

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

慢性心不全におけるメタボリック症候群の

意義に関する研究

平成 20 年度 総括研究報告書

主任研究者 下川 宏明

平成 21 年（2009 年） 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	1 ページ
慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	12 ページ
III. 研究成果の刊行物・別刷	15 ページ

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
総括研究報告書

慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究

主任研究者 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

研究要旨

メタボリックシンドロームは、内臓肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の各因子が軽度ではあるものの複合した病態として心血管病の成因に深く関係した病態として注目されている。この背景として、心血管病の成因には、高血圧・高脂血症などの個々の重症度よりも、それらの重複が重要であることが広く認識されるようになった経緯がある。このメタボリックシンドロームの重要性は、虚血性心臓病では広く認識されるようになったが、慢性心不全の発症および進展にどのように関与しているかは、まだ明らかではない。本研究は、慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義を明らかにし、メタボリックシンドロームの治療が慢性心不全の発症予防や治療標的として有用か否かを、明らかにすることを目的とする。

本研究では多施設共同の中央登録方式による大規模調査研究として実施し、参加施設における慢性心不全患者についてメタボリック症候群の頻度やその臨床的特徴について、全国規模で明らかにする。平成18年度に、我々は全国6施設の全国研究班を組織し、毎年度（平成20年度は6月、9月、12月の計3回に加え、3月に平成20年度第4回目を予定）定例会議を行い、研究遂行における問題点などを議論した。

本研究は、①参加施設とその関連施設の大規模登録データを基に慢性心不全患者におけるメタボリックシンドロームの役割を明らかにし、さらに②メタボリックシンドロームにおける治療介入試験を行う点で独創的である。また、③メタボリックシンドローム患者が将来慢性心不全を発症するか否かを検討する点でも独創的であり、このような臨床研究は、国内外でまだ行われていない。本研究により、慢性心不全に対するより効果的な治療法を確立し、日本人の特性に留意した真にエビデンスに基づく予防・治療体系の確立が期待される。

分担研究者氏名・所属機関名および所属機関における職名

福本 義弘

東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・講師

筒井 裕之

北海道大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

代田 浩之

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学・教授

友池 仁暢

国立循環器病センター・院長

松崎 益徳

山口大学大学院器官制御医科学・教授

山田 明

麻生飯塚病院循環器科・所長

A. 研究目的

メタボリックシンドロームの重要性は、虚血性心臓病では広く認識されるようになったが、慢性心不全における意義に関しては、まだ明らかにされていない（図1）。そこで、本研究では、全国各地の第一線の施設の協力を得て、日本人の慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義に関する多施設共同研究を行うことを目的とする。

メタボリックシンドロームから慢性心不全までの進展

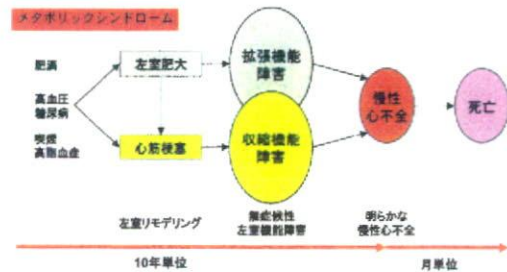


図1. メタボリックシンドロームと慢性心不全の関連

B. 研究方法

本研究では、以下の3つのアプローチをとる（図2）。

1. 慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの頻度・臨床的特徴に関する研究
2. メタボリックシンドローム患者における慢性心不全の発症に関する研究
3. メタボリックシンドロームを合併した慢性心不全に対する治療介入の意義に関する研究

目的 心不全におけるメタボリックシンドロームの役割の検討 研究内容

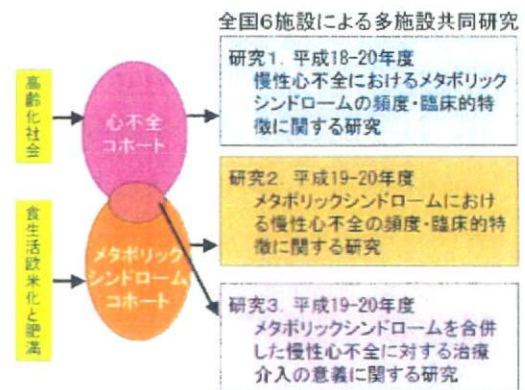


図2. 本研究のフローチャート（目的・方法）

1. 慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの頻度・臨床的特徴に関する研究（平成18～20年度）

- 目標症例数：5000例
- 対象患者：慢性心不全患者（アメリカ心臓病学会慢性心不全診断治療ガイドラインにおける Stage C, D）
- 登録時調査：①年齢、性別、身長、体重、腹囲、②基礎疾患（虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他）、③メタボリックシンドロームの有無（中性脂肪値、HDLコレステロール値、血圧、空腹時血糖値）、④合併疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、腎不全、慢性心房細動）、⑤症状の重症度、⑥心機能評価、⑦治療内容（薬剤名、手術（弁手術、冠動脈バイパス術など）の有無）、⑧身体活動能力、社会的支援
- 予後調査（1、2、3、4、5年後）：①死亡、入院の有無、心血管イベント、心血管死、②心不全増悪による再入院。③身体活動能力、社会的支援の推移。患者登録システムは5年後の予後調査まで可能である。

解析方法：患者の予後は、種々の臨床的背景因子、基礎疾患、心機能、重症度、合併症、治療内容、社会環境要因などが複雑に関与していると考えられるが、本研究ではメタボリックシンドロームの有無が、生命予後および心血管イベント

に関与しているか否かを検討する。

本研究のために、全国共同研究登録用web-siteを立ち上げ、各施設において倫理委員会の承認を得て研究登録を開始し、研究1においては3,400例以上が登録されている（図3）。

