

心不全診療・研究の現状と将来展望

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学

小室 一成

Key words : 心不全, 脳卒中・循環器病対策基本法, 循環器病対策推進基本計画, 日本循環器協会心不全療養指導士

はじめに

我が国は2017年に65歳以上の人口が21%を超え超高齢社会に突入した。この結果、本邦の疾病構造は大きく変化し、加齢とともに増加する疾患である脳卒中や心不全、心房細動などの心血管病の患者数が急増した。本邦ではがんが40年以上にわたって死因のトップであるが、高齢者では脳卒中と心血管病を合わせた循環器病の死亡者数はがんの死亡者数とほぼ同じであり、後期高齢者になると循環器病のほうががんよりも多くなる¹⁾。我が国の総人口はすでに減少傾向にあるが、75歳以上の後期高齢者は2050年くらいまで増え続けると推定されており、今後我が国において循環器病の患者数、死亡者数がますます増加すると考えられる。脳卒中を含めた循環器病の問題点は他にもある。我が国の平均寿命は男性が81歳、女性が87歳と現在も伸びており男女とも世界トップクラスである。しかし医学的に制限なく自立した生活ができる健康寿命と平均寿命との間に男性で9年、女性で12年の乖離がある。健康長寿を目標とする我が国においてこの10年ほどの乖離は大きな問題であるがその原因の1位は脳血管疾患である。がんはこの乖離の原因にほとんどならないのに

対し、心血管疾患と合わせた循環器病は乖離の原因の約1/4を占めている。また我が国の医療費は年々増加し、2019年度の医科診療医療費は総額32兆円であるが、そのうち循環器病の診療に最も多くの6.1兆円(19.1%)が使われており、がんの14.7%を大きく上回っている²⁾。人生100年時代を迎えようとしている我が国において循環器病の克服は喫緊の課題である。

1. 循環器病の中で最も大きな問題となっている心不全

循環器病の中には、脳卒中や心血管病として虚血性心疾患、心不全、不整脈、弁膜症、先天性心疾患、肺高血圧、大動脈疾患、末梢動脈疾患など多くの種類の疾患がある。従来、心血管病の中ではその患者数の増加率や死亡率の高さから心筋梗塞が最も重要な疾患とされていた。急性心筋梗塞の発症数は未だに増えてはいるものの、心筋梗塞の一般国民への啓発や搬送体制の整備、来院後の迅速な経皮的冠動脈形成術(PCI)治療、その後のCCU管理、心臓リハビリテーションなど一連のシステムがうまく機能したために急性心筋梗塞の生命予後は改善した。厚生労働省の人口動態統計によると2015年から2019年の5年間に心筋梗塞による年齢調整死亡率は男性で20.4%、女性で24.6%も減少した。一方その反対に患者数、死亡者数とも急速に増加してい

略歴は130頁に記載

るのが心不全である。我が国における心不全患者数は現在約120万人であり、少なくとも2035年までは増え続け132万人になると推定されている。日本循環器学会が行っている全国の専門医研修施設、専門医研修関連施設による登録研究JROADによると、2013年から2017年の5年間に、急性心筋梗塞によって入院した患者数は69,234人から73,421人と約6%の増加にとどまっていたのに対し、心不全で入院した患者数は212,793人から260,157人へと22%も増加した。前述した厚生労働省の人口動態統計においても2015年から2019年の5年間に心不全による年齢調整死亡率は女性では変わらず、男性では7.9%も増加している¹⁾。

心不全患者急増の第一の原因は高齢化である。心不全の発症は64歳以下では1万人あたり20人ほどとそれほど多くないが、65歳を超えると幾何級数的に増加し、75歳以上では10万人当たり300人ほどが発症する。もう一つ心不全患者数の増加の原因として考えられるのは心不全が多くの疾患の終末像であるということである。心筋梗塞や心房細動、弁膜症、先天性心疾患などの循環器疾患はもちろんのこと、高血圧や慢性腎臓病、糖尿病なども心不全のリスクである。さらに最近になって心不全を発症する疾患として注目されているのががんである。がんの研究が進み、分子標的治療や複合がん免疫療法が実施されるようになりがん患者の予後が確実に改善した。2020年国立がん研究センターが発表したがん患者の5年生存率は68.9%、10年生存率は58.9%であった。一昔前まで不治の病であったがんは今や半数以上が治る時代になった。最近では毎年数多くの新しい抗がん薬が登場しているが、新しい抗がん薬といえどもほとんど全ての抗がん薬が心臓や血管を傷害する。その結果、がんの治療中や治療後、時には10年以上も経ってから心不全を発症することが増えており腫瘍循環器という新たな領域が注目されている³⁾。

