

## 急性心不全におけるガイドラインベースの治療実施状況と予後因子規定に関する国際共同多施設レジストリ研究

慶應義塾大学医学部 循環器内科

業務主任者 香坂俊 【心不全データベースの修正と患者登録開始】

担当責任者 白石泰之 【レジストリ登録施設間検討会の実施】

東京大学大学院医学系研究科 医療品質評価学

担当責任者 宮田裕章 【患者登録とフォローアップ継続、メンテナンス】

### 研究要旨

心不全は全ての医療者にとって身近な疾患であり、外来診療の場であれ病棟診療の場であれ、非常に遭遇する頻度の高い疾患である。ただ、そのマネジメントの指針ははっきりしておらず、リスク評価や治療方針の確定に難渋することも少なくない。このことは、循環器疾患で心不全と双璧をなす虚血性心疾患と比較してみても明らかである。その分野で発表されている関連文献の数やガイドラインでの推奨事項などを比較してみると、はるかに心不全の方が虚血性心疾患よりも少ない。実際 2014 年現在の欧米の心不全診療ガイドライン上でも「エビデンスが強固であり、でその推奨が確定的」と規定される提言(class I/III)はわずか 20 程度に過ぎない。一方で虚血性心疾患の分野においては 100 以上の確定的な提言が存在する。

その要因として、心不全は各年齢層で症例数が多く、非常に多彩な病像を示すということが挙げられる。左室収縮能等の心機能の他、腎臓など心臓と関連した臓器の機能、さらにはその症状発症までの時間的経過や患者背景などといった因子が複雑に関連し、きめ細かい前向きの研究を行うことが困難である。そこで、我々は今回急性心不全入院を起点として心不全の全疾患を登録し、その全貌を横断的に把握するレジストレーションシステムの構築の提言を行った。すなわち、入院を起点として心不全のスタート地点を区切り、継続的な患者情報の登録を行い、その予後を追い、心不全の発症を含めた病像全体像の把握と

予後の都の関連を明らかにしようと試みるものである。こうしたレジストリデータの集積によって、心不全のクラス分けや予後への寄与が強いファクターなどを突き止めることが可能である。また「未来の心不全患者」の入院の際に医療者側に役立ててもらおうリスクモデルを構築することもできる。

このリスクモデルの持つ意味は大きく、例えば経験の浅い医師であっても心不全患者の重症度を理解することができ、さらに医療者側が患者を受けたときに想定しなくてはならないこと、想定すべき治療施設（自宅でケアが可能か？それとも入院しなくてはならないか？入院するならば通常の病棟か、それとも集中治療か？）、投薬や介入の内容などを絞り込むことができる。さらに、重症度を適切にマッチさせることで他国の診療内容との比較や将来的な前向き試験のデザインも可能となる。諸外国の体制との直接比較、また欧米などで行われた臨床試験結果等最新の知見のどこを我が国の診療にとりいれていくことができるのか、その具体像が明らかになるものと期待される。

ここでは、その今年度の成果報告を行うものとする。当プロジェクトは「心不全腎機能低下例におけるガイドラインベース治療の実施とその予後規定因子を同定する為の多施設共同レジストリの構築」題され、平成 26 年秋より協力施設を含めた五施設での準備と初期登録が開始されている。

## 分担研究者

(平成 26 年/27 年度)

白石 泰之 (慶應義塾大学医学部循環器内科学 助教)  
宮田 裕章 (東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学 特任教授)

(平成 27 年度)

植田 育子 (慶應義塾大学医学部循環器内科学 特任助教)  
合田 あゆみ (杏林大学医学部第二内科学循環器内科 助教)  
永井 利幸 (国立循環器病研究センター心臓血管内科部門 医員)  
東 尚久 (国立がん研究センター がん政策科学研究部 部長)  
吉川 勉 (榊原記念病院循環器内科 副院長)

## 研究協力者

(平成 27 年度)

