

201115025A

---

# 高齢者における 心不全在宅医療に関する研究

---

厚生労働科学研究費補助金  
長寿科学総合研究事業

2011年度 報告書

平成 24(2012)年 5月

研究代表者：野 出 孝 一

佐賀大学医学部循環器内科・教授

## 研究報告書目次

### 目 次

I. 総括研究報告	
高齢者における心不全在宅医療に関する研究-----	1
野出 孝一	
(資料) 試験実施計画書	
Web登録マニュアル	
II. 分担研究報告	
1. 高齢者における心不全在宅医療に関する研究-----	43
琴岡 憲彦	
2. 高齢者における心不全在宅医療に関する研究-----	45
筒井 裕之	
3. 在宅陽圧呼吸療法長期継続を可能とする患者因子に関する研究-----	48
増山 理	
4. 高齢者における心不全在宅医療に関する研究-----	50
北風 政史	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	53
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	54

—高齢者における心不全在宅医療に関する研究—

研究代表者：野出 孝一（佐賀大学医学部循環器内科学教授）

研究要旨

遠隔モニタリングを中心とした医療連携によって、慢性心不全の再入院率を減少させることができるか、多施設無作為化比較試験を実施して検証する。全国約 20 施設による研究チームを組織し、遠隔モニタリング群とコントロール群に無作為化割付を行い、2 年間追跡して再入院率、医療費等を比較する。

A. 研究目的

慢性心不全の在宅疾病管理に遠隔モニタリングを活用することにより、再入院率と診療コストの減少が得られるか、無作為化比較試験により検証する。

B. 研究方法

全国約 20 施設による研究チームを組織し、遠隔モニタリング群とコントロール群に無作為化割付を行い、2 年間追跡して再入院率、医療費等を比較する。

（倫理面への配慮）

十分な説明を行って、文書による同意を得る。いつでも撤回可能とし、個人情報保護に努める。

C. 研究結果

試験実施施設、事務局、データセンター、安全性監視、イベント評価、遠隔モニタリングセンターからなる研究組織を構築し、試験エントリーを開始した。また看護師による外来指導の標準化を行う体制を整えた。

D. 考察

本試験のパイロット研究の結果等から遠隔モニタリングの効果は、悪化の早期発見、介入よりも自己管理意識の改善と医療連携のツールとしての役割が重要であることが示唆された。本試験は、この点を十分考慮したうえでデザインされ、欧米の先行研究の反省点も織り込んだ。

E. 結論

慢性心不全の遠隔モニタリングの有効性を検証するため、多施設無作為化比較試験を行う体制を構築し、試験を開始した。

F. 健康危険情報

現時点で報告すべきと考えられる健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ando K, Haneda M, Ito S, Kashihara N, Node K, Nangaku M, Shimosawa T, Kishimoto J, Fujita T. Design and rationale of Japanese evaluation between

Formula of azelnidipine and amlodipine add on olmesartan to Get antialbuminuric effect study (J-FLAG) : evaluation of the antialbuminuric effects between calcium channel blocker with sympatholytic action in hypertensive patients with diabetes and albuminuria. *Cardiovasc Drugs Ther.* 25(4):341-7. 2011

Fujiwara N, Nakamura T, Sato E, Kawagoe Y, Hikichi Y, Ueda Y, Node K. Renovascular protective effects of erythropoietin in patients with chronic kidney disease. *Intern Med.* 50(18):1929-34. 2011

Inoue T, Ikeda H, Nakamura T, Abe S, Taguchi I, Kikuchi M, Toyoda S, Miyazono M, Kishi T, Sanai T, Node K. Potential benefit of statin therapy for dyslipidemia with chronic kidney disease: Fluvastatin Renal Evaluation Trial (FRET). *Intern Med.* 50(12):1273-8. 2011

Kamura A, Inoue T, Kuroki S, Ishida S, Iimori K, Kato T, Naitoh H, Tamesue S, Ikeda H, Node K. Antihypertensive treatment using an angiotensin receptor blocker and a thiazide diuretic improves patients' quality of life: the Saga Challenge Antihypertensive Study (S-CATS). *Hypertens Res.* 34(12):1288-94. 2011

Tomiyama H, Higashi Y, Takase B, Node K., Sata M, Inoue T, Ishibashi Y, Ueda S, Shimada K, Yamashina A. Relationships among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function. *Am J Hypertens.* 24(7):770-4. 2011

Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K., Simon DI. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 4(10):1057-66. Review. 2011

