

レジストリに学ぶわが国の心不全の臨床

井出, 友美
九州大学大学院医学研究院循環器病病態治療講座

加来, 秀隆
九州大学大学院医学研究院循環器内科学

松島, 将士
九州大学大学院医学研究院循環器内科学

筒井, 裕之
九州大学大学院医学研究院循環器内科学

<https://doi.org/10.15017/2197536>

出版情報：福岡醫學雑誌. 109 (3), pp.45-56, 2018-09-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

レジストリに学ぶわが国の心不全の臨床

¹⁾九州大学大学院医学研究院 循環器病病態治療講座

²⁾九州大学大学院医学研究院 循環器内科学

井手 友美¹⁾, 加来 秀隆²⁾, 松島 将士²⁾, 筒井 裕之²⁾

はじめに

人口の高齢化, 高血圧や糖尿病など生活習慣病の増加, 急性冠症候群に対する急性期治療の普及および治療成績の向上などにより心血管病の終末病態である心不全の患者数が増加している. 特に, 慢性心不全の増悪により再入院を反復する高齢患者が増加しており, 医療上ばかりでなく社会的にも大きな問題としてとらえられている.

心不全の発症や進展には, 基礎心疾患, 併存症などに加え, 生活環境要因, 社会的要因が複雑に影響している. レジストリを活用した観察研究の結果は, 効果的な治療管理指針を構築する際の基礎資料として重要である. 近年, 米国や欧州ではレジストリを活用した研究が数多く報告されているが, 欧米のデータを人種, 年齢構成, 医療制度の異なるわが国の患者にそのまま当てはめることができないのは言うまでもなく, わが国独自のレジストリ研究が必要である. 本稿では, 心不全レジストリからみえてくるわが国の心不全の臨床について概説する.

1. 欧米における心不全レジストリ

欧米での大規模登録観察研究としては OPTIMIZE-HF (the Organization Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized patients with Heart Failure), ADHERE (the Acute Decompensated Heart Failure national Registry) database, EuroHeart Failure Survey II がある (表1)^{1)~3)}. これらにおいて心不全患者は高齢者, 高血圧・糖尿病, 左室駆出率 (Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF) が保たれた心不全 (Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFpEF) が多数を占めることが指摘されている. さらに OPTIMIZE-HF や ADHERE では, 臨床試験で有効性が確認された治療薬の Real world での効果, 性差や COPD などの影響についても報告されている^{4)~7)}.

2. わが国における心不全レジストリ

1) 福岡における心不全レジストリ

わが国の心不全レジストリの草分けは, 我々が1997年に福岡市内5医療機関で実施した登録観察研究である. 本研究では, 1年間に入院した慢性心不全患者230例を対象として, 患者背景, 臨床的特徴 (基礎心疾患, 重症度, 薬物療法など) を調査し2.4年間追跡した. その結果, 患者の平均年齢は69歳であり, 基礎心疾患は, 虚血性, 高血圧, 弁膜症, 心筋症などであること, LVEFが40%以下と低下した心不全 (Heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) が43%を占めるのに対し50%以上のHFpEFが35%であること, 心不全の増悪による再入院率が極めて高いことなどがあきらかとなった^{8)~10)}. この研究の対象施設は5施設と限定されており, 患者数も230例と大規模ではなかったが, 得られた知見はわが国の心不全患者の臨床像を反映したものであり, さらにLVEFによる比較データは, その後の海外にお

表1 心不全患者を対象としたレジストリに基づく大規模観察研究

研究名	日本				欧米		
	JCARE-CARD	CHART-1	CHART-2 (Stage C/D)	ATTEND	OPTIMIZE-HF	ADHERE	EHFS II
登録期間	2004-2005	2000-2005	2006-2010	2007-2011	2003-2004	2001-2004	2004-2005
登録症例数	2,675	1,078	4,735	4,733	48,612	105,388	3,580
平均年齢 (平均±標準偏差)	71.0 ± 13.4	68.7 ± 13.4	68.9 ± 12.3	73.0 ± 13.8	73.1 ± 14.2	72.4 ± 14.0	69.9 ± 12.5
男性 (%)	60	65	68	58	48	48	61
BMI (kg/m ² , 平均±標準偏差)	22.3 ± 4.1	23.0 ± 3.7	23.8 ± 3.9	-	-	-	26.8
基礎心疾患							
虚血性	32	26	47	31	46	-	-
高血圧性	25	18	10	18	23	-	-
弁膜症	28	24	24	19	-	-	-
合併症							
高血圧	53	47	74	69	71	73	63
糖尿病	30	20	23	34	42	44	33
心房細動	35*	42	31	40*	31	31	39*
CKD	71	50	47	-	20 †	30 †	17 †
左室駆出率 (%, 平均±標準偏差)	42.2 ± 17.6	50.9 ± 16.0	56.9 ± 15.5	-	39.0 ± 17.6		38 ± 15
薬物治療							
ACE 阻害薬	37	57	45	31	53	41	71
ARB	44	13	32	46	12	12	10
β 遮断薬	49	28	49	67	64	48	61
ループ利尿薬	79	76	51	81	-	70	90

