

特発性心筋症の予後予測に関する研究

研究分担者：櫻井 勝（金沢大学医学部 衛生学教室）
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つツールを開発することである。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特発性心筋症患者について10年後の予後情報が得られた。比例ハザードモデル、またはロジスティック回帰モデルを用いて10年生存確率を算出する最適なモデルを検討した。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、および治療要因（抗凝固薬や遮断薬の使用の有無）やBNP値を加えることで予後予測能の改善を認めモデルの有用性が確認された。これらのモデルをもとに、10年生存確率を算出する表計算ソフトを用いたツールやノモグラムを作成した。このような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と思われる。

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報告がなされているが、重要な予後要因を用いて予後予測のシミュレーションを行う研究はほとんどなかった。その理由として、予後予測モデルを検討するためには大規模な患者集団の追跡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。この点は特発性心筋症に限ら

ず、難病の予後を検討する上では一つの大きな限界である。一方で、全国疫学調査で得られた日本を代表する難病患者の資料は、単独医療機関で行われる研究よりもはるかに症例数は多く、予後情報を入手し組み合わせることで、質の高い予後予測モデルの確立が可能となることが期待される。特に近年では、疾病に関する予後を予測することは、医療の現場における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、難病においても、その必要性は高い。

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生命予後を予測するための最適なモデルを検討し、それを基に臨床で活用可能な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 年受診の特発性心筋症患者(拡張型心筋症 1,944 例、肥大型心筋症 2,148 例)を対象とした。

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、住民票を利用して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、かつ多人数を対象としているため、現時点对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

1) 生存確率の計算

10 年後の生存確率を算出する統計モデルとして、ロジスティック回帰モデルおよび Cox 比例ハザードモデルを用いて結果を比較した。

ロジスティック回帰分析においては、要因 x を持っている人の 10 年後の生存確率 $S(x)$ は $S(x)=[S0] \exp(x)$ で与えられる。更に、集団での要因 x の平均値 a を用いれば、 $S(x)=[S0] \exp(a) \exp(x-a)$ となる。右辺の $[S0] \exp(a)$ は、対象集団の平均の要因 a を持っている人の 10 年生存率である。従って、要因の平均 a の生存率 $[S0] \exp(a)$ を求めれば、それを $\exp(x-a)$ 乗した形で、要因 x に対応した生存確率 $S(x)$ が推定されることになる。同様に、Cox 比例ハザードモデル下では、要因 x を持っている人の時間 t における生存確率 $S(t;x)$ は $S(t;x)=[S0(t)] \exp(x)$ で与えられる。ここで $S0(t)$ は、基準ハザードに対する生存率である。更に、集団での要因 x の平均値 a を用いれば、 $S(t;x)=[S0(t)] \exp(a) \exp(x-a)$ となる。右辺の $[S0(t)] \exp(a)$ は、対象集団の平均の要因 a を持っている人の時間 t における生存率である。従って、要因の平均 a の生存率 $[S0(t)] \exp(a)$ を求めれば、それを $\exp(x-a)$ 乗した形で、要因 x に対応した生存確率 $S(t;x)$ が推定されることになる。

2) 予後予測に必要な変数の選択

今回、日常臨床で一般に広く測定される臨床指標から、予後に関連する要因をステップワイズ変数選択法により選択した。なお、年齢(30 歳未満、30 - 59 歳、60 歳以上)および NYHA 心機能分類(I - IV 期)についてはカテゴリー化し、ダミー変数を用いて解析を行った。また、これらの基本属性のほか、臨床検査値や薬物療法の有無を加えたときの予後予測モデルの有用性について、予測された生存率と実際の生存状況の比較や、ROC 解析、Reclassification table を用いた方法で比較し、最適な予後予測モデルを検討した。