## 2. 学会発表

野出孝一:心不全における遠隔治療—ITによる在宅管理 (HOMES-CHF) 第15回日本心不全学会学術集会.(教育セミナー) 2011.10.13. 第15回日本心不全学会学術集会抄録集:37

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

# 試験実施計画書

遠隔モニタリングシステムによる慢性心不全在宅管理研究

HOME telemonitoring Study for patient with Heart Failure

— HOMES-HF —

佐賀大学医学部循環器内科

第1版 平成23年8月10日

第2版 平成23年10月6日

第3版 平成23年12月1日

臨床研究登録番号:UMIN000006839

## 目次

1. 試験の背景	2
2. 試験の目的	2
3. 被験機器（遠隔モニタリングシステム）	2
4. 対象患者	3
5. 患者に説明し同意を得る方法	4
6. 試験の方法	5
7. 評価項目	7
8. 観察および検査項目	10
9. 脱落、中止の規定およびその取扱い	13
10. 有害事象発生時の取扱い	13
11. 試験実施期間	15
12. 統計学的事項	15
13. 症例報告書	18
14. モニタリング	18
15. 実施計画書からの逸脱の報告数	18
16. 患者の人権・個人情報および安全性・不利益に対する配慮	19
17. 患者の費用負担および謝礼	21
18. 健康被害の補償および保険への加入	21
19. ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針への対応	21
20. 記録の保存	21
21. 研究結果の公表	22
22. 研究組織	22
23. 研究資金および利益相反	24
24. 実施計画書などの変更	24

## 1. 試験の背景

米国では慢性心不全の有病者数は 500 万人以上にのぼり、2007 年の一年間で 302 億ドルが診療に費やされた。このうち 60～70%を入院診療のコストが占めており、心不全による入院は 1979 年から 2006 年の間に 175%増加している。我が国では慢性心不全の有病者数は 100 万人以上と推定され、人口の高齢化と共に今後も増加し続けることが予想されている。心不全による入院の特徴として再入院率の高さが挙げられる。心不全による入院患者の 44%が退院後6ヶ月以内の再入院であるという報告もある。高齢者では特に再入院率が高く、家族、医療・介護現場、行政にとって大きな負担となっており、心不全による再入院率を低下させるための方策は先進国に共通した喫緊の課題である。心不全診療においては、医師、看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士、ソーシャルワーカーなど多職種によるチーム医療により、生命予後や生活の質が改善されることが示されている。また、高齢心不全患者における再入院の誘因として、塩分や水分制限の不徹底、治療薬服用の不徹底など自己管理に問題があった場合が約半数に及ぶことが報告されており、心不全診療チームによる在宅管理を行うことで再入院を予防できる可能性があると考えられる。すでに米国では、看護師による訪問診療や電話などによって在宅疾病管理を行う民間企業が存在する。近年では、より効率的に在宅疾病管理を行う方法として、インターネットなどを利用した遠隔モニタリングが注目されている。これまでのメタ解析では、慢性心不全の在宅管理に遠隔モニタリングを用いることによって死亡率や再入院率の低下が認められていたが、最近の大規模無作為化比較試験では効果が認められないなど評価は定まっていない。

## 2. 試験の目的

急性心不全や慢性心不全の急性増悪にて入院した患者に対して、退院後の在宅における ICT を利用した体重および血圧の遠隔モニタリングが総死亡率、再入院率を低下させるか否かを通常外来群と比較検討することを目的とする。

ICT:information and communication(s) technologies 情報・通信に関する活用技術の総称

## 3. 被験機器(遠隔モニタリングシステム)

### (1) 商品名および製造元

からだカルテ® (株式会社タニタ)

体組成計 BC-503 (株式会社タニタ)

上腕式デジタル血圧計 BP-301 (株式会社タニタ)

ワイヤレス通信レシーバー MY-101 (株式会社タニタ)

Wi-Fi ルーター DCR-G54/U (株式会社アイ・オー・データ機器)

携帯型無線機 D26HW (イー・モバイル株式会社)

(ただし、携帯無線機については、上記機種にて対応エリア外の場合、他社の無線機を使用する。)

### (2) 性能

別紙参照

### (3) 本試験での機器の導入及び使用方法

遠隔モニタリング群では、各患者の外来担当医師(以下外来担当医)は佐賀大学医学部遠隔モニタリングセンターに対し、遠隔モニタリング依頼書を用いて各患者の身長、体重、血圧、脈拍変化の際、外来担当医へ連絡する基準値の希望、連絡方法を申告する。連絡方法は電子メール、電話、Fax のいずれか、またはこれらの併用とする。試験開始時に決定した基準値は、患者の状態の変化に応じて随時変更可能とする。

