

201122066A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（身体・知的等障害分野）

心血管疾患患者の介護予防方策を明らかにするための

大規模コホート研究

（H22－身体・知的－一般－015）

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 柴 信行

平成 24（2012）年 5 月

目 次

I . 総括研究報告	
心血管疾患患者の介護予防方策を明らかにするための大規模コホート研究	3
柴 信行	
(資料1) 介護予防調査のためのアンケート調査用紙	6
(資料2) 介護予防調査のための Web 登録システム	7
II . 分担研究報告	
1. 心血管疾患進行抑制を目的とした大規模コホート研究 : 第二次東北慢性心不全登録研究	15
下川宏明	
2. 左心系心疾患を有する患者に合併する肺高血圧症の臨床的重要性について	17
福本義弘	
3. 軽症慢性心不全 (ステージB) における栄養状態の及ぼす影響	19
高橋 潤	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	21
IV. 研究成果の刊行物・別刷	31

Miura M, Shiba N, et al. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction: an interim analysis of the CHART 2 study. Eur J Heart Fail. 2012 (In Press)

Hao K, , Shiba N, et al. Urbanization, life-style changes and incidence and in-hospital mortality from acute myocardial infarction in Japan -Report from the MIYAGI-AMI Registry- Circ J. 2012 (In Press)

Shiba N, et al. Prospective care of heart failure in Japan: Lessons from CHART Studies. EPMA Journal. 2012;2;425-438.

三浦正暢、柴 信行 ほか. 心腎連関の疫学 Cardiovascular Frontier. 2012;3;13-17.

柴 信行 ほか. 脳・心・腎連関を断つ降圧薬療法 心不全. MEDICINAL. 2012;2;44-53.

柴 信行. 慢性心不全の疫学. 日本内科学会雑誌. 2012;101;307-313.

後岡広太郎、柴 信行 ほか. 循環器科. 2011;70;3-7.

I. 総括研究報告

心血管疾患患者の介護予防方策を明らかにするための大規模コホート研究

研究代表者：柴 信行（東北大学大学院医学系研究科 非常勤講師）

研究要旨 我が国では高齢化の進行や心血管疾患に対する治療法の進歩により、心血管疾患を抱える高齢者が増加している。心血管疾患は進行性の疾患であり、病気が進行するほど心血管疾患患者の日常生活活動度は低下する。しかし、心血管疾患において介護予防の必要度や介護認定に関する知見は皆無であった。平成 22 年度の調査で我々は、心血管疾患患者では一般住民と比較し介護予防が必要な患者が約 4 倍多いことを示した。今年度の調査では介護予防必要度の変化や予後への影響を検討することを目的に調査を進めた。

研究分担者

下川宏明 東北大学大学院医学系研究科教授
福本義弘 東北大学病院循環器内科准教授
高橋 潤 東北大学病院循環器内科講師

A. 研究目的

我が国では急速な高齢化や生活習慣の悪化により国民の医療や介護に対する要求が著明に増加している。平成 22 年までに、要介護認定者は全国で 500 万人を超えたと報告されている。本研究の平成 22 年度の調査では、我が国の心血管患者における介護予防必要度は一般住民と比較し約 4.7 倍高いことを示した。さらに、介護予防必要症例は不要な症例に比較し、重症な傾向を認め、特に運動器の異常を多く抱えていた。平成 23 年度の調査では平成 22 年度の調査で介護予防が必要と考えられた症例の予後の検討、さらに、介護予防必要度の変化や介護認定度の変化について検討した。

B. 研究方法

第二次東北慢性心不全登録研究に登録された症例のうち、平成 22 年度調査でアンケートに回答した 6,718 例について予後を調査した。また、平成 23 年 8 月の時点で生存し調査可能な 8,846 名を対象にアンケートによる介護予防必要度調査を行った。アンケートは厚生労働省が作成した基本チェックリストに基づいて作成した(資料 1)。カルテの調査やデータモニタリング、イベント調査は研究補助員が

参加 24 施設を月 2 回訪問し行った。

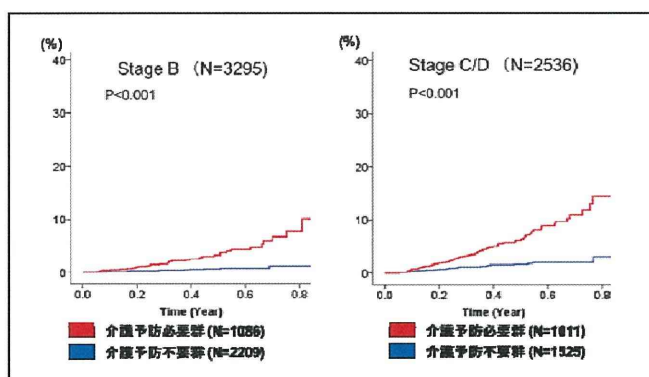
収集したデータは富士通東北システムズと新たに共同開発した Web 登録システムの介護予防アドオンシステムから登録を行った(資料 2)。データは個人情報除外した上で暗号化され登録される。システムへのアクセスは、パスワードで厳重に制限されている。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて倫理的に行われている。

C. 研究結果

1) 介護予防必要症例の予後

平成 22 年度の調査にてアンケートに回答のあった症例(6,718 例)で、平成 23 年 10 月までに予後調査をし得た 5,831 例を対象として、介護予防必要度と予後に関する検討を行った。観察期間 0.4±0.2 年の間に 137 例(2.3%)が死亡した。Stage 別にみると介護予防必要群は全死亡が有意に高く(図 1)、全死亡の頻度は Stage B では 3.4%(不要群 0.5%)、Stage C/D では 6.4%(不要群 1.5%)であった。



心血管死に 図 1 介護予防必要群と全死亡 関わら

ず介護予防必要群は有意にイベント数が多かった。

介護予防必要度の予後への影響を検討するため、患者背景や心血管疾患の予後予測因子で補正したCoxモデルを作成した(図2)。その結果、介護予防必要群は他の因子と独立して全死亡に対するリスクが高いことが示された。