河野 隆志 (慶應義塾大学医学部循環器内科学 助教)  
武井 眞 (慶應義塾大学医学部循環器内科学 助教)  
猪原 拓 (慶應義塾大学医学部循環器内科学 助教)  
澤野 充明 (慶應義塾大学医学部循環器内科学 助教)  
秋田 敬太郎 (慶應義塾大学医学部循環器内科学 助教)  
樋口 聡 (杏林大学医学部第二内科学循環器内科 助教)  
上杉 陽一郎 (杏林大学医学部第二内科学循環器内科 助教)  
泉 佑樹 (榊原記念病院循環器内科 医員)  
矢川 真弓子 (榊原記念病院循環器内科 医員)  
水野 篤 (聖路加国際病院循環器内科 医員)

## A. 研究目的

### はじめに

ここ十数年の公衆衛生に対する理解や医療技術そのものの進歩に伴い、特に先進諸国では心不全の背景が劇的に変化した。例えば、かつてはほぼ致死的であった心筋梗塞に対する再還流療法や効果的な薬物療法の登場は、これらの疾患の急性期死亡を減少させることに成功した。しかし一方で、急性期を生存した虚血性心疾患、慢性心不全患者数は増加の一途を辿り、患者の高齢化と入院の反復が実診療で問題となっている。まさに医療システムの躍進と世界規模での高齢化により、心不全の有病率は激増し、今や common disease の一つとして立場を確立しようとしている。心不全は様々な心疾患やリスクファクター集積による心筋リモデリングの「終末像」というイメージを獲得し、欧米では特に虚血性心疾患の成れの果てというイメージが強く（50%以上）、日本ではそれに加齢や高血圧に伴う心筋組織の線維化による非虚血性の心筋症の患者が多く存在する（約 30%程度と推計）。現在、先進国で心不全と診断される患者の平均年齢は 75 歳前後であり、半数程度が女性、そして半数に冠動脈疾患既往がある。年齢は心不全発症の重要な規定因子であり、健康住民の長期的な予後を追った米国からのデータ（Framingham Heart Study）では、50 代男性の心不全罹病率は 1000 人中 8 人とどまるが、80 代男性では 66 人にまで増加することが示されており、ほかの疫学研究（Rotterdam Study など）からも同様の傾向が示されている。(1,2)

今後も心不全患者数は増加の一途をたどると予想されるが、厳密な意味での急性心不全に関する疫学調査はこれまで日本では行われておらず、未だに明確な実態や動向は明らかにされていない。平成 20 年定点調査での心不全推定患者数は 47,500 人、推定入院患者数は 27,900 人と報告されたが（急性心不全治療ガイドライン 2011 年改訂版）、おそらくはかなり少なく見積もっているものと思われる。日本の二倍の人口を抱える米国ではおよそ 510 万人の心不全患者が存在し、年間 65 万人もの患者が新規に心不全を発症している。65 歳以上の高齢者の入院理由として最多は心不全であり（米国 Medicare 保険データ）、その数は年間実に 100 万人を超え、これは生涯で全米国民の約 20%が心不全を発症する

ということに該当する。(3) 結果として、2013年には心不全は年間30兆円を超える経済的損失(医療費や生産性低下含む)を米国に与えていることが報告された。(4) これは我が国も例外ではなく、将来の医療経済まで見据えた心不全診療を模索していくことが急務である。

### <心不全至適薬物療法の台頭>

ここ四半世紀の大規模臨床試験により、心不全患者への効果的な治療法(薬物療法、心臓再同期療法など)が明らかとなった。特に収縮不全患者に対しては、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬・同受容体拮抗薬(ARB)や 遮断薬などのエビデンスの構築により、実診療にその応用が概念としては完全に浸透した。今や、実診療で治療の障壁となっているのは、拡張不全・高齢者心不全によく見られる他臓器合併症・慢性腎臓病である。

### <心臓以外の臓器不全との関連>

上記の中でも、慢性腎臓病は心不全患者の実に約2/3に合併し、最も強力な予後予測因子であることが知られている(Hamaguchi, 2009)。我々の研究結果でも、慢性腎臓病(Stage - )を持つ心不全患者の予後は明らかに不良である(Endo, Kohsaka, Yoshikawa, 2012)。また慢性腎臓病を合併した場合、収縮不全に確立された標準的心不全治療薬の減量あるいは中止を余儀なくされることも少なくなく、また上述の治療がこれらの高リスク患者へ効果があるのかも実際のところ明確なエビデンスは乏しい。(5) 心不全患者に対する慢性腎臓病の打開策は未だに示されていないのが現状である。

