

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表 (B027)

評価委員 主担当： 一色

副担当： 大門 技術委員： 一

先進医療の名称	慢性心不全に対する和温療法
申請医療機関の名称	鹿児島大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>慢性心不全に対しては、現在、薬物療法、運動療法、手術療法等、多くの治療が行われている。薬物療法としては、収縮機能障害に対する治療、拡張機能障害に対する治療、不整脈をはじめとする合併症の治療が行われており、近年では心不全に伴う末梢血管機能の低下に対し、血管拡張薬を使用することの有用性が確立している。</p> <p>和温療法は、鹿児島大学で開発された革新的な全身的・全人的治療法である。これは非薬物性血管拡張作用を有する温熱効果に注目したもので、慢性心不全患者に対して60℃の遠赤外線均等乾式サウナ浴を15分間施行し、さらに出浴後30分間の安静保温を行うものである。遠赤外線均等乾式サウナ浴により患者の深部体温は0.8～1.2℃(平均1.0℃)上昇し、出浴後も30分間の安静保温を行うことにより温熱効果を持続させる。その間の心拍数および体血圧の変化は軽度で、通常、心拍数は5～10拍増加、収縮期血圧は+/- 5 mmHg、拡張期血圧は5 mmHg～10 mmHg 低下する。酸素消費量の増加は軽微で0.3 METs 程度である。また、和温療法前後に体重を測定し、体重差を発汗量とし(通常300mL 前後)、それに見合う量の水分を摂取させて、脱水の予防に努める。</p> <p>和温療法の心不全に対する急性効果は、深部体温上昇に伴う末梢血管(動脈・静脈)の拡張作用により心臓に対する前負荷および後負荷が軽減することで、心拍出量の増加がもたらされる。国内10施設による小型の遠赤外線均等温装置を用いた和温療法の多施設前向き比較研究の結果、1日1回、週5回、2週間の和温療法により、NYHA 心機能分類の改善、胸部X線写真上の心胸郭比の縮小、心工</p>

	<p>コー図上の左房径と左室拡張末期径の減少、血漿 BNP の減少、左室駆出率の増加等、心不全患者の臨床症状や検査所見の改善が確認されている。また、5 年間の後ろ向き研究で、和温療法は心不全の予後を著明に改善することが確認されるとともに、6 分間歩行で運動耐容能の延長が確認されている。運動療法を施行する際に問題となる心室性期外収縮は、1 日 1 回、2 週間の和温療法で有意な減少が確認された。</p> <p>和温療法は、日本循環器学会慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）に慢性心不全に対する薬物療法の補助療法（治療推奨度 Class I *<sup>1</sup>、エビデンスレベル B*<sup>2</sup>）として認められた治療法である。</p> <p>（*<sup>1</sup>：治療推奨度 Class I ...エビデンスから通常適応され、常に容認される。 *<sup>2</sup>：エビデンスレベル B...単独の無作為化臨床試験あるいは大規模な非無作為化試験で証明された結果。）</p>
<p>医療技術の試験結果</p>	<p>結果の要約：</p> <p>試験の登録例数は、和温治療群（薬物療法＋和温療法）77 例、非和温療法群（薬物療法のみ）76 例、合計 153 例となった。これら被験者のうち、選択基準の除外基準に抵触する患者（和温療法群は 1 例、非和温群 3 例）を除外して ITT 集団とし、（和温療法群：76 例、非和温療法群：73 例、合計：149 例）。ITT 集団を対象に統計解析を行った。患者背景因子の比較：性別、年齢、身長、体重、NYHA、既往歴等で両群間に偏りは認められなかった。肥満（BMI：25%以上）は非和温療法群で高い傾向が認められ（3.9% vs 12.3% P=0.074）、合併症の比較では糖尿病が非和温療法群で高かった（25.0% vs 42.5% P=0.025）。</p> <p>安全性の評価結果：</p> <p>和温療法群と非和温療法群の間に有害事象発生割合に有意な差は認めなかった。</p> <p>有効性の評価結果：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目の血漿 BNP 値低下率</li> </ul> <p>非和温療法群では 2 週間の治療前後で有意な差が認められなかったが、和温療法群では、2 週間（10 回）の和温療</p>

