

201224010A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 柴 信行

平成 25（2013）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
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 .....	11
「第二次東北慢性心不全登録研究」	
下川宏明（東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学）	
2 . 東日本大震災による急性心不全の増加 .....	16
福本義弘（東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学）	
3 . 虚血性慢性心不全における冠動脈血行再建術の予後に及ぼす影響 .....	18
高橋 潤（東北大学病院 循環器内科）	
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, Sakata Y, Nochioka K, Takahashi J, Takada T, Miyata S, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of blood urea nitrogen changes during hospitalization in patients with acute heart failure syndrome. *Circ J.* in press 2013

宮下光令、柴 信行、下川宏明. 末期心不全の緩和ケアを考える *Heart* 2(5);501-11, 2012

後岡広太郎、三浦正暢、柴 信行、高田剛史、宮田 敏、高橋 潤、福本義弘、坂田泰彦、下川宏明. CHART-2 研究—日本人の心血管病診療エビデンス構築のための 10219 例の前向き登録観察研究— *日本内科学会雑誌* 101;1715-1719, 2012

柴 信行、下川宏明. 心不全の実態（疫学）を知る. 服部隆一編 心不全をマスターする 12-24, 文光堂, 2013 年

# I . 総括研究報告

## I. 総括研究報告

### 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)） 総括研究報告書

#### 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

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で、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、平成 23 年度の調査では介護予防が必要である心血管疾患患者は予後不良であることを示した。今年度の調査では介護予防必要度の変化や新規に介護予防を必要とする予測因子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 東北大学大学院医学系研究科 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、心血管疾患が重症な傾向を認め、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調査を行い、心血管疾患における介護予防必要症例は予後不良であることを示した。最終年度の本年は介護予防必要度の経年的変化、並びに新規に介護予防が必要となる予測因子について検討した。

#### 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 年度から 24 年度の 3 年間介護予防に関するアンケート調査を行った。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)。データは個人情報を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

アンケートの回答率は平成 22 年度 73.0%、平成 23 年度 64.9%、平成 24 年度 59.7%であった(図 1)。そのうち 3 年間全ての年度回答した症例は 3,757 名であった。

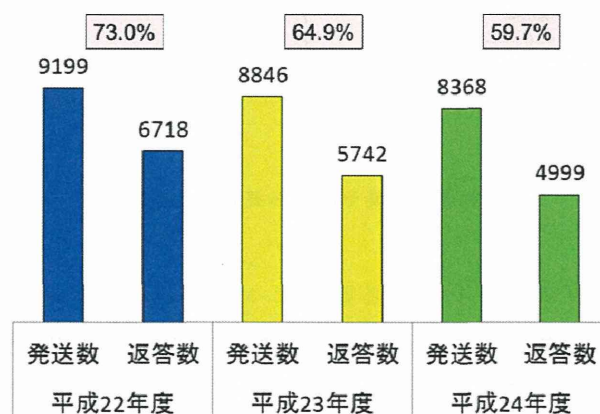


図 1 アンケートの実施状況

アンケート結果から 1,857 名(49.4%)は 3 年間介護予防不

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。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。

## E. 結論

心血管疾患における介護予防必要例は経年的に増加し、なかでも高齢、女性、心血管疾患が重症な症例は介護予防が必要な高リスクであった。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shiba N, Shimokawa H. Prospective care of heart failure in Japan: Lessons from CHART Studies. EPMA. 2012;2:425-438.

2. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takada T, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 Investigators. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction –An interim analysis of the CHART-2 Study-. Eur J Heart Fail. 2012;14:367-376.

3. Nochioka K, Tanaka S, Miura M, Zhulanqigige do E, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Ezetimibe improves endothelial function and inhibits Rho-kinase activity associated with inhibition of cholesterol absorption in humans. Circ J. 2012;76(8):2023-30.

4. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takahashi J, Takada T, Miyata S, Hiramoto T, Inoue KI, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic Impact of Blood Urea Nitrogen Changes During Hospitalization in Patients With Acute Heart Failure Syndrome. Circ J.

2013 Feb 7. [Epub ahead of print]

5. 後岡広太郎、柴 信行、下川宏明. 疫学：慢性心不全患者は爆発的に増加している. 循環器科. 2011;70:3-7.

6. 柴 信行、下川宏明：脳・心・腎連関を断つ降圧薬療法：心不全. MEDICINAL. 2012;2:44-53.

7. 後岡広太郎、下川宏明. 心不全. Clinical Study. 2012;33:33-40.

8. 後岡広太郎、三浦正暢、柴 信行、高田剛史、宮田 敏、高橋 潤、福本義弘、坂田泰彦、下川宏明. CHART-2 研究—日本人の心血管病診療エビデンス構築のための 10219 例の前向き登録観察研究—. 日本内科学会誌. 2012;101:1715-1719.

