

201315057A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

慢性心不全の薬物・非薬物治療を統合した地域包括型治療の
確立に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 志賀 剛
平成26（2014）年5月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

慢性心不全の薬物・非薬物治療を統合した地域包括型治療の
確立に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 志賀 剛
平成26（2014）年5月

目 次

| | |
|--|----|
| I. 総括研究報告書 | |
| 慢性心不全の薬物・非薬物治療を統合した地域包括型治療の確立に関する研究 | 1 |
| 志賀 剛 | |
| II. 研究分担報告書 | |
| 1. 慢性心不全患者の薬物治療・非薬物治療の実態調査 | 11 |
| 志賀 剛 | |
| 2. 慢性心不全患者における植込み型除細動器治療・心臓再同期治療の有用性に関するコホート研究 | 15 |
| 志賀 剛 | |
| 3. 慢性心不全患者における薬物治療・非薬物治療の費用対効果の研究 | 19 |
| 上塚 芳郎 | |
| 4. 重症心不全患者における左室補助人工心臓植込みの管理およびケアに関する研究 | 23 |
| 西中 知博 | |
| 5. 慢性心不全患者における心臓リハビリテーション活用と再入院率低下・QOL評価 | 27 |
| 上野 敦子 | |
| 6. 高齢者慢性心不全患者の在宅医療ネットワークの活用に関する研究 | 33 |
| 弓野 大 | |
| 7. 重症心不全患者に対する精神的ケアに関する研究 | 37 |
| 西村 勝治 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 43 |

I. 総括研究報告書

慢性心不全の薬物・非薬物治療を統合した地域包括型治療の確立に関する 研究

研究代表者 志賀 剛

東京女子科大学循環器内科 准教授

研究要旨

研究目的: 本研究の目的は、日本人の慢性心不全患者の予後および生活の質の改善を目標とし、実臨床における心不全の薬物・非薬物治療の実態と費用対効果を検証し、治療アドヒアランスの改善と高齢者の再入院軽減を視野にいれ、特定機能病院・地域中核病院と在宅医療を統合した新しい地域包括型慢性心不全治療を確立することである。

研究方法: 6名の研究分担者により研究班を編成し、日本における慢性心不全患者の治療実態（薬物・非薬物治療、在宅医療を含めた）についてコホート研究により検討した。さらに在宅医療との連携を目的とした運動療法あるいは遠隔モニタリングシステムの予備研究を行った。

結果: ①心不全治療実態調査および費用対効果検討を行う多施設研究体制を組織し、プロトコルを作成した。②心臓再同期治療患者連続 345 例の観察研究から 5 年生存率が 65%、腎機能障害と心室頻拍が独立した予後予測因子であることを示した。③植込み型（連続流式）補助人工心臓治療を受けた 26 例中 8 例が心臓移植に到達し、1 生存率は 92.3%であった。④心不全患者 94 名に対する在宅医療の結果、平均観察期間 7.2 ヶ月で心不全再入院 0%、非心不全再入院 16%、全死亡 31%であった。また 13 例の末期心不全患者に在宅遠隔モニタリングシステムを使用し、9 例が在宅死亡時まで行えた。⑤心不全患者に対する非監視下自主筋力トレーニングプログラムを開始し、忍容性があることを示した。⑥左室補助人工心臓装着 38 例で 31 例（82%）に何らかの精神障害を認め、適応障害が主であった。さらに 15 例（39%）に精神科的介入を要した。

まとめ: 植込み型除細動器、心臓再同期治療や左室補助人工心臓、心臓移植など高度な医療資源の投入により重症心不全患者の予後が改善しているが、本研究によりその効果には限界があり、心臓以外の問題点も出てきた。日本の心不全治療の実態は病院完結型であり、在宅医療を含めた地域での支援体制がない。高齢化社会で慢性心不全患者が増加するなか、強心薬静注薬やオピオイドを在宅医療で行える環境整備、在宅での運動リハビリテーション法の開発、精神的ケア支援による治療アドヒアランスの向上など新たな治療展開への研究も進められた。本研究の成果は、慢性心不全患者の予後および生活の質の改善のために質の高い地域包括型慢性心不全治療の形を示すものと思われる。

研究分担者氏名・所属施設名及び職名

| | |
|------|------------------------|
| 上塚芳郎 | 東京女子医科大学病院管理学 教授 |
| 西中知博 | 東京女子医科大学心臓血管外科 助教 |
| 上野敦子 | 東京女子医科大学循環器内科 助教 |
| 弓野 大 | 東京女子医科大学循環器内科 非常勤講師 |
| 西村勝治 | 東京女子医科大学神経精神科 講師 |

A. 研究目的

心不全治療のゴールは生命予後と生活の質の改善である。現在、β遮断薬を中心とした心不全薬物治療は確立し、心臓性突然死予防として植え込み型除細動器（ICD）、重症心不全例に対する心臓再同期治療（CRT）や左室補助人工心臓（LVAD）、心臓移植など非薬物治療の進歩が目覚ましい。しかし、日本における心不全治療の実態は病院完結型であり、高度な医療資源の投入がある一方、在宅医療を含めた地域での支援体制がない。

われわれは心不全入院患者 3578 例を対象としたコホート研究（HIJC-HF registry）から日本人心不全患者の臨床背景が欧米と異なることを明らかにした。その特徴として 4 割が女性で男性より平均年齢が高く（73 歳対 68 歳）、虚血性心疾患は 3 割に過ぎない、NYHA 心機能分類Ⅲ度以上は 6.4%で、腎不全、糖尿病の合併が多く、左室駆出率 50%以上が 3 割、β遮断薬の使用率は 3 割と低かった。一方、低心機能は心臓突然死の強力な危険因子であり、米国

