

1

慢性心不全の疫学

生活習慣の欧米化に伴う虚血性心疾患の増加，高齢化による高血圧や弁膜症患者の増加といった循環器疾患における疾病構造の変化は，心不全患者増加の大きな要因となっている。さらには，エビデンスに基づいた標準的薬物治療が確立，普及してきたことに加え，植込み型除細動器（ICD）や心臓再同期療法（CRT-D）などのデバイス治療を中心とした非薬物治療が確立し始めたことにより，心不全患者の生命予後が改善していることも，心不全患者数増加の一因と考えられる。わが国では，人口の減少と65歳以上の老年人口割合の急増が予測されているなか，日本で実施された心不全患者数の予測に関する疫学研究では，2030年に心不全患者は130万人に達すると推計されている（図1）¹⁾。このような背景から，心不全患者の増加は，臨床上の問題に加えて社会における医療負担や医療経済も含んだ問題として捉える必要があり，わが国独自の予防法や効果的・効率的治療法の確立を目指した大規模な登録研究や臨床試験が行われている。

本稿では，わが国で実施されている慢性心不全患者を対象とした登録観察研究の結果をもとに，疫学研究で明らかにされた，わが国の心不全患者の臨床的特徴について概説する。

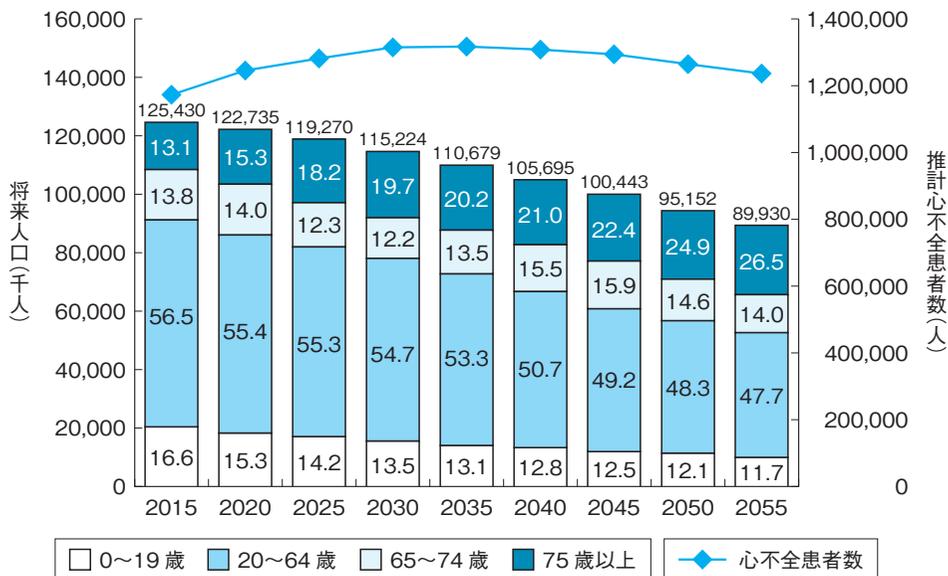


図1 人口および年齢構造と心不全患者数の将来推計（2015～2055年）

（国立社会保障・人口問題研究所の平成18年12月推計による日本の将来推計人口および Okura Y, et al. Circ J. 2008; 72: 489-91. より筆者作成）

1 日本における心不全の登録観察研究

日本における大規模な登録観察研究として、「慢性心不全の増悪により入院治療を要する患者を対象とした調査研究」(Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology: JCARE-CARD 研究) や「第二次東北慢性心不全登録研究」(Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District: CHART 研究) が実施されている (表 1)²⁻⁴⁾。JCARE-CARD は全国の日本循環器学会循環器研修施設のうち 164 施設が参加し、2004 年 1 月から 2005 年 6 月の間、Framingham 研究の診断基準に合致し、入院治療を要した慢性心不全患者 2,675 症例を登録した。登録時に、患者背景、基礎心疾患、合併疾患、心不全重症度、退院時薬物治療、非薬物治療、院内死亡について調査し、登録後平均 2.1 年の予後調査を実施した。CHART 研究は、東北地方の基幹病院において実施されている登録観察研究で、2000~2005 年に登録が行われた CHART-1 研究と、2006~2010 年に登録が行われた CHART-2 研究がある。登録適格基準は、CHART-1 においては、①左室駆出率 50%未滿、②左室拡張末期径が 55 mm 以下、③少なくとも 1 回はうっ血性心不全の症状を呈していること、CHART-2 ではより幅広い症例が対象とされ、①明らかな心不全症状のある患者、②

