

井手友美 圧負荷・容量負荷心筋における細胞内シグナルとミトコンドリアの役割

心筋生検研究会 シンポジウム「心筋疾患 Translational Research への鍵」

2014年11月29日 ウィンク愛知

井手友美 治療抵抗性心サルコイドーシスにおける免疫抑制剤併用療法

日本サルコイドーシス学会

2014年11月1日 新潟医療人育成センター ミニシンポジウム 心臓サルコイドーシスを巡る最近の進歩

井手友美 循環器疾患におけるリハビリテーション～より安全でより有効なプログラムを目指して～

第25回福岡脳卒中ケア研究会

2014年7月9日 アクロス福岡

井手友美 心血管と認知機能改善をもたらす新たな迷走神経刺激方法の提案

九州大学テクノロジーフォーラム2014

2014年12月3日東京国際フォーラム

井手友美 不全心筋におけるミトコンドリアの役割とエネルギーを基盤とした新たな治療戦略

第3回ミトコンドリア機能研究会

2015年1月31日 大阪北野病院

井手友美 心不全の病態と最近の治療についてのトピックス

第51回循環器診療セミナーin西宮

2014年10月16日 兵庫県西宮市ノボテル西宮

## 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

### Ⅲ. 学会等発表実績

## 学会等発表実績

委託業務題目「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」

国立循環器病研究センター

北風政史・神崎秀明・朝倉正紀・中野 敦

諏訪秀明・坂本真里

## 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
Phosphorylation of CLIP-170 by AMPK plays a crucial role for the speed of microtubule polymerization and directional cell migration. (ポスター)	Atsushi Nakano Seiji Takashima Naoki Mochizuki Masafumi Kitakaze	FASEB Science & Research Conferences 2014	2014年9-10月	国外
心不全患者の再入院予測における血漿BNP値の意義(口頭)	Hideaki Suwa Atsushi Nakano Akira Funada Takahiro Oohara Yasuo Sugano Takuya Hasegawa Hideaki Kanzaki Toshihisa Anzai Takasi Washio Masafumi Kitakaze	第18回日本心不全学会 学術集会	2014年10月	国内
収縮能低下を伴った肥大型心筋症において心臓MRI遅延造影は心不全入院を予測できる(口頭)	Akira Funada Hideaki Kanzaki Takahiro Oohara Takuya Hasegawa Makoto Amaki Yasuo Sugano Masafumi Kitakaze Toshihisa Anzai	第18回日本心不全学会 学術集会	2014年10月	国内
アジルサルタンとカンデサルタンの慢性心不全に対する効果の比較(口頭)	Mari Sakamoto Takahiro Oohara Akira Funada Makoto Amaki Takuya Hasegawa Yasuo Sugano Hideaki Kanzaki Masanori Asakura Toshihisa Anzai Masafumi Kitakaze	第18回日本心不全学会 学術集会	2014年10月	国内
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(ポスター)	Toshimitsu Hamasaki Atsushi Nakano Kanae Takahashi Hideaki Kanzaki Masanori Asakura Masafumi Kitakaze	第18回日本心不全学会 学術集会	2014年10月	国内

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~(ポスター)	Mari Sakamoto Akira Funada Makoto Amaki Takahiro Ohara Yasuo Sugano Takuya Hasegawa Hideaki Kanzaki Takaaki Matsuyama Hatsue Ishibashi-Ueda Masafumi Kitakaze Toshihisa Anzai	ACC2015	2015年3月	国外
Incidence of cancer increased in patients with chronic heart failure.(ポスター)	Mari Sakamoto Masanori Asakura Toshimitsu Hamasaki Akira Funada Makoto Amaki Takahiro Ohara Takuya Hasegawa Yasuo Sugano Hideaki Kanzaki Toshihisa Anzai Masafumi Kitakaze	ACC2015	2015年3月	国外

