

201439012A

厚生労働科学研究委託費

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの
構築と治療法の標準化に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 北風 政史

(国立循環器病研究センター)

平成 27(2015)年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、独立行政法人国立循環器病研究センター 総長 橋本信夫 が実施した平成 26 年度「慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの構築と治療法の標準化に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの
構築と治療法の標準化に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 北風 政史

(国立循環器病研究センター)

平成 27(2015)年 3 月

目 次

I. 委託業務成果報告書(総括・担当報告)

- 慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの構築と治療法の標準化に関する研究…………… 1
北風 政史・鷺尾 隆・神崎 秀明・朝倉 正紀・中野 敦

II. 委託業務成果報告(担当報告)

- 慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの構築と治療法の標準化に関する研究…………… 5
筒井 裕之
- 慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの構築と治療法の標準化に関する研究…………… 8
室原 豊明
- 慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの構築と治療法の標準化に関する研究…………… 11
斎藤 能彦
- 慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの構築と治療法の標準化に関する研究…………… 14
砂川 賢二・井手 友美

III. 学会等発表実績…………… 17

IV. 研究発表資料・別刷・刊行物・メディア掲載…………… 27

I. 委託業務成果報告書(総括)およびII. 委託業務成果報告(担当報告)

厚生労働科学研究委託費（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業）
委託業務成果報告書（総括・担当報告）

慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの
構築と治療法の標準化に関する研究

業務主任者：北風 政史（国立循環器病研究センター 臨床研究部 部長）

担当責任者：鷺尾 隆（大阪大学 産業科学研究所 教授）

担当責任者：神崎 秀明（国立循環器病研究センター 心不全科 医長）

担当責任者：朝倉 正紀（国立循環器病研究センター 臨床研究企画室 室長）

担当責任者：中野 敦（国立循環器病研究センター 臨床研究開発室 室長）

研究要旨

慢性心不全の病態は心機能低下・心負荷増大のみならず多角的な要因にて規定されているため、各々の症例によりその病態は大きく異なる。しかしながら、未だ如何なる要因が如何なる関係性に基づいてその病態・予後を規定されているかについては十分に明らかではない。そこで、研究代表者らはこれまで後ろ向きに収集した心不全症例データを用いて、慢性心不全の種々の病態（ X_i ）と治療効果（ Y_i ）を数式化（ $Y_i=f(X_i)$ ）することにより慢性心不全症例の予後を推定する普遍的な数式を策定し、その数式のパラメーターを解析することによりいかなる心不全に関する心機能やバイマーカー指標の改善や投与薬剤が心不全による再入院や死亡の回避につながるかを解析し、非常に高精度に心不全再入院を予測することに成功した。この解析手法は独自に解析した方法であり関連する研究の報告はなく、困難とされてきた臨床医学を数学的に説明し予測できる可能性に踏み込む非常に新しく独創的な研究であると考えられる。そこで、本研究ではその数式の有用性を前向き研究により検証するとともに、本数式で臨床的に重要であると判断されたパラメーターを意識して心不全治療することで、再入院回避・予後改善が可能となるかを検証するための前向き介入研究を行い関数式の有用性を検証することを目的とする。本研究により新しい心不全の診療体系を導出・構築されれば、科学的根拠に基づいた心不全の診療体系を見直し・修正し、その成果を広く国民に提供できるものとする。さらに、心不全増悪の予測が可能になることで、早期介入により入院治療の回避や入院期間の短縮につながり、ひいては医療費抑制につながると考えられる。この様に、本研究成果は、実際の医療現場において速やかに活用することが可能であり、心不全治療の大きな向上に資する研究であると考えられる。

（業務主任）

北風政史 国立循環器病研究センター・部長

（担当責任者）

筒井裕之 北海道大学大学院・教授

室原豊明 名古屋大学大学院・教授

斎藤能彦 奈良県立医科大学・教授

砂川賢二 九州大学大学院・教授

井手友美 九州大学大学院・講師

鷺尾 隆 大阪大学・教授

神崎秀明 国立循環器病研究センター・医長

朝倉正紀 国立循環器病研究センター・室長

中野 敦 国立循環器病研究センター・室長

A. 研究目的

心不全患者を対象とした退院後の死亡または心不全による再入院までの日数を予測する関数式の妥当性と有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

慢性心不全の診断にて入院治療を行った患者200例を対象として以下の方法にて研究を実施する。

方法：入院中の診療情報から50属性の情報を収集し、本関数式によって算出される退院後の再入院予想入院日を算出する。その結果を退院後の外来主治医に伝えそれをガイドにした心不全治療を行う群（100例）と、外来主治医に予想入院日を伝えないう心不全治療を行う群（100例）に無作為割付けを行い、その後の死亡または心不全増悪による再入院を前向きに観察する。（外来主治医に対して非盲検、患者に対して盲検）。かかる検討により、本関数式の重要性和、数式を構成するパラメータを意識して治療することの有用性が明らかとなる。

50属性：患者背景（年齢、性別、基礎心疾患、合併症、同居人数）、入院時現症（NYHAクラス分類、心拍数、下腿浮腫の有無）、入院中におけるデバイス治療の有無（心臓再同期療法、埋込型除細動器、心臓ペースメーカー）、入院時及び退院時心エコーデータ（左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室短縮率、左室中隔壁厚、2度以上の大動脈弁逆流、2度以上の僧帽弁逆流、2度以上の三尖弁逆流）、採血データ（白血球数、AST、尿素窒素、尿酸、CRP、BNP）、退院時処方の種類（ジギタリス、β遮断薬、利尿薬、強心薬、抗血小板薬、抗甲状腺薬、気管支拡張薬、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、利胆薬、整腸剤、高脂血症治療薬、プロトンポンプ阻害薬、下剤、抗精神病薬、ビタミン薬）