（MADIT II）では左室駆出率 30%以下の心筋梗

塞例に対する ICD 治療の優位性が示された。²⁾ しかし、われわれは急性心筋梗塞生存退院 4133 例を対象としたコホート研究（HIJAMI-II）を行い左室駆出率 30%未満例の累積突然死発生率は 5 年で 5.1%にすぎないことを示した。³⁾ さらに心疾患入院患者 505 例を対象とした観察研究から、うつが臨床転帰（心不全死と心不全入院）に係わり、心不全患者の生活機能や治療アドヒアランスを大きく低下させている可能性を示した。⁴⁾

本研究の目的は、日本人の慢性心不全患者の予後および生活の質の改善を目標とし、実臨床における心不全の薬物・非薬物治療の実態と費用対効果を検証し、治療アドヒアランスの改善と高齢者の再入院軽減を視野にいれ、非薬物治療を担う特定機能病院・地域中核病院と在宅医療を統合した新しい地域包括型慢性心不全治療を確立することである。

B. 研究方法

慢性心不全患者の薬物治療・非薬物治療の実態調査

平成 25 年度に研究体制（全国 18 施設）を組織、2 回の全体ミーティングを開催、プロトコル作成を行なった。

慢性心不全患者における植込み型除細動器治療・心臓再同期治療の有用性に関するコホート研究

2000 年～2012 年に当院で CRT を導入した心不全患者（New York Heart Association: NYHA 心機能分類 II_m～IV 度）連続 345 例（年齢 60 ±14 歳、男性 260 例、非虚血性 79%）を対象とした。後ろ向きコホート研究で、臨床背景については診療情報を用い、臨床転帰は当院のカルテおよび紹介先、家族を介して確認した。CRT

患者の長期予後およびその予測因子について検討した。

慢性心不全患者における薬物治療・非薬物治療の費用対効果の研究

医療技術の経済評価に関しては、その薬剤を用いて、増分費用対効果比 (incremental cost-effectiveness ratio : ICER) を求めるのが先行研究にてよく用いられているが、マルコフモデルを用いることによって、ある健康状態から、別の健康状態に移ることが多い実臨床の世界で現実に近い分析が可能となることが考えられる。今回、マルコフモデルを最終的に本研究に使用する場合の手順について先行研究を参考にして確立することを試みた。

重症心不全患者における左室補助人工心臓植込みの管理およびケアに関する研究

東京女子医科大学病院において LVAD 植込み術を受けた重症心不全患者 (心移植待機患者) を対象に、その臨床転帰と移植までに長期管理・ケアにおける問題と課題を検討した。

慢性心不全患者における心臓リハビリテーション活用と再入院率低下・QOL 評価

東京女子医科大学病院循環器内科に外来通院する安定した慢性心不全患者のうち NYHA 心機能分類 II m ないし III 度、EF<40%、BNP>80 pg/ml を満たす症例 7 例を対象とした。週 1 回の監視型リハビリテーション実施および在宅での低強度レジスタンストレーニングを施行し、前後での運動耐容能、実施の安全性を検討した。

高齢者慢性心不全患者の在宅医療ネットワークの活用に関する研究

平成 25 年度単施設にて在宅医療を受けている心不全患者の背景、予後を調査する。また在

宅での心電図モニタリングをワイヤレスでモバイルに伝送する在宅遠隔モニタリングシステムを使用し、在宅療養に関わる方々からのアンケート調査を行い、同モニタリング装置の実用化へむけて開発を行った。

重症心不全患者に対する精神的ケアに関する研究

東京女子医科大学病院において 1997 年から 2010 年までに LVAD を装着した末期重症心不全患者のうち、心臓移植登録のためのスクリーニング、または何らかの精神症状に対するコンサルテーションを目的に精神科医が診察を行った 38 例の連続症例を対象として、診療録をもとに臨床的特徴を後方視的に調査した。LVAD は体外設置型が 30 例、体内埋め込み型 (治験) が 8 例だった。

(倫理面への配慮)

前向きコホート研究については、東京女子医科大学および各施設の倫理委員会から承認を得て、本研究に対し文書での同意を得られた患者を対象とする。また、後ろ向きコホート研究についても倫理委員会の承認を得て行い、患者のプライバシーに関する個人情報の取扱には厳重に注意し個人を特定できる形での発表等を行わない。本研究に携わるすべての者には、データ取扱者としての守秘義務があるので、個人情報保護に努める。

C. 研究結果

慢性心不全患者の薬物治療・非薬物治療の実態調査

調査項目は背景因子、検査・治療内容、死亡 (心不全死、突然死、非心臓死)、再入院 (心不全入院を含む) であり、臨床転帰に関するリス

ク因子も検討する。また DPC+EF ファイルを用いた入院治療と退院後の治療（病院・在宅・診療所）の費用換算を盛り込んだ。

慢性心不全患者における植込み型除細動器治療・心臓再同期治療の有用性に関するコホート研究

345 例中 23 例が心臓移植待機となり、21 例が LVAD を植込み、3 例が移植を受けた。生存率は CRT 導入後 1 年で 92%、3 年で 76%、5 年で 65%であった。死因としては心不全死が最も多かった。また、心不全入院からの回避率は 1 年で 83%、3 年で 58%、5 年で 49%であった。導入時の腎障害（eGFR <60mL/min/1.73cm²）、NYHA 心機能分類、心室頻拍/心室細動が独立した予後予測因子であった。

