

# ベイジアンネットワークを用いた、 高齢心不全患者の入院長期化をきたす因子の検討

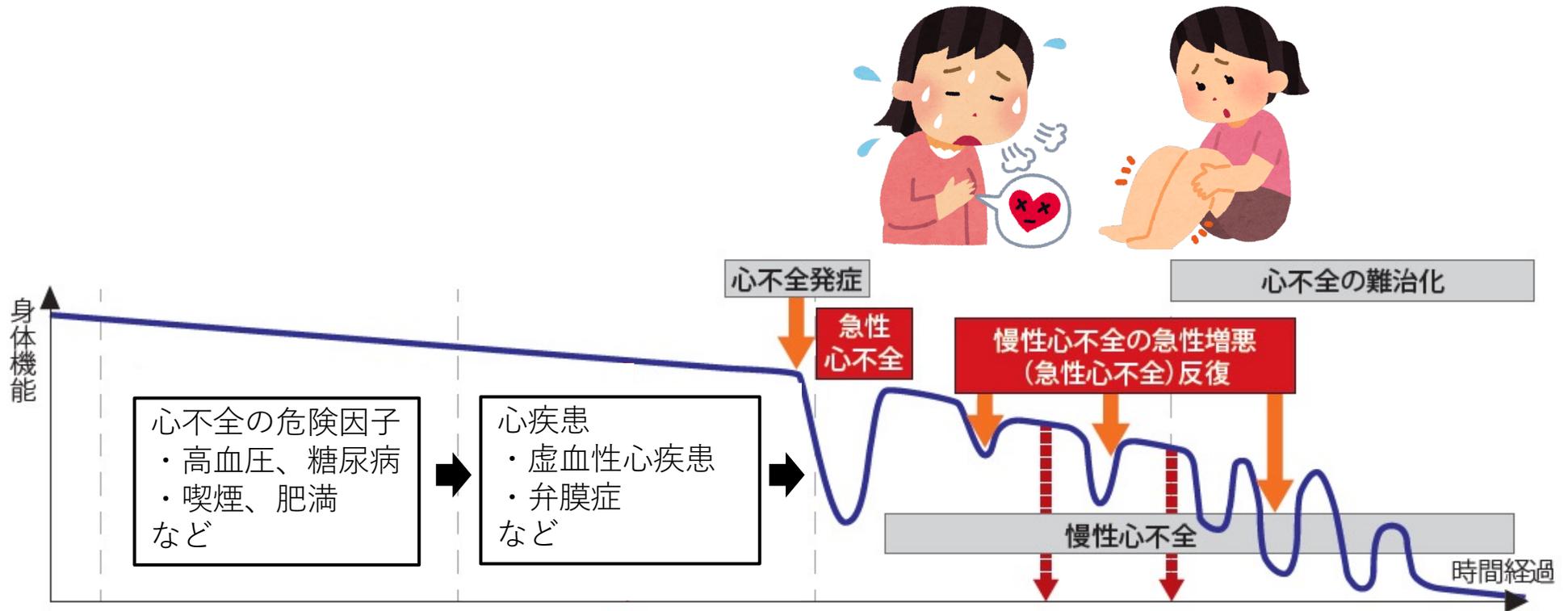
**進藤彰人<sup>1,2</sup>、小寺聡<sup>1,2</sup>**

