

令和元年6月10日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00039

研究課題名（和文）大規模コホートからの経時データを用いた心不全リスク要因のネットワーク解析

研究課題名（英文）Network analysis for prognostic factors of heart failure using longitudinal data from huge cohort data

研究代表者

宮田 敏（Miyata, Satoshi）

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：60360343

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、2006-2010年に東北地区24基幹病院において登録された10,219名の慢性心不全及びその高リスク症例の観察研究（CHART-2研究）の登録データを用いた。リスク層別のため、経時データを関数データとして用いた関数主成分分析を開発し、生存時間イベントをアウトカムとした教師あり学習モデルとしてリスク層別を行った。モデルの臨床的意義について循環器内科専門医による医学的検討を行い、妥当な結果との結論を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、膨大なコホートデータに蓄積された経時データを関数主成分分析によって解析することにより、心不全患者の発症リスクを効果的に判別することに成功した。研究の成果は、約30編の原著論文（査読あり）と多数の国際学会において報告した。

研究成果の概要（英文）：In the present study, the cohort data of the chronic heart failure of 10,219 patients registered from 2006 to 2010 in Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District 2 (CHART-2 study) was used.

We developed functional component analysis using longitudinal data as functional data for risk stratification, which was treated as supervised learning model with survival data.

The implication of the results of the present study was clinically examined by the specialist of the cardiovascular internal medicine. It was confirmed that the patients were effectively classified according to the risk of the occurrence of the heart failure by the proposed methodology.

研究分野：生物統計学

キーワード：コホート研究 ネットワーク解析 関数主成分分析 慢性心不全 生物統計学

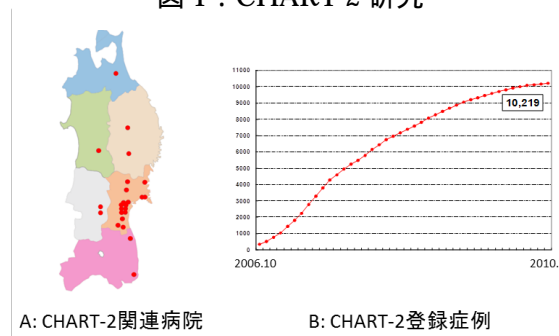
1. 研究開始当初の背景

わが国は世界に先駆けて超高齢社会に突入し、動脈硬化性疾患や悪性腫瘍など加齢や生活習慣の欧米化などに伴う生活習慣病が疾病構造の中心になっている。生活習慣病は、個体の生から死に至るライフステージにおける恒常性維持機構の変容とそれを取り巻く内的・外的ストレスの相互作用の結果惹起されるが、この相互作用を解明するためには、大規模集団における経時的なデータ観察におけるリスク要因の探索と相互依存関係の解明が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、2006年10月から2010年3月にかけて東北心不全協議会に参加する東北大学を含む24基幹病院において登録され、現在も追跡を継続中の10,219名の慢性心不全および心不全高リスク患者の前向きコホート研究(図1: CHART-2研究)のデータを用い、時間経過を考慮した心不全リスク要因のネットワーク解析を行った。

図1: CHART-2研究



本研究では、登録時から3年次までの確定済み年次データと死亡及び心不全入院その他のイベント情報を用い、構造方程式モデルや混合効果を用いた経時データによる生存時間解析を行い、心不全リスク要因の相互依存とイベント情報との関係の時間的変遷の検討を行った。

3. 研究の方法

追跡期間中の患者データおよび死亡その他のイベントはほぼ100%入力を完了し、毎年の検査データの輸入はCRC (clinical research consultant) および循環器内科専門医師による複数回の確認作業を行った。共変量とアウトカムの連関を解明するため構造方程式モデリングなどの手法を用い、経時的に蓄積されデータを活用して詳細な検証を行った。

4. 研究成果

経時データを関数データとして解析し、関数主成分分析を用いたデータの層別化と心不全患者の予後リスク層別化の研究については、理論的なモデル開発をほぼ終了し、現在シミュレーションのためのプログラム開発と、CHART-2 研究登録患者を対象とした臨床応用について検討中である。研究の応用例として、CHART-2 研究登録患者の内器質的な心疾患を有するものの心不全の症状を呈さない無症候性心疾患患者 (StageAB) のうち、弁疾患と左室駆出率 50%以上の患者を除き登録時から 6 年次までのエコーデータを有する 1,459 名について、心不全発症 (心不全入院) をアウトカムとして解析した関数主成分分析の結果を図 2 に示す。

