

慢性心不全の新しい管理 再入院を防ぐために

沖縄赤十字病院 循環器内科 砂川 長彦

要旨：慢性心不全患者は急激に増加しており、将来は医療費増加が予想されている。特に再入院を防ぐことが、医療費の抑制だけでなく、心不全の予後の改善に重要である。最近、心不全の病態、特に駆出率の保たれた心不全（HFpEF）の概念が変化し治療管理が問題となっている。HFpEFに対して新しい治療薬が試みられているが、まだ確立した方法はなく併存疾患との関連を考える必要がある。外来管理ではBNPガイド治療が有用との報告もあるが、否定的な報告もありその利用については注意が必要である。退院時BNPが心不全再入院の予測に有用と考えられており、過去1年以内の心不全入院歴を合わせるとハイリスク群を特定できるため慎重な管理を行う必要がある。慢性心不全は退院後の自己管理、多職種管理により再入院が防げると言われており、かかりつけ医との連携を含めた地域での管理が重要となってくる。

Key Words：HFpEF、心不全パンデミック、BNP、遠隔モニタリング

はじめに

心不全とは様々な心疾患により起こる病態であり、一般によく使用されている医学用語であるが、その明確な定義は難しい。日本循環器学会の慢性心不全治療ガイドライン2010による慢性心不全の定義は「慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺または体静脈系にうっ血をきたし生活機能に障害を生じた病態」とされている¹⁾。一方米国の定義では心不全は「血液の心室へ充満や駆出が心臓の構造的または機能的に障害された複雑な臨床症候群」として広い意味で定義されている²⁾。欧州では心不全は、「構造的・機能的な心臓の異常により引き起こされる所見を伴う典型的な症状を特徴とする臨床症候群であり、安静時または負荷時の心拍出量の低下や心内圧の上昇をもたらす」と定義され、比較的具体的な所見を含めている³⁾。同じ心不全でも病態のとらえ方で定義が異なるため、今後も心不全の新たな病態研究が進歩するに従って変更されるも

のと思われる。

心臓は、以前は単なる血液ポンプと考えられており、1964年5月米国のジョン・F・ケネディ大統領の後継者のリンドン・ジョンソン大統領が、月面着陸計画の次の国家プロジェクトとして人工心臓計画を決定し2000年までに人工心臓を作る予定であったが、未だに達成できてない。その後の様々な研究で心臓は単純なポンプではなく、神経内分泌系や血液凝固系の複雑な調節を受けていることが解明されるに従って薬物療法も大きく変化している。

心不全パンデミック

急性心不全は急性の心機能障害でうっ血と低灌流を来した状態であり急性期を乗り切っても一度障害された心筋は容易には回復せず、その後は慢性の心不全状態が続くことがほとんどである。様々な悪化誘因により急性増悪を繰り返しながら心機能低下が進行し死に至る（図1）⁴⁾。心筋は急性増悪を繰り返すたびに心筋障害を来し、心筋障害がさらに急性増悪を来し易くなる。また最近では経皮的冠動脈インターベンションや補助循環の進歩で急性心筋梗塞や急性心不全での急性期死亡が減少しているが、逆に

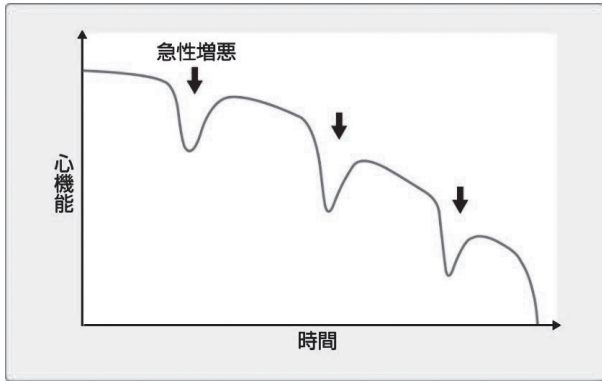


図1：心不全の急性増悪を繰り返すと心機能が低下する。
(Gheorghide M et al. Am J Cardiol 2005 96 11G-17Gより改変)。

慢性の心筋障害が残存し慢性心不全が増加する結果となっている。一般に心疾患は年齢とともに増加するため、日本での高齢人口の増加も加わり、慢性心不全の罹患率は急激に増加すると予想されている。このことは感染症の爆発的な流行に準じて、心不全パンデミックと呼ばれている。