2. 心不全治療の進歩と課題

このように心不全の患者数や死亡者数が増えて大きな問題になっているのは日本ばかりでなく、南米やアフリカ諸国を含めて全世界的な現象であるが、その一方で心不全ほど治療法が進歩している疾患も少ない。心不全に関しては、30年ほど前から多くの大規模臨床試験によって、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬/アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体阻害薬(MRA)の3つの薬剤に関して生命予後改善効果が証明されている。さらに最近になり作用機序の異なる新しい心不全薬が4種類登場した。洞結節に存在するHCNチャネルを阻害するイバブラジンはβ遮断薬を使用しても脈拍数が75回/分以上の心不全患者が適応である。ARBとネプリライシン阻害薬が一緒になったサクビトリルバルサルタンは心保護作用を持つナトリウム利尿ペプチドであるANP、BNPの分解を抑え血中濃度を上げるためACE阻害薬以上の効果を示すと推測されている。2型糖尿病治療薬として登場したSGLT2阻害薬は、大規模臨床試験において大きな生命予後改善効果と心不全発症抑制効果を示したが、その後の試験によって糖尿病の有無にかかわらず心不全の悪化による入院や死亡を減少させた。現在心不全に関しては、心エコー上駆出率が40%未満に低下したHeart Failure with reduced Ejection Fraction(HFrEF)、駆出率が40%以上50%未満のHeart Failure with mildly-reduced EF(HFmrEF)、駆出率が50%以上に保持されたHeart Failure with preserved EF(HFpEF)に分けて考えるようになってきている。昔は心不全というともっぱらHFrEFを指していたがHFpEFの多いことが徐々に明らかになってきた。特に高齢の心不全患者ではHFpEFが多く、最近では社会の高齢化を反映してHFpEFが心不全患者全体の過半数を占めている。HFrEFに対しては上述したような薬剤が有効であるがHFpEFに有効

な薬剤はなかった。ところがごく最近になり SGLT2 阻害薬が HFpEF にも有効であるといった大規模臨床試験の結果が発表され、初めての HFpEF 薬として期待されている。もう一つ最後に登場したのが可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるベルイシグアトである。心不全増悪を認める HFpEF 患者に対する標準心不全治療薬への上乗せ効果が示されている。

さらにこれは循環器疾患に特徴的なことであるが、非薬物療法としてカテーテル治療やデバイス治療も大きな進歩を遂げている。心不全の原因として重要な虚血性心疾患や心房細動に対するカテーテル治療はもちろんのこと、弁膜症や先天性心疾患といった構造的な疾患 (Structural Heart Disease : SHD) に対してもカテーテル治療が盛んに行われている。また軽症から中等症の心不全の死因の多くは突然死であるため、植込み型除細動器が生命予後を改善する。難治性の心不全に対しては補助人工心臓の植込みが行われる。従来補助人工心臓の植込みは心臓移植までのつなぎ (bridge to transplantation : BTT) としてのみ実施されていたが、2020 年からは心臓移植を目的としない植込み (destination therapy : DT) が可能となった。

