

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22590574

研究課題名（和文） 慢性心不全患者における悪性新生物の発生・進展に関するコホート研究

研究課題名（英文） A cohort study of the development of malignant tumors in patients with chronic heart failure.

研究代表者

柴 信行（SHIBA NOBUYUKI）

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：60374998

研究成果の概要（和文）：

本研究では、心血管疾患症例(N=10,114)における悪性新生物の既往と予後に関する検討を行った。症例は平均68±12歳、男性は70%、悪性腫瘍の既往は12%であった。悪性腫瘍の既往がある症例は、既往のない症例と比較し高齢で男性が多く、特に心不全症例ではBMIが低く、収縮期血圧が低く、心拍数が早かった。約3年間の追跡では悪性腫瘍の既往のある症例は、心血管疾患のステージ(BまたはC/D)に関係なく予後不良であった。

研究成果の概要（英文）：

In the present study, we sought to evaluate the prognostic impact of the history of malignant tumors (MT) in the patients with cardiovascular disease (CVD). Mean age was 68±12 years and 70% were male. The prevalence of the patients who had a history of MT was 12%. The patients with MT were characterized by older and male gender. The patients with MT and with heart failure had lower BMI, systolic blood pressure, and higher heart rate. During the mean follow-up period of 3 years, the patients with MT had poorer prognosis than those who without MT regardless of the stages of CVD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：①医療・福祉 ②循環器・高血圧 ③癌 ④老化 ⑤臨床

1. 研究開始当初の背景

我が国では、ライフスタイルの欧米化と高齢化により心血管疾患による死亡の頻度が増加している。近年増加している高齢の心血管疾患・心不全患者の特徴は、予後増悪因子の重積や多臓器疾患の合併である。なかでも悪

性新生物の合併は全身状態の悪化に大きく寄与すると考えられる。しかしながら、悪性新生物を合併した心不全患者の知見はわが国においては皆無である。

2. 研究の目的

当科で進行中の国内最大規模の慢性心不全コホート (CHART-2 研究、N=10,219) の症例を対象にして、心血管疾患や心不全患者における悪性新生物の疫学的知見を性差や栄養などの観点から重要視しながら明らかにする。近い将来爆発的に増加する高齢者心不全の診療戦略の提言を行う。

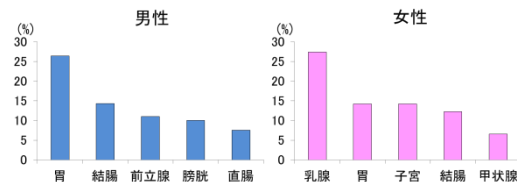
3. 研究の方法

十分なデータ収集が出来た心血管疾患症例 (N=10,114) のうち、悪性新生物の既往と予後に関する検討を行った。心血管疾患のステージ (B または C/D) と、悪性腫瘍の既往の有無で以下の 4 群に分けた。Group (G) 1 (ステージ B、悪性腫瘍の既往なし、N=4,785)、G2 (ステージ B、悪性腫瘍の既往あり、N=630)、G3 (ステージ C/D、悪性腫瘍の既往なし、N=4,165)、G4 (ステージ C/D、悪性腫瘍の既往あり、N=534)。

4. 研究成果

症例は平均 68±12 歳、男性は 70%、悪性腫瘍

悪性腫瘍の既往あり⇒1164/10114例(11.5%)
*登録時の条件…悪性腫瘍に対して積極的な加療をしていない症例



の既往は 12% で認め、胃癌、大腸癌が多かった (図 1)。

図 1 本研究における悪性腫瘍の内訳

悪性腫瘍の既往がある G2 と G4 は、既往のない G1・G3 と比較し高齢で男性が多く、G4 は最も BMI が低く (22.5±4.4kg/m²)、収縮期血

