



日本内科学会雑誌

Journal of the Japanese Society of Internal Medicine No.

2

February 10, 2012

Vol. 101

特集 慢性心不全：診断と治療の進歩

社団法人 日本内科学会

特集 慢性心不全：診断と診療の進歩

トピックス

I. 疫学と基礎研究の進歩

1. 疫学

柴 信行

I. 疫学と基礎研究の進歩

1. 疫学

柴 信行

要 旨

慢性心不全は心ポンプ機能低下・臓器灌流低下・うっ血・日常生活上の障害を特徴とする臨床症候群である。本邦における有病率は人口の約1%と推測されており、主に人口高齢化を背景に増加している。海外と比較すると、本邦の慢性心不全の背景疾患は虚血性心疾患が少なく、弁膜症や心筋症が比較的多い。本邦の慢性心不全患者の生命予後は1年死亡率で7~9%と報告されている。心不全の発症と進行の予防が今後の診療の中心となる。

〔日内会誌 101：307~313, 2012〕

Key words 心不全, 疫学, 予後

はじめに

心不全は単一臓器の疾患ではなく進行性の全身性慢性疾患である。治療の進歩によって予後は改善したが、重症心不全患者の生活の質の低下は著明であり、未だその予後は不良である。心血管疾患の発症率は先進諸国では低下しているが心不全患者は全世界で増加していると考えられ、心不全患者診療に必要なコストは着実に増加している。本稿では現時点での心不全に関する疫学的知見を概説する。

1. 心不全の定義

心不全は、心臓のポンプ機能を障害する構造

的・機能的な異常によって生じた臨床症候群である¹⁾。日本循環器学会のガイドラインでは、慢性心不全を「慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺、体静脈系または両系にうっ血を来たし日常生活に障害を生じた病態」と定義している²⁾。主要な症候は、労作時呼吸困難、息切れ、尿量減少、四肢の浮腫、肝腫大であり、生活の質の低下を認める。心不全は全ての心疾患の最終像であるが単一臓器の疾患ではなく、種々の神経内分泌因子が複雑に関連して全身で慢性炎症が進行していく全身性疾患と考えるべきである。

国際医療福祉大学病院循環器内科

Chronic heart failure : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : I Progress in epidemiology and fundamental research ; I. Epidemiology of chronic heart failure.

Nobuyuki Shiba : Department of Cardiovascular Medicine, International University of Health and Welfare Hospital, Japan.

トピックス

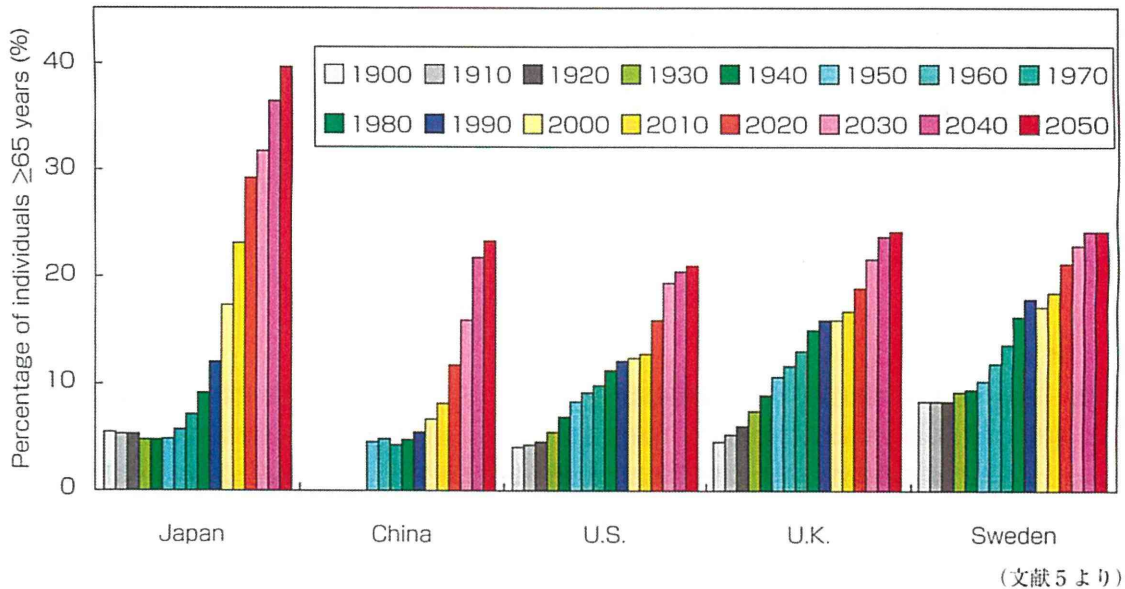


図 1. 65 歳以上の高齢者の割合

2. 心不全の有病率と発症率

心不全は、先進諸国の主要な死因である。米国では約 500 万人の心不全患者がおり、毎年 55 万人が新規に心不全を発症している¹⁾。欧州心臓病学会によれば、心不全の有病率は 2~3% であり欧州 51 カ国で少なくとも 1,500 万人の患者が居ると考えられている³⁾。我が国においては明確なデータは存在しないものの約 1~2% の有病率と推察されている¹⁾。心不全の有病率は高齢者ほど高い。米国の 40~59 歳の男性の有病率が 1.9% であるのに対して 60~79 歳では 9.0%、80 歳以上では 11.5% に達する¹⁾。