慢性心不全患者における薬物治療・非薬物治療の費用対効果の研究

Step1:model に含める健康状態を決定し、それぞれの健康状態間の移行を明らかにする。Step 2:マルコフモデルの 1 サイクルの長さを選択する。Step 3: 移行確率を推定する。Step 4:推定された移行確率から治療を行った場合と行わなかった場合の最終的な結果すなわち増分費用対効果比を求める

マルコフモデルで求める期待余命は、一般的に仮想コホートが利用される。マルコフモデルにより慢性心不全患者の薬物療法・非薬物療法の費用対効果について検討し得ることが示唆された。

重症心不全患者における左室補助人工心臓植込みの管理およびケアに関する研究

東京女子医科大学で心移植適応の検討を行った重症心不全患者連続 60 例の生存率は 5 年で 61%、半数が LVAD を植え込んだ。このうち植

込み型（連続流式）LVAD の植え込みを 26 例に施行し、8 例は心臓移植に到達し、14 名は循環補助継続中であり、補助期間は平均 730 日（最長 2266 日）、累積 18539 日であった。

Kaplan-Meier 法による生存率は 1 年 92.3%、2、3、4、5 年各 86.5%であった。予後不良な重症心不全患者の生存率の向上が実現されていた。循環状態の改善、在宅生活の実現に貢献しつつあった。合併症の抑制、在宅生活の安全向上が課題であった。

慢性心不全患者における心臓リハビリテーション活用と再入院率低下・QOL 評価

週 1 回の監視型リハビリテーション実施および在宅での低強度レジスタンストレーニングの施行前後で peak VO₂ 11±4.5 →12.6±5.3 (p=0.70)、VE/VCO₂:39±7.6 →38.1±9 (p=0.47)と前後で有意な変化は見られなかったが、全例保険期間内のプログラム施行に合併症や監視型および自宅での非監視型リハビリテーションの中断はなかった。

高齢者慢性心不全患者の在宅医療ネットワークの活用に関する研究

在宅医療を受けている 94 名の心不全患者の内訳は、平均年齢 85 歳、NYHA IV 度 22%、独居（日中のみも含む）35%、心房細動 49%、認知症 28%であった。平均観察期間 7.2 ヶ月において、心不全再入院 0%、非心不全再入院 16%、全死亡率 31%（在宅看取り 77%）であった。また 13 例の末期心不全患者に在宅遠隔モニタリングシステムを使用し、9 例が在宅での死亡時まで行った。

重症心不全患者に対する精神的ケアに関する研究

8 例中、31 例（82%）に何らかの精神障害を

認め、LVAD 装着前にはのべ 16 例 (42%)、装着後にはのべ 23 例 (61%) が精神科を受診した。15 例 (39%) は同一個人で異なる時期に異なる理由で精神科的介入を要した。精神障害の内訳は適応障害が 18 例 (47%)、せん妄が 13 例 (34%)、大うつ病が 7 例 (18%)、睡眠障害が 6 例 (16%)、器質性気分障害が 2 例 (5%)、急性ストレス障害、不安障害、気分変調性障害、発達障害、むずむず脚症候群、遅発性ジスキネジアがそれぞれ 1 例 (3%) であった。

せん妄は原疾患の増悪、合併症の併発などが原因となって生じていた。適応障害やうつ病など、抑うつや不安を主徴とする障害は深刻なストレス状況（特に体外設置型における長期間さらされる拘禁状況、機械に繋がりが生かされているという違和感と不安、死の恐怖など）が関連していた。一方、体内埋め込み型の 8 例にも全例に精神障害（このうち 5 例に適応障害）を認めた。

D. 考察

日本の心不全治療、とくに重症心不全については病院完結型である。ICD や CRT などデバイス治療がこのような中等症～重症心不全患者の生命予後を改善することはこれまでの臨床研究からも明らかである。しかし、このような高度な治療を施しても限界があるのは事実である。単施設ではあるが、CRT を導入した心不全連続症例の予後に係わる因子を検討したところ、レスポonderが必ずしも予後規定因子にはならず、腎機能障害や心室性不整脈など心機能以外の因子が絡む。デバイスだけでは解決できる問題でなく、このような因子への介入はまだ十分でなく、腎臓を含めた臓器保護目的とした薬物療法の強化や突然死へのリスク層別化などさらなる

検討が必要である。

心不全患者の治療はこのように単独の治療法で解決することは少なく、多面的なアプローチが必要である。心不全患者の生命予後の改善、QOL の改善にはどこに医療財源を投入すべきか、費用対効果による評価も重要である。費用対効果の検討方法として心不全領域にどのようなモデルが相応しいかまだ確立した方法がない。このため、既存の研究から考察を行いマルコフモデルを解析に応用することが提案された。今後、心臓移植施設のみならず地域中核病院を含めた心不全患者の治療実態とその臨床転帰を調査する目的で前向きコホート研究を実施し、費用対効果による検討を行う。

一方、CRT を含めた治療を行っても 1 割弱は血行動態が悪化し、LVAD が装着されていた。心臓移植までの待機期間が長く、その間に LVAD を装着せざるを得ない日本の状況で、これらの患者の管理は大きな課題である。そのなかで感染、血栓塞栓症と出血、筋力低下、さらに精神障害など介入点が示された。多職種の医療人がチームとして取り組まなければならない問題である。

しかし、日本における心不全治療の実態は病院完結型であり、高度な医療資源の投入がある一方、在宅医療を含めた地域での支援体制がない。日本人の慢性心不全患者の予後および生活の質の改善を目標とし、実臨床における心不全の薬物・非薬物治療の実態と費用対効果を検証し、特定機能病院・地域中核病院と在宅医療を統合した新しい地域包括型慢性心不全治療を確立することが必要である。その試みとして、在宅遠隔モニタリングシステムの開発と在宅医療ネットワークの構築を開始した。心不全治療における在宅医療の役割として再入院をいかに減

