

図3 予後（死亡と心不全増悪による再入院）

（文献4より引用，改変）

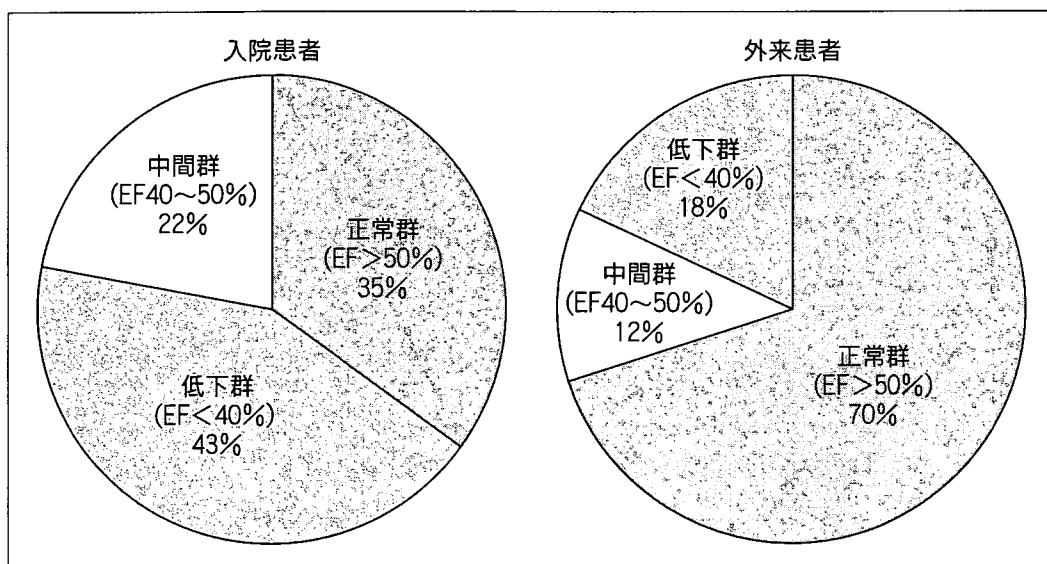


図4 左室駆出率の内訳

（文献14より引用，改変）

めた。高血圧の占める割合は、循環器科入院患者より開業医を中心に外来治療を受けている患者で、より高値であった。したがって、現在でも高血圧が心不全の重要な基礎疾患であることには変わりなく、適切な高血圧治療・管理の重要性を示唆している^{5,6)}。弁膜症は、欧米の報告に比し、

わが国で高い傾向にある。しかし最近報告された欧州24ヵ国、115医療機関における大規模疫学研究の EuroHeart 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⁷⁾。したがって、本邦における慢性心不全の基礎疾患は欧米の報告と同様、

