

Table 3. 薬物治療

	全症例 (n= 2,685)	病院通院患者 (n= 1,280)	開業医通院患者 (n= 1,405)	p 値
ACE 阻害薬 (%)	32	40	24	<0.01
ARB (%)	31	33	29	NS
ACE 阻害薬または ARB (%)	59	69	51	<0.01
ACE 阻害薬と ARB の併用 (%)	3	4	2	<0.01
β 遮断薬 (%)	27	38	18	<0.01
利尿薬 (%)	62	66	58	<0.01
ジギタリス製剤 (%)	43	45	41	<0.05
Ca 拮抗薬 (%)	37	33	41	<0.01

ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，NS：not significance.

性心疾患は 47% を占めた。一方、心筋症は開業医では少なかった。

心不全では高齢の女性患者が多いという結果は、われわれが福岡市内の 5 病院の循環器科入院患者を対象とした研究結果と同様であり^{3,4)}、欧米での地域ベースの疫学研究の結果とも一致する⁵⁻⁸⁾。心不全の基礎疾患は、日本での多施設共同型コホートの結果でも虚血性心疾患が全体の 1/3 を占め、この数値は最近の欧米での観察研究の結果と同等であるが、大規模臨床試験の対象患者において虚血性心臓病の占める割合 (60~75%) に比し低値である。米国での地域ベースのコホート研究では、高血圧を原因とする心不全は 50% を占め⁶⁾、JCARE-GENERAL 研究の開業医通院患者における割合とほぼ同等である。

合併症としては、慢性心不全患者の約 40% に心房細動を認め、その割合は病院通院患者に多かった。高血圧のコントロール不良や心房細動は心不全増悪の誘因となり、注意を要する (Table 2)。また心房細動を有する心不全患者の予後は不良であり、リズムコントロール治療が予後を改善することが報告されている。心不全患者の生命予後の改善を図るには、病院、開業医を問わず、血圧のコントロールや心房細動に対する治療などの管理が重要であると考えられる。

心不全治療薬の処方率は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が 32%、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が 31%、β 遮断薬が 27% で

あった (Table 3)。ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬、利尿薬、ジギタリス製剤は、病院に比し開業医での処方率が低かった一方、Ca 拮抗薬は開業医で多かった。開業医に通院している患者では、高齢の女性が多く占め、基礎心疾患として半数近くに高血圧を認めることから、拡張不全の患者が多く含まれると推測される⁴⁾。収縮不全に対しては有効性が確立している、ACE 阻害薬や β 遮断薬の拡張不全に対する有効性は明らかではない。さらにわが国では、高血圧治療薬として Ca 拮抗薬がもっともよく用いられている。このような背景が、開業医での薬物治療の実態に影響していると考えられる。

JCARE-GENERAL 研究における 1 年粗死亡率 (全死亡) は 6.3% であり (Table 4)、わが国の病院ベースの観察研究で報告されている福岡市での調査研究 8.3%、東北地区の登録研究 (CHART study) 7.3% と比較しやや低値であった⁹⁾。また、病院と開業医の年齢調整死亡率は、病院 7.6%、診療所 5.3% で有意差を認めなかった。欧米での慢性心不全患者の 1 年死亡率は、20~30% であり、わが国の慢性心不全患者の死亡率は、欧米に比べ低率といえる。心不全患者の治療にあたっては、生命予後の改善ばかりでなく心不全増悪による再入院を防ぐことが重要であるが、1 年間の心不全増悪による再入院率は 9% であり、欧米の報告 (30~50%) より低率であった。心不全増悪による再入院の誘因は、塩分・水分制限の不徹底が

Table 4. 予後

	全死亡(%)		心臓死(%)		心不全による入院(%)	
	病院	開業医	病院	開業医	病院	開業医
全症例(補正なし)	6.7	5.9	2.9	1.7	11.3	6.8
全症例(年齢調整後)	7.6	5.3	3.0	1.5	12.1	6.8
男性	8.7	7.3	2.9	1.8	12.0	6.9
女性	4.4	5.1	2.8	1.6	10.5	6.9

33% ともっとも多く、過労、治療薬服用の不徹底、精神的または身体的ストレスなどの予防可能な因子が上位を占めており¹⁰⁾、病院、診療所間の病診連携などによる継続的フォローアップが心不全増悪予防の鍵となる。

わが国における大規模登録研究が臨床にもたらす意義

現在まで日本で報告されている慢性心不全患者を対象とした臨床疫学研究は、いずれも限られた施設、地域で行われたものであり、わが国の患者の全体像を反映しているとはいえない。JCARE-GENERAL 研究は、全国規模で多数かつ幅広い重症度の患者を登録することにより、研究対象集団の代表性を高め、より実際の患者像を反映した集計、解析が可能となったものである。

このようなデータの蓄積は、大規模臨床試験では得ることのできない治療効果の検証や、新たな臨床試験の対象を選定するうえでの基盤となりうる。今後、日本の心不全患者の特徴を反映した臨床試験を実施、推進することにより、日本人のためのエビデンスの構築が可能になると考えられる。

おわりに

大規模臨床試験によって得られたエビデンスにより、慢性心不全の治療は大きな進歩を遂げてきたが、その反面、その根拠となった大規模臨床試験の対象患者は、実際の患者のごく一部しか反映されていないことによる限界も指摘されている。今後、さらに全国レベルで登録観察研究を推進す

ることによって、わが国の慢性心不全患者の実態を明らかにし、患者の実態に即した効果的効率的治療法を確立していくことが必要である。

文 献

- 1) Baker WH et al : Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation* 113 : 799, 2006
- 2) Tsutsui H et al : Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals : Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in general practice (JCARE-GENERAL). *Circ J* (Submitted)
- 3) Tsuchihashi M et al : Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure : a study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 64 : 953, 2000
- 4) Tsutsui H et al : Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol* 88 : 530, 2001
- 5) Ho KK et al : The epidemiology of heart failure : the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 22 : 6 A, 1993
- 6) Senni M et al : Congestive heart failure in the community : a study of all incident cases in Olmsted county, Minnesota, in 1991. *Circulation* 98 : 2282, 1998
- 7) Zannad F et al : Incidence, clinical and etiologic features and outcomes of advanced chronic heart failure : the EPICAL study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Advancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol* 33 : 734, 1999
- 8) Cowie MR et al : Incidence and aetiology of heart failure : a population-based study. *Eur Heart J* 20 : 421, 1999
- 9) Shiba N et al : Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district : third year follow up. *Circ J* 68 : 427, 2004
- 10) Tsuchihashi M et al : Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 142 : E 7, 2001

