

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25330032

研究課題名(和文) ネットワーク解析を用いた心不全リスク要因の探索

研究課題名(英文) Exploration of risk factors in heart failure by network analysis

研究代表者

宮田 敏 (Miyata, Satoshi)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60360343

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：2006年から登録を開始した1万名の生活習慣病・慢性心不全コホート研究(CHART-2研究)の臨床データと、震災後4年間の精神ストレスおよび運動量と介護予防に関するアンケートデータを基に、慢性心不全とその予後に及ぼす因子に関するネットワーク解析を行った。震災後のPTSDの症率、およびPTSDが各症例の予後に及ぼす影響に関する研究を行った結果、PTSDは独立した予後増悪因子であることが判明した。さらに、構造方程式モデリングによる心不全新規発症に関するネットワーク解析を行い、低栄養のみならず介護必要度も運動量も、腎機能低下やBNP上昇、心拍数上昇等を介して心不全発症のリスクとなることが示された。

研究成果の概要(英文)：Based on the clinical data from CHART-2 (Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district 2, 2006/10-2010/3) and the results of the questionnaire about mental stress, exercise and care prevention after the Great East Japan Earthquake (2011/3/11), we conducted network analysis for chronic heart failure (CHF) and its prognosis. As a result of investigating relationship between the incidence of PTSD and the prognosis of heart failure patients, we found that PTSD was an independent prognosis factor of CHF. We also studied network analysis for new appearance of heart failure by SEM (structural equation modeling), and it was shown that not only undernutrition but degrees of exercise and care prevention were risk factors of heart failure via renal dysfunction, increasing BNP (brain natriuretic peptide) and heart rate.

研究分野：医学統計学

キーワード：コホート研究 ネットワーク解析 構造方程式モデル 慢性心不全 アンケート調査

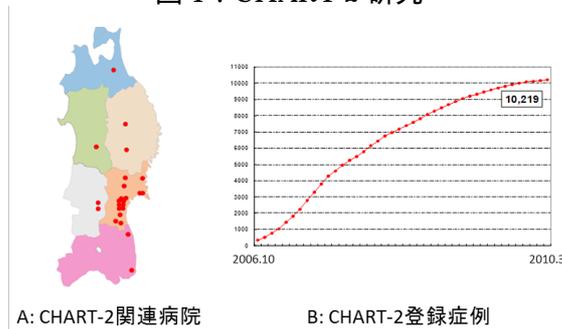
1. 研究開始当初の背景

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均一なストレスの影響を詳細に検討することが必要である。

2. 研究の目的

我々は、2006年から東北地方において東北大学を中心に24の基幹病院の協力のもと、1万名のわが国最大規模の生活習慣病・慢性心不全コホート研究(図1: CHART-2研究)を組織し追跡調査を行っていたが、平均約3年間の追跡を行った2011年3月11日、予想もしなかった東日本大震災が発生した。

図1: CHART-2研究



そのため図らずも今回の大震災は、大規模コホートにおいて均一なストレスの疾病発生に与える影響を研究する学術的に極めて貴重な機会となった。今回こうした希有の機会を活用し、震災によりもたらされる精神的ストレスが生活習慣病における病態や予後にどのような影響を及ぼすかを明らかにし、今後の震災医学の発展と、実際に被災した症例における実地医療に役立てたいと考えている。

3. 研究の方法

本研究では震災前に登録を開始したCHART-2研究の臨床データと(登録期間:2006年10月-2010年3月)震災後4年間の精神ストレス評価データおよび随時行った運動量と介護予防の必要性に関するアンケートデータを基に、慢性心不全を含む生活習慣病の病態形成とその予後に及ぼす因子の連関を解析する。追跡調査中の患者データについては、登録時から3年次までの検査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、毎年検査データの入力とCRCおよび医師による確認作業を行った。震災後の精神的ストレスのほか、介護と介護予防の必要性、および患者の運動量、運動阻害要因に関しては年1回のアンケート調査を継続中であり、毎年60%前後の回収率を達成した。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。