このことを体現する「Cardiorenal Syndrome(心腎症候群)」という概念が臨床現場に登場し、定着しつつある。心不全と腎不全が互いに影響しあい、どちらも次第に機能低下が進行するというものである。また最近では、Cario-Renal-Anemia Syndrome(心腎貧血症候群)なるものや、肝臓や内分泌組織などとの多臓器連関も注目されているが、心不全と腎不全がその病態の中心

にしていることは間違いない。バイオマーカーは、この両者を包括的あるいは個別に評価するのに優れた方法であり、たとえばBNP・NT-proBNPは主に心負荷を反映するマーカーであり、心不全患者の診断・予後予測・治療効果を評価するのに臨床で重宝される検査である。一方で、腎機能を表す検査値として、血清クレアチニンが長らく用いられてきたが、その限界も垣間みられている。

### <レジストリ研究の役割>

そこで我々は、心不全診療において患者評価および介入が最も行いやすい「入院」を起点として心不全診療の開始地点を設定し、その時点での重症度評価ならびに予後へ強く寄与する因子、特に急性期からの慢性腎臓病（腎不全）の治療標的、を探索することとした。本研究により、実診療における心不全患者の慢性腎臓病関連因子を同定することが可能である。さらに、将来的に激増する心不全患者に備えて、彼らの入院診療の際に医療者側に効果的に役立ててもらいリスクモデルを構築することも可能である。例えば、診療経験の浅い医師でも心不全患者の重症度を正しく理解することができ、実際の診療前あるいは診療早期に必要な設備（外来治療、入院治療、さらに一般病棟や集中治療室など）や結果を予想することが可能となる。また、リスクモデル作成・重症度の適切な評価は他国との診療内容比較の際に重要となる。諸外国の体制との直接比較、また欧米などで行われた臨床試験の結果など最新の知見のどこを我が国の診療にとりいれていくことが出来るのか、その具体的な像が明らかになるものと期待される。

## B. 研究方法

この研究班では2011年から心不全データベース構築を多施設で進めてきており、慶應義塾大学医学部を基盤として事務局を設置している。また、榊原記念病院と杏林大学にも臨床研究を推進する組織は完備されており、研究の進行は円滑に行われている。研究分担者（合田あゆみ、吉川勉 等）とは、すでにメーリングリストを作成し、定期的な情報交換（四半期に一度）を行い、簡便な形式での患者登録も開始されている。

ここから更に、平成26年中により効率的な症例登録と情報収集を行うため東京都内有数の施設である聖路加国際病院（東京都築地、責任医師 水野篤）および我が国のナショナルセンターである国立循環器研究センター（大阪府吹田、責任医師 永井利幸）からも症例の登録を行うための体制を整えることに成功した。今後 聖路加国際病院からは年間200例程度、循環器病研究センターからは400例程度の登録が見込まれる。

国際共同研究の担当者は John GF Cleland 医師（Chair in Clinical Cardiology, Imperial College London）であり、Cleland 医師とは過去4年の間に心不全疾患の診断や治療のあり方について国際学会等で議論を深めている。最近では、2014年の欧州心臓病学会心不全学会（ESC-HF）にて、日本と英国の心不全患者の背景や合併疾患、薬物療法などの実施状況を直接比較する機会を得た。学術集会中に短期および長期予後の比較を発表したが、今後はより規模を広げ、心不全患者の実体および各国の「治療文化」を明らかにすることを目的とする。同学会において Cleland 医師とは今後の研究計画に関して検討を重ね、米国や他の諸外国との連携を深めるにあたる方策が練られた。2014年秋の欧州心臓病学会本会（ESC）にて Greg Fonarow 医師（米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校 [UCLA]）とも連絡を取り、米国のビッグデータ（米国循環器学会 GTWG [Get With The Guidline] プログラム）との整合性を取っていくこととした。

