

201412047A

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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 志賀 剛
平成27 (2015) 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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 志賀 剛
平成27（2015）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-----	13
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 -----	19
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-----	25
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-----	29
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-----	33
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-----	39
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-----	43
西村 勝治	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	49
---------------------------	----

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

東京女子医科大学循環器内科学 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。さらに在宅での運動療法の開発、遠隔モニタリングシステムを用いた心不全在宅医療の取り組みを行った。

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ためにDPCファイルを用いた多施設共同研究を行っている。②植込み型除細動器治療を行っている心不全患者連続391例の観察研究から5年生存率が83%、低心機能とともに腎機能障害と心拍数、QRS幅が独立した作動のリスク因子であることを示した。③植込み型(連続流式)左室補助人工心臓治療を受けた28例中9例が心臓移植に到達し、1年生存率は96.3%であった。④心不全患者198名に対する在宅医療の結果、心不全再入院2%、全死亡率22%、全死亡例のうち心不全患者死亡率65%（心不全患者在宅看取り76%）であった。⑤運動負荷初期におけるwarm up VE/VCO₂変化率は肺高血圧症例において有意に低いことが示された(p=0.026)。慢性心不全患者において低強度の運動でも血行動態の影響を受けるが、低強度筋力強化プログラムの実施は可能である。⑥多職種協働によるカンファレンスは精神症状や行動異常のみならず家族支援、疾病受容、意思決定支援、終末期ケアなど、幅広く心理社会的な問題が検討された。

まとめ：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。植込み型除細動器、心臓再同期治療や左室補助人工心臓など非薬物治療の進歩は大きいが限界もある。高齢化社会で慢性心不全患者が増加するなか、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 准講師
上野敦子	東京女子医科大学循環器内科 准講師
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（LVEF）50%以上が 3 割、β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（MADITⅡ）では LVEF 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 LVEF 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。^{4,5)}

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

東京女子医科大学循環器内科関連施設において、平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日までに循環器内科に入院した全ての心不全患者を対象とする。入院治療について Diagnosis Procedure Combination（DPC）ファイルの EF ファイル（診療明細情報及び行為明細情報）、D ファイル（包括診療明細情報）を用いて医療費調査を行う。また、平成 27 年 3 月 31 日までの臨床転帰を調査する。

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

1996 年～2014 年に当院で ICD を導入した心不全患者 391 例（年齢 59±14 歳、男性 73%、非虚血性 81%）を対象に臨床転帰（死亡、ICD 適切作動）を対象とした。後ろ向きコホート研究で、臨床背景および臨床転帰については診療情報を用い、総死亡あるいは ICD 作動の累積回避率は、Kaplan-Meier 法を用いた。また ICD 作動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。

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

DPC のうち、E ファイルは出来高部分の内容について実施日、回数、病棟などのデータが、F ファイルは薬剤、医療材料などのデータがあり、これらを駆使することによって、心不全入院患者における診療の中身を取り出し、コストデータを抽出する。東京女子医科大学循環器内科関連施設において、平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日までに循環器内科に入院した全ての心不全患者を対象にこれらのデータを解析する。

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

研究 1：予備研究として左室駆出率低下（<40%）を伴う慢性心不全症例 137 例を対象

に心肺運動負荷試験における低強度運動時の測定パラメータと血行動態指標との関連をみた。

研究 2：心不全入院患者を対象に在宅心臓リハビリテーションとして低強度筋力強化プログラムを追加する群と通常指導群のみの 2 群比較を行う前向き無作為割付試験を行う。主要評価項目は運動耐容能力、副次評価項目は QOL および筋力、エコー指標、安全性、アドヒアランスとした。

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 26 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性を検証する。

重症心不全患者に対する精神的ケアに関す る研究

本研究の目的は多職種による循環器内科と精神科との連携メンタルケア活動「循環器内科リエゾンカンファレンス」で検討された内容を通常の精神科コンサルト症例との対比で心不全患者における多職種協働によるメンタルケア活動の有用性について検討した。