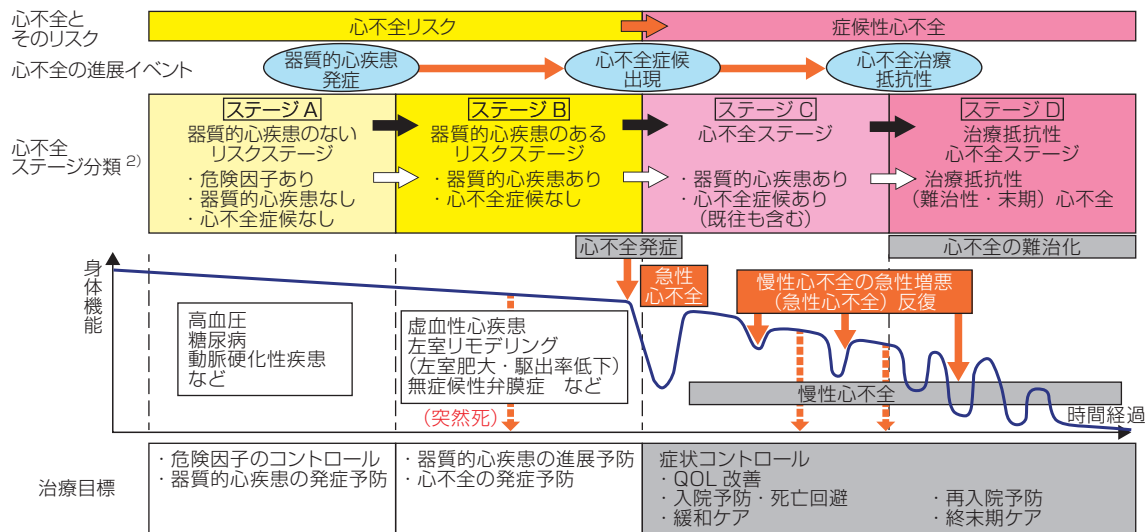
このように心不全治療は大変進歩しているにもかかわらず、4 年生存率は 55.8% と全がんの平均よりもはるかに悪いのはなぜだろうか。その原因の一つは、薬物療法、非薬物療法とも進んでいるとはいえ、すべてが対症療法であり病態に基づいた原因治療ではないからである。

3. 心不全の診療と研究の現状と将来展望

以上述べてきたように我が国は高齢化により心不全をはじめとして循環器病患者が増え大きな問題になっている。そこで国は 2018 年脳卒中・循環器病対策基本法を成立させた。その後厚生労働省に循環器病対策協議会ができ 2020 年基本計画が策定された。基本法の中には 3 つの基本理念があり、基本計画ではそれに沿って 3 つの

大目標が掲げられている。一つが「循環器病の予防や正しい知識の普及・啓発」である。日本の国民は誰でもがんについてはよく知っているが心不全をはじめとする循環器病について正しく理解している人は少ない。一方で心不全は予防が大変有効であるので心不全について理解し予防法を知る意義は大きい。心不全は A~D の 4 つのステージからなる (図 1)。

ステージ A は高血圧や糖尿病、脂質異常症で将来心臓病を発症するリスクのステージである。心筋梗塞や心肥大、心房細動など心臓病はステージ B であり、息切れなどの心不全症状が出るとステージ C となる。心不全は通常労作時の息切れで発症し入院することが多いが、利尿薬や血管拡張薬による治療によって症状は消失しほとんどの人が退院可能である。しかしこれは症状が取れただけであって心不全が治ったわけではなく以後は慢性心不全となる。慢性心不全の特徴はすぐに急性増悪することであり、退院後 1 年以内に 4 人に 1 人が再入院するといわれている。このように入退院を繰り返すうちに徐々に QOL は低下し、治療に反応しなくなり難治性の心不全ステージ D になる。根本的な治療法がない現在、最も重要なことは心不全にならないことであり、そのためには予防が重要である。心不全には 4 つのステージがあるので予防のチャンスは 4 回あることになる。心不全予防の第一歩は適度な運動をし、暴飲暴食せず、減塩や禁煙に努めるといった良い生活習慣を身に着けることによって高血圧や糖尿病、脂質異常症にならないことである。もしステージ A になってしまった場合でも、生活習慣を改善し、必要があれば薬物治療を行いステージ B に進まないようにする。心臓病を発症しステージ B になった場合でも、常に生活習慣の改善を心がけるとともに心臓病に対する適切な治療を行う。心不全の特徴は、一旦心不全を発症しステージ C になった場合でも再び心不全の増悪を繰り返さないといった予防ができることである。国民への広報・啓発、患者との連



(日本循環器学会 急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017年改訂版)

