

臨床試験個別情報を用いた
慢性心不全患者の運動トレーニングの効果に影響する要因の解析

2024 年

千葉大学大学院薬学研究院

副島 裕佳子

(紹介教授 薬物学研究室 畠山 浩人 教授)

目次

緒言	4
方法	5
試験集団	5
評価項目	5
変数	5
コックス比例ハザードモデル	5
運動トレーニングの適格性を予測するスコア	6
ソフトウェア	6
結果	7
モデル構築	7
モデルの解釈	7
運動適格性の予測スコア	8
考察	15
主な結果	15
運動効果と BB による治療	15
運動効果と患者背景	15
転帰に影響を及ぼす要因	16
運動効果と RASI による治療及びその他の薬物治療	16
スコアに基づく運動の推奨	17
本研究の限界	17
結論	18
謝辞	19
参考文献	20
補遺	23
主論文目録	40
主査、副査名	41

図表

表 1 ベースライン時の RASI 及び BB の使用状況別の臨床転帰及び患者特性	9
表 2 慢性心不全患者における運動適格性の予測スコア	10
図 1 ブートストラップ法により生成された 1000 個のデータセットを用いて Boruta 法により評価した運動トレーニングとの交互作用の重要度（選択確率%）	11
図 2 運動効果に対する薬物療法及びその他の特性の影響（AD）	12
図 3 運動効果に対する薬物療法及びその他の特性の影響（ADH）	13
図 4 被験者のスコア別の分布（左軸）及び試験群別の各スコアにおける 3 年間の AD フリー率（A）又は ADH フリー率（B）	14

補足図表

補足表 1 List of variables used as candidate covariates in Cox regression analysis.....	23
補足表 2 Results of Cox regression analysis for all-cause death	30
補足表 3 Results of Cox regression analysis for all-cause death or all-cause hospitalization	31
補足表 4 Clinical outcomes by baseline RASI and BB medication status.....	32
補足図 1 Importance (probability of selection, %) of main effects assessed using 1000 bootstrap datasets by the Boruta method.....	33
補足図 2 Model-predicted individual risks (log partial hazard) calculated from the main effects (excluding exercise and medication at baseline) identified in the Cox analysis.	34
補足図 3 Forest plots of main effects included in the model for AD.....	35
補足図 4 Forest plots of main effects included in the model for ADH.....	36
補足図 5 Cumulative incidence of all-cause death by medication at baseline.	37
補足図 6 Cumulative incidence of all-cause death or hospitalization by medication at baseline.	38
補足図 7 Hypothetical predictive score derived from the Cox model for ADH.	39

緒言

運動トレーニングは慢性心不全患者の死亡率、健康関連 QOL 及び運動能を改善し (1-6)、レニン-アンジオテンシン系の阻害薬 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (RASI)) や β 遮断薬 (BB) 等の薬物療法と併用すべき効果的な治療法として広く推奨されている (7-8)。

2003~2008 年に実施された HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) 試験は、運動トレーニングの有効性を医学的に安定した慢性心不全患者において検証した唯一の大規模ランダム化比較試験である (9)。

この試験において処方された運動トレーニングプログラムが全死亡及び全入院 (ADH) の割合の低下と関連し、予後因子の調整後において統計学的に有意であったことが、世界的にその有効性の強い根拠となっている。しかし、副次評価項目の 1 つである全死亡 (AD) の減少に対しては予後因子の調整にかかわらず有意差は認められなかった。

慢性心不全では、心臓の負荷を減らすことが治療の成功に重要である (10-12)。我々はこれまでに、慢性心不全患者を対象とした 61 試験のモデルベースのメタ解析を行い、心負荷の指標である推定心筋酸素消費量が、種々の薬物療法後の死亡率低下と優れた相関があることを報告している (13)。特に、RASI と BB はカルシウム拮抗薬や直接レニン阻害薬等の他の薬物クラスの新薬よりも効果的に推定心筋酸素消費量を減少させ、この結果はこれらの薬物の優れた予後の改善を支持するものであった。一方、運動は交感神経系を活性化し (14)、心負荷を増大させるため、薬物療法に期待される効果とは矛盾する (15-17)。したがって、RASI と BB の使用は運動トレーニングの効果に影響を及ぼす可能性がある。HF-ACTION 試験のオリジナルのサブグループ解析では、ベースラインの RASI や BB の使用を含む様々な因子は運動効果に影響しないことが示されている。しかし、心肺能力、病状、既往歴等の様々な因子が運動効果に影響を及ぼす可能性があり (18-20)、これらの因子は互いに関連していると仮定すると、単純なサブグループ解析により運動効果の不均一性を明らかにすることには限界がある。

そこで本研究では、ベースライン時の様々な患者特性と運動トレーニング効果との関連を仮説的に解明し、個々の患者に対する運動トレーニングの最適化への貢献を目的として、HF-ACTION 試験の個々の患者データを用いた運動療法への相互作用を含む詳細な事後解析を実施した。一方で事後的な相互作用の解析は交絡等のリスクが大きいため、最近、機械学習で用いられる bootstrap 法、Boruta 法などの新技術を適用して解析の客観性の確保に努めた。

方法

試験集団

HF-ACTION 試験は、慢性心不全患者における運動トレーニングと通常治療の有効性を評価した多施設ランダム化試験である。本試験は、左室駆出率 (LVEF) が 35%以下で 6 週間以上の適切な心不全治療を受けたにもかかわらずニューヨーク心臓協会 (NYHA) のクラスが II~IV の安定した心不全患者を対象として実施された。運動トレーニングの手順の詳細は HF-ACTION 試験の原著を参照のこと (9)。

評価項目

本解析における主要評価項目は、全追跡期間 (最長 4 年、中央値 30 ヶ月) における 1) AD 及び 2) ADH とし、解析の対象は intention-to-treat (ITT) 集団とした。

変数

サンプルのうち 30%以上で欠損している変数はあらかじめ除外し、残りの欠損データは多重代入法 (21) により補完した。明らかな多重共線性を避けるため、連続変数についてはスピアマンの順位相関係数が 0.8 を超える変数を、カテゴリ変数についてはカイ二乗値が 300 を超える変数を除外した。残りの 73 変数 (補足表 1) を運動トレーニングとの交互作用を包括的に探索するためにコックス解析に使用した。すべての連続変数は、約 25 パーセンタイル、約 50 パーセンタイル、及び約 75 パーセンタイルで 2 値変数に変換した。

コックス比例ハザードモデル

各変数の AD 及び ADH に対する主作用と運動トレーニングとの交互作用を単変量コックス解析により解析し、P 値が 0.3 未満の変数を個別に選択した。次に選択された変数に対して有意水準 $P=0.1$ で組み入れ $P=0.05$ で除外するステップワイズ法を多変量コックス解析に適用し、フルモデルを作成した。

偽陽性率 (FDR) の可能性が高い効果を除外し、頑健な最終モデルを得るため、フルモデルに Boruta 法を適用した (22)。Boruta 法は、機械学習/AI の領域で一般的に使用される変数選択アプローチで、意図的に無意味な変数をモデルに追加することにより、意味のある変数選択の敷居値を明確化する手法である。Boruta 法において、まず実変数候補と同数のダミー変数を用意する。これらのダミー変数は実変数のコピーであるが、サンプル方向にシャッフルされているため、予測モデルにおいて重要性を持たない。その後、実変数とダミー変数の両方を含むデータを用いてモデルを構築し、ダミー変数よりも重要な実変数を選択する。これを一定のランダム性を保ち、N 回繰り返す。実変数の重要度が対応するダミー変数と同じ (すなわち意味がない) 場合、選択される確率は 50% になるため、実変数が選択される回数は、 $p=0.5$ 、 $n=N$ の二項分布に従う。最後に実変数が選択される回数が十分に大きいかどうかを、二項分布に基づき、任意の有意水準 α として検定する。この解析では、ブートストラップ法で作成した 1000 個のデータ

セットを用いて、フルモデルの主作用と交互作用のそれぞれに Boruta 法を適用し、 $\alpha=0.05$ の有意水準で FDR が 0.05 より大きい効果を除外した。変数の重要度尺度として $-\log(p)$ 値を使用し、ダミー変数の重要度の 95 パーセンタイル値を重要な実変数を選択するための閾値として使用した。母集団の不均衡を避けるため、ブートストラップは治療群、薬物療法群、4 年時点での死亡又は入院でデータを層別化して行った。

一連の変数選択過程において、ベースライン時の薬物療法の選択と運動トレーニングとの間の交互作用は、各薬物療法群に対して運動効果を個別にモデル化することにより説明した。薬物療法は、ベースライン時の BB 及び RASI の使用により、BB+RASI、RASI のみ及び BB のみの 3 群に分類した。ベースライン時に RASI 及び BB いずれも投与されなかった患者のサブグループにおける運動効果は、サンプルサイズが小さいため解析から除外した ($n=10$; 0.5%)。アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) はまとめて RASI とした。薬物療法群と運動トレーニングの交互作用の P 値は、薬物療法によって運動効果を分割したモデルと分割しないモデルを比較する尤度比検定によって事後評価した。

最終モデルにおける運動トレーニングの効果の解釈可能性を確保するため、コックス回帰分析の前に、運動効果以外のすべての変数をゼロ中心 (各変数の平均値を引く) にした。これにより、ベースラインのハザードを通常治療の被験者の全体平均に設定し、解析の統計的有意性を変えずに、運動トレーニングの主作用が極端に偏った小集団における値として推定されることを回避した。

運動トレーニングの適格性を予測するスコア

コックス比例ハザードモデルの結果に基づき、最終モデルで同定された AD 及び ADH に対する有意な交互作用項を組み込んだ運動の適格性を予測するためのスコアを作成した。使用の際の簡便化のため、スコアを構成するすべての予測因子は最終的なコックスモデルの係数 β をスケールリングして整数を割り当てた。スコアは、総スコアが高いほど運動トレーニングが有益であるように設計した。

ソフトウェア

コックス比例ハザードモデル解析の実施にあたり、SAS[®]9.4 の PHREG 手順を使用した。SAS に加えて、Python 3.8 (Python Software Foundation) をデータ処理と作図に使用した。欠損データの多重代入には、scikit-learn 0.24.2 の IterativeImputer を使用した。

結果

モデル構築

HF-ACTION 試験の対象患者のすべての記録を解析に含めた（2331 名中 2130 名が非営利目的での共有に同意し、あらゆる研究目的での使用が許可されている）。

ステップワイズ法による暫定的な変数選択の結果、AD については 32 変数が主作用、8 変数が運動トレーニングとの交互作用としてフルモデルに含まれ、ADH については 39 変数が主作用、7 変数が運動トレーニングとの交互作用としてフルモデルに含まれた。これらのうち、AD モデルでは 6 の主作用と 5 の交互作用が、ADH モデルでは 17 の主作用と 5 の交互作用が、Boruta 法によって計算された FDR が 0.05 未満であったため、有意であると考えられた（図 1 及び補足図 1）。

モデルの解釈

コックス比例ハザードモデルの最終モデルから算出された運動効果のハザード比（HR）は、AD で 0.92（95%CI、0.82-1.02）、ADH で 0.87（95%CI、0.78-0.98）であり、運動トレーニングは予後因子の調整後の ADH のリスクを有意に減少させるが、AD のリスクの有意な減少は認められないという HF-ACTION 試験のオリジナルの解析結果と一致していた（9）。