なお、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モデルの比較に用いた。

$$\text{Net Reclassification Improvement (NRI)} \\ = [\text{Pr}(\text{up}|\text{case}) - \text{Pr}(\text{down}|\text{case})] + \\ [\text{Pr}(\text{down}|\text{control}) - \text{Pr}(\text{up}|\text{control})]$$

$$\text{Integrated Discrimination Improvement (IDI)} = (\text{ave } P_{\text{cases}} - \text{ave } P_{\text{control}})_{\text{new model}} - (\text{ave } P_{\text{cases}} - \text{ave } P_{\text{control}})_{\text{old model}}$$

3) 予後予測ツールの開発

最適モデルにおいて、10年生存率を予測するためのツールを開発した。エクセルシートを用いて、PC上で簡便に10年生存率を算出するソフトを作成した。また、PCのない環境でも予後予測を行えるよう、ノモグラムを開発した。

統計解析において、モデルの構築にはSPSSを使用し、これらの有用性の検証のためのROC解析、Reclassification table法、およびノモグラムの作成には、データ解析ソフトウェアRを使用した。

C. 研究結果

1. 結果

1) 10年生存確率の予測モデル

解析対象の拡張型心筋症1,482例における10年生存率は55.9%であった。ハザードモデルの結果、拡張型心筋症の予後予測モデルに用いるベースラインの要因として、年齢、性別、NYHA心機能分類、左室拡張末期径指数(LVD index)が選択された。なお、LVD indexは、左室拡張末期径を体表面積で割って算出した。各要因の平均値と回帰係数の値をもとに、拡張型心筋症の10年生存率の予測式は以下の数式で表された。

$$\text{10年生存率 DCM} = (0.559)e^{[0.493(\text{age2} - 0.28) + 1.197(\text{age3} - 0.47) - 0.330(\text{sex} - 0.28) + 0.640(\text{NYHA2} - 0.41) + 0.925(\text{NYHA3} - 0.29) + 0.781(\text{NYHA4} - 0.10) + 0.015(\text{LVDindex} - 39.4)]}$$

(age2, 30-59歳=1, その他=0; age3, 60歳以上=1, その他=0; sex 男性=0, 女性=1; NYHA2, NYHAクラスII=1, その他=0; NYHA3, NYHAクラスIII=1, その他=0; NYHA4, NYHAクラスIV=1, その他=0; LVD

index, 実測値(連続変数))

解析対象の肥大型心筋症1,577例における10年生存率は68.9%であった。ハザードモデルの結果、肥大型心筋症の予後予測モデルに用いるベースラインの要因として、年齢、性別、NYHA心機能分類、胸部XP心胸郭比(CTR)、心エコー左室駆出率(EF)、心室中隔壁厚(IVST)が選択された。各要因の平均値と回帰係数の値をもとに、肥大型心筋症の10年生存率の予測式は以下の数式で表された。

$$\text{10年生存率 HCM} = (0.689)e^{[-0.083(\text{age2} - 0.34) + 0.898(\text{age3} - 0.58) - 0.270(\text{sex} - 0.29) + 0.388(\text{BMI1} - 0.14) - 0.394(\text{BMI3} - 0.31) + 0.405(\text{NYHA2} - 0.27) + 1.249(\text{NYHA3} - 0.04) + 1.383(\text{NYHA4} - 0.01) + 0.061(\text{CTR} - 53.5) - 0.025(\text{EF} - 71.1) + 0.033(\text{IVST} - 16.7)]}$$

(ダミー変数: age2, 30-59歳=1; age3, 60歳以上=1; sex, 女性=1; BMI1, BMI <20=1; BMI3, BMI ≥25=1; NYHA2, NYHA分類2=1; NYHA3, NYHA分類3=1; NYHA4, NYHA分類4=1, その他は0)

2) 詳細な臨床項目を用いたモデルでの、モデルの適合性の検討(肥大型心筋症)

