

JAPANESE
HEART
FAILURE
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 9, No. 1, 2005

発行：2005年2月1日
日本心不全学会
Japanese Heart Failure Society
<http://www.jhfs.gr.jp/>

CONTENTS

1	〈心不全治療トピックス〉慢性心不全に伴う睡眠時無呼吸症候群
6	〈Jスタディ■アップデート (1)〉 J-CHF について
8	〈Jスタディ■アップデート (2)〉 J-DHF 試験 (拡張期心不全の治療法確立のための大規模臨床試験) について
10	〈Jスタディ■アップデート (3)〉 JCARE-CARD 研究について
11	学術集会のご案内

心不全治療のトピックス

慢性心不全に伴う睡眠時無呼吸症候群

弓野 大

(東京女子医科大学循環器内科)

日本心不全学会組織

- 理事長
堀 正二
- 理事
磯部光章 井上 博 今泉 勉 大江 透 小川 聡 笠貫 宏 北畠 顕
白土邦男 竹下 彰 友池仁暢 土居義典 永井良三 菱田 仁 藤原久義
松崎益徳 松田 暉 山口 巖 横山光宏 吉川純一
- 監事
和泉 徹 藤田正俊
- 評議員
相澤義房 麻野井英次 東 純一 安達 仁 飯島俊彦 井内和幸 池田宇一
石川利之 石川義弘 石橋 豊 石橋 徹 磯部光章 磯山正玄
一色高明 伊藤隆之 伊藤 宏 伊藤正明 井上 博 猪又孝元
今泉 勉 岩坂壽二 岩瀬三紀 上嶋健治 上松正朗 上床博久
遠藤政夫 大内尉義 大塚知明 大木 崇 大草知子 大津欣也 大塚邦明
大塚定徳 大塚知明 大西勝也 大森浩二 甲斐久史 加賀谷豊 小川 聡
小川久雄 小野幸彦 金子 昇 加藤法喜 小野幸彦 柿木滋夫 小川研一
梶谷定志 加藤法喜 菊池健次郎 岸田 浩 木村一雄 北 徹
河野 了 神原啓文 木原康樹 木村 浩 木村 次郎 許 俊鋭
北風政史 北畠 顕 倉林正彦 上月正博 河野雅和 小室一成
久保田徹 倉林正彦 小林直彦 齋藤大治 佐藤直樹 酒井 俊
小玉 誠 小西 孝 犀川哲典 佐々木達哉 島田和幸 島田和幸
後藤葉一 佐久間一 島本和明 曾根孝仁 高田重男 清野精彦
佐久間一 白土邦男 高田 淳 鷹津久登 武智 茂 高本尚慶
島本和明 曾根孝仁 高田重男 高田 淳 鷹津久登 武智 茂 高本尚慶
滝澤明憲 瀧下修一 田中 昌 寺岡邦彦 中野 越 藤原久義
田中啓治 鄭 忠和 中島久宣 永田正毅 野崎士郎 長谷川浩二
鄭 忠和 中島久宣 永田正毅 野崎士郎 長谷川浩二 原 裕二
野崎士郎 長谷川浩二 原 裕二 福山尚義 堀 正二 堀江 稔
長谷川浩二 原 裕二 福山尚義 堀 正二 堀江 稔 松井 忍
原 裕二 福山尚義 堀 正二 堀江 稔 松井 忍 松本万夫
松井 忍 松本万夫 水重克文 村田眞司 森本紳一郎 山岸正和
水重克文 村田眞司 森本紳一郎 山岸正和 横田充弘
横田充弘 山本啓二 李 鍾大 渡辺佐知郎

(50音順, 敬称略)

賛助会員一覧 (平成17年1月28日現在, 50音順)

- 【あ】 アストラセネガ株式会社 エーザイ株式会社 大塚製薬株式会社
- 【た】 第一サントリーファーマ株式会社 第一製薬株式会社 財団法人 体質研究会 大正富山医薬品株式会社 大日本製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 田辺製薬株式会社
- 【は】 バイエル薬品株式会社 萬有製薬株式会社 ファイザー株式会社 フクダ電子株式会社 藤沢薬品工業株式会社
- 【は】 帝人ファーマ株式会社
- 【な】 日本化薬株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 日本メジフィジックス株式会社
- 【み】 三菱ウェルファーマ株式会社
- 【さ】 塩野義製薬株式会社

はじめに

睡眠時無呼吸症候群(Sleep Apnea Syndrome: SAS)は咽頭部の閉塞による口鼻の気流の停止、胸腹部の奇異性呼吸運動を特徴とする閉塞性睡眠時無呼吸症(Obstructive Sleep Apnea: OSA)と呼吸中枢からの換気ドライブの消失による気流の停止、胸腹部両方の呼吸運動の停止を認める中枢性睡眠時無呼吸(Central Sleep Apnea: CSA)に大別される(図1)。慢性心不全患者にはこれらの睡眠障害が高率に併存し、心不全の予後増悪因子の一つとなることが明らかとなっている。近年、慢性心不全に伴う睡眠障害への積極的治療が心不全治療への新しいアプローチとして、循環器フィールドにて注目されている。しかし未だその病態や治療適応、治療法に関しては確立されておらず、議論の余地が多く残されている。本稿では慢性心不全に伴う睡眠時無呼吸症の病態と治療をいくつかのエビデンスをもとに概説する。

