

## 心不全研究のオピニオンリーダー

心不全の「実臨床」と「臨床医学」を考える  
—その乖離をうめるもの—

北風 政史

国立循環器病研究センター 部長

むつかしそうなタイトルをつけましたが、皆さん方がいつも感じている教科書通りに行かない心不全の個別治療 (precision medicine) をどうすれば最適化できるのかという、非常に実的な話題について考えてみたいと思います。

私どもの病院では、心臓のどこかが悪い患者さんが初めて受診されたら、初診外来に回ります。私どもの病院は循環器病に特化している病院ですから、心血管病の診断・治療で来院された患者さんは、初診の段階から、冠疾患、不整脈、心不全、末梢血管障害、肺循環障害などの専門医が担当する外来に回ります。私は、心不全の初診外来を担当しておりますが、一日に5-10人の新患心不全患者さんを診ます。先月も5人の心不全症状を呈している患者さんが来院されました。共通して、数日前から、急に呼吸困難感が出現、近医受診したところ、血中BNPレベルが数百-数千pg/mL、診察すると下腿浮腫が著明という心不全の重症感満載の患者さんたちです。でも、同じ重症の心不全状態でも、

症例1) 心拍数30/分。心電図をとると、高度な洞性徐脈。心機能自体は保たれていたのですが、即入院。

症例2) 左室駆出分画 (LVEF) 10%、左室拡張末期径 (LVDd) 80mm、即入院。

症例3) 心エコーは正常で、血液検査をするとTSHが3桁。甲状腺機能低下症と診断し、即入院。

症例4) 高血圧の既往歴あり。受診時、血圧180/110とclinical scenario(CS)1で緊急受診。初診外来で手が回らないので、心不全科の緊急対応の医師に応援を依頼。心エコーではLVEFが正常だが、e/E' 32と高値なので、HFpEFと診断し、即入院。

症例5) 昨日から発症した急性心不全。収縮期雑音5/6。心エコーにて僧帽弁腱索断裂による高度な急性僧

帽弁逆流と診断され、即入院。

でも、当然、そのあとの治療パターンは変わります。症例1) は、テンポラリーペースメーカー装着。

症例2) は心臓移植も視野に入れて重症心不全の治療。

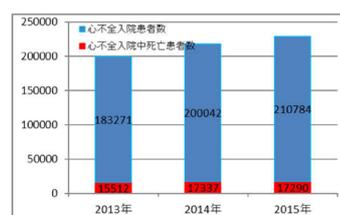
症例3) は甲状腺の精査。結局心房細動治療のため他院で投薬されていたアミオダロンが原因と分かり、レボチロキシンを投与。

症例4) 血圧を低下させて、そのあとループ利尿薬・アルドステロン拮抗薬・ベータ遮断薬などを投与して、調整。

症例5) 心臓外科にコンサルト。即手術。  
このように心不全は病名ではなく症候群であるため、いろいろな病気の患者さんがもつれた糸のように混在してしまいます。そのもつれた糸をていねいにときほぐして、その糸の傷みを修復する、これがまさしく我々心臓血管内科・心不全の専門医が行っていることであり、心不全の「実臨床」です。

では、臨床医学の立場は何か？まず、現状把握ですから、疫学です。いろいろな医療統計によると、心不全の患者さんは、我が国はもちろん世界中で増え続けております。

## わが国における心不全症例は増加傾向にある



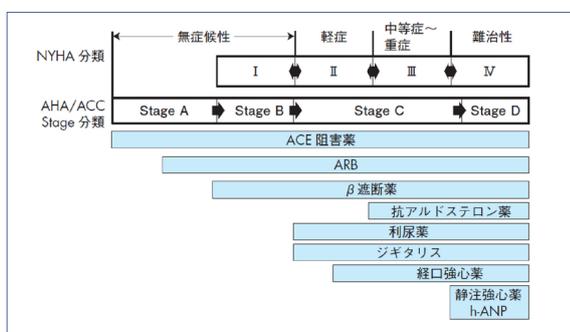
心不全入院患者数：一年あたりの変数の変化 P 値: 0.098

(2015年度 日本循環器学会 循環器疾患診療実態調査報告書による)