（倫理面への配慮）

コホート研究については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は行わない。

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 ファイルの E/F 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。平成 25 年～26 年に心不全入院患者連続例を対象に、平成 27 年 3 月 31 日までの予後調査として行うことで実施している。

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

ICDを導入した心不全患者の生存率はICD植込み後1年で96%、3年で90%、5年で83%であった。また、ICD適切作動からの回避率は1年で81%、3年で61%、5年で52%であった。突然死の一次予防でICDを導入した非虚血性心不全患者におけるICD作動のリスクについて多変量解析を行い、ICD導入時のLVEF<35%、Holter心電図での平均心拍数>75bpm、加算化平均心電図によるfiltered QRS $\geq$ 134msec、eGFR<60mL/min/1.73cm²が独立した作動のリスク因子であった。

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

日本における慢性心不全患者における薬物療法・非薬物療法の費用対効果の評価として、DPCファイルを用いた検討が可能である。本研究によるデータを用い、昨年度報告したマルコフモデルによる判断分析を行い、有効性を生活の質

で調整した余命（quality-adjusted life year : QALY）も検討する⁵⁾。また、非薬物治療（デバイス治療）には、欧米との患者背景の違い（虚血性心疾患の頻度）、費用（価格）の違いもあり、一概に欧米の結果と同じ尺度では論ずることができない。薬物と非薬物治療に分けて解析することも検討している。

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%であった。2011年の植込み型左室補助人工心臓保険償還以降に植込み型左室補助人工心臓EVAHEARTの植え込みを28例に対して施行した。9例は心臓移植に到達し、17例は循環補助継続中であり、循環補助期間平均593日、累積16609日であった。Kaplan-Meier法による生存率は、1年96.3%、2年96.3%、3年89.4%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

研究1：運動負荷初期におけるwarm up VE/VCO₂変化率は肺高血圧症例において有意に低いことが示された（p=0.026）。また、warm up VE/VCO₂変化率と運動時換気亢進指標であるVE/VCO₂ slopeには相関関係は認められた（r=-0.30、P=0.0002）。研究2：倫理委員会承認後、実施中である。

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26年度在宅医療を受けている198名の心

不全患者の内訳は、平均年齢 83、NYHA IV 12%、独居（日中のみも含む）38%、認知症 31%であった。平成 26 年度心不全再入院 4 例 2%、全死亡率 22%、全死亡例のうち心不全患者死亡率 65%（心不全患者在宅看取り 76%）であった。在宅医療機関にて在宅遠隔モニタリングシステム（血圧、心電図等）の開発を行い、末期重症心不全患者 9 症例に対してシステムを導入し予備調査を行った。9 症例の内、7 症例が死亡時までの使用を行った。使用終了後にアンケート調査を実施。4 名の介護者からアンケート回収。アンケート結果から安心につながったとの回答は 4 名、役に立ったとの回答 4 名、困ったことやトラブルがあったとの回答は 0 名であった。

重症心不全患者に対する精神的ケアに関する研究

体制の強化 年度内に 20 回のカンファレンスが開催された。当初メンバーに加え、循環器内科医、精神科医もメンバーに加わり、多職種協働体制が促進された。

検討内容 2013 年 11 月から 2014 年 7 月の 9 ヶ月間のデータをまとめた。期間中、精神科コンサルテーションは 43 例、リエゾンカンファレンスにとり上げられた症例は 32 例あった（このうち 19 例は重複）。前者のみ（24 例）ではせん妄を中心とした合併精神障害（顕著な精神症状や行動異常を伴う）のコンサルトに終始していた。一方、後者（前者に加えて後者でも取り上げられた 19 例、および後者のみで取り上げられた症 13 例の合計 32 例）においては家族支援（32 例中 16 例[50%]、重複あり）、疾病受容（同 14 例[44%]）、意思決定支援（同 11 例[34%]）、終末期ケア（同 9 例[28%]）など、幅広く心理社会的な問題のケアについて検討された。

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、ICD を導入した患者の予後に係わる因子を検討したところ、低心機能のみならず、腎機能障害や心拍数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。DPC は日本で開発された手法で、単なる診療報酬請求方式ではなく、医療の中身を検証するデータが豊富に含まれている。これらを駆使することによって、心不全入院患者における診療の中身を取り出し、コストデータを抽出することが可能である。東京女子医科大学循環器内科関連施設において、平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日までに循環器内科に入院した全ての心不全患者の治療実態とその臨床転帰を調査実施し、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、

