

### 特発性心筋症に関する調査研究

#### 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12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）に入院した心不全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

本研究では心不全患者の代表的なリスク予測システムであるSeattle Heart Failure Model (SHFM)の精度を評価した。SHFMに含まれる20項目は年齢、性別、左室駆出率、NYHA機能分類、収縮期血圧、血中ヘモグロビン値、リンパ球%、尿酸値、総コレステロール値、血中ナトリウム値、利尿薬投与量（フロセミド等量換算）、ACEI・ARB・β遮断薬・抗アルドステロン拮抗薬・スタチンおよびアロプリノール内服の有無、デバイス治療（ICD・CRT-P・CRT-D）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心不全患者における頻度をまず集計し、その後、具体的に日本人心不全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、R<sup>2</sup>値、visual plottingで評価した。その際のエンドポイントは退院後全死亡とした。さらにモデルの当てはまりが悪い場合には、当コホートから算出されるベースラインハザードに置き換えることでモデルの調整を行った（intercept recalibration）。

（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

2006～2016年にWET-HFおよびNaDEFレジストリーに登録された急性心不全患者2470人を対象とした。男性が多く（62%）、平均年齢は74±13歳であった。観察期間の中央値は2年で、その間に572人（23.2%）が死亡した。

退院後死亡の予測に関して、SHFMの全死亡リスクスコアはC統計量で0.72であった。キャリブレーション

プロットでは予測生存率は観察された生存率と適合性良好であったが、わずかに生存率を低く予想する傾向にあった。次にEFで層別化したところ（HF<sub>r</sub>EF [EF<40%] vs. HF<sub>p</sub>EF [EF≥40%]）、SHFMのC統計量はそれぞれ0.75と0.69であった。HF<sub>r</sub>EFにおいて、予測生存率は一貫して高く予想する傾向にあった（slope 0.78, intercept 0.22, R<sup>2</sup>=0.97）。ベースラインハザードを当コホート由来のものに置換して再度リスク算出を行ったところ、C統計量は0.75のままで適合性は改善された（slope 1.03, intercept -0.04, R<sup>2</sup>=0.97）。一方でHF<sub>p</sub>EFにおいては、予測生存率は全体として低く予想する傾向にあったが（slope 1.18, intercept -0.16, R<sup>2</sup>=0.91）、ベースラインハザードの修正だけでは適合性改善はされなかった。

#### 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、HF<sub>r</sub>EFとHF<sub>p</sub>EFで分けて、その精度を検証できたことも重要である。HF<sub>p</sub>EFにおいては、現在有効な治療法が確立されていないが、これらリスクモデルを用いたクラスタリングなどで、HF<sub>p</sub>EFに有用性が期待される治療法の検証することもできる可能性がある。

#### E. 結論

SHFMは日本の収縮不全患者（HF<sub>r</sub>EF）において良い適合性を示した（intercept recalibration後）。拡張不全患者（HF<sub>p</sub>EF）においては十分ではないため、今後さらなる検証が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 学会発表

##### 1. 論文発表

Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Nagatomo Y, Sujino Y, Fukuoka R, Sawano

M, Kohno T, Fukuda K, Anzai T, Shadman R, Dardas T, Levy WC, and Yoshikawa T. Validation and Recalibration of Seattle Heart Failure Model in Japanese Acute Heart Failure Patients. *J Card Fail*. 21018 Aug 10. doi:10.1016/j.cardfail.2018.07.463. [Epub ahead of print]

Shiraishi Y, Nagai T, Kohsaka S, Goda A, Nagatomo Y, Mizuno A, Kohno T, Rigby A, Fukuda K, Yoshikawa T, Clark AL, Cleland JGF. Outcome of hospitalized heart failure in Japan and the United Kingdom stratified by plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Clin Res Cardiol* 2018;107:1103-1110.

