



## Association of congestion with worsening renal function in acute decompensated heart failure according to age

小田島, 進

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8497号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482245>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

## 学位論文の内容要旨

### **Association of congestion with worsening renal function in acute decompensated heart failure according to age**

年齢による急性心不全患者のうつ血の残存と  
worsening renal function の予後に与える影響の差

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

循環器内科学

(指導教員：平田 健一 教授)

小田島 進

## 【背景と目的】

急性心不全入院患者において、退院時のうつ血の残存は予後不良因子であるため、肺・全身うつ血治療には利尿薬が使用され、特にループ利尿薬は、急性心不全治療の中心的利尿薬として頻用されている。一方で、急性心不全患者にループ利尿薬を投与すると血清クレアチニンが上昇することをしばしば経験し、これは *worsening renal function (WRF)* と称され、これもまた予後不良因子として報告されている。退院時のうつ血残存に関しては、議論の余地なく心不全患者の予後に悪影響を与えるが、WRF に関しては、うつ血の解除が出来ていれば、予後に与える影響はないという報告もあり、WRF が予後に影響を与えるかどうかは議論の余地がある。また、これらの報告の基となった研究の対象年齢は、平均で 65-75 歳と比較的若年であり、より高齢者での退院時のうつ血残存や WRF の予後に与える影響は不明である。

そこで、高齢化の進む我が国の急性心不全入院患者において、退院時のうつ血残存と WRF の予後に与える影響を検討した。

## 【方法】

2013 年 4 月から 2020 年 3 までの期間で、KUNIUMI (Kobe UNIversity Heart Failure Registry in Awaji Medical Center) Registry に登録された、入院加療を要した急性心不全患者連続 1,971 名のうち、初回入院の 966 名を対象とした。KUNIUMI Registry は兵庫県の淡路島内全ての急性心不全入院患者を後ろ向きに登録したレジストリーである。

WRF は入院時と比較して、入院中の血清クレアチニンが 0.3 mg/dL 以上に上昇するものと定義した。また、退院時のうつ血残存の定義は以下の項目のうち、いずれか 1 つ以上を満たす症例とした (①身体所見での起坐呼吸、肺ラ音、下腿浮腫の存在、②入院時と比較して脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の減少が 30%未満、③胸部 X 線での胸水貯留)。

主要評価項目は心血管死および心不全再入院とし、平均観察期間は 2 年であった。

## 【結果】

対象患者の平均年齢は  $80.2 \pm 11.4$  歳であった。男性が 53.8% で NYHA (New York Heart Association) class は IV が 75.1% と重症心不全の割合が多かった。そして HFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction) が 32.3%、HFmrEF (Heart failure with mildly-reduced ejection fraction) が 19.6%、HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction) が 47.8% であった。

まずは退院時のうつ血残存と WRF の予後に与える影響をそれぞれ検討した。退院時のうつ血残存は、468 名 (48.4%) に認め、有意に予後に悪影響を与えた (hazard ratio [HR], 2.34; 95% confidence interval [CI], 1.90-2.89;  $P < 0.01$ )。そして WRF は、320 名 (33.1%) に認め、こちらも有意に予後に悪影響を与えた (HR, 1.60; 95% CI, 1.27-2.00;  $P < 0.01$ )。

次に、退院時のうつ血残存と WRF に関してそれぞれの有無別に 4 群に分けて予後に与える影響を検討した。最も予後が良好であったのはうつ血残存も WRF も認めない群で、最も予後が不良であったのはうつ血残存も WRF も認める群であった。

続いて、レジストリーデータの平均年齢である 80 歳を境界に、80 歳以上の高齢群と 79 歳以下の非高齢群に分けて WRF の予後に与える影響を検討したところ、80 歳以上の高齢群ではうつ血の解除下でも、WRF を来すと予後に悪影響が出たが (HR,

