

2009260103

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

ヒスタミンと心不全の関連についての検討

—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

平成19～21年度 総合研究報告書

研究代表者 北 風 政 史

(国立循環器病センター)

平成22(2010)年 3月

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

ヒスタミンと心不全の関連についての検討

—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

平成19～21年度 総合研究報告書

研究代表者 北 風 政 史

(国立循環器病センター)

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

ヒスタミンと心不全の関連についての検討

—H₂レセプターブロッカーは心不全を改善するか…………… 1

北風 政史

II. 試験計画書(参考資料) …………… 7

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 13

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium…………… 31

Biochemical and Biophysical Research Communications 2010,393,55-60

Usefulness of three-dimensional echocardiography in assessing right ventricular function in patients with primary pulmonary hypertension…………… 37

Hypertension Research2009,32,419-422

Metformin prevents progression of heart failure in dogs :

Role of AMP-activated protein kinase…………… 41

Circulation 2009,119,2568-2577

Prolonged targeting of ischemic/ reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats …………… 51

Journal of the American College of Cardiology 2009,53,709-717

Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure…………… 60

Journal of the American College of Cardiology 2009,53,2070-2077

Noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension…………… 65

The American Journal of Cardiology 2009, 103,872-876

Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition…………… 73

Cardiovascular Research 2008,79,600-610

Activation of ecto-5'-nucleotidase in the blood and hearts of patients with chronic heart failure.....	84
Journal of Cardiac Failure 2008,14,426-430	
Crossveinless-2 controls bone morphogenetic protein signaling during early cardiomyocyte differentiation in P19 cells	89
The Journal of Biological Chemistry 2008,283,26705-26713	
Higher mortality in heterozygous neuropilin-1 mice after cardiac pressure overload.....	106
Biochemical and Biophysical Research Communications 2008,370,317-321	
Identification of a novel substrate for TNF α -induced kinase NIAK2.....	111
Biochemical and Biophysical Research Communications 2008,365,541-547	
Exercise-induced changes of functional mitral regurgitation in asymptomatic or mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.....	118
Am J Cardiol 2008,102,481-485	
A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart.....	123
The Journal of Clinical Investigation 2007,117,2812-2824	
S-nitrosylated and pegylated hemoglobin, a newly developed artificial oxygen carrier, exerts cardioprotection against ischemic hearts.....	136
Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2007,42,924-930	
Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials.....	143
Lancet 2007,370,1483-93	

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)

総合研究報告書

ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

研究代表者 北風 政史 国立循環器病センター 臨床研究開発部 部長

研究要旨

我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)(J Am Coll Cardiol,2006,48,1385-1386)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に有効であることを見出したが、本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を下記の4つの段階に分けて検討する。

- ① マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ② 成犬ペースング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討
- ③ 糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討
- ④ 多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考ええる。

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

白木 照夫
独立行政法人国立病院機構岩国医療センター
臨床研究部 部長

和泉 徹
北里大学医学部 循環器内科学
教授

海北 幸一
熊本大学医学部 付属病院
循環器内科 講師

安村 良男
独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
循環器内科 科長

宮尾 雄治
独立行政法人国立病院機構熊本医療センター
循環器内科 医長

佐々木達哉
独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター
循環器疾患センター 循環器科 部長

松原 広己
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター
循環器科 医長

A.研究目的

本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考ええる。現在、心不全の治療法として、ACE阻害薬・ β 受容体遮断薬の有効性が大規模試

験で立証されているが、依然、心不全は十分に克服されておらず、重症心不全に対しては心臓移植しかないのが現状である。わが国における心移植の実施数が限られている現状では、従来からの治療を十分に行った上でも有効な新しいメカニズムによる心不全治療が必要不可欠である。近年、我々は新しい情報工学手法を用いた臨床情報解析により、糖尿病治療薬である「 α グルコシダーゼ阻害剤」(特願2004-323428)および消化性潰瘍の治療薬である「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」(特願2005-189970)が、すでにACE阻害薬・ β 受容体遮断薬で治療されている心不全症例の心機能改善に有効であることを見出した。実際「 α グルコシダーゼ阻害剤」に関しては、糖尿病および耐糖能の異常が心筋障害をきたすことはすでに動物実験等では明らかになっており、その実態を臨床面から検証し、また、最近の分子生物学的解析からそのメカニズムを解明した研究が開始されている。Dries D.らの報告(J Am Coll Cardiol, 2001, 38, 421-428)は軽度から中程度の心不全症例において心不全の予後規定因子として糖尿病を上げている。しかしこの傾向は冠動脈疾患を伴う心不全症例のみに見られたため虚血性疾患を有さない症例での糖尿病の影響は不明であった。「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」に関しては、基礎的・臨床的検討が少なく、未だに普遍的なエビデンスとして普及するに至っていない。基礎的研究により、ヒスタミン刺激が心不全の増悪因子となりうるかを、我々が最近確立した新しい心不全モデルマウスを使用することにより立証し、より正確に短時間でヒスタミンの影響の検討、メカニズムの解明を行える評価系の確立を行う。糖尿病が心不全の直接的増悪因子であるとの報告が国内外において報告され始めているが、ヒスタミンについては報告もほとんど見られず、これらの分子生物学的メカニズムを明らかにした研究は皆無である。

