

表5 終末期ケアで検討すべきことに関するAHAの勧告（文献7）

クラス I	1. 機能的予後および生命予後に関して患者と家族に対して継続的に教育を行うこと (Level C)
	2. 臨床的な状態を再評価して患者および家族に事前指示を作成し実行することの選択と緩和的ケアやホスピスケアサービスの役割等についての教育を行うこと (Level C)
	3. 植え込み型除細動器を非作動にする選択についての話し合い (Level C)
	4. 入院と在宅での医療的ケアの継続性を保証すること (Level C)
	5. 麻薬を含む苦痛を取り除くために適切なホスピスケアが推奨され、症状緩和のために強心剤や利尿薬を投与することを除外すべきでない (Level C)
クラス II	6. 全ての心不全患者にかかわる職業人が現在の終末期のプロセスを検証し、緩和と終末期ケアのアプローチの改善に向けて取り組むこと (Level C)
クラス II	最期の数日間にアグレッシブな治療手技を行うこと (NYHA IV度で治療による臨床的改善が期待できない患者に対する挿管や除細動器の植え込みを含む)は適切ではない (Level C)

AHAによる 末期心不全において 検討すべきことの勧告

たときに検討すべきこととして、表5のような勧告をしています⁷⁾。

AHAのガイドラインでは、stage Dの難治性末期心不全に対する治療が奏功せず、終末期の状態となっ

末期心不全における症状の緩和

呼吸困難

呼吸困難は末期心不全で最も一般的であり、死亡前によくみられる症状です。まずは可能な限り、呼吸困難の原因となっている病態の治療を行います。そのうえでACE阻害薬やARBの投与、利尿薬の投与が有効になることが多いです。心筋虚血に伴う場合には亜硝酸薬も有効である場合があります。頻拍性心房細動によって呼吸困難を生じている場合にはジゴキシン、β遮断薬などの投与を行います。モルヒネは鎮痛作用だけでなく呼吸困難を緩和する効果もあるため選択肢として考えられます¹⁾。酸素吸入による呼吸困難の軽減には十分なエビデンスはないものの、臨床ではよく行われています。酸素吸入にあたっては、

高度の肺うっ血ではCO₂ナルコーシスのリスクが増加することに留意しながら行う必要があります。

疼痛

心不全に伴う狭心痛に関しては亜硝酸薬、β遮断薬などが有効です。末期心不全では心不全以外の原因による疼痛がみられることもあり、その場合はWHOの疼痛治療ラダーに沿った治療が行われます(図4)。WHOの疼痛治療ラダーでは第一段階としてアセトアミノフェンまたは非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が用いられますが、高度心不全患者では腎障害を認めることも多く、アセトアミノフェンが推奨されます。神経障害性疼痛が原因である場合には

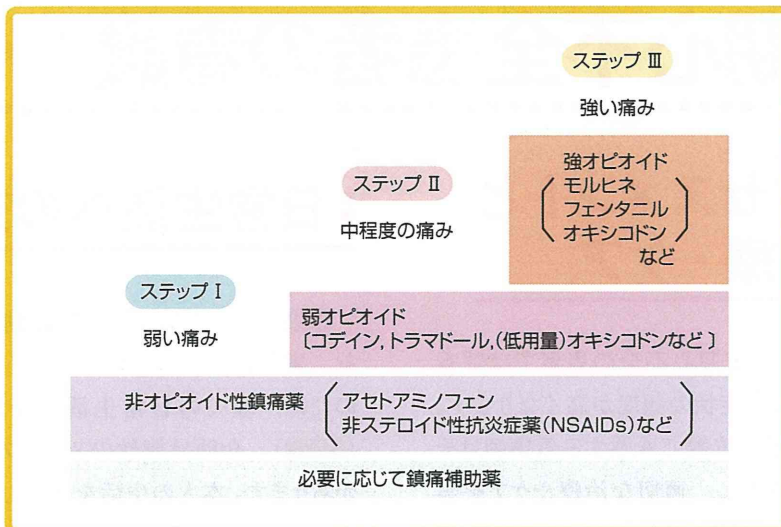


図4 WHOの疼痛治療ラダー

抗けいれん薬などの鎮痛補助薬を利用します。これらの治療が奏功しない場合には医療用麻薬であるオピオイドが使用されることもあります。オピオイドの使用にあたっては、高齢者ではとくに低用量から慎重に投与します。

倦怠感

倦怠感に関しては、まずその原因となっている症状、例えば貧血、脱水、電解質異常、疼痛、不眠などの治療を行います。倦怠感に対する薬物療法はあまり奏功しないことが多いので、リラクゼーション・気分転換、患者の活動量の調整（エネルギー保存療法）、低いレベルの運動療法¹⁾などを行います。生命予後を考慮してステロイドの投与も検討することがあります。

不安

不安に対してはベンゾジアゼピン系抗不安薬が第一選択となります。抗うつ薬であるSSRI、SNRIなどの使用も考慮します。また、不安は患者の死への恐怖や疾患に関係した数々の喪失などに起因する場合も