下川らは米国での心不全発症データに基づいて日本における65歳以上の新規心不全患者の推計している⁵⁾。米国では65歳以上の人口1000人当たり年間10人の新規心不全が発症するとされているため、それを日本で当てはめると2013年には65歳以上の人口3190万人中30万人以上の新規心不全が発症し、2025年にはさらに年間37万人以上の新規心不全が発症すると推定されている。日本における65歳以上の新規発症心不全の推計グラフを示すが、新規心不全患者は2020年まで増加することが予想されている。(図2)

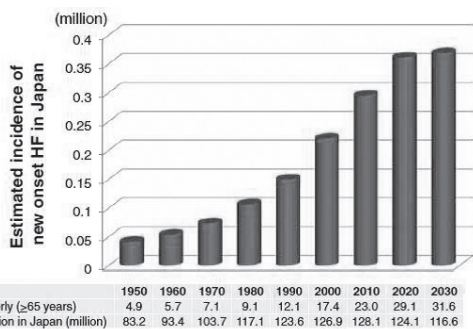


図2：日本における新規心不全発症の予測
(Shimokawa H et al Eur J Heart Fail 2015, 17, 884-892)

また眞茅・筒井らは日本の人口構成と心不全発症率から現在100万人と推定される心不全患者が2030年には130万人に増加すると予想している。いずれの推計でも心不全患者は今後増加し大きな社会問題となると考えられている。それは、心不全患者は何度も入退院を繰り返し医療費増加の原因となるからである。

心不全の医療費

米国の2013年(平成25年)の循環器系医療費は2311億ドル(25兆9400億円)であり、米国の総医療費2兆1001億ドル(235兆7289億円)の11.1%を占めている。その中でも心不全は米国では65歳以上の入院で最も多い原因であり、米国の心不全医療費は年間総額372億ドル(約4兆1755億円)とされており、心不全だけで循環器系医療費の16.1%を占めている。その中でも心不全再入院はメディケア年間医療費174億ドル(1兆9530億円)の46.8%を占めている⁶⁾。米国には580万人の心不全患者がいて年間心不全入院が100万件、医療費は年間372億ドル(4兆2369億円)に達している。心不全治療の進歩で入院死亡率は低下しているが、再入院率は上昇し、退院後60~90日以内の再入院が30%に達している。米国では既に心不全および心不全再入院をいかに減らすかが医療費増大を抑制するために大きな問題となっている。

日本でも循環器系疾患の医療費は平成25年の国民医療費40兆610億円の医科診療医療費28兆7447億円の中で循環器系医療費は20.5%、5兆8817億円を占めている。今後日本でも心不全が増加することが予想されているためその医療費は増加が予想され、特に慢性心不全の再入院を防ぐための管理が重要となる。

心不全の再入院率

米国における心不全再入院率については心不全再入院を防ぐためワイヤレス植込型肺動脈圧モニタリング(CardioMEMS)の有用性を検証したCHAMPION試験の結果が参考となる⁷⁾。この試験は過去1年以内に心不全入院歴を有するNYHA III

度の患者を対象としている。対照群のイベント率(死亡+再入院)は6か月で44%であり、日本と比較して高率と思われるが、ワイヤレス植込型肺動脈圧モニタリングにより心不全入院または死亡の回避率は1年で約60%低下している。すなわち血行動態をモニタリングしながら薬物を調節する事で悪化を回避できる可能性を示唆している。

日本では以前は入院期間が長いため心不全再入院率は欧米に比較して低いと考えられていたが日本でのレジストリー研究では必ずしもそうではない。ATTEND レジストリーでは1年以内の再入院率は36.2%であり⁸⁾、JCARE-CARD研究では80歳未満では33.1%であるが、80歳以上では45.0%と高齢者では再入院率が高くなる⁹⁾。また心不全は先に述べたように急性増悪を繰り返すと心筋障害が進行して徐々に心機能が低下するため、最終的な死亡を防ぎ、予後を改善するためには、再入院を予防して再入院率を低下させることが重要である⁴⁾。

心不全の管理

心不全の管理で再入院を防ぐために具体的な方法を調査した米国での研究がある¹⁰⁾。それによると再入院を防ぐために有効であった6つの具体的な方法が示されており、(1)地域の医師または医師グループと提携する。(2)地元の病院と提携する。(3)投薬の調整を担当する専任の看護師を配置する。(4)退院前にフォローアップ予定を調整する。(5)すべての退院時情報や要約を患者の外来主治医に直接伝達する。(6)退院後に行う検査結果を確認するスタッフを割り当てる。

