

## 1 地域における心機能障害の早期発見と症候性心不全への進行の予防

大倉 裕二・大野有希子・畑田 勝治

小玉 誠・相澤 義房

新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器学分野

(主任：相澤義房教授)

### Early Detection of Ventricular Dysfunction and Prevention of Symptomatic Heart Failure in the Community

Yuji OKURA, Yukiko OHNO, Katsuji HATADA,

Makoto KODAMA and Yoshifusa AIZAWA

*Divisions of Cardiology, Niigata University*

*Graduate School of Medical and Dental Sciences*

*(Director: Prof. Yoshifusa Aizawa)*

#### Abstract

Heart failure is a major public health problem in the developed countries. In the past 5 years there has been a strategic shift in the therapy of heart failure. In the 1960 to 1995 era, persons with overt clinical heart failure, which was associated with typical symptoms and signs, had been targeted. However, recent data suggested that despite of advances in heart failure therapy, improvement of survival for symptomatic patients in the community remained low. Therefore, early detection of ventricular dysfunction and prevention of symptomatic heart failure have been given a high priority. Characterization of heart failure patients in Japanese community is the first step for management of heart failure. Systematic research is on going in Niigata city and Sado Island.

**Key words:** heart failure, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, brain natriuretic peptide

#### はじめに

ドップラー心エコーによる画像診断や脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) による血清診断の進歩に伴い、心不全の疫学、自然歴、および病態の解明が進んでいる。疫学研究では高齢化の進む先進国における患者の爆発的な増加が予測されて

いる。長期観察研究では、うっ血性心不全の発症後の予後は、わずかに改善してきているものの依然として良くないことが示されている。病態研究からは、高齢者の心不全では拡張障害が主要因であることが示された。これらの研究結果を踏まえて、米国や欧州の心臓病学会では、心不全の早期発見と予防に重点が置かれている。しかしわが

**Reprint requests to:** Yuji OKURA  
Divisions of Cardiology Niigata University  
Graduate School of Medical and Dental Sciences  
1-754 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8510 Japan

**別刷請求先:** 〒951-8510 新潟市旭町通り1-754  
新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器学分野  
大倉 裕二

国では、こうした戦略の根拠となるデータの蓄積が乏しく、対策は十分に進んでいない。

### 心不全患者の増加（疫学）

心不全の多くは息切れや呼吸困難で発症する。うっ血性心不全の診断基準は米国マサチューセッツ州フラミンガム市における population based study で確立された。1971 年に発表されて以来、フラミンガム基準と呼ばれ現在もお世界中で用いられている（図 1）<sup>1)</sup>。

フラミンガム基準の特徴は身体所見や胸部 X 線で容易に診断ができるところにある。普遍性があり、どの地域でも、どの時代でも、発症患者を診断できる特徴を持つ。フラミンガム市におけるうっ血性心不全の長期動向調査によれば、過去 50 年間、うっ血性心不全の発症率は女性では低下したが男性では低下していなかった<sup>2)</sup>。1950 年代を 1 としたときの発症率は、各年代の対象集団の年齢補正をしても 1990 年代では男性で 0.93、女性で 0.69 だった。健康に対する関心が高く、生活レベルも良い地域で心不全の発症率が低下していなかったことは驚きであったが、この理由として心筋梗塞治療の進歩に伴い梗塞の生存者が増加し、心不全予備軍になっている可能性が指摘されている。言わば治療の進歩が新たな病態を生んだことになる。

発症率が変わらないまま社会の高齢化が進むため、今後、ますます患者は増加する。人口 2 億 8 千万の米国における慢性心不全の有病率は 2000 年で 500 万人であり、今後 10 年あたり 100 万人ずつの増加が見込まれている<sup>3)</sup>。

### うっ血性心不全の予後

フラミンガム研究では心不全発症後の生存率は男女ともに改善していたが、その幅は 10 年あたり 12 % とわずかな改善に止まった<sup>2)</sup>。しかも、改善の殆どは発症後半年以内に認められ、半年以降の成績は横ばいであった。改善の多くは急性期治療の進歩を反映したものだった。慢性心不全の診

#### 主要所見

夜間発作性呼吸困難  
頸静脈怒張  
ラ音  
心拡大  
急性肺水腫  
Ⅲ音奔馬調律  
静脈圧増大 (>16cmH<sub>2</sub>O)  
循環時間延長 (≥25秒)  
肝頸静脈逆流

