

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H26-難治等(難)-一般-089）
分担研究報告書

特発性心筋症予後調査 - 拡張型心筋症の予後予測に関する研究

研究分担者：櫻井 勝（金沢医科大学医学部 衛生学）
研究協力者：中川秀昭（金沢医科大学総合医学研究所）

研究要旨：本研究の目的は、特発性心筋症の全国疫学調査予後調査から得られた大規模データを用いて、わが国の本症患者の予後予測式を作成し臨床現場での予後予測に役立てることである。1999年に実施した特発性心筋症全国疫学調査の第2次調査（臨床疫学像調査）において調査された拡張型心筋症1,944例について10年後の予後情報が得られた。10年後予後予測要因として確認された年齢、性別、NYHA心機能分類の要因に、BNP値、遮断薬の使用の有無を加えることで予後予測能が改善するかを統計学的に検討した。これらの変数を加えることで、ROC曲線の曲線化面積は有意に改善し、またReclassification Tableを用いた解析でも予後予測能が改善することが確認された。以上のモデルより、5年生存・10年生存確率を算出するノモグラムを作成した。このように難病患者の予後を簡便に予測することができるツールは、診療現場において有用であろう。

A．研究目的

特発性心筋症は原因不明の心筋疾患であり、全国患者数は拡張型心筋症 18,000 人、肥大型心筋症 22,000 人と推定されている。重症例では突然死や心不全から予後不良のため、本症の克服は社会的な課題でもある。厚生労働省特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）は共同で全国患者数推定および臨床疫学像を明らかにするための特発性心筋症全国疫学調査を 1999 年に実施し、さらに、2003 年末に 5 年後の予後調査、2008 年末に 10 年後の予後調査を実施した。この大規模な予後調査からは、わが国の本症患者を代表する予後の現状と、予後を規定する要因が明らかにされた。

これまで本症の予後を規定する要因については国内外において様々な要因が報告されているが、重要な予後要因を用いて予後予測を行える計算式が作成されたことはほとんどなかった。予後予測モデルを試作して、予後のシミュレーションを行うためにはかなり大規模な患者集団でのデータが必要であり、これまでの本症予後に関する研究が小規模なものだ

ったことが原因していると考えられる。予後予測モデルは、医療の現場における本症患者へのインフォームド・コンセント、患者の意志決定において活用できる重要なツールとなり得るものであり、本症への医療における必要性は高い。

そこで本研究では、特発性心筋症に関する大規模な全国疫学調査予後調査のデータを用いて、わが国の本症患者の予後を予測するモデルを作成し、臨床の現場で活用できるツールを開発することを目的とした。

B．研究方法

1. 対象

1999 年に厚生労働科学研究特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査の第 2 次調査（臨床疫学像調査）において調査された 1998 年受診の拡張型心筋症患者 1,944 例を調査対象とした。

2. 10 年後予後調査

全国疫学調査 2 次調査に協力された全国 220

の医療機関に対して、郵送にて1999年報告症例の2008年末現在の予後を確認した。調査項目は高い協力率・回収率を得るため、予後を知るための必要最小限にとどめ、最終生存確認年月、生死の別、死亡している場合は死因、転院者・通院中止者の住所(住民基本台帳、住民票を利用したの生死の確認のため)とした。転院者・通院中止者で追跡が中断されている症例については、市町村への住民票請求による生死の確認を行った。

3. 倫理的配慮

本調査は1999年に全国患者数を把握するために実施した全国疫学調査の2次調査資料報告症例について予後調査を実施するものだが、当該調査から10年を経ており、かつ多数を対象としているため、現時点で対象者全員からインフォ・ムドコンセントをとるのは困難である。そこで「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)に基づいて、以下のような倫理的配慮を行った。

1) 倫理審査委員会の承認: 研究計画全体として、調査当時の特定疾患の疫学調査研究班における特発性心筋症予後調査主任研究者の中川秀昭が所属する金沢医科大学倫理委員会、および特発性心筋症調査研究班(臨床班)の予後調査主任研究者である松森昭が所属する京都大学医学部倫理委員会の2つの倫理審査委員会の承認を得た。