らすか、急性増悪時の対応をどうするか、そして終末期心不全という視点からいかに自宅での看取る体制をつくるかなど介入点が明らかになった。今回、在宅での遠隔モニタリングシステム (e-Heart Home Monitoring System : 在宅に心電図モニターを配備、ここには心電図波形のほか、呼吸波形、血圧、脈拍、酸素飽和度が表示される) を使用し、その情報をワイヤレスでクリニックへ転送、さらにスタッフがスマートフォンや iPad に専用アプリを用いて、情報共有した。さらに治療内容も病院から診療所、在宅医療へシームレスに受け継ぐことが必要である。心臓リハビリテーションはどうしても監視型は専門病院での施行に限られる。しかし、全ての心不全患者が容易に通院できるとは限らず、在宅での継続が困難である。このため、非監視型のリハビリテーションプログラムを作成し、施行可能なことが分かった。今後、他の医療機関とも連携し、地域包括型心不全管理・治療を目指したシステムを構築していくことが必要である。

E. 結論

ICD や CRT、LVAD、心臓移植など高度な医療資源の投入により重症心不全患者の予後が改善しているが、本研究によりその効果には限界があり、心臓以外の問題点も出てきた。日本の心不全治療の実態は病院完結型であり、在宅医療を含めた地域での支援体制がない。高齢化社会で慢性心不全患者が増加するなか、強心薬静注薬やオピオイドを在宅医療で行える環境整備、在宅での運動リハビリテーション法の開発、精神的ケア支援による治療アドヒアランスの向上など新たな治療展開への研究も進められた。本

研究の成果は、慢性心不全患者の予後および生活の質の改善のために質の高い地域包括型慢性心不全治療の形を示すものと思われる。

【文献】

- 1) Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, et al, for the Heart Institute of Japan-Department of Cardiology (HIJC) Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure-Results of the HIJC-HF registry-. *Circ J* 2008; 72:2015-2020
- 2) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter automatic defibrillator implantation Trial II Investigators. Prophylactic use of an implanted defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-883
- 3) Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, et al, for the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction-II (HIJAMI-II) Investigators. Sudden Cardiac Death and Left Ventricular Ejection Fraction During Long-Term Follow-up After Acute Myocardial Infarction in the Primary Percutaneous Coronary Intervention Era. Results from the HIJAMI-II Registry. *Heart* 2009; 95; 216-220
- 4) Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, et al. Depression and outcomes in hospitalized Japanese patients with cardiovascular disease: prospective single-center observational study. *Circ J* 2011; 75: 2465-2473

F. 研究発表

論文発表

- 1) Masataka Ogiso, Atsushi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Kenji Nakai, Morio Shoda, Nobuhisa Hagiwara:

- Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization -defibrillator therapy and electrical storm. J Arrhythmia 2014 (in press)
- 2) Sayaka Kobayashi, Katsuji Nishimura, Tsuyoshi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Jun Ishigooka. Post-traumatic stress disorder and its risk factors in Japanese patients living with implantable cardioverter defibrillators: A preliminary examination. J Arrhythmia 2014 (in press)
- 3) Tsuyoshi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Kazue Kuwahara, Sayaka Kobayashi, Shinichi Suzuki, Katsuji Nishimura, Atsushi Suzuki, Yuichiro Minami, Jun Ishigooka, Hiroshi Kasanuki, Nobuhisa Hagiwara. Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. J Cardiol 2014 (in press)

学会発表

志賀 剛

- 1) Tsuyoshi Shiga, Tsuyoshi Suzuki, Yuichiro Minami, Atsushi Suzuki, Masayuki Mizuno, Morio Shoda, Dai Yumino, Atsuko Ueno, Nobuhisa Hagiwara, Tomohiro Nishinaka, Satoshi Saito, Hiroyuki Tsukui, Kenji Yamazaki: Necessity of a comprehensive treatment approach for heart failure patients. 78th Annual meeting of Japanese Circulation Society. Tokyo, 2014.3
- 2) 志賀剛、鈴木敦、庄田守男、萩原誠久. CRT 植え込み患者の予後予測因子：慢性心不全患者としての長期予後の面から. 第61回日本心臓病学会学術集会. 熊本 2013.9

上塚芳郎

- 1) 上塚芳郎. ワークショップ. 臨床医のための医療経済学- 解析モデルとその活用法「緩和医

療の医療経済」第51回日本癌治療学会総会. 京都, 2013.10

西中知博

- 1) 西中知博. 植込み型補助人工心臓による重症心不全治療の変化と今後の課題. 日本医工学治療学会第26回学術大会. 横浜, 2013.4
- 2) Tomohiro Nishinaka, Yuki Ichihara, Masahide Komagamine, Yukiko Yamada, Takuma Miyamoto, Satoshi Saito, Mitsugi Nagashima, Kenji Yamazaki. Japanese Long-term bridge to transplant mechanical circulatory support which is equivalent to destination therapy. 21th Congress for International Society for Rotary Blood Pumps. Yokohama, 2013.9
- 3) 西中知宏、市原有起、山田有希子、駒ヶ嶺正英、寶亀亮悟、柏村千尋、津久井宏行、斎藤聡、長嶋光樹、山崎健二. 重症心不全に対する補助人工心臓治療: bridge to transplant 長期循環補助から destination therapy へ適応拡大の可能性. 第32回日本心臓移植研究会学術集会. 大宮, 2013.11
- 4) 西中知宏、市原有起、山田有希子、駒ヶ嶺正英、寶亀亮悟、西森俊秀、斎藤聡、長嶋光樹、山崎健二. 重症心不全に対する連続流式遠心ポンプ左心補助人工心臓植込み術の課題と対策. 第44回日本心臓血管学会学術集会. 熊本, 2014.2