米国における心不全患者の発症率は、65 歳以上の住民で 1,000 人あたり 10 人と報告されており、40 歳の人が一生涯のうちに心不全を発症するリスクは 5 人に 1 人である。発症率は高齢者ほど高く 85 歳以上の男性で 1,000 人あたり 65.2 人に達する。また、黒人男性では白人男性に比較して高い¹⁾。

近年、多くの先進諸国では心血管疾患全体による死亡率は低下していると考えられているが心不全の有病率は増加している。増加の原因として、①人口構成の高齢化に伴う高齢者の増加(図 1)⁵⁾、②急性心筋梗塞の救命率の増加、③心不全治療進歩による生存率の改善があげられる。開発途上国では十分な疫学データはないものの、インド共和国、アフリカ諸国、中華人民共和国、中南米などでは、心血管疾患による死亡率は増加していると推察されている。原因は、①死因の上位を占めていた感染症や栄養障害の抑制と、②寿命が改善して心血管疾患を発症する年齢まで生存する住民が増加したことが考えられている⁵⁾。

3. 心不全の分類

心不全は不均一な臨床症候群であるため、適切な分類によって病態への理解が深まると考えられる。下記によく用いられる分類を示した。

表. 心不全の分類 (欧州心臓病学会)

・ New onset	First presentation Acute or slow onset
・ Transient	Recurrent or episodic
・ Chronic	Persistent Stable, worsening, or decompensated

(文献3より)

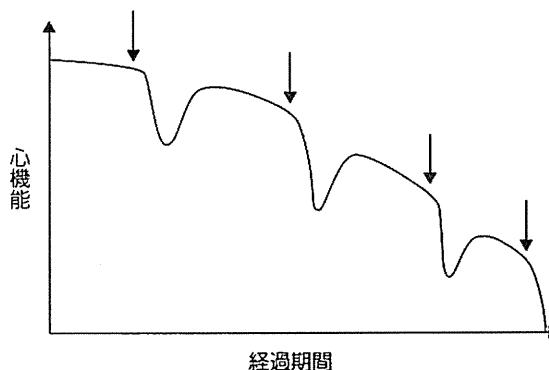
1) 慢性心不全と急性心不全

急性心不全は、主に「新規発症の急性心不全」や「慢性心不全の急性増悪」により起こるとされ、病態の重症度による分類ではなく急性の経過をとることが特徴である。循環器学会の急性心不全治療ガイドラインでは、「心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し、心室充満圧の上昇や主要臓器への灌流不全をきたし、それに基づく症状や徴候が急性に出現した状態」と定義され、さらに病態によって6個に分類される⁶⁾。欧米では本疾患における慢性・急性の病態を統一して「心不全」として扱うことが多く、米国心臓病学会のガイドラインでは急性心不全患者の多くを「Hospitalized Patient」として記載している¹⁾。また、欧州心臓病学会ガイドラインでは、心不全を「New Onset」「Transient」「Chronic」に分類しており理解しやすい(表)³⁾。心不全は急性増悪を繰り返し発症して進行するため(図2)、急性増悪をいかに予防するかが管理の基本である⁷⁾。

2) ステージ分類

心不全は、十分な治療が施されなければ進行し増悪する疾患である。米国心臓病学会のガイドラインでは心不全を4つのステージに分類している(図3)¹⁾。この分類では、高血圧・糖尿病・メタボリックシンドロームのような心血管疾患発症のリスクを有している状態をStage-A、心筋梗塞や無症候性弁膜症などの器質的な異常があ

急性心不全の発症



(文献7より)

図2. 心不全は急性増悪を繰り返して進行する

り、近い将来心不全を発症する可能性の高い状態をStage-B、すでに心不全を発症した状態をStage-C、安静時でも症状があり通常の治療に反応しない状態をStage-Dとする。全てのステージにおいてエビデンスに基づいた治療が推薦され、次のステージへの進行を抑制することを目標とする。これまでの心不全診療は、Stage-C/Dに対する内科的/外科的治療が中心であった。これからはStage-A/Bの段階から生涯にわたるリスク管理を通して心不全発症を予防することが心血管疾患と心不全の診療をする上で最も重要である⁵⁾。実臨床の現場におけるStage-B/C/Dの患者の頻度はそれぞれ、53.7%、45.4%、0.9%と報告されている⁸⁾。

3) 収縮不全と拡張不全

心臓機能は収縮機能と拡張機能の両面から評価されるべきである。末梢臓器に必要とされる

トピックス

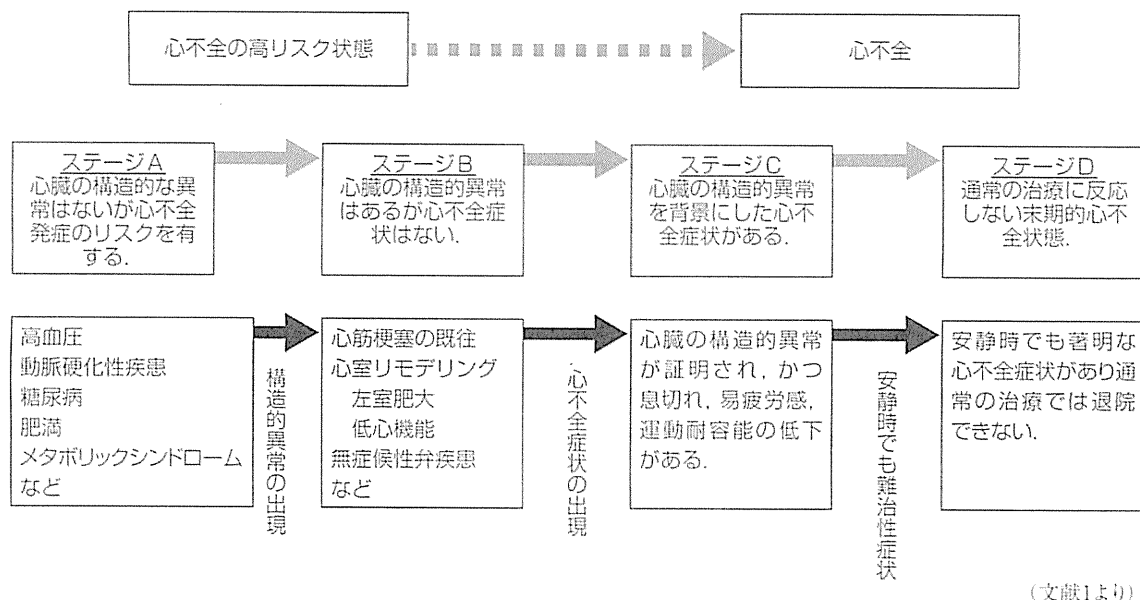


図3. 慢性心不全のステージ分類

血液量の左室から大動脈への駆出を規定する機能が収縮機能であり、駆出された血液量に相当する流入血液量を、拡張期に左心房から受け入れる機能が拡張機能である²⁾。臨床的に心不全の症状・身体所見や病態を有するが明らかな心収縮異常のない症例が心不全全体の20~60%を占めることが判っている。そのメカニズムは主に心室の拡張機能の異常であると考えられ、当初この病態は拡張不全と呼ばれた。しかしながら、臨床的心不全症例においては、収縮障害あるいは拡張障害が純粋に単独で存在することは稀であり、現在では収縮機能の保たれた心不全(HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction)と呼ぶことが多い²⁾。収縮機能の低下した心不全症例(HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction)に比較して、HFpEF患者は高齢女性に多く、高血圧、心房細動、糖尿病、メタボリックシンドロームを合併することが多い。

HFpEFの定義には議論が多い。これまでVasanらによる定義に基づいて左心室駆出率が45~50%

以上であることとするものが多かった²⁾。現在では、これに組織ドプラーでのE/E'値の上昇、BNP値の上昇、心臓カテーテル検査での評価などを加えて、何らかの拡張障害を示すデータを必要とする場合が多い^{2,3)}。

HFrEFとHFpEFの予後には大きな差が認められないとされている。しかしながら、低収縮機能の症例は他の症例に比べて明らかに予後が悪く今後の検討が必要である¹⁾。

4. 心不全の背景疾患

心不全の背景疾患は報告された地域やコホートの登録基準によって異なる。欧米の報告では虚血性心疾患が全体の40~60%を占める。我が国のコホート研究の報告では、虚血性心疾患が25~35%、高血圧性心疾患が20~35%、弁膜症が25~30%、拡張型心筋症が15~30%とされているが、近年の生活習慣・心血管リスクの欧米化によって心不全患者における虚血性心疾患の頻度が増加しているとする報告がある^{4,8)}。

5. 心不全の予後

心不全の患者の予後は報告によって差が認められる。結果の解釈には、①コホート研究か大規模臨床試験か、②登録基準、③地域や年代、④登録症例の年齢や背景疾患、⑤併存症の差異、などに留意すべきである。

我が国の主な慢性心不全登録研究について概観する。JCARE-CARD研究(N=2,013)は、2003～2004年に行われた全国164教育病院が参加して行われたコホート研究である。心不全で入院した症例のみを登録しており、平均年齢が72歳、虚血性心疾患の頻度は32%、平均左心室駆出率は45%であった。平均約2.4年の追跡が行われ、一年死亡率は約9%、一年心不全再入院率は約15%と報告されている⁹⁾。一方、2004年に全国一般開業医と心臓専門医外来に通院する安定期心不全患者を対象に行われたコホート研究がJCARE-GENERAL研究(N=2,685)である。平均年齢が74歳、虚血性心疾患の頻度は30%であった。平均427日の追跡が行われ、一年死亡率は約8%、一年心不全再入院率は40%であった⁹⁾。CHART-1研究(N=1,154)は2000年に開始された東北地区26教育病院によるコホート研究である。入院/外来を問わず、安定期心不全患者を登録しており、平均年齢は68歳、虚血性心疾患の頻度は25%、平均左室駆出率は49%であった。平均1.9年の追跡が行われ一年死亡率は約7%、一年心不全再入院率は約18%であった^{4,9)}。