II. 疫 学

コホート研究 日本におけるコホート研究の動向 JCARE 研究

The Japanese Cardiac Registry in CHF (JCARE) study

眞茅みゆき¹ 筒井裕之² 砂川賢二³ 竹下 彰⁴

Key words : 慢性心不全, 大規模観察研究

はじめに

人口の高齢化・生活習慣の欧米化に伴う虚血性心疾患の増加により慢性心不全患者は増加の一途を辿っているが、今後更に増加していくと予想される。欧米では、このような患者の増加は、臨床上的問題のみならず医療経済も含んだ社会問題としてとらえられ、その効果的治療法や予防法の確立を目的とした大規模な登録研究や臨床試験が行われている。しかしながら、我が国では循環器領域において世界に通用する多施設を対象とした疫学研究データが極めて乏しいため、このような患者の数、臨床像、治療内容、予後などの実態は全くわかっていない。欧米で行われた研究結果をそのまま人種も年齢構成も異なる日本人の患者にあてはめることができないのはいうまでもなく、我が国独自の研究が必要である。

更に、近年、数多くの大規模臨床試験によりACE阻害薬や β 遮断薬が慢性心不全患者の予後を改善することが明らかにされてきた。このような薬物治療の進歩は慢性心不全の治療効果

の向上に寄与してきたと考えられる。しかし一方で、疫学研究では慢性心不全患者の予後の改善は十分ではないことも報告されている。その理由の一つとして、大規模臨床試験の患者は、年齢や基礎疾患などが実際の患者と大きく異なっており、一部の患者しか反映していないことが指摘されている。大規模臨床試験の結果から得られたエビデンスを実際の診療に役立てるためには、大規模な臨床データを解析する登録研究により患者の実態(real world)を知ることが極めて重要である。

著者らは、1999年より福岡市において慢性心不全の診断にて入院治療を受けた患者、更には2004年より福岡市東区(人口約23万人)において開業医も含め内科、循環器科外来で治療を受けている患者を登録し予後調査を行った。その結果、慢性心不全患者は、従来の大規模臨床試験の対象から除外されてきた70-80歳代が多くを占め、虚血や高血圧を基礎心疾患とし、左室収縮機能が正常に保たれた(左室駆出率50%以上)患者が30%を占めること、心不全増悪による入退院を繰り返す患者が多いことを明ら

¹Miyuki Makaya: Division of Genomic Epidemiology, Department of Clinical Research and Informatics, Research Institute, International Medical Center of Japan 国立国際医療センター研究所 医療情報解析研究部 ゲノム疫学研究室 ²Hiroyuki Tsutsui: Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine 北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学 ³Kenji Sunagawa: Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 ⁴Akira Takeshita: Aso College of Medical and Specialized Care 麻生医療福祉専門学校

表 1 JCARE-CARD の概要

目的	心不全症状の増悪のため、入院治療を必要とする慢性心不全患者を全国レベルで調査し、患者の臨床像や治療内容などの実態を明らかにするとともに生命予後や心不全増悪による再入院の規定因子を明らかにする。
研究デザイン	前向き観察研究
研究参加施設	日本循環器学会研修施設のうち承認の得られた施設
方法	インフォームド・コンセントが得られた患者について、各医療機関の主治医が、患者の退院時に各調査項目をホームページから直接登録する。
調査期間	登録：2004年1月-2005年6月 予後調査：2006年1月-2007年6月
対象	慢性心不全の診断にて入院治療を行った患者
診断基準	Framingham 研究の診断基準に基づいて慢性心不全と診断された患者
除外症例	急性心不全、無症候性左心機能障害
症例数	2,676 例
年齢	15 歳以上

かにしてきた¹⁻³⁾。このような結果から、高齢者を対象としたエビデンスの必要性、拡張不全に対する治療法の確立の必要性、再入院抑制を目標とした治療の必要性など今後取り組むべき課題を示すことができた。しかしながら、これらの研究の登録患者数は 200-400 人であり、我が国の心不全患者全体を反映するには不十分であった。

そこで、著者らは、慢性心不全患者を対象とした大規模登録観察研究、‘慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究 (Japanese CArdiac REgistry in CHF-CARdiology: JCARE-CARD) と ‘地域住民の中で外来治療を受けている慢性心不全患者を対象とした調査研究 (Japanese CArdiac REgistry in CHF-GENERAL practice: JCARE-GENERAL) を実施している。

1. JCARE-CARD

JCARE-CARD は、我が国初の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⁴⁾(表 1)。本研究は、全国の日本循環器学会研修施設のうち研究への協力が可能な施設において、心不全の増悪のために入院治療を行った患者を前向き

に登録した。慢性心不全の定義は Framingham 研究の診断基準を用いた。登録時の調査として、①年齢、性別、②心不全増悪の誘因(医学要因、社会環境要因など)、③入院期間、④基礎疾患(虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他)、⑤合併疾患(高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管疾患、貧血、腎不全)、⑥慢性心房細動、⑦重症度、⑧評価(心機能：心エコーおよび BNP)、⑨退院時治療：薬剤、手術(弁手術、冠動脈バイパス術など)を登録した。更に予後調査(1-2 年後)として、①死亡(入院中更に退院後の全死亡と心血管死)、②剖検、③心不全増悪による再入院、④持続性心室頻拍または心室細動を調査予定である。患者登録は、ユーザー名とパスワードを付与された各施設の医師が JCARE-CARD 研究ホームページから直接行い、2004 年 1 月-2005 年 6 月の登録期間中、全国の 164 施設から 2,676 症例の患者登録がなされた(図 1)。

2. JCARE-GENERAL

JCARE-GENERAL は、地域住民の中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(表 2)。本研究は、