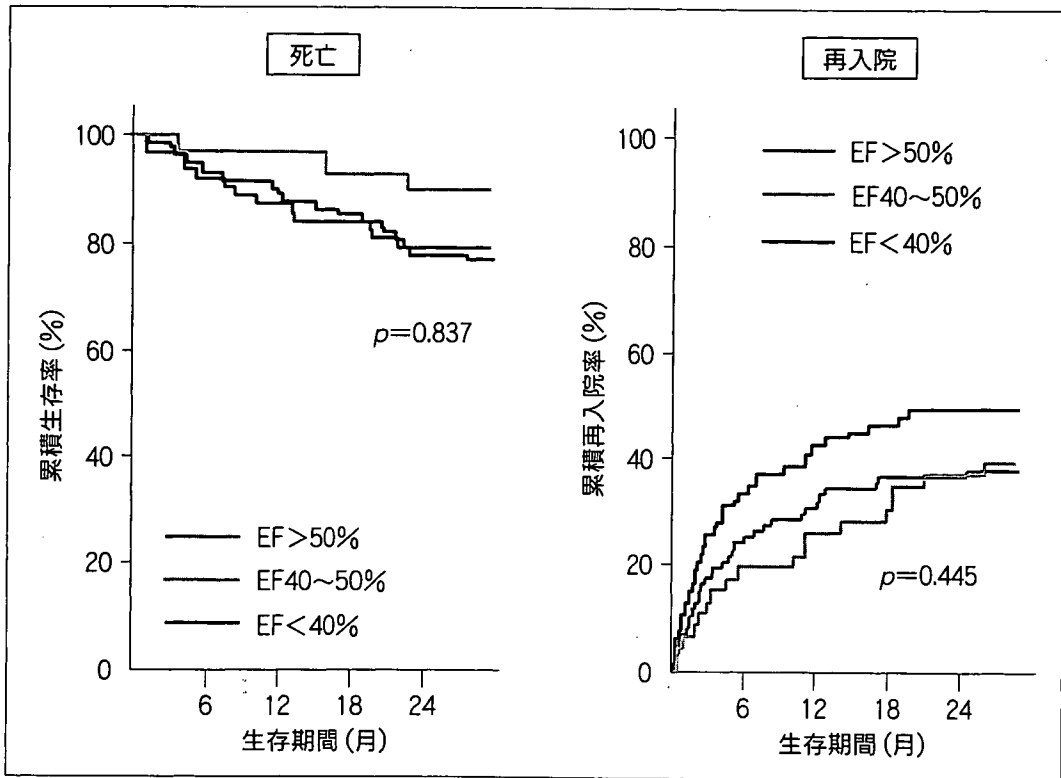


図5 左室駆出率別の予後（死亡と再入院）

（文献14より引用，改変）

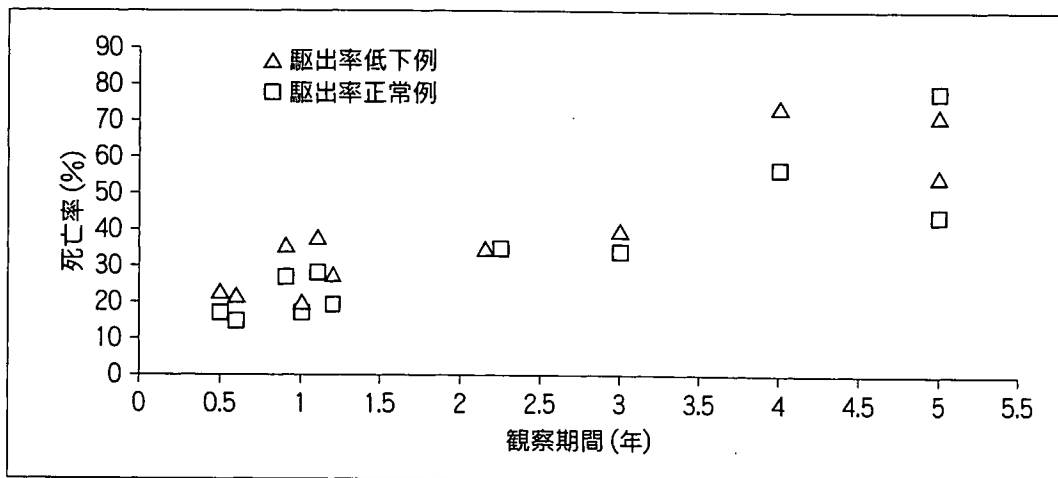


図6 左室駆出率低下例と正常例の死亡率の対比

（文献17より引用，改変）

虚血性心疾患の占める割合がもっとも高いが、その比率は欧米（50～70%）の約半分程度であると推測される。これは本邦における心筋梗塞の発症率が低いことを反映している可能性がある。

合併症としては、慢性心不全患者の約40%に

高血圧および心房細動を認めた。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。糖尿病の割合は20%であったが、糖尿病が心不全、とくに虚血性心不全患者の予後を悪化させることはよく知られている。わ



図7 J-CARE-CARD 研究ウェブサイトのトップページ

(www.jcare-card.jp)

が国の慢性心不全患者の予後に合併症が与える影響については十分に検討されていないが、心不全患者の生命予後の改善を図るには、血圧のコントロールや心房細動に対する治療など合併疾患の管理も重要であると思われる。

予 後

わが国で施行された NYHA II/III 度の慢性心不全患者を対象とした EPOCH, ARCH-J, MUCHA の 3 試験の死亡率は約 0~2% ときわめて低い^{8~10)}。この結果は、ほぼ同程度の重症度の欧米の臨床試験 SOLVD, MERIT-HF, CHARM 試験の結果と大きく異なる。この差異は、欧米では虚血性心疾患の割合が高いこと、医療システムが違うこと、患者の治療に対する反応性が違うことなどが関与していると推測されているが、今後さらなる検討を要する。

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% であった(図 3)⁴⁾。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、欧米に比し低率である。

一方、心不全増悪による再入院は、退院後 6 ヶ月以内で 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 3)⁴⁾。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も重要である。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、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^{4,11)}。