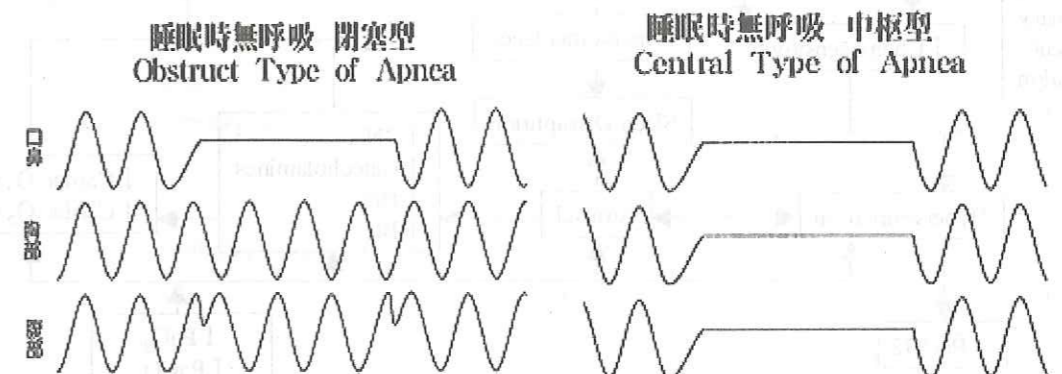
心不全と睡眠時無呼吸症の関係

1)閉塞性睡眠時無呼吸症

(Obstructive Sleep Apnea: OSA)

OSAによる換気の減少や消失という病態生理が低酸素血症、高炭酸ガス血症、頻回の覚醒による交感神経活性亢進、また咽頭虚脱による努力性呼吸が胸腔内陰圧の増悪をおこし、心臓への前負荷および後負荷を増大させる。これらの因子が血行動態、ホルモン、神経体液性因子、炎症や酸化ストレスなど様々な経路で心臓に悪影響を及ぼし、高血圧、虚血性心疾患、心不全、脳卒中などの心血管系疾患の発症に深く関わりあいをもつ¹⁾。

また心不全患者において、状態の増悪に伴いいびきをきたすことがみられる。これは仰臥位により下肢から中枢部への水分貯留がおき、上気道および咽頭部への蓄積からOSAを起こしやすい状況になることが報告²⁾されており、心不全自体がOSAの誘因になりうる。



- ・10秒以上の鼻・口の気流停止。
- ・胸腹部呼吸運動の存在
- ・10秒以上の鼻・口の気流停止。
- ・胸腹部呼吸運動の消失

図1. 睡眠時無呼吸症の呼吸様式

2) 中枢性睡眠時無呼吸症

(Central Sleep Apnea: CSA)

CSAは一回換気量が漸増漸減パターンを示す換気(Cheyne-Stokes Respiration: CSR)を伴い、中枢性に過呼吸と無呼吸、呼吸低下を交互に繰り返される病態である。OSAとは異なりCSAは心不全の帰結としておこると考えられる。CSAがおこる重要な機序は無呼吸閾値を上下するPaCO₂のゆらぎにあるといわれている。心不全患者における低炭酸ガス血症や低酸素血症、肺迷走神経刺激受容体や中枢・末梢化学受容体の反応性亢進、睡眠中の意識状態の変化(覚醒)、上気道の不安定性、循環時間の延長などの病態生理が、PaCO₂の変化に深くかかわっていると考えられる。患者が臥床状態にあると、下肢から戻ってくる静脈灌流量の増大が中枢側の液体の蓄積また肺鬱血をきたし、肺における迷走神経刺激受容体を刺激し、過換気反射を引き起こす。たいてい睡眠中の換気の急性増加やPaCO₂の減少、覚醒が起こり、PaCO₂が呼吸を刺激する閾値レベル以下に低下すると、中枢ドライブにより呼吸筋や気流が停止してCSAがおきる。無呼吸はPaCO₂が閾値まで上昇するあいだ持続し呼吸が再開する。CSAはOSAと同様に化学的、自律神経、血行動態に影響を与え、無呼吸、低呼吸、CO₂のretentionや覚醒が交感神経

活性を刺激する。肺コンプライアンスが減少している肺うっ血患者において吸気努力の増加が胸腔陰圧の上昇や左室内外壁圧較差の上昇、後負荷の増大をひきおこし、これが悪循環となり心不全の病態自体をより増悪させる因子となる(図2)。

疫学

アメリカでの大規模コホート研究であるSleep Heart Health Study³⁾では、6424名の一般住民にPSGを行い心血管系疾患との関係を調べた。このなかで諸因子を補正した上でAHI 1.3未満の群に比して、AHI 11/時間以上の群において虚血性心疾患、脳血管障害、心不全の相対危険度が1.27、1.58、2.38とそれぞれの心血管疾患において、OSAが独立した危険因子であることが明らかになり、特に心不全が最も高いことが示された。

心不全患者にPSGを施行した2つの大規模研究^{4, 5)}によると、SASは50-70%程度に存在し、OSAに関して心不全450人中37%、また81人中11%に存在していた。またCSAの有病率は450人中33%、81人中40%と報告されている。これによりCSAの主要なリスクファクターとして男性、低酸素血症、心房細動、高齢があげられている。