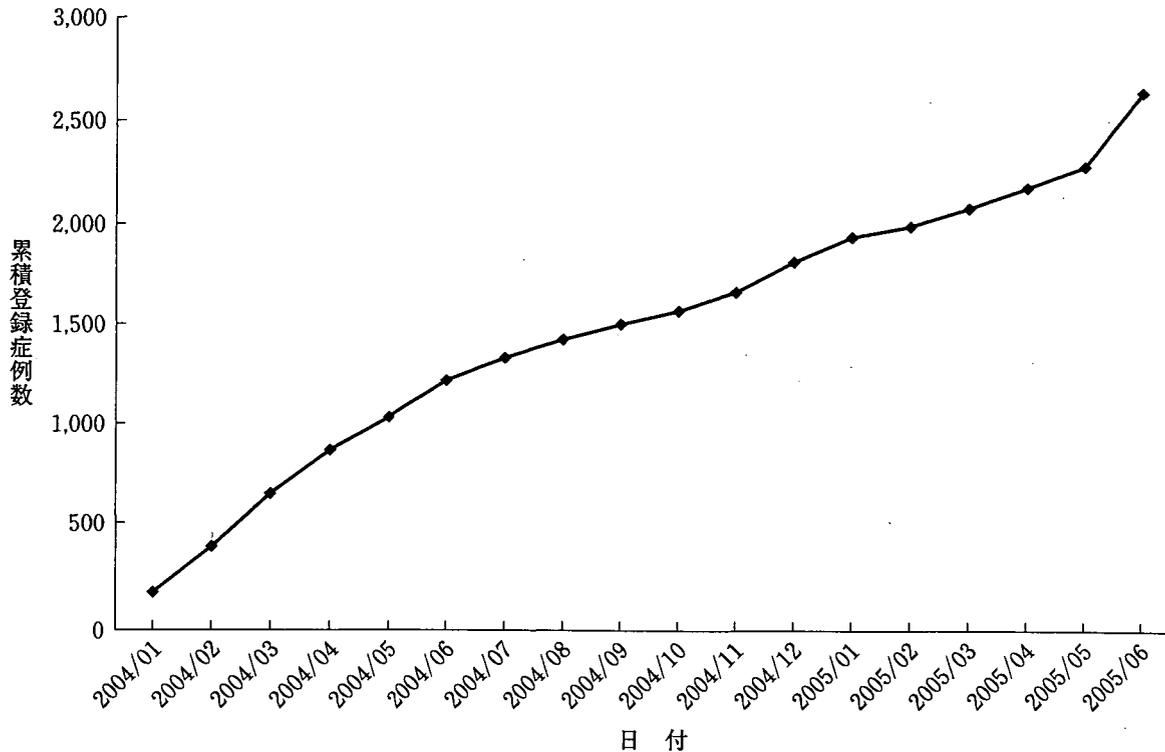


図1 JCARE-CARD: 累積登録症例数 (2004年1月-2005年6月)

表2 JCARE-GENERALの概要

目的	外来治療を受けている慢性心不全患者を全国の複数の地域で登録して、患者の臨床像や治療内容などの実態を明らかにするとともに、予後(生命予後と心不全増悪による再入院)の規定因子を明らかにする。
研究デザイン	前向き観察研究
研究参加施設	全国の11地域において内科・循環器科を標榜する施設(函館市, 宮城県塩釜市, 石川県河北郡, 静岡県三島市, 岐阜県本巣郡, 大阪府茨木市, 兵庫県加西市, 山口県宇部市, 高知県幡多地区, 福岡市東区, 久留米市)
方法	インフォームド・コンセントが得られた患者について、各医療機関の主治医が、各調査項目を、調査表を用いて登録する
調査期間	登録: 2003年10月を中心とした1カ月間 予後調査: 登録日から1年後
対象	慢性心不全の診断にて外来治療を受けている患者
診断基準	心不全の症状(息切れや倦怠感)や徴候(ラ音や浮腫)があり、それらが他疾患によるものではない患者で、心機能障害を有する患者(ESCガイドラインの診断基準. Eur Heart J 22: 1527-1560, 2001)
除外症例	無症候性心不全
症例数	2,685例
年齢	15歳以上

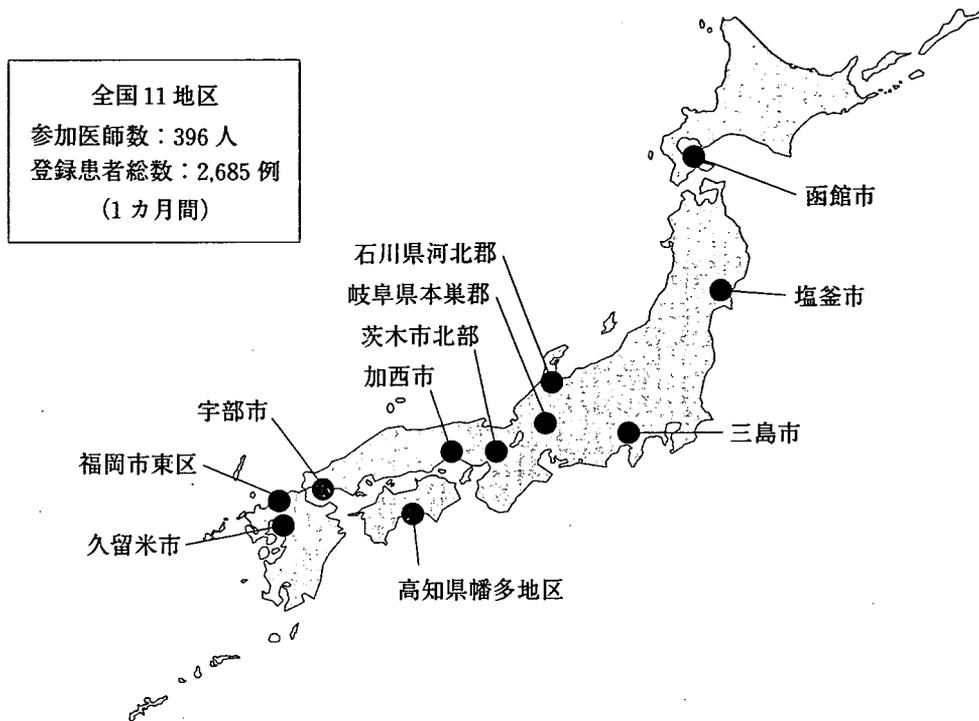


図2 開業医も含む地域連携型コホートの全国展開
(JCARE-GENERAL) (後援: 日本心不全学会)