あり、単に薬物療法に頼るのではなく、患者の気持ちや訴えをよく傾聴し、カウンセリングのような関わりを持つことも重要です。

抑うつ

心不全の患者では、抑うつがあると生命予後が悪いことが知られています¹⁶⁾。抑うつに対してはSSRI、SNRIなどの抗うつ剤による治療やカウンセリングなどを行います。

スピリチュアルペイン

末期心不全の患者は人生の意味や罪悪感、死へのおそれなどのスピリチュアルペインを抱えていることが少なくありません。これらは慢性疾患で長期的経過を経て死を迎えようとする事、身体機能の低下により自律性が損なわれていくこと、生きる目的の喪失、孤独、セルフイメージの低下などが関わっています。このような患者には十分な時間を取って患者の気持ちを傾聴し、患者の支えとなるものを会話の言葉や態度からともに紡ぎだすことが有用です¹⁾。

末期心不全患者の看護 (表6)

■ 症状のアセスメントと適切な治療・ケア

すでに述べたとおり、末期心不全の患者では呼吸困難、疼痛、不安といった症状の頻度が高くなります。患者を24時間、一番近い位置で看護する看護師はそれらの症状をアセスメントし、適切な治療やケアを実施する必要があります。まず、それらの症状が心不全に由来するものなのか、それ以外の原因によるものなのかをアセスメントすることが適切な治療やケアにつながります。治療が行われた場合には、その治療の効果(例えば鎮痛薬の効果など)をアセスメントし、医師と相談して適切な治療が行われるようにします。

■ 心理面のサポート

不安や抑うつに関しては心理面のサポートが有効です。死に対するおそれや今後の経過について不安を訴える患者は少なくありません。そのような場合は、まず患者の気持ちや訴えを傾聴することが重要です。必要な場合には精神科医やリエゾン精神専門看護師、心理職などへの橋渡しをすることもあります。

■ 日常生活への支援

末期心不全ではわずかな体動も心負荷の原因になり、容易に身体状態が悪化するリスクがあります。そのため、多くの日常生活に介助が必要となります(表7)。介助は複数のスタッフで手際よく行う必要があります。本人の生活を尊重した環境やケアの提供、体外ルートによるトラブルの防止、ベッド上での保清や排せつに対する羞恥心への配慮なども必要になります。また、病状の悪化時に備え、個室への入室も考慮します¹⁷⁾。

■ 多職種ケアのコーディネーション

末期心不全においても、緩和ケアではチームケアが重要になります¹⁾。末期心不全においても同様で、医師・看護師だけでなく、薬剤師や日常生活の支援における介護士の役割も重要です。経口摂取や水分制限、塩分制限などの問題には栄養士が力になります。自宅への退院や療養場所の調整に関しては医療ソーシャルワーカーやリハビリテーションの専門家などの支援を受けます。前述のとおり、心理的ケアの専門家

表6 末期心不全患者の看護のポイント

末期心不全の患者に緩和ケアが必要であるという認識を持つ
症状のアセスメントと適切な治療・ケア
心理面のサポート
日常生活への支援
多職種ケアのコーディネーション
早期からの意思決定への支援
退院支援
家族ケア

表7 日常生活への支援(文献17より引用)

環境整備	<p><体動などによる心負荷軽減、安全確保></p> <ul style="list-style-type: none"> 必要なものが手元にあるようにレイアウト クッションなどで安楽な姿勢を保つ 呼吸困難で常時ベッドアップの場合は褥瘡予防も兼ね耐圧分散マットを使用
身体保清	<p><清潔を保ち感染予防、爽快感を得る></p> <ul style="list-style-type: none"> 清拭、陰部洗浄、ベッド上での手浴・足浴、洗髪車を使用しての洗髪 呼吸困難などで常時ベッドアップの場合、頭髮の清拭 心負荷軽減のため短時間で実施、複数のスタッフで介助
経口摂取	<p><栄養状態の改善、生活の楽しみ></p> <ul style="list-style-type: none"> ベッド上で摂取できるようにセット 基本は医師の指示による塩分制限食 水分制限内での口渇感軽減のため氷を使用

の介入が必要な場合もあります。看護師はこれらの多職種ケアをコーディネートをする役割を担っています。

早期からの意思決定への支援 (表8)

病状が悪化すると、意識レベルの低下などにより患者自身の意思決定が困難になることがあります。また高齢で認知症を合併している場合なども意思決定が困難です。できるだけ早期から患者・家族を対象とした意思決定の支援をする必要があります。具体的には、患者・家族が現状をどのように理解しているかアセスメントし、患者の予後や病状についての的確な情報提供を行います。そして、患者・家族が今後の治療や療養場所などをどのように考えているかを医師や多職種に伝え、可能なかぎり患者・家族の希望に沿った最期を迎えられるように支援します¹⁾。