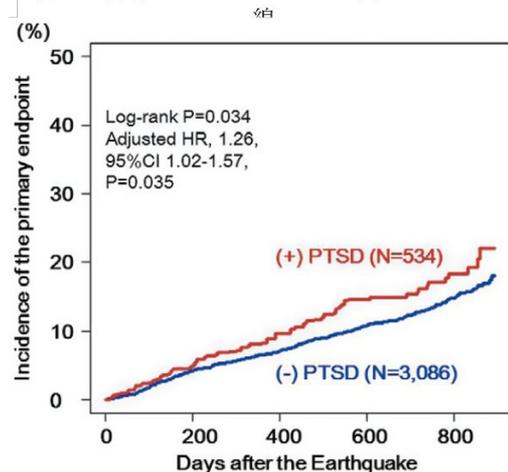
4. 研究成果

精神ストレスに関する2011~2014年のアンケート結果から、当初患者の14.7%で認められたPTSD症例は、2012年度に15.7%に上昇した後2013年度には7.4%に減少し2014年度も7.4%で前年と有意差を持たないことが明らかとなった。また、福島第一原発からの距離に反比例するように原発に近いほどPTSD症例が多いことも確認され、原発事故の精神的影響が認められた。介護と介護予防に関するアンケートは2010~2012年度に実施され、介護予防が必要とされた症例の割合は、29.5%, 33.4%, 38.5%と上昇していたことが判明した。身体活動量に関するアンケートは2011~2014年度に実施され、身体活動強度と時間から身体活動量を求めた。全ての調査年度で回答を得られた2057症例の身体活動量の分布は、2011年度:4.4(2, 8.8), 2012年度:4.3(2, 9.6), 2013年度:4.0(1.8, 8.5), 2014年度:3.9(1.5, 8)となり、経年変化とともに活動量が減少する傾向がみられた。

東日本大震災による心的ストレスと心血管疾患の関連についての検討

地震などの震災がヒトに心的ストレスを与えることは、1995年の阪神淡路大震災後の調査でも明らかにされている。2011年3月11日に発生した東日本大震災はマグニチュード9.0の巨大地震であり、沿岸部を中心として東北地方に甚大な被害をもたらした。CHART-2研究の参加施設・参加症例は、東北6県の東北地方沿岸部~内陸部に広く居住しており、多くの登録症例が被災した。そこで我々はCHART-2研究登録症例とその家族の被災の有無を調査し、被災の程度や発災後のPTSD(Post-traumatic Stress Disorder)の症率、およびPTSDが各症例の生活の質および予後に及ぼす影響に関する研究を行った(Circ J. 2015; 79: 664-7.)。複合エンドポ

図2: 複合エンドポイントに対するKM曲



イントをアウトカムとする Cox 比例ハザードモデルによる解析を行った結果、PTSD は独立した予後増悪因子であることが判明した。(表 1、図 2 参照)

表 1: Cox 比例ハザードモデルによる、心的ストレスと心血管疾患の関連に関する解析

	HR	95%CI	P value
PTSD (IES-R-J>25)	1.26	1.02-1.57	0.035
Age	1.03	1.01-1.03	<0.001
Male	1.27	1.04-1.57	0.02
Stage C/D	1.3	1.20-1.56	0.02
HF admission	1.29	1.07-1.39	0.03
EF <50%	1.48	1.32-1.76	<0.001
BMI	0.97	0.95-0.99	0.002
Systolic blood pressure	1.01	1.01-1.02	<0.001
Cancer	1.35	1.06-1.72	0.02
Atrial fibrillation	1.32	1.09-1.60	0.004
eGFR	0.99	0.98-0.99	<0.001
BNP (100 each)	1.03	1.01-1.05	0.005
RAS-I	0.77	0.65-0.94	0.007

今後大震災による PTSD 及び自身の受傷や入院・近親者の死亡・不眠・失職・経済的困窮などの精神的ストレスが心血管疾患症例の予後に及ぼす影響に関して長期的に追跡調査を行い、報告を重ねていく予定である。