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カ月間に、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。慢性心不全の診断基準として、European Society of Cardiology (ESC) のガイドラインの診断基準を用いた。登録時の調査として、①年齢、性別、②基礎疾患(虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他)、③心房細動の有無、④心不全既往の有無、⑤外来患者総数、⑥心エコー所見(可能な地域のみ)、⑦投薬内容を登録する。更に予後調査(1年後)として、①死亡(入院中更に退院後の全死亡と心血管死)、②心不全増悪による再入院、を調査した。全国11地域の396人の医師の協力を得て、2,685例の患者登録がなされ、97.9%の症例で1年後の予後調査が完了し、現在解析中である(図2)。

3. JCARE 研究の目指すもの

JCARE 研究により、日本人の患者の実態を明らかにできるばかりでなく、入院患者から外来受診患者まで、実際の幅広い患者像に即した臨

床マーカーや治療法の有効性の判定、治療効果の規定因子の解析など無作為化比較試験では得られない情報を提供できるものと期待される。

本研究の特色は、第一に、急性増悪にて入院治療を必要とする、あるいは外来治療を必要とする心不全患者について、全国規模で登録した大規模データベースを用いて解析する点である。全国規模で多数かつ幅広い重症度の患者を登録するため、より実際の患者像を反映した解析が可能となる。第二に、心不全患者の臨床病態、治療内容、特に投薬、長期予後に関するデータを集積し、解析することによって、患者の生命予後ばかりでなく心不全の増悪を防止し、更には生活の質(QOL)を改善する治療法を探索、確立することを目指す。

更にJCARE-CARDは、将来的には、ゲノムデータも収集し、遺伝子多型解析により疾患関連遺伝子・薬剤感受性遺伝子・副作用関連遺伝子の探索・同定を行う。更に、臨床データと一体化することによって、慢性心不全患者を対象とした臨床ゲノム疫学データベースの構築を目指すものである。その解析により、日本人の患

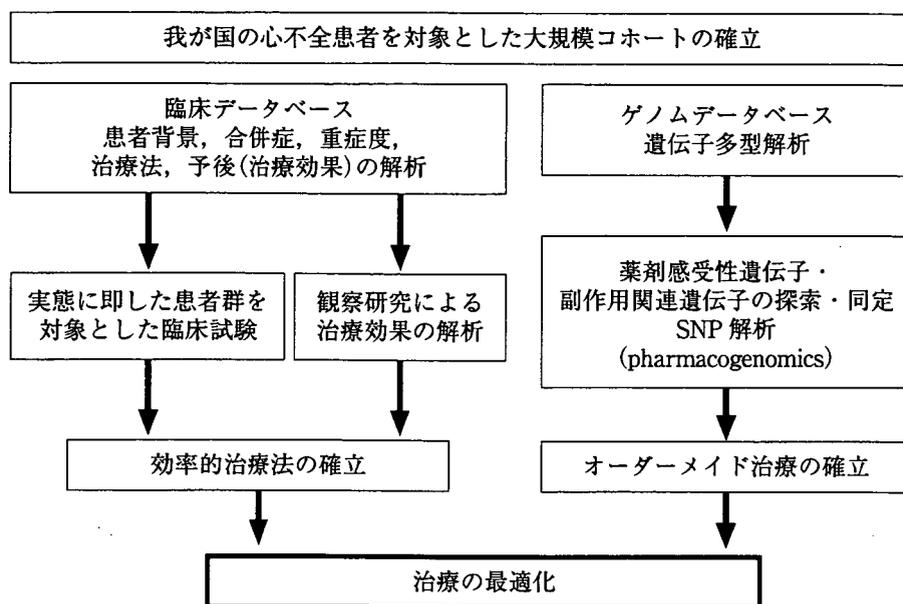


図3 JCARE 研究の目標

者の実態に合った効果的・効率的な治療やオーダーメイド治療が可能となることが期待される(図3).

おわりに

大規模臨床試験により得られたエビデンスにより慢性心不全の治療は大きな進歩を遂げてきたが、その反面、エビデンスの根拠となった大

規模臨床試験の対象患者は、実際の患者のごく一部の患者しか反映しているにすぎないことによる限界も指摘されている。今後、全国レベルで登録観察研究を推進することによって、我が国の慢性心不全患者の実態を明らかにし、患者の実態に即した効果的効率的治療法を確立していくことが必要である。

文献

- 1) Tsuchihashi M, et al: Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure—a study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 64: 953–959, 2000.
- 2) Tsutsui H, et al: Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol* 88: 530–533, 2001.
- 3) Tsuchihashi M, et al: Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 142: E7, 2001.
- 4) Tsutsui H, et al: 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.

心不全へのアプローチ

その1

急性および慢性心不全の疫学

眞茅みゆき・筒井裕之*

国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部ゲノム疫学研究室・*北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学/まかや・みゆき つつい・ひろゆき

はじめに

超高齢化社会の到来により、今後ますます心不全患者が増加することが予想される。急性心不全 acute heart failure syndromes (AHFS)は、近年、その診断や治療法の確立に注目が集められているにもかかわらず、疫学、病態生理、適切な治療法に関して不明な点が多い。一方、慢性心不全 chronic heart failure (CHF)は、実態の解明や効果的治療法の確立を目指した大規模疫学研究や臨床試験が数多く行われており、ACE阻害薬やβ遮断薬が予後を改善することが明らかとされてきた。このような治療法の進歩は患者の予後の向上に寄与してきたと考えられる。しかし一方で、疫学研究では慢性心不全患者の予後の改善は十分ではないことも報告されている。その理由として、大規模臨床試験の患者は、年齢や基礎疾患などが実際の患者と大きく異なっており、一部の患者しか反映していないことが指摘されている。このような背景から、急性、慢性心不全ともに、効果的治療法の確立には、患者の実態を明らかにすることが重要である。本稿では、疫学研究からみた急性・慢性心不全患者の実態を概説する。