退院支援

自宅への退院を希望している患者には退院支援を考えます。患者の病態から自宅退院が可能か医師や医療ソーシャルワーカーなど多職種で検討し、退院が可能であれば患者を支える社会資源の調整をします。まず自宅で患者を介護する家族や在宅医、訪問看護ステーション、ケアマネージャーなどと連絡を取り、可能な社会資源を有効に活用するようにします。患者は内服を継続しなくてはならないことが多いため、患者あるいは家族を対象として服薬指導を行います。

表8 意思決定の支援が必要な場面

DNAR (心肺蘇生指示)や延命治療の希望
患者・家族への予後の告知
延命治療の中止、漸減あるいは差し控え
植込み型除細動器の停止
自宅への退院の希望
看取りの場所(自宅、病院)
患者が自分の意思を表明できなくなった場合の代理意思決定者

緊急時の対処や連絡先、どのような場合に受診をするかについても情報提供する必要があります。飲水や食事に関する制限や風邪の予防などの生活に関する指導も行います。

家族ケア

心不全の患者は、疾患の経過が長期にわたり、高齢で全身状態が脆弱である場合が少なくありません。そのような場合には入院前から家族が介護で疲労していることがあります。患者のケアと同時に家族介護者の身体・心理にも目を向けて、家族の負担を軽減するように配慮する必要があります。また、治療の意思決定についても、とくに延命治療の中止などに関して家族は大きな心理的負荷や罪責感に苦しむ場合があります。看護師は家族と一緒に意思決定を支え、家族が下した決定は間違いではないと支援する役割があります。患者の死が免れなくなった場合に、家族はきたるべき死を予期して嘆き悲しむことがあります(予期悲嘆)。家族の病状の理解を再度アセスメントし、家族の悲嘆感情をあらわすことを促す、患者と家族の時間を確保するなど、予期悲嘆に対する看護支援も必要になります¹⁾。

おわりに

循環器疾患に対する治療の進歩、とくに近年の植込み型補助人工心臓などにより、末期心不全患者の

予後はよくなってきました。しかし、急性増悪や再入院が多く、死の脅威が強い疾患であることに違いは

ありません。いままで、緩和ケア＝がんというイメージを持っていた看護師は多いと思いますが、末期心不全でも緩和ケアの考え方は重要で、症状の緩和だけでなく、患者・家族を中心としたチーム医療によって患者が最期までその人らしく過ごすための支援が必要だという認識を強く持つべきです。

2010年に循環器病の診断と治療に関するガイドラインにおいて『循環器疾患における末期医療に関する

提言』がなされたことは画期的です¹⁾。今回は末期心不全を中心に解説しましたが、提言では不整脈疾患、循環器集中治療、蘇生後脳症、腎不全、心臓血管外科、脳卒中などにも触れています。しかし今回、ガイドラインでなく「提言」にとどまったように、循環器疾患における緩和ケア・終末期ケアにはまだ確立していない点が多く、臨床面・研究面から発展が期待されています。

文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008-2009年度合同研究班報告). 循環器疾患における末期医療に関する提言. 2010. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_nonogih.pdf
- 2) Sepùlveda C *et al.*: Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage*, 24: 91-96, 2002.
- 3) 淀川キリスト教病院ホスピス (編): 緩和ケアマニュアル. 最新医学社, 2007.
- 4) 平原佐斗司 (編): チャレンジ!非がん疾患の緩和ケア. 南山堂, 2011.
- 5) Lynn J.: Perspectives on care at the close of life. Serving patients who may die soon and their families: the role of hospice and other services. *JAMA*, 285: 925-932, 2001.
- 6) Hunt SA *et al.*: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. (www.americanheart.org)
- 7) 吉田和代: 慢性心不全の終末期医療 - cureからpalliation and end-of-life care -. *治療*, 89: 2013-2018, 2007.
- 8) Doust JA *et al.*: How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*, 330: 625, 2005.
- 9) 柴 信行ほか: わが国における心不全治療のEBM CHART研究. *総合臨床*, 58: 693-696, 2009.
- 10) Nordgren L *et al.*: Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2: 213-217, 2003.
- 11) Levenson JW *et al.*: The last six months of life for patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc*, 48(5 Suppl): S101-109, 2000.
- 12) Gibbs JS *et al.*: Living with and dying from heart failure: the role of palliative care. *Heart*, 88(Suppl 2): ii36-39, 2002.
- 13) Felker GM *et al.*: Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J*, 142: 393-401, 2001.
- 14) 日本循環器学会心臓移植委員会ホームページ. <http://plaza.umin.ac.jp/~hearttp/>
- 15) 日本臨床補助人工心臓研究会ホームページ. http://www.jacvas.com/standard_i.html
- 16) Rumsfeld JS *et al.*: Depression predicts mortality and hospitalization in patients with myocardial infarction complicated by heart failure. *Am Heart J*, 150: 961-967, 2005.
- 17) 高山直子ほか: 慢性心不全患者の終末期ケア. *HEART nursing*, 22: 62-65, 2009.

