

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591062

研究課題名(和文)多施設共同レジストリの構築による急性心不全の病態把握の試み

研究課題名(英文)Multicenter registry for acute decompensated heart failure

研究代表者

吉川 勉(Yoshikawa, Tsutomu)

慶應義塾大学・医学部・共同研究員

研究者番号：20174906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：心不全に対する治療法は多くの大規模臨床試験の成果により、ほぼ確立されてきた。しかし、これらのエビデンスは合併症を持たない比較的若年者という医療現場とはかけ離れた心不全例の知見が基盤となっている。実際の医療現場では高齢者や合併症を有する心不全例が多く、必ずしもこれらのエビデンスを適用することができないことも多い。本研究は医療現場に即した治療法を模索するため大規模レジストリーを構築し、心不全診療における問題点を抽出することを目的とした。平成23～25年度にかけて3施設で心不全症例を前向きに登録し、計1500例のデータベースを構築した。得られたデータベースを様々な角度から解析し、学会・論文発表した。

研究成果の概要(英文)：Therapeutic strategies for heart failure has been almost all established according to the accumulating evidences based upon numerous large-scale clinical trials. However, these data are based upon relatively young patients with no comorbidity that are quite different from real world heart failure patients. We cannot necessarily apply evidence-based approach to elderly patients who have multiple comorbidities. In this study, we attempted to create large-scale prospective database on real world heart failure patients to clarify clinical problems to be solved. We enrolled approximately 1500 patients with decompensated heart failure who were hospitalized to 3 major teaching hospitals from 2011 to 2013. We analyzed the database from multiple points of view and reported the results at many scientific meetings, and published couples of papers.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：急性心不全 バイオマーカー データベース 医療の質

## 1. 研究開始当初の背景

臨床現場で実際に問題となる急性心不全 (AHF) には多くの基礎疾患が複雑に関与しており、重症例では依然死亡率が高いのが現状である。そのため、その病態解明に向け多くの研究が実施されているが、重症心不全の予後改善に至る明確な治療法は未だ確立されていない。また、欧米では多くの大規模臨床研究よりエビデンスに基づく治療がなされているが、我が国ではそれと比肩するような大規模データベースが未だ存在しないため、日常診療では欧米のエビデンスを基に診断や治療方針を決定せざるを得ないのが現状である。

## 2. 研究の目的

この研究では、日本人に対し有効な治療を行うために多施設でデータベースを樹立し、背景となる因子の病態・疫学を明確にし、急性心不全治療法の現況とガイドライン遵守の程度の把握を行い、日常臨床で使用されているバイオマーカーと予後を明らかにすることを本研究の目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 入力項目の選定と作成

入力項目の選定はデータベースの質を決定する上できわめて重要である。我々は、本研究に先立ってプロトタイプとなり得るデータベースをすでに構築しており、その一部を上記に掲載する。

大項目としては 患者背景、生年月日といった基本情報はもとより、施行施設名の記載も行う。なお、患者氏名や施行施設名は個人情報と関係するために外部から判別できないように暗号化する。そして、入院時の身体所見やバイタルサイン、検査所見 治療の内容、その後のバイオマーカー値の推移、さらには 予後、合併症の有無も厳密な定義に基づき入力する。 ~ すべてをカバーするにあたり一症例について計 250 項目程度の入力が必要となる。但し、半数以上の項目は × の二択であり、他のほとんどの項目も複数項目からの選択となり、数値等の入力が必要となるのはわずか少数に過ぎない。本研究では退院後二年間の再入院率および死亡率も集積するが、このような中長期的なフォローアップに関してはまだ世界的にも様々な形で試行錯誤が行われている。我が国においては、国民の移動が国内に限定されることが多く、比較的追跡調査を行いやすい環境にあるといえる。また、心不全の遠隔成績を得ることは、その後の診療や手技の選択にあたってきわめて有用な情報になると考えられる。

(2) データベースマネージャー (DM) の選出とデータの処理

各施設それぞれ 1 名のデータマネージャー (DM) を選出し、データ収集と各項目の validation に責任を持つ。平成 23 年度中に各施設が入力を開始する。

## 4. 研究成果

### (1) 平成 23 年度

データベース入力項目の選定を行った。入院時身体所見・バイタルサイン、検査所見、治療内容、バイオマーカーなどを複数回の打ち合わせの末最終決定した。各施設で症例登録を開始し、定期的にミーティングを開催し、入力に関わる問題点を話し合い、統一化を目指した。

### (2) 平成 24 年度

症例登録は円滑に進むようになり、入院中の短期予後に関する結果も徐々に収集することが可能になった。

### (3) 平成 25 年度

慶應大学、榊原記念病院に加えて、杏林大学も本レジストリー研究に加わり、2014 年 1 月の時点で登録患者総数は 1,500 例となった。当初の目的を達成するのに十分な症例数を確保することができた。退院後の予後調査に関しても、約 1,000 名の症例について 2 年間のフォローアップが完了している。上記 3 施設以外の施設とも協同し、英国の University of Hull とデータの国際比較を行った。様々な側面からデータ解析を行い、研究成果を数多く学会発表することが可能となった。

