様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　４ 年　６ 月 ２０ 日現在

機関番号：３２６２０
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2021
課題番号：１８Ｋ１５８６２

研究課題名（和文）心不全患者における冠動脈疾患合併患者の特徴と予後に関する前向き多施設観察研究

研究課題名（英文）A multicenter study focusing on coronary artery disease in patients with heart failure

研究代表者
末永　祐哉（Matse, Yuya）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：５０８１１６４２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：前向き多施設急性心不全レジストリ研究であるREALITY-AHFのデータベースを用い、本邦の心不全入院患者における冠動脈カテーテル検査の施行率およびその予後との関連について調査した結果、38%の患者に冠動脈カテーテル検査が行われていることが明らかとなり、かつ冠動脈カテーテル検査を行った患者は行わなかった患者と比較してその後の生存率が高いという結果を得た。また、国内4施設新たに開始した前向き多施設レジストリ研究においてもこれまでに300人の心不全入院患者から同意を得たうえで登録し、冠動脈カテーテル検査施行率に関してはREALITY-AHFデータベースの解析と非常に近い結果を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
これまで冠動脈疾患合併心不全患者は、心不全患者に焦点を当てた研究においては主に過去の冠動脈疾患歴の有無のみで虚血性・非虚血性心不全のサブグループとして扱われ、一方、冠動脈疾患患者に焦点を当てた研究においては心不全合併サブグループとして扱われてきた。しかし、これでは冠動脈疾患合併心不全患者について詳細に記述する事は不可能であり、本研究はこの疾患群を中心に据えた上で詳細にその特徴などを記述しているという点においてこれまでの研究とは異なり学術的意義が高いと考えられる。今後はどのような患者でより冠動脈カテーテル検査が勧められるかを症例を蓄積し検討する必要がある。

研究成果の概要（英文）：Using the REALITY-AHF database, a prospective, multicenter acute heart failure registry study conducted from 2014 to 2016, we investigated the rate of performing coronary catheterization and its association with prognosis among hospitalized patients with heart failure in Japan. The results showed that 38% of patients were catheterized and that patients who were catheterized had a higher survival rate than those who were not catheterized. In a newly initiated prospective multicenter registry study focusing on coronary catheterization at four institutions in Japan, 300 hospitalized patients with heart failure have been already enrolled, and the results were very similar to those of the REALITY-AHF database in terms of coronary catheterization rates.

研究分野：心不全

キーワード：心不全　冠動脈疾患　疫学研究　多施設レジストリ研究　予後

※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、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

生活習慣病の増加に伴う冠動脈疾患の増加は、高齢化と共に心不全患者の数の爆発的な増加の原因の 1 つであり、心不全患者において冠動脈疾患の合併は心不全の症状増悪因子、また予後増悪因子である事は各種ガイドラインに明記されている。しかし、それでは実際に心不全が原因で入院した患者のうちどれくらいの患者が冠動脈疾患を合併しているのか、という基本的な疫学を十分なサンプル数をもって調査した研究は現在存在しない。また、冠動脈疾患を合併している事が検査の結果明らかになったとしても、その場合どのような治療をすべきかに関しては未だ全く不明である。

２．研究の目的

本研究では入院心不全患者における冠動脈カテーテル検査施行の有無、検査所見、および患者の予後を前向き多施設観察研究において調査する事により、心不全患者における冠動脈疾患の疫学の記述および心不全患者における冠動脈カテーテル検査の施行理由とその予後との関係について検討を行う事を目的とした。

冠動脈疾患は心不全の原因かつ増悪因子である事は良く知られているが、「どれくらいの心不全患者に存在しているのか、どのような患者で冠動脈疾患の合併を疑えばいいのか、実際に冠動脈カテーテル検査はどのくらいの割合の患者に行われており、その予後との関係はどうなのか」については未だ不明である。本研究では心不全患者に行われた冠動脈造影検査の結果と予後を網羅的に調査・解析する事により、これらの臨床的疑問に答える事を目指す。