多変量 Cox 比例ハザードモデルにより同定された、運動トレーニングの効果に対するベースライン時の患者特性の影響を、図 2（AD）及び図 3（ADH）示す。AD に対する運動の効果は、ベースライン時の薬物療法により有意に異なっていた（交互作用 $P=0.005$ 、図 2）。ベースライン時に BB を服用しているサブグループ、すなわち BB を単独で服用している患者（HR、0.59；95%CI、0.36-0.92）及び RASI と BB の両方を服用している患者（HR、0.91；95%CI、0.82-1.02）では、運動トレーニングが有益である傾向が示唆されたが、ベースライン時に BB の治療を受けていない患者、すなわち RASI を単独で服用している患者（HR、4.48；95%CI、3.05-6.31）では、運動トレーニングは AD のリスクの増加に関連する可能性が認められた。一方、ADH については、ベースライン時の運動トレーニングと薬物療法の交互作用は統計的に有意ではなかった（交互作用 $P=0.236$ 、図 3）。両エンドポイントについて、薬物療法以外の 5 つの因子が運動トレーニングと有意に相互作用することが確認された。脈圧 30 mmHg 未満及び脳卒中の既往と運動トレーニングとの交互作用が AD 及び ADH で同定され、脈圧 30 mmHg 未満は運動トレーニングの有害な作用、脳卒中の既往は有益な作用に関連していた。その他、運動トレーニングの有益な作用に関連する因子として、AD ではボディマス指数（BMI） 25kg/m^2 未満、正常な心電図所見、ADH では拡張期血圧（DBP）60 mmHg 未満であった。また、運動トレーニングの有害な作用として、AD ではヘモグロビン値 12.4g/dL 未満、ADH では不整脈の既往及び VT\%max VO_2 0.7 未満が同定された。

なお、薬物療法サブグループごとに患者の特徴を分析したところ、薬物療法サブグループ間の患者特性に明確な差はなかった（表 1）。ベースライン時の運動及び薬物療法を除いた主作用から計算した、モデルにより予測された個々の被験者のリスク（対数部分ハザードの和）の分布を補足図 2 に示す。各薬物療法群においてリスクに偏りはなかった。

参考として、AD 及び ADH の最終モデルのパラメータ推定値をそれぞれ補足表 2 及び補足表 3 に、AD 及び ADH モデルにおける主作用のフォレストプロットをそれぞれ補足図 3 及び補足図 4 に、ベースライン時の薬物療法に応じた AD 及び ADH の累積イベント曲線をそれぞれ補足図 5 及び補足図 6 に示した。

運動適格性の予測スコア

個々の患者の運動トレーニングの適格性を推定するため、合計 6 つの予測因子（BB による治療（+3）、脈圧 30mmHg 以上（+2）、ヘモグロビン値 12.4g/dL 以上（+2）、脳卒中の既往（+2）、正常な心電図所見（+1）、BMI 25kg/m²未満（+1）から仮想的な臨床スコアを作成した（表 2）。スコアは、AD の Cox 比例ハザードモデルの最終モデルで同定されたすべての交互作用について、単純化のため、交互作用の勾配を維持した β 係数をスケーリングすることにより、すべての変数に整数を割り当てた。図 4A 及び図 4B は、通常治療群又は運動トレーニング群の各スコアに属する患者について、スコアごとの患者の分布、並びに AD フリー 3 年生存率又は ADH フリー 3 年生存率をそれぞれ示す。

スコア解析の結果、AD において、運動トレーニングが明らかに有益であったのは、全体の 39.6%（スコアが 8 以上の患者）であり、45.3%（スコアが 6 又は 7 の患者）では、運動トレーニングは明確な有益性を示さなかった。運動トレーニングは、15.3%の患者（スコアが 5 以下の患者）において AD を増加させると推定された（図 4A）。なお、図 4A に示したスコアの作成には AD モデルに基づく結果を用いたが、予備的な解析では ADH モデルに基づく結果から作成したスコアも考慮した（補足図 7）。ADH モデルに基づくスコアを用いた場合も、運動トレーニングが ADH の減少に有効であると予測されたのは、試験集団の約 40%（スコア 4 以上の患者（補足図 7C））のみであった。しかし、この集団において、AD に対して統計的に有意な運動効果は示されず（補足図 7B）、本結果は、AD の観点から運動トレーニングが有益であると予測された患者が ADH の観点からも有益であった AD モデルに基づくスコアの結果より劣っていた（図 4A 及び図 4B）。したがって、AD モデルに基づくスコアは、AD と ADH の両方において、より識別性が高く、より臨床的に有益であると考えられた。

表 1 ベースライン時の RASI 及び BB の使用状況別の臨床転帰及び患者特性

Characteristics	Medication at baseline				P Value *
	RASI + BB N=1888 (89.4%)	RASI alone N=107 (5.1%)	BB alone N=107 (5.1%)	Neither N=10 (0.47%)	
Intervention assignment					
Usual Care	946 (49.7)	53 (49.1)	67 (61.5)	4 (40.0)	0.056
Exercise	957 (50.3)	55 (50.9)	42 (38.5)	6 (60.0)	
Demographics					
Age, year	58 (50–67)	64 (55–73)	62 (50–72)	62 (57–64)	<0.001
Male sex	1362 (71.6)	82 (75.9)	81 (74.3)	6 (60.0)	0.527
Vital Signs					
Body mass index, kg/m ²	30 (26–35)	28 (25–32)	29 (25–34)	27 (24–29)	0.116
Heart rate, bpm	70 (62–76)	72 (66–80)	72 (66–80)	80 (68–84)	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	110 (100–125)	112 (102–128)	112 (102–130)	110 (102–122)	0.261
Diastolic blood pressure, mmHg	70 (60–78)	70 (62–80)	70 (62–78)	70 (64–72)	0.831
Pulse pressure, mmHg	42 (34–50)	42 (34–55)	42 (34–58)	36 (32–43)	0.377
Left ventricle ejection fraction, %	25 (20–30)	24 (19–29)	23 (19–30)	21 (17–25)	0.133
NYHA class					
II	1,226 (64.4)	59 (54.6)	61 (56.0)	5 (50.0)	<0.05
III	661 (34.7)	48 (44.4)	45 (41.3)	5 (50.0)	0.054
IV	16 (0.8)	1 (0.9)	3 (2.8)	0 (0.0)	0.133
Beck score at baseline	8 (4–15)	9 (4–15)	9 (5–16)	14 (8–19)	0.641
Medical history					
Ischemic heart failure	967 (50.8)	59 (54.6)	62 (56.9)	8 (80.0)	0.365
Cardiac procedures					
Pacemaker	324 (17.0)	24 (22.2)	32 (29.4)	5 (50.0)	<0.01
Biventricular pacemaker	345 (18.1)	22 (20.4)	27 (24.8)	2 (20.0)	0.197
Automatic implantable cardioverter	757 (39.8)	44 (40.7)	59 (54.1)	5 (50.0)	<0.05
defibrillator					
Arrhythmias	748 (39.3)	65 (60.2)	59 (54.1)	8 (80.0)	<0.001
Hypertension	1128 (59.3)	64 (59.3)	66 (60.6)	2 (20.0)	0.966
Stroke	184 (9.7)	16 (14.8)	15 (13.8)	3 (30.0)	0.099
Diabetes	600 (31.5)	34 (31.5)	44 (40.4)	0 (0.0)	0.156
COPD	186 (9.8)	29 (26.9)	17 (15.6)	0 (0.0)	<0.001
Laboratory Tests					
Creatinine, mg/dL	1.2 (1.0–1.5)	1.3 (1.1–1.7)	1.3 (1.1–1.7)	0.9 (0.9–1.0)	<0.01
Total cholesterol, mg/dL	162 (137–191)	165 (138–188)	152 (125–189)	234 (182–250)	0.368
Hemoglobin A1c, percent	6.6 (5.9–7.8)	6.4 (6.0–7.4)	6.9 (6.4–8.2)	5.1 (5.1–5.1)	0.433
BNP, pg/mL	237 (104–502)	361 (162–694)	283 (140–949)	136 (103–260)	0.184
Hemoglobin, g/dL	14 (12–15)	14 (12–14)	13 (12–14)	14 (13–14)	0.278
Medications					
Loop diuretic	1488 (78.2)	83 (76.9)	88 (80.7)	5 (50.0)	0.770
Digoxin	862 (45.3)	52 (48.1)	48 (44.0)	2 (20.0)	0.811
Nitrates	438 (23.0)	34 (31.5)	40 (36.7)	1 (10.0)	<0.001
6-Minute Walk Test					
Total distance walked, meter	375 (301–437)	347 (276–439)	329 (251–410)	366 (322–405)	<0.01
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)					
KCCQ overall summary score	68 (52–83)	64 (45–82)	67 (48–81)	65 (48–76)	0.098
Cardiopulmonary exercise testing					
Exercise duration, min	9.8 (7.0–12.0)	8.8 (6.0–11.1)	8.5 (5.3–11.2)	11 (10–15)	<0.01
Peak VO ₂ , mL/kg/min	14 (12–18)	14 (11–18)	13 (11–16)	18 (17–22)	<0.05
VO ₂ at ventilatory threshold, mL/kg/min	11 (9–12)	10 (9–13)	10 (8–12)	12 (11–13)	0.381
Ventilatory threshold percent max VO ₂	0.7 (0.6–0.8)	0.7 (0.6–0.8)	0.7 (0.7–0.8)	0.7 (0.6–0.7)	<0.05

カテゴリー変数については n (%)、連続変数については中央値（四分位範囲）で示した。群間の不均一性は、連続変数については ANOVA または Kruskal-Wallis 検定、カテゴリー変数につい

てはカイ二乗検定を用いて検定した。

* RASI+BB, RASI alone, 及び BB alone を比較した。

BB, beta-blocker; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA, New York Heart Association; RASI, renin-angiotensin system inhibitor (i.e., angiotensin-converting enzyme inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker); VO₂, oxygen uptake.

表 2 慢性心不全患者における運動適格性の予測スコア

Variable	Points
Treated with β -blockers	+3
Pulse pressure ≥ 30 mmHg	+2
Hemoglobin ≥ 12.4 g/dL	+2
History of stroke	+2
Normal ECG	+1
Body mass index < 25 kg/m ²	+1

Total score range 0 to 11

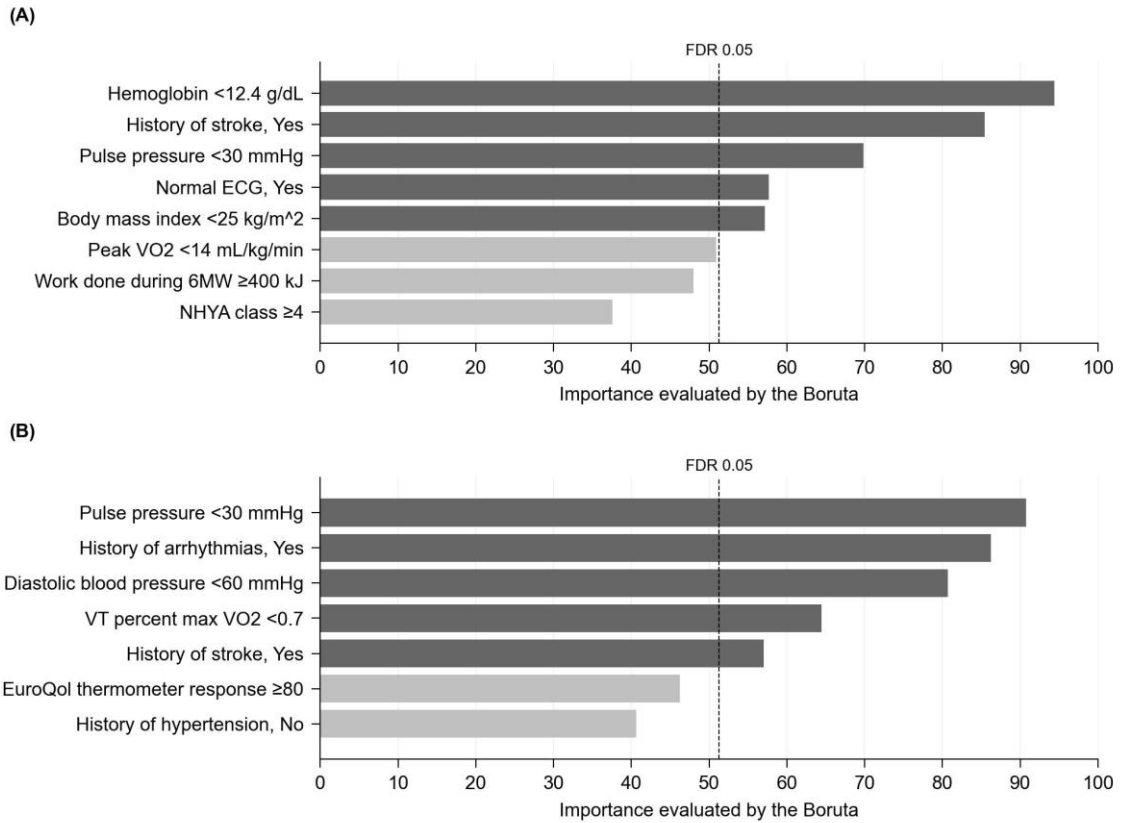


図1 ブートストラップ法により生成された 1000 個のデータセットを用いて Boruta 法により評価した運動トレーニングとの交互作用の重要度（選択確率%）

(A)AD、(B)ADH

FDR, false discovery rate.