*心房粗動も含む, †腎不全

る心不全の大規模メタ解析に採用される質高いレベルであった¹¹⁾。その後、わが国でも大規模な多施設登録観察研究が報告されるようになり、その代表的な研究としてはJCARE (Japanese Cardiac Registry of Heart Failure) 研究, ATTEND レジストリ, CHART 研究がある (表1)。

2) JCARE-CARD 研究

我々が取り組んできたJCARE-CARD (Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology) 研究は、慢性心不全の増悪により日本循環器学会認定研修施設に入院した患者2,675例を対象に、臨床像と予後に関するデータを収集した前向き登録観察研究である¹²⁾。JCARE-CARD 研究では除外規定を設けず、慢性心不全の診断で入院治療を行った患者を対象に患者背景、基礎疾患、合併疾患、心電図・心臓超音波、血液検査、退院時処方を含む治療内容を登録し、退院後平均2.2年経過観察し、死亡および心不全による再入院を含む長期予後を調査した。

平均年齢はJCARE-CARD 研究が71歳と患者の多くは高齢であった。基礎心疾患は、いずれにおいても虚血性心疾患が最も多くを占め、次いで弁膜症、高血圧性心疾患が占めた。合併症の有病率は、研究により数値にばらつきがあるものの、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD)、心房細

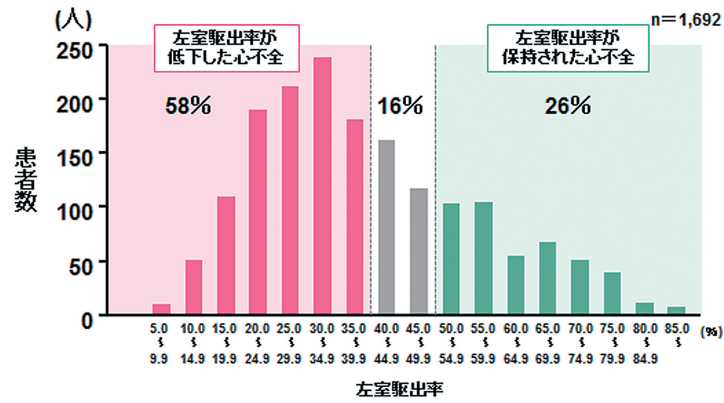


図1 慢性心不全患者における左室駆出率の分布 (文献13より改変引用)

