

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 田 畑 稔



## 論 文 題 目

Six-minute walk distance is an independent predictor of hospital readmission  
in patients with chronic heart failure.

(慢性心不全患者の心不全増悪による再入院を規定する臨床評価指標に関する研究)

指 導 教 授 承 認 印

増田 卓



# Six-minute walk distance is an independent predictor of hospital readmission in patients with chronic heart failure

## 慢性心不全患者の心不全増悪による再入院を規定する

### 臨床評価指標に関する研究

氏 名 田畑 稔

【背景】慢性心不全(CHF)患者は、CHF の増悪によって入退院を繰り返し、その生命予後は著しく不良である。また、CHF 患者は、運動耐容能が低い程、再入院の頻度が増加することが知られている。CHF 患者の運動耐容能を臨床評価する指標として、6 分間歩行距離(6MWD)が用いられ 6MWD が 300m を下回る CHF 患者は、生命予後が不良であり、6MWD が 200m 未満の場合、CHF 増悪による再入院率が高くなることが報告されている。一方、CHF 患者の再入院と最高酸素摂取量は相関するが 6MWD と相関しない報告もあり、6MWD が CHF による再入院を予測する有効な臨床評価指標になり得るかについては、未だ不明確であり、CHF 患者の再入院を判別する的確な 6MWD 値についても明らかではない。

【目的】CHF による初回入院患者において、退院時に測定した 6MWD が CHF による再入院を予測する有効な臨床評価指標となり得るか否かを検討すること、さらに退院時 6MWD によって再入院を判別できるならば、CHF による再入院を判別するための 6MWD のカットオフ値を決定することを目的とした。

【対象】2005 年 9 月 1 日から 2009 年 8 月 31 日までの 5 年間に、初発の非代償性心不全で入院した CHF 患者で、入院時の New York Heart Association (NYHA)心機能分類がⅢあるいはⅣに属し CHF に対する入院期心臓リハビリテーションが処方された患者のうち、退院時に 6MWD が測定可能かつ退院後 3 年間追跡可能であった連続 252 例(男性 162 例、女性 90 例、平均年齢  $68.5 \pm 11.3$  歳)である。

【除外基準】急性冠症候群のため入院し急性心不全を合併した CHF 患者、入院期心臓リハビリテーション開始時に介助が必要だった患者、維持血液透析患者、認知症を有する患者、中枢神経疾患や骨、関節疾患を有する患者は対象から除外した。

【研究デザイン】前方視的観察研究(観察期間、退院後 3 年間)

【方法】測定項目は、臨床的背景因子として、初回入院時の年齢、性別、心臓超音波検査により計測した左室駆出率(LVEF)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、入院時



と退院時の NYHA 心機能分類、在院期間、CHF の原因疾患、退院時に測定した 6MWD を診療録より調査した。再入院の基準は、CHF の急性増悪により再入院した患者とし、CHF 以外の疾患で再入院した場合は、再入院した患者数から除外した。CHF 患者の運動耐容能として、退院時の 6MWD を採用し、6MWD の測定は、アメリカ胸部医学会により作成されたガイドラインに則り計測した。6MWD の測定を中止する基準は、胸痛、耐えられない呼吸困難、下肢の痙攣、ふらつき、多量の発汗、顔面蒼白あるいはチアノーゼの出現とした。再入院率は、CHF により再入院した患者について、初回入院の退院日から再入院日までの日数を調査し、さらに全対象患者数に対する再入院患者数の割合を再入院率として計算した。また、調査期間中に 2 回以上再入院した患者は、1 回目の再入院日までの日数を以て再入院と定義した。再入院規定因子は、対象を性差および CHF による再入院の有無による二群で分類し、臨床的背景因子と退院時 6MWD について比較検討した。統計解析は、6MWD は性差の影響を受けることから、初めに CHF により初回入院した患者を性別で二群に分類し、臨床的背景因子と退院時 6MWD を比較検討した。続いて、対象を CHF による再入院群と非再入院群の二群に分類し、再入院に関与する因子を検討した。連続変数で示される群間の比較は、対応のない Student の  $t$  検定を用い、男女比と CHF の原因疾患の割合に関する群間比較は  $\chi^2$  検定を用いた。次に、CHF による再入院を規定する因子を明らかにするため、再入院を従属変数とし臨床的背景因子と退院時 6MWD を説明変数として、尤度比検定による変数増加法を用いた多重ロジスティック回帰分析を行い CHF による再入院に影響する規定因子を抽出した。さらに、多重ロジスティック回帰分析より得られた再入院の規定因子を用いて、統計学的に再入院患者数を予測する回帰式を算出し、回帰式の適合度を Hosmer-Lemeshow test を用いて検定を行い、再入院を予測する回帰式から得られた予測数と実際に再入院した患者数を比較して判別適中率を求めた。再入院を規定する各因子に関して、有意確立、オッズ比、95% 信頼区間(CI)を算出し、予測精度に関する感度と特異度を算出するカットオフ値を求めるため、受信者動作特性曲線 Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を実施した。ROC 曲線による曲線下面積 Area Under the Curve (AUC) が統計学的に有意であった再入院規定因子について、CHF による再入院と非再入院を分別するための感度および特異度が最も良好となる値を検出しカットオフ値とした。さらに、このカットオフ値を用いて、再入院患者数と非再入院患者数の二分割表を作成し、 $\chi^2$  検定および二分割表検定より、CHF による再入院を予測オッズ比と相対危険率のオッズ比、陽性適中率と陰性適中率、陽性尤度比と陰性尤度比を算出した。統計学的データは、連続変数を平均値±標準偏差値で表示し、CHF の再入院を予測する回帰式の適合度は  $P>0.05$  を以て、その他の検定は  $P<0.05$  を以て、判別適中率は 70%を以て有意とした。統計解析ソフトは、SPSS ver12.0J (SPSS, Chicago, IL)を用いた。

【結果】対象 252 例のうち、3 年以内に CHF の急性増悪により再入院した患者は 103 例であった。CHF 原因疾患は、虚血性心疾患と拡張型心筋症が多く、入院時の NYHA

心機能分類はⅣが 209 例(82.9%)であった。男女間で臨床的背景因子を比較すると、LVEF は、男性に比べ女性の方が有意に高く、身長と退院時 6MWD は、女性の方が有意に低値に低値を示した(それぞれ  $P<0.001$ )。しかし、年齢、BNP、再入院率、入院時と退院時の NYHA 心機能分類、CHF の原因疾患の割合、在院期間は性差を入院時と退院時の NYHA 心機能分類、CHF の原因疾患の割合、在院期間は性差を認めなかった。CHF による再入院群は 149 例、非再入院群は 103 例で、非再入院群に比べて、再入院群で Hb と退院時 6MWD は有意に低値を示し( $P<0.05$ ,  $P<0.001$ )、退院時 NYHA 心機能分類は有意に高く、在院期間も有意に長期であった(それぞれ  $P<0.05$ )。しかし、年齢、性差、LVEF、BNP、入院時 NYHA 心機能分類、CHF の原因疾患の割合については両群間で有意差を認めなかった。CHF による再入院を規定する因子として多重ロジスティック回帰分析より同定された臨床評価指標は、退院時 6MWD と年齢、LVEF であった。退院時 6MWD が 10m 短縮する毎の CHF 再入院オッズ比は 1.22 となり、95%CI は 1.1-1.34 であった( $P<0.001$ )。年齢が 1 歳加齢する毎の再入院オッズ比は 1.05 で、95%CI は 1.02-1.09 であった( $P<0.01$ )。LVEF が 1%低下する毎の CHF 再入院オッズ比は 1.02 で、95%CI は 1.001-1.04 であった( $P<0.05$ )。CHF による再入院規定する因子より CHF による再入院を予測する回帰式は、退院時 6MWD と年齢の二因子、判別適中率は、退院時 6MWD、年齢、LVEF の各因子とも有意水準を満たした。CHF による再入院を予測する臨床評価指標の予測精度を検定するため、ROC 曲線による AUC 解析を行い、退院時 6MWD の AUC は 0.84( $P<0.001$ )を示し、退院時 6MWD のカットオフ値を 390m と設定した場合、その感度は 0.75、特異度は 0.77 を示した。年齢の AUC は 0.43( $P<0.065$ )、LVEF の AUC は 0.52( $P=0.585$ )を示し、何れも統計学的に有意水準を満たさなかった。退院時 6MWD カットオフ値が 390m の場合、再入院を予測するオッズ比は 12.23 となり 95%CI は 6.7-22.3 であり、相対危険率は 2.86 を示し 95%CI は 2.23-3.64 であった。また、陽性適中率は 0.84 で 95%CI は 0.79-0.88 であり、陰性適中率は 0.71 で 95%が 0.65-0.76 となった。さらに、陽性尤度比は 3.49 で 95%CI が 2.53-4.89 であり、陰性尤度比は 0.29 で 95%CI が 0.22-0.38 であった。

【考察】本研究は、CHF 患者が再入院する可能性を予測する 6MWD のカットオフ値 390mであることを示唆した初めての報告である。本研究では、退院時に測定した 6MWD は CHF 増悪による患者の再入院を予測する独立した臨床評価指標であることを実証した。6MWD は、CHF 患者の運動機能と運動耐容能の評価に用いられ、検査間級内相関係数は 0.88 を示し、一度の計測においても信頼性が高い臨床評価指標である。アメリカ胸部医学会のガイドラインによると、6MWD は、心肺機能や筋力などの運動に関与する因子を特異的に評価する指標ではなく、日常生活活動における運動能力を包括的に評価する指標であると述べている。また、6MWD は簡便かつ安全に実施できる特徴があり、トレッドミル歩行や自転車エルゴメーターによる運動負荷試験を実施することができない CHF 患者に対しても運動耐容能



を適切に評価することが可能である。再入院患者群と非再入院患者群を比較すると、再入院患者群では 6MWD が有意に低値を示した。6MWD が低値の患者は CHF による再入院する可能性が高いことから、退院時 6MWD が CHF による再入院を予測できるか否かを、多重ロジスティック回帰分析を用いて確認した。その結果、退院時 6MWD、年齢、LVEF が CHF 患者の再入院に影響を及ぼすことが判明した。ROC 解析の結果より、CHF による再入院と非再入院を分別するための退院時 6MWD のカットオフ値は 390m であり、その AUC 値は 0.84 と優れた予測精度を示した。よって、退院時 6MWD は CHF による再入院と非再入院を分別する特異的な臨床評価指標であることが明らかとなった。しかし、年齢と LVEF に対する ROC 解析では、CHF による再入院と非再入院を分別する特異的なカットオフ値は認められず、高齢である程あるいは LVEF が低値である程、CHF による再入院に陥る可能性が示された。ROC 解析より導き出された退院時 6MWD のカットオフ値 390m については、CHF 患者の退院時 6MWD が 390m を下回ると退院時 6MWD が 390m 以上の CHF 患者と比べて、CHF による再入院する相対危険率が 2.86 倍高くなることが明らかとなった。従って、退院時に測定した 6MWD は、CHF による再入院を予測可能な特異的な臨床評価指標であると考えられた。CHF による再入院予測は、6MWD のカットオフ値 390m を用いて決定することができる。

【結論】 CHF による再入院を規定する因子として退院時 6MWD が同定され、再入院を判別する 6MWD のカットオフ値は 390m であった。CHF による初回入院患者において、退院時の 6MWD が 390m 未満の場合、CHF により再入院する相対危険率は 2.86 倍に上昇することから、退院時 6MWD は、CHF による再入院を予測する強力な臨床評価指標であることが証明された。