

図5 ● body mass index (BMI) と心不全患者の予後 (CHART-1 研究より)

(Nochioka K. et al. : Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure. Implications from the CHART Study. J Cardiac Fail 16 : 880-887, 2010 より引用)

に蓄積し、尿アルブミン上昇、eGFR 低下を惹起して腎機能を悪化させ、心不全の予後に関与するという報告や、酸化ストレス亢進下で尿酸産生経路の酵素である xanthine oxidase の発現が亢進し結果的にフリーラジカルが増加するという報告がある²⁵⁾。JCARE-CARD 研究では、心不全患者の 56% に高尿酸血症を認めたが、尿酸高値群は男性、心房細動、腎機能低下、収縮機能低下が有意に多く、また、B 型利尿ペプチド値の上昇も著明であった。多変量解析では、高尿酸血症は独立した全死亡の予後予測因子であった²⁶⁾。

▶▶▶ 5 ▶ 心不全患者の治療内容

心不全診療を含めて現代的な診療行為はエビデンスを無視して行うことはできない。エビデンスの多くが厳格な規則に則り施行される大規模なランダム化比較試験 (RCT) によってつくられ、集積したエビデンスを基にして診療ガイドラインが編集される。しかしながら、エビデンスやガイドラインは批判的に吟味されたうえで 1 人ひとりの患者に適用されるべきである。RCT はきわめて限定された患者における結果でしかなく、特に、人種・年齢・性別に関する基準や、高度腎機能障害な

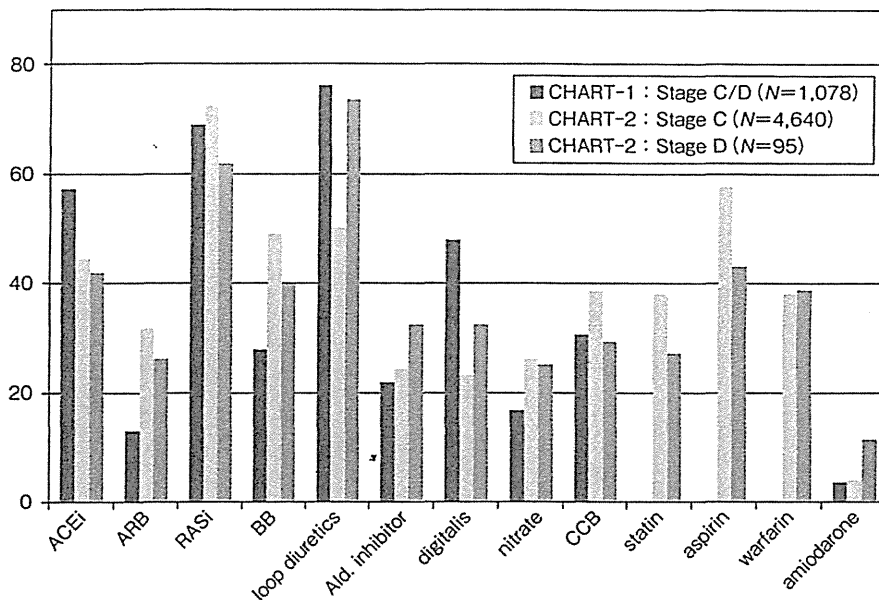


図6 ● 日本人の心不全患者の治療内容 (CHART-2 研究より)

ACEi : ACE 阻害薬, ARB : アンジオテンシン受容体拮抗薬, BB : β 遮断薬, Ald. inhibitor : アルドステロン阻害薬, CCB : Ca 拮抗薬

(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 より引用)

どの除外条件があることに注意すべきである。

一方、現実の臨床においては、ガイドラインで推薦された治療が十分に行われていないという現実も認められる。CHART-1 研究では、心不全の標準治療薬である RAS 抑制薬 (RASi) を内服中であるのは心不全患者の 69.1% であり、 β 遮断薬の内服はわずか 27.9% にとどまった。約 6 年後に発表された CHART-2 研究では、ステージ C でそれぞれ、72.5%、49.2% と改善が認められた (図 6)⁸⁾。ステージ D においてもそれぞれ 62.1%、40.0% と比較的良好であった。利尿薬やジギタリスの使用はむしろ低下した。CHART-1 研究で心不全標準治療薬の使用頻度が低かった症例についてその特徴を解析すると、RASi では腎機能障害、高齢者、低血圧が、 β 遮断薬では高齢者が該当しており、RCT で十分なエビデンスのない対象であることが原因であったと思われる²⁷⁾。

▶▶▶ 6 ▶ 心不全と性差

心血管疾患は男性に多く、発症年齢は女性のほうが遅いことが知られている²⁷⁾。研究によって報告は異なるものの、心不全の約 5 割は女性であると考えられている。女性心不全患者は、高齢で収縮機能が比較的良好なことが多く、背景疾患として虚血性心疾患よりも高血圧や弁膜症の頻度が高い。また、産褥性心筋症のような

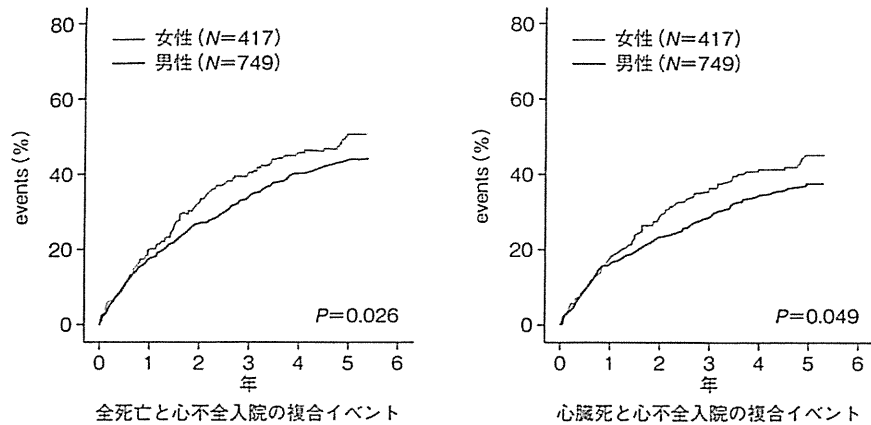


図7 ● 心不全患者の予後と性差 (CHART-1 研究より)

(Shiba N, et al.: Emerging problems of heart failure practice in Japanese women. Lessons from the CHART Study. *Circ J* 72: 2009-2014, 2008 より引用)

女性特有の疾患も存在する。性別が心不全患者の予後に関連するかについては議論が多い。近年の報告の多くは女性患者の予後が良好であることを示している。CHART-1 研究では性差は心不全患者の予後予測因子とならなかった。しかしながら、女性心不全患者の47%が75歳以上であり、RASiや β 遮断薬の使用頻度は低くB型利尿ペプチドの値は高かった²⁷⁾。また、心不全入院と全死亡ないし心血管死の複合イベントの発生率は女性で有意に高かった(図7)。近年、ACE阻害薬や植込み型除細動器による効果が女性で劣っている可能性が指摘されている²⁸⁾。心不全に関する性差のメカニズムは不詳だが、心筋アポトーシスや肥大に関する遺伝子の性染色体への偏在や、エストロゲンの関連が指摘されている²⁹⁾。

▶▶▶ 7 ▶ 収縮機能の保たれた心不全

臨床的に心不全の症状・身体所見や病態を示しているのに明らかな心収縮異常が認められない症例が心不全全体の20~60%を占めることが以前から報告され、「拡張性心不全」や「拡張期心不全」とよばれてきた³⁰⁾。臨床的な心不全症例において、拡張不全や収縮不全が純粋に単独で存在することはまれであるため、現在ではこの病態を、HFPEF、あるいはheart failure with normal ejection fractionとよぶことが多い(⇒I-1「心不全って何?」p.8参照)。疫学研究においてHFPEFの定義として多用されてきたのはFramingham研究のVasanらの定義である³⁰⁾。疫学研究の多くは、心臓超音波検査などから得られた左心室駆出率が40~50%以上で弁疾患や肺性心などの他の原因が認められなければHFPEFとして扱っている。欧州や日本の「心不全診療ガイドライン」では、何らかの左心室拡張障害の評価を推薦しており、今後の臨床や研究には必須になると思われる^{1, 30)}。HFPEFは高齢、女性、