### 2. 学会発表

1. 三浦正暢、柴信行、高田剛史、後岡広太郎、高橋潤、宮田敏、坂田泰彦、下川宏明. シンポジウム：心不全における尿試験紙法によるアルブミン尿推定の意義. 第 60 回日本心臓病学会学術集会（金沢） 9 月 14 日

2. Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Symposium: Clinical presentation of heart failure in the elderly: Insight from the CHART-2 Study-. 第 16 回日本心不全学会学術集会（仙台） 2012 年 11 月 30 日

3. Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Symposium: Etiology of hypertensive heart failure: Insight from the CHART-2 Study. 第 16 回日本心不全学会学術集会（仙台） 2012 年 11 月 30 日

4. 高田剛史、柴 信行、後岡広太郎、三浦正暢、菅谷麻由美、高橋 潤、下川宏明. 慢性心不全の予後に性差が及ぼす影響. 第 5 回日本性差医学・医療学会学術集会（仙台） 2012 年 2 月 4 日

5. 三浦正暢、柴 信行、高橋 潤、後岡広太郎、高田剛史、菅谷麻由美、下川宏明. 心血管疾患患者における介護予防必要度と性差に関する検討 —CHART-2 研究における知見— 第 5 回日本性差医学・医療学会学術集会 (東京) 2012 年 2 月 4 日
6. Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Prognostic impact of albuminuria combined with eGFR in HFpEF patients -an interim analysis of the CHART-2 study-. 第 76 回日本循環器学会学術集会 (福岡) 2012 年 3 月 16 日
7. Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Heart rate control is important even in heart failure patients with low blood pressure. 第 76 回日本循環器学会学術集会 (福岡) 2012 年 3 月 16 日
8. Nochioka K, Shiba N, Takahashi J, Miura M, Takada T, 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 回日本循環器学会学術集会 (福岡) 2012 年 3 月 16 日
9. Takada T, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Low systolic blood pressure is associated with poor prognosis of stage-b heart failure patients -a report from the CHART-2 study-. 第 76 回日本循環器学会学術集会 (福岡) 2012 年 3 月 16 日
10. Takada T, Shiba N, Takahashi J, 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 回日本循環器学会学術集会 (福岡) 2012 年 3 月 16 日
11. 三浦正暢、高田剛史、後岡広太郎、高橋 潤、柴 信行、下川宏明. 心血管疾患における癌の既往と予後に関する検討. 第 154 回日本循環器学会東北地方会 (盛岡) 2012 年 6 月 2 日
12. 高田剛史、柴 信行、高橋 潤、後岡広太郎、三浦正暢、菅谷麻由美、下川 宏明. 心血管疾患患者において二次予防事業対象者となる要因に関する検討. 第 18 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (大宮) 2012 年 7 月 14 日
13. 三浦正暢、柴 信行、高橋 潤、後岡広太郎、高田剛史、下川宏明. 心血管疾患患者における介護予防必要症例の特徴・予後の検討 —CHART-2 研究における知見—. 第 18 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (大宮) 2012 年 7 月 14 日
14. Nochioka K, Shiba N, Takahashi J, Miura M, Takada T, Shimokawa H. Nutritional status and prognosis of stage-B patients. European Society of Cardiology Congress 2012 (August 25-29, Munich, Germany)
15. Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Shimokawa H. Heart rate control is important event in heart failure patients -An interim analysis of the CHART-2 Study- European Society of Cardiology Congress 2012 (August 25-29, Munich, Germany)
16. Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada Y, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shimokawa H. Prognostic Impact of Blood Urea Nitrogen Increase during Admission in Patients with Acute Heart Failure Syndrome. European Society of Cardiology Congress 2012 (August 25-29, Munich, Germany)
17. 高田剛史、柴信行、坂田泰彦、高橋潤、後岡広太郎、三浦正暢、菅谷麻由美、下川宏明. 慢性心不全患者における高尿酸血症と RAA 系の関連についての考察. 第 60 回

日本心臓病学会学術集会（金沢）2012年9月14日

18. Miura M, Sakata Y, Nohicoka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Risk stratification with control status of systolic blood pressure and heart rate in patients with chronic heart failure -an interim analysis of the CHART-2 study-. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 3-7, 2012, Los Angeles, USA)

19. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nohicoka K, Miura M, Shimokawa H. Increased heart rate as a significant prognostic factor in patients with heart failure with preserved ejection fraction -a report from the CHART-2 study. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 3-7, 2012, Los Angeles, USA)

20. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nohicoka K, Miura M, Shimokawa H. Factors influencing the development of De novo heart failure in stage-b asymptomatic patients -a report from the CHART-2 study-. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 3-7, 2012, Los Angeles, USA)

21. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura Y, Shimokawa H. Prognostic impact of increased heart rate on heart failure with preserved ejection fraction. (YIA 臨床部門最優秀賞受賞) 第16回日本心不全学会学術集会（仙台）2012年11月30日

22. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Etiology and predictive factors of de novo heart failure in Stage-B asymptomatic patients -Insight from the CHART-2 Study-. 第16回日本心不全学会学術集会（仙台）2012年11月30日

23. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura Y, Takada T, Takahashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Post-traumatic stress disorder after the Fukushima Daiichi nuclear plant disaster in patients with cardiovascular diseases -The CHART-2 Study-. 第16回日本心不全学会学術集会（仙台）2012年11月30日

24. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miura M, Takada T, Fukumoto Y, Miyata S, Shimokawa H. Prevalence of post-traumatic stress disorder after the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular diseases -The CHART-2 Study-. 第16回日本心不全学会学術集会（仙台）2012年11月30日

25. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Stratification of the mortality risk according to heart rate and systolic blood pressure in heart failure patients. 第16回日本心不全学会学術集会（仙台）2012年11月30日

26. 三原広美、菅谷麻由美、坂田泰彦、宮田敏、後岡広太郎、三浦正暢、高田剛史、高橋潤、下川宏明. 東北大学病院における CHART-2 追跡調査の取り組み. 第16回日本心不全学会学術集会（仙台）2012年11月30日

27. 三浦正暢、坂田泰彦、後岡広太郎、高田剛史、高橋潤、平本哲也、井上寛一、田巻健治、下川宏明. 急性心不全入院中の BUN 増加は長期予後を予測する. 第155回日本循環器学会東北地方会（仙台）2012年12月8日

28. 後岡広太郎、坂田泰彦、宮田敏、高橋潤、三浦正暢、高田剛史、福本義弘、下川宏明. 東日本大震災による外傷後ストレス障害の心血管病患者における性差 -CHART-2 研究コホートにおける知見 -. 第6回日本性差医学・医療学会学術集会（仙台）2013年2月4日

29. 三浦正暢、坂田泰彦、高橋潤、後岡広太郎、高田剛史、宮田敏、柴信行、下川宏明. 心血管病患者における介護予防必要度と介護予防が必要となる予測因子の検討 -

- CHART-2 研究における知見一。(最優秀演題賞受賞) 第 6 回日本性差医学・医療学会学術集会(仙台) 2013 年 2 月 4 日
30. 高田剛史、坂田泰彦、宮田敏、高橋 潤、後岡広太郎、三浦正暢、但木壮一郎、下川宏明. 左室収縮能の保たれた慢性心不全患者における心拍数の予後に与える影響とそれに関連する因子の検討 一性差の観点も含めて一. 第 6 回日本性差医学・医療学会学術集会(仙台) 2013 年 2 月 4 日
31. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Takahashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Psychological Impact of the Fukushima Daiichi Nuclear Accident in Patients with Cardiovascular Diseases -An Interim Analysis from the CHART-2 Study. 第 77 回日本循環器学会学術集会(横浜) 2013 年 3 月 15 日
32. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Takahashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Psychological Impact of the Great East Japan Earthquake Disaster in Patients with Cardiovascular Diseases: A Report from the CHART-2 Study. 第 77 回日本循環器学会学術集会(横浜) 2013 年 3 月 15 日
33. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Stratification of Mortality Risk According to Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Heart Failure Patients -A Report from the CHART-2 Study-. 第 77 回日本循環器学会学術集会(横浜) 2013 年 3 月 15 日
34. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Emerging Healthcare Issues in the Management of Chronic Heart Failure in Japan -An Interim Analysis of the CHART-2 Study- 第 77 回日本循環器学会学術集会(横浜) 2013 年 3 月 15 日
35. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Factors Influencing Development of De Novo Heart Failure from Stage-B Asymptomatic Status -A Report from the CHART-2 Study-. 第 77 回日本循環器学会学術集会(横浜) 2013 年 3 月 15 日
36. Miura M, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miyata S, Takahashi J, Hiramoto H, Inoue K, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Plenary Session: Prognostic Impact of Blood Urea Nitrogen Increase during Hospitalization in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. 第 77 回日本循環器学会学術集会(横浜) 2013 年 3 月 15 日
37. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Late Breaking Cohort Studies: Different Prognostic Effects of Elevated Baseline Heart Rate in Patients with Heart Failure with Reduced vs. Preserved Ejection Fraction -A Report from the CHART-2 Study-. 第 77 回日本循環器学会学術集会(横浜) 2013 年 3 月 15 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。



## II. 分担研究報告

## 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

一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－  
研究分担者：下川 宏明（東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学 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。収縮能の保たれた心不全においてスタチン使用は予後良好と関連を認めた。これらの研究結果のもと、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

##### 収縮能の保持された心不全患者におけるスタチンと予後の関係

収縮能の保持された心不全患者の予後は収縮能が低下した心不全患者と同程度に不良であることが近年明らかになっている。収縮能が保持された心不全患者の特徴としては、高齢・女性の頻度が高いことが知られている。

スタチンは HMG-CoA 還元酵素の働きを阻害することにより血液中のコレステロール値を低下させる作用を持ち、脂質異常症を合併した心血管疾患患者に必須の薬物である。またスタチンには抗炎症反応や抗酸化ストレス作用など心血管疾患に対して LDL コレステロール低下作用を越えた保護的な多面的作用があると報告されているが、収縮能の保持された心不全患者におけるスタチンの内服と予後との関連は未だ十分検討されていない。