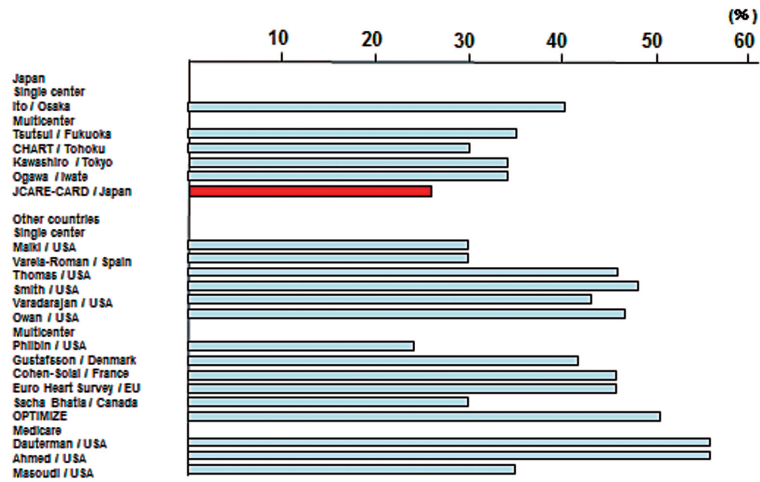


図2 慢性心不全患者における HFpEF の割合

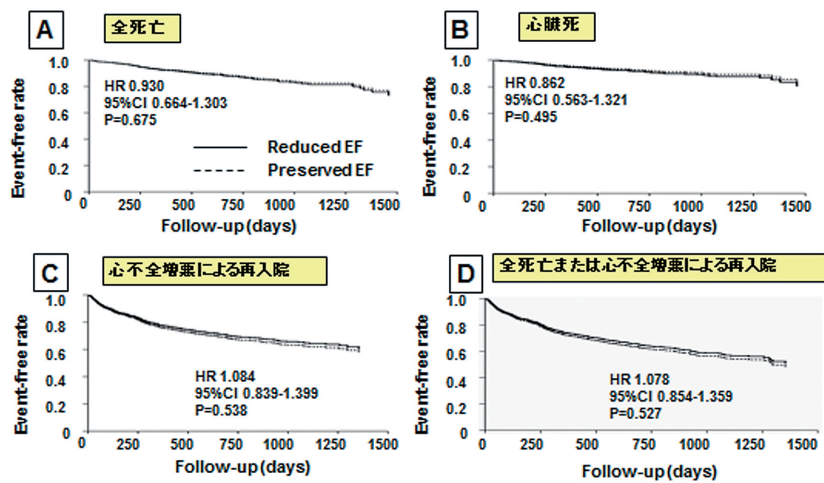


図3 HFpEF と HFrEF の長期予後の比較 (文献13より改変引用)

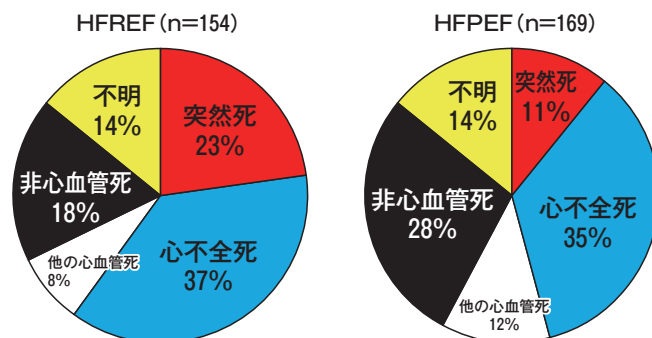


図4 HFREFとHFPEFの死亡様式の比較（文献14より改変引用）

動が高率に認められた。多くの患者は、複数の合併症を有しており、これらの結果は、心不全患者の治療、管理においては基礎心疾患の治療とともに併存症の治療・管理が重要であることを示している。

HFPEFが26%を占めHFREFは58%であった（図1）¹³⁾。HFPEFの心不全全体に占める割合は、30～50%と報告されており、おおむね合致した（図2）。HFPEF患者は高齢で女性、高血圧と心房細動が多く、原因疾患として虚血性心疾患の割合が少なかった。HFPEFの死亡率や再入院率はHFREFと同等であったが（図3）、HFPEFとHFREFの死亡様式（mode of death）を詳細に解析すると、ともに死亡の60～70%は心血管死であるものの、HFPEFはHFREFに比し突然死が少なく、一方で非心血管死が多かった（図4）¹⁴⁾。

3) ATTEND レジストリ

ATTEND レジストリでは心不全の診断により入院した4,842名の患者が登録され、高血圧を69%、糖尿病を34%の患者が有し、これらの患者の30～40%が心不全による入院の既往を有していた¹⁵⁾。

4) CHART 研究

CHART 研究は登録時期が異なるCHART-1とCHART-2を比較することにより、日本における心不全の臨床像の経年的変化を明らかにした¹⁶⁾¹⁷⁾。その変化として、1) 虚血性心疾患を基礎とする患者、2) 高血圧、糖尿病を合併する患者、3) HFPEF、4) 入院歴のある患者の増加を挙げている。虚血性心疾患を基礎とする患者の増加の理由について、80歳以上の発症率の増加とともに、急性期治療成績の向上により院内死亡率が低下していることが背景にあると推察される。HFPEFの増加には高齢化や高血圧の増加が影響していると考えられる。

5) JCARE-GENERAL 研究

JCARE-GENERAL 研究は地域住民のなかで外来治療を受けている慢性心不全患者を対象とした大規模登録観察研究である¹⁸⁾。本研究は、2003年10月から、全国の11の地域において、内科、循環器科を標榜する施設のうち研究への協力が可能な施設において、1ヶ月間に心不全と診断され外来治療を受けている患者を前向きに登録した。登録時に1) 年齢および性別、2) 基礎疾患、3) 心房細動、4) 心不全既往、5) 投薬内容を調査した。さらに1年後、1) 死亡（全死亡と心血管死）、2) 心不全増悪による再入院などの予後を調査した。全国11地域の396名の医師の協力を得て、2,685例の患者登録がなされ、98%の症例で予後調査が完了した。外来通院中の慢性心不全患者の特徴として、高齢、女性の割合が高く、基礎心疾患に虚血、高血圧を有する割合が高いなどが挙げられた。1年全死亡が6.3%、心不全増悪による再入院は9%であった。さらに、予後を病院と開業医の外来患者とで比較した結果、全死亡、心臓死ともに両者に差を認めなかったが、心不全増悪による再入院率は病院の外来患者で有意に高かった。