#### 副所見

足首の浮腫  
夜間咳嗽  
労作性呼吸困難  
胸水  
肺活量の低下 (最大の 1/3 以下)  
頻脈 (≥毎分 120 回)

#### 主要または副所見

治療に反応して、5 日間で 4.5kg 以上の体重減少

2つの主要所見、または、1つの主要所見と2つの副所見でうっ血性心不全と診断する。

NEJM 1971; 285: 781-87

図 1 フラミンガム基準

断と薬物治療の進歩がありながら、1990 年代ですら男性の 5 年生存率は 50 % を下回っていた。慢性心不全に対する薬物療法の成果が、ここ 10 年は期待したほどのものではなかったことはメイヨクリニック（米国ミネソタ州ロチェスター）が行った population based study でも報告されている<sup>4)</sup>。

この理由は、第一に心不全患者は概して高齢で、生命予後を縮める多くの病気を合併し、心不全を管理できても合併症で亡くなる危険性が高いこと、第二に治療の進歩に伴い、急性期を生き延びた重症例が増加していることが指摘されている。こうした、悪条件にも拘らず、わずかながらも改善し得たことを評価する声もあるが、心不全発症後の治療には限界があることが広く認識されるようになった。

### ステージA：発症リスクが高いが器質的心疾患なし，心不全症状なし

#### 病態

高血圧，冠動脈疾患，糖尿病，心筋症の家族歴，アルコールの過剰摂取

#### 治療

高血圧治療・禁煙・脂質治療・運動・飲酒および不法薬物の禁止・ACE阻害薬の服用

### ステージB：器質的心疾患はあるが心不全症状なし

#### 病態

心筋梗塞の既往・左室機能障害・無症候性弁膜疾患

#### 治療

ステージAの治療に加え，ACE阻害薬または $\beta$ 遮断薬の服用

### ステージC：器質的心疾患があり心不全症状もある（既往も含む）

#### 病態

心不全症状を有する虚血性心疾患，心筋症，弁膜症，先天性心疾患など

#### 治療

ステージAの治療に加え，利尿薬，ACE阻害薬， $\beta$ 遮断薬，ジギタリスの服用  
食事の塩分制限

### ステージD：治療抵抗性末期心不全

#### 病態

最大限の薬物療法にもかかわらず安静時に心不全症状がある。入院を繰り返す。

#### 治療

ステージA, B, Cに示す全ての処置，機械的補助装置，心臓移植，強心剤の持続使用，ホスピス医療

図2 成人の慢性心不全の評価と管理に関するACC/AHAガイドラインより改変

### 早期発見，早期治療への戦略転換

心不全を発症前に発見し，無症候のうちに治療を行えば，予後の改善が期待できる<sup>5)</sup>。慢性心不全をステージAからDに分類し，ステージA（器質的心疾患なし，心不全症状なし，心不全のハイリスク患者），ステージB（器質的心疾患あり，心不全症状なし，無症候性心機能障害）のうちにアンジオテンシン変換酵素阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗薬で治療し，症候性心不全を予防

しようとする戦略である（図2）。

メイヨクリニックのRodehefferらは，オルムステッド郡の45歳以上の住民の各年齢層から7%（2042名）を無作為抽出し，心エコー検査を行った<sup>6)</sup>。心不全症状を伴わない左室収縮障害（駆出率 $\leq 50\%$ ）は住民の4.9%（男性7.9%，女性2.2%）に，中等または高度左室拡張機能障害は住民の6.8%（男性6.2%，女性7.3%）に認められた。特に，65歳以上で高血圧や冠動脈疾患を合併する住民では，左室収縮機能障害が10.9%（男

性 16.8 %, 女性 5.0 %), 中等または高度左室拡張機能障害は住民の 16.5 % (男性 14.6 %, 女性 18.2 %) と高率であった. 高齢男性の無症候性収縮機能低下と, 高齢者 (特に女性) の無症候性拡張機能障害の有病率は, ともに高率だった. 更に Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析で, 年齢と性別で補正しても収縮機能障害および拡張機能障害が全原因死亡の予測因子であることが判明し, ステージ B 患者への介入の必要性が裏付けられた.

### 確立されていない早期発見の手法

心不全の症状のない, 一般地域住民から, 無症候性の心機能低下患者 (ステージ B) を発見する方法が検討されているが, 適当な方法は見つからない.