### (4) 管理方法

遠隔モニタリング群の患者は、自宅に設置された体重計および血圧計を使用して、体重および血圧測定を原則的に毎日行う。測定する時間は患者に委ねられるが、できる限り一定の時間帯に測定することが推奨される。遠隔モニタリングセンターでは、体重、血圧、脈拍を毎日遠隔モニタリングし、あらかじめ設定した基準値に抵触する変化が生じた場合には、個別に設定した方法により外来担当医へ連絡する。外来担当医は自己の判断により、個々の患者に応じた対応を行うことができ、いかなる制約も受けないが、行った対応と、その後のモニタリング方針の変更の有無について、遠隔モニタリングセンターに報告する。

※ 遠隔モニタリングセンターが外来担当医への報告を行う場合

- ① 1週間で2kg以上の体重の増減がみられた場合
- ② 3日以上測定がなされなかった場合
- ③ あらかじめ外来担当医が遠隔モニタリング依頼書によって指定した基準に抵触した場合
- ④ 遠隔モニタリングセンターの医師が、外来担当医へ連絡することが望ましいと判断した場合

担当医は通常外来群に対しても心不全管理における体重および血圧測定の重要性について教育を行い、実施を奨励する。

## 4. 対象患者

### (1) 選択基準

担当医師が、以下の基準をすべて満たすと判断した患者を本試験の対象とする。

- ① 急性心不全または慢性心不全の急性増悪のために入院後、治療により改善し退院予定となった者または退院後30日以内の者。
- ② NYHA 心機能分類がⅡあるいはⅢの患者
- ③ 年齢 20 歳以上

[選択基準の設定根拠]

- ①および②試験の評価に適切な対象患者を設定するため
- ③有効性評価への影響および安全性の配慮のため



## (2) 除外基準

担当医師が、以下のいずれかの条件に抵触すると判断した患者は本試験の対象から除外する。

- ① ペースメーカー、ICD、CRT(D)などの医療機器を装着している患者または装着の予定のある患者(試験で使用する体重計に体組成計機能があり、測定の際に微弱な交流電気信号が体内を通過するため)
- ② 高度の腎障害(血清クレアチニン値 $\geq 3.0$ mg/dl以上が持続するなど)
- ③ 重篤な肝障害
- ④ PCI, CABG が予定されている患者
- ⑤ 悪性腫瘍など不可逆的な要因により、予後が限定されている患者
- ⑥ コントロール不良の精神疾患(うつ病のスクリーニング Patient Health Questionnaire (PHQ-9)質問票にてスコアが 20 点以上の患者を含む)、重度の認知機能障害
- ⑦ 妊娠中あるいは試験期間中に妊娠を希望する患者
- ⑧ 四肢の障害等により、体重計に乗ることが困難あるいは危険であると判断される患者
- ⑨ 電話による連絡が不可能な患者
- ⑩ 文書による同意の得られない患者
- ⑪ その他、担当医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

### [除外基準の設定根拠]

- ① 使用機器の添付文書に準拠して設定した
- ②～⑥ 試験の有効性評価への影響を考慮したため
- ⑦・⑧ 安全性への配慮のため
- ⑨～⑪ 試験の実施に困難であるため

## 5. 患者に説明し同意を得る方法

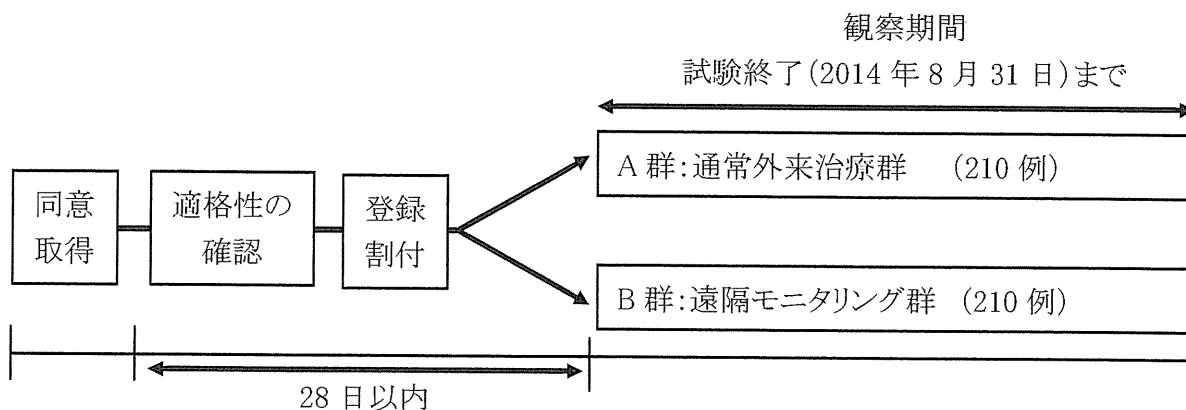
倫理審査委員会等で承認を得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。また、患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性などの情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画などの変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、試験に参加するかどうかについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会等の承認を得て同意説明文書などの改訂を行い、患者の再同意を得る。