肥大型心筋症において、治療を考慮したモデルについて検討した。遮断薬の投与はNYHA心機能分類の程度により、抗凝固薬・抗血小板薬の投与は心臓基礎調律が洞調律かそれ以外か(心房細動、心房粗動、ペースメーカーリズムなど)により予後が異なるため、ダミー変数を用いてモデルに投入した。このモデルの10年後の生存確率予測式を以下に示す。

$$\text{10年生存率} = (0.689)e^{[-0.18(\text{age2} - 0.34) + 0.79(\text{age3} - 0.58) - 0.30(\text{sex} - 0.29) + 0.36(\text{BMI1} - 0.14) - 0.35(\text{BMI3} - 0.31) + 0.06(\text{CTR} - 53.5) - 0.03(\text{EF} - 71.1) + 0.03(\text{IVST} - 16.7) - 0.11(\text{NYHA1}(+) - 0.29) + 0.59(\text{NYHA2}(-) - 0.13) + 0.20(\text{NYHA2}(+) - 0.14) + 1.24(\text{NYHA3}(-) - 0.02) + 0.84(\text{NYHA3}(+) - 0.02) + 1.39(\text{NYHA4} - 0.01) + 0.77(\text{sinus}(+) - 0.03) - 0.030(\text{Af}/\text{AF}(-) - 0.18) - 0.053(\text{Af}/\text{AF}(+) - 0.18)]}$$

(ダミー変数: age2, 30-59歳=1; age3, 60歳以上=1; sex, 女性=1; BMI1, BMI <20=1; BMI3, BMI≥25=1; NYHA1(+), NYHA分類1-遮断薬あり=1; NYHA2(-), NYHA分類2-遮断薬なし=1; NYHA2(+), NYHA分類2-遮断薬あり=1; NYHA3(-); NYHA分類3-遮断薬なし=1; NYHA3(+), NYHA分類3-遮断薬あり=1; NYHA4; NYHA分類4=1; sinus(+), 洞調律-抗凝固薬あり; Af/AF(-), 心房細動・粗動-抗凝固薬なし; Af/AF(+), 心房細動・粗動-抗凝固薬あり, その他は0)

肥大型心筋症の計算式で計算した10年後の死亡確率と実際の10年後の生存状況を比較すると、治療状況を踏まえたモデル2の方が、より実際の生存状況を反映していた(図1)。

3) ROC 曲線および Reclassification table を用いたモデルの適合度の比較(拡張型心筋症)

拡張型心筋症を対象に、ロジスティック回帰分析を基に、以下のモデルにおける予後予測の適合性を比較した。

- 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

BNP: BNP 値(<20, 20-99, 100-299, 300≤)に対してダミー変数を使用。
BB: 遮断薬の使用の有無

ROC 解析で予測した生存率に関する ROC 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)(図2)。

次に各モデルの予後予測能をreclassification tableを用いて比較した。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。

4) 予後予測ツールの開発

肥大型心筋症において、表計算ソフト上で10年生存確率を計算できるシートを開発した(図3)。

また、拡張型心筋症においては、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4)。

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年生存を予測するツールを開発した。

これまで、10年生存に関連する要因を検討し、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。今回の検討では、これまで単独では5年および10年生存と関連することを報告してきた項目より、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要因(抗凝固薬や遮断薬の投与の有無)を予後要因としてモデルに組み込み、10年生存を予測するモデルと比較した。この結果、これらの要因を加えることで、予後予測能が改善することが確認され、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。また、治療要因をモデルに組み込むことで、治療効果による予後の改善の程度を予測することが可能となったことは、臨床において治療の適応を考える際に有用なツールとなることが期待される。

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し治療の適応を判断する必要がある。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。図1に示すような表計算ソフトを用いたツールは、数値を入力するだけで10年生存確率を計算することができ、簡便である。一方で、使用にはPCや表計算ソフトが必要で

ある、という欠点もある。そこで、臨床医や患者が卓上で簡便に生存確率を算出できるよう、図2に示すノモグラムを開発した。

各要因の点数を合計し、その合計点をノモグラムに当てはめることでPC環境がなくても、5年生存および10年生存確率を求めることが可能となった。このように、使用する環境や方法にあわせて使いやすいツールを作成することが、実際に臨床で使用する際には重要と思われる。また、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。