B. 研究方法

ヒスタミン-心筋障害の関連についてはこれまで発表されている文献から以下のようなメカニズムの存在が予測される。

- 1、ヒスタミンH2レセプターは心筋に発現しており β 受容体と同様にGs蛋白に結合する。
- 2、ヒスタミンがcAMPを介して陽性変力作用を惹起することやヒスタミンH2レセプターブロッカーが心拍出量を低下させる。
- 3、もしそうであるならば、ヒスタミンH2レセプターブロッカーは β 遮断薬と同様に心不全に有効

であることは容易に想像できる。

- 4、さらに近年、副甲状腺ホルモンと細胞内カルシウム動態とヒスタミンの関連が報告されており心筋細胞は細胞内カルシウム動態がダイナミックに変化することを考え合わせると、かかるメカニズムも心不全の病態に強く関連していると考えられる。

これらのことをふまえ本研究では、後述の検討により心筋障害のメカニズムを解明する。

①マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討

短期間で心不全をきたすマウス大動脈縮搾モデルと、長期間で心不全をきたすHB-EGF遺伝子欠損-拡張型心筋症モデルマウスを使用して、ファモチジンが、心機能および予後を改善するかを検討すると同時に、遺伝子発現変化をaffimetrix社製のDNAchipにて解析する

②成犬ペースング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討

ビーグル成犬を使用し、240 / 分で4週間ペースングを行うことにより、イヌペースング心不全モデルを作成する。ファモチジンを経口投与する。ペースング前、ペースング2週間後、4週間後の各時相において、心不全の程度の比較を検討する。ペースング4週間後においては、心臓及び血管の組織学的検討をおこなう。さらに、我々が開発したイヌDNAアレイ(Circ J, 2003, 67, 788-792)を用いて遺伝子発現変化のレベルからもメカニズムの詳細を検討する。

③糖尿病マウスを利用した、マウス心筋代謝における長期間高血糖とヒスタミン関連の検討

われわれは以前より耐糖能異常の心筋に与える影響を検討し報告してきたが、かかるメカニズムと本研究の解析対象であるヒスタミンの関連については明らかになっていない。そこでヒスタミンH2受容体遮断薬等の薬剤によりこれらの細胞レベルでの遺伝子発現変化を検討し、心筋代謝への影響を検討する。かかる基礎的検討により、臨床例から明らかになった耐糖能異常・ヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとする。

④多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討

われわれは、ヒスタミンH2ブロッカーが心不全の病態を改善しうることを国立循環器病センターにおいて後ろ向きおよび前向き臨床研究で明らかとし、英文雑誌に報告した。(J Am Coll Cardiol, 2006, 4

8,1385-1386)かかる薬剤の治療効果を明確とするためには、多施設共同薬剤効果比較試験の実施は次の段階として必要不可欠である。そこで、国立循環器病センター、国立病院機構医療センターおよび大学付属病院で構成される研究班を組織し約1000例の心不全症例についてヒスタミンH2ブロッカーの効果について検討を行う。かかる検討においては、心機能ばかりでなく血中白血球数・種類、副甲状腺ホルモンに加え、上記の基礎実験に基づき機序として考えられるものを、実際の臨床例で確認を行う。

上記臨床試験に関しては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、症例の登録・追跡を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は施設の倫理規定に基づき審査に通過した実験のみを行い、マウス等動物の生命を最大限尊重し、効率的に実験を進める。臨床研究に関する倫理指針を遵守の上個人情報情報は特段の必要がない限り、匿名化を行い取り扱う。遵守すべき研究に関する指針として「疫学研究に関する倫理指針」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」が挙げられる。