表 1 わが国における慢性心不全患者を対象とした大規模観察研究

| 研究名 | JCARE-CARD ²⁾ | CHART-1 ³⁾ | CHART-2 ⁴⁾ (Stage C/D) |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| 登録期間 | 2004-2005 | 2000-2005 | 2006-2010 |
| 登録症例数 | 2,675 | 1,078 | 4,735 |
| 平均年齢 (平均±標準偏差) | 71.0±13.4 | 68.7±13.4 | 68.9±12.3 |
| 男性 (%) | 59.7 | 64.5 | 68.4 |
| BMI (kg/m ² , 平均±標準偏差) | 22.3±4.1 | 23.0±3.7 | 23.8±3.9 |
| 収縮期血圧 (mmHg, 平均±標準偏差) | 117±19 | 126.3±19.1 | 126.3±19.2 |
| 脈拍 (/分, 平均±標準偏差) | 70.5±12.0 | 74.7±14.3 | 72.4±14.9 |
| 基礎心疾患 | | | |
| 虚血性 | 32.0 | 26.4 | 47.1 |
| 高血圧性 | 24.6 | 17.7 | 9.9 |
| 弁膜症 | 27.7 | 23.8 | 23.8 |
| 合併症 | | | |
| 高血圧 | 52.9 | 47.4 | 74.3 |
| 糖尿病 | 29.9 | 19.5 | 23.3 |
| 心房細動 | 35.2* | 42.3 | 31.0 |
| CKD | 71.0 | 49.5 | 47.3 |
| 心室頻拍 | 6.2** | 20.1 | 6.8 |
| 左室駆出率 (% , 平均±標準偏差) | 42.2±17.6 | 50.9±16.0 | 56.9±15.5 |
| 薬物治療 | | | |
| ACE 阻害薬 | 37.4 | 57.4 | 44.6 |
| ARB | 44.4 | 13.1 | 31.8 |
| β 遮断薬 | 48.6 | 27.9 | 49.0 |
| ループ利尿薬 | 79.1 | 76.3 | 50.9 |
| ジギタリス | 30.9 | 48.1 | 23.5 |
| 硝酸薬 | 23.3 | 16.8 | 26.3 |

*心房粗動も含む, **持続性心室頻拍/細動

構造的な心疾患を持つが心不全症状のない患者、③すべての冠動脈疾患患者、となっており、いずれも①～③の少なくとも1つ以上を満たす患者を登録対象としている。CHART-1 研究では1,278 症例、CHART-2 研究では10,219 症例が登録され、うち心不全患者は46%であった。

2 わが国の慢性心不全患者の臨床像

登録観察研究で示された日本の慢性心不全患者の臨床像を表1に示す。平均年齢はJCARE-CARDが71歳、CHART-1が69歳、CHART-2のStage C/D症例が69歳と、患者の多くは高齢であることが示された。基礎心疾患は、いずれの登録観察研究においても虚血性心疾患が最も多くを占め、次いで弁膜症、高血圧性心疾患が占めている。合併症の有病率は、研究により数値にばらつきがあるものの、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD)、心房細動が高率に認められた。多くの患者は、複数の合併症を有する多疾患有病者であり、心不全患者の治療、管理においては、基礎心疾患の治療とともに、合併症の管理が重要であることを示している。