* P<0.05	Group 1 (N=4785)		Group 2 (N=630)		Group 3 (N=4165)		Group 4 (N=534)	
	Stage B or CAD	Stage B or CAD	Stage B or CAD	C/D	C/D	C/D	C/D	
悪性腫瘍の既往	-	+	-	+	-	+	-	+
年齢 (歳) *	67.1±12.3	71.6±9.6	68.3±12.4	73.4±10.0				
男性 (%)	70.7	72.4	67.8	71.3				
飲酒歴 (習慣または機会) (%) *	40.7	36.7	36.7	32.9				
喫煙歴 (%)	45.2	48.4	43.0	45.5				
脳血管疾患 (%)	15.8	15.7	17.7	18.6				
高血圧 (%)	77.7	77.0	77.6	76.7				
糖尿病 (%) *	24.3	23.7	26.6	27.0				
虚血性心疾患 (%) *	58.5	57.8	47.3	46.1				
心房細動 (%) *	19.6	24.1	32.6	39.9				
収縮期血圧 (mmHg) *	130.1±17.9	130.0±18.0	126.4±19.0	124.5±19.7				
拡張期血圧 (mmHg) *	74.7±11.5	73.7±11.7	72.4±11.9	70.7±12.3				
心拍数 (回/分) *	69.7±13.2	70.2±13.0	72.3±15.0	73.1±14.3				
BMI (kg/m ²) *	24.0±4.4	23.3±4.2	23.5±5.0	22.5±4.4				
糸球体濾過量 (ml/min/1.73m ²) *	67.4±21.9	62.9±21.7	60.9±24.1	57.8±23.1				
左室駆出率 (%) *	65.5±11.8	64.9±11.0	56.9±15.5	57.3±15.1				
血清ヘモグロビン (g/dl) *	13.7±1.7	13.0±1.7	13.3±2.2	12.4±1.9				
血清アルブミン (g/dl) *	4.2±0.7	4.1±0.5	4.1±0.5	3.9±0.5				
BNP (pg/dl) *	94.5±177	124±262	189±292	247±296				

圧が低く (124.5±9.7)、心拍数が早かった (73.1±14.3)。

表 1 症例の特徴

平均 3 年の追跡期間で G4 が最も全死亡が多かったが (26.2%)、G2 と G3 の間に差はなかった (15.2 vs. 14.3, P=N.S.) (図 2)。

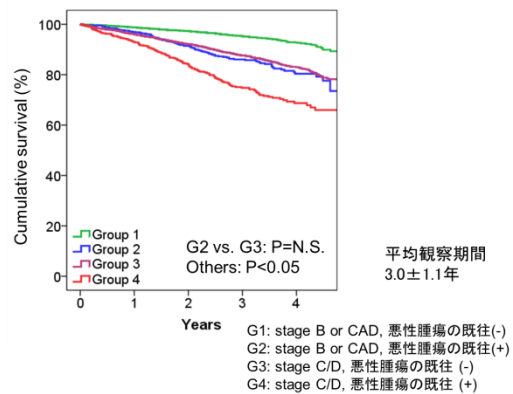


図 2 全死亡に対する生存曲線

死因について、悪性腫瘍の既往のある症例は非心血管死が多く、なかでも癌死している症例が多かった。

本研究では心不全症例で悪性腫瘍の既往がある事は相加的に予後への影響を大きくすることを示した。また、心不全発症前のステージ B であっても悪性腫瘍の既往のある症例は、心不全を発症したステージ C/D の症例の予後と相違なく厳重な経過観察が必要である。また、G2 のような症例に対して薬物療法を強化することが予後改善につながるか今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

(1) 後岡広太郎、三浦正暢、柴信行、高田剛史、宮田 敏、高橋 潤、福本義弘、坂田泰彦、下川宏明. CHART-2 研究—日本人の心血管病診療エビデンス構築のための 10219 例の前向き登録観察研究—. 日本内科学会誌. 2012;101:1715-1719. (査読無)

http://www.naika.or.jp/journal/nichinai/nichi_top.html

(2) 柴信行、下川宏明: 脳・心・腎連関を断つ降圧薬療法: 心不全. MEDICINAL. 2012;2:44-53. (査読無)

<http://www.igaku.co.jp/medicinal/medicinal.html>

(3) 後岡広太郎、柴信行、下川宏明. 疫学: 慢性心不全患者は爆発的に増加している. 循環器内科. 2011;70:3-7. (査読無)

<http://www.kahyo.com/category/A1-J>

(4) 柴信行. 心不全予防を目的とした大規模コホート研究: 第二次東北慢性心不全登録

研究. 東北医学雑誌. 2010;122:8-12. (査読無)

<http://www.igakukai.med.tohoku.ac.jp/journal/index.html>

(5) 柴信行、下川宏明. RAS 抑制薬と MetS・CKD. Heart View. 2010;4:349-352. (査読無)