本研究では CHART-2 研究に登録された収縮能が保持され

た stage C, D の心不全症例(N=3, 057)を対象にスタチンの予後に対する影響を傾向スコア分析を用いて評価した。傾向スコア分析とは観察研究結果に影響する交絡因子の影響を調整する方法である。傾向スコアマッチング前の患者背景を図1に示す。

	スタチン内服有 N=1920	スタチン内服無 N=1137	P値
年齢 - years	69.7 ± 12.9	69 ± 11.1	0.087
男性 -n (%)	1223 (63.7%)	765 (67.3%)	0.045
収縮期血圧 -mmHg	127.3 ± 19	130.5 ± 17.7	<0.01
心拍数 -拍/分	72.4 ± 15.2	71 ± 13.7	0.011
NYHA分類 -n (%)			<0.001
I	459 (23.9%)	351 (30.9%)	
II	1254 (65.3%)	701 (61.7%)	
III	193 (10.1%)	81 (7.1%)	
IV	14 (0.7%)	4 (0.4%)	
心不全入院歴 -n (%)	968 (50.5%)	477 (42%)	<0.001
高血圧 -n (%)	1476 (76.9%)	970 (85.3%)	<0.001
糖尿病 -n (%)	400 (20.8%)	384 (33.8%)	<0.001
癌の既往 -n (%)	257 (13.4%)	116 (10.2%)	<0.001
心筋梗塞の既往 -n (%)	353 (18.4%)	561 (49.3%)	<0.001
B遮断薬 -n (%)	749 (39%)	518 (45.6%)	<0.001
ACE阻害薬 -n (%)	1277 (66.5%)	835 (73.4%)	<0.001
Ca拮抗薬 -n (%)	802 (41.8%)	583 (51.3%)	<0.001
PCI施行歴 -n (%)	350 (18.2%)	607 (53.4%)	<0.001
CABG施行歴 -n (%)	109 (5.7%)	176 (15.5%)	<0.001

図1. 患者背景 (傾向スコアでマッチング前)

患者背景 22 因子で補正した傾向スコアをロジスティック回帰分析にて求め、1 対 1 の 313 ペア (N=626) を求めた。

	スタチン内服有 N=313	スタチン内服無 N=313	P値
年齢 - years	69.9 ± 11.8	69.4 ± 10.8	0.566
男性 -n (%)	221 (70.6%)	219 (70%)	0.93
収縮期血圧 -mmHg	128.2 ± 18.8	129.4 ± 16.5	0.436
心拍数 -拍/分	70 ± 13.4	70.1 ± 13.8	0.909
NYHA分類 -n (%)			0.563
I	87 (27.8%)	89 (28.4%)	
II	201 (64.2%)	206 (65.8%)	
III	25 (8%)	18 (5.8%)	
心不全入院歴 -n (%)	138 (44.1%)	139 (44.4%)	0.95
高血圧 -n (%)	257 (82.1%)	260 (83.1%)	0.833
糖尿病 -n (%)	88 (28.1%)	92 (29.4%)	0.791
癌の既往 -n (%)	41 (13.1%)	43 (13.7%)	0.907
心筋梗塞の既往 -n (%)	137 (43.8%)	134 (42.8%)	0.872
B遮断薬 -n (%)	133 (42.5%)	141 (45%)	0.573
ACE阻害薬 -n (%)	227 (72.5%)	229 (73.2%)	0.928
Ca拮抗薬 -n (%)	145 (46.3%)	150 (47.9%)	0.749
PCI施行歴 -n (%)	148 (47.3%)	130 (41.5%)	0.171
CABG施行歴 -n (%)	37 (11.8%)	48 (15.3%)	0.243

図2. 患者背景 (傾向スコアでマッチング後)

マッチングされた 313 ペアをスタチン内服の有無で分けた Kaplan-Meier 生存曲線を図3に示す。スタチン内服群は非内服群と比較して予後は良好であった。一方、心不全入院は両群に違いを認めなかった (図3)。

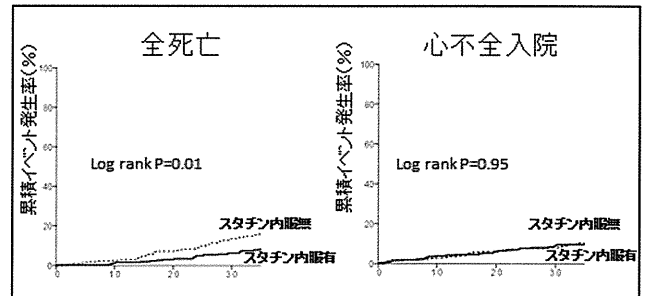


図3. Kaplan-Meier 生存曲線 (全死亡・心不全入院)

Cox 比例ハザードモデルではスタチン内服は全死亡と有意に関連があり、スタチン内服有りの全死亡に対するハザード比は 0.54 (95%信頼区間 0.33-0.87) であった。

#### D. 考察

収縮能が保持された心不全症例において、スタチン内服は予後良好因子であった。スタチンには血管内皮機能改善効果が報告されている。また動物モデルでは心筋保護作用が報告されているため、今回の解析結果はスタチンの血管・心筋への保護作用による可能性がある。今後更なる検討が必要と思われた。

#### E. 結論

CHART-2 研究に登録された収縮能が保持された心不全症例において、傾向スコア解析を用いた検討を行うとスタチン内服は予後良好因子であった。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shiba N, Shimokawa H. Prospective care of heart failure in Japan: Lessons from CHART Studies. EPMA. 2012;2:425-438.

2. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takada T, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 Investigators. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction -An interim analysis of the CHART-2 Study-. Eur J Heart Fail. 2012;14:367-376.

## 2. 学会発表

1. 三浦正暢、高田剛史、後岡広太郎、高橋 潤、柴 信行、下川宏明. 心血管疾患における癌の既往と予後に関する検討. 第154回日本循環器学会東北地方会(盛岡)2012年6月2日

2. 高田剛史、柴 信行、高橋 潤、後岡広太郎、三浦正暢、菅谷麻由美、下川 宏明. 心血管疾患患者において二次予防事業対象者となる要因に関する検討. 第18回日本心臓リハビリテーション学会学術集会(大宮)2012年7月14日

3. 三浦正暢、柴 信行、高橋 潤、後岡広太郎、高田剛史、下川宏明. 心血管疾患患者における介護予防必要症例の特徴・予後の検討 —CHART-2 研究における知見—. 第18回日本心臓リハビリテーション学会学術集会(大宮)2012年7月14日

4. Nochioka K, Shiba N, Takahashi J, Miura M, Takada T, Shimokawa H. Nutritional status and prognosis of stage-B patients. European Society of Cardiology Congress 2012 (August 25-29, Munich, Germany)

5. Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Shimokawa H. Heart rate control is important event in heart failure patients -An interim analysis of the CHART-2 Study- European Society of Cardiology Congress

2012 (August 25-29, Munich, Germany)

6. 高田剛史、柴信行、坂田泰彦、高橋潤、後岡広太郎、三浦正暢、菅谷麻由美、下川宏明. 慢性心不全患者における高尿酸血症とRAA系の関連についての考察. 第60回日本心臓病学会学術集会(金沢)2012年9月14日

7. Miura M, Sakata Y, Nohicoka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Risk stratification with control status of systolic blood pressure and heart rate in patients with chronic heart failure -an interim analysis of the CHART-2 study-. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 3-7, 2012, Los Angeles, USA)

8. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nohicoka K, Miura M, Shimokawa H. Increased heart rate as a significant prognostic factor in patients with heart failure with preserved ejection fraction -a report from the CHART-2 study. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 3-7, 2012, Los Angeles, USA)

9. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nohicoka K, Miura M, Shimokawa H. Factors influencing the development of De novo heart failure in stage-b asymptomatic patients -a report from the CHART-2 study-. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 3-7, 2012, Los Angeles, USA)

10. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura Y, Shimokawa H. Prognostic impact of increased heart rate on heart failure with preserved ejection fraction. (YIA 臨床部門最優秀賞受賞) 第16回日本心不全学会学術集会(仙台)2012年11月30日

11. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Etiology and predictive factors of de novo heart failure in Stage-B

- asymptomatic patients -Insight from the CHART-2 Study-. 第 16 回日本心不全学会学術集会 (仙台) 2012 年 11 月 30 日
12. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura Y, Takada T, Takahashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Post-traumatic stress disorder after the Fukushima Daiichi nuclear plant disaster in patients with cardiovascular diseases -The CHART-2 Study-. 第 16 回日本心不全学会学術集会 (仙台) 2012 年 11 月 30 日
13. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miura M, Takada T, Fukumoto Y, Miyata S, Shimokawa H. Prevalence of post-traumatic stress disorder after the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular diseases -The CHART-2 Study-. 第 16 回日本心不全学会学術集会 (仙台) 2012 年 11 月 30 日
14. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Stratification of the mortality risk according to heart rate and systolic blood pressure in heart failure patients. 第 16 回日本心不全学会学術集会 (仙台) 2012 年 11 月 30 日
15. 三原広美、菅谷麻由美、坂田泰彦、宮田 敏、後岡広太郎、三浦正暢、高田剛史、高橋 潤、下川宏明. 東北大学病院における CHART-2 追跡調査の取り組み. 第 16 回日本心不全学会学術集会 (仙台) 2012 年 11 月 30 日
16. 後岡広太郎、坂田泰彦、宮田敏、高橋潤、三浦正暢、高田剛史、福本義弘、下川宏明. 東日本大震災による外傷後ストレス障害の心血管病患者における性差 -CHART-2 研究コホートにおける知見 一-. 第 6 回日本性差医学・医療学会学術集会 (仙台) 2013 年 2 月 4 日
17. 三浦正暢、坂田泰彦、高橋 潤、後岡広太郎、高田剛史、宮田敏、柴信行、下川宏明. 心血管病患者における介護予防必要度と介護予防が必要となる予測因子の検討 -CHART-2 研究における知見一-. (最優秀演題賞受賞) 第 6 回日本性差医学・医療学会学術集会 (仙台) 2013 年 2 月 4 日
18. 高田剛史、坂田泰彦、宮田敏、高橋 潤、後岡広太郎、三浦正暢、但木壮一郎、下川宏明. 左室収縮能の保たれた慢性心不全患者における心拍数の予後に与える影響とそれに関連する因子の検討 一性差の観点も含めて一. 第 6 回日本性差医学・医療学会学術集会 (仙台) 2013 年 2 月 4 日
19. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Takahashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Psychological Impact of the Fukushima Daiichi Nuclear Accident in Patients with Cardiovascular Diseases -An Interim Analysis from the CHART-2 Study. 第 77 回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013 年 3 月 15 日
20. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Takahashi J, Fukumoto Y, Shimokawa H. Psychological Impact of the Great East Japan Earthquake Disaster in Patients with Cardiovascular Diseases; A Report from the CHART-2 Study. 第 77 回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013 年 3 月 15 日
21. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Stratification of Mortality Risk According to Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Heart Failure Patients -A Report from the CHART-2 Study-. 第 77 回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013 年 3 月 15 日
22. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Emerging Healthcare Issues in the Management of Chronic Heart Failure in Japan -An Interim Analysis of the CHART-2 Study- 第 77 回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013 年 3 月 15 日
23. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Factors Influencing