法の施行後に、血漿 BNP 値の有意な減少が認められた ( $p=0.0135$ )。しかしながら、非和温療法群との間に有意な差は認められなかった。

・副次評価項目の NYHA、6 分間歩行距離、心胸郭比は、非和温療法群では 2 週間の治療前後でいずれも有意な改善は認められなかったが、和温療法群では 2 週間 (10 回) の和温療法でいずれも有意に改善し、非和温用法群に比べても有意な改善を示した (NYHA:  $p=0.0003$ 、6 分間歩行距離:  $p=0.0062$ 、心胸郭比:  $p=0.0086$ )。残りの副次評価項目 (心収縮機能改善割合、心拍数・不整脈の有無・脚ブロックの有無) では両群間に有意な差は認められなかった。

考察:

和温療法の安全性と臨床効果を確認するために、入院時血漿 BNP 値 500pg/mL 以上の入院患者を対象に、1 週間の観察期間終了後の割り付け時の血漿 BNP 値が、300pg/mL 以上の中等症～重症の慢性心不全患者を対象としたが、実際の割り付け時の平均 BNP 値は 777pg/mL と大半がかなり重症の心不全患者であった。

安全性については、和温療法群で和温療法器の使用に起因する重篤な有害事象は 1 例も認められず、和温療法群と非和温療法群の間に有害事象の発生割合に有意な差が認められなかった。血圧低下、脱水傾向、尿量増加等、和温療法との因果関係を否定できない事象が認められたが、これらは和温療法の効果に起因するものであり、利尿剤の減量、適当な水分補給などで解決できる事象であることから、安全性を否定するものではなかった。

臨床効果について、主要評価項目に設定した血漿 BNP 値は、非和温療法群 (薬物療法のみ) では 2 週間の治療前後で有意な差が認められなかったのに対し、薬物療法に和温療法を上乗せした和温療法群では 2 週間 (10 回) の和温療法の施行後に血漿 BNP 値は有意に低下した。しかし、非和温療法群との間に有意な差は認められなかった。患者の Clinical Outcome を反映する指標として副次的評価項目に設定した NYHA、6 分間歩行距離、心胸郭比 (CTR) は、非

和温療法群（薬物療法のみ）では2週間の治療前後でいずれも有意な差は認められなかった。これは本試験の対象患者が薬物療法のみでは改善が期待できない重症の慢性心不全群であることを示唆する。このような重症心不全患者に対して2週間（10回）の和温療法を薬物療法に加えた和温療法群では、これらの3項目のすべてにおいて有意な改善が認められた。さらにこれらの3項目は非和温療法群との間に有意差を認めた。Clinical Outcomeを反映するこれらの指標が明らかな有意差を示したにも関わらず、血漿BNP値に有意差がみられなかったのは、本試験に登録された患者の平均血漿BNP値が777 pg/mLであることから示されているように、大半がかなり重症の慢性心不全患者であったため、和温療法の治療回数としては10回は不十分で、より多くの回数（20～30回）が必要であったことが示唆される。実際の日常診療においてはこのような重症心不全に対しては20回以上の和温療法を施行するのが普通である。以上、和温療法はClinical Outcomeを反映する指標（NYHA, 6分間歩行距離、心胸郭比（CTR）を有意に改善した。和温療法は安全で医療効率に優れており、急性期医療を行う先進医療機関だけでなく、個々の生活環境に応じた地域で施行できることから、本療法が急増する難治性心不全患者の症状緩和や再入院予防等を可能にすることで、患者の生活の質の維持に貢献できる。