収縮不全と拡張不全

近年、収縮機能が正常に保たれた心不全(拡張不全)が注目されているが、現在までに報告された観察研究をまとめると、心エコーによる左室駆

D A T A B A S E	
STEP 1 患者基礎データ	
登録日	2003 年 8 月 25 日
入院日	年 月 日
退院日	年 月 日
施設名	EnMedix
施設ID	
医師名	All Mighty
患者ID	先生が患者を特定できるもの。半角英数字の組み合わせで最大12文字まで。“-”/”は入力不可。ただし氏名は不可。
生年月日	年 月 日 年号の換算: 明治 年 換算 西暦 年
性別	
身長/体重	cm (不明) / kg (不明)
<p>次のステップ 次のステップに進むには左のボタンを押してください。</p> <p>各ステップに行きたい場合は、下のボタンで選択してください。 保存しないでこのままやめる場合はQUITを押してください。</p> <p> <input type="button" value="STEP1"/> <input type="button" value="STEP2"/> <input type="button" value="STEP3"/> <input type="button" value="STEP4"/> <input type="button" value="QUIT"/> </p> <p>登録する場合は下の確認ボタンを押し、確認画面から登録してください。必須入力データの記入が完了しない場合登録できませんが、中断ボタンを押すと、終了し、続きのデータは、登録患者データ修正の画面から入力することができます。</p> <p> <input type="button" value="確認"/> <input type="button" value="中断"/> </p>	

図8 JCARE-CARD 研究ウェブサイトの患者登録フォームの一部

出率が保たれている患者の割合は30~50%である^{12~14)}。福岡市での調査結果をみると、循環器科入院患者より外来患者で左室駆出率が保たれた患者の割合が高かった(図4)。さらに、左室駆出率が保たれた慢性心不全患者は、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¹⁴⁾。

拡張不全の予後について Vasan らの報告では、収縮不全よりも良好であるとされている¹⁵⁾。一方、ミネソタの Olmsted で行われた疫学研究では、収縮不全と拡張不全の予後は同等であると報告されている¹⁶⁾。われわれが、慢性心不全を駆出率維持群(>50%)、中間群(40~50%)、低下群(<40%)の3群に分けて、生存率と心不全増悪による再入院率を検討したところ、有意差は認

められなかった(図5)¹⁴⁾。このように心不全による入院歴を有する患者を対象とした研究では、拡張不全と収縮不全の予後には差がないとする研究が多い(図6)¹⁷⁾。

数多くの大規模臨床試験によって収縮不全に対する薬物治療が確立されてきた。一方、拡張不全に対する薬物治療の有効性についてはまだ不明の点が多く、現在いくつかの大規模臨床試験が進行中である。このうち、CHARM-Preserved 試験は、主として NYHA II~III 度で、左室駆出率40%以上と比較的保持されている慢性心不全患者に対する candesartan の有効性を検討した試験であるが、candesartan によって心不全による入院が減少した¹⁸⁾。現在、さらに perindopril を用いた PEP-CHF 試験やイルベサルタンを用いた I-

PRESERVE 試験, わが国において carvedilol を用いた J-DHF 試験が進行中である. 今後これらの試験の結果をふまえ, 拡張不全の治療ガイドラインが確立されることが期待される.

全国患者登録データベースの構築

わが国では循環器領域における疫学研究データがきわめて乏しいため, 慢性心不全の臨床像, 治療, 予後などの実態は不明である. 欧米で行われた研究結果を, そのままわが国に当てはめることができないのはいうまでもなく, わが国独自の研究が必要である. さらに, 大規模臨床試験の患者は, 年齢や基礎疾患など実際 (real world) の患者とは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から, 臨床試験と並行して観察研究が必要である.

われわれは「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)」として, 全国レベルで2,612例の患者登録データベースを構築した (図7, 8). わが国の患者の臨床的特徴を, 米国における同様の登録観察研究 Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) と比較すると, 両者には共通点が多く, 慢性心不全の急性増悪の臨床像そのものには, わが国と欧米とのあいだに大きな差はないと考えられた¹⁹⁾. 今後, これらの登録患者の長期予後 (死亡および心不全増悪による再入院) を検討する予定である.

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, 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していないため, これらの限界も指摘されている. 今後, 全国レベルで臨床疫学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特徴を明らかにし, それに即した効果的かつ効率的治療法を確立していくこと

が必要である.