図 1. 心不全とそのリスクの進展ステージ

携などをさらに推し進めるために 2021 年日本循環器協会が設立された⁴⁾。

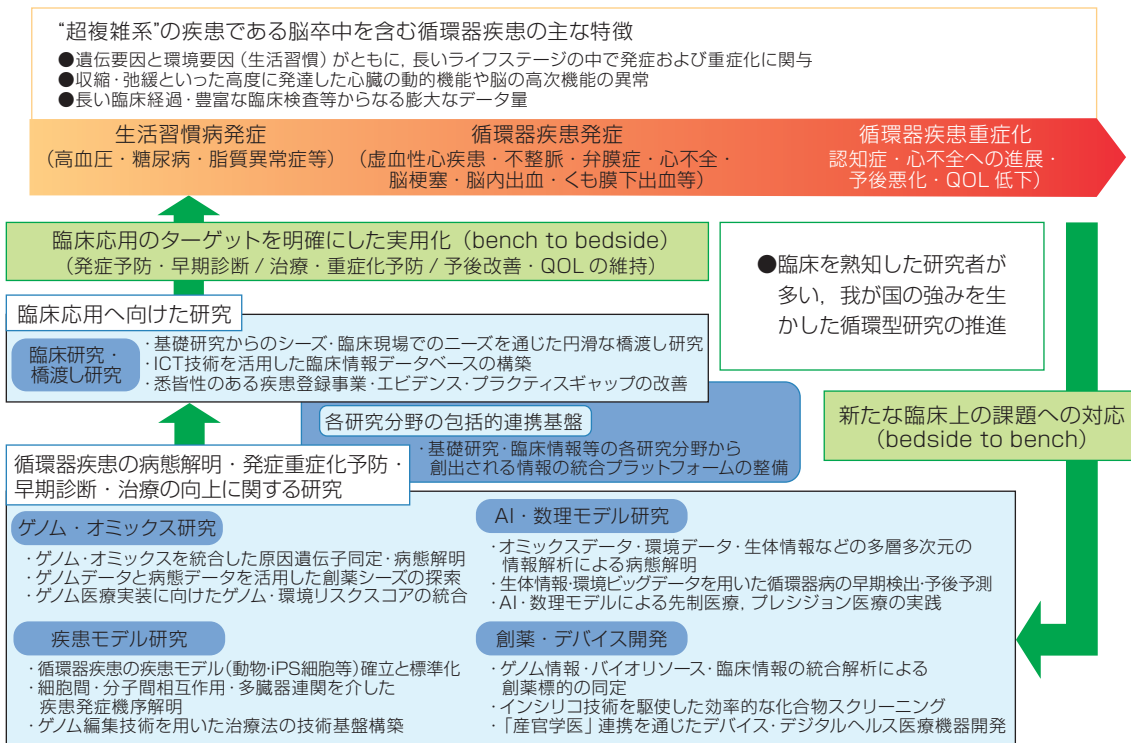
2つ目の目標は「保健、医療及び福祉に係るサービスの提供体制の充実」である。そこには健診の普及や推進、救急搬送体制の整備、医療提供体制の構築、患者支援、リハビリテーション、相談支援、緩和ケア、治療と仕事の両立支援・就労支援、小児期・若年期からの循環器病への対策などが掲げられている。特に心不全では退院後の指導・管理が重要であり、専門医だけでは十分な対応は不可能である。そこで日本循環器学会は 2020 年心不全療養指導士制度を発足させた⁵⁾。

目標の 3つ目は「循環器病の研究推進」である。前述したように循環器病治療の多くは対症療法にとどまっており病態に基づいた治療が行われていない。がんのように病態に基づいた分子標的治療を可能とするには、まずは循環器病の発症機序を明らかにする必要がある(図 2)。

通常心不全を発症する前に心肥大を呈するが、心肥大は圧負荷や容量負荷といった血行力学的負荷によって惹起される。そこで私は機械的刺

激による心肥大の形成機序を解析し、伸展というメカニカルストレスがアンジオテンシンIIの受容体を活性化することを見出したが^{6,7)}、この知見は心不全にARBが有効であることの理論的根拠となった。さらに心肥大から心不全に移行する機序として虚血やDNA傷害、炎症、老化などが関与することを明らかにした⁸⁻¹¹⁾。また心臓の発生機序から先天性心疾患の発症機序を明らかにし^{12,13)}、さらに再生の可能性についても検討した^{14,15)}。