脳性 Na 利尿ペプチド (BNP) は, 心不全の重症度に従い上昇するため, 心不全の診療で, 診断や治療の効果判定や予後の指標として広く用いられている. 当初 BNP は, 一般地域住民を対象とした無症候性心機能障害のスクリーニング法として有望視されていたが, Vasan らによるフラミンガム研究では否定的な結果が出た<sup>7)</sup>. 左室重量増加 (性別 90 パーセントイル以上) と左室収縮機能障害 (駆出率  $\leq 40\%$  と  $\leq 50\%$  の二通り) に対する受信者動作特性 (ROC) 曲線下面積は 0.75 以下であった. 対象を高リスクグループ (60 歳以上, 高血圧患者, 心血管疾患の既往者のいずれか 2 つを持つ) に絞り込んでも, 診断性能の向上は認められなかった. 同時に検討された N 端プロ心房性 Na 利尿ペプチドも有用でなかった. Na 利尿ペプチドによるステージ B 心不全のスクリーニングの有用性には限界が示された.

次に質問票の有用性が試された. 筆者らは先に述べたオルムステッド郡の住民コホートを用いて質問票の有用性を評価した<sup>8)</sup>. うっ血性心不全の既往がありながら, 現在, 無症状で経過している住民の検出を目標とした. しかし, 高血圧, 糖尿病, 心筋梗塞, それに脳卒中の既往の自己申告は正確で, kappa 値 (診療録における確定診断の

記録と自己申告の一致の強さ) 0.71 ~ 0.80 だったが, うっ血性心不全の既往の自己申告の信頼性は低かった (kappa 値 0.46). 自己申告の信頼性を低下させる因子は, 男性, 高齢, 短い教育年数 (高卒以下), 他の重症疾患の合併であった. メイヨクリニックのお膝元という抜群のアクセス環境に居りながら, 自身の心不全を認識している住民は意外に少なく, 質問票の有用性にも限界が示された.

### 危険因子による絞り込み

スクリーニングの決め手を欠く現状では, 危険因子による絞り込みが重要である. EPESE (Established Population for Epidemiologic Studies of the Elderly program) の高齢者住民 1749 例 (13811 人・年) の前向き調査では 173 例が心不全を発症している. この際の心不全の危険因子は, ①男性②高齢③糖尿病④脈圧 70mmHg 以上⑤ BMI 28 kg/m<sup>2</sup> 以上⑥心筋梗塞であった<sup>9)</sup>. 高血圧患者を対象としたフラミンガム研究でも, 共通性が認められている. 男性では心筋梗塞が女性では高血圧が強力なリスク因子であった<sup>10)</sup>. わが国ではハイリスク群の検討は進んでおらず, 心不全の早期発見が難しくなっている.

### 地域の取り組み

地域にどのくらい心不全患者がいるのか? 心不全患者の予備軍である無症候性心機能障害はどのくらいいるのか? 心不全の危険因子は何か? 予後不良因子は何か? どの薬が良いのか? 心不全を減らし予後を改善するため, 新潟市と佐渡市の医療機関と共同で調査が進められている.

調査は心エコーで左室駆出率 50 % 以下 (収縮機能障害) または中等~高度拡張機能障害を指摘された 45 歳から 85 歳の患者を対象にしている. 各医療機関で担当医が患者データをまとめ, それらを集計し全体像を導く hospital based study である. フラミンガムやオルムステッド研究のように, 病院にこない一般の健常住民も調査対象に含