文 献

- 1) Ho KK et al: The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A
- 2) Eriksson H et al: Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989; 10: 647-656
- 3) Clarke KW et al: How common is heart failure? Evidence from PACT (prescribing analysis and cost) data in Nottingham. *J Public Health Med* 1995; 17: 459-464
- 4) Tsuchihashi M et al: Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure: a study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64: 953-959
- 5) Levy D et al: The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562
- 6) Kostis JB et al, for the SHEP cooperative Research Group: Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212-216
- 7) Cleland JGF et al: The EuroHeart failure survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-463
- 8) The EPOCH Study Group: Effect of Pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH Study). *Circ J* 2002; 66: 149-157
- 9) Matsumori A, on behalf of the assessment of response to candesartan in heart failure in Japan (ARCH-J) study investigators: Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 2003; 5: 669-677
- 10) Hori M et al: Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the multicenter carvedilol heart failure dose assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004; 147: 324-330
- 11) Tsuchihashi M et al: Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: E7
- 12) Vasan RS et al: Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-1574
- 13) Dauterman KW et al: Heart failure associated with

- preserved systolic function: a common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998; **135**: S310-319
- 14) Tsutsui H et al: Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol* 2001; **88**: 530-533
- 15) Vasan RS et al: 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
- 16) Senni M et al: Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; **98**: 2282-2289
- 17) Hogg K et al: Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 317-327
- 18) Yusuf S et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; **362**: 777-781
- 19) Yancy CW et al: Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 76-84

慢性心不全治療における疾病管理

国立国際医療センター研究所 まかや 眞茅みゆき
北海道大学循環病態内科学 つついひろゆき 筒井裕之

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。このような患者は増加の一途を辿っており、今後さらに増加していくと予想される。近年、とくに、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。欧米では、このような慢性心不全患者の増加は、臨床上的問題のみならず医療経済も含んだ大きな社会問題として捉えられている。心不全患者の再入院には、不整脈・心筋虚血・感染症などの医学的要因のみならず、治療や療養指導に対するアドヒアランス（能動的参加）の低下や身体的・精神的ストレスなどが密接に関与する。このような背景から、1990年代半ばより、心不全患者を対象として、医師、看護師、薬剤師ら多職種がチームを組み、患者および家族教育、治療アドヒアランスの強化、病状モニタリング、服薬管理などを実施することにより、薬物治療の効果を最大限に引き出し、症状、生活の質（QOL）、生命予後の改善を目指す、「疾病管理（disease management）」が注目され、生命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。

本稿では、慢性心不全患者の治療において疾病管理が必要とされる背景、その有効性と具体的な方法について概説する。

慢性心不全患者における再入院

われわれは、福岡市内の5つの循環器科を有する医療機関（病床数20～60床）において、1997年の1年間に自宅へ退院した慢性心不全患者230名を登録し、患者背景（年齢、性別）、臨床的特徴（基礎心疾患、重症度、心エコー所見など）を調査した。さらに、平均2.4年間経過観察し、その間の死亡（死亡の原因）と心不全増悪による再入院を調査した。

その結果、慢性心不全の入院患者の平均年齢は69歳であり、65歳以上の高齢者が70%を占めた。慢性心不全の基礎疾患としては、虚血性心疾患や高血圧性心疾患が多かった。また、退院後1年死亡率が8%であるのに対し、心不全の増悪による再入院が35%ときわめて高率であった^{1,2)}（図1）。死亡率は欧米と比較し低率であるのに対し、再入院率は高く、わが国における心不全の治療効果の評価においては、死亡率とともに再入院率も重要であることを示している。