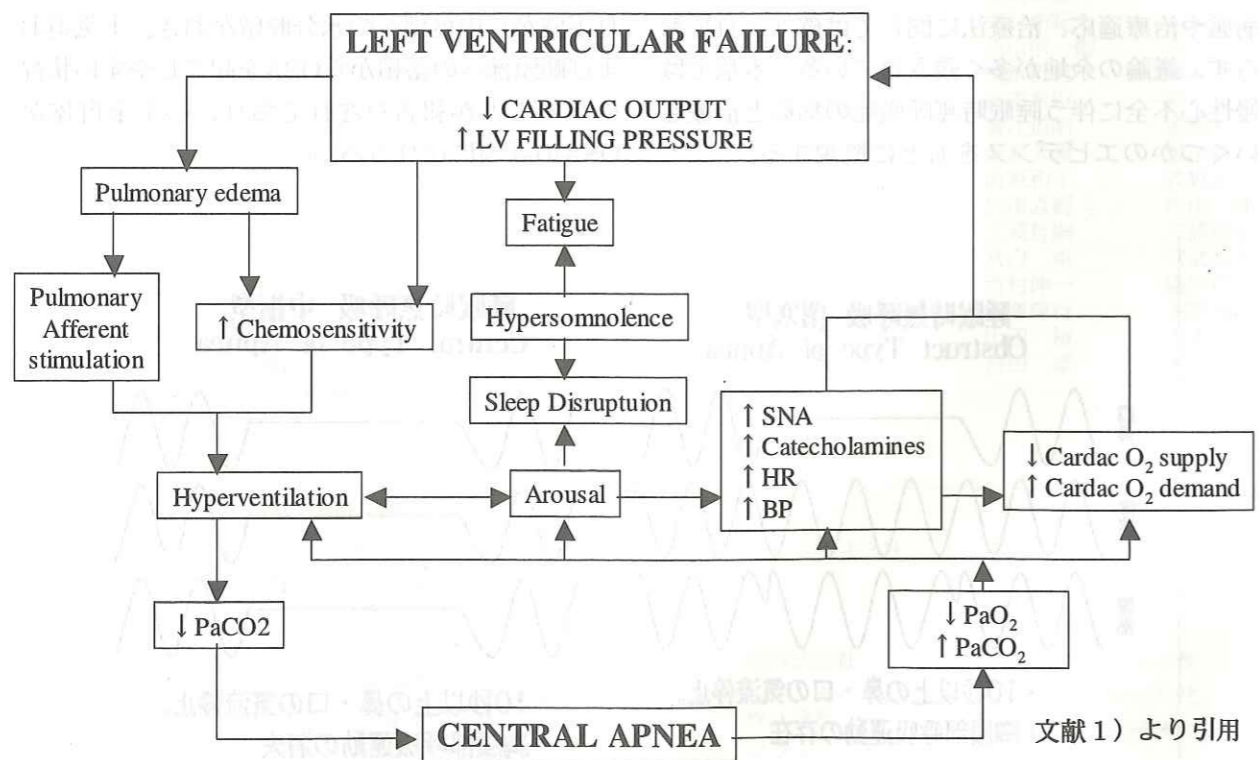


図2. CSAと心血管系疾患の関係

治療

1) OSA

OSAを伴う心不全患者への最も効果的な治療法はnCPAPである。しかしこの治療の問題点は、SASを伴った心不全患者は日中の過度な眠気(Excessive Daytime Sleepiness: EDS)を有しない症例が多いことであり、これはCPAPのアクセプタンスまたコンプライアンスにつながる。実際当施設にてOSAを伴う心不全患者25名での検討では、EDSを訴える患者は約30%程度であり、EDSのない患者の約50%はコンプライアンスを維持することが困難であった。しかしCPAP治療によるOSAの解除は繰り返す低酸素血症を改善し、夜間の血圧、脈拍の減少、動脈圧反射の感受性の改善を認め、また心不全患者にとっての陽圧呼吸療法が有効な治療であることは明らかである。最近の研究でKanekoら⁶⁾はOSAを伴う心不全患者24人を12人ずつの無作為割付を行い、1ヶ月後の心機能評価を行った(CPAP群は平均圧8.9±0.7cmH₂O、6.2±0.5hours/night)。結果として日中の脈拍(68→64/min)、収縮期血圧の減少(126→116mmHg)、平均約9%のLVEFの改善を認めた(25±2.8→33.8±2.4%)。

多くの研究において心不全患者におけるCPAP治療は中枢性交感神経アウトフローの抑制による酸素需要量の減少、酸素供給量の増加などを可能とし、それはβ-blockerの慢性効果に類似しているとも考えられる。

2) CSA

CSA治療の主要な目的は心血管機能、QOLの改善、延命の可能性があるということである。現在下記のようにいくつかのCSAに対する治療の有効性が明らかになっている。

- ①心不全に対する薬物療法(アンギオテンシン変換酵素阻害薬、β遮断薬など)
- ②CSAに対する薬物療法(テオフィリン、ベンゾジアゼピン、アセタゾラミドなど)
- ③酸素療法
- ④非侵襲的陽圧呼吸療法(NPPV、CPAP、Bilevel、ASV)

ここではNPPVに言及し、概説する。

CPAP、Bilevel、Adaptive servo-ventilation (ASV)など様々な陽圧呼吸療法がCSAをもつ心不全症例に対し、有効であるという報告が1日~5年間での臨床研究で報告されている。

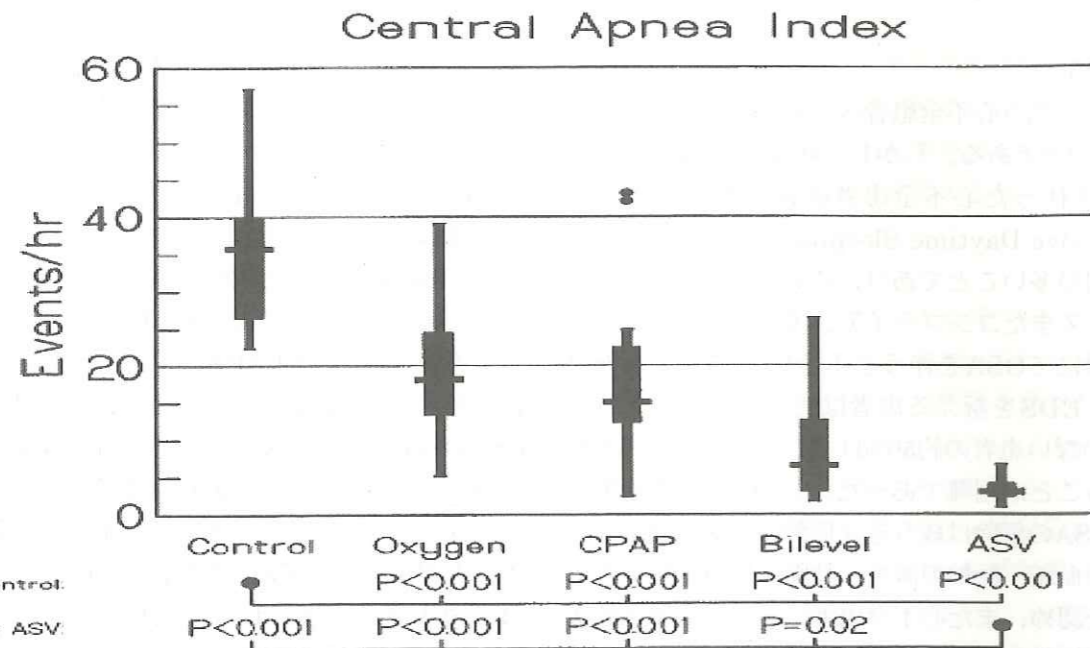
陽圧呼吸療法は胸腔内圧を増加させることによ

り静脈還流量を抑えることで前負荷を軽減し、右室、左室容量を減少させる。また左心室への後負荷を改善させ、一回心拍出量の増大、心臓交感神経活性を減少させる。

Sinら⁷⁾は、5年のfollow-upにてCSA合併群と非合併群では長期予後に差があることを示した。またCPAPに応じたCSR-CSA群は、予後が改善することを認め、さらにCSR-CSAのない慢性心不全患者に対してCPAP療法を行ったところ、予後に有意な差は認められなかった。この研究にてCSAの存在は心不全症例にとって予後不良因子の一つになりうることを、またCSAが心不全の増悪因子になっていることを示した。そしてこの結果はより大規模で長期多施設共同試験の必要性が示され、カナダにてBradleyらを中心にCanadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure(CANPAP)⁸⁾が進行中である。

nCPAPのCSAをもつ心不全への効果は、陽圧呼吸による心負荷の軽減を主体としており、前述した薬物療法など、CSAへの直接的な改善を期待するものではない。このため慢性心不全患者にとっては、長期的な視野でみていかなければならない。ここで問題となるのはSASに伴う症状が乏しい慢性心不全患者へのnCPAPのアクセプタンスである。つまりCSAの病態から気道閉塞のない患者にどこまでの圧設定を行えば、コンプライアンスよく、また心機能にとって有効な治療を行えるかという点である。Buckleらの報告⁹⁾では、個々の症例により異なるがCPAP圧7.5 mbar以上ではコンプライアンスが低下した。またBeckerら¹⁰⁾は、CPAP 10mbar、Bilevelで5-10mbar以上の陽圧呼吸は心拍出量を減少させることを報告している。これらよりCSAに対するCPAP治療の圧設定はmax 10mbar以下にて患者が忍容できるように、少ない圧より時間をかけ徐々に上げていくことが望ましいと考えられる。

しかしnCPAPより効果的にCSA自体を直接抑え、且つ低圧での治療ができる可能性をもつBilevel・ASV(無呼吸時のみを感知し陽圧呼吸が作動される)などのNPPVが開発されている。Teshlerら¹¹⁾は、untreated、O₂、CPAP、Bilevel、ASVの5nightsにてCSAへの1晩の急性効果を比較検討し(図3)、前記の順でCSAを直接抑え、ASVが最も優れていることを報告している。このほかにもKohnleinら¹²⁾はCPAPと



文献 1 1) より引用

図 3. CSA 治療の急性効果の比較検討

Bilevelとの14日間の比較検討を行い、また Pepperellら¹³⁾はASVの1ヶ月の効果を検討した。しかしこれらNPPVの比較検討試験はいずれも短期間、少人数であるため、その有用性については今後の臨床研究の結果が待たれる。

陽圧呼吸療法が心不全という病態にとって有益な治療であることは明らかである。しかしいまだこの医療は発展途上の段階であり、どのような患

者に何が最も有効な治療であるのかは明らかになっておらず、患者の背景(アクセプタンス、経済的負担、医療従事者の負担)や病態など個々の症例により十分に検討を行うことが重要である。

CSAに対する治療機器(O₂, CPAP, Bilevel, ASV)の治療適応を検討する上での比較を表に示す。

表. CSA 治療機器の比較

	O2	CPAP	Bilevel	ASV*
アクセプタンス	+++	+	++	++ ?
経済的負担**	7,120	1,460	8,730	?
医療従事者の負担	+	++	+++	+++ ?
CSAへの急性効果	+	++	+++	++++
心機能に対する効果	+ ?	++ ?	+++ ?	+++ ?