すなわち、退院後に計画的にフォローアップを行い、地域の医師や病院、さらに検査確認を行う担当者を決めて細かく管理する事で再入院を防ぐ方法である。日本の医療体制ではその役割をかかりつけ医が担当し、基幹病院と連携することで同様の管理が充分出来ると思われる。

心不全の分類と治療

心不全患者の約半分は駆出率(EF)の保持された心不全(HFpEF)であり、再入院率もEFの低下し

た心不全(HFrEF)と同様である⁶⁾。特にHFpEFに対する薬物療法や管理はまだ確立していないため今後の課題である。

最近の心不全診療で変化したことは、まず診断では心エコーの進歩だけでなく、BNPやその他のバイオマーカーで診断・重症度評価が一般診療でも使用できるようになったことがあげられる。また心不全の病態が収縮能で異なるため左室駆出率(EF)によりHFrEF, HFmrEF(HF with mid-range EF), HFpEF等に分類して予後や治療法を考える必要があることがわかってきた。

治療の変化としては、HFrEFに対してエビデンスのあるACE阻害薬、β遮断薬、抗アルドステロン薬(MRA)に加えて、さらに水利尿薬としてバソプレッシンV2受容体拮抗薬トルバプタンが使用できるようになった。また日本では治験段階であるが、2014年にARBとネプリライシン阻害薬の合成薬であるARNi(Angiotensin-II receptor antagonist and Neprilysin inhibitor):LCZ696がACE阻害薬を上回る予後改善効果を示したことが報告された¹¹⁾。これはβ遮断薬やMRAなどの基本薬が投与された状態にさらに追加されており、その有効性はACE阻害薬のプラセボに対する改善率と同等である。また心血管死や心不全入院だけでなく総死亡も有意に減少しており、日本での認可が期待されている。またイバブラジンは、洞調律時の洞結節Ifチャンネルを阻害することで心拍数を低下させる薬剤であり、現在日本では治験段階である。2010年に発表されたSHIFT試験では心不全患者を対象としてβ遮断薬投与下でも心拍数70/分以上の場合にイバブラジンを追加した効果を見ている。複合エンドポイントは有意に改善し、投与1年後に心拍数が平均8/分減少した。β遮断薬投与でも頻脈の場合は心拍数を抑制することで予後が改善することを示した試験である¹²⁾。ただし心血管死は9%低下で有意ではなく、死亡率改善作用はβ遮断薬より弱いと考えられている。これはイバブラジンでは心不全による死亡が26%と有意に減少しているが突然死の抑制効果はないことがβ遮断薬との違いとなっている。心不全では頻脈の抑制が極めて重要でありβ遮断薬

で十分な徐脈効果が得られない場合に有用と考えられている。ただしこの薬剤は洞調律でのみで有効であり心房細動には効果がなく適応にならない。

さらに非薬物療法として重症心不全に対する、植込型左室補助心臓 implantable LVADが使用できるようになり、心臓移植待機患者が増加している。また植込型補助心臓を心臓移植待機のためではなく心臓移植の適応とならない患者に対して適応し日常生活を送れるようにするDestination therapy (DT)の治験が始まっている。海外では既に2万人以上の患者にLVADが装着され、その半数以上はDTである。ただしこれらの重症心不全治療はあくまでEFの低下した心不全 HFrEF に対する治療であり、HFpEF に対する治療ではエビデンスのある有効な治療は見つかっていない。

心不全の駆出率 EF による分類

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure の分類によると EF の低下した心不全 (HFrEF) は一般に EF が 40% 未満の心不全であり、以前は収縮期心不全と呼ばれていた。この心不全はこれまでの大規模臨床試験の対象群であり、それにより薬物療法、非薬物療法を含む有効な治療法が開発されエビデンスが示されている。しかし最近では EF が保たれた心不全 (HFpEF) が多いことが知られており、一般に EF が 50% 以上保たれた心不全をいう。この群は以前には拡張期心不全と呼ばれていたもので、いくつかの異なる診断基準があり、心臓以外から起こる心不全に類似する症状を除外することが必要である。これまでの臨床試験でも未だ有効な治療は示されていない。日本循環器学会の慢性心不全治療ガイドライン2010年改訂版では収縮不全は「左室収縮性が低下した心不全」、拡張不全は「左室収縮性が保持された心不全」との分類となっている。