今回は、特発性心筋症をもとに予後予測モデルの開発を行った。この方法は他の難病にも応用が可能である。一方で、特発性心筋症の全国疫学調査が行われた1999年当時は、医療機関から収集した情報に詳細な個人情報（氏名、生年月日、住所等）も含まれていたことから予後情報を収集し資料を結合・解析することが可能であったが、近年行われている全国疫学調査ではその情報はなく、予後情報を収集することが不可能である。今後、難病の予後を評価する際には、今回行われた方法とは別の方法による難病患者の追跡方法を模索する必要がある。そのひとつの候補としては、疾病登録制度をもとに予後を追跡する方法が考えられ、そのような方法を疾病横断的に確立し、体制を整備していくことも、難病の疫学研究における重要な課題と考えられる。

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ツールを開発した。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
なし

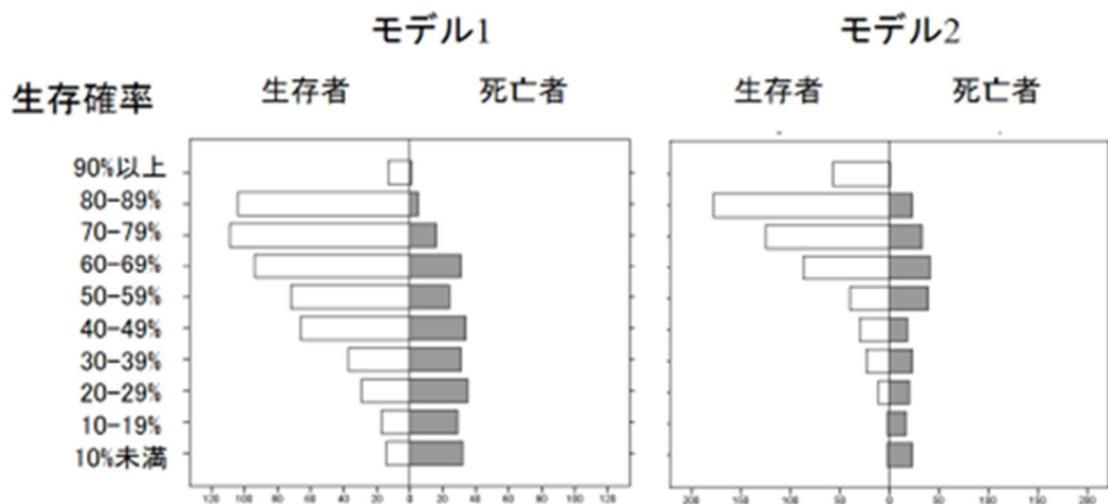


図1．肥大型心筋症の推定10年生存率と10年後の生存状況（度数分布）

モデル1：性、年齢、NYHA心機能分類、胸部XP心胸郭比、心エコー左室駆出率、心室中隔壁厚より算出。モデル2：モデル1に加え、遮断薬の使用の有無、抗凝固・抗血小板療法の有無を用いたモデルより算出。

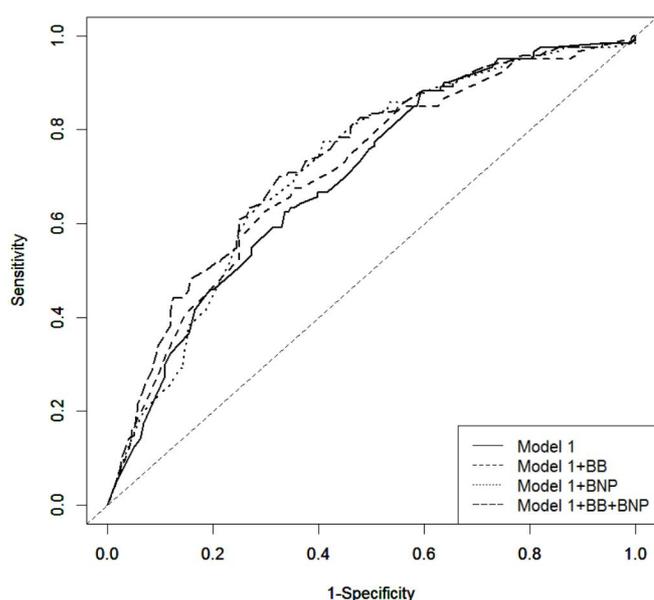


図2．各予後予測モデルにおけるROC曲線の比較（拡張型心筋症）

Model 1：性、年齢、NYHA心機能分類．BNP：BNP値(<20, 20-99, 100-299, 300≤)に対してダミー変数を使用．BB：遮断薬の使用の有無。

