

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括分担研究報告書

研究分担者 福田 恵一（慶應義塾大学医学部循環器内科 教授）

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

心臓突然死の予測は心不全診療において非常に重要である。近年の心不全関連の大規模ランダム化比較試験の結果からは4-5%/年程度（心不全患者の死因のおよそ40%を占める）の発症率が報告されている。左室駆出率（LVEF）は心臓突然死の重要な予測因子であるが、実際に心臓突然死を起こした患者の7割以上はLVEFが35%以上であることが報告されており、植込み型除細動器（ICD）の最適な患者選択が必ずしもLVEFやNYHA機能分類だけで規定できないこと、つまり現状の心臓突然死の一次予防のためにICD適応基準（NYHA機能分類IIorIII、LVEF<35%）にはまだまだ課題が多いことが判っている。

そこで、より正確な心臓突然死のリスク評価が望まれており、昨今、心臓突然死を予測するリスクモデル（Seattle Proportional Risk Model; SPRM）が既存の予後予測を上回る制度を持つことが報告されている。しかし、海外とは患者背景や医療システムが異なる本邦において、このリスクモデルが外挿されるかは不明である。そこで我々は、2009年～2015年までにWest Tokyo Heart Failure Registry（WET-HF; 東京都都内・近郊6施設）に前向きに登録された心不全患者のデータを用いて、心臓突然死を起こした患者の背景および心臓突然死のリスク因子を調査し、さらに上述のSPRMの本邦の患者集団での外的妥当性を検証した。

B. 研究方法

本研究では本邦における心不全患者の心臓突然死の発症率およびその寄与因子、ならびに心臓突然死リスク予測モデルであるSeattle Proportional Risk Model（SPRM）の精度を評価した。SPRMに含まれる10項目は年齢、性別、左室駆出率、NYHA機能分類、BMI、ジギタリス使用、糖尿病高血圧、腎機能障害、低ナトリウム血症の有無であった。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で10分割した。リスクスコアの妥当性はC統計量、Hosmer-Lemeshow値、visual plottingで評価した。その際のエンドポイントは心臓突然死とした。

（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

2009～2015年にWET-HFレジストリーに登録された急性心不全患者2659人を対象とした。男性が多く（59%）、平均年齢は74.3±12.9歳であった。観察期間の中央値は2.1年（四分位、1.1-2.9年）で、その間に356人（15.9%）が死亡した。死因の内訳は、心臓突然死が76人（3.4%）、それ以外が280人（12.5%; 心不全死116人、それ以外の心臓死3人と非心臓死161人）であった。心臓突然死は死因全体の21.3%に過ぎなかった（2.4%@1年時点、3.4%@2年時点）。非心臓突然死群と比較し、心臓突然死群の患者背景は、若年、虚血性心疾患が多い、LVEFがより低値という特徴があった。

心臓突然死の予測に関して、SPRMのC統計量は0.63（95%CI 0.56-0.70）であった（originalのコホートでは0.64とほぼ同等）。キャリブレーションプロットでも予測心臓突然死率は観察された心臓突然死率と適合性良好であった（ $\chi^2=3.14$, $p=0.93$ ）。次にEFで層別化したところ（EF<35% vs. EF 35-50% vs. EF>50%）、SPRMのC統計量はそれぞれ0.65、0.61、0.53であった。同様に、虚血性心疾患と非虚血性心疾患で分けて解析したところ、C統計量はそれぞれ0.62と0.71であった。LVEF<40%の患者において、既存のICD適応基準（EF≤35% and NYHA IIorIII）の心臓突然死予測のC統計量は0.53であった一方で、SPRMは0.65と優れた予測能を示した。

さらに、SCD-HeFT試験が得られているSPRM至適カットオフ値（42%）を外挿した際に、予測心臓突然死burden（予測した心臓突然死/予測した全死亡）が42%以上の心臓突然死高リスク群では、ICD植え込みによりHR 0.70と相対リスクが30%低下した一方で、低・中リスク群（42%未満）ではHR 1.26と全体的にはICD植え込みが害となる可能性が示唆された。