宮下光令(みやした みつり)

東北大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 緩和ケア看護学分野 教授
1994年3月 東京大学医学部保健学科卒業(同年4月 看護師免許取得),
1997年4月 東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻助手,
2007年 同講師を経て, 2009年より現職。保健学博士, 日本緩和医療
学会理事。専門は緩和ケアの質の評価に関する研究, 緩和ケアに関する
実態調査。

柴 信行(しば のぶゆき)

国際医療福祉大学病院 循環器内科 教授

下川宏明(しもかわ ひろあき)

東北大学大学院 医学系研究科 循環器病態学分野 教授

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⁾。

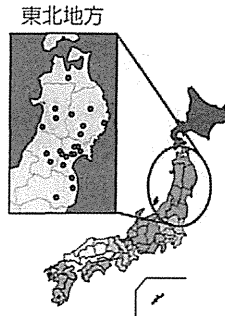
本稿では、CHART-2研究のデザインとエンドポイント、研究の特徴と新規事項、研究遂行時の問題点、そして今後の展望について概説する。本稿が数名の医師や地域の共同体が臨床研究を立ち上げる時に少しでも参考になれば幸いである。

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.

石巻市立病院	仙台赤十字病院
岩手県立胆沢病院	仙台徳洲会病院
岩手県立中央病院	みやぎ県南中核病院
大崎市民病院	いわき共立病院
金上病院	東北公済病院
刈田総合病院	東北大学病院
公立志津川病院	東北労災病院
小白川至誠病院	十和田市立病院
栗原中央病院	平鹿総合病院
石巻齊藤病院	利府えき済会病院
仙台オープン病院	渡辺病院
仙台医療センター	山形県立中央病院



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・致死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、不要症例に比較し、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感謝申し上げます。

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.



心不全を マスターする

病態を理解して
治療できる医師になろう

[編集]

市立島田市民病院・病院事業管理者

服部隆一

+

BEAM(Bunkodo Essential & Advanced Mook)編集委員会

文光堂

2. 心不全の実態 (疫学) を知る

Essence!

- 1 心不全は心血管疾患の最終段階であり、全身性かつ進行性の疾患である。
- 2 近年の治療法の進歩にもかかわらずその予後は良好ではない。
- 3 先進諸国では一部の心血管疾患の発症は減少傾向にあるが、心不全は全世界で増加している。
- 4 心不全診療においては、予後予測因子を用いることで重症度に応じた層別化を行うことが重要である。
- 5 エビデンスに基づいた診療を個々の症例に対して批判的に吟味したうえで実践することが求められる。

心不全の実態を知る

心不全 (疾患の定義は⇒ I-1「心不全って何？」p2 参照) は先進諸国の多くで高い有病率が報告されている¹⁾。米国では約 500 万人の心不全患者がいて、毎年約 55 万人の新規患者が発生しているという²⁾。日本における明確な有病率は知られていないが、約 100~200 万人の心不全患者が存在すると推定されている³⁾。近年、先進諸国では一部の心血管疾患の発症は減少していると報告されているが、心不全が増加しているのは人口構成の高齢化と重症心血管疾患患者の救命率が向上しているからと考えられる⁴⁾。一方、開発途上国における報告は十分ではないが、心不全の発症や有病率が増加している。このように心不全患者の増加は全世界で進行している。

▶▶ 1 ▶▶ 心不全患者の予後と死因は？

心不全患者の予後は近年改善しているが、いまだ不良である。Framingham 研究によると、この 50 年間に心不全患者の 5 年生存率は 10% 以上改善しているが、1990~1999 年の時点では 5 年死亡率は男性 59%、女性 45% であった⁵⁾。スコットランドの報告では、2003 年に新規発症心不全で入院した症例の年齢調整 1 年死亡率は男性で 27.6%、女性で 25.6% であった⁶⁾。一方、わが国の大規模心不全コホート研究である CHART-1 研究⁷⁾、CHART-2 研究⁸⁾、JCARE-GENERAL 研究⁹⁾、JCARE-CARD 研究¹⁰⁾ によれば 1 年死亡率は 3~9% と報告されている (表 1、図 1¹¹⁾)。

