

**ここがポイント**

- よりよい臨床を行うためにレジストリー研究は必須である。
- レジストリー研究の最も重要な目的は、臨床ガイドラインをよりよくすることである。
- 各国・地域のレジストリー研究結果を踏まえて、大規模臨床試験を行うことが重要である。
- 薬剤に関する大規模臨床試験を成功させるためには、薬剤特性を考慮した対象を適切に選択し、かつ、時間軸を考慮に入れて迅速にランダム化することである。

心不全は世界各国の入院の主要原因であり、欧米では全入院の1~2%を占めるといわれている。日本でも心不全患者は100万人を超え、循環器関連施設に年間10万人が入院をしているのが現状である。今後ますます増加することが予測され、その予後はきわめて不良でがん匹敵する。急性心不全患者の再入院を含めた予後をいかに改善するかが循環器領域において最も重要な課題である<sup>1)</sup>。このような背景により、世界各地で盛んにレジストリーが行われ、それぞれの地域でガイドラインがどの程度遵守され、予後がどうであるが明らかにされてきている。その一方で、地域較差をより明確にするためにより広い領域でのレジストリーも行われ始めている。日本でも急性心不全の代表的疫学調査であるATTEND (Acute Decompensated Heart Failure Syndromes) レジストリーが行われ、その結果が広く公表されている<sup>2)</sup>。この試験により、日本における急性心不全の患者背景・診療の全貌が明らかにされた。この結果によって得られた急性心不全の患者背景や情報から、急性心不全の疫学と今後の臨床試験について概説する。

## 1 日本の急性心不全患者背景

2007年から2011年にかけて全国の大学病院あるいは市中病院の53施設の参加により、急性心不全患者の前向き多施設コホート研究であるATTENDレジストリーが行われ、その結果が報告されている<sup>1)</sup>。平均年齢は73歳、男性が58%、併存症として高血圧を69%、糖尿病、脂質異常症を3~4割の患者に認める。心不全の原因としては、虚血性31%、高血圧性心疾患18%、心筋症13%、弁膜症19%であった。新規心不全入院が約60%と多く、65%前後の患者で入院時、起座呼吸、末梢浮腫を呈していた。起座呼吸の割合に対して、非侵襲的陽圧呼吸管理の割合が、24%と低値であった。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は中央値で707 pg/mLであった。入院時収縮期血圧は146 mmHgで、心拍数は99/分であり、収縮能低下例(左室駆出率40%以下)が約半数を占めていた。治療に関しては、急性期治療として、カルペリチドが58%、フロセミドが76%と高率に使用されていた(図1)。退院時は、レニン-アンジオテンシン系抑制薬が7割強、 $\beta$ 遮断薬は7割に使用されていた。日本に特徴的な点は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬がアンジオテンシン変換酵素阻害薬よりも多

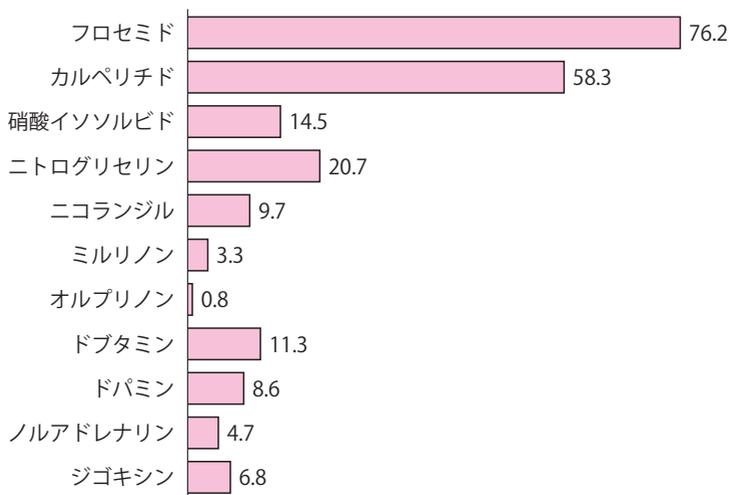


図1 ▶ 日本における急性心不全静注薬治療  
(数値は%) (Sato N, et al. Circ J. 2013; 77: 944-51<sup>2)</sup>より作成)

く処方されている点である。入院期間は中央値で 21 日、平均で 30 日ときわめて長いことが特徴であった。入院期間が長いことが、予後改善につながっているか否かは興味深い点であったが、残念ながら 1 年死亡率は約 20%、心不全再入院を含めると約 40%が 1 年間にイベントを起こしていることが明らかにされた<sup>3)</sup>。一方で、非心臓死も重要であり、院内死亡の約 30%を占めており、ますます高齢化が進むにつれてこの点についての今後の検討および対策も重要である<sup>4)</sup>。

## 2 国際間比較

国別、あるいは地域別に急性心不全患者の背景がどのように異なるかは、今後、国際的な治験や共同研究を行う上できわめて重要なポイントとなる。本稿では、過去の疫学研究に基づく比較を行うが、注意していただきたい点は、これらのレジストリーは同じプロトコルで施行されたものではなく、各項目の定義も異なることからその解釈には十分に注意を払う必要がある。たとえば、虚血性心疾患について、ATTEND レジストリーでは、米国心臓学会の用語の定義に準じて、心筋虚血を証明し得た場合に診断されたが、欧米の多くのレジストリーは、既往歴や心電図のみで判断されていることが多く、当然、その頻度については単純には比較できない。このような限界を踏まえたくえであえて比較を行っていることを念頭においておいていただきたい。