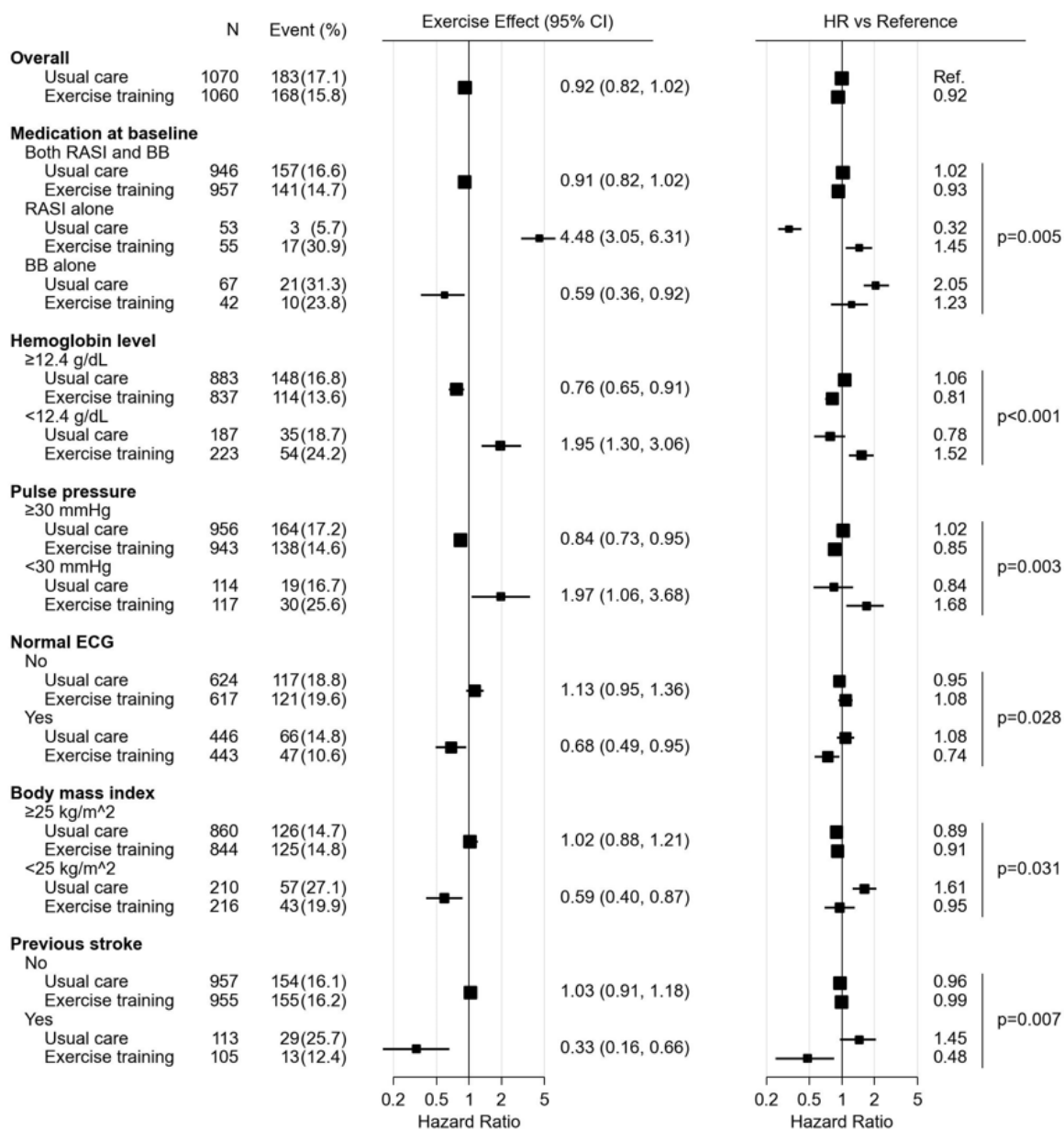


図2 運動効果に対する薬物療法及びその他の特性の影響 (AD)

すべてのハザード比、効果及びその信頼区間は、多変量 Cox 比例ハザードモデル解析に基づき、ブートストラップ法により生成された 1000 個のデータセットの解析から算出した。サブグループのハザード比は、通常治療群全体の平均値にするハザード比を示した。凡例の大きさは被験者数の平方根に比例するよう表示した。

BB, beta-blocker; CI, confidence interval; ECG, electrocardiogram; HR, hazard ratio; RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

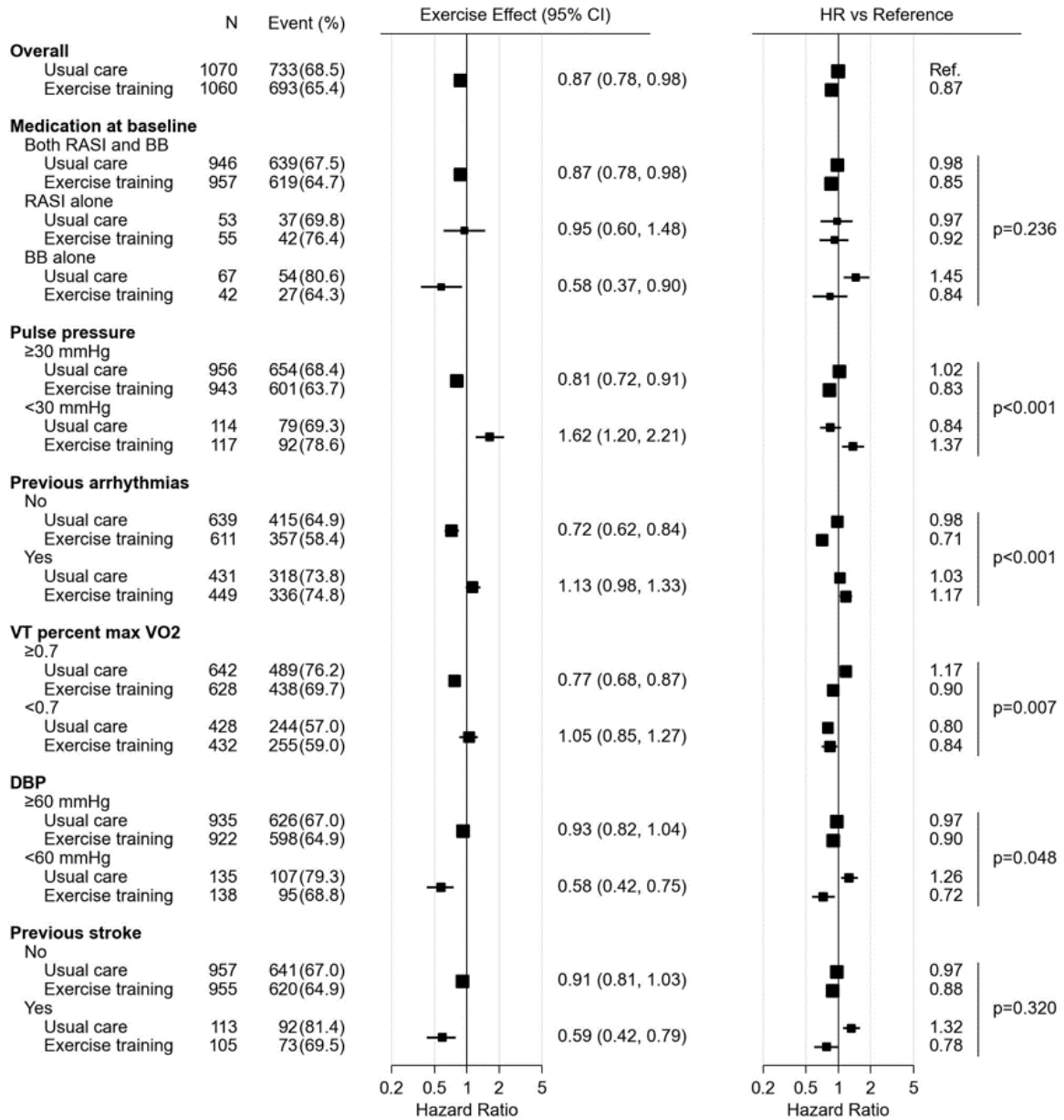
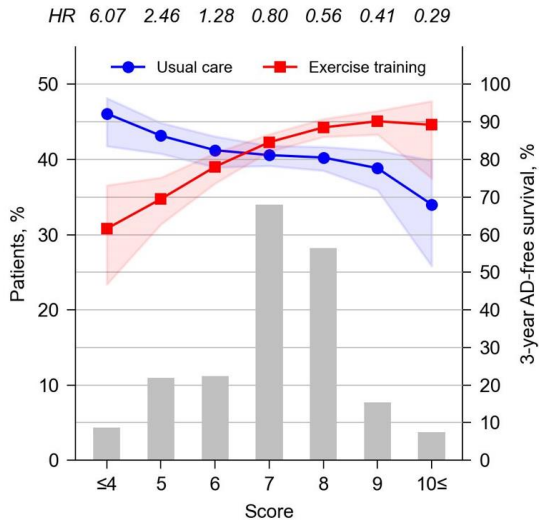


図3 運動効果に対する薬物療法及びその他の特性の影響 (ADH)

すべてのハザード比、効果及びその信頼区間は、多変量Cox比例ハザードモデル解析に基づき、ブートストラップ法により生成された1000個のデータセットの解析から算出した。サブグループのハザード比は、通常治療群全体の平均値にするハザード比を示した。凡例の大きさは被験者数の平方根に比例するよう表示した。

BB, beta-blocker; CI, confidence interval; ECG, electrocardiogram; HR, hazard ratio; RASI, renin-angiotensin system inhibitor; VO2, oxygen uptake.

