

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

全国患者登録データを用いたわが国の慢性心不全患者の
急性増悪・難治化要因の解明と効果的治療法の確立

H18－循環器等（生習）－一般－033

平成17年度～19年度 総合研究報告書

平成20(2008)年3月

主任研究者 筒井裕之

目 次

I. 総合研究報告書.....	7
全国患者登録データを用いたわが国の慢性心不全患者の急性増悪・難治化要因の 解明と効果的治療法の確立 北海道大学大学院医学研究科 教授 筒井裕之 (資料1) 研究計画書 ・慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究 (JCARE-CARD 研究) ・地域住民の中で外来治療を受けている慢性心不全患者を対象とした登録調査研究 (JCARE-GENERAL 研究) ・わが国における慢性心不全患者に対する疾病管理プログラムの予後改善効果の検証 (JHOMECARE 研究) ・JCARE-CARD 追加調査 ・JCARE-CARD 死因調査 (資料2) 患者登録データフォーム (資料3) JCARE-CARD 研究ニュースレター (資料4) 患者登録施設一覧	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	125
III. 研究成果の刊行物・別刷.....	131

I. 総合研究報告書

全国患者登録データを用いたわが国の慢性心不全患者の 急性増悪・難治化要因の解明と効果的治療法の確立

主任研究者 筒井裕之 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学・教授

＜研究要旨＞慢性心不全患者を対象とした全国規模での患者登録データを構築し、臨床像と予後との関連、特に治療内容と予後との関連を解析することが可能となった。わが国の慢性心不全患者における急性増悪・難治化要因の解明や各種治療法の効果の判定などを行う研究基盤が整備された。

＜分担研究者＞

山口 徹（虎の門病院・院長、日本循環器学会理事長）
米澤一也（国立病院機構函館病院臨床研究部・部長）
下川宏明（東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授）
永井良三（東京大学大学院循環器内科学・教授）
和泉 徹（北里大学医学部循環器内科学・教授）
小川 聡（慶應義塾大学内科学・教授）
横山広行（国立病院機構静岡医療センター循環器科・医長）
藤原久義（兵庫県立尼崎病院・院長）
友池仁暢（国立循環器病センター・病院長）
堀 正二（大阪大学大学院病態情報内科学・教授、日本心不全学会理事長）
横山光宏（淡路県立病院・病院長）
葭山 稔（大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学・教授）
松崎益徳（山口大学大学院器官制御医科学・教授、日本心臓病学会理事長）
今泉 勉（久留米大学第3内科・教授）
松本高宏（健康保険直方中央病院循環器内科）
山崎 力（東京大学クリニカルバイオインフォマテイクス・教授）
溝上哲也（国立国際医療センター疫学統計研究部・部長）
岸 玲子（北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学・教授）
眞茅みゆき（国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部ゲノム疫学研究室・室長）

全国規模で患者登録を効率よく実施するために、全国の地域ごとに分担研究者を重点的に組織するとともに、日本循環器学会および日本心不全学会の後援を得た。

＜研究協力者＞

絹川真太郎（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）
後藤大祐（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）
後藤数智（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）
小松博史（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）
小浅真由美（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）
本間貴子（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）
會田晶子（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）

藤井美和子（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）
三浦志保（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）
二宮依里奈（北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学）
菅 唯志（北翔大学健康プランニング学科）
高田真吾（北翔大学健康プランニング学科）
高橋智宏（北翔大学健康プランニング学科）
面川雅司（北翔大学健康プランニング学科）

A. 研究目的

本研究の目的は、第一に全国多施設による前向き登録患者データベースを構築し、慢性心不全の増悪・難治化要因を明らかにすることであった。第二に、慢性心不全患者に対する疾患管理の介入試験を行い、わが国の患者での有効性を明らかにすることであった。

B. 研究方法

1) 全国患者登録データを用いた慢性心不全の増悪・難治化要因の解析

施設の選定：全国の日本循環器学会研修施設のうち患者登録システムの継続的運用が可能な施設。

登録方法：ユーザーID とパスワードを付与された各施設の医師がインターネットホームページ (<https://jcare-card.jp> にて運用中) から直接登録する。

対象患者：15 歳以上で心不全の増悪のために入院治療を行った患者をすべて前向きに登録する。慢性心不全の定義はフラミンガム研究の診断基準を用いる。文書による同意の得られる患者はすべて登録対象とする。

登録時調査：1) 年齢、性別、2) 心不全増悪の誘因（医学要因、社会環境要因など）、3) 入院期間、4) 基礎疾患（虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他）、5) 合併疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、腎不全）、6) 慢性心房細動、7) 症状の重症度、8) 心機能評価、9) 退院時治療：薬剤（薬剤名）、手術（弁手術、冠動脈バイパス術など）、10) 精神症状（うつや不安）、11) 社会的支援、12) 遺伝子多型解析（疾患関連遺伝子や薬剤感受性遺伝子・副作用関連遺伝子）
予後調査（1年後と2年後）：1) 死亡（入院中、退院後の全死亡、心血管死）2) 心不全増悪による再入院。患者登録システムは長期（5年後）の予後調査も可能とする。