<http://www.medicalview.co.jp/catalog/jnoya.php?id=parent&code=SERI-M-17541-1997>

(6) 柴信行、下川宏明. 心不全の貧血とエリスロポイエチン. 循環器内科. 2010;67:343-350. (査読無)

<http://www.kahyo.com/category/A1-J>

(7) 柴信行、下川宏明. 慢性心不全の疫学データ. 救急・集中治療. 2010;22:7-13. (査読無)

<http://www.sogo-igaku.co.jp/eshopdo/refer/cid4s0m0.html>

(8) Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takahashi J, Takada T, Miyata S, Hiramoto T, Inoue KI, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic Impact of Blood Urea Nitrogen Changes During Hospitalization in Patients With Acute Heart Failure Syndrome. Circ J. 2013 Feb 7. [Epub ahead of print] (査読有)

<http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1390>

(9) Nochioka K, Tanaka S, Miura M, Zhulanqiqige do E, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H. Ezetimibe improves endothelial function and inhibits Rho-kinase activity associated with inhibition of cholesterol absorption in humans. Circ J. 2012;76(8):2023-30. (査読有)

<http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0331>

(10) Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takada T, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H, on behalf of the CHART-2 Investigators. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction -An interim analysis of the CHART-2 Study-. Eur J Heart Fail. 2012;14:367-376. (査読有)

<http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs001>

(11) Shiba N, Shimokawa H. Prospective care of heart failure in Japan: Lessons from CHART Studies. EPMA. 2012;2:425-438. (査読有)

<http://dx.doi.org/10.1007/s13167-011-0097-7>

(12) Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kouno H, Shimokawa H. Trend for westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan. -First report from the CHART-2 Registry-. Circ J. 2011;75:823-833. (査読有)

<http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0135>

(13) Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure -Bidirectional close link and common therapeutic goal-. J Cardiol. 2011;57:8-17. (査読有)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2010.09.004>

(14) Nochioka K, Shiba N, Kohno H, Miura M, Shimokawa H. Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure. -Implications from the CHART Study-. J Cardiac Failure. 2010; 16:880-887. (査読有)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.06.413>

[学会発表] (計 40 件)

(1) Miura M, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miyata S, Takahashi J, Hiramoto H, Inoue K, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Plenary Session: Prognostic Impact of Blood Urea Nitrogen Increase during Hospitalization in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. 第 77 回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013 年 3 月 15 日

(2) Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Emerging Healthcare Issues in the Management of Chronic Heart Failure in Japan -An Interim Analysis of the CHART-2 Study- 第 77 回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013 年 3 月 15 日

(3) Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Stratification of Mortality Risk According to Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Heart Failure Patients -A Report from the CHART-2 Study-. 第77回日本循環器学会学術集会（横浜）2013年3月15日

(4) 三浦正暢、坂田泰彦、高橋 潤、後岡広太郎、高田剛史、宮田敏、柴信行、下川宏明. 心血管病患者における介護予防必要度と介護予防が必要となる予測因子の検討 — CHART-2研究における知見—. 第6回日本性差医学・医療学会学術集会（仙台）2013年2月4日

(5) Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Stratification of the mortality risk according to heart rate and systolic blood pressure in heart failure patients. 第16回日本心不全学会学術集会（仙台）2012年11月30日

(6) Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Miyata S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Risk stratification with control status of systolic blood pressure and heart rate in patients with chronic heart failure -an interim analysis of the CHART-2 study-. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 3-7, 2012, Los Angeles, USA)

(7) 高田剛史、柴信行、坂田泰彦、高橋潤、後岡広太郎、三浦正暢、菅谷麻由美、下川宏明. 慢性心不全患者における高尿酸血症とRAA系の関連についての考察. 第60回日本心臓病学会学術集会（金沢）2012年9月14日

(8) 三浦正暢、柴信行、高田剛史、後岡広太郎、高橋潤、宮田敏、坂田泰彦、下川宏明. シンポジウム：心不全における尿試験紙法によるアルブミン尿推定の意義. 第60回日本心臓病学会学術集会（金沢）2012年9月14日

(9) Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada Y, Hiramoto T, Inoue K, Tamaki K, Shimokawa H. Prognostic Impact of Blood

Urea Nitrogen Increase during Admission in Patients with Acute Heart Failure Syndrome. European Society of Cardiology Congress 2012 (August 25-29, 2012, Munich, Germany)

(10) Nochioka K, Shiba N, Takahashi J, Miura M, Takada T, Shimokawa H.