1. 東京大学 循環器内科

2. 東京都CCUネットワーク学術委員会

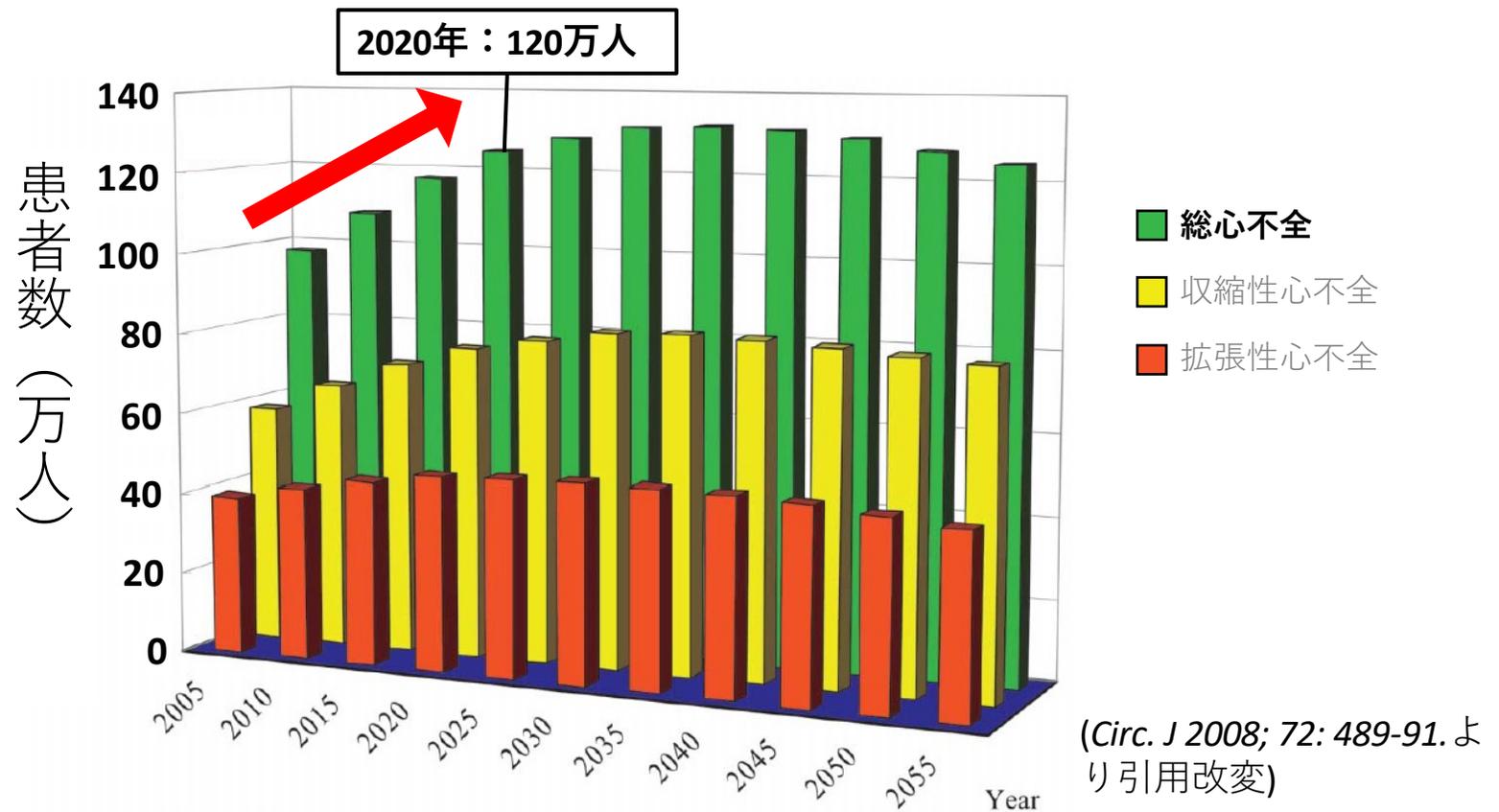
# 背景

**心不全**とは、「心臓が悪いために、息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気」である。



# 背景

高齢化と共に患者数は増加し、2020年には120万人を超えるるとされる

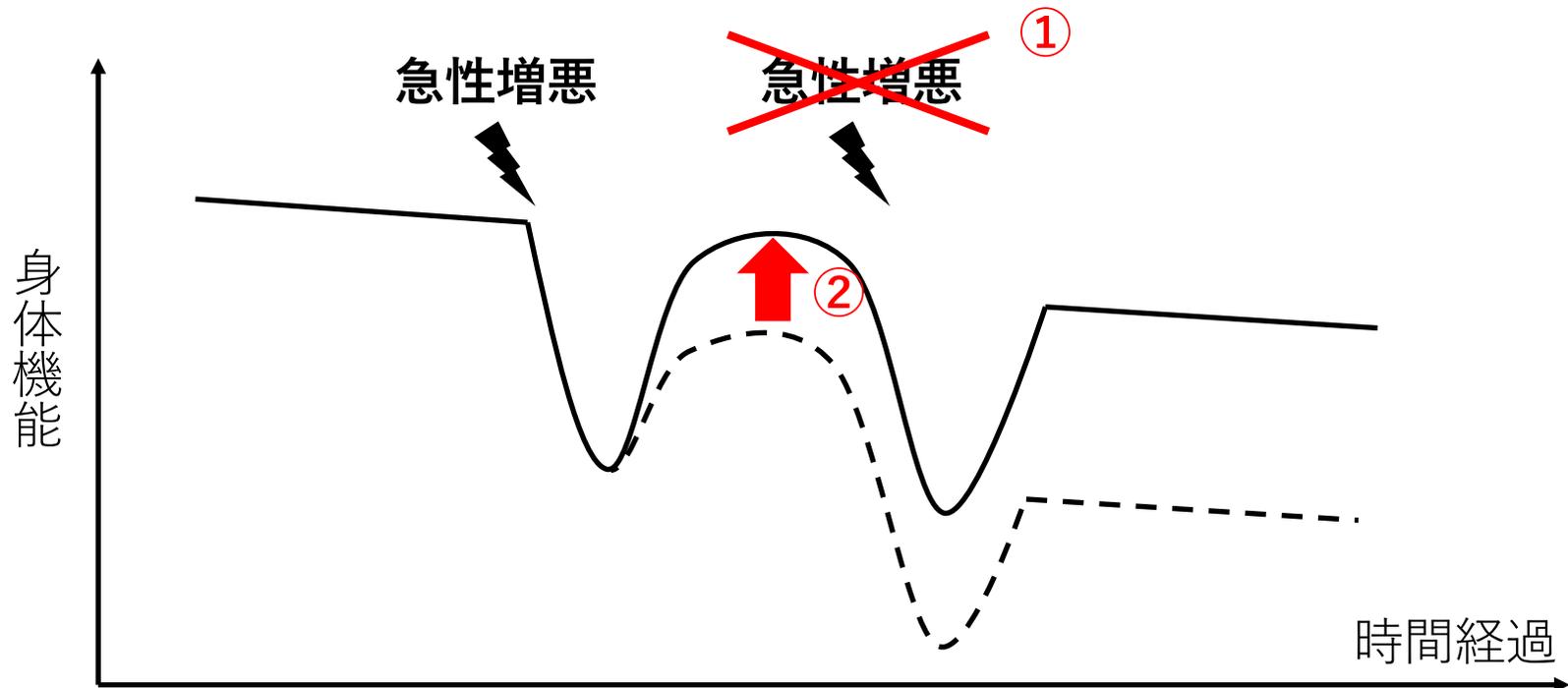


# 背景

心不全は急性増悪と改善を繰り返し、徐々に身体機能が低下する

▶①増悪を防ぐ

▶②改善時になるべく身体機能を保つ・戻す  
ことが重要



# 背景

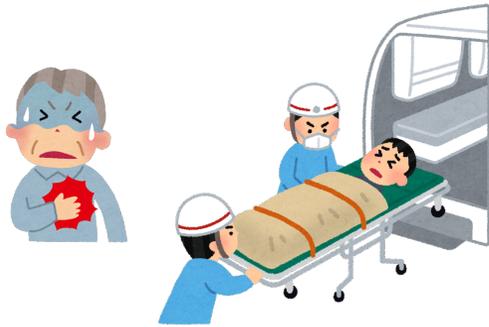
入院中は、点滴など多数の治療デバイスのため活動度が低下  
→特に**高齢者**で、心不全改善時の身体機能低下  
→再入院や予後悪化

→なるべく早期に治療を終え、早期退院し日常生活に戻ることが望ましい

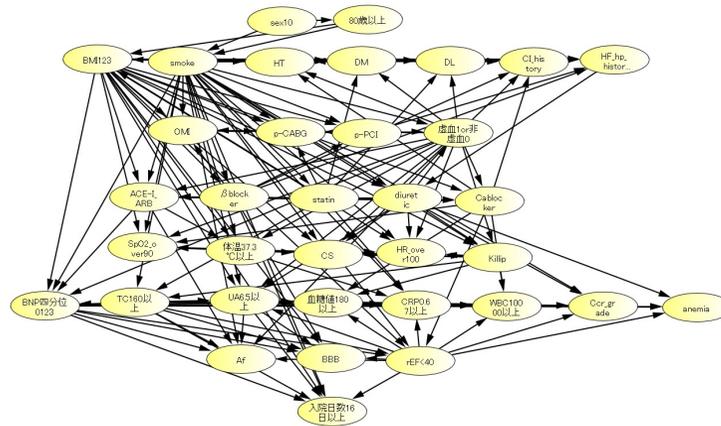


# 背景

心不全での緊急入院



入院時所見から  
長期入院の予測



低リスク  
高リスク

通常介入



早期介入  
例)

- ・ 早期リハビリ
- ・ 退院支援（社会資源導入）