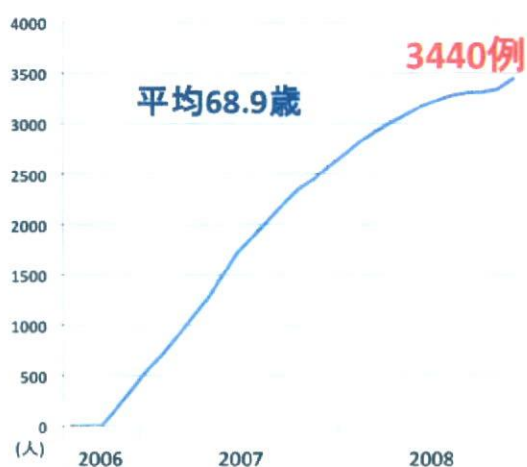


図3. 研究1の登録状況

2. メタボリックシンドローム患者における慢性心不全の発症に関する研究（平成19～20年度）

- 目標症例数：5000例
- 対象患者：慢性心不全リスク患者（アメリカ心臓病学会慢性心不全診断治療ガイドラインにおける Stage A, B）
- 登録時調査：①年齢、性別、身長、体重、腹囲、②メタボリックシンドロームのデータ（中性脂肪値、HDLコレステロール値、血圧、空腹時血糖値）、③合併疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、腎不全

、慢性心房細動)、④治療内容(薬剤名、手術(弁手術、冠動脈バイパス術など)の有無)、⑤症状の有無、⑥身体活動能力、社会的支援

- 評価項目: 検診後、毎年以下の項目を評価し、最長5年追跡する。①自覚症状の変化(アメリカ心臓病学会慢性心不全診断治療ガイドラインにおける Stage A, Bから Stage C, Dへの移行)、②運動能力、③死亡(全死亡、心血管死)、④心不全による入院、⑤投薬内容、⑥身体活動能力、社会的支援の推移。
- 解析方法: 患者の予後は、種々の臨床的背景因子、基礎疾患、心機能、重症度、合併症、治療内容、社会環境要因などが複雑に関与していると考えられるが、本研究ではメタボリックシンドロームの合併が生命予後および心血管イベントに関与しているか否か検討する。

本研究のために、全国共同研究登録用web-siteを立ち上げ、各施設において倫理委員会の承認を得て研究登録を開始し、研究2においては4,700例以上が登録されている(図4)。

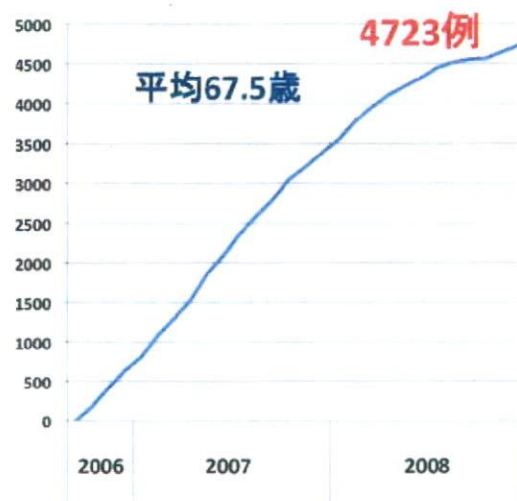


図4. 研究2の登録状況

3. メタボリックシンドロームを合併した慢性心不全に対する治療介入の意義に関する研究(平成19~20年度)

メタボリックシンドロームを合併した慢性心不全患者を2群に分け、1群には積極的な食事療法、運動療法を行い、肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の改善を図る。もう1群には通常の栄養指導および運動療法を行う。その2群間において、症状の重症度・心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などの相関を比較検討する。

- 登録時調査: 観察期、3、6、12、24ヶ月後に以下の項目を評価する。①自覚症状、体重、腹囲、②運動耐容能、③心不全増悪による入院、④採血データ(血清脂質、血糖、BNP、CRP(可能なら高感度CRP))、⑤死亡(全死亡、心血管死)、⑥投薬内容、⑦身体活動能力、社会的支

援

- 予後調査（1、2、3、4、5年後）：①死亡、入院の有無、心血管イベント、心血管死、②心不全増悪による再入院。③身体活動能力、社会的支援の推移。患者登録システムは5年後の予後調査まで可能である。

研究3の介入試験も、現時点で100名以上の患者を登録している。2群に分け、コントロール群には通常の食事療法・運動療法を、介入群には積極的な食事療法・運動療法を行っている。なお研究3では、下記の手帳を作成し、万歩計および腹囲測定用メジャーを用いて、積極的に介入している（図5）。

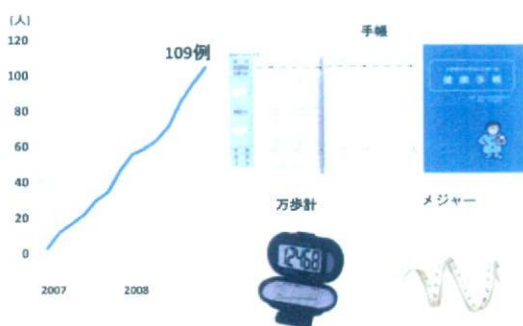


図5. 研究3の登録状況および用いるメタボコントロール手帳など

(倫理面での配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施するが、特に以下の倫理的配慮を行う。(1) 倫理委員会の審査：研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十

分に行われているか審査を受けた上で承認を得て実施する。倫理委員会が設置されていない施設の参加を可能にするために、各々の参加施設（大学病院など）の倫理委員会に審査を依頼する。(2) 対象患者からの同意取得：研究に際しては、あらかじめ研究内容、意義と危険性およびプライバシー侵害の恐れがないこと、同意しなくても不利益は受けないこと、同意は随時撤回できることを患者に説明し、文書で同意を得る。(3) 匿名性：症例の登録は、各施設におけるIDで行い、データがどの症例のものかは診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者はIDがどの患者のものか特定できないため患者のプライバシーは保護される。さらに、データベースには別の症例コードを入力するためデータベースから患者個人を特定することは困難である。