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Derivation of a mathematical expression for predicting the time to cardiac events in patients with heart failure: A retrospective clinical study.	Akemi Yoshida Masanori Asakura Hiroshi Asanuma Akira Ishii Takuya Hasegawa Tetsuo Minamino Seiji Takashima Hideaki Kanzaki Takashi Washio Masafumi Kitakaze	Hypertension Res	2012年12月	国外
Pathophysiological impact of serum fibroblast growth factor 23 in patients with nonischemic cardiac disease and early chronic kidney disease.	Miki Imazu Hiroyuki Takahama Hiroshi Asanuma Akira Funada Yasuo Sugano Takahiro Ohara Takuya Hasegawa Masanori Asakura Hideaki Kanzaki Toshihisa Anzai Masafumi Kitakaze	AJP-Heart Circ Physiol	2014年9月	国外
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	中野敦 北風政史	医学のあゆみ	2015年2月	国内

## 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
該当なし				

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
ビッグデータからのモデリング手法	鷲尾隆	ビッグデータ・マネージメント- データサイエンティストのための データ活用技術と事例-	2014年3月	国内

## 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
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 (口頭)	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 堀亮一 阿部隆弘 小島尚子 勝山亮一 沖田孝一 筒井裕之	第20回リハビリテーション学会 学術集会	2014年7月	国内
Impact of health literacy on long-term outcomes in patients with heart failure. (ポスター)	Tsuchihashi-Makaya M Matsuoka S Kayane T Koizumi M Yamada M Okada A Yazawa M Kinugawa S	American Heart Association	2014年11月	国外
Influence of nutrition status on depressive symptom and quality of life in patients with heart failure. (ポスター)	Tsuchihashi-Makaya M Fukushima A Kinugawa S Kinugasa Y Ono T Matsuo H Okada A Kato M Yamamoto K Tsutsui H	American Heart Association	2014年11月	国外
Changes of metabolomic profiling are associated with reduced exercise capacity in patients with heart failure. (ポスター)	Tsuda M Kinugawa S Fukushima A Matsushima S Furihata T Takada S Kadoguchi T Kudo M Matsumoto J Yokota T Okita K Tsutsui H	American Heart Association	2014年11月	国外
Circulating invariant natural killer T cells are decreased in patients with chronic heart failure. (ポスター)	Saito A Ishimori N Nishikawa M Kinugawa S Tsutsui H	American Heart Association	2014年11月	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
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).	Hamaguchi S Kinugawa S Tsuchihashi-Makaya M Goto D Tsutsui H	Heart Vessels	2014年5月	国外
Hyponatremia is an independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure.	Hamaguchi S Kinugawa S Tsuchihashi-Makaya M Matsushima S Sakakibara M Ishimori N Goto D Tsutsui H	J Cardiol	2014年3月	国外
JCARE-CARD Investigators: Clinical characteristics and CHADS2 score in patients with heart failure and atrial fibrillation.	Hamaguchi S Kinugawa S Matsushima S Fukushima A Yokota T Sakakibara M Yokoshiki H Tsuchihashi-Makaya M Tsutsui H	Int J Cardiol	2014年9月	国外
Intramyocellular lipid is increased in the skeletal muscle of patients with dilated cardiomyopathy with lowered exercise capacity.	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	Int J Cardiol	2014年10月	国外

## 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
Circadian Blood Pressure Pattern: A Novel Prognostic Marker in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. (Best 10 Abstract Oral Session)	Sawamura A Okumura T Fukaya K Shimizu S Morimoto R Shimazu S Hirashiki A Takeshita K Bando Y Murohara T	The 7th Asian Pacific Congress of Heart Failure	2014年4月	国外
Pre-hospital activity of daily living determines length of hospitalization in super-elderly patients with acute decompensated heart failure. (Moderated Poster Session)	Okumura T Sawamura A Fukaya K Morimoto R Shimizu M Kobayashi K Bando Y Shintani S Yamada S Murohara T	European Society of Cardiology Congress 2014	2014年9月	国外
Left Ventricular Contractile Entropy in 99mTc-Sestamibi SPECT is a Novel Prognostic Predictor in Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. (Abstract Poster Session)	Kano N Okumura T Sawamura A Watanabe N Mori H Fukaya K Morimoto R Hirashiki A Bando Y Murohara T	America Heart Association Scientific Sessions 2014	2014年11月	国外
Red blood cell distribution predicts future cardiac events in super-elderly patients with acute decompensated heart failure. (口頭)	Okumura T Watanabe N Kano N Mori H Fukaya K Sawamura A Shintani S Bando Y Murohara T	第18回日本心不全学会 学術集会	2014年10月	国内
Incremental Prognostic value of Myocardial Contractile Reserve to Cardiac Sympathetic Function in Patients with Dilated Cardiomyopathy. (ポスター)	Fukaya K Isobe S Okumura T Sawamura A Shimizu S Morimoto R Hirashiki A Takeshita K Bando Y Murohata T	第78回日本循環器学会 学術集会	2014年3月	国内



