I-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

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。高齢心不全患者において弁機能障害・心拍数増加は予後不良であることを明らかにし、甲状腺機能障害を合併した心血管疾患の特徴とその予後は不良であることが判明した。一方で高齢女性に多い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を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

結果 1）高齢者心血管疾患症例における弁機能障害の意義

2010 年 9 月末に初回の予後調査を施行。弁機能障害の有病率は年齢と共に増加し 75 歳以上では 6.9%に弁機能障害を認め、加齢に伴い女性の占める割合が上昇した（図 1）。

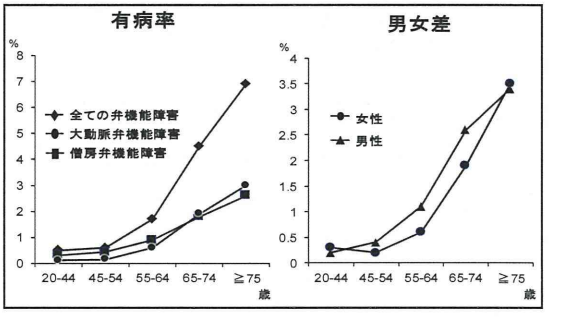


図 1. 弁機能障害の年齢別有病率と性差

多変量Cox比例ハザードモデルにおいて弁機能障害は予後と有意に関連し、ハザード比は 1.36（95%信頼区間 1.07-1.72）であった。この関連には性差が認められ、ハザード比が男性で 0.91(0.73-1.14)、女性で 1.80(1.23-2.64)と女性でのみ有意であった（図 2）。

Variables	HR (95% CI)		
	All	Female	Male
Valve Disease	1.36 (1.07-1.72)	1.80 (1.23-2.64)	0.91 (0.73-1.14)
Age (75 years over)	3.41 (2.82-4.11)	4.32 (2.84-6.56)	3.21 (2.60-3.98)
Male Sex	0.75 (0.61-0.92)		
EF (under 35%)	1.96 (1.50-2.54)	2.26 (1.26-4.04)	1.92 (1.43-2.58)
Hypertension	0.71 (0.58-0.86)	0.64 (0.43-0.94)	0.73 (0.58-0.93)
Diabetes Mellitus	1.11 (0.89-1.38)	1.51 (0.99-2.31)	1.01 (0.79-1.30)
IHD	0.90 (0.74-1.09)	0.80 (0.55-1.19)	0.91 (0.73-1.14)

HR;Hazard Ratio, EF;Ejection Fraction, IHD;Ischmic Heart Disease

図 2. 弁機能障害の年齢別有病率と性差

結果2) 甲状腺機能障害を合併した心不全症例の特徴と予後

甲状腺機能と心血管系には緊密な関係がある。我々は心不全症例において甲状腺機能障害を合併している症例の特徴とその予後を評価した。心不全の約 30%に甲状腺機能障害を合併していた。甲状腺機能正常群と比較して甲状腺機能障害群は有意に高齢であった(正常群：66 歳、障害群：70 歳 P<0.001)。 また、甲状腺機能障害群は高感度 CRP 値やBNP 値は高値であり甲状腺機能障害と心不全重症度との関連が示唆された（図 3)。

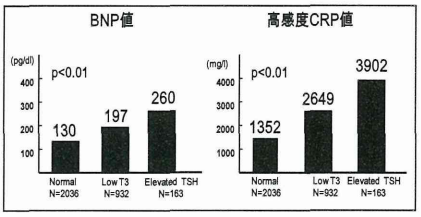


図 3. 甲状腺値と BNP、高感度 CRP 値

Kaplan-Meier 生存曲線を描くと甲状腺機能障害群は甲状腺機能正常群と比較して予後が不良であった（図 4)。

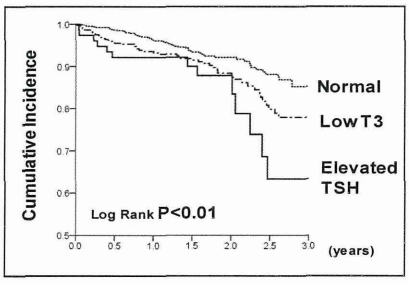


図 4. 甲状腺値で分類した Kaplan-Meier 生存曲線

結果 3) 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 5)。

	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 5. 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 6)。

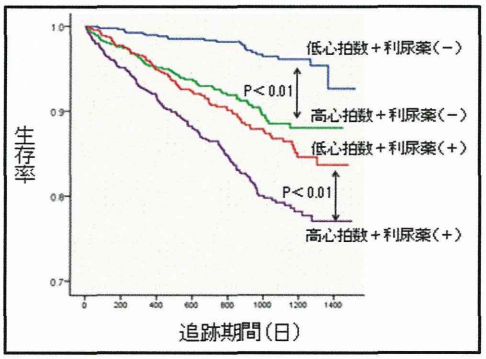


図 6. 利尿薬と心拍数で 4 群に分類した Kaplan-Meier 生存曲線

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 7)。

	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
糖尿尿	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 7. 多変量 Cox モデル