続いて欧米の報告について述べる。一般住民を対象にしたフラミンガム研究のうち1948年から1988年の間に心不全を発症した652名を対象にした研究によると、平均年齢が70歳、虚血性心疾患の頻度は54%であった。心不全発症後、平均3.9年の追跡期間中で一年死亡率は男性で43%、女性で36%であった⁹⁾。メイヨークリニックでは、1987年から2001年にかけて心不全で入

院した全患者6,076名を連続登録して解析している。左心室駆出率50%未満の症例をHF_rEF、50%以上の症例をHF_pEFと定義して検討したところ、それぞれ平均年齢は71.7歳、74.4歳、虚血性心疾患の頻度は63.7%、52.9%、平均の左心室駆出率は、29%、61%であった。平均追跡期間10年で一年死亡率は、HF_rEFが32%、HF_pEFが29%とHF_rEFが高かったが差はわずかであった⁹⁾。この研究では、14年間の研究期間の間にHF_pEFが増加していることと、HF_rEF症例では経時的に予後が改善しているもののHF_pEFではその趨勢が認められないと報告している。

以上のように欧米と日本の報告を比較すると、日本の心不全患者は予後が良好であるとも思われる。一方、欧米と日本の心不全患者の背景因子をそろえて比較すると予後はほぼ変わらないとの報告もあり、今後さらなる研究が必要である。(図4)¹⁾。

6. 心不全の合併症

心不全は全身性の疾患であるから、末梢臓器にさまざまな合併症を併発する。合併症の多くは心不全の病態を増悪させ予後を不良にする予後増悪因子となる。予後増悪因子は心不全の結果であるものと、上流にあって病態を形成しているものがある。代表的なものとして、低血圧、心臓悪液質、うつ状態、左室容積拡大、左心室駆出率低下、左室肥大、心拍数増加、慢性腎臓病、貧血、不整脈、神経体液性ホルモン上昇、睡眠呼吸障害などがあげられる^{2,9)}。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系の亢進を中心とする神経体液性因子がそのメカニズムの中心である²⁾。本稿では現在トピックとなっている病態について疫学的見地から解説を加えた。

1) 慢性腎臓病と貧血

慢性腎臓病(CKD: chronic kidney disease)は

トピックス

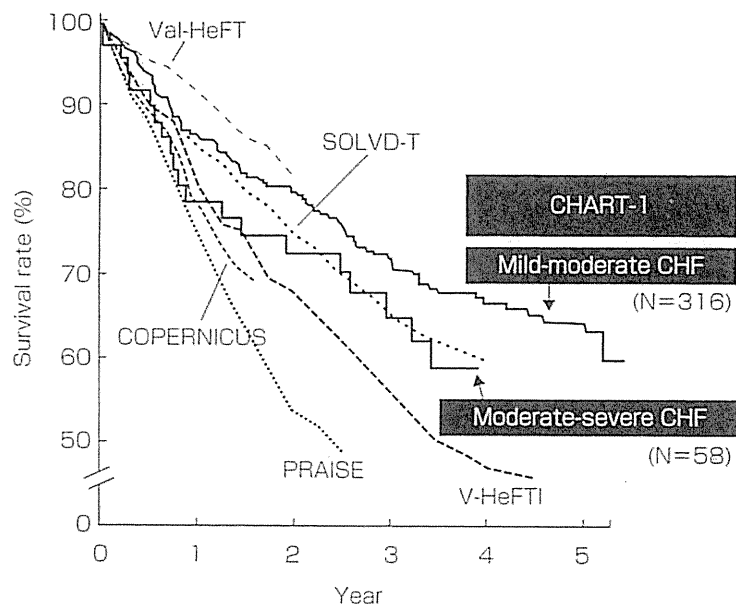


図4. 我が国と欧米の心不全患者の予後の比較
 CHART-1, 第一次東北慢性心不全登録研究; CHF, chronic heart failure. (文献4より)

現在最も注目されている病態の一つである。CKDは糸球体濾過量（GFR）や他の腎障害から5つのステージに分類され、推定GFRは年齢・性別・血清クレアチニン・人種を含んだ計算式から算出される¹⁰⁾。疫学研究においては、推定GFRが60 ml/min/1.73 m²未満の時にCKDと診断されることが多い。CKDは一般住民の9～13%に合併するとされ、米国ではこの10年間で倍増している。CKD患者の多くは末期腎臓病になる前に心血管疾患で死亡することが知られている。CKDと心血管疾患の関連はCardio-Renal Syndrome (CRS)と呼ばれ、CKDや心血管疾患が進行するほど強くなる¹⁰⁾。CRSは、Roncoらによって5つのタイプに分けられている¹⁰⁾。心不全の35～70%にCKDの合併が認められる。GFRの低下は心不全患者の予後増悪と関連し、中等度以上の心不全患者においてはCKDの合併は死亡のハザードを1.3～2.9倍にすると報告されている^{2,10)}。

貧血は心不全患者の20%以上に合併している。

心血管疾患に合併する貧血は、GFR低下やエリスロポエチンなどの腎臓関連因子の異常を原因とすることが多い。この関連はCardio-Renal-Anemia Syndromeと呼ばれ、貧血の存在は心不全患者の独立した予後増悪因子である^{2,10)}。