こうした国際間の比較は新規診断手段（例 バイオマーカー検査等）や治療手段（例 血管拡張薬や新規利尿薬等）に対する各国の取り組みの差を客観的に明らかにする取り掛かりとなるものと考えられる。また その新規診断・治療手段

に対する人種的な差異に関しても重大な示唆を得ることができ、欧米で行われた大規模臨床試験の結果を我が国のケースに当てはめて考える際、貴重な情報源（大規模データベース）となることが期待できる。

初年度は既存の心不全データベースに慢性腎臓病に関わる項目(バイオマーカーなど)を整理し、急性増悪期心不全例を対象として、新規項目を追加し登録ならびにサンプル採取を行い、その後に退院後フォローアップを行い、エンドポイントの有無を追跡する。1000 例前後を登録した段階で統計的モデルの構築を行い、慢性腎臓病に関わる因子のうち、予後に最も寄与する因子を同定し、介入ターゲットとして紹介し、さらに一年程度追跡する。

本研究の全体の成績は各施設に公開され、患者サイドへのフィードバックと施設の医療の質向上に活用されることが期待される。さらに、年に数回ニュースレターを作成し全体を統括した情報（学会や論文発表など）を共有することとする。なお、副次的に算出される各施設が各自の成績を一般に公開するか否かは各施設にゆだねられるが、一部の優良施設は積極的に開示することが予想される。各施設の成績の比較については、その施設にのみ出力される方式をとるために直接に粗死亡率など Raw Number による施設間の比較は行われない。

## **1. 心不全データベースの修正と患者登録**

### **1.1. 追加入力項目の選定と作成**

入力項目の選定はデータベースの質を決定する上できわめて重要である。我々は、本研究に先立ってプロトタイプとなり得るデータベースをすでに構築しており、さらに慢性腎臓病に関するバイオマーカーや他の項目を追加して、新フォーマットを作成するものとする。大項目としては 術前の患者背景、生年月日といった基本情報はもとより、施行施設名の記載も行う。なお、患者氏名や施行施設名は個人情報と関係するために外部から判別できないように暗号化する。そして、入院時の身体所見やバイタルサイン、検査所見 治療内容、バイオマーカー値の推移、さらには 予後、合併症の有無を厳密な定義に基づき入力する。 ~ すべてをカバーするにあたり一症例について計 250 項目程度の入力が必要となる。但し、半数以上の項目は ×の二択、他のほと



んどの項目も選択項目となり、数値等の入力が必要となるのはわずか少数に過ぎない。本研究では退院後一年間の再入院率および死亡率も集積するが、このような中長期的なフォローアップに関してはまだ世界的にも様々な形で試行錯誤が行われている。我が国においては、国民の移動が国内に限定されることが多く、比較的追跡調査を行いやすい環境にあるといえる。また、心不全の遠隔成績を得ることは、その後の診療や手技の選択にあたってきわめて有用な情報になると考えられる。

## 1.2 患者登録

慶應義塾大学病院・榊原記念病院・杏林大学病院循環器内科・聖路加国際病院・国立循環器病研究センターに入院する心不全急性増悪患者を対象とし、年齢や性別は問わない。急性冠症候群や過去に既に本研究に登録されている患者は対象外とする。心不全に対する検査、治療は通常の日常臨床と同様とする。臨床研究倫理指針に基づき同意書は取得せず、院内掲示による包括同意とする。入院中に行った血液検査、胸部レントゲン検査、心電図検査、心エコー検査、核医学検査、心カテーテル検査、睡眠時無呼吸検査などの結果を登録する。入院中の治療内容や有害事象についても記録する。研究目的の血液検査に別途口頭同意が得られた場合には、退院前に採血を行い、シスタチンC、活性型ビタミンD、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド、高感度CRP、エリスロポエチン、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリンなどを測定する。尿サンプルからはN-アセチル・グルコサミニダーゼ、2-マイクログロブリン、微量アルブミン定量を行う。得られたデータは5施設間共通データベースとして保存管理する。