HR Categories	Stage B			Stage C/D		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
介護予防不要群 (reference)	1.00		<0.001	1.00		<0.001
介護予防必要群	6.15	2.57 - 14.7	<0.001	2.78	1.56 - 4.94	0.001

年齢、性別、糖尿病・高脂血症・心血管疾患・悪性腫瘍の既往、収縮期血圧、心拍数、左室駆出量、虚血性心疾患、BMI、NYHAクラス、血清アルブミン、血清ナトリウム、血清ヘモグロビン、赤球体沈降率、心不全治療薬：β遮断薬、RAS阻害薬、利尿剤、抗アルドステロン拮抗薬

図2 全死亡に対するCoxモデル

2) 心血管疾患患者の介護予防必要度の変化

平成23年度の調査は平成23年9月の時点で生存確認され調査可能である8,846名に対しアンケート調査を実施した。平成23年12月までに回答のあった5,155名のうち、平成22・23年度ともに回答を得た3,891名について介護予防必要度の変化について検討した。

Stage BとCでは介護予防が必要な症例が有意に増加していた。Stage Dでは介護予防が必要な症例は減少しているが、60%以上の症例が介護予防を必要としていた(図3)。

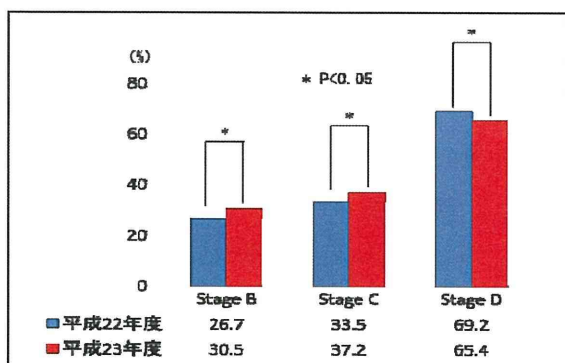


図3 Stage別にみた介護必要度の変化

新たに介護予防が必要となった症例で、介護予防が必要となった要因は運動器の異常が最も多く約60%を占めた。介護予防が必要となる要因について多変量解析を施行したところ、女性、高齢者、脳卒中の既往、心不全の重症度が高いことに加えて、認知症やうつ傾向をもつことが独立した寄与因子であった。

3) 心血管疾患における要介護認定症例の変化

65歳以上の症例で平成22・23年度ともに介護予防が必要と考えられた症例は658例(17%)であった。これらの症例

で要介護認定を受けた症例は平成22年度に比較し平成23年度は有意に増加していた。

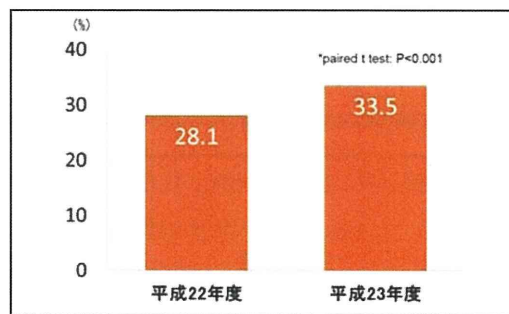


図4 要介護認定度の変化

さらに、介護認定度は有意に重症化し(3.1±1.7 vs. 2.8±1.6, P=0.001)、特に要介護2~4度の症例において有意に増加していた。

D. 考察

平成23年度の調査で介護予防が必要と考えられた症例は、介護予防不要群に比較して有意に死亡イベントが多く、さらに、介護予防が必要であることは貧血や腎機能障害といった心血管疾患の予後予測因子とは独立した予後予測因子であった。介護予防が必要な理由は主に運動機能異常が原因であったが、背景にはうつ傾向や閉じこもり傾向が影響し、日常生活活動度が悪化していると考えられる。

本年度の調査から介護予防必要度が経年的に増加していることが示され、さらに要介護度も重症化していた。介護予防が必要となる症例の背景には心血管疾患の重症度以外に認知やうつ傾向が関与していることが示され、運動機能異常に対する介入に加え、うつや認知といった精神面に配慮した心臓リハビリテーションが予後改善につながる可能性がある。

心血管疾患においては介護予防必要例が多いにも関わらず、実際に介護認定を受けている症例は非常に少ない。さらに、65歳未満では心不全は介護認定の特定疾病には含まれていない。本年度の調査では介護予防必要症例が経年的に増加し、さらに要介護度も高くなっていることから、心血管疾患における介護予防、また、要介護度の増悪を防ぐための早期の介入が急務であると考えられる。

今後要介護認定を受けてサービスを受けている症例の要介護度の変化や求められるサービスについて検討する予定である。

E. 結論

- 1) 心血管疾患患者における介護予防必要例は不要例に比べ予後不良である。
- 2) 介護予防必要例は前年度調査より有意に増加していた。さらに要介護度も増悪していた。
- 3) 運動機能異常のみではなく、背景にある認知やうつ傾向を考慮した介入が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miura M, Shiba N, Nochioka K, et al. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction: an interim analysis of the CHART 2 study. Eur J Heart Fail. (in press).
2. Hao K, Yasuda S, Shiba N, et al. Urbanization, life-style changes and incidence and in-hospital mortality from acute myocardial infarction in Japan -Report from the MIYAGI-AMI Registry-Circ J. (in press)
3. Shiba N, Shimokawa H. Prospective care of heart failure in Japan: Lessons from CHART Studies. EPMA. (in press).