解析方法：患者の予後は、種々の臨床的背景因子、基礎疾患、心機能、重症度、合併症、治療内容、社会環境要因などが複雑に交絡して規定されると考えられる。膨大な患者データベースから Cox proportional hazard モデルなどの臨床疫学的解析手法を用いて心不全増悪に独立して寄与する要因を特定する。さらに、多くの要因のなかから予後を規定する要因間の相互作用を見出す。

2) 慢性心不全患者の再入院に対する疾患管理の有効性の検討

目的：慢性心不全患者を対象として疾患管理（看護師による患者および家族教育・病状モニタリング・服薬管理）の有効性を明らかにする。

方法：15 歳以上の症状を有する心不全患者。目標 500 症例として、疾患管理プログラムの遂行が可能な施設において行う。

方法：心不全患者を、通常治療群と通常治療＋疾患管理群の2群に無作為に割り付ける。通常治療＋疾患管理群では、通常治療に加えて、1-2 週間ごとに、疾患管理プログラムに基づいて看護師による患者および家族教育・病状モニタリング・服薬管理を行う。

評価項目：観察期、3、6、12 ヶ月後に以下を評価する。1) 自覚症状、2) 運動能力、3) 健康関連 QOL、4) うつ (BDI) および不安 (STAI) 指数、5) 死亡 (全死亡、心血管死)、6) 心不全の増悪による入院、7) 投薬内容、8) 医療費 (外来および入院)。

3) 心不全の臨床的増悪要因の心筋リモデリング、心不全の形成、進展における役割の検討

1) によって明らかとなった心不全増悪に関与する臨床的因子 (腎不全、貧血、糖尿病など) が、心不全の形成・進展の分子機序をどのように修飾するのか、基礎的検討にも着手する。

倫理面への配慮

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施するが、特に以下の倫理的配慮を行う。1) 倫理委員会の審査：研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十分に行なわれているか審査を受けたうえ承認を得て実施する。倫理委員会が設置されていない施設の参加を可能にするために、各々の地域の中核施設 (大学病院など) の倫理委員会に審査を依頼する。2) 対象患者からの同意取得：研究に際しては、あらかじめ研究内容、意義と危険性およびプライバシー侵害の恐れがないこと、同意しなくても不利益は受けないこと、同意は随時撤回できることを患者に説明し、文書で同意を得る。3) 匿名性：症例の登録は、各施設における ID で行い、データがどの症例のものかは、診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者は、ID がどの患者のものか特定できないため患者のプライバシーは保護される。さらに、データベースには、別の症例コードを入力するため、データベースから患者個人を特定することは困難である。

C. 研究成果

1) 慢性心不全患者を対象とした全国レベルでの患者登録データベースを構築した。患者の男女比は 6 : 4 であった。平均年齢は 71 歳で、75 歳以上の後期高齢者が 46% を占めた。特に女性の高齢者の占める割合が高かった。心不全の原因となる主たる基礎心疾患は、虚血 32%、弁膜症 28%、高血圧 25%、拡張型心筋症 18% であった。左室駆出率 40% 以下の収縮不全が 51% を占めるのに対し、50% 以上と比較的保たれた患者も 22% であった。このような患者は、近年拡張不全による心不全として注目されているが、収縮不全に比し、高齢者、女性、高血圧、心房細動をより多くみとめた。院内死亡率は、収縮不全 3.8%、拡張不全 6.5% であった。わが国の慢性心不全患者を、米国における同様の登録研究である ADHERE の登録患者と比較すると、臨床像には共通点が多いことが明らかとなった。さらに、院内死亡 (収縮不全) の規定因子を多変量解析により検討すると、貧血、心不全増悪による入院の既往、BNP 高値が独立したリスクであった。約 2 年の経過観察中に、収縮不全と拡張不全の全死亡率は 18% と 23% で、心臓死亡率は 13% と 15% で、いずれも粗死亡率には有意差をみとめなかった。さらに、心不全増悪による再入院は、収縮不全 35% と拡張不全 38% と高値であった。

2) 慢性心不全患者の実態をさらに明らかにするために、地域住民の中で外来治療を受けている患者を対象とした調査も実施した。地域の循環器科病院と一般開業医で治療を受けている患者を登録し、追跡を行った。一般開業医に通院する慢性心不全患者は、さらに高齢であり、基礎疾患として虚血と高血圧がより多かった。特に高血圧性心疾患は、開業医に通院する慢性心不全患者の 47% を占め、心不全の発症・進展を予防するためには、高血圧の治療・管理の重要性が示された。