## 6. 試験の方法

### (1) 試験の種類・デザイン

多施設共同/非盲検/無作為化/並行群間比較試験

### (2) 試験のアウトライン



### (3) 観察期間

登録時から試験終了(2014年8月31日)まで

### (4) 心不全在宅管理の方法

無作為化に先立ち、全例に Patient Health Questionnaire (PHQ-9) 質問票によるうつ病のスクリーニングを実施する。スクリーニングによりうつ病が疑われる患者 (PHQ-9 スコアが 10 点以上) には、精神科医または臨床心理士による診察および適切な治療を検討する。

#### A 群:通常外来治療群:

慢性心不全に対する通常の薬物療法と自己管理を行うための教育をうけた後、通常の外来治療をうける。

#### B 群:遠隔モニタリング群:

慢性心不全に対する通常の薬物療法と自己管理を行うための教育を行ったうえで、体重計、血圧計、インターネットへの接続装置を自宅に設置する。患者と家族に対して、これらの装置の使用法を説明し、佐賀大学医学部の遠隔モニタリングセンターにおいて毎日モニタリングする。患者および家族に対しては、ペースメーカー等を使用中の者が同装置を使用しないよう、重ねて注意喚起を行う。モニタリング中に心不全の増悪が疑われるような変化(体重の急激な増加または減少、脈拍の増加など)がみられた場合には、直ちに患者の外来担当医に連絡される。その後の対応は外来担当医の判断で行う。

## (5) 症例登録、割付

### ① 手順

施設登録、症例登録は、症例登録センターにおける中央登録方式とする。症例登録センターは、佐賀大学医学部 循環器内科におく。

### ② 施設登録

試験責任医師は、当該施設の倫理審査委員会等での承認が得られた後、以下の書類をそれぞれFAXを用いて症例登録センターへ送付する。

A) 倫理審査委員会等の承認書の写し

B) 施設登録依頼書

症例登録センターは、倫理審査委員会等の承認書の写し、および施設登録依頼書を受領後、施設登録を行い、施設登録完了通知書を試験責任医師へ送付する。

### ③ 症例登録

症例登録センターは、施設登録完了通知書が発行されている施設について症例登録を行う。

症例登録は、原則として以下の手順で行う。

A) 試験責任医師または試験分担医師は、患者本人から文書による同意を得る。

B) 試験責任医師または試験分担医師は、指定された URL にアクセスし、症例登録に必要な情報を入力する。適格性判定および割付結果を Web 画面上で確認し、適格と判断された場合に限り、割付結果に従い、試験を開始する。

C) 入力方法等に関して質問がある場合は、症例登録センターに問い合わせる。ただし、上記による手順が実施困難 (WEB 入力 of 環境が整っていないなど) の場合は、FAX による登録も可とする。

症例登録センター

佐賀大学医学部 循環器内科

症例登録責任者 琴岡 憲彦

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5 丁目 1-1

(お問合せ)施設登録、Web システム、症例登録について

TEL:0952-34-2169、FAX:0952-34-2089

### ④ 割付方法と割付調整因子

遠隔モニタリング群、通常外来治療群への割付は、割付システムによる中央登録方式により、年齢(65歳以上、65歳未満)、左室駆出率(30%以上、30%未満)、基礎心疾患(虚血の有無)を割付調整因子とした動的割付とする。各被験者は、遠隔モニタリング群、通常外来治療群のいずれかに、1:1の割付比でランダムに割付ける。症例登録センターは、適切なコンピュータアルゴリズムに基づいて作成されたプログラムを用いて割付を行う。