* ASVは現在本邦では未認可。

** 2004年12月現在、月あたりの(機器加算+指導管理料)を保険点数(10円/点)で表示

まとめ

本邦においても心不全患者と睡眠呼吸障害の病態が密接に関係していることが認知されはじめた。しかしながら実際の心不全臨床の評価や管理において広くとりいれられているとはいえない。

今後この領域が進歩するには、病態生理学的機序を検討する優れた動物モデルの開発が必要であり、また呼吸、心血管、疫学および臨床試験の専門家が協力して睡眠時無呼吸の診断や治療の臨床結果を検討し、更なる大規模臨床研究が行われることが望まれる。

そしてこの21世紀に急増する心不全という疾患を在宅レベルで積極的に治療する必要性を認識し、心不全の在宅医療の第一歩としてこの分野が更なる発展をきたすことが期待される。

文献

- 1) Richard S.T. Leung, T Douglas Bradley. sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-65.
- 2) Shepard JW Jr, Pevernaric DA, Stanson AW, et al. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 250-4.
- 3) Shuhur E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
- 4) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-06.
- 5) Javaheri S, Parker JD, Liming TJ, et al. Sleep

apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-59.

- 6) Kaneko Y, John S Floras, Kengo Usui, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with Heart Failure and Obstructive sleep apnea. *New Engl J Med* 2003; 348: 1233-41.
- 7) Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-6.
- 8) Bradley TD, Logan AG, Floras JS, et al. Rationale and design of the Canadian Positive Airway Pressure Trial for patients with congestive heart failure and central sleep apnea: The CANPAP trial. *Can J Cardiol* 2001; 17: 677-84.
- 9) Buckle P, Millar T, Kryger MH. The effect of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Chest* 1992; 102: 31-5.
- 10) Becker H, Grothe L, Ploch T, et al. Intrathoracic pressure changes and cardiovascular effects induced by nCPAP and BiPAP in sleep apnea patients. *J Sleep Res* 1995; 4: 125-9.
- 11) Teschler H, Dohring J, Wang YM, et al. Adaptive pressure support servo-ventilation. A novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-9.
- 12) Kohnlein T, Welte T, Tan LB, et al. Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J* 2002; 20: 934-41.
- 13) Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1109-14.

Jスタディ■アップデート(1)

J-CHFについて

岡本 洋・後藤 大祐
(北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学)
北 島 顕
(カレス・アライアンス札幌)

背景

心不全領域においてEBMの展開が計られ、最近のMERIT-HF、CIBIS-II、COPERNICUSという一連の大規模臨床試験の結果、β遮断薬治療の生命予後改善効果が確認された。本邦ではMUCHA試験で、軽症から中等症の慢性心不全において、β遮断薬カルベジロール投与は用量依存的に心血管系の原因による入院率を減少させ、左室駆出率、NYHA心機能分類を改善させた。

現在、慢性心不全でのβ遮断薬投与は保険適応となり標準的治療となった。しかし、多くの問題が未解決のまま残されている。β遮断薬の作用機序は何か？また、欧米では25-50mg/日(時に100mg/日)が目標用量とされているが、わが国ではMUCHA試験の結果、5-20mg/日と人種差がある。至適用量はどの程度か？さらに、Responder、non-responderが存在し、反応性に個体差がある。従来の検討結果からは、心筋がviableで交感神経活性が亢進している患者で反応性が良好なことが知られるが、個別化適正投与の臨床的指標は何か？MUCHA試験では、生命予後の改善効果が明らかにされることはなく、また、徐々に増量することにより高い忍容性が得られ、1日5-20mgが至適な維持用量と考えられた。しかし、5mg/日投与群で21%、20mg/日投与群では33%が忍容性なく脱落し、高用量での脱落が多いため、低用量で十分か高用量の投与が必要かについての検討は不十分であった。そして、何よりも、わが国では心不全領域のEBMに乏しい。心不全の疫学的検討とともに薬物治療におけるEBM展開の必要性は諸家の指摘するところである。以上の現状に鑑み、日本循環器学会の要請を受け、厚生労働省の支援を受ける形で心不全領域でのEBM作りの先駆けとしてJ-CHF試験

が立ち上げられた。

1) J-CHF試験の目的

慢性心不全患者を対象として、β遮断薬カルベジロール3用量群の有効性、安全性の比較により至適用量を知り、responder、non-responder患者の背景検索を行い、本治療法におけるテーラー・メード医療を確立することを目的とした。

2) 対象

基礎病態は症状の安定した慢性心不全で、NYHA心機能分類II度あるいはIII度かつEFが40%以下とした。観察期開始時の年齢が20歳以上80歳未満で、カルベジロールを投与していない患者で、入院あるいは外来、性別は問わない。