評価項目：主要評価項目を全ての死亡または心不全増悪による再入院とし、副次評価項目として心血管事象による死亡の発生数、あらゆる原因による入院の発生数、心血管事象による入院の発生数、心不全悪化による心不全治療薬の追加、変更の発生数、NYHAクラス分類の変化、血中BNP値の変化量、心エコー図検査による左心室拡張末期径と収縮末期径と左室短縮率の変化量を観察する。

（倫理面への配慮）

本試験の全ての担当者は、“ヘルシンキ宣言”及び“疫学研究に関する倫理指針”“臨床研究に関する倫理指針”を遵守して実施する。また、試験担当（分担）医師は、実施計画書を遵守して試験を実行する。

試験責任（分担）医師は、患者が試験に参加する前に各施設の倫理委員会で承認された同意・説明文書を用いて十分に説明し、患者が内容を十分理解したことを確認した後、参加の同意

を文書により取得する。

患者個人を特定することができる施設患者番号から、特定できない被験者番号への匿名化は試験実施施設でのみ行い（連結可能匿名化）、その管理は試験代表者から指名された担当者が実施する。患者情報の登録やデータの登録は被験者識別番号で行うとともに、試験の実施に関する原データ類および患者の同意書等の直接閲覧、並びに試験成果の公表においては、患者が特定されないよう個人情報の保護に十分配慮する。また、本試験で得られた各患者の個人情報は、第三者へ漏洩してはならない。また、個人情報の流出により個人のプライバシーを侵害した可能性が生じた場合は速やかに被験者と各施設の倫理委員会に報告する。

C. 研究結果

試験計画書を作成し、全国の各参加施設におけるデータ登録の為のEDCシステムの開発、割付システムの構築と臨床データ収集保管の為のインフラの整備作業を行っている。また、エンドポイント評価委員会、データモニタリング委員会を立ち上げ、中立的立場にてデータの評価を行う準備も行い、試験責任者と独立した統計専門家に統計解析を依頼した。さらに、我々が算出した本研究にて使用する心不全による再入院や死亡を予測する関数式の精度を高めるために、鷲尾らによって関数式の改良を行った。また、我々が策定した数式の正確性を検証するために、本計画の研究分担者の所属病院において心不全症例の登録を行い、数式によって算出した心不全再入院日と実際の再入院日と関係性を検証する前向き疫学観察研究を進めているところである。既に約142例の心不全症例の登録を完了しており、これらの患者の予後観察を行っている。実際に心不全の増悪にて再入院した症例は40症例を超えている。今後は更に登録症例数を増やし、数式の正確性、妥当性を検証する計画である。

D. 考察

本年度は前向き観察研究を行う基盤の整備を行ってきた。本数式の正確性を検討する研究において、本研究の担当責任者の施設にて慢性心不全症例の登録が進んでいるところであり、本研究においても

来年度は研究組織体制を確定し、参加施設の倫理委員会へ申請した後に患者の登録を開始する。1年間にて患者の登録を終了して2年間の観察期間を経て結果の解析を行う予定である。

E. 結論

慢性心不全のテーラーメイド医療を数学的に求める本研究が完遂され有用なエビデンスが得られれば、単に心不全の予後規定因子が明らかになるだけでなく、数理的シミュレーションにより心不全入院を予測することで心不全軽症段階での早期介入が可能となり、入院回数の減少や重症化入院の回避につながり、医療費削減効果や在院日数の短縮をもたらすと考える。今後はロードマップに沿って本研究を確実に遂行していく予定である。本数学的シミュレーションは慢性心不全の病態のみならず、他の非遺伝的な外的多因子によってその病態が修飾される疾患にも応用が可能であると考えられ、数学、工学を含めた産学連携をも進めることにつながると考えられる。慢性心不全という限られた分野だけでなく、医学・医療をも大きく変革するポテンシャルを有するものと期待される。

本研究には研究協力者として国立循環器病研究センター 諏訪秀明医師、連携協力者として坂本真里医師が参画した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imazu M, Takahama H, Asanuma H, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Anzai T, Kitakaze M: Pathophysiological impact of serum fibroblast growth factor 23 in patients with nonischemic cardiac disease and early chronic kidney disease. *AJP-Heart Circ Physiol* 2014; 307:H1504-H1511
- 2) 中野敦、北風政史
心不全の予後を予測することはできるのか？—心不全数式化への挑戦
医学のあゆみ 252(7):822-823, 2015

2. 学会発表

(国内)

- 1) Suwa H, Nakano A, Funada A, Oohara T, Sugano Y, Hasegawa T, Kanzaki H, Anzai T, Washio T, Kitakaze M
心不全患者の再入院予測における血漿BNP値の意義
第18回日本心不全学会学術集会(平成26年10月10-12日, 大阪)
- 2) Hamasaki T, Nakano A, Takahashi K, Kanzaki H, Asakura M, Kitakaze M
心不全予防試験における新しい試験デザインの試み: 適応的デザイン
第18回日本心不全学会学術集会(平成26年10月10-12日, 大阪)

(海外)

- 1) Nakano A, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M
Phosphorylation of CLIP-170 by AMPK plays a crucial role for the speed of microtubule polymerization and directional cell migration.
FASEB Science & Research Conferences 2014 (2014/9/28~10/3, Lucca, Italy)
- 2) Imazu M, Asakura M, Hasegawa T, Asanuma H, Ito S, Nakano A, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Kanzaki H, Takahama H, Morita T, Anzai T, Kitakaze M
Effects of the oral adsorbent of AST-120 in patients with both chronic heart failure and chronic kidney disease.
AHA 2014 (2014/11/15-19, Chicago U.S.A.)
- 3) Sakamoto M, Funada A, Amaki M, Ohara T, Sugano Y, Hasegawa T, Kanzaki H, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Kitakaze M, Anzai T
More impaired diastolic function of light chain amyloidosis contributes to poor prognosis compared with transthyretin amyloidosis~Result from longitudinal study of biopsy-proven cardiac amyloidosis~.
ACC2015 (2015/3/14-16, San Diego U.S.A.)