心不全発症に関するネットワーク解析

近年、統計解析の中では、ネットワーク解析のための各種の手法の利用が進められている。なかでも、ベイジアンネットワークの統計的推論や、構造方程式モデリング (Structural Equation Modeling, SEM) による共分散構造の推定などは、遺伝子ネットワークのパスウェイ解析などに用いられ成果を上げつつある。図 3 に、CHART-2 研究に登録された Stage B の患者を対象とした構造方程式モデリングによる心不全新規発症に関するネットワーク解析の結果を示す応答変数には心不全入院の生存時間データを用い、MCMC (Markov Chain Monte Carlo) によるベイズ構造方程式モデリング (Bayesian SEM) の推定を行った。

図 3: 登録時データによるネットワーク解析

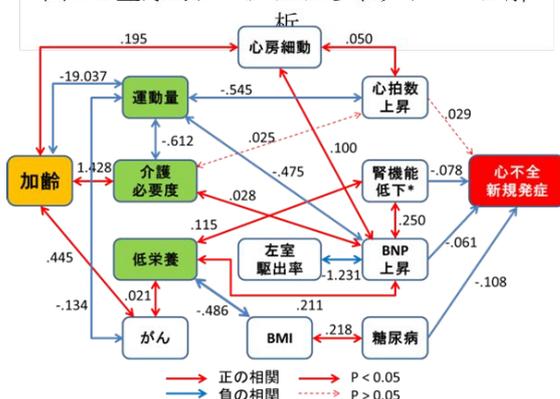
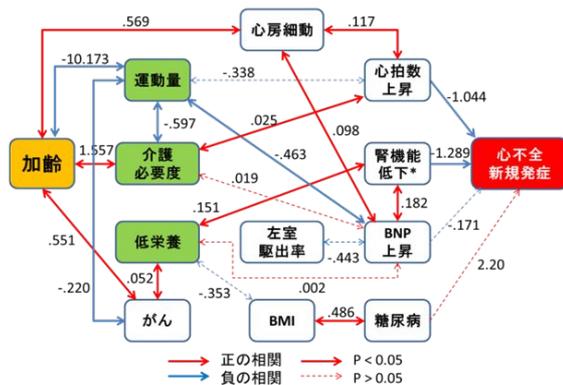


図 3 では、CHART-2 研究のデータから抽出した予後規定因子に加え、介護予防アンケートによる介護の必要度、低栄養の指標 (CONUT score)、アンケートによる運動量を変数に加えて解析している。このネットワーク解析相関図においては、低栄養のみならず介護必要度も運動量も、腎機能低下や BNP 上昇、心拍数上昇等を介して心不全発症のリスクとなることが示されている。

図 4: 経時データによるネットワーク解析



一方、図 4 では登録時だけではなく 3 年次までの確定済みの経時データをすべて用い、複数年度に亘ったアンケート調査の結果も含めた、ネットワーク解析を行った。図 4 においても図 3 とほぼ同様の結果が得られているが、特に東日本大震災を挟んだ時間経過の中で、心理ストレスと経年変化による心不全発症リスクのネットワーク解析のためには、さらに継続的なデータの蓄積と解析が必要である。

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)すべて査読あり

1. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Prognostic Impact of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study.", *Circ J.* 2016;80(1):157-67. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0783. Epub 2015 Dec 7.
2. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Temporal trends in clinical characteristics, management and

- prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan -- report from the CHART Studies.", *Circ J.* 2015;79(11):2396-407. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0514. Epub 2015 Sep 10.
3. Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 investigators., "Prognostic Impact of Anemia in Patients With Chronic Heart Failure-With Special Reference to Clinical Background: Report From the CHART-2 Study.", *Circ J.* 2015;79(9):1984-93. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0174. Epub 2015 Jun 5.
 4. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Prognostic Impact of Diabetes Mellitus in Chronic Heart Failure According to Presence of Ischemic Heart Disease - With Special Reference to Nephropathy.", *Circ J.* 2015;79(8):1764-72. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0096. Epub 2015 May 22.
 5. Sato K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.", Comprehensive Risk Stratification of Japanese Patients With Aortic Stenosis--A Proposal of a New Risk Score From the CHART-2 Study.", *Circ J.* 2015;79(7):1631-8. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0062. Epub 2015 May 1.
 6. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Improved Long-Term Prognosis of Dilated Cardiomyopathy With Implementation of Evidenced-Based Medication - Report From the CHART Studies - .", *Circ J.* 2015;79(6):1332-41. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0939. Epub 2015 Apr 2.
 7. Onose T, Nochioka K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Tsuji K, Abe R, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Predictors and prognostic impact of post-traumatic stress disorder after the great East Japan earthquake in patients with cardiovascular disease.", *Circ J.* 2015;79(3):664-7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1403. Epub 2015 Feb 13.
 8. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction.", *Circ J.* 2015;79(3):574-82. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0865. Epub 2015 Jan 8.
 9. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure.", *Circ J.* 2014;78(12):2890-8. Epub 2014 Oct 30.
 10. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J, Miyata S, Shiba N, Shimokawa H., "Prevalence, predictors and prognosis of patients with heart failure requiring nursing care.", *Circ J.* 2014;78(9):2276-83. Epub 2014 Jul 23.
 11. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study.", *Eur J Heart Fail.* 2014 Mar;16(3):309-16. doi: 10.1002/ejhf.22. Epub 2013 Dec 31.
 12. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shimokawa H., "Gender differences in clinical characteristics, treatment and long-term outcome in patients with stage C/D heart failure in Japan. Report from the CHART-2 study.", *Circ J.* 2014;78(2):428-35. Epub 2013 Dec 6.
 13. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Usefulness of combined risk stratification with heart rate and systolic blood pressure in the management of chronic heart failure. A report from the CHART-2 study.", *Circ J.* 2013;77(12):2954-62. Epub 2013 Oct 1.
 14. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J,

Miyata S, Miura M, Takada T, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H; CHART-2 Investigators., "Prognostic impact of nutritional status in asymptomatic patients with cardiac diseases: a report from the CHART-2 Study.", *Circ J.* 2013;77(9):2318-26. Epub 2013 Jun 26.

[学会発表](計17件)すべて The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai International Center, Sendai, Miyagi, Japan, 2016/3/18-20

1. (PL09:Gender-Specific Medicine in Cardiovascular Disease Up to Date)Tsuji K, Sakata Y, Miura M, Miyata S, Nochioka K, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Sato K, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H. Sex Differences in the Clinical Characteristics and Prognosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Insights from the CHART-2 Study *Circ J.* 2016, 80(Suppl. 1):I-85
2. (SY07:Unsolved Issues in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) Based on Cohort Studies and Clinical Trials) Miura M, Sakata Y, Ushigome R, Tsuji K, Sato K, Tadaki S, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Perspectives of Medical Therapies for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Lessons from the CHART Studies and the SUPPORT Trial *Circ J.* 2016, 80(Suppl. 1):I-145
3. (SY10:New Strategy for the Secondary Prevention after Acute Coronary Syndrome Based on Cohort Studies) Oikawa T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impacts of Statins after Myocardial Infarction in the CHART-2 Study A Validation Analysis of the "Fire and Forget" Theory *Circ J.* 2016, 80(Suppl. 1):I-165
4. (SY24:How Should We Design and Conduct Sensible Clinical Research in Japan?) Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. The CHART-2 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in

the Tohoku District-2) Study Working Model of Observational Study in Japan *Circ J.* 2016, 80(Suppl. 1):I-256