(A)



(B)

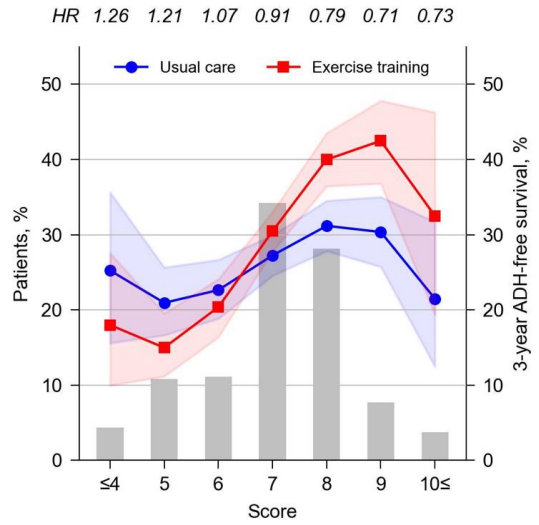


図 4 被験者のスコア別の分布（左軸）及び試験群別の各スコアにおける 3 年間の AD フリー率 (A) 又は ADH フリー率 (B)

スコア及び試験群別の AD フリー率及び ADH フリー率は、主解析とは別に作成した予測スコア（連続変数）と試験群及びそれらの交互作用を考慮した Cox モデルにより算出した（Python's lifeline package (version 0.27.7)）。上軸の値は、各スコアにおける AD 又は ADH のハザード比を示す（運動トレーニング対通常治療）。線の周辺の領域は 95%信頼区間を示す。

考察

主な結果

本研究は、慢性心不全患者における運動トレーニングの転帰に対する様々な因子の影響を包括的に評価した最初の解析である。HF-ACTION 試験では、運動トレーニングは通常治療群と比較して、AD に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかったが、ADH を減少させた (9)。一方、本解析では、運動トレーニングの効果が必ずしもすべての慢性心不全患者に一律に当てはまるとは限らないことが示唆された。今回の解析では、共変量間の相関を考慮し、Boruta 法を適用することで、意味のない共変量の検出を避けるよう最善の努力を払った。Boruta 法は出力結果について厳密に保証するものではなく、加えて本解析は事後解析であることから、交絡のリスクは常に考慮する必要があるものの、本研究は慢性心不全患者に対する運動療法の個別化に貢献する有用な情報を提供するものとする。

運動効果と BB による治療

慢性心不全患者において、運動トレーニングは機能的能力を改善し、筋力を増強し、QOL を改善する (1-5、23-25)。一方、運動は交感神経系の活性化を介して心拍数を増加させ、心臓の仕事量が過度に増加する可能性があり (14、26)、強度を上げると不整脈を誘発する可能性もある (27)。本研究では、ベースライン時に BB を服用していた患者では、ADH に対する運動トレーニングの効果がより大きいことが示唆された。これは、BB が運動トレーニングによる交感神経系の過剰な活性化を抑制し、心拍数の増加による心筋のエネルギー需要の増加を減少させたためと考えられる (16)。また、BB による心室性不整脈の発症抑制により、突然死を防いだ可能性もある (28-30)。モデルベースのメタアナリシス研究では、BB による心負荷軽減は慢性心不全患者の予後改善と関連することが示唆されている (13)。以上のことから、BB は運動トレーニングの効果を最大化し、忍容性を向上させる上で重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

運動効果と患者背景

薬物療法に加えて、本研究では運動トレーニングの効果に影響を及ぼす可能性のある複数の要因が特定された。特に、収縮期血圧と DBP の差である脈圧は、AD 及び ADH いずれにおいて重要な因子の 1 つであり、脈圧の値が低いほど運動によるリスクが増加した。また、ヘモグロビンの低値も、運動によりリスクが増加する要因として特定された。心収縮力が低下した進行性慢性心不全患者では、収縮期血圧の低下により脈圧が低下することが知られている (31)。また、貧血を合併した慢性心不全患者では、貧血でない患者と比べて心臓への酸素供給が低下し、予後不

良であることが報告されている (32-36)。このような病態学的変化を考慮すると、本結果は、運動による心臓の過負荷により、死亡や入院のリスクの増加を反映していると考えられる。

運動効果に影響するその他の重要な因子としては、心電図異常／不整脈、BMI が同定された。この結果から、心電図所見に異常がある患者や不整脈のある患者には運動トレーニングは推奨されないことが示唆されるが、これは突然死のリスクを考慮すると妥当であると考えられる

(27)。BMI に関しては、BMI が 25kg/m²未満の患者では、運動トレーニングにより AD のリスクが低下したことから、運動による筋力の維持が悪液質の予防や心不全の進行抑制に寄与する可能性が示唆された (37-40)。本結果は、慢性心不全の病態に関する一般的な知見と一致している。脳卒中の既往は AD のリスクを高める要因であるが、運動トレーニングによりリスクが低下した。その理由の説明は現時点では困難であるものの、脳卒中の既往のある患者は抗血栓薬を処方される可能性が高いことから、抗血栓薬の使用が交絡している可能性が考えられた (41-44)。

転帰に影響を及ぼす要因

運動との交互作用に加え、慢性心不全には多くの予後因子が報告されている。O'Connor らは、HF-ACTION 試験の患者情報の解析に基づき、CPX 試験における運動時間、BUN、性別が AD 及び ADH に重要であると報告している (45)。O'Connor らの報告及び本解析のいずれも、運動能力、腎機能、性別が予後因子として選択された。全体として、本研究は複数の運動との交互作用を含めている点で新規であるが、他の予後因子の解析結果は先行研究と一致していると考えられた。

運動効果と RASI による治療及びその他の薬物治療

本解析では、RASI のみを服用している患者では運動は有益ではないことが示唆された。実際、RASI のみを服用している運動トレーニングなしの通常治療群は、最も AD のリスクが低かった。この傾向は RASI を構成する ACEI と ARB で一貫していた。ARB を単独で服用している患者では、運動トレーニングを行わなかった場合、死亡例は 0 例であった (補足表 4)。RASI はアルドステロンの分泌に影響を与えることにより血清カリウムを変化させる可能性があるため、慢性心不全患者のイベントリスクに何らかの系統的な変化をもたらした可能性は否定できない (7, 46)。しかし、今回の解析結果から、運動トレーニングの効果ではなく、薬物治療の優劣を判断することは適切ではない。HF-ACTION 試験では、運動療法の有無は無作為化されたが薬物療法の有無は無作為化されず、ベースライン時に RASI のみを服用した患者は少数 (全体の 5.1%) であった。実際、現在の慢性心不全ガイドラインでは、確かなエビデンスに基づき、第一選択療法として RASI と BB の併用が推奨されている (7, 46)。

HF-ACTION 試験は 2003 年から 2008 年に実施されたため、試験実施時の慢性心不全の薬物療

法アルゴリズムは現在のものとは異なっていた。その後、ナトリウム・グルコース共輸送体-2 阻害薬やアンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬（ARNI）が慢性心不全の予後を改善することが証明された（7, 46, 47）。本研究では、これらの治療法が運動トレーニングに及ぼす影響を評価することはできなかったが、RASI と ARNI の作用は類似していることから、BB を使用せずに ARNI を服用する患者にも同様の注意が必要である可能性がある。

鉍質コルチコイド拮抗薬については、ベースライン時にスピロノラクトンが 42%、エプレレノンが 3% の患者で処方されていた。ミネラルコルチコイドに関連する変数も解析に含めたが、最終モデルには選択されなかった。

スコアに基づく運動の推奨

AD を指標として、Cox 比例ハザード分析の結果に基づき仮想スコアを作成し、運動トレーニングが推奨される患者と推奨されない患者を分類した。本解析は、各スコアの患者が運動トレーニングを行った場合と行わなかった場合に、予後がどの程度変化するのかを、その不確実性ととも明らかにするものである（図 3）。スコアが 8 以上の患者は、運動トレーニングの実施が重要であると考えられるが、スコアが 6~7 の患者では、運動トレーニングの有無の転帰への影響は小さいと考えられる。スコアが 5 点以下の患者には、運動処方を慎重に避ける必要がある可能性がある。本解析から、対象集団全体の 40% は運動トレーニングにより明らかな利益を得られることが示唆されたが、45% では運動の効果は不明であり、残りの 15% では AD を増加させる可能性が示唆された。現在の慢性心不全の管理において、運動トレーニングが広く推奨されていることから（7）、我々が提案したスコアは臨床的に意味のあるものとする。しかし、これらはまだ複数の試験によって検証されていないため、慢性心不全患者に対する一般化の可能性については、今後検証する必要がある。

本研究の限界

本解析の対象は、左室駆出率が 35% 以下、NYHA クラス II~IV で、運動可能な安定した慢性心不全患者である。本解析の対象としてこれらの患者を選択したことは適切であると考えられるが、HF-ACTION 試験実施時には承認されていない薬剤を使用している患者、最近心血管系イベントを起こした患者、運動トレーニングの妨げとなる併存疾患や制限のある患者など、他の集団には適用できない可能性がある。さらに、運動トレーニングの適切性は、運動の種類や強度によって大きく異なる。運動が有益でないと予想される場合について、運動強度の低減を検討する研究が今後必要と考える。単一の臨床試験の事後解析には限界があるため、検出された因子とスコアの妥当性を検証するためには、慢性心不全患者を対象とした新たな運動トレーニングの試験を実施する必要がある。

結論

本研究は、慢性心不全における運動トレーニングの結果に及ぼす様々な因子の影響を包括的に評価した初めての解析である。本研究は事後解析であり、検出された要因は交絡のため、因果関係としては正しくないリスクがある。しかし、患者の運動適格性を識別する要因の实在が強く示唆された点は重要であり、今後は運動トレーニングは患者の背景に注意して実施を検討する必要性があるだろう。本研究で提案したスコアはまだ仮想的なレベルであるが、そのためのツールとなる可能性がある。

謝辞

本研究で使用したデータはアメリカ国立心肺血液研究所の治験データ共有プラットフォームを利用して入手したものです。関係各位に心より御礼申し上げます。

本研究を行うにあたり、終始懇切丁寧な御指導と御鞭撻を賜りました千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理研究室樋坂章博前教授（現・グランドフェロー）に謹んで厚く御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、ご助言いただいた千葉大学大学院医学研究院安西尚彦教授、国際医療福祉大学医学部藤本善英教授、慶應義塾大学医学部佐藤泰憲教授に深謝申し上げます。

本研究の機会を与えてくださるとともに、終始温かいご指導とご助言を賜りました千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室畠山浩人教授及び千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理研究室佐藤洋美准教授に謹んで厚く御礼申し上げます。

学位審査に際し、主査、副査として御懇篤なる審査及び貴重なご助言を賜りました千葉大学大学院薬学研究院関根祐子教授、千葉大学大学院医学研究院小林欣夫教授及び千葉大学大学院薬学研究院山崎伸吾准教授に謹んで深厚なる感謝の意を表します。

本研究を行うにあたり、多大なるご指導及びご協力いただきました千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理研究室客員研究員吉岡英樹先生（現在、医薬品医療機器総合機構審査官）、並びに終始変わらぬご指導とご支援を賜りました千葉大学大学院臨床薬理研究室の皆様から心から感謝いたします。

最後に、社会人と学生生活との両立を心配しながらも応援してくれた家族と、公私にわたり支えて続けてくれた夫に心から感謝いたします。

参考文献

1. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. (1999) 99:1173-82. doi: 10.1161/01.cir.99.9.1173.
2. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. (2003) 107:1210-25. doi: 10.1161/01.cir.0000055013.92097.40.
3. Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, Mertens DJ, Sawyer P, Shephard RJ. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training. *Heart*. (1996) 76:42-9. doi: 10.1136/hrt.76.1.42.
4. Sarullo FM, Gristina T, Brusca I, Milia S, Raimondi R, Sajeve M, et al. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. (2006) 13:812-7. doi: 10.1097/01.hjr.0000238396.42718.61.
5. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJS, ExTraMATCH Collaborative. Exercise Training Meta-Analysis of Trials in Patients with Chronic Heart Failure (ExTraMATCH). *BMJ*. (2004) 328:189. doi: 10.1136/bmj.37938.645220.EE.
6. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJS, Dalal HM, Lough F, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. (2015) 2:e000163. doi: 10.1136/openhrt-2014-000163.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. (2013) 62:e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. Epub 2013 Jun 5.
8. Demopoulos L, Yeh M, Gentilucci M, Testa M, Bijou R, Katz SD, et al. Nonselective beta-adrenergic blockade with carvedilol does not hinder the benefits of exercise training in patients with congestive heart failure. *Circulation*. (1997) 95:1764-7. doi: 10.1161/01.cir.95.7.1764.
9. O'Connor C.M, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 301, 1439-50 (2009). doi: 10.1001/jama.2009.454.
10. Barrese V., Taglialatela M. New Advances in Beta-Blocker Therapy in Heart Failure. *Front Physiol*. (2013) 4:323. doi: 10.3389/fphys.2013.00323. eCollection 2013.
11. Yabe Y., Morishita T. Systemic and coronary hemodynamic effects of beta-adrenoceptor blocking agents in coronary artery disease. *Jpn Heart J*. (1987) 28:675-86. doi: 10.1536/ihj.28.675.
12. Holubarsch C., Hasenfuss G., Thierfelder L., Just H. Energetic consequences of substances currently used or recommended for long-term treatment of chronic heart failure. *Basic Res Cardiol*. (1991) 86 Suppl 1:107-12.
13. Takaoka R, Soejima Y, Guro S, Yoshioka H, Sato H, Suzuki H, et al. Model-Based Meta-Analysis of Changes in Circulatory System Physiology in Patients with Chronic Heart Failure: MBMA of Circulatory System Physiology in CHF. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. (2021) 10:1081-91. doi: 10.1002/psp4.12676.
14. Nakamura Y., Yamamoto Y., Muraoka I. Autonomic Control of Heart Rate during Physical Exercise and Fractal Dimension of Heart Rate Variability. *J Appl Physiol*. (1993) 74:875-81. doi: 10.1152/jap.1993.74.2.875. doi: 10.1007/s10741-019-09901-2.
15. Grassi G., Quarti-Trevano F., Esler M.D. Sympathetic activation in congestive heart failure: an updated overview. *Heart Fail Rev*. (2021) 26:173-82. doi: 10.1007/s10741-019-09901-2.
16. Sabbah H.N. Biologic rationale for the use of beta-blockers in the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. (2004) 9:91-7. doi: 10.1023/B:HREV.0000046363.59374.23.
17. Wang Y., Seto S., Golledge J. Angiotensin II, sympathetic nerve activity and chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. (2014) 19:187-98. doi: 10.1007/s10741-012-9368-1.
18. Fleg J.L. Exercise Therapy for Older Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin*. (2017) 13:607-17. doi: 10.1016/j.hfc.2017.02.012.