- ・ 本人、家族への説明

入院時情報から入院長期化の高リスク患者群を見出し、適切な介入を行う必要がある

# 背景

---

- 高齢心不全患者の入院時情報から長期入院を予測する因子、および各因子間の関係をベイジアンネットワークにより探索する。

# 方法 1

- 東京都CCUネットワークの急性心不全レジストリを使用。
- 2013年-2016年までの4年間に急性心不全で入院となった患者から、70歳以上かつ生存退院した患者12966人をBayolink Sで解析した。

## ※東京都CCUネットワークについて

- 急性心筋梗塞を中心とする急性心血管疾患に対し、迅速な救急搬送と専門施設への患者収容を目的に、1978年に東京都に組織された。
- 23区+多摩地区の253救急隊が関与
- 東京主要病院73CCUで構成される急性心血管疾患レジストリデータを収集
- 夜間人口約1300万人、日中人口約1500万人をカバーする首都圏最大のレジストリ

# 方法 2

- 構造学習の前に、各値を離散化した。
- 既往歴など、有無で記載可能なものは0と1の2群、検査値など連続変数の情報については、中央値、4分位、あるいは臨床的に意義のあるカットオフ値を元に2-4群に分割とした。
- 今回outcomeとする入院日数については、中央値が16日であったため、16日以上入院を要した症例を長期入院と定義した。