急性心不全の疫学

近年、欧米では、急性心不全を対象とした大規模登録観察研究が実施されている。欧州諸国においては、心不全の増悪で入院した患者を登録した

Euro Heart Failure Survey (Euro-HF)、米国では、約10万症例の急性心不全患者の登録を行った Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)、約4万症例の登録観察研究である Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPITIMIZE-HF)が報告されている(表1)¹⁾。これらの研究によると、急性心不全患者はいずれも平均年齢71歳から75歳と、高齢であった。左室駆出率が保たれている症例は、いずれの研究でも約半数を占めた。基礎疾患として、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病の既往を持つ症例が多い。急性増悪前の薬物治療として、利尿薬が70~90%、ACE阻害薬が40~60%、β遮断薬が40~50%の患者に投与されていた。予後では、院内死亡率4~7%、退院60~90日以内死亡率6.5~9.0%、再入院率24~30%であった。

わが国における急性心不全患者に関する疫学データは、きわめて乏しい。東京都内29施設で構成する東京都CCUネットワークの報告では²⁾、1999年の急性心不全患者の院内死亡率は8.4%であった。今後、わが国でも、急性心不全の疫学データを蓄積し、患者の実態を把握することが必要である。

慢性心不全の疫学

現在までのわが国および欧米で実施された慢性心不全患者を対象とした観察研究では、いずれの

- わが国では、急性心不全を対象とした疫学研究が十分に行われておらず、今後取り組むべき課題である。

表1 欧米における急性心不全患者を対象とした観察研究

	ADHERE (n=110,000)	Euro-HF (n=11,000)	OPTIMIZE-HF (n=48,612)
患者背景			
平均年齢(歳)	75	71	73
女性(%)	52	47	52
心不全の既往(%)	75	65	87
拡張不全(%)	40	54	49
既往歴(%)			
冠動脈疾患	57	68	50
高血圧	72	53	71
糖尿病	44	27	42
心房細動	31	43	31
腎機能障害	30	17	30
慢性閉塞性肺疾患	31	—	28
臨床所見			
平均収縮期血圧(mmHg)	145	133	142
収縮期血圧>140mmHg(%)	50	29	48
安静時呼吸困難(%)	34	40	44
起座呼吸(%)	89	35	61
ラ音(%)	67	—	64
頸静脈怒張(%)	—	—	28
末梢浮腫(%)	66	20	65
入院前の外来治療(%)			
利尿薬	70	87	66
ACE阻害薬	40	62	40
アンジオテンシン受容体拮抗薬	12	5	12
β遮断薬	48	37	53
ジゴキシン	28	36	23
抗アルドステロン薬	—	21	7
ヒドララジン	—	—	3
硝酸薬	26	32	22
予後			
平均在院日数(日)	4	8	4
院内死亡(%)	4	7	4
退院後60～90日以内の死亡(%)	—	6.5	9
退院後60～90日以内の再入院(%)	—	24	30

(文献1)より改変引用)

- 慢性心不全の多くは高齢者であり，基礎疾患は，虚血性心疾患，高血圧，弁膜症が多くを占める。
- 左室駆出率が保たれた心不全(拡張不全)の全心不全患者に占める割合は40～70%である。

表2 わが国および欧米における慢性心不全患者を対象とした観察研究

	日本		欧米				欧米	
	病院コホート		地域コホート				病院コホート	
研究名または研究地域	福岡 ³⁾	CHART ⁴⁾ (東北地区)	Framingham ⁵⁾ (米国)	Olmsted ⁶⁾ (米国)	Lorraine ⁷⁾ (フランス)	Hillingdon ⁸⁾ (英国)	SEOS ⁹⁾ (イタリア)	EuroHeart ¹⁰⁾ (欧州)
調査期間	1997	2000	1948～1988	1991	1994	1995～1996	1994	2000～2001
対象者数	230	1,154	652	216	499	220	3,921	11,327
平均年齢(歳)	69	68	70	77	65	76*	67	71
男性(%)	60	67	51	56		54	60	53
基礎心疾患(%)								
虚血性	35	25	54	40	46	36	33	68
高血圧性	20		24	52		14	15	
心筋症	19	28			43	1	16	6
弁膜症	28	28	16		0.8	7	15	29
その他	17		7		0.6	9	5	
合併症(%)								
高血圧	41	39			44			53
糖尿病	25	19			26			27
心房細動	40	39				68		42
左室駆出率 \geq 40%(%)	65			43(\geq 50%)				49/72**

* 中央値

** 男性/女性

研究においても，慢性心不全患者の平均年齢は高く，平均70歳であった(表2)³⁻¹⁰⁾。原因疾患は，日本でのいずれの研究においても虚血性心疾患が全体の1/3を占め，この数値は最近の欧米での観察研究の結果と同等であるが，大規模臨床試験の対象患者において虚血性心臓病の占める割合(60～75%)に比し低値である。高血圧を原因とする心不全は14～52%を占めた。弁膜症は，欧

米の報告に比し，わが国で高い傾向にある。しかし欧州で実施されたEuro Heart Failure Surveyでは，弁手術あるいは弁膜症(中等度から重度)の割合は29%と，わが国と同様であった。また，合併症としては，慢性心不全患者の約40～50%に高血圧，心房細動を，20～30%に糖尿病を認めた。

近年，収縮機能が正常に保たれた心不全(拡張

- 慢性心不全患者は心不全増悪による再入院が多い。
- 心不全増悪による再入院の誘因は、塩分・水分制限の不徹底など予防可能な因子が多い。
- 慢性心不全の治療においては、再入院の予防を目指した疾病管理が必要である。