C. 研究結果

現時点では登録終了前であるため、中間解析を行った。

まず、現在のメタボリックシンドロームの診断基準が、重症の高血圧、高脂血症、糖尿病を含んでしまうため、軽いメタボリックシンドローム (Early MetS) と重症のメタボリックシンドローム (Advanced MetS) に分けて検討を行った (図6)。

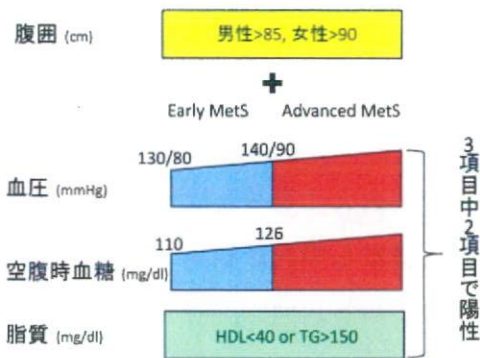


図6. メタボリックシンドローム
診断基準

1. 慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの頻度・臨床的特徴に関する研究（平成18～20年度）

研究1は20歳以上の慢性心不全患者を対象とし、メタボリックシンドロームの合併の有無と、基礎心疾患・症状の重症度・心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などとの相関を比較検討するものである。この研究1の成果として、慢性心不全患者においてメタボリックシンドロームを有するのは38%であり、軽いメタボリックシンドロームは3%、重症メタボリックシンドロームは35%と、慢性心不全患者におけるメタボリックシンドロームは重症化していることが示唆された（図7）。

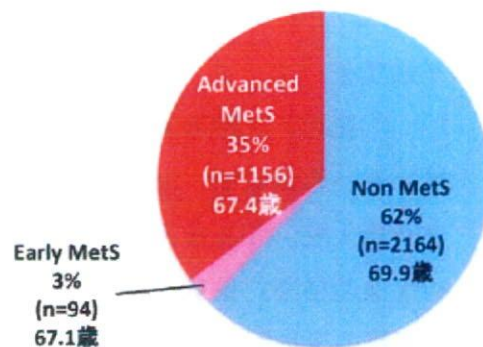


図7. 研究1におけるメタボリックシンドローム合併率

さらに慢性心不全患者の男性患者の内、メタボリックシンドロームを有する割合は47%、女性患者では20%と、これまで一般住民で報告されてきたメタボリックシンドロームの罹患率と比べ、約2倍の合併頻度であった（図8）。

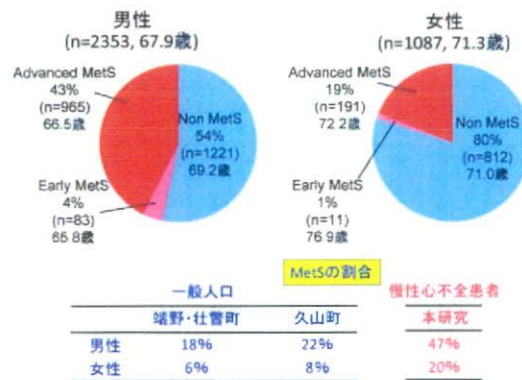


図8. 研究1の男女別メタボリックシンドローム合併率と一般住民との比較

また慢性心不全患者に合併するメタボリックシンドロームの特徴として、治療されているにも関わらず、メタボリックシンドロームが重症化するほど収縮期血圧、空腹時血糖が高値であった（図9）。中性脂肪はまだ治療されていない

軽いメタボリックシンドロームで最も高値を示したが、治療されていても、重症のメタボリックシンドロームでは、非メタボリックシンドロームと比べ、高値を示した（図9）。

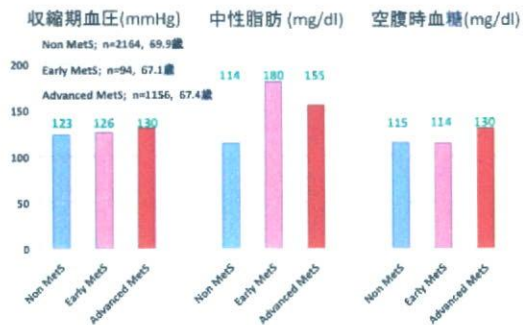


図9. 研究1の収縮期血圧、中性脂肪、空腹時血糖値

さらに、慢性心不全患者に合併するメタボリックシンドロームの特徴として虚血性心疾患の合併頻度を検討したところ、重症化したメタボリックシンドロームで多く合併していた（図10）。

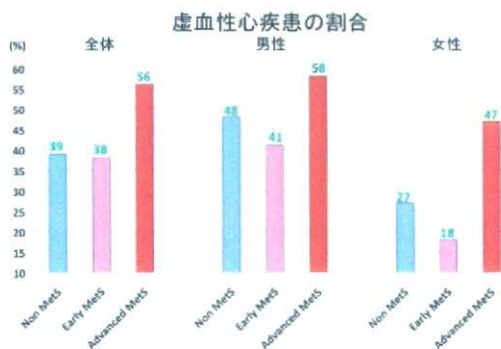


図10. 研究1における虚血性心疾患の割合

2. メタボリックシンドローム患者における慢性心不全の発症に関する研究（平成19～20年度）

この研究2は、20歳以上のメタボリックシンドローム患者を対象とし、心不全発症の有無と、心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などとの相関を検討するものである。

研究2は心不全症状のない心疾患患者（心不全予備群）を登録し、メタボリックシンドロームの有無で2群に分け、追跡調査を行い、メタボリックシンドロームの有無が慢性心不全の発症に影響するか否かを検討するものである。研究2におけるベースラインの特徴は、心不全予備群においてメタボリックシンドロームを有するのは41%と、心不全予備群においてもメタボリックシンドロームを有する割合が高かったことが明らかとなった（図11）。