## 7. 評価項目

### (1) 主要評価項目 (プライマリー・エンドポイント)

全死亡または心不全の増悪による再入院のイベント発生までの期間

### (2) 二次的評価項目 (セカンダリー・エンドポイント)

- ① 全死亡
- ② 心血管系の原因による死亡
- ③ 全ての原因による再入院
- ④ 心血管系の原因による再入院
- ⑤ 心不全増悪による再入院
- ⑥ 自覚症状 (NYHA) の悪化
- ⑦ 医療費 (入院および外来)
- ⑧ EF の変化率
- ⑨ NT-proBNP, 高感度 CRP, PTX3, 高感度トロポニン T, RAGE, 高分子アディポネクチンの変化率
- ⑩ 認知機能 (Mini Mental State Examination ; MMSE)
- ⑪ 自己効力感 (General Self Efficacy Scale ; GSES)
- ⑫ 心不全 QOL (Minnesota Living With Heart Failure ; MLWHF)
- ⑬ 治療アドヒアランス
- ⑭ PHQ-9 スコア

### (3) エンドポイントの定義

評価項目となるイベント発生時には必要な検査を可能な限り実施し、その内容をイベント調査票にて報告を行う。また、評価項目で規定している心血管系とは以下をいう。

- ・心イベント: 心筋梗塞、予定されていない入院を要する不安定狭心症、冠動脈血行再建術 (経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術)、心不全の増悪
- ・脳イベント: 脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、脳血行再建術
- ・腎イベント: 永続的な透析導入、血清クレアチニン値 2 倍以上の上昇 (かつ  $\geq 3.0$  mg/dL)
- ・血管イベント: 大動脈・末梢動脈疾患 (大動脈解離、腸間膜動脈血栓症、閉塞性動脈硬化症による重症下肢虚血 (潰瘍) の発現、血行再建術または指切断・下肢切断)

#### ① 心筋梗塞

心バイオマーカー (トロポニンが望ましい、トロポニン未測定の場合は CK-MB) の上昇がみられ、かつ以下のいずれかが認められるもの。

- ・胸痛症状
  - ・新規の虚血性心電図変化
  - ・画像イメージによる新規の心筋生存能消失または壁運動異常
- 発症後 30 日を超える場合は、以下のいずれかが認められるもの

- ・ 新規病的Q 波の出現
  - ・ 画像イメージによる新規の心筋菲薄化、心筋生存能消失および収縮不全
- また、病理所見により新たに心筋梗塞の発現が確認された場合も心筋梗塞とする。

② 予定されていない入院を要する不安定狭心症

典型的な胸痛症状、または新規の虚血性心電図変化のいずれかが認められ、かつ冠動脈造影による有意狭窄病変が認められるもの(冠動脈造影検査が実施できない場合はシンチグラフィによる陰影欠損が認められるもの)。Braunwald の分類(1989)では重症度ではClassIIまたはClassIII、かつ臨床状況ではClassB に該当するもの。

(付表)不安定狭心症の分類(Braunwald, 1989)

〈重症度〉	Class I : 新規発症の重症または増悪型狭心症 ・最近2 カ月以内に発症した狭心症 ・1 日に3 回以上発作が頻発するか、軽労作にても発作が起きる増悪型労作狭心症。安静狭心症は認めない。 Class II : 亜急性安静狭心症 ・最近1 カ月以内に1 回以上の安静狭心症があるが、48 時間以内に発作を認めない。 Class III : 急性安静狭心症 ・48 時間以内に1 回以上の安静時発作を認める。
〈臨床状況〉	Class A : 二次性不安定狭心症(貧血, 発熱, 低血圧, 頻脈などの心外因子により出現) Class B : 一次性不安定狭心症(Class A に示すような心外因子のないもの) Class C : 梗塞後不安定狭心症(心筋梗塞発症後2 週間以内の不安定狭心症)
〈治療状況〉	1) 未治療もしくは最小限の狭心症治療中 2) 一般的な安定狭心症の治療中(通常量のβ遮断薬, 長時間持続硝酸薬, Ca拮抗薬) 3) ニトログリセリン静注を含む最大限の抗狭心症薬による治療中

③ 冠動脈血行再建術

経皮的冠動脈形成術(PCI)あるいは冠動脈バイパス術(CABG)による全ての血行再建とする。同意取得時に予定されていたものは除く。

④ 心不全の増悪

心疾患以外の原因が考えられない左室および右室機能障害による明らかな症状および徴候が存在し、下記の症状と徴候より総合的に判断し、心不全の増悪が認められるもの。

(症状)

- ・発作性夜間呼吸困難
- ・通常以下の身体活動での呼吸困難・疲労・動悸
- ・起座呼吸

(徴候)