図1 ● 国内外の心不全の臨床研究の比較

著者名・研究名	ICHARIT-1 (Stable-CVD)	ICHARIT-2 (Stable-CVD)	ICARE-GENERAL	ICARE-CARD	ANDRILLI	Langenscheidt et al. (2004)	2006 カナダ 1999~2001 1年 初回の心不全入院	2006 米国 1987~2001 10年 心不全入院 単施設
	2004 東北地区 2000 1.9年 安定期心不全患者 26 教育病院 1,078	2011 東北地区 2006 追跡中 安定期心不全患者 24 教育病院 4,735	2007 全国 2004 平均 427 日 安定期心不全外来患者 全国一般開業医と 心臓専門医の外来 2,685	2009 全国 2003~2004 2.4年 心不全入院 164 教育病院 2,013	2005 2001~(2004) 心不全入院 282 施設 (2004) 105,388	2006 2004~2005 心不全入院 133 施設 3,580	2,802	4,596
	69 65	69 68	74 46	71.5 58.7	72 48	70 61	72/75 63/34	72/74 65/41
	26 18 — 24 — 29 — —	47 10 — 24 20 — — —	30 35 — 26 15 — 12 5	32 27 — — — 17 — —	— — — — — — — —	— — — 34 — 19 — —	— — — — — — — —	— — — — — — — —
	— 47 20 23 42 40% 13 g/dL	— 74 23 24 31 36% 13 g/dL	— — — — 40 —	— 55 31 22 35 23% 12 g/dL	57 73 44 — 31 —	54 63 33 27 39 15%	49/36 49/55 39/32 — 24/32 <10 g/dL 10% / 21%	64/53 48/63 34/33 29/30 29/41 12.5 g/dL/11.8 g/dL
	51 56	57 52	— —	45 55	34	38 58	26/62 —	29/61 —
	76 (ループ利尿薬) 57 13 69 28 48 22 31	51 (ループ利尿薬) 45 32 72 49 24 25 39	62 32 31 59 27 43 — 37	87 37 46 — 48 31 — 26	70 41 12 — 48 28 — —	71 55 9 63 43 27 28 18	(入院時) — — — — — — — —	— — — — — — — —
	8.2 17.8	4.3 7.6	8.3 40	9.0 14.9	— —	— —	25.5/22.2 16.1/13.5	29/32 —

*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。
ACE 阻害薬：アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, RAS：レニン・アンジオテンシン系
著者名・研究名の肩付き数字は文献リストの番号を示す。

2. 心不全の実態 (疫学) を知る

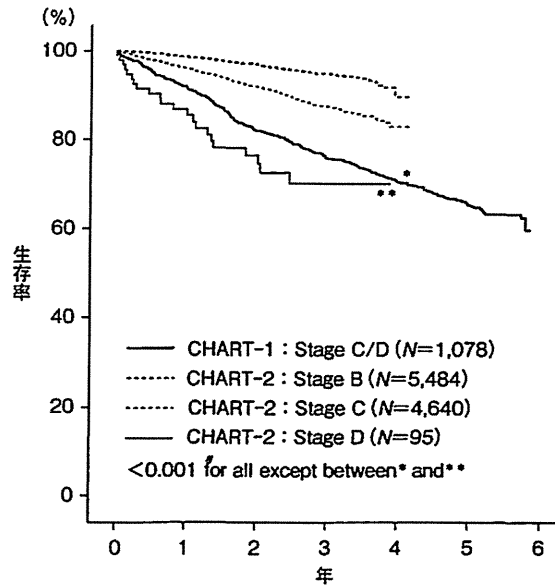


図1 ● 日本人の心不全の予後 (CHART-2 研究より)

CHART : Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District.

Stage B/C/Dについては memo 参照のこと (⇒p.17).

(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 より引用)

心不全患者の死因は収縮機能の低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction : HFREF) と収縮機能の保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction : HFPEF) に分けると理解しやすい (⇒ I-1「心不全って何？」図5 p.9 参照)。近年の薬物による大規模介入試験の結果では、心血管死が死亡全体に占める割合は、HFREF は約 85%、HFPEF は約 70% と報告されており¹²⁾、心血管死のうち、突然死がそれぞれ 48% と 43%、心不全死が 41% と 24% であった。また、心血管死のうち心筋梗塞と脳卒中による死亡は、HFREF では 7~8% と 5~6%、HFPEF では 4~7% と 10~12% を占めると考えられる¹²⁾。CHART-2 研究によると、平均追跡期間 3 年で Stage C/D 心不全患者の死因は心血管死が約 49% を占め、そのうち突然死が約 18%、心不全死が約 53%、心筋梗塞が約 4%、脳卒中が約 11% を占めた。

▶▶▶ 2 ▶ 心不全の原因疾患にはどのようなものがあるのか？

心不全はすべての心疾患の最終像であり、すべての心疾患が原因となる可能性がある。実際の臨床においては、心不全の発症を単一の原因に求められないことも多く、原因疾患をどう定義するかでデータは変化する。1993年に発表された Framingham 研究の報告では、9,405人の住民を 14.8年 (中央値) 追跡したところ 652人にうっ血性心不全が発症した。原因疾患は、冠動脈疾患が 54%、弁膜症が