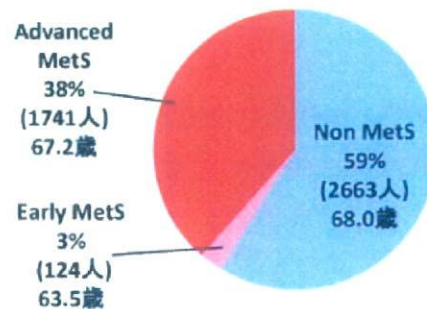


図11. 研究2におけるメタボリックシンドローム合併率

この研究2はメタボリックシンドロームの有無が将来慢性心不全を発症する頻度・特徴を検討するものであり、今後5年間経過を追跡し、その結果が得られる予定である。

3. メタボリックシンドロームを合併した慢性心不全に対する治療介入の意義に関する研究(平成19～20年度)

研究3はメタボリックシンドロームを合併した慢性心不全患者を2群に分け、1群には積極的な食事療法、運動療法を行い、肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の改善を図る。もう1群には通常の栄養指導および運動療法を行う。その2群間において、症状の重症度・心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などの相関を比較検討する。

この研究3のメタボリック症候群を有する慢性心不全患者における積極的食事療法・運動療法の介入研究に関して、今後5年間経過を追い、結果が得られる予定である。

D. 考察

本研究の特色として、第一に、慢性心不全患者を全国規模の多施設で登録したデータベースを用いて解析する点である。第二に、全国多施設で登録した心不全予備群患者をメタボリックシンドロームの有無に分けて長期観察し、心不全の発症を検討する点で特色がある。第三に、メタボリックシンドロームの治療介入、すなわち内臓肥満の改善が心不全の治療となり得るか否かを検討する点で特色がある。

本研究により、メタボリックシンドロームが心不全増悪因子であることが示され、その治療の重要性が明らかになれ

ば、現在、我が国で増加している心不全患者に対する効率的治療法が確立され、大幅な医療費抑制効果が期待される(図12)。

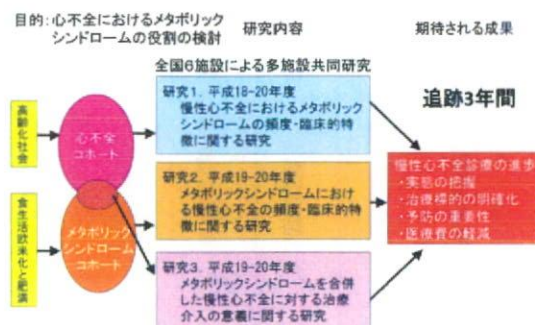


図12. 本研究のフローチャート(目的・方法・期待される効果)

E. 結論

研究1は現在心不全症状のある患者におけるメタボリックシンドロームの頻度および特徴を検討するもので、平成20年度末まで登録するため、最終結果が得られるのは、平成21年度に入ってからとなる。また研究2・3の最終結果が得られるのは5年間の観察以降の予定であるが、本研究で得られた患者登録データに基づいて、メタボリックシンドロームが心不全増悪因子であることが示されれば、慢性心不全治療におけるメタボリックシンドロームの治療の重要性が明らかになる。また、慢性心不全の重症度や予後が、メタボリックシンドロームの有無で違いがあればその治療目的がより明確になる。その結果、早期より効果的に慢性心不全を予防すること

が可能になり、臨床応用できる極めて有用なエビデンスが得られることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Matsuki M, Takahashi J, Tada T, Kagaya Y, Shimokawa H. Emerging problems of heart failure practice in Japanese women. *Circ J.* 2008; 72: 2009-2014.

Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:103-113.

Fukumoto Y, Yasuda S, Ito A, Shimokawa H. Prognostic effects of benidipine in patients with vasospastic angina: comparison with diltiazem and amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51:253-257.

Shimokawa H, Rashid M. Development of Rho-kinase inhibitors for cardiovascular medicine. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28:296-302.(Review)

Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, Tada T, Watanabe J, Shimokawa H. Prognostic

importance of chronic kidney disease in Japanese patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2008; 72: 173-178.

Tada T, Shiba N, Watanabe J, Matsuki M, Kagaya Y, Shinozaki T, Shirato K, Shimokawa H. Prognostic value of anemia in predicting sudden death of patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2007;128:419-421.

2. 学会発表

第72回日本循環器学会総会・学術集会
福岡 平成20年3月28日

Nobuyuki Shiba, Mika Matsuki, Jun Takahashi, Yoshihiro Fukumoto, Yutaka Kagaya, Hiroaki Shimokawa (Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine)

Large Cohort Studies for the Establishment of Guidelines of Chronic Heart Failure in Japan.

第105回日本内科学会総会・講演会プレナリーセッション 東京 平成20年4月13日

多田智洋、柴信行、下川宏明（東北大学循環器病態学）

日本人におけるメタボリックシンドローム診断の至適ウエスト周囲径とは？

第3回宮城循環器談話会 仙台 平成20

年 5 月 31 日

福本義弘 (東北大学病院 循環器内科)
慢性心不全におけるメタボリックシンド
ロームの役割

第 3 1 回日本高血圧学会 札幌 平成
20年10月11日

後岡広太郎、柴信行、下川宏明 (東北大
学 循環器病態学)
メタボリックシンドロームにおける高
血圧症の意義-第二次東北慢性心不全登
録の中間報告から-

性差医学・医療学会 第 2 回学術集会
東京 平成21年2月7日

後岡広太郎、柴信行、下川宏明 (東北大
学 循環器病態学)
日本人女性の慢性心不全は将来増加す
る

日本循環器学会 第147回東北地方会
仙台 平成21年2月14日

後岡広太郎、柴信行、下川宏明 (東北大
学 循環器病態学)
CKDを合併する慢性心不全例でのレニン
-アンジオテンシン系阻害薬の予後に対
するインパクト

日本内科学会 第187回東北地方会 仙
台 平成21年2月21日

後岡広太郎、柴信行、下川宏明 (東北大
学 循環器病態学)
慢性心不全における使用薬剤の評価

CHART-2中間解析より

第 7 3 回日本循環器学会総会・学術集会
大阪 平成 21 年 3 月 20 日

Nobuyuki Shiba, Hiroaki Shimokawa
(Department of Cardiovascular
Medicine, Tohoku University Graduate
School of Medicine)

Central obesity is a significant risk
independent of insulin resistance in
the development of cardiovascular
disease.