最近では EF での分類をさらに細かく分類し、境界域・中等度の駆出率 EF40-49% の群を別に分類している (HF with borderline EF : HFbEF)。これらは臨床的特徴や治療、予後は HFpEF と類似しているが、その中に HF with improved EF と呼ばれる

以前 HFrEF であったが治療により改善した群もあり、病態や臨床的特徴は HFrEF と異なると考えられている。

欧州の 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure でも EF による分類が用いられているが、HFpEF の診断のため心不全と類似の症状を示す病態との鑑別に BNP の上昇、左室肥大の有無、さらに左房拡大や左室拡張能障害を参考に診断することが推奨されている。また EF40-49% の群を HF with mid-range EF (HFmrEF) として別に分類しているのも米国と同様である。

心不全のステージ分類と治療選択：

米国の心不全のステージ分類は、主に EF の低下した心不全 HFrEF を想定している。ステージ A の心不全とは心不全のリスクが高いが、構造的な心疾患または心不全の症状を有さない心不全予備群である。このグループには、高血圧、糖尿病、冠状動脈疾患、心筋障害を来す薬物曝露の既往、心筋症の家族歴を有する患者が含まれ、この段階から心不全への進展を予防することが推奨されている。ステージ B の心不全患者は心疾患を有するが心不全の症状はない無症状の群である。このグループには、左心室肥大、陳旧性心筋梗塞、左心室収縮機能不全または弁膜症を有する患者が含まれ、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) の分類ではクラス I に該当する。ステージ C 心不全患者は心疾患があり心不全の症状を伴っている群であり、症状の程度により NYHA クラス II、III、または IV に分類される。ステージ D 心不全の患者は、最大限の心不全治療にもかかわらず難治性の心不全症状を有し、入院や CRT・VAD などの特殊治療、ホスピスケアが必要な群である。そのような患者はすべて NYHA クラス IV と考えられる¹³⁾。

日本循環器学会：慢性心不全治療ガイドライン (2010年改訂版) でも心不全はいったん進行するとそれを改善させるのは難しいため、NYHA 分類ステージ 1 や AHA/ACC ステージ A、B の無症状の時から薬物治療を開始して病気の進行や心不全発症を

予防することの重要性が認識されてきている（図3）。

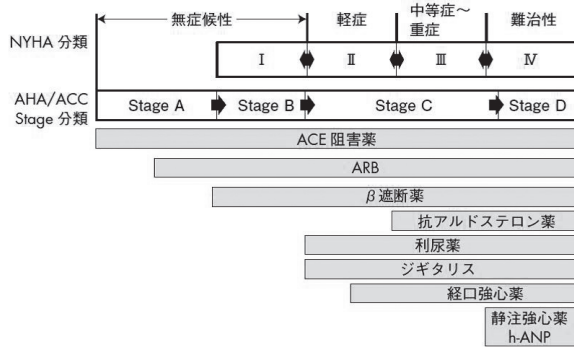


図3：心不全（主にHFrEF）の重症度からみた薬物治療を示す。無症候性から治療を考慮する必要がある。（日本循環器学会：慢性心不全治療ガイドライン2010年改訂版）

無症状時の心不全発症の予防

症状がない時から心不全へ進行する疾患に対して薬物治療を開始し、進行を予防することが重要である。心不全の基礎疾患としては具体的には高血圧症、高脂血症、喫煙、飲酒、肥満、糖尿病の管理となる。また無症状でも心疾患の既往や心機能が既に低下している場合も治療対象となる³⁾。

- 1) 心不全発症を予防するために高血圧の治療を推奨
- 2) 冠動脈疾患の高リスクなら心機能に関わらずスタチンを推奨
- 3) 禁煙や飲酒量を減らす
- 4) 他の心不全リスク（肥満や耐糖能異常）を治療する
- 5) 2型糖尿病ではエンパグリフロジンを考慮する。
- 6) 左室収縮能低下があれば無症状でもACE阻害薬を推奨
- 7) 心筋梗塞の既往があれば左室収縮能低下がなくてもACE阻害薬を推奨
- 8) 左室収縮能低下や心筋梗塞の既往があればβ遮断薬を推奨
- 9) 心筋梗塞で40日以上経過してもEF ≤ 30%、拡張型心筋症で適切な薬物療法（OMT）を行ってもEF ≤ 30%なら植込み型除細動器ICDを推奨