# 方法 3

- 「入院日数**16**日以上」を**outcome**とし、臨床的に無意味、あるいは不可能なノード構造を除外するため、病院到着後の実際の診療の流れに沿い、各説明変数を以下のようにグループ分けし、親ノードの候補を指定した。

1. 年齢・性別
2. 患者背景：既往歴、生活歴、入院前使用薬、**BMI** など
3. バイタル：酸素飽和度、血圧、脈拍数 など
4. 検査値：血液検査、心電図、心エコー検査から判明する値
5. **outcome**：入院日数**16**日以上

※同グループか数字の小さいグループの変数を親ノード候補とした

# 方法 4

---

構造学習は下記条件で行った。

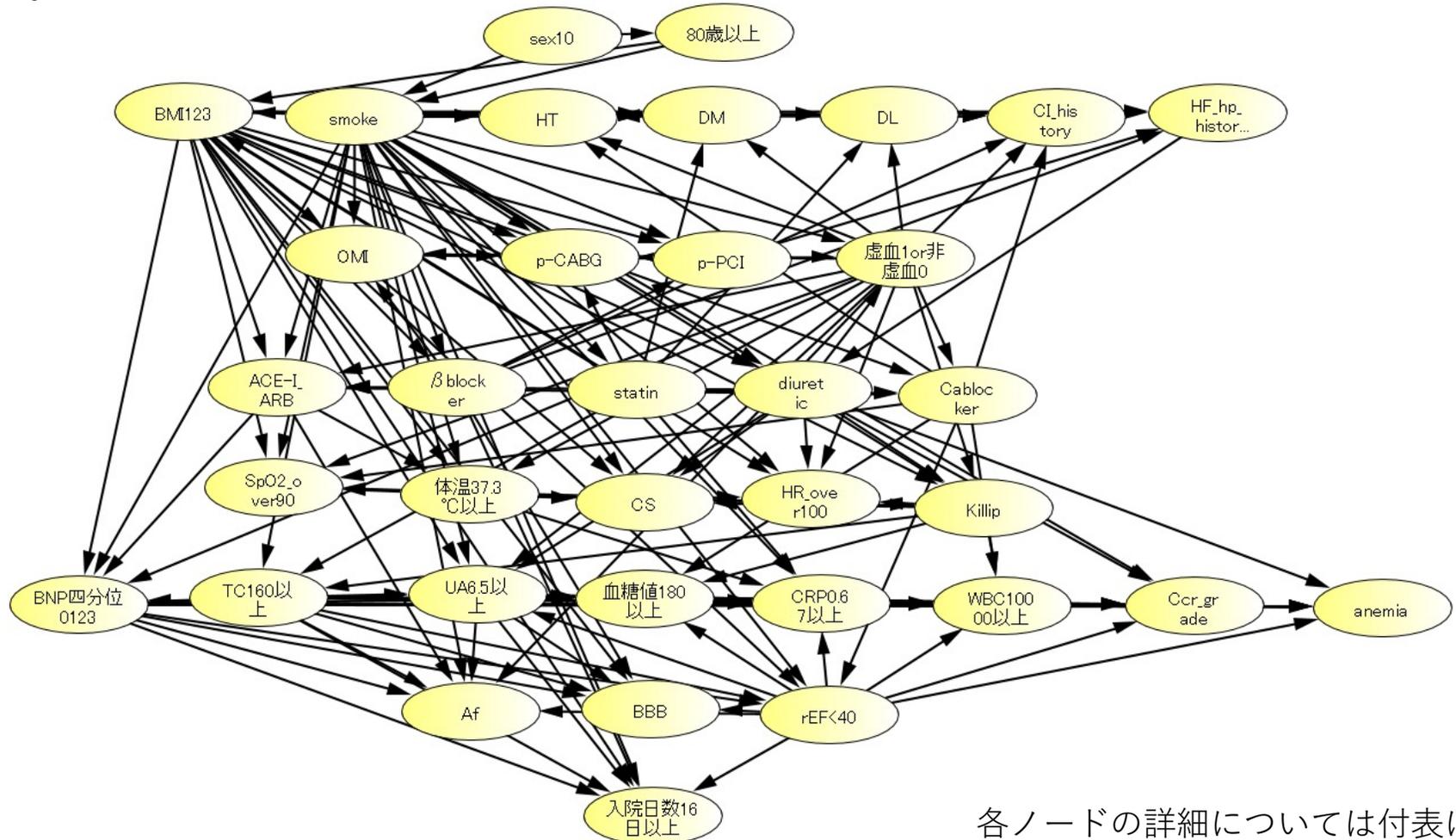
アルゴリズム：Greedy Search

評価基準：AIC(赤池の情報量)