第 7 3 回日本循環器学会総会・学術集会
大阪 平成 21 年 3 月 21 日

Koutaro Nochioka, Nobuyuki Shiba,
Hiroaki Shimokawa (Department of
Cardiovascular Medicine, Tohoku
University Graduate School of
Medicine)

Penetration rate of standard treatment
in Japanese patients with chronic
heart failure: Interim analysis of the
CHART-2 Study.

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予
定を含む)

なし

in Japanese patients with chronic heart failure: Interim analysis of the CHART-2 Study. Koutaro Nochioka (第73回日本循環器学会総会・学術集会、平成21年3月21日、大阪)

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
下川宏明	ENCORE I	猿田亮男、 植田真一郎	ランダム化臨床試験を読み解く。 -高血圧・冠動脈疾患領域-	メディカルトリビューン社	東京	2006	P97
高橋 潤、 下川宏明	冠動脈疾患を有する高血圧患者	猿田亮男、 植田真一郎	ランダム化臨床試験を読み解く。 -高血圧・冠動脈疾患領域-	メディカルトリビューン社	東京	2006	P198-208
福本義弘、 下川宏明	虚血性不全心とは？		新・心臓病診療プラクティス冠動脈疾患の病態に迫る	文光堂	東京	2008	p232-239

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
下川宏明	日本の臨床医にとって現実味を持って身近に受け止められるMEGA studyの結果	Medical Tribune	39	46	2006

下川宏明、 藤田敏郎	テルミサルタンはNOやEDHFの産生を増加させ、血管内皮機能を改善し、腎不全・心不全などの発症・進展を抑制する可能性が考えられる	Medical Tribune	39	24-25	2006
下川宏明	日本発のEBMについて	心臓	38	767	2006
柴 信行、 下川宏明	心不全におけるβ遮断薬の使い方	Medicina	43	1517-1519	2006
河盛隆三、 伊藤 裕、 木村健二郎、 下川宏明	糖尿病治療は動脈硬化発症抑制をめざす	Pharma Medica	24	78-83	2006
下川宏明	脳・心血管領域におけるニフェジピンのエビデンス -ACTION study-	Drugs	66 (Special issue 1)	10-12	2006
福本義弘、 下川宏明	高脂血症治療薬	臨床と研究	83	1121-1126	2006
福本義弘、 下川宏明	副作用概論 薬効群別 副作用 高脂血症治療薬	日本臨床	65	165-172	2007
福本義弘、 下川宏明	脂質異常症治療の進歩	臨床と研究	85	1124-1128	2008

Chronic heart failure in Japan: Implications of the CHART studies

Nobuyuki Shiba
Hiroaki Shimokawa

Department of
Cardiovascular Medicine,
Department of Evidence-Based
Cardiovascular Medicine, Tohoku
University Graduate School of
Medicine, Sendai City, Japan

Abstract: The prognosis of patients with chronic heart failure (CHF) still remains poor, despite the recent advances in medical and surgical treatment. Furthermore, CHF is a major public health problem in most industrialized countries where the elderly population is rapidly increasing. Although the prevalence and mortality of CHF used to be relatively low in Japan, the disorder has been markedly increasing due to the rapid aging of the society and the Westernization of lifestyle that facilitates the development of coronary artery disease. The Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District (CHART)-1 study was one of the largest cohorts in Japan. The study has clarified the characteristics and prognosis of Japanese patients with CHF, demonstrating that their prognosis was similarly poor compared with those in Western countries. However, we still need evidence for the prevention and treatment of CHF based on the large cohort studies or randomized treatment trials in the Japanese population. Since the strategy for CHF management is now changing from treatment to prevention, a larger-size prospective cohort, called the CHART-2 study, has been initiated to evaluate the risk factors of CHF in Japan. This review summarizes the current status of CHF studies in Japan and discusses their future perspectives.

Keywords: heart failure, aging, Japanese

Introduction

Chronic heart failure (CHF) is the leading cause of mortality in most developed countries (Hunt et al 2001). The prevalence and mortality rates of CHF used to be relatively lower in Japan compared with other Western countries. In Japan, approximately 1 to 2 million patients have CHF and nearly 170,000 patients die due to heart diseases each year (approximately 130 per 100,000 person-years) (Summary of Vital Statistics 2005). However, the prevalence and death rates of cardiovascular diseases and CHF have been rapidly increasing in Japan, due to the Westernization of lifestyle, including dietary habits, and the aging population (The Status of Aging 2007). The Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District (CHART)-1 study was one of the largest cohort studies with Japanese CHF patients (N = 1,278), which was designed to evaluate the characteristics and prognosis of those patients. We have also started a new cohort study, named the CHART-2 study (N = 10,000, expected) aiming to elucidate the effective preventive measures for CHF. This review briefly summarizes the major socio-medical issues of Japanese patients with CHF, their clinical characteristics and prognosis found in our CHART-1 study, and the current status of CHF studies in Japan.