結果 4) 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 8 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 8. 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 (図 9)。

	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 9. 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 10 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 10）。

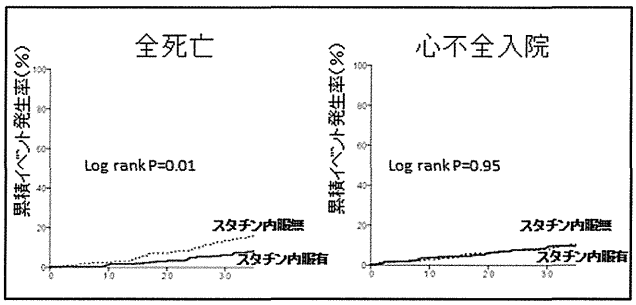


図 10. Kaplan-Meier 生存曲線(全死亡・心不全入院)

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

高齢者心血管疾患症例において、弁機能障害・利尿薬使用・甲状腺機能障害は予後増悪と関連を認めた。また、高齢者心不全かつ利尿薬内服症例において高心拍数症例の予後は不良であった。弁機能障害による心負荷、利尿薬使用による腎障害や利尿薬使用前のうっ血状態、甲状腺機能障害に伴う全身の代謝異常が予後悪化と関連する可能性がある。一方で高齢者心不全に多い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おり、動物モデルでは心筋保護作用が報告されているため、スタチンが予後良好であった理由としてスタチンの血管・心筋への保護作用によるものが可能性として考えられた。

E．結論

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。高齢心不全患者において弁機能障害・心拍数増加は予後不良であることを明らかにし、甲状腺機能障害を合併した心血管疾患の特徴とその予後は不良であることが判明した。一方で高齢女性に多い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。本研究結果に基づき更なる心血管疾患患者の介護予防策を明らかにする。

危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. Nochioka K, Shiba N, Shimokawa H. Both High and Low Body Mass Indexes Are Prognostic Risks in Japanese Patients with Chronic Heart Failure - Implications from the CHART Study -. J Card Fail. 16:880-7, 2010.

2. Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure--Bidirectional close link and common therapeutic goal. J Cardiol. 57:8-17, 2010.

3. Shiba N, Shimokawa H. Trend of Westernization of Etiology and Clinical Characteristics of Heart Failure Patients in Japan. Circ J. 75:823-833, 2010.

4. Shiba N, Shimokawa H. Trend of Westernization of Etiology and Clinical Characteristics of Heart Failure Patients in Japan. Circ J 2011;75:823-83

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

6. 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.

7. Shiba N, Shimokawa H. Trend of Westernization of Etiology and Clinical Characteristics of Heart Failure Patients in Japan. Circ J 2011;75:823-83

8. 柴　信行、下川宏明. 慢性心不全の疫学データ. 救急・集中治療. 2010;22:7-13.

9. 柴　信行、下川宏明. 心不全の貧血とエリスロポイエチン. 循環器内科. 2010;67:343-350.

10. 柴　信行、下川宏明. RAS 抑制薬と MetS・CKD. Heart View. 2010;4:349-352.

11. 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.

12. 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.

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

14. 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. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Hotta M, Shimokawa H. Symposium: Accumulating Evidence for Chronic Heart Failure in Japan -The CHART-2 Study and The SUPPORT Trial -. 第 74 回日本循環器学会総会（京都） 2010 年 3 月 6 日

2. 後岡広太郎、柴　信行、三浦正暢、河野春香、堀田実穂、下川宏明. 冠動脈疾患発症における性差　CHART-2 研究中間解析より. 日本性差医学・医療学会第 2 回学術集会（東京） 2010 年 2 月 04 日

3. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Sick Euthyroid Syndrome is Common in Japanese Patients with Chronic Heart Failure -Interim Analysis of the CHART-2 Study-. 第74回日本循環器学会総会・学術集会（京都） 2010 年 3 月 7 日

4. 後岡広太郎、柴　信行、三浦正暢、河野春香、菅谷真由美、下川宏明. 性差による冠動脈疾患発症リスクの違い -CHART-2 研究中間解析より-. 第 150 回日本循環器学会東北地方会（盛岡） 2010 年 6 月 5 日

5. 三浦正暢、柴　信行、後岡広太郎、河野春香、下川宏明. 慢性心不全患者における利尿薬投与の現状. 第 150 回日本循環器学会東北地方会（盛岡） 2010 年 6 月 5 日