3) 慢性心不全患者を対象として疾患管理の有効性を明らかにする臨床試験に着手

した。心不全患者を、通常治療群と通常治療＋疾患管理群の2群に無作為に割り付け、通常治療＋疾患管理群では、通常治療に加えて、1-2週間ごとに、疾患管理プログラムに基づいて看護師による患者および家族教育・病状モニタリング・服薬管理を行い、観察期、3、6、12ヵ月後に1) 自覚症状、2) 運動能力、3) 健康関連QOL、4) うつ(BDI) および不安(STAI) 指数、5) 死亡(全死亡、心血管死)、6) 心不全の増悪による入院、7) 投薬内容など評価した。

D. 考察

本研究の成果は「わが国初の慢性心不全の大規模登録研究」として高く評価された。研究成果は、論文として発表するとともに、日本循環器学会・日本心臓病学会・日本心不全学会のシンポジウムなどにおいて「わが国初のデータ」として公表することを招請された。

E. 結論

慢性心不全患者を対象とした全国規模での患者登録データを構築し、臨床像と予後との関連、特に治療内容と予後との関連を解析することが可能となった。わが国の慢性心不全患者における急性増悪・難治化要因の解明や各種治療法の効果の判定などを行う研究基盤が整備された。

F. 研究発表

1. 論文発表

〈原著論文〉

1. **Tsutsui H**, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A: Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. -Rationale and design of Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology(JCARE-CARD)-., *Circ J* 70:1617-1623, 2006
2. **Tsutsui H**, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, for the JCARE-GENERAL Investigators: Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals –Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in General Practice(JCARE-GENERAL)., *Circ J* 71:449-454, 2007
3. **Tsutsui H**, Matsushima S, Kinugawa S, Ide T, Inoue N, Ohta Y, Yokota T, Hamaguchi S, Sunagawa K: Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart., *Hypertens Res* 30:439-449, 2007
4. Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, Tamaki N, **Tsutsui H**: Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients., *J Am Coll Cardiol* 50:1144-1149, 2007
5. Shimokawa J, Yokoshiki H, **Tsutsui H**: Impaired activation of ATP-sensitive K⁺ channels in endocardial myocytes from left ventricular hypertrophy., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(6):H3643-H3649, 2007

〈総説〉

1. **筒井裕之**：心不全治療におけるARBの位置づけ, *日本臨床* 63:159-162, 2005
2. **筒井裕之**：心不全治療薬, *医薬ジャーナル* 41:497-502, 2005

3. 筒井裕之：慢性心不全治療における疾患管理，*臨床と研究* 82:1388-1392, 2005
4. 筒井裕之：心臓突然死 - 最新のエビデンス - ，*循環器科* 58:437-438, 2005
5. 筒井裕之：エビデンスに基づく高血圧性心不全の治療，*医学のあゆみ* 214:405-410, 2005
6. 秋野正敏，筒井裕之：心不全，*薬局* 56:656-664, 2005
7. 堀 正二，筒井裕之，増山 理，山本一博：拡張不全とは何か，*EBM REPORT Heart Failure* 7:2-10, 2005
8. 後藤大祐，筒井裕之：カルベジロール（慢性心不全の効能追加），*Cardiovascular Med-Surg* 7:148-152, 2005
9. 小野塚久夫，筒井裕之：左室流入血流伝播速度の正しい記録方法，*心エコー* 6:302-309, 2005
10. 眞茅みゆき，筒井裕之：臨床疫学から見たわが国における慢性心不全患者の実態，*循環器科* 57:218-223, 2005
11. 井手友美，筒井裕之：心不全に対する治療薬の使い方 慢性心不全の薬物治療の実際 - 使用薬剤と至適用量 - ，*Medical Practice* 22:975-978, 2005
12. 横式尚司，筒井裕之：植込み型除細動器（ICD）による心臓突然死の予防，*循環器科* 58:498-506, 2005
13. 絹川真太郎，筒井裕之：心不全，*内科* 96:999-1004, 2005
14. 秋野正敏，筒井裕之：心不全の急性増悪に対する薬物療法，*ICU と CCU* 29:285-292, 2005
15. 筒井裕之：高齢者の拡張期心不全，*日本老年医学会雑誌* 43:169-171, 2006
16. 筒井裕之：心疾患患者へのアドバイス，*実験治療* 682:135-140, 2006
17. 筒井裕之：β遮断薬の使い方，*心臓* 38:759-760, 2006
18. 筒井裕之：β遮断薬投与中の心不全増悪に対する治療，*Medical Practice* 23:1437-1437, 2006
19. 筒井裕之：臨床疫学から見たわが国における慢性心不全の特徴，*Heart Failure Today* 55:2-5, 2006
20. 筒井裕之：わが国における収縮不全・拡張不全の頻度・予後，*心臓* 38:1001-1002, 2006
21. 筒井裕之，眞茅みゆき：わが国における慢性心不全の特徴 - 臨床疫学研究によるエビデンスから - ，*循環器専門医* 14:290-297, 2006
22. 眞茅みゆき，筒井裕之：慢性心不全治療における疾病管理，*循環器専門医* 14:304-308, 2006
23. 石森直樹，筒井裕之：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)を用いた最近の大規模臨床試験，*呼吸と循環* 54:137-142, 2006
24. 山田 聡，小松博史，筒井裕之：拡張不全の診断と評価，*ICU と CCU* 30:81-87, 2006
25. 眞茅みゆき，筒井裕之：わが国における収縮不全・拡張不全の実態と治療の現状，*医学と薬学* 55:809-813, 2006
26. 古本智夫，筒井裕之：病態に応じた循環器薬の使い方—ACE阻害薬とARB—心筋梗塞，狭心症における使い方，*Medicina* 43:1510-1512, 2006