2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Prognostic impact of combined late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance and peak oxygen consumption in ambulatory patients with nonischemic dilated cardiomyopathy.	Yamada T Hirashiki A Okumura T Adachi S Shimazu S Shimizu S Morimoto R Takeshita K Naganawa S Kondo T Murohara T	J Card Fail.	2014年11月	国外
Clinical characteristics and predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy: a combination of predictive factors.	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	Pacing Clin Electrophysiol.	2014年11月	国外
Prognostic value of pulmonary hypertension in ambulatory patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy.	Hirashiki A Kondo T Adachi S Nakano Y Shimazu S Shimizu S Morimoto R Okumura T Murohara T	Circ J.	2014年3月	国内

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
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 (ポスター)	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 齋藤能彦	第62回日本心臓病学会 学術集会	2014年9月	国内
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. (ポスター)	Tomoya Ueda Rika Kawakami Yasuki Nakada Takaki Matsumoto Yukiji Takeda Makoto Watanabe Hiroyuki Kawata Shiro Uemura Yoshihiko Saito	American College of Cardiology 2014	2014年3月	国外
Worsening of renal function one year after discharge is a strong predictor of prognosis in ADHF patients. (ポスター)	Tomoya Ueda Rika Kawakami Hitoshi Nakagawa Sadanori Okada Yukiji Takeda Hiroyuki Kawata Shiro Uemura Yoshihiko Saito	American Heart Association 2014	2014年11月	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Noncardiovascular death, especially infection, is a significant cause of death in elderly patients with acutely decompensated heart failure.	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	J Card Fail.	2014年3月	国外
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.	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	J Am Heart Assoc.	2014年11月	国外

## 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
DHRS7C NAD/NADH dehydrogenase catalytic core domain is essential cellular calcium homeostasis and cell morphology (口頭)	Shinobu Arai Tomomi Ide Masataka Ikeda Katsuya Hirano Yuka Matsuo Kenji Sunagawa	第44回日本心脈管作動物質学会	2015年2月	国内
圧負荷・容量負荷心筋における細胞内シグナルとミトコンドリアの役割 (口頭)	井手友美	第36回心筋生検研究会	2014年11月	国内
治療抵抗性心サルコイドーシスにおける免疫抑制剤併用療法 (口頭)	井手友美	日本サルコイドーシス学会	2014年11月	国内
循環器疾患におけるリハビリテーション～より安全でより有効なプログラムを目指して～ (口頭)	井手友美	第25回福岡脳卒中ケア研究会	2014年7月	国内
不全心筋におけるミトコンドリアの役割とエネルギーを基盤とした新たな治療戦略 (口頭)	井手友美	第3回ミトコンドリア機能研究会	2015年1月	国内

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Overexpression of TFAM or Twinkle increases mtDNA copy number and facilitates cardioprotection associated with limited mitochondrial oxidative stress.	Ikeda M Ide T Fujino T Arai S Saku K Kakino T Tynnismaa H Yamasaki T Yamada K Kang D Suomalainen A Sunagawa K	PLOS ONE	2015 in press	国外

#### IV. 研究発表資料・別刷・刊行物・メディア掲載

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  
平成26年度 研究成果発表会

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

H26—循環器等実用化—一般—013

国立循環器病研究センター 臨床研究部  
臨床研究開発室長  
中野 敦

# 背景

後向き研究

2006年～2009年に国立循環器病研究センターにて心不全治療を行い退院した慢性心不全患者 (486名)