実際、わが国における心不全入院数および心不全入院中の死亡率は年々増加の一途をたどっており (2015年

度 日本循環器学会 循環器疾患診療実態調査報告書)、厚生労働省の患者統計によると、外来に通院している方を含めると、その数は50万人をこえるともいわれています(厚生労働省 平成20年 患者調査(傷病分類編))。この数は、欧米諸国と比較したときに決して高くはなく、わが国における心不全症による入院患者数は、OECDの半分、アメリカ合衆国の1/3-1/4です。しかし、Japan Medical Data Centerの2009-2010年のデータによると我が国の心不全症例は390万人と推定されていることから、心不全患者さんの裾野はかなり広がっているものと予想され、我が国における高齢化社会の到来を考えると、近い将来、心不全が非常に重要な克服すべき疾患となるものと考えられるのです。このような統計は、臨床医学です。このようなデータがあるから、心不全をきちり予防・治療をしていかなければいけないことがよくわかりますが、先ほどの異なった心不全の5症例を詳細に診察・加療するという行為の中に大きな隔たりを感じます。

さらに、日本循環器学会の心不全治療のガイドラインを見ると下のような心不全治療のトリアージの図が出ております。



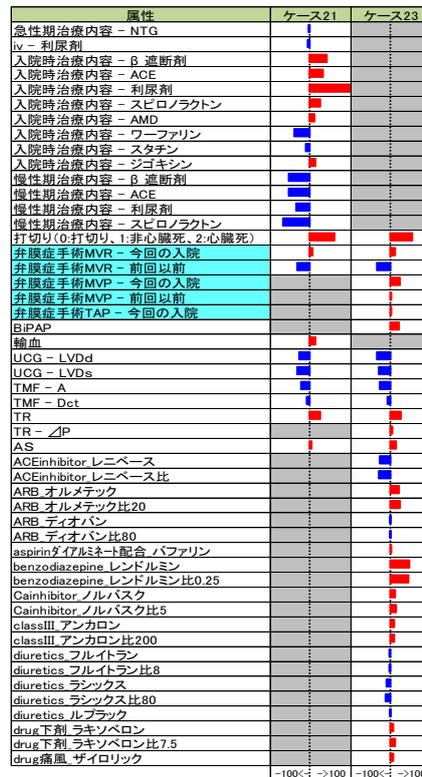
この治療ガイドラインには、幾多数多の臨床研究の成果が詰まっており、このガイドラインにだれも異論を唱えません。まさしく臨床医学の集大成です。でも、先ほどの5症例を、このガイドラインに当てはめて治療しようとする、大まかな治療方針は立てることができますが、詳細な治療は当然できません。これはあたかも医師国家試験や内科・循環器専門医試験を通ったからといって、心不全の治療が必ずしもスムーズにできないことに類似していますし、運転免許証を取得したからといってタクシーの運転手のように自由自在に車の運転ができるわけではないという比喩が当てはまるかもしれま

せん。最近、自動運転の技術がAIの発達とともに注目されていますが、心不全治療においてガイドライン(臨床医学)と個別医療の知識(実臨床)に基づいた心不全治療の半自動化、つまりprecision medicineが可能となるのでしょうか？

私ども、最近この隙間をうめる為の研究を行っています。まず、心不全にて入院している患者さんの治療履歴データなど収集します。つまり、カルテに書いてあることをすべてコンピュータに入力します。可能な限り集められたデータを説明関数(Xi)とし、心不全にて加療後再入院までの期間を目的関数(Y)として、 $Y=f(Xi)$ を大型コンピュータで解くわけです。Yは重症度の逆数と考えられます。もしfが決定すれば、心不全治療を最適化するprecision medicineが完成することになります。本研究では、収集するデータが膨大となるため、収集データから数学的構造モデルを特定するのではなく、要因項目や条件の組み合わせとそれらの数学的構造モデルでデータを十分説明し得るものを探索列挙し、慢性心不全患者の予後の特徴づける多数の数学的構造モデル候補をデータの多様な解釈結果として導出しました。251名の心不全症例について臨床的に得られた400以上のパラメータを数学的構造式に代入して、大型コンピュータを用いて解くと、予備的検討でもとめた数式から導出された再入院までの日数は、実際の再入院までの日数と良好な相関が明らかになりました。その数式の中身が下記のテーブルの通りで、判りやすくするため心不全の再入院を促進する因子を赤棒で、遅延する因子を青棒で示しています。図において棒の長さは寄与度の強さです。