その有用性について検討を行っている。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, 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, et al, for the Multicenter automatic defibrillator implantation Trial II Investigators. Prophylactic use of an implantated defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346:877-883
- 3) Shiga T, 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, et al. Depression and outcomes in hospitalized Japanese patients with cardiovascular disease: prospective single-center observational study. Circ J 2011; 75: 2465-2473
- 5) Suzuki T, et al. Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. J Cardiol 2014; 64:456-462.

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 cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm. Journal of Arrhythmia 2015; 31:1-5
- 2) Kentaro Ushijima, Hajime Nakashima, Tsuyoshi Shiga, Kazuhiro Harada, Shizukiyo Ishikawa, Takshi Ioka, Hitoshi Ando, Akio Fujimura. Different chronotherapeutic effects of valsartan and olmesartan in non-dipper hypertensive patients during valsartan treatment at morning. Journal of Pharmacological Sciences 2015; 127:62-68
- 3) Takeshi Maruo, Yoshihiro Seo, Satoshi Yamada, Takeshi Arita, Tomoko Ishizu, Tsuyoshi Shiga, Kaoru Dohi, Hiroyuki Toide, Azusa Furugen, Katsuji Inoue, Masao Daimon, Hiroya Kawai, Hikaru Tsuruta, Kazuhiro

Nishigami, Satoshi Yuda, Tomoya Ozawa, Chisato Izumi, Yuko Fumikura, Yasuaki Wada, Mariko Doi, Masafumi Okada, Katsu Takenaka, Kazutaka Aonuma. The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy (START) study. Circulation Journal 2015; 79:613-622

- 4) 市倉加奈子、小林清香、松岡志帆、鈴木 豪、西村勝治、志賀 剛、萩原誠久、石郷岡純、鈴木伸一. 植込み型除細動器受容度尺度 (Perceptions of Implantable Cardioverter Defibrillators Scale: PIS)」の開発と信頼性および妥当性の検討. 日本心臓リハビリテーション学会誌 2015; 20:171-178.
- 5) Dai Okayama, Tsuyoshi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Yuichiro Minami, Sguichi Tsuruoka, Nobuhisa Hagiwara. Blood urea nitrogen/creatinine ration and response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure: a retrospective analysis. American Journal of Cardiovascular Drugs 2015(in press)

学会発表

志賀 剛

- 1) Atsushi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Takashige Tobita, Yoshinobu Kato, Kei Tsukamoto, Koichiro Ejima, Tsuyoshi Suzuki, Tetsuyuki Manaka, Morio Shoda, Nobuhisa Hagiwara. Association between heart rate and ventricular arrhythmias in non-ischemic heart failure patients receiving implantable cardioverter defibrillator. ESC Heart Failure 2014, Athens, 2014.5
- 2) Atsushi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Kentaro Yoshida, Koichiro Ejima, Tsuyoshi Suzuki, Tetsuyuki Manaka, Morio Shoda, Kenji Nakai, Hiroshi Kasanuki, Nobuhisa Hagiwara. Proarrhythmic effect of cardiac resynchronization therapy and transmural

dispersion in patients with nonischemic heart failure. ESC congress 2014, Barcelona, 2014.8