不全)がクローズアップされており、既報の研究結果では、心エコーによる左室駆出率が保たれている患者が、全心不全患者に占める割合は40～70%である。福岡市での研究では、左室駆出率が保たれた患者は、高齢者、女性の割合が多く、高血圧や左室肥大が多く認められた¹¹⁾。このような患者の割合が高いにもかかわらず、予後を改善する治療法は確立しておらず、今後さらなる研究が必要である。

わが国の観察研究における心不全患者の1年死亡率(全死亡)は、福岡市での調査研究では8.3%、東北地区の登録研究(CHART study)では7.3%であった。また、心不全増悪による再入院は、退院後6ヵ月以内に27%、1年後は35%であり、欧米の報告(30～50%)と同様に高率であった(図1)。したがってわが国の心不全患者の治療にあたっては、生命予後の改善ばかりでなく心不全増悪による再入院を防ぐことが重要である。心不全増悪による再入院の誘因は、塩分・水分制限の不徹底が33%と最も多く、過労、治療薬服用の不徹底、精神的または身体的ストレスなどの予防可能な因子が上位を占め、感染症・不整脈・心筋虚血・高血圧などの医学的要因よりむしろ多かった³⁾。このような慢性心不全患者の実態は、慢性心不全の増悪による再入院予防において患者管理がきわめて重要であることを示しており、効果的な疾病管理プログラムの構築が不可欠である。

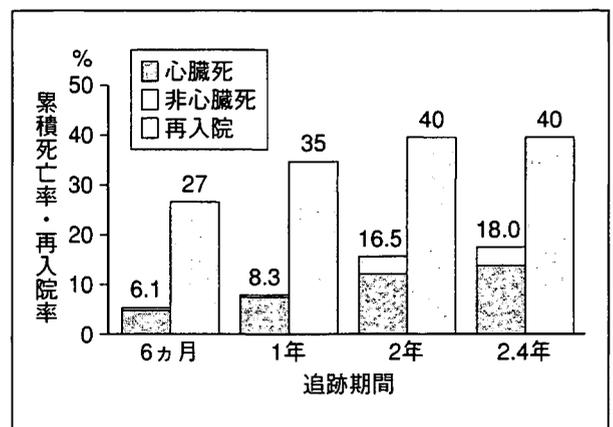


図1 慢性心不全患者の死亡率と再入院率
(文献3)より改変引用)

まとめ

わが国の、急性および慢性心不全患者の疫学研究は十分とはいえない。われわれは、2004年より全国164施設の協力を得て、慢性心不全患者を対象とした全国規模の登録観察研究「慢性心不全の増悪のため入院治療を要する患者を対象とした調査研究(JCARE-CARD研究)」を実施している¹²⁾。本研究は、急性心不全の多くを占めている、慢性心不全の急性増悪をきたした患者の臨床像、急性期予後ばかりでなく、慢性期治療、さらに予後まで、幅広いデータを収集するものである。わが国における大規模な疫学研究の推進により、患者の実態を明らかにできるばかりでなく、実際の患者像に即した治療法の有効性の判定、治

- JCARE-CARD 研究は、慢性心不全を対象とした全国規模の前向き登録観察研究である。
- 慢性心不全に対する治療の効果を最大限に発揮するためには、実際の患者像(real world)を踏まえ、チーム医療が必要である。

療効果の規定因子の解析など無作為化比較試験では得られない情報を得ることができるものと期待される。

文 献

- 1) Gheorghade, M. et al. : Acute heart failure syndromes. current state and framework for future research. *Circulation* 112 : 3958-3968, 2005
- 2) 高山守正, 高野照夫 : 東京都 CCU ネットワークの 1999 年度活動実績報告. *Therapeutic Research* 22 (10) : 2272-2275, 2001
- 3) Tsuchihashi, M. et al. : Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure—a study in Fukuoka, Japan—. *Jpn Circ J* 64 (12) : 953-959, 2000
- 4) Shiba, N. et al. : Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district —third year follow up—. *Circ J* 68 (5) : 427-434, 2004
- 5) Ho, K.K. et al. : The epidemiology of heart failure : The Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 22 (4 suppl A) : 6 A-13 A, 1993
- 6) Senni, M. et al. : Congestive heart failure in the community : A study of all incident cases in Olmsted county, Minnesota, in 1991. *Circulation* 98 (21) : 2282-2289, 1998
- 7) Zannad, F. et al. : Incidence, clinical and etiologic features and outcomes of advanced chronic heart failure : The EPICAL study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol* 33 (3) : 734-742, 1999
- 8) Cowie, M. R. et al. : Incidence and aetiology of heart failure : a population-based study. *Eur Heart J* 20 (6) : 421-428, 1999
- 9) SEOSI investigators : Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units : results of the SEOSI study. *Eur Heart J* 18 (9) : 1457-1464, 1997
- 10) Cleland, J.G. et al. : The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1 : patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24 (5) : 442-463, 2003
- 11) Tsutsui, H. et al. : Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol* 88 (5) : 530-533, 2001
- 12) Tsutsui, H. et al. : Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure in Japan. *Circ J* 70 (12) : 1617-1623, 2006

3. 高齢者心不全の実態から見た治療のあり方

筒井 裕之

Key words: 高齢者, 心不全, 拡張不全, 疾患管理, チーム医療

(日老医誌 2007; 44:704-707)

はじめに

慢性心不全は高血圧, 虚血性心臓病, 心筋症など器質的心疾患の終末像であるが, その患者の多くは入・退院を繰り返す高齢者である。加齢とともに慢性心不全の有病率は上昇し, 欧米の疫学研究では65歳以上の5~10%を占めると報告されている。わが国においても, 超高齢化社会の到来により, 今後ますます高齢心不全患者が増加することが予想される。特に, 入退院を繰り返す高齢の慢性心不全患者が, 心臓救急の現場で著しく増加しており, 有効な対策を打ち出すことが急務となっている。高齢心不全患者は生命予後が不良であるばかりでなく, 心不全増悪による再入院を反復し, QOLも低下する。今後の高齢者の心不全対策として, 病態の進行とともに, その予防にも積極的介入が必要である。

本稿では, われわれが実施している慢性心不全患者を対象とした全国レベルでの登録観察研究(JCARE-CARD研究)¹⁾の結果から高齢心不全患者の臨床的特徴をまとめた上で, 高齢者における心不全増悪の予防, 対策の包括的アプローチとしての疾患管理プログラムの概要について述べる。