Development of De Novo Heart Failure from Stage-B  
Asymptomatic Status -A Report from the CHART-2 Study~

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

—東日本大震災による急性心不全の増加—

研究分担者：福本 義弘（東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学 准教授）

**研究要旨** 2011年3月11日の大震災後、様々な心疾患が増加したが、過去の震災において心不全が増加したという報告はない。今回、我々は心不全が本震災後に増加した否かを検討した。震災後4ヶ月間（3月11日から7月10日まで）と震災前3年間の同時期に救急搬送された心疾患の特徴を後向きに検討した。2008年、2009年、2010年、2011年の心不全患者数に比し、2011年の心不全患者は有意に増加していた。震災後心不全の増加は、震災による環境および食事・ストレスの変化が影響を及ぼしている可能性があると考えられた。

A. 研究目的

心不全は、あらゆる心臓病の末期像であり、急性心不全では肺水腫や呼吸困難を生じ、入院加療を要する。いったん心不全を起こしてしまうと、その後の5年生存率が50～60%と非常に悪い状態に陥るため、悪性疾患と言って過言ではない。

2011年3月11日に発生した東日本大震災は、宮城県沖を震源とし、日本で生じた地震では最大級のマグニチュード9.0を記録した。これにより東北地方を中心とした東日本は多甚大な被害を受け、特に太平洋沿岸地域では津波による被害が著しく、壊滅的な打撃を受けた。震災後の最も多いときで45万人を超える方が避難所での生活を余儀なくされ、長期間にわたって、避難所生活を要した。これら生活環境の変化、睡眠障害等による精神的・肉体的ストレスが、様々な疾患の発症要因となったと考えられる（図1）。これまで、大震災に伴い様々な疾患が増加することが報告されているが、今回我々は、東日本大震災により心血管病がどのように増加したか、検討した。

B. 研究方法

2008～2011年、宮城県内全消防署において、救急搬送患者のデータを解析対象とし、心血管疾患を中心に、年次別での疾患搬送件数を比較検討した。

（倫理面への配慮）

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・実施するが、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られないこと、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

2008-2011年の1月～6月の救急搬送件数124,152件を

検討した。東日本大震災前の3年間（2008～2010年）の同時期に比し、2011年3月11日の震災後、心不全、急性冠症候群、脳卒中、心肺停止、肺炎が急増していることが明らかになった。

2011年までの震災と心血管病の関連を調査した研究では、心不全の増加は明らかにされていなかったが、今回の東日本大震災で初めて、心不全の増加が報告された。心不全は、発災の週から有意に増加し、その増加は約6週間にわたって持続した。これは震災のストレスにより交感神経が活性化され、血圧の上昇や不整脈が増加し、薬剤の欠乏、保存食による塩分摂取の増加も高血圧や心不全増悪の一因になっている可能性がある。また、発災時は3月にもかかわらず降雪を伴う低温環境であった。さらに、震災では心不全増悪因子の一つである肺炎などの感染症の増加も報告されており、これらの様々な因子が相互的に作用して心不全の発症及び増悪が増えたと考えられる。

#### D. 考察

心不全の発症様式は大きく分けて2つある。1つは、突発する呼吸困難で発症するタイプ、もう1つは浮腫などを伴って徐々に症状が進行するタイプである。前者は、呼吸困難で急激に発症し、起座呼吸の状態を呈する。この場合、浮腫は認めないことがある。身体所見では、低酸素血症、胸部聴診で喘鳴を聴取する。また、このタイプの心不全は多くの場合、高血圧を呈する。胸部レントゲン写真では、胸水よりも肺水腫が主体である。後者の場合は、数日～数週間かけて症状が進行する。浮腫や呼吸困難感を主訴に来院し、胸部レントゲンで、肺うっ血を認める。