27. 眞茅みゆき, 筒井裕之: 拡張不全の頻度と予後, *循環器科* 60:312-316, 2006
28. 絹川真太郎, 筒井裕之: 拡張不全は予後不良か? (2) 不良, *Cardiovascular Med-Surg* 8(4):388-392, 2006
29. 絹川真太郎, 筒井裕之: 高血圧性心疾患と心不全, *Medicina* 44:130-135, 2007
30. 眞茅みゆき, 筒井裕之: 心不全の疫学を探る—日本発の日本人のための心不全エビデンス JCARE 研究, *内科* 99:405-409, 2007
31. 筒井裕之: 最新のエビデンスに基づいた慢性心不全の治療戦略, *飯塚医師会報 VOICE* 112:13-14, 2007
32. 筒井裕之: CHARM (カンデサルタン) 試験, *日本臨床* 65:507-512, 2007
33. 小野塚久夫, 筒井裕之: 肥大型心筋症について, *健康な子ども* 36:28-29, 2007
34. 岡本 洋, 筒井裕之: 日本における心不全の疫学的事項の概要, *日本臨床* 65:49-54, 2007
35. 眞茅みゆき, 筒井裕之, 砂川賢二, 竹下 彰: JCARE 研究, *日本臨床* 65:69-73, 2007
36. 後藤大祐, 筒井裕之: ESC のガイドライン, *日本臨床* 65:480-483, 2007
37. 眞茅みゆき, 筒井裕之: 急性および慢性心不全の疫学, *Medical Practice* 24:770-774, 2007
38. 筒井裕之: わが国における慢性心不全の現状 ~臨床疫学研究によるエビデンスから~, *臨床薬理 Jpan J Clin Pharmacol Ther* 38(5):49S-50S, 2007
39. 眞茅みゆき, 筒井裕之: 高齢心不全患者の臨床的特徴と管理, *循環器科* 62:141-145, 2007
40. 絹川真太郎, 筒井裕之: 心疾患を合併する高血圧治療, *総合臨床* 56:2710-2713, 2007
41. 筒井裕之: 慢性心不全~高齢者患者の臨床的特徴と治療方針~, *MEDICAMENT NEWS* 1992:15-16, 2007
42. 絹川真太郎, 筒井裕之: 経口強心薬, *診断と治療* 95(10):1745-1750, 2007
43. 眞茅みゆき, 筒井裕之: 高齢者心不全 臨床像をふまえた治療の留意点, *呼吸と循環* 55(10):1151-1155, 2007
44. 眞茅みゆき, 筒井裕之: 心不全へのアプローチその1 急性および慢性心不全の疫学, *Medical Practice* 24(5):770-774, 2007
45. 筒井裕之: 高齢者心不全の実態から見た治療のあり方, *日本老年医学会雑誌* 44(6):704-707, 2007

2. 学会発表

1. 筒井裕之: わが国の慢性心不全患者の予後を改善するには何が必要か~マウスから知る・患者に学ぶ~, 第69回日本循環器学会学術集会 2005年3月19日, 横浜 (ランチョンセミナー)
2. 筒井裕之: 高齢者の拡張期心不全—実態から見た治療のあり方—, 第47回日本老年医学会学術集会 2005年6月17日, 東京 (シンポジウム)
3. 眞茅みゆき, 筒井裕之, 竹下 彰: わが国における収縮不全・拡張不全の頻度・予後, 第53回日本心臓病学会学術集会 2005年9月19日, 大阪 (シンポジウム)
4. Tsutsui H, Tsuchikashi M, Takeshita A, JCARE Investigators: "Real world" patients with