2. 学会発表

1. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Shimokawa H. Statin use, but not low density lipoprotein cholesterol levels, is associated with better survival in Japanese patients with ischemic heart failure -Interim Analysis of the CHART-2 Study- AHA Scientific Session 2011 2011年11月12日 - 16日 オランダ
2. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Albuminuria predicts the mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction independent of glomerular filtration rate -An interim analysis of the CHART-2 study- European

Society of Cardiology 2011 2011年8月27日 - 31日 パリ

3. 三浦正暢、柴信行、後岡広太郎、下川宏明: 心血管疾患患者における介護予防の必要性と現状-CHART-2研究における知見-第17回日本心臓リハビリテーション学会 2011年7月17日 大阪市
4. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Shimokawa H. Current Status of Patients with Cardiovascular Disease Requiring Nursing-Care Service in Japan -An Interim Analysis of The CHART-2 Study-第15回日本心不全学会 2011年10月13日 鹿児島市
5. Takada T, Shiba N, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Importance of Heart Rate Control in Chronic Heart Failure Patients Receiving Diuretics -An Interim Analysis of the CHART-2 Study- 第76回日本循環器学会総会 2012年3月16-18日 福岡市
6. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Shimokawa H. Prognostic Impact of Albuminuria Combined with eGFR in HRpEF Patients -An Interim Analysis of the CHART-2 Study-第76回日本循環器学会総会 2012年3月16-18日 福岡市
7. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Shimokawa H. Heart Rate Control is Important Even in Heart Failure Patients with Low Blood Pressure 第76回日本循環器学会総会 2012年3月16-18日 福岡市
8. Nochioka K, Shiba N, Shimokawa H. Nutritional Status Score (CONUTS) is a Useful Prognostic Marker in Stage-B Heart Failure Patients; Interim Analysis of the CHART-2 Study 第76回日本循環器学会総会 2012年3月16-18日 福岡市
9. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Shimokawa H. Acute Heart Failure Patients without B-type Natriuretic Peptide Evaluation at Admission May Correlate with Higher In-hospital Mortality 第76回日本循環器学会総会 2012年3月16-18日 福岡市

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

資料2 介護予防調査のための Web 登録システム

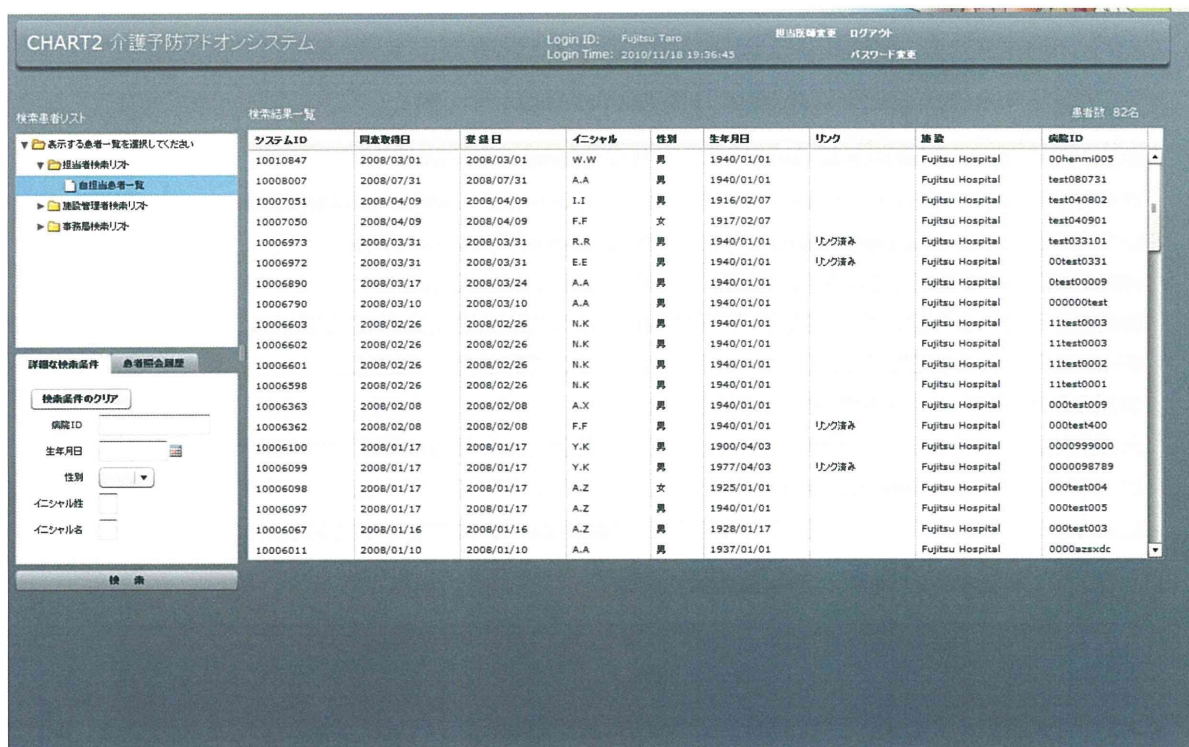


CHART2 介護予防アドオンシステム

Login ID: Fujitsu Taro
Login Time: 2010/11/18 19:36:43

ログアウト
パスワード変更

患者情報

CHART2 ID: 10010847
同患者取得 取得済
同患者取得日 2008/03/01
登録日 2008/03/01
イニシャル W.W
性別 男
生年月日 1940/01/01
登録時年齢 70
施設名 Fujitsu Hospital
病院 ID 00henmi005
事務局 ID 99CHA00henmi005
担当ID 99999999

入力状況

	登録時	1年時	2年時	3年時	4年時	5年時
SUPリンク	-	-	-	-	-	-
身体所見等	可	可	可	-	-	-
合併症・既往症	済	可	可	-	-	-
心疾患	可	可	可	-	-	-
心エコー	可	可	可	-	-	-
血液学検査	可	可	可	-	-	-
免疫血清・凝固系	済	可	可	-	-	-
尿検査	可	可	可	-	-	-
尿アルブミン検査	可	可	可	-	-	-
外注検査	可	可	可	-	-	-
生化学検査	可	可	可	-	-	-
75gOGTT検査	可	可	可	-	-	-
その他の検査	可	可	可	-	-	-
薬物療法	可	可	可	-	-	-
非薬物療法	可	可	可	-	-	-
冠動脈造影	可	可	可	-	-	-
対象登録/除外登録	済	可	可	-	-	-