災害による環境の変化、ストレス、睡眠障害により、交感神経が活性化され、末梢血管の収縮や心拍出量の増大を生じ、直接的に血圧の上昇に寄与する。また、近年交感神経の活性化が、食塩感受性を亢進させることが明らかになっている。食塩感受性が亢進すると、同量の食塩を取っていたとしても血圧が上昇しやすくなり、カップ麺などの保存食は塩分を多く含んでいることが多いため、これらの保存食の摂取が血圧上昇に関与している可能性がある。

また、今回肺炎も増加したが、これは心不全の増悪因子となり得る。他の震災と同様に、東日本大震災でも、震災直後から肺炎が増加し、この増加は震災から8週間にわたって継続した。東日本大震災では、津波による被害が特に多かったことが特徴で、津波による溺水が原因とされる肺炎も発症している。また、避難所の様な集団生活も感染症増加の一因になったと思われる。

#### E. 結論

東日本大震災では、これまで報告のなかった心不全が激増した。可能な限り、循環器疾患の発生を予防するのが我々の責務であると考えるが、大震災では交通インフラが破壊され、医薬品の物流が途絶える可能性が高い。そのような場合に備え、普段より処方薬のストックや、物流のバックアップ体制を充実させておくべきである。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, Sakata Y, Ito K, Takahashi J, Miyata S, Tsuji I, Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. Eur Heart J. 2012 Nov;33(22):2796-803

##### 2. 学会発表

第18回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会、埼玉（大宮ソニックシティ）平成24年7月15日

パネルディスカッション4

東日本大震災から1年半経過した被災地心リハ施設の現状と問題点

福本義弘（東北大学病院 循環器内科）

#### 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

—虚血性慢性心不全における冠動脈血行再建術の予後に及ぼす影響—

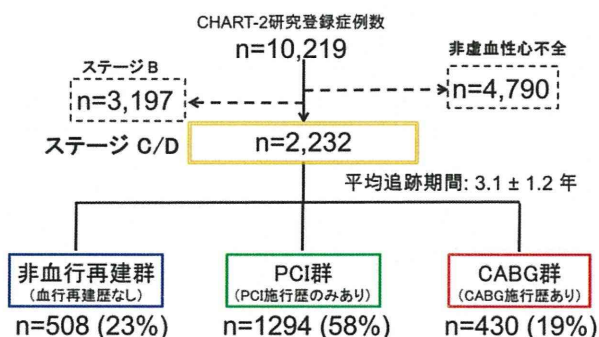
分担研究者：高橋 潤（東北大学病院 循環器内科）

**研究要旨** 数々の薬物治療の有効性が実証されてきた一方で、虚血性慢性心不全症例における冠動脈インターベンション（PCI）や冠動脈バイパス術（CABG）による血行再建術の効果に関する確立したエビデンスは未だ存在しない。本研究では 10,000 例を越える慢性心不全コホート CHART-2 登録研究のデータベースを用いて病状の安定しているステージ C/D の虚血性慢性心不全症例（ $n=2,232$ 、 $73 \pm 11$ [SD]歳、男/女 1,749/483）を対象として冠動脈血行再建術既往の有無が予後に及ぼす影響について検討した。

A. 研究目的

慢性心不全の強力な予後規定因子である糖尿病合併の有無は、多枝病変を有する安定狭心症患者の血行再建方法による予後の違いに大きな影響を及ぼすことが最近示された（NEJM 2012; 367:2375-84 図1）。しかしながら虚血性慢性心不全患者における血行再建の効果について確立したエビデンスは未だ無く、さらに糖尿病合併の有無によりどのような違いがあるのかも不明である。本研究では、虚血性慢性心不全症例において冠動脈血行再建術の既往が予後に及ぼす影響を糖尿病合併の有無を踏まえて検討した。

508 例、PCI 施行歴のみを有する PCI 群 1294 例、PCI 施行の有無によらず CABG 施行歴を有する CABG 群 430 例の 3 群に分けて予後を比較した（図2）。エンドポイントは全死亡（all cause death）とした。



FREEDAM試験

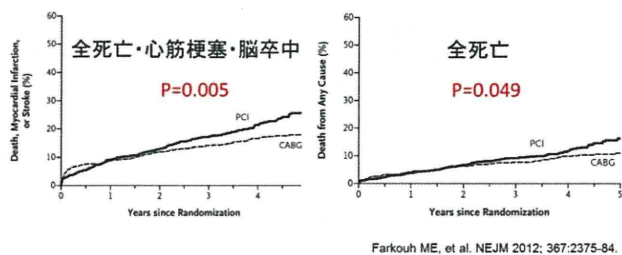


図1 糖尿病合併例における血行再建法による予後の違い

B. 研究方法

慢性心不全コホート CHART-2 登録研究のデータベースに登録された 10219 例から症状を有するステージ C、D の虚血性慢性心不全 2232 例を抽出し、エントリー時点で血行再建既往の有無と再建方法により、非血行再建群

図2 本研究のフローチャート

（倫理面への配慮）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サーバ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