3) 試験デザイン

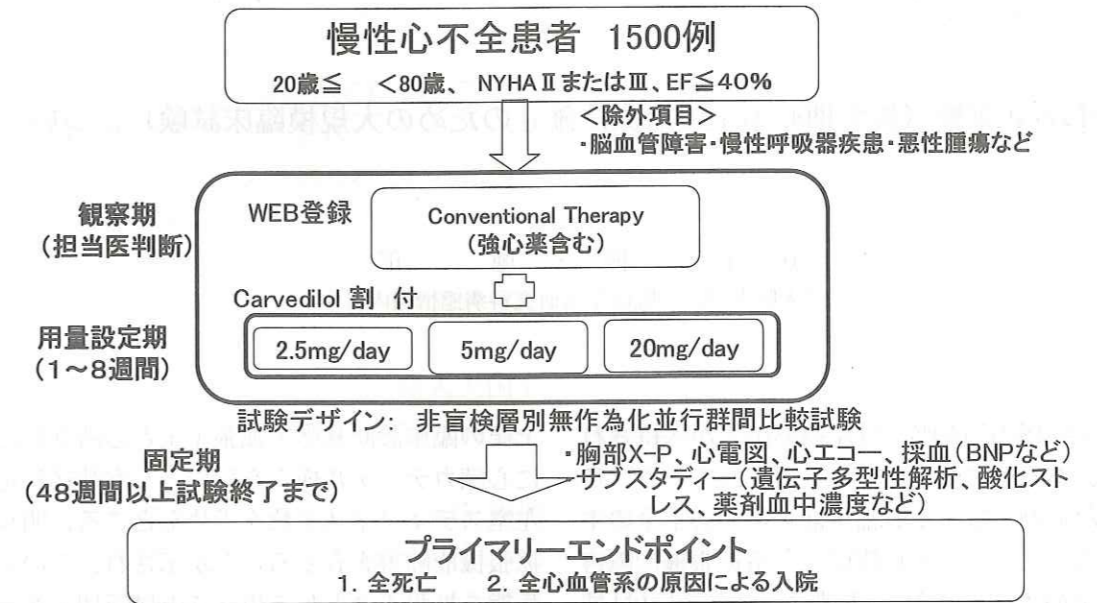
試験デザインは、インターネットでの中央登録方式による多施設共同オープン・ラベル無作為化群間並行比較試験で、基礎疾患、重症度、年齢、性別により層別化後、carvedilol 2.5mg群、5mg群、20mg群の3群のいずれかに割り付けし、その後1年以上、自覚症状、重症度、身体所見、血圧・心拍数、体重、検査所見(胸部X線、安静時12誘導心電図、心エコー図、BNP濃度などを観察し、服薬状況、有害事象を検討する。一次的評価項目として、死亡または全心血管疾患による入院、二次的評価項目として、1)全死亡、2)心血管系の原因による入院、3)心不全の悪化による入院または心不全悪化による併用薬の追加・増量、4)全入院、5)SAS 1Met以上の悪化、NYHA心機能分類1度以上の悪化、6)左室駆出率、7)心不全死、突然死(不整脈を含む)、8)その他有害事象、臨床検査値(BNP)により評価することとした。

4) 試験体制

J-CHF試験は、心不全領域において、我が国初

J-CHF試験

位置付け: 日本循環器学会・日本心不全学会が後援する医師主導の自主研究



めの医師主導による大規模臨床試験と位置づけられ、目的遂行のため、日本循環器学会の後援を得、全国28の地区代表施設(運営推進委員)、安全性評価委員会、イベント評価委員会、プロトコル委員会などの分担・責務を確定し、日本循環器学会関連施設からなる試験実施組織のインフラ・ストラクチャが整備された。国際医療センター内の臨床データセンターに委託し、Webサイトを開設し、登録画面の整備を行った。2004年12月現在、参加表明施設数は221施設、症例登録可能医師数691名、症例登録数148例(70施設)である。

5) サブ・スタディ

本試験の特徴の一つは任意参加によるサブ・スタディが設けられたことにある。核医学的検査、心エコー・ドプラ法による収縮・拡張機能解析、β1受容体抗体、薬物未変化体濃度測定による薬物動態、炎症・酸化ストレス・線維化マーカー、SNPsを中心とした遺伝子解析からなり、心不全

基礎病態の解明、病態進展関連分子の評価、遺伝子データベース構築に基づく疾患感受性ならびに薬剤反応性遺伝子解析などに資することが期待される。

おわりに

本試験は2004年の日本心不全学会総会でも後援が認められ、Jスタディの一環として、わが国で心不全臨床にたずさわる医師に対する試金石としての一面を有する。あくまでも公的なものとの自覚に立脚し、事務局を担当している。2004年末、登録期間が2006年12月まで延長することが決定され(ただし、2005年12月再評価)、試験プロトコルも多くの参加医師の意見を反映させ、改定が進められている。詳細はHP (<http://poppy.ac/j-CHF/>)を参照し、新たな参加希望、試験登録に関するご意見はE-mail(j-CHF@med.hokudai.ac.jp)にてお寄せいただきたい。

Jスタディ■アップデート(2)

J-DHF 試験 (拡張期心不全の治療法確立のための大規模臨床試験) について

山本 一博・堀 正二
(大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学)