- heart failure: Lessons from the nationwide registry in Japan., 第53回日本心臓病学会学術集会 2005年9月20日, 大阪 (アジアカンファレンス)
5. 眞茅みゆき, 筒井裕之: わが国における高齢者心不全の特徴: どのようなマネジメントが求められているのか?, 第53回日本心臓病学会学術集会 2005年9月20日, 大阪 (モーニングセミナー)
 6. Makaya M, Tsutsui H, Chishaki A, Takeshita A: Impact of Socioenviromental and Emotional Factor for Readmission and Quality of Life in Patients with Heart Failure., 第70回日本循環器学会学術集会, 2006年3月26日, 名古屋 (シンポジウム)
 7. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Takeshita A, Investigators JCARE: ationwide Registry of Patients with Chronic Heart Failure in Japan - JCARE study-, 第70回日本循環器学会学術集会, 2006年3月26日, 名古屋 (シンポジウム)
 8. 筒井裕之: 全国患者数登録データから見たわが国における慢性心不全患者の臨床像, 第54回日本心臓病学会学術集会, 2006年9月25日, 鹿児島 (教育講演)
 9. 筒井裕之: 腎機能低下患者における心疾患の治療: 何をターゲットに治療を行うか?, 第54回日本心臓病学会学術集会, 2006年9月26日, 鹿児島 (教育講演)
 10. Tsutsui H: Clinical characteristics and patterns of β -blocker use in patients with heart failure in Japan. -Results from JCARE study-, The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2006年10月16日, 福岡 (セミナー)
 11. 筒井裕之: わが国における慢性心不全に対する薬物治療の現状と課題, 第27回日本臨床薬理学会年会, 2006年11月29日, 東京(シンポジウム)
 12. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M: Disease Management of Heart Failure in the Elderly., 第71回日本循環器学会総会学術集会, 2007年3月15日, 神戸 (Controversy)
 13. 筒井裕之: 高齢者心不全の実態から観た治療のあり方, 第25回日本老年学会総会, 2007年6月21日, 札幌 (シンポジウム)
 14. Tsutsui H, Makaya M, Kinugawa S, Takeshita A: Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with Dilated Cardiomyopathy: Results from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology(JCARE-CARD)., 第11回日本心不全学会学術集会, 2007年9月10日, 千葉 (シンポジウム)
 15. 筒井裕之: 心不全研究の新展開~Physician Scientistとしてマウスから知る・患者に学ぶ~, 第30回日本高血圧学会総会, 2007年10月26日, 沖縄 (教育セッション)

G. 知的所有権の取得状況

なし

我が国における慢性心不全患者の
登録システムの確立と予後の規定因子の解明
(Japanese Cardiac Registry in CHF: JCARE 研究)

慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者

を対象とした調査研究

(JCARE-CARD 研究)

研究計画書

主任研究者

竹下 彰
筒井裕之
(九州大学循環器内科)

平成 15 年 4 月 10 日

平成 15 年 7 月 4 日改訂

平成 15 年 7 月 5 日 (第 1 回中央委員会) 改訂

平成 15 年 8 月 2 日 (全体準備会議) 改訂

平成 15 年 9 月 9 日 (第 1 回全体会議) 改訂

平成 15 年 12 月 26 日改訂

1. 研究課題名

慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究
Japanese Cardiac Registry in CHF-CARDiology 研究
(略称 JCARE-CARD)

2. 研究組織 (敬称略)

本研究は、日本循環器学会・日本心不全学会が後援する研究である。

主任研究者：竹下彰 九州大学循環器内科

中央委員：主任および分担研究者、データ解析センター、外部評価委員により構成する。

竹下 彰	九州大学	名誉教授	研究の統括・計画・立案 (日本循環器学会理事長)
北畠 顕	北海道大学	教授	研究の遂行・データの解析 (日本心不全学会理事長、北海道地区委員兼任)
小川 聡	慶応義塾大学	教授	研究の遂行・データの解析 (日本心臓病学会理事長、関東地区委員兼任)
白土邦男	東北大学	教授	研究の遂行・データの解析 (東北地区委員兼任)
笠貫 宏	東京女子医大	教授	研究の遂行・データの解析 (関東地区委員兼任)
永井良三	東京大学	教授	研究の遂行・データの解析 (関東地区委員兼任)
山口 巖	筑波大学	教授	研究の遂行・データの解析 (関東地区委員兼任)
磯部光章	東京医歯大学	教授	研究の遂行・データの解析 (関東地区委員兼任)
和泉 徹	北里大学	教授	研究の遂行・データの解析 (関東地区委員兼任)
竹越 襄	金沢医科大学	教授	研究の遂行・データの解析 (北陸地区委員兼任)
相澤義房	新潟大学	教授	研究の遂行・データの解析 (北陸地区委員兼任)
藤原久義	岐阜大学	教授	研究の遂行・データの解析 (東海地区委員兼任)
堀 正二	大阪大学	教授	研究の遂行・データの解析 (関西地区委員兼任)
横山光宏	神戸大学	教授	研究の遂行・データの解析 (関西地区委員兼任)
吉川純一	大阪市立大学	教授	研究の遂行・データの解析 (関西地区委員兼任)
松崎益徳	山口大学	教授	研究の遂行・データの解析 (中国地区委員兼任)
大江 透	岡山大学	教授	研究の遂行・データの解析 (中国地区委員兼任)
土居義典	高知医科大学	教授	研究の遂行・データの解析 (四国地区委員兼任)
今泉 勉	久留米大学	教授	研究の遂行・データの解析 (九州地区委員兼任)
筒井裕之	九州大学	講師	研究の計画・立案・遂行・データの解析 (九州地区委員兼任)

