

課題名

心不全患者における再発予防治療・疾患管理の実態に関する調査研究

研究代表者所属: 国立病院機構本部

研究代表者名: 金沢 奈津子

Version 1.0 2020年5月28日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者(実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等)に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

改訂履歴

Version 0.1 2020年4月10日 査読 初回提出

Version 0.2 2020年5月22日 中央倫理審査委員会審査後 修正

Version 1.0 2020年5月28日 中央倫理審査委員会 承認

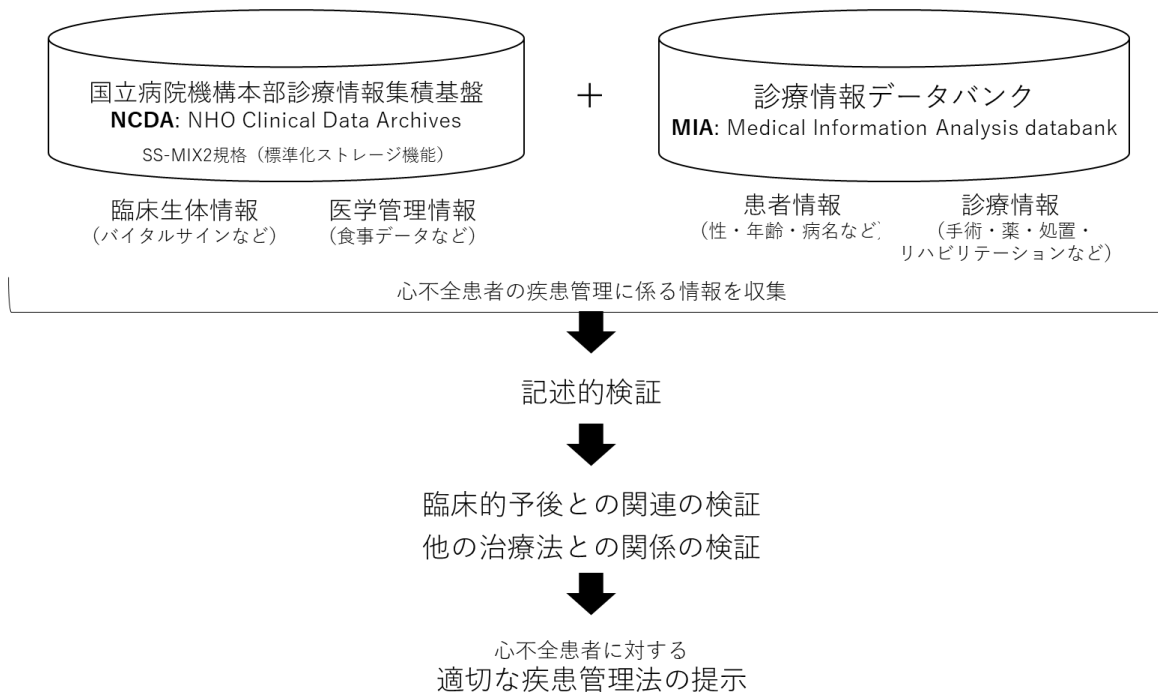
目次

1. 概要	5
2. スケジュール	6
3. 緒言	7
3.1. 目的	7
3.2. 背景	7
3.2.1. 対象に関する背景	7
3.2.2. 先行研究	7
3.3. 本研究の意義	8
4. 評価項目	8
5. 研究デザイン	8
5.1. デザイン概要	8
5.2. 目標登録症例数	9
5.3. 研究期間	9
5.4. デザインの科学的根拠	9
6. 対象	9
6.1. 選択基準	9
6.2. 除外基準	9
7. 中止基準	9
7.1. 試験の中止	9
7.2. 追跡不能	9
8. 評価	10
9. 統計	10
9.1. 症例数設計	10
9.2. 解析対象集団	10
9.3. 統計解析	10
9.4. 解析時期	11
10. 試験管理	11
10.1. 規制要件と倫理	11
10.2. 資金および利益相反	11
10.3. 説明と同意	11
10.4. 研究対象者データの保護	12