欠損値処理：ペアワイズ法

# 結果 1

## 構造学習の結果 (AIC 341316)



各ノードの詳細については付表に記載

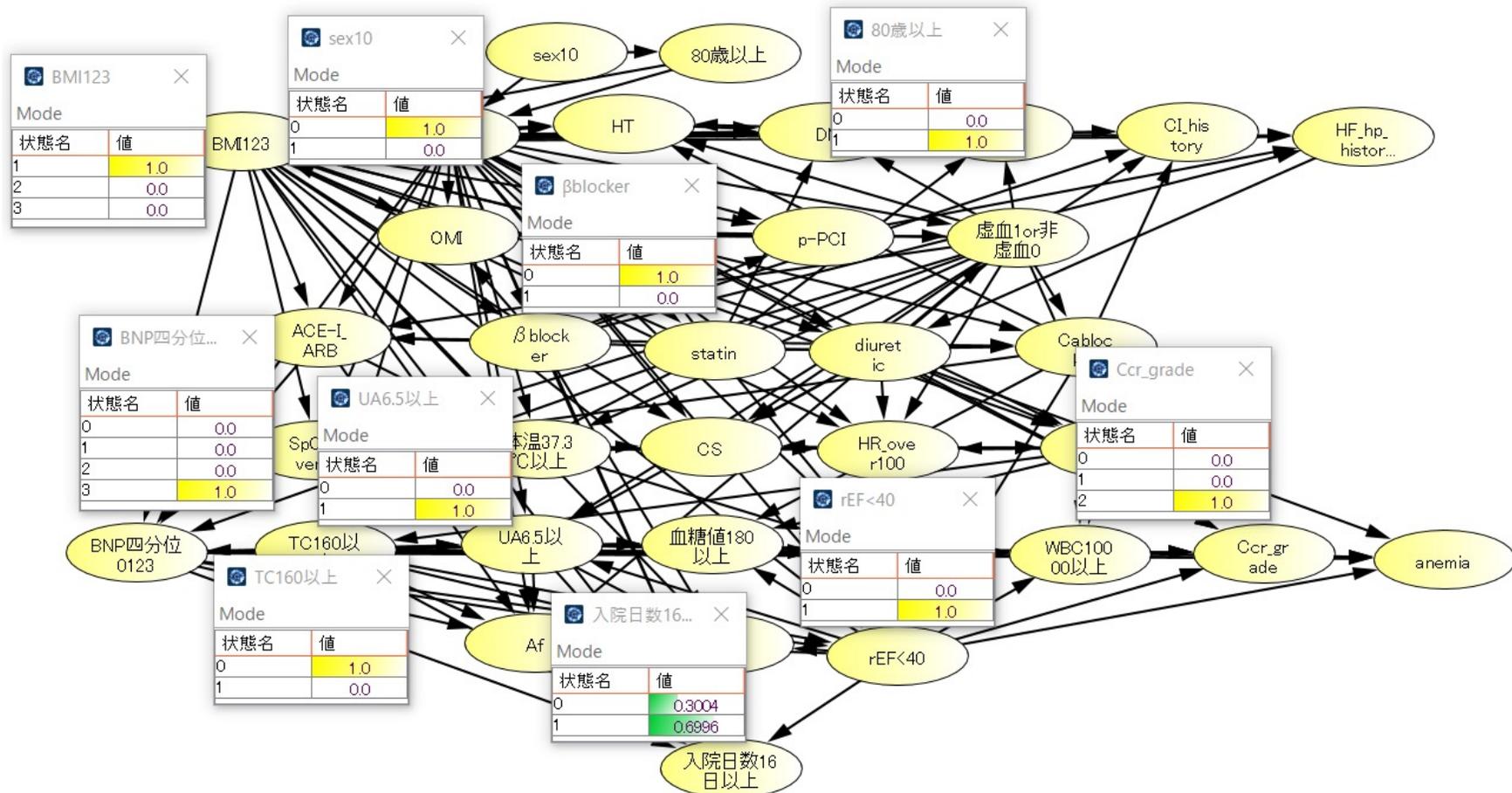
# 結果 2

- 「入院日数16日以上」の親ノードは、TC160以上、BNP四分位、rEF<40、UA6.5以上、 $\beta$ blocker、BMI、smokeの6つとなった。
    - ・感度分析による「入院日数16日以上」への確率の差分は以下の通り。

BNP $\geq$ 1340（第3四分位数）	: 5.068%
UA $\geq$ 6.5（中央値）	: 2.867%
TC(T-Chol) $\leq$ 160（中央値）	: 2.019%
$\beta$ 遮断薬内服無し	: 1.875%
BMI<18.5	: 1.616%
EF<40%	: 1.42%
Ccr<30	: 1.35%
- であった。（1%以上のものを高い順に記載）