地区委員：

上記地区代表委員の施設よりさらに1名の地区委員を選任する。

データ解析センター：

山崎 力：東京大学 教授 研究の遂行・データの解析
古野純典：九州大学 教授 研究の遂行・データの解析
溝上哲也：九州大学 助教授 研究の遂行・データの解析

外部評価委員

友池仁暢：国立循環器病センター 院長 研究の外部評価

研究事務局

筒井裕之 九州大学循環器内科
久保田徹 九州大学循環器内科
土橋みゆき 九州大学予防医学
竹下 円 (まどか) 事務局秘書

812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

九州大学循環器内科

TEL 092-642-5360

FAX 092-642-5374

E-mail: prehiro@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp

研究組織の中央委員は、我が国における循環器関連学会の主要な役員によって構成されている。さらに、全国を9地域にわけ、それぞれの地区に地区委員を選任する。地区委員は全国の研究協力施設でのデータ登録が円滑に進むよう支援を行う。

3. 研究の概要

●慢性心不全は高血圧、虚血性心臓病、心筋症など器質的心疾患の終末像であるが、その患者の多くは入・退院を繰り返す高齢者である。このような患者は増加の一途を辿っており、今後さらに増加していくと予想される。近年特に、入退院を繰り返す高齢の慢性心不全患者が、心臓救急の現場で著しく増加しており、有効な対策を打ち出すことが急務となっている。

●欧米では、このような慢性心不全患者の増加は、臨床上の問題のみならず医療経済も含んだ大きな社会問題として捉えられ、その効果的治療法や予防法の確立を目的とした大規模な登録研究や臨床試験が行われている。しかしながら、我が国では慢性心不全を対象とした疫学研究が極めて乏しいため、患者の数、臨床像、治療および予後(生命予後と心不全増悪による再入院)などの実態は不明である。そのために、予後を改善することが知られている治療法が実際にどの程度行われており、本当に有効かどうか、予後を規定する因子が何であり、予後を改善するために必要な方策は何かという臨床上極めて重要な問題が未解決のままである。

欧米で行われた研究結果をそのまま人種も年齢構成も異なる日本人の患者にあてはめることができないのは言うまでもなく、我が国独自の研究が必要である。さらに、大規模臨床試験の患者は、年齢や基礎疾患など実際の患者とは大きく異なっており、一部の患者しか反映していないことから、我が国で大規模な登録システムを構築し、データ解析を行う登録研究が必要である。このような研究は、未曾有の高齢化社会を迎え、さらに生活の欧米化に伴い虚血性心疾患が増加している我が国においてこそ取り組むべき緊急度の高い研究課題である。

●本研究は、我が国における慢性心不全患者を、全国レベルで登録し、データベース化を進め、その実態、さらに予後の規定因子を明らかにしようとするものである。

全国の日本循環器学会研修施設（857施設）のなかで登録研究に参加可能な施設をできるかぎり多く募り、それぞれの施設において、慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者をすべて登録し数万人規模のデータベースを構築し、患者背景、治療内容、予後（1年後）を調査する。

4. 研究の目的

我が国の慢性心不全患者の実態をあきらかにし、特にその予後（生命予後と心不全増悪による再入院）の規定因子をあきらかにする。数万人規模の慢性心不全患者を登録することによって、臨床病態と予後との関連、さらに治療内容と予後との関連を、統計学的手法を用いて解析する。

5. 研究計画

1) **施設の選定**：全国の日本循環器学会循環器研修施設（857施設／2003年2月21日）のうち患者登録が可能で承諾の得られた施設。

2) **登録方法**：インターネットにホームページ（<http://www.jcare-card.jp/>）を開設し、ユーザーIDとパスワードを付与された各施設の医師がホームページから直接登録する。

本研究は、前向き登録研究であり、治療への介入は行わない。

3) **登録対象患者**：

慢性心不全の診断にて入院治療を行った患者。

（慢性心不全の治療が入院の主目的である患者。AHA/ACCガイドライン stageC, Dの患者）

慢性心不全の定義は、日本循環器学会ガイドラインによる。すなわち、「慢性の心筋障害による心ポンプ機能低下をみとめ、酸素需要に見合うだけの血液を拍出できず、うっ血をきたした状態」と定義される。