6. 後岡広太郎、柴　信行、三浦正暢、河野春香、菅谷真由美、下川宏明. 慢性心不全における最適 BMI 値の検討：CHART-1 研究より. 第 58 回日本心臓病学会学術集会（東京） 2010 年 9 月 17 日

7. 三浦正暢、柴　信行、後岡広太郎、河野春香、下川宏明. 虚血性心不全に対するスタチン投与の現状と効果―第二次東北慢性心不全登録研究からの報告―. 第 58 回日本心臓病学会学術集会（東京）2010 年 9 月 17 日

8. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Shimokawa H. What is the determinant for beta-blocker use in Japanese heart failure patients? 第 14 回日本心不全学会学術集会（東京） 2010 年 10 月 7 日

9. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Hotta M, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Prevalence and characteristics of Japanese patients with valvular heart diseases -Interim analysis of CHART-2 Study-. 第 14 回日本心不全学会学術集会（東京）2010 年 10 月 7 日

10. 菅谷真由美、柴　信行、河野春香、堀田美穂、高橋喜久子、森あけみ、佐藤真紀子、中嶋佳子、福田志乃、下川宏明. 大規模薬物介入試験：SUPPORT 試験における臨床研究コーディネーターによる新規登録増加の取り組み. 第 14 回日本心不全学会学術集会（東京）2010 年 10 月 7 日

11. 三浦正暢、柴　信行、後岡広太郎、河野春香、菅谷麻由美、下川宏明. 慢性心不全患者におけるアルブミン尿の

測定意義　—第二次東北慢性心不全登録研究からの報告—. 第 151 回日本循環器学会東北地方会（仙台）2010 年 12 月 4 日.

12. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Symposium: Reduced glomerular filtration rate and albuminuria are significant mortality risks in patients with cardiovascular diseases. 第 75 回日本循環器学会学術集会（横浜） 2011 年 8 月 3 日

13. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Symposium: Evaluation of albuminuria is important in patients with chronic heart failure -An interim analysis of the CHART-2 Study-. 第 75 回日本循環器学会学術集会（横浜） 2011 年 8 月 3 日

14. Shiba N, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Late Breaking Clinical Trials: A large-scale hospital-based cohort of patients at high risk for heart failure -Primary results of the CHART-2 Study-. 第 75 回日本循環器学会学術集会（横浜） 2011 年 8 月 3 日

14. 後岡広太郎、柴　信行、三浦正暢、河野春香、下川宏明. 弁機能障害は女性の心血管疾患患者の予後を増悪させる：CHART-2 研究より. 第 4 回日本性差医学・医療学会学術集会（下関） 2011 年 2 月 5 日

15. 三浦正暢、柴　信行、後岡広太郎、河野春香、菅谷麻由美、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学術集会（大阪）2011 年 7 月 16 日

16. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Sugaya M, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H. Elevated serum TSH levels are associated with poor prognosis of Japanese patients with chronic heart failure -Interim analysis of the CHART-2 Study-. 第 75 回日本循環器学会学術集会（横浜）2011 年 8 月 3 日

17. 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 (August 27-31, 2011, Paris)

18.後岡広太郎、柴　信行、三浦正暢、河野春香、菅谷麻由美、森あけみ、下川宏明. 超高齢社会のわが国における弁機能障害の臨床的意義　-CHART-2 研究中間解析より-. 第 59 回日本心臓病学会学術集会（神戸）2011 年 9 月 23 日.

19. Nochioka K, Shiba N, Miura M, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Prognostic impact of statins in patients with ischemic heart failure -Interim analysis of CHART-2 Study-. 第 15 回日本心不全学会（鹿児島）2011 年 10 月 13-15 日

20. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Prognostic impact of malignant tumors in Japanese heart failure patients -An interim analysis of the CHART-2 Study-. 第 15 回日本心不全学会（鹿児島）2011 年 10 月 13-15 日

21. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Sugaya M, Kohno H, 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（鹿児島）2011 年 10 月 13-15 日

22. 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-. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 12-16, 2011, Orlando, USA)

23. 高田剛史、柴　信行、高橋　潤、後岡広太郎、三浦正暢、下川宏明. 利尿薬投与中の慢性心不全患者における心拍数管理の意義. 第 153 回日本循環器学会東北地方会（仙台）2011 年 12 月 3 日

24. 後岡広太郎、柴　信行、高橋　潤、三浦正暢、高田剛史、下川宏明. CONUT スコア（Controlling Nutritional Status）を用いた Stage-B 心不全のリスク評価：CHART-2 研究. 第 153 回日本循環器学会東北地方会（仙台）2011 年 12 月 3 日

25. 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

26. 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

27. 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

28. 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

29. 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

30. 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

31. 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

32. 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

33. 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

34. 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

35. 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

36. 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

37. 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

38. 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)