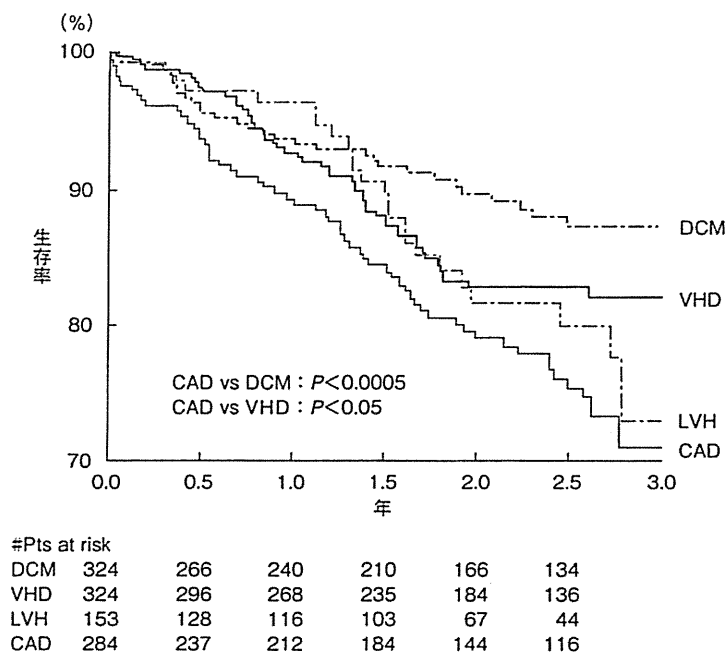


図2 ● 原因疾患と予後 (CHART-1 研究より)

DCM : 拡張型心筋症, VHD : 弁膜症, LVH : 肥大心, CAD : 冠動脈疾患.

(Shiba N, et al. : Analysis of chronic heart failure Registry in the Tohoku district : third year follow-up. Circ J 68 : 427-434, 2004 より引用)

16%, 高血圧症が24%, その他が7%であった。男性においては弁膜症による心不全患者の予後は、冠動脈疾患より不良であったと報告されている¹³⁾。2000年のわが国の報告では、虚血性が35%, 弁膜症が28%, 高血圧性が20%, 心筋症が19%とされているが、4群間に有意な予後の差はなかった¹⁴⁾。表1に心不全の主な原因疾患と合併疾患をまとめた。わが国の心不全の原因疾患としては虚血性心疾患が約30%, 弁膜症が約25%, 心筋症が約20%, 高血圧性心疾患については報告によって差が大きいが20~30%と思われる。CHART-1研究の報告では、背景疾患ごとの予後は、虚血性心不全が最も不良で、次いで、肥大心、弁膜症、拡張型心筋症の順であった(図2)。また、CHART研究では、第一次調査と第二次調査の間に冠動脈疾患を背景とする心不全の頻度が大きく増加している⁸⁾。

▶▶▶ 3 ▶ 心不全患者の年齢は?

心不全は高齢者に多い病気である。国内外の心不全コホート研究の対象症例は平均68~73歳前後である⁸⁾。心不全の有病率は高齢者ほど高率である。米国では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

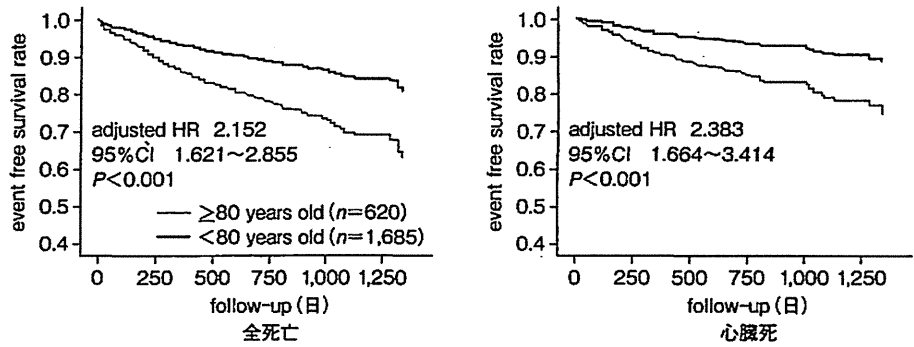


図3 ● 高齢者心不全の予後 (JCARE-CARD 研究より)

(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 Chardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J 75 : 2403-2410, 2011 より引用)

上では 11.5% に達する。心不全の発症率も高齢者ほど高く、65 歳以上では 1,000 人当たり 10 人であるが、85 歳以上の男性では 1,000 人当たり 65.2 人に達する¹⁵⁾。JCARE-CARD 研究では、80 歳以上の高齢心不全患者は全死亡のみならず心臓死の頻度や再入院率も高く (図 3)、慢性腎臓病、低い body mass index (BMI)、男性、致死性不整脈、利尿薬使用が予後不良と関連していた¹⁶⁾。CHART 研究でも同様の結果であった³⁾。

