

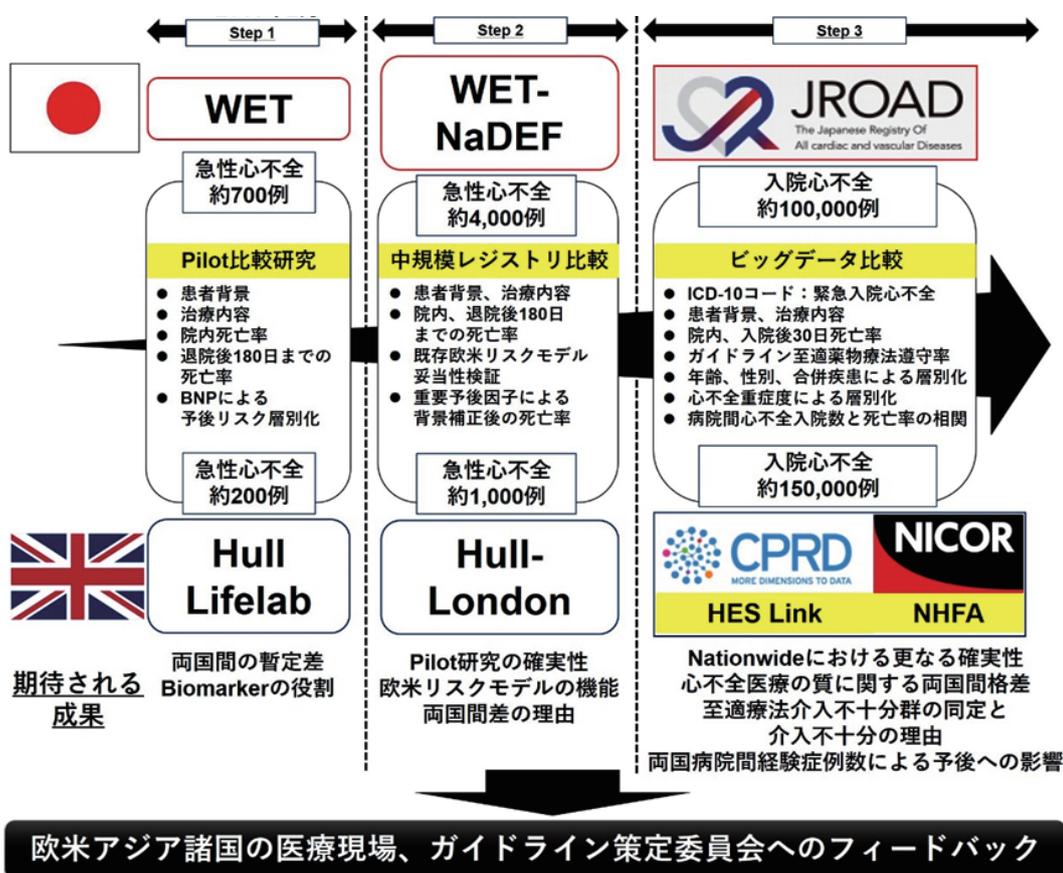
心不全診療の質改善を目的とした日英比較研究： 疾患レジストリからビッグデータまで

北海道大学病院 循環器内科
助教 永井 利幸

はじめに

入院心不全症例の治療目標は短期的な生命危機回避と同時に、心不全進行ステージに応じたガイドラインベースの治療を適切に行うことにある。今日、世界各国で汎用されている心不全ガイドラインは主に欧米人を対象とした臨床研究を基準に作成され、本邦含めたアジア諸国でも使用されている。ところが、人種、ヘルスケアシステムや年齢分布など様々な点で欧米と大きく異なる本邦心不全症例の特徴、ガイドライン遵守率、そして欧米エビデンスの本邦心不全症例における妥当性さえも、不明な点が非常に多い。既報論文同士の間接比較は散見されるものの、論文毎の研究時期や解析方法が大きく異なるため、同一研究チームによる直接データ比較が必要である。