## 2. 予後フォローアップとデータメンテナンス

定期的な施設間ミーティングにて登録状況やその他問題点について議論し、また入力フォームの不具合などハード面のメンテナンスも併行して行う。退院後1年ごとに担当医による予後調査を行う。通院していない場合は、担当医承諾の元郵送法による予後調査を行う。得られた情報は個人情報管理者による連

結可能匿名化を行い、集積する。退院後 1 年間経過観察が終了した症例を対象に、予後規定因子の検討を行う。最も強力な規定因子を抽出し、その規定因子を修飾する介入方法を模索する。

このように予後因子があいまいな理由の一つに、心不全患者の不均一性が挙げられる。バイオマーカーは日常診療で比較的あまねく実施されている検査であり、また極めて再現性・客観性のある検査でもある。バイオマーカーによる患者層別化ならびに予後予測は、心不全診療の中核を担う可能性がある。この研究によって得られた情報、例えばバイオマーカーによる早期介入が可能な群の抽出を行い、そうした特定患者群に対する医療者側へのフィードバックや発信をすることが出来ると考えられる。

## C. 研究結果

### 1. システム再構築と症例登録プログラム開発

平成 26 年度は、全施設共通の症例登録用プログラム開発を重点的に進め、そして国際標準で比肩し得るデータベースを確立させるために、欧米や我が国の各分野の最新の診療ガイドラインを基準に用語の定義の統一を図った。また、三度にわたる実務者会合を経て、補足が必要となる項目（主に心不全入院時およびその後 24～48 時間を経てからの比較項目）の追加やその入力の為の支援体制、バイオマーカー採取と人的資源の確保、さらに次の一年間での解析プランの整備が行われた。

レジストリ全体の規模としては、都内有数の施設である聖路加国際病院と我が国のナショナルセンターである国立循環器研究センターが加わり、より効率的なデータ収集が可能となった。聖路加国際病院からの登録データは平成 26 年 12 月現在すでに統合済みであり、循環器病研究センターからのデータは適切な匿名性を担保し、倫理委員会からの承認を経て平成 27 年 5 月に専用の開発プログラムを用いて統合予定である。

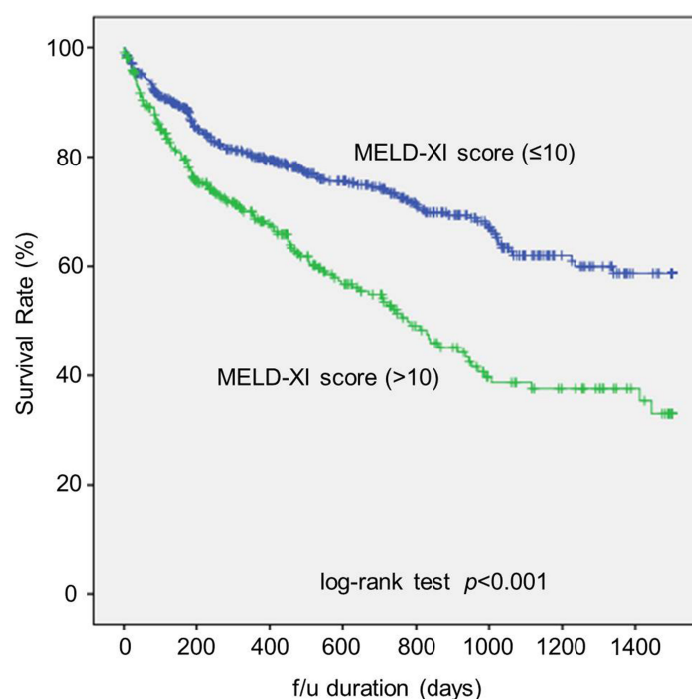
症例登録システムのアップグレードとしては、従来からの Excel File へのマニュアル入力については誤入力や外れ値を十分に検出できないことから、Access プログラムをベースにした電子媒体での症例登録プログラムを構築した。この Access をベースとしたプログラムから、今後さらに平成 27 年 5 月を目処に Web ベースの登録へと移行予定である。

### 2. 「心腎肝」連関

心不全がリスクファクターの集積による心疾患の「終末像」という認識を得るにあたり、心不全診療は「心」のみに焦点をおいたものから、「各臓器」へもその視点が広がっている。その最たるものが「心腎」連関であり、さらに「心腎貧血」連関という概念も登場し、実際に臨床現場では大きな問題となってい