5. (SS07:Heart Failure Pandemic: An Emerging Agenda in the Super-aged Society) Miura M, Sakata Y, Miyata S, Ushigome R, Sato K, Tadaki S, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Shimokawa H. Current Status and Future Perspectives of Chronic Heart Failure in Japan Lessons from the CHART Studies *Circ J.* 2016, 80(Suppl. 1):I-318
6. (RT04:Management of Heart Failure Patients in the Highly Aged Society in Japan) Sakata Y, Miura M, Sato K, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Miyata S, Takahashi J, Shimokawa H. Clinical Characteristics Treatments and Prognosis of Elderly Patients with Heart Failure A Report from the CHART-2 Study *Circ J.* 2016, 80(Suppl. 1):I-424
7. (RT08:The Present Situation of Sudden Cardiac Death and the Role of ICDs in Japan)Fukuda K, Satake H, Sakata Y, Miyata S, Nakano M, Kondo M, Segawa M, Hirano M, Chiba T, Fukasawa K, Miki K, Morosawa S, Shimokawa H. Current Status of Sudden Cardiac Death with Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients with Chronic Heart Failure A Report from the CHART-2 Study *Circ J.* 2016, 80(Suppl. 1):I-444
8. (LBCT/LBCS I:Coronary Artery Disease)Oikawa T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic Impact of Statin Intensity in Patients with Ischemic Heart Failure A Report from the CHART-2 Study *Circ J.* 2016, 80(Suppl. 1):I-627
9. (FRS14:Cardiovascular Disease, Preventive Medicine)Kasahara S, Sakata Y, Miura M, Ushigome R, Sato K, Tadaki S, Onose T, Tsuji K, Yamauchi T, Abe R, Oikawa T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. The Risk Score to Predict Long-term Prognosis of Patients with Chronic Heart Failure A Report from the CHART-2 Study *Circ J.* 2016, 80(Suppl. 1):I-739
10. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S,

- Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical Backgrounds and Prognostic Impacts of New Onset Atrial Fibrillation A Report from the CHART-2 Study Circ J. 2016, 80(Suppl. 1):1-742
11. (OE38:Preventive Medicine/Epidemiology/Education)
2)Onose T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Abe R, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Temporal Changes in Post-Traumatic Stress Disorder after the Great East Japan Earthquake A Report from the CHART-2 Study Circ J. 2016, 80(Suppl. 1):1-1076
12. (OJ07:Preventive Medicine/Epidemiology/Education)Oikawa T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. LDL-independent Beneficial Prognostic Impacts of Statins in Patients with Old Myocardial Infarction A Report from the CHART-2 Study Circ J. 2016, 80(Suppl. 1):1-1256
13. (PE085:Preventive Medicine/Epidemiology/Education)
1)Abe R, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Assessment of Self-care Behavior in Patients with Chronic Heart Failure A Report from the CHART Study Circ J. 2016, 80(Suppl. 1):1-2039
14. (PE099:Heart Failure, Prognosis)Kasahara S, Sakata Y, Miura M, Ushigome R, Sato K, Tadaki S, Onose T, Tsuji K, Yamauchi T, Abe R, Oikawa T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. B-Type Natriuretic Peptide Predicts Long-term Prognosis of Patients with Chronic Heart Failure A Report from the CHART-2 Study Circ J. 2016, 80(Suppl. 1):1-2122
15. (PJ029:Heart Failure, Prognosis)Tsuji K, Sakata Y, Miura M, Miyata S, Nochioka K, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Kasahara S, Takahashi J, Shimokawa H. Different Clinical Characteristics between HFpEF and HFrEF A Report from the CHART-2 Study Circ J. 2016, 80(Suppl. 1):1-2492

16. (PJ044:Heart Failure, Treatment 1)Sugimura K, Miura M, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Prognostic Effect of Diuretics for Japanese Patients with Chronic Heart Failure A Report from the CHART-2 Study Circ J. 2016, 80(Suppl. 1):1-2588
17. (PJ066:Heart Failure, Pathophysiology)Sato K, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Elderly Patients with Heart Failure A Report from the CHART-2 Study Circ J.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 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 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〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

宮田 敏 (MIYATA, Satoshi)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60360343

(2)研究分担者

坂田 泰彦 (SAKATA, Yasuhiko)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：90379206

(3)連携研究者

()
研究者番号：