EFの低下した心不全（HFrEF）の治療

まずはHFrEFで症状のある患者ではβ遮断薬とACE阻害薬を開始する。ACE阻害薬とβ遮断薬で治療しても症状がありEF ≤ 35%であれば抗アルドステロン薬MRAを追加する。またACE阻害薬が使えない場合は日本では治験段階であるが、欧州ではARNiの投与を推奨している。また洞調律でECGでのQRS幅が130ms以上であれば心臓再同期療法CRTを考慮する。洞調律で心拍数が70bpm以上あればイブプラジンの追加を考慮する。これらを組み合わせて治療を行うが、それでも治療抵抗性で入退院を繰り返すなら、植え込み型左室補助心臓LVADや心臓移植を考える³⁾。またHFrEFでは薬物療法が著効する例もあり、特に初発の心不全では基本的な薬物療法を十分行うことが重要である。

またHFrEFを悪化させるため投与を避けるべき薬物が知られている。心不全の増悪と再入院のリスクを増加させる薬剤としてはチアゾリジン系経口糖尿病薬、NSAIDs・COX-2阻害薬、ジルチアゼム、ベラパミルがあり、併存疾患に多用される薬物であるため注意が必要である。ACE-IとMRAの併用にARBを追加する3剤併用は腎不全や高K血症のリスクが増加するため勧められない³⁾。

EFの保たれた心不全（HFpEF）の病態

HFpEFの定義は現在ではEF ≥ 50%とすることが多いが、これまでの臨床試験でのカットオフ値はEF40%～55%と様々であり対象が一定でない。40%～49%は境界域であり、50%以上とは病態が異なる可能性がある。また以前に40%以下だったが回復した場合もHFpEFとは病態が異なる。これまで考えられていたHFpEFの病態生理モデル（図4）では高血圧→左室肥大→左房リモデリング→心房細動・肺高血圧症→右室不全→右房負荷へ進むと考えられており、高血圧とそれに伴う血管不全が主要な病態と考えられていた。しかしそれでは説明できない病態があり、治療対象も高血圧とそれに伴うリモデリングに対する治療だけでは予後を改善しないことわかってきた。そのためこれまでの研究から

新しい病態生理モデル（図5）が提唱されており、全身の微小血管内皮の炎症が原因との仮説が考えられている¹⁴⁾。



図4：EFの保たれた心不全（HFpEF）の従来の病態モデル

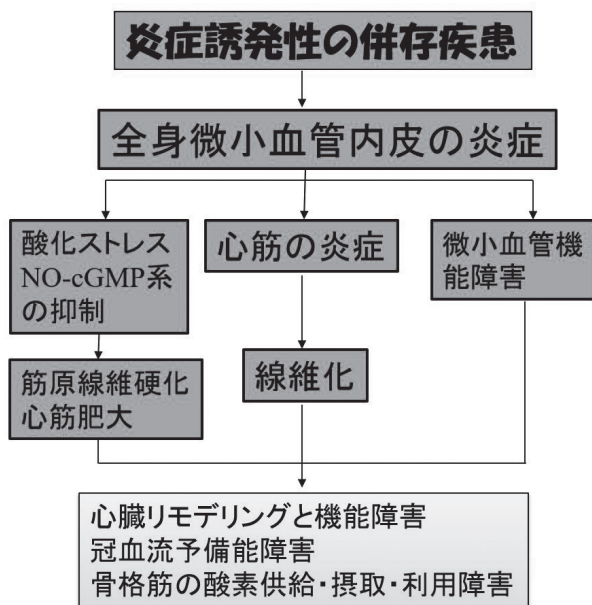


図5：HFpEFの新しい病態モデル

HFpEFの新しい病態仮説

ここ数10年間の研究の進歩でHFpEFでは心筋構造、心筋細胞機能、および心筋内シグナル伝達が変わっていることがわかってきた。そのためHFpEFでの心筋の構造的および機能的変化が併存疾患による全身の炎症誘発状態が原因で起こるとする新しい概念が提案されている¹⁵⁾。

- 1) 肥満、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、および食塩感受性高血圧などの併存疾患の高い罹患率は全身性炎症性状態を誘発する。
- 2) 全身炎症誘発状態が冠動脈微小血管内皮炎症を引き起こす。
- 3) 冠動脈微小血管内皮炎症は隣接する心筋細胞の一酸化窒素 (NO) 生物学的利用能、cGMP含量、およびプロテインキナーゼG (PKG) 活性を低下させる。
- 4) PKG活性が低いと心筋肥大を来し、リン酸化低下のために張力が増加する。
- 5) 心筋細胞自体の硬さおよび間質の線維化の両方が、拡張期の左室の硬さおよび心不全の発症に関与する。