上野敦子

- 1) 鈴木豪、上野敦子、志賀剛、萩原誠久. 慢性心不全における四肢骨格筋量と心肺運動負荷試験における peak VO₂ の関連. 第61回日本心臓病学会、2013年9月熊本

弓野 大

なし

西村勝治

- 1) 西村勝治. うつは心疾患に如何なる影響を及ぼすか—心疾患軽症患者から終末期患者に合併するうつの病態と対策. モーニングレクチャー. 第77回日本循環器学会学術集会. 横浜, 2013.3
- 2) Tsuyoshi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Katsuji Nishimura, Jun Ishigooka, Nobuhisa Hagiwara. PHQ screening for depression in hospitalized patients with heart failure. ESC Heart failure 2013, Lisbon, 2013.5
- 3) 西村勝治. 精神科医からみた喫煙・栄養・運動・睡眠・アドヒアランスとの関連. 日本心臓病学会・日本循環器心身医学会ジョイントシンポジウム:なぜ心臓病とうつ病は関係しているのか?—手がかりを探る—. 第61回日本心臓病学会. 熊本, 2013.9
- 4) 西村勝治. 治療論:協働ケア(collaborative care)等. ジョイントシンポジウム:循環器疾患患者へのメンタルケア. 第70回日本循環器心身医学会総会. 東京, 2013.11
- 5) 西村勝治. 心疾患におけるせん妄の重要性—予後との関連を中心に. シンポジウム:急性期のメンタルケア~せん妄にどう立ち向かうか?~. 第70回日本循環器心身医学会総会. 東京, 2013.11

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

慢性心不全患者の薬物治療・非薬物治療の実態調査

研究分担者 志賀 剛

東京女子医科大学医学部循環器内科学 准教授

研究要旨

研究目的: 本研究においては、心臓移植施設を含む循環器専門医療機関に入院した心不全患者を対象に臨床背景と治療内容（薬物の選択、非薬物治療の使用頻度）を調査し、日本人心不全患者の治療実態を明らかにすることである。

研究方法: 東京女子医科大学循環器内科（HIJC）関連病院による研究体制（全国 18 施設）を組織、2 回の全体ミーティングを開催、プロトコル作成を行なった。

結果: 調査項目は背景因子、検査・治療内容、死亡（心不全死、突然死、非心臓死）、再入院（心不全入院を含む）であり、臨床転帰に関するリスク因子も検討する。また DPC+EF ファイルを用いた入院治療と退院後の治療（病院・在宅・診療所）の費用換算を盛り込んだ。

まとめ: 心不全入院患者を対象に多施設共同前向きコホート研究、臨床背景と治療内容、予後調査の研究体制、プロトコルを作成した。平成 26 年 4 月診療報酬改定が行われた平成 26 年度に開始する。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

| | |
|-------|-----------------------|
| 萩原 誠久 | 東京女子医科大学循環器内科 主任教授 |
| 鈴木 豪 | 東京女子医科大学循環器内科 助教 |
| 鈴木 敦 | 東京女子医科大学循環器内科 助教 |
| 渡邊 | 東京女子医科大学循環器内科 大学院生 |

A. 研究目的

心不全は高血圧、虚血性心疾患、弁膜症、心筋症などの基礎心疾患を有する病態の末期像である。高血圧 糖尿病 高脂血症などの生活習慣病から動脈硬化が進行し、心肥大、心筋リモデリングを経て代償期から非代償期に移行し慢性心不全に至る。1990 年代から β 遮断薬の大規模臨床試験が各種行われ、その予後改善効果が明らかとなった。¹⁾ 更に近年は慢性心不全では交感神経系、レニン・アンジオテンシンなどの体液性因子が活性化され、その結果心肥大、心筋リモデリングの進行につながる事が明ら

かにされ、心筋保護剤としてのアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬が治療の骨格となっている。²⁾³⁾⁴⁾更に心不全での大きな問題である心臓性突然死の予防に関しても、植え込み型除細動器らに重症心不全に対するデバイスとして両心室ペースメーカーの登場により、致死性不整脈による心臓突然死の予後改善および慢性心不全の予後改善が明らかになりつつある。⁵⁾⁶⁾

このように慢性心不全は単に心臓機能としてのポンプ失調のみならず動脈硬化を基盤とした体液調整因子も含めた全身病として理解、治療を行わなければならないと考えられる。したがって、多分野にわたる介入が必要となる病態と考えられる。現在までに日本人心不全患者の臨床背景が欧米の心不全患者と異なることが当施設を中心としたコホート研究より明らかになった。⁷⁾しかし、適切な抗心不全治療が行われている日本人心不全患者の予後、心血管イベントや生活の質(QOL)の実態は明らかになっていない。また、どのような因子が心不全患者の薬物治療や非薬物治療の有効性に影響するのか、さらに生命予後、心血管イベントやQOLに関連するのかはまだ十分には明らかになっていない。

さまざまな要因が関係した複雑な臨床的症候群である心不全では、その clinical question に答えるためには詳細な前向き観察研究を行うことが重要である。このため、心臓移植施設を含む循環器専門医療機関に入院した心不全患者を対象に臨床背景と治療内容(薬物の選択、非薬物治療の使用頻度)を調査し、日本人心不全患者の治療実態を明らかにする。

B. 研究方法

平成25年度に研究体制(全国18施設)を組織、2回の全体ミーティングを開催、プロトコル作成を行なった。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京女子医科大学および各施設の倫理委員会から承認を得て、本研究に対し文書での同意を得られた患者を対象とする。