まず、きわめて相違のある入院期間について、図 2 に示した<sup>5)</sup>。前述したように日本の急性心不全患者の入院期間は、平均で 1 カ月であることは注目すべきことで、それにより予後が良好であれば、医療経済的にも許容できるかもしれない。しかし、現実はそのようではなく、死亡率も再入院率も高かった。入院期間が長くなれば当然、高齢者の活動性は低下し、寝たきりを増やすことになる。それを防ぐためには、早期に介入し改善させ、心臓リハビリテーションを念頭において早期離床と退院後の状況に応じた運動能をしっかりと保つ治療戦略が求められる。心臓リハビリテーションの設備がないと行えないような状況では限界があり、そのような環境のない施設でも、ベッドサイドから、しかも、どこでも施行し得るプログラムとそれを支持する診療保険体制を整える必要があると考える。寝たきり高齢者がきわめて多い日本の現状を医療スタッフひとりひとりが認識するとともに、行政もぜひその改善策を早急に講じていただきたい

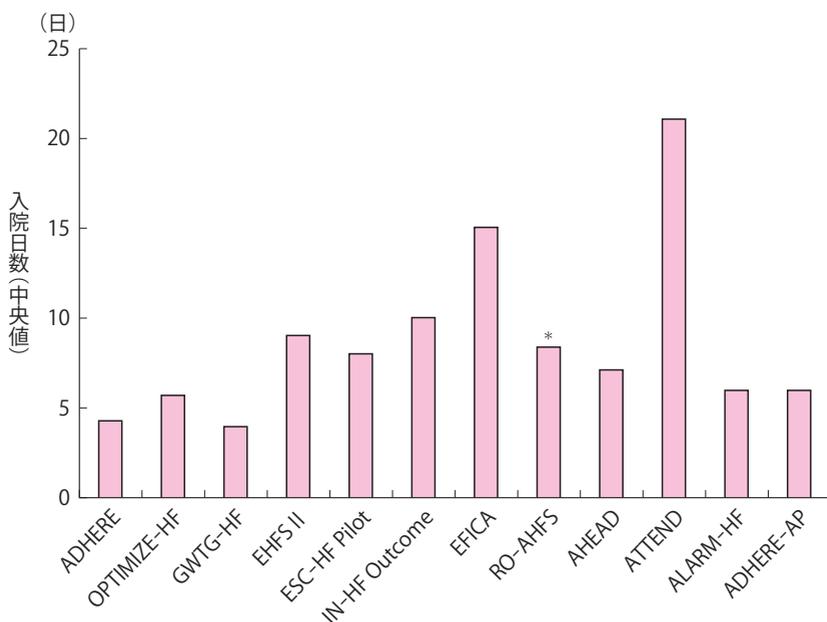


図2 ▶ 急性心不全の入院期間の国際間比較

(Ambrosy AP, et al. J Am Coll Cardiol. 2014; 63: 1123-33<sup>5)</sup>より一部改変)

いと思う。

表1に患者背景の比較を示す<sup>5-7)</sup>。総じて、欧米と日本とは類似している。韓国やアルゼンチンにおける平均年齢が若干低いが、他のアジア諸国でもその傾向があり、要因として、生活習慣などの社会的要因によるものと、一部はレジストリーに参加した施設によるバイアスも考慮に入れる必要があるかもしれない。表2に、急性期の静注薬による治療の相違を示す。急性期にフロセミドを代表とする利尿薬の使用は7~9割を占め共通している。一方で、米国では硝酸薬の使用頻度は低く、日本ではカルベリチドの使用がきわめて多く、一方、韓国では強心薬の使用頻度が高いことが注目される。このような相違がありながら、急性心不全患者の予後は総じて不良であることから、今後の急性期治療のあり方を考える必要がある。この点は、過去10年以上、予後改善という意味において新規の急性心不全治療薬は開発されていないことからいえることである。これらを総じて検討した結果、予後改善の重要なポイントとして、急性期介入の時間軸があげられる。たとえば、東京CCUネットワークでデータベー

■ 表 1 ■ 急性心不全疫学研究: 国際間比較—患者背景

レジストリー名	ADHERE (n=32,229)	EHFS II (3,580)	Italian AHF (n=2,807)	Argentina (n=2974)	KorAHF (n=2066)	ATTEND (n=4,842)
国・地域	米国	欧州	イタリア	アルゼンチン	韓国	日本
年齢 (歳)	75	70	73	68	69	73
年齢>75 歳 (%)	50		46	—	—	53
男性 (%)	48	61	60	59	55	58
左室駆出率 <40%	47	48	66	74	56	53
心不全入院歴 (%)	76	63	56	50	50	36
冠動脈疾患 (%)	57	54		—	38	31
心筋梗塞 (%)	30		36	22	—	—
高血圧 (%)	74	62	66	66	59	70
糖尿病 (%)	44	33	38	23	36	34
脳卒中/一過性脳虚 血 (%)	17	13	9	—	—	14
心房細動 (%)	31	39	21	27	27	40

(文献 5~7 より作成)

■ 表 2 ■ 急性心不全疫学研究: 国際間比較—静注薬

レジストリー名	ADHERE (n=187,565)	EHFS II (3,580)	Italian AHF (n=2,807)	Argentina (n=2974)	KorAHF (n=2066)	ATTEND (n=4,842)
国・地域	米国	欧州	イタリア	アルゼンチン	韓国	日本
利尿薬	92	72	95	—	72	76
ナトリウム利尿 ペプチド	13	—	—	—	—	58
硝酸薬	9	38	51	29~35	40	21
ドブタミン	6	10	13	11~35	24	11
ドパミン	6	11	19	—	18	9
ホスホジエステ ラーゼ阻害薬	3	4	—	—	1.5	4

(文献 5~7 より作成)