- 3) 鈴木敦, 志賀剛, 鈴木豪, 吉田健太郎, 江島浩一郎, 眞中哲之, 庄田守男, 萩原誠久. 両室ペーシング治療を行った心不全患者における Filtered QRS と予後との関連性. 第 62 回日本心臓病学会学術集会, 仙台, 2014.9.
- 4) Atsushi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Tsuyoshi Suzuki, Kentaro Yoshida, Koichiro Ejima, Tetsuyuki Manaka, Morio Shoda. Predictive value of pulmonary capillary wedge pressure for heart failure hospitalization in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. 第 18 回日本心不全学会学術大会, 大阪, 2014.10.
- 5) Tsuyoshi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Nobuhisa Hagiwara. Relationship between muscle volume and serum myostatin level in patients with heart failure. 第 18 回日本心不全学会学術大会, 大阪 2014.10.
- 6) 塚本圭, 鈴木敦, 服部英敏, 志賀剛, 萩原誠久, 津久井宏行, 西中知博, 齋藤聡, 山崎健二, 布田伸一. 心臓移植の評価がなされている重症心不全患者における強心薬からの離脱. 第 18 回日本心不全学会学術大会. 大阪, 2014.10.
- 7) 志賀 剛. 重症心不全の不整脈管理. 第 18 回日本心不全学会学術大会. 大阪, 2014.10.
- 8) 志賀 剛. 心不全患者における心房細動の薬物治療. 第 18 回日本心不全学会学術大会. 大阪, 2014.10.
- 9) Tsuyoshi Shiga, Atsushi Suzuki, Morio Shoda, Nobuhisa Hagiwara. Mortality and Prognostic Factors in Real-World Japanese Heart Failure Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Osaka,

2015.4.

- 10) Atsushi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Morio Shoda, Nobuhisa Hagiwara. Predictor of sudden cardiac death in high risk patients with structural heart disease: beyond left ventricular ejection fraction. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Osaka, 2015.4.
- 11) Michiru Nomoto, Atsushi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Ryuta Henmi, Daigo Yagishita, Koichiro Ejima, Tsuyoshi Suzuki, Tetsuyuki Manaka, Morio Shoda, Nobuhisa Hagiwara. Impact of late potentials on the recurrence of electrical storm in heart failure patients with implantable cardioverter defibrillator. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Osaka, 2015.4.

上塚芳郎

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現状から: わが国における Destination Therapy への考察. 第 52 回日本人工臓器学会大会, 札幌, 2014.10
- 2) 西中知博. 高齢者に対する補助人工心臓治療の可能性と課題. 第 52 回日本人工臓器学会大会, 札幌, 2014.10
- 3) Tomohiro Nishinaka. Current Status of Bridge to Transplant Treatment with Implantable Ventricular Assist Device. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, 2014,04
- 4) Tomohiro Nishinaka. Long-term Management of Patients Assisted with Implantable Ventricular Assist Devices. The 78th Annual Scientific

Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, 2014, 04

- 5) Tomohiro Nishinaka. Mechanical Circulatory Support with EVAHEART LVAD: Current Status towards Long-Term Support. 22nd Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps, San Francisco, 2014,09.

上野敦子

- 1) Tetsu Moriyama, Tsuyoshi Suzuki, Astuko Ueno, Tsuyoshi Shiga, Nobuhisa Hagiwara. Change in VE/VCO₂ during warm up phase of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure and pulmonary hypertension. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Osaka, 2015.4.

弓野 大

- 1) 弓野大. 重症心不全の外来治療. 第 11 回日本循環器看護学会学術集会. 東京 2014.10
- 2) 弓野大、星敬美、伊東紀揮、吉田真希、堀部秀夫. 心不全在宅医療における多職種の役割. 第 18 回日本心不全学会学術集会. 大阪 2014.10
- 3) 弓野大、星敬美、伊東紀揮、吉田真希、堀部秀夫. 心不全の在宅看取り. 第 18 回日本心不全学会学術集会. 大阪 2014.10
- 4) 弓野大. 心不全における ASV 管理の実際. 日本循環器学会第 235 回関東甲信越地方会. 東京 2015.1
- 5) 弓野大. 社会全体で治療抵抗性の重症心不全に挑む. 第 42 回日本集中治療医学会学術集会. 東京 2015.2
- 6) 弓野大. 心不全の在宅医療. 心不全学術講演会. 東京 2015.2
- 7) 弓野大. 医師の立場からの在宅医療. 日本薬学会第 135 年会. 兵庫 2015.3