C. 研究結果

研究組織体制は、東京女子医科大学循環器内科(HIJC)関連病院で構成した。(表1)

平成25年度に2回のミーティングを開催した。

表1.東京女子医科大学循環器内科(HIJC)ネットワーク

東京女子医科大学病院
仙台循環器病センター
埼玉県済生会栗橋病院
東京女子医科大学八千代医療センター
東京女子医科大学東医療センター
新松戸中央総合病院
西新井ハートセンター病院
神原記念病院
東京女子医科大学青山病院
至誠会第二病院
東京都保険医療公社荏原病院
立正佼成会付属佼成病院
東京都立多摩医療センター
東京都多摩北部医療センター
荻窪病院 心臓血管センター
国立病院機構横浜医療センター
社会保険相模野病院
聖隷浜松病院
済生会熊本病院

本研究での調査項目は背景因子、検査・治療内容、死亡(心不全死、突然死、非心臓死)、再入院(心不全入院を含む)であり、臨床転帰に関するリスク因子も検討する。またDPC+EFファイルを用いた入院治療と退院後の治療(病院・在宅・診療所)の費用換算を盛り込んだ。(表2~6)

- 背景因子: 年齢 性別 基礎心疾患、不整脈、喫煙、アルコール
- 合併症: 高血圧、糖尿病、脂質異常症、血液透析、呼吸器疾患
- 体格: 身長、体重
- 採血: 血算(RDW含)、アルブミン、T.Bil、AST、ALT、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、T-chol、尿中Na、甲状腺機能(TSH, fT3, fT4)、Fe、TIBC、フェリチン、血糖、HbA1c、BNP, CRP

表2. 調査項目(臨床背景)

- 入院の治療実態
 - 静注血管拡張薬(カルペリチド、硝酸薬など)
 - 静注強心薬(カテコラミン、PDEⅢ阻害薬)
 - 利尿薬(トルバプタン)
 - デバイス
 - 医療材料
- 退院後の治療
 - 中核(専門)病院での管理
 - 在宅・一般診療所での管理
 - 再入院も含めて評価(年齢・基礎疾患マッチ)

表6. 心不全患者の費用対効果

生理検査:

- 12誘導心電図(コピー添付)
- 心エコー(LVDd/LVDs, IVSTd/LVPWTd, LVEF, LAD, E/e', peak E, peak A, RVSP+ 弁膜症評価)
- デバイス植込み: 植え込み型除細動器、ペースメーカー、心臓再同期治療
- 心臓カテーテル検査 右心カテーテル 左室造影 心筋生検 冠動脈造影
- 経皮的冠動脈形成術 冠動脈ステント

表3. 調査項目(生理検査、非薬物治療)

| 【入院中治療内容】 | 【外来治療内容】 |
|-----------|-------------|
| 入院期間 | ジゴキシン |
| 静注カテコラミン | ループ利尿薬 |
| 静注ハンプ | 抗アルドステロン薬 |
| 静注硝酸薬 | β遮断薬 |
| 静注利尿薬 | ACE阻害薬 |
| 静注アミオダロン | ARB |
| 静注ニフェカルト | ビモベンダン |
| 静注リドカイン | トルバプタン |
| IABP | エリスロポイエチン |
| PCPS | アミオダロン |
| BIPAP | (商品名で記載、用量) |
| 人工呼吸器 | |

表4. 治療内容(共通項目)

(1) 主要評価項目

- 心血管イベントの発症(突然死 不整脈死 心臓死)
- 心不全悪化による入院、心筋梗塞、不安定狭心症、冠血行再建の施行 脳血管障害
- 全死亡

(2) 副次的評価項目

- ①医療経済学的評価
 - 入院中治療
 - 外来治療
- ②心不全血液マーカーの有用性*
 - 免疫学的マーカー、凝固マーカー
- ③運動耐容能*
 - (6分間歩行、心肺運動負荷試験による嫌気性代謝閾値測定)
- ④Quality of Life : SF36、KCCQ/ミネソタ(心不全特異的QOL) *
- *可能な施設のみ

表5. 評価項目

D. 考察

本事業の目的である心不全治療に関する費用対効果を検討するために、本研究では実際の臨床転帰を用いた評価を行う方法を協議してきた。このため、コホート研究の対象者に実際にかかった費用とその転帰をリンクさせる必要があり、その元資料としてDPC+EFファイルを用いた入院治療と退院後の治療(病院・在宅・診療所)の費用換算を盛り込むことにした。費用対効果の分担研究者から診療報酬改定により平成26年4月から新しい算定に切り替わるため、費用算定を統一化しなければ解析が困難になるという意見があり、多施設共同研究については平成26年度からの実施となった。これに向けて実施プロトコルの作成およびデータ管理システムについて準備を進めている。なお、平成25年度に研究体制(全国18施設)と運営事務局は組織されており、5月と10月に全体会議を開催、プロトコルの概略説明および当初の実施開始時期が半年遅れることについては了承を得ており、各施設での倫理委員会申請の準備を始めている。