高齢心不全患者の臨床的特徴

JCARE-CARD研究は, 2004年から2005年の間に, 入院治療を必要とした慢性心不全患者2,676名を登録し, 患者背景, 重症度, 薬物治療の実態とともに, その予後についても明らかにすることを目的とした前向き登録観察研究である。登録された患者全体の年齢構成を見ると, 平均年齢は, 71歳であり, 65歳以上が73%, 75

歳以上が46%を占めた。さらに, 65歳未満の女性の占める割合は26%であったのに対し, 65歳以上の症例では, 約半数が女性であった。高齢心不全患者の基礎疾患を見ると, 65歳以上の患者では虚血性心疾患が36%, 高血圧性心疾患が26%を占めた。高齢患者は, 合併症を有する割合も高く, 高血圧を56%, 心房細動を37%, 糖尿病を29%の患者が有していた。また, 地域住民の中で外来治療を受けている慢性心不全患者を対象とした調査研究(JCARE-GENERAL)の結果では, 病院に比べ, 診療所の患者では, さらに高齢者の割合が高くなり, 高血圧を有する患者の割合が高率であった²⁾。

心不全患者の心不全増悪の誘因は, 感染症(17%), 不整脈(16%), 心筋虚血(11%)などの医学的要因とともに, 塩分・水分制限の不徹底(25%), 過労(15%), 治療薬服用の不徹底(9%)などの予防可能な因子の割合も高かった。高齢者では, 不整脈や虚血に対する適切な治療とともに, 治療コンプライアンスの向上, 食事・水分制限や感染症予防のための生活習慣改善が心不全増悪の予防の鍵となる。

心不全患者の中には, 左室駆出率が正常に保持されいながら心不全を発症する拡張期心不全の患者が少なくなく, 慢性心不全患者の30~50%を占めることが報告されている^{3)~5)}。JCARE-CARD登録症例では, 左室駆出率が50%以上に保たれていた症例は35%であり, そのうち, 65歳以上は82%と, 拡張期心不全の多くは高齢者であった。前述したように, 高齢の心不全患者は虚血性心疾患や高血圧性心疾患を背景とする例が多く, このような患者には, 拡張機能障害が関与した心不全が多い。拡張期心不全は, 収縮期心不全と比較し, しばしば診断が困難であり, 予後を改善することが証明された治療法も確立していない。したがって, 現時点では, 特に高齢者心不全において, 拡張不全の存在を念頭において診断や治療を進めることが求められる。

Clinical characteristics and treatment strategy for elderly patients with heart failure
Hiroyuki Tsutsui: 北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学

我々が福岡市で行った5医療機関の入院患者を対象とした観察研究では、退院後1年死亡率が8.6%であるのに対し、心不全の増悪による再入院が35.8%と極めて高率であった⁶⁾⁷⁾。さらに、心不全増悪による再入院の規定因子を解析すると、「退院後外来受診が少ない」「心不全の入院歴あり」「入院期間が長い」「在宅療養サービスの利用なし」「就労なし」「高血圧の既往あり」などで再入院が多かった。受診頻度が月0~1回の患者は、それ以上の患者より再入院のリスクが約5倍高かった⁷⁾。高齢心不全患者は、合併症が多く個別の配慮が必要であり、薬物治療においては、副作用を生じやすいため、十分な症状モニタリングが必要である。加えて、心不全増悪による再入院の予防には、適切な薬物療法に加え、医療専門職による退院後の十分なフォローアップや支援がきわめて重要であると考えられる。

心不全患者に対する包括的疾患管理プログラム

欧米では1990年代半ばから、心不全患者を対象として患者管理の予後に対する有効性を検証する介入試験が行われてきた。介入方法は、多職種による介入、看護師主導の心不全外来、訪問看護、電話による介入、またこれらの複合型介入と多岐にわたっているが、介入内容としては、患者教育、退院後のフォローアップ、心不全症状・徴候の早期発見などが重要である(表1)⁸⁾。このようなプログラムの、予後やQOLの改善、医療コスト低減への効果は数多く報告されている。在宅訪問による患者教育やモニタリング、外来でのフォローアップの強化または電話による指導、退院後の社会資源の積極的活用、あるいはこれらの組み合わせを用いた介入研究のメタアナリシスでは、再入院のリスクが有意に低下することが示されている⁹⁾(図1)。また、患者の血圧、心拍数、体重、心電図といった身体所見を専門医療機関にデータを転送するテレモニタリングシステムや電話によるサポートプログラムを用いた介入研究のメタアナリシスでも、死亡のリスクを20%、心不全増悪による再入院のリスクを21%低下させることが報告されている¹⁰⁾。このような包括的な疾患管理プログラムは、より個別の対応が必要とされる高齢心不全患者において、生活習慣の改善や心不全の増悪症状の早期発見に効果を示すとともに、治療コンプライアンスが向上し、ガイドラインに沿った、最適な薬物治療の効果を最大限に引き出せることが期待できる。

疾患管理プログラムの中でも、患者教育は極めて重要である(表2)。近年報告された、心不全患者に対する退院前患者教育の予後への効果を検討した研究では、約

表1 慢性心不全患者に対する患者管理プログラムの要点

1. 包括的アプローチ
2. 患者教育および支援(患者や家族あるいは介護者に対して)
3. 薬物治療の適正化
4. 退院後の十分かつ頻回なフォローアップ(外来・在宅・電話)
5. 医療専門職との密接な連絡
6. ケアの連携・統合
7. 心不全症状・徴候の早期発見
8. 運動療法

(文献8より改変引用)

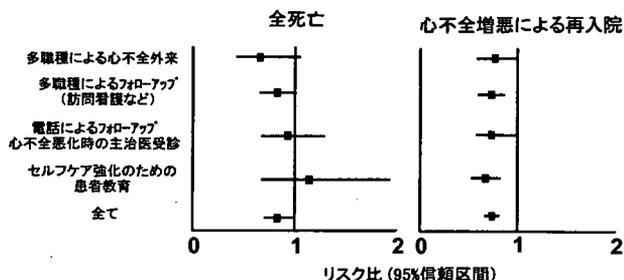


図1 慢性心不全に対する疾病管理プログラムの効果：メタアナリシスの結果 (文献9より改変引用)