再入院日までの  
実日数 ( $Y_i$ )

再入院日までの  
計算日数 ( $Y'_i$ )

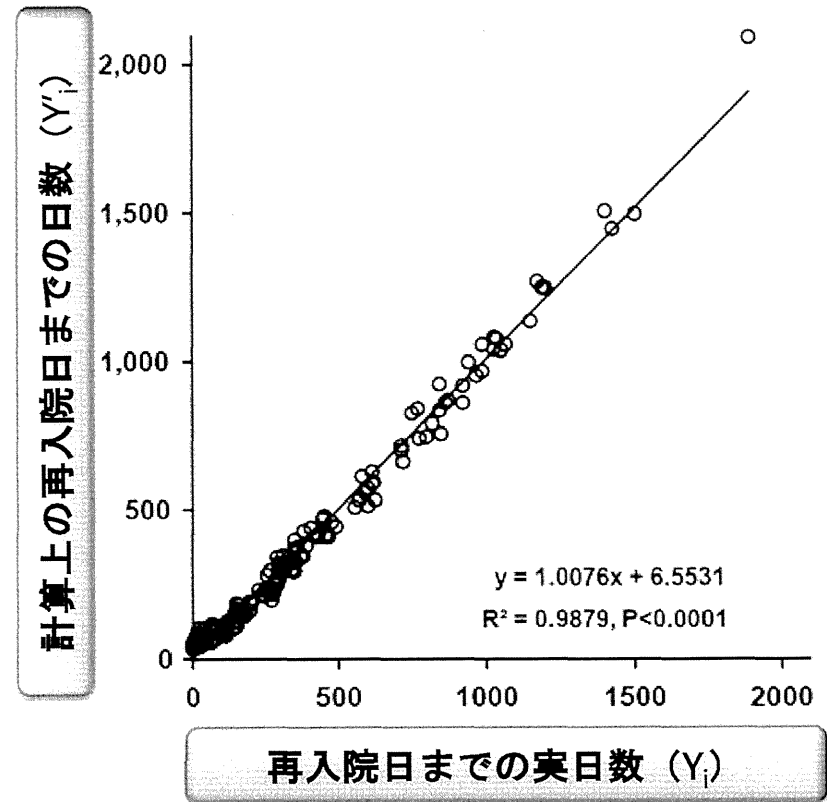
心不全増悪にて再入院  
(151名)



死亡  
(36名)

解析対象  
(115名)

252項目の臨床データ ( $X_i$ )



心不全再入院日予測式の算出

$$Y'_i = \max(T) / \beta^T \cdot \{X_i / \max(X)\} + c$$

# 研究の目的

**慢性心不全患者が心不全によって再入院することを  
予測する関数式の臨床的有用性を検証すること。**

# 研究の方法

- 心不全再入院を予測する関数式を構成している252項目のうち、臨床的に重要と考えられる50項目を抽出して簡易関数式を作成する。
- 本関数式を使用して心不全治療した場合に、心不全による再入院までの日数を延長させることが出来れば、本関数式の臨床的有用性は高いと考えられる。
- 本関数式によって算出される再入院日を知らされて治療される群と、知らされないで治療される群をランダムに割り付け、その後の心不全再入院を主要評価項目とする前向き介入研究を実施する。



# ロードマップとマイルストーン

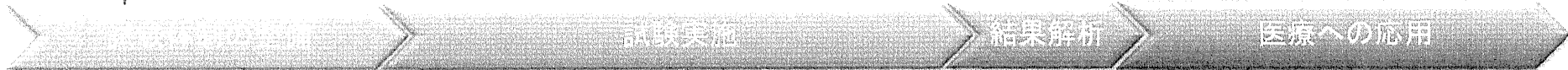
2014年      2015年      2016年      2017年      2018年      2019年

9月      4月    8月    10月    11月      11月      3月

現在 ↓

研究組織・計画の確定  
参加施設倫理委員会承認  
登録システムの整備  
患者登録の開始  
患者登録の終了  
患者経過観察の終了  
データの解析と論文作成