- 4) Sakamoto M, Asakura M, Hamasaki T, Funada A,
Amaki M, Ohara T, Hasegawa T, Sugano Y,
Kanzaki H, Anzai T, Kitakaze M
Incidence of cancer increased in patients with chronic
heart failure.
ACC2015 (2015/3/14-16, San Diego U.S.A.)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業）
委託業務成果報告書（担当報告）

慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの
構築と治療法の標準化に関する研究

担当責任者：筒井 裕之（北海道大学大学院 医学研究科循環病態内科学分野 教授）

研究要旨

慢性心不全の病態は心機能低下・心負荷増大のみならず多面的な要因にて規定されているため、各々の症例によりその病態は大きく異なる。しかしながら、未だ如何なる要因が如何なる関係性に基づいてその病態・予後を規定されているかについては十分に明らかではない。そこで、研究代表者らはこれまで後ろ向きに収集した心不全症例データを用いて、慢性心不全の種々の病態（ X_i ）と治療効果（ Y_i ）を数式化（ $Y_i=f(X_i)$ ）することにより慢性心不全症例の予後を推定する普遍的な数式を策定し、その数式のパラメーターを解析することによりいかなる心不全に関する心機能やバイマーカー指標の改善や投与薬剤が心不全による再入院や死亡の回避につながるかを解析し、非常に高精度に心不全再入院を予測することに成功した。この解析手法は独自に解析した方法であり関連する研究の報告はなく、困難とされてきた臨床医学を数学的に説明し予測できる可能性に踏み込む非常に新しく独創的な研究であると考えられる。そこで、本研究ではその数式の有用性を前向き研究により検証するとともに、本数式で臨床的に重要であると判断されたパラメーターを意識して心不全治療することで、再入院回避・予後改善が可能となるかを検証するための前向き介入研究を行い関数式の有用性を検証することを目的とする。本研究により新しい心不全の診療体系を導出・構築されれば、科学的根拠に基づいた心不全の診療体系を見直し・修正し、その成果を広く国民に提供できるものと考えられる。さらに、心不全増悪の予測が可能になることで、早期介入により入院治療の回避や入院期間の短縮につながり、ひいては医療費抑制につながると考えられる。この様に、本研究成果は、実際の医療現場において速やかに活用することが可能であり、心不全治療の大きな向上に資する研究であると考えられる。

A. 研究目的

心不全患者を対象とした退院後の死亡または心不全による再入院までの日数を予測する関数式の妥当性と有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

慢性心不全の診断にて入院治療を行った患者 200 例を対象として以下の方法にて研究を実施する。

方法：入院中の診療情報から 50 属性の情報を収集し、本関数式によって算出される退院後の再入院予想入院日を算出する。その結果を退院後の外来主治医に伝えそれをガイドにした心不全治療を行う群（100 例）と、外来主治医

に予想入院日を伝えないで心不全治療を行う群（100 例）に無作為割付けを行い、その後の死亡または心不全増悪による再入院を前向きに観察する。（外来主治医に対して非盲検、患者に対して盲検）。かかる検討により、本関数式の重要性と、数式を構成するパラメーターを意識して治療することの有用性が明らかとなる。

50 属性：患者背景（年齢、性別、基礎心疾患、合併症、同居人数）、入院時現症（NYHA クラス分類、心拍数、下腿浮腫の有無）、入院中におけるデバイス治療の有無（心臓再同期療法、埋込型除細動器、心臓ペースメーカー）、入院時及び退院時心エコー図データ（左室拡張末期経、左室収縮末期経、左室短縮率、左室中隔壁厚、2 度以上の大

動脈弁逆流, 2度以上の僧帽弁逆流, 2度以上の三尖弁逆流), 採血データ(白血球数, AST, 尿素窒素, 尿酸, CRP, BNP), 退院時処方の種類(ジギタリス, β 遮断薬, 利尿薬, 強心薬, 抗血小板薬, 抗甲状腺薬, 気管支拡張薬, 抗アレルギー薬, 抗ヒスタミン薬, 抗炎症薬, 利胆薬, 整腸剤, 高脂血症治療薬, プロトンポンプ阻害薬, 下剤, 抗精神病薬, ビタミン薬)

評価項目: 主要評価項目を全ての死亡または心不全増悪による再入院とし, 副次評価項目として心血管事象による死亡の発生数, あらゆる原因による入院の発生数, 心血管事象による入院の発生数, 心不全悪化による心不全治療薬の追加, 変更の発生数, NYHAクラス分類の変化, 血中BNP値の変化量, 心エコー図検査による左心室拡張末期径と収縮末期径と左室短縮率の変化量を観察する。

(倫理面への配慮)

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言(2008年10月修正)」および「疫学研究に関する倫理指針(平成20年12月1日一部改正, 以下疫学研究倫理指針)」を遵守して実施する。研究実施に係る試料等を採取の際は, 被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し, 被験者の秘密保護に十分配慮する。試料等を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し, 被験者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また, 研究の結果を公表する際は, 被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に, 研究で得られた被験者の試料等を使用しない。本研究は, 疫学研究倫理指針の「観察研究であって, 人体から採取された試料を用いない場合」に該当し, 研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないと判断されるが, 当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。そのため, 本研究では, 審査委員会で承認の得られた文書を北海道大学病院ホームページに掲載することにより, 情報公開を行う。