イベントリスト

確認	調査日	発症日	カテゴリ	イベント名
済	2010/11/10	2010/11/10	死亡	内因死・心臓死
	2010/11/10	2010/11/10	死亡	内因死・心臓死

イベント追加

介護予防入力

2010年度

2011年度

2012年度

CHART2 介護予防アドオンシステム

Login ID: Fujitsu Taro
Login Time: 2010/11/18 19:36:43

ログアウト
パスワード変更

患者情報

CHART2 ID: 10010847
同患者取得 取得済
同患者取得日 2008/03/01
登録日 2008/03/01
イニシャル W.W
性別 男
生年月日 1940/01/01
登録時年齢 70
施設名 Fujitsu Hospital
病院 ID 00henmi005
事務局 ID 99CHA00henmi005
担当ID 99999999

介護調査

アンケート

以下の項目に「はい」の時にはチェックをしてください。身長、体重欄には直接数値を入力してください。

暮らしぶり(その1)

1. バスや電車で一人で外出していますか?

2. 日用品の買い物していますか?

3. 預貯金の出し入れをしていますか?

4. 友人の家に訪ねていますか?

5. 家族や友人の相談にのっていますか?

暮らしぶり(その2)

16. 週に1回以上は外出していますか?

17. 昨年と比べて外出の回数が減っていますか?

18. 周知の人からいつも同じ事を聞くなどの物忘れがあると言われますか?

19. 自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか?

20. 今日が何月何日かわからぬ時がありますか?

運動について

6. 階段を手すりや壁を伝わらずに昇っていますか?

7. 椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がりますか?

8. 15分ぐらい続けて歩いていますか?

9. この1年間に転んだことがありますか?

10. 転倒に対する不安は大きいですか?

こころ

21. (ここ2週間)毎日の生活に充実感がない

22. (ここ2週間)これまで楽しんでやれていたことが今ではおっくうに感じられますか?

23. (ここ2週間)以前は楽しんでいたことが今ではおっくうに感じられますか?

24. (ここ2週間)自分が独り立つ人間だと思えない

25. (ここ2週間)力がなくなったり疲れたような感じがしますか?

体重と食事について

11. 6カ月間で2~3kg以上の体重減少はありましたか?

12. 身長 _____ cm 体重 _____ kg

13. 半年前に比べて重いものが食べにくくなりましたか?

14. お茶や汁物等でむせることがありますか?

15. 口の渇きが頻くなりますか?

介護の認定を受けていますか? 受けている 受けていない わからない

認定されている場合は、認定年度を入力してください。

要支援 1 2

要介護 1 2 3 4 5

認定日を書いってください

介護のサービスを受けていますか? 受けている 受けていない わからない

入力が終わりましたら、タブをクリックして主治医意見書もご記入ください。

項目を入力して送信ボタンを押してください。

CHART2 介護予防アドオンシステム

Login ID: Fujita Yuki
Login Time: 2010/11/18 19:36:43

ログアウト
パスワード変更

介護調査

アンケート 主治医意見書

0. 基本情報

記入日:

意見書作成回数 初回 2回目以上

1. 病状に関する意見

2. 特別な医療

3. 心身の状態に関する意見

4. 生活機能とサービスに関する意見

5. 特記すべき事項

項目を入力して送信ボタンを押してください。

送信 キャンセル

CHART2 介護予防アドオンシステム

Login ID: Fujita Yuki
Login Time: 2010/11/18 19:38:45

ログアウト
パスワード変更

介護調査

アンケート 主治医意見書

0. 基本情報

1. 病状に関する意見

症状の安定性 安定 不安定 不明

2. 特別な医療

3. 心身の状態に関する意見

4. 生活機能とサービスに関する意見

5. 特記すべき事項

項目を入力して送信ボタンを押してください。

送信 キャンセル

CHART2 介護予防アドオンシステム

Login ID: Fujita Tam
Login Time: 2010/11/18 19:36:45

ログアウト
パスワード変更

患者情報

介護調査

アンケート

主治医意見書

0. 基本情報

1. 病状に関する意見

2. 特別な医療

処置内容 点滴の管理 中心静脈栄養 透析 ストーマの処置 酸素療法

レスビレーター 気管切開の処置 疼痛の看護 経管栄養

特別な対応 モニター測定(血圧、心拍、酸素飽和度など) 褥瘡の処置 酸素療法

失禁への対応 カテーテル(コンドームカテーテル、留置カテーテルなど)

3. 心身の状態に関する意見

4. 生活機能とサービスに関する意見

5. 特記すべき事項

項目を入力して送信ボタンを押してください。

送信 キャンセル

CHART2 介護予防アドオンシステム

Login ID: Fujita Tam
Login Time: 2010/11/18 19:36:45

ログアウト
パスワード変更

患者情報

介護調査

アンケート

主治医意見書

0. 基本情報

1. 病状に関する意見

2. 特別な医療

3. 心身の状態に関する意見

(1) 日常生活の自立度等について

障害高齢者の日常生活自立度(認知度) 自立 J1 J2 A1 A2 B1 B2 C1 C2

認知症高齢者の日常生活自立度 自立 I IIa IIb IIIa IIIb IV M

(2) 認知症の中核症状について(認知症以外の疾患で同様の症状を認める場合を含む)

短期記憶 問題なし 問題あり

日常の意思決定を行うための認知能力 自立 いくらか困難 見守りが必要 判断できない

自分の意思の伝達能力 伝えられる いくらか困難 具体的要求が現られる 伝えられない

(3) 認知症の周辺症状について(認知症以外の疾患で同様の症状を認める場合を含む)