がんにおいては原因であるドライバー遺伝子を同定し分子標的治療が可能となり予後が大きく改善した。循環器病に関しても、心筋症やQT延長症候群といった単一遺伝子疾患に関してはゲノム解析によって診断や治療法が決まりprecision medicineが可能であり、多因子疾患である心筋梗塞や心房細動に関してはゲノムを調べることによって疾患発症のリスクが分かり、予後予測や予防といったprecision preventionが可能となろう。さらに組織を採取し細胞のトランスクリプトームやエピゲノム、プロテオームの解析をすることによって疾患発症の分子機序が明



（脳卒中と循環器病克服第二次5か年計画）

図2. 循環器疾患の克服・健康寿命の延伸に向けた研究

らかになる。多くの細胞を採取できない心臓や血管においては、1細胞解析など新しい研究手法を応用することが重要である⁹⁾。さらに心不全は心臓機能の異常から発症するので、ゲノム・オミックス研究で同定した分子が果たして心機能にどのような影響を与えるかについては疾患モデル研究が必要である。遺伝子を改変したマウスや心筋梗塞や心肥大を誘導した動物モデルを使った研究を進め、それを再度ヒトにおいて確認することが必要である^{7~11)15)}。近年多くの分野で注目されているAI・数理モデルであるが、循環器では多くの種類の診断機器があるだけにその応用範囲はとりわけ広く臨床での利活用が大きい期待されている。今後はさらにウェアラブルデバイスや非接触型デバイスを用いて膨大な臨床情報が取得される。ゲノムやオミックス研究のデータ量も膨大であるが、コンピューターやAI技術の発達により、ビッグデータの解析、臨

床情報と研究情報の統合も可能となってきた。今まで循環器疾患に関してはあまりに情報が膨大なために解析が困難であったが、これからは逆に豊富な情報量であるゆえに精緻な解析が可能となり、循環器病の病態も明らかにされ、新しい診断や治療が可能となると期待される。

おわりに

我が国は超高齢社会となり心不全をはじめとして多くの循環器疾患の患者が急増している。循環器疾患に対する治療は日進月歩であるもののほとんどは対症療法であり、原因に基づいた治療法ではないために“治す”ことができていない。循環器疾患は多くの環境要因と遺伝要因が複雑に絡み合って発症するためその病態の解明は進まなかった。また循環器疾患の診断には多くのモダリティーがあり、それらから得られる情報はあまりにも膨大であったがために十分

な解析が困難であった。しかし近年のゲノム・オミックス解析技術やコンピューター・AIの発達によりそれら複雑かつ膨大な情報の解析が可能となってきた。今後は超複雑系の循環器疾患の病態が解明され原因に基づいた分子標的治療や患者ごとのprecision medicineが実施されることが期待される。

文 献

- 1) 令和元年 (2019) 人口動態統計 (確定数) の概況 厚生労働省.
- 2) 令和元 (2019) 年度 国民医療費の概況 (厚生労働省).
- 3) Komuro I, Ishioka C: Harmonization of Cardiovascular and Oncology and the Blossoming of Cardio-Oncology in Japan. *JACC CardioOncol* 2: 819-821, 2022.
- 4) 日本循環器協会: <https://j-circ-assoc.or.jp>
- 5) 日本循環器学会: 心不全療養指導士. <https://www.j-circ.or.jp/chfej/>
- 6) Komuro I, Yazaki Y: Control of cardiac gene expression by mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 55: 55-75, 1993.
- 7) Zou Y, et al: Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol* 6: 499-506, 2004.
- 8) Sano M, et al: p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature* 446: 444-448, 2007.
- 9) Nomura S, et al: Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure. *Nat Commun* 9: 4435, 2018.
- 10) Naito AT, et al: Complement C1q activates canonical Wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. *Cell* 149: 1298-1313, 2012.
- 11) Oka T, et al: Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. *Nature* 485: 251-255, 2012.
- 12) Komuro I, Izumo S: Csx: a murine homeobox-containing gene specifically expressed in the developing heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 8145-8149, 1993.
- 13) Hiroi Y, et al: Tbx5 associates with Nkx2-5 and synergistically promotes cardiomyocyte differentiation. *Nat Genet* 28: 276-280, 2001.
- 14) Zhu W, et al: IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis. *Nature* 454: 345-349, 2008.
- 15) Harada M, et al: G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating Jak/Stat in cardiomyocytes. *Nat Med* 11: 305-311, 2005.