Socio-medical status of Japanese patients with CHF

Rapid aging of Japanese population

Until the 1980s, Japan had a lower percentage of elderly citizens compared with any other developed countries. However Japan is now one of the countries in which the

Correspondence: Nobuyuki Shiba
Department of Cardiovascular Medicine,
Tohoku University Graduate School
of Medicine, 1-1, Seiryō-machi, Aobaku,
Sendai-city 980-8574, Japan
Tel +81 22 717 7153
Fax +81 22 717 7156
Email nshiba@cardio.med.tohoku.ac.jp

population is aging rapidly. Figure 1 shows the time-course of aging and population projections between 1950 and 2055, which is assembled using the data reported by the Japanese Cabinet Office (The Status of Aging 2007). As of October 1, 2006, the total population of Japan was 127.8 million and the number of elderly aged 65 or older was 26.6 million, accounting for 21% of the total population. The elderly population is expected to continue to increase rapidly and the percentage of the elderly will reach 35.8 million (27%) in 2055 (The Status of Aging 2007). Life expectancy in Japan at birth has also drastically increased since World War II to 78.6 years for males and 85.5 years for females in 2005 (Life Expectancies at Specified Ages 2006). The Japanese Cabinet Office expects that it will reach 83.7 years for males and 90.3 years for female in 2055. Thus, in the near future, Japanese society will encounter more difficult medical problems due to rapid aging, which other developed countries have never before experienced.

Changing causes of death in Japan

Infectious diseases such as pneumonia, tuberculosis, and gastroenteritis were the leading causes of death in Japan until the mid 1900s. The major health problems in Japanese society have drastically changed since World War II. The morbidity and mortality rates of lifestyle-related diseases such as cancer, heart disease, stroke, and diabetes mellitus have

dramatically increased. Approximately 60% of the mortality is now attributed to lifestyle-related diseases (cancer, 31%; ischemic heart disease 16%; cerebrovascular disease 13%; diabetes mellitus 1%; and hypertensive disease 0.6%) and the medical costs for these diseases amounts to 10.2 trillion yen (87.8 billion US dollars), accounting for approximately 30% of the total cost of the Japanese health insurance in 2003 (Exercise and Physical Activity Reference for Health Promotion 2006). Currently, heart disease is the second most frequent cause of death in Japan. Figure 1 shows the trend of the mortality due to heart diseases, which is constructed using the reports of death certificates in Japan (Summary of Vital Statistics 2005). There is a clear trend for the increase in death due to heart disease since 1950s (there was a temporary sharp decline in 1995 due to the tenth revision of the International Classification of Diseases regarding the description of diagnosis in death certificates).

Health insurance system and future economic burden in Japan

In Japan, all citizens are enrolled in the mandatory health insurance system based on employment and residential status. The average number of visits to a doctor per year is 16 in Japan, versus 5.8 visits in the United States (Itoh 2004). As elderly patients tend to visit doctors more frequently and to have more medication or high-cost medical care, medical

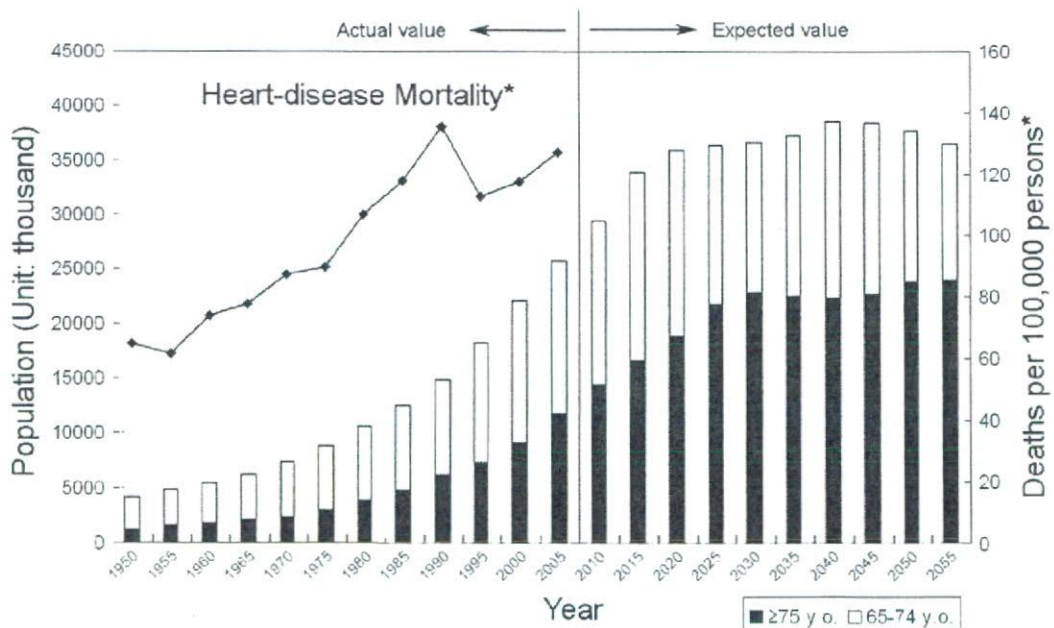


Figure 1 Time-course and future prediction of the increase in elderly population and heart-disease mortality in Japan. Data are based on the Status of Aging and Implementation of Measures for Aging Society in 2005, reported by the Japanese Cabinet.

expenditure for the elderly is already taking one-third of the national health expenditure, and is projected to reach a half of the expenditure by the year 2025 (Itoh 2004). Progressive aging of the society and the consequent increase in the number of patients with CHF will cause more financial burden within Japanese society, which could lower the quality of medical services in the future.

An overview of heart failure studies in Japan

In Japan, medical treatment for patients with CHF is mainly based on the evidence obtained from randomized trials in the United States and Europe. There have been no sufficient randomized treatment trials or prospective cohort studies in Japan to clarify the real characteristics of Japanese patients with CHF or to improve their prognosis and quality of life. The mandatory health insurance system, the shortage of the budget to fulfill mega-trials, and the absence of trained research nurse system may all be responsible for the current situation. This section describes several cohort studies with Japanese CHF patients, major outcomes of the CHART-1 study, and randomized treatment trials for CHF performed with Japanese patients, either those that have already been published or are currently in progress. Finally, racial differences will be discussed, because this issue may also influence the impact of risk factors and/or the effects of treatments for CHF.