この研究によると、心不全治療は少なくとも250のパラメータのことを考えて治療しなければいけないことがわかります。BNPはその中のたった一つにしか過ぎないこととなります。この250個のパラメータを用いるとその患者さんが再入院するまでの日数、つまり心不全重症度の逆数と考えられるパラメータにどのような因子が関与するかがわかり、その因子を是正してあげれば心不全治療は各個人において最適化されるものと考えられます。もちろん、我々の治療データはガイドラインに準拠して行われていますから、このデータの中にガイドラインで良いとされている因子は当然組み込まれてきます。このパラメータを用いて再入院までの日数を予測すると、実際の日数にほとんど一致していることがわかり

推定式とその係数についての解析結果



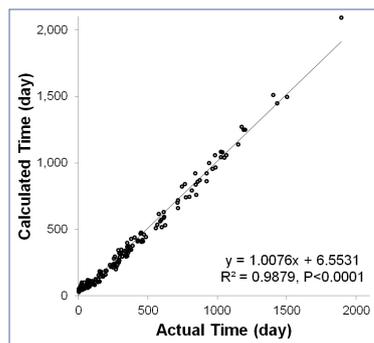
$Y_i$  : 再入院(死亡)迄の日数の期待値

$$Y_i = \max(T) \times \left( \beta^T \cdot \frac{X_i}{\max(X)} + c \right)$$

※  $\max(T) = 886$

ます。つまり、この数式は、心不全の病態をかなり忠実に反映することがわかります。

入院までの推定日数と実際の日数



興味のある方は、Hypertension Res 2013;36:450-456 をご参照下さい。

得られた数式を心不全治療の AI と呼ぶことができるかもしれません。この試みは、まだまだプリミティブですが、我々がデータを集めて、数理的にそのデータを解析すれば、実臨床とガイドラインや疫学のような臨床医学の隙間を埋めることになるかもしれないのです。つま

り、医療におけるビッグデータを収集して、それに数学的解析というフィルターを通して解析すると、実臨床と臨床医学の隙間をうめることが可能になり、precision medicine に少し近づくものと思っています。

われわれを取り巻く医療環境は大きく変わりつつあります。その動きを正面から見据え、粛々と実臨床を行う必要があります。実は、その大きなうねりを担保するのが基礎研究であり、その意味において、基礎研究、臨床研究、実臨床は 心不全のみならず全ての医療において「三位一体」となるべきものであろうと考えられます。今後はこれらのマインドを学生・若手医師に伝承することがより大事になるでしょう。

## 若手医師の研究紹介

鈴木 聡

福島県立医科大学 循環器内科学講座 助教

私は平成13年に山形大学医学部を卒業後、山形大学医学部附属病院や宮城県の石巻赤十字病院で研修を行い、平成17年に山形大学大学院へ入学しました。そこで現在の当講座主任教授である竹石恭知先生に基礎研究や臨床研究に関してご指導を賜り、平成21年に医学博士の学位を取得しました。その後、平成22年2月より現在の福島県立医科大学循環器内科学講座へ入局し、再び竹石教授のもと心不全の診療と研究を中心に日々研鑽を積む毎日を送っています。

福島に異動となってから約1年後、あの未曾有の被害をもたらした東日本大震災が東北地方の太平洋側を中心に襲いました。地震による直接的な被害に加え、津波により沿岸部は大きく破壊され、更に福島県は東京電力福島原子力発電所における事故が発生し混乱を極めた時期がありました。現在は少しずつ復興して沿岸部の整備も着々と進んでおりますが、今でも立ち入りが制限された地域では復興のゴールはまだ遠いと感じている状態です。

福島は沿岸部も広いですが会津地方を中心とした山間部の領域も大きく、北海道、岩手県に次ぐ日本国内3番目の大きさを持つ県です。我々の施設がある福島市は内陸部にあり、特に循環器領域においては福島県全域から患者様を受け入れる体制が整っています。虚血性心疾患や重症不整脈、難治性心不全治療など、福島県内の多くの病院から日々患者様をご紹介頂いて診療にあたっています。