C. 研究結果

本研究では「ヒスタミンH2レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を4つの段階(マウス心不全モデル、成犬ペースング心不全モデル、糖尿病マウスモデル、多施設共同臨床試験)に分けて検討することを目的とした。

本年度は、基礎研究の「成犬ペースング不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討」において、イヌ心不全がヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により軽減することを確認すると同時に、かかる効果発現のメカニズムとして想定されていた心筋細胞内cAMPレベルがヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により実際に減少することが確認された。(2007年度アメリカ心臓病学会発表)

また、臨床研究の「多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討」においては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、参加各施設の倫理委員会にて審議を行い、症例登録を開始した。集積された症例に対して中間解析したところ、心不全症例においてかかる薬剤が、再入院の回数を減少させる可能性が示唆さ

れた。

H20年度は、「マウス心不全モデルにおけるヒスタミンH2レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討」において、かかるモデルの心不全がヒスタミンH2レセプターブロッカーの投与により軽減することを確認すると同時に、ヒスタミンH2レセプターノックアウトマウスにおいて心不全が軽減されることを明らかとした。かかる効果発現のメカニズムとしてヒスタミンH2レセプターが重要であることが確認された。

また、「多施設共同臨床試験によるH2ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討」においては、心不全症例においてH2レセプターブロッカーが、再入院の回数を減少させる可能性が示唆されているが、さらなる症例の集積を行った。

H21年度は、本研究の最終年度でありこれまで基礎医学および後ろ向き臨床データベース解析により明らかになった「H2レセプターブロッカーの心不全予防効果」を前向きに収集した1200症例データを用いた解析を行った。解析にあたってはプロペンシティー解析を行うため、患者背景を含む多変量ロジスティック回帰モデルを用い、各患者がH2レセプターブロッカーを投与される確率(プロペンシティー・スコア)を算出し、プラセボ群およびH2レセプターブロッカー群においてプロペンシティー・スコアがマッチする心不全患者を抽出した。以前の検討から、心不全の基礎疾患によりH2レセプターブロッカーの効果に差があることが明らかとなっているため、拡張型心筋症、肥大型心筋症、虚血性心筋症、心臓弁膜症、高血圧性心筋症の5群の基礎疾患群に分けて検討を行っている。拡張型心筋症に関してはベータ遮断薬の投与量の影響が特に強くロジスティック解析モデルに加えている。

H2レセプターブロッカーは、拡張型心筋症、虚血性心筋症、心臓弁膜症、高血圧性心筋症の各症例で心機能低下を抑制する傾向を示した。また、虚血性心筋症、高血圧性心筋症で再入院回数を減少させた。

今後の展開

本研究では研究成果かになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。本研究は、心不全の本態である心

筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能する。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考える。

D. 考察

「ヒスタミンH2レセプターブロッカー」に関しては循環器分野においてQT延長をきたす副作用の報告はあるものの、心不全との関連を報告した研究はほとんど知られていない。これまでの予備的検討において、すでに市販・臨床応用されているかかる薬剤を使用することが、心不全の管理にも大きな影響を及ぼすと考えられる。本研究ではこれら臨床例から明らかになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能する。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考えられた。

E. 結論

「ヒスタミンH2レセプターブロッカー」は心不全治療に有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seguchi O, Takashima S (7人略last author) Kitakaze M: A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart, J Clin Invest, 2007,117,2812-2824
- 2) Asanuma H, Nakai K (13人略last author) Kitakaze M: S-nitrosylated and pegylated hemoglobin, a newly developed artificial oxygen carrier, exerts cardioprotection against ischemic hearts, J Mol Cell Cardiol, 2007 Jan 16, [Epub ahead of print]
- 3) Kitakaze M, Asakura M (7人略) J-WIND Inv

estigators: Human Atrial Natriuretic Peptide and Nicorandil as an Adjunct to Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction with ST-segment Elevation; the Randomised J-WIND (Japan-Working Groups of Acute Myocardial Infarction for the Reduction of Necrotic Damage) Trials, Lancet, 2007, 370, 1483-1493