[Key words] 疾病管理, 再入院, 介入研究, 患者教育

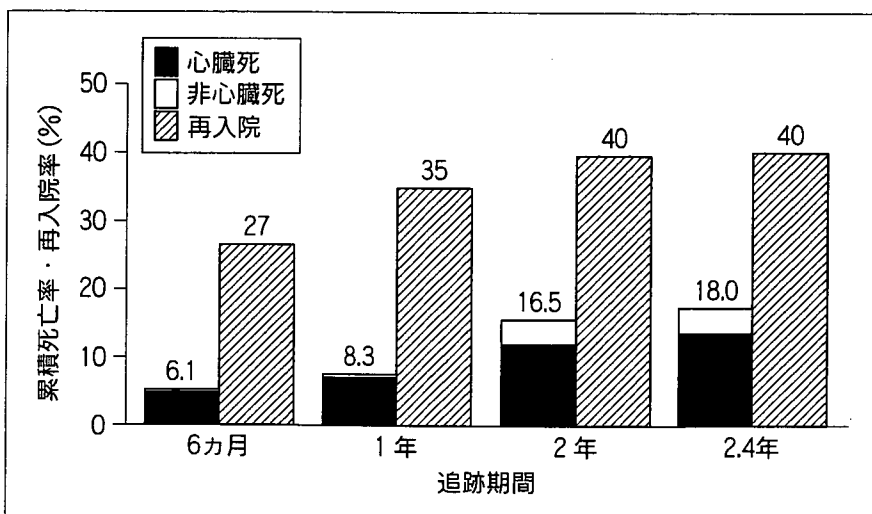


図1 慢性心不全患者の死亡率と再入院率
(文献1より引用, 改変)

心不全増悪による再入院に関する因子

心不全増悪による再入院の誘因を検討すると、塩分・水分制限の不徹底が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、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(表1)。さらに、心不全増悪による再入院の規定因子を明らかにするために、再入院81例と非再入院149例で、患者因子(年齢、性)、医学的因子(基礎疾患、心房細動、NYHA分類、左室駆出率、心不全の入院歴、入院期間、高血圧・糖尿病・腎不全・脳血管疾患などの合併症、薬物療法)、および社会環境因子(就労、収入状況、独居、介護者、在宅看護・介護サービス、外来受診頻度)の関与をロジスティック回帰分析により解析すると、「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」といった因子と再入院とのあいだに関連を認めた。とくに、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倍となった³⁾。

このような慢性心不全患者の実態は、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、心不全患者の再入院の予防においてきわめて重要であることを示唆している。

表1 心不全増悪による再入院の誘因

塩分・水分制限の不徹底	33%
感染症	20%
過労	12%
治療薬服用の不徹底	11%
不整脈	11%
身体的・精神的ストレス	5%
心筋虚血	5%
コントロール不良の高血圧	4%
合併疾患の増悪	4%

(文献3より引用, 改変)

慢性心不全治療における疾病管理の有効性

1990年代半ばから、欧米を中心に行われてきた疾病管理の介入試験では、患者教育、治療コンプライアンスの向上、訪問や電話などによる患者モニタリング、治療薬の調節、看護師による管理などの疾病管理が、慢性心不全患者の予後の改善に有効であることが報告されている。

とくに、1995年のRichらの研究では、高齢心不全患者を対象に、多職種による退院前患者教育の強化、退院後の社会資源の積極的活用、退院後の訪問看護や電話によるフォローアップを行う介入群と、通常の治療を受ける対照群に分け、退院後90日の再入院率、生存率、QOLスコア、医療コストへの効果を検討している。その結果、介

表2 慢性心不全患者に対する疾病管理の死亡率および再入院率に対する効果に関するメタアナリシス

介入方法	全死亡 risk ratio (95%信頼区間)	すべての再入院 risk ratio (95%信頼区間)	心不全増悪による再入院 risk ratio (95%信頼区間)
多職種による心不全外来	0.66(0.42~1.05)	0.76(0.58~1.01)	0.76(0.58~0.99)
多職種チームによる専門的フォローアップ (外来を除く)	0.81(0.65~1.01)	0.81(0.72~0.91)	0.72(0.59~0.87)
小 計	0.75(0.59~0.96)	0.81(0.71~0.92)	0.74(0.63~0.87)
電話によるフォローアップあるいは心不全増悪時の外来受診	0.91(0.67~1.29)	0.98(0.80~1.20)	0.75(0.57~0.99)
患者のセルフケア強化	1.14(0.67~1.94)	0.73(0.57~0.93)	0.66(0.52~0.83)
計	0.83(0.70~0.99)	0.84(0.75~0.93)	0.73(0.66~0.82)

(文献8より引用, 改変)

入群は対照群に比較し再入院率が50%減少し, QOLスコアが改善し, 医療費も低かった⁴⁾。

さらに, Stewartらは, 循環器専門看護師による退院後の定期的な在宅訪問によって症状のモニタリングや服薬・食事に関する患者教育を行う home-based intervention (HBI) により再入院率が50%減少し, 医療機関に通院する日数が1/2に抑えられたと報告している⁵⁾。この方法は長期予後にも効果を示し, 平均4.2年追跡した結果, HBIにより死亡または再入院が減少した⁶⁾。