なし あり

(4) その他の精神・神経症状について

なし あり

(5) 身体の状態について

四肢欠損 麻痺 筋力の低下 関節の拘縮 関節の痛み

失調・不随意運動 褥瘡 その他の皮膚疾患

4. 生活機能とサービスに関する意見

5. 特記すべき事項

項目を入力して送信ボタンを押してください。

送信 キャンセル

CHART2 介護予防アドオンシステム

Login ID: fukuro Test
Login Time: 2010/11/18 19:35:45

ログアウト
パスワード変更

介護調査 入力状態 イベントリテ

アンケート 主治医意見書

0. 基本情報

1. 病状に関する意見

2. 特別な医療

3. 心身の状態に関する意見

4. 生活習慣とサービスに関する意見

(1) 移動

屋外歩行 自立 介助が求められている していない

車椅子の使用 用いてない 主に自分で操作している 主に他人が操作している

歩行補助具・器具の使用 用いてない 屋外で使用 屋内で使用

(2) 栄養・食生活

食事行為 自立なし/なんとか自分で食べられる 全面介助

現在の栄養状態 良好 不良

(3) 現在あるかまたは今後発生の可能性の高い状態とその対処方針

尿失禁 転倒骨折 移動能力の低下 褥瘡 心肺機能の低下 閉じこもり 意欲低下

徘徊 低栄養 摂食・嚥下機能低下 脱水 易感染性 がん等の疼痛 その他

(4) サービス利用による生活機能の維持・改善の見通し

期待できる 期待できない 不明

(5) 医学的管理の必要性(予防給付により提供されるサービスを含みます)

訪問診療 訪問看護 看護職員の訪問による相談・支援 訪問歯科診療 訪問薬剤管理指導

訪問リハビリテーション 短期入所療養・介護 訪問歯科衛生指導 訪問栄養食事指導

通所リハビリテーション その他の医療系サービス

5. 特記すべき事項

明日を入力して送信ボタンを押してください。

送信 キャンセル

CHART2 介護予防アドオンシステム

Login ID: fukuro Test
Login Time: 2010/11/18 19:35:45

ログアウト
パスワード変更

介護調査 入力状態 イベントリテ

アンケート 主治医意見書

0. 基本情報

1. 病状に関する意見

2. 特別な医療

3. 心身の状態に関する意見

4. 生活習慣とサービスに関する意見

5. 特記すべき事項

前回の要介護認定における主治医意見書作成時点と比較して 少なくなった あまり変わらない 多くなった

明日を入力して送信ボタンを押してください。

送信 キャンセル

II. 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業(身体・知的等障害分野)）
分担研究報告書

心血管疾患患者の介護予防方策を明らかにするための大規模コホート研究
—心血管疾患進行抑制を目的とした大規模コホート研究：第二次東北慢性心不全登録研究—
分担研究者：下川 宏明（東北大学大学院循環器内科学分野 教授）

研究要旨 我が国では急速な高齢化と生活習慣の悪化によって、国民の医療・介護に対する要求が著明に増加している。平均寿命だけでなく日常生活活動に障害のない「健康寿命」を延ばすことが国民生活向上にとって必要である。一方で我が国の心血管疾患患者における要介護対象者の特徴・重症度の進展・予後についての知見は皆無である。本研究では、第二次東北慢性心不全登録研究（CHART-2 研究）に登録された 10,219 名の心血管疾患患者の特徴とその予後を調査研究した。高齢者の心血管疾患患者において心拍数が増加している患者は予後不良であり、さらに利尿薬を内服している場合は厳格な脈拍管理が必要であることが判明した。この研究結果のもと、介護予防方策を明らかにするために研究を推進する。

A. 研究目的

我が国は人口構成の高齢化が極めて速い速度で進行しており心血管疾患やがんなどの生活習慣病が増加している。要支援・要介護認定者は右肩上がりに増加し 2009 年に 475 万人に達した。高齢者が生活機能に障害なく高い日常生活活動を維持して生きられる期間を示す「健康寿命」を延長することは日本の社会を活性化する上で極めて重要である。本研究では高齢化によって増加した心血管疾患患者における要支援・要介護の現況とその進展や予後を調査して心血管疾患患者における介護予防戦略の提言を行うことを目的とする。

B. 研究方法

第二次東北慢性心不全登録研究 (CHART-2)

Stage-B/Stage-C/Stage-D の症例に加え全ての有意な冠動脈疾患症例を東北地区 24 機関病院で連続登録し最低 3 年間にわたって臨床パラメータとイベントを前向きに調査する。2006 年 10 月に開始し、2010 年 3 月末日までに 10,219 名の登録が得られた。

研究参加者には十分な説明の上で文書によって同意書を取得する。研究途中での同意撤回は自由に行うことができ、参加しないことによって不利益を受けることはない。CHART-2 研究は ClinicalTrials.gov と UMIN 臨床

試験登録システムに登録されている。調査されたデータは個人情報除外した上で暗号化されて Web 上のデータ登録システムから登録される。システムへのアクセスは、パスワードで厳重に制限されている。

C. 研究結果

高齢者心不全患者における心拍数と利尿薬の関係

心拍数は慢性心不全の独立予後規定因子とされている。また、大規模臨床試験から安静時心拍数を低下させることにより心不全患者の予後が改善することが報告されている。利尿薬は塩分摂取が過剰な状態である高齢者においてよく用いられている一方で、血行動態に影響し心拍数を増加させる可能性がある。

本研究では CHART-2 研究に登録された洞調律の心不全症例 2,469 例を対象に心拍数と利尿剤の予後に対する影響を 4 群に分類し評価した。患者背景を図 1 に示す。利尿薬内服群は有意に高齢であり、また利尿薬内服群かつ高心拍数症例（心拍数 70 以上）は低心拍数症例と比較して高齢であった（図 1）。