2) 不整脈

心不全では不整脈の発生と維持をもたらす基盤が形成されている。これによって、心房細動の合併率は10～30%、期外収縮(>10/時間)や3連発以上の心室性不整脈の発現は40～70%に認められ心不全の重症度とともに増加する²⁾。心不全における心室性不整脈は左室拡大や収縮機能低下のある患者ほど出現頻度が高く、また予後不良の予測因子となる。心不全では突然死を9～22%に認め、その頻度はNYHA I/IIの症例よりもNYHA III/IVの症例で高い²⁾。これらの疫学的知見は心不全における心室性不整脈による突然死の予防には植え込み型除細動器による非薬物治療が有効であるという認識を裏付けている。

3) 睡眠呼吸障害

睡眠中に発生する呼吸障害を総称して睡眠呼吸障害 (SDB : sleep disordered breathing) と呼ぶ。心不全患者ではSDBが高頻度に合併する²⁾。心不全患者ではチェーン・ストークス呼吸を伴った中枢性睡眠時無呼吸 (CSR-CSA : central sleep apnea with Cheyne-Stokes respiration) が閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA : obstructive sleep apnea) より多いのが特徴で、無呼吸低呼吸指数 (AHI : apnea hypopnea index) が 15 以上と定義した場合、HF_rEF症例において前者が 33%、後者が 19% 認められたと報告されている。一方、HF_pEF症例においても、AHIが 5 以上と定義した場合はSDBは69.3%に認められ、そのうちOSAは39.8%、CSAは 29.5% であった。HF_rEF症例においては、未治療のOSA (AHI \geq 15) やCSR-CSAは独立した予後増悪因子である。近年、SDBに対する非薬物治療は格段に進歩しており、正確な病態の把握と総合的な治療計画の立案が必要である²⁾。

おわりに

心不全の疫学的知見について概説した。治療法の進歩によってその予後は改善しているものの、重症例の予後は未だ不良である。全世界で心不全患者は増加しており、心血管疾患や心不全の発症と進行を予防する一生にわたる管理が必要と思われる。

謝辞 本論文作成に際してご指導頂いた東北大学大学院循環器内科学 下川宏明教授に感謝の意を表する。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Hunt SA, et al : 2009 update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *J Am Coll Cardiol* 53 : e1-e90, 2009.
- 2) 日本循環器学会編：循環器病の診断と治療に関するガイドライン、慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版).
- 3) Dickstein K, et al : ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur H Journal* 29 : 2388-2442, 2008.
- 4) Shiba N, Shimokawa H : Chronic heart failure in Japan : implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag* 4 : 103-113, 2008.
- 5) Shiba N, Shimokawa H : Prospective care of heart failure in Japan : lessons from the CHART studies. *EPMA Journal* 2011, 10.1007/s13167-011-0097-7.
- 6) 日本循環器学会編：循環器病の診断と治療に関するガイドライン、急性心不全治療ガイドライン(2006年改訂版).
- 7) 柴 信行, 下川宏明：虚血性心筋症, 心不全. 筒井裕之編. 羊土社, 東京, 2010, 124-132.
- 8) Shiba N, et al : Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan—first report from the CHART-2 study—. *Circ J* 75:823-833, 2011.
- 9) 柴 信行, 下川宏明：慢性心不全の疫学データ. 特集・集中治療, 心不全Q & A. 佐藤直樹編. 総合医学社, 東京, 2010, 7-13.
- 10) Shiba N, Shimokawa H : Chronic kidney disease and heart failure—bidirectional close link and common therapeutic goal. *J Cardiol* 57 : 8-17, 2011.

CARDIOANGIOLOGY

循環器内科®

Vol.70/No.1

July 2011

(企画編集/下川宏明)

特集 心不全パンデミックにどう対処するか

- 序文 東北大学循環器内科学 下川宏明
- 疫学：慢性心不全患者は爆発的に増加している 東北大学循環器内科学 後岡広太郎ほか
- 心不全の早期診断をどうつけるか 東京医科大学内科学第二講座 加藤浩太ほか
- 予後改善を目指した急性心不全治療 日本医科大学武蔵小杉病院内科 佐藤直樹
- 標準的心不全薬物療法の効果と限界 北海道大学循環病態内科学 後藤大祐ほか
- 心不全治療に期待される新薬 浜松医科大学臨床薬理学 渡邊裕司
- 心不全と慢性腎臓病：どう対処するか 奈良県立医科大学第一内科 上村史朗ほか
- 増加するCOPDと心不全 秋田大学循環器内科学分野・呼吸器内科学分野 寺田 豊ほか
- 心不全における不整脈 聖路加国際病院心血管センター・循環器内科 増田慶太
- 薬物治療：up-date 近畿大学循環器内科 栗田隆志
- 心不全におけるデバイス治療の現状と展望 東京女子医科大学循環器内科 上野敦子ほか
- 重要性を増す心臓リハビリテーション 東北大学内部障害学 上月正博
- 心不全患者の予後改善を目指した運動処方