Prospective cohort studies in Japan

There are few multi-institutional prospective cohort studies with CHF patients in Japan (Table 1). The Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District (CHART)-1 study was the first cohort study in Japan, including more than 1,000 Japanese patients with stable CHF, who were registered at 26 hospitals in the Tohoku district with a population of approximately 9.8 million (Shiba et al 2004). The CHART-1 study was initiated in February 2000 and was completed in December 2005. The total number of CHF patients enrolled was 1,278 and the mean follow-up period was 3.5 years. Details of design and the main outcome will be presented at the following part in this article. The Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD) is a registry of hospitalized patients with worsening CHF at 164 hospitals throughout the country between January 2004 and June 2005 (Tsutsui et al 2006). Death and hospital admission of the patients were followed through 2006 with the mean follow-up period of at least 1 year. Results of this study will appear in the near future. The Japanese Cardiac Registry of

Table 1 Multicenter prospective cohort study for patients with chronic heart failure in Japan

Study [Reference]	Study population	Age, years (Mean)	Total enrollment	Heart failure stage/NYHA		Study start	Expected completion	Mean follow-up	1-year mortality	Status
				(B)	(C-D)					
CHART-1 Study [Shiba 2004]	Chronic heart failure outpatients/hospitalized pts.	≥ 18 (68)	1278		(B) C-D			3.5 years	7.3%	Published
JCARE-CARD [Tsutsui 2006]	Hospitalized patients with heart failure	≥ 15 (74)	2676		C-D			At least one year		Completed
JCARE-GENERAL [Tsutsui 2007]	Outpatients with heart failure	≥ 15 (74)	2685		C-D			One year	6.3%	Published
CHART-2 Study	Chronic heart failure High risk for heart failure outpatients/hospitalized pts.	≥ 20	10000 (expected)		B-D	Oct 2006				Recruiting
					I-IV	Sep 2011				

Data are retrieved from published papers or the UMIN Clinical Trials Registry (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)/ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>).
Abbreviations: NYHA, New York Heart Association; pts, patients.

Heart Failure in General Practice (JCARE-GENERAL) is a registry of outpatients with CHF managed by cardiologists in hospitals and primary care physicians in general practice (Tsutsui et al 2007). Baseline data of totally 2,685 patients were collected during November 2004 and follow-up data were collected for 1 year after the enrolment. During the mean follow-up period of 427 days, the crude mortality rate was 6.7% in patients managed by cardiologists and 5.9% in those managed by general physicians. The Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District (CHART)-2 study is currently the largest prospective and hospital-based cohort study with patients with CHF in Japan. This study was designed to investigate the characteristics and prognosis of a total of 10,000 patients with symptomatic CHF (Stage C/D in the ACC/AHA classification) and those with structural heart disease but without signs or symptoms of CHF (Stage-B in the AHA/ACC classification) (Hunt et al 2001). This study will elucidate the incidence and prognostic impact of metabolic syndrome in those patients, especially on the development of the first symptomatic CHF. The CHART-2 study was started in October 2006 and will be completed in September 2011.

The CHART-1 Study

Risk stratification is the first line strategy to improve the prognosis and quality of life of patients with CHF. A number of factors have been found to correlate with the mortality of patients with CHF (Rector et al 1994; Deedwania 2003; Bettencourt et al 2000). The CHART-1 study was started to register patients with stable CHF in February 2000 to clarify the characteristics and prognosis and to seek for prognostic factors in Japanese CHF patients (Shiba et al 2004, 2005). Patients were enrolled when at least one of the following criteria was met: (1) left ventricular ejection fraction (LVEF) <50%, (2) left ventricular end-diastolic dimension >55 mm, or (3) at least one episode of congestive heart failure. Patients less than 18 years old or those with clinically unstable conditions were excluded. Baseline data, including laboratory findings, results of echocardiography, and medical treatments for CHF, were recorded and annual surveillance was performed until the end of 2005.

Characteristics and prognosis of patients with CHF in Japan.

A total of 1,278 patients were enrolled in the CHART-1 cohort. The mean age of the study population was 68.3 years, and male accounted for 66% of the total study population. The prevalence of diabetes mellitus and hypertension was

19% and 47%, respectively. Other baseline characteristics of patients are shown in Table 2. Ischemic etiology accounted for only 25% and the percentage of patients older than 65 years was 66%. Patients with preserved systolic function (defined as LVEF >50%) accounted for 45% of the total population. During the mean follow-up period of 3.5 years, all-cause mortality rate at 1-, 2-, and 3-year was 7%, 16%, and 22%, respectively (Figure 2). Multivariate Cox analysis showed that several covariates, such as age, diabetes mellitus, ventricular tachycardia, serum level of B-type natriuretic peptide (BNP), rural residence, and NYHA functional class, were significantly associated with all-cause mortality (Shiba et al 2004). Figure 3 shows the Kaplan-Meier analyses of freedom from all-cause mortality in patients stratified by serum level of BNP or LVEF. Patients with higher BNP concentration had a significantly poorer prognosis (Watanabe et al 2005), however, the prognostic impact was not significantly different between patients with 200–500 pg/mL of BNP level and those with >500 pg/mL (Figure 3A). The all-cause mortality of patients with preserved systolic function (LVEF > 50%) was not significantly different than that of patients with