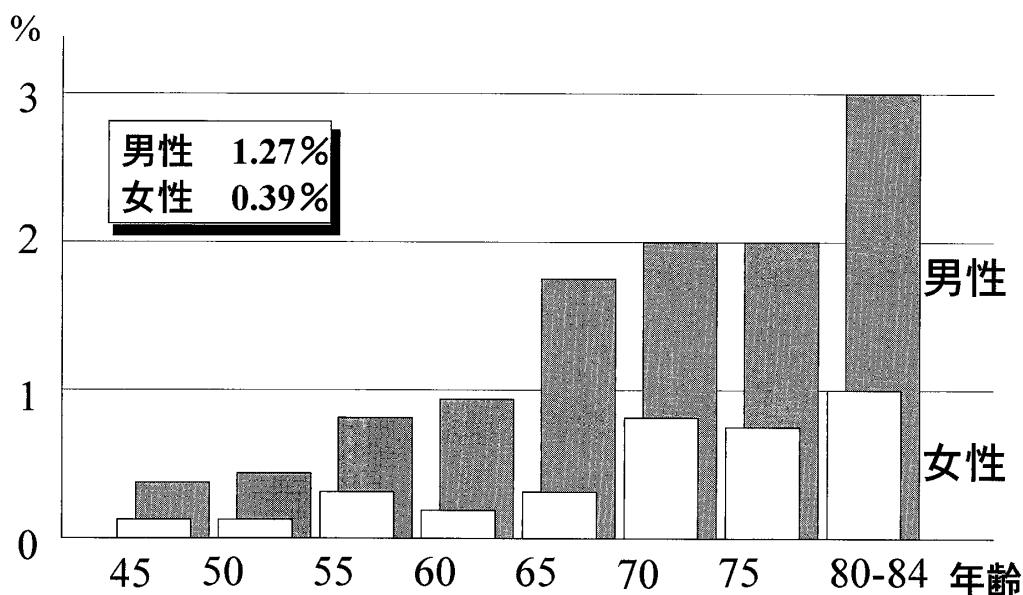


図3 “確認された” EF ≤ 50 %の有病率  
佐渡市 2003年1月1日現在

める population based study ではないため、無症候性の心機能障害の検討が不十分であるが、簡便かつ安価な調査法である。

パイロット研究では対象総数は新潟市で3541名、佐渡市で591名、平均年齢(以下、±SD)は新潟市で男性67.1±8.5歳、女性70.1±8.2歳、佐渡市で男性69.8±7.8歳、女性72.3±7.9歳だった。収縮機能障害を指摘された患者の有病率は2003年1月現在、確認されているだけでも、45～85歳の男性の1.3%、女性の0.4%だった。有病率は加齢とともに上昇し、70歳以降では男性の2～3%、女性の1%に認めた(図3)。収縮機能障害の主な原因は、男性では虚血性心疾患が40%を、女性では弁膜症が30%を占めた。男女とも高血圧、心房細動、脳血管障害の合併例が多く、それぞれ、40～50%、30～40%、20～30%を占めた。高齢男性の20～30%にうっ血性心不全による入院歴があり、女性は30～60%と更に多かった。年齢、性別などで調整した多変量解析では総死亡の予測因子は、左室駆出率の低下、うっ血性心不全による入院の既往、脳血管障害、腎機能障害(血清クレアチニン2.0mg/dl以上で透析未

施行)、人工透析でハザード比はそれぞれ1.028(1%あたり)、1.315、1.427、1.612、1.477であった。

#### おわりに

わが国における慢性心不全の増加は患者と地域社会に深刻な影響を与える可能性が高い。患者は生涯の服薬と生活制限を余儀なくされ、入院や死亡のリスクは悪性腫瘍に匹敵する。また高齢社会では罹患はもはや患者個人の問題に留まらない。疾患の影響は介護や治療コストとして家族や地域にも及ぶため、いわば社会問題でもあるが、社会的な取り組みは極めて遅れている。地域に展開するクリニックと拠点病院の専門領域を越えた連携により心不全の実態が明らかになり、早期発見や早期治療への道が開かれることを期待する。そして新潟・佐渡心不全研究が良いモデルとなるよう邁進したい。