Nutritional status and prognosis of stage-B patients. European Society of Cardiology Congress 2012 (August 25-29, 2012, Munich, Germany)

(11) 三浦正暢、柴信行、高橋 潤、後岡広太郎、高田剛史、下川宏明. 心血管疾患患者における介護予防必要症例の特徴・予後の検討—CHART-2研究における知見—. 第18回日本心臓リハビリテーション学会学術集会（大宮）2012年7月14日

(12) 高田剛史、柴信行、高橋 潤、後岡広太郎、三浦正暢、菅谷麻由美、下川 宏明. 心血管疾患患者において二次予防事業対象者となる要因に関する検討. 第18回日本心臓リハビリテーション学会学術集会（大宮）2012年7月14日

(13) 三浦正暢、高田剛史、後岡広太郎、高橋 潤、柴信行、下川宏明. 心血管疾患における癌の既往と予後に関する検討. 第154回日本循環器学会東北地方会（盛岡）2012年6月2日

(14) Takada T, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Importance of heart rate control in chronic heart failure patients receiving diuretics -an interim analysis of the CHART-2 study-. 第76回日本循環器学会学術集会（福岡）2012年3月16日

(15) Takada T, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Shimokawa H. Low systolic blood pressure is associated with poor prognosis of stage-b heart failure patients -a report from the CHART-2 study-. 第76回日本循環器学会学術集会（福岡）2012年3月16日

(16) Nochioka K, Shiba N, Takahashi J, Miura M, Takada T, Shimokawa H. Nutritional status score (CONUTS) is a useful prognostic marker in stage-b heart failure patients; interim analysis of the

CHART-2 study. 第76回日本循環器学会学術集会(福岡)2012年3月16日

(17) Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Heart rate control is important even in heart failure patients with low blood pressure. 第76回日本循環器学会学術集会(福岡)2012年3月16日

(18) Miura M, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Prognostic impact of albuminuria combined with eGFR in HFpEF patients -an interim analysis of the CHART-2 study-. 第76回日本循環器学会学術集会(福岡)2012年3月16日

(19) 三浦正暢、柴信行、高橋 潤、後岡広太郎、高田剛史、菅谷麻由美、下川宏明. 心血管疾患患者における介護予防必要度と性差に関する検討 —CHART-2 研究における知見— 第5回日本性差医学・医療学会学術集会(仙台)2012年2月4日

(20) 高田剛史、柴信行、後岡広太郎、三浦正暢、菅谷麻由美、高橋 潤、下川宏明. 慢性心不全の予後に性差が及ぼす影響. 第5回日本性差医学・医療学会学術集会(仙台)2012年2月4日

(21) 後岡広太郎、柴信行、高橋 潤、三浦正暢、高田剛史、下川宏明. CONUTスコア(Controlling Nutritional Status)を用いたStage-B心不全のリスク評価: CHART-2研究. 第153回日本循環器学会東北地方会(仙台)2011年12月3日

(22) 高田剛史、柴信行、高橋 潤、後岡広太郎、三浦正暢、下川宏明. 利尿薬投与中の慢性心不全患者における心拍数管理の意義. 第153回日本循環器学会東北地方会(仙台)2011年12月3日

(23) Nochioka K, Shiba N, Miura M, Shimokawa H. Statin use, but not low density lipoprotein cholesterol levels, is associated with better survival in Japanese patients with ischemic heart failure -Interim Analysis of the CHART-2 Study-. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 12-16, 2011, Orlando, USA)

(24) Miura M, Shiba N, Nochioka K, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Current status of patients with cardiovascular disease requiring nursing-care service in Japan - An interim analysis of the CHART-2 Study-. 第15回日本心不全学会(鹿児島)2011年10月13-15日

(25) Miura M, Shiba N, Nochioka K, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Prognostic impact of malignant tumors in Japanese heart failure patients -An interim analysis of the CHART-2 Study-. 第15回日本心不全学会(鹿児島)2011年10月13-15日

(26) Nochioka K, Shiba N, Miura M, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Prognostic impact of statins in patients with ischemic heart failure -Interim analysis of CHART-2 Study-. 第15回日本心不全学会(鹿児島)2011年10月13-15日

(27) 後岡広太郎、柴信行、三浦正暢、河野春香、菅谷麻由美、森あけみ、下川宏明. 超高齢社会のわが国における弁機能障害の臨床的意義 -CHART-2 研究中間解析より-. 第59回日本心臓病学会学術集会(神戸)2011年9月23日.