西村勝治

- 1) 西村勝治：東京女子医科大学病院における精神科リエゾンチームの現状と課題. シンポジウム：精神科リエゾンチームの現状. 第 110 回日本精神神経学会総会、2014 年 6 月 26-28 日、横浜
- 2) 西村勝治：東京女子医科大学病院における院内連携：精神科医の立場から. 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：心臓専門医と精神科専門医の連携モデル. 第 62 回日本心臓病学会学術集会、2014 年 9 月 28 日、仙台
- 3) 鈴木 豪：東京女子医科大学病院における院内連携：心臓病医の立場から. 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：心臓専門医と精神科専門医の連携モデル. 第 62 回日本心臓病学会学術集会、2014 年 9 月 28 日、仙台
- 4) 若林留美：循環器疾患患者の抱える精神的な問題の検討ー循環器内科リエゾンカンファレンスを通してー. 第 71 回日本循環器心身医学会総会、2014 年 11 月 23 日、札幌
- 5) 山内典子：循環器科と精神科リエゾンチームの連携活動を通じた「循環器心身ケア」の現状と今後の課題. 第 71 回日本循環器心身医学会総会、2014 年 11 月 22 日、札幌

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：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、非薬物治療）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関連施設において、平成 25 年 4 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日までに循環器内科に入院した全ての心不全患者を対象とする。入院治療について各病院が保存している DPC+EF ファイル（診療明細情報及び行為明細情報）、D ファイル（包括診療明細情報）を用いて観察期間中の医療費調査を行い、医療資源の消費量を推計する。また、平成 27 年 3 月 31 日までの臨床転帰を調査する。Kaplan-Meier 法を用いて生存期間（平均値、中央値、標準偏差、変動係数、95%信頼区間等）及び再入院期間の推定を行う。また、臨床背景（治療）と死亡、再入院に対する因子について単変量および多変量解析を用いて探索的に解析する。

結果：倫理委員会承認後、実施中である。

まとめ：日本人心不全入院患者を対象に、DPC ファイルを用いることで薬物および非薬物治療の実態とその治療が予後、再入院、医療経済に及ぼす影響への検討が可能となる。

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
荒川一郎	帝京平成大学薬学部薬学科 准教授
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
渡邊絵理沙	東京女子医科大学循環器内科 大学院生

A. 研究目的

慢性心不全は高血圧、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。近年、慢性心不全では交感神経系やレニン・アンジオテンシン系などの神経体液性因子が活性化され、その結果として心肥大や心筋リモデリングの進行につながることが明らかにされている。1990 年代から多くの β

遮断薬を用いた大規模臨床試験が行われ、その予後改善効果が明らかとなった¹⁾。さらにレニン・アンジオテンシン系の抑制薬であるアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、抗アルドステロン薬の有効性が認められ、β遮断薬とともに心不全治療における基礎治療薬と位置付けられた^{2,4)}。また、慢性心不全患者の死因の40%を占める心臓性突然死の予防に関しても、植え込み型除細動器（ICD）、さらに重症心不全に対する心臓再同期治療（CRT）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)}

われわれは心不全入院患者 3,578 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。⁷⁾ 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（MADITⅡ）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。⁵⁾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。⁸⁾ 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。^{9,10)}

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、ICDやCRT、さらに左室補助人工心臓（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十分でない。今後、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、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、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。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と退院後の治療管理を調査し、日本人心不全患者の治療実態と治療の費用対効果を検証することである。

B. 研究方法

【対象患者】

東京女子医科大学循環器内科関連施設において、平成25年4月1日から平成26年3月31日までに循環器内科に入院した全ての心不全患者

（ACC/AHA 心不全ステージ C,D）

【方法】

DPC病院を対象：入院治療について各病院が保存しているDPC+EFファイル（診療明細情報及び行為明細情報）、Dファイル（包括診療明細情報）を用いて観察期間中の医療費調査を行い、医療資源の消費量を推計する。外来治療については外来診療回数、投薬や検査の頻度から医療費を推定する。

連続症例での検討が必要なため後ろ向き研究として平成27年3月31日までの臨床転帰を調査する。

【解析】

1. 人口動態特性の集計

調査対象患者の人口動態特性について、間隔・比例尺度の場合基本統計量（平均値、中央値、最頻値、標準偏差、変動係数、95%信頼区間等）を求める。名義・順序尺度の場合変数に応じて度数分布を求める。