心不全患者の1年死亡率(全死亡)はJCARE-CARD、CHART-1ともに7.3%、JCARE-CARDにおける心不全増悪による再入院率は、退院後6カ月以内で27%、1年後は35%であり、高い再入院率は欧米の報告と同様である。したがって、死亡率の改善とともに心不全増悪による再入院を防ぐことが心不全の重要な治療目標となる。

高齢心不全患者の特徴を明らかにしたJCARE-CARD研究の解析では、登録患者における80歳以上の患者の割合は29%であり、高齢患者の特徴として、女性、Body Mass Indexが低値、心不全の基礎心疾患として、虚血、弁膜症、高血圧が高率、糸球体濾過量推定値 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) およびヘモグロビン値が低値、左室駆出率が保たれた心不全が多いことが挙げられ、非高齢患者と比較し、高齢患者の予後は不良であることが示された⁵⁾。今後さらなる高齢心不全患者数の増加が予想され、包括的な治療、管理が求められる。

3 心不全の合併症が予後に及ぼす影響

CKDや貧血は心不全患者の予後を左右するため、治療戦略に大きな影響を与える。JCARE-CARDの登録症例を対象にCKDが長期予後に与える影響について解析を行った結果、eGFRが $30 \text{ mL/min}^{-1}/1.73 \text{ m}^{-2}$ 未満あるいは透析中の患者では、eGFRが $60 \text{ mL/min}^{-1}/1.73 \text{ m}^{-2}$ 以上の患者と比較し、全死亡あるいは心不全増悪による再入院のリスクが2.57倍に上昇することが明らかとなった⁶⁾。また、貧血についてもJCARE-CARD登録患者で解析した結果、ヘモグロビン値 13.7 g/dL 以上の患者と比較し、ヘモグロビン値 10.1 g/dL 未満の患者の全死亡あるいは心不全増悪による再入院のリスクは、1.83倍上昇することが示され、生命予後の重要な規定因子であることが明らかとなった⁷⁾。心不全、CKDおよび貧血が危険因子として相互に関連しながら、悪循環を繰り返す病態はcardio-renal anemia syndromeと定義されており、心不全の治療においては、合併するリスクファクターを包括的に管理することが求められる。

4 左室駆出率が保たれた心不全

(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)

JCARE-CARDに登録された症例のうち弁膜症を除いた患者1,692人において、左室駆出率が50%以上のHFpEFの割合は26%であった⁸⁾。JCARE-CARDでは収縮不全(EF<40%)とHFpEFでの65歳以上の割合はそれぞれ61%、81%であり、HFpEFは収縮不全と比較しより高齢者が占める割合が高かった。HFpEFの原因疾患として高血圧が44%と多数を占め、合併疾患と

して心房細動（38%）、貧血（27%）を有する割合が高かった。退院時の投薬率を比較すると、ACE阻害薬はHFpEFが25%に対し、収縮不全は44%、 β 遮断薬はHFpEFが40%、収縮不全が66%であった。HFpEF症例でこれらの治療薬の投与率が低いことには、HFpEFを対象とした β 遮断薬やRA系抑制薬などの臨床試験が実施されているが、明確な予後改善効果が示されていないことが影響していると考えられる。さらに、収縮不全患者とHFpEF患者との予後を比較すると、全死亡あるいは心不全増悪による再入院率は、収縮不全が40%、HFpEFでは45%と、両者に明確な差を認めなかった。HFpEFとHFrEFの死因を比較比較したところ、突然死を含む心血管死の割合はHFrEFで高率であった一方、心不全死の割合は同等であり、非心血管死はHFpEFで高率であった⁹⁾。HFpEFは収縮不全同様、予後不良であることに加え、基礎心疾患以外の合併疾患の管理も含めた、効果的な治療戦略の確立が求められる。

5 日本における心不全の臨床像の変化

CHART研究では、登録時期が異なるCHART-1とCHART-2を比較することにより、日本における近年の心不全の臨床像の変化を明らかにしている⁴⁾。CHART研究の結果における臨床像の特徴的变化として、①虚血性心疾患を基礎とする患者の増加、②高血圧、糖尿病を合併する患者の増加、③左室駆出率が保たれた心不全（HFpEF）の増加、④入院歴のある患者の増加があげられている。