## 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 6 件)

1) Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Konishi Y, Sakata K, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network. J Cardiol 2014;63:269-73. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.09.003.  
査読有

2) Oshima K, Kohsaka S, Koide K, Nagatomo Y, Nagai T, Endo Y, Yoshikawa T, Fukuda K: Discharge heart rate and future events among

Japanese patients with acute heart failure receiving beta-blocker therapy. *World J Cardiovasc Dis* 2013;3:159-67. doi:10.4236/wjcd.2013. 査読有

- 3) Matsumoto K, Kohsaka S, Fukuda K: The prognostic implication of high-sensitivity C-reactive protein in patients with established cardiomyopathy. *Am Heart J* 2013;165:e17. doi:10.1016/j.ahj.2013.02.001. 査読有
- 4) Okamoto H, Hori M, Matsuzaki M, Tsutsui H, Yamazaki T, Nagai R, Yoshikawa T, Fujio Y, None S, Azuma J, Izumi T, Ohashi Y, Kitabatake A: Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int J Cardiol* 2013;164:238-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.051. 査読有
- 5) Endo Y, Kohsaka S, Nagai T, Koide K, Takahashi M, Nagatomo Y, Oshima K, Miyata H, Fukuda K, Yoshikawa T: Steady-state levels of troponin and brain natriuretic peptide for prediction of long-term outcome after acute heart failure with or without stage 3 to 4 chronic kidney disease. *British Journal Med & Med Res* 2012;2:490-500. [www.sciencedomain.org](http://www.sciencedomain.org) 査読有
- 6) Takahashi M, Kohsaka S, Yoshikawa T, Takagi A, Harada K, Miyamoto T, Sakai T, Nagao K, Sato N, Takayama M: Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail* 2011;17:742-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.005. 査読有

〔学会発表〕(計 22 件)

- 1) Izumi Y, Yagawa M, Mahara K, Tomoike H, Kohsaka S, Inohara T, Goda A, Yoshikawa T: Impaired Renal Function Predicts Adverse

Clinical Outcomes in Relation to Abnormal Erythropoiesis in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 23, 2014, Tokyo

- 2) Inohara T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Sawano M, Yagawa M, Mahara K, Goda A, Yoshikawa T, Fukuda K: The Prognostic Impact of Hepatic Dysfunction Based on the MELD-XI Scoring System in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 22, 2014, Tokyo
- 3) Takei M, Kohsaka S, Inohara T, Shiraishi Y, Sawano M, Goda A, Yoshikawa T, Fukuda K: Is Plasma Volume Reduction Related to Worsening Renal Function in Heart Failure with/without Preserved Ejection Fraction? 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 22, 2014, Tokyo
- 4) Ueda I, Kohsaka S, Kawamura A, Sueyoshi K, Noma S, Suzuki M, Momiyama Y, Nakagawa S, Koyama T, Okada Y, Ishikawa S, Ohki T, Takahashi T, Nishi Y, Nakamura I<sup>2</sup>, Takagi S, Negishi K, Matsubara T, Inoue S, Fukuda K: Constructing a successful multicenter registry in Japan: overcoming the hurdles with internet technology and skilled CRCs. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 22, 2014, Tokyo
- 5) Uesugi Y, Goda A, Inohara T, Shiraishi Y, Yagawa M, Mahara M, Matsushita K, Kohsaka S, Yoshikawa T, Sato T, Yoshino H: Difference in the Impact of Left Atrium Size by Presence/Absence of LV Systolic