３．研究の方法

本研究においては、まず既存の前向き多施設データベースを後ろ向きに解析し、そこで得られた知見を反映させる形で改めて心不全患者における冠動脈造影検査施行の有無、検査所見、および患者の予後にフォーカスした前向き多施設観察研究をデザイン、実行することとした。

４．研究成果

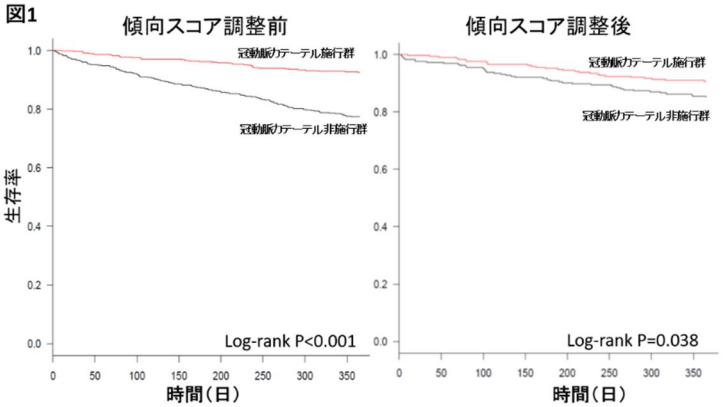
（１）既存のデータベースを用いた解析

我々は、2014 年から 2016 年にかけて前向き多施設急性心不全レジストリ研究である REALITY-AHF を実施した中で、入院中に冠動脈カテーテル検査を行ったか、また、その結果はどうであったかまでは本レジストリ研究の調査項目として記録していたため、まず本レジストリデータベースを用いて解析を行った。その結果、1344 人中、511 人（38%）の患者に入院中に冠動脈カテーテル検査が行われていることが分かった。この率は諸外国からの既報と比較すると高い数字であり、我が国におけるカテーテル検査へのアクセスが良いことが示された。

冠動脈カテーテル検査が入院中に行われていた患者は、行われていなかった患者と比較して若年で男性が多く、過去に心不全の指摘を受けていない患者が多かった。入院中に冠動脈カテーテル検査を受けた患者と受けなかった患者の退院後の経過を比較したところ、冠動脈カテーテル検査を受けた患者は受けなかった患者に比べ、生存率が高いことが分かった（図 1）。

これは単純に比較した場合と、傾向スコア調整と呼ばれる、2つのグループの背景の差、つまり今回においては心臓カテーテル検査をうけた患者がより若年であり、初めての心不全入院であったなどといったより良好な生存率と関係する交絡因子の影響を可能な限り取り除いた統計学的手法を用いた検討においても同様のものであり、冠動脈カテーテル検査を入院中に行う事とその後の予後が良好であることの間に関係性がある可能性が示唆された。また、この関係性の背景を探るべく、入院中に冠動脈カテーテル検査を行ったかどうかによって退院時の内服薬の処方内容が異なっていたかを調査したところ、傾向スコア調整を行った後の2群間で比較して、冠動脈カテーテル検査を行った群は行わなかった群と比較して有意にβ遮断薬、アスピリン、HMG-CoA阻害薬の退院時の処方率が高いことが明らかとなり、冠動脈カテーテル検査を行った患者群ではより心保護薬が多く処方される傾向にある事がその後の経過が良いことにつながっている可能性が示唆された。実際、この中でさらに解析を進めたところ、冠動脈カテーテル検査の結果3本の冠動脈の中で2枝以上の血管に狭窄病変がみられている患者において、特にこれらの心保護薬（β遮断薬、アスピリン及びスタチン）が処方されている群は、処方されていない群に比べて生存率が高いことが明らかとなった。このことから、過去のレジストリデータを用いて検証した範囲では冠動脈カテーテル検査を行う事は、心保護薬の処方率が高くなっていることを介して患者の生存率上昇に寄与している可能性が示唆された。しかしながら本研究は後ろ向き研究であり、やはり本疾患群によりフォーカスした前向きレジストリ研究においてより深く検証することが求められると考えられた。