3. レジストリを活用した心不全の予後規定因子の同定

レジストリはわが国の実臨床における患者の実態を明らかにできるばかりでなく、登録観察研究により

表2 JCARE-CARD 研究によって得られた Real world エビデンス

研究目的	研究対象	研究結果	文献
試験デザイン		試験デザイン論文	12
患者データ	駆出率が保持された心不全 (HFpEF)	HFrEF に比し高齢, 女性, 高血圧, 心房細動が多い. 院内死亡や退院後死亡, 再入院は HFrEF と同等 (図 1, 2, 3)	13
	死亡様式	HFpEF は HFrEF に比し突然死は少ないが, 非心臓死が多い (図 4)	14
	拡張相肥大型心筋症	拡張型心筋症に比し心房細動, 心室性不整脈が多く, 高死亡率, 突然死も多い傾向	30
	急性期	急性期における臨床病態や検査所見は欧米と大きな相違はないが, わが国はカルペリチドとアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用が多く, 在院日数が長い	31
予後の規定因子	慢性腎臓病 (CKD)	全死亡, 心不全による再入院の独立した危険因子 (図 5)	19
	貧血	全死亡, 心臓死, 心不全による再入院の独立した危険因子	20
	高尿酸血症	血清尿酸値 7.4mg/dL 以上は予後の独立した危険因子	21
	心房細動	合併は 35%. 予後と関連せず	22
	低体重	BMI が低下するほど全死亡と心臓死が増加	23
	性差	男女比は 6:4. 女性は, 高齢, 高血圧, 貧血が多いが, 予後に男女差はなし	24
	高齢	80 歳以上の高齢者は予後不良で, eGFR, BMI, 男性, 心室不整脈, 利尿薬投与が規定因子	25
	低 Na 血症	低 Na 血症は院内死亡と長期予後の悪化因子	32
	週末入院	週末入院と平日入院で院内死亡率と入院期間に差なし	33
	薬物治療の有効性	ACE 阻害薬と ARB	HFrEF における退院時 ACE 阻害薬と ARB 投与の長期予後は有意差なし
β 遮断薬		HFrEF における退院時 β 遮断薬 (カルベジロール 90%) 投与は長期生存と関連	27
スピロラクトン		HFrEF における退院時スピロラクトン投与は長期生存と関連	28
ループ利尿薬		HFrEF における退院時ループ利尿薬投与は長期生存の悪化と関連	29

死亡や再入院を含む予後データも収集することにより背景因子のなかから予後規定因子を同定することが可能である。JCARE-CARD 研究で解析した予後規定因子には以下が含まれる (表 2)。

1) 慢性腎臓病

慢性心不全では CKD を高率に認め, 長期予後に影響を及ぼすことは報告されている。JCARE-CARD 研究では約 70% の患者が eGFR60ml/min/1.73m² 未満または透析例であった。さらに, eGFR の低下は, 全死亡および心不全による再入院の独立した危険因子であった (図 5)¹⁹⁾。

2) 貧血

慢性心不全では貧血も高率に認められ, 予後を悪化させることが知られている。JCARE-CARD 研究では約 60% に WHO の定義に基づく貧血 (ヘモグロビン値男性 13g/dL 未満, 女性 12g/dL 未満) を認めた。さらにヘモグロビン値が低いほど, 全死亡, 心臓死, 心不全による再入院が多かった²⁰⁾。

3) 高尿酸血症

慢性心不全では CKD とともに高率に高尿酸血症を合併する。JCARE-CARD 研究では 56% が尿酸値 7mg/dL 以上であり, 血清尿酸値 7.4mg/dL 以上は独立した予後の悪化因子であった²¹⁾。