E. 結論

心不全入院患者を対象に多施設共同前向きコホート研究、臨床背景と治療内容、予後調査の

研究体制、プロトコルを作成した。平成 26 年 4 月診療報酬改定が行われた平成 26 年度に開始する。

【文献】

- 1) Packer M et al for the U.S. carvedilol heart failure study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334:1349-1355
- 2) The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure; results of the cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316:1429-1435
- 3) The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:293-302.
- 4) Pfeffer MA et al for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure; the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003; 362:759-766.
- 5) Moss AJ et al for the multicenter automatic defibrillator implantation trial II investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346:877-83.
- 6) Bardy GH et al for the sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT) investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352:225-37
- 7) Kawashiro N, et al, for the Heart Institute of Japan-Department of Cardiology (HIJC) Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive

heart failure-Results of the HIJC-HF registry-. Circ J 2008; 72:2015-2020

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Tsuyoshi Shiga, Tsuyoshi Suzuki, Yuichiro Minami, Atsushi Suzuki, Masayuki Mizuno, Morio Shoda, Dai Yumino, Atsuko Ueno, Nobuhisa Hagiwara, Tomohiro Nishinaka, Satoshi Saito, Hiroyuki Tsukui, Kenji Yamazaki: Necessity of a comprehensive treatment approach for heart failure patients. 78th Annual meeting of Japanese Circulation Society. Tokyo, 2014.3

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性心不全患者における植込み型除細動器治療・心臓再同期治療の有用性
に関するコホート研究

研究分担者 志賀 剛

東京女子医科大学循環器内科 准教授

研究要旨

研究目的: 当院で心臓再同期治療（Cardiac Resynchronization Therapy, CRT）を導入した中等症から重症心不全患者の長期予後およびその予測因子について検討する。

研究方法: 2000年～2012年に当院でCRTを導入した心不全患者（NYHAⅡm～Ⅳ度）連続345例（年齢60±14歳、男性260例、非虚血性79%）を対象に臨床転帰を検討した。

結果: 23例が心臓移植待機となり、21例が補助人工心臓を植込み、3例が移植を受けた。生存率は導入後1年で92%、3年で76%、5年で65%であった。死因としては心不全死が最も多かった。また、心不全入院からの回避率は1年で83%、3年で58%、5年で49%であった。導入時のeGFR<60mL/min/1.73cm²、NYHA心機能分類、心室頻拍/心室細動が独立した予後予測因子であった。

まとめ: 日本の単施設における検討であるが、CRT植込み患者の5年生存率は65%であった。CRT患者の予後改善のためには腎機能を含めたさらなる心不全治療の介入が必要である。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

| | |
|-------|-----------------------|
| 萩原 誠久 | 東京女子医科大学循環器内科 主任教授 |
| 庄田守男 | 東京女子医科大学循環器内科 臨床教授 |
| 鈴木 敦 | 東京女子医科大学循環器内科 助教 |
| 真中哲之 | 東京女子医科大学循環器内科 助教 |

A. 研究目的

左室収縮不全の中等症～重症心不全患者に対する心不全治療（非薬物治療）として心臓再同期治療（Cardiac Resynchronization Therapy, CRT）の有効性は、多くの臨床試験から示されている。しかし、心不全患者の背景は多様であり、日本の実臨床におけるCRT長期治療患者の臨床転帰についての評価はまだ十分でない。今回、日本の単施設でCRTを導入した心不全患者の長期予後およびその予測因子について検討した。

B. 研究方法

2000年～2012年に当院でCRTを導入した心不全患者 (New York Heart Association: NYHA 心機能分類 II_m～IV 度) 連続 345 例 (年齢 60 ± 14 歳、男性 260 例、非虚血性 79%) を対象とした。(表 1)

表1. 患者背景 (n=345)

| | |
|-----------------------------------|--|
| 年齢(歳) | 60 ± 14 |
| 性(男性) | 257 (74%) |
| NYHA心機能分類 | II 143 (41%), III 149 (43%), IV 53 (15%) |
| 虚血性心疾患 | 74 (21%) |
| LVEF (%) | 26 ± 13 |
| QRS幅 (ms) | 162 ± 38 |
| 心房細動 | 81 (23%) |
| 持続性VT/VFの既往 | 120 (35%) |
| eGFR (ml/min/1.73m ²) | 69 ± 42 |
| Hb (g/dl) | 12.7 ± 2.3 |
| 血漿BNP値 (pg/ml) | 360 [164-660] |
| 薬物治療 | |
| ACE阻害薬/ARB | 307 (86%) |
| β遮断薬 | 294 (85%) |
| ループ利尿薬 | 284 (82%) |
| スピロノラクトン | 202 (58%) |
| ジゴキシン | 122 (35%) |
| アミオダロン | 155 (45%) |
| Upgrade CRT | 111 (32%) |

CRT 導入の適応は、①NYHA 心機能分類 III 度以上、QRS 幅 ≥ 130ms、左室駆出率 (LVEF) ≤ 35%、②NYHA 心機能分類 II_m (300m ≤ 6MWD < 450m)、QRS 幅 ≥ 130ms、LVEF ≤ 35%、③ NYHA 心機能分類 IV 度 (stage D)、QRS 幅 < 130ms、LVEF ≤ 35%、④その他:右室 pacing+ 低心機能 (upgrade を含む)、QRS 幅 < 130ms+ 心室動悸不全などである。後ろ向きコホート研究で、臨床背景については診療情報 (カルテ) を用い、臨床転帰は当院のカルテおよび紹介先、家族を介して確認した。総死亡あるいは心不全入院の累積回避率は、Kaplan-Meier 法を用いた。また死亡に係わる因子の解析は、Cox ハザード法を用いて多変量解析を行った。

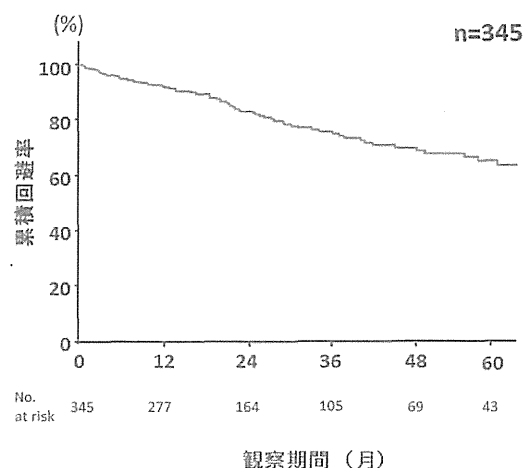
(倫理面への配慮)