C. 研究結果

研究責任者らが策定した数式の正確性を検証するために, 当院において心不全症例の登録を行い, 数式によって算出した心不全再入院日と実際の再入院日と関係性を検証する前向き疫学観

察研究を進めている。当院からは72例の心不全症例の登録を完了しており, これらの患者の予後観察を行っている。今後は更に登録症例数を増やし, 数式の正確性, 妥当性を検証する計画である。

D. 考察

本研究はこれまで困難とされてきた臨床医学を数学的に説明し, 予測できる可能性に踏み込む全く新しい考えに基づいた独創的な研究であると考えており, 対象症例の登録に積極的に参加していく予定である。

E. 結論

慢性心不全のテーラーメイド医療を数学的に求める本研究が完遂され有用なエビデンスが得られれば, 単に心不全の予後規定因子が明らかになるだけでなく, 数理的シミュレーションにより心不全入院を予測することで心不全軽症段階での早期介入が可能となり, 入院回数の減少や重症化入院の回避につながり, 医療費削減効果や在院日数の短縮をもたらすと考える。今後はロードマップに沿って本研究を確実に遂行していく予定である。本数学的シミュレーションは慢性心不全の病態のみならず, 他の非遺伝的な外的多因子によってその病態が修飾される疾患にも応用が可能であると考えられ, 数学, 工学を含めた産学連携をも進めることにつながると考えられる。慢性心不全という限られた分野だけでなく, 医学・医療をも大きく変革するポテンシャルを有するものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Tsutsui H: Weekend versus weekday hospital admission and outcomes during hospitalization for patients due to worsening heart failure: a report from Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Heart Vessels*, 2014.29(3);328-335

Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Matsushima S, Sakakibara M, Ishimori N, Goto D, Tsutsui H: Hyponatremia is an independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure. *J Cardiol*, 2014.63(3);182-188

Hamaguchi S, Kinugawa S, Matsushima S, Fukushima A, Yokota T, Sakakibara M, Yokoshiki H, Tsuchihashi-Makaya M, Tsutsui H; JCARE-CARD Investigators: Clinical characteristics and CHADS2 score in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014.176(1):239-242

Hirabayashi K, Kinugawa S, Yokota T, Takada S, Fukushima A, Suga T, Takahashi M, Ono T, Morita N, Omokawa M, Harada K, Oyama-Manabe N, Shirato H, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H: Intramyocellular lipid is increased in the skeletal muscle of patients with dilated cardiomyopathy with lowered exercise capacity. *Int J Cardiol* 2014.176(3):1110-2

2. 学会発表

(国内)

福島 新, 絹川真太郎, 横田 卓, 松島将士, 正木芳弘, 降旗高明, 高田真吾, 門口智泰, 堀 享一, 阿部隆弘, 小島尚子, 勝山亮一, 沖田孝一, 筒井裕之: 血中脳由来神経栄養因子 (BDNF) の低下は慢性心不全患者の独立した予後規定因子である.

第 20 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2014.7.19

(海外)

Tsuchihashi-Makaya M, Matsuoka S, Kayane T, Koizumi M, Yamada M, Okada A, Yazawa M, Kinugawa S: Impact of health literacy on long-term outcomes in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.16. (Chicago, USA)

Tsuchihashi-Makaya M, Fukushima A, Kinugawa S, Kinugawa Y, Ono T, Matsuo H, Okada A, Kato M, Yamamoto K, Tsutsui H: Influence of nutrition status on depressive symptom and quality of life in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.16. (Chicago, USA)

Tsuda M, Kinugawa S, Fukushima A, Matsushima S, Furihata T, Takada S, Kadoguchi T, Kudo M, Matsumoto J, Yokota T, Okita K, Tsutsui H: Changes of metabolomic profiling are associated with reduced exercise capacity in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.17. (Chicago, USA)

Saito A, Ishimori N, Nishikawa M, Kinugawa S, Tsutsui H: Circulating invariant natural killer T cells are decreased in patients with chronic heart failure. American Heart Association Scientific Session 2014. 2014. 11.17. (Chicago, USA)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業）
委託業務成果報告書（担当報告）

慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの
構築と治療法の標準化に関する研究

担当責任者：室原 豊明（名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学 教授）

研究要旨

慢性心不全の病態は心機能低下・心負荷増大のみならず多面的な要因にて規定されているため、各々の症例によりその病態は大きく異なる。しかしながら、未だ如何なる要因が如何なる関係性に基いてその病態・予後を規定されているかについては十分に明らかではない。そこで、研究代表者らはこれまで後ろ向きに収集した心不全症例データを用いて、慢性心不全の種々の病態（ X_i ）と治療効果（ Y_i ）を数式化（ $Y_i=f(X_i)$ ）することにより慢性心不全症例の予後を推定する普遍的な数式を策定し、その数式のパラメーターを解析することによりいかなる心不全に関する心機能やバイマーカー指標の改善や投与薬剤が心不全による再入院や死亡の回避につながるかを解析し、非常に高精度に心不全再入院を予測することに成功した。この解析手法は独自に解析した方法であり関連する研究の報告はなく、困難とされてきた臨床医学を数学的に説明し予測できる可能性に踏み込む非常に新しく独創的な研究であると考えられる。そこで、本研究ではその数式の有用性を前向き研究により検証するとともに、本数式で臨床的に重要であると判断されたパラメーターを意識して心不全治療することで、再入院回避・予後改善が可能となるかを検証するための前向き介入研究を行い関数式の有用性を検証することを目的とする。本研究により新しい心不全の診療体系を導出・構築されれば、科学的根拠に基づいた心不全の診療体系を見直し・修正し、その成果を広く国民に提供できるものとする。さらに、心不全増悪の予測が可能になることで、早期介入により入院治療の回避や入院期間の短縮につながり、ひいては医療費抑制につながると考えられる。この様に、本研究成果は、実際の医療現場において速やかに活用することが可能であり、心不全治療の大きな向上に資する研究であると考えられる。