# 結果 3

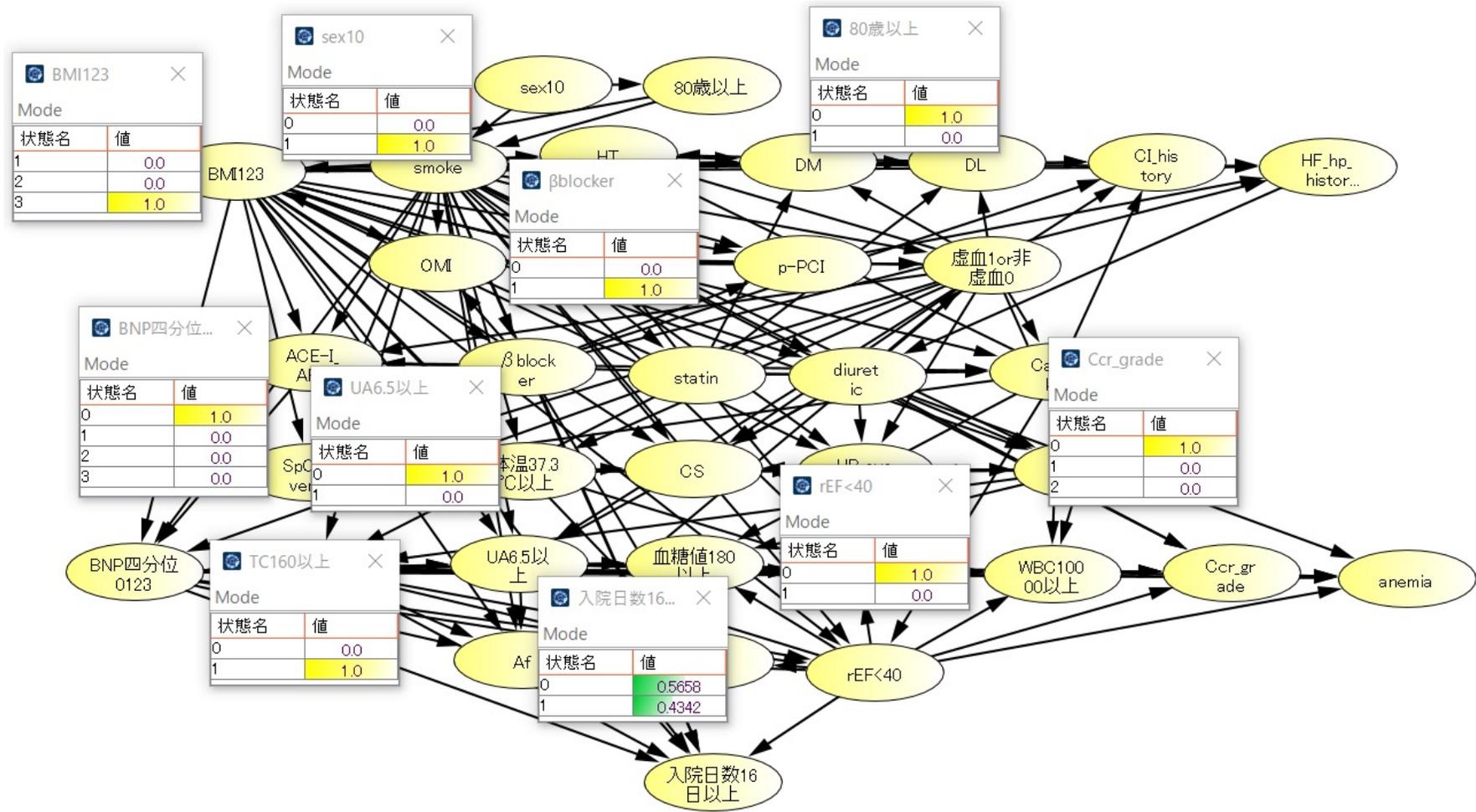
## 仮想患者によるシミュレーション1



80歳女性、BMI<18、β遮断薬内服無し、BNP $\geq$ 1340、UA $\geq$ 6.5、Ccr<30、T-cho $\geq$ 160、EF<40  
 →入院日数16日以上となる確率**70%**

# 結果 4

## 仮想患者によるシミュレーション2



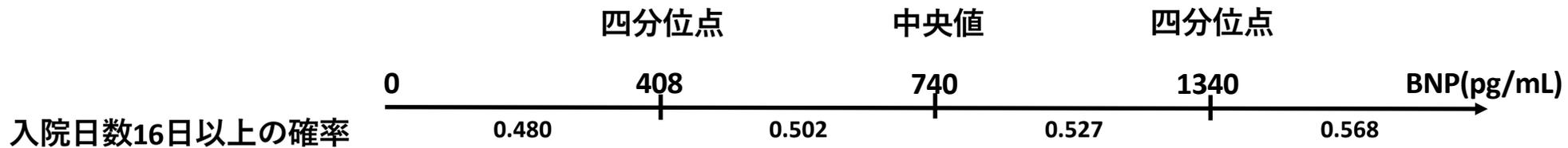
75歳男性、BMI $\geq$ 25、 $\beta$ 遮断薬内服あり、BNP<408、UA<6.5、Ccr $\geq$ 60、T-cho $\geq$ 160、EF $\geq$ 40  
 →入院日数16日以上となる確率**43%**

