

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業））  
分担研究報告書  
研究分担者 下川 宏明

心不全患者の前向き登録観察研究

研究要旨

本研究班は、1974年に旧厚生省特定疾患調査研究班として、特発性心筋症の疫学・病因・診断・治療を明らかにすべく設立され、その後約40年間継続して本領域での進歩・発展に大きく貢献してきた。本研究は、心筋症の実態を把握し、日本循環器学会、日本心不全学会と連携し診断基準や診療ガイドラインの確立をめざし、研究成果を広く診療へ普及し、医療水準の向上を図ることを目的とした。研究班による全国規模での心筋症のレジストリー、特定疾患登録システムの確立を推進準備し、心筋症をターゲットとした登録観察研究であるサブグループ研究を開始し、登録をすすめた。また、研究成果の社会への還元として、ホームページ公開や市民公開講座を行った

A. 研究目的

近年、心不全の新たな分類として提唱された左室駆出率が中等度に保たれた心不全 (Heart failure with mid-range ejection fraction; HFmrEF) の臨床的特徴と意義を明らかとする。

B. 研究方法

東北大学を中心とした東北地区24基幹病院による多施設前向き疫学研究である、第2次東北心不全登録 (CHART-2) 研究 (N=10,219) に登録された慢性心不全症例を、左室駆出率が50%以上に保たれたHFpEF症例3,193名、左室駆出率が40%から50%のHFmrEF症例709名、左室駆出率が40%以下のHFrEF症例781名の3群に分類して比較検討を行い、HFmrEF症例の臨床的特徴、さらにはHFmrEF症例における左室駆出率の経時変化、およびその経時変化が予後に及ぼす影響を検討した。

(倫理面への配慮)

我が国の倫理指針に則り研究を遂行した。

C. 研究結果

患者背景では、HFpEF、HFmrEF、HFrEFの順に年齢が若く、男性が多く、高血圧を合併する症例が少ない等、HFmrEF症例の臨床背景はその多くの値と頻度がHFpEF症例とHFrEF症例との中間に位置していた。予後については、HFpEF、HFmrEF、HFrEFの順に全死亡や心血管死、心不全入院が多かった。また、心不全治療であるβ遮断薬の使用はHFpEF症例では予後改善に関連しなかったが、HFmrEF及びHFrEF症例では予後改善と関連した。一方、スタチンの使用はHFpEF症例においては予後改善と関連したが、HFmrEFとHFrEF症例では関連しなかった。左室駆出率は登録後3年次までの観察期間中、HFpEF、HFmrEF、HFrEF症例いずれの群でも最初の1年間における変化が最大であった。HFpEF症例では開花観察中そのほとんどで左室駆出率は保たれたままであり、HFmrEFあるいはHFrEFに移行す

る症例は少なかったが、HFmrEFからは44%がHFpEFに移行し、18%がHFrEFに移行した。また、HFrEFからは21%がHFpEFに移行し、20%がHFmrEFに移行した。次に登録時から1年間の左室駆出率の変化が、その後の予後に及ぼす影響を検討したところ、登録時の左室駆出率に関わらず、1年後にHFrEFに移行した群で全死亡や心不全入院多いことが明らかとなった。

D. 考察

従来心不全の主体は、左室駆出率の低下した心不全 (Heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) であると考えられてきたが、1990年代に左室駆出率が保たれた心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) の存在が明らかとなり、近年欧米のみならず我が国でもその頻度が増加していることが明らかとなった。また近年、心不全の新たな分類として、左室駆出率がHFrEFとHFpEFの中間に保たれた心不全 (Heart failure with mid-range ejection fraction; HFmrEF) が新たに提唱された。しかしながら特発性心筋症の代表格である拡張型心筋症症例においても治療に良好に反映し、HFrEFからHFmrEFへと移行する症例が存在し、そうした症例の予後は良好であるとされる一方で、特発性心筋症を基礎疾患とする症例に限らず、HFmrEF症例の臨床的特徴については十分に明らかではなく、また左室駆出率の変化が予後に及ぼす影響は明らかではなかった。今回の解析結果から、HFmrEFはHFpEFやHFrEFと異なる新たな病態ではなく、時間経過の中でHFpEFからHFrEF、またはHFrEFからHFpEFに移行する過程である可能性や、HFpEFの中でも特に左室駆出率が低い群、またはHFrEFの中でも特に左室駆出率が高い群である可能性が示唆された。HFmrEF症例の予後改善のためには、左室駆出率の低下を予防することが重要であり、そのためにはHFrEF症例同様にβ遮断薬の投与が重要である可能性が示された。そのため本研究の臨床的意義は大きいと考えられる。

E. 結論

HFmrEFは新たな病態ではなく、特発性心筋症を含む慢性心不全症例において左室駆出率が変化する過程としてのHFpEFからHFrEF、またはHFrEFからHFpEFへの移行帯、あるいは左室駆出率が低めのHFpEFと左室駆出率が高めのHFrEFの共存帯である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 学会発表

### 1. 論文発表

1. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. Eur J Heart Fail. 2017 Mar 31. [Epub ahead of print]
2. Miyata S, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Long-term prognostic impact of the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease - Report from the CHART-2 Study. J Cardiol. 2017 Mar 21. [Epub ahead of print]
3. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study. Circ J. 2017 Jan 25;81(2):185-94. [Epub 2017 Jan 14].

### 2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

1. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「Differences in Clinical Characteristics and Prognosis Between

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and That with Reduced Ejection Fraction -Insights from the CHART-2 Study-」 HFSA 20th Annual Scientific Meeting 2016 (オーランド・アメリカ合衆国) 2016/9/17-20.

2. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「Unique Clinical Characteristics of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction -Insights from the CHART-2 Study-」 AHA Scientific Sessions 2016(ニューオリンズ・アメリカ合衆国) 2016/11/12-16.
3. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「左室駆出率が低下した心不全と左室駆出率が保たれた心不全の臨床学的特徴における差 -CHART-2 研究の知見-」第 162 回日本循環器学会東北地方会（盛岡）2016/6/4.
4. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「Clinical Features of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction -A Report from the CHART-2 Study-」第 20 回 日本心不全学会学術集会（札幌）2016/10/7-9.
5. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「慢性心不全患者において左室駆出率の変化が予後に及ぼす影響 -CHART-2 研究からの報告-」第 163 回日本循環器学会東北地方会（仙台）2016/12/3.
6. 辻 薫菜子、**下川宏明**、ほか：「慢性心不全患者の左室駆出率の経時変化と性差 -CHART-2 研究からの報告-」第 10 回日本性差医学・医療学会学術集会（名古屋）2017/1/28-29.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし