

Secondary prevention of coronary disease

Table 1 Baseline characteristics

	Triglyceride quintile, mmol/l					p Value*
	Q1 (≤ 1.11) N=369	Q2 (1.12–1.46) N=359	Q3 (1.47–1.83) N=369	Q4 (1.84–2.45) N=370	Q5 (≥ 2.46) N=369	
Age, years	60±9	61±9	59±8	58±9	58±8	<0.001
Men, n (%)	297 (81)	296 (82)	309 (84)	324 (88)	336 (91)	<0.001
BMI, kg/m ²	23±3	23±3	24±3	24±3	24±2	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	149 (40)	136 (38)	132 (36)	137 (37)	149 (40)	0.913
Hypertension n (%)	243 (66)	238 (66)	245 (66)	257 (70)	255 (69)	0.211
Total cholesterol, mmol/l	5.12±1.22	5.53±1.11	5.82±1.19	5.92±1.34	6.23±1.22	<0.001
HDL cholesterol, mmol/l	1.24±0.36	1.16±0.34	1.11±0.31	1.03±0.28	0.98±0.28	<0.001
Non-HDL cholesterol, mmol/l	3.88±1.16	4.37±1.09	4.71±1.13	4.89±1.27	5.25±1.20	<0.001
Current smoker, n (%)	260 (71)	243 (68)	272 (74)	280 (76)	304 (82)	<0.001
Family history of CAD, n (%)	126 (34)	119 (33)	102 (28)	103 (28)	125 (34)	0.446
Prior MI, n (%)	147 (40)	175 (49)	170 (46)	185 (50)	204 (55)	<0.001
Prior stroke, n (%)	15 (4)	24 (7)	11 (3)	14 (4)	18 (5)	0.720
Atrial fibrillation, n (%)	49 (13)	47 (13)	43 (12)	38 (10)	54 (15)	0.985
On dialysis (%)	6 (1.6)	1 (0.2)	6 (1.6)	7 (1.9)	7 (1.9)	0.283
No of diseased vessels	2.17±0.84	2.27±0.83	2.24±0.85	2.32±0.78	2.28±0.82	0.128
LMT lesion, n (%)	34 (9)	21 (6)	41 (11)	29 (8)	24 (7)	0.437
Arterial bypass to LAD, n (%)	117 (32)	112 (31)	126 (34)	124 (34)	129 (35)	0.791
LVEF (%)	65.3±12.7	64.0±12.9	65.3±11.9	63.9±13.5	63.4±13.4	0.136
Revascularisation-isolated PCI, n (%)	139 (38)	117 (33)	96 (26)	98 (27)	85 (23)	<0.001
Medications, n (%)						
Aspirin	279 (76)	264 (74)	266 (72)	253 (68)	251 (68)	0.006
ACE inhibitors	20 (5)	16 (4)	16 (4)	24 (7)	14 (4)	0.729
β-blockers	88 (24)	84 (23)	113 (31)	123 (33)	111 (30)	0.003
Statins	84 (23)	60 (17)	60 (16)	67 (18)	57 (16)	0.035
Fibrates	3 (0.8)	8 (2.2)	10 (2.7)	5 (1.4)	7 (1.9)	0.551
Niacin	37 (10)	29 (8)	28 (8)	37 (10)	23 (6)	0.214

*p Value for trend for all comparisons across triglyceride quintiles.

BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; HDL, high-density lipoprotein; LAD, left anterior descending; LMT, left main trunk; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention.

mortality even after adjustment for cholesterol levels and other covariates in secondary prevention of CAD. Second, the mortality risk of triglyceride was observed in patients with significant CAD who had achieved complete revascularisation. Finally, there were no interactions in each subgroup, although associations of fasting triglyceride level with cardiac mortality after

complete revascularisation were obvious in men, patients with low HDL cholesterol levels and patients not receiving statins. Our findings therefore suggest that fasting triglyceride levels indicate mortality risk in the secondary prevention of CAD regardless of the presence or absence of other concomitant cardiovascular risks.

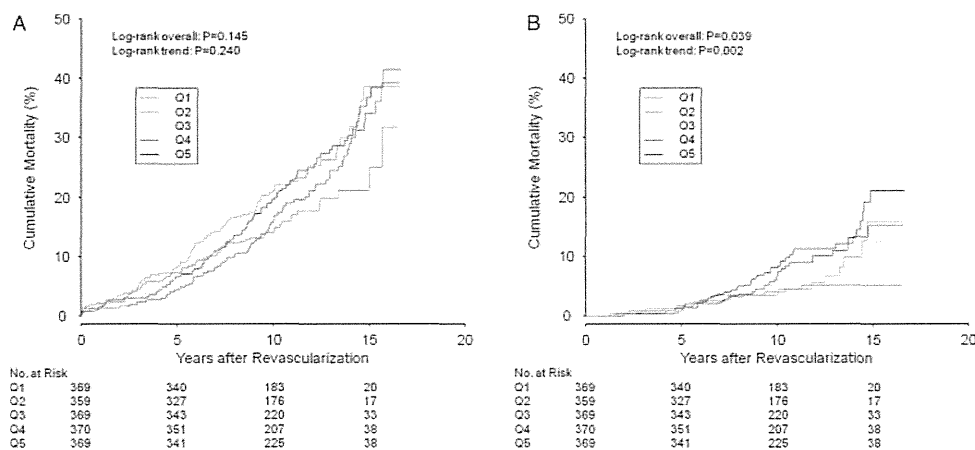


Figure 1 Cumulative mortality curves according to the quintiles of triglyceride levels for (A) all-cause deaths and (B) cardiac deaths. p Values for overall log-rank tests indicate whether there is a difference in the five different mortality curves (p=0.145 for all-cause death, p=0.039 for cardiac death). p Values for log-rank trend test indicate whether increased levels of triglycerides are associated with increased cumulative survival (p=0.240 for all-cause death, p=0.002 for cardiac death). This figure is only reproduced in colour in the online version.

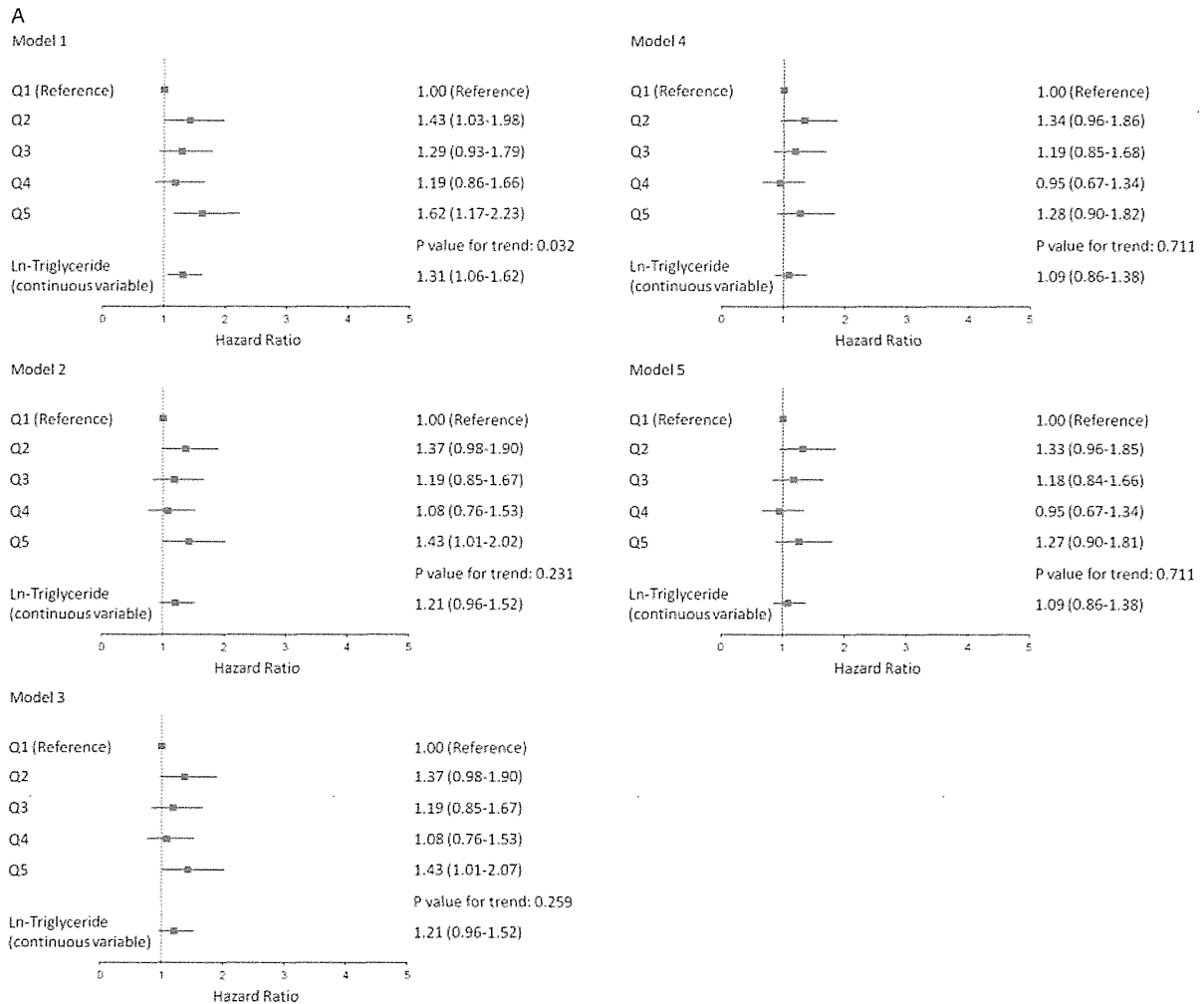


Figure 2 HR for mortality according to the quintiles of triglyceride levels: (A) all-cause deaths; (B) cardiac deaths. Model 1 adjusted for age and gender; Model 2 adjusted for age, gender, total and HDL cholesterol; Model 3 adjusted for age, gender, non-high-density lipoprotein (HDL) and HDL cholesterol; Model 4, adjusted for variables in model 2 plus hypertension, diabetes mellitus, prior myocardial infarction, prior stroke, atrial fibrillation, dialysis, left ventricular ejection fraction, number of diseased vessel, left main trunk lesion, isolated percutaneous coronary intervention, use of aspirin, use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, use of statins and use of niacin for all-cause death and the same variables other than hypertension, use of aspirin and use of ACE inhibitors for cardiac death; Model 5, adjusted for non-HDL cholesterol plus same variables in model 4 other than total cholesterol. Ln, natural logarithm-transformed. This figure is only reproduced in colour in the online version.

In the primary prevention of CAD the independent association of triglyceride levels with the morbidity and mortality rates of CAD has long been a controversial issue.¹¹⁻¹³ In previous case-control studies, triglyceride levels have been identified as one of the risk factors for CAD even after adjustment for total and HDL cholesterol levels.¹⁴⁻¹⁷ Although most population-based cohort studies have shown a univariable association between triglyceride levels and CAD, the relationship becomes non-significant or weak after adjustment for total and/or HDL cholesterol levels.¹³ There are at least four meta-analyses of population-based prospective studies regarding the relationships between triglyceride levels and morbidity and mortality rates of cardiovascular disease.⁵⁻⁸ Of these, three have similar conclusions. Hokanson and colleagues reported the results of a meta-analysis of 46 413 men and 10 864 women from the USA and European countries.⁵ In the univariable analysis the relative risk of triglyceride (per 1 mmol/l) for the composite of fatal and non-fatal cardiovascular disease was 1.32 in men and 1.76 in women. After adjustment for HDL cholesterol, these relative risks were attenuated to the modest levels of 1.14 in men and 1.37 in women. A recent updated meta-analysis that

examined 262 525 subjects from the USA and European countries revealed a 1.7 times higher risk for the composite of fatal and non-fatal CAD at the upper triglyceride tertile compared with the lower triglyceride tertile in the adjusted analysis.⁷ Another meta-analysis that examined 96 224 men and women from the Asian and Pacific populations showed that the risk for the composite of fatal and non-fatal CAD in individuals in the top triglyceride quintile was 1.8 times greater than those in the bottom triglyceride quintile after adjustment for several established risk factors.⁶ In the most recent and robust evidence from the Emerging Risk Factors Collaboration, 302 430 people were examined in 68 prospective studies.⁸ With adjustment for age and sex, triglycerides showed a strong stepwise association with fatal and non-fatal CAD. However, after adjustment for standard risk factors and other lipid measures such as non-HDL and HDL cholesterol levels, the association between triglycerides and CAD was no longer significant.⁸ The American Heart Association has recently suggested that the independence of the triglyceride level as a causal factor in developing CAD remains debatable, but triglyceride levels appear to provide unique information and can be used as a biomarker of risk.¹⁸

Secondary prevention of coronary disease

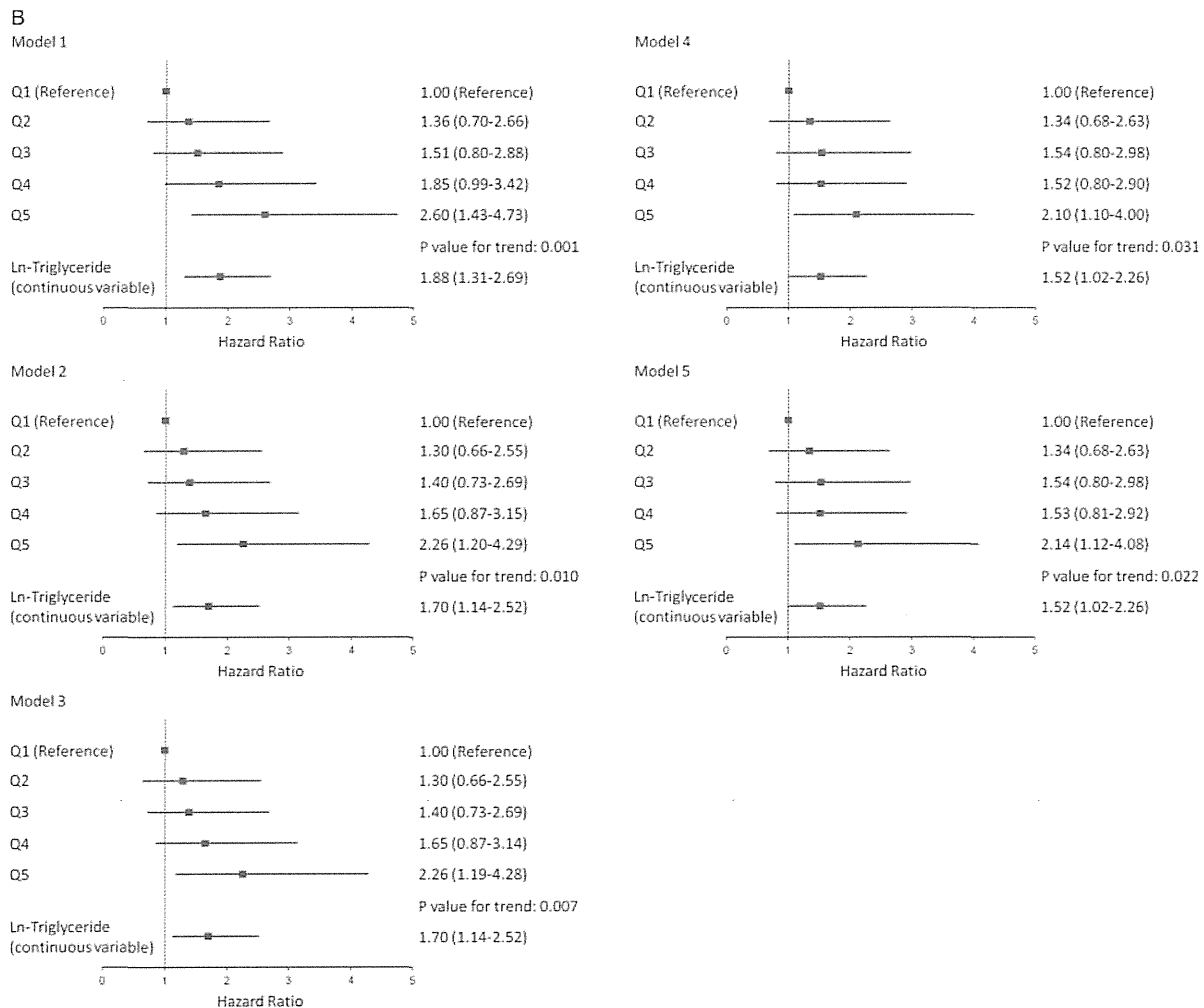


Figure 2 Continued.

Although individuals enrolled in some of the population-based prospective studies included in the abovementioned meta-analysis had a history of CAD, the percentage of such individuals was very low (<15%). Furthermore, there are no subdivided analyses regarding individuals with CAD. In the case of secondary prevention of CAD, only one report suggesting a significant relationship between triglyceride levels and long-term prognosis is available. von Eynatten and colleagues reported that, in patients with CAD, fasting triglyceride levels were associated with a high incidence of secondary cardiovascular events (ie, composite of cardiovascular death, non-fatal MI and stroke) during a median follow-up term of 57 months, even after adjustment for other lipid and adiponectin levels, with an HR of 1.5 which is identical to the results of our study (as a continuous variable).¹⁹ However, the main purpose of their study was not to assess the relationship between triglyceride levels and prognosis but to investigate whether adiponectin is a useful prognostic predictor in patients with CAD and to compare the values of adiponectin for secondary risk stratification with the prognostic role of markers of dyslipidaemia (ie, triglyceride, low-density lipoprotein (LDL) and HDL cholesterol). Their patients were a mixture of those who had undergone non-invasive or invasive (PCI and CABG) treatment. Except for the severity of CAD, the details related to CAD and type of treatment were not specifically described and were not adjusted for in the multivariable analysis (eg, whether PCI was successful or whether complete

revascularisation was performed were not mentioned and no adjustment was made for them). Our study shows that, in patients with complete revascularisation, fasting triglyceride levels were associated with increased cardiac mortality for a long-term follow-up period (>10 years). It was important to assess data only from patients who had achieved complete revascularisation because initial CAD events may be prevented or delayed by complete coronary revascularisation, even in patients with severe coronary atherosclerosis. This selection minimises the bias of treatment procedures for initial CAD events. Therefore, we specifically assessed the effect of fasting triglyceride levels on long-term mortality among the secondary prevention cohort of patients with CAD in this study.

We also assessed the possible interactions of triglyceride levels and cardiac mortality with age, gender, presence or absence of DM, total and HDL cholesterol and use of statins. There were no statistically significant interactions between the subgroups, which indicated that the relationship between triglyceride levels and high cardiac mortality was not affected by these factors. A strong relationship was found between triglyceride levels and cardiac mortality in men, patients with low HDL and patients not receiving statins. Although the Framingham Heart Study suggested that a high triglyceride level was a predictor of the incidence of cardiovascular disease in women,²⁰ the triglyceride level in our study did not show a significant relationship with increased cardiac mortality in women with CAD. In general,

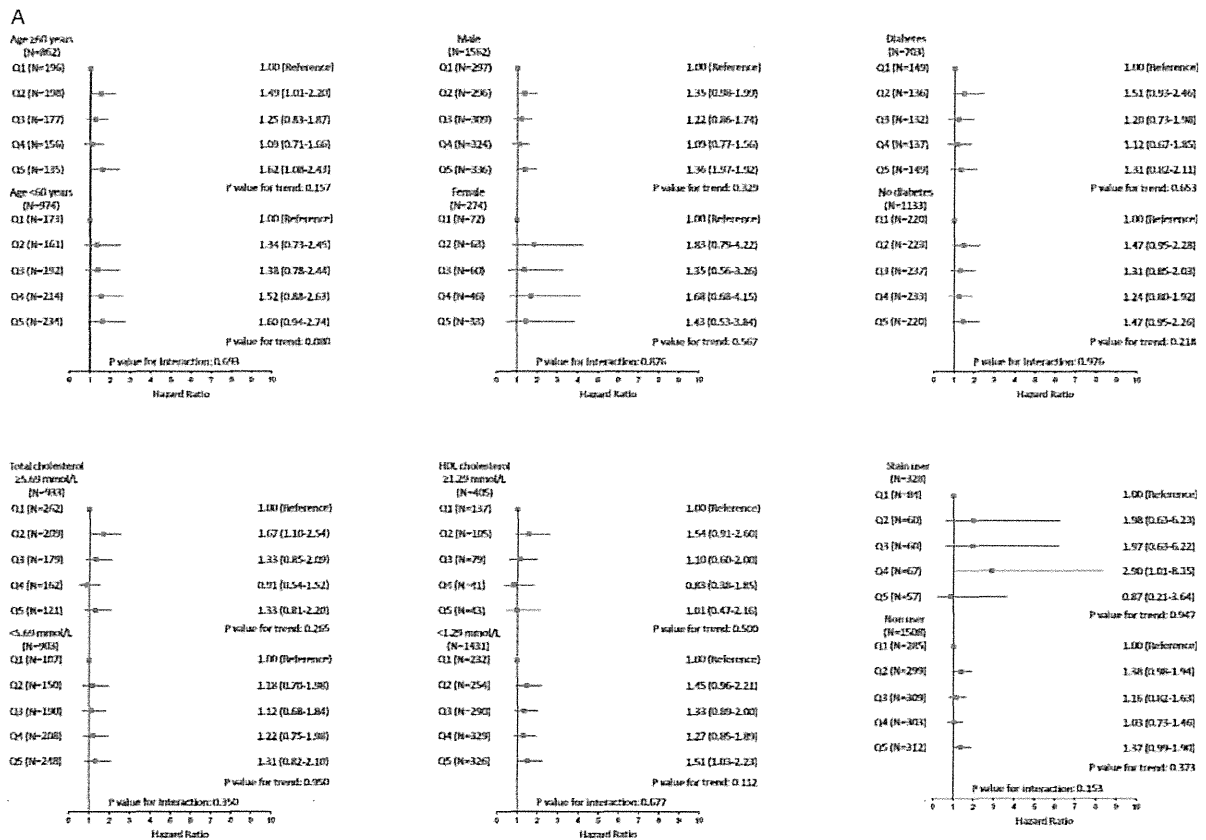


Figure 3 Subgroup analyses of (A) all-cause deaths and (B) cardiac deaths. HDL, high-density lipoprotein. This figure is only reproduced in colour in the online version.

women who receive coronary revascularisation are older and their baseline risk profiles are worse than men.²¹⁻²² These factors might attenuate the significance of the association of triglyceride levels and cardiac mortality in women in our study population. Nevertheless, considering that no significant association was observed between triglyceride levels and cardiac mortality in all subgroups which included small numbers of patients (ie, women, patients with high HDL cholesterol levels and patients receiving statins), the results of analysis within individual subgroups should be interpreted with caution.

On the other hand, the relationship between triglyceride levels and mortality risks among patients with CAD receiving statin treatment has been investigated in several studies. For instance, Wolfram *et al*²³ reported that, in patients with acute coronary syndrome of whom 98% were on statin treatment, triglyceride levels were not associated with 1-year clinical outcomes. In addition, there was no significant relationship between triglyceride levels and short-term outcome in the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering trial.²⁴ Analyses from the Incremental Decrease in End Point Through Aggressive Lipid Lowering trial and the Treating to New Targets trial showed that triglyceride levels are associated with a risk of cardiovascular events even after adjustment of other lipid parameters, but this relationship was no longer significant when other risk factors were included in further multivariable analysis.²⁵ In contrast, the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial showed an independent relationship between triglyceride levels and cardiovascular events outcome, which is consistent with the results of the present study.²⁶ These conflicting results could be explained

by the differences in baseline triglyceride levels across these studies, including ours. In studies which failed to show a significant relationship between triglyceride levels and outcomes,²³⁻²⁵ patients had relatively low triglyceride levels compared with the PROVE IT-TIMI 22 trial²⁶ and the present study, suggesting that the degree of hypertriglyceridaemia may affect the effect of adjustment for covariates including other lipid parameters. Nevertheless, these results also indicate that elevated triglyceride levels can be a predictor of worse outcomes even in patients on statin treatment, and further adjunctive intervention for elevated triglyceride levels should be considered.²⁷

It remains controversial whether there is a causal relationship between triglyceride levels and CAD morbidity and mortality. The triglyceride level is rather regarded as an important biomarker of cardiovascular disease because of its association with atherogenic remnant particles and apo CIII.¹⁸ Randomised controlled studies on treatment for lowering triglyceride levels could provide a solution to this controversy. However, all available interventions for lowering triglyceride levels such as drugs (eg, fibrates, niacin and statins) and lifestyle modifications also affect the confounding parameters, including LDL cholesterol, HDL cholesterol and insulin resistance,²⁸⁻³¹ so we could not determine the causality in such studies. However, as the condition is characterised by an increased circulating triglyceride level, the triglyceride level can be considered as an interventional target. This hypothesis is supported by a recent report by Tirosh and colleagues³² who followed 13 953 young men aged 26-45 years for 5.5 years and performed two measurements of fasting triglycerides 5 years apart. There were significant correlations between a good lifestyle and the reduction in triglyceride levels between the two measurements. Evaluation of the change

Secondary prevention of coronary disease

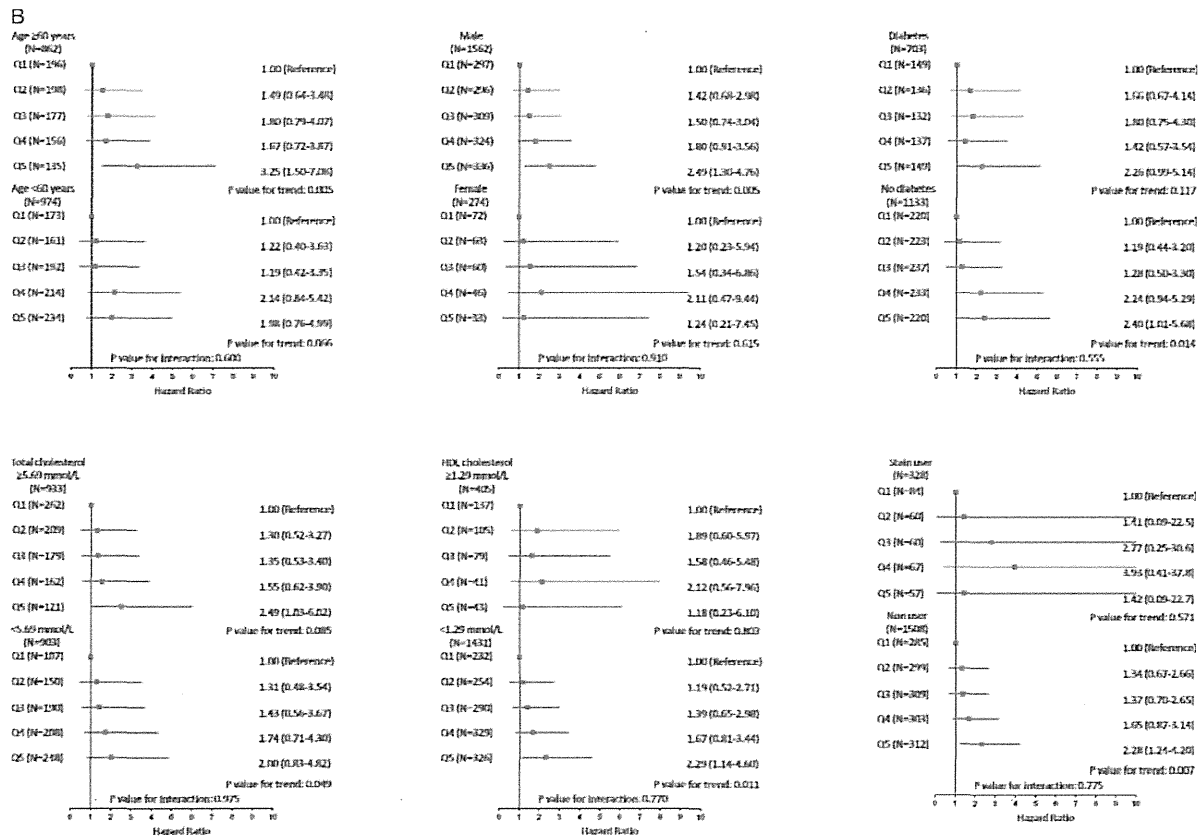


Figure 3 Continued.

in triglyceride levels over the first 5 years and incident CAD in the next 5.5 years showed a direct correlation between increases in triglyceride levels and the risk of CAD. These findings suggest a causal relationship between increased triglyceride level and CAD morbidity and mortality.

The present study has several limitations. First, balloon angioplasty was the only PCI used in all patients and 51.1% of the CABG procedures involved an arterial graft. It is difficult to determine whether the use of stents and arterial grafts could have improved the results in the recent era of revascularisation and to evaluate the relative importance of improvements in both operator skills and adjunctive drug therapy. Further investigation is needed to clarify whether triglyceride levels will affect the long-term mortality in the stent and arterial bypass era. Second, assessment of data only of patients who achieved complete revascularisation also introduced potential selection bias in terms of the overall mortality rate which should be taken into account. Third, several groups recently reported that the non-fasting triglyceride level is a superior predictor of cardiovascular risk than fasting levels.³³⁻³⁴ If we can use non-fasting triglyceride levels as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in patients with CAD, it would have greater clinical applications as it is easier to obtain non-fasting than fasting triglyceride levels. Further studies and discussions regarding the importance of non-fasting triglyceride levels in the secondary prevention of CAD are therefore needed.

Conclusions

Fasting triglyceride levels were associated with an increase in cardiac mortality over a 10-year period after complete coronary revascularisation. This association was observed even after

adjustment for the total and HDL cholesterol levels together with other covariates.

Contributors HD had full access to all data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Conception and design: HD, TK, KM. Acquisition of data: KK, NK, MO, ST. Analysis and interpretation of data: HD, TK, NY. Drafting of the manuscript: TK, NY. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: HD, KM, AA. Final approval of the version to be published: HD, KM, KK, NK, MO, ST, AA.

Competing interests None.

Ethics approval Ethics approval was obtained from Juntendo University ethics committee.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Assmann G, Schulte H, Funke H, *et al*. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl M):M8-14.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, *et al*. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
- Stavenow L, Kjellstrom T. Influence of serum triglyceride levels on the risk for myocardial infarction in 12,510 middle aged males: interaction with serum cholesterol. *Atherosclerosis* 1999;147:243-7.
- Criqui MH, Heiss G, Cohn R, *et al*. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1220-5.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-19.
- Patel A, Barzi F, Jamrozik K, *et al*. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2004;110:2678-86.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, *et al*. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
- Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, *et al*. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.