- ・ラ音
- ・足首の浮腫
- ・頻脈
- ・胸部X線上の心肥大あるいは特徴的な肺野所見
- ・S3ギャロップ
- ・頸静脈怒張

⑤ 脳梗塞

臨床的に新たな局所神経症状を示し、その裏付けとなる病変がCT またはMRI(MRA)で確認されたもの。

⑥ 脳出血

臨床的に局所神経症状を新たに発症し、頭部MRI/CT 上、大脳、小脳、脳幹部に新鮮な血腫を認めるもの。出血性梗塞は本病型に含めない。

⑦ くも膜下出血

突発する頭痛、意識障害によって発症し、頭部MRI/CT にて、くも膜下腔に出血、血腫を認めるもの、もしくは血性髄液を認めるもの。

⑧ 脳血行再建術

頸動脈内膜剥離術、経皮的血管形成術、ステント留置術、バイパス術。  
同意取得時に予定されていたものは除く。

⑨ 永続的な透析導入

永続的な透析導入に至るもの。明らかに他疾患(慢性糸球体腎炎等)による透析導入は除く。

⑩ 大動脈・末梢動脈疾患(大動脈解離、腸間膜動脈血栓症、閉塞性動脈硬化症による重症下肢虚血(潰瘍)の発現、血行再建術または指切断・下肢切断)

大動脈解離: 画像検査(経食道心エコー、CT、MRI/MRA など)により大動脈に解離所見を認めるもの。

腸間膜動脈血栓症: 腹部超音波検査、CT、血管造影により上腸間膜動脈(主として起始部)に虚血所見を認めるもの。

閉塞性動脈硬化症による重症下肢虚血(潰瘍)の発現、血行再建術または指切断・下肢切断: 閉塞性動脈硬化症による潰瘍を伴う重症下肢虚血(Fontaine 分類IV 度)の発現、血行再建術(経皮的血管形成術、バイパス術)、もしくは指切断・下肢切断のいずれかに該当するもの。

⑪ 死亡: 死亡診断書にて確認されることが望ましい。

イベントによる死亡: 研究実施計画書における評価項目で規定するイベントによる死亡とする。死亡とイベントの関連性について明らかな他の原因が特定された場合は除外する。

総死亡:すべての死亡とする。なお、イベントによる死亡以外の死亡についても可能な限り死因を特定する。

(4)アウトカムの規定およびその取扱い

アウトカムとは、担当医師によりイベントとして報告された事象のうち、効果安全性評価委員会にてアウトカムとして判断されたものをいう。

アウトカムとして判断された場合も、試験期間終了まで可能な限りイベント・有害事象の観察を行う。また、死亡を除く症例については、表 1.検査スケジュールに定められた時期の検査を継続して行う。

8. 観察および検査項目

(1) 患者背景

登録番号、生年月日、性別、同意取得日、心不全の原疾患 既往歴・合併症

(2) 体重、血圧、脈拍

担当医師は、表1.検査スケジュールに定められた時期に、身長、体重、血圧、脈拍を測定し調査票に記載する。

(3) NYHA 心機能分類

担当医師は、表1.検査スケジュールに定められた時期に、NYHA 心機能分類( I ~IV 度)を判定し調査票に記載する。

(4) 心不全治療薬の使用状況

心不全の治療に用いている薬剤を調査票に記入する。

(5) 心不全の原疾患

心不全の原疾患として考えられる疾患を調査票に記入する。

(6) 臨床検査

臨床検査は、表 1.検査スケジュールに定められた時期に実施する。採血は原則として空腹時とする。得られた値は調査票に記入する。

臨床検査項目:赤血球、ヘモグロビン、血小板、白血球、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン値、LDH、総蛋白、Ch-E、Cr、アルブミン、Na、K、Cl、TC、HDL-C、TG、FBS、NT-proBNP(またはBNP)、HbA1c(糖尿病の場合)

※特殊採血:一部実施可能施設では、患者の同意を得たうえで約 10mLの追加採血を実施する。バイオマーカーの測定を行う。

(高感度 CRP、PTX3、高感度トロポニン T、RAGE、高分子アディポネクチン、ATGL)

(7) 胸部 X 線

胸部 X 線は、表 1.検査スケジュールに定められた時期に実施する。調査項目は心胸郭比(CTR)とする。

(8) 安静時 12 誘導心電図

安静時 12 誘導心電図は、表 1.検査スケジュールに定められた時期に実施する。洞調律の評価を行い異常があった場合には所見を記入する。

(9) 心臓超音波

心臓超音波は、表 1.検査スケジュールに定められた時期に実施する。

左室機能(LVDd、LVDs、LVEF、E/A、DcT、E/e')について評価を行う。

LVEF は、原則として米国心エコー学会の推奨する断層心エコー法(心尖部左室二腔像と四腔像の2断面を用いた modified Simpson 法)を用いた容積計測に基づき算出する。