慢性心不全の診断はフラミンガム研究の診断基準を用いる。

年齢は15歳以上とする。上限は設けない。

臨床試験（J-CHF など）や治験（ビソプロロールなど）の対象患者も含む。

入院中死亡患者も含む。

フラミンガム研究の診断基準

大基準	小基準
夜間発作性呼吸困難	下肢浮腫
起座呼吸	夜間の咳
頸静脈怒張	労作時呼吸困難
湿性ラ音	肝腫大
心拡大（胸写）	胸水貯留
肺水腫（胸写）	頻脈（>120 bpm）
III音ギャロップ	<u>大または小基準</u>
中心静脈圧上昇（16cmH ₂ O以上）	治療に反応する4.5kg以上の体重減少
肝頸静脈逆流	

大基準2つ以上または大基準1つと小基準2つ以上あれば心不全と診断する

除外症例（文書による同意の得られる患者はすべて登録対象とする）

もともと心不全がなく、急激に発症した機能的・構造的異常による心ポンプ機能障害は、急性心不全と診断されるため、含まない。

ただし、慢性心不全の急性増悪は含む。

無症候性左心機能障害は含まない。

悪性腫瘍を合併した患者も含む。

4) 調査期間：

登録期間：2004年1月-2005年6月の1.5年間（予定；登録状況により見直す）

（登録開始が遅れる施設では、開始から1年間とする）

追跡調査：最低1～2年以上経過を追跡した症例について2006～7年に追跡調査を行う

5) 患者の同意：

対象患者は、患者本人に対して説明資料（別紙1）を参考に以下の要点を説明し、文書で同意を得る（別紙2）。

1) 登録の目的と方法。

2) 患者のプライバシーなどの人権が保護されていること。

3) 同意しなくても不利益は受けないこと。

4) 同意は随時撤回できること。

患者の同意取得は、入院後可能な限りすみやかに行う。入院時重症（例えば

人工呼吸を受けている等)のため同意取得できない場合は、家族から同意を取得する。登録は、退院時に行う。

6) 登録調査項目 :

ホームページ <http://www.jcare-card.jp/>画面から登録する
登録時調査

- 1) 主治医
- 2) 患者 ID (主治医が患者を特定できるが、第3者には不明のもの。半角英数字の組みあわせで最大10文字まで。使用できる文字は英小文字、数字、ハイフン(-)です。ピリオド(.)、コンマ(,)などは使用できません。病院で使用しているIDをそのまま用いるのは避ける。)
- 3) 生年月日 (年齢は登録日から自動計算される)
- 4) 性別: 男女
- 5) 身長、体重、BMI (自動計算)
- 6) 基礎疾患: 虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、先天性、不明、その他 (主たるもの。ただし複数選択可)
- 7) 心不全増悪の誘因
- 8) 合併疾患: 高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、腎不全、血液透析、貧血、高尿酸血症、喫煙歴
- 9) 陳旧性心筋梗塞の有無
- 10) 慢性心房細動/粗動の有無
- 11) 持続性心室頻拍 (30秒以上持続または血行動態の悪化を伴うもの) または心室細動の既往
- 12) 慢性心不全の罹病期間
- 13) 慢性心不全の増悪による入院歴
- 14) 冠動脈インターベンション(PCI)
- 15) 冠動脈バイパス術(CABG)
- 16) 弁手術 (弁置換、弁形成術)
- 17) 自覚症状の重症度: NYHA 分類 (入院時、退院時)
- 18) 安静時心拍数、血圧 (退院時)
- 19) 心電図: QRS 幅、左室肥大
- 20) 心エコー所見: 左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室駆出率、僧帽弁逆流 (ドップラー 1-4度)、左室流入速波形 (E/A, DecT) (入院時。可能なら退院時も。)
- 21) BNP (入院時、退院時)
- 22) 退院時状況: 入院中死亡、外来通院、転科、転院
- 23) 退院時治療

入院中死亡患者については、死亡直前の治療内容を入力する。

予後調査：登録1年後に行う

- 1) 生死（日付）、心臓死、突然死（発症から死亡までの時間が24時間以内の予期していない突然の病死。就寝中の死亡も含む。）
- 2) 剖検の有無
- 3) 心不全増悪による入院（日付）
- 4) 持続性心室頻拍（30秒以上持続または血行動態の悪化を伴うもの）または心室細動
（可能な限り追跡調査する。）

6. 登録方法

- 1) 主治医が登録対象患者に、登録の説明を行い文書（別紙1）で同意をとる（別紙2）。
- 2) 登録は、原則として退院時に行うが、各施設および医師により変更してよい。登録忘れの場合、退院後も登録可能とする。
- 3) 各施設に割り当てられたIDとパスワードにてJCAREホームページにアクセスし、登録を行う。
- 4) 登録内容を確認後、プリントアウトし、カルテに添付する（もしくは保存する）。
- 5) 登録内容は、原則として退院時の状況にもとづく内容とする。
- 6) 予後調査で登録するイベントは、死亡、心不全増悪による入院、不整脈（持続性心室頻拍または心室細動）とする。登録1年後に予後調査を行う（予後調査の時期は事務局より連絡する）。再度JCAREホームページにアクセスし、予後調査内容を登録する。
- 7) 登録1年以内に、イベントが発生した場合、その時点で予後調査の登録を行う。ただし、登録1年後の予後調査の際にまとめて登録することも可能とする。