- 4) Asai, M., Tsukamoto, O., Minamino, T., Asanuma, H., (5人略) Asakura, M., (1人略) Kitakaze, M. (2008). PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in in vivo canine hearts. J Mol Cell Cardiol. 46, 452-462.
- 5) Fu, H.Y., Minamino, T., (6人略) Takashima, S., (1人略) Kitakaze, M. (2008). Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. Cardiovasc Res 79, 600-610.
- 6) Fujita, M., Asakura, M., (4人略) Asanuma, H., (3人略) Kitakaze, M. (2008). Activation of ecto-5'-nucleotidase in the blood and hearts of patients with chronic heart failure. J Card Fail 14, 426-430.
- 7) Liao, Y., Zhao, H., (2人略) Asakura, M., Kim, J., Asanuma, H., Minamino, T., Takashima, S., Kitakaze, M. (2008). Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation. Hypertens Res 31, 335-344.
- 8) Min K.D., H., Asakura M. (19人略) Kitakaze M. Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium. Biochemical and Biophysical Research Communications 393:55-60, 2010
- 9) Tsukamoto O., Fujita M. (9人略) Minamino T., Asakura M. (3人略) Kitakaze M. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology 53(22):2070-2077. 2009
- 10) Takahama H., Minamino T., Asanuma H. (7人略) Asakura M., Kim J., Takashima S. (3人略) Kitakaze M. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. Journal of the American College of Cardiology. 53(8):709-717. 2009

11) Sasaki H., Asanuma H. (5人略) Asakura M., Kim J., Minamino T., Takashima S. (4人略) Kitakaze M. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation*. 119(19):2568-2577.2009

2. 学会発表

1) The 24th Annual Meeting of ISHR Japanese Section. Evening Seminar Bologna, Italy, June 21, 2007

Kitakaze M. Comprehensive approach to find new pathophysiology or effective treatment of chronic heart failure from genomic and clinical database,

2) World Congress of the ISHR. International Symposium in Frontier Symposia Bologna, Italy, June 22-25, 2007

Kitakaze M. AMP-activated protein kinase, the XIX

3) 第12回Molecular Cardiovascular Conference (平成20年9月5-7日、北海道)

瀬口 理、高島 成二、北風 政史

A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart

4) American Heart Association, Scientific Session 2008 (Nov. 9, 2008, New Orleans, USA) Asano, Y., Takashima, S., Liao, Y.L., Kitakaze, M., Young Investigator Award Lecture "Paradigm Shift to Epigenetic Memory for the Pathological Understanding of Chronic Heart Failure"

5) The 15th International Symposium on Atherosclerosis: The Biology of Atherosclerosis. (June 12-18, 2009, Boston, USA)

① Kitakaze M. Roles of Inflammation and Endoplasmic Reticulum Stress in the Progression and Rupture of Atherosclerotic Plaques.

② Kitakaze M. A role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathophysiology of Atherosclerotic Plaques.

6) American Heart Association, Scientific Session 2009. (Nov. 14-18, 2009, Orlando, USA)

① Maeda M., Hasegawa T., Kanzaki H., Kim J., Ohara T., Asakura M.,

Takahama H., Amaki M., Hashimura K., Kitakaze M. Increased Aortic Stiffness is a Risk of Left Ventricular Diastolic Dysfunction Even in Normotensive Subjects.

② Takahama H., Kitakaze M., Asai T., Minamino T. Targeting of Ischemic/reperfused Myocardium by Liposomal Amiodarone Reduced Ventricular Fibrillation in Rats

7) 第36回国際生理学会大会 (平成21年7月27日)

① Takashima S., Seguchi O., Yamazaki S., Asakura M., Kitakaze M. The role of cardiac MLCK in sarcomer development in cardiomyocytes

② Sasaki H., Asanuma H. (3人略) Asakura M., Kim J., Minamino T., Takashima S. (5人略) Kitakaze M. Metformin therapy is associated with improved cardiac function and improved insulin resistance in dogs

8) 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (平成22年3月5~7日)

① Tomoike H., Kim J., Asakura M., Yoshida A., Mori M., Maeda M., Kitakaze M. Current Status of Pathophysiology of Dilated Cardiomyopathy in Japan- Reports from the Research Committee of the Investigation of Idiopathic-Cardiomyopathy.

② Takashima S., Asano Y., Fujita M., Minamino T., Komuro I., Kitakaze M. Familial Bradycardia Caused by the Mutation of Inward Rectifier Potassium Channel.