話題

- 心不全におけるメタボリックシンドロームの重要性 東北大学循環器内科学 福本義弘ほか
- 補助人工心臓・心臓移植の現状と展望 東京大学重症心不全治療開発講座 許 俊鋭ほか
- 心不全の再生医療の現状と展望 大阪大学心臓血管外科学 澤 芳樹
- 和温療法の最前線 鹿児島大学循環器・呼吸器・代謝内科学 藤田祥次ほか

解説

- 慢性心不全治療ガイドライン2010の改訂ポイント 山口大学器官病態内科学 池田安宏ほか
- 収縮機能の保たれた心不全の病態と治療 兵庫医科大学循環器内科 正木 充ほか
- 最近の心不全の大規模臨床試験結果を読み解く 福島県立医科大学循環器・血液内科学 齋藤修一ほか
- 見えてきた新たな心不全治療標的分子 国立循環器病研究センター臨床研究部 朝倉正紀ほか

科学評論社

特集

心不全パンデミックにどう対処するか

疫学：慢性心不全患者は爆発的に増加している*

後岡 広太郎**
柴 信行***
下川 宏明**,***

Key Words : heart failure, super-graying society

はじめに

慢性心不全は心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的または相対的に拍出できない状態であり、肺、体静脈系または両系にうっ血をきたし日常生活に障害を生じた病態である¹⁾。日本人の虚血性心疾患有病者数の増加、超高齢化社会に伴う心不全の増加、標準的治療の浸透や植え込み型除細動器(ICD)や心臓再同期療法(CRT)などのデバイス治療による心不全治療の改善に伴う心不全治療後の生存者数増加によって、慢性心不全患者は爆発的に増加することが予想される。日本人を対象とした慢性心不全の疫学研究では、2030年には日本の総人口は1億1千万人に減少するのに対して心不全患者は130万人に達すると推定されており²⁾、これは2030年には日本人の約100人に1人が心不全患者となることを意味する。患者数増加に従って近い将来、心不全患者はもはや循環器内科外来だけでなく一般内科外来でも管理を要する“common disease”となることが想像される。本稿では当科で現在進行中の大規模心血管疾患登録観察研

究である第二次東北慢性心不全登録研究(Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2; CHART-2研究, N=10,219)³⁾のデータを紹介しつつ、激増する慢性心不全の将来の患者像を予想し、今後の心不全診療の課題を交えて概説する。

CHART-2研究：概要

CHART-2研究は2006～2010年にかけて東北地方の基幹病院24施設において行われた。適格基準は、①明らかな心不全症状のある患者、②構造的な心疾患を持つが心不全症状のない患者、③すべての冠動脈疾患患者の①～③の少なくとも1つ以上を満たす症例である。すでに10,219例の登録を終了した。現在、予後を前向きに追跡調査中である。平均年齢は68±12歳、男性は約70%である。明らかな心不全患者は46%登録されていた。詳細は文献3を参照いただければ幸いである。CHART-2研究の概要について図1に示す。

将来の日本人の心不全の特徴

1. 虚血性心疾患有病者数の増加

生活の欧米化に伴い虚血性心疾患の発症率は増加しているといわれているが、実は虚血性心疾患の発症率について本邦からの報告は少ない。

* Patients with heart failure will increase explosively in the near future.

** Kotaro NOCHIOKA, M.D., Ph.D. & Hiroaki SHIMOKAWA, M.D., Ph.D.: 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学(〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1); Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, JAPAN

*** Nobuyuki SHIBA, M.D., Ph.D.: 東北大学大学院医学系研究科循環器EBM開発学講座



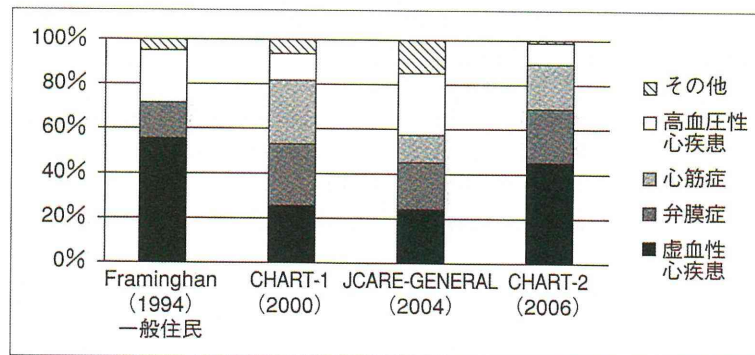
図1 CHART-2研究概要

久山町研究からの報告では、1961～2000年の観察期間において40歳以上80歳未満の群では、虚血性心疾患の発症率には有意な増加を示さず、一方で時代とともに80歳以上の超高齢者において虚血性心疾患の発症率が上昇傾向であったことが報告されている⁴⁾。一方、宮城県での病院ベースの登録研究であるMIYAGI-AMI Registry研究からは、急性心筋梗塞の年齢調整発生率は、1979年には10万人あたり7.4人であったが、2008年には10万人あたり27.0人と30年間で約4倍に上昇していることが報告された⁵⁾。降圧治療は時代とともに普及したにもかかわらず主に高齢者に虚血性心疾患発症率が増加した原因としては、脂質異常症を主とした代謝性疾患の増加によることが考えられる。一方で虚血性心疾患に対する治療の進歩は目覚しく、MIYAGI-AMI Registry研究のデータによると1979年の院内死亡率は20%であったが、2008年の院内死亡率は7.8%と著明