心不全症例の約40%では左室駆出率が保持されている、あるいは軽度低下にとどまっており、このような症例では左室収縮機能障害が心不全の主因とは考え難い。この病態は、左室拡張機能障害が心不全の主因とされ、「拡張不全」あるいは「拡張期心不全」と呼ばれています。これまでは拡張不全の診断が

- 1) 臨床的に心不全と診断される
- 2) 左室駆出率の低下を認めない(通常左室駆出率が40-50%を基準としている)

という除外診断的な基準でなされていたため、このような症例を心不全として扱うことそのものに異論もありました。その主たる理由は「心不全」という臨床診断が容易ではないことに基づいており、しかし最近報告された臨床研究において、

上記の臨床診断基準で拡張不全と診断された症例に心臓カテーテル検査を行い、左室弛緩時定数や左室スティフネス定数を求めたところ、明らかに拡張機能障害を有することが示され、このような病態を拡張不全として扱うことは適切であると考えられています。

これまでに拡張不全の治療指針に影響を与える臨床試験としては、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)であるカンデサルタンの効果を検討したCHARM-Preserved試験が行われているのみであり、この結果もアンジオテンシン受容体拮抗薬の有効性を裏付けるには不十分でした。左室駆出率低下を伴う収縮不全と拡張不全は異なる病態ではあるものの、左室肥大や線維化の亢進など共通点も少なくないために、「収縮不全で有効な治

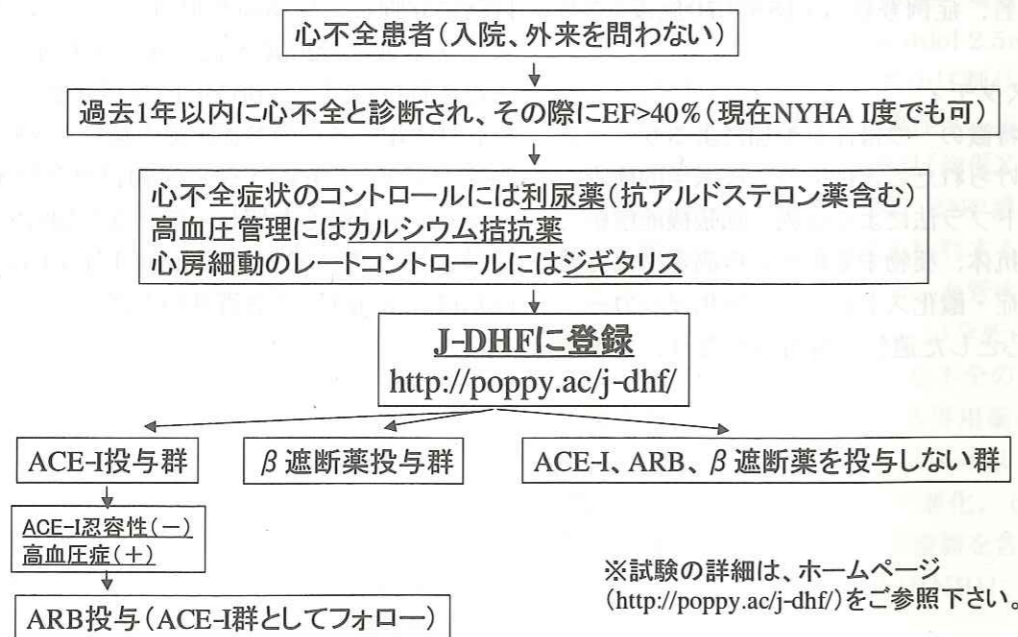


図. J-DHF試験における症例登録までの流れ

療法が拡張不全にも有効である」と信じ込んでいた医師も少なくありません。しかし、これまでに報告された後ろ向き研究の結果を見ると、収縮不全では禁忌が無い限り必ず投与すべきとされているアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が拡張不全では無効であることを報告しているものもあり、現在、コンセンサスを得られている拡張不全治療薬はありません。

このような背景のもと、

- 1) 日本人における拡張不全の治療指針決定に役立つ臨床的エビデンスを得る
- 2) これまでは臨床エビデンスの輸入大国であつたわが国から、逆に世界に向けて情報を発信する

という2つの目標をかかげ、J-DHF試験(拡張期心不全の治療法確立のための大規模臨床試験)が2004年5月よりスタートしました。症例登録までの流れは図に示す通りで、原疾患への治療、血行

動態の維持に必要な治療を行った上で、ACE阻害薬を投与する群(ACE阻害薬に忍容性がない場合はARBに変更可)、beta遮断薬を投与する群、いずれも加えない群に分け、2年間の追跡調査を行うものです。本試験を計画した際に参加協力をご了承いただいた施設数は220強で、これまでに倫理委員会での承認などすべての手続きを終了し症例登録が可能となっている施設数が67(2004年12月14日現在)となっております。

いまだ海外においてさえ十分なエビデンスが得られていない拡張不全における診療指針を作成する上で、本試験がlandmark試験となりうることが期待できると考えております。そのためには、皆様にご協力いただき、症例登録を進めることが必要不可欠です。日常診療で多忙を極めておられることとは思いますが、本試験の意義をご理解いただき、皆様のご協力をよろしくお願い申し上げます。

Jスタディ■アップデート(3)

JCARE-CARD研究について

筒井 裕之

(北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学)