③ Sanada S., Kitakaze M. A Novel Therapeutic Strategy against Cardiac Failure Based on Cardioprotective Mechanisms of Preconditioning: Brief Phosphodiesterase-3 Inhibition and Transient PKA Activation.

H. 知的財産権の出願・登録情報 (予定を含む)

1. 特許取得

心臓特異的キナーゼの心不全診断および治療への応用

公開番号 : 特開2009-242388

公開日 : 2009年10月22日

出願番号： 特願2009-056423

出願人： 国立循環器病センター総長 第一
三共株式会社

出願日： 2009年03月10日

発明人： 北風政史、高島成二、瀬口理、朝
倉正紀、大塚敏明、中丸健治、合田明日香

2. 実用新案登録

特記なし

3. その他

特記なし

高齢者心不全の治療戦略に関する研究

1 研究協力の任意性及び撤回の自由

本研究におけるデータの登録は自由意思に基づいております。もしデータ登録を希望しない場合や登録を取り消したい場合には不利益を受けることなく行うことができます。ただし、同意を取り消す際に研究結果が公表されている場合など、データを破棄できない場合もあり得ます。

2 研究の目的

21 世紀に入り日本では高齢化社会を迎えることが必至となり、高齢者が健康に社会生活を送れる期間である健康寿命の延長および生活の質の改善が国家的急務となっている。特に高齢者の心不全は生活の質を著しく低下させるばかりでなく、循環器疾患の中でも長期にわたる入院・繰り返す入院の主たる原因となっており、医療経済的にも重要な課題である。現在高齢者の心不全に対しては薬物療法を主とした内科的治療を中心として、非内科的治療を含めた幅広い治療が行なわれているが、前述のように治療効果は十分とはいえず、内科的治療・非内科的治療を含めた治療の最適化が望まれている。また Evidence Based Medicine の観点から治療効果の判定には欧米を中心として大規模比較試験が行われているが、従来型の医学研究手法を用いるため比較群間の均一性を担保するために莫大な費用と労力を必要とするだけでなく、その手法上の制約から臨床で実際に行われている内科的・非内科的治療の複合的治療効果を十分解析できないことが知られている。かかる状況から心不全治療戦略の基盤となる心不全治療の最適化はこれまでの解析法では実施不能といわざるを得ないのが現状である。我々は、従来からの統計学的手法の欠点を補うために開発され社会学・経済学分野で広く応用されているデータマイニング手法とネットワーク技術を融合することにより、内科的・非内科的心不全治療の複合的治療効果を効率的に解析可能であると考えた。かかるシステムにおいては迅速に大規模比較試験では解析困難である多剤併用療法の効果判定や治療の組み合わせが最も効果を発揮する病態を明らかにすることが可能となる。本研究では、新しい手法を用いて心不全の治療を最適化し、心不全の生命予後はもとより生活の質を低下させる脳梗塞や心不全による再入院を回避することを目標とする。このために、多施設の循環器病専門病院において、新しい心不全の指標を導入して、データマイニング手法を用いて大規模に心不全治療の最適化を検討する。

研究の意義

大規模研究はその手法上、比較する群間において対象患者の背景や病気の重症度などを厳密にマッチングしなければならないため、非常な努力と費用の出費が必要であるばかりで

なく、他の試験で調査した群との比較が意味を持たないものになってしまうという手法上の問題を抱えている。また対象症例の背景が違えば結果が全く変わってしまうため、たとえば最高血圧 140-160mmHg の人に対して行われた ALLHAT 大規模研究の結果は最高血圧 180mmHg の症例治療に対しては何も教えてくれない。さらに多剤併用療法に対して相互関連を評価しようとする「組み合わせの爆発」といわれる問題に直面することになりもはや実行不可能になってしまう問題を抱えている。かかる問題点は既に広く知られており解決の方法が模索されてはいるが成果が上がっておらず、新しいエビデンスの創出には大規模研究に頼らざるを得ないのが現状である。本研究は社会学・経済学分野で既に応用されているデータマイニング手法を臨床データに応用し、大規模研究と同等の解析が出来るか検討するものである。データマイニング手法は大規模研究が囚われている従来の統計解析手法の欠点を補うために開発され、社会学・経済学分野で多くの成果を出し確固たる地位を築いている。しかし、医学分野においては副作用などのごく限定的予備的利用にとどまっております。本申請者が計画している臨床データに対する本格的な利用は国内・国外ともに類を見ない。かかる状況の一因としては、データマイニング手法がいわゆる汚いデータでも解析可能であるため、欠損値やノイズの多いデータに適応されてきたためにかかる手法本来の解析力を十分に発揮できていないことが挙げられる。申請者は、予備的検討においてかかる解析を想定して前向きに集められたデータにおいてデータマイニング手法は本来の解析力を最大限に発揮できることを見出しており、いわゆるきれいなデータにかかる手法を応用する利点を熟知している。その上で本試験の検討では、データの質とデータマイニング手法解析力の対費用効果に付いても検討したいと考えている。国内・国外に類を見ないデータマイニング手法の臨床データへの応用が確立すれば、わが国発のエビデンス創出に寄与し、ひいてはわが国の高齢者心不全治療の推進に大きな役割を担うことは疑いないものとする。