に低下しており、時代に伴い急性心筋梗塞の明らかな生命予後改善が報告された。同研究グループは、院内予後改善効果の原因は救急車利用率の向上とPCIの施行率増加であると述べている。このような虚血性心疾患の救命率向上に伴い心不全患者は増加していくと思われる。虚血性心疾患の発症率の変化にはさらなる知見の蓄積が必要であるが、実際に、2006年から循環器内科外来に通院する症例を連続登録しているCHART-2研究では虚血性心疾患症例が45%登録されており、これは2000～2005年にかけて行われた第一次東北慢性心不全登録研究(CHART-1研究)⁶⁾に登録された虚血性心疾患症例25%の約2倍に登録者数が増加していることから、虚血性心疾患の有病者数増加は明らかである(図2)。

2. 高齢者弁膜症の増加

加齢は心不全発症の危険因子である。米国心臓協会の統計によると、65歳以上では1,000人年あたり10人が心不全を発症すると報告されている⁹⁾。この発症者数を単純に2009年の日本人口推計にあてはめると、65歳以上の日本人は約3,000万人であり、1年あたり約30万人の心不全が新規に発症することになる。また、同統計によると心不全発症数は、65歳以上75歳未満では1,000人年あたり15.2人に対して、75歳以上85歳未満では31.7人、85歳以上では65.2人と、加齢とともに指数関数的に増加することが示されており、今後の日本人の超高齢化に伴う75歳以上の心不全患者に対する有効な治療戦略が求められる。75歳以上の心不全患者の特徴を評価するために、以下にCHART-2研究の高齢者心不全の基礎心疾患

図2 日本人における慢性心不全の基礎疾患の変化：CHART-1/2研究・Framingham研究⁷⁾・JCARE-GENERAL研究⁸⁾の比較

の割合を示す(図3)。

図3に示すように、高齢者心不全の基礎心疾患の特徴の一つとして加齢とともに弁膜症が増加することがあげられる。そのため、今後の心不全診療における高齢者弁膜症に対する治療戦略が必要とされる。一方で、高齢者心不全はさまざまな合併症を有するために弁膜症に対する手術不適応例が存在する。心不全に合併する疾患としては貧血・慢性腎臓病・慢性閉塞性肺疾患・睡眠時無呼吸症候群などがあげられるが、これら心不全合併症についての詳細は本誌の他稿をご覧ください。弁膜症に対する薬物治療は経験的に使用されており、evidenceには乏しい。また、物理的な弁の狭窄や逆流に対する薬物療法には限界があり、近年、経カテーテル的治療が導入され日本でも大動脈弁置換術(TAVI)が開始された。すでに先行している欧米から2010年に発表されたPARTNER試験¹⁰⁾において、症候性の手術適応と判断された高リスク大動脈弁狭窄症に対してTAVIの1年生存率は大動

脈弁置換術と同等であったことが示された。本邦では、2010年からTAVIは高度医療として承認されたが、高リスク高齢者の大動脈弁狭窄症に対するきわめて有効な治療法であると期待されている。また、僧帽弁閉鎖不全症に対しても経カテーテル的治療の発展は目覚ましい。最近になり僧帽弁閉鎖不全症への経皮的修復術と外科手術の比較を行ったEVEREST II試験の結果が発表された¹¹⁾。重症の僧帽弁閉鎖不全症に対するMitraclip[®]による経皮的修復術は従来の外科手術と比較し、症状軽減への有効性は低かったが、安全性では優れており、臨床転帰は良好であった。また、EVEREST II試験のサブグループ解析によれば、70歳未満の症例では外科手術が明らかにより良い臨床転帰をもたらすことが示された一方で、70歳以上の症例において経皮的修復術は外科手術と同等の成績が示された。経カテーテル的治療はlearning curveが存在することや手技に伴う出血や脳梗塞といった合併症、また長期予後がいまだ不明であるなどの問題点があげ

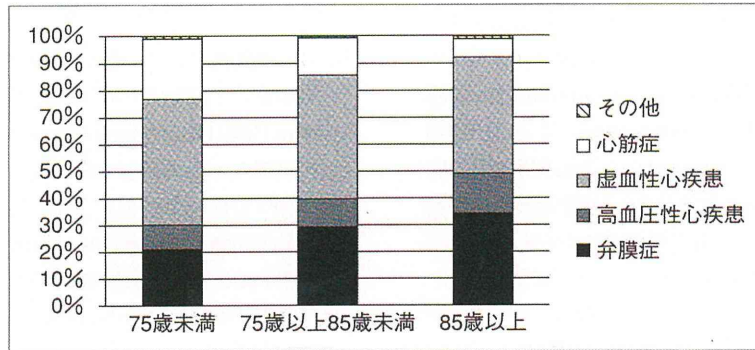


図3 高齢者心不全の基礎心疾患の割合(CHART-2研究より)