図1 研究概要：心不全データベースの日英比較研究



今回、我々は日英間入院心不全症例の患者背景（重症度、合併疾患含む）、ガイドラインベース治療実施状況、予後、心不全バイオマーカーの予後予測能、欧米で定められた予後予測モデルの妥当性と病院間経験症例数と予後の相違、そして、それら相違が生じる理由を明確にし、心不全診療の質に関する日英間格差を明らかにした上で、心不全診療の質不十分の症例群を抽出し、その理由を明らかにすることで、介入方法の検討、最終的には医療現場へのフィードバックにつなげるべくデータベース規模別に以下の3ステップで日英間心不全データベースの比較を行っている（図1）。

結 果

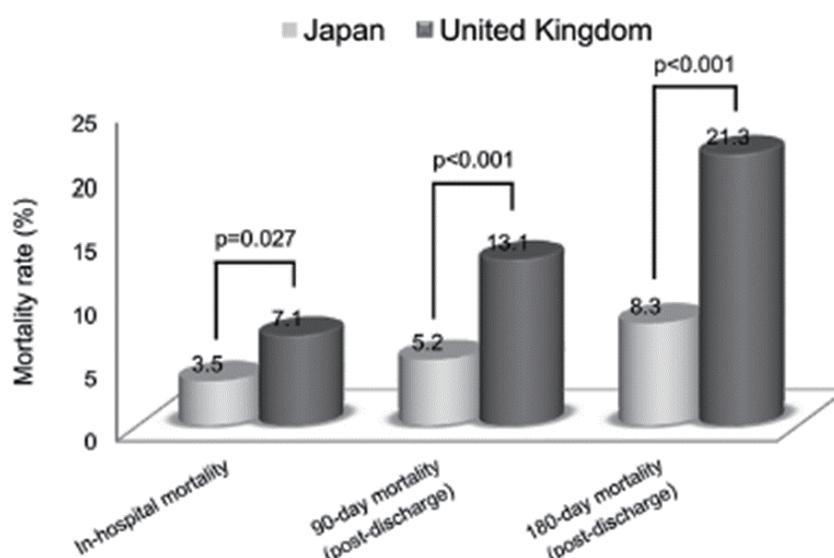
① 小規模かつ比較的詳細な入院心不全レジストリを用いたPilot比較研究 (STEP 1)

本邦：WET (WEst Tokyo) acute heart failure レジストリ：慶應義塾大学など東京都内4施設から構成される急性心不全の疾患レジストリ (738例)

英国：Hull Lifelab心不全データベース：Hull大学関連2施設から構成される心不全データベース。本研究では約4,000例の心不全症例のうち、急性心不全入院例のみを解析対象とする (197症例)

まずは両国で患者背景、予後の比較を行った。英国心不全症例は虚血性心疾患、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患など併存疾患の罹患率が日本人と比較しても有意に高く、心不全の重症度も高い。180日までの死亡率も本邦と比較して約2～3倍であることが明らかとなった(図2)。

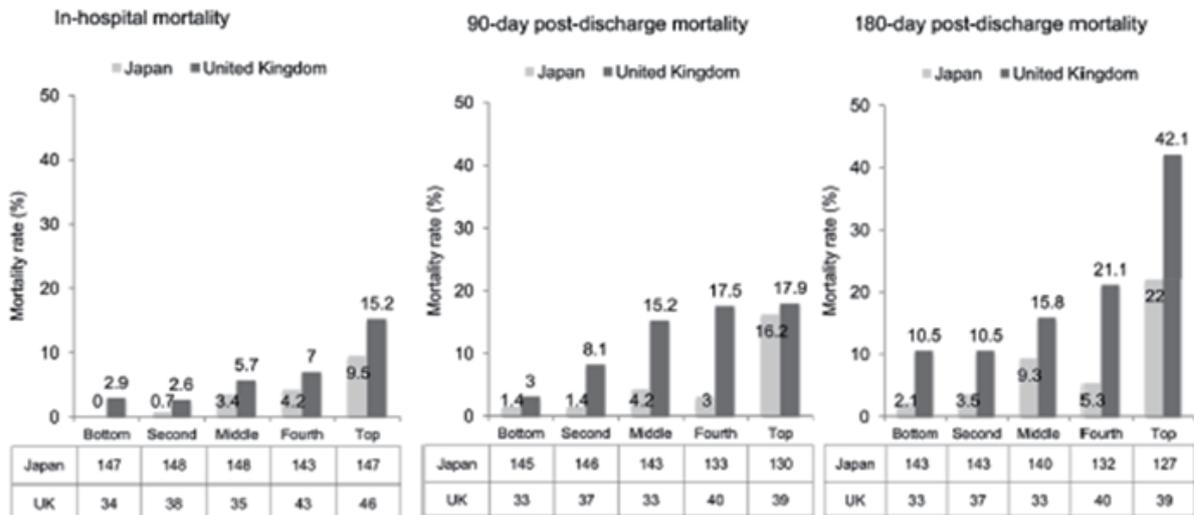
図2 日英入院心不全患者の死亡率 (文献1)