HFpEFの病態概念は、以前に言われていた左室後負荷増加が原因とする考えから冠動脈微小血管炎症を原因とする新しい概念に変化している。後負荷による求心性肥大はむしろ代償機転であり、ラプラスの法則では有利に働くことや、後負荷がかかる左室だけでなく、他の心房心室でも同様のリモデリングと機能不全が起こるために、単なる後負荷増大だけが原因ではないことがわかってきた。このようにHFpEFにおける心筋リモデリングは、HFrEFで起こる心筋細胞の障害・脱落によるリモデリングとは異なっている。新しい概念でのHFpEFの診断には併存疾患、炎症マーカー、または血管過剰応答性をみる必要があるとあり、治療は心筋PKG活性を回復させることが目標となる¹⁵⁾。

HFpEFの治療

HFpEFでも以前にEF40%以下だったが治療により回復したRecovered HFrEFは異なる病態と考えられるため、これまでHFrEFの治療を継続する

ことが原則である。うっ血の症状を伴う HFpEF には、まずは利尿薬を使用する。それと同時に併存疾患を検索して、それに対する治療を行う (図 6)¹⁴⁾。

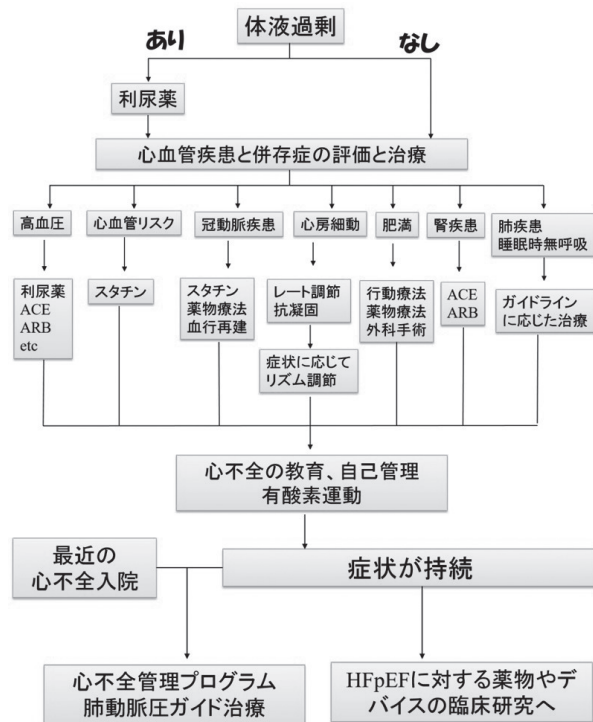


図 6 : HFpEF の治療アルゴリズムを示す。併存疾患の治療が必要となる。(Redfield MM, N Engl J Med 2016; 375:1868-77より引用・改変)

それでも症状が残った場合は運動療法が症状を改善するとの報告があり、一日 30 分の有酸素運動が勧められる。また患者の教育、自己管理による心不全増悪を予防し、動脈硬化性疾患リスク高い場合にはスタチンの追加を考慮して、心不全への進展を予防することが重要である。

HFpEF の新しい治療薬

これまでの心不全治療薬の臨床試験は主に HFrEF を対象として有用性を証明したものがほとんどであったが、最近では HFpEF に対する臨床試験が行われるようになった。しかしほとんどが期待された結果を示していない。HFpEF に対してシルデナフィル Sildenafil (PDE-5 阻害薬) で行われた RELAX 試験では有用性は証明できなかった。また肺高血圧を合併した HFpEF に対してリオシグアト Riociguat (可溶性グアニル酸シクラーゼ sGC 刺激

薬) の有効性を検証した DILATE-1 試験では平均肺動脈圧の改善は認められなかった。その他、抗アルドステロン薬 (MRA) を用いた TOPCAT 試験では有用性を証明できなかった。また日本では未発売のラノラジン Ranolazine での RALI-DHF 試験、イブブラジン Ivabradine での EDIFY 試験のいずれも有用性は証明できていない。ただしアンジオテンシン受容体拮抗薬とネプリライシン阻害薬の合成薬 (ARNi) : LCZ696 が HFpEF に対する小規模の PARAMOUNT 試験で、ある程度の有用性が示唆されたため、現在無作為大規模臨床試験 PARAGON-HF 試験が進行中であり結果が期待される。

これまで HFpEF に対する治療薬で有用性を証明できたエビデンスのある薬物はない。HFpEF に対する有効な薬物が証明できないのは、これまでの病態概念が誤っており、HFrEF と同様に心筋に対する作用を想定して試験が行われているからかもしれない。HFpEF での心不全は HFrEF での心筋脱落によるリモデリングとは異なる機序で心不全を来すのではないかと考えられているが、まだ十分に解明されていないため、原因に対する薬物療法がわかっていない。今後は、全身の炎症誘発を抑制する薬物が開発されることで新しい治療薬が発見されることが期待される。

BNP ガイド心不全治療

BNP、NT-proBNP 値の心不全診断のカットオフ値としては、日本心不全学会がステートメントで示しているように一般に BNP 40pg/ml、NT-proBNP 125pg/ml 以下なら心不全の可能性は低く。BNP ≥ 100 、NT-proBNP ≥ 400 なら心不全の可能性があるとすることが多い。ただし腎機能低下例では BNP 値、NT-proBNP 値は高値を示すことや、肥満で低値となることがあり、必ずしも心不全の状態だけに影響されるわけではない。しかし BNP は採血だけで判断できる極めて有用な指標であり、BNP ガイドで心不全治療を行うことで予後を改善できるのか臨床試験が行われてきたが、必ずしも一定の結果ではなく利用には注意が必要である。

TIME-CHF 試験は 60 歳以上の EF $\leq 45\%$ の患者

499人を対象としたBNPガイド心不全治療と症状ガイド心不全治療を比較した多施設無作為比較対試験である。総死亡に関しては有意な差はなかったが、再入院回避率はBNPガイド心不全治療が有意に良好であった。(72% vs 62%)しかし75歳未満に限定すると総死亡率でもBNPガイド治療の方が良好であった¹⁶⁾。またPorapakham Pらはこれまで行われた8つのランダム化試験をメタ解析した結果を報告している¹⁷⁾。それによると1726名の患者BNPガイド心不全治療は総入院率や心不全入院率、QOLには有意な差はなかった。しかし年齢が75歳未満であれば総死亡率は有意に低下していた。75歳以上で有用性が示されなかった理由は不明であるが、高齢になると心不全以外の合併疾患、特に腎機能障害が多いことも有用性が示されなかった原因かもしれない。

BNPガイドではBNPの治療目標は各試験でそれぞれ異なるため、それに基づいて薬物を調節するしかない。主に利尿薬を含む既存薬の増量で対処するが、利尿薬の増量が予後改善に結びつかない可能性があり、特に高齢者では予後悪化の要因かもしれない。今後、心不全悪化の早期に使用することで重症化を予防でき、予後を改善できる薬物が開発されたら結果は異なる可能性がある。

HFpEFでのBNPガイド治療についても議論があり、8つの臨床試験のメタ解析でBNPガイド心不全治療をHFpEFとHFrEFに分けて解析した研究がある¹⁸⁾。それによると2137人中、EF \leq 45%のHFrEFが1731人、EF $>$ 45%のHFpEFが301人であった。HFrEFではBNPガイド治療は有用であったが、HFpEFではむしろコントロール群より悪かった。HFrEFとHFpEFは異なる疾患分類だと思われ、特にHFpEFでは併存疾患の治療が予後を左右し、心不全自体の治療は予後に余り影響しない可能性がある。

最近になりBNPガイド心不全治療の有用性が否定された無作為試験が報告された¹⁹⁾。それによると45の施設、1100人のHFrEF(EF \leq 40%)で1年以内の心不全入院歴のある患者を対象に無作為に割り付けてNT-proBNPガイド心不全治療群446人と

通常心不全治療群448人を比較した研究である。心不全再入院までの期間と心血管死亡を一次エンドポイントとしてNT-proBNP \leq 1000を目標に治療を行った。しかしこの研究は登録から約15ヶ月経過した段階で通常治療群とほとんど差がなく有用性がないとして試験中止となった。しかし本研究ではNT-proBNP \leq 1000を目標に治療を行ったため、Cr、NaなどのBNP以外の指標の悪化は考慮されていない。少なくとも一律にBNPの目標値以下を目指す治療は有用でないと思われる。