- 9 Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:227–37.
- 10 McLellan CS, Ghali WA, Labinaz M, *et al*. Association between completeness of percutaneous coronary revascularization and postprocedure outcomes. *Am Heart J* 2005;150:800–6.
- 11 Brown DF, Kinch SH, Doyle JT. Serum triglycerides in health and in ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1965;273:947–52.
- 12 Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, *et al*. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980;302:1383–9.
- 13 NIH Consensus conference. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. NIH consensus development panel on triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. *JAMA* 1993;269:505–10.
- 14 Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, *et al*. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977;55:767–72.
- 15 Fager G, Wiklund O, Olofsson SO, *et al*. Multivariate analyses of serum apolipoproteins and risk factors in relation to acute myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1981;1:273–9.
- 16 Kukita H, Imamura Y, Hamada M, *et al*. Plasma lipids and lipoproteins in Japanese male patients with coronary artery disease and in their relatives. *Atherosclerosis* 1982;42:21–9.
- 17 Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH, *et al*. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation* 1985;71:881–8.
- 18 Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, *et al*. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292–333.
- 19 von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, *et al*. Atherogenic dyslipidaemia but not total- and high-molecular weight adiponectin are associated with the prognostic outcome in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 2008;29:1307–15.
- 20 Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986;112:432–7.
- 21 Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB, *et al*. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:334–41.
- 22 Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, *et al*. Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting. *JAMA* 2000;284:1799–805.
- 23 Wolfram RM, Brewer HB, Xue Z, *et al*. Impact of low high-density lipoproteins on in-hospital events and one-year clinical outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006;98:711–17.
- 24 Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, *et al*. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26:890–6.
- 25 Faergeman O, Holme I, Fayyad R, *et al*. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104:459–63.
- 26 Miller M, Cannon CP, Murphy SA, *et al*. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724–30.
- 27 Watts GF, Karpe F. Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. *Heart* 2011;97:350–6.
- 28 Preiss D, Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:815–28.
- 29 Pasanisi F, Contaldo F, de Simone G, *et al*. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:401–6.
- 30 Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, *et al*. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:385–98.
- 31 Fontana L, Villareal DT, Weiss EP, *et al*. Calorie restriction or exercise: effects on coronary heart disease risk factors. A randomized, controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E197–202.
- 32 Tirosh A, Rudich A, Shochat T, *et al*. Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med* 2007;147:377–85.
- 33 Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, *et al*. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
- 34 Bansal S, Buring JE, Rifai N, *et al*. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–16.

慢性心不全登録研究(CHART-2研究)から学ぶ

—Evidence & Pitfall

The Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2

坂田泰彦 後岡広太郎 下川宏明

Yasuhiko SAKATA, Kotaro NOCHIOKA and Hiroaki SHIMOKAWA

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野・循環器 EBM 開発学寄附講座

◎疾患登録研究とは、ある特定の疾患に限って症例を登録しその症例背景や治療内容、予後などを明らかにする観察研究である。前向き割付試験(randomized clinical trial: RCT)とは異なり治療介入を行わないため、薬剤や医療機器の治療効果を直接検証することはできないが、対象疾患に関する医療の実態を明らかにできることからその意義は大きい。東北大学ではこうした観察研究の重要性を十分に認識し、以前から数々の症例登録研究を行いエビデンスを発信してきた。本稿では、東北大学と関連 24 施設で共同して行っている慢性心不全登録研究である CHART-2(Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2)研究について紹介する。



慢性心不全、大規模疾患登録研究、日本のエビデンス、厚生医療行政への貢献

CHART-2研究

東北大学では関連 26 施設と協力して、2000 年 2 月より CHART-1 研究(Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-1)を行い、慢性心不全症例の特徴や予後を明らかにしてきた^{1,2)}。

そして新たにこれらの成果をさらに発展させ、心血管疾患の進展や心不全の発症予防に関するエビデンスを発信するため、2006 年 4 月に大規模前向き登録観察研究である CHART-2 研究を関連 24 施設(図 1)とともに開始した。登録基準は、①アメリカ心臓病学会(ACC)・アメリカ心臓協会(AHA)の心不全ガイドライン³⁾によるステージ B(構造的な心疾患があるが、心不全の徴候・症状がない)、ステージ C(構造的な心疾患があり、心不全症状の既往や現症がある)、ステージ D(難治性心不全)の症例、または、②冠動脈疾患の既往、のいずれかを満たす 20 歳以上の症例である(図 2)。

その結果、2010 年 3 月までに 10,219 例の連続した心血管疾患症例の登録に成功し、現在追跡調査を行っている^{4,5)}。CHART-2 研究の主要エンドポ

イントは死亡、心不全入院、心筋梗塞、脳卒中、副次的エンドポイントは腎機能増悪、心房細動の発症、BNP の上昇、致死的不整脈の出現などである。本研究は東北大学および各施設の倫理委員会の承認を受けており、登録時にはすべての症例から書面で同意を取得している。なお CHART-2 研究は臨床試験登録システムに登録済みである(UMIN000000562, NCT00418041; 図 2)。

CHART-2研究の特徴

CHART-2 研究の登録総数は 10,219 例であり、著者らが知るかぎり、わが国最大の慢性心不全およびその予備軍の前向き観察登録研究である。おもな特徴を以下に示す。

1. 日常臨床に即した慢性心不全症例の大規模追跡調査

既存の慢性心不全登録研究のほとんどは心不全加療目的に入院した症例を登録し、その後外来で継続調査を行うものばかりである。すなわち、これらの研究では必然的に重症度の高い症例が中心となり、われわれが実際に臨床現場で加療を行う

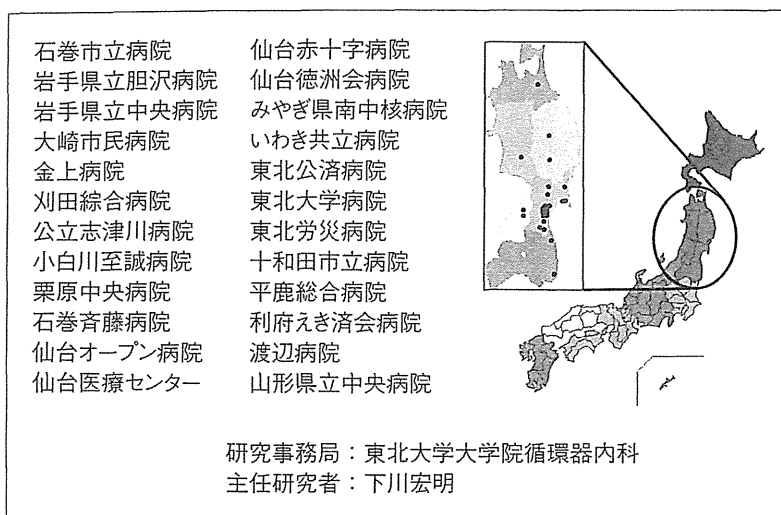


図 1 CHART-2研究参加施設

1. 東北地区24基幹病院による前向きコホート研究
2. 登録対象：すべての慢性心不全患者とそのハイリスク症例を連続登録($n=10,219$ 例)
3. 登録基準
 - 1) すべての冠動脈疾患症例
 - 2) Stage-B: 心臓の構造的異常(+), 心不全症状(-)
 - 3) Stage-C: 心臓の構造的異常(+), 心不全症状(+)
 - 4) Stage-D: 通常の治療に反応しない末期的心不全状態
4. 主要アウトカム
死亡, 心不全入院, 急性心筋梗塞, 脳卒中

図 2 CHART-2研究の概要

慢性心不全症例全体を反映していない可能性がある。一方、CHART-2研究ではその登録総数10,219例の8割以上が外来において登録され、また残り2割のほとんどにおいても心不全加療が落ち着いた退院直前の段階で登録されて、退院後は外来において追跡調査が行われている。そのためCHART-2研究は、日常臨床において遭遇する慢性心不全の実情を反映する登録研究として意義が大きいと考えられる。また、わが国において現在進行中の大規模慢性心不全登録研究としては唯一のものであり、慢性心不全症例の基礎疾患として虚血性心疾患の頻度が近年欧米に匹敵するほど増加していることを明らかにするなど(図3)、わが国の慢性心不全医療の現状に合わせて貴重な情報を発信している³⁾。

2. ステージBおよび冠動脈疾患症例の登録

近年、心不全の管理においては、すでに症状が出現したステージC/Dの段階ではなく、ステージA/Bという無症状の段階から心不全の発症を予防することの重要性が謳われている(図4)³⁾。CHART-2研究では心血管疾患の進行や心不全発症の予防に関する知見を得ることも目的のひとつであり、ステージC/Dのみならず、心不全発症の前段階であるステージA/Bの症例の登録も行っている。10,219例の全登録症例中53.7%($n=5,484$)が、心不全症状を認めない冠動脈疾患症例あるいはステージBである。現在その重要性が指摘されているステージBからステージCへの進展予防、すなわち新規心不全の発症予防において、その規定因子の解明が急務であるが、著者らはそ

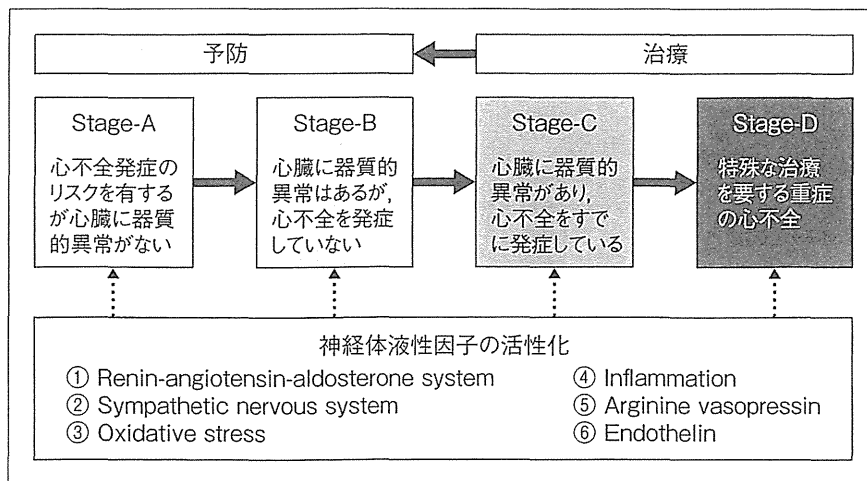


図 3 心不全の各ステージ

近年、有症候性の心不全(ステージ C/D)の治療から、心不全の前段階(ステージ A/B)からの心不全発症予防に治療の主眼が移りつつある。

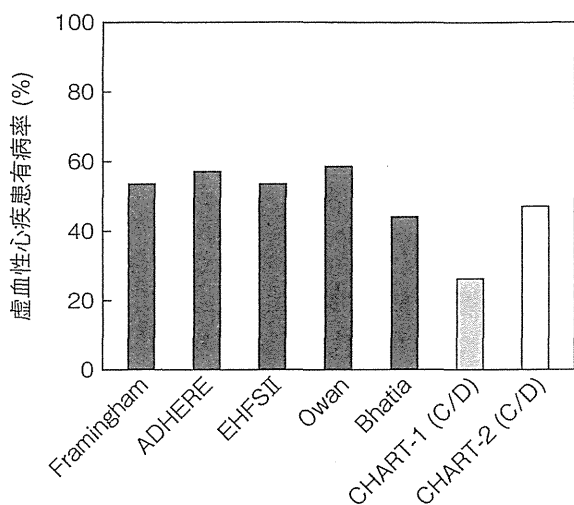


図 4 慢性心不全研究における患者背景としての虚血性心疾患有病率

わが国において 2006~2010 年に登録を行った CHART-2 研究における虚血性心疾患有病率は、欧米の各試験のそれと同等であった。2000~2004 年に登録を行った CHART-1 研究と比較して、わが国における慢性心不全症例の虚血性心疾患有病率が急激に増加していることがわかる。

ここに左心機能のみならず慢性腎臓病や糖尿病が関与することを明らかにしつつある(論文投稿中)。わが国はおろか世界中の心不全登録研究でもこうしたステージ B 症例の登録観察研究は珍しく、CHART-2 研究は今後、世界の心不全発症予防研究の先がけとなる可能性がある。

3. 収縮能が保持された心不全の登録

ここ十数年の間に心不全症例のなかには、その

左室収縮能が保たれている心不全、いわゆる HFpEF(heart failure with preserved ejection fraction)が数多く含まれていることが明らかになった。しかし、β遮断薬やレニン-アンジオテンシン系阻害薬の有用性が示されているいわゆる左室機能の低下した心不全、すなわち HFrEF(heart failure with reduce ejection fraction)症例とは異なり、HFpEF 症例における有効な治療法はいまだ確立されていない。CHART-2 研究では HFpEF 症例を数多く登録していることもその大きな特徴のひとつであり、左室駆出率が 50%以上に保持された HFpEF 症例が全体の 68.7%($n=7,020$)を占めている⁵⁾。現在、HFrEF 症例との比較の下、CHART-2 研究における HFpEF 症例の特徴を明らかにしつつある(論文投稿中)。今後さらに詳細な検討を行い、いまだ確立されていない HFpEF に対する治療戦略の提言を行っていく予定である。

4. 厚生医療行政への貢献

CHART-2 研究では外部の競争的研究資金として厚生労働省科学研究費を数多く獲得して研究を行い、わが国の厚生医療行政への貢献をめざしている。その一例としてメタボリックシンドロームや介護問題に関する研究を紹介する。

① 慢性心不全症例とメタボリックシンドローム

近年わが国では食生活をはじめとした生活習慣の欧米化に伴い、メタボリックシンドロームをは

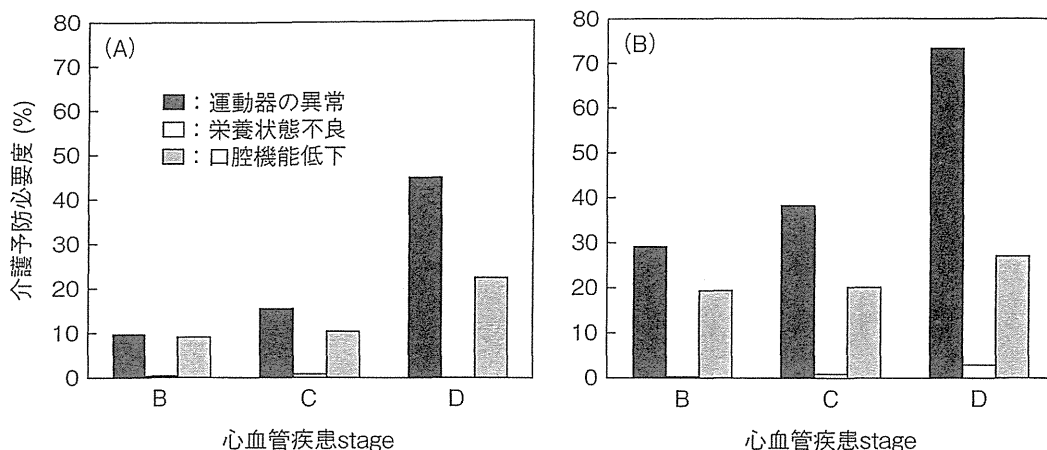


図 5 心血管疾患における介護予防必要度

CHART-2研究登録症例における介護予防必要度は65歳未満(A), 以上(B)の群いずれにおいても高く, その理由としては運動器の異常がもっとも高頻度であった. 平成20年度厚労省報告によれば一般住民(65歳以上)における介護予防必要者は7.8%であることから, CHART-2研究登録症例では介護予防必要度が高いことがわかる.

はじめとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている. 生活習慣病は, 虚血性心疾患や高血圧性心臓病を介してその発症に至らしめうる慢性心不全の重要な危険因子であり, 早期からの介入の重要性が指摘されている. 本研究では全登録症例に対してアンケート調査を行い, わが国の心不全症例におけるメタボリックシンドロームと予後の関連について検討を行っている(論文投稿中).

② 慢性心不全症例における介護必要度

わが国では急速な高齢化や家庭形態および生活習慣の変化により, 国民の医療や介護に対する介入の必要性が著明に増大している. しかし, 要介護認定者が全国で500万人を超えたと報告される一方で, 介護と心血管疾患の関連について注目した研究は十分には行われていない. そこで著者らは厚生労働省科学研究費を獲得して, CHART-2研究登録症例において介護必要度に関するアンケート調査を行っている.

平成22年度(2010)の調査では, わが国の心血管病症例における介護予防必要度は一般住民と比較し数倍高く, 介護予防必要症例は不要症例に比較して重症であることが明らかになった(図5). しかしその一方で, 心不全症例では一般住民に比較して介護必要度は要支援といった比較的軽度な範疇にとどまる場合が多く, またその種別としては筋力低下に基づく運動器の問題が多くを占めることも明らかになった. すなわち, 心不全症例の介

護必要例にはリハビリを中心とした介入が有効である可能性が示されている(論文投稿中). 今後は引き続き, 介護予防が必要と考えられた症例の予後, さらには経年的な介護予防必要度の変化や介護認定度の変化について検討を行う予定である.

5. 東日本大震災による心的ストレスと心血管疾患の関連

地震などの震災がヒトに心的ストレスを与えることは, 1995年の阪神淡路大震災後の調査でも明らかにされている. 2011年3月11日に発生した東日本大震災はマグニチュード9.0の巨大地震であり, 沿岸部を中心として東北地方に甚大な被害をもたらした. CHART-2研究の参加施設・参加症例は東北6県の東北地方沿岸部~内陸部に広く居住しており, 多くの登録症例が被災した. そこで著者らは, CHART-2研究登録症例とその家族の被災の有無を調査し, 被災の程度や発災後のPTSD(post-traumatic stress disorder)の発症率, およびPTSDが各症例の生活の質および予後に及ぼす影響に関する研究を行っている(論文投稿中).

今後, わが国では南海トラフ地震をはじめ巨大地震の発生が懸念されることから, 今回の東日本大震災が慢性心不全症例に及ぼす影響を詳細に検証し, 世に残すことが非常に大切である. そのため今後も大震災によるPTSD, および自身の受傷や入院, 近親者の死亡, 不眠, 失職, 経済的困窮

などの精神的ストレスが心血管疾患症例の予後に及ぼす影響に関して長期的に追跡調査を行い、報告を重ねる予定である。

CHART-2研究遂行におけるPitfall

上記のように、CHART-2研究は関連施設の協力により10,219例の登録に成功し、慢性心不全に関するエビデンスを発信するべく追跡調査を行っているが、その遂行にあたり、とくに心がけているのは以下の3点である。

1. データの収集とその質の確保

CHART-2研究のみならず観察研究ではデータの質の確保が重要である。CHART-2研究ではつねに10名前後の臨床研究コーディネーター(clinical research coordinator: CRC)が月に1~2回参加施設を訪問しデータ収集を行っている。CRCはイベントや各種データ(血液検査結果や心臓超音波検査など)のチェック、登録症例との面談、参加施設医師やコメディカルとの打合せなど多くの業務をこなしている。取り扱うデータ量と訪問回数多さ、参加施設への距離、大震災による交通網の障害などCRCの訪問には難題も多いが、各CRCは高いモチベーションを維持して情報収集を行っている。また、データの質に関しては、データ入力時の異常値に対するアラート表示、医師による登録データの頻回のチェックなどの工夫と努力によりその品質の維持に努めている。

2. 臨床研究コーディネーターの人員と質の確保

わが国ではCRCの認知度はまだ低く、国家資格も存在しないため、人員の確保はつねに難しい状況にあるが、CHART-2研究では看護師、薬剤師、臨床検査技師などの資格保有者を中心に幅広くCRCを募集し、人員の確保に努めている。応募者はCRCとして勤務することがはじめてである場合も多いが、積極的な教育・指導を導入して短期間でCRCとして自立・活躍できるシステムを構築している。また、CRC間の能力格差を解消するため、医師による講義と頻回のミーティングで種々の問題を解決し、CRCの質の向上を確保できるように努めている。

3. 参加施設の協力体制の維持

他の研究と同様、CHART-2研究においても、

参加施設のモチベーションの維持も研究の質の確保のために重要である。そのため年数回、東北心不全協議会として事務局と全参加施設の責任医師、CRCが一堂に会して研究会を催し、学会・論文の成果を発表するとともに最新の登録状況・追跡状況について討議を行い、問題点などを共有している。

観察研究の意義

近年、エビデンスに基づく医療行為である evidence-based medicine (EBM) の理念が浸透する中で、エビデンスの発信源として無作為割付介入研究(RCT)に注目が集まりがちである。しかし、本来RCTのリサーチクエスションの多くは観察研究から生まれていること、重症例における治療など介入が倫理的に難しい局面においては観察研究が唯一のエビデンスの発信源となることを考えると、観察研究の重要性がよくわかる。

また、EBMの浸透に伴い、一部の医療従事者においてはRCTの成果を安易に臨床に適応しすぎる傾向があるが、これには十分な注意が必要である。すなわち、RCTの結果は内部妥当性に優れる一方で外部妥当性に劣るため、その結果を他のコホートにあてはめる際には、症例選択の基準(適応基準)が同一である場合には同等の成果がある程度期待できるものの、症例選択基準が異なる場合にはかならずしも同等の結果が享受できない可能性があることを十分に認識しておく必要がある。とくに海外のRCTの結果をわが国において適応する際には、遺伝背景のみならず社会的・医学的環境の相違を十分に認識してその適応を行い、実際にその治療効果のほどを観察研究において丹念に再検証する必要がある。

すなわち、観察研究と介入研究はEBM推進のための両輪であり、ともに臨床研究に欠かせないものであり、今後も観察研究の重要性はますます高まっていくものと考えられる。今後CHART-2研究と並び多くの疾患登録研究が行われ、医学の進歩・向上に寄与することを願ってやまない。

おわりに

上述のように、CHART-2研究は多くの関係者

CHART-2 研究—日本人の心血管病診療エビデンス構築のための10,219例の前向き登録観察研究—

後岡広太郎¹⁾ 三浦 正暢¹⁾ 柴 信行²⁾ 高田 剛史¹⁾
宮田 敏¹⁾ 高橋 潤¹⁾ 福本 義弘¹⁾ 坂田 泰彦¹⁾
下川 宏明¹⁾

[日内会誌 101 : 1715~1719, 2012]

Key words heart failure, risk factor, cardiovascular disease, super-graying society

1. はじめに

日本人の虚血性心疾患患者数の増加、超高齢社会に伴う心不全の増加、標準的治療の浸透やICDや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り、慢性心不全症例は増加することが予想され、2030年には日本人の心不全症例は130万人に達すると推定されている¹⁾。

東北大学大学院循環器内科では関連26施設の協力を得て、2000年2月よりCHART-1研究(Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-1)を開始し、2005年12月に追跡を終了した²⁾。この研究の主な目的は心不全症例の特徴と予後を明らかにし、リスク階

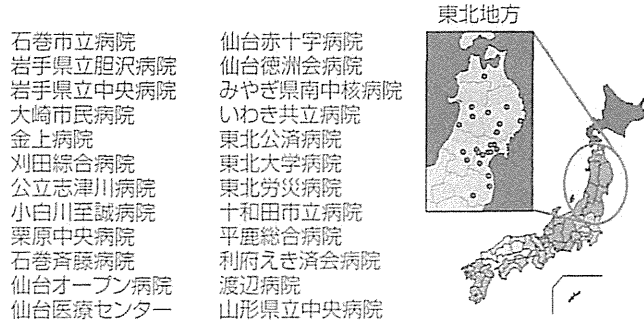
層化に必要な予後予測因子の解析を行うことであった。さらに、2006年4月より心血管疾患の進行や心不全の発症予防を目的とした大規模前向き登録観察研究CHART-2研究を関連24施設の協力を得て開始した。2010年3月までにCHART-2研究は10,219例の心血管疾患症例の登録に成功し、現在、追跡調査中である³⁾。

本稿では、CHART-2研究のデザインとエンドポイント、研究の特徴と新規事項、研究遂行時の問題点、そして今後の展望について概説する。本稿が数名の医師や地域の共同体が臨床研究を立ち上げる時に少しでも参考になれば幸いである。

¹⁾ 東北大学大学院循環器内科学, ²⁾ 国際医療福祉大学

Series: Clinical Study from Japan and its Reflections: The CHART-2 study - A prospective observational study in 10,219 Japanese patients with cardiovascular disease aiming to establish evidence-based management.

Kotaro Nochioka¹⁾, Masanobu Miura¹⁾, Nobuyuki Shiba²⁾, Tsuyoshi Takada¹⁾, Satoshi Miyata¹⁾, Jun Takahashi¹⁾, Yoshihiro Fukumoto¹⁾, Yasuhiko Sakata¹⁾ and Hiroaki Shimokawa¹⁾ : ¹⁾Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan and ²⁾Department of Cardiology, International University of Health and Welfare, Japan.



研究事務局：東北大学大学院循環器内科学
主任研究者：下川宏明

図. CHART-2 研究参加施設

2. CHART-2研究のデザイン・エンドポイント

CHART-2 研究は、東北6県の関連施設24施設により実施している(図)。研究のデザインは前向き登録観察研究である。登録基準は、①米国心臓病学会 (ACC)・米国心臓協会 (AHA) の心不全ガイドラインによるステージB(構造的な心疾患があるが心不全の徴候・症状がない)・ステージC(構造的な心疾患があり、心不全症状の既往や現症がある)・ステージD(難治性心不全)の症例、または②冠動脈疾患の既往、のいずれかを満たす20歳以上の症例である(表)。研究は2006年4月から開始され、2010年3月までに10,219例の連続した心血管疾患症例が登録され、現在、追跡調査を行っている³⁾。CHART-2 研究の主要エンドポイントは、死亡・心不全入院・心筋梗塞・脳卒中である(表)³⁾。その他の副次的エンドポイントとして、腎機能増悪・心房細動の発症・BNPの上昇・致命的不整脈の出現などとしている³⁾。

本研究は、東北大学倫理委員会にて承認され、各施設の実情に応じて、各施設の倫理委員会でも再度承認を受けるか、東北大学倫理委員会の承

認内容を連用している。また、登録時に、全ての症例から書面で同意を取得している。CHART-2 研究は、臨床試験登録システムに登録している (UMIN 000000562, NCT 00418041)。

本研究を遂行するための研究費は、医学系研究科に設置した循環器EBM開発学寄附講座や厚労省科研費等の競争的外部資金を獲得して充てられている。

3. CHART-2 研究の特徴と新規事項

CHART-2 研究の登録総数は10,219例であり、我々が知る限り、わが国最大の心不全を対象にした前向き観察登録研究である。主な特徴や新規事項につき以下に示す。

(1) ステージB症例及び冠動脈疾患の登録

本研究の大きな特徴は、心血管疾患の進行や心不全発症の予防に関する知見を得ることを目的とし、登録症例にステージC/Dのみならず、心不全発症の前段階であるステージB症例を含めている点である。登録症例の53.7% (N=5,484) が心不全症状を認めない冠動脈疾患症例もしくはステージBであった。基礎心疾患で最も多かったのは虚血性心疾患であり、登録症例全体の53.1%を占めた。登録症例に虚血性心疾患が多く含ま

表. CHART-2 研究の概要

N=10,219 平均年齢：68.2 歳 男性：69.8%

デザイン	前向き登録観察研究
研究開始	2006年4月～
登録完了時期	2010年3月
登録基準	①②のいずれかを満たす20歳以上の症例 ①米国心臓病協会・米国心臓病学会の心不全分類におけるステージB/C/Dの症例 ②冠動脈疾患症例
主要エンドポイント	
臨床試験登録番号	

れた原因として、登録基準によるもの以外に日本人の生活習慣の欧米化や虚血性心疾患の診断率や救命率の向上が寄与していると考えられる。

(2) 収縮能が保持された心不全の登録

本研究の患者背景の特徴の一つに、左室駆出率が50%以上に保持された心不全(Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: HFpEF)が多く登録されている点がある。HFpEFは登録症例全体の68.7%(N=7,020)を占めた。背景として、日本人の高齢化が進んでいることや高血圧合併例の増加があると推察している。今後、未だ有効な治療法が確立されていないHFpEFに対する治療戦略の検討を行う予定である。

(3) 急性心不全発症のリスク因子の検討

本研究の着目点の一つに、急性心不全のリスク因子に関する検討がある。欧米からの報告によると、急性心不全で入院した症例の約60～80%に心不全の既往がある。日本人でも同様の傾向があると推察されるが、未だ十分なデータはない。また、欧米と同様の傾向があった場合には、CHART-2研究登録症例は急性心不全発症の高リスク群ととらえることができる。今後追跡調査を継続することにより、急性心不全発症率の検討や心不全発症のリスク因子の解明に努めたい。

(4) メタボリックシンドロームと心血管疾患の関連

本研究の新規事項の一つとして、メタボリッ

クシンドロームと心血管疾患の関連に着目している。近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病は、虚血性心疾患や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されている。本研究の登録症例は既に何らかの心血管疾患を発症した症例であるが、アンケート調査により日常運動量を評価することにより、今後日本人のメタボリックシンドロームと心血管疾患の関連について更なる検討を行う予定である。

(5) 介護と心血管疾患症例の関連

我が国では、急速な高齢化や生活習慣の悪化により、国民の医療や介護に対する要求が著明に増加している。平成22年までに、要介護認定者は全国で500万人を超えたと報告されている。一方で、介護と心血管疾患の関連について注目した研究は未だ十分には行われていない。我々は、CHART-2研究に登録された症例の介護度に関するアンケート調査を行っている。平成22年度の調査では、我が国の心血管病症例における介護予防必要度は一般住民と比較し約4.7倍高いことが判明した。さらに、介護予防必要症例は、不要症例と比較し、重症の傾向を認め、特に運動器の問題を多く抱えていた。今後の調査では、介護予防が必要と考えられた症例の予後

の検討。さらに介護予防必要度の変化や介護認定度の変化について検討を行う予定である。

(6) 悪性腫瘍と心血管疾患の関連

心血管疾患症例と悪性腫瘍の関連の詳細は未だ不明である。また、悪性腫瘍の悪性度や治療状況も十分には把握されていない。さらに、循環器疾患治療薬による悪性腫瘍への影響や予後についても不明である。CHART-2研究登録時に悪性腫瘍の既往を認めた症例は全体の12% (N=1,178) であり、悪性腫瘍のない症例と比較し、有意に高齢でやせ型の体型であり、血清アルブミンや中性脂肪・総コレステロール値が低く、低栄養状態を示していた。左室駆出率や心血管疾患治療薬の浸透率に差はなかったが、B型利尿ペプチドが悪性腫瘍合併例で有意に高かった。これらのことは、悪性新生物を合併した心血管疾患症例では特に慎重な栄養評価・介入が求められることを示唆する。今後の追跡調査の中で、悪性腫瘍の新規発生イベントと治療内容についてのデータを収集する予定である。

(7) 大震災による心的ストレスと心血管疾患の関連

2011年3月11日に発生した東日本大震災はマグニチュード9.0の巨大地震であり、東北地方の特に沿岸部に甚大な被害をもたらした。被害の程度に差があるもののCHART-2研究登録症例も被災した。震災がヒトにPTSD (post-traumatic stress disorder) を与えることは、1995年1月17日発生した阪神淡路大震災の被災者を対象にした研究で報告されている。CHART-2研究の参加施設・参加症例は、東北6県の東北地方沿岸部～内陸部に広く居住しており、CHART-2研究登録症例やその家族の被災の有無や被災の程度によるストレスの程度や発災後のPTSDの発症率を評価する予定である。また、大震災によるPTSD及び自身の受傷や入院・近親者の死亡・不眠・失職・経済的困窮などの精神的ストレスが心血管疾患症例の予後を増悪させるか否かも追跡調

査を行っていく。

4. CHART-2 研究遂行時の問題点

CHART-2研究は関連施設の協力により目標症例数1万例に対して10,219例を登録することに成功した。現在の主な問題点としては以下の3点が挙げられる。

(1) データの収集と質の確保

CHART-2研究のデータ収集は、7～8名の臨床研究コーディネーター (CRC: clinical research coordinator) が月に1～2回参加施設を訪問し行っている。CRCは、イベントや各種データ (血液検査結果や心臓超音波検査等) のチェック、登録症例との面談、参加施設医師やコメディカルとの打ち合わせなどを行うため、業務量が多い。CRCが取り扱うデータ量が多いため、訪問回数が増加傾向にある。また、東北地方は各県の面積が広くかつ大震災による交通網の障害などCRCには訪問自体が負担になることがある。最近では、施設を複数名で訪問するなど業務量の軽減に努めている。

データの質を確保することが重要であり、データ入力時に異常値に対してのアラート表示、登録されたデータの医師によるチェック、修正データの医師による再チェックを行っている。全てのイベントチェックをCHART-2研究事務局の医師が行っているため、医師の負担も大きい。今後は、データの質の確保と効率的なデータ収集に対しての更なる工夫が必要である。

(2) CRCの人員と質の確保

日本においてCRCの認知度はまだ低く、国家資格も存在しないため、人員の確保が難しい。CHART-2研究事務局では、看護師・薬剤師・臨床検査技師のいずれかの資格保有者を雇用している。CRCとして勤務することが初めてである人が多い。最初に東北大学病院で他のCRCの業務を補助することからスタートし、データチェッ

クの仕方や各関連施設の申し送りを受ける。ある程度の経験を積んでCRCとして確立された後に関連施設の訪問を始めるように努めている。また、CRC個人の力量差によるイベント収集率の違いによるバイアスを避けるため、医師によるイベントに関する講義を行い、CRCのミーティングでイベントに対する解釈をCRC全員で相談するなど、イベント収集に関する均一性を確保するように努めている。今後はより効果的なCRCの育成システムを構築したい。

(3) 参加施設医師のモチベーションの維持

参加施設医師のモチベーションを維持することも研究の質を確保するために重要である。モチベーション維持のために、登録完了までは年に4回、登録完了後は年に2回東北心不全協議会を開催している。この協議会では全参加施設の責任医師が集合し、最新の登録状況・追跡状況や問題点の討議、学会・論文の成果発表等を行っている。

5. CHART-2 研究の今後の展望

CHART-2 研究では、上記のように、日本人の心不全症例の特徴と予後を明らかにし、リスク

階層化に必要な予後予測因子を明らかにすることを目標としている。今後の展望としては、心血管疾患の進行や心不全発症の予防の観点から心血管疾患症例の予後予測因子を検討していく予定である。また、日本人の超高齢化に伴う介護予防の観点から、介護に関する研究、未だ十分な検討が行われていない悪性腫瘍との関係に関する研究、さらに東日本大震災による心的ストレスに関する研究を行う予定である。日本人の心血管病診療の向上を目指して、さらなる診療エビデンスの構築を行っていききたい。

謝辞：最後に、CHART-2 研究実施にあたり東北心不全協議会のメンバーのご協力に深謝申し上げます。

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) Okura Y, et al: Impending epidemic—Future projection of heart failure in Japan to the Year 2055—. *Circ J* 72: 489–491, 2008.
- 2) Shiba N, et al: Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: Third year follow-up. *Circ J* 68: 427–434, 2004.
- 3) Shiba N, et al: Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan. *Circ J* 75: 823–833, 2011.

5

特集 降圧薬による脳・心・腎連関の治療作戦

脳・心・腎連関を断つ降圧薬療法： 心不全

柴 信行¹⁾，下川宏明²⁾

1) 国際医療福祉大学病院 教授，循環器内科部長

2) 東北大学大学院 循環器内科学分野 教授，東北大学大学院 循環器EBM開発学寄附講座 教授

心不全患者の予後改善にとって，血圧の適正な管理は重要である。心不全患者における降圧療法の主要な目的は，心不全の病態を増悪・進行させているレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)と交感神経系の賦活化を抑制することである。RAAS抑制薬と β 遮断薬は心臓のみならず，脳・腎を含めて全身の動脈硬化性疾患の発生・進行を抑制することが可能である。しかし，実臨床での投与頻度は十分でなく，同時に過剰な降圧は予後不良と関連するため十分な配慮が必要である。

心不全とは

定義

心不全は心臓の構造的・機能的な異常を背景にして，心室の充満・駆出機能が障害されることで発生する臨床症候群である¹⁾。主要な症候の息切れ・易疲労感は運動耐容能を低下させ，体液の貯留は肺うっ血や四肢の浮腫を起こす。これらは，生活機能の障害と生活の質の低下をもたらす。日本循環器学会の「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」では，心不全を慢性心不全と急性心不全に分類している。慢性心不全は「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，肺または体静脈系にうっ血をきたし生活機能障害を生じた病態」とされ²⁾，急性心不全は「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」と定義されている³⁾。

疫学

心不全は先進諸国の多くで高い有病率を示す。アメリカ合衆国では約500万人の心不全患者がおり，毎年新規に約55万人発生している¹⁾。日本では100～200万人の心不全患者が存在すると推定されている⁴⁾。心不全の有病率は，人口構成高齢化と重症心血管疾患患者の救命率向上のため増加している¹⁾。**表1**に国内外の心不全患者の観察研究の比較を示した⁵⁾。背景疾患は，海外では約60～70%が虚血性心疾患を占めるが，日本では約30%と少なく，弁膜症が約25%，拡張型心筋症が約20%と報告されている。筆者らの施設では2006年より東北地区の基幹病院と共同で，慢性心不全患者の前向きコホート研究：第2次東北慢性心不全登録研究(CHART-2)を開始しているが，この中間解析の結果では虚血性心疾患を背景とする心不全患者の頻度は増加しており，日本ではライフスタイルの欧米化に伴い，虚血性心不全が増加していると推定される。合併疾患は高血圧が約50%，糖尿病が約30%とやや低頻度であり(表1)，body mass index

表1 国内外の心不全患者の特徴と予後⁵⁾

著者名/研究名	日本			海外		
	CHART-1	JCARE-GENERAL	JCARE-CARD	Bhatia*	Owan*	
出版年	2004	2007	2009	2006	2006	
地区	東北地区	全国	全国	カナダ	米国	
対象年	2000	2004	2003～2004	1999～2001	1987～2001	
追跡期間	1.9年	平均427日	2.4年	1年	10年	
対象基準	安定期心不全患者	安定期心不全外来患者	心不全入院	初回の心不全入院	心不全入院	
院内死亡	除外	—	除外	—	—	
施設数	26教育病院	全国一般開業医と心臓専門医の外来	164教育病院	103施設	単施設	
全症例数	1154	2685	2013	2802	4596	
平均年齢(歳)	68	74	71.5	72/75	72/74	
男性(%)	67	46	58.7	63/34	65/41	
背景疾患(%)	虚血性	25	30	32	—	—
	高血圧性	—	35	27	—	—
	肥大心	13	—	—	—	—
	弁膜症	28	26	—	—	—
	心筋症	—	15	—	—	—
	拡張型心筋症	28	—	17	—	—
	その他	—	12	—	—	—
	不明	—	5	—	—	—
合併疾患	冠動脈疾患(%)	—	—	—	49/36	64/53
	高血圧(%)	39	—	55	49/55	48/63
	糖尿病(%)	19	—	31	39/32	34/33
	BMI(kg/m ²)	—	—	22	—	29/30
	心房細動(%)	39	40	35	24/32	29/41
	貧血, 平均ヘモグロビン	—	—	23%, 12 g/dL	(Hgb < 10 g/dL) 10% / 21%	12.5 g/dL/ 11.8 g/dL
	過去の心不全入院歴(%)	71	83 (心不全歴)	—	—	—
心エコー所見	左心室駆出率(%)	49	—	45	26/62	29/61
	左心室末期径(mm)	56	—	55	—	—
薬物治療(%)	利尿薬	—	62	87	—	—
	ACE阻害薬	—	32	37	—	—
	ARB	—	31	46	—	—
	RAS阻害薬	69	59	—	—	—
	β遮断薬	25	27	48	—	—
	ジギタリス	48	43	31	—	—
	カルシウム拮抗薬	—	37	26	—	—
予後(%)	1年死亡率	7.3	8.3	9.0	25.5/22.2	29/32
	1年心不全再入院率	17.8	40	14.9	16.1/13.5	—

*データは収縮機能が低下した心不全/収縮機能が保たれた心不全として示した⁶⁻¹⁰⁾。

は日本人の心不全では比較的低い¹¹⁾。

心不全患者の予後は不良である。Framingham Heart Studyの結果によると、生存率はこの50年間にわたり改善しているが、5年死亡率は男性で59%、女性で45%に達する¹²⁾。CHART-2研究に先行したCHART-1研究(N = 1278)の解析結果からは、心不全患者全体の一年死亡率は約7%と比較的良好と思われたが、欧米の研究対象と左心室駆出率やNYHA分類を揃えた対象を選択すると、

日本人の心不全の予後は同様に不良であった(図1)⁴⁾。

病態

心不全は心臓という単一の臓器の疾患ではない。心機能が低下するとさまざまな神経体液性因子による代償機転が全身で作用する。この機転は急性期には心拍出量を維持し、臓器灌流を保って生命維持に有効に作用するが、長期に継続すると心不全病態の進行、脳や腎臓などの臓