図 2 : StageAB 患者の関数主成分分析

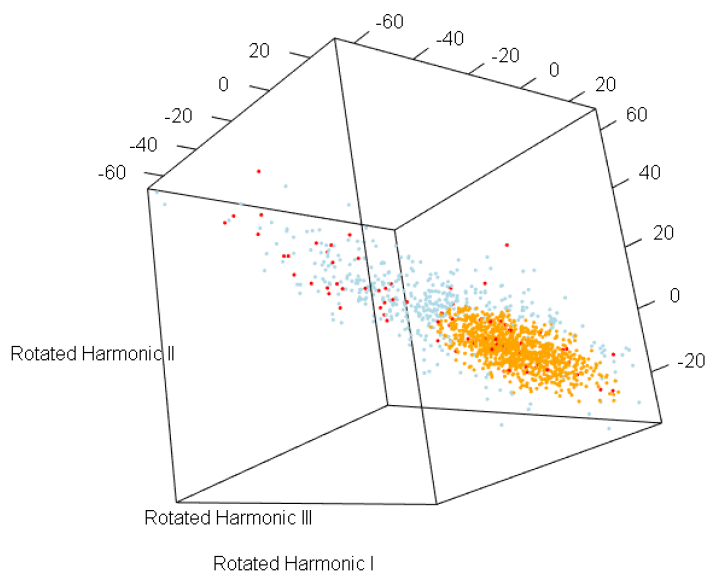


図 2 のクラスタリングは、正規混合モデルによる教師無し学習によるものであるが、生存時間をアウトカムとした教師あり学習による関数主成分の判別モデルについても、開発を進めている。図 2 に示した関数主成分による判別の結果、得られた 2 群のイベント発生率を比較した KM 曲線を図 3 に示す。

図 3 : 関数主成分分析による心不全発症のイベント発生率

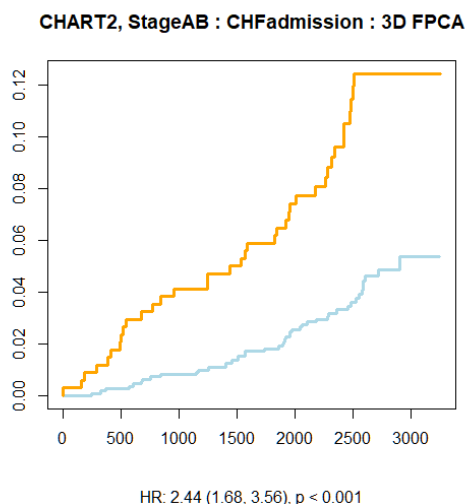


図 3 に示したとおり、左室駆出率の経時データを関数主成分分析することにより、予後 (心不全発症) の層別に成功したことが分かる。今後は、生存時間をアウトカムとした教師あり学習による関数主成分の判別モデルの開発を通じて、予後の違いによる経時データの特徴的な変動パターンの抽出を試みる予定である。

また本研究の成果に関連して、1) 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) と N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) の変換公式の開発、2) 左室駆出率の保たれた心不全患者の簡便な予後予測スコアの開発、3) 心不全患者の予後に対するセルフケアと性差の関係の解明、

4) 慢性心不全患者における左室駆出率と性差の関係の解明、等を行った。とくに、1)のBNPとNT-proBNPの変換公式については、変換用のアプリケーションを開発し、所属する東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野のホームページに登録・公開して一般の使用に供用している。

NT-proBNP calculator cannot and will not be held legally, financially, or medically responsible for calculated NT-proBNP values and decisions made based on the NT-proBNP values obtained using this auto-calculation tool.



Kasahara S, Shimokawa H et al. Int J Cardiol. 2019;280:184-189.

Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<https://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/calc/nt-probnp.html>

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件) すべて査読有

1. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study", Heart Vessels. 2018 Sep;33(9):997-1007. doi: 10.1007/s00380-018-1150-4. Epub 2018 Mar 22.
2. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART E investigators., "Prognostic Impact of Statin Intensity in Heart Failure Patients With Ischemic Heart Disease: A Report From the CHART-2 (Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2) Study", J Am Heart Assoc. 2018 Mar 14;7(6). pii: e007524. doi: 10.1161/JAHA.117.007524.
3. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study", Eur J Heart Fail. 2017 Oct;19(10):1258-1269. doi: 10.1002/ejhf.807. Epub 2017 Mar 31.
4. Miyata S, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Long-term prognostic impact of the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease - Report from the CHART-2 Study", J Cardiol. 2017 Sep;70(3):286-296. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.10.018. Epub 2017 Mar 22.
5. Onose T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Sex differences in post-traumatic stress disorder in cardiovascular patients after the Great East Japan Earthquake: a report from the CHART-2 Study", Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2017 Jul 1;3(3):224-233. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx009.

6. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study", *Circ J.* 2017 Jan 25;81(2):185-194. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0759. Epub 2017 Jan 14.
7. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, et al., "Influence of Left Ventricular Ejection Fraction on the Effects of Supplemental Use of Angiotensin Receptor Blocker Olmesartan in Hypertensive Patients With Heart Failure", *Circ J.* 2016 Sep 23;80(10):2155-64. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0577. Epub 2016 Sep 15.
8. Miura M, Sugimura K, Sakata Y, Miyata S, Tadaki S, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Prognostic Impact of Loop Diuretics in Patients With Chronic Heart Failure - Effects of Addition of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and β -Blockers.", *Circ J.* 2016 May 25;80(6):1396-403. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0216. Epub 2016 May 12.

〔学会発表〕(計 7 件)

1. Sato M, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Abe R, Oikawa T, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical characteristics, prognosis and prognostic factors of elderly patients with chronic heart failure: A report from the CHART-2 Study. 2018/11/10-12, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Chicago, Illinois, USA)
2. Shiroto T, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Yamanaka S, Fujihashi T, Miura M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Benefit and risk of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation -A report from the CHART-2 Study- 2018/11/10-12, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Chicago, Illinois, USA)
3. Suzuki K, Oikawa T, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Elevated serum triglyceride level as a significant residual risk for acute myocardial infraction in patients with stable ischemic heart disease under statin treatment -A report from the CHART-2 Study- 2018/11/10-12, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Chicago, Illinois, USA)
4. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H. Simple risk model for heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study 2018/11/10-12, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Chicago, Illinois, USA)
5. Aoyanagi H, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Fujihashi T, Yamanaka S, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impact of temporal changes in left ventricular ejection fraction in patients with stage B heart failure 2018/11/10-12, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Chicago, Illinois, USA)
6. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Abe R, Sato M, Aoyanagi H, Miura M, Shiroto T, Takahashi J, Sugimura K, Miyata S, Shimokawa H. Development of useful conversion equation between B-type natriuretic peptide and N-terminal pro BNP levels. *J Card Fail.* 24:S23,2018. 2018/9/15-18 22nd Annual Scientific Meeting of Heart Failure Society of America (HFSA) (Nashville, USA)
7. Aoyanagi H, Sakata Y, Nochioka K, Shiroto T, Oikawa T, Abe R, Kasahara S, Sato M, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Impact of temporal changes in left ventricular ejection fraction in patients at risk for heart failure. 2018/8/25-29 ESC Congress 2018 (Munich, Germany)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：坂田 泰彦
ローマ字氏名：Sakata Yasuhiko
所属研究機関名：東北大学
部局名：医学系研究科
職名：准教授
研究者番号（8桁）：90379206

(2)研究協力者

研究協力者氏名：三浦 正暢
ローマ字氏名：Miura Masanobu

研究協力者氏名：山内 毅
ローマ字氏名：Yamauchi Takeshi

研究協力者氏名：小野瀬 剛史
ローマ字氏名：Onose Takeshi

研究協力者氏名：辻 薫菜子
ローマ字氏名：Tsuji Kanako

研究協力者氏名：及川 卓也
ローマ字氏名：Oikawa Takuya

研究協力者氏名：笠原 信太郎
ローマ字氏名：Kasahara Shintaro

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。