▶▶▶ 4 ▶ 何が心不全の予後に影響するのか？

心不全患者の予後予測因子には多くの報告がある¹⁷⁾。これらの因子は心不全の結果であるものと、発生機序の上流にあって心不全の病態の一部を形成するものがある。心不全はレニン・アンジオテンシン系 (RAS)、交感神経系、酸化ストレス、サイトカイン、hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis などの異常を介して全身組織で慢性炎症が進行する疾患である。このため、これらのシステムに関連した異常は心不全患者の予後と関連することが多い。これらの予後予測因子によって心不全患者の重症度を層別化し、エビデンスに基づいて治療を行うのが現在のスタンダードである。近年では複数のリスクから心不全患者の予後を予測する試み (Seattle Heart Failure Model) がインターネット上で公開されており臨床的に活用されている (<http://depts.washington.edu/shfm/app.php>)¹⁸⁾。このモデルはリスク因子として、年齢・性別に加えて、血圧、NYHA クラス、BMI、左心室のサイズと駆出率、虚血性心不全か否か、血清 Na 値、ヘモグロビン値、末梢血のリンパ球の割合、尿酸値、総コレステロール、投薬内容を採用しており、臨床にも有用であると思われる。以下に、最近注目されている予後予測因子のいくつかを紹介する。

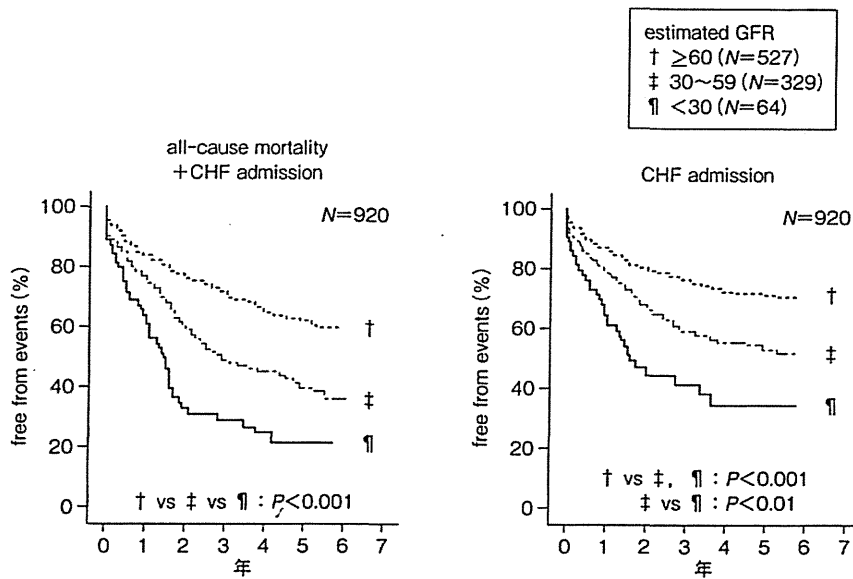


図4 ● 慢性腎臓病と心不全患者の予後 (CHART-1 研究より)

GFR: 糸球体濾過量, CHF: うっ血性心不全.

(Shiba N, et al: Prognostic importance of chronic kidney disease in Japanese patients with chronic heart failure. Implications of the CHART Study. Circ J 72: 173-178, 2008 より引用)

1) 慢性腎臓病

近年、心不全患者の予後を増悪させる病態として最も注目されているのは慢性腎臓病 (CKD) である (⇒Ⅲ-5-D「腎疾患」p.134 参照)。心不全における CKD の合併頻度は 35~70% ときわめて高い¹⁹⁾。CKD の合併は心不全の増悪による入院と死亡率を増加させる。JCARE-CARD 研究, CHART-1 研究においては、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 4)^{10, 20)}。心臓と腎臓のこのような関連は CKD や心不全のステージが増悪するにつれてより密接になり、心腎連関とよばれている。メカニズムの中心は、RAS や交感神経系の亢進であると考えられている¹⁹⁾。CKD の早期から貧血が合併し、心不全の病態を増悪させる。JCARE-CARD 研究の結果では、低ヘモグロビン値は心不全患者の全死亡、心臓死、心不全入院発生と関連した²¹⁾。CHART 研究によると貧血と心不全患者の予後の関連は HFPEF においても成立していた²²⁾。

memo 心不全のステージ分類

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。米国心臓病学会ではこの概念を踏まえて心不全のステージ分類を提唱している²⁾。各ステージで十分な治療が行われないと、より重症のステージへと進

行する。

- ・ステージA：高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドロームなどの動脈硬化リスクを有している段階。
- ・ステージB：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。
- ・ステージC：心不全を発症した状態。
- ・ステージD：心不全が重症化して入院を繰り返す、補助人工心臓や心臓移植を必要とする段階。

推算糸球体濾過量の算出

推算糸球体濾過量は以下の推算式で算出される。

$$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}, (\text{女性は} \times 0.739)$$

(詳しくは日本腎臓病学会編「CKD診療ガイド2012」<http://www.jsn.or.jp/guide/pdf/CKDguide2012.pdf>を参照)

2) body mass index (BMI)