3 研究責任者及び研究組織

別紙参照

4 研究計画

対象：不整脈・急性冠症候群に起因しない、心不全イベントの既往を有する症例
(年齢・性別・基礎疾患等は不問)

方法：2004 年 5 月～2006 年 3 月までに、各施設（循環器病棟）を退院した対象症例において下記のデータをデータベース登録し、予後との関連を従来の統計法とともに、データマイニング法により解析する。

(登録データ)

ID :

患者氏名 :

年齢 :

性別 :

基礎心臓疾患および罹患年数 :

入院時病名 :

合併症 :

安定期 BNP : (検査入院の場合入院時期でも OK)

安定期心臓超音波検査 : LAD LVDd/Ds %FS

血中クレアチニン・BUN 値・HbA1c・Hb

空腹時血糖・インスリン濃度 および 75 g 負荷 2 時間後の血糖
(糖尿病で薬物治療中を除く)

退院時処方 (すべての投薬内容)

研究終了時に外来カルテ・アンケート等により、対象症例の当該施設再入院以外の予後について調査する。

※データベースは各施設で入力した後、ID、名前 (イニシャル) を削除し新たに個人情報を含まず重複しない ID に付け替えた (非連結匿名化) 上で国立循環器病センターにて解析を行う。国立循環器病センターに収集されたデータは、本解析終了後速やかに破棄する。

5 問題発生時の対応

本研究は観察研究であり、問題発生時の対応に関しては日常診療・治療に準ずるものと考ええる。

6 研究期間

承認後から 2006 年 3 月まで

7 研究計画等の開示及び計画の概要

対象 : 不整脈・急性冠症候群に起因しない、心不全イベントの既往を有する症例
(年齢・性別・基礎疾患等は不問)

方法 : 2004 年 5 月～2006 年 3 月までに、各施設 (循環器病棟) を退院した対象症例において下記のデータをデータベース登録し、予後との関連を従来の統計法とともに、データマイニング法により解析する。

8 予測される危険性

本研究は観察研究であり、予測される危険性に関しては日常診療・治療に準ずるものと考ええる。

9 被検者の利益及び不利益

本研究は観察研究であり、被検者の利益及び不利益に関しては日常診療・治療に準ずるものと考ええる。

10 費用負担に関する事項

本研究は観察研究であり、新たな費用負担は発生しない。

11 知的所有権

この研究にて発生するかもしれない知的財産権は当該研究者・研究施設に属する。研究の進み具合やその成果、学術的な意義は、個人情報保護した上で広く公表されることがある。

12 倫理的配慮

本研究は観察研究であり新たな採血や投薬を行わない。個人情報に関しては、非連結匿名化を行うことにより個人のプライバシーを保護する。遺伝子の取り扱いとは予定していない。（個人情報の保護について）

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。

本研究で扱う臨床データは、各施設において登録症例の個人が特定できない番号を付し（連結可能匿名化）た上でデータベースに登録する。さらに試験期間終了後、各施設から解析施設である国立循環器病センターにデータを送る際には、各症例毎にランダムな番号もしくは臨床データを症例毎に並べ替えた後各レコードの情報が同一の症例か否かをあらわす記号のみ（例えば、同一なら0、違うなら1）を付し（非連結匿名化）を行った上で送付を行う。非連結匿名化後のデータは個人情報とは見なされないと思われるが、国立循環器病センターに集められたデータは、パスワードなどで適切に保護されたノートパソコン上で保存・解析され、かかるパソコンは主任研究者のもと鍵のかかる場所に保管される。（個人情報）