Nagai T, Sundaram V, Shoaib A, Shiraishi Y, Kohsaka S, Rothnie KJ, Piper S, McDonagh TA, Hardman SMC, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Rigby AS, Quint JK, Yoshikawa T, Clark AL, Anzai T, Cleland JGF. Validation of U.S. mortality prediction models for hospitalized heart failure in the United Kingdom and Japan. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1179-1190.

Nagai T, Sundaram V, Rothnie K, Quint JK, Shoaib A, Shiraishi Y, Kohsaka S, Piper S, McDonagh TA, Hardman SMC, Goda A, Mizuno A, Kohno T, Rigby AS, Yoshikawa T, Clark AL, Anzai T, Cleland JGF. Mortality after admission for heart failure in the UK compared with Japan. *Open Heart* 2018;5:e000811.

Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, Takano T, Kitai T, Yoshikawa T, Matsue Y. 9-Year Trend in the Management of Acute Heart Failure in Japan: A Report From the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008687.

Higuchi S, Kohsaka S, Shiraishi Y, Katsuki T, Nagatomo Y, Mizuno A, Sujino Y, Kohno T, Goda A, Yoshikawa T. Association of renin-angiotensin system inhibitors with long-term outcomes in patients with systolic heart failure and moderate-to-severe kidney function impairment. *Eur J Intern Med* 2019 Feb 5. doi:10.1016/j.ejim.2019.01.014. [Epub ahead of print]

Shoji S, Shiraishi Y, Sawano M, Katsumata Y, Yuasa S, Kohno T, Fukuda K, Spertus JA, Kohsaka S. Discrepancy between patient-reported quality of life and the prognostic assessment of Japanese patients hospitalized with acute heart failure. *Heart Vessels* 2019 Mar 18. doi:10.1007/s00380-019-01378-1. [Epub ahead of print]

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

Komeda M, Higuchi S, Kohsaka S, Shiraishi S, Katsuki T, Nagatomo Y, Mizuno A, Sujino Y, Kohno T, Goda A, Yoshikawa T. Association of renin-angiotensin system inhibitors with long-term outcomes in patients admitted with systolic heart failure and moderate-to-severe kidney function impairment: a report from multicenter Japanese acute heart failure registry (WET-HF). 第66回日本心臓病学会学術集会, Sep 9, 2018, 大阪, 日本.

Ono M, Mizuno A, Kohsaka S, Fukuoka R, Shirahishi Y, Kohno T, Nagatomo Y, Goda A, Sujino Y, Komiyama N, Yoshikawa T. The Prognostic Impact of Geriatric Nutritional Risk Index at Discharge in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. 第66回日本心臓病学会学術集会, Sep 9, 2018, 大阪, 日本.

Sujino Y, Nakano S, Tanno J, Kanda S, Shiraishi Y, Goda A, Mizuno A, Ono M, Nagatomo Y, Kohno T, Muramatsu T, Kohsaka S, Yoshikawa T. Hemococoncentration-dependent predictive value of blood urea nitrogen/creatinine ratio at time of discharge in patients with acute decompensated heart failure. 第66回日本心臓病学会学術集会, Sep 9, 2018, 大阪, 日本.

Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Yoshikawa T. Guideline-Based Medical Therapy and its Prognostic Impact in Elderly Patients Admitted with Acute Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. シンポジウム. 第83回日本循環器学会学術集会, Mar 29, 2019, 横浜, 日本.

Fukuoka R, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Sawano M, Abe T, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Fukuda K, Shadman R, Dardas T, Levy WC, Yoshikawa T. Incidence and Prediction of Sudden Cardiac Death among Heart Failure Patients: Collaboration Study of WET-HF Registry and University of Washington. Late Breaking Clinical Study. 第83回日本循環器学会学術集会, Mar 29, 2019, 横浜, 日本.

Shiraishi Y, Kohsaka S, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M, Fukuda K. Prehospital Evaluation and Management in Patients with Acute Heart Failure. Round Table Discussion. 第83回日本循環器学会学術集会, Mar 29, 2019, 横浜, 日本.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

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