39. 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)

40. 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)

41. 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

42. 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)

43. 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)

44. 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)

45. 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

46. 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

47. 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

48. 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

49. 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

50. 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

51. 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

52. 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

53. 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—.（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

54. 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 —性差の観点も含めて—. 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

55. 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

56. 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

57. 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

58. 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

59. 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

60. 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

61. 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

該当なし

I-2. 慢性心不全患者に合併する肺高血圧症の予後に与える影響

研究要旨　慢性心不全に伴う肺高血圧症（pc-PH、平均肺動脈圧>25 かつ肺動脈楔入圧>15mmHg）の臨床的意義を検討した。pc-PH の合併は 158 例(24%)で、反応性 pc-PH は 58 例(9%)を占めた。反応性 pc-PH は女性で有意に高く(女性 47% vs.男性 30%, P=0.03)、logistic 回帰では女性が唯一の独立したリスク因子であった(調整 OR 2.16, P =0.03)。Kaplan-Meier 法による生存率は、pc-PH 合併例は非合併例より有意に悪化(p<0.001)し、反応性 pc-PH 合併例で最も悪化していた。Cox 回帰解析で肺血管病変の進行は死亡と有意な関連（調整 HR1.18, p=0.02）を認めた。pc-PH の種類には性差が存在し、反応性 pc-PH は更なる予後不良のリスク因子であり、治療標的となり得る。

A．研究目的

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。発症機序としては、左心系心疾患により上昇した左室拡張末期圧が左房圧および肺動脈へ伝搬することによるが、受動的伝搬する受動性後毛細血管性肺高血圧症と、更に肺動脈の収縮が加わった反応性後毛細血管性肺高血圧症の２種類に分類される。しかしながら、この後毛細血管性肺高血圧症の２つのタイプにおける臨床的重要性は不明である。最近我々は、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した。

B．研究方法

2000～2010 年、東北大学病院循環器内科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 II 度以上である安定慢性心不全患者 676 例を解析対象とし、臨床的特徴、血行動態、生命予後について比較検討した。

（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≧25mmHg かつ平均肺動脈楔入圧＞15mmHg）を認め、58 名が反応性後毛細管性肺高血圧症（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。単変量ロジスティク回帰では、女性・BMI・高血圧症・カルシウム拮抗薬の使用という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名が受動性後毛細血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。また反応性後毛細血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

本研究より、慢性心不全の予後に肺循環が大きく関与していることが示唆された。慢性心不全の管理としては、始めに、生活習慣の是正が必要である。まず食生活を改善し、適度な運動を継続する習慣をつけ、禁煙、塩分制限、飲酒制限に努めることが重要である。①適正体重の維持、②バランスの取れた規則正しい食事、③脂肪摂取・塩分摂取・ジュースやお菓子などの糖分摂取の制限、④ウォーキングなどの適度な運動、⑤十分な睡眠・休養、⑥禁煙、⑦適切な飲酒が重要である。その治療を実行するにはまず患者個人の認識が必要であり、その上に薬物療法を施行するべきであり、必要に応じ、肺循環に対する加療を考慮する。

E．結論

以上より、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。したがって、反応性後毛細血管性肺高血圧症は新たな左心不全の治療ターゲットとなり得る。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyamichi-Yamamoto S, Aoki T, Miura Y, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease. Circ J. 2012 Apr 25;76(5):1235-44

2. 学会発表

第35回　日本高血圧学会総会、名古屋、
平成24年9月20日
パネルディスカッション1
体高血圧と肺高血圧の接点：新しい視点
福本義弘、建部俊介、下川宏明（東北大学大学院医学系研究科循環器内科学）
肺静脈性肺高血圧症と体高血圧のクロストーク

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

I-3. 拡張不全型心不全における栄養状態の及ぼす影響

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。しかしながら収縮能が保持されている拡張不全型心不全や症候性心不全の前段化にあたるステージ B 慢性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い。本研究では我々が行っている観察研究（CHART 研究）のデータベースを用いて、ステージ C/D の拡張不全例とステージ B の軽症慢性心不全例において CONUT スコアによる栄養状態評価を行い、栄養状態が予後に及ぼす影響を検討した。その結果、ステージ C/D 拡張不全型心不全、ステージ B 軽症慢性心不全の両者において栄養不良状態は心臓死の独立規定因子であることが示された。慢性心不全は軽症の段階から栄養状態に留意することが重要であり、栄養状態の改善は拡張不全型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た。