	低心拍数 (70未満) 利尿薬(-)	高心拍数 (70以上) 利尿薬(-)	低心拍数 (70未満) 利尿薬(+)	高心拍数 (70以上) 利尿薬(+)	p value
N	620	639	530	680	
男性 (%)	74.3	70.0	68.5	62.9	<0.01
平均年齢 (歳)	66.9	66.5	69.0	67.1	0.004
収縮期血圧 (mmHg)	129.7	130.2	123.2	123.2	<0.01
心拍数 (bpm)	60.0	80.5	60.6	82.2	<0.01
Hemoglobin (g/dl)	13.5	13.4	13.0	13.0	<0.01
NYHA	1.8	1.8	2.0	2.0	<0.01
LVEF (%)	62.2	60.3	52.6	49.6	<0.01
BNP (pg/ml)	104.3	121.6	217.6	251.2	<0.01
eGFR (ml/min/1.73m ²)	68.4	66.4	57.0	59.1	<0.01

図1 患者背景(利尿薬内服と心拍数で4群に分類)

Kaplan-Meier 生存曲線を描くと利尿薬内服群は非内服群と比較して予後は有意に不良であった。また、利尿薬内服群において高心拍数患者(心拍数70以上)は有意に予後不良と関連を認めた(図2)。

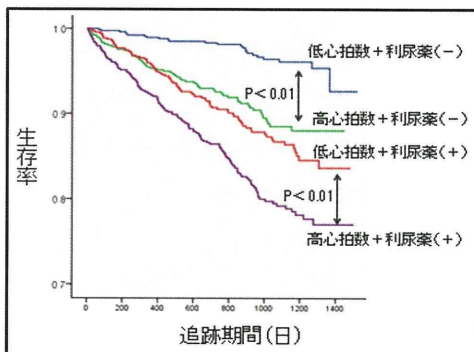


図2 利尿薬と心拍数で4群に分類した Kaplan-Meier 生存曲線

多変量 Cox 解析を行うと高齢であること、心拍数が高いこと、利尿薬を内服していることは予後と有意に関連し、ハザード比(p値)は高齢1.04(0.001)、心拍数1.01(0.001)、利尿薬1.53(0.007)であった(図3)。

	HR	p-value
年齢	1.043	0.001
男性	1.121	0.427
収縮期血圧	0.990	0.006
心拍数	1.013	0.001
貧血	1.358	0.034
癌の既往	1.632	0.002
LVEF	0.993	0.106
BNP	1.001	0.001
estGFR	0.991	0.012
高血圧	0.837	0.230
糖尿病	1.082	0.602
高脂血症	0.830	0.196
高尿酸血症	1.235	0.150
虚血性心疾患	1.160	0.283
ACEi	1.177	0.265
ARB	1.013	0.936
β遮断薬	0.698	0.010
利尿薬	1.532	0.007

図3 多変量 Cox モデル

D. 考察

高齢者心不全患者において利尿薬使用を多く認め、予後増悪と関連を認めた。また、利尿薬内服患者において高心拍数症例の予後は不良であった。

E. 結論

高齢者心不全患者において利尿薬内服症例は厳格な脈拍管理が必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Miura M, Shimokawa H. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction: an interim analysis of the CHART 2 study. Eur J Heart Fail. 2012. 14: 367-576.
- Shiba N, Shimokawa H. Trend of Westernization of Etiology and Clinical Characteristics of Heart Failure Patients in Japan. Circ J 2011;75:823-833.

2. 学会発表

- Takada T, Shimokawa H. Importance of Heart Rate Control in Chronic Heart Failure Patients Receiving Diuretics- An Interim Analysis of the CHART-2 Study. 第76回日本循環器学会総会(福岡)2012年3月1日
- Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Albuminuria predicts the mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction independent of glomerular filtration rate -An interim analysis of the CHART-2 study- European Heart Journal 2011;32:18.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業(身体・知的等障害分野)）
分担研究報告書

心血管疾患患者の介護予防方策を明らかにするための大規模コホート研究

—左心系心疾患を有する患者に合併する肺高血圧症の臨床的重要性について—

分担研究者：福本 義弘（東北大学大学院循環器内科学 准教授）

研究要旨 左心系心疾患において、後毛細血管性肺高血圧症の合併はその予後不良因子である。本研究では左心系心疾患を有する安定慢性心不全患者に合併する後毛細血管性肺高血圧症、特に受動性と反応性後毛細血管性肺高血圧症の臨床的差異および生命予後に与える影響を検討することを目的とした。2676名の内、158名に後毛細血管性肺高血圧症（平均肺動脈圧 ≥ 25 mmHgかつ平均肺動脈楔入圧 > 15 mmHg）を認め、58名が反応性後毛細血管性肺高血圧症（肺血管抵抗 > 2.5 Wood 単位）、残り 100名が受動性後毛細血管性肺高血圧症（肺血管抵抗 ≤ 2.5 Wood 単位）であった。平均 2.6年のフォローアップ期間中、125名（18%）が死亡し、その内訳は、22名が反応性後毛細血管性肺高血圧症、24名が受動性後毛細血管性肺高血圧症であった。Kaplan-Meier 解析では反応性後毛細血管性肺高血圧症患者は、受動性後毛細血管性肺高血圧症患者あるいは後毛細血管性肺高血圧合併のない患者と比較して、有意に予後不良であった。従って、反応性後毛細血管性肺高血圧症は左心系心疾患による肺高血圧症の重要な治療標的になりうることが示唆された。

A. 研究目的

わが国では心血管疾患の有病率が増加している。左心系心疾患を有する安定慢性心不全患者に合併する後毛細血管性肺高血圧症、特に受動性と反応性後毛細血管性肺高血圧症の臨床的差異および生命予後に与える影響を検討した。

B. 研究方法

2000年1月から2010年12月に当院で右心カテーテルにて血行動態評価を行った1685例の内、左心系心疾患を有しNYHA \geq IIである安定慢性心不全患者676例を解析対象とし、カテーテル記録及び診療録から臨床的特徴、血行動態、生命予後について比較検討した。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施する。特に以下の倫理的配慮を行った。

