

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担総合研究報告書

研究分担者 福田 恵一（慶應義塾大学医学部・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

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各種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、2006年から急性心不全で入院した患者を全例で前向き登録を継続している West Tokyo Heart Failure (WET-HF; 東京都都内・近郊6施設) レジストリーのデータを用いて、その患者背景の把握および中長期的な臨床転帰の追跡、ならびに海外で開発された①長期的な死亡予測モデル (MAGGIC score, Seattle Heart Failure Model [SHFM])、②心臓突然死予測モデル (Seattle Proportional Risk Model [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

我々の研究では、心不全患者の代表的なリスク予測システムである MAGGIC score、SHFM、および SPRM の精度を評価した。それぞれのモデルに含まれる項目は以下の通りである。

- MAGGIC score : 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
- SHFM : 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
- SPRM : 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

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、具体的に各々のリスクモデルでの予測イベント発症率を算出した。リスクモデルの妥当性は C 統計量、 R^2 値、Hosmer-Lemeshow 値、visual plotting で評価した。退院後 F/U 期間の中央値は2年間で、MAGGIC と SHFM のエンドポイントは退

院後死亡、SPRM のエンドポイントは退院後の心臓突然死とした。

(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

2006年以降、WET-HF レジストリーに登録された患者 (2017年12月時点で4000例) を対象とした。女性は全体の4割を占め、年齢の中央値は77歳 (四分位, 67-84歳) であった。入院時の収縮期血圧 (中央値 137 [118-160] mmHg)、心拍数 (中央値 90 [73-111] bpm)、左室駆出率 (LVEF, 中央値 45 [31-58] %) は欧米のコホート研究と大きな相違は認められなかった。入院時の BNP と NT-proBNP 値の中央値はそれぞれ 713 (四分位, 371-1283) pg/ml および 3930 (四分位, 1959-8817) pg/ml であった。院内死亡率は 4.1% であり、入院日数の中央値は 14 (四分位, 9-22) 日であった。また入院時を起点した1年全死亡率は 18.6%、1年心不全再入院率は 27.1% であった。

次に、各種心不全リスクモデルについて、それぞれ精度を検証した (詳細は以下を参照)。

- MAGGIC score : C 統計量 0.71
- SHFM : C 統計量 0.72 (0.75 for EF \leq 40%, 0.69 for EF $>$ 40%)
- SPRM : C 統計量 0.63 (0.65 for EF $<$ 35%, 0.61 for EF 35-50%, 0.53 for EF $>$ 50%)

SHFM においては、HF \geq EF 患者で死亡率を一貫して低く予測する傾向があり、intercept recalibration の手法を用いることでモデルの適合を日本人患者集団用に改善させることが可能であった。また BNP 値を従来の 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)。上記3モデルはいずれも本邦の患者集団においても良好な適合性が確認された。

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、あるいは心臓突然死予防のための植込み型除細動器) 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。

従来のMAGGIC scoreにBNP値を追加したことで精度がかなり向上したことは、BNP値がこうしたGlobalなリスク評価に応用できることも、わが国のデータベースからの貢献を示すものである。BNPはわが国で開発されたバイオマーカーであり、心不全に対する診断能が非常に高いことが知られるが、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は画期的である。ただ注意すべき点もあり、例えばBNP値は腎機能やBMIなど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る。

SHFMにおいては、HF_rEFとHF_pEFで分けて、その精度を検証できたことも重要である。HF_pEF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_pEFに有用性が期待される治療法の検証することができると考えられる。

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自体およびこれら合併症にかかるコストも避けては通れない課題である。突然死リスクの詳細な評価は、これらの問題を解決するための重要な要素であり、本研究結果の臨床使用も今後期待される。

E. 結論

本邦の心不全患者の背景や治療内容には、欧米諸国と細かな違いは存在するが、基本的には共通している部分が多いと考えられる。海外で開発されたリスクモデルは本邦で使用可能か不明なものも多いが、MAGGIC・SHFM・SPRMは本邦の心不全患者でも十分に臨床応用が可能な精度であると判断する。しかしながら、その精度にはまだまだ改善すべき点があり、今後は日本人心不全患者データをもとにした独自のリスク評価システムの構築が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 学会発表

1. 論文発表

- 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 Shoji S, Shiraishi Y, Fukuda K, Yoshikawa T, Kohsaka S. Long-Term Outcomes According to Etiology May Alter Under Different Circumstances. *JACC Heart Fail* 2019;8:83-84.
- ④ 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.
- ⑤ 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.
- ⑥ 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.
- ⑦ 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.
- ⑧ 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.
- ⑨ 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 enin-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.
- ⑩ 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.

- ⑪ 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.
- ⑫ 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, Yoshikawa T. Validation and Recalibration of Seattle Heart Failure Model in Japanese Acute Heart Failure Patients. *J Card Fail* 2019;25:561-567.
- ⑬ 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(8):1179-1190.
- ⑭ 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 hospitalised heart failure in Japan and the United Kingdom stratified by plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Clin Res Cardiol* 2018;107(12):1103-1110.
- ⑮ Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Nagatomo Y, Kohno T, Anzai T, Fukuda K, Yoshikawa T. Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides. *ESC Heart Fail* 2018;5(4):610-619.
- ⑯ Kimura M, Kohno T, Yoshikawa T. Early versus late readmission during the vulnerable phase following hospitalization for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1165-1166.
- ⑰ Yamazoe M, Mizuno A, Kohsaka S, Shiraishi Y, Kohno T, Goda A, Higuchi S, Yagawa M, Nagatomo Y, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. 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;71(6):550-556.
- ⑱ Hamatani Y, Nagai T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nakai M, Nishimura K, Kohno T, Nagatomo Y, Asaumi Y, Goda A, Mizuno A, Yasuda S, Ogawa H, Yoshikawa T, Anzai T; Investigators for the WET-NaDEF Collaboration Project. Long-term prognostic Significance of Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level in Patients With Acute Heart Failure With Reduced, Mid-Range, and Preserved Ejection Fractions. *Am J Cardiol* 2018;121(6):731-738.
- ⑲ Yagawa M, Nagatomo Y, Izumi Y, Mahara K, Tomoike H, Shiraishi Y, Kohno T, Mizuno A, Goda A, Kohsaka S, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure

(WET-HF) Registry Collaborative Group. Effect of Obesity on the Prognostic Impact of Atrial Fibrillation in heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ J* 2017;81(7):966-973.

- ⑳ Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Izumi Y, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Inohara T, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Current use of guideline-based medical therapy in elderly patients admitted with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on event-free survival. *Int J Cardiol* 2017;235:162-168.
2. 学会発表
- 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.
 - ③ 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.
 - ④ Ono M, Mizuno A, Kohsaka S, Fukuoka R, Shiraishi 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.
 - ⑤ 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. Hemoconcentration-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.
 - ⑥ 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.
 - ⑦ 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.

- ⑧ 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.
- ⑨ 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 f

rom 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)

- 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