

心筋症発症要因と予後関連因子に関する研究

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

海外と異なり、我が国の心不全患者には多数の特発性心筋症患者が含まれているとされている。しかし、その詳細な特徴は明らかになっていない。さらに、例えば世界で広く用いられている米国の心不全患者に対するリスクモデルが日本人患者に適用できるかは不明である。そこで我々は、2014年8月までに登録された都内四つの施設に入院した急性非代償性心不全（ADHF）患者を前向きに登録し、その患者背景の把握、中長期的な転機を追跡、さらにはそのリスクの定量的な評価を行った。

B. 研究方法

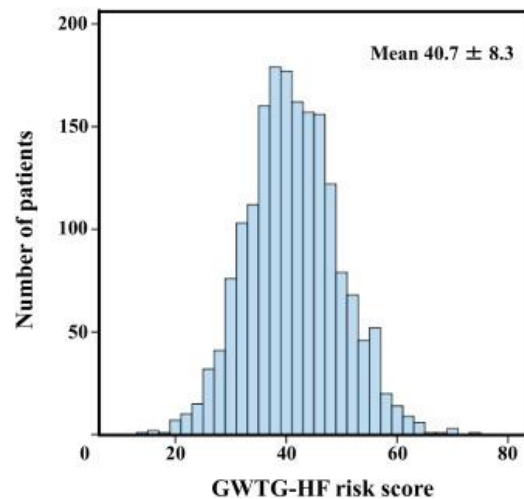
本研究では特に米国における急性心不全患者の代表的なリスク予測システムである Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) リスクスコアの精度を評価した。GWTG-HF に含まれる項目は人種、年齢、収縮期血圧、心拍数、血清尿素窒素値、ナトリウム濃度、さらに慢性閉塞性肺疾患の有無であった。それぞれの項目に関して日本人 ADHF 患者における頻度をまず集計し、その後、具体的に ADHF の日本人集団を事前に算出されたリスクに応じて10分割した。リスクスコアの妥当性はC統計量、Hosmer-Lemeshow 統計、visual plotting で評価し、他の項目を加えた追加解析を行った。その際の一次エンドポイントは院内死亡とした。

（倫理面への配慮）

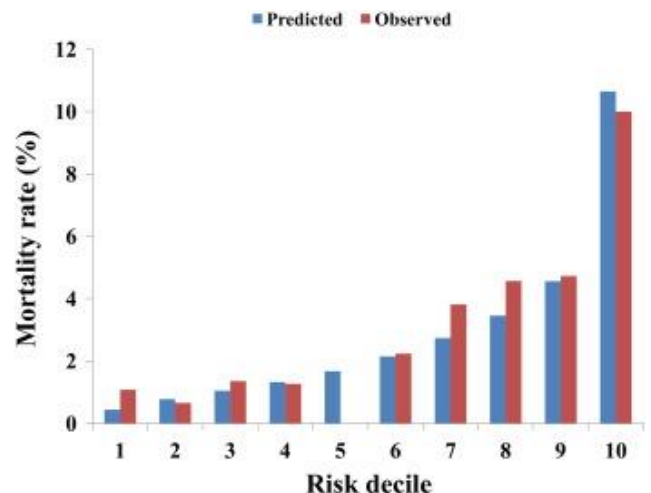
各施設の倫理委員会で本研究に関する審査を受け、承認を得ている。

C. 研究結果

2006年4月から2014年8月に急性心不全で入院した1876人を対象とした。男性が多く(60.6%)、平均年齢は73.3±13.6歳であった。68人(3.6%)が入院中に死亡した。WET-HF 内における GWTG リスクスコアの分布は下記の通りであり、平均値 40.7 (標準偏差 8.3) であった。



院内死亡の予測に関して、GWTG-HF の院内死亡リスクスコアはC統計量で0.793 (95% CI 0.700-0.826) であった。キャリブレーションプロットでは予測院内死亡率は観察された院内死亡率と適合性良好であった（下図）。脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) を従来の GWTG-HF スコアに加えることで有意に適合性が上昇した (C 統計量 0.818; 95% CI 0.771-0.865)。



D. 考察

特発性心筋症患者を含む心不全患者における予後予測は非常に重要なテーマとされている。例えば適切な治療介入（血管拡張薬の積極的使用や侵襲的／非侵襲的な呼吸管理法の導入など）を選択するにあたり、その患者の重症度を評価する作業は欠かせない。米国においても心不全全体にかかるコストは3兆円前後と推定されており、うち75%が急性期に使用されるとされている。このことを考えてみても本研究で得られた成果は大きく、今後心不全の各領域で応用されていくものと考えられる。

さらに、BNP値がこうしたGlobalなリスク評価に応用できることも、我が国のデータベースからの貢献を示すものである。BNPは我が国で開発されたバイオマーカーであり、非常にその心不全に対する診断能が高いことが知られているが、その値がこうした総合的なリスクスコアに付加的に使用できることを示したのは本研究解析結果が初めてである。ただ、注意すべき点もあり、例えばBNP値は腎機能や体格によって値が上下することが知られており、今後さらなる検証が必要であると考えられている。

E. 結論

GWTG-HFリスクスコアは日本の心不全患者においても良い適合を示した。さらに、従来からのスコアにBNPを加えることでより精度の高い予測スコアになる可能性が示唆された。

研究協力者：

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, Mizuno A, Goda A, Izumi Y, Yagawa M, Akita K, Sawano M, Inohara T, Takei M, Kohno T, Higuchi S, Yamazoe M, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators: Validation of the Get With The Guideline-Heart Failure risk score in Japanese patients and the potential improvement of its discrimination ability by the inclusion of B-type natriuretic peptide level. *Am Heart J in press*
2. Shiraishi Y, Sawano M, Kohno T, Nishiyama T, Maekawa Y, Sano M, Fukuda K, Kohsaka S. Validation of the

Seattle Heart Failure Model in Japanese heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:87-9.

3. Kondo M, Kohno T, Kohsaka S, Fukuoka R, Shiraishi Y, Sawano M, Inohara T, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K. Enhanced oxidative stress is associated with sleep-disordered breathing and obesity in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2016 Apr 15;209:133-5.
4. Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Izumi Y, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Inohara T, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Current use of guideline-based medical therapy in elderly patients admitted with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on event-free survival. *Int J Cardiol.* 2017 May 15;235:162-168.

5. 学会発表

Shiraishi Y, Sawano M, Kohno T, Nishiyama T, Maekawa Y, Sano M, Fukuda K, Kohsaka S. Validation of the Seattle Heart Failure Model in Heart Failure Patients: A Report from the West Tokyo Heart Failure Registry. 81st Japanese Circulation Society Meeting, Mar 17, 2015, Kanazawa.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし