

図4 代表的なβ遮断薬の心不全におけるエビデンス¹⁷⁻¹⁹⁾

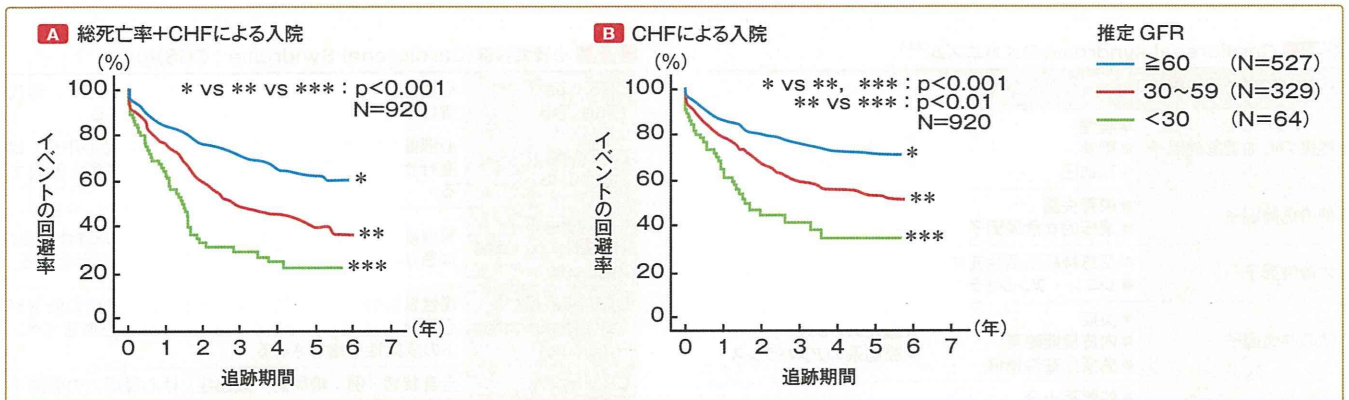


図5 CKDの重症度と心不全の予後は関連する²³⁾

CHF: chronic heart failure (うっ血性心不全), GFR: glomerular filtration rate (糸球体濾過量)

れた一方で、46%の症例は心血管疾患で死亡した²⁰⁾。心不全を発生する相対危険度はCKDで高いことが報告されており、ステージ1～2あるいはステージ3～5のCKDでは、それぞれ1.45, 1.68と報告されている²¹⁾。心不全を合併するとCKDの予後は不良で、ステージ3～5のCKDの1年死亡率は25%に達する²¹⁾。一方、心不全におけるCKDの合併頻度はきわめて高く、35～70%と報告されている²²⁾。CKDの合併は心不全の増悪による入院と死亡を増加させる。CHART-1研究の結果でも推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) が低下するほど心不全患者の予後は不良となった (図5)²³⁾。心と腎のこのような関連は、心不全やCKDのステージが増悪するにつれてより密接になり、とくに心不全では著明である。この関連は心腎連関 (cardiorenal syndrome; CRS) といわれ、互いに増悪しあう負のスパイラルを形成する (図6)²²⁾。メカニズムの中心は、RAASや交感神経系といった神経体液性因子の亢進であるが、他にも多くの因子が関連している。他のメカニズムを表2に示した²²⁾。

Roncoらは、CRSを理解し、新たな研究テーマを探るために本症候群を5つに分類した (表3)。この分類では心疾患と腎疾患の関係を病態の時間的な経過によって分けて示している²⁴⁾。

CRSにとって貧血の存在は重要である。CKDの早期の段階から貧血が合併し、貧血の重症度はCKDの重症度と正の相関を持つ。心不全においては20%以上の症例に貧血が合併する²⁵⁾。貧血は心不全を増悪させ、貧血の重症度は心不全患者の死亡や心不全入院の増加と関連している。このような、三者の深い関連はcardiorenal-anemia-syndromeと呼ばれ、貧血の起こるメカニズムとして、1) エリスロポエチン産生低下や抵抗性の存在、2) 赤血球寿命の短縮、3) 血小板機能低下による微小出血、4) 栄養障害、5) 鉄欠乏、6) 炎症性サイトカインの影響、7) ACE阻害薬による骨髄抑制などが考えられている²⁶⁾。

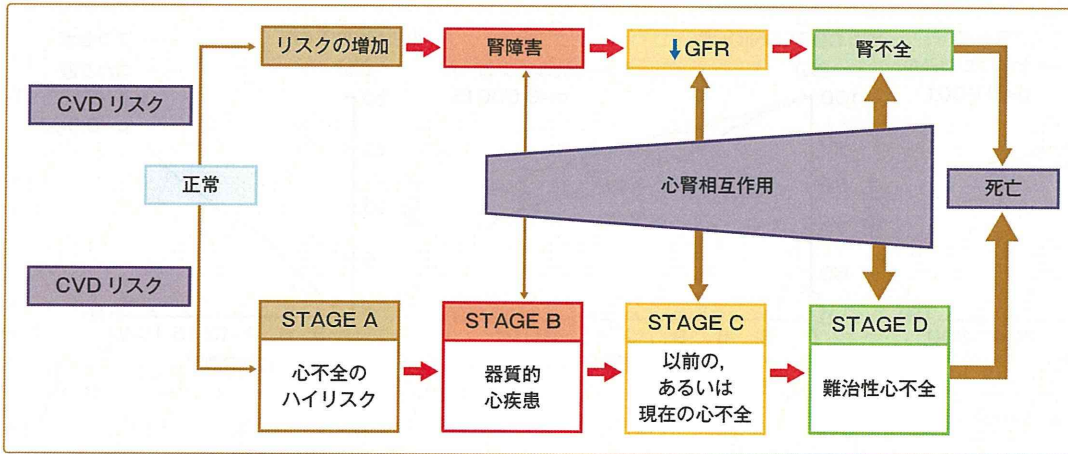


図6 心腎連関：Cardiorenal Syndrome²²⁾

CVD: cardiovascular disease (心血管疾患), GFR: glomerular filtration rate (糸球体濾過量)

表2 Cardiorenal syndromeのメカニズム²²⁾

心臓・腎臓の共通因子	
従来の心血管危険因子	<ul style="list-style-type: none"> 喫煙 肥満 高血圧 糖尿病 脂質異常症
他の危険因子	<ul style="list-style-type: none"> 栄養失調 遺伝的な危険因子
体液性因子	<ul style="list-style-type: none"> 交感神経系活性亢進 レニン・アンジオテンシン系活性亢進
他の共通因子	<ul style="list-style-type: none"> 炎症 内皮機能障害 免疫介在性損傷 酸化ストレス 凝固系のアンバランス
治療関連の因子	<ul style="list-style-type: none"> 処置不十分 毒性因子
臓器特異的因子	
血行力学因子	<ul style="list-style-type: none"> 心拍出量減少(心臓) 腎低灌流(心臓) 高静脈圧(心臓) ナトリウム・水保持能力(腎臓) 高血圧(腎臓)
他の特異的因子	<ul style="list-style-type: none"> 脳性ナトリウム利尿ペプチド(心臓) 貧血(腎臓) 尿毒症溶質残留(腎臓) カルシウム・リン濃度異常(腎臓) 電解質・酸塩基不均衡(腎臓)

表3 心腎症候群(Cardiorenal Syndrome ; CRS)の分類²⁴⁾

CRS type I (急性CRS)	心機能の突然の悪化(例:急性心原性ショック, 非代償性うっ血性心不全)は急性腎障害に通じる。
CRS type II (慢性CRS)	心機能の慢性的な異常(例:慢性うっ血性心不全)は進行性の慢性腎臓病や永久的な慢性腎臓病を惹起する。
CRS type III (急性Renocardiac Syndrome)	腎機能の突然の悪化(例:急性腎虚血, 糸球体腎炎)は急性心障害(例:心不全, 不整脈, 虚血)を惹起する。
CRS type IV (慢性Renocardiac Syndrome)	慢性腎臓病(例:慢性糸球体疾患)は心機能の低下や心肥大を惹起し, さらに/あるいは有害心血管イベントの危険性を増加させる。
CRS type V (続発性CRS)	全身状態(例:糖尿病, 敗血症)は心腎両方の機能不全をもたらす。

心不全と心脳連関

心臓と脳の連関は複雑かつ多彩であるが、その多くは未解明である。ここでは心不全における神経体液性因子を介した連関を中心に記述する²⁷⁾。

心不全では、神経性・液性のシグナルが常に末梢から中枢神経系に届き、心機能をコントロールして病態に変化をもたらす。これまでに脳内組織の異常な活動が、交感神経系、循環血流量、心臓リモデリングに悪影響を及ぼすことが報告されている。動物実験では、脳弓下器官(subfornical organ; SFO)や終板器官(organum vasculosum of the

lamina terminalis; OVLT)は血液脳関門による障壁が弱く、アンジオテンシン(AT)IIのような循環ホルモンの影響を受け、口渴感や飲水行動に関与して循環血流量に関連することが判っている。また、視床下部室傍核(paraventricular nucleus of the hypothalamus; PVN)はさまざまな神経性・液性のシグナルを統合して交感神経系や細胞外体液量に影響をもたらす。また、吻側延髄腹外側部(rostral ventrolateral medulla; RVL)は前脳・後脳のシグナルの集中するところで交感神経活性に影響を与える。PVNやRVLは心血管臓器に分布する交感神経の亢進や、腎臓における水・ナトリウム代謝、またレニン放出に影響を及ぼし、PVNはACTHやバゾプレッシンの放出を調節してナトリウム貯留や血管収縮に関連する。これらの脳内神経活動のバランスによって心不全の体液量、末梢血管の収縮性が調節されると推定されている(図7)。心不全ではPVNのACE活性が亢進し、また、PVN、SFO、RVLではAT II type 1受容体が増加し、RVLではAT II type 2受容体がdown regulateされている。これら

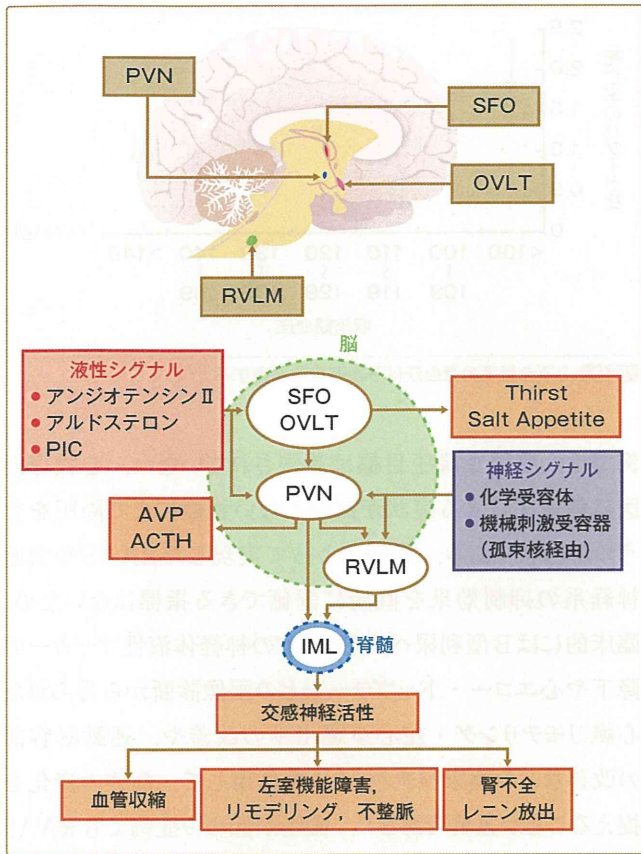


図7 脳局所機能と心不全²⁷⁾

SFO; subfornical organ (脳弓下器官), OVLT; organum vasculosum of the lamina terminalis (終末器官), PVN; paraventricular nucleus of the hypothalamus (視床下部室傍核), RVLM; rostral ventrolateral medulla (吻側延髄腹外側), IML; intermediolateral cell column (中間帯外側細胞柱), NTS; nucleus tractus solitarius (孤束核), AVP; arginine vasopressin (アルギニンバソプレシン), ACTH; adrenocorticotrophic hormone (副腎皮質刺激ホルモン), PIC; pro-inflammatory cytokines (炎症性サイトカイン)

の脳内 AT II type 1 受容体のブロックによって心血管反射の異常は改善され、脳内への AT II type 1 受容体拮抗薬や ACE 阻害薬の投与は交感神経活性を低下させ、心不全動物の血液量調節を改善させる。アルドステロンは血液脳関門を一部通過し、また、脳組織でも産生されている。アルドステロンはナトリウム摂取や交感神経活性を亢進させ、ミネラルコルチコイド受容体阻害薬の脳室内投与は、心不全動物の交感神経系亢進や循環血液量調節を改善する。一方、心不全で増加することが知られている TNF- α や IL-1 β は中枢神経を刺激して交感神経系を活性化させる。これらの炎症性サイトカインは脳内でも増加しており、RAAS に影響を及ぼしている。RAAS 抑制薬やサイトカイン合成阻害薬の脳室内投与が心不全によって惹起された交感神経系亢進、炎症性サイトカイン増加、ACE や AT II 受容体の発現亢進を抑制すると報告されている²⁷⁾。

しかし、脳を標的とした心不全治療の臨床応用は血液

脳関門が存在するため進んでいない。ACE 阻害薬の臨床投与量では血液脳関門を通過することはほとんどない。また、ARB は一部が血液脳関門を通過すると考えられるが、低血圧発生の問題があり、十分には使用できない。アルドステロン阻害薬の大量投与では高カリウム血症の問題がクリアされる必要がある。その他、PGE2 合成阻害薬や抗酸化薬が有効である可能性があるが、臨床応用までに至っていない²⁷⁾。

心不全と血圧

高血圧は、収縮期・拡張期の圧負荷の増大により左室の収縮・拡張機能に障害を惹起し、リモデリングの促進や壁ストレス増大による酸素消費量増加、微小循環障害や冠動脈内皮障害による心筋虚血をもたらし、心筋障害を進展させる。また、高血圧は心不全の基礎疾患や合併疾患として高い頻度で認められ、50%以上の有病率を示している(表1)。Framingham Heart Study によると、健康一般住民を平均17.4年追跡したところ、11.8%に新規に心不全の発症が認められた。収縮期血圧・拡張期血圧・脈圧のいずれもが心不全発症のリスクであったが、とくに収縮期血圧と脈圧で強い関連があり、標準偏差分の上昇によってそれぞれ心不全発症は56%、55%増加した(図8)²⁸⁾。心不全のない高血圧患者を対象とした多くの大規模臨床試験のメタ解析では、高血圧は心不全発症を増加させ、降圧治療によってその発症率が減少することが明らかにされている²⁹⁾。

一方、病態の進行した心不全患者では血圧が低下した症例が多い。そのような症例においては、心不全増悪による入院時でも外来通院中の安定期であっても、収縮期血圧が高めの症例のほうが死亡や心不全入院が低率である(図9)³⁰⁾。血圧は心臓のポンプ機能に強く関連する。平均血圧は心拍出量と末梢血管抵抗の積に中心静脈圧を加えたものであり、心臓の収縮機能が低下していなければ、高血圧は末梢動脈の弾性低下と強く関連する。一方、心不全患者の平均動脈圧は心拍出量に直接に依存して

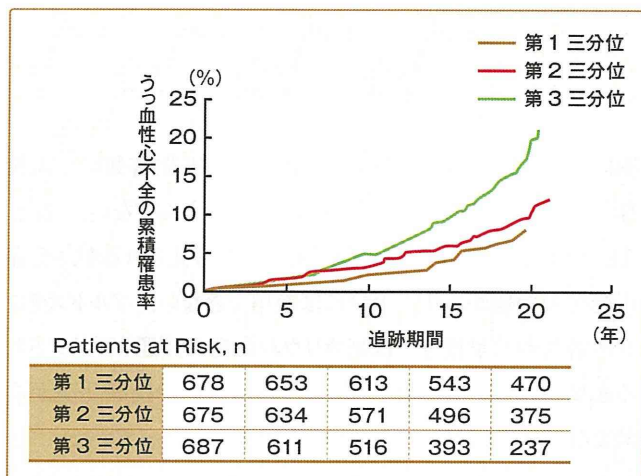


図8 血圧上昇は一般住民の心不全発症率を増加させる²⁸⁾

第1三分位：脈圧26～48 mmHg
 第2三分位：脈圧49～60 mmHg
 第3三分位：脈圧61～150 mmHg

いる。心不全患者の血圧が低ければ、左心室駆出率や心拍出量の低下が認められることが多い。安定期心不全を対象としたメタ解析では、全体の平均収縮期血圧が124.9 mmHgの心不全患者は、10 mmHg収縮期血圧が上昇するたびに死亡率は13.0%改善した。登録時血圧で症例を3分すると、最も血圧の低かった群（平均収縮期血圧109 mmHg）では18%の死亡率改善を認め、最も高かった群（平均145 mmHg）では10%に留まった。この効果はβ遮断薬・ACE阻害薬の投与や心不全の背景疾患に影響を受けなかった³¹⁾。

安定期慢性心不全の降圧治療

心不全患者では高血圧の有無に関係なく、RAAS抑制薬やβ遮断薬の投与によってRAASや交感神経系の十分な抑制を行う必要がある。しかし、収縮機能の保たれた心不全での診療エビデンスは少ないため²⁾、ここでは収縮機能の低下した心不全を対象に記述する。

高血圧を合併する症例では心機能改善・病態進行抑制のために、心不全に対する一般的な治療法に加えて高血圧治療が重要になる。表4に現在ガイドラインで推薦されている高血圧を合併した心不全における降圧薬治療の概要を示した^{1, 2)}。高血圧を合併している心不全症例の降圧目標は、十分なエビデンスがないが130/80 mmHg未満とするものが多い^{1, 2)}。

一方、高血圧を合併していない症例や心拍出量が低下して結果的に血圧が130/80 mmHg未満となっている症

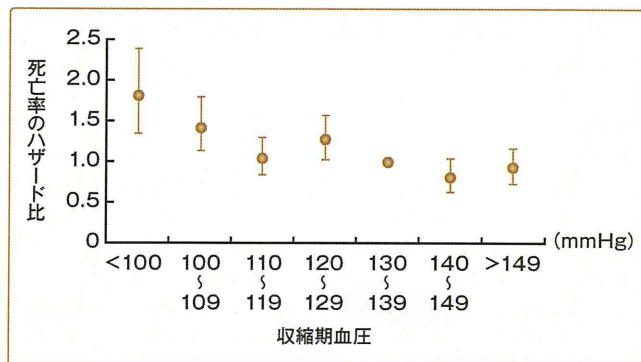


図9 心不全患者の低血圧は予後不良と関連する³⁰⁾

例では、明確な降圧目標は報告されていない。心臓専門医は低血圧による症状が出現しない程度にまで降圧を行うのが現状である。薬剤によって実現したRAASや交感神経系の抑制効果を直接に評価できる指標はないため、臨床的にはB型利尿ペプチドなどの神経体液性マーカーの降下や心エコー・ドップラーなどの画像診断から得られた心臓リモデリング・左心室駆出率の改善や、運動耐容能の改善などの臨床パラメーターを活用して、病態の変化を捉えることが重要である²⁾。血圧が低めの症例でもRAAS抑制薬やβ遮断薬の効果が認められる症例は少なくない。AnandらはVal-HeFTのサブ解析を行い、登録時収縮期血圧が110 mmHg未満の群ではバルサルタン投与による血圧低下は有意ではないが、バルサルタンの予後改善効果には遜色がないことを示した³²⁾。

リアルワールドでは、程度の差はあれ心不全の多くにCKDの合併が認められる。一方、中等症以上の腎障害を有する心不全症例は大規模臨床試験から除外されるため、CKDを合併した心不全症例に対してどんな降圧薬が有効であるのか十分なエビデンスはない。しかし、病態の増悪がRAAS亢進という共通の基盤に大きく関与していること、また、本特集の他の章で詳述されているが、ACE阻害薬やARBのCKDに対する効果には多くのエビデンスがあることを考えると^{33, 34)}、理論的にはRAAS抑制薬を中心とする降圧療法は有効であると考えられる。一方、軽症のCKDに対してACE阻害薬投与は有効でないとする報告³⁵⁾もある。RAAS抑制薬による治療が心臓と腎臓とともに有効であるかについては議論が残っている。IDNT試験では蛋白尿を呈する糖尿病性CKDの症例にイルベサルタンを投与して腎・心血管イベントの発生を検討した。腎関連アウトカムは血圧低下に伴って低下したが、うっ

表4 高血圧を合併した心不全に対する標準治療²⁾

A 収縮機能の低下した心不全に対する治療

薬剤	Class	エビデンスレベル
ACE阻害薬	I	A
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	I	A
β遮断薬	I	A
利尿薬	I	B
アルドステロン拮抗薬	I	B
長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬	II a	B

B 収縮機能の保たれた心不全に対する治療

薬剤	Class	エビデンスレベル
ACE阻害薬	II a	C
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	II a	C

血性心不全を含む心血管イベントは収縮期血圧が120 mmHg未満の症例で増加した³⁶⁾。

β遮断薬のCKDに対する効果には十分に証明されていない。腎臓の血管系には主としてα受容体が分布し、尿細管にはβ受容体が分布している。β遮断薬は尿細管に作用してナトリウムの再吸収を低下させ、また、腎血管拡張作用も報告されている。このため理論的にはCKDに対して有効である可能性がある。2型糖尿病を対象とした試験では、ACE阻害薬(カプトプリル)とβ遮断薬(アテノロール)の2群間において、降圧効果・糖尿病合併症の進展・イベント発生リスクに加えて、アルブミン尿・腎機能障害進展においても差はなかったとされている³⁷⁾。

以上のように心不全治療においてRAAS抑制薬とβ遮断薬の投与は重要である。しかし、CHART-1研究によると心不全患者におけるACE阻害薬あるいはARBの投与は70%、β遮断薬は28%と、とくに後者で低率であった。未使用者には、女性・高齢者・収縮機能が保たれた症例が多く、大規模臨床試験による十分なエビデンスが存在しない対象であることが影響していると思われる⁴⁾。また、エビデンスのある薬剤に対してアドヒアランスの低い症例は、予後不良と報告されており十分な対策が必要である³⁸⁾。

心不全急性増悪時の降圧治療

心不全は十分な治療が行われなければ次第に進行していく。病態の増悪に最も寄与するのが反復する急性増悪(急性心不全)である。急性心不全の多くは血圧が保持されており平均収縮期血圧で135～144 mmHgと報告され

ている^{39, 40)}。入院時に心拍出量が維持された急性心不全では血圧が上昇していることがあり、左心室にafterload mismatchを惹起し、さらなる増悪因子になる。急性心不全を治療すれば自然と血圧は正常化する³⁾ことが多いが、高血圧が持続する症例ではカルシウム拮抗薬、ニトロプルシド、硝酸イソソルビドなどの点滴投与によって積極的に降圧を図る。心臓の後負荷を軽減するために、循環不全がなければ血圧は低めにすることが多いが、腎動脈硬化を合併する症例や高齢者では急激な降圧は尿量減少を招くことがあるため、目標血圧を高めを設定する。血圧値が180/120 mmHgを超えるような高血圧緊急症などの場合は早急に降圧を図る。一方、急性心不全入院時の収縮期低血圧は院内予後の増悪因子であることが報告されている^{39, 40)}。予後改善のための降圧目標は慢性心不全の場合と同様に報告がなく、今後の研究を待たねばならない。

急性心不全では腎障害の発生頻度が高く20～30%に合併する。また、入院中の腎機能低下は入院期間の延長と短期・長期予後増悪の予測因子である⁴¹⁾。急性心不全の治療に際しては、利尿薬を含めた点滴治療・輸液制限、虚血性心疾患の場合は造影剤の使用・腎灌流の低下・腎静脈のうっ血などの因子によって腎臓に大きな負担が発生する⁴⁾。低血圧や過度の脱水に陥らないように十分注意が必要である。近年、急性心不全時の腎保護作用を期待してカルペリチドの点滴が頻用されている。本薬剤は腎髄質の血流増加作用やRAAS抑制作用があり、腎機能低下を伴う心不全症例に使用されている。これまでの報告では血行動態的には中心静脈圧の低下・心拍出量の増加・GFRの増加が示され、慢性期の予後改善も少数例ながら報告されている⁴²⁾。ループ利尿薬は急性心不全治療にとって必須の薬剤であるが、電解質異常・RAAS亢進・腎機能障害を起こすこともあり、漫然とした投与は推薦されない。

おわりに

最近の心不全の概念、脳や腎臓との連関、血圧の目標と降圧治療の実際について述べた。心不全やCKDの病態の中心を形成するRAASや交感神経系の亢進を抑制

する治療が中心である。130/80 mmHg以上の血圧を示す心不全症例では降圧を行い、それ以下の血圧を示す症例では症状やB型利尿ペプチドなど他の指標を参考にして十分な投薬を行うことが悪循環の連鎖を断ち切る治療になるかと思われる。脳・心・腎の連関を踏まえた診療は始まったばかりであり、今後の研究の展開が期待される。

文献

- 1) Hunt SA *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: e1-90.
- 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) (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/>).
- 3) 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) (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/>).
- 4) Shiba N *et al.*, *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4: 103-13.
- 5) 柴 信行 他, 心不全 Q & A プレホスピタルから慢性期まで. 総合医学社, 2010 ; p1-13.
- 6) CHART investigators, *Circ J.* 2004; 68: 427-34.
- 7) JCARE-GENERAL Investigators, *Circ J.* 2007; 71: 449-54.
- 8) JCARE-CARD Investigators, *Circ J.* 2009; 73: 1442-7.
- 9) Bhatia RS *et al.*, *N Engl J Med.* 2006; 355: 260-9.
- 10) Owan TE *et al.*, *N Engl J Med.* 2006; 355: 251-9.
- 11) Nochioka K *et al.*, *J Card Fail.* 2010; 16: 880-7.
- 12) Levy D *et al.*, *N Engl J Med.* 2002; 347: 1397-402.
- 13) Dzau VJ *et al.*, *Circulation.* 2006; 114: 2850-70.
- 14) The CONSENSUS Trial Study Group, *N Engl J Med.* 1987; 326: 1429-1435.
- 15) Granger CB *et al.*, *Lancet.* 2003; 362: 772-6.
- 16) Pitt B *et al.*, *N Engl J Med.* 1999; 341: 709-17.
- 17) CIBIS-II Investigators and Committees. *Lancet.* 1999; 353: 9-13.
- 18) Packer M *et al.*, *N Engl J Med.* 2001; 344: 1651-8.
- 19) MERIT-HF Study Group, *Lancet.* 1999; 353: 2001-7.
- 20) Keith DS *et al.*, *Arch Intern Med.* 2004; 164: 659-63.
- 21) Annual Data Report, United States Renal Data System. (<http://www.usrds.org/>).
- 22) Shiba N *et al.*, *J Cardiol.* 2011; 57: 8-17.
- 23) Shiba N *et al.*, *Circ J.* 2008; 72: 173-8.
- 24) Ronco C *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1527-39.
- 25) Kazory A *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 639-47.
- 26) 柴 信行 他, 循環器内科. 2010 ; 67 : 343-50.
- 27) Felder RB *et al.*, *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86: 216-20.
- 28) Haider AW *et al.*, *Ann intern Med.* 2003; 138: 10-6.
- 29) Staessen JA *et al.*, *Lancet.* 2001; 358: 1305-15.
- 30) Lee TT *et al.*, *Am Heart J.* 2006; 151: 76-83.
- 31) Raphael CE *et al.*, *Heart.* 2009; 95: 56-62.
- 32) Anand IS *et al.*, *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 34-42.
- 33) Lewis EJ *et al.*, *N Engl J Med.* 1993; 329: 1456-62.
- 34) Brenner BM *et al.*, *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-9.
- 35) Casas JP *et al.*, *Lancet.* 2005; 366: 2026-33.
- 36) Berl T *et al.*, *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2170-9.
- 37) UKPDS 39, *BMJ.* 1998; 317: 713-20.
- 38) Mazzaglia G *et al.*, *Circulation.* 2009; 120: 1598-605.
- 39) Fonarow GC *et al.*, *JAMA.* 2005; 293: 572-80.
- 40) Gheorghiadu M *et al.*, *JAMA.* 2006; 296: 2217-26.
- 41) Liang KV *et al.*, *Crit Care Med.* 2008; 36: S75-88.
- 42) Hata N *et al.*, *Circ J.* 2008; 72: 1787-93.

Profile

柴 信行 (しば のぶゆき)

国際医療福祉大学病院 教授, 循環器内科部長
1986年 東北大学医学部医学科卒業, 1989年 国立循環器病センターレジデント, 2000年 米国スタンフォード大学 ポスドクフェロー, 2007年 東北大学大学院 循環器EBM開発学寄附講座 准教授を経て, 2011年より現職。

下川宏明 (しもかわ ひろあき)

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
1973年 九州大学医学部卒業, 1985年 米国メイヨークリニック リサーチフェロー, 1988年 米国アイオワ大学 リサーチサイエンティスト, 1995年 九州大学医学部 助教授, 2005年 東北大学大学院循環器病態学 教授, 2007年 東北大学大学院循環器EBM開発学講座 教授(兼任)。

疾患と看護がわかる看護過程 ナーシングプロセス

心不全

疾患の理解編

- D1 心臓の解剖・生理
- D2 心不全の病態
- D3 心不全の検査・診断
- D4 心不全の治療・予後

執筆 のちおかこうたろう 後岡広太郎* しもかわひろあき 下川宏明**

*東北大学大学院循環器内科
東北大学高等教育研究開発推進センター 助教
**東北大学大学院循環器内科 教授

看護編

- N1 今月の事例
- N2 情報収集とアセスメント
- N3 情報関連図と看護問題の抽出
- N4 優先順位の決定
- N5 看護計画の立案・実施・評価
- N6 疾患がみえる全体像

執筆 むらたひろあき 村田洋章* やまくちようこ 山口庸子**

*東京慈恵会医科大学医学部看護学科成人看護学 講師
東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 博士後期課程
**東京慈恵会医科大学附属病院
急性・重症患者看護専門看護師

患者さんの状態把握に欠かせない疾患の基礎知識を土台とし、事例に基づく看護展開をとおして患者さんの個別性に沿った看護を学習します。

心不全とは…

心臓のポンプ機能が低下し末梢組織に十分な血液を供給できず、息切れなどの症状により日常生活が不自由な状態である。

Introduction

疫学：日本では超高齢社会化により心不全患者は増加している。わが国の慢性心不全の患者数は150万人程度と推定されている。

原因疾患：きよけつ虚血性心疾患、弁膜症、高血圧性、ふしめ心筋症が多い。

症状：労作時の息切れ、夜間の呼吸困難感、ふしめ浮腫、けんたいかん全身倦怠感などがある。

検査：臨床症状から診断され、胸部X線検査、心電図検査、心臓超音波検査、血液検査（BNP）が有用である。

治療：急性期の治療は酸素投与、安静、利尿薬やしゅうさん硝酸薬の静脈投与が行われる。また水分制限、塩分制限（1日7g）、内服治療が行われる。

予後：心不全の予後は不良で院内死亡率は約6%、1年死亡率は約7%である。

D1 心臓の解剖・生理

1. 解剖

心臓は胸郭内の中央に位置します。心臓は心嚢に包まれており、心嚢内には漿液があります。この漿液は、心臓と心嚢の摩擦を防いでいます。成人の心臓の大きさは握りこぶし程度で約250~300gの重さです。

心臓は心筋とよばれる筋肉からなり、その内部は4つの部屋に分かれています。上2つを心房(右心房・左心房)、下2つを心室(右心室・左心室)といいます(図1)。右心房と左心房は心房中隔、右心室と左心室は心室中隔という壁で分けられています。

血液は全身⇒上・下大静脈⇒右心房⇒右心室⇒肺動脈⇒肺の末梢組織⇒肺静脈⇒左心房⇒左心室⇒全身の組織へと循環しています。心臓には血液の逆流を防止するための4つの弁があり、左心房と左心室の間の弁を僧帽弁、右心房と右心室の間の弁を三尖弁といいます。肺動脈から右心室への血液の逆流は肺動脈弁、大動脈から左心室への血液の逆流は大動脈弁によって防がれています。心筋に血液を与える血管を冠動脈*1といいます(図2)。

心筋を動かしているのは電気刺激です。最初に右

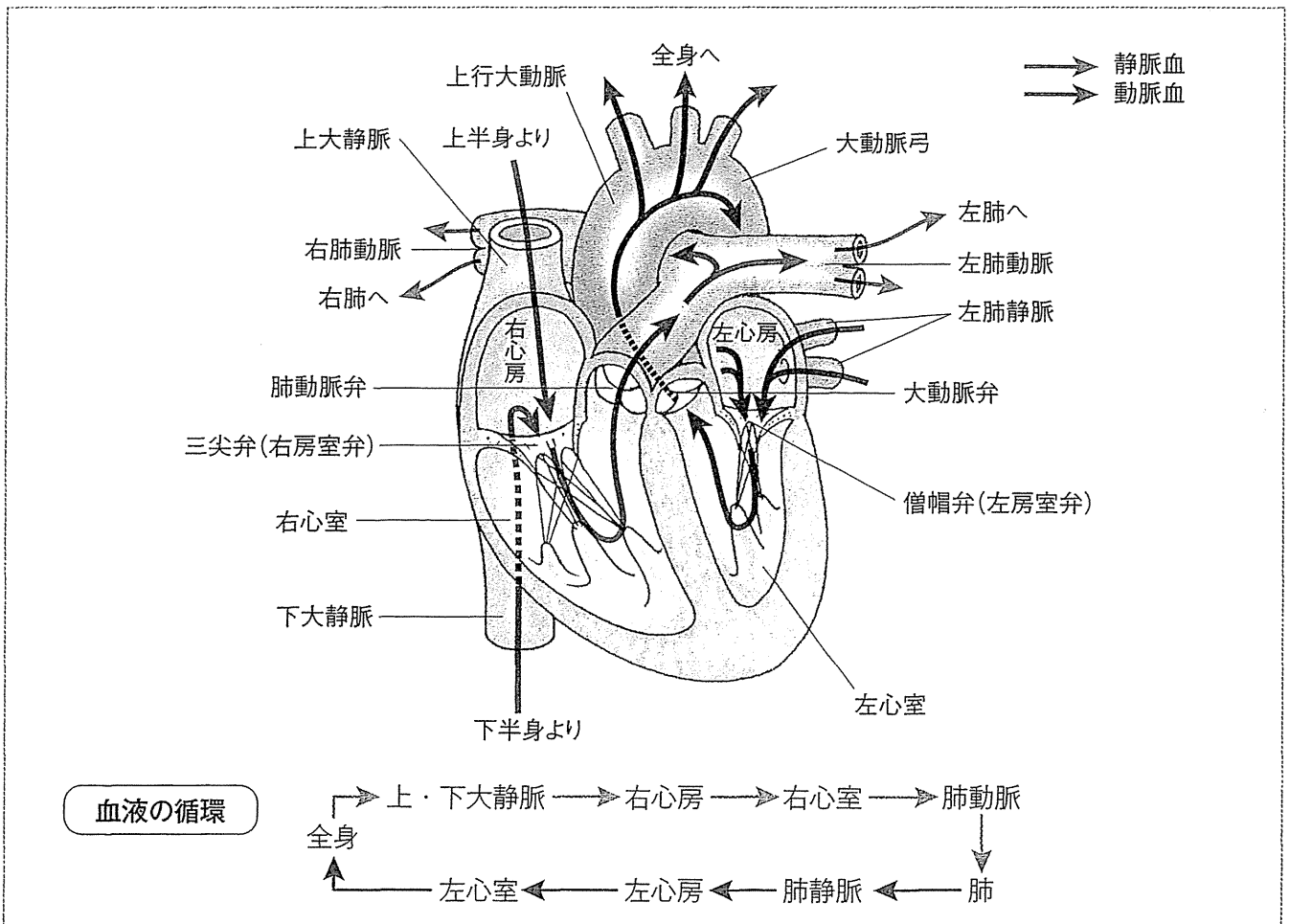


図1 心臓の構造と血液の循環

*1 冠動脈：心臓を外側からぐるりと取り囲んでいるためこの名称がつけられた。

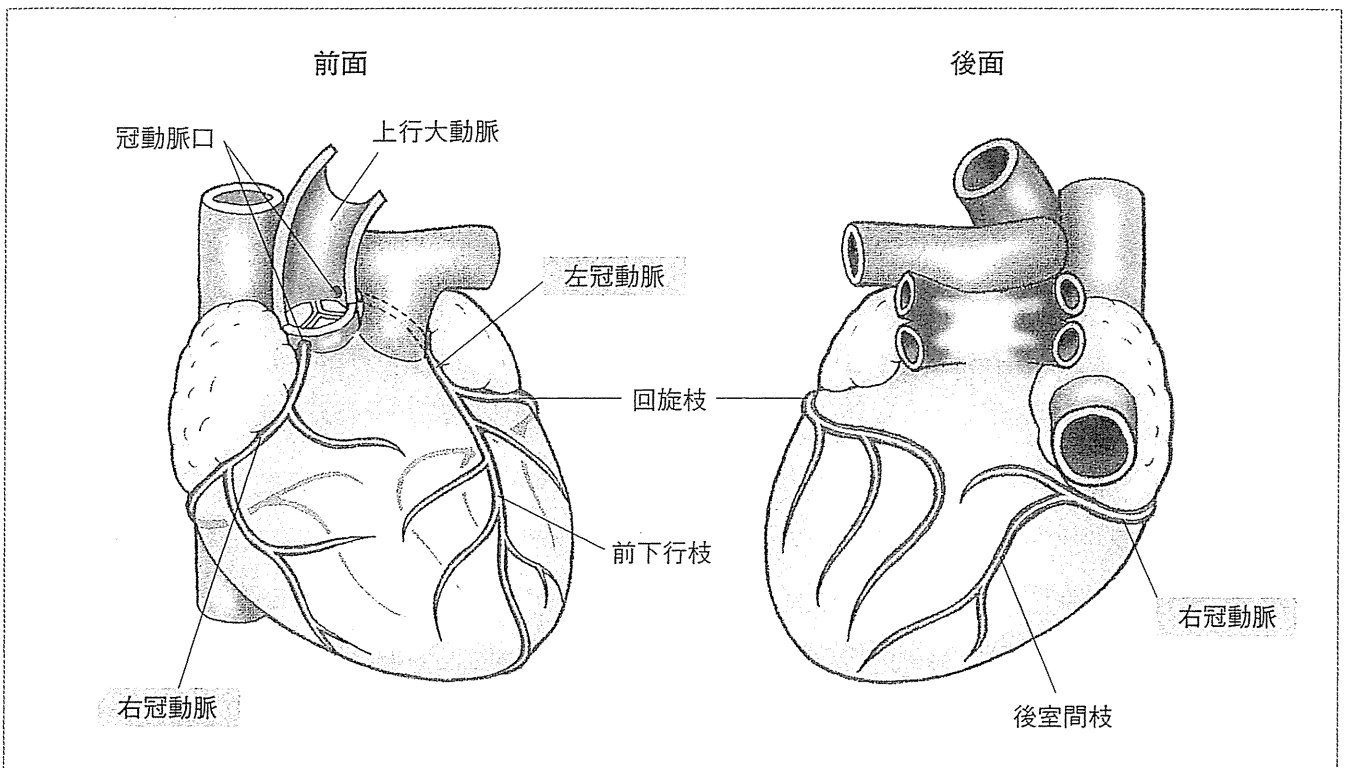


図2 冠動脈の走行

心房にある^{どうぼうけっせつ}洞房結節が興奮し、右心房の下方にある^{ぼうしつけっせつ}房室結節に電気刺激が伝わります。さらに興奮は房室結節からヒス束、右脚・左脚、プルキンエ線維へと伝導し、心筋全体に電気刺激が伝わります（刺激伝導系、図3）。

2. はたらき

心臓には、ポンプ機能と内分泌機能の2つのはたらきがあります。

1) **ポンプ機能**：心臓は、1日約10万回拍動しています。安静時には、1分間に約5Lの血液が全身に送られます。

2) **内分泌機能**：心房が拡張する（心房に圧がかかる）とホルモンである心房性ナトリウム利尿ペプチド（atrial natriuretic peptide；ANP）が心房から放出されます。心室に負荷がかかる（心室が圧で引っ張られる）と脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide；BNP）が心室から分泌され

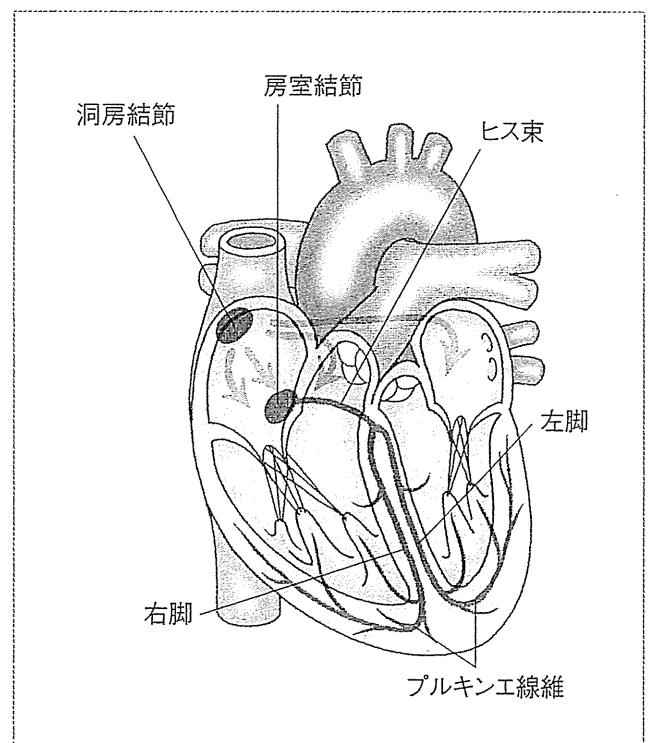


図3 刺激伝導系

ます。ANPとBNPは利尿ホルモン（Na排泄促進作用）です。

D2 心不全の病態

1. 病態

心不全はあらゆる心血管疾患の終末像です。心臓のポンプ機能の低下のため末梢組織の還流障害^{*2}が起こり、肺または全身の静脈圧が上昇し、息切れや浮腫などの症状が出現して日常生活が不自由な状態です。

正常な心筋は、伸ばされるほどに収縮力が増します（スターリングの心臓の法則）。心室機能が障害されると、結果として心室は徐々に拡張・肥大し（リモデリング）、心不全は進行します。左心室はラグビーボールのような形態で全身に血液を送るために筋層が厚く、血液の流入路と流出路が近くなっています。そのため左心室は収縮力は強いのですが、拡張力に対してはやや不都合にできています。一方で右心室は三角錐^{すい}のような形態で、筋層は薄く、血液の流入路と流出路が離れているので、血液量の増大に対して対応力^{たいおうりき}があります。しかし、圧負荷に対しては機能不全になりやすいといった特徴があります。これらの構造的な違いから、左右の心室のどちらかに障害を受けたり負荷が増大したりすると、それぞれ異なる症状が現れます（左心不全・右心不全）。

左心不全の場合は肺静脈圧の上昇に伴い、体液が肺胞へと漏れ出し、肺水腫が起きます。すると、換気が妨げられ息切れ、血痰、咳が出現します。重症患者さんは仰向けに寝ることができず、呼吸を楽にするため上半身を起こした姿勢で呼吸をします（起座呼吸）。また、心拍出量の低下により四肢の冷感、チアノーゼ^{*3}が出現します。右心不全では末梢組織の浮腫や頸静脈怒張^{とうちやう}、体重増加や食欲不振などの消化器症状が生じます（表1）。左心不全と右心不全は同時に起こることがあり、両心不全とよばれます。

心不全では末梢還流障害により全身の臓器が反応します。腎臓では心臓から腎臓への血流が低下することにより、副腎からアルドステロン^{*4}の分泌が促進され、体内のナトリウムおよび水分の保持が増加します。また、交感神経の亢進により末梢血管が収縮し、心拍数が増加することによってさらに心臓に負担がかかり、心不全悪化の原因となります。

病期分類としては、心不全症状の程度の分類であるニューヨーク心臓協会（New York Heart Association; NYHA）の分類がよく使用されます（表2）。

表1 左心不全と右心不全の臨床症状

	機序	症状
左心不全	うっ血	息切れ、呼吸困難、起座呼吸、咳、血痰
	心拍出量の低下	せん妄、四肢冷感、チアノーゼ、夜間多尿、乏尿
右心不全	うっ血	浮腫、体重増加、消化器症状（悪心、食欲不振）、全身倦怠感、乏尿

両心不全=左心不全+右心不全

*2 還流障害：十分な血液を供給できないこと

*3 チアノーゼ：血液の酸素濃度が低下した際に、爪や口唇周囲が青紫色になる状態。

*4 アルドステロン：腎臓でナトリウムの排出を抑制するホルモン。心筋の線維化、左室肥大作用がある。

表2 ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association ; NYHA) 心機能分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。
II 度	心疾患のために軽度の身体活動の制限がある。日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難が生じる。
III 度	心疾患のために高度な身体活動の制限がある。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難が生じる。
IV 度	心疾患のためにいかなる身体活動も制限される。

2. 原因疾患

心不全の原因疾患には、虚血性心疾患（冠動脈に狭窄や閉塞などが起こった状態）、弁膜症（弁の形態や機能に異常が起こる病気）、心筋症（心筋の構造や機能に異常が起こる病気）、高血圧性心疾患があります。また、不整脈による高度な徐脈や頻脈によっても心不全は発症します。

心不全における各疾患の頻度は、虚血性心疾患は

31~47%、弁膜症19~25%、心筋症13~20%、高血圧性10~17%、不整脈性9%です^{1, 2)}。虚血性心疾患、弁膜症、高血圧性心疾患は高齢者に多く、心筋症は比較的若年者に発症しやすいのが特徴です。

3. 全身の危険因子

高齢、高血圧、肥満、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、貧血などは心不全発症の危険因子です。

D3 心不全の検査・診断

心不全の診断は病歴や、左心不全や右心不全から生じる臨床所見から判断され、画像検査で確認されます。BNP値は心不全の補助診断に有用です。

胸部単純X線検査

心拡大、肺血管陰影の増強、胸水などが主な所見です（図4）。肺炎などの呼吸器疾患との鑑別に有用です。

心電図検査

不整脈の有無、左室肥大の有無、ST-T変化の有無を確認します。

心臓超音波検査

心臓の形態・機能を評価でき、心不全の診断に欠かせない検査です。簡便で侵襲性も低く、繰り返し

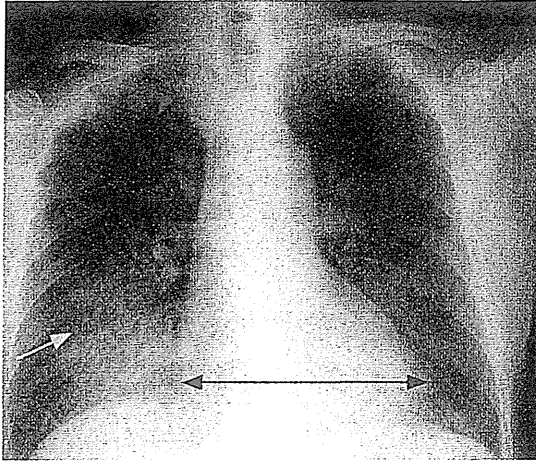
施行できます。心臓の拡大や肥大の有無、収縮能・拡張能の判定、弁膜症の有無、下大静脈径の測定によるうっ血の程度などを評価します。心不全治療の効果判定にも用いられます。図5に正常例と拡張型心筋症例の画像を示します。

心臓カテーテル検査

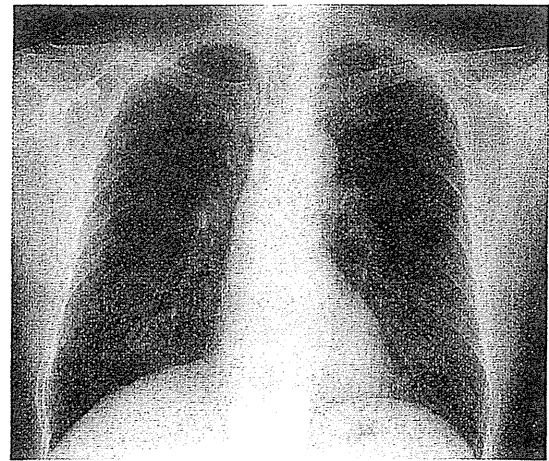
カテーテルという細い管を手首の血管や大腿の血管から挿入し、肺動脈圧や心機能の評価、冠動脈の狭窄や閉塞の有無、弁膜症の重症度の判定などを行います。心筋症に対しては心筋生検が行われます。

基本的に、心臓カテーテル検査には入院が必要です。診断に重要な検査ですが、侵襲性が高く血管損傷、脳梗塞、造影剤アレルギー、腎障害などの合併症のおそれがあります。そのため最近では、心臓CT

心不全増悪時



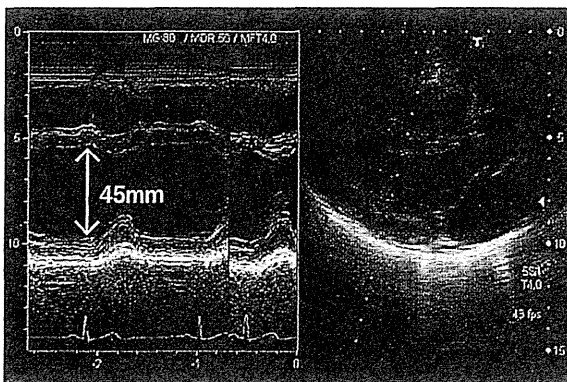
治療後



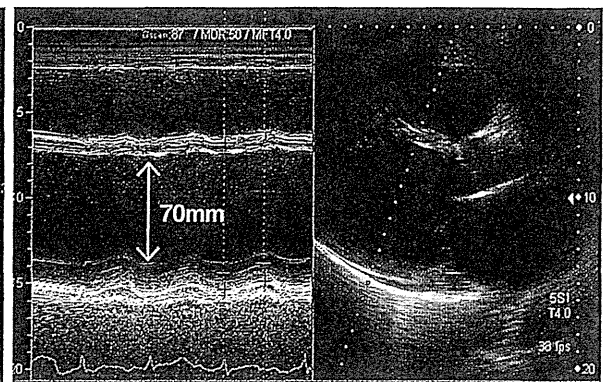
心不全の増悪時には、心拡大(→)と肺うっ血(→)、肺血管陰影の増強(→)を認める

図4 胸部X線写真

正常例



拡張型心筋症



拡張型心筋症では、心拡大と収縮能の低下を認める

図5 心臓超音波検査の画像

検査による冠動脈病変の評価、心臓MRI検査による心機能の評価など、より侵襲性の低い検査も行われるようになりました。

● 血液検査

BNP値は心不全の診断に有用です。BNP高値は、

心不全の重症度を反映します。100 pg/mL以上は心不全の疑いがありますが、心不全がなくても高齢者や腎不全の患者さんではBNP値が高値となることがあり、注意が必要です。

D4 心不全の治療・予後

1. 治療

急性期の治療目標は、息切れなどの症状および血行動態を改善（酸素化の改善、血圧・脈拍の安定化、末梢静脈圧の低下）することです。安定期の治療目標は、生活の質の改善と生存率の向上です。

急性期の心不全治療は安静、酸素投与、利尿薬・硝酸薬（血管を拡張させる薬）の静脈投与が行われます。並行して水分制限、塩分制限（1日7g）、内服薬治療、運動リハビリテーションなどが行われます。同時に心不全の原因検索が行われ、虚血性心疾患に対するカテーテル治療、弁膜症に対する手術、徐脈に対するペースメーカー治療などが行われます。薬物治療としては以下の薬剤を使用します。基本的にはどの薬剤も低用量から使用します。

◆ アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬・アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）

左室収縮能の低下した心不全においては、生存率を向上させます。両側腎動脈狭窄のある患者さんで

は腎機能が悪化する可能性があるため禁忌であり、妊婦では胎児奇形の可能性があるため禁忌です。

◆ ^{ベータ}β遮断薬

左室収縮能の低下した心不全において、収縮能の改善や生存率の向上といった効果を示します。副作用として、徐脈や過度の低血圧になることがあります。

◆ 利尿薬

水分排泄、ナトリウム排泄を増加させます。副作用として、電解質異常、脱水が起こることがあります。

◆ ジギタリス製剤

心拍数を低下させ、心不全の症状改善効果をもたらします。過剰なジギタリス投与により致死的な不整脈、悪心、食欲不振が起こることがあります。

◆ 外科的治療

心臓再同期療法は、ペースメーカーを用いて心室が収縮するタイミングのずれを同期させて、心臓のポンプ機能を改善する治療法です。薬物治療に反応が悪い症例が適応になります。

また、従来の治療法では救命または延命が望めな

知っておきたい！ 心不全のまめ知識

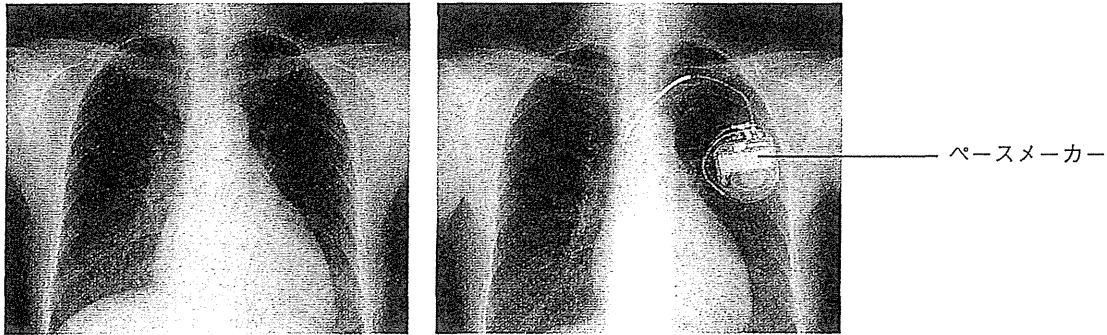
～心不全の治療の歴史～



心不全は古代エジプト時代より「水腫」として知られていました。心不全は血液が不純であることや過剰であることから発症すると信じられており、身体から血液を抜く「瀉血治療」が行われていました。

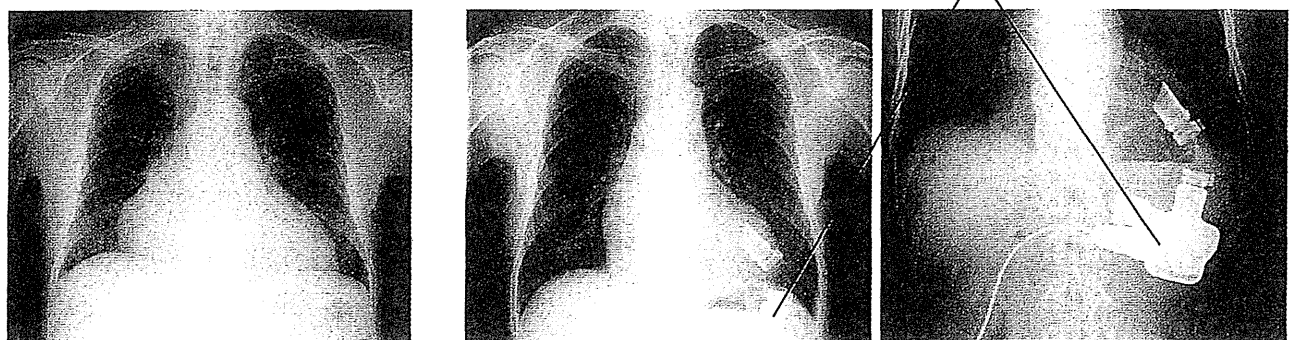
1962年になるとループ利尿薬という薬が開発され、心不全治療に使用されるようになりました。その後は強心薬により心機能低下に対する治療が行われていました。この頃は、β遮断薬は心不全治療においては禁忌であると考えられていたのです。しかし、1975年にWaagsteinらが拡張型心筋症に対するβ遮断薬の心機能・症状改善効果を報告したことから、最近ではβ遮断薬やACE阻害薬・ARBなどにより心肥大や心拡大を抑える治療が行われています。

心臓再同期療法



治療の前後の胸部X線写真。ペースメーカー治療により心胸郭比の縮小を認める

植え込み型補助人工心臓



拡張型心筋症に対する植え込み型補助人工心臓治療の一例。著明な心胸郭比の縮小を認める

図6 慢性心不全に対する外科的治療

い患者さんに対しては心臓移植が行われます。2009年3月までに国内で64例の心臓移植が行われ、5年生存率は約92%と報告されています。心臓移植までの待機中に心不全が悪化した場合は、補助人工心臓が植え込まれることがあります(図6)。

2. 治療によって起こりやすい合併症

脱水、電解質異常、腎機能障害、不整脈などが起こります。また高齢者では、安静による筋力低下、じくそう褥瘡、深部静脈血栓症などが問題となります。

3. 予 後

心不全の予後は悪く、院内死亡率(急性心不全で入院した病院で亡くなる患者さんの割合)は約6%¹⁾、1年死亡率は約7%²⁾です。

引用・参考文献

1) Attend研究会: ATTENDレジストリーの中間報告。

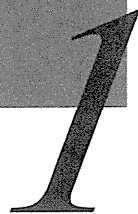
<http://www.j-attend.jp/report.html>

2) N Shiba, K Nochioka, 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*, 74: 823-833, 2011.

特集

災害時における循環器診療
—どう立ち向かうか—

診る



震災はどのような ストレスをもたらすか

▶ *Earthquake-induced Physical and Mental Stress*

青木竜男, 福本義弘, 下川宏明 (東北大学大学院医学系研究科循環器内科学)

2011年3月11日に発生した東日本大震災は、日本で生じた地震では最大級のマグニチュード9.0を記録し、東北地方を中心とした東日本に大きな被害をもたらした。2012年3月23日現在、死者15,854人、行方不明者3,143人、負傷者6,025人と報告されており、その被害は甚大であった。

震災によるストレスは、大きく急性期と亜急性期～慢性期に分けて考えるべきである。前者は震災や津波といった地震による直接的な被害をもたらすストレスであり、後者は、震災により二次的にもたらされた環境の変化によるストレスである。これらのストレスは、塩分摂取量の増加、交感神経系の亢進、血液凝固能の亢進、血圧の上昇などを介し、心血管疾患発症の増加に寄与したと考えられる。本稿では、震災により生じ、心血管病発症のリスクとなったと考えられるストレス因子について概説する。

東日本大震災の概要

東日本大震災は宮城県沖を震源とし、日本で生じた地震では最大級のマグニチュード9.0を記録した。これにより東北地方を中心とした東日本は多大なる被害を受け、特に太平洋沿岸地域では津波による被害が著しく、壊滅的な打撃を受けた(図1)。震災から1年経った2012年3月23日現在の被害状況は、死者15,854人、行方不明者3,143人、負傷者6,025人であり(表1)、また避難者数は最大で45万人以上に上ったことも考慮すると、近年生じた大震災と比較しても、その被害は過去最大級である。本震災の特徴の1つとして、死者・行方不明者が多く、負傷者が少なかったことがあげられるが、これまでの地震では、倒壊した家屋の下敷きになって亡くなった方、受傷した方が多かったのに対し、本震災では、津波に襲われ亡くなられた方が多かったためと考えられる。

実際に被災地では、地震により道路や鉄道が大被害を受け、物流の停止や食料不足に加え、電気・水道・ガスなどのライフラインの寸断が深刻であった。停電戸数は480万戸以上(東北電力管内)¹⁾、断水は約180万戸²⁾、ガス停止戸数は45万戸³⁾に上り、被害が大きかった地域では復旧までに多くの時間を要した。

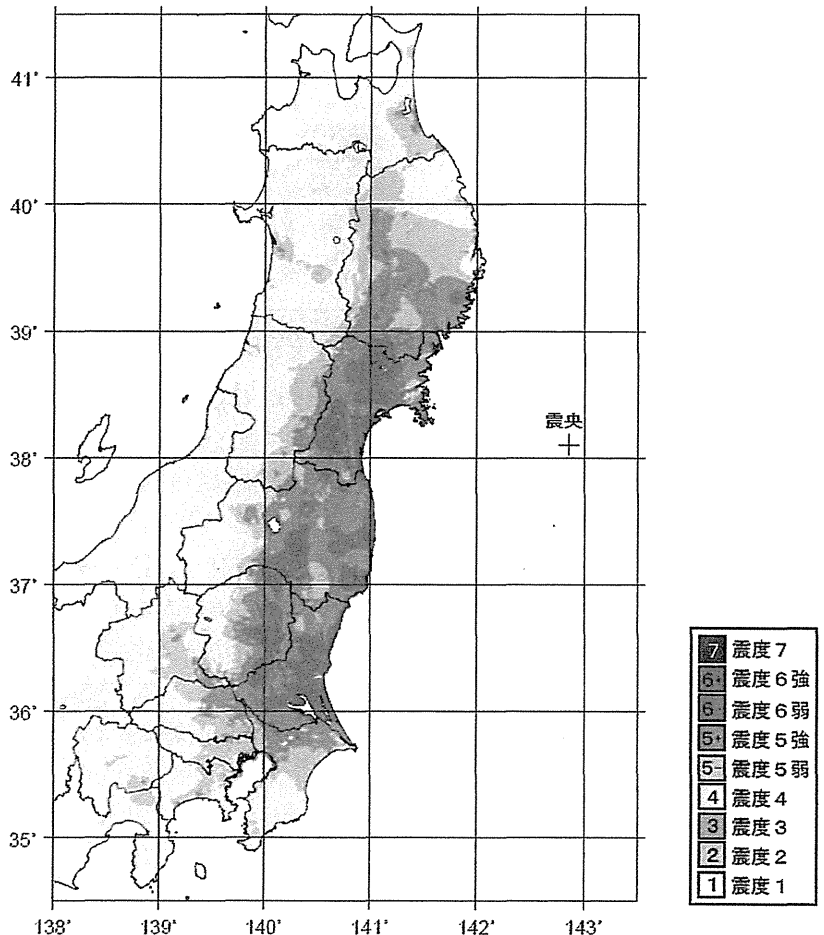


図1 東日本大震災の震源と震度
(気象庁ホームページより引用。 http://www.seisvol.kishou.go.jp/eq/2011_03_11_tohoku/index.html)

表1 東日本大震災とほかの震災の比較

大震災	年	月	規模(M)	地震の種類	死者(人)	負傷者(人)
ノースリッジ(米国)	1994	1	6.7	直下型	57	5,400
阪神淡路	1995	1	7.3	直下型	6,434	43,792
台湾	1999	9	7.6	直下型	2,415	11,306
スマトラ沖	2004	12	9.1	海溝型	22万	13万
新潟中越沖	2007	7	6.8	直下型	15	2,345
四川	2008	5	7.9	直下型	69,197	18,222
東日本大震災	2011	3	9.0	海溝型	15,854	6,025

震災により生じた ストレス因子

本項では、震災により生じ、心血管病発症のリスクとなったと考えられるストレス因子についてまとめる。

(1) 急性期ストレス

●地震

急性期には主に震災そのものによる精神的ストレスが大きかったと考えられる。本震直後から断続的な余震が続き、これも被災者に多大な不安感を与えた(図2)。

●津波

東日本の沿岸部は広範囲にわたって、津波による甚大な被害を受けた。宮城県のみでも、2012年3月23日現在、

死亡者9,530人のうち、99.9%にあたる9,523人が太平洋地域に面した市町村の住民であり、全半壊家屋の95.9%にあたる222,407戸が同地域のものであった⁴⁾。このデータからも今回の震災における津波の被害が、いかに大きかったかが推測できる。

これらの結果、被災者が多大なる精神的ストレスを被ったことは想像にたたくないが、現在、今回の震災に関するストレスを評価した研究を施行中である。大震災に伴うストレスに関する研究では、2005年にパキスタン北部で生じた地震の後、生存者の約50%が心的外傷後ストレス症候群(posttraumatic stress disorder; PTSD)の症状を認めており、さらに、70%以上の人

れている⁵⁾。

また、1999年9月21日に台湾中部で発生したマグニチュード7.6の地震による精神的ストレスが、交感神経に与える影響について検討した研究が報告されている。これは地震当時、震源から50km以内に居住し、偶然Holter心電図を装着していた12名を対象としたもので、交感神経活性の指標としてRR間隔から算出されるLF/HF(低周波成分/高周波成分)比を算出している。12名中、β遮断薬を内服していなかった9名では、地震直後からLF/HF比が上昇し(図3)、交感神経が活性化されたことが報告された⁶⁾。

(2) 亜急性期～慢性期ストレス

●避難所(生活リズムの変化、睡眠障害、プライバシー問題)

本震災により、ピークには45万人を超える人々が避難所生活を余儀なくされた。長期間にわたって、避難所生活を要した方も多く、生活環境の変化、睡眠障害などが精神的・肉体的ストレスの原因となった。

●寒冷

発災当日の最低気温は3.8度と低値であった。また、避難所は体育館などの施設が多く、ガス、電気などのライフラインが寸断され屋内でも低温に曝露することになったと考えられる。

●感染

避難所での生活は人々が密集した状況での集団生活であり、また、十分な食料が行き届かなかったことも加わり、気道感染症を中心とした感染性疾患が

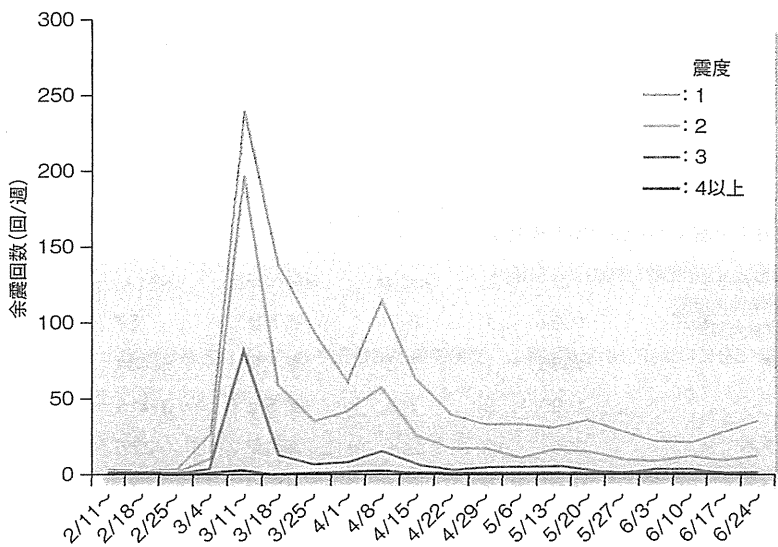


図2 東日本大震災と余震

蔓延しうる環境であった。阪神大震災に関する研究では、肺炎の増加が報告されており⁷⁾、本震災でも津波によって引き起こされた肺炎や避難所生活で発症した肺炎症例の報告がある^{8,9)}。

●保存食の摂取

道路の寸断、ガソリンの不足から物流が停止し、被災地域では、食料品を求めるために人々はスーパーなどに行列をつくった。生鮮食料品の不足から、おのずと比較的塩分量の多い保存食(カップラーメンや缶詰など)を摂取せざるをえず、心血管イベントの引き金になった可能性がある。

●内服薬の欠乏

宮城県内では薬品卸倉庫が壊滅的な被害を受け、また、交通網も甚大な被害を受けたため薬品の供給が非常に不安定となった。津波による被害で家屋を流された住民は、翌日から使用する内服薬もなくなり、内服を中断せざるをえなかった症例も存在した。降圧薬や抗血小板薬の中断が、心血管疾患の発症に影響を与えた可能性があると考えられる。

ストレスによる心血管疾患の増加の機序

(1) 塩分摂取量の増加・塩分感受性の亢進

震災後は生鮮食料品の欠乏から、保存食を摂取する機会が増え、震災後には塩分摂取量が増加したと予想されるが、今のところ、震災後の塩分摂取に

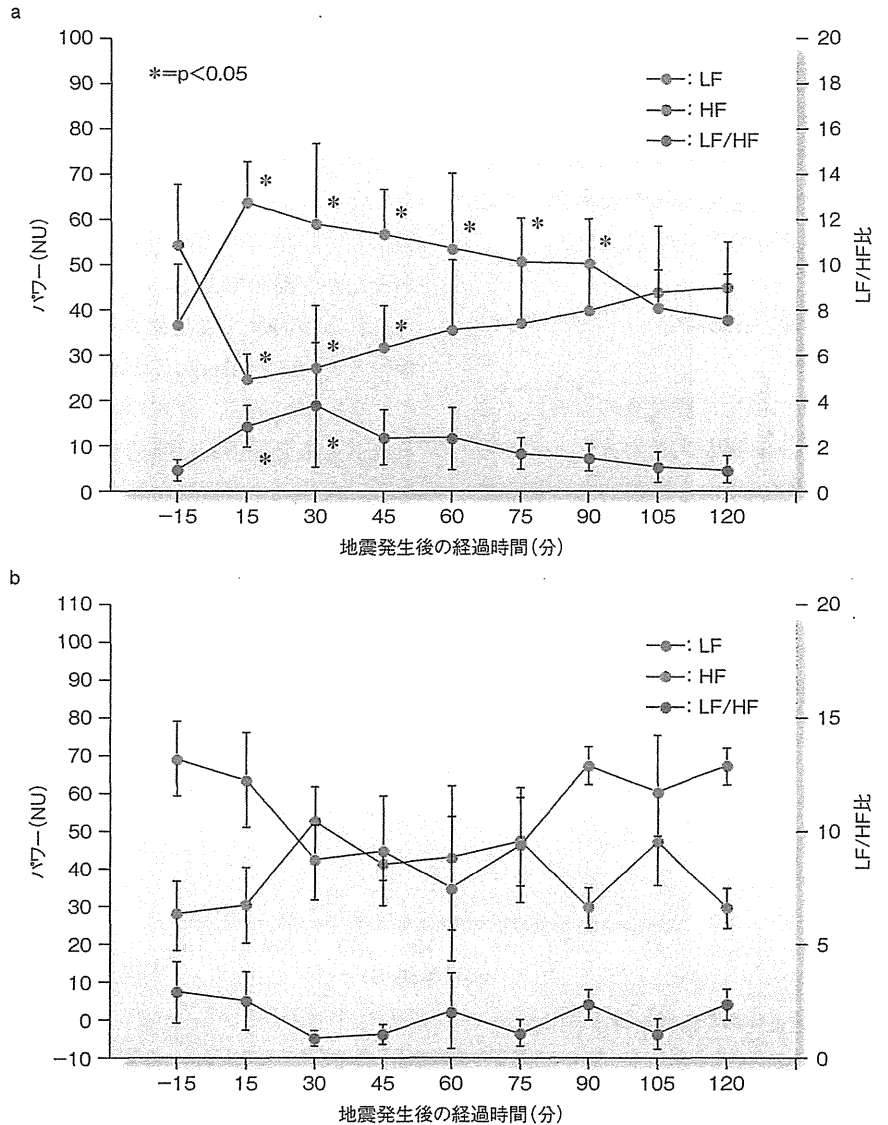


図3 地震と心拍変動(文献6より引用)

a: β遮断薬非内服群

b: β遮断薬内服群

aでは地震15分後にはLF/HF比が上昇し、交感神経が活性化されていることがわかる。

ついて詳細に検討した報告はない。一方で、臨床研究のデータでは、ストレス下での塩分負荷は、血圧の上昇を惹

起しやすという報告があり¹⁰⁾、さらに最近、交感神経が活性化した状態では塩分感受性が亢進するというこ

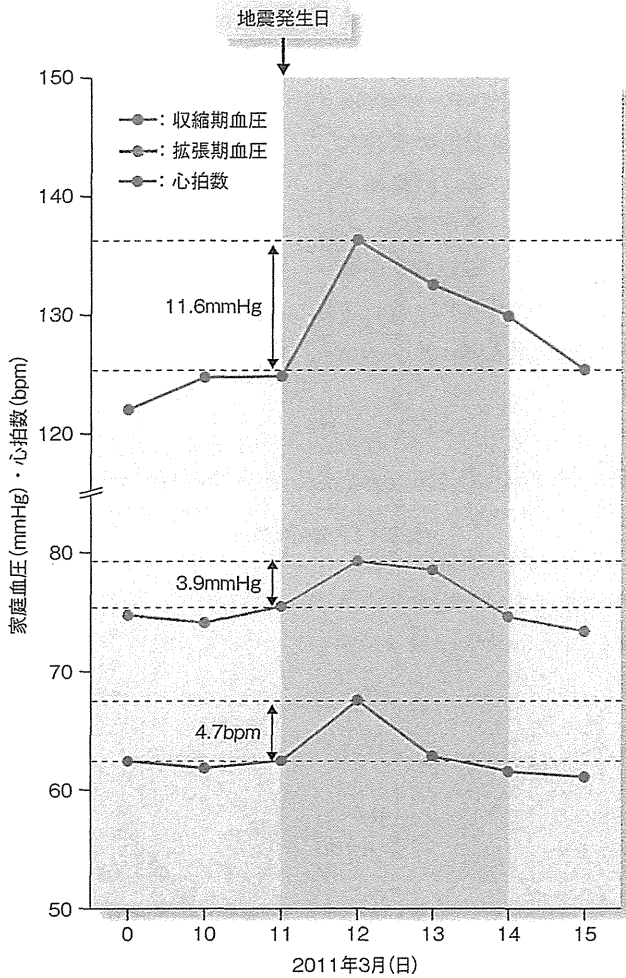


図4 地震と血圧の変動(文献15より引用)

地震前から家庭血圧を測定していた10名の患者の家庭血圧を震災前後で比較すると、内服状況には変化がないにもかかわらず、震災後、収縮期血圧で平均11.6mmHgの血圧上昇を認めている。心拍数に関しても平均で4.7bpmの上昇を認める。

が報告されている¹¹⁾。すなわち、震災後のストレス状況下では、交感神経が活性化し、塩分摂取量の増加がなくても、塩分感受性が亢進する可能性があり、その結果、血圧の上昇を招いた可能性があると考えられる。

(2) 血液凝固能の亢進

阪神大震災後を対象とした研究によると震災後、フィブリノーゲン、von Willebrand因子などが増加したと報告されている。この増加は精神的ストレスが強かった群でのみ認められてお

り、精神的ストレスが血液凝固能の亢進を介して心血管疾患発症の危険因子となりうることが示された¹²⁾。

(3) 交感神経の活性化

震災直後の交感神経の活性化について心拍変動(heart rate variability; HRV)を用いて検討した研究については前述のとおりである。しかし、慢性期のストレスが交感神経の活性化に与える影響について検討した報告はほとんどない。

地震ではないが、ハリケーンの被災者について、HRVを用いて災害が自律神経へ与える影響を明らかにした報告がある。2005年8月下旬、アメリカ南東部に多大な被害をもたらしたハリケーン(カトリーナ)に関する研究によると、被災者はコントロール群に比し、PTSDや抑うつを生じる頻度が高く、HF/LF比が高い、つまり交感神経が活性化された状態であったと報告されている。この研究は災害から約1年が経過した2006年9月から2007年4月に行われており、災害が交感神経の活性化に与える影響が、比較的長期にわたることがわかる¹³⁾。

(4) 血圧の上昇

詳細については他稿に譲るが、阪神大震災、新潟中越沖地震後に血圧が上昇したという報告があり^{12,14)}、東日本大震災においても当院通院中の患者で家庭血圧が上昇したという報告がある(図4)¹⁵⁾。血圧上昇の機序としては、交感神経の活性化や内服の中断などが関

与していると考えられる。このような血圧の上昇が心血管疾患の発症増加に寄与した可能性が高いと思われる。

まとめ

震災、災害時には前述のようにさまざまなストレス因子が複雑に影響し、

心血管疾患の発症に関与しているものと思われる。当科では救急車の搬送件数や当院通院患者のデータから、東日本大震災と心血管疾患の関連について研究を行っている。救急車の搬送件数の解析では、震災後に、心不全、急性冠症候群、脳梗塞、心肺停止患者の増加が認められ、植込み型除細動器(implantable cardioverter

defibrillator ; ICD)あるいは両室ペーシング機能付き植込み型除細動機(cardiac resynchronization therapy with defibrillator ; CRT-D)植込み患者においては、震災後の心室性不整脈増加を認めており、今後、詳細を発表予定である¹⁶⁾。

文献

- 1) 東北電力ホームページ.
<http://www.tohoku-epco.co.jp>.
- 2) 厚生労働省ホームページ.
<http://www.mhlw.go.jp>.
- 3) 日本ガス協会ホームページ.
<http://www.gas.or.jp/main.html>.
- 4) 宮城県ホームページ.
<http://www.pref.miyagi.jp>.
- 5) Hashmi S, Petraro P, Rizzo T, et al: Symptoms of anxiety, depression, and posttraumatic stress among survivors of the 2005 pakistani earthquake. *Disaster Med Public Health Prep* 5: 293-299, 2011.
- 6) Huang JL, Chiou CW, Ting CT, Chen YT, Chen SA: Sudden changes in heart rate variability during the 1999 Taiwan earthquake. *Am J Cardiol* 87: 245-248, A9, 2001.
- 7) Takakura R, Himeno S, Kanayama Y, et al: Follow-up after the Hanshin-Awaji earthquake: diverse influences on pneumonia, bronchial asthma, peptic ulcer and diabetes mellitus. *Intern Med* 36: 87-91, 1997.
- 8) Inoue Y, Fujino Y, Onodera M, et al: Tsunami lung. *J Anesth* 2011.
- 9) Suzuki M, Uwano C, Ohru T, et al: Shelter-acquired pneumonia after a catastrophic earthquake in Japan. *J Am Geriatr Soc* 59: 1968-1970, 2011.
- 10) Sawai A, Ohshige K, Yamasue K, Hayashi T, Tochikubo O: Influence of mental stress on cardiovascular function as evaluated by changes in energy expenditure. *Hypertens Res* 30: 1019-1027, 2007.
- 11) Mu S, Shimosawa T, Ogura S, et al: Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nat Med* 17: 573-580, 2011.
- 12) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Yamamoto K, Shimada K: Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive elderly patients: possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. *J Am Coll Cardiol* 29: 926-933, 1997.
- 13) Tucker P, Pfefferbaum B, Jeon-Slaughter H, Khan Q, Garton T: Emotional stress and heart rate variability measures associated with cardiovascular risk in relocated Katrina survivors. *Psychosom Med* 74: 160-168, 2012.
- 14) Azuma T, Seki N, Tanabe N, et al: Prolonged effects of participation in disaster relief operations after the Mid-Niigata earthquake on increased cardiovascular risk among local governmental staff. *J Hypertens* 28: 695-702, 2010.
- 15) Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Imai Y: Acute and subacute effects of the great East Japan earthquake on home blood pressure values. *Hypertension* 58: e193-194, 2011.
- 16) Shimokawa H, Aoki T, Fukumoto Y: The East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Circ J* 76 (Suppl I): I-542, 2012.