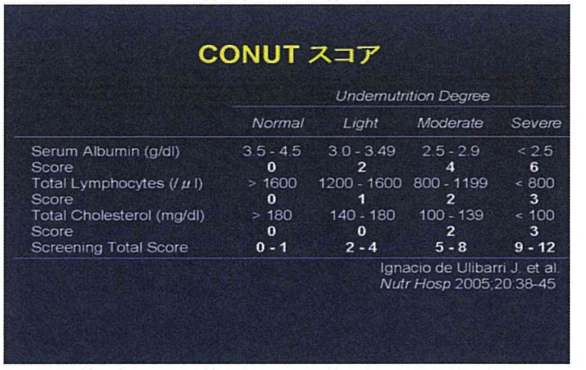
A．研究目的

慢性心不全症例のうち収縮性が保たれている拡張不全が約 50%を占める。また、近年収縮不全の予後は改善しているのに比べ、拡張不全例の予後は不変であると報告されている。我々が 2006 年より行っている観察研究（CHART2 研究）でも、本邦の拡張不全症例は収縮不全症例に比べ、より高齢で女性に多いといった特徴が示されており、今後さらに症例数が増加すると考えられる。今回それら拡張不全型心不全例の栄養状態を評価し、予後に及ぼす影響を検討した。

B．研究方法

2000 年 2 月から 2005 年 8 月まで東北地区の基幹病院 24 施設と共同で施行した心不全患者の前向きコホート研究：第一次東北慢性心不全登録研究(CHART-1, N=1,278)に登録された拡張不全型心不全症例（左室駆出率 50%以上）263 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 1）し、栄養状態が正常な群と不良な群に分けて予後を検討した。さらに 2006 年から症例登録を行い現在も予後追跡中の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 の軽症慢性心不全症例 4051 例の栄養状態を同様に評価し予後に及ぼす影響を検討した。

（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。



CONUT スコア

	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 Ulibarri J. et al. *Nutr Hosp* 2005;20:38-45

図 1　CONUT スコア

C．研究結果

ステージ C/D の EF50%以上の拡張不全症例 263 例について栄養状態が正常な群（CONUT スコア 0、1）と不良な群（CONUT スコア≧2）に分けて追跡したところ、有意に栄養状態が不良な群の予後が悪かった（図 2）。多変量解析では栄養状態不良は心臓死の独立規定因子であり、栄養不良群の正常群に対する心臓死のハザード比は 2.8(95%CI:1.22-6.53)であった。

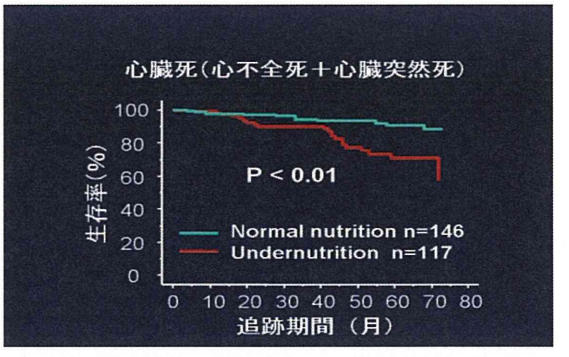


図 2：ステージ C/D の栄養状態による予後の違い

さらに無症候性のステージ B 慢性心不全についても同様の検討を施行した。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 3）。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。

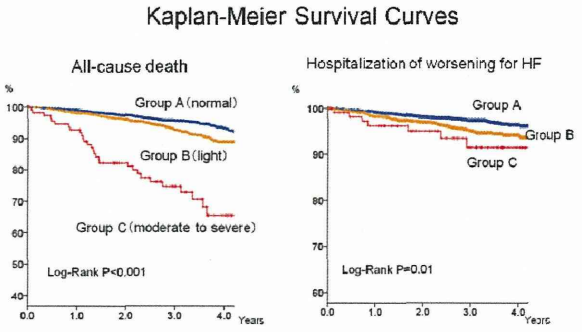


図 3：ステージ B の栄養状態による予後の違い

	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

我が国では急速な高齢化が進んでおり、今後慢性心不全、特に拡張不全例が増加すると考えられる。また、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が高い状態であるステージ B 慢性心不全症例が CAHRT2 研究のコホートでも 50%以上を占め、人口の高齢化や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。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、拡張不全型例や軽症心不全（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かった。今回の検討で拡張不全患者において栄養状態の低下した群は有意に予後が悪く、多変量解析でも栄養不良状態は負の予後規定因子であることが示された。本検討のコホートは NYHA 分類クラス 2 が最も多く、活動性は保たれ、栄養状態低下群でもほとんどの症例が軽度低下（CONUT スコア 2～4）であった。これらのコホート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な栄養状態を改善するための介入は十分可能と考えられる。さらにステージ 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かった。症候性心不全（ステージ C）は無症候性心不全（ステージ B）に比べ約 5 倍死亡率が高くなることが知られており、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。このためにも栄養状態の低下したステージ B 症例に対して栄養指導や経口栄養補助食品投与による栄養状態の改善改善が今後の治療戦略として有効となる可能性があるものと考えられる。

E．結論

拡張不全型心不全や無症候性軽症心不全において栄養不良状態は予後規定独因子であり、栄養状態の改善は慢性心不全治療の新たなターゲットとなる可能性がある。

F．健康危険情報

該当なし。

G．研究発表

1. 論文発表

1. Takii T, Yasuda S, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shirato K, Shimokawa H. Trends in acute myocardial infarction and mortality over 30 years in Japan: Report from the MIYAGI-AMI Registry Study. Circ J. 74:93-100,2010.

2. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shiroto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M,

Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, Shimokawa H. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. ***Circ J.*** 74:589-591,2010.

3. Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina –Possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment- J Am Coll Cardiol. 58:1231-1237,2011.

4. Tsuburaya R, Yasuda S, Shiroto T, Ito Y, Gao JY, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Takahashi J, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstrcting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo: Possible involvement of Rho-kinase pathway- Eur Heart J. 33:791-799,2012.

5. 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. 14:367-376,2012.

6. Hao K, Yasuda S, Takii T, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Nakayama M, Shiba N, Fukumoto Y, Shimokawa H. Urbanization, life-style changes and incidence and in-hospital mortality from acute myocardial infarction in Japan –Report from the MIYAGI-AMI Registry- Circ J. 76:1136-1144,2012.

7. Aizawa K, Yasuda S, Takahashi J, Takii T, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Nakayama M, Takeda M, Shimokawa H. Involvement of Rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease. Circ J. 76:2552-2560,2012.

8. 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. 33:2796-2803,2012.

9. Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Takagi Y, Hao K, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in patients with vasospastic angina after the Great East Japan Earthquake. Circ J. 2012;76:2892-2894.

10. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications and prognostic impact -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- Eur Heart J. 34:258-267,2013.

11. Aoki T, Takahashi J, Fukumoto Y, Yasuda S, Ito K, Miyata S, Shinozaki T, Inoue K, Yagi T, Komaru T, Katahira Y, Obata A, Hiramoto T, Sukegawa H, Ogata K, Shimokawa H. Effect of the Great East Japan Earthquake Disaster on cardiovascular diseases –A report from the 10 hospitals in the Disaster area- Circ J. 77:490-493, 2013.

12. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimizu T, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. ***Circ J.*** 77:447-455,2013.

13. Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Sakata Y, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Gender differences in clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina -A report from the Japanese Coronary Spasm Association- Circ J. (in press)

14. 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)

2. 学会発表

1. 第 19 回日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT2010) (8 月 22-24 日、2010 年、仙台) Takahashi J, Yasuda S, Takeda M, Ito Y, Tsuburaya R, Takagi Y, Oda K, Kawamoto S, takase B, Tabayashi K, Shimokawa H. A hybrid strategy with percutaneous coil embolization and re-CABG for giant coronary aneurysm in a patient undergone Dor procedure.

2. 第 19 回日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT2010) (8 月 22-24 日、2010 年、仙台) Takeda M, Takahashi J, Ito K, Nakayama M, Yasuda S, Shimokawa H. Life-threatening complications after sirolimus-eluting stent implantation.

3. 第 58 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 17-19 日、2010 年、東京) 武田守彦、高橋　潤、伊藤健太、中山雅晴、安田　聡、下川宏明：腹部大動脈瘤患者における術前冠動脈造影及び冠血行再建術の有用性. J Cardiol Jpn Ed. 2(Suppl I):I-325,2010.

4. 第 58 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 17-19 日、2010 年、東京) 高橋　潤、安田　聡、柴　信行、中山雅晴、下川宏明：心腎症候群を合併した急性心不全症例における持続腎代替療法の検討. J Cardiol Jpn Ed. 2(Suppl I):I-371,2010.

5. 第 75 回日本循環器学会学術集会 (8 月 3~4 日、2011 年、横浜) Takahashi J, Yasuda S, Shiba N, Nakayama M, Shimokawa H. Continuous renal replacement therapy in patients with acute decompensated heart failure and cardio-renal syndrome.

6. 第 75 回日本循環器学会学術集会 (8 月 3~4 日、2011 年、横浜) Takeda M, Takahashi J, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Morphological analysis of the coronary arterial wall of patients with vasospastic angina pectoris with optical coherence tomography.

7. 第 59 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 23-25 日、2011 年、神戸) 高橋　潤、安田　聡、柴　信行、下川宏明：心腎症候群を合併した心不全症例における持続腎代替療法の有用性.

8. 第 59 回日本心臓病学会学術集会 (9 月 23-25 日、2011 年、神戸) 武田守彦、高橋　潤、伊藤健太、中山雅晴、安田　聡、下川宏明：Optical Coherence Tomography を用いた攣縮を生じる冠動脈の微細構造の解析：局所性冠攣縮とびまん性冠攣縮の差異.