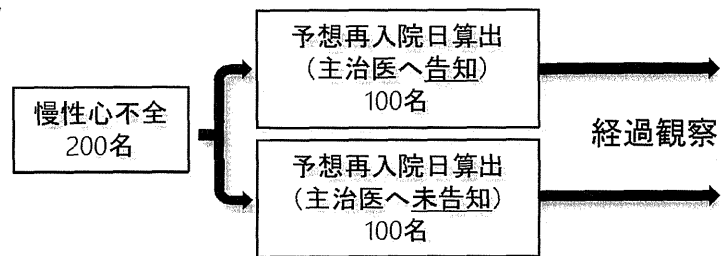
本研究にて期待される成果



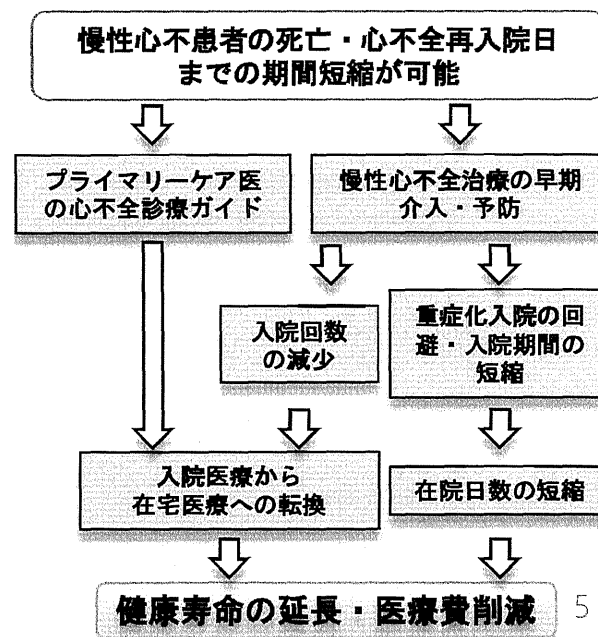
- 試験プロトコルの作成
- 各委員会の設立
- 参加施設との契約
- EDCシステムの構築
- 割り付けプログラムの開発

