

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 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
榊原記念病院
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	ピモベンダン
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植え込み型除細動器(ICD)の作動、心室頻拍 心室細動の発症 心房細動新規発症
- ④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) *

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