

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: 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。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。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。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。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。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、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、遮断薬の使用率は 3 割と低かった。¹⁾ 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）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-）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え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～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、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 m ないし 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（ $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73cm}^2$ ）、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 VO_2 $11 \pm 4.5 \rightarrow 12.6 \pm 5.3$ ($p=0.70$)、 VE/VCO_2 $39 \pm 7.6 \rightarrow 38.1 \pm 9$ ($p=0.47$)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 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を示された。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