- Dysfunction among Acute Heart Failure Patients. 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Mar 21, 2014, Tokyo
- 6) Yagawa M, Yoshikawa T, Izumi Y, Mahara K, Kohsaka S, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Clinical outcomes of heart failure with preserved and reduced ejection fraction who are hospitalized with acute decompensated heart failure. 17<sup>th</sup> Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 30, 2013, Saitama
- 7) 吉川 勉 : 拡張型心筋症に対する免疫吸着療法 第 17 回日本心不全学会 教育講演 7 2013 年 11 月 29 日、さいたま
- 8) Ishiguro M, Goda A, Inohara T, Yagawa M, Mahara K, Kohsaka S, Yoshikawa T, Satoh T, Yoshino H: Utilization of clinical scenario in real world acutely decompensated heart failure patients. 17<sup>th</sup> Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 28, 2013, Saitama
- 9) Funabashi S, Goda A, Inohara T, Yagawa M, Mahara K, Kohsaka S, Yoshikawa T, Satoh T, Yoshino H: Characteristics of the elderly acute heart failure patient: data from multicenter AHF registry in Tokyo metropolitan area. 17<sup>th</sup> Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 28, 2013, Saitama
- 10) Izumi Y, Yoshikawa T, Yagawa M, Mahara K, Kohsaka S, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Impaired renal function predicts poor short- and long-term clinical outcomes in relation to anemia in acutely decompensated heart failure. 17<sup>th</sup> Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 28, 2013, Saitama
- 11) Yagawa M, Yoshikawa T, Izumi Y, Mahara K, Kohsaka S, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Presence of atrial fibrillation does not affect long-term prognosis in patients who are hospitalized with acute decompensated heart failure. 17<sup>th</sup> Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 28, 2013, Saitama
- 12) 吉川 勉 : 拡張型心筋症における自己免疫機序 第 17 回日本適応医学会シンポジウム 「心血管系における適応とその破綻」 2013 年 6 月 29 日、さいたま
- 13) Kohsaka S, Yoshikawa T, Fukuda K: Unique Characteristics of Acute Heart Failure Management in Japan and Its Impact on Long-term Outcome. Japanese Circulation Society Meeting 2013, Plenary Session 3 “To Improve Outcomes of Acute Heart Failure Patients: Lessons from Asian and Western Registries”, Mar 16, 2013, Yokohama
- 14) Yagawa M, Yoshikawa T, Izumi Y, Mahara K, Kohsaka S, Takayama M, Umemura J, Sumiyoshi T, Tomoike H: Significance of the Presence of Atrial Fibrillation in Patients who are Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure. Japanese Circulation Society Meeting 2013, Mar 16, 2013, Yokohama
- 15) Negi S, Kohsaka S, Koide K, Nagatomo Y, Motoda H, Kimura K, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K: Association between baseline physical findings and persistently elevated biomarker level acute heart failure. 16<sup>th</sup> Annual Scientific Session of Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 28, 2013, Saitama

Japanese Heart Failure Society Meeting, Dec 2, 2012, Sendai

- 16) Banno A, Kohsaka S, Kimura K, Koide K, Motoda H, Inohara T, Sano M, Yoshikawa T, Fukuda K: Early vs. late reverse remodeling in patients with cardiomyopathy after acute decompensation. 16<sup>th</sup> Japanese Heart Failure Society Meeting, Dec 1, 2012, Sendai
- 17) Yagawa M, Yoshikawa T, Mahara K, Kohsaka S, Tomoike H: Comparison between heart failure with preserved and reduced ejection fraction who are hospitalized with acute decompensated heart failure. 16<sup>th</sup> Japanese Heart Failure Society Meeting, Nov 30, 2012, Sendai
- 18) 吉川勉、長友祐司、馬場彰泰、岡本洋、堀正二、北畠颯：1 アドレナリン受容体に対する自己抗体の存在は 遮断薬の有効性を予測する：J-CHF 試験サブスタディより 第60回日本心臓病学会シンポジウム1「循環器疾患と交感神経系」2012年9月14日、金沢
- 19) Kohsaka S, Takatsuki S, Yoshikawa T, Fukuda K: Impact of atrial fibrillation in advanced heart failure patients admitted for acute decompensation: perspectives from single center cardiomyopathy registry. 76<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Plenary Session “Total Arrhythmic Management for Advanced Heart Failure”, Mar 17, 2012, Fukuoka
- 20) Yoshikawa T, Mahara K, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Konishi Y, Sakata K, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M: Stress cardiomyopathy in the Tokyo urban district in Japan. 76<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Symposium #22

“Update in the Diagnosis and Treatment for Secondary Cardiomyopathy”, Mar 16, 2012, Fukuoka

- 21) Yoshikawa T, Nagatomo Y, Maekawa Y, Yoshizawa A, Monkawa T, Hayashi M, Wakabayashi Y, Akaishi M, Baba A: Immunoabsorption therapy for patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy. 75<sup>th</sup> Japanese Circulation Society Meeting, Focus Session #2 “Recent Advancements in Non-pharmacologic Therapy for Heart Failure, part II. Current Status and Future Direction of Severe Heart Failure”, Aug 4, 2011, Yokohama
- 22) Kohsaka S, Sakai T, Takagi A, Harada K, Miyamoto T, Miyata H, Yoshikawa T, Nagao K, Satoh N, Takayama M: Recent Advances in the management of acutely decompensated failure: insight from Tokyo CCU network database. 75<sup>th</sup> Japanese Circulation Society Meeting, Symposium #8 “Therapeutic Approach for Acutely Decompensated Heart Failure”, Aug 4, 2011, Yokohama

〔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：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 勉 (YOSHIKAWA, Tsutomu)  
慶應義塾大学・医学部・共同研究員  
研究者番号：20174906

(2) 研究分担者

香坂俊 (KOHSAKA, Shun)  
慶應義塾大学・医学部・特任講師  
研究者番号：30528659

(3) 連携研究者

なし