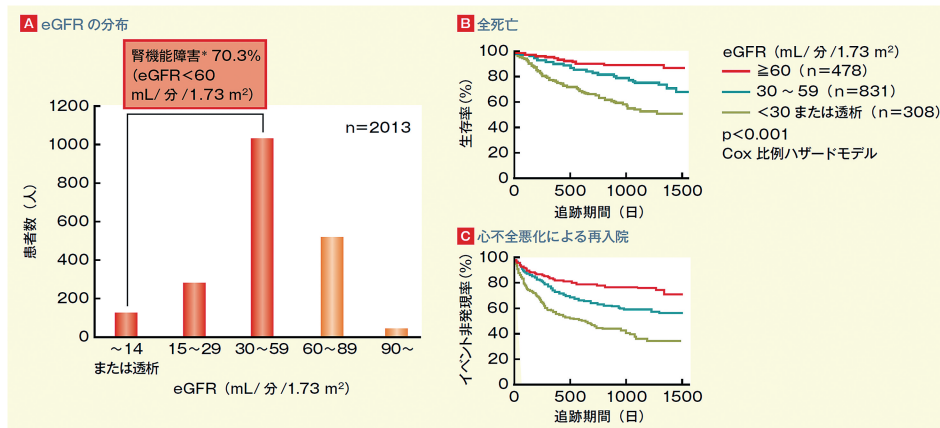


図5 慢性心不全患者の eGFR 別の予後 (文献 19 より改変引用)

4) 心房細動

心房細動は慢性心不全で高頻度に認められるが、予後との関連性は報告により一致しない。JCARE-CARD 研究では 35% に心房細動が認められたが、心房細動の有無で予後に差を認めず、レートコントロールの重要性が示唆された²²⁾。

5) 低体重

肥満は心血管疾患のリスクファクターであり、死亡率を上昇させることが知られている。一方で、慢性心不全では Body Mass Index (BMI) が高い方がむしろ予後が良好であり、いわゆる“Obesity paradox”として知られている。しかしながら、日本人は欧米人に比較して BMI が低値であり、実際 JCARE-CARD 研究の平均 BMI は 22 kg/m² であったが、欧米における研究と同様に BMI が低下するほど全死亡と心臓死が増加した²³⁾。

6) 性差

心不全の予後は女性のほうが良好であるとの報告と男女差はないという報告があり、一定していない。JCARE-CARD 研究では男女比は 6:4 で、女性は、高齢、高血圧、貧血が多かったが、予後には男女差を認めなかった²⁴⁾。

7) 高齢

心不全の予後は年齢とともに悪化するが、高齢者は合併症も多く、年齢自体が予後の規定因子であるかどうかは議論がある。JCARE-CARD 研究では平均年齢は 71 歳で、80 歳以上の高齢者が 29% を占めたが、80 歳以上の高齢は予後の独立した悪化因子であった²⁵⁾。

4. レジストリを活用した心不全に対する薬物治療の有効性の検証

レジストリを活用した登録観察研究では、治療因子と予後との関連を解析し、治療薬の有用性を実臨床の患者で検証することが可能である。JCARE-CARD 研究で解析した薬物治療には以下が含まれる (表 2)。

1) ACE 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (Angiotensin II Receptor Blocker ; ARB)

数多くの大規模臨床試験によって ACE 阻害薬や ARB は HFrEF の死亡や再入院を減少させる事があきらかにされている。さらに、ELITEII 試験によって、ACE 阻害薬と ARB の効果には差がないことも報告されている。しかしながら、日常臨床で遭遇する HFrEF 患者で ACE 阻害薬と ARB の予後に対する効果の比較は報告されていない。JCARE-CARD 研究では、退院時 ACE 阻害薬服用例 (49%) と ARB 服用例 (51%) を比較すると、全死亡と再入院率に有意差を認めなかった²⁶⁾。さらに、年齢、性別、基礎疾患、LVEF、高血圧、糖尿病、β 遮断薬服用の有無によるサブグループでも両者に差を認めなかった。

2) β 遮断薬

β 遮断薬も、HFrEF の生命予後を改善するが、米国における観察研究 OPTIMIZE-HF 試験で β 遮断薬投与は退院後の予後と関連することが報告されている。JCARE-CARD 研究では HFrEF の約 70% に β 遮断薬（約 90% がカルベジロール）が投与されており、投与例は非投与例に比し慢性期の全死亡が 39%、心臓死が 48% 低く、わが国でも β 遮断薬投与と予後とが関連することが実際の患者で確認された²⁷⁾。