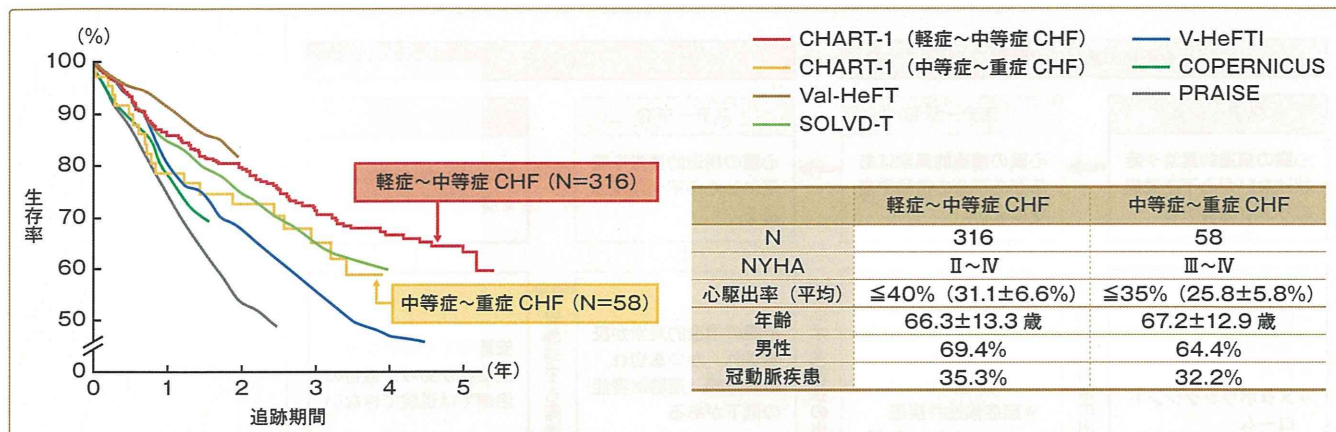


図1 CHART-1 研究と欧米の大規模臨床試験における慢性心不全患者の予後の比較⁴⁾

CHF; chronic heart failure (うっ血性心不全), CHART; Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District (東北慢性心不全登録研究)

器障害、運動耐容能低下、不整脈の発生、突然死などのいわゆる心不全症候群の形成に寄与する。代償機転として最も重要であるのが、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) の賦活化である。心不全患者では腎灌流低下によって起こる循環RAASの亢進だけでなく、組織RAASの亢進が心臓リモデリングや心不全病態の形成に深く関与している。次に重要であるのが交感神経系の亢進である。心不全によって起こる血行動態の変化は、圧受容体を介する求心性の交感神経抑制信号の低下や、心房・肺静脈壁からの交感神経求心路を介する交感神経系の亢進を惹起する²⁾。慢性化した交感神経系の亢進は心臓負荷を増大させ、不整脈誘発や心筋障害を悪化させる。その他の心不全の病態を形成する神経体液性因子として、酸化ストレス、炎症性サイトカイン、エンドセリン、バゾプレッシンなどが重要と考えられている。

臨床的に心不全の症状・身体所見・病態を示しているが、明らかな心収縮異常が認められない心不全を、収縮機能の保たれた心不全と呼ぶ。全体の20～60%がこの型の心不全であり、高齢者や女性が多く、高血圧がその発症に深い関連を持つ。生命予後は収縮機能の低下した心不全と同等であるとする報告が多い。本病型の病態や治療についてはいまだ十分なエビデンスがない⁵⁾。

ステージ分類

心不全は動脈硬化から心臓リモデリング、そして心不全へと進行する疾患である^{1, 13)}。ステージ分類では、高血圧・糖尿病・高脂血症・メタボリックシンドロームなどといった動脈硬化リスクを有している段階を「ステージA」、心肥

大・心筋梗塞などの構造的異常があるが心不全を発症していない状態を「ステージB」、心不全をすでに発症した状態を「ステージC」、心不全が重症化して入院を繰り返し、補助人工心臓や心臓移植を必要とする段階を「ステージD」としている (図2)¹⁾。各ステージで十分な治療が行われなければ、より重症なステージへと進行する。

心不全治療のエビデンス

心不全診療ガイドラインで推薦されている薬物治療のうち、降圧作用があり予後改善効果の十分なエビデンスがあるのはRAAS抑制薬とβ遮断薬である^{2, 3)}。

RAAS抑制薬 (図3)

RAASの亢進は、心血管病や慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の発症・進展に関与している。循環RAAS亢進による血圧・体液量・電解質の調節不全や、組織RAAS亢進による心肥大・動脈硬化・糖代謝異常・腎障害などの臓器組織障害によって、心不全・CKDは増悪していく。このため、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme; ACE) 阻害薬はステージA～Dのすべてのステージでの使用が推薦されており、心血管疾患進行・心不全発症の抑制に対して有効である。ACE阻害薬に忍容性がない場合はアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) が使用される。抗アルドステロン薬は降圧作用は少ないが、心不全の予後改善効果が証明されている。また、レニン阻害薬であるアリスキレンは現在治験が進行中であり、その効果が期待されている²⁾。初めて重症心不全に対するACE阻害薬の効果を報告したのは、CONSENSUS試験

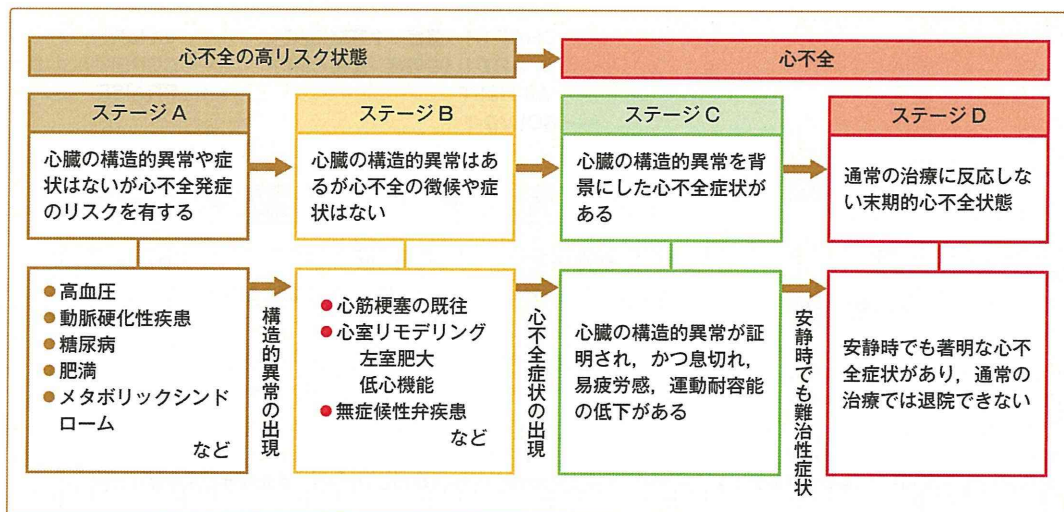


図2 心不全のステージ分類^{1,5)}

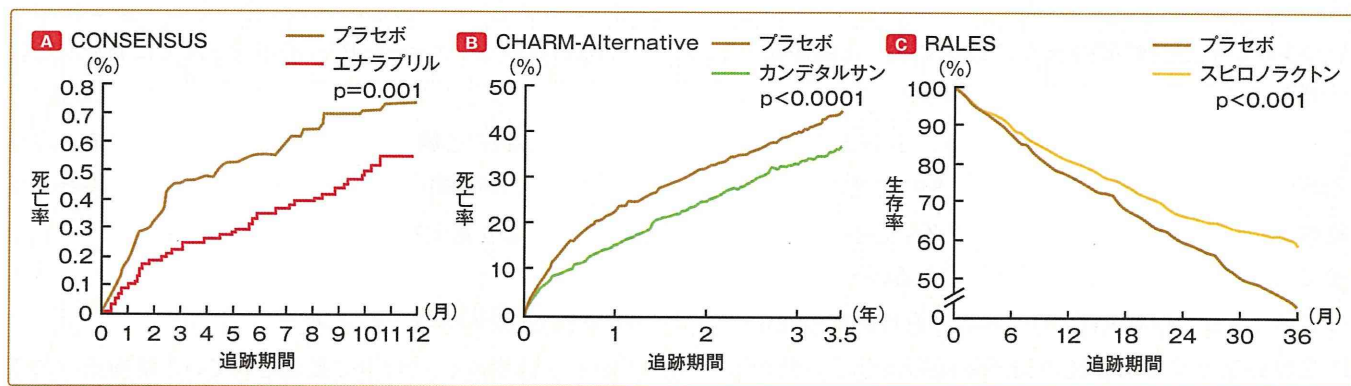


図3 代表的なRAAS抑制薬の心不全におけるエビデンス¹⁴⁻¹⁶⁾

である。NYHA IV度の重症心不全患者253例において、エナラプリル投与群ではプラセボ群に比べて1年死亡率が31%低下した¹⁴⁾。ARBの有効性を示したのはCHARM-Alternative試験である。左室駆出率40%以下で、ACE阻害薬に非忍容性の2028例の慢性心不全患者を対象にして、カンデサルタン群ではプラセボ群に比べて心血管系の原因による死亡または心不全悪化による入院のリスクが30%低下した¹⁵⁾。アルドステロン拮抗薬を左室駆出率35%以下のNYHA III～IV度の重症心不全患者1663例を対象に投与したRALES試験では、スピロラクトン群はプラセボ群に比べて全死亡のリスクが30%低下した (P<0.001)¹⁶⁾。

β遮断薬 (図4)

心疾患の病態進展のさまざまな局面で交感神経系の亢進が関与している。β遮断薬は、心拍数の減少・心筋酸素消費量の抑制によって心筋虚血を改善させ、RAASや血中カテコラミン抑制によって心不全死・突然死・心血管

死を減少させる。心不全患者では左室駆出率を改善させ、心筋アポトーシス抑制・抗酸化作用など不全心筋の保護作用が期待できる。CIBIS II試験では、慢性心不全患者2647例において、ビソプロロール群ではプラセボ群に比べて全死亡のリスクが34%低下した¹⁷⁾。COPERNICUS試験では、重症の慢性心不全患者2289例において、カルベジロール群ではプラセボ群に比べて全死亡のリスクが35%低下した¹⁸⁾。MERIT-HF試験では、慢性心不全患者3991例において、コハク酸メトプロロール群でプラセボ群に比べて全死亡のリスクが34%低下した¹⁹⁾。

**心不全と心腎連関：
Cardiorenal Syndrome**

CKD患者の多くが心血管疾患を合併する。Keithらの報告ではステージ4のCKD症例のうち20%が透析導入さ