(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われているか審査を受け承認を得た上で実施した。

(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や意義、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等を患者に説明し、文書で同意を得た。

(3) 匿名性：症例の登録は、当施設における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た。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確実に保護された。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と考えた。

C. 研究結果

676名の内、158名に後毛細血管性肺高血圧症（平均肺動脈圧 ≥ 25 mmHgかつ平均肺動脈楔入圧 > 15 mmHg）を認め、58名が反応性後毛細血管性肺高血圧症（肺血管抵抗 > 2.5 Wood 単位）、残り 100名が受動性後毛細血管性肺高血圧症（肺血管抵抗 ≤ 2.5 Wood 単位）であった。単変量ロジスティック回帰では、4つの因子が反応性後毛細血管性肺高血圧症と関連したが、多変量解析では女性（オッズ比

2.12, 95%信頼区間 1.05-4.30, P=0.03)が唯一の独立した規定因子であった。平均 2.6 年のフォローアップ期間中、125 名 (18%) が死亡し、その内訳は、22 名が反応性後毛細管性肺高血圧症、24 名が受動性後毛細管性肺高血圧症であった。多変量 COX 比例ハザードモデルでは肺血管抵抗の上昇が死亡の独立した予後規定因子であった(ハザード比 1.18, 95%信頼区間 1.03-1.35, P=0.02)。

Kaplan-Meier 解析では反応性後毛細管性肺高血圧症患者は、受動性後毛細管性肺高血圧症患者あるいは後毛細管性肺高血圧症合併のない患者と比較して、有意に予後不良であった。また反応性後毛細管性肺高血圧症の存在は、虚血性心疾患の有無や左室駆出率によらず、有意な予後不良因子であった。

D. 考察

本研究の新知見を要約すると以下の 3 点である。

i) 女性は反応性後毛細管性肺高血圧症の唯一の独立した規定因子であった

ii) 反応性後毛細管性肺高血圧症群の予後は非肺高血圧症群、受動性後毛細管性肺高血圧症群と比較して予後不良であった

iii) PVR の上昇は NYHA \geq 2 以上の左心系心疾患による安定慢性心不全患者の独立した予後規定因子であった

エストロゲンを含め、後毛細管性肺高血圧症、特に受動性後毛細管性肺高血圧症と反応性後毛細管性肺高血圧症の発症メカニズムに関するさらなる研究が必要である。その際、左心機能のみならず、右心機能の評価も重要であり、これからの前向き観察研究により後毛細管性肺高血圧症の種類の発症頻度、新たなリスク因子(女性ホルモン値、閉経の有無など)の同定が可能であると考えられる。更に慢性心不全の予後規定因子である後毛細管性肺高血圧症に対する介入研究が挙げられる。

E. 結論

これらの結果から、反応性後毛細管性肺高血圧症は女性に多く、左心系心疾患による肺高血圧症の重要な独立した予後予測因子であることが示された。従って、反応性後毛細管性肺高血圧症は左心系心疾患による肺高血圧症の重要な治療標的になりうることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, Nakayama M, Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. *Circ J*. 2011;75:2605-13.

2. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura Y, Tatebe S, Nochioka K, Aoki T, Do E Z, Shimokawa H. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*. 2011;75:2668-74.

2. 学会発表

1. Saori Yamamoto, Yoshihiro Fukumoto, Koichiro Sugimura, Kimio Satoh, Yutaka Miura, Shunsuke Tatebe, Makoto Nakano, Minako Oikawa, Tomonori Ishii, Hiroaki Shimokawa: Intensive Immunosuppressive Therapy Improves Pulmonary Hemodynamics and Prognosis in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. ESC Congress 2011, Paris, Aug 28, 2011

2. Koichiro Sugimura, Yoshihiro Fukumoto, Kimio Satoh, Yutaka Miura, Shunsuke Tatebe, Saori Yamamoto, Hiroaki Shimokawa: Marked effectiveness of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ESC Congress 2011, Paris, Aug 29, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

心血管疾患患者の介護予防方策を明らかにするための大規模コホート研究

—軽症慢性心不全（ステージB）における栄養状態の及ぼす影響—

分担研究者：高橋 潤（東北大学大学院循環器内科学分野 助教）

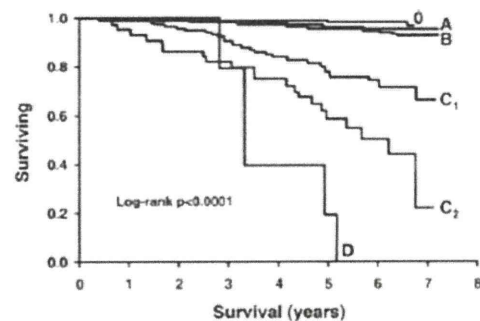
研究要旨 慢性心不全、特に重症収縮不全例における栄養不良状態は心臓悪液質として強力な予後規定因子として知られている。しかしながら軽症心不全（ステージB）における栄養状態の及ぼす影響はこれまで報告されていない。我々は独自のデータベースによる観察研究（CHART2研究）に登録された軽症慢性心不全例のCONUTスコアによる栄養状態評価を行い、栄養状態が軽症慢性心不全の予後に及ぼす影響を検討した。その結果、軽症慢性心不全においても栄養不良状態は全死亡の独立規定因子であることが示され、慢性心不全は軽症の段階から栄養状態に留意し改善することが重要である可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性心不全は進行し増悪する疾患であり、米国心臓病学会のガイドラインでは4つのステージに分類されている。すなわち、高血圧・糖尿病・メタボリックシンドロームのような心血管疾患発症のリスクを有している状態をステージA、心筋梗塞や無症候性弁膜症などの器質的な異常があり、近い将来心不全を発症する可能性の高い状態をステージB、すでに心不全を発症した状態をステージC、安静時でも症状があり通常の治療に反応しない状態をステージDとしている。実臨床の現場におけるステージB/C/Dの患者の頻度はそれぞれ、53.7%、45.4%、0.9%とステージBが最も多いとされ、さらにステージBからステージCに移行すると予後が5倍以上悪化すると報告されている（図1）。このため、これまでステージC/Dに対する内科的/外科的治療が中心であった心不全診療は、今後ステージA/Bの段階から生涯にわたるリスク管理を通して心不全発症を予防することが最も重要であると考えられる。