虚血性心疾患を基礎とする患者の増加の理由について、80歳以上の超高齢者における虚血性心疾患の発症率が増加していることに加えて¹⁰⁾、虚血性心疾患に対する治療の進歩により、治療後の院内死亡率が低下していることが推察される¹¹⁾。HFpEFの増加は、加齢による心臓の形態学的変化を呈する高齢患者の増加や、高血圧や糖尿病の合併症例の増加が理由としてあげられる。入院歴のある患者の増加は、標準的薬物治療の普及やデバイス治療の進歩により、心不全患者の救命率が向上している一方で、入退院を繰り返す患者が増加していることが示唆される。

心不全患者の臨床像の変化を明らかにすることは、現在の治療、管理のあり方の評価になりうるとともに、今後の心不全の予防、治療戦略を構築する上できわめて重要である。

6 患者登録データを用いた薬物治療有効性の検証

JCARE-CARD研究のデータベースを用いて、慢性心不全治療に用いられる代表的薬剤について、real worldでの予後改善効果を検証した。

β 遮断薬については、JCARE-CARDに登録された収縮不全（EF<40%）947症例のうち、 β 遮断薬投与例と非投与例との予後を多変量解析により比較した結果、 β 遮断薬の投与は、長期の全死亡（ハザード比=0.564, 95%信頼区間=0.358-0.889, $p=0.014$ ）、心臓死（ハザード比=0.489, 95%信頼区間=0.279-0.859, $p=0.013$ ）のリスクを有意に低下させることが示され、日常診療を受けている多様な患者群においても、 β 遮断薬の予後改善効果が示された¹²⁾。さらに、アルドステロン拮抗薬であるspironolactoneの予後への効果も同様に検討した結果、長期の全死亡（ハザード比=0.619, 95%信頼区間=0.413-0.928, $p=0.020$ ）および心臓死のリスク（ハザード比=0.524, 95%信頼区間=0.315-0.873, $p=0.013$ ）を有意に低下させることが示された¹³⁾。

おわりに

わが国で実施されている心不全患者を対象とした登録観察研究は、日本の心不全患者の臨床像と

ともに、大規模臨床試験により得られたエビデンスが、日常診療の患者集団でも同様の結果を示すことを明らかにした。今後も登録観察研究が継続的に推進されることにより、わが国の慢性心不全患者の実態の経時の変化が評価されるとともに、患者の実態に即した効果的・効率的治療法を構築するためのエビデンスの構築に寄与するものと期待される。

- 文献
- 1) Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al. Impending epidemic — future projection of heart failure in Japan to the year 2055 — . *Circ J.* 2008; 72: 489-91.
 - 2) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan: rationale and design of Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J.* 2006; 70: 1617-23.
 - 3) Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: Third year follow-up. *Circ J.* 2004; 68: 427-34.
 - 4) Shiba N, Nochioka K, Miura M, 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.* 2011; 75: 823-33.
 - 5) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Chronic kidney disease as an independent risk for 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.* 2009; 73: 1442-7.
 - 6) Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto D, 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.* 2011; 75: 2403-10.
 - 7) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa 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.* 2009; 73: 1901-8.
 - 8) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced versus preserved ejection fraction — a report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD) — . *Circ J.* 2009; 73: 1893-900.
 - 9) Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA, et al. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction: report from the registry of hospitalized heart failure patients. *Circ J.* 2012; 76: 1662-9.
 - 10) 有馬久富, 清原 裕. 日本人における虚血性心疾患の疫学. *日内会誌.* 2009; 98: 233-8.
 - 11) Takii T, Yasuda S, Shimokawa H, et al. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: Report from the MIYAGI-AMI registry study. *Circ J.* 2010; 74: 93-100.
 - 12) Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokoshiki H, et al. Beta-blocker use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival. *Circ J.* 2010; 74: 1364-71.
 - 13) Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Spironolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* 2010; 160: 1156-62.

〈眞茅みゆき 筒井裕之〉