2) 資料の匿名化: 2次調査票は、個人識別情報のファイルAと臨床症状に関するファイルBとに分割し、ファイルAを基に予後調査を実施した。個人情報管理者を研究グループ外の金沢大学医学部保健学科の城戸照彦教授に依頼した。ファイルAを含めた研究班が所持する個人情報関連資料すべては個人情報管理者が管理し、調査事務局(金沢医科大学)にはおかない。個人情報管理者から調査医療機関に対して、予後調査用の調査用紙を発送した。研究班研究者が入手できる予後情報は匿名化され、個人情報の保護は担保される。

3) 研究計画、研究結果の公表: 本研究の方法は倫理的配慮も含めて、研究成果と一緒に広く社会に公表する。

4. 統計学的手法

全国疫学調査二次調査で得られた詳細なデータと予後の関連付けを、ロジスティック回帰分析を用いて行った。今回は、これまで予後と強く関連する要因として報告してきた要因

の性、年齢(30歳未満、30-59歳、60歳以上)、NYHA心機能分類(クラスI~クラスIV)に加え、BNP値(<20, 20-99, 100-299, 300≤)および遮断薬の使用の有無(BB)を説明変数として用い、これらのモデルの予後予測能をROC解析で比較し、またreclassification table法を用いて最適なモデルを検討した。モデルには以下の4つを用いた。

Model 1: 性, 年齢, NYHA心機能分類

Model 2: Model 1 + BNP

Model 3: Model 1 + BB

Model 4: Model 1 + BNP, BB

Reclassification table法では、net reclassification improvement (NRI)、integrated discrimination improvement (IDI)を以下の計算式で算出して、変数を加えたモデルでの予後予測の改善度を評価した。

Net Reclassification Improvement (NRI)
= [Pr(up|case) - Pr(down|case)] + [Pr(down|control) - Pr(up|control)]

Integrated Discrimination Improvement (IDI) = (ave Pcases - ave Pcontrol)_{new model} - (ave Pcases - ave Pcontrol)_{old model}

さらに最適なモデルにおける5年生存10年生存率を予測するノモグラムを作成した。

統計解析には、データ解析ソフトウェアRを用いた。

C. 研究結果

1. 結果

ROC解析で予測した生存率に関するROC曲線化(図1)の曲線下面積(AUC)(95%信頼区間)は、Model 1で0.68(0.62-0.74)、Model 2で0.72(0.66-0.78)、Model 3で0.71(0.65-0.77)、モデル4で0.74(0.68-0.79)であり、Model 1と比較してModel 2, Model 4で有意に大きかった(各々 p=0.048, p=0.010)(表1)。

次に各モデルの予後予測能をreclassification tableを用いて比較した(表2)。Model 1と比較してModel 3ではNRI, IDIともに有意に上昇し、Model 1にBNPやBBの情報を加えることでより予後予測能が

向上することが確認された。

そこで、Model 3の変数を用いて、5年生存率、10年生存率を予測するノモグラムを作成した(図2)。

D. 考察

本研究で行った厚労省研究班による全国疫学調査は、規模別は無作為抽出された全国の医療機関から報告された特発性心筋症例の大規模な集団を対象としており、現時点でのわが国の本症患者を代表する実態を知ることができる初めての調査といえる。この集団の予後調査から得られた結果は、現在のわが国の医療レベルにおける本症患者の予後の実態といえる。今回は、その10年後予後調査の結果から、10年生存を予測するのに最適なモデルの検索を行い、そこから得られたデータをもとに、10年生存を予測するノモグラムを作成した。

これまで、10年生存を予測するモデルとして、性や年齢、NYHA心機能分類など臨床で広く収集可能なデータを用いて解析を行ってきた。今回は、心不全の臨床指標として重要なBNP値、および治療に関連した予後要因として遮断薬の投与の有無を予後要因として取り上げた。これらの項目は、単独では5年および10年生存と関連することを報告してきたが、今回の検討では、従来の予後予測に用いてきた変数にこれらの変数を加えるとROC曲線で求めるAUCおよびreclassification tableによるNRI、IDIといった指標は有意に改善し、BNPおよび遮断薬の投与の有無が予後予測においても重要な要因であることが示された。

特発性心筋症患者を診療する医師は、患者の各種検査データから予後を予測する必要があり、また、患者に適切な情報を伝える必要がある。また、患者の立場からも自らの意志決定のために予後を知る必要がある。これまで私たちは、エクセルシートを用いた予後予測シートを開発してきた。エクセルシートでは、性や年齢、臨床検査データをエクセル上に入力すると、5年生存率・10年生存率がエクセル上で算出され、結果が表示される、というものであった。しかしながら、臨床の現場で必ずしもPCを用いてエクセルで計算ができる環境にあるとは限らないため、より卓上で簡便に使