1.74; 95% CI, 1.10–2.77; P=0.02)、79歳以下の非高齢群ではうつ血の解除下ではWRFは予後を悪化させなかつた (HR, 1.45; 95% CI, 0.78–2.69; P=0.24)。さらに、単変量および多変量解析で主要評価項目の予測因子を検討したところ、80歳以上の高齢群ではうつ血残存とWRFの両方が独立した予後規定因子であったが (うつ血残存; HR, 2.02; 95% CI, 1.34-3.05; P<0.01, WRF; HR, 1.70; 95% CI, 1.15-2.50; P=0.01)、79歳以下の非高齢群ではWRFではなく、うつ血の残存が独立した予後規定因子であった (HR, 2.01; 95% CI, 1.07-3.80; P=0.03)。

### 【考察】

急性心不全患者において、うつ血残存は予後不良因子であり、うつ血の解除が重要なのは議論の余地がない。しかし、WRFに関しては、独立した予後規定因子であるという報告が多いが、予後に影響はないとする報告もあった。この解離した結果に一石を投じたのは、2012年にMetraらが報告した論文で、これはWRFに加えて、うつ血の有無も考慮した内容であった。患者の平均年齢は69歳と比較的若年であるものの、うつ血の解除下ではWRFを来しても予後に影響はないという報告であった。以降、WRFの予後に与える影響に関しては、うつ血残存の有無も考慮した統合解析がなされるようになり、現在のところ、うつ血残存は一貫して心不全患者の予後不良因子であるが、WRFに関してはうつ血が解除されれば予後不良因子とはならないという趨勢である。しかし、これらの統合解析結果の基となった研究の対象年齢は平均で65-75歳と比較的若年であるため、より高齢者でのWRFの予後に与える影響に関しては不明である。

今回の研究の平均年齢は、80.2歳と先行研究よりも高齢であった。そして結果に関しては、退院時のうつ血残存もWRFもいずれも予後不良因子であり、うつ血の解除下では、WRFは予後に影響を与えないとする従来の統合解析と反する結果であった。しかしながら、本研究の多変量解析結果より、80歳以上ではうつ血の残存とWRFの両方が独立した予後規定因子であったが、79歳以下ではWRFではなく、うつ血の残存が独立した予後規定因子であったということがわかり、今回の研究はWRFが予後に影響を与える80歳以上の高齢者がより多く含まれていたため、このような結果になったと考えられる。このように、うつ血の残存は年齢に関わらず心不全患者の独立した予後規定因子であったが、WRFに関しては予後に与える影響が年齢によって異なることが今回の研究で新たに判明した。年齢によりWRFの予後に与える影響が異なる詳細な機序は不明であるが、年齢による腎予備能の差が原因ではないかと推察している。腎予備能は負荷時のGFR (glomerular filtration rate) とベースラインのGFRの差で示されるが、機能的ネフロンの減少に伴い、腎予備能は線形に低下することが知られている。今回の研究では腎予備能の評価は出来ていないが、80歳以上の高齢群では79歳以下の非高齢群に比べて、ベースラインのeGFRが有意に低下しており (45.9±22.1 vs 55.2±24.2, P<0.01)、WRFの発症頻度も有意に多かつた (36.0% vs 28.2%, P=0.02)。これらの結果から、80歳以上の高齢群では、79歳以下の非高齢群よりも、腎予備能が低下している可能性があり、そのためWRFが有意に予後に影響を与えたと考えられた。

今後、本邦だけでなく、世界的にも高齢心不全患者がさらに増大することが予想されている。本研究から、急性心不全患者の治療戦略を立てる上で、年齢を考慮す

ることの重要性が示された。すなわち、79歳以下の非高齢者では、うつ血の解除を最優先に急性期の治療をすることが重要だが、80歳以上の高齢者では、うつ血の解除だけでなく、WRFを来さないよう治療することが重要になる。

### 【結論】

うつ血の解除とWRFの予後に与える影響は年齢によって異なり、増加する80歳以上の超高齢者急性心不全患者では、うつ血の解除とWRFの回避の両方が重要である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第 3241 号	氏名	小田島 進
論文題目 Title of Dissertation	<p>Association of congestion with worsening renal function in acute decompensated heart failure according to age 年齢による急性心不全患者のうつ血の残存と worsening renal function の予後に与える影響の差</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 西慎一 Chief Examiner 副査 坂口一彦 Vice-examiner 副査 月野裕三 Vice-examiner</p>		

11 (要旨は1, 000字~2, 000字程度)

【背景】急性心不全入院患者において、退院時のうっ血の残存は予後不良因子であるため、肺・全身うっ血治療には利尿薬が使用され、特にループ利尿薬は、急性心不全治療の中心的薬剤として頻用されている。一方で、急性心不全患者にループ利尿薬を投与すると血清クレアチニンが上昇することをしばしば経験し、これは worsening renal function (WRF) と称され、これもまた予後不良因子として報告されている。退院時のうっ血残存に関しては、議論の余地なく心不全患者の予後に悪影響を与えるが、WRF に関しては、うっ血の解除が出来ていれば、予後に与える影響はないという報告もあり、WRF が予後に影響を与えるかどうかは未確定である。また、これらの報告の基となった研究の対象年齢は、平均で 65-75 歳と比較的若年であり、より高齢者での退院時のうっ血残存や WRF の予後に与える影響は不明である。

そこで、高齢化の進む我が国の急性心不全入院患者において、退院時のうっ血残存と WRF の予後に与える影響を検討した。

【方法】2013 年 4 月から 2020 年 3 月までの期間で、KUNIUMI (Kobe UNIversity Heart FailUre Registry in Awaji Medical Center) Registry に登録された、入院加療を要した急性心不全患者連続 1,971 名のうち、初回入院の 966 名を対象とした。KUNIUMI Registry は兵庫県の淡路島内全ての急性心不全入院患者を後ろ向きに登録したレジストリーである。

WRF は入院時と比較して、入院中の血清クレアチニンが 0.3 mg/dL 以上に上昇するものと定義した。また、退院時のうっ血残存の定義は以下の項目のうち、いずれか 1 つ以上を満たす症例とした (①身体所見での起坐呼吸、肺ラ音、下腿浮腫の存在、②入院時と比較して脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の減少が 30% 未満、③胸部 X 線での胸水貯留)。主要評価項目は心血管死および心不全再入院とし、平均観察期間は 2 年であった。

【結果】対象患者の平均年齢は  $80.2 \pm 11.4$  歳であった。男性が 53.8% で NYHA (New York Heart Association) class は IV が 75.1% と重症心不全の割合が多かった。そして HFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction) が 32.3%、HFmrEF (Heart failure with mildly-reduced ejection fraction) が 19.6%、HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction) が 47.8% であった。

まずは退院時のうっ血残存と WRF の予後に与える影響をそれぞれ検討した。退院時のうっ血残存は、468 名 (48.4%) に認め、有意に予後に悪影響を与えた (hazard ratio [HR], 2.34; 95% confidence interval [CI], 1.90–2.89;  $P < 0.01$ )。そして WRF は、320 名 (33.1%) に認め、こちらも有意に予後に悪影響を与えた (HR, 1.60; 95% CI, 1.27–2.00;  $P < 0.01$ )。

次に、退院時のうっ血残存と WRF に関してそれぞれの有無別に 4 群に分けて予後に与える影響を検討した。最も予後が良好であったのはうっ血残存も WRF も認めない群で、最も予後が不良であったのはうっ血残存も WRF も認める群であった。

続いて、レジストリーデータの平均年齢である 80 歳を境界に、80 歳以上の高齢群と 79 歳以下の非高齢群に分けて WRF の予後に与える影響を検討したところ、80 歳以上の高齢群ではうっ血の解除下でも、WRF を来すと予後に悪影響が出たが (HR, 1.74; 95% CI, 1.10–2.77;  $P = 0.02$ )、79 歳以下の非高齢群ではうっ血の解除下では WRF は予後を悪化させなかつた (HR, 1.45; 95% CI, 0.78–2.69;  $P = 0.24$ )。さらに、単変量および多変量解析で主要評価項目