9. 第 15 回日本心不全学会 (10 月 13-15 日、2011 年、鹿児島市) Takahashi J, Yasuda S, nakayama M, Ito Y, Ito K, Fukuda K, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Increased incidence of heart failure in the Tohoku Earthquake –Initial report from the Tohoku University Hospital- J Cardiac Failure. 17 (Suppl):S169,2011.

10. 第 5 回日本性差医学・医療学会学術集会 (2 月 4～5 日、2012 年、東京) 川名暁子、高橋　潤、安田　聡、高木祐介、角田康夫、緒方康博、関　敦、住吉徹哉、松井幹之、後藤敏和、田辺恭彦、末田章三、久保典史、百村伸一、小川久雄、下川宏明：冠攣縮性狭心症における性差：冠攣縮研究会における知見.

11. 第 76 回日本循環器学会学術集会 (3 月 16～18 日、2012 年、福岡) Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Itoh Y, Nakayama M, Tsuburaya R, Ohhashi J, Takagi Y, Itoh K, Yasuda S, Shimokawa H. Increased rho-kinase activity in patients with vasospastic angina after the East Japan Earthquake Disaster. Circ J. 76(Suppl I):I-1050,2012.

12. 第 76 回日本循環器学会学術集会 (3 月 16～18 日、2012 年、福岡) Takagi Y, Takahashi J, Nihei T, Yasuda S, Tsunoda

R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanbae Y, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical implications of coronary spasm provocation tests -multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association-. Circ J. 76(Suppl I):I-745,2012.

13. 第76回日本循環器学会学術集会(3月16～18日、2012年、福岡) Takagi Y, Takahashi J, Nihei T, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanbae Y, Ogawa H, Shimokawa H. Novel clinical risk score for prediction of cardiac events in VSA patients -a report from the Japanese Coronary Spasm Association-. Circ J. 76(Suppl I):I-1090,2012.

14. 第76回日本循環器学会学術集会(3月16～18日、2012年、福岡) Takagi Y, Takahashi J, Nihei T, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanbae Y, Ogawa H, Shimokawa H. Prognostic impact of long-acting nitrate therapy in patients with vasospastic angina -a report from the Japanese Coronary Spasm Association-. Circ J. 76(Suppl I):I-2184,2012.

15. 第76回日本循環器学会学術集会(3月16～18日、2012年、福岡) Tsuburaya R, Takahashi J, Takagi Y, Ohhashi J, Itoh Y, Matsumoto Y, Takeda M, Nakayama M, Itoh K, Yasuda S, Shimokawa H. Beneficial effects of a single prophylactic hemodialysis on renal function worsening after percutaneous coronary intervention in patients with severe CKD. Circ J. 76(Suppl I):I-2651,2012.

16. 第16回日本心不全学会学術集会 (11月30日～12月2日、2012年、仙台) Nakayama M, Takahashi J, Ito K, Matsumoto Y, Ito Y, Tsuburaya R, Shiroto T, Takagi Y, Hao K, Shimokawa H. Cessasion of spironolactone worsens long-term prognosis of heart failure patients. J Cardiac Failure. 18 (Suppl. 1):S158,2012.

17. 第16回日本心不全学会学術集会 (11月30日～12月2日、2012年、仙台) Hao K, Takahashi J, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Influence of coexisting heart failure on non-performance of primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. J Cardiac Failure. 18 (Suppl. 1):S163,2012.

18. 第16回日本心不全学会学術集会 (11月30日～12月2日、2012年、仙台) Tsuburaya R, Takahashi J, Ito Y, Takagi Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Shimokawa H. Acute heart failure caused by biventricular involvement of Takotsubo cardiomyopathy. J Cardiac Failure. 18 (Suppl. 1):S177,2012.

19. 第6回日本性差医学・医療学会学術集会 (2月1日～2日、2013年、仙台) 羽尾清貴、高橋　潤、二瓶太郎、円谷隆治、白戸　崇、伊藤愛剛、松本泰治、中山雅晴、伊藤健太、安田　聡、下川宏明：急性心筋梗塞患者における冠動脈インターベンション未施行例の性差に関する検討―宮城県心筋梗塞対策協議会からの報告―

20. 第6回日本性差医学・医療学会学術集会 (2月1日～2日、2013年、仙台) 川名暁子、高橋　潤、高木祐介、安田聡、角田隆輔、緒方康博、関　敦、住吉徹哉、松井幹之、後藤敏和、田辺恭彦、末田章三、久保典史、百村伸一、小川久雄、下川宏明：冠攣縮性狭心症患者における性別・年代別の臨床像と予後の違い.