# 考察

- 入院長期化に与える影響が強い因子として、BNP、尿酸値、T-chol、入院前 $\beta$ 遮断薬内服、BMI、EF、Ccrが導き出された。それぞれについて個別に考察を行う。

# 考察：BNP

- BNP(=脳性ナトリウム利尿ペプチド)は心不全の重症度の指標として用いられているマーカーである。
- BNP高値は心不全が重症であることを示唆し、治療に時間を要し入院が長期化することは実臨床の感覚と合致する。



# 考察：尿酸

- 尿酸値は心不全の独立した予後予測因子であることが過去に報告され、 $UA \geq 9.5$ で1年死亡率が7倍になるとする報告がある。\*
- しかし、尿酸低下薬による心不全患者への介入研究では予後改善は示されず、心不全の病態に与える影響については定まっていない。\*
- 今回、高尿酸血症の基準値である $7.0\text{mg/dL}$ よりも低い $6.5\text{mg/dL}$ というカットオフ値でも入院期間の長期化への影響は強いことが示され、マーカーとしての使用は可能と考えられる。

- $UA 6.5$ 以上と結ばれるノードは

親ノード：BMI、T-chol、diuretics、smoke、虚血1非虚血0、EF、BNP

子ノード：CRP、Af、血糖値、入院日数、BBB、WBC、Ccr、anemia

と、臨床的に心不全に影響の強い数々の因子が多く含まれていることもわかった。

# 考察：T-chol

- コレステロール値は心不全患者の生存予測モデルである **Seattle Heart Failure Model**※でも用いられ、低コレステロールは予後悪化因子とされている。
- 今回、入院長期化にも大きく寄与する因子であることが示唆された。
- 腸管浮腫による吸収不良、炎症性サイトカインによるカヘキシーなどが低コレステロール値と心不全の関連の説明に用いられるが、今回の検討では**BMI**との直接的な関連は示唆されなかった。

# 考察：入院前 $\beta$ 遮断薬

- $\beta$ 遮断薬はEF<40%の心不全患者での予後改善効果が示されており、また、用量依存性に予後改善効果が高まることから、可能な限り増量が望ましい。
- しかし、急激な増量がかえって心不全増悪を起こしうるため、急性心不全患者では慎重な増量が求められることから、入院中に用量調整が行われることが多く、 $\beta$ 遮断薬用量調整のために入院期間が延長し今回の結果となった可能性はある。
- しかし、EF<40%、EF $\geq$ 40%どちらで条件を固定しても、入院前 $\beta$ 遮断薬内服が無いことは、あった場合と比し約5%入院長期化の確率を高める(EF<40% 0.501 $\rightarrow$ 0.555、EF $\geq$ 40% 0.482 $\rightarrow$ 0.532)ことから、医師による用量調整以外に、入院期間に影響を与える原因がある可能性がある。

# 考察：BMI

- BMI<18.5のやせ型の高齢者の入院が長期化するのには、低栄養、筋力低下などを有している可能性が高く、リハビリに時間を要することが原因と予想されるが、栄養状態や筋力、リハビリに関連する項目は変数になく、評価できない。
- 一方、BMIは入院日数の親ノードとなっているだけでなく、様々な既往歴や検査結果の親ノードとなっており、BMI<18.5で固定するとEF<40、BNP $\geq$ 1340といった心不全が重症であることを示唆する結果となる確率が増加する。(それぞれ条件付き確率0.377→0.406, 0.255→0.371)
- また、ACE-I/ARB、 $\beta$ blockerなど入院前の心不全治療薬内服が無い確率も高くなる。(それぞれ条件付き確率0.567→0.646, 0.586→0.621)

(次ページ図：推論モニター)

➔十分な薬物治療のされていない重症心不全と関連し、入院期間の長期化と関連している可能性がある。

# 考察：BMI

BMI123	
状態名	値
1	0.217
2	0.5982
3	0.1849

ACE-I_ARB	
状態名	値
0	0.567
1	0.433

βblocker	
状態名	値
0	0.5857
1	0.4143

BMI123	
状態名	値
1	0.217
2	0.5982
3	0.1849

rEF<40	
状態名	値
0	0.6226
1	0.3774

BNP四分位...	
状態名	値
0	0.2355
1	0.2586
2	0.2507
3	0.2552

↓ BMIを1(<18.5で固定)

↓ BMIを1(<18.5で固定)