える予後予測シートが必要と考えられていた。今回用いたノモグラムは、使用の際にPCは不要であり、各指標の合計点から簡便に5年生存および10年生存確率を算出することができるものである。これまでのエクセルシートよりもより臨床現場での使用が期待できるものと考えられた。今回の予後予測式はあくまでもシミュレーション上での検討であることから、今後、臨床の現場からその有用性や妥当性を十分にフィードバックできる環境も整え、より有用で実用的な予後予測フォームに発展させていく必要があるであろう。

本研究で予測された生存率は、わが国の平均的な治療法が実施された時のものである。よりレベルの高い治療では生存率はさらに良好となり、一方、不適切な治療がなされた場合は生存率が低めになることが予想される。また、今後治療法、治療薬の進歩によりさらに予後が改善されることが十分あり得ることを考慮する必要がある。

E. 結論

今回、全国疫学調査予後調査データをもとに、わが国の特発性心筋症患者の10年生存率の予測するノモグラムを開発した。臨床の場において特発性心筋症患者の予後を予測する手段として有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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
特になし

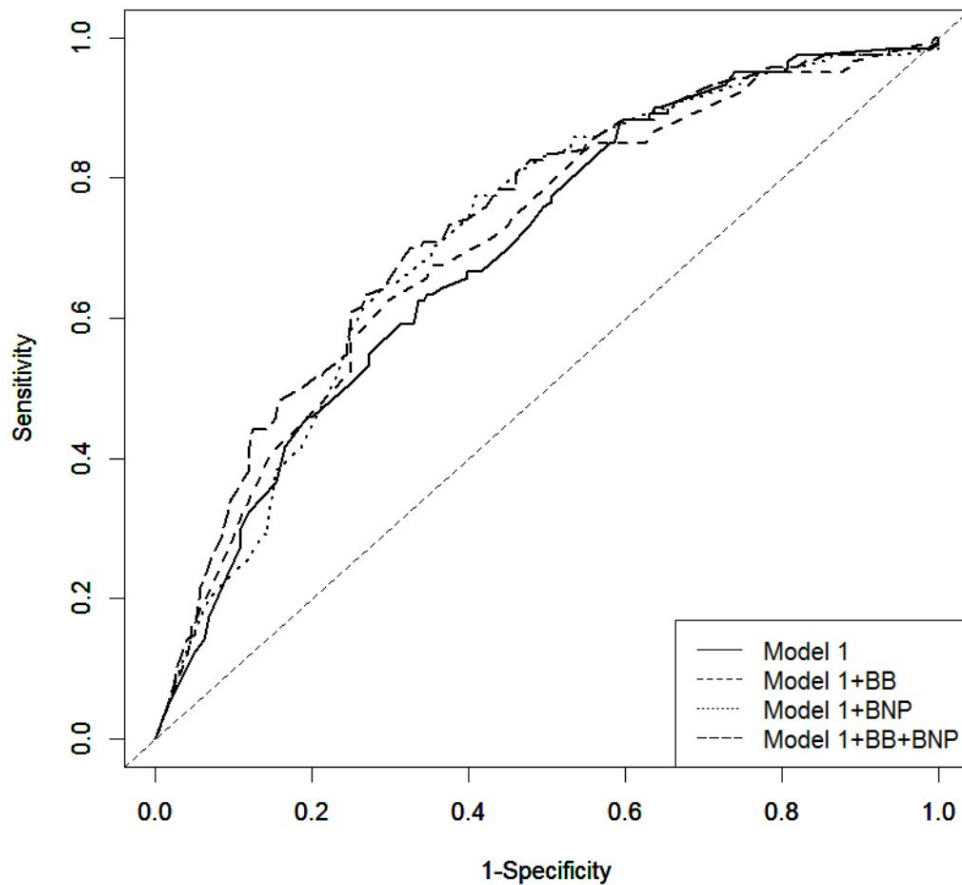


図 1 . 各予後予測モデルにおける ROC 曲線の比較

表 1 . ROC 曲線の曲線化面積 (AUC) の比較

	AUC	95% CI	p vs Model 1	p vs Model 2	p vs Model 3
Model 1	0.68	0.62 - 0.74	-	-	-
Model 2	0.72	0.66 - 0.78	0.048	-	-
Model 3	0.71	0.65 - 0.77	0.090	0.632	-
Model 4	0.74	0.68 - 0.79	0.010	0.159	0.060

Model 1, 性, 年齢, NYHA 心機能分類で調整; Model 2, Model 1 に加え BNP 値で調整; Model 3, Model 1 に加え 遮断薬の有無で調整; Model 4, Model 1 に加え BNP 値および 遮断薬の有無で調整.