3) 利尿薬

RALES 試験および EMPHASIS-HF 試験によってミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が心不全患者の死亡率を低下させることが報告され、ガイドラインでも推奨されている。JCARE-CARD 研究では HFrEF の 46% に退院時にスピロラクトンが投与されており、投与例は非投与例に比し全死亡が 38%、心臓死が 48% 低値であった²⁸⁾。したがって、実臨床の患者においても、スピロラクトンは慢性心不全の生命予後を改善すると考えられた。一方で、退院時ループ利尿薬投与は、心不全の重症度を含む背景因子の違いを補正しても、心臓死（補正ハザード比 2.3）と再入院（補正ハザード比 1.4）が多く、予後不良と関連した²⁹⁾。

5. レジストリを活用した観察研究の Pitfall

1) 患者や施設の利用バイアス

JCARE-CARD 研究はわが国の Real world における慢性心不全の実態を明らかにしようとしたもので、対象となる患者は選択基準を設定せずに登録している。しかしながら、心不全の増悪にて入院治療を必要とした患者に限定されており、入院治療を必要としない外来患者は含まれていない。一方で、このような患者を対象とすることによって比較的重症度の近い患者集団を選択でき、多施設登録研究における施設間での患者選択バイアスを小さくできるという利点がある。さらに、慢性心不全の増悪を対象とすることによって、海外におけるレジストリである ADHERE、OPTIMIZE、Euro Heart などのデータとの対比が可能となる。JCARE-CARD 研究施設は日本循環器学会専門研修施設に限定されており、心不全患者の入院治療を行っているすべての施設を対象としたものではなく、わが国における実態をすべて反映しているとはいえない。一方で、これらの施設でのデータの信頼性は高いと思われる。

2) データの妥当性の検証

JCARE-CARD 研究では、連続した患者を登録したが、患者の選択や登録データ内容は、研究参加医師の判断により、その妥当性の検証は行われていない。しかしながら、試験参加医師は循環器内科医であり、研究プロトコルは中央および地方での会議、さらにメールを通じて周知徹底を図っており、解析に必要なデータの質は保証されていると思われる。

3) 治療効果の解析における補正の限界

治療の有効性に関する研究は、レジストリーデータを用いたものであり、ランダム化比較試験と異なり、投与群と非投与群の患者背景には違いが存在する。このような背景因子の違いを、統計学的手法を用いて補正したが、測定されていない因子や未知の因子が予後に関与する可能性を完全には除外することはできない。さらに、治療薬の退院時投与の有無が、その後長期にわたる経過観察中もそのまま継続されているかどうかは不明であり、治療の変更や追加などの影響も考慮されていない。

6. わが国における心不全 National Data 構築に向けて

わが国には心不全診療の実態や適切性の評価を可能にする全国レベルでのいわゆる National Data としての心不全レジストリが存在しない。そこで現在我々は、患者・施設・地域レベルの横断的かつ縦断的な分析を可能とする全国的データベース構築である JROADHF（The Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure）研究に取り組んでいる。本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）の資金を受け、日本循環器学会・日本心不全学会と連携し全国から地域ごとにランダムに抽出した施設で全例登録を行い、全体として 10,000 例以上の心不全患者データベースの構築を目指すものである（図 6）。さらに本



図6 JROADHF 研究における登録対象患者および患者登録施設の抽出

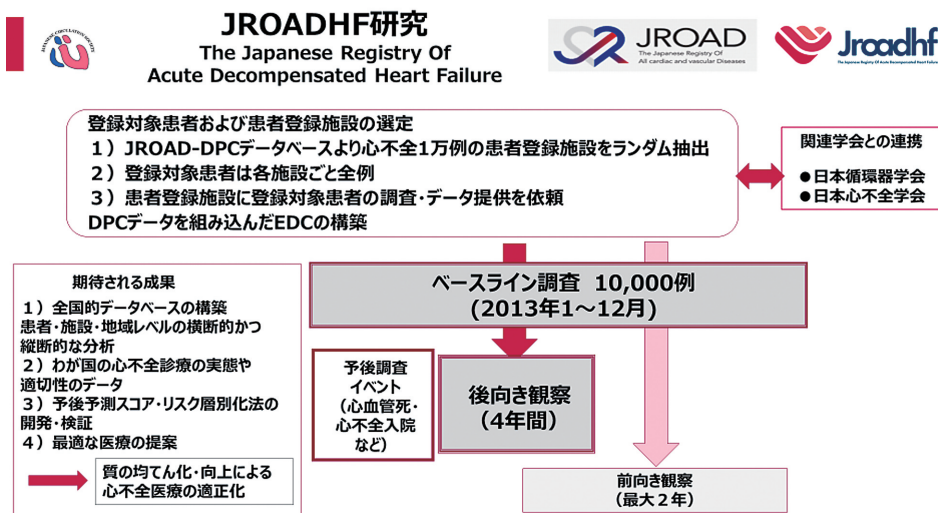


図7 JROADHF 研究の方法と期待される成果

データベースはDPCデータと診療データの両方を組み込んだレジストリという特徴を有している。具体的には2013年1年間に各調査対象施設に心不全治療のために入院した患者を対象に後向き登録し、2017年末までの予後調査を実施するものである(図7)。これらのレジストリを活用して、わが国における心不全診療の実態の解明や予後予測スコア・リスク層別化法の開発・検証にとどまらず、最適な医療の提案によりわが国における心不全医療の質の均てん化・向上により医療の適正化に資することが期待される。

