデル：死亡・入院などのイベント発生のその時点でのリスク(これをハザードと呼びます)の対照群との違いが、どのような要因の影響を受けるかを解析する統計的方法。例えば、運動の効果の解析だけではなく、運動の効果に影響を与える効果のように複数の要因が関係するものを交互作用と呼び、解析に一定の配慮が必要。

■論文情報

タイトル：

Exercise training outcomes in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction depend on patient background

著者：副島裕佳子¹，吉岡英樹¹，畔さゆり²，佐藤洋美¹，畠山浩人¹，佐藤泰憲³，藤本善英⁴，安西尚彦⁵，樋坂章博¹

1: 千葉大学大学院薬学研究院 臨床薬理学

2: アステラス製薬株式会社 早期臨床開発

3: 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室

4: 国際医療福祉大学成田病院 循環器内科

5: 千葉大学大学院医学研究院 薬理学

雑誌名：Frontiers in Cardiovascular Medicine

DOI：<https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1330235>

本件に関するお問い合わせ・取材のお問い合わせ

〈研究に関するお問い合わせ〉

千葉大学大学院薬学研究院 臨床薬理学

樋坂 章博

E-mail: hisaka@chiba-u.jp

〈広報に関するお問い合わせ〉

千葉大学広報室

電話：043-290-2018 メール：koho-press@chiba-u.jp