2.生存分析・多変量解析

観察対象患者における生存率、再入院率を求める。また、Kaplan-Meier法を用いて生存期間（平均値、中央値、標準偏差、変動係数、95%信頼区間等）及び再入院期間の推定を行う。また、臨床背景（治療）と死亡、再入院に対する因子について単変量および多変量解析を用いて探索的に解析する。さらに、総死亡、再入院をエンドポイントにおき、Cox比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京女子医科大学の倫理委員会から承認を得て、行っている。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。DPC 関連データの個人情報 は委託機関（メディカル・データ・ビジョン株式会社）提供の匿名化・暗号化ツールで削除する。院内で匿名化ツールを実施するため、個人情報は外部に出ることはない。

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）

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
- 辯原記念病院
- 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 ファイル（E/F ファイル）を用いた入院治療と退院後の治療の費用換算を盛り込んだ。（表 2～5）

- 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）

- 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
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
②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
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

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 の E/F ファイルを用いた入院治療と退院後の治療の費用換算を盛り込むことにした。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、本研究は費用対効果のモデル化を行うための基礎データ収集目的に企画、治療実態を詳細に検討する必要がある。当初、全国 18 施設の前向き登録研究として研究体制を組織した。しかし、治療内容の詳細について DPC ファイルからデータ化を行うことが最も確実であり、その予後と関連づける

必要性から、費用対効果に対する研究については多施設のうち DPC 病院に対象施設を限り、平成 25 年～26 年に心不全入院患者連続例を対象に、平成 27 年 3 月 31 日までの予後調査として行うことで実施している。

E. 結論

日本人心不全入院患者を対象に、DPC ファイルを用いることで薬物および非薬物治療の実態とその治療が予後、再入院、医療経済に及ぼす影響への検討が可能となる。

【文献】

- 1) Packer M, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med. 1996; 334: 1349-55
- 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: 1429-35
- 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. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure; the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003; 362: 759-66.
- 5) Moss AJ, et al. 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. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart

failure. N Engl J Med. 2005; 352: 225-37

- 7) Kawashiro N, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure-Results of the HIJC-HF registry-. Circ J 2008; 72: 2015-20
- 8) Shiga T, et al. 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; 216-20
- 9) Suzuki T, et al. Depression and outcomes in hospitalized Japanese patients with cardiovascular disease: prospective single-center observational study. Circ J 2011; 75: 2465-2473
- 10) Suzuki T, et al. Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. J Cardio 1 2014; 64: 456-62

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kentaro Ushijima, Hajime Nakashima, Tsuyoshi Shiga, Kazuhiro Harada, Shizukiyo Ishikawa, Takshi Ioka, Hitoshi Ando, Akio Fujimura. Different chronotherapeutic effects of valsartan and olmesartan in non-dipper hypertensive patients during valsartan treatment at morning. Journal of Pharmacological Sciences 2015; 127:62-68
- 2) Dai Okayama, Tsuyoshi Suzuki, Tsuyoshi Shiga, Yuichiro Minami, Sguichi Tsuruoka, Nobuhisa Hagiwara. Blood urea nitrogen/creatinine ration and response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure: a retrospective analysis. American Journal of Cardiovascular Drugs 2015(in press)

2. 学会発表

- 1) 塚本圭、鈴木敦、服部英敏、志賀剛、萩原誠久、津久井宏行、西中知博、齋藤聡、山崎健二、布田伸一. 心臓移植の評価がなされている重症心不全患者における強心薬からの離脱. 第18回日本心不全学会学術大会. 大阪, 2014.10.
- 2) 志賀 剛. 重症心不全の不整脈管理. 第18回日本心不全学会学術大会. 大阪, 2014.10.
- 3) 志賀 剛. 心不全患者における心房細動の薬物治療. 第18回日本心不全学会学術大会. 大阪, 2014.10.
- 4) Tsuyoshi Shiga, Atsushi Suzuki, Morio Shoda, Nobuhisa Hagiwara. Mortality and Prognostic Factors in Real-World Japanese Heart Failure Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Osaka, 2015.4.

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