また, DIAL(The Randomized Trial of Telephone Intervention in Chronic Heart Failure)試験では, 1,518名の安定した在宅心不全患者を対象に, 電話を用いて症状, 体重コントロールの監視, 服薬, 食事療法, 運動に関するコンプライアンスの評価を行った介入群と, 通常の治療の対照群とを比較し, 電話モニタリングにより全死亡あるいは心不全増悪による再入院のリスクが20%減少することが示された⁷⁾。

このような疾病管理プログラムの子後に対する効果を検討したメタアナリシスでは, 医師, 看護師, 薬剤師など多職種による心不全外来や訪問指導, 外来でのフォローアップの強化または電話による指導などにより, 死亡率, 再入院率が減少することが明らかとなっている⁸⁾ (表2)。薬物療法の, 心不全増悪による再入院に対する減少効果は, ACE阻害薬で22% (SAVE), β 遮断薬で32%

(CIBIS II), ジギタリスで23% (DIG), spironolactoneで35% (RALES)にとどまっており, 疾病管理の効果は薬物治療の効果と同等あるいはそれ以上と考えられる。疾病管理は単独で効果を有するものではなく, 疾病管理によって最適な薬物治療が行われ, 治療コンプライアンスが向上し, 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。

慢性心不全患者の疾病管理の方法

慢性心不全患者の疾病管理の要点は, チーム医療 (医師・看護師・薬剤師), 退院時指導, フォローアップ計画 (病診連携), ガイドラインに沿った薬物治療, 十分な患者教育・カウンセリング (入院・外来・在宅), 患者モニタリングによる心不全増悪の早期発見, 利尿薬の自己もしくは看護師による調節などがあげられる⁹⁾ (表3)。

中でも, 患者教育はきわめて重要である¹⁰⁾ (表4)。具体的には, 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」, 「薬物療法」, 「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, 症状をわかりや

表3 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. 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9より引用，改変）

よく説明する必要がある。患者にとって，心不全の病態はきわめて複雑であるが，治療内容を理解し，コンプライアンスを向上させるために欠かせない知識である。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¹¹⁾。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分に説明しておく必要がある。とくに，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，

表4 慢性心不全患者および家族・介護者に対する教育・カウンセリングの内容

1. 一般的事項
 - 心不全の病態の説明
 - 身体的変化（症状・徴候）
 - 精神的変化
 - 予後
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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10より引用，改変）

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一つであり，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。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，

薬剤師と連携し投薬量のチェック, 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, 活動制限, 安静は欠かすことができない。一方, 安定した心不全患者においても, 過度の労作は急性増悪の引き金となるため, 重症度に基づいた日常生活活動の指示が必要である。就労している患者では, 職場環境が身体的ストレスとなり, 心不全増悪の原因になる可能性があるため, 患者背景に応じた指導が必要である。

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。とくに, 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。

問題点と今後の課題

慢性心不全患者に対する疾病管理の有効性は確立しているが, 未解決の問題点も残されている。すなわち, 有効なプログラムの標準化が未確立, 最適なマネジメントの強度が不明, より有効な対象患者が不明といった点である。さらに, 介護保険制度というわが国独自の医療制度の中での, 日本人の患者における疾病管理の具体的な方策やその有効性についても検討されていない。欧米で行われた研究結果をそのままわが国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, 今後わが国独自の研究が必要である。

おわりに

慢性心不全患者に対する疾病管理により, 心不全増悪による再入院の減少など予後の改善が期待

できる。したがって, 心不全治療における疾病管理は薬物治療に付加する一般的治療としてではなく, 心不全治療そのものとしてとらえるべきである。

文 献

- 1) Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K et al: Clinical characteristics and prognosis of consecutively hospitalized patients with congestive heart failure: a study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 2000; **64**: 953-959
- 2) 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
- 3) Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K et al: Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; **142**: e7
- 4) Rich MW, Beckham V, Wittenberg C et al: A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1190-1195
- 5) Stewart S, Marley JE, Horowitz JD: Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on planned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet* 1999; **354**: 1077-1083
- 6) Stewart S, Horowitz JD: Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implication on readmission and death. *Circulation* 2002; **105**: 2861-2866
- 7) GESICA investigators: Randomized trials of telephone intervention in chronic heart failure. *BMJ* 2005; **331**: 425
- 8) McAlister FA, Stewart S, Ferrua S et al: Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 810-819
- 9) Jaarsma T, Stewart S: Nurse-led management programmes in heart failure. *Caring for the heart failure patients*, ed by Stewart S, Moser DK, Thompson DR, Taylor & Francis, London, 2004, p 169
- 10) Moser DK, Riegel B: Management of heart failure in the outpatient setting. *Heart failure A companion to Braunwald's heart disease*, ed by Mann DL, Elsevier, Philadelphia, 2004, p 772
- 11) Konstam V, Moser DK, De Jong MJ: Depression and anxiety in heart failure. *J Cardiac Fail* 2005; **11**: 455-463