我々の施設が福島県内の関連施設と行った多施設共同無作為比較試験に、急性心不全患者におけるトルバプタンとカルペリチドとの効果を比較した Acute heart failure volume control multicenter randomized (AVCMA) trial があります。カルペリチドは利尿効果を持つ急性心不全治療薬ですが、本研究から B-type natriuretic

peptide (BNP) の低下度や腎機能などへの影響については両薬剤群間で差はないものの、利尿効果についてはトルバプタンの方が大きく、また血行動態に関する有害事象の発生が少ないことが分かりました (J Clin Pharmacol. 2013;53:1277-85)。さらにサブ解析を行ったところ、トルバプタンによる利尿効果は特に低心機能患者と低血圧患者において大きく (Int Heart J. 2015;56:213-8)、また長期予後は両薬剤で同等であることを報告しました (Biomed Res Int. 2014;2014:704289)。

当講座には寄付講座がいくつか設置されておりますが、中でも義久精臣特任教授が指導する心臓病先進治療学講座は、心不全臨床研究、特に心不全患者における陽圧換気療法などを中心に報告しています。睡眠呼吸障害 (sleep disordered-breathing: SDB) における adaptive-servo ventilation (ASV) の有用性に関して様々な方面から解析を行い、慢性腎臓病患者や貧血を有する患者への効果 (J Card Fail. 2013;19:225-32, Int Heart J. 2014;55:342-9)、そして近年注目されている左室収縮力が保たれた HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) 患者における有用性をいち早く報告しました (Eur J Heart Fail. 2013;15:543-50)。最近では CPAP を含めた陽圧換気療法が SDB を有する HFpEF 患者において特に右心機能や肺高血圧所見の改善を介して予後を改善させること (Clin Cardiol. 2015;38:413-21) を報告しております。

また先にも述べた東日本大震災における心不全患者の特徴を明らかにし (Am J Cardiol. 2013;112:94-9)、長期的な予後解析では仮設住居へ移住した患者様の心不全再入院率が高いことから、大震災においては避難所における生活習慣の管理が特に重要であると考えられました (J Card Fail. in press)。

心不全に関する基礎研究もまた少しずつ進めております。加齢指標蛋白の一つといわれている senescence marker protein 30 (SMP30) は心臓組織を含めた体内の様々な細胞に存在し加齢とともに減少しますが、我々はこの SMP30 と心疾患との関連についての解析を行いました。アンジオテンシン投与モデルにより SMP30 ノックアウトマウスでは野生型マウスに比べて心肥大反応が大きく、心筋間質の線維化やアポトーシス、酸化ストレスの産生が増えること (Cardiovasc Res. 2013;99:461-70)、それに対して心筋特異的 SMP30 過剰発現マウスにおいては同様のモデルで心肥大反応が抑制されることを報告しました (Biochem Biophys Res Commun. 2013;439:142-7)。ま

たドキシソルビシンによる薬剤性心筋障害モデルに関しても SMP30 ノックアウトマウスは野生型と比べて心機能低下と酸化ストレス産生の亢進、アポトーシスの増加がみられるのに比べ、過剰発現マウスにおいては逆にそれらの反応が抑制されていました (PLoS One. 2013;8:e79093)。

こういったテーマを基に、私は心不全の臨床研究や基礎研究を行いながら診療にあたる日々を送っています。復興過程にある福島ですが、当施設としては竹石先生のご高配のもと素晴らしい環境が整った中で研究と臨床にあたっております。今後もこの福島から、様々な研究結果を発信できたらと思う毎日です。

## 心不全認定看護師が行く

松村 さゆり

富山県厚生連滑川病院 慢性心不全看護認定看護師

### 1、地方の中小規模病院における認定看護師の役割

#### ① 病棟スタッフへの実践指導

認定看護師を取得後、院内における認定看護師に期待される役割と活動について検討しました。当院は279床の滑川市唯一の総合病院であり、「安全で安心な医療を提供し地域住民から信頼されるアットホームな病院を目指します」を理念として勤務しています。急性期から在宅に至る継続医療を目指していますが、三次救急病院からの回復リハビリ病院としての機能を担うことが多いのが現状です。高齢心不全患者においては、自宅から近くて通院可能な当院での治療を希望し、積極的な治療を選択しない事例も見られます。