1時間程度の患者教育のみでも死亡や再入院のリスク低下、医療コスト低減の効果がみとめられ、日々の体重測定や食塩制限の実施率、禁煙といった生活習慣の改善にも効果を示している¹¹⁾。患者教育の具体的内容として、以下の「一般的知識」、「症状のモニタリングと増悪時の対処方法」、「食事療法」、「薬物治療」、「活動および運動」、「危険因子の是正」などについて、入院中、退院時さらに外来において継続的に取り組む必要がある。

(1) 一般的知識

患者と家族に心不全の病態をわかりやすく説明する必要がある。心不全の病態はきわめて複雑であるため、特に高齢者では患者のみならず家族・介護者を交えて患者教育を行う必要がある。また、抑うつや不安などの精神症状の出現にも注意を要する。最近、抑うつ症状が心不全患者のQOLばかりでなく予後にも影響を及ぼすことが報告されている。したがって、心不全患者に対する支援には精神的支援も含む必要がある。さらに症状によっては心療内科医による診断・治療や臨床心理士によるカウンセリングも考慮すべきである。

(2) 症状のモニタリングと増悪時の対処方法

症状のモニタリングについては、呼吸困難や浮腫などの主要症状とともに、増悪時の症状とその対処方法を十

表2 慢性心不全患者に対する教育内容

一般的事項
心不全の病態の説明
身体的変化(症状・徴候)
精神的变化
予後
症状のモニタリングと管理
心不全増悪時の症状
体重の自己測定(毎日)
症状増悪時の対処方法
精神症状の対処方法
食事療法
塩分・水分制限
アルコール制限
遵守するための方法
薬物療法
薬の性質, 量, 副作用
併用薬剤
複雑な薬物治療への対処
費用
遵守するための方法
活動・運動
仕事および余暇
運動療法
性生活
遵守するための方法
危険因子の是正
禁煙
肥満患者に対する体重コントロール
高脂血症, 糖尿病, 高血圧の管理

(文献12より改変引用)

分に説明しておく必要がある。特に心不全増悪の症状を認めた場合、利尿薬の増量さらに必要に応じて速やかに受診することにより不必要な入院を回避できることも重要である。高齢心不全患者では、浮腫など症状に気づきにくいいため、家族あるいは介護者によるモニタリングが必要となる。また、日々の体重測定は患者自身による心不全増悪の自己診断法として有用である。

(3) 食事療法

心不全増悪の誘因として塩分制限の不徹底は頻度が高い。塩分制限の必要性は理解していても、日常生活において継続することはしばしば困難である。看護師や栄養士と連携し、単に塩分・水分制限の内容のみにとどまらず、患者個々の生活環境に合わせた具体的かつ実現可能な指導が求められる。

(4) 薬物療法

薬物療法の中断は心不全増悪の誘因のひとつであり、服薬のコンプライアンスを向上させることが治療成功の鍵となる。また、特に高齢患者においては使用する治療

薬剤は若年、中高年患者と同様でも効果や副作用が異なる場合がある。したがって、薬剤名、投与量、投与回数、副作用についての知識を指導するとともに薬剤師と連携し投与量のチェック、コンプライアンスのチェック、副作用のモニタリングなどを行うことが必要である。

(5) 活動および運動

慢性心不全の急性増悪期には安静が必要である。さらに、安定した高齢心不全患者においても、過度の労作は急性増悪の誘因となる。一方で、慢性心不全に対して運動療法が有効であることも知られている。したがって患者の状態に基づいた日常生活活動の指示が必要である。

(6) 危険因子の是正

禁煙やアルコール制限とともに心不全の危険因子である高脂血症、糖尿病、高血圧のコントロールが重要である。特に、高血圧は心不全の原因となるばかりでなく、心不全増悪因子としても重要であり、血圧のコントロールに十分な配慮が必要である。

まとめ

高齢心不全患者は、心不全患者の中でも複合的な問題を抱えており、包括的疾患管理プログラムは心不全増悪による再入院の減少などの予後やQOLの改善が期待できる。今後、わが国独自の医療制度のもと、高齢患者における疾患管理の具体的な方策やその有効性についての研究が必要である。

文献

- 1) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, The 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 Japan—. *Circ J* 2006; 70: 1617-1623.
- 2) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, The JCARE-GENERAL Investigators: Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals—Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in General Practice (JCARE-GENERAL)—. *Circ J* 2007; 71: 449-454.
- 3) Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D: Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955.
- 4) Tsutsui H, Tsuchihashi M, Takeshita A: Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol* 2001; 88: 530-533.
- 5) Hogg K, Swedberg K, McMurray J: Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Epidemiol*

- ogy, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317-327.
- 6) 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* 2000; 64: 953-959.
 - 7) Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, Kasagi F, Setoguchi S, Mohr M, et al: Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: e7.
 - 8) Moser DK, Riegel B: Management of heart failure in the outpatient setting. In: *Heart failure. A companion to Braunwald's heart disease*, Mann DL (ed), Elsevier, Philadelphia, 2004, p772.
 - 9) McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ: Multidisciplinary strategies for management of heart failure patients at high risk for admission. A systematic review for randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 810-819.
 - 10) Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JG, Stewart S: Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 942.
 - 11) Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD: Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 179-185.
 - 12) Jaarsma T, Stewart S: Nurse-led management programmes in heart failure. In: *Caring for the heart failure patients*, Stewart S, Moser DK, Thompson DR (eds), Taylor & Francis, London, 2004, p169.
-

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

全国患者登録データを用いたわが国の慢性心不全患者の
急性憎悪・難治化要因の解明と効果的治療法の確立

H18-循環器等(生習)-一般-033

平成19年度 総括研究報告書

平成20年3月発行

主任研究者 筒井裕之

北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

〒063-8638 札幌市北区北15条西7丁目

Tel: (011) 706-6973 Fax: (011) 706-7874