竹下 彰

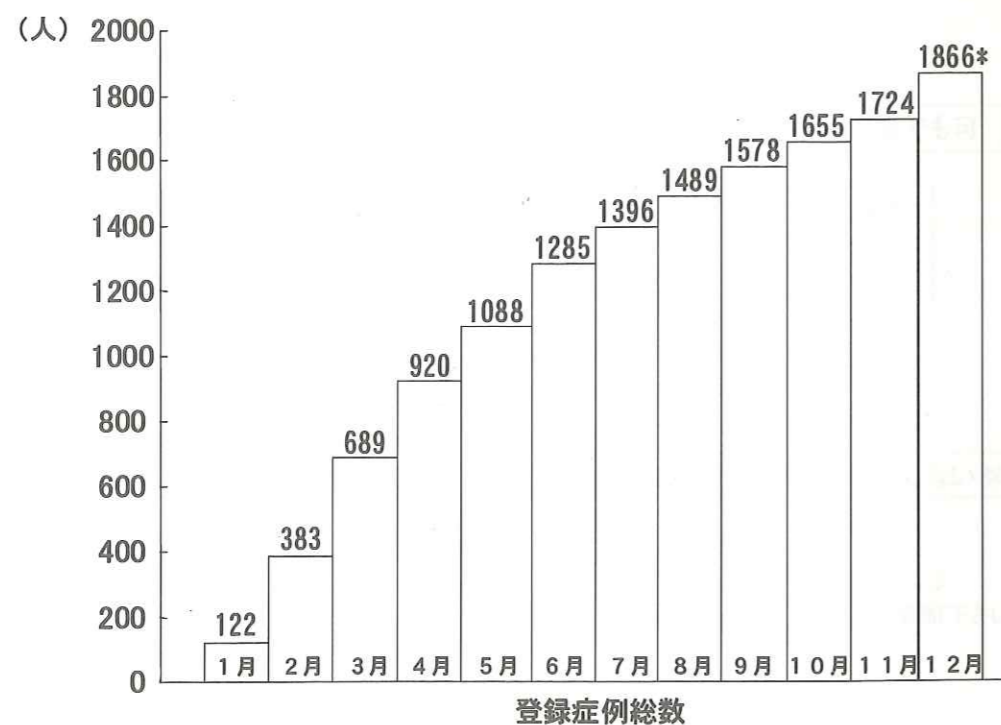
(麻生飯塚病院)

人口の高齢化・生活習慣の欧米化に伴う虚血性心疾患の増加により慢性心不全患者は増加の一途を辿っていますが、今後さらに増加することが予想されます。しかしながら我が国において慢性心不全患者を対象とした疫学研究は少なく、その臨床像や治療などの実態は知られていません。そこで我々は「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登録研究(JCARE-CARD)研究」を行なっております。本研究は日本循環器学会と日本心不全学会の後援のもと行なわれております。2004年1月から患者登録を開始し、数多くの先生方に御協力を賜り12月21日現在1,866例を御登録いただいております(図)。

JCARE-CARD研究の詳細は、JCARE-CARDホームページ(<http://www.jcare-card.jp/>)を御覧下さい。アクセスにはユーザー名とパスワードが必要ですが、JCARE-CARD事務局(kanri@jcare-card.jp)までお問い合わせ下さい。

患者登録はホームページより簡単に入力していただくことで可能です。さらに登録データを施設ごとにエクセルファイルでダウンロードすることも可能です。本研究は日本循環器学会が実施する臨床研究プロジェクトのひとつとして、研究協力施設には認定証を、研究に御協力いただいた循環器専門医に対しては、認定更新の単位(5症例以上の登録に対し10単位)が付与されます。さら

JCARE-CARD登録症例総数(累計)の現況(2004年12月21日現在)



にはご登録いただいた先生のご負担に少しでもお応えするため、謝金として1症例につき、登録データ入力に対して3,000円、予後調査データ入力に対して2,000円、計5,000円を予後調査時にお支払いする予定で準備を進めております。

全国レベルで慢性心不全患者の実態を明らかにすることにより、我が国独自のエビデンスの構築、さらには効果的な心不全治療法の確立が期待

できるものと考えております。日々症例を御登録いただいている先生方には心より感謝申し上げるとともに、引き続きの御協力をお願い申し上げます。より多くの症例を積み重ねていただくことにより、先生方とともに質の高いエビデンスを発信することができると考えております。お1人でも多くの症例を御登録いただきますよう重ねてお願い申し上げます。

学術集会のご案内

第9回

会 期： 2005年10月20日(木)～22日(土)
 会 場： 海峡メッセ下関
 会 長： 松崎益徳(山口大学医学部器官制御医科学講座循環病態内科学)
 メインテーマ：「Basic Concepts and Innovative Therapeutic Strategies in Heart Failure (心不全における病態研究と先端的治療戦略)」

事 務 局： 山口大学器官制御医科学講座循環病態内科学(矢野雅文)
 〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1
 Tel: 0836-22-2248 Fax: 0836-22-2246
 E-mail: ninaigim@yamaguchi-u.ac.jp

第10回

会 期： 2006年10月13日(金)～15日(日)
 会 場： 都市センターホテル
 会 長： 和泉 徹(北里大学医学部内科学Ⅱ)
 メインテーマ：「心不全を予防する」

事 務 局： 北里大学医学部内科学Ⅱ
 〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1
 Tel: 042-778-8527/042-778-8802 Fax: 042-778-8441