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、臨床上の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)に登録した。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、

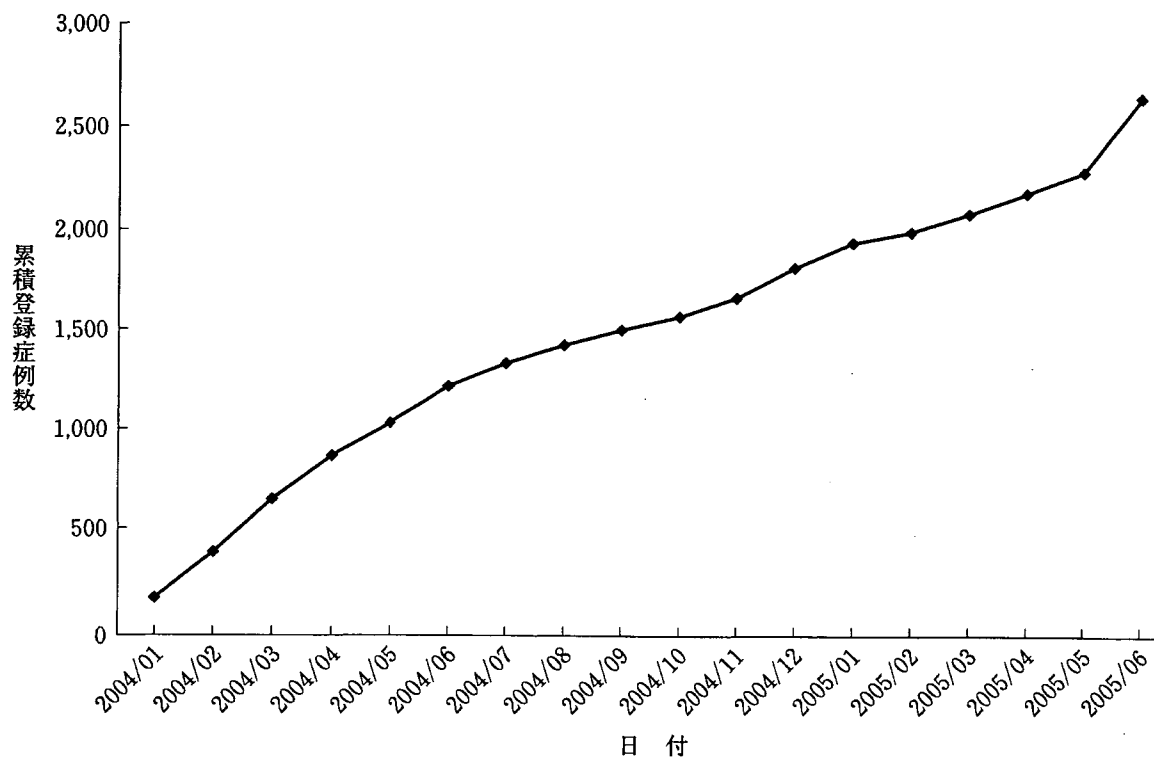


図1 JCARE-CARD: 累積登録症例数 (2004年1月-2005年6月)