A. 研究目的

心不全患者を対象とした退院後の死亡または心不全による再入院までの日数を予測する関数式の妥当性と有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

慢性心不全の診断にて入院治療を行った患者 200 例を対象として以下の方法にて研究を実施する。

方法：入院中の診療情報から 50 属性の情報を収集し、本関数式によって算出される退院後の再入院予想入院日を算出する。その結果を退院後の外来主治医に伝えそれをガイドにした心不全治療を行う群（100 例）と、外来主治医

に予想入院日を伝えずに心不全治療を行う群（100 例）に無作為割付けを行い、その後の死亡または心不全増悪による再入院を前向きに観察する。（外来主治医に対して非盲検、患者に対して盲検）。かかる検討により、本関数式の重要性と、数式を構成するパラメーターを意識して治療することの有用性が明らかとなる。

50 属性：患者背景（年齢、性別、基礎心疾患、合併症、同居人数）、入院時現症（NYHA クラス分類、心拍数、下腿浮腫の有無）、入院中におけるデバイス治療の有無（心臓再同期療法、埋込型除細動器、心臓ペースメーカー）、入院時及び退院時心エコー図データ（左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室短縮率、左室中隔壁厚、2 度以上の大

動脈弁逆流, 2度以上の僧帽弁逆流, 2度以上の三尖弁逆流), 採血データ(白血球数, AST, 尿素窒素, 尿酸, CRP, BNP), 退院時処方の種類(ジギタリス, β 遮断薬, 利尿薬, 強心薬, 抗血小板薬, 抗甲状腺薬, 気管支拡張薬, 抗アレルギー薬, 抗ヒスタミン薬, 抗炎症薬, 利胆薬, 整腸剤, 高脂血症治療薬, プロトンポンプ阻害薬, 下剤, 抗精神病薬, ビタミン薬)

評価項目: 主要評価項目を全ての死亡または心不全増悪による再入院とし, 副次評価項目として心血管事象による死亡の発生数, あらゆる原因による入院の発生数, 心血管事象による入院の発生数, 心不全悪化による心不全治療薬の追加, 変更の発生数, NYHA クラス分類の変化, 血中BNP値の変化量, 心エコー図検査による左心室拡張末期径と収縮末期径と左室短縮率の変化量を観察する。

(倫理面への配慮)

研究の遂行に関しては, 施設の倫理委員会の承認を得た上, 臨床研究倫理指針を遵守し慎重におこなう。患者とは個別に, 医師が書面に示した計画書を明示し, 十分に説明をしたうえで, 承諾が得られた症例のみを本研究の対象とする。診療情報を含めた個人情報, 徹底した匿名化を行い, 直接患者個人情報にアクセスできないようにする。症例の登録にあたっては, 個人を直接特定できる情報を含めない。

C. 研究結果

研究責任者らが策定した数式の正確性を検証するために, 当院において心不全症例の登録を行い, 数式によって算出した心不全再入院日と実際の再入院日と関係性を検証する前向き疫学観察研究を進めている。当院からは本年度の心不全症例の登録は無かった。今後, 症例登録を推進, 患者の予後観察を行い, 数式の正確性, 妥当性を検証する計画である。

D. 考察

本研究はこれまで困難とされてきた臨床医学を数学的に説明し, 予測できる可能性に踏み込む全く新しい考えに基づいた独創的な研究であると考えており, 対象症例の登録に積極的に参加していく予定である。

E. 結論

慢性心不全のテーラーメイド医療を数学的に求める本研究が完遂され有用なエビデンスが得られれば, 単に心不全の予後規定因子が明らかになるだけでなく, 数理的シミュレーションにより心不全入院を予測することで心不全軽症段階での早期介入が可能となり, 入院回数の減少や重症化入院の回避につながり, 医療費削減効果や在院日数の短縮をもたらすと考える。今後はロードマップに沿って本研究を確実に遂行していく予定である。本数学的シミュレーションは慢性心不全の病態のみならず, 他の非遺伝的な外的多因子によってその病態が修飾される疾患にも応用が可能であると考えられ, 数学, 工学を含めた産学連携をも進めることにつながると考えられる。慢性心不全という限られた分野だけでなく, 医学・医療をも大きく変革するポテンシャルを有するものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamada T, Hirashiki A, Okumura T, Adachi S, Shimazu S, Shimizu S, Morimoto R, Takeshita K, Naganawa S, Kondo T, Murohara T. Prognostic impact of combined late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance and peak oxygen consumption in ambulatory patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2014 Nov;20(11):825-32.

Yanagisawa S, Inden Y, Shimano M, Yoshida N, Fujita M, Ohguchi S, Ishikawa S, Kato H, Okumura S, Miyoshi A, Nagao T, Yamamoto T, Hirai M, Murohara T. Clinical characteristics and predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy: a combination of predictive factors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014 Nov;37(11):1553-64.