BMI123	
状態名	値
1	1.0
2	0.0
3	0.0

ACE-I_ARB	
状態名	値
0	0.6465
1	0.3535

βblocker	
状態名	値
0	0.621
1	0.379

BMI123	
状態名	値
1	1.0
2	0.0
3	0.0

rEF<40	
状態名	値
0	0.5937
1	0.4063

BNP四分位...	
状態名	値
0	0.1718
1	0.2194
2	0.2378
3	0.371

内服無し(0)が増加

EF<40(1)が増加

BNP>1340(3)が増加

BMIを<18.5で固定した場合の、「ACE-I,ARB」、「βblocker」、「rEF<40」、「BNP四分位」の各ノードがとる値の確率の変化。

# 考察：EF

- EFの保たれた心不全とEFの低下した心不全は、予後はほぼ同じとされているが、入院日数に関しては、EFの低下した心不全で長期化するリスクがやや高くなることが示唆された。ただし、確率の差分は小さいため、大きな寄与ではない。
- 左室駆出率(EF)は心収縮能の指標であり、 $EF < 40\%$ の心不全治療では心収縮をサポートする強心薬の点滴が用いられることが多く、そのような治療には長期間要するた、治療薬の違いが長期入院に影響していることが予想されるが、今回の検討では治療薬を変数に用いていないため評価できない。

# 考察：Ccr

- Ccrは腎機能の指標であり、入院日数の直接の親ノードとはなっていないが、BNP、UA、T-chol、EFといった入院日数への影響の強い変数を親ノードに持つため、結果として腎機能低下は入院長期化への影響の強い因子となっているようである。

# 本研究の成果

①高齢心不全患者の入院時情報から入院長期化の予測モデルをベイジアンネットワークによる確率推論で構築した。

②感度分析により各変数が入院長期化に与える影響を定量的に示すことができた。

③構築されたネットワーク上の確率的依存関係は、実臨床で想定される因果関係と矛盾せず、医学的な因果関係をベイジアンネットワークである程度再現することができた。

➡今回の確率モデルを用い、実臨床において入院患者の入院長期化確率を具体的数値として提示することにより、医療者の意思決定の助けとなることが期待される。

# 今後の課題

---

①全ノードの関係性が実臨床と一致するものではなく、医学的見地から除外すべきリンクも残ったモデルとなっている。

➡親ノードの候補を指定する際により細かく指定する必要がある。

②今回のデータ内のみでの解析であり、外的妥当性の検討がない

➡他年度、または他レジストリのデータとも合わせた評価が必要

# 結語

---

- ベイジアンネットワークを用い、高齢心不全患者が長期入院を要する原因、およびアウトカムに至るまでの因果関係を視覚化した。
- 入院長期化確率を具体的数値で提示することで医療者の意思決定支援となり、患者予後改善につながることを期待される。
- 特に、本解析は都民の急性心血管疾患レジストリを用いており、近い将来の都民の健康な生活に資する情報となることが期待される。

# 謝辞

---

CCUネットワーク学術委員会

- ・ 高山守正先生
- ・ 長尾建先生
- ・ 山本剛先生
- ・ 原田和昌先生、ならびに「急性心不全」班の先生方

# 付表

構造学習にもちいた各変数の詳細について

sex10	男性: 1, 女性: 0
80歳以上	80歳以上: 1, 70-79歳: 0
BMI123	BMI<18.5: 1, 18.5-<25: 2, 25≤: 3
smoke	喫煙歴の有無
HT	高血圧の有無
DM	糖尿病の有無
DL	脂質異常症の有無
CI_history	脳梗塞既往の有無
HF_hp_history	心不全入院歴の有無
OMI	陳旧性心筋梗塞の既往
p-CABG	冠動脈バイパス術の既往
p-PCI	経皮的冠動脈インターベンションの既往
虚血1or非虚血0	原因心疾患として虚血性心筋症かそれ以外か
ACE-I_ARB	入院前内服薬にACE阻害薬またはARBの有無
βblocker	入院前内服薬にβ遮断薬の有無
statin	入院前内服薬にスタチンの有無
diuretic	入院前内服薬にループ利尿薬の有無
Cablocker	入院前内服薬にCa拮抗薬の有無

SpO2_over90	入院時SpO2 90%以上か
体温37.3°C以上	入院時体温37.3°C以上か
CS	入院時血圧>140: 1, 100-140: 2, <100: 3
HR_over100	入院時脈拍数100以上か
Killip分類	入院時Killip分類: 1-4
BNP四分位0123	入院時BNP<408: 0, 408-<740: 1, 740-<1340: 2, 1340-: 3
TC160以上	入院時総コレステロール160mg/dL以上か
UA6.5以上	入院時尿酸値6.5mg/dL以上か
血糖値180以上	入院時血糖値180mg/dL以上か
CRP0.67以上	入院時CRP0.67mg/dL以上か
WBC10000以上	入院時白血球数10000/μL以上か
Ccr_grade	入院時腎機能(クレアチニンクリアランス) 60≤: 1, 30-<60: 2, <30: 3
anemia	入院時貧血有無
Af	入院時心房細動の有無
BBB	入院時脚ブロックの有無
rEF<40	左室駆出率40%未満か
入院日数16日以上	入院日数が16日以上か