(28) Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Albuminuria predicts the mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction independent of glomerular filtration rate -An interim analysis of the CHART-2 study-. European Society of Cardiology 2011 (August 27-31, 2011, Paris, France)

(29) Nochioka K, Shiba N, Miura M, Sugaya M, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H. Elevated serum TSH levels are associated with poor prognosis of Japanese patients with chronic heart failure -Interim analysis of the CHART-2 Study-. 第75回日本循環器学会学術集会(横浜)2011年8月3日

(30) 三浦正暢、柴信行、後岡広太郎、河野春香、菅谷麻由美、下川宏明. 心血管疾患患者における介護予防の必要性と現状 — CHART-2 研究における知見—. 第17回日本心

臓リハビリテーション学会学術集会（大阪）

2011年7月16日

(31) Shiba N, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Late Breaking Clinical Trials: A large-scale hospital-based cohort of patients at high risk for heart failure -Primary results of the CHART-2 Study-. 第75回日本循環器学会学術集会（横浜）2011年8月3日

(32) Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. Symposium: Evaluation of albuminuria is important in patients with chronic heart failure -An interim analysis of the CHART-2 Study-. 第75回日本循環器学会学術集会（横浜）2011年8月3日

(33) Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Symposium: Reduced glomerular filtration rate and albuminuria are significant mortality risks in patients with cardiovascular diseases. 第75回日本循環器学会学術集会（横浜）2011年8月3日

(34) 三浦正暢、柴信行、後岡広太郎、河野春香、菅谷麻由美、下川宏明. 慢性心不全患者におけるアルブミン尿の測定意義 —第二次東北慢性心不全登録研究からの報告—. 第151回日本循環器学会東北地方会（仙台）2010年12月4日.

(35) Nochioka K, Shiba N, Miura M, Hotta M, Sugaya M, Kohno H, Shimokawa H. Prevalence and characteristics of Japanese patients with valvular heart diseases -Interim analysis of CHART-2 Study-. 第14回日本心不全学会学術集会（東京）2010年10月7日

(36) Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Shimokawa H. What is the determinant for beta-blocker use in Japanese heart failure patients? 第14回日本心不全学会学術集会（東京）2010年10月7日

(37) 三浦正暢、柴信行、後岡広太郎、河野春香、下川宏明. 虚血性心不全に対するスタチン投与の現状と効果 —第二次東北慢性心不全登録研究からの報告—. 第58回日本心臓病学会学術集会（東京）2010年9月17

日

(38) 後岡広太郎、柴信行、三浦正暢、河野春香、菅谷真由美、下川宏明. 慢性心不全における最適BMI値の検討：CHART-1研究より. 第58回日本心臓病学会学術集会（東京）2010年9月17日

(39) 三浦正暢、柴信行、後岡広太郎、河野春香、下川宏明. 慢性心不全患者における利尿薬投与の現状. 第150回日本循環器学会東北地方会（盛岡）2010年6月5日

(40) 後岡広太郎、柴信行、三浦正暢、河野春香、菅谷真由美、下川宏明. 性差による冠動脈疾患発症リスクの違い —CHART-2研究中間解析より—. 第150回日本循環器学会東北地方会（盛岡）2010年6月5日

〔図書〕（計2件）

(1) 柴信行・下川宏明、羊土社、「虚血性心筋症：心不全（患者抄録で究める循環器病シリーズ3）」、2011、124-128 ページ

(2) 柴信行・下川宏明、文光堂、「心不全の実態（疫学）を知る：心不全をマスターする」、2013、12-24 ページ

〔その他〕

ホームページ等

東北心不全協議会

<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柴 信行 (SHIBA NOBUYUKI)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野・非常勤講師

研究者番号：60374998

(2) 研究分担者

辻 一郎 (TSUJI ICHIRO)

東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

研究者番号：20171994