る。そして焦点は肝臓へと移り、「心肝」連関なるものまで取り上げられ、肝機能も心不全患者の予後を規定する重要な因子であることが報告されるに至った。

「心腎」ならび「心肝」連関を同時に評価する方法として、従来、肝移植術前の評価指標として開発された MELD-XI score が提唱されている。MELD-XI score は腎機能の指標である「クレアチニン値」、そして肝機能の指標である「ビリルビン値」を組み合わせた評価方法である。これまで MELD-XI score は、心不全の領域では心移植術前のリスク層別化には用いられてきたが、急性心不全においてはその有用性が検討されてこなかった。そこで、我々は急性心不全患者のリスク層別化における MELD-XI score の有用性を検討した。当レジストリから 872 名を対象として研究を行った。入院時の血液検査から MELD-XI score を計算し、MELD-XI score が 10 以上あるいは 10 未満の 2 群に分け、患者の背景因子、院内予後、退院後予後（死亡および心不全再入院）を比較した。結果は、MELD-XI score が 10 以上の群は 10 未満の群と比較して、統計学的に有意に院内および退院後予後が予後不良であった（下図）。



**図：MELD-XI score が 10 以上の群と 10 未満の群で層別化した場合のカブランマイヤー曲線**

### 3. 心不全診療の国際比較

この半世紀で心不全診療は飛躍を遂げ、心不全患者の予後は大幅に改善された。アメリカ、欧州、日本各国の心不全診療ガイドラインが整備され、臨床現場で大いに利用されている。しかし、これまでの大規模レジストリ研究の結果は、ガイドラインで推奨されている診療・治療の達成率に地域間で較差があることを示している。さらにこれまでの報告では、心不全患者の長期予後に海外と日本の間で大きな違いを認め、日本の心不全患者の予後は極めて良好というデータが出ている（**図1**）。

これには、患者背景、心不全重症度、人種・民族などの地域毎の多様性が関連していると推察される。そこで、医療先進国である本邦と英国における急性心不全患者を対象に、同一のデータベースを作成・患者登録を行い、臨床的背景や治療内容、そして予後に関して前向きに比較・検討した。臨床的背景の違いとして、英国患者群で入院時収縮期血圧(SBP)が低く、左室駆出率も低いことが明らかになった。血液検査においても、英国患者群で腎機能障害が進行しており、また脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)も高かった。院内死亡率に大きな差は認められなかったが、一方で退院後死亡率は両群間で大きく異なり、これまでの報告と一致するように日本の患者群で長期予後は良好であることが明らかになった（**図2**）。