Hirashiki A, Kondo T, Adachi S, Nakano Y, Shimazu S, Shimizu S, Morimoto R, Okumura T, Murohara T. Prognostic value of pulmonary hypertension in ambulatory patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(5):1245-53.

2. 学会発表

(国内)

Okumura T, Watanabe N, Kano N, Mori H, Fukaya K, Sawamura A, Shintani S, Bando Y, Murohara T. Red blood cell distribution predicts future cardiac events in super-elderly patients with acute decompensated heart failure. 口述発表, 第18回日本心不全学会学術集会, 大阪

Fukaya K, Isobe S, Okumura T, Sawamura A,
Shimizu S, Morimoto R, Hirashiki A, Takeshita K,
Bando Y, Murohata T.

Incremental Prognostic value of Myocardial Contractile
Reserve to Cardiac Sympathetic Function in Patients
with Dilated Cardiomyopathy. ポスター発表,
第78回日本循環器学会学術集会, 東京

(海外)

Sawamura A, Okumura T, Fukaya K, Shimizu S,
Morimoto R, Shimazu S, Hirashiki A, Takeshita K,
Bando Y, Murohara T.

Circadian Blood Pressure Pattern: A Novel Prognostic
Marker in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy.

Best 10 Abstract Oral Session,

The 7th Asian Pacific Congress of Heart Failure, Bali,
Indonesia

Okumura T, Sawamura A, Fukaya K, Morimoto R,
Shimizu M, Kobayashi K, Bando Y, Shintani S, Yamada
S, Murohara T.

Pre-hospital activity of daily living determines length of
hospitalization in super-elderly patients with acute
decompensated heart failure.

Moderated Poster Session,

European Society of Cardiology Congress 2014,
Barcelona, Spain.

Kano N, Okumura T, Sawamura A, Watanabe N,
Mori H, Fukaya K, Morimoto R, Hirashiki A, Bando Y,
Murohara T.

Left Ventricular Contractile Entropy in
99mTc-Sestamibi SPECT is a Novel Prognostic
Predictor in Patients with Non-ischemic Dilated
Cardiomyopathy.

Abstract Poster Session, America Heart Association
Scientific Sessions 2014, Chicago, USA

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許所得

特記事項無し

2. 実用新案登録

特記事項無し

3. その他

特記事項無し

厚生労働科学研究委託費（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業）
委託業務成果報告書（担当報告）

慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの
構築と治療法の標準化に関する研究

担当責任者：齋藤 能彦（奈良県立医科大学第1内科 教授）

研究要旨

慢性心不全の病態は心機能低下・心負荷増大のみならず多面的な要因にて規定されているため、各々の症例によりその病態は大きく異なる。しかしながら、未だ如何なる要因が如何なる関係性に基づいてその病態・予後を規定されているかについては十分に明らかではない。そこで、研究代表者らはこれまで後ろ向きに収集した心不全症例データを用いて、慢性心不全の種々の病態（Xi）と治療効果（Yi）を数式化（ $Y_i=f(X_i)$ ）することにより慢性心不全症例の予後を推定する普遍的な数式を策定し、その数式のパラメーターを解析することによりいかなる心不全に関する心機能やバイマーカー指標の改善や投与薬剤が心不全による再入院や死亡の回避につながるかを解析し、非常に高精度に心不全再入院を予測することに成功した。この解析手法は独自に解析した方法であり関連する研究の報告はなく、困難とされてきた臨床医学を数学的に説明し予測できる可能性に踏み込む非常に新しく独創的な研究であると考えられる。そこで、本研究ではその数式の有用性を前向き研究により検証するとともに、本数式で臨床的に重要であると判断されたパラメーターを意識して心不全治療することで、再入院回避・予後改善が可能となるかを検証するための前向き介入研究を行い関数式の有用性を検証することを目的とする。本研究により新しい心不全の診療体系を導出・構築されれば、科学的根拠に基づいた心不全の診療体系を見直し・修正し、その成果を広く国民に提供できるものと考えられる。さらに、心不全増悪の予測が可能になることで、早期介入により入院治療の回避や入院期間の短縮につながり、ひいては医療費抑制につながると考えられる。この様に、本研究成果は、実際の医療現場において速やかに活用することが可能であり、心不全治療の大きな向上に資する研究であると考えられる。

A. 研究目的

心不全患者を対象とした退院後の死亡または心不全による再入院までの日数を予測する関数式の妥当性と有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

慢性心不全の診断にて入院治療を行った患者 200 例を対象として以下の方法にて研究を実施する。

方法：入院中の診療情報から 50 属性の情報を収集し、本関数式によって算出される退院後の再入院予想入院日を算出する。その結果を退院後の外来主治医に伝えそれをガイドにした心不全治療を行う群（100 例）と、外来主治医

に予想入院日を伝えないで心不全治療を行う群（100 例）に無作為割付けを行い、その後の死亡または心不全増悪による再入院を前向きに観察する。（外来主治医に対して非盲検、患者に対して盲検）。かかる検討により、本関数式の重要性と、数式を構成するパラメーターを意識して治療することの有用性が明らかとなる。

50 属性：患者背景（年齢、性別、基礎心疾患、合併症、同居人数）、入院時現症（NYHA クラス分類、心拍数、下腿浮腫の有無）、入院中におけるデバイス治療の有無（心臓再同期療法、埋込型除細動器、心臓ペースメーカー）、入院時及び退院時心エコー図データ（左室拡張末期経、左室収縮末期経、左室短縮率、左室中隔壁厚、2 度以上の大