個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）をいう。

心不全データベース専用記録用紙

ID:

患者名：

年齡： 性別：男性・女性

基礎心疾患（罹患年数）：（ 年）

入院時病名：

その他の合併症：

安定期 BNP _____ pg/ml

安定期心臓超音波検査

LAD _____ mm LVDD / Ds = _____ / _____ mm

%FS	%
0	0
10	10
20	20
30	30
40	40
50	50
60	60
70	70
80	80
90	90
100	100

糖尿病薬物治療 あり・なし

心房細動 あり・なし

BUN _____ mg/dl Cre _____ mg/dl HbA1c _____ % Hb _____ g/dl

空腹時血糖 _____ mg/dl インスリン濃度 _____ pg/ml

75 g 負荷 2 時間後

血糖 _____ mg/dl

その他（特記事項など）

Date	Description	Amount	Balance
	To Balance Forward		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		
	By Cash		

研究成果の刊行に関する一覧表

(研究代表及び分担者の業績一覧)

課題名 : ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
北風政史	心不全	小川 龍 島崎修次 飯野靖彦 五十嵐 隆 福島亮治	経静脈治療オーダー マニュアル	株式会社大塚製薬工場	日本	2009	176-182
北風政史	心臓力学とは何か?	北風政史	重症心不全の予防と 治療	中外医学社	日本	2009	1-12
北風政史	慢性心不全の内科的 治療—ACEI, ARB	北風政史	重症心不全の予防と 治療	中外医学社	日本	2009	228-233
北風政史	はじめに	北風政史	心不全診療 skill Up マニュアル	羊土社	日本	2008	18-29
北風政史	はじめに	北風政史	心不全診療 skill Up マニュアル	羊土社	日本	2008	18-29
北風政史	“心血管疾患診療の エクセレンス” 心筋疾患	相澤義房 今泉 勉 島本和明 友池仁暢 永井良三 松崎益徳	日本医学会雑誌 137特別号(1)	日本医学会	日本	2008	140-150
北風政史	心不全をどうとらえる か—その過去・現在・ そして未来—	北風政史	心不全の診かた・ 考えかた	医学書院	日本	2007	251-261
朝倉正紀 北風政史	心筋症と遺伝子発現	松森 昭	新 目で見える 循環器病シリーズ —心筋症	メディカル ビュー社	日本	2007	299-302

浅沼博司 北風政史	酸化ストレスと心筋 虚血・再灌流障害	横山光宏 藤田敏郎	酸化ストレスと 心血管病	日本医学 出版	日本	2007	215-223
浅沼博司 朝倉正紀 北風政史	再灌流障害の概念と その対策	吉野秀朗	新一目で見る 循環器病シリーズ ー心筋梗塞症	メディカル ビュー社	日本	2007	114-117
浅沼博司 北風政史	心筋虚血	ー	日本臨床増刊号 心不全、上	日本臨牀社	日本	2007	321-325
朝倉正紀 浅沼博司 北風政史	虚血性心疾患 ー冠血流調節と 心筋虚血	ー	内科学 第九版	朝倉書店	日本	2007	487-490
朝倉正紀 北風政史	心不全	ー	日本臨床増刊 医薬品副作用学	日本臨牀社	日本	2007	445-449
朝倉正紀 北風政史	心筋梗塞合併時の 薬物療法	熊谷裕生 小室一成 堀内正嗣 森下竜一	高血圧ナビ ゲーター	メディカル レビュー社	日本	2007	288-289
井手友美 筒井裕之	ミトコンドリア活性酸素 生成とシグナル制御	赤池孝章 鈴木敬一郎 内田浩二	活性酸素シグナルと 酸化ストレス	羊土社	日本	2009	38-42
筒井裕之	心不全治療薬・強心薬	山田信博	治療薬イラストレイテ ッド改訂版 一目でわかる薬理作 用と疾患別処方例	羊土社	日本	2009	53-58
筒井裕之	心不全	小川聡	内科学書	中山書店	日本	2009	91-101