(10) アンケート調査

下記アンケートは、表 1.検査スケジュールに定められた時期に実施する。

認知機能調査:Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>※</sup>

一般的自己効力感尺度:General Self Efficacy Scale (GSES)

心不全 QOL:Minnesota Living With Heart Failure(MLWHF)

うつ病スクリーニング:PHQ-9<sup>※</sup>

<sup>※</sup>MMSE、PHQ-9(1年後)は任意調査とし、実施可能施設にて行う。

(11) イベント(評価項目)の報告

イベントについては、登録時から試験終了時までイベント調査票にて報告を行う。なお、イベントとは担当医師によりアウトカムとして判断されたものをいう。

(12) 有害事象の観察

有害事象は、登録時から試験終了まで観察を行う。有害事象調査票に記載する。必要があれば追跡調査を行う。

(13) 遠隔モニタリング結果に対するアクション

遠隔モニタリングの結果をもとに主治医へ連絡した回数と、それに伴う介入の結果を遠隔モニタリングセンターで集計し、データセンターへ送付する。

(14) 遠隔モニタリングによって得られたデータ

遠隔モニタリング群では、測定した体重、血圧、脈拍、インピーダンス等のデータを遠隔モニタリングセンターに集積する。遠隔モニタリングセンターではこれらのデータを千葉大学に設置するデータセンターへ送付し、解析を行う。



(15)医療費

患者の同意の上で、可能な施設に限り試験期間中の外来医療費、入院医療費の総額および内訳を調査する。

表1 検査スケジュール

調査項目	適格性 確認	登録時 (基準日)	6カ月 (外来)	1年後 (外来)	試験 終了時 (2014.8.31)	イベント ・中止時
検査・観察の 許容範囲	-28~0	±28	±28	±28	-28~0	±28
同意取得	○					
症例登録	○					
患者背景		○				
遠隔モニタリング		○	○	○	○	
身長		○				
体重、血圧、脈拍		○	○	○	○	○
NYHA 分類		○	○	○		○
心不全治療薬の使用状況		○	○	○		○
心不全の原疾患		○				
臨床検査		○		○		○
特殊採血検査(任意項目)		△		△		△
胸部 X 線		○		○		○
安静時12誘導心電図		○		○		○
心臓超音波		○		○		○
アンケート		○		○		
医療費				△		
イベントの報告		←—————→				○
有害事象の観察		←—————→				○

○:必須項目 △:任意項目

注1)原則、空腹時採血とする。

注2)検査・観察の調査報告データは、基準日および観察時期の直近に実施された検査値とする。

注3)特殊採血検査は実施可能施設のみとする。

## 9. 脱落、中止の規定およびその取扱い

### (1) 脱落

登録以降一度も来院しない患者を脱落とする。ただし担当医師は、電話、手紙などによって来院中止の理由を尋ね、試験参加を継続できるかどうかを確認する。脱落の場合、最終外来受診日および脱落の理由について脱落・中止時調査票に記載し速やかに事務局に提出する。

### (2) 中止

次に該当する場合を中止とし、該当患者に対する介入を取りやめる。

- ① 患者から同意の撤回があった場合
- ② 有害事象により、介入の継続が困難な場合
- ③ ペースメーカー、ICD、CRT(D)などの医療機器を装着した場合
- ④ その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

なお、中止時には調査票スケジュール(表 1.検査スケジュール)に定められた必要な検査を可能な限り実施し、その内容を脱落・中止時調査票に記載する。また、中止後も試験期間終了まで可能な限りイベント・有害事象の観察を行う。

## 10. 有害事象発生時の取扱い

### (1) 有害事象の定義

有害事象とは、遠隔モニタリングシステムとの因果関係が明らかなもののみを示すものではなく、患者に生じたあらゆる好ましくない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことである。遠隔モニタリングシステムとの因果関係の有無は問わない。

### (2) 有害事象発生時の患者の対応

担当医師は、遠隔モニタリングを中止した場合や有害事象に対する治療が必要となった場合には、患者にその旨を伝える。研究事務局には、有害事象時調査票にて報告を行う。本研究で使用する遠隔モニタリングシステムの不具合を確認し、有害事象との因果関係の有無を調査票に記載する。

### (3) 重篤な有害事象の報告

#### ① 重篤な有害事象の定義

- a. 死亡または死亡につながる恐れ
- b. 障害または障害につながる恐れ
- c. 治療のための入院・入院期間の延長
- d. 後世代における先天性の疾病・異常