これらレジストリから保存血を用いて心不全の代表的予後予測バイオマーカーであるN末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-pro BNP) を測定した。NT-pro BNPで両国心不

全症例を5分位に層別化した結果、両国心不全症例においてNT-pro BNPは同様の予後予測能を持つことが明らかとなった(図3)。

図3 日英入院心不全患者におけるNT-pro BNP5分位別の死亡率 (文献1)



② 中規模入院心不全レジストリを用いた日英間比較研究 (STEP 2)

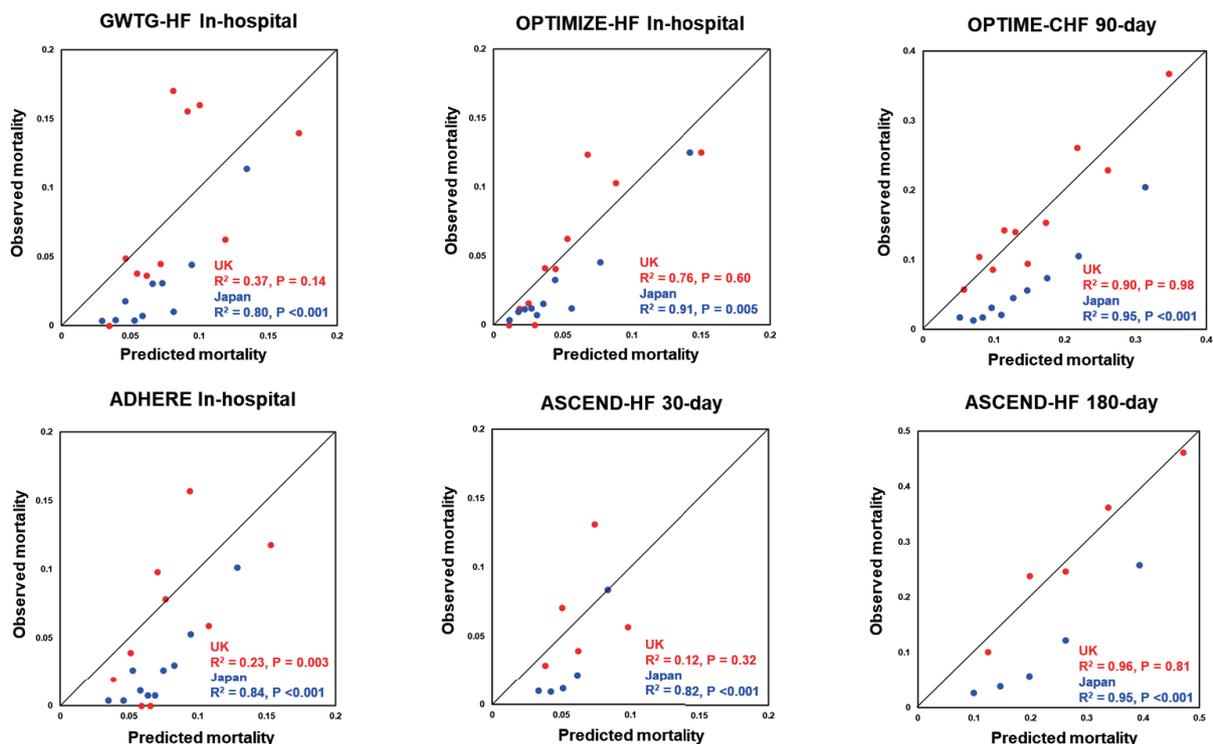
本邦：WET-NaDEF(National cerebral and cardiovascular center acute DEcompensated heart Failure)：STEP1のWETレジストリと本邦循環器ナショナルセンターである国立循環器病研究センターの急性心不全疾患レジストリの合同プロジェクト(3,781症例)