結語：

本多施設前向き無作為比較臨床試験は、重症の慢性心不全に対する和温療法の安全性を証明し、同時に重症心不全に対する有効性を示唆した。

<p>有効性</p>	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。  <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。                  C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。                  D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。                  E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>1) 本試験は一次エンドポイントである BNP 値において有意差が得られず、<u>和温療法を追加することの優位性は証明できなかった</u>。一方、二次エンドポイントである、NHYA 分類や 6 分間歩行、心胸比では有意差をもって和温療法の追加が優れていた。研究統括者は BNP がハードエンドポイントであると記しており、そのまま解釈するのであれば、本試験は negative study と評価せざるを得ない。予想よりも重症例がエントリーされたため、和温療法の回数を増やせば有効であった可能性がある旨の考察がされているが、これは研究統括者の推測の域を出ない。</p> <p>2) そもそも BNP はサロゲートマーカーであり、ハードエンドポイントとは考えにくく、その点においては一次エンドポイントとしての設定が妥当であったか若干疑問が残る。他のマーカーと共に複合エンドポイントとして設定しておく方法はあったかもしれない。これらの点を踏まえれば、<u>和温療法は一定の効果を示した</u>との解釈が可能ではある。</p> <p>3) 本試験はあくまで和温療法の上乗せ効果を示すことが目的であったため、運動療法を行わない患者が組み入れの条件と設定されている。患者背景をみると NYHA II 度や III 度の患者が多数含まれていることから、個々のレベルに応じた運動療法が施行可能な患者も少なからず含まれていたことが想定される。運動療法を主体とした心臓リハビリテーションが心不全患者の予後を改善することはすでに明らかであり、本試験の対象患者に運動療法を認めなかった点は、現在の標準的治療と比較した研究であるとは判断しにくい部分もある。本療法には「<u>運動療法が行えない重症患者にも施行可能</u>」という利点があるはずであるが、本試験からはこの点は明らかにしえない。</p> <p>4) 複数の統計解析が行われているが、患者背景に有意差があった糖尿病の関与については検討されていない。糖尿病の合併は予後を悪くすることが指摘されていることを考慮すると、非和温療法群に不利な因子でなかったかについては検討されるべきものと思われる。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄： 本療法に伴うイベントには重篤なものはほとんどなかったことから、安全性に大きな問題点はないと評価できる。しかしながら1例にみられた発作性心房細動については、以前からの病歴があることを根拠に因果関係が否定されているが、本療法に伴う負の水分バランスが発症の要因となった可能性は否定できない。本療法に脱水や血圧低下を伴うことがあり、水分管理に注意を要すると統括責任者が記載していることを踏まえ、本療法施行中にはこれらの点に十分な配慮が必須と思われる。

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
--------	---

コメント欄： 本療法は技術的な難易度の高いものではなく、本療法に関する知識と数例の経験があれば施行可能である。心臓リハビリテーションに精通している医師が理想的であるが、心不全の病態生理を理解している循環器内科医の監督下であれば問題ないものと思われる。

総合的なコメント欄	<p>本試験の結果や本試験に至るまでの経過を勘案すると、慢性心不全に対する和温療法は薬物治療に比して有用性が明瞭であると結論付けることは難しいものの、一定の有用性があることは十分に示唆されたものとする。</p>
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等の助言欄	<p>本療法の効果を総合的に評価すれば、運動療法とは異なる手法を用いた心臓リハビリテーションの一つと位置づけられるように思われる。慢性心不全に対する有用性が証明されている運動療法と比較した場合の本療法の評価については今後の課題である。</p>
--	---

副担当：大門構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
<p>コメント欄：和温療法群(和温療法+薬物療法)は、非和温療法群(薬物療法のみ)と比較して、主要評価項目である血漿 BNP を統計的に有意には改善しませんでした。また、血漿 BNP の前後差の比較では、非和温療法群で有意な差が見られず、和温療法群で有意な差が見られたものの、血漿 BNP の前後差を応答変数、血漿 BNP 前値を共変量とした共分散分析では、群間で有意な差は見られませんでした(ただし、アンバランスの見られた BMI や糖尿病の既往歴が当該主要評価項目に臨床的に影響を及ぼすと考えられるのであれば、その影響も検討する必要がありますが、それは総括報告書内では言及されておらず、この点は評価不能です)。これらの結果から、本試験で対象とした集団においては和温療法の有効性は示されなかったと判断します。</p> <p>ただし、申請者は、総括報告書内の考察の中で、次の点を強調されています：(1)本試験に実際にエントリーされた対象者は、計画時に申請者が想定していたよりも、血漿 BNP が高値を示すような、相当に重症の慢性心不全の方々が実際にはエントリーされ、その方々にとっては実施計画書で規定した和温療法の回数では不足していた可能性がある点、(2)本試験は非盲検である点が限界であるものの、複数の副次評価項目のうち NYHA、6 分間歩行距離、心胸郭比において、和温療法群が、非和温療法群と比較して統計的に有意な改善を示している点。</p> <p>これらの点を汲み取って本試験の計画を回顧するとすれば、(結果論でしかありませんが)試験の対象集団及び主要評価項目の設定の仕方によっては和温療法の有効性を明確にできたかもしれません。</p> <p>したがって、上記のとおり評価いたしました。</p>	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
<p>コメント欄：重篤な有害事象は和温療法群において 4 例が観測されました。それらはプロトコル治療との因果関係は否定されています。また、重篤でない有害事象</p>	

の発生頻度は、両群で大きな違いはなさそうでした。さらに、和温療法との因果関係が否定されていない、重篤でない有害事象は、6例が観測されていますが、申請者が考察しているとおりに、これらは水分管理などの適切なケアが実施されれば問題ないと考えます。したがって、上記のとおり評価いたしました。

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：設備さえ整備されれば、技術的に高度なものを要求するものではないと考えます。したがって、上記のとおり評価いたしました。	