Table 2 Baseline characteristics of the Japanese patients in the CHART-1 study

No. of patients	1,278
Follow-up period (years)	3.5 ± 1.7
Age (years)	68.3 ± 13.4
≤39	3.7%
40–64	30.2%
65–74	32.8%
≥75	33.3%
Male (%)	66.0%
NYHA	
I	19.7%
II	63.0%
III	16.5%
IV	0.8%
Underlying disease	
Coronary artery disease	25.4%
Valvular heart disease	26.4%
Left ventricular hypertrophy	14.0%
Non-ischemic cardiomyopathy	28.6%
Other	5.6%
Left ventricular ejection fraction (%)	51.1 ± 15.9
<30%	11.7%
30–50%	43.7%
>50%	44.6%
Hypertension	47.4%
Diabetes	18.9%
Dyslipidemia	16.7%
Atrial fibrillation	41.8%
Ventricular tachycardia	20.1%
History of heart failure admission	23.4%

Abbreviations: NYHA, New York Heart Association.

moderately decreased LVEF (30%–50%). However the prognosis of those with severely low LVEF (<30%) was the lowest with frequent episodes of sudden cardiac death (Figure 3B). The 3-year incidence of sudden death was higher in patients with LVEF <30% than those with LVEF \geq 30% (15% vs 4%, respectively, $p < 0.001$). Primary prevention of sudden cardiac death with an implantable cardioverter defibrillator in those patients should be recommended when they meet the criteria in the authorized guidelines (Watanabe et al 2006). Recently, anemia has been emphasized as an important prognostic predictor in patients with CHF (Ezekowitz et al 2003). Our data also showed that anemia was significantly associated with all-cause mortality, cardiac-cause mortality, and sudden death in patients with diastolic CHF (Tada et al 2007), as well as in those with systolic CHF, as reported by other researchers (O'Meara et al 2006).

Treatment of patients with CHF in Japan

Treatments with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin II receptor blockers (ARB), or β -blockers are recommended to improve prognosis and quality of life for patients with CHF (Hunt et al 2001). However it has previously been reported that such evidence-based treatments might not be sufficiently used in patients who should have had benefits of such medications (Masoudi et al 2003). The

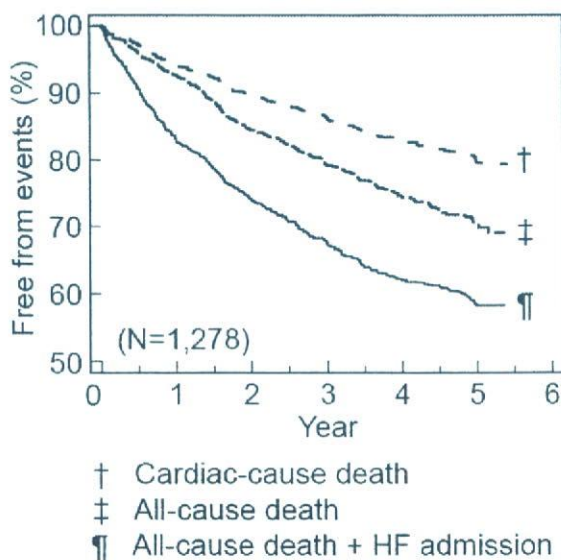


Figure 2 Prognosis of the Japanese patients with CHF in the CHART-1 study. Copyright © 2004. Reproduced with permission from Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. 2004. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J*. 68:427–34.
Abbreviations: HF, heart failure.

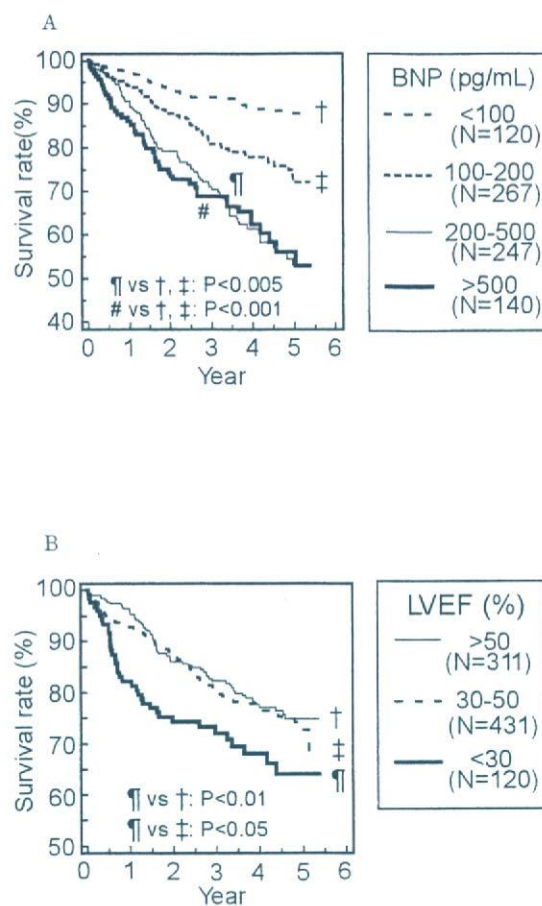


Figure 3 Kaplan-Meier curves of freedom from all-cause death stratified by (A) BNP and (B) LVEF in the CHART-1 study.

Abbreviations: BNP, B-type natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction.

overall usage rate of ACEI/ARB or β -blocker in patients enrolled in the CHART-1 study was 70% and 28%, respectively (Figure 4). The penetration rate of these medications was relatively lower in female patients, elderly patients, and those with valvular heart disease or preserved LVEF, and this trend was more evident for the treatment with β -blocker than ACEI/ARB (Figure 4). These results suggest that future clinical trials are still necessary for such minorities who have not usually been enrolled in major randomized treatment trials for CHF.

Clinical outcomes of Japanese patients with CHF

Figure 5 showed survival curves of placebo groups in randomized treatment trials for CHF performed in Western countries, superimposed with the result obtained in our CHART-1 study with Japanese CHF patients. One-year all-cause mortality of patients with mild-moderate CHF (NYHA