今回、我々独自の慢性心不全観察研究（CHART2研究）データベースに登録されたステージB症例の栄養状態を評価し予後に及ぼす影響を検討した。

ステージ分類に基づく慢性心不全の予後



Circulation 2007; 115:1563-1570

図1：ステージ分類に基づく慢性心不全の予後

B. 研究方法

東北地区の基幹病院 24 施設と共同で施行している心不全患者の前向きコホート研究：第二次東北慢性心不全登録研究(CHART2, N=10,219)に登録されたステージ B 心不全症例 4051 例の栄養状態を血清アルブミン、総コレステロール、リンパ球数によりスコア化 (CONUT スコア: 図 2)

	Undernutrition Degree			
	Normal	Light	Moderate	Severe
Serum Albumin (g/dl)	3.5 - 4.5	3.0 - 3.49	2.5 - 2.9	< 2.5
Score	0	2	4	6
Total Lymphocytes (/μl)	> 1600	1200 - 1600	800 - 1199	< 800
Score	0	1	2	3
Total Cholesterol (mg/dl)	> 180	140 - 180	100 - 139	< 100
Score	0	0	2	3
Screening Total Score	0 - 1	2 - 4	5 - 8	9 - 12

Ignacio de Ulbarri J. et al
 Nutr Hosp 2005;20:38-45

図2：CONUT スコア

し、栄養状態が正常な A 群 (n=2508)、軽度不良な B 群 (n=1429)、不良な C 群 (n=114) の 3 群に分けて予後を検討した。

(倫理面への配慮) 調査されたデータは個人情報を除いた上で暗号化されて Web 上のデータ登録システムからサーバーコンピュータのハードディスクに保存されており、特定化は不能である。

C. 研究結果

ステージ B 慢性心不全 4051 症例を栄養状態が正常な A 群 (n=2508, CONUT スコア 0,1)、軽度不良な B 群 (n=1429, CONUT スコア 2-4)、不良な C 群 (n=114, CONUT スコア 5 以上) に分けて平均 2.4 年追跡したところ、A 群、B 群と比較して C 群の予後が有意に悪かった(図 2)。また心不全の増悪に伴う入院も C 群で有意に多かった。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では CONUT スコア 5 以上の栄養状態不良は全死亡の独立規定因子であり、栄養不良群の正常群に対する全死亡のハザード比は 4.2(95%CI:2.64-6.68)であった。

Kaplan-Meier Survival Curves

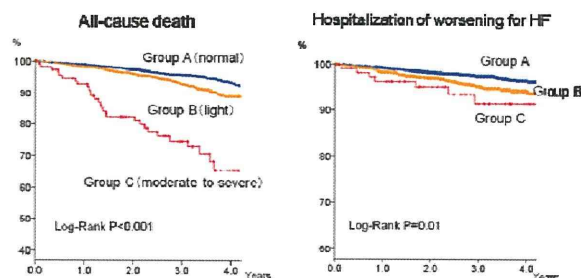


図 3：栄養状態ごとの全死亡回避率

	HR	95% CI	P
Male sex	0.65	0.45 - 0.94	0.02
Age	1.06	1.04 - 1.07	<0.001
History of smoking	1.43	1.06 - 1.93	0.02
History of cancer	2.21	1.65 - 2.96	<0.001
History of CAD	0.80	0.61 - 1.05	0.11
CONUTS 2 - 4 (light)	1.26	0.95 - 1.68	0.11
CONUTS score ≥5 (moderate to severe)	4.20	2.64 - 6.68	<0.001
Cre	1.13	1.02 - 1.25	0.02
LVEF	0.98	0.97 - 0.99	0.001
Anemia	2.01	1.46 - 2.75	<0.001

図 4：全死亡の予測因子 (COX 比例ハザードモデル解析)

D. 考察

重症収縮不全例において栄養不良状態(心臓悪液質)として強力な負の予後規定因子として知られているが、軽症

心不全における栄養状態の及ぼす影響はこれまで報告されていなかった。心筋梗塞や無症候性弁膜症などの器質的な異常があり、近い将来心不全を発症する可能性の高い状態をステージ B の症例は我々のコホートでも 50%以上を占め、人口の高齢化や心不全の原因として虚血性心疾患が占める割合の増加に伴い、今後さらに増加してくるものと考えられる。今回の検討で軽症であるステージ B 慢性心不全症例でも、栄養状態の低下した群は有意に予後が悪く、心不全増悪に伴う入院も多いことが示された。心不全入院をしてしまうとステージ C に分類されることになり、ステージ B よりも約 5 倍死亡率が高くなる。このためステージ B からステージ C に進めない治療戦略が必要になるわけだが、ステージ B 症例のうち CONUT スコア 5 以上の栄養状態不良群に対して栄養指導や経口栄養補助食品投与といった積極的に栄養状態を改善するための介入を行うことは十分可能と考えられる。ステージ B 慢性心不全症例の栄養状態改善が予後の改善につながるかは今後の検討課題としていきたい。

E. 結論

ステージ B 慢性心不全症例において栄養不良状態は全死亡の独立規定因子であることが示され、栄養状態の改善は軽症(ステージ B)慢性心不全治療の新たなターゲットとなる可能性が示唆される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

Nochioka K, Shiba N, Takahashi J, et al. Controlling Nutritional Status Score (CONUTS) is a Useful Prognostic Marker in Stage B Heart Failure Patients; Interim Analysis of the CHART-2 Study The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society March 17, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表