肥大型心筋症 予後予測フォーム		
基礎項目	年齢(歳)	50
	性別(男性 0, 女性 1)	0
	身長(cm)	160
	体重(kg)	60
	NYHA心機能分類(クラス1-4)	2
胸部X線	心胸郭比(%)	50
心電図	基礎調律(洞調律=0, それ以外=1)	1
心臓超音波検査	左室駆出率(%)	50
	心室中隔壁厚(mm)	15
薬物治療	β遮断薬 (なし=0, あり=1)	0
	抗凝固薬, 抗血小板薬 (なし=0, あり=1)	1
予測される10年生存率		62.4 %
全ての項目の入力が必須です。		

図3 . 肥大型心筋症 10年生存率 予測シート

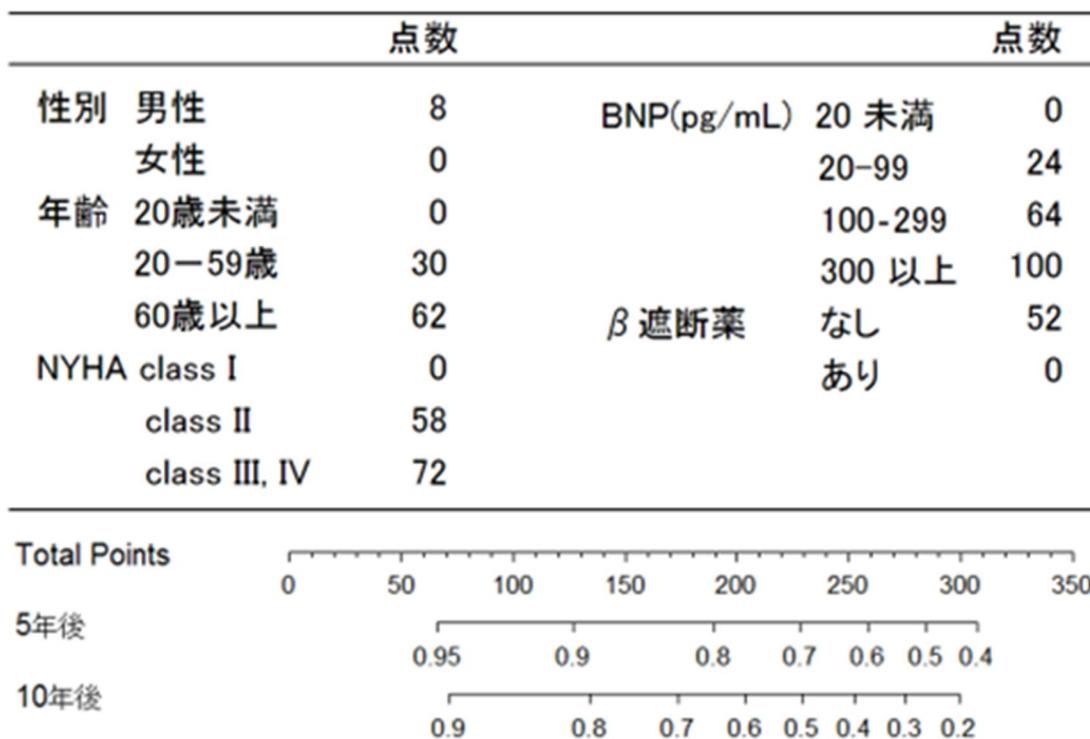


図4 . 拡張型心筋症の5年生存率、10年生存率を予測するノモグラム