19. Luo N, Merrill P, Parikh KS, Whellan DJ, Piña IL, Fiuzat M, et al. Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* (2017) 69:1683-91. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.032.
20. Mentz RJ, Schulte PJ, Fleg JL, Fiuzat M, Kraus WE, Piña IL, et al. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing (HF-ACTION). *Am Heart J.* (2013) 165:193-9. doi: 10.1016/j.ahj.2012.10.029.
21. van Buuren S., Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software.* (2011) 45:1-67.
22. Kursa MB, Rudnicki WR. Feature selection with the Boruta package. *Journal of statistical software.* (2010), 36:1-13.
23. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kälberer B, Offner B, Hauer K, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol.* (1995) 25:1239-49. doi: 10.1016/0735-1097(94)00568-B.
24. Haykowsky M.J., Liang Y., Pechter D., Jones L.W., McAlister F.A., Clark A.M. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol.* (2007) 49:2329-36. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.055.
25. Ohtsubo M, Yonezawa K, Nishijima H, Okita K, Hanada A, Kohya T, et al. Metabolic abnormality of calf skeletal muscle is improved by localised muscle training without changes in blood flow in chronic heart failure. *Heart.* (1997) 78:437-43. doi: 10.1136/hrt.78.5.437.
26. Samejima H, Omiya K, Uno M, Inoue K, Tamura M, Itoh K, et al. Relationship Between Impaired Chronotropic Response, Cardiac Output during Exercise, and Exercise Tolerance in Patients with Chronic Heart Failure. *Jpn Heart J.* (2003) 44:515–25. doi: 10.1536/jhj.44.515.
27. Atkins J.M., Matthews O.A., Blomqvist C.G., Mullins C.B. Incidence of Arrhythmias Induced by Isometric and Dynamic Exercise. *Br Heart J.* (1976) 38:465–71. doi: 10.1136/hrt.38.5.465.
28. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* (1999) 353:9–13.
29. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* (1996) 334:1349–55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
30. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* (1999) 353:2001–7.
31. Tremblay-Gravel M, Khairy P, Roy D, Leduc H, Wyse DG, Cadrin-Tourigny J, et al. Systolic blood pressure and mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from the AFFIRM and AF-CHF studies. *Eur J Heart Fail.* (2014) 16:1168-74. doi: 10.1002/ejhf.168. Epub 2014 Oct 9.
32. McCullough PA, Barnard D, Clare R, Ellis SJ, Fleg JL, Fonarow GC, et al. Anemia and Associated Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure Due to Reduced Left Ventricular Systolic Function. *Clin Cardiol.* (2013) 36:611–20. doi: 10.1002/clc.22181.
33. Kajimoto K., Sato N., Takano T. Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Association between anemia, clinical features and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* (2015) 4:568-76. doi: 10.1177/2048872614554199.
34. Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, et al. Prognostic Impact of Anemia in Patients With Chronic Heart Failure-With Special Reference to Clinical Background: Report From the CHART-2 Study. *Circ J.* (2015) 79:1984-93. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0174.
35. Kılıçgedik A., Dündar C., Tigen M.K. Anemia in heart failure. *Anadolu Kardiyol Derg.* (2012) 12:65-70. doi: 10.5152/akd.2012.011.
36. Klutstein M.W., Tzivoni D. Anaemia and heart failure: aetiology and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* (2005) 20:vii7-10. doi: 10.1093/ndt/gfh1100.
37. Anker S.D, Swan JW, Volterrani M, Chua TP, Clark AL, Poole-Wilson PA, et al. The influence of Muscle Mass, Strength, Fatigability and Blood Flow on Exercise Capacity in Cachectic and Non-cachectic Patients with Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* (1997) 18:259–69. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015229.

38. Lena A., Ebner N., Anker MS. Cardiac Cachexia. *Eur Heart J Suppl.* (2019) 21:L24–7. doi: 10.1093/eurheartj/suz241. Epub 2019 Dec 23.
39. Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, Beck E, Linke A, Gielen S, et al. Exercise Training Leads to a Reduction of Elevated Myostatin Levels in Patients with Chronic Heart Failure. *Eur J Prev Cardiol.* (2012) 19:404–11. doi: 10.1177/1741826711402735.
40. Murad K., Kitzman D.W. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev.* (2012) 17:581-8. doi: 10.1007/s10741-011-9258-y.
41. Massie B.M, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JGF, Ezekowitz M, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation.* (2009) 119:1616-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.801753.
42. Granger C.B, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* (2011) 365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
43. Patel M.R, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* (2011) 365:883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
44. Giugliano R.P, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* (2013) 369:2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
45. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors Related to Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure with Systolic Dysfunction: the HF-ACTION Predictive Risk Score Model. *Circ Heart Fail.* (2012) 5:63–71. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963462.
46. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* (2016) 37:2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
47. McMurray J.J.V, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* (2014) 371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.

補遺

補足表 1 List of variables used as candidate covariates in Cox regression analysis

Domain	No	Variable	Label	Type	Cutoff	Unit	Missing (%)	Excluded
Demographics	1	age	Age	continuous	50;60;70	years	0	
	2	male	Mele sex	categorical			0	
	3	white	Race, White	categorical			1.5	
	-	black	Race, Black	categorical			1.5	Correlated with white (chi square >300)
	4	asian	Race, Asian, Amer Ind, Pac. Isl	categorical			1.5	
Vital Sign	5	bmi	Body mass index	continuous	25;30;35	kg/m ²	0.2	
	-	weightkg	Body weight	continuous	75;90;110	kg	0	Correlated with bmi (spearman >0.8)
	6	basehr	Heart rate	continuous	60;70;80	bpm	0.2	
	7	pulsepr	Pulse pressure	continuous	30;40;50	mmHg	0.2	
	8	sbp	Systolic blood pressure	continuous	100;110;125	mmHg	0.2	
	9	dbp	Diastolic blood pressure	continuous	60;70;80	mmHg	0.2	
	-	egfr	eGFR	continuous	50;65;80	mL/min/1.73 m ²	10.2	Correlated with creatnc (spearman >0.8)
Subject Status	10	bestlvef	Best available LVEF	continuous	20;25;30	%	0.2	
	11	nyhacl	NHYA class	continuous	3;4		0	
	12	beckb	Beck score	continuous	4;8;15		0.4	
	13	ccsangcl	Current CCS angina class	continuous	1;2		0.1	
	14	hfhosp	No. of HF hospitalizations in last 6 months	continuous	1;2;3		0.8	
	15	hospsxmo	No. of hospitalizations in last 6 months	continuous	1;2;3		0.7	

	-	ischemic	Ischemic etiology	categorical			0	Correlated with llwa (chi square >300)
	16	renaldys	Renal dysfunction	categorical			10.2	
	17	smokenever	Never smoker	categorical			0.5	
	18	smokecurr	Current smoker	categorical			0.5	
	-	alcohol	Alcohol use	categorical			1.8	Correlated with nodrink (chi square >300)
	19	nodrink	Patient no longer drinks	categorical			0	
ECG	20	ecgcond3	Normal ECG	categorical			2.5	
CPX	21	cpxdur	Exercise duration in CPX test	continuous	7;10;12	minutes	0.9	
	22	peakvo2	Peak VO2	continuous	11;14;17	mL/kg/min	2.4	
	23	vevco2	Ve/VO2 slope	continuous	24;30;34		3.2	
	24	peakrer	Peak respiratory exchange ratio	continuous	1.0;1.1;1.2		3.1	
	-	vo2atvt	VO2 at ventilatory threshold	continuous	8.8;10.6;12.5	mL/min/kg	16.8	Correlated with peakvo2 (spearman >0.8)
CPX Test	25	cpxrsth	Resting heart rate	continuous	60;70;80	bpm	0.1	
	26	hrpeakex	HR at peak exercise	continuous	100;120;130	bpm	0.1	
	-	cpxhrr	Heart rate reserve	continuous	35;50;60	bpm	0.1	Correlated with hrpeakex (spearman >0.8)
	27	peakrpe	Borg RPE score at peak exercise	continuous	15;17;19		0.5	
	28	vtpctvo2	VT percent max VO2	continuous	0.6;0.7;0.8		16.8	
	29	pko2puls	Peak oxygen pulse	continuous	0.10;0.12;0.15	mL/kg	2.4	
	-	tmrerone	Time to RER = 1.0	continuous	6;8;10	minutes	22.7	Correlated with cpxdur (spearman >0.8)
	30	hrwl2	Heart rate at the end of WL 2	continuous	80;90;100	bpm	5.3	
	-	ouesall	Oxygen uptake efficiency slope measured from entire CPX test	continuous	1200;1600;2000	mL/min/log(L/min)	2.6	Correlated with abspkvo2 (spearman >0.8)
	-	ouesupto6	Oxygen uptake efficiency slope	continuous	1200;1600;2000	mL/min/log(L/min)	18.5	Correlated with ouesall (spearman >0.8)

			measured from the first 6 minutes of CPX test					
	-	ouesuptorer1	Oxygen uptake efficiency slope measured during CPX test while RER = 1.0	continuous	1200;1600;2000	mL/min/log(L/min)	27	Correlated with ouesall (spearman >0.8)
	-	weber	Weber class	continuous	2;3;4		2.4	Correlated with peakvo2 (spearman >0.8)
	31	abspkvo2	Absolute peak VO2	continuous	1000;1300;1700	mL/min	2.5	
6-Min Walk Test	32	sixmwlka	Six-minute walk: able to walk?, Yes	categorical			0	
	33	sixmwlks	Six minute walk: symptomatic?, Yes	categorical			3.8	
	34	sixmwlkd	Six-minute walk distance, subjects able to walk	continuous	300;370;440	meters	2.2	
	35	walkwork	Work done during 6MW, subjects able to walk	continuous	240;320;400	kJ	2.2	
Echocardiography	-	eprimevel	E prime velocity	continuous			60.6	Missing in >30% of samples
	-	eeprimevelrat	E/E prime velocity ratio	continuous			65.4	Missing in >30% of samples
	-	ewavsept	Tissue Doppler E wave (septal annulus)	continuous			51.1	Missing in >30% of samples
	-	ewavlat	Tissue Doppler E wave (lateral annulus)	continuous			50	Missing in >30% of samples
	-	mvpkevel	Doppler MV peak E velocity	continuous			33.2	Missing in >30% of samples
	-	lveddt	Left ventricular early diastolic deceleration time	continuous			30.8	Missing in >30% of samples
	-	lftatrdm	Left atrial dimension	continuous	4.0;4.5;5.0	cm	29.2	
	37	lftvmass	Left ventricular mass	continuous	200;300;400	g	29.3	