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会から承認を得て行った。また、診療情報の取り扱いについては患者のプライバシーに十分に配慮した。

C. 研究結果

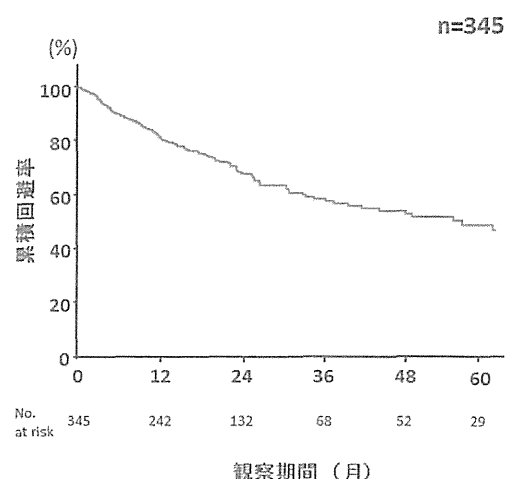
345 例中 23 例が心臓移植待機となり、21 例が補助人工心臓を植込み、3 例が心臓移植を受けた。生存率は植え込み後 1 年で 92%、3 年で 76%、5 年で 65%であった。(図 1)

図1. CRT患者の生命予後



死因としては心不全死が最も多かった。また、心不全入院からの回避率は 1 年で 83%、3 年で 58%、5 年で 49%であった。(図 2)

図2. CRT患者の心不全入院



6ヶ月以上生存を得られた 246 症例中、左室拡張末期容積 15%以上の縮小を認めたレスポナーは 137 症例(56%)であった。多変量解析の結果、CRT 導入時の eGFR < 60mL/min/1.73cm²、NYHA 心機能分類、心室頻拍/心室細動が独立し

た予後予測因子であり、レスポナーは有意と
ならなかった。(表 2)

表2. CRT患者の生命予後に係わる因子—植込み時の臨床背景因子—

| | 単変量解析 | | | 多変量解析 | | |
|------------------------------|-------|---------------|--------|-------|---------------|-------|
| | HR | (95% CI) | P-値 | HR | (95% CI) | P-値 |
| 年齢(10歳増加) | 1.013 | (0.890-1.152) | 0.846 | | | |
| 男性 | 1.090 | (0.651-1.823) | 0.744 | | | |
| 虚血性 | 1.173 | (0.679-2.025) | 0.568 | | | |
| eGFR<60ml/min/m ² | 2.311 | (1.466-3.440) | <0.001 | 1.843 | (1.113-3.051) | 0.017 |
| 心房細動 | 1.561 | (0.955-2.523) | 0.070 | | | |
| QRS幅(10ms増加) | 0.973 | (0.915-1.035) | 0.393 | | | |
| 1BB型 | 0.945 | (0.562-1.589) | 0.831 | | | |
| NYHA心機能分類 | 1.760 | (1.313-2.359) | <0.001 | 1.596 | (1.154-2.208) | 0.005 |
| 血漿BNP値(100pg/mL増加) | 1.039 | (1.023-1.056) | <0.001 | 1.028 | (1.008-1.048) | 0.006 |
| LVESV (10mL増加) | 1.032 | (1.010-1.055) | 0.005 | 1.016 | (1.001-1.031) | 0.036 |
| LVEF(%増加) | 0.970 | (0.949-0.992) | 0.008 | 0.998 | (0.966-1.032) | 0.317 |
| 左室同期不全 | 1.162 | (0.569-2.376) | 0.680 | | | |
| 持続性VT/VF | 1.509 | (1.220-2.988) | 0.005 | 1.795 | (1.101-2.927) | 0.019 |

D. 考察

日本の単施設における後向きの検討であるが、CRT 植込み患者の5年生存率は65%であった。コントロールがないため、比較は困難であるがCRT デバイスが市販される以前の当院において1988~2005年アミオダロン導入を導入したLVEF \leq 35%でNYHA心機能分類 IIIあるいはIV度の心不全患者(n=154, 年齢 58 \pm 17歳)の5年生存率は40%以下であり、心不全患者の生命予後に対するCRTの効果はあると思われる。一方、CRT植込み時のQRS幅は治療後の予後予測因子にはならなかった。さらにLVESVによるレスポナー評価も心不全増悪回避の予測になったが、必ずしも生命予後には結びつかなかった。むしろ、CRT導入時の臨床背景としてeGFR<60mL/min/1.73cm²、NYHA心機能分類、血漿BNP値、持続性心室頻拍/心室細動が独立した予後予測因子であり、CRT患者の予後改善には、腎機能の管理、心室性不整脈に対する対応などが必要であると考えられる。

E. 結論

日本の単施設における検討であるが、CRT植込み患者の5年生存率は65%であった。CRT患者の予後改善のためには腎機能を含めたさらなる心不全治療の介入が必要である。

【文献】

- 1) McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al: Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: A systemic review. JAMA 2007; 297:2502-14.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Masataka Ogiso, Atsushi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Kenji Nakai, Morio Shoda, Nobuhisa Hagiwara: Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm. J Arrhythmia 2014 (in press)

2. 学会発表

- 1) 志賀剛、鈴木敦、庄田守男、萩原誠久. CRT植え込み患者の予後予測因子：慢性心不全患者としての長期予後の面から. 第61回日本心臓病学会学術集会. 熊本 2013.9

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし