

学位論文要旨

氏名 中村 岳史



論文題目

「Impact of Gait Speed on the Obesity Paradox in Older Patients with Cardiovascular Disease (高齢心血管疾患患者における歩行速度が obesity paradox に与える影響)」

指導教授承認印

松永篤彦



Impact of Gait Speed on the Obesity Paradox in Older Patients with Cardiovascular Disease (高齢心血管疾患患者における歩行速度が obesity paradox に与える影響)

氏名 中村 岳史

【背景】

心血管疾患を発症していない健常者において、body mass index (BMI) が高く、過体重や肥満であることは心血管疾患発症や死亡率の増加のリスクを高める一方で、心血管疾患を発症した患者では過体重や肥満が標準体重や低体重の患者と比べて生命予後が良好であるという逆転現象、いわゆる”obesity paradox”の存在が指摘されている。そのため、心血管疾患患者における栄養管理の一つとして、体重を維持もしくは増加させることが広く推奨されている。しかし、近年の人口の高齢化に伴い、サルコペニアや身体的フレイルといった老年症候群を有している心血管疾患患者が急増しており、これらの合併は生命予後の悪化に繋がることが知られている。一般に、サルコペニアや身体的フレイルを合併している患者の多くは低体重であることが多いが、肥満者であってもサルコペニアや身体的フレイルを同時に合併する場合がある。この肥満とサルコペニアを同時に合併した高齢者は、肥満のみを有している症例、およびサルコペニアのみを有している症例と比較して、転倒や身体機能障害のリスクが増加することが報告されている。そのため、サルコペニアや身体的フレイルを有する高齢者においては、BMI が高いことが患者の健康や生命予後に対して、必ずしも良い影響を与えとは限らない。しかしながら、obesity paradox と身体機能の関連を調査した先行研究は、身体機能が比較的保たれている中高年の心血管疾患患者を対象とした報告が多いため、サルコペニアや身体的フレイルを高率に有する高齢心血管疾患患者において BMI が生命予後に与える影響は未だ明らかとなっていない。そこで本研究は、身体機能低下を歩行速度低下と定義し、歩行速度が低下した高齢心血管疾患患者において obesity paradox が存在するか否かを明らかにすることを目的とした。

【方法】

2006年5月1日から2018年1月31日の間に、北里大学病院心血管センターに心血管疾患が原因で入院した60歳以上の高齢心血管疾患患者2,224例を対象とした。対象の取り込みは入院期間中に歩行が可能で、歩行速度の測定が可能であった者とした。患者背景因子として年齢、性別、BMI、診断名、既往歴、喫煙歴および左室駆出率(LVEF)を、血液生化学検査として推定糸球体濾過量(eGFR)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、アルブミンおよびヘモグロビンを、身体機能の指標として歩行速度を調査または測定した。歩行速度は10mの歩行路を患者の快適な速度で歩行した際の時間を計測し、速度を算出した。エンドポイントはすべての原因を含めた死亡と

した。解析方法は、まず患者をアジアサルコペニアグループが提唱した歩行速度低下の基準値を用いて 0.8m/秒以下（歩行速度低下群）とそれ以上（歩行速度維持群）の二群に分けたうえで、各群における BMI を日本肥満学会が推奨している BMI < 18.5 kg/m²（低体重）、BMI = 18.5–24.9 kg/m²（標準体重）および BMI ≥ 25.0 kg/m²（肥満）の三つのカテゴリーに分類した。そして、歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群における BMI カテゴリーと生命予後との関連について、 Kaplan-Meier 生存分析ならびに Cox 回帰分析を用いて検討した。また、心不全既往の有無、虚血性心疾患既往の有無、心臓外科術既往の有無、年齢（75 歳以上、75 歳未満）、性別および LVEF（50 以上、50 未満）でサブグループ化したうえで、各サブグループ内における BMI と生命予後との関連について Cox 回帰分析を用いて検討した。さらに、歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群における BMI の生命予後予測能を明らかにするために、受信者動作特性曲線を用いた曲線化面積（AUC）、純再分類改善度（cNRI）および統合判別改善度（IDI）を算出した。生命予後予測能の解析は、まず既知の予後予測因子である年齢、性別、eGFR、log BNP、LVEF、ヘモグロビン、アルブミン、喫煙歴および心不全の既往で作成した重回帰モデル（clinical model）を作成し、その後、この clinical model に BMI を加えた際に AUC、cNRI および IDI が有意に増加するか否かを検討した。

【結果】

対象の平均年齢は 73±8 歳、男性は 1,484 例（66.7%）であった。歩行速度維持群と歩行速度低下群の症例数とその割合はそれぞれ 1740 例（78.2%）と 484 例（21.8%）であった。BMI カテゴリーについては、歩行速度維持群では BMI < 18.5 kg/m² が 209 例（9.4%）、BMI = 18.5–24.9 kg/m² が 1,156 例（52.0%）および BMI ≥ 25.0 kg/m² が 375 例（16.9%）であり、歩行速度低下群では BMI < 18.5 kg/m² が 112 例（5.0%）、BMI = 18.5–24.9 kg/m² が 301 例（13.5%）および BMI ≥ 25.0 kg/m² が 71 例（3.2%）となった。対象全体における入院の原因疾患は、心不全が 35.1%、冠動脈疾患が 25.9%、心臓外科術が 21.7%であった。観察期間の中央値は 1.69 年（四分位範囲 0.67-3.67 年）で、観察期間中に 283 例（12.7%）が死亡した。歩行速度維持群と歩行速度低下群の各群における BMI カテゴリーと生命予後の関係は、Kaplan-Meier 生存分析の結果、歩行速度維持群では、BMI カテゴリーが高いほど生命予後は良好であった（log-rank : P < 0.001）。一方で、歩行速度低下群では、BMI カテゴリーの間には有意な差を認めなかった（log-rank : P = 0.126）。また、Cox 回帰分析の結果、歩行速度維持群において、BMI ≥ 25.0 および BMI = 18.5-24.9 は、BMI < 18.5 と比較して年齢、性別、eGFR、log BNP、LVEF、ヘモグロビン、アルブミン、喫煙歴および心不全の既往で調整した後も有意に生命予後が良好であった（それぞれ、ハザード比[HR] : 0.27 ; 95%信頼区間[CI] : 0.15–0.47, HR : 0.49 ; 95%CI : 0.33–0.72)。しかし、歩行速度低下群では、BMI ≥ 25.0 および BMI = 18.5-24.9 は、BMI < 18.5 と比較して生命予後との

関連を認めなかった（それぞれ、HR : 0.65 ; 95%CI : 0.29–1.45, HR : 0.96 ; 95%CI : 0.57–1.61）。Cox 回帰分析のサブグループ解析の結果、歩行速度維持群では一貫して BMI が高いほど生命予後が良好であった一方で、歩行速度低下群では、どのサブグループにおいても BMI は生命予後と関連を認めなかった。さらに、BMI の生命予後予測能を検討した結果、AUC は、歩行速度維持群において clinical model と比較して、clinical model + BMI で有意に増加した (0.724 ; 95% CI : 0.684–0.765 vs 0.744 ; 95% CI : 0.703–0.781, P=0.028)。一方で、歩行速度低下群では AUC は増加しなかった (0.716 ; 95% CI : 0.656–0.769 vs 0.716 ; 95% CI : 0.656–0.770 ; P=0.789)。同様に cNRI と IDI は、歩行速度維持群において clinical model + BMI で有意に改善したが (cNRI=0.263 ; 95% CI : 0.114–0.413 ; P<0.001, IDI=0.012 ; 95% CI : 0.006–0.019 ; P<0.001), 歩行速度低下群では改善しなかった (cNRI=-0.013 ; 95% CI : -0.235–0.208 ; P=0.789, IDI =-0.0001 ; 95% CI : -0.0006-0.0004 ; P=0.758)。

【考察】

高齢心疾患患者を対象とした本研究の解析結果をまとめると、歩行速度維持群では BMI が高値なほど生命予後は良好であり、BMI は既知の予後予測因子に対して追補的な予後予測能を有していた。一方、歩行速度低下群における BMI は心不全の既往の有無や年齢等で分けたどのサブグループにおいても生命予後を予測する因子とはならなかった。本研究は、高齢心疾患患者において obesity paradox が身体的フレイルに影響を受けることを示した初めての報告である。従来 of obesity paradox に関する報告から、体重を維持または増加することは高齢心血管疾患患者における栄養管理のひとつとして推奨されていたが、これらの報告は歩行速度などの身体機能を含めて検討していなかったために、身体的フレイルを有する高齢心血管疾患患者にも適応できるかは不明であった。本研究の結果から、身体的フレイル状態にある高齢心疾患患者では、BMI が高値であることは必ずしも生命予後に対して保護的に作用するとは限らないこと明らかとなった。以上のことから、高齢心血管疾患患者では身体機能を評価し、身体的フレイルを有する患者では、体重の管理だけではなく、身体機能を向上させるような介入を特に重視すべきであることが示唆された。

【結論】

身体機能が維持された高齢心疾患患者は BMI が高値なほど生命予後は良好であったが、身体機能の低下した者では BMI は生命予後を予測する因子ではなかった。高齢心血管疾患患者において身体的フレイルを有する患者群では obesity paradox の存在が認められないことから、これらの患者群に対しては BMI の維持だけでなく、身体的フレイルに対する介入が特に必要である。