の予測因子を検討したところ、80歳以上の高齢群ではうつ血残存とWRFの両方が独立した予後規定因子であったが（うつ血残存；HR, 2.02; 95% CI, 1.34-3.05; P<0.01, WRF; HR, 1.70; 95% CI, 1.15-2.50; P=0.01）、79歳以下の非高齢群ではWRFではなく、うつ血の残存が独立した予後規定因子であった（HR, 2.01; 95% CI, 1.07-3.80; P=0.03）。

【考察】急性心不全患者において、うつ血残存は予後不良因子であり、うつ血の解除が重要なのは議論の余地がない。しかし、WRFに関しては、独立した予後規定因子であるという報告が多いが、予後に影響はないとする報告もあった。この解離した結果に一石を投じたのは、2012年にMetraらが報告した論文で、これはWRFに加えて、うつ血の有無も考慮した内容であった。患者の平均年齢は69歳と比較的若年であるものの、うつ血の解除下ではWRFを来しても予後に影響はないという報告であった。以降、WRFの予後に与える影響に関しては、うつ血残存の有無も考慮した統合解析がなされるようになり、現在のところ、うつ血残存は一貫して心不全患者の予後不良因子であるが、WRFに関してはうつ血が解除されれば予後不良因子とはならないという趨勢である。しかし、これらの統合解析結果の基となった研究の対象年齢は平均で65-75歳と比較的若年であるため、より高齢者でのWRFの予後に与える影響に関しては不明である。

今回の研究の平均年齢は、80.2歳と先行研究よりも高齢であった。そして結果に関しては、退院時のうつ血残存もWRFもいずれも予後不良因子であり、うつ血の解除下では、WRFは予後に影響を与えないとする従来の統合解析と反する結果であった。しかしながら、本研究の多変量解析結果より、80歳以上ではうつ血の残存とWRFの両方が独立した予後規定因子であったが、79歳以下ではWRFではなく、うつ血の残存が独立した予後規定因子であったということがわかり、今回の研究はWRFが予後に影響を与える80歳以上の高齢者がより多く含まれていたため、このような結果になったと考えられる。このように、うつ血の残存は年齢に関わらず心不全患者の独立した予後規定因子であったが、WRFに関しては予後に与える影響が年齢によって異なることが今回の研究で新たに判明した。年齢によりWRFの予後に与える影響が異なる詳細な機序は不明であるが、年齢による腎予備能の差が原因ではないかと推察している。腎予備能は負荷時のGFR（glomerular filtration rate）とベースラインのGFRの差で示されるが、機能的ネフロンの減少に伴い、腎予備能は線形に低下することが知られている。今回の研究では腎予備能の評価は出来ていないが、80歳以上の高齢群では79歳以下の非高齢群に比べて、ベースラインのeGFRが有意に低下しており(45.9±22.1 vs 55.2±24.2, P<0.01)、WRFの発症頻度も有意に多かった(36.0% vs 28.2%, P=0.02)。これらの結果から、80歳以上の高齢群では、79歳以下の非高齢群よりも、腎予備能が低下している可能性があり、そのためWRFが有意に予後に影響を与えたと考えられた。

今後、本邦のみならず世界的にも高齢心不全患者が増大することが予想されている。急性心不全患者の治療戦略を立てる上で、年齢を考慮することの重要性が示された。すなわち、79歳以下の非高齢者ではうつ血解除を最優先に急性期の治療をすることが重要、80歳以上の高齢者ではうつ血解除だけでなくWRFを意識して治療することが重要になる。

【結論】うつ血の解除とWRFの予後に与える影響は年齢によって異なり、増加する80歳以上の超高齢者急性心不全患者では、うつ血の解除とWRFの回避の両方が重要である。本研究は高齢者心不全患者のうつ血残存のWRFへの影響を明らかにした点で、重要な知見を得たものとして価値ある集積である。博士(医学)の学位を得る資格があると認める。