10.5. 公表に関する取決め	12
10.6. 試験データの提供	12
10.7. データの品質保証	12
10.7.1. データ管理	12
10.7.2. モニタリング	12
10.7.3. 監査	13
10.7.4. 記録の保存	13
10.8. 試験の早期中止	13
10.9. 研究対象者に対する補償	13
10.9.1. 健康被害に対する補償	13
10.9.2. 研究対象者の負担	13
10.9.3. 相談窓口	13
10.10. ゲノム研究	13
10.11. 実施体制	13
10.11.1. 研究代表者	13
10.11.2. 研究運営委員会	14
10.11.3. プロトコル作成委員会	14
10.11.4. 研究事務局	14
10.11.5. 統計解析	14
10.11.6. データセンター	14
10.11.7. 中央検査機関	14
10.11.8. 中央判定機関	14
10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者	14
10.11.10. 個人情報管理者	15
11. 文献	15
12. 付録	15
12.1. 略語・用語	15
12.2. 標準治療・ガイドライン	15
13. 別添	15

1. 概要

1.1. シェーマ



1.2. 目的

本研究の目的は、心不全患者における疾患管理プログラムとしての心臓リハビリテーションの実施について現況を記述し、再入院などの臨床的予後との関連、および薬物治療などその他疾患管理との関係を検証し、適切な疾患管理法を提示する事である。

1.3. 評価項目

目的	評価項目
主要 ● 心不全患者における再発予防治療・疾患管理の現況の記述	<ul style="list-style-type: none"> ● 利尿薬・血管拡張薬・漢方薬・その他薬剤の種類・処方パターン・処方割合 ● 入院中の心臓リハビリテーション(入院心リハ)の開始日 ● 入院心リハの合計実施単位数・回数 ● 入院心リハ実施割合 ● 退院後の外来における心臓リハビリテーション(外来心リハ)の合計実施単位数・回数・期間 ● 外来心リハの実施割合 ● 入院中の栄養指導の実施割合 ● 入院中の緩和ケアの実施実態

副次的	<ul style="list-style-type: none"> ● 薬物処方パターンと臨床的予後の関連 ● 入院心リハと臨床的予後の関連 ● 入院中の栄養指導と臨床的予後の関連 ● 薬物療法・入院心リハ・栄養指導の相互作用 ● 外来心リハと臨床的予後の関連 ● 緩和ケアと臨床的予後の関連 	<ul style="list-style-type: none"> ● 在院日数 ● 退院時ADL ● 在宅復帰率 ● 再入院率(30日および1年) ● 死亡率(30日および1年) ● 治療関連費用
-----	---	--

1.4. 対象

主な選択基準: 国立病院機構に所属しNCDAを運用する医療機関に2016年4月～2020年3月の間に心不全として入院した患者。

主な除外基準: 20歳未満の患者

1.5. 目標症例数

30,000例

1.6. 研究期間

総研究期間: 国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会(以下「中央倫理審査委員会」とする。)承認後から2023年3月31日まで

1.7. 研究デザイン

観察研究

1.8. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構本部 金沢 奈津子

住所: 東京都目黒区東が丘 2-5-21

TEL: 03-5712-5133(内線206)

2. スケジュール

手順	承認後～ 2020. 5	2020. 5～ 2020. 7	2020. 8～ 2020. 9	2020. 10～ 2021. 3	2021. 4～
情報公開	○				
データセット作成		○			
データクリーニング			○		
解析				○	
結果のまとめ等					○

3. 緒言

3.1. 目的

本研究の目的は、心不全患者における疾患管理プログラムとしての心臓リハビリテーションの実施について現況を記述し、再入院などの臨床的予後との関連、および薬物治療などその他疾患管理との関係を検証し、適切な疾患管理法を提示する事である。

3.2. 背景

3.2.1. 対象に関する背景

近年、我が国では心不全患者数が年々増加しており、人口の著しい高齢化の影響を受け今後さらに増加することが予想されている。

心不全は、基礎疾患に対する治療に加え、食事や運動などの生活習慣の管理により、発症・進行・再発の予防が可能とされているが、依然としてその再入院率は高く、疾患管理の徹底が重要である。