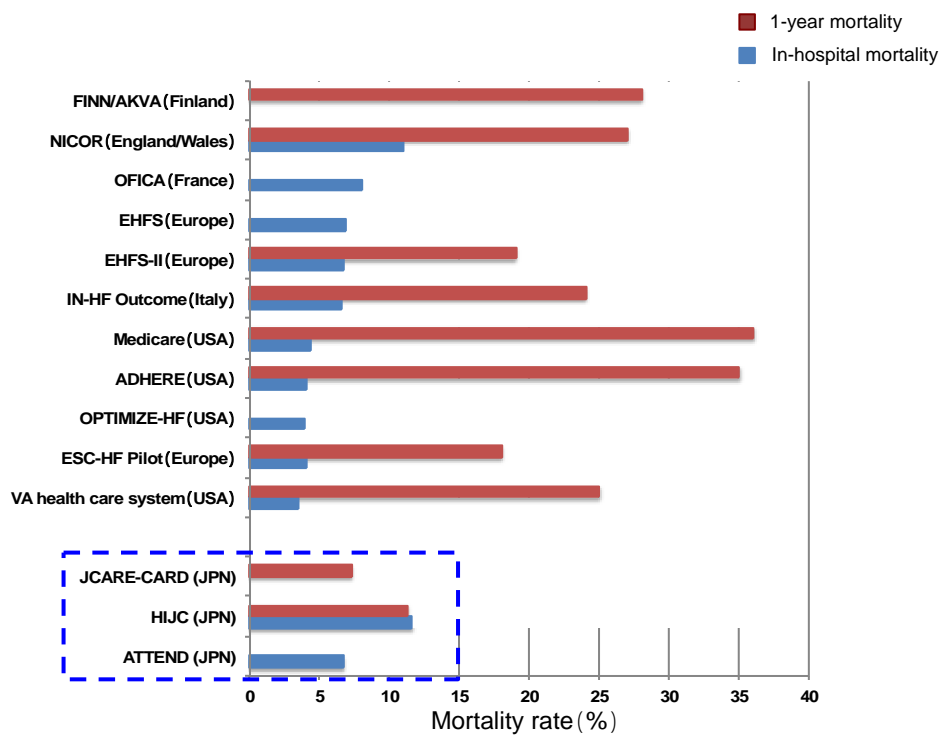


図 1. 心不全患者の予後（海外と日本のレジストリ研究の比較）

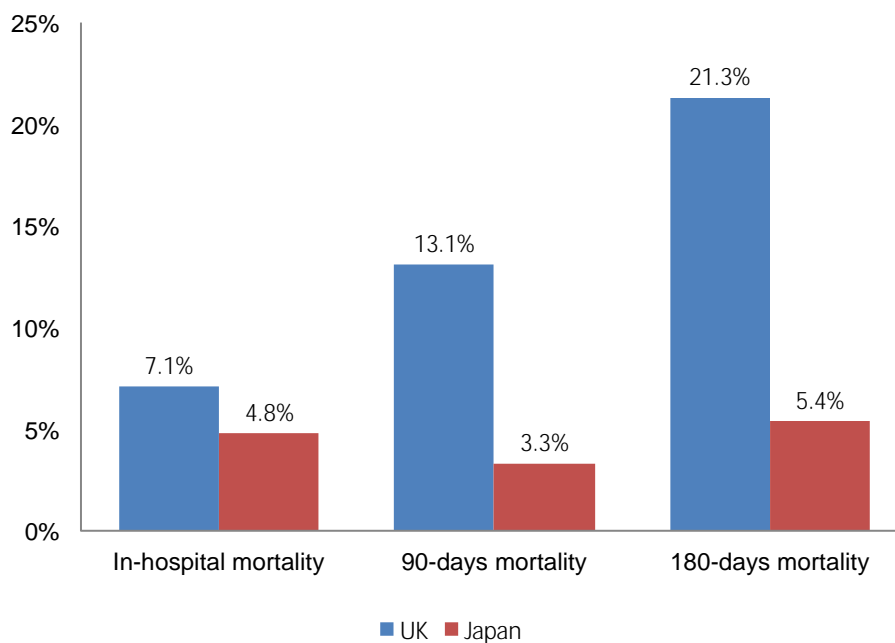


図 2. 日英間における急性心不全患者の院内および退院後予後

## D. 考察

### 1. 本邦の心不全患者の長期予後リスクモデル

現在、急性心不全患者の予後予測モデルを構築するための患者登録と長期的な予後の追跡がなされている。平成 27 年 3 月現在、おおよそ 1000 例程度の情報整理を終えているが、今後さらに登録を続け、また退院後のイベントに関する情報の収集をも並行して行う。その後、平成 27 年度末を目標としてベッドサイドでの簡便な使用が可能となるリスクモデルを統計的に構築し、validation を国内、ならびに国際間のデータで行う。

### 2. 心不全患者における治療標的としての慢性腎臓病の意義

今回の検討から、腎機能のみならず、肝機能も同時に評価可能な MELD-XI score を用いることで、急性心不全患者においてより正確なリスクの層別化を行うことができることを示唆しているものと考えられた。ただ、この MELD score は多分に腎機能に関連した項目を重視しており、より大きな症例群で細かく層別化を行っていく必要があるものと考えられた。

### 3. 本邦と海外における心不全診療の比較

英国の単施設のデータベースとの比較を行い、患者背景、薬物投与の状況、そして長期予後に大きな違いが見られることが確認された。今後はその違いがどういった考え方に由来するものか考察を深める必要がある。具体的には入院期間の寄与、至適薬物導入のタイミング、重症度の補正といったところが課題となるものと考えられる。