絹川真太郎 筒井裕之	心不全	磯部光章 佐々木成	心腎関連の病態理解 と診療	羊土社	日本	2008	50-56
筒井裕之 絹川真太郎	急性心不全	刈尾七臣 筒井裕之	心血管病薬物治療 マニュアル	中山書店	日本	2008	36-44
筒井裕之	慢性心不全	刈尾七臣 筒井裕之	心血管病薬物治療 マニュアル	中山書店	日本	2008	45-52
絹川真太郎 筒井裕之	酸化ストレスと 心不全	横山光宏 藤田敏郎	酸化ストレスと 心血管病	日本医学 出版	日本	2007	209-214
絹川真太郎 筒井裕之	心不全における酸化 ストレスの役割	筒井裕之	別冊・医学のあゆみ 酸化ストレスと心 血管疾患 一分子機構 の解明から治療への 応用まで	医歯薬 出版	日本	2007	91-95
井手友美 砂川賢二 筒井裕之	レドックス制御に おける Tfam の役割	筒井裕之	別冊・医学のあゆみ 酸化ストレスと心 血管疾患 一分子機構 の解明から治療への 応用まで	医歯薬 出版	日本	2007	91-95
筒井裕之	心不全	杉本恒明 矢崎義雄	内科学 第九版	朝倉書店	日本	2007	405-413
眞茅みゆき 筒井裕之	食事指導, 服薬指導な どの疾病管理プログ ラムは QOL と予後を 改善するか?	三田村秀雄 山科 章 川名正敏 桑島 巖	EBM 循環器疾患の 治療	中外医 学社	日本	2007	336-340

竹端 均 和泉 徹	心不全	和泉 徹	ファーマナビゲータ ーβ遮断薬編	メディカルビ ュー社	日本	2009	60-8
前川恵美 和泉 徹	右心不全の病態生理 一代償から非代償を念 頭においてー	和泉 徹	重症心不全の予防と 治療	中外医学社	日本	2009	172-9
成毛 崇 和泉 徹	慢性心不全の治療	和泉 徹	EBM 循環器疾患の 治療 2010-2011	中外医学社	日本	2009	303-5
和泉 徹	心不全を予防する	和泉 徹	日本循環器病予防 学会誌	日本循環器 管理研究 協議会	日本	2009	181-93
竹端 均 和泉 徹	拡張不全とその対応	和泉 徹	心不全診療	メディカル ビュー社	日本	2008	32-37
品川弥人 和泉 徹	Ⅳ.心筋疾患 2.拡張型 心筋症	和泉 徹	循環器疾患最新の 治療	南江堂	日本	2008	188-192
東條美奈子 和泉 徹	血管内皮機能と サイトカインの亢進	和泉 徹	睡眠時無呼吸症候群 循環器科医必須知識	メディカル ビュー社	日本	2008	192-199
竹端 均 和泉 徹	ショック	杉本恒明 矢崎義雄	内科学	朝倉書店	日本	2007	413-415
野田千春 和泉 徹	心臓リハビリ テーションへの期待	濱本 紘 野原隆司	心臓リハビリ テーション 昨日・今日・明日	最新医学社	日本	2007	345-347

安村良男	β 遮断薬のリバース・ リモデリング	萩原俊男 築山久一郎 松崎益徳 島田和幸	β 遮断薬のすべて 第3版	先端医学社	日本	2009	305-310
安村良男	若年者心不全に対する 心不全の治療薬は、老 年者と同じでよい？ β ブロッカーは有効 か？	小室一成 横井宏佳 山下武志 楽木宏実	2010-2011 EBM 循環器疾患の治療	中外医学社	日本	2009	280-287
安村良男	急性心不全の内科的 治療 薬物治療	北風政史	重症心不全の予防と 治療	中外医学社	日本	2009	214-215
安村良男	カルペリチド	磯部光章 佐々木成	心腎相関の病態 理解と診療	羊土社	日本	2008	272-277
安村良男	急性心不全症例に対し て、人工呼吸管理、 補助循環を選択する 基準は？急性期に おける強心薬の 使い分けは？	小室一成 北風政史	専門医のための薬 物療法 Q&A 循環器	中外 医学社	日本	2008	233-235
安村良男	PDEⅢ 阻害薬	山口 徹	心血管病薬物治療 マニュアル	中山書店	日本	2008	269-271
安村良男	強心薬はまだ 必要か？	三田村芳雄 山科 章 川名正敏 桑島 巖	EBM循環器疾患の 治療 2008-2009	中外 医学社	日本	2007	288-291
安村良男	薬物治療学からみた 心不全 ー急性心不全治療	北風政史	心不全の診かた ・考えかた	医学書院	日本	2007	107-111