7. 倫理面への配慮

本研究は、患者に対して介入は行わない登録観察研究である。したがって、患者の不利益・危険性はないが、特に以下の倫理的配慮を行う。

- 1) 研究計画：文部科学省、厚生労働省が平成14年6月17日に定めた「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施し、個人情報保護に十分留意する。
- 2) 倫理委員会の審査：研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十分に行なわれているか

審査を受けたい承認を得て実施する。倫理委員会が設置されていない施設の参加を可能にするために、各々の地域の中核施設（大学病院など）には倫理委員会での審査を依頼する。

- 3) 対象者からの同意取得：調査登録に際しては、あらかじめ調査内容、意義と危険性およびプライバシーの保護を確実にするため十分配慮を行うことを患者に説明し、文書で同意を得る。
- 4) 匿名性：本研究は、主任研究者や分担研究者が直接患者に関する情報を調査するものではなく、対象施設の医師が調査する。また、症例の登録は、各施設における ID で行い、データがどの症例のものなのかは、診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者は、ID がどの患者のものか特定できないため患者のプライバシーは保護される。さらに、データベースには、別の症例コードを入力するため、データベースから患者個人を特定することは不可能である。
- 5) インターネットにおけるデータ登録：登録患者のプライバシーは保護のために以下のような対策を講ずる。
 - ①ホームページの利用は、JCARE 研究に定める施設に限定する。研究協力施設は、事前に登録を行い、ユーザー名とパスワードが付与される。ホームページを利用する際にはユーザー名とパスワードが必要である。
 - ②研究協力医師は、ユーザー名とパスワードの管理に十分注意する。
 - ③研究協力医師は、個人を特定できる情報をホームページに登録しないよう、十分に注意する。
 - ④ホームページのサーバーと医師との間の通信は暗号化(128ビットSSL)する。
 - ⑤ホームページに登録された患者 ID は、さらに別の ID 番号を付与する。
- 6) データの管理体制：研究責任者である九州大学医学部循環器内科がデータ管理を行う。データベースへのアクセスは研究担当者の許可およびコンピュータ起動時の暗証番号が必要であり、第三者がデータを閲覧することはできない。

8. 研究協力施設および医師への対応

- 本研究は、日本循環器学会・日本心不全学会の後援を得て行う。
- 研究協力施設の循環器専門医に対しては、症例登録 5 例以上に対し日本循環器学会専門医認定更新の単位（10 単位）を付与する。

患者様へ

慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究
への協力の御願い

1) 調査の目的

慢性心不全とは、心臓のポンプ機能が弱くなって、必要な血液を送り出せない病気です。主な症状は呼吸困難、息切れ、倦怠感、むくみ、などです。高血圧、心筋梗塞、弁膜症などがその原因になります。

慢性心不全の患者様は年々増加していますが、今後さらに増加していくと予想されています。しかし、日本では、このような患者様の数や治療やその成績など実態はよくわかっていません。

そこで、我が国で慢性心不全の患者様を登録し、調査させていただくことになりました。

2) 調査の方法

慢性心不全の患者様を対象に、登録を行うものです。登録させていただいても、主治医の先生が従来通り診療し、その診療内容には一切影響しません。

3) プライバシーの保護

患者様の名前など個人を特定できる情報は調査しませんので、個人のプライバシーを損害することはありません。

この調査に対して、同意されなくても、主治医の先生が従来通り診療し、患者様に不利益が生じることはありません。また、途中でいつでも中止を要請することができます。

この研究に対しわからないことがあればなんでも主治医にお尋ね下さい。

以前この調査に既に御協力いただいた患者様は主治医にお知らせ下さい。

別紙2 同意書

同意書

私(患者様のお名前)_____は 医師から別紙にて示された 慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究〔CARE-CARD 研究〕について説明を受け、その趣旨を十分理解しました。プライバシーの保護について十分配慮されていることを確認しましたので、調査に協力し、私のデータをこの研究に使用することに同意いたします。

ただし、この同意を撤回することもあることを申し添えます。

同意日 平成 年 月 日

同意者(患者様本人が同意に関して判断ができないときはその代理人)

氏名_____ (自署) (代理人の場合:患者様との関係_____)

上記同意された方に対して、この研究について十分に説明し、また、この研究の詳細について質問する機会と、この研究に参加するか否かを考える時間を十分にとっていた上で、同意を取得しました。

平成 年 月 日

説明を行った医師

氏名_____ (自署)

病院名_____