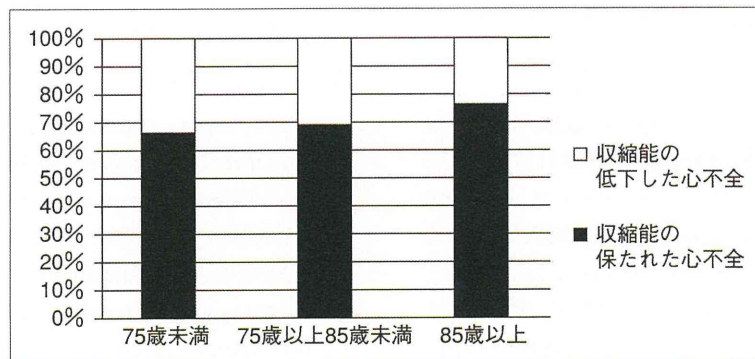


図4 年齢別の収縮能の保たれた心不全の割合(CHART-2研究より)

られるが、外科手術非適応例に対しての経カテーテル的治療は今後ますます日本でも注目されると考える。

3. 収縮能の保たれた心不全の増加

2006年にOwanらにより、心不全の約5割を左室収縮能が保たれた心不全(HFPEF)が占め、15年間にわたり左室収縮能の低下した心不全(HFREF)の予後は改善している一方で、HFPEFの予後は改善していないことが明らかにされた¹²⁾。HFPEFの患者背景は多様であり、心不全患者の予後判定を左室駆出率のみで行うことの限界を示していると思われる。HFPEFの診断には統一された定義がないが、その最も重要な臨床的特徴は高齢者が占める割合が多いことである。EFが50%以上をHFPEFと定義しCHART-2研究の心不全患者を分類した図を以下に示す(図4)。日本においても海外と同様にHFPEFは心不全の多くの割合を占め、加齢に伴いHFPEFの症例は増加することが明らかである。

日本人の高齢化に伴いHFPEFの症例は激増することが予想される一方で、HFPEFの予後改善を目的とした大規模臨床試験は、ACE阻害薬であるperindoprilによるPEP-CHF試験¹³⁾、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker : ARB)のcandesartanによるCHARM-Preserved試験¹⁴⁾、irbesartanによるI-PRESERVE試験¹⁵⁾などが行われてきたが、残念ながらどの臨床試験においても、HFPEFに対するACE阻害薬およびARBの予後改善効果は認められていない。原因としては、現在の心不全診療において多剤併用が行われるために単剤によるHFPEFに対する予後改善効果が併用薬により隠されてしまう可能性がある。また、HFPEFの症例は高齢であるために非心血管死が多いという可能性がある。HFPEFに対するβ遮断薬の有効性に至っては、現在のところ十分な大規模臨床試験がないために降圧目的や洞調律維持目的で使用されており有効性には議論がされている。2013年にはHFPEFに対するspironolactoneの予後改善効果を調べるTOPCAT試験¹⁶⁾の結果が発表される予定となっている。HFREFに対して予後改善効果が確立されたレニン・アンジオテンシン系抑制薬がHFPEFに対しても有効であるかどうか近いうちに再評

価できると期待される。今後、HFPEFに対する薬物治療の次の段階として各薬剤の組み合わせ・各併用薬の至適用量について注目されていくと思われる。

ま と め

本稿では、虚血性心疾患の治療戦略確立による予後改善効果によって虚血性心疾患由来の心不全患者が増加しており、今後もこの傾向は継続する可能性が高いことを述べた。また、高齢化社会に伴い高齢者弁膜症の増加が見込まれること、新しい治療としての経カテーテル的治療の展望につき述べ、最後に収縮能の保たれた心不全の増加と薬物治療の限界につき文献的考察を加えて説明した。日本人の100人に1人が心不全患者であるという来たる時代に備えるために、今後、心不全発症高リスク群に対して心不全発症を予防する観点など、さらなる心不全に対する効果的な治療戦略が必要となってくるであろう。

文 献

- 1) 日本循環器学会学術委員会合同研究班. 慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版). Available from : URL : http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf
- 2) Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al. Impending epidemic-future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J* 2008 ; 72 : 489.
- 3) Shiba N, Nochioka K, Shimokawa H, et al. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan. *Circ J* 2011 ; 75 : 823.
- 4) 有馬久富, 清原 裕. 日本人における虚血性心疾患の疫学. *日内会誌* 2009 ; 98 : 233.
- 5) Takii T, Yasuda S, Shimokawa H, et al. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan : Report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 2010 ; 74 : 93.
- 6) Shiba N, Watanabe J, Shirato K, et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku District : Third year follow-up. *Circ J* 2004 ; 68 : 427.
- 7) Kennel WB, Ho L, Thom T. Changing epidemio-

- logical features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994 ; 72 : S3.
- 8) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Takeshita A, et al. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J* 2007 ; 71 : 449.
- 9) Lloyd-Jones D, Adams S, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics 2009 update. *Circulation* 2009 ; 119 : e21.
- 10) Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1597.
- 11) Feldman T, Foster E, Glower DG, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1395.
- 12) Owan T, Hodge MS, Regina M, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 251.
- 13) Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 2338.
- 14) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, 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.
- 15) Massie BM, Carson PE, McMurry JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2456.
- 16) Rebecca L. Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function (TOPCAT). Available from : URL : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094302>

* * *