心不全患者の疾患管理は、薬物治療や運動療法、栄養食事管理、患者教育・指導、心理的サポートなど多くの要素から構成される。最近改訂されたガイドラインでは、包括的心臓リハビリテーションが有用な疾患管理プログラムの一つであるとして強く推奨されているが、海外では心リハの実施率の低さが指摘されている。一方、我が国における遵守状況は不明である。また、日本で行われる心臓リハビリテーションは、諸外国で一般的に実施される外来プログラムとは違い、入院早期から実施されるが、こうした早期からの介入の効果についてはまだ十分に明らかにされていない。加えて、新しい機序の利尿薬や漢方製剤などの薬物治療が注目されているが、薬物治療やその他の疾患管理アプローチと心臓リハビリテーションの相互作用についても検証されていない。

3.2.2. 先行研究

我が国では、急性心不全患者の1年予後は約20%、心不全再入院を含めると約40%の患者が退院後1年以内に何らかのイベントを経験している¹⁾。

心不全患者に対する心臓リハビリテーションの効果について、臨床試験33編のメタアナリシスの結果、再入院率およびQOLの改善を認め、長期的な死亡率を低下させる可能性が報告された²⁾。こうした複数の報告に基づき、ガイドラインで心臓リハビリテーションの実施はエビデンスレベル、推奨レベル、共に最高のレベルで記載されている³⁾。

心リハ不参加にする要因の検証では、喫煙、BMI \geq 30kg/m²、糖尿病、および認知症などとの関連が示されており、環境因子としては心臓リハビリテーションを提供する施設の有無や保険収載の有無が強く影響するとされている⁴⁾。ヨーロッパにおける170以上の医療機関を対象とした調査では、心不

全診療を行うが心リハを提供していない施設が全体の約40%を占め、提供している施設においても約半数の患者に心リハを処方していない実態が報告されている⁵⁾。

3.3. 本研究の意義

心臓リハビリテーションを中心に、心不全患者の疾患管理の実態を明らかにし、その特徴を記述することにより、疾患管理の徹底を促進する方策の検討に貢献する。また、心臓リハビリテーション早期介入と臨床的予後との関連、および薬物治療などとの相互作用を明らかにすることにより、適切な疾患管理に関する知見を得ることが期待できる。

4. 評価項目

目的	評価項目
主要 ● 心不全患者における再発予防治療・疾患管理の現況の記述	● 利尿薬・血管拡張薬・漢方薬・その他薬剤の種類・処方パターン・処方割合 ● 入院中の心臓リハビリテーション(入院心リハ)の開始日 ● 入院心リハの合計実施単位数・回数 ● 入院心リハ実施割合 ● 退院後の外来における心臓リハビリテーション(外来心リハ)の合計実施単位数・回数・期間 ● 外来心リハの実施割合 ● 入院中の栄養指導の実施割合 ● 入院中の緩和ケアの実施実態
副次的 ● 薬物処方パターンと臨床的予後の関連 ● 入院心リハと臨床的予後の関連 ● 入院中の栄養指導と臨床的予後の関連 ● 薬物療法・入院心リハ・栄養指導の相互作用 ● 外来心リハと臨床的予後の関連 ● 緩和ケアと臨床的予後の関連	● 在院日数 ● 退院時ADL ● 在宅復帰率 ● 再入院率(30日および1年) ● 死亡率(30日および1年) ● 治療関連費用

5. 研究デザイン

5.1. デザイン概要

観察研究

5.2. 目標登録症例数

30,000症例

5.3. 研究期間

総研究機関: 中央倫理審査委員会承認後から2023年3月31日まで

5.4. デザインの科学的根拠

我が国において心臓リハビリテーションを提供する施設、実施する患者が限られているため、施設ベースで症例を収集するのは困難である。国立病院機構の既存のデータベースを活用することにより、大規模な症例集積が可能となる。また、通常のレジストリでは取得し得ない日々のバイタルサインや薬剤使用状況などのデータを取得するためNCDAデータを用いる必要がある。