- 患者の登録
- 患者割り付け
- 臨床データのEDCへの入力

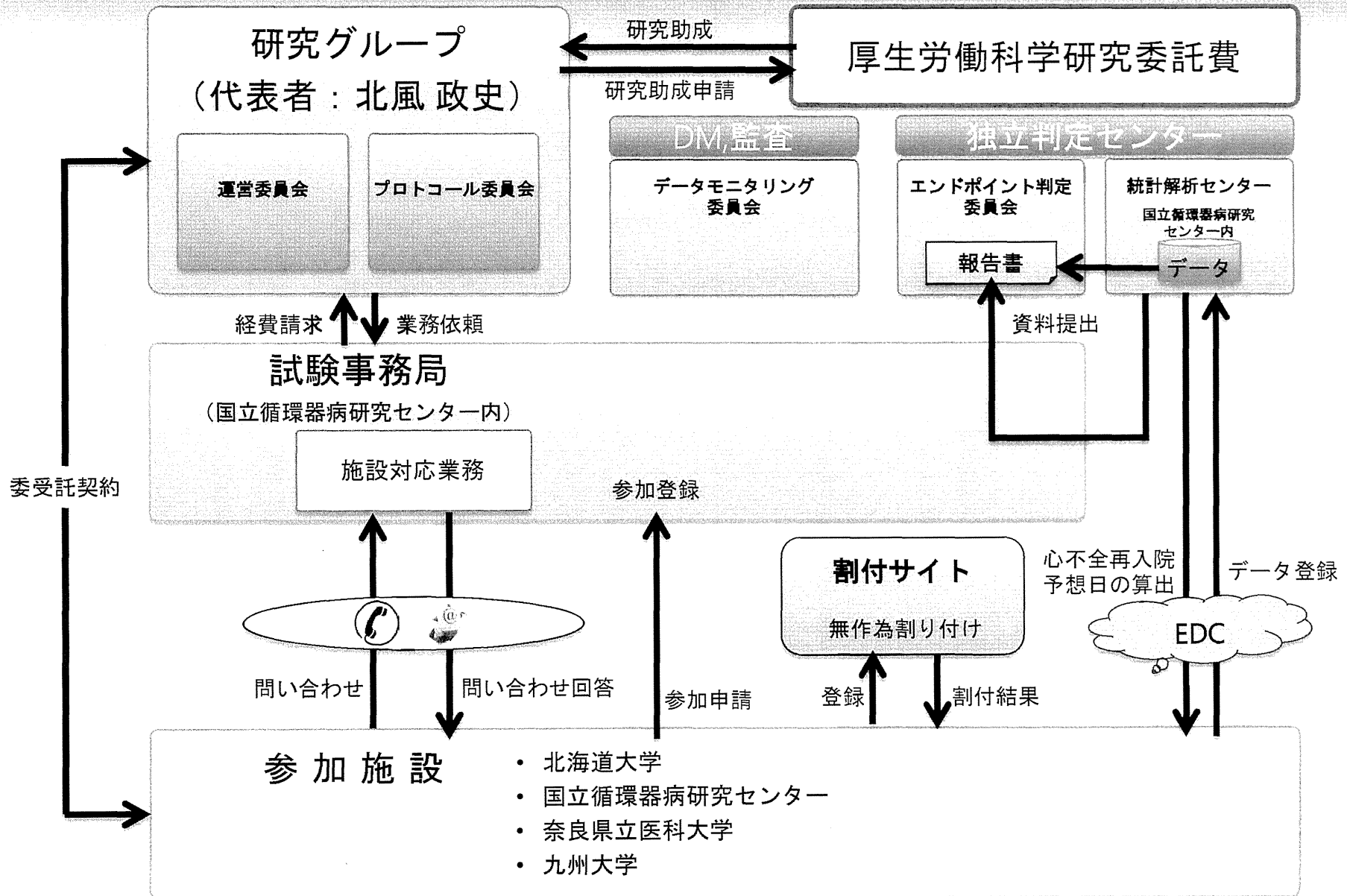
## ■ 統計解析



- 死亡・心不全入院の観察
- エンドポイント評価委員会開催
- データの固定



# 研究体制



# 研究の進捗

進行中  
前向き研究

心不全再入院を予測するための50項目の臨床データからなる関数式の妥当性を検証

慢性心不全患者

北海道大学  
国立循環器病研究センター  
九州大学

## 50の臨床データ項目 ( $X_i$ )

- 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,  $\beta$ 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)

$$Y'_i = f(x_i)$$

心不全再入院までの実日数 ( $Y_i$ )

心不全再入院までの計算日数 ( $Y'_i$ )

比較

心不全再入院

# 研究の進捗

	総患者	心不全再入院なし	心不全再入院あり	p値
人数 (人)	142	101	41	
観察機関 (日)	255			
<b>患者背景</b>				
年齢 (歳)	66	67	62	0.047
性別 (男性, %)	63	63	63	NS
基礎心疾患				0.0048
高血圧性心疾患 (%)	13	17	2	] 0.013
心臓弁膜症 (%)	25	26	22	
心筋症 (%)	37	29	59	
虚血性心疾患 (%)	13	16	7	
その他 (%)	12	13	10	
合併症				
高血圧 (%)	53	62	31	0.0008
脂質異常症 (%)	35	38	29	NS
心房細動 (%)	46	41	59	NS
脳血管障害 (%)	10	8	15	NS
慢性閉塞性肺疾患 (%)	3	4	0	NS
同居人数 (人)	1.4	1.4	1.3	NS
<b>入院時現症</b>				
NYHAクラス分類	3.0	2.9	3.3	0.0015
心拍数 (/分)	84	87	80	NS
下腿浮腫の有無 (%)	69	67	76	NS
<b>入院中におけるデバイス治療の有無</b>				
心臓再同期療法 (%)	13	9	22	0.0345
埋込型除細動器 (%)	16	13	22	NS
心臓ペースメーカー (%)	10	7	17	NS