D. 考察

特発性心筋症患者を含む心不全患者における心臓突然死の予測は非常に重要なテーマとされている。我が国においては、欧米諸国に比して、心臓突然死の頻

度が少ないことがこれまでに報告されているが、実際に当コホートでの心臓突然死の発症頻度も同様であった。ICD植込みの数が本邦では海外に比して少ないが、しかしながら、当研究においてSPRMで予測される心臓突然死リスクが高い患者では(LVEF<35%の患者の37%)、ICD植え込みのメリットが示唆され、それは基礎心疾患の違いとは関連がなかった。

ICDは負の側面として、不適切作動はまれではなく、QoLを低下させ、死亡率も上昇させることが知られている。また、デバイスに関連した感染症の問題、さらにICD自体およびこれらがペイ症にかかるコストも避けては通れない課題である。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、今後の心不全診療で実際に応用されていくものと考えられる。

E. 結論

本邦の心不全患者は、海外に比して、心臓突然死の発症率が相対的に低いことが確認された。また、SPRMは本邦の心不全患者において良い適合性を示した。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 学会発表

1. 論文発表

- ① Fukuoka R, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Sawano M, Abe T, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Fukuda K, Shadman R, Dardas TF, Levy WC, Yoshikawa T. Prediction of sudden cardiac death in Japanese heart failure patients: international validation of the Seattle Proportional Risk Model. *Europace* 2020;22:588-597.
- ② Iwakami N, Nagai T, Furukawa T, Tajika A, Onishi A, Nishimura K, Ogata S, Nakai M, Takegami M, Nakano H, Kawasaki Y, Alba AC, Guyatt GH, Shiraishi Y, Kohsaka S, Kohno T, Goda A, Mizuno A, Yoshikawa T, Anzai T; investigators for the WET-NADEF Collaboration Project. Optimal Sampling in Derivation Studies Was Associated With Improved Discrimination in External Validation for Heart Failure Prognostic Models. *J Clin Epidemiol* 2020;121:71-80.
- ③ Sujino Y, Nakano S, Tanno I, Shiraishi Y, Goda A, Mizuno A, Nagatomo Y, Kohno T, Muramatsu T, Nishimura S, Kohsaka S, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Clinical implication of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in heart failure and their association with haemoconcentration. *ESC Heart Fail* 2019;6:1274-1282.
- ④ Moriyama H, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Fukuoka R, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure

Registry Investigators. Length of hospital stay and its impact on subsequent early readmission in patients with acute heart failure: a report from the WET-HF Registry. *Heart Vessels* 2019;34(11):1777-1788.

- ⑤ Takei M, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Nagatomo Y, Mizuno A, Suzino Y, Kohno T, Fukuda K, Yoshikawa T. Heart Failure With Midrange Ejection Fraction in Patients Admitted for Acute Decompensation: A Report from the Japanese Multicenter Registry. *J Card Fail* 2019;25(8):666-673.
 - ⑥ Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Prognostic Impact of Previous Hospitalization in Acute Heart Failure Patients. *Circ J* 2019;83:1261-1268.
 - ⑦ 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;34(9):1464-1470.
 - ⑧ Higuchi S, Kohsaka S, Shiraishi Y, Katsuki T, Nagatomo Y, Mizuno A, Sujino Y, Kohno T, Goda A, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure (WET-HF) Registry Investigators. 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;62:58-66.
2. 学会発表 (発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入)
 - ① Yukino M, Nagatomo Y, Goda A, Sujino Y, Mizuno A, Kohno T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Yoshikawa T. Use of non-invasive positive pressure ventilation is associated with worse short-term outcome after discharge for elderly patients with acute decompensated heart failure. 欧州心不全学会, May 25-28, 2019, Athens, Greece
 - ② Nagatomo Y. HFpEFの疾患プロセスにおける左室リモデリングとは. シンポジウム. 第67回日本心臓病学会学術集会, Sep 13-15, 名古屋, 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。