内科病棟の入院患平均年齢は80才を超えており、NYHA分類Ⅰ～Ⅳまで幅広くみられます。心不全の急性増悪で入院される患者の看護として、クリニカルシナリオを使用し、ASV導入の検討、チェックリストの使用をスタッフに指導しました。急性期における異常の早期発見、早期治療が以前に比べ看護記録上でアセスメント内容が記載されるようになりました。再入院を繰り返す患者に関しては、自ら面談を通してスタッフ間での共通理解とアセスメントの言語化に努めました。

#### ② 他部門スタッフへの指導～チーム連携へ～入院から退院後の生活指導

二年目には、外科病棟に配属になり、術後の患者の看護に心不全状態を引き起こす可能性がある患者の看護や、循環動態のアセスメントについてスタッフ指導を行いました。心不全だけでなく、がんや骨折、脳梗塞といった複合的に有する場合、循環動態は理解しがたいといったスタッフの声もみられ、心機能をアセスメントすることで、専門分野外の勤務でしたが、外科病棟スタッフから術後の循環動態の仕組みや看護の注意点など、理解が

得られたとの声が聞かれました。

同時期に、心不全患者における退院後の外来支援を行うようになりました。退院後、初めての受診時には診察の待ち時間を利用し面談を行い、診察時には同席し、時には患者の代弁者となり連携をとっていました。入院中に説明を受けた内容や退院後の生活について心不全手帳を利用し確認を行いました。高齢者には心不全手帳の記入が困難なこともあり工夫しながら、指導していました。

地域包括ケア病棟では、生活リハビリを通して心不全患者の生活指導が可能となりました。介護度をもつ心不全患者には理学療法士、栄養士、担当看護師、退院調整看護師、ケアマネジャー、訪問看護師等、退院前カンファレンスに参加し、多職種で関わることの重要性を感じながら在宅支援を行っています。生活指導は病棟スタッフが指導していましたが、個別指導のポイントは認定看護師がアドバイスをしていました。

#### ③ 退院後から在宅支援へ、他施設関係者との連携

三年目には看護部長の在宅ケアに向けて専門分野の力を発揮してほしいとの意向で現在の地域医療連携室に所属となりました。入院時から退院後の生活について支えていくことが、在宅療養生活の継続、定期通院が可能と考えました。退院前カンファレンスでケアマネジャーや訪問看護師に心不全患者の生活指導について説明、指導をしており、退院後の生活状況や、対応に困ったことなどについて相談件数が増加しました。外部との連携により、心不全入院患者以外にも、在宅で生活している高齢者心不全(予備軍も含め)の急性増悪を早期発見し、早期治療に貢献することができるようになりました。

地域医療連携室では、在宅への退院困難な事例があり、心不全患者においてはデバイスのある患者は介護施設、療養型病院ともに受け入れ困難なことがありました。各

施設に向けて心不全患者、デバイスの理解が得られるよう説明してきました。最近では、少しずつではありますが受け入れ可能な施設が増加しました。

外来部門では、AHA/ACC Stage Aからの予防的関わりが重要であると考え、診察前の時間を利用し面談を行っています。禁煙指導や塩分指導、下肢筋力体操など、多岐にわたり、時には各コメディカルや他分野の認定看護師に相談し、外来通院患者に指導を行っています。

認定看護師として週に一回の活動日に合わせて外来や病棟で指導・相談を行っていますが、随時連絡があれば、すぐ対応できる体制となっています。

## 2、今後の課題 チーム医療と在宅医療に向けてのシステム構築

四年前に比べ、再入院を繰り返す患者は減少傾向にあります。地域や外来通院患者には予備軍が多く見受けられます。心不全患者が在宅生活を送るためには、地域の連携・支援が必要ですが、心不全に対する地域の方々の認知度が低いことがあげられます。今後は、地域住民にむけての生活指導、行政や在宅医との連携を通して、地域全体で心不全の予防に取り組み、在宅生活を支える活動、システム構築を目指しています。