図1



（2）前向き多施設レジストリ研究

2020年初頭からのCOVID-19パンデミックにより多施設研究を進めることが非常に困難となり、大きく遅れたものの、現在までに順天堂大学医学部附属順天堂医院、順天堂大学医学部附属静岡病院、順天堂大学医学部附属練馬病院、順天堂大学医学部附属浦安病院にて300名の患者を登録した。現在のところの集計として、全登録患者のうち冠動脈カテーテル検査を行った患者は35%であり、既存のレジストリ研究での私たちの解析結果と近いものであった。また、冠動脈カテーテル検査を行った患者は行わなかった患者と比較して高齢であり、心不全とすでに診断されている患者が少ないという特徴も私たちの既存データベース解析で得られた結果と一致するものであった。冠動脈カテーテル検査非施行の理由としては高齢である事及び最近の解剖学的評価済みであることが最多の理由であり、そもそも心不全により入院を余儀なくされた患者が年々高齢化していることを反映しているものと考えられる。現在本前向き多施設レジストリに関しては血液や尿検体を保存しつつ継続しており、今後心血管イベントや生存率などに関しても調査を継続し、より深く心不全患者における冠動脈疾患の病的意義などを検討し、報告していく。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計4件（うち査読付論文　4件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Ozawa T, Yamashita M, Seino S, Kamiya K, Kagiyama N, Konishi M, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, Kitai T, Iwata K, Jujo K, Wada H, Kasai T, Momomura SI, Hamazaki N, Nozaki K, Kim HK, Obuchi S, Kawai H, Kitamura A, Shinkai S, Matsue Y.	４．巻 -
２．論文標題 Standardized gait speed ratio in elderly patients with heart failure.	５．発行年 2021年
３．雑誌名 ESC Heart Fail.	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2017.02.016.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Hirose S, Matsue Y*, Kamiya K, Kagiyama N, Hiki M, Dotare T, Sunayama T, Konishi M, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, Kitai T, Jujo K, Wada H, Kasai T, Momomura SI, Minamino T.	４．巻 in-press
２．論文標題 Prevalence and prognostic implications of malnutrition as defined by GLIM criteria in elderly patients with heart failure.	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Clin Nutr.	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clnu.2021.01.014.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Jujo K, Kagiyama N, Saito K, Kamiya K, Saito H, Ogasahara Y, Maekawa E, Konishi M, Kitai T, Iwata K, Wada H, Kasai T, Nagamatsu H, Ozawa T, Izawa K, Yamamoto S, Aizawa N, Yonezawa R, Oka K, Makizako H, Momomura SI, Matsue Y	４．巻 -
２．論文標題 Impact of social frailty in hospitalized elderly patients with heart failure: A FRAGILE-HF registry subanalysis.	５．発行年 2021年
３．雑誌名 J Am Heart Assoc.	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 oshioka K, Matsue Y, Yamaguchi T, Kitai T, Kagiyama N, Okumura T, Kida K, Oishi S, Akiyama E, Suzuki S, Yamamoto M, Kuroda S, Matsumura A, Hirao K.	４．巻 19
２．論文標題 Safety and Prognostic Impact of Early Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Acute Heart Failure	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Am J Cardiovasc Drugs .	６．最初と最後の頁 597-605
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計3件（うち招待講演　1件／うち国際学会　3件）

1．発表者名 Matsue Y.
2．発表標題 Massage from Japanese Heart Failure Registry- How should We Change in the Current Practice of HF?
3．学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2020年

1．発表者名 Matsue Y.
2．発表標題 Controversies on the Management of Heart Failure.
3．学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4．発表年 2020年

1．発表者名 末永　祐哉
2．発表標題 急性心不全治療のコントラバーシー
3．学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4．発表年 2020年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関