心不全患者の遠隔モニタリング

再入院を防ぐためには、心不全増悪を早期に判断して薬物調節を行うことが有用との考えから、電話での質問票で症状や体重を毎日調査し再入院を防げるかを調べた研究がある。1653人の心不全患者を無作為に割り付けて電話調査を行った群と通常治療群を比較したが、再入院率に差はなかった²⁰⁾。自覚症状の聞き取りだけでは早期の心不全発症予測は不十分なのかもしれない。COMPASS-HF試験では永久ペースメーカーと同様の方法で植込む遠隔モニタリング装置Chronicleの有用性を調べている。その装置では右室圧、推定肺動脈拡張期圧をモニターできる。一次エンドポイントの機器関連合併症、センサー不全、心不全イベントには有意差がなかった。しかし後付け解析では再入院率は有意に低下していた。さらに肺動脈内に留置して肺動脈圧波形をリアルタイムに遠隔モニタリング可能な装置CardioMEMSが開発されCHAMPION試験が示された。NYHAⅢ度の心不全患者にCardioMEMSを植え込んだ患者を、肺動脈圧を毎日モニターして治療する群(n=270人)と肺動脈圧のデータを利用せずに通常治療を行うコントロール群(n=280人)に割り付けた。6か月間で治療群84人、コントロール群120人が入院となり治療群で有意に入院率が低下した。(0.32 vs 0.44, HR 0.72, p=0.0002)⁷⁾。自覚症状や体重増加は血行動態が悪化してから心臓への負荷が起こった結果であり、肺動脈圧の測定で早期の血行動態の悪化が判断できると、心不全増悪前に早期に診断でき、心不全再入院を防ぐことができる可能

性がある。

心不全再入院の高リスク群

我々が心不全入院患者315人で調べた再入院率の調査では急性不全で退院した患者の再入院予測因子として多変量解析で比較して有用であったのは、(1) 過去1年以内の心不全入院歴、(2) 退院時BNP160pg/ml以上、の2つが有用な指標であった。両者が陽性であるハイリスク群の1年以内のイベント率は64.3%と米国と同様に高かった。また入院時BNP値は再入院予測では有用な指標ではなかった。しかしフランスからの退院時BNPについての報告ではイベントを予測するカットオフ値はBNP350pg/mlであった。この研究では対象がNYHA IV度のHFrEF患者(強心薬の使用が2割)であり日本と比較してかなり重症で退院している可能性がある。入院や退院の基準や外来治療については各国の医療制度により異なるため再入院率、高リスク群については各国で異なるのかもしれない。少なくとも心不全入院の退院時BNP160～350pg/ml以上の患者さんは退院後1年以内の再入院リスクが高いと考えて慎重に経過を見る必要がある。

慢性心不全の管理は、まず患者自身で体調を管理することが大切であり、体重を毎日測定、塩分制限、薬をきちんと内服、家族の協力、さらに禁煙、節酒(禁酒)、が必要である。また定期外来での心不全指標による薬物調節と管理についても身体所見やBNPや遠隔モニタリングをどう使用するかは今後の課題である。さらに医師だけでなく、看護師、薬剤師、栄養士等によるチーム医療での退院時指導、カウンセリング、モニタリングなどの多職種介入により再入院率が減少したとの報告もあり、様々な方法で管理が必要な疾患である。

まとめ：

入院中の心不全死亡は減少したが再入院は増加している。慢性心不全は今後増加が予想されている。心不全の再入院を防ぐためには、BNPガイド、遠隔モニタリング、多職種管理の有用性が示されている。しかしHFpEFでの心不全増悪には未だ有効な

治療法がなく今後の課題である。慢性心不全の管理は地域の先生方と連携して早期に判断して薬剤調節を行い、再入院を防ぐ必要がある。

参考文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2009年度合同研究班報告)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/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf
- 2) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 128:e240-e327
- 3) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200
- 4) Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 11G-17G
- 5) Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, et al Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 884-892
- 6) Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, et al Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 391403
- 7) Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC et al Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 658-66
- 8) Sato N, Kajimoto K, Keida T et al Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND

- Registry). *Circ J* 2013; 77: 944-951
- 9) 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: 2403-2410
 - 10) Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, et al. Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 06: 444-450
 - 11) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004
 - 12) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376: 875-885
 - 13) Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-2018.
 - 14) Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2016; 375: 1868-1877
 - 15) Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 263-271
 - 16) Pfisterer M, Peter Buser P, Rickli H. et al. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA*. 2009; 301: 383-392
 - 17) Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 507-514.
 - 18) Brunner-La Rocca HP, Eurlings L, Richards AM et al. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17: 1252-1261.
 - 19) Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 713-720.
 - 20) Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2301-2309