症状を有する（ステージ C/D）虚血性慢性心不全症例 2,232 例のうち 80% の症例は冠動脈血行再建術の既往があり、その約 4 分の 1 の症例が CABG を受けていた。血行再建術により PCI 群（ $n=1294$ ）、CABG 群（ $n=430$ ）、非血行再建群（ $n=508$ ）の 3 群に分けて平均  $3.1 \pm 1.2$  年追跡したところ全死亡の発生は非血行再建群、CABG 群に比

較し PCI 群で有意に少なかった (Log-rank; PCI vs. CABG, P=0.02、PCI vs. 非血行再建, P<0.01) (図3)。COX 多変量解析で背景因子を補正しても PCI 施行歴は非血行再建と比較し良好な予後と相関していた (vs. 非血行再建 RR[95%CI] 0.70[0.53-0.92], P=0.01) (図4)。血行再建法選択において大きな影響を及ぼすと考えられる糖尿病合併の有無で対象を分けて解析すると、糖尿病の合併がないコホートでは PCI 施行歴の良好な予後との相関がより一層顕著であったが、糖尿病合併ありのコホートにおいては PCI 施行歴、CABG 施行歴ともに非血行再建に対する優位性は認められなかった。また 65 歳以上の高齢者、収縮能低下例でも PCI 施行歴の良好な予後との相関が顕著となる一方、非高齢者、収縮能保持例では PCI、CABG ともに非血行再建に対しての優位性が認められなかった。

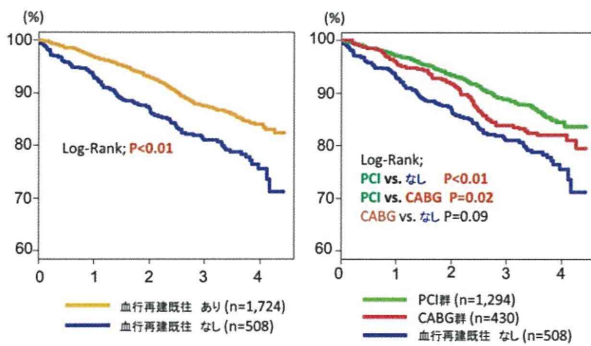


図3 累積生存率 (カプランマイヤー法)

Variables	HR (95% CI)	P-value
年齢	1.05 (1.04-1.07)	<0.01
男性	1.63 (1.20-2.22)	0.97
高血圧	0.92 (0.68-1.23)	0.59
糖尿病	0.95 (0.74-1.22)	0.68
高脂血症	0.86 (0.63-1.20)	0.37
Hb	0.90 (0.84-0.97)	<0.01
eGFR	0.99 (0.98-0.99)	<0.01
BNP	1.00 (1.00-1.00)	<0.01
LVEF	0.99 (0.98-1.00)	0.02
ACEI/ARB	1.01 (0.77-1.34)	0.93
Beta遮断薬	1.14 (0.89-1.45)	0.31
スタチン	0.82 (0.62-1.08)	0.16
血行再建歴 (vs. 血行再建なし)		
PCI	0.70 (0.53-0.92)	0.01
CABG	0.87 (0.62-1.21)	0.4

図4 全死亡の予測因子

## D. 考察

この数十年間、日本では急性心筋梗塞の発症数は増加しており、その一方で救急車利用や再灌流療法の普及により院内死亡率は男女ともに劇的に改善した (Takii T, et al. Circ J. 2010)。この結果、必然的に虚血性慢性心不全症例が著増することになった。2000年から2005年に我々が行った慢性心不全登録研究 CHART1 研究では、虚血性心疾患の占める割合は約 25%だったが、そのわずか 5 年後の 2006 年から行った CAHRT2 研究では 50%を越えており欧米の心不全コホートとほぼ同程度となっていた (Shiba N, et al. Circ J. 2011)。また日本人における虚血性心不全は非虚血性心不全に比べその予後が不良である (Shiba N, et al. Circ J 2005)。虚血性心疾患における血行再建術は PCI、CABG ともに進化しているが、虚血性心不全症例における有効性を客観的に示すエビデンスは存在しない。今回の検討では症候性虚血性慢性心不全症例においてはじめて血行再建の有効性が示されたといえる。特に PCI は多変量解析においても非血行再建群に比べ良好な予後との相関を示した。しかしながら糖尿病合併例、非高齢者、収縮能保持例 (EF>50%) では血行再建既の有効性が認められず、虚血性慢性心不全症例における血行再建の予後に及ぼす効果は患者背景と血行再建法により異なる可能性が示唆された。今後、慢性虚血性心不全症例における血行再建術の有効性を血行再建方法別、様々なサブグループ別にさらに検討を重ねていきたい。

## E. 結論

虚血性慢性心不全症例における血行再建の予後に及ぼす効果は患者背景と血行再建法により異なる可能性が示唆された

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

第 77 回日本循環器学会学術集会 (3 月 15~17 日、2013 年、横浜)

(SY01: Progress in Coronary Revascularization: CABG and PCI for Severe Coronary Artery Disease)

Takahashi J, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Takada T,

Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impact of coronary revascularization therapy in patients with ischemic heart failure. *Circ J.* 77(Suppl. D):I-90,2013.

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