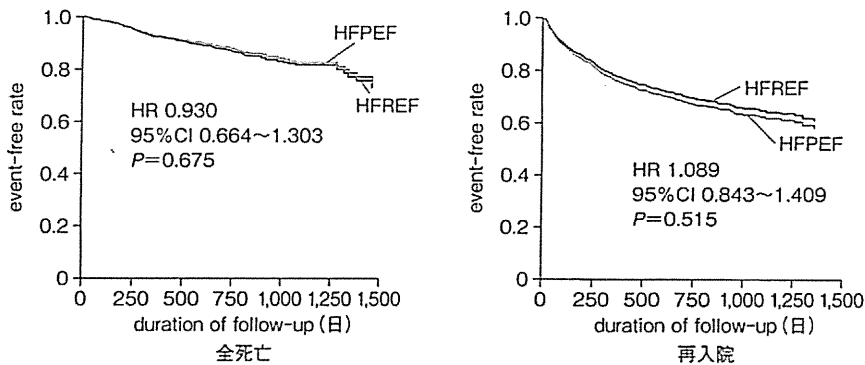


図8 ● 収縮機能の保たれた心不全の予後 (JCARE-CARD 研究より)

(Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) : The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction : an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J first published online : August 6, 2011 より引用)

高血圧や心房細動の合併が多い(表1. → I-1「心不全って何?」表2 p.9も参照). 予後は HFREF に比較してやや良好かほぼ同等である^{31, 32)}. 欧米のメタ解析では, 拡張性心不全のほうが収縮性心不全に対して明らかに予後が良好(121 vs 141 死亡/1,000 患者・年)という報告もある³³⁾. JCARE-CARD 研究では, 心不全全体の 26%が HFPEF であり, 平均 2.4 年の追跡期間で死亡率は HFPEF, HFREF でそれぞれ 22.7%, 17.8%であったが, 背景因子で補正すると両者の生存曲線に有意な差は認めなかった(図8)³⁴⁾.

- point**
- 心不全は進行性の疾患である.
 - 心不全は全身の疾患である.
 - 心不全の予後は良好ではない.

2) 日本人と欧米人の相違点について知ろう

日本人と欧米人では心不全患者の臨床的特徴が異なることが知られている。日本人の心不全は欧米人に比較して肥満が少ない(表1)。2007年のOECDの報告ではBMIが30kg/m²以上の一般成人の割合は約32%であるが、日本人ではわずか3%であることも影響していると思われる²⁴⁾。合併症としては、糖尿病の頻度が低いことが特徴であるが(表1)、脂質異常症に関しては十分なデータがない。左心室駆出率についてみると、HFREFにおいても駆出率は日本人で高い傾向にある。

心不全の薬物治療について国内外を比較してみよう。CHART-1研究やJCARE-CARD研究に示されるように(表1)、これまでβ遮断薬の使用頻度が低いのが特徴であった。しかしながらこの趨勢は改善されつつある。一方、アンジオテ

ンシン受容体Ⅱ拮抗薬 (ARB) や Ca 拮抗薬の使用頻度は高いと思われる。日本と異なり、欧米の研究には白人のみならず黒人種やアジア人種が含まれていることが多い。心不全の病態には人種差の影響が大きいことが知られており、比較する場合には十分な注意が必要である。

3 おわりに

心不全の疫学的知見について、CHART 研究、JCARE 研究を中心に概説した。治療法の進歩により心不全の予後は改善しているものの重症例の予後はいまだ不良である。全世界で心不全患者は増加しており、心不全を含めた心血管疾患発症を予防する管理戦略が必要になってきている⁴⁾。

文献

- 1) 日本循環器学会：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/>
- 2) Hunt SA, et al : 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 53 : e1-90, 2009.
- 3) Shiba N, Shimokawa H : Chronic heart failure in Japan : implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag* 4 : 103-113, 2008.
- 4) Shiba N, Shimokawa H : Prospective care of heart failure in Japan : lessons form CHART studies. *EPMA J* 2 : 425-438, 2012.
- 5) Levy D, et al : Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *New Engl J Med* 347 : 1397-1402, 2002.
- 6) Jhund PS, et al : Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003. A population study of 5.1 million people. *Circulation* 119 : 515-523, 2009.
- 7) Shiba N, et al : Analysis of chronic heart failure Registry in the Tohoku district : third year follow-up. *Circ J* 68 : 427-434, 2004.
- 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) Tsutsui H, et al : Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals : Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in General Practice (JCARE-GENERAL). *Circ J* 71 : 449-454, 2007.
- 10) Hamaguchi S, et al : Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 73 : 1442-1447, 2009.
- 11) 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会. A large-scale hospital-based cohort of patients at high risk for heart failure : primary results of the CHART-2 study. 平成 23 年 8 月 4 日 パシフィコ横浜. Late Breaking Trial 3
- 12) Zile MR, et al : Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) Trial. *Circulation* 121 : 1393-1405, 2010.
- 13) Ho KK, et al : Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 88 : 107-115, 1993.
- 14) Tsuchihashi M, et al : Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure. A study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 64 : 953-959, 2000.
- 15) 柴 信行 : 慢性心不全 : 診断と治療の進歩. 慢性心不全の疫学. *日本内科学会雑誌* 101 (2) : 2012.
- 16) Hamaguchi S, et al : Predictors of long-term adverse outcomes in elderly patients over 80 years hospitalized with heart failure. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 75 : 2403-2410, 2011.
- 17) 柴 信行, 下川宏明 : 心不全 Q & A. 慢性心不全の疫学データ. *救急・集中治療* 22 : 7-13, 2010.
- 18) Ketchum ES, Levy WC : Establishing prognosis in heart failure : a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 54 : 86-96, 2011.
- 19) 柴 信行, 下川宏明 : 脳・心・腎連関を絶つ降圧療法. *MEDICINAL* 2 : 44-53, 2012.
- 20) Shiba N, et al : Prognostic importance of chronic kidney disease in Japanese patients with chronic heart failure. *Im-*

- plications of the CHART Study. *Circ J* 72 : 173-178, 2008.
- 21) Hamaguchi S, et al. : Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 73 : 1901-1908, 2009.
 - 22) Tada T, et al. : Prognostic value of anemia in predicting sudden death of patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol* 128 : 419-421, 2008.
 - 23) Hamaguchi S, et al. : Body mass index is an independent predictor of long-term outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 74 : 2605-2611, 2010.
 - 24) Nochioka K, et al. : Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure. Implications from the CHART Study. *J Cardiac Fail* 16 : 880-887, 2010.
 - 25) Bergamini C, et al. : Oxidative stress and hyperuricaemia : pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 11 : 444-452, 2009.
 - 26) Hamaguchi S, et al. : Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiology* 151 : 143-147, 2011.
 - 27) Shiba N, et al. : Emerging problems of heart failure practice in Japanese women. Lessons from the CHART Study. *Circ J* 72 : 2009-2014, 2008.
 - 28) Hsieh EM, Pina IL : Heart failure in women. A need for prospective data. *J Am Coll Cardiol* 54 : 491-498, 2009.
 - 29) Arain FA, et al. : Sex/gender medicine. The biological basis for personalized care in cardiovascular medicine. *Circ J* 73 : 1774-1782, 2009.
 - 30) 柴 信行, 下川宏明 : 拡張不全の疫学。わが国と海外では同じか。 *医学のあゆみ* 231 : 818-822, 2009.
 - 31) Bhatia RS, et al. : Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355 : 260-269, 2006.
 - 32) Owan TE, et al. : Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355 : 251-259, 2006.
 - 33) Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) : The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction : an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* first published online : August 6, 2011.
 - 34) Tsuchihashi-Makaya M, et al. : Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 73 : 1893-1900, 2009.
 - 35) Adams KF, et al. : Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States : Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 149 : 209-216, 2005.
 - 36) Nieminen MS, et al. : EuroHeart Failure Survey II (EHFS II) : a survey on hospitalized acute heart failure patients : description of population. *Eur Heart J* 27 : 2725-2736, 2006.

(柴 信行・下川宏明)