## E. 結論

心不全に対する実践的な診療ガイドラインの作成が待たれている。ここ十数

年、ACE 阻害薬や ARB、 遮断薬、アルドステロン拮抗薬、そして心臓再同期療法に比肩する治療法は登場していない。現状、今ある治療法を最大限に有効活用するのが唯一の方法であり、その為のキーワードが「早期介入」と「他臓器との関連」である。具体的には、急性心不全患者が救急外来ないし集中治療室に収容された直後から、他の臓器を考慮した評価および介入により、短期だけでなく、その先にある長期予後まで見据えた治療が理想的とされている。しかし、心不全患者は多彩な背景より発症し、病像も様々である。そのガイドライン作成には、適切な評価・層別化が前提にあり、こうした大規模な登録研究により心不全の実像を把握する必要がある。

本研究に関して、現段階では個々の臓器との関連や心機能単独指標との関連を調査するにとどまっているが、今後より集約的なデータの発信を行い、心不全診療の向上に役立つ成果の発表を行っていくこととしたい。



## F. 健康危惧情報

本研究は観察研究であり、健康危惧情報は特にない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Inohara T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Sawano M, Yagawa M, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Prognostic impact of renal and hepatic dysfunction based on the MELD-XI score in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):571-3.
- Inohara T, Kohsaka S, Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Takano T. Prognostic impact of renal dysfunction does not differ according to the clinical profiles of patients. *PLoSOne.* 2014 Sep 8;9(9):e105596.
- Nagai T, Kohsaka S, Okuda S, Anzai T, Asano K, Fukuda K. Incidence and prognostic significance of myocardial late gadolinium enhancement in patients with sarcoidosis without cardiac manifestation. *Chest.* 2014 Oct;146(4):1064-72.
- Negi S, Sawano M, Kohsaka S, Inohara T, Shiraishi Y, Kohno T, Maekawa Y, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K. Prognostic implication of physical signs of congestion in acute heart failure patients and its association with steady-state biomarker levels. *PLoS One.* 2014 May 6;9(5):e96325.

### 2. 学会発表

- Yasuyuki Shiraishi, Benjamin Dicken, Shun Kohsaka, Alan Rigby, Aaron Koshy, Taku Inohara, Ayumi Goda, Toshiyuki Nagai, Tsutomu Yoshikawa, John GF Cleland. Differences in guideline-based medical therapy of patients with heart failure in Japan and Great Britain. European Society of Heart Failure 2014 at Athen.
- Yasuyuki Shiraishi, Benjamin Dicken, Shun Kohsaka, Alan Rigby, Reza Rasool, Taku Inohara, Ayumi Goda, Toshiyuki Nagai, Tsutomu Yoshikawa, John GF Cleland. Patient characteristics and outcomes in Japanese and British patients admitted with heart failure; the West Tokyo - Kingston-upon-Hull Collaboration (Sasakawa Foundation - Butterfield Award). European Society of Heart Failure 2014 at Athen
- Benjamin Dicken, Yasuyuki Shiraishi, Shun Kohsaka, Alan Rigby, Reza Rasool, Taku Inohara, Ayumi Goda, Toshiyuki Nagai, Tsutomu Yoshikawa, John GF Cleland. Patient characteristics and outcomes in Japanese and British patients admitted with heart failure; the West Tokyo - Kingston-upon-Hull Collaboration. European Society of Cardiology 2014 at Barcelona.
- Y. Uesugi, A. Goda, T. Inohara, Y. Shiraishi, K. Mahara, T. Satoh, H. Yoshino, S. Kosaka, T. Yoshikawa. Difference in the impact of left atrium size by presence/absence of LV systolic dysfunction among acute heart failure patients from WET-HF Registry. European Society of Cardiology 2014 at Barcelona.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 参考文献

1. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *The New England journal of medicine* 2002;347:1397-402.
2. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European heart journal* 2004;25:1614-9.
3. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068-72.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:e147-239.
5. Damman K, Tang WH, Felker GM et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:853-71.