おわりに

レジストリを活用した研究は、わが国の実臨床における患者の実態を明らかにできるばかりでなく、予後の規定因子や治療の有効性を明らかにし、より効果的・効率的治療法の確立に貢献することができる。今後とも、わが国における心不全レジストリを活用して心不全診療の経年的変化や国際比較なども含め、継続的に取り組んでいく必要があり、そのための体制整備も求められる。さらに、診療録データのみならずレセプトやDPCデータなども含めたレジストリのデータベースプラットフォームが構築され、アカデミアばかりでなく医薬品の開発・評価や医療政策の立案・医療費の適正配分など幅広く活用されることを期待したい。

参 考 文 献

- 1) Gheorghiu M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Stough WG, Yancy CW, Young JB and Fonarow GC ; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators : Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 296 : 2217-2226, 2006.
- 2) Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP ; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators : Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States : Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 149 : 209-216, 2005.
- 3) Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L ; EuroHeart Survey Investigators ; Heart Failure Association, European Society of Cardiology : EuroHeart Failure Survey II (EHFS II) : a survey on hospitalized acute heart failure patients : description of population. *Eur Heart J* 27 : 2725-2736, 2006.
- 4) Mentz RJ, Wojdyla D, Fiuzat M, Chiswell K, Fonarow GC and O'Connor CM : Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol* 111 : 582-587, 2013.
- 5) Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M ; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators : An obesity paradox in acute heart failure : analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 153 : 74-81, 2007.
- 6) Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiu M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB ; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators : Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure : findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 52 : 190-199, 2008.
- 7) Galvao M, Kalman J, DeMarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK and Moskowitz RM : Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure. *J Cardiac Fail* 12 : 100-107, 2006.
- 8) Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, Kasagi F, Takeshita A : Clinical characteristics and prognosis of consecutively hospitalized patients with congestive heart failure : A study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 64 : 953-959, 2000.
- 9) Tsutsui H, Tsuchihashi M and Takeshita A : Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol* 88 : 530-533, 2001.
- 10) Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, Kasagi F, Setoguchi S, Mohri M, Kubota T and Takeshita A : Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 142 : e7, 2001.
- 11) Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) : The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction : an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 33 : 1750-1757, 2012.
- 12) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A ; JCARE-CARD Investigators : Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. Rationale and Design of Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 70 : 1617-1623, 2006.
- 13) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, Kato N, Takeshita A, Tsutsui H ; JCARE-CARD Investigators : Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 73 (10) : 1893-1900, 2009.
- 14) Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Satoshi Yamada S, Yokoshiki H, Tsutsui H, for the JCARE-CARD Investigators : Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction. *Circ J* 2012 ; 76 : 1662-1669.
- 15) Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, Asai K, Murai K, Munakata R, Aokage T, Sakata Y, Mizuno K, Takano T ; TEND Investigators : Clinical features and outcomes in hospitalized heart failure in Japan (From the ATTEND Registry). *Circ J* 77 : 944-951, 2013.

