

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、2016年8月までに登録された都内6つの施設（WET-HF）および大阪府の単施設（NaDEF）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

本研究では急性心不全患者の代表的なリスク予測システムであるMeta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) スコアの精度を評価した。MAGGICに含まれる13項目は年齢、性別、BMI、左室駆出率、NYHA機能分類、血清クレアチニン、収縮期血圧、心不全の罹患期間、糖尿病、COPD、喫煙の有無、 β 遮断薬およびACEI/ARBの内服の有無であった。WET-HFに登録された患者データを用いて、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6分割した。リスクスコアの妥当性はC統計量、 R^2 値、visual plottingで評価し、他の項目を加えた追加解析を行った。その際のエンドポイントは退院後全死亡とした。さらに追加項目を入れた修正MAGGICスコアを、NaDEFレジストリーに登録された患者データで使用してexternal validationを行った。

（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2016年8月にWET-HFレジストリーに登録された急性心不全患者2215人を対象とした。男性が多く（62.3%）、平均年齢は73.1±13.5歳であった。241人（10.9%）が退院1年後に死亡した。全患者における、MAGGICスコアの分布は下記の通りであり、中央値 25（四分位、21-29）であった。退院後死亡の予測に関して、MAGGICの全死亡リスクスコアはC統計量で0.71（95% CI 0.67-0.74）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

であったが、一貫して死亡率を高く予想する傾向にあった。脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)を従来のMAGGIC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 0.74; 95% CI 0.70-0.78)。さらに修正MAGGICスコアをNaDEFレジストリーに登録された患者データでexternal validationを行ったところ、C統計量は0.69（95% CI 0.65-0.73）と良く、キャリブレーションも良好であった（ R^2 値 0.85）。

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（心移植や補助人工心臓の積極的使用や緩和ケア導入など）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。先進諸国では心不全にかかる医療費は全医療費の1-2%とされ、米国においては2030年には700億ドルに達すると予想されている。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なリスク評価に適用できることも、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ことも画期的である。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

MAGGIC 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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 学会発表

1. 論文発表

① Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Nagato

mo Y, Kohno T, Anzai T, Fukuda K, and Yoshikawa T. Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides in Japanese acute heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2018. [Epub ahead of print] doi:10.1002/ehf2.12278

② Yamazoe M, Mizuno A, Kohsaka S, Shiraishi Y, Kohno T, Goda A, Higuchi S, Yagawa M, Nagatomo Y, Yoshikawa T. Incidence of hospital-acquired hyponatremia by the dose and type of diuretics among patients with acute heart failure and its association with long-term outcomes. *J Cardiol* 2018. [Epub ahead of print] doi:10.1016/j.jjcc.2017.09.015

③ Hamatani Y, Nagai T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nakai M, Nishimura K, Kohno T, Nagatomo Y, Asami Y, Goda A, Mizuno A, Yasuda S, Ogawa H, Yoshikawa T, Anzai T. Long-term Prognostic Significance of Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level in Patients With Acute Heart Failure With Reduced, Mid-Range, and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2018;121(6):731-738.

④ Yagawa M, Nagatomo Y, Izumi Y, Mahara K, Tomoike H, Shiraishi Y, Kohno T, Mizuno A, Goda A, Kohsaka S, Yoshikawa T. Effect of Obesity on the Prognostic Impact of Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ J* 2017;81(7):966-973.

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

① Sawano M, Inohara T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Kohno T, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Nagatomo Y, Mahara K, Fukuda K, Yoshikawa T. Performance of the MAGGIC heart failure risk score in Japanese acute heart failure patients: A report from the West Tokyo Heart Failure registry. 66th American College Cardiology Meeting, Mar 17, 2017, Washington, DC, United States.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）
特になし。