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

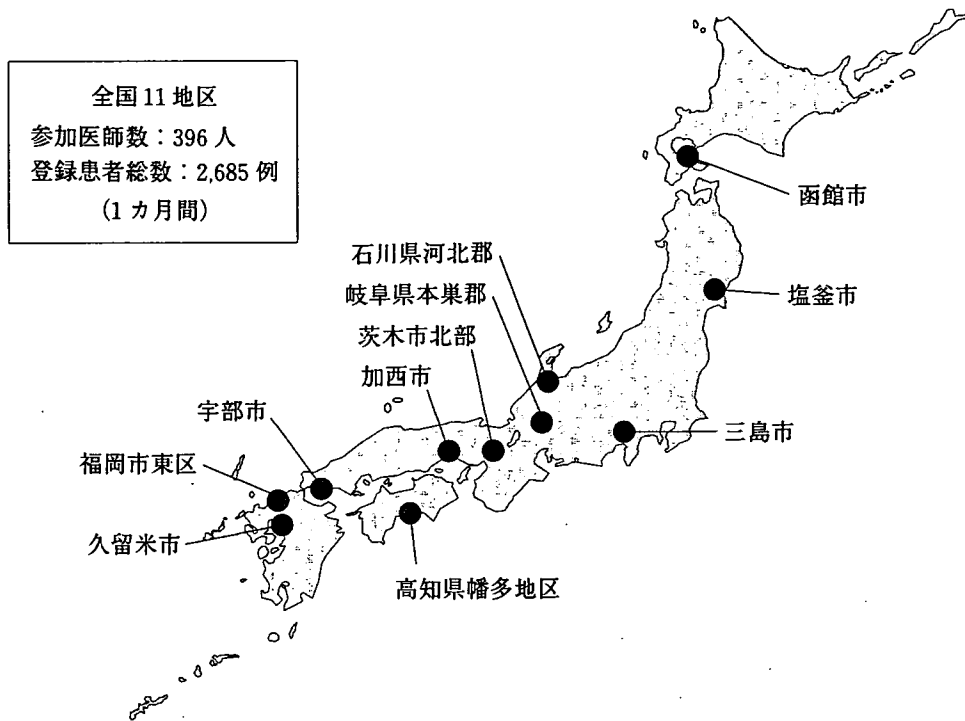


図 2 開業医も含む地域連携型コホートの全国展開
(JCARE-GENERAL) (後援: 日本心不全学会)

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

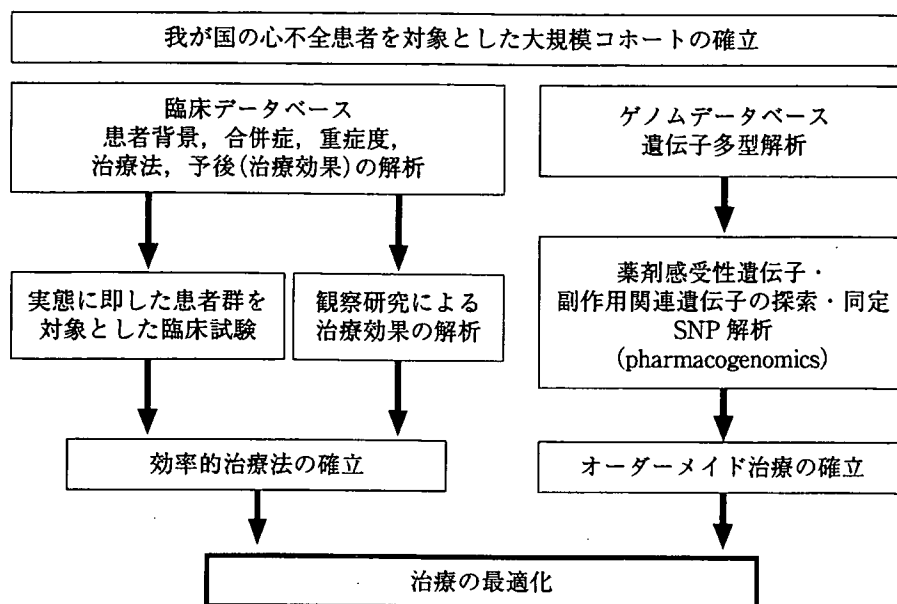


図3 JCARE研究の目標

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 Life-saving 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>140 mmHg(%)	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)	SEOSI 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，日本でど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。

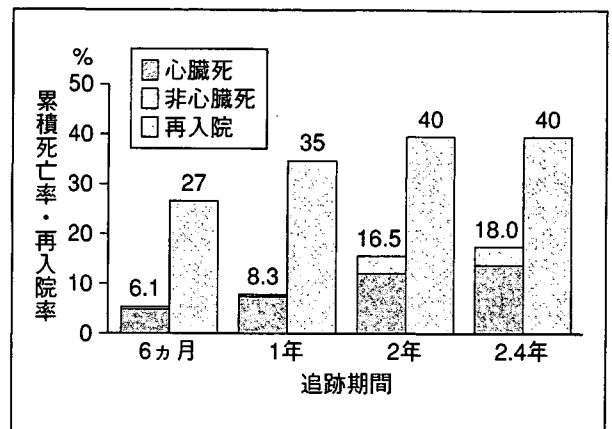


図1 慢性心不全患者の死亡率と再入院率
(文献3)より改変引用)

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