#### 文 献

- 1) McKee PA, Castelli WP, McNamara PM and

- Kannel WB: The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285: 1441-1446, 1971.
- 2) Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM and Vasan RS: Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 347: 1397-1402, 2002.
  - 3) National Health and Nutrition Examination Survey III 1980, US Bureau of the Census data and projections In Hayflick L: *How and Why We Age*, Ballantine Books, New York, 1994.
  - 4) Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR and Redfield MM: Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 159: 29-34, 1999.
  - 5) Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO and Smith SC J: American College of Cardiology/American Heart Association: guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 38: 2101-2113, 2001.
  - 6) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR and Rodeheffer RJ: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289: 194-202, 2003.
  - 7) Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW and Levy D: Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 288: 1252-1259, 2002.
  - 8) Okura Y, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ and Rodeheffer RJ: Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke, but not for heart failure. *J Clin Epidemiol* 57: 1096-1103, 2004.
  - 9) Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF and Krumholz HM: Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med* 106: 605-612, 1999.
  - 10) Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB and Ho KK: The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 275: 1557-1562, 1996.
- 司会 (林)** 心不全の診断・治療についての考え方、並びに実際佐渡におきましての易学的な調査を含めてのご発表でございました。ただ今の発表内容に対しまして、どなたかご質問あるいはコメントなどございましたら遠慮なく発言お願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。
- 司会 (相澤)** アメリカでは400万から500万の心不全患者がいる、これはもう確定しているわけでございますね。ところが日本はまだ頻度が分からないわけでございます。この前といいますか、数年前に日本循環器学会でガイドライン作りしました。慢性心不全に対する治療ガイドラインですけども、本来その第1ページ目にその疫学があるべきなんでありまして、実は無いんですね。日本では何人の心不全患者さんがいるか分からない、ということでございます。そういった意味でこの佐渡市のデータは非常に有力なデータになると思います。それと同時に、心房細動の話も出てきましたけど、そういった意味で期待しておりますし、また佐渡市の医師会の先生方等も本当に感謝申し上げたいと思います。ご質問はありますか。ちょっとイントロのところで元気がなくて、喋らなかったものですから少し申し上げますと、これから心不全の重症になった人たちの新しい治療法が入りますけども、大倉先生が申し上げましたように、重症では死亡率が高い、そして治療効果も確実に出ておりますけど、実はもっと重要なのは重症化する前に何をするか、早期に発見してそしてその原因疾患と危険因子となるようなもの、血圧を含めてですけども、治療する、それが本当に重要であるということ、そういったことを意識しながら、大倉先生に研究していただいています。質問はよろしいですか。それでは先生、是非ともこのデータを発信していただくこと、それからまた更に進

めていただくことをお願いしたいと思います。

司会(林) 先生どうもありがとうございました。

司会(相澤) コネクションの間、時間がもったいないので、大倉先生、先生がおっしゃったのは収縮不全、したがって心機能が低下して肺うっ血が来る、あるいは血圧が下がる、そして臓器循環不全がくるというようなことですが、今流行の拡張不全でありますけど、拡張不全はこの頻度の二倍くらいに

なるという風に考えてよろしゅうございますか。ということでございますね。血圧も下がってない、ですけれども心不全はあるという例を心に留めておいていただければと思います。

司会(林) それでは第二席に入らせていただきます。第二席目は立川総合病院循環器内科の高橋先生、「慢性心不全に対する酸素療法とCPAP治療」よろしくお願ひします。

## 2 慢性心不全に対する酸素療法とCPAP治療

高橋 稔・池田 佳生・北沢 仁  
石黒 淳司・佐藤 政仁・岡部 正明  
立川総合病院 循環器科

### Effect of Qxygen Therapy and Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Heart Failure Patients

Minoru TAKAHASHI, Yoshio IKEDA, Hitoshi KITAZAWA,  
Zyunnji ISHIGURO, Masahito SATOU and Masaaki OKABE

*Department Of Cardiology, Tachikawa General Hospital.*

#### 要 旨

睡眠時無呼吸は、慢性心不全に高頻度に合併し、独立した予後規定因子であり、夜間在宅酸素療法や経鼻持続性陽圧呼吸療法(nasal-CPAP)が、心機能や予後改善に効果があると報告されている。自験例においてもEF45%以下の症例では重症中枢性無呼吸は67%と高頻度に合併しnasal-CPAPにて症状や無呼吸低呼吸指数が改善した。心不全に合併する睡眠時無呼吸について検査診断法、機序、治療について問題点も含め報告する。

キーワード：中枢性睡眠時無呼吸、経鼻持続性陽圧呼吸療法、夜間在宅酸素療法、鬱血性心不全

#### はじめに

睡眠時無呼吸(SAS: sleep apnea syndrome)は、閉塞性(OSA: obstructive sleep apnea)と中

枢性(CSA: central sleep apnea)に大別される。近年、慢性心不全に伴うOSAやCSR-CSA(Cheyne stokes respiration-CSA)の病態が解明されてきた。心不全に高頻度に合併し、独立した

Reprint requests to: Minoru TAKAHASHI  
Department Of Cardiology  
Tachikawa General Hospital  
3-2-11 Kannda-machi,  
Nagaoka 940-8621 Japan

別刷請求先：〒940-8621 長岡市神田町3-2-11  
立川総合病院 循環器科 高橋 稔