6. 対象

6.1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

- (1) 国立病院機構に所属するDPC対象病院および準備病院 (NCDAを運用する約50病院を含む) に2016年4月～2020年3月の間入院した患者
- (2) DPCデータ様式1またはレセプトの病名に別表1に挙げるICD10コードがある患者

6.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

- (1) 入院時の年齢が20歳未満の患者
- (2) 来院時心肺停止患者
- (3) 妊娠中の患者

7. 中止基準

7.1. 試験の中止

該当なし

7.2. 追跡不能

該当なし

8. 評価

8.1. 有効性の評価

下記項目をデータベースより抽出する。

(1) MIAから抽出する情報:

DPCデータ:様式1(患者基本情報)、入院EFファイル(処置の実施、薬剤処方、リハビリテーション、栄養食事指導)、外来EFファイル(外来受診日、リハビリテーション)、Hファイル(看護必要度)など

(2) NCDAから抽出する情報:

入院中の検査値データ、バイタルサイン、薬剤使用歴、食事データなど

(3) 国立病院機構が所有する情報:

病床数、職員数(医師、看護師、理学療法士)など

8.2安全性の評価

本研究は観察研究であり、介入はしないため、通常の診療内で通常に起こりうる有害事象の記載となり、安全性評価について実施は予定していない。

9. 統計

9.1. 症例数設計

症例数設計は行わないが、これまでのデータベース使用経験から、当該データベースに心不全患者7,000~8,000人/年が存在すると仮定し、4年間で2.8-3.2万症例となる。そこから約3万症例を目標と設定した。

9.2. 解析対象集団

主要評価項目の解析対象集団、副次評価項目の解析対象集団は登録症例全例とする。

9.3. 統計解析

連続変数は平均と標準偏差もしくは中央値と4分位値で表現する。カテゴリカル変数は数と%で表現する。それぞれの変数分布により、連続変数はT検定、Mann-Whitney U検定を、カテゴリカル変数は χ^2 検定を行う。

記述分析に関しては、数値・グラフ・トレンドをオリジナルスコアと、年齢・重症度など複数カテゴリーに(サブグループ)分けて記述する。

欠測データに関しては多重代入法などを行う。患者の重症度を揃えるために、傾向スコア法などを使用する。傾向スコアの算出はロジスティック回帰モデルを使用し、効果の指標は各アウトカムに最もふさわしい指標を使用し、95%信頼区間を算出する。検定を用いる場合の有意水準は両側5%とする。施設間のばらつきが影響することが考えられるので、施設間のばらつきも考慮したモデルも適宜使用する。

9.4. 解析時期

該当なし

10. 試験管理

10.1. 規制要件と倫理

本試験では研究計画書および以下のものに従って実施する:

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報の保護に関する法律
- ・独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、中央倫理審査委員会での承認後、各実施医療機関の院長の許可を必要とする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

- ・年に1回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、中央倫理審査委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。
- ・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて試験を遂行する。

10.2. 資金および利益相反

本研究は、令和2年度科学研究費補助金(研究種目名:若手研究、課題名:診療情報データベースを用いた心臓リハビリテーションの多面的な有効性検証、研究代表者:金沢奈津子)により実施される。本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

10.3. 説明と同意

本研究は既存試料・情報を用いて実施し、人体から取得された試料は用いない。研究対象者等からインフォームド・コンセントは受けないが、倫理指針「第12の1(2)イ(ウ)」に則り、利用目的を含む本研究についてのお知らせ、問い合わせ窓口、および研究計画書を国立病院機構のホームページ「診療情報分析部における研究について(https://nho.hosp.go.jp/research/cnt1-0_000040.html)」

に掲載することで研究対象者等に公開し、研究が実施されることについて研究対象者が拒否できる機会を保障する。

10.4. 研究対象者データの保護

研究の実施並びに種々のデータの収集及び取り扱いにおいては、国立病院機構診療情報データベース利活用規程に従うとともに、患者情報の機密保持に充分留意する。

本研究で用いるデータは、研究対象医療機関に2016年4月～2020年3月の間に入院した心不全患者のデータであり、個人情報等を取り扱う。倫理指針「第 15 の2 (1)」及び国立病院機構診療情報データベース利活用規程に則り、保有する個人情報等について、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、下記の措置を講じる。