動脈弁逆流, 2 度以上の僧帽弁逆流, 2 度以上の三尖弁逆流), 採血データ(白血球数, AST, 尿素窒素, 尿酸, CRP, BNP), 退院時処方の種類(ジギタリス, β 遮断薬, 利尿薬, 強心薬, 抗血小板薬, 抗甲状腺薬, 気管支拡張薬, 抗アレルギー薬, 抗ヒスタミン薬, 抗炎症薬, 利胆薬, 整腸剤, 高脂血症治療薬, プロトンポンプ阻害薬, 下剤, 抗精神病薬, ビタミン薬)

評価項目: 主要評価項目を全ての死亡または心不全増悪による再入院とし, 副次評価項目として心血管事象による死亡の発生数, あらゆる原因による入院の発生数, 心血管事象による入院の発生数, 心不全悪化による心不全治療薬の追加, 変更の発生数, NYHA クラス分類の変化, 血中 BNP 値の変化量, 心エコー図検査による左心室拡張末期径と収縮末期径と左室短縮率の変化量を観察する。

(倫理面への配慮)

奈良医大に入院した慢性心不全症例を対象に登録研究 NARA-HF (奈良県立医科大学医の倫理委員会承認番号 839) のデータを元にオプトアウト方式で患者に説明・同意を得ている。

C. 研究結果

研究責任者らが策定した数式の正確性を検証するために, 当院において心不全症例の登録を行い, 数式によって算出した心不全再入院日と実際の再入院日と関係性を検証する前向き疫学観察研究を進めている。当院からは本年度の心不全症例の登録は無かった。今後、症例登録を推進, 患者の予後観察を行い, 数式の正確性, 妥当性を検証する計画である。

D. 考察

本研究はこれまで困難とされてきた臨床医学を数学的に説明し, 予測できる可能性に踏み込む全く新しい考えに基づいた独創的な研究であると考えており, 対象症例の登録に積極的に参加していく予定である。

E. 結論

慢性心不全のテーラーメイド医療を数学的に求

める本研究が完遂され有用なエビデンスが得られれば, 単に心不全の予後規定因子が明らかになるだけでなく, 数数学的シミュレーションにより心不全入院を予測することで心不全軽症段階での早期介入が可能となり, 入院回数の減少や重症化入院の回避につながり, 医療費削減効果や在院日数の短縮をもたらすと考える。今後はロードマップに沿って本研究を確実に遂行していく予定である。本数学的シミュレーションは慢性心不全の病態のみならず, 他の非遺伝的な外的多因子によってその病態が修飾される疾患にも応用が可能であると考えられ, 数学, 工学を含めた産学連携をも進めることにつながると考えられる。慢性心不全という限られた分野だけでなく, 医学・医療をも大きく変革するポテンシャルを有するものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ueda T, Kawakami R, Horii M, Sugawara Y, Matsumoto T, Okada S, Nishida T, Soeda T, Okayama S, Somekawa S, Takeda Y, Watanabe M, Kawata H, Uemura S, Saito Y.

Noncardiovascular death, especially infection, is a significant cause of death in elderly patients with acutely decompensated heart failure.

J Card Fail. 20:174-80, 2014.

Ueda T, Kawakami R, Sugawara Y, Okada S, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Okayama S, Takeda Y, Watanabe M, Kawata H, Uemura S, Saito Y.

Worsening of renal function during 1 year after hospital discharge is a strong and independent predictor of all-cause mortality in acute decompensated heart failure.

J Am Heart Assoc. 3:e001174, 2014.

2. 学会発表

(国内)

急性非代償性心不全患者における, 入院中および退院 1 年後の worsening of renal function (WHF) と予後との関係
上田友哉, 川上利香, 中田康紀, 岡田定規, 岡山悟志, 竹田征治, 川田啓之, 上村史朗, 斎藤能彦
第 62 回日本心臓病学会学術集会

(海外)

The plasma rennin activity (PRA) is associated with all-cause and cardiovascular mortality in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) under use of rennin-angiotensin system inhibitors.

Tomoya Ueda, Rika Kawakami, Yasuki Nakada,
Takaki Matsumoto, Yukiji Takeda, Makoto Watanabe,
Hiroyuki Kawata, Shiro Uemura, Yoshihiko Saito.
American College of Cardiology 2014.

Worsening of renal function one year after discharge is
a strong predictor of prognosis in ADHF patients.

Tomoya Ueda, Rika Kawakami, Hitoshi Nakagawa,
Sadanori Okada, Yukiji Takeda, Hiroyuki Kawata,
Shiro Uemura, Yoshihiko Saito.
American Heart Association 2014