#### ② 重篤な有害事象が発生した場合の取扱い

試験期間中に重篤な有害事象が発生した場合、担当医師は、直ちに必要かつ適切な処置を施し、患者の安全確保に努める。

- ③ 担当医師は、速やかに医療機関の長及び研究代表者に報告する。本研究で使用する遠隔モニタリングシステムの不具合を確認し、有害事象との因果関係の有無を調査票に記載する。

(4) 有害事象の調査

担当医師は、有害事象について、有害事象の名称、発現日、重症度、重篤区分、処置、転帰および転帰確認日、薬剤との関連、モニタリングシステムとの因果関係を調査する。

[重症度の判定基準]

当該有害事象が認められる期間中、最も重い重症度とし、以下の定義を参照し3段階で評価する。

区分	判定基準
軽度	徴候または症状が認められるが、日常的活動が妨げられず処置を要さないもの
中等度	不快感のため日常的活動が妨げられる、または臨床状態に影響が認められるもので、処置を要するもの
高度	日常的活動が不能となる、または臨床上重大な影響が認められるもの

[遠隔モニタリングの処置]

1. 継続 2. 中止

[転帰の判断基準]

以下の5段階で記入する。また転帰確認日は、回復、軽快または死亡の場合は実際にその転帰が認められた日とする。なお、転帰が未回復または不明で追跡調査を終了する場合は、担当医師がその転帰を確認した日を転帰確認日とし、追跡調査を終了した理由または不明の理由をコメント欄に記入する。

1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 回復したが後遺症あり 5. 死亡 6. 不明

[因果関係の判定基準]

因果関係については「関連あり」「関連なし」で判定する。判定基準は下記の表に準ずる。

判定	区分	判定基準
関連あり	明らかに関連あり	遠隔モニタリングシステムとその有害事象の発生までの時間的関連性に妥当性があり、遠隔モニタリングシステム以外の原因から説明できないもの
	おそらく関連あり	遠隔モニタリングシステム以外のことが原因で発現した可能性が低いもの
	関連あるかもしれない	遠隔モニタリングシステム以外のことが原因で発現したと考えられるが、遠隔モニタリングシステムとの因果関係も否定できないもの

関連なし	関連なし	遠隔モニタリングシステム以外の原因により明瞭に説明できるもの、または遠隔モニタリングシステムとその有害事象の間の時間的関連性に妥当性のないもの
------	------	-------------------------------------------------------------------------

## 11. 試験実施期間

倫理審査承認日から 2014 年 8 月 31 日まで(登録締め切り 2013 年 8 月 31 日)

## 12. 統計学的事項

### (1) 目標症例数

遠隔モニタリング群 210 例

対照群(通常外来治療群) 210 例

#### [設定根拠]

本試験の主たる目的は、通常外来治療(対照群)に対して遠隔モニタリング群が全死亡又は心不全増悪による再入院率(観察期間 12ヶ月)を減少させることを検証することである。これまでの報告及びメタ解析等の結果から、対照群(通常外来治療群)の心不全増悪による再入院率を年間 30%、遠隔モニタリング群の心不全増悪による再入院率は 18%程度である。

遠隔モニタリングによって期待される通常外来治療に対する相対ハザードの減少を 40%、通常外来治療の年間累積イベント発生率を 30%と仮定し、検出力 80%、有意水準両側 5%、観察期間 2 年、追跡期間 1 年の条件のもとで Schoenfeld & Richter の方法を用いたログランク検定の必要症例数は、各群 197 例となる。更に脱落および解析不能例を 5%と仮定し、目標症例数を 1 群 210 例、合計 420 例とした。

ただし、試験期間中に期待イベント数(両群で 95 件)に到達しないと判断した場合、研究事務局は観察期間の改定を行う場合がある。

### (2) 解析対象集団

#### FAS (Full Analysis Set)

本試験に登録され無作為割付された患者で、割付後のデータを有し、主要評価項目について、0 週時と 0 週時以後の測定値を有する患者とする。ただし、重大な試験実施計画書違反の患者については除外する。本集団に対しては、有効性の主要評価および副次的評価の解析を実施する。本集団を本試験の主たる解析対象集団とし、本集団に対しては全ての有効性の解析を実施する。

#### PPS (Per Protocol Set)

FAS から、試験方法や併用療法などの試験実施計画書の規定に対して、以下の重大な違反があった症例を除いた患者とする。

選択規準違反