MIAおよびNCDAデータは研究対象医療機関で収集され、本部情報システム統括部データベース企画課に提出されている。本部情報システム統括部データベース企画課の管理下においてデータが保管されるサーバーを国立病院機構本部2階のセキュリティルームに設置し、セキュリティルーム内でシステム開発専門職が抽出・集計されたデータに対して匿名化を行い、解析用IDを生成する。研究者は本部内の分析室において、解析用IDを用いて研究を行う。対応表はセキュリティー室内に保管する。

保有する個人情報に関する事項の公表等については、倫理指針「第12 の1 (2) イ」、「第 16 の1 (1)」及び国立病院機構診療情報データベース利活用規程第6 条第 3 項に則り、個人情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を研究対象者等に公開する。

10.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは国立病院機構に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究代表者施設(研究代表者)の事前承諾が必要である。

10.6. 試験データの提供

該当なし

10.7. データの品質保証

10.7.1. データ管理

該当なし

10.7.2. モニタリング

該当なし

10.7.3. 監査

該当なし

10.7.4. 記録の保存

収集された情報等は研究代表者施設にて、研究終了後5年間以上保管する。記録を破棄する場合には機密保持に充分留意する。

10.8. 試験の早期中止

該当なし

10.9. 研究対象者に対する補償

10.9.1. 健康被害に対する補償

該当なし

10.9.2. 研究対象者の負担

該当なし

10.9.3. 相談窓口

該当なし

10.10. ゲノム研究

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とならない。

10.11. 実施体制

10.11.1. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部

研究員 金沢 奈津子

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL: 03-5712-5133 FAX:03-5712-5134 Email:kanazawa.natsuko.dn@mail.hosp.go.jp

業務:研究全体を統括する。

共同研究者

国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部

部長 伏見 清秀

副部長 堀口 裕正

非常勤研究員 山名 隼人

東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学

教授 康永 秀生

東京大学大学院医学系研究科ヘルスサービスリサーチ講座

特任准教授 城 大祐

特任助教 山名 隼人

10.11.2. 研究運営委員会

該当なし

10.11.3. プロトコル作成委員会

該当なし

10.11.4. 研究事務局

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部

〒東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL:03-5712-5133 FAX:03-5712-5134

業務:本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

10.11.5. 統計解析

研究代表者

業務:本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

10.11.6. データセンター

該当なし

10.11.7. 中央検査機関

該当なし

10.11.8. 中央判定機関

該当なし

10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者

該当なし

10.11.10. 個人情報管理者

堀口 裕正

業務:本研究に係る情報の管理を担当する。

11. 文献

- 1) Kajimoto K, Sato N, Sakata Y, et al: Relationship between systolic blood pressure and preserved or reduced ejection fraction at admission in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. Int J Cardiol 2013;168:4790-4795
- 2) Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. Open Heart 2015;2:e000163-e000163.
- 3) 筒井裕之ほか. 日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン「急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)」。 http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf (アクセス日2020年1月24日)
- 4) Weingarten MN, Salz KA, Thomas RJ, Squires RW. Rates of enrollment for men and women referred to outpatient cardiac rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil Prev 2011;31:217-22.
- 5) Piepoli MF, Binno S, Corrà U, et al. ExtraHF survey: the first European survey on implementation of exercise training in heart failure patients. Eur J Heart Fail 2015;17:631-8.

12. 付録

12.1. 略語・用語

DPC: Diagnosis Procedure Combination

MIA: Medical Information Analysis

NCDA: National Hospital Organization Clinical Data Archives

12.2. 標準治療・ガイドライン

該当なし

13. 別添

別表1

ICD10コード	病名
----------	----

I110	心不全（うっ血性）を伴う高血圧性心疾患
I130	心不全（うっ血性）を伴う高血圧性心腎疾患
I132	心不全（うっ血性）及び腎不全の合併を伴う高血圧性心腎疾患
I50\$	心不全