	38	mitregrg	Mitral regurgitation	continuous	10;20;30	%	22.3	
	39	lftvdiad	Left ventricular diastolic dimension	continuous	5.9;6.6;7.4	cm	29.4	
	-	eavelrat	MV peak E velocity / A velocity	continuous			33.1	Missing in >30% of samples
	-	mvpkevlv	MV peak E velocity - Valsalva	continuous			75.1	Missing in >30% of samples
	-	mvpkavlv	MV peak A velocity - Valsalva	continuous			75.1	Missing in >30% of samples
	-	mvearatv	MV E/A ratio - Valsalva	continuous			75	Missing in >30% of samples
Laboratory Value	40	creatnc	Creatinine	continuous	1.0;1.2;1.5	mg/dL	10.2	
	41	bun	BUN	continuous	15;20;30	mg/dL	13	
	-	totcholc	Total cholesterol	continuous		mg/dL	35.4	Missing in >30% of samples
	-	hdl	High-density lipoprotein	continuous		mg/dL	38.5	Missing in >30% of samples
	-	ldl	Low-density lipoprotein	continuous		mg/dL	39.9	Missing in >30% of samples
	-	hema1cc	Hemoglobin A1c	continuous		%	73.4	Missing in >30% of samples
	-	bnp	BNP	continuous		pg/mL	64.2	Missing in >30% of samples
	-	probnp	Pro-BNP	continuous		pg/mL	96.5	Missing in >30% of samples
	42	hemogloc	Hemoglobin	continuous	12.4;13.5;14.6	g/dL	24.1	
Medical History	43	valvsurg	History of prior valve surgery	categorical			0	
	44	revasc	History of prior revascularization	categorical			0	
	-	priorpci	History of prior PCI	categorical			0	Correlated with ischemic (chi square >300)
	-	cabg	History of prior CABG	categorical			0	Correlated with ischemic (chi square >300)
	45	copd	History of COPD	categorical			0.9	
	-	diabetes	History of diabetes	categorical			0	Correlated with insulin (chi square >300)

-	depress	History of depression	categorical			0	Correlated with ssri (chi square >300)
46	angina	History of angina	categorical			0	
-	priormi	History of myocardial infarction	categorical			0	Correlated with ischemic (chi square >300)
-	pvd	History of peripheral vascular disease	categorical			0.5	Correlated with claud (chi square >300)
47	stroke	History of stroke	categorical			0	
48	hyperten	History of hypertension	categorical			0.6	
-	arr	History of arrhythmias	categorical			0	Correlated with vtach (chi square >300)
-	afibflut	History of atrial fibrillation or flutter	categorical			0	Correlated with arr (chi square >300)
49	brady	History of symptomatic bradycardia	categorical			0	
50	vtach	History of sustained ventricular tachycardia/ventri	categorical			0	
-	hlipid	History of hyperlipidemia	categorical			0.1	Correlated with llwa (chi square >300)
51	claud	History of claudication	categorical			0	
52	cancer	History of cancer in last 5 years	categorical			0.6	
-	aicd	On an automatic implantable cardioverter-defibrillator at baseline	categorical			0	Correlated with vtach (chi square >300)
53	bivpacer	On a bi-ventricular pacemaker at baseline	categorical			0	
54	pacer	On a pacemaker at baseline	categorical			0	

Medication	55	loopdiur	Use of loop diuretic at baseline	categorical			0	
	56	nonloop	Use of non-loop diuretic (excluding aldosterone antagonist) at baseline	categorical			0	
	-	hmgcoari	Use of HMG-CoA reductase inhibitor at baseline	categorical			0	Correlated with llwa (chi square >300)
	57	digoxin	Use of digoxin at baseline	categorical			0	
	58	nitrate	Use of nitrates at baseline	categorical			0	
	59	calcchbl	Use of calcium channel blocker at baseline	categorical			0	
	60	insulin	Use of insulin at baseline	categorical			0	
	-	spiro	Use of spironolactone at baseline	categorical			0	Correlated with aldant (chi square >300)
	61	epleren	Use of eplerenone at baseline	categorical			0	
	62	aldant	Use of aldosterone antagonist (spiro. or epleren.) at baseline	categorical			0	
	63	aspirin	Use of aspirin at baseline	categorical			0	
	64	llwa	Use of liquid-lowering agent at baseline	categorical			0	
	65	arrhyt	Use of antiarrhythmic at baseline	categorical			0	
	66	ssri	Use of SSRI at baseline	categorical			0	

Questionnaire	-	kccqosb	KCCQ overall summary score at baseline	continuous	50;65;80		0	Correlated with kccqslsb (spearman >0.8)
	-	kccqcsb	KCCQ clinical summary score at baseline	continuous	60;75;90		0	Correlated with kccqplb (spearman >0.8)
	67	kccqplb	KCCQ physical limitation score at baseline	continuous	50;70;90		0.8	
	68	kccqslsb	KCCQ social limitation score at baseline	continuous	40;60;90		1.7	
	-	kccqtsb	KCCQ total symptom score at baseline	continuous	60;75;90		0	Correlated with kccqsfb (spearman >0.8)
	69	kccqssb	KCCQ symptom stability score at baseline	continuous	25;50;75		0.6	
	70	kccqsfb	KCCQ symptom frequency score at baseline	continuous	60;75;90		0.1	
	-	kccqsbb	KCCQ symptom burden score at baseline	continuous	60;75;90		0	Correlated with kccqsfb (spearman >0.8)
	71	kccqseb	KCCQ self-efficacy score at baseline	continuous	70;90;100		0.1	
	72	kccqqolb	KCCQ quality of life score at baseline	continuous	40;60;80		0.1	
	73	eurother	EuroQol thermometer response	continuous	50;70;80		2.5	

補足表 2 Results of Cox regression analysis for all-cause death

Effects	Label	Coefficient	95%CI
Effects of exercise by medication at baseline			
exercise__rasi1_beta1	Exercise effect in patients treated with both RASI and BB at baseline	-0.15	-0.27, -0.04
exercise__rasi1_beta0	Exercise effect in patients treated with RASI but not BB at baseline	1.58	1.18, 1.94
exercise__rasi0_beta1	Exercise effect in patients treated with BB but not RASI at baseline	-0.54	-1.07, -0.09
exercise__rasi0_beta0	Exercise effect in patients treated with neither RASI nor BB at baseline	0 fixed	–
Interactions with exercise training			
exercise * bmi_lt_25	Interaction effect between exercise and bmi_lt_25	-0.55	-1.04, -0.07
exercise * pulsepr_lt_30	Interaction effect between exercise and pulsepr_lt_30	0.86	0.20, 1.53
exercise * ecgcond3_eq_1	Interaction effect between exercise and ecgcond3_eq_1	-0.51	-1.00, -0.07
exercise * hemogloc_lt_12p4	Interaction effect between exercise and hemogloc_lt_12p4	0.93	0.46, 1.49
exercise * stroke_eq_1	Interaction effect between exercise and stroke_eq_1	-1.15	-1.94, -0.37
Main effects			
Medication at baseline			
acearb1_betab1	Treated with both RASI and BB at baseline	0 (Ref.)	–
acearb1_betab0	Treated with RASI but not BB at baseline	-1.15	-1.39, -0.86
acearb0_betab1	Treated with BB but not RASI at baseline	0.70	0.44, 1.00
acearb0_betab0	Treated with neither RASI nor BB at baseline	0.80	0.40, 1.18
Included in interactions with exercise training			
bmi_lt_25	Body mass index <25 kg/m ²	0.59	0.28, 0.92
pulsepr_lt_30	Pulse pressure <30 mmHg	-0.19	-0.68, 0.26
ecgcond3_eq_1	Normal ECG, Yes	0.13	-0.19, 0.45
hemogloc_lt_12p4	Hemoglobin <12.4 g/dL	-0.31	-0.74, 0.08
stroke_eq_1	History of stroke, Yes	0.41	-0.06, 0.80
Others			
male_eq_0	Female sex	-0.41	-0.70, -0.17
egfr_lt_65	eGFR <65 mL/min/1.73 m ²	0.57	0.36, 0.85
vevco2_ge_34	Ve/VCO2 slope ≥34	0.58	0.34, 0.81
hrpeakex_lt_100	HR at peak exercise <100 bpm	0.67	0.42, 0.90
valvsurg_eq_1	History of prior valve surgery, Yes	0.52	0.13, 0.85

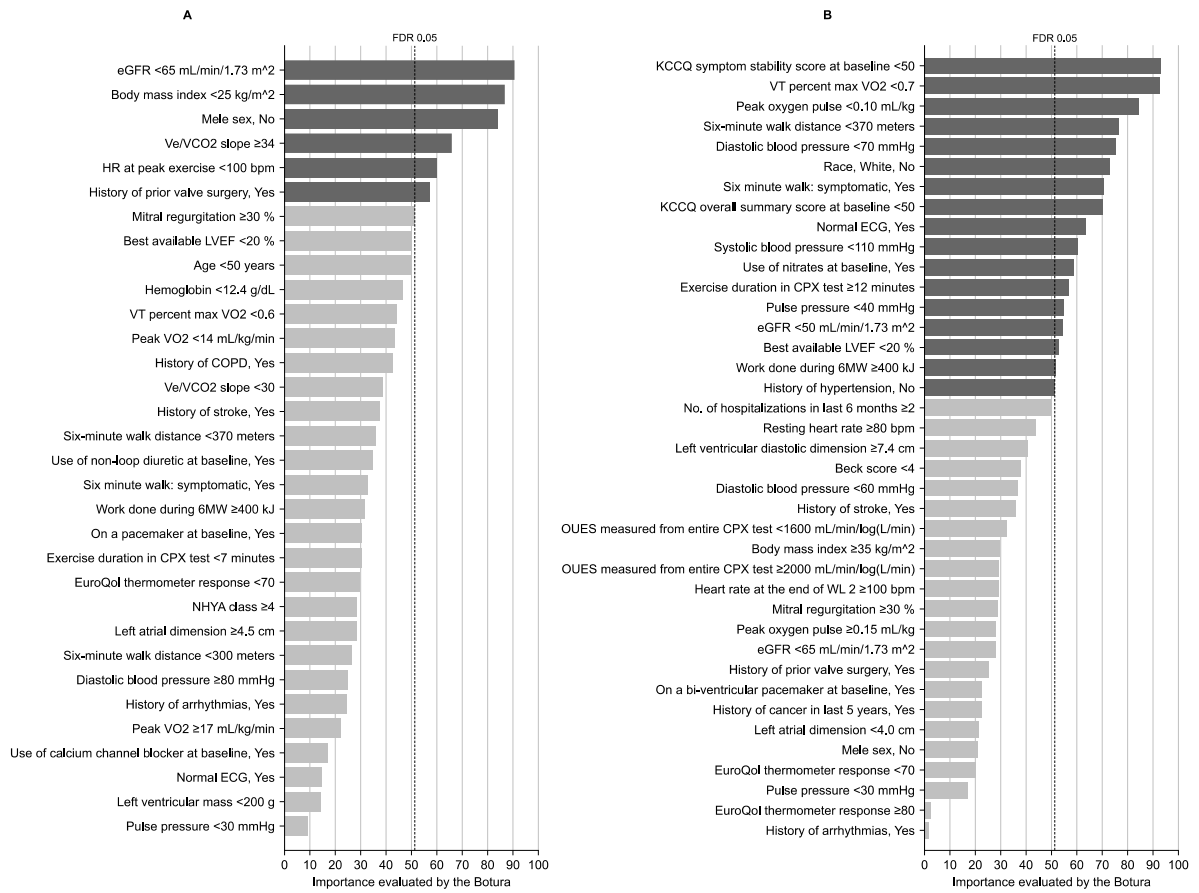
補足表 3 Results of Cox regression analysis for all-cause death or all-cause hospitalization

Effects	Label	Coefficient	95%CI
Effects of exercise by medication at baseline			
exercise__rasi1_beta1	Exercise effect in patients treated with both RASI and BB at baseline	-0.12	-0.23, -0.00
exercise__rasi1_beta0	Exercise effect in patients treated with RASI but not BB at baseline	-0.04	-0.52, 0.42
exercise__rasi0_beta1	Exercise effect in patients treated with BB but not RASI at baseline	-0.57	-1.03, -0.10
exercise__rasi0_beta0	Exercise effect in patients treated with neither RASI nor BB at baseline	0 fixed	–
Interactions with exercise training			
exercise * pulsepr_lt_30	Interaction effect between exercise and pulsepr_lt_30	0.70	0.39, 1.03
exercise * dbp_lt_60	Interaction effect between exercise and dbp_lt_60	-0.48	-0.79, -0.20
exercise * vtpctvo2_lt_0p7	Interaction effect between exercise and vtpctvo2_lt_0p7	0.31	0.07, 0.55
exercise * stroke_eq_1	Interaction effect between exercise and stroke_eq_1	-0.44	-0.78, -0.12
exercise * arr_eq_1	Interaction effect between exercise and arr_eq_1	0.45	0.23, 0.67
Main effects			
Medication at baseline			
acearb1_betab1	Treated with both RASI and BB at baseline	0 (Ref.)	–
acearb1_betab0	Treated with RASI but not BB at baseline	0.00	-0.37, 0.34
acearb0_betab1	Treated with BB but not RASI at baseline	0.40	0.11, 0.70
acearb0_betab0	Treated with neither RASI nor BB at baseline	0.66	-0.09, 1.71
Included in interactions with exercise training			
pulsepr_lt_30	Pulse pressure <30 mmHg	-0.20	-0.44, 0.06
dbp_lt_60	Diastolic blood pressure <60 mmHg	0.26	0.07, 0.48
vtpctvo2_lt_0p7	VT percent max VO2 <0.7	-0.38	-0.56, -0.20
stroke_eq_1	History of stroke, Yes	0.31	0.11, 0.52
arr_eq_1	History of arrhythmias, Yes	0.05	-0.10, 0.21
Others			
white_eq_0	Race, White, No	0.18	0.05, 0.30
pulsepr_lt_40	Pulse pressure <40 mmHg	0.21	0.06, 0.35
sbp_lt_110	Systolic blood pressure <110 mmHg	-0.23	-0.39, -0.07
dbp_lt_70	Diastolic blood pressure <70 mmHg	0.23	0.10, 0.36
egfr_lt_50	eGFR <50 mL/min/1.73 m ²	0.33	0.20, 0.45
bestlvef_lt_20	Best available LVEF <20 %	0.22	0.09, 0.33
ecgcond3_eq_1	Normal ECG, Yes	-0.22	-0.35, -0.10
cpxdur_ge_12	Exercise duration in CPX test ≥12 minutes	-0.28	-0.43, -0.15
pko2puls_lt_0p10	Peak oxygen pulse <0.10 mL/kg	0.26	0.13, 0.38
sixmwks_eq_1	Six minute walk: symptomatic, Yes	0.27	0.11, 0.43
sixmwld_lt_370	Six-minute walk distance <370 meters	0.18	0.07, 0.30
nitrate_eq_1	Use of nitrates at baseline, Yes	0.19	0.06, 0.31
kccqsb_lt_50	KCCQ overall summary score at baseline <50	0.29	0.16, 0.42
kccqssb_lt_50	KCCQ symptom stability score at baseline <50	0.49	0.30, 0.69

補足表 4 Clinical outcomes by baseline RASI and BB medication status

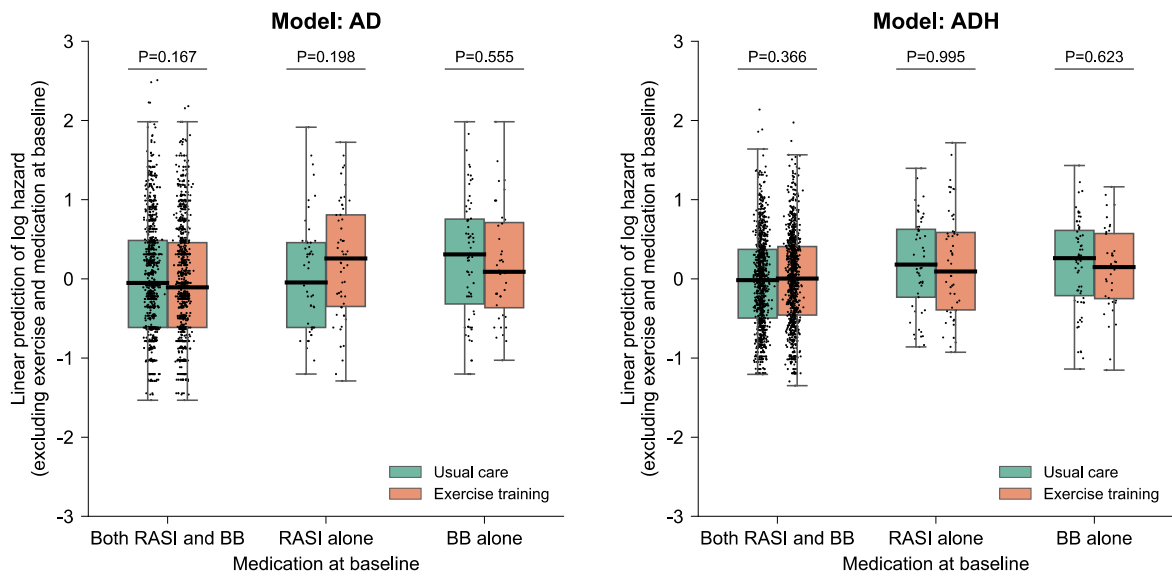
Medication at baseline	Study arm	N	Events in 4 years (%)		
			AD	ADH	
RASI + BB	Usual care	945	157 (16.6)	639 (67.6)	
	Exercise	957	141 (14.7)	617 (64.5)	
RASI alone	ACEI + ARB	Usual care	53	3 (5.66)	37 (69.8)
		Exercise	55	17 (30.9)	42 (76.4)
	ACEI	Usual care	35	3 (8.57)	24 (68.6)
		Exercise	41	15 (36.6)	32 (78.1)
	ARB	Usual care	16	0 (0.00)	12 (75.0)
		Exercise	12	2 (16.7)	8 (66.7)
BB alone	Usual care	67	21 (31.3)	54 (80.6)	
	Exercise	42	10 (23.8)	27 (64.3)	
Neither	Usual care	4	2 (50.0)	3 (75.0)	
	Exercise	6	0 (0.00)	5 (83.3)	

BB, beta-blocker; RASI, renin-angiotensin system inhibitor (i.e., angiotensin-converting enzyme inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker); ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker.



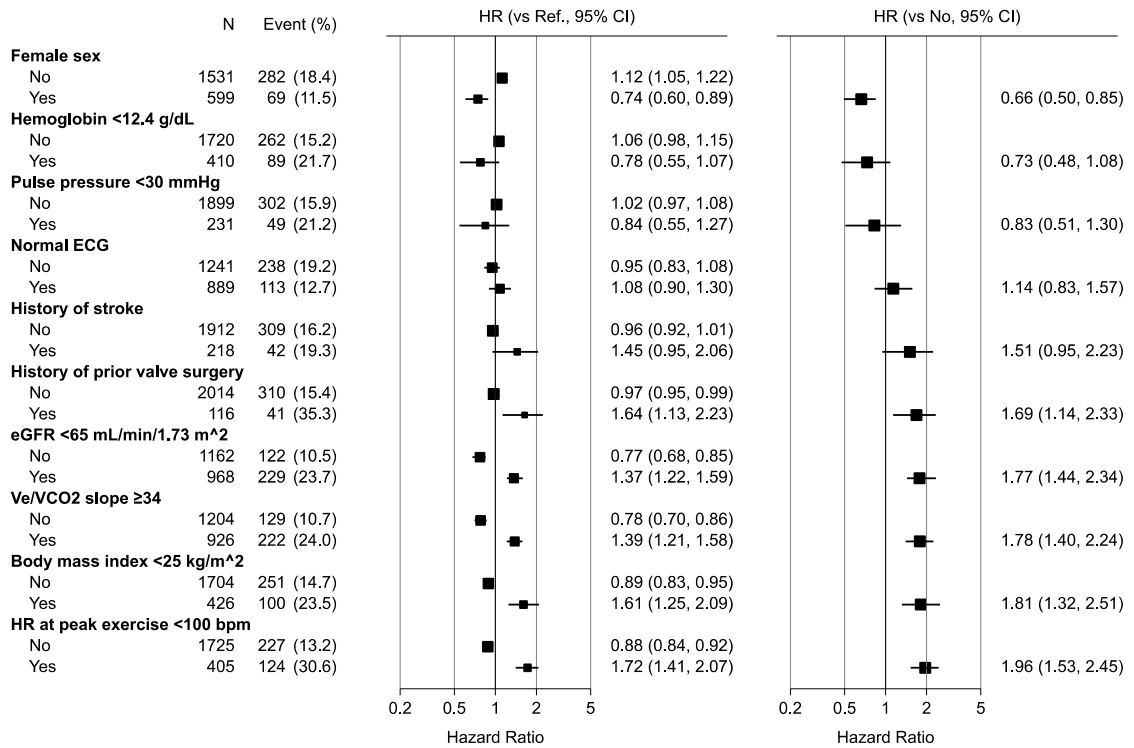
補足図 1 Importance (probability of selection, %) of main effects assessed using 1000 bootstrap datasets by the Boruta method.

(A) AD, (B) ADH. FDR, false discovery rate.



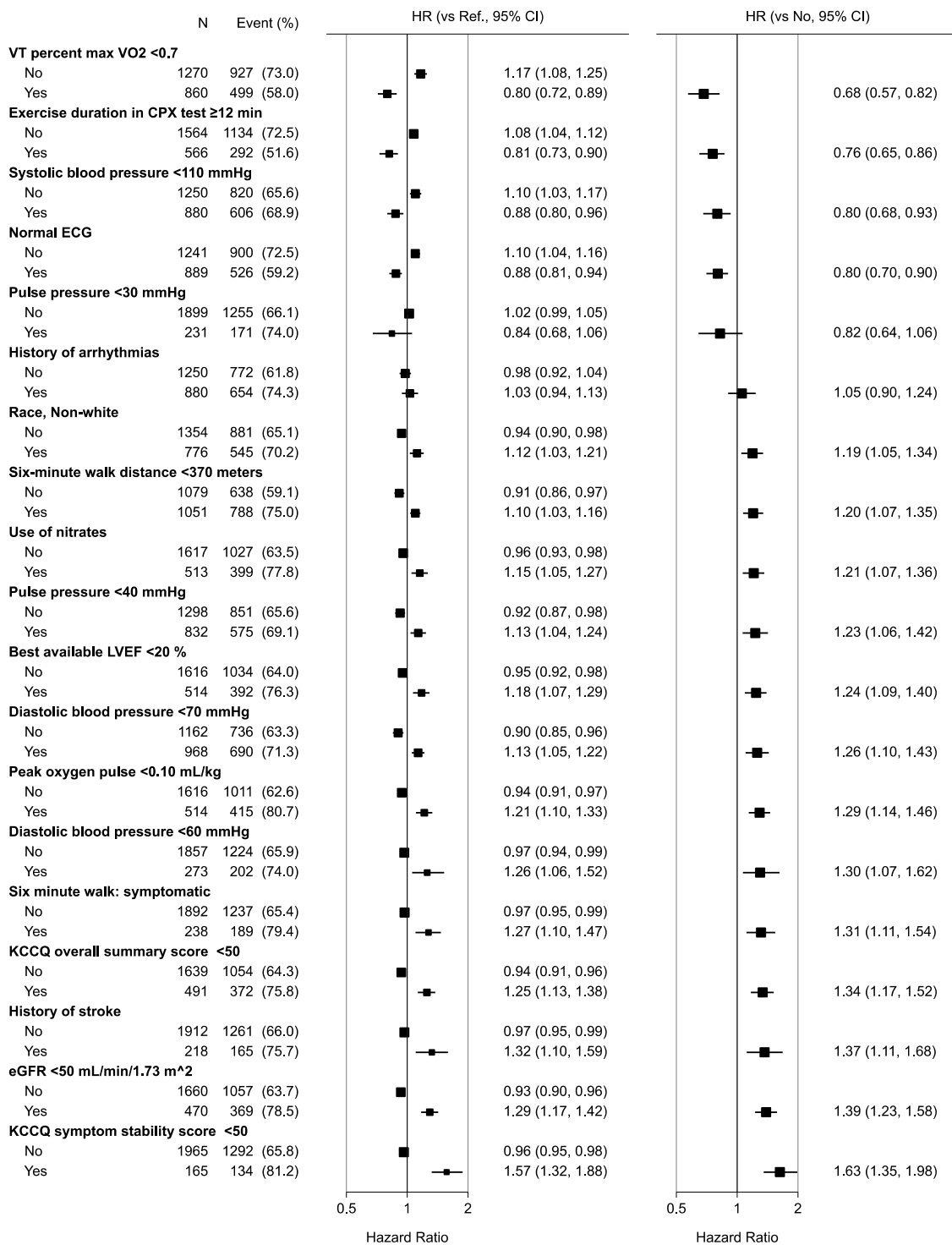
補足図 2 Model-predicted individual risks (log partial hazard) calculated from the main effects (excluding exercise and medication at baseline) identified in the Cox analysis.