一般住民において肥満は心血管疾患や心不全発症のリスクである。一方、心不全ではBMIの低下した症例は予後不良であり、この関係は“obesity paradox”とよばれる。JCARE-CARD研究によれば、心不全患者の平均BMIは22.3 kg/m²であり、BMI低下は全死亡と心臓死の発生増加と有意に関連した²³⁾。一方、CHART-1研究では、心不全患者の全死亡率はBMIの値とU字型の関係を示していた(図5)²⁴⁾。BMI低値とBMI高値はそれぞれ予後を増悪させており、最も予後が良好であったのはBMIが23.0~24.9の群であった。メカニズムは単一ではなく、神経体液性因子の亢進、栄養素吸収障害、組織慢性炎症の進行などが考えられており、薬物治療のみならず栄養学的見地からの治療にも展開が期待される。

body mass index (BMI)

$$\text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) = \text{体重}(\text{kg}) \div \text{身長}(\text{m})^2$$

日本肥満学会によれば、普通の体重はBMI 18.5 ≤ ~ < 25とされ、標準体重はBMI 22と定義されている。

3) 高尿酸血症

一般住民の2~18%に尿酸値上昇が認められ、その機序の多くは尿酸排泄の低下によるとされるが、詳細なメカニズムは不詳である。心不全患者では高尿酸血症が高頻度に認められ、尿酸値上昇は患者の運動耐容能や予後と関連することが報告されている。メカニズムの解明はこれからの研究を待つ必要があるが、尿酸は腎間質

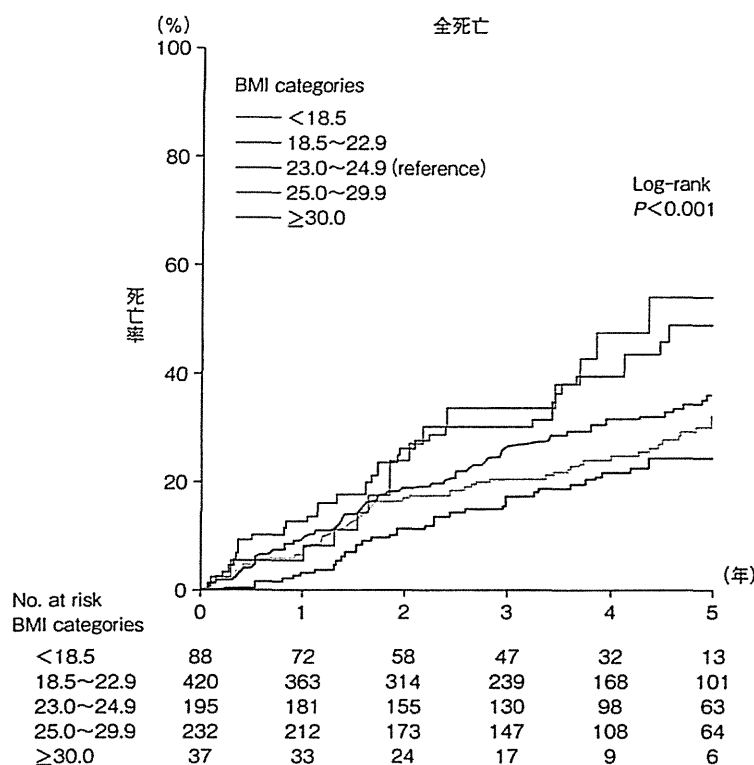


図5 ● body mass index (BMI) と心不全患者の予後 (CHART-1 研究より)

(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

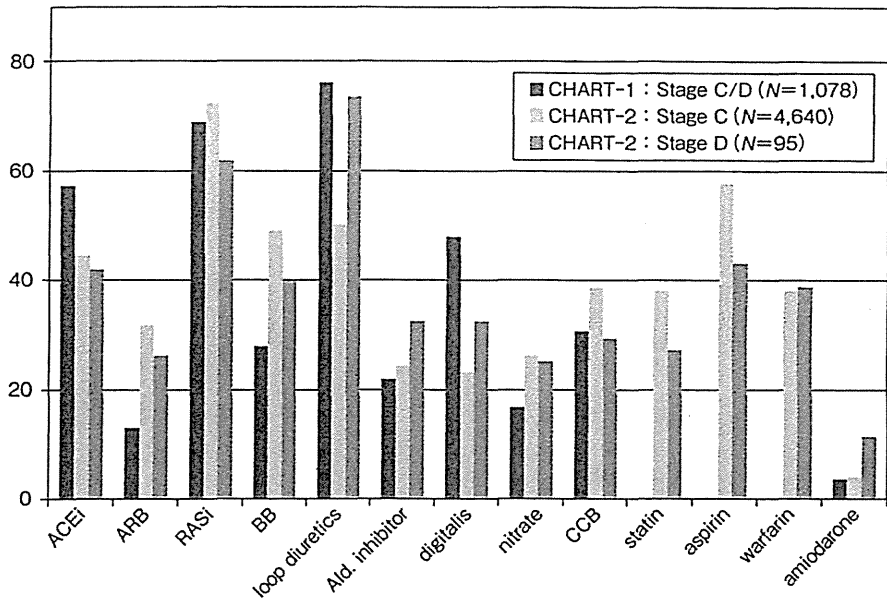


図6 ● 日本人の心不全患者の治療内容 (CHART-2 研究より)

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た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