表 2 . Reclassification Table によるモデルの比較

比較する Model				95% CI	p
Model 1	Model 2	NRI	0.2591	(0.0289 - 0.4892)	0.027
		IDI	0.0169	(-0.0073 - 0.0411)	0.171
Model 1	Model 3	NRI	0.1773	(-0.0520 - 0.4065)	0.126
		IDI	0.0057	(-0.0159 - 0.0274)	0.603
Model 1	Model 4	NRI	0.2689	(0.0393 - 0.4986)	0.022
		IDI	0.0393	(0.0105 - 0.0681)	0.001
Model 2	Model 4	NRI	0.3280	(0.0995 - 0.5565)	0.005
		IDI	0.0224	(0.0055 - 0.0393)	0.009
Model 3	Model 4	NRI	0.5008	(0.2843 - 0.7172)	0.000
		IDI	0.0335	(0.0133 - 0.0538)	0.001

NRI: net reclassification improvement, IDI: integrated discrimination improvement.

各モデルに用いた変数は表 1 と同様 .

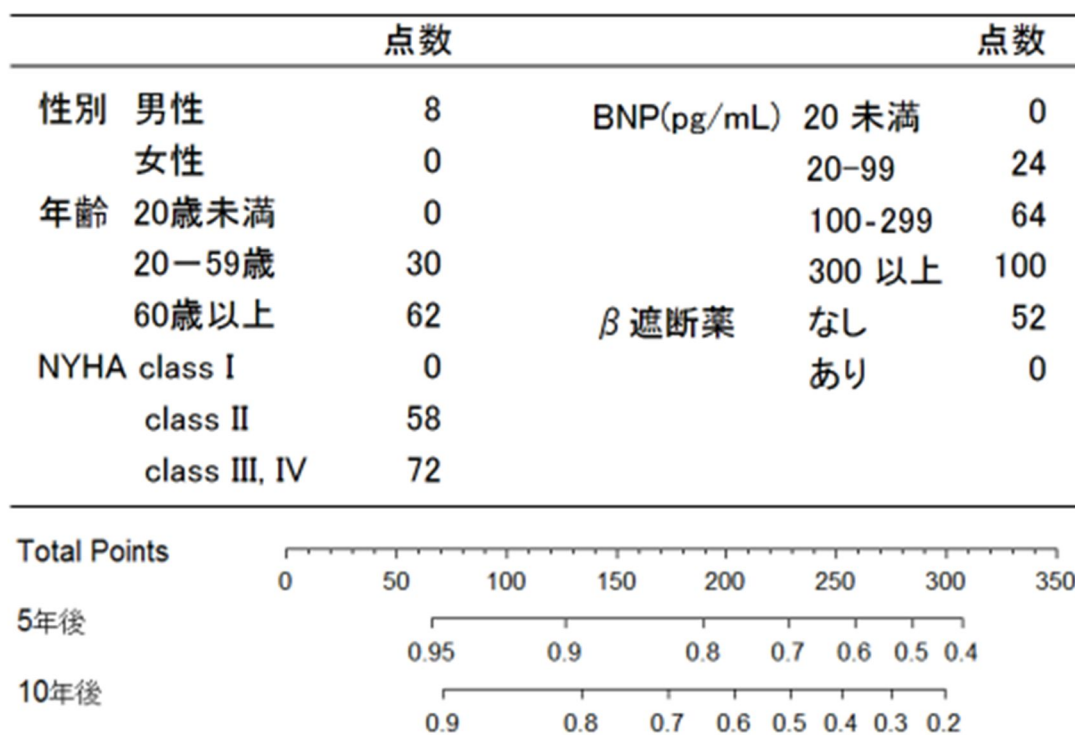


図 2 . 拡張型心筋症の 5 年生存率、10 年生存率を予測するノモグラム