- 16) Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, Koseki Y, Sakuma M, Kagaya Y, Shirato K ; CHART Investigators : Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district : Third year follow-up. *Circ J* 68 : 427-434, 2004.
- 17) Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H ; CHART-2 Investigators : Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan—first report from the CHART-2 study-. *Circ J*. 75 : 823-833, 2011.
- 18) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A ; JCARE-GENERAL Investigators. Characteristics and outcomes if patients with heart failure in general practices and hospitals : Japanese Cardiac registry of Heart Failure in General Practice (JCARE-GENERAL). *Circ J* 71 : 449-454, 2007.
- 19) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokota T, Ide T, Takeshita A, Tsutsui H ; JCARE-CARD Investigators : Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 73 : 1442-1447, 2009.
- 20) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokota T, Takeshita A, Yokoshiki H, Tsutsui H ; JCARE-CARD Investigators : Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 73 : 1901-1908, 2009.
- 21) Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Kinugawa S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H ; JCARE-CARD Investigators : Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 151 : 143-147, 2011.
- 22) Hamaguchi S, Yokoshiki H, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Yokota T, Takeshita A, Tsutsui H ; Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology Investigators : Effects of atrial fibrillation on long-term outcomes in patients hospitalized for heart failure in Japan : a report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 73 : 2084-2090, 2009.
- 23) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Yokota T, Goto K, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H ; JCARE-CARD Investigators : Body mass index is an independent predictor of long-term outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. *Circ J* 74 : 2605-2611, 2010.
- 24) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto K, Goto D, Furumoto T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A and Tsutsui H : Sex differences with respect to clinical characteristics, treatment, and long-term outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 150 : 338-339, 2011.
- 25) Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H ; JCARE-CARD Investigators : Predictors of long-term adverse outcomes in elderly patients over 80 years hospitalized with heart failure. *Circ J* 75 : 2403-2410, 2011.
- 26) Tsuchihashi-Makaya M, Furumoto T, Kinugawa S, Hamaguchi S, Goto K, Goto D, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H ; JCARE-CARD Investigators : Discharge use of angiotensin receptor blockers provides comparable effects with angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcomes in patients hospitalized for heart failure. *Hypertens Res* 33 : 197-202, 2010.
- 27) Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokoshiki H, Hamaguchi S, Yokota T, Goto D, Goto K, Takeshita A, Tsutsui H ; JCARE-CARD Investigators : Beta-blocker use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival. *Circ J* 74 : 1364-1371, 2010.
- 28) Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A and Tsutsui H : Spironolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 160 : 1156-1162, 2010.
- 29) Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Yamada S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H ; The JCARE-CARD Investigators : Loop diuretic use at discharge is associated with adverse outcomes in hospitalized patients with heart failure. *Circ J* 76 : 1920-1927, 2012.
- 30) Goto D, Kinugawa S, Hamaguchi S, Sakakibara M, Tsuchihashi-Makaya M, Yokota T, Yamada S, Yokoshiki H, Tsutsui H ; For the JCARE-CARD Investigators. Clinical characteristics and outcomes of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy : Report from the registry data in Japan. *J Cardiol*. 61 : 65-70, 2013.
- 31) Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Yamada S, Yokoshiki H and Tsutsui H : Characteristics, management, and outcomes for patients during hospitalization due to worsening heart failure—A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *J Cardiol*. 2013 Aug ; 62(2) : 95-101.

- 32) Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Matsushima S, Sakakibara M, Ishimori N, Goto D and Tsutsui H : Hyponatremia is an independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure. J Cardiol. 63 : 182-188, 2014.
- 33) Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D and Tsutsui H : Weekend versus weekday hospital admission and outcomes during hospitalization for patients due to worsening heart failure : a report from Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Heart Vessels. 29 : 328-335, 2014.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

Clinical Lessons Learned From Heart Failure Registries in Japan

Tomomi IDE¹⁾, Hidetaka KAKU²⁾, Shouji MATSUSHIMA²⁾, Hiroyuki TSUTSUI²⁾

¹⁾*Department of Experimental and Clinical Cardiovascular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University*

²⁾*Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University*

Abstract

Heart failure is caused by various cardiovascular diseases including ischemic heart disease, hypertension, cardiomyopathy, valvular heart disease, and congenital heart disease. The number of heart failure patients is increasing according to aging population, the increase of life-style related diseases such as hypertension and diabetes mellitus, and the improvement of acute management for acute coronary syndrome. Particularly the number of aged patients, who require hospitalization due to worsening heart failure, are increasing, which is now regarded as the major society as well as medical issues.

The onset and progression of heart failure are complexly influenced not only by its causes and comorbidities but also the social factors. The observational study utilizing registry is essential to establish the effective management guidelines. Studies utilizing registry have been reported from the United States and Europe, which, however, cannot be applied to Japanese patients, whose race, age, and healthcare system are different from western patients. Therefore, the study based on our own registry is definitely needed.

The study utilizing registry could contribute to establish more effective and efficient management by elucidating not only the patients' characteristics in real world clinical practice, but also by identifying the predictors for prognosis and assessing the efficacy of treatment. It is also needed to investigate the long-term changes and international comparison of heart failure. It is now expected for us to organize the registry data system for heart failure and build the database platform of registry which includes medical records and DPC data. This database platform shall be utilized widely for the academic research, the development and evaluation of drugs and devices, and the planning of medical policies and proper allocation of medical expenses.

Key words : Heart failure, Registry, Japan, Real world, Prognosis