P values were calculated by t-test.



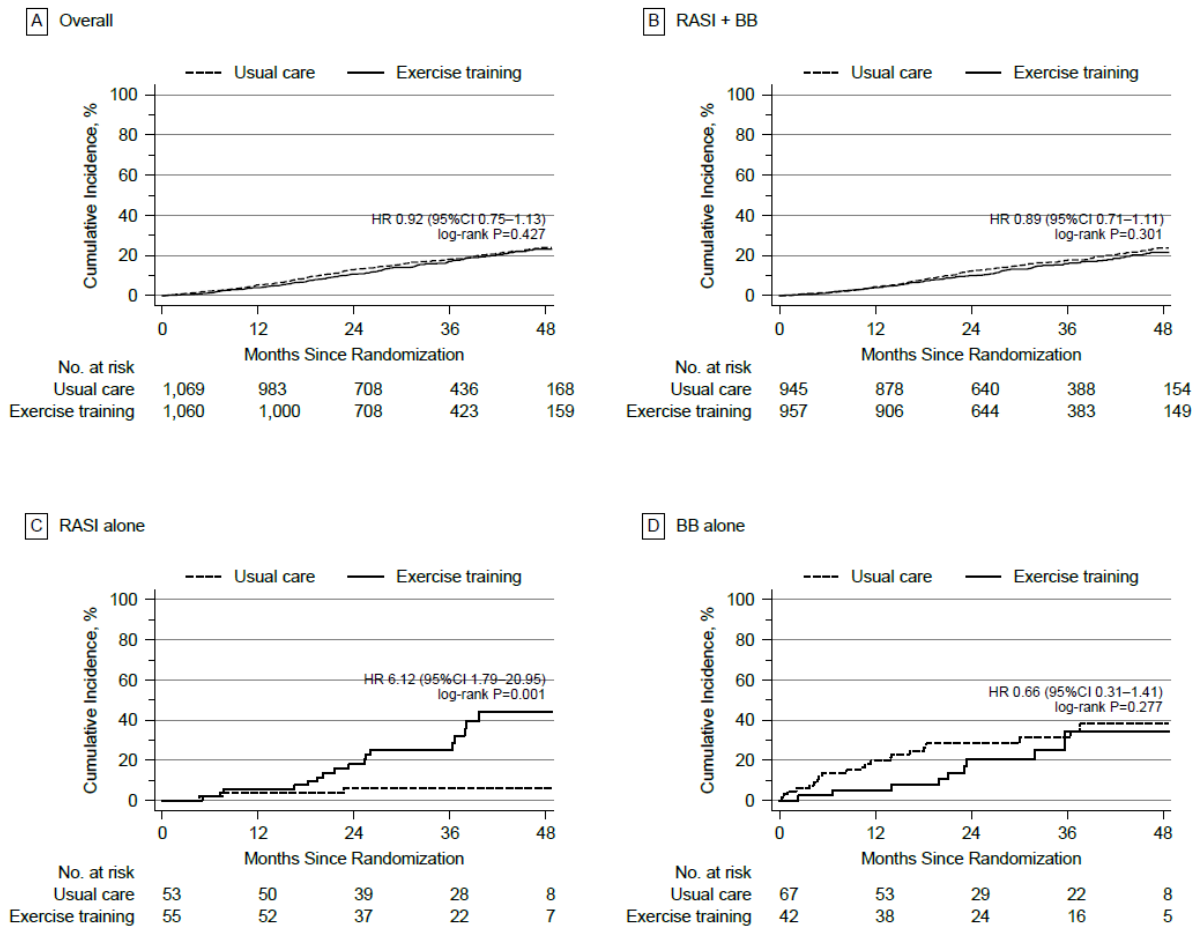
補足図 3 Forest plots of main effects included in the model for AD.

The reference population for calculating HR vs Ref. is the usual care group in the overall study population.



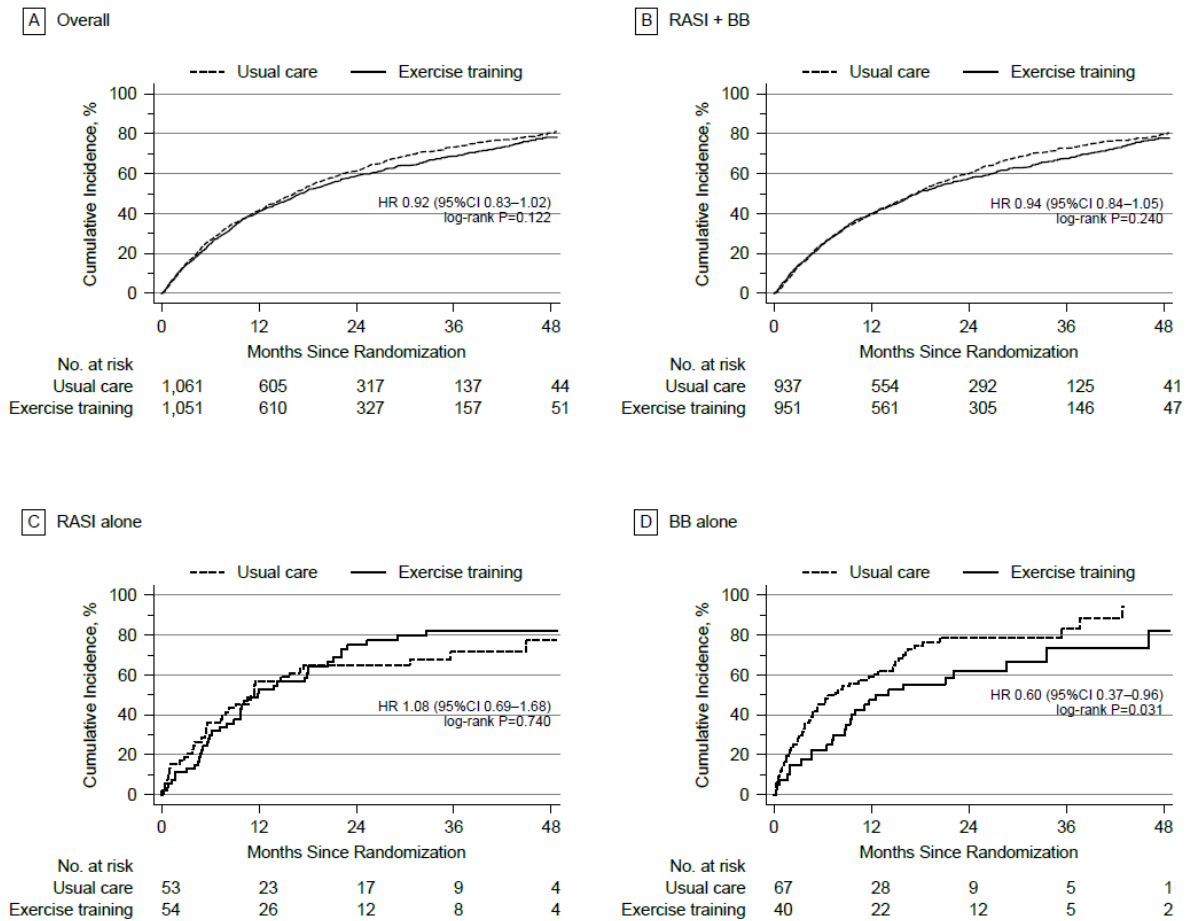
補足図 4 Forest plots of main effects included in the model for ADH.

The reference population for calculating HR vs Ref. is the usual care group in the overall study population.



補足図 5 Cumulative incidence of all-cause death by medication at baseline.

The cumulative incidence of all-cause death in each medication group was directly compared. A Overall study population. B Patients taking both RASIs and BBs at baseline. C Patients taking RASIs alone at baseline. D Patients taking BBs alone at baseline. BB, beta-blocker; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; RASI, renin-angiotensin system inhibitor.



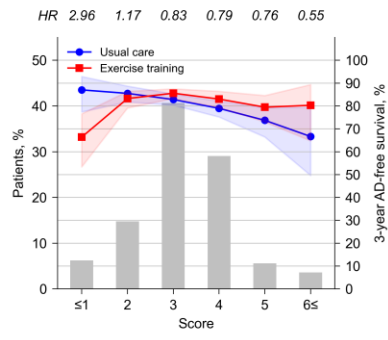
補足図 6 Cumulative incidence of all-cause death or hospitalization by medication at baseline.

The cumulative incidence of all-cause death or hospitalization for each medication group was directly compared. A Overall study population. B Patients taking both RASIs and BBs at baseline. C Patients taking RASIs alone at baseline. D Patients taking BBs alone at baseline. BB, beta-blocker; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; RASI, renin-angiotensin system inhibitor.

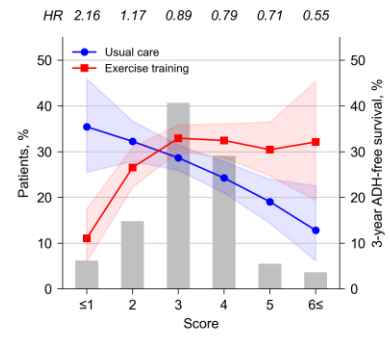
A

Variables	Points
DBP <60 mmHg	+2
Pulse pressure ≥30 mmHg	+2
VT percent max VO2 ≥0.7	+1
No history of arrhythmias	+1
Total Score Range 0 to 6	

B



C



補足図 7 Hypothetical predictive score derived from the Cox model for ADH.

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

Yukako Soejima, Hideki Yoshioka, Sayuri Guro, Hiromi Sato, Hiroto Hatakeyama, Yasunori Sato, Yoshihide Fujimoto, Naohiko Anzai, Akihiro Hisaka. Exercise training outcomes in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction depend on patient background. *Front Cardiovasc Med.* 2024 Jan 31;11:1330235. doi: 10.3389/fcvm.2024.1330235. eCollection 2024.

主査、副査名

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 千葉大学大学院教授（薬学研究院） 薬学博士 関根祐子

副査 千葉大学大学院教授（医学研究院） 医学博士 小林欣夫

副査 千葉大学大学院准教授（薬学研究院） 薬学博士 山崎伸吾