英国：Hull-London：Hull大学とKing’s Collge London関連病院3施設から構成される急性心不全レジストリ合同プロジェクト(894症例)

上記、日英間レジストリを一つのデータベースとして統合し、STEP1で得られた入院心不全患者背景、内服内容、短期予後の日英間差を検討した結果、同様の結果が得られた。本ステップでは更に解析を追加し、現在までに報告されている入院心不全の予後予測因子に関する系統レビューを行い、予測力の高い因子を優先して死亡をアウトカムとしたinverse probability of treatment weighting (IPTW)による背景因子の調整を行ったところ、英国心不全症例は日本人と比較して有意に死亡率が高いことが明らかとなった⁽²⁾。

次に、米国急性心不全コホートで作成され、妥当性が検証済みの5つの予後予測モデルの妥当性(米国で有用性が示されている予後予測モデルは英国コホートと比較して本邦の急性心不全症例においても機能するのか)を検証したところ、本邦心不全症例では英国症例と比較して予測モデルの当てはまりが悪く、死亡率を有意に過大評価することが明らかとなった(図4)。

図4 米国の予後予測モデルの日英心不全症例に対する妥当性 (文献3)



③ Nationwideビッグデータを用いた日英間比較研究 (STEP 3)

本邦：JROAD-DPC (Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases - Diagnostic Procedure Combination) 日本循環器学会循環器疾患診療実態調査：全国循環器学会認定施設に心血管病の診断で入院となった全症例のデータ、入院心不全約10万例、院内死亡がメインアウトカム

英国：大規模Adminデータベースは以下を複合的に用いる (いずれも固有番号：NHS numberで直接Link可能)

I. HES(Hospital Episodes Statistics): ICD-10コードによる入退院情報データベース。再入院イベントも同定可能。

II. CPRD (Clinical Practice Research Datalink) : 総合診療医 (GP) データベース (入院直前、退院直後の治療内容、検査データ、既往歴などにアクセス可能) : 総数約1,400万例

III. ONS (Office for National Statistics) : 死亡情報

研究開始当初から、日英共に上記データを入手 (データ使用許可と費用支払い済み) し、日英双国間で症例抽出、解析方法を統一して解析を行っているところである。さらに、本プロジェクトで日英2国間比較を行っている途中で米国、台湾のNational data (米国：National Readmission Database : NRD、台湾：National Health Insurance Research Database -NHIRD) も海外共同研究者の追加により解析可能となり、本研究の解析対象をアジア欧米4か国間に拡大している。幸運なことに、米国データの米国外持ち出し許可申請

が承認されたため、米国データを基準とした2国間データセット統合が可能になったため、患者背景によるアウトカム（死亡・再入院など）補正が可能となり、より信頼性の高い国際間比較が実現しつつある。現在4か国研究者から構成される同一研究チームで解析方法を統一して進めており、主に①患者背景、併存疾患有病率の比較、②院内死亡率の比較（背景因子による調整前、調整後）、③退院後30日再入院率の比較（全理由・心不全）、④入院中のHealthcare resource utilizationの相違比較（冠動脈造影、右心カテーテルなど心血管検査、心血管手術など治療の施行数）、⑤年齢による層別化、などを行う予定である。

解析結果の一部は平成31年度の日本循環器学会のシンポジウムで発表する予定である。

考 察

今回、我々が行った検討では、①英国心不全症例は日本人症例と比較して院内死亡、退院後短期予後が心不全の重要予後因子で補正後も有意に高いこと、②人種やヘルスケアシステムが異なっても、心不全のバイオマーカーであるNT-pro BNPが同等に予後予測に使用できること、③そして、米国データから作成された予後予測モデルでは日本人症例の死亡率を過大評価してしまうことが明らかとなった。

これらの結果から、人種や医療システムの異なる多国間で普遍的な予後予測モデルを作成・適用することが困難であることが示唆され、同様の人種・食生活・医療システムを持つ集団毎に予後予測モデルを作成する必要性があると考えられる。

代替案として、我々の最近の検討では、慢性心不全の予測モデルであるシアトル心不全モデルを本邦症例においてRecalibrationを行うことで、本邦心不全症例の十分な予後予測に足りうる予測能改善が得られることや⁽⁴⁾、同じく慢性心不全予測モデルであるMAGGIC心不全モデルにBNPデータを追加することで、本邦心不全症例における予後予測能が改善したことを明らかにしている⁽⁵⁾。したがって、このような調整が国際間の格差を少なくすることに寄与する可能性がある。今回の検討でもNT-pro BNPが日英心不全症例間でいずれも同様に予後予測に使用できることも矛盾の無い結果であると考えられる。

国家医療ビッグデータの国際比較は心不全診断の確実性や予後に関わる背景因子（バイタルサイン、腎機能、ナトリウム値など）データの欠損など、データ収集項目に限界はあるものの、莫大なサンプルサイズを有し、より標準化・一般化された国際間比較が可能になる。現在、日英間研究からアジア欧米間研究に拡大している本研究から、アジア欧米間の真の心不全診療実態の解明と、今まで着目されていない国際間相違が明らかになると考えられる。

要 約

日英間で小規模～中規模入院心不全疾患レジストリから国家規模の入院心不全ビッグデータを同時、同一定義、同一解析法、かつ同一研究チームで比較し、英国心不全症例は日本人

症例と比較して院内死亡、退院後短期予後が心不全の重要予後因子で補正後も有意に高いこと、人種やヘルスケアシステムが異なっても、心不全のバイオマーカーであるNT-pro BNPが同等に予後予測に使用できること、そして、米国データから作成された予後予測モデルでは日本人症例の死亡率を過大評価してしまうことが明らかとなった。現在、国家医療ビッグデータの国際比較は日英間研究からアジア欧米間4か国研究に拡大して解析中であり、アジア欧米間の真の心不全診療実態の解明と、今まで着目されていない国際間相違が明らかになると考えられる。

文 献

1. Shiraishi Y, **Nagai T**, Kohsaka S, et al. Outcome of hospitalised heart failure in Japan and the United Kingdom stratified by plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Clin Res Cardiol* 2018 May 21. doi: 10.1007/s00392-018-1283-6. [Epub ahead of print]
2. **Nagai T**, Sundaram V, Shoaib A, et al. Mortality after admission for heart failure in the UK compared with Japan. *Open Heart* 2018; e000811. doi:10.1136/openhrt-2018-000811 [Epub ahead of print]
3. **Nagai T**, Sundaram V, Shoaib A, et al. Validation of U.S. Mortality Prediction Models for Hospitalised Heart Failure in The United Kingdom and Japan. *Eur J Heart Fail* 2018, May 30. doi: 10.1002/ejhf.1210. [Epub ahead of print] .
4. Shiraishi Y, Kohsaka S, **Nagai T**, et al. Validation and Recalibration of Seattle Heart Failure Model in Japanese Acute Heart Failure Patients. *J Card Fail*. 2018 Aug 10. pii: S1071-9164 (18) 30868-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.07.463. [Epub ahead of print]
5. Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, **Nagai T**, et al. Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides. *ESC Heart Fail*. 2018 Mar 9. doi: 10.1002/ehf2.12278. [Epub ahead of print]