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業）
委託業務成果報告書（担当報告）

慢性心不全患者における心不全再入院予測モデルの
構築と治療法の標準化に関する研究

担当責任者：砂川 賢二（九州大学大学院医学研究院循環器内科学 教授）

担当責任者：井手 友美（九州大学大学院医学研究院循環器内科学 講師）

研究要旨

慢性心不全の病態は心機能低下・心負荷増大のみならず多元的な要因にて規定されているため、各々の症例によりその病態は大きく異なる。しかしながら、未だ如何なる要因が如何なる関係性に基づいてその病態・予後を規定されているかについては十分に明らかではない。そこで、研究代表者らはこれまで後ろ向きに収集した心不全症例データを用いて、慢性心不全の種々の病態（Xi）と治療効果（Yi）を数式化（ $Y_i=f(X_i)$ ）することにより慢性心不全症例の予後を推定する普遍的な数式を策定し、その数式のパラメーターを解析することによりいかなる心不全に関する心機能やバイマーカー指標の改善や投与薬剤が心不全による再入院や死亡の回避につながるかを解析し、非常に高精度に心不全再入院を予測することに成功した。この解析手法は独自に解析した方法であり関連する研究の報告はなく、困難とされてきた臨床医学を数学的に説明し予測できる可能性に踏み込む非常に新しく独創的な研究であると考えられる。そこで、本研究ではその数式の有用性を前向き研究により検証するとともに、本数式で臨床的に重要であると判断されたパラメーターを意識して心不全治療することで、再入院回避・予後改善が可能となるかを検証するための前向き介入研究を行い関数式の有用性を検証することを目的とする。本研究により新しい心不全の診療体系を導出・構築されれば、科学的根拠に基づいた心不全の診療体系を見直し・修正し、その成果を広く国民に提供できるものとする。さらに、心不全増悪の予測が可能になることで、早期介入により入院治療の回避や入院期間の短縮につながり、ひいては医療費抑制につながると考えられる。この様に、本研究成果は、実際の医療現場において速やかに活用することが可能であり、心不全治療の大きな向上に資する研究であると考えられる。

A. 研究目的

心不全患者を対象とした退院後の死亡または心不全による再入院までの日数を予測する関数式の妥当性と有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

慢性心不全の診断にて入院治療を行った患者 200 例を対象として以下の方法にて研究を実施する。

方法：入院中の診療情報から 50 属性の情報を収集し、本関数式によって算出される退院後の再入院予想入院日を算出する。その結果を退院後の外来主治医に伝えそれをガイドにした心不全治療を行う群（100 例）と、外来主治医

に予想入院日を伝えずに心不全治療を行う群（100 例）に無作為割付けを行い、その後の死亡または心不全増悪による再入院を前向きに観察する。（外来主治医に対して非盲検、患者に対して盲検）。かかる検討により、本関数式の重要性と、数式を構成するパラメーターを意識して治療することの有用性が明らかとなる。

50 属性：患者背景（年齢、性別、基礎心疾患、合併症、同居人数）、入院時現症（NYHA クラス分類、心拍数、下腿浮腫の有無）、入院中におけるデバイス治療の有無（心臓再同期療法、埋込型除細動器、心臓ペースメーカー）、入院時及び退院時心エコー図データ（左室拡張末期経、左室収縮末期経、左室短縮率、左室中隔壁厚、2 度以上の大

動脈弁逆流, 2度以上の僧帽弁逆流, 2度以上の三尖弁逆流), 採血データ(白血球数, AST, 尿素窒素, 尿酸, CRP, BNP), 退院時処方の種類(ジギタリス, β 遮断薬, 利尿薬, 強心薬, 抗血小板薬, 抗甲状腺薬, 気管支拡張薬, 抗アレルギー薬, 抗ヒスタミン薬, 抗炎症薬, 利胆薬, 整腸剤, 高脂血症治療薬, プロトンポンプ阻害薬, 下剤, 抗精神病薬, ビタミン薬)

評価項目: 主要評価項目を全ての死亡または心不全増悪による再入院とし, 副次評価項目として心血管事象による死亡の発生数, あらゆる原因による入院の発生数, 心血管事象による入院の発生数, 心不全悪化による心不全治療薬の追加, 変更の発生数, NYHA クラス分類の変化, 血中BNP値の変化量, 心エコー図検査による左心室拡張末期径と収縮末期径と左室短縮率の変化量を観察する。

(倫理面への配慮)

九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会において審査・承認をうけ(許可番号 25-114)全例において本人または代諾者の同意を得たのちに行っている。個人情報に関する配慮は指針に従って適切に行っている。

C. 研究結果

研究責任者らが策定した数式の正確性を検証するために, 当院において心不全症例の登録を行い, 数式によって算出した心不全再入院日と実際の再入院日と関係性を検証する前向き疫学観察研究を進めている。当院からは20例の心不全症例の登録を完了しており, これらの患者の予後観察を行っている。今後は更に登録症例数を増やし, 数式の正確性, 妥当性を検証する計画である。

D. 考察

本研究はこれまで困難とされてきた臨床医学を数学的に説明し, 予測できる可能性に踏み込む全く新しい考えに基づいた独創的な研究であると考えており, 対象症例の登録に積極的に参加していく予定である。

E. 結論

慢性心不全のテーラーメイド医療を数学的に求める本研究が完遂され有用なエビデンスが得られれば, 単に心不全の予後規定因子が明らかになるだけでなく, 数理的シミュレーションにより心不全入院を予測することで心不全軽症段階での早期介入が可能となり, 入院回数の減少や重症化入院の回避につながり, 医療費削減効果や在院日数の短縮をもたらすと考える。今後はロードマップに沿って本研究を確実に遂行していく予定である。本数学的シミュレーションは慢性心不全の病態のみならず, 他の非遺伝的な外的多因子によってその病態が修飾される疾患にも応用が可能であると考えられ, 数学, 工学を含めた産学連携をも進めることにつながると考えられる。慢性心不全という限られた分野だけでなく, 医学・医療をも大きく変革するポテンシャルを有するものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ikeda M, Ide T, Fujino T, Arai S, Saku K, Kakino T, Tynismaa H, Yamasaki T, Yamada K, Kang D, Suomalainen A, Sunagawa K: Overexpression of TFAM or Twinkle increases mtDNA copy number and facilitates cardioprotection associated with limited mitochondrial oxidative stress. PLOS One. 2015 in press

2. 学会発表

(国内)

Shinobu Arai, Tomomi Ide, Masataka Ikeda, Katsuya Hirano, Yuka Matsuo, Kenji Sunagawa, DHRS7C NAD/NADH dehydrogenase catalytic core domain is essential cellular calcium homeostasis and cell morphology
第44回日本心脈管作動物質学会
2015年2月6日-7日 香川県高松市高松センタービル