21. 第6回日本性差医学・医療学会学術集会 (2月1日～2日、2013年、仙台) 伊藤愛剛、高橋　潤、羽尾清貴、円谷隆治、白戸　崇、松本泰治、二瓶太郎、中山雅晴、伊藤健太、安田　聡、下川宏明：急性心筋梗塞の院内死亡率の性差に関する因子の検討―宮城県心筋梗塞対策協議会からの報告―

22. 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. I):I-90,2013.

23. 第77回日本循環器学会学術集会(3月15～17日、2013年、横浜) (RT12: How to Manage Intractable Coronary Artery Spasm)Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Ogata Y, Sumiyoshi T, Goto T, Ogawa H, Shimokawa H. Nitrates as a concomitant therapy in patients with vasospastic angina -A report from the Japanese Coronary Spasm Association- Circ J. 77(Suppl. I):I-303,2013.

24. 第77回日本循環器学会学術集会(3月15～17日、2013年、横浜) Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Hao K, Takagi Y, Tsuburaya R, Shirato T, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of Rho-kinase activity in patients with vasospastic angina. Circ J. 77(Suppl. I):I-637,2013.

25. 第77回日本循環器学会学術集会(3月15～17日、2013年、横浜) Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Ogawa H, Shimokawa H. Chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- Circ J. 2013;77(Suppl. I):I-679,2013.

26. 第77回日本循環器学会学術集会(3月15～17日、2013年、横浜) Hao K, Takahashi J, Nihei T, Tsuburaya R, Shirato T, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Kenta Ito, Yasuda S, Shimokawa H. Improved emergency care of acute myocardial infarction during the Great East Japan Earthquake Disaster -The Miyagi AMI Registry Study- Circ J. 77(Suppl. I):I-835,2013.

27. 第77回日本循環器学会学術集会(3月15～17日、2013年、横浜) Hao K, Takahashi J, Nihei T, Tsuburaya R, Shirato T, Itoh Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Characteristics of patients with acute myocardial infarction who did not receive primary PCI -A report from the Miyagi AMI Study- Circ J. 77(Suppl. I):I-2827, 2013.

28. 第77回日本循環器学会学術集会(3月15～17日、2013年、横浜) Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Gotoh T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Age-dependent differences in clinical characteristics and outcomes of female patients with vasospastic angina. Circ J. 77(Suppl. I):I-2370,2013.

29. 第77回日本循環器学会学術集会(3月15～17日、2013年、横浜) Tsuburaya R, Takahashi J, Itoh Y, Shirato T, Yasuharu Matsumoto , Kenta Ito , Masaharu Nakayama , Hiroaki Shimokawa Beneficial Effects of a Single Prophylactic Hemodialysis on Renal Function Worsening after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Severe CKD Circulation Journal 2013, 77(Suppl. I):I-2395,2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

Ⅱ．研究成果の刊行に関する一覧表

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

1)書籍

研究者	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
柴信行	柴信行、下川宏明	虚血性心筋症	筒井裕之	心不全（患者抄録で究める循環器病シリーズ３）	羊土社	日本	2011	124-128
	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	文光堂	東京	2013	12 ～ 24
下川宏明	Shimokawa H, Ito K.	Extracorporeal cardiac shock wave therapy for ischemic heart disease.	In: Achim M. Loske (ed.),	New Trends in Shock Wave Applications to Medicine and Biotechnology,	Research Signpost	India	2010	
	安田聡、下川宏明	カルシウム拮抗薬	服部隆一	循環器の基本薬を使いこなす	文光堂	日本	2010	39-44
	高橋潤、下川宏明	狭心症	和田　攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義	テーラーメード治療のための治療薬の選択と使用法ガイドライン	文光堂	日本	2010	9-16
	伊藤健太、下川宏明	末梢動脈疾患をどう診るか	吉川純一、笠貫　宏、土師一夫、別府慎太郎、松崎益徳	血管疾患を診る・治す	文光堂	日本	2010	198-202
	安田聡、下川宏明	冠循環・心筋虚血の発生機序	永井良三	狭心症	最新医学社	日本	2010	27-34
	下川宏明	急性心筋梗塞	山口　徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針	医学書院	日本	2011	348-350
	福本義弘、下川宏明	肺高血圧症に対するRhoキナーゼ阻害薬の治療効果	山口徹、高本眞一、小室一成、佐地勉	Annual Review循環器	中外医学社	日本	2011	263-269
	柴信行、下川宏明	虚血性心筋症	筒井裕之	心不全（患者抄録で究める循環器病シリーズ３）	羊土社	日本	2011	124-128
	下川宏明	血管トーヌス	佐藤靖史、森田育男、高倉伸幸、小室一成	血管生物医学事典	朝倉書店	日本	2011	90-91