

JAPANESE
HEART
FAILURE
• SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 10, No. 2, 2006

発行：2006年7月1日
日本心不全学会
Japanese Heart Failure Society
<http://www.jhfs.gr.jp/>

CONTENTS

- | | |
|----|---|
| 1 | 第10回日本心不全学会学術集会のお知らせ |
| 3 | 第11回 La Jolla-Capri-Yamaguchi-Seoul Research Conference |
| 6 | 〈日本循環器学会報告〉第70回記念日本循環器学会総会・学術集会 |
| 8 | 〈心不全治療のトピックス〉心不全患者と植込み型除細動器 (ICD) |
| 11 | 〈心不全研究最前線〉心不全に対する細胞療法 |
| 16 | 学会カレンダー・入会のご案内 |

日本心不全学会組織

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|
| ○理事長 堀 正二 | | | | | | |
| ○理事 和泉 徹 白土邦男 藤原久義 | 磯部光章 筒井裕之 松崎益徳 | 井上 博 鄭 忠和 松田 暉 | 今泉 勉 友池仁暢 山口 巖 | 大江 透 土居義典 横山光宏 | 小川 聡 永井良三 | 笠貫 宏 菱田 仁 |
| ○監事 砂川賢二 | 藤田正俊 | | | | | |
| ○評議員 相澤義房 池田宇一 磯山正玄 猪又孝元 白田和生 大久保信司 大森浩二 小野幸彦 金子 昇 菊池健次郎 木村一雄 河野雅和 小林洋一 酒井 俊 澤 芳樹 砂川賢二 高田 淳 瀧原圭子 田内 潤 寺崎文生 永田正毅 錦見俊雄 野々木宏 長谷部直幸 久留一郎 福並正剛 堀江 稔 松井 忍 松本万夫 水重克文 村田眞司 森本紳一郎 山口 巖 横山光宏 渡辺重行 | 青沼和隆 石川利之 一色高明 今泉 勉 上床博久 大津欣也 大柳光正 甲斐久史 加納達二 岸田 浩 木村文次郎 甲谷哲郎 駒村和雄 朔啓二郎 重松裕二 住吉徹哉 鷹津久登 武田信彬 玉木長良 土居義典 中谷武嗣 西村恒彦 野原隆司 堀 晴雄 菱田 仁 福山尚哉 堀川良史 松浦秀夫 松森 昭 三田村秀雄 室原豊明 矢崎善一 山口清司 吉川 勉 渡辺 淳 | 麻野井英次 石川義弘 伊藤一輔 岩坂壽二 遠藤政夫 大塚邦明 岡本 洋 加賀谷豊 川口秀明 木島祥行 許 俊鋭 児玉逸雄 小室一成 佐久間一郎 島田和幸 清野精彦 高野照夫 武智 茂 近森大志郎 富田壽夫 中野 赳 西山信一郎 野村憲和 羽野卓三 平山篤志 藤井 聡 本田 喬 松岡博昭 丸山幸夫 光藤和明 毛利正博 安村良男 山口 章 吉田 章 渡部秀人 | 東 純一 石田良雄 伊藤隆之 岩瀬三紀 大内尉義 大塚定徳 小川研一 柿木滋夫 川嶋成乃亮 北 徹 楠岡英雄 小玉 誠 是恒之宏 佐々木達哉 島田俊夫 世古義規 高橋利之 竹村元三 葛本尚慶 友池仁暢 中村元行 布田伸一 橋本哲男 濱田希也 廣江道昭 藤田正俊 本田俊弘 松崎益徳 三浦伸一郎 湊口信也 望月正武 柳澤輝行 山辺 裕 米持英俊 | 安達 仁 石橋 豊 伊藤 宏 上嶋健治 大江 透 大塚知明 小川 聡 笠貫 宏 川名正敏 北浦 泰 久保田徹 後藤葉一 厚川哲典 佐藤直樹 島本和明 曾根孝仁 高橋正明 太崎博美 筒井裕之 豊岡照彦 中村由紀夫 野崎士郎 橋本俊雄 林 哲也 廣瀬邦彦 星田四朗 牧野直樹 松田 暉 三浦哲嗣 宮内 卓 百村伸一 矢野捷介 山本一博 李 鍾大 | 飯島俊彦 和泉 徹 伊藤正明 上田清悟 大木 崇 大手信之 小川久雄 梶谷定志 河野 了 北風政史 倉林正彦 小西 孝 斎藤大治 佐藤 洋 下川宏明 代田浩之 滝澤明憲 田中啓治 鄭 忠和 中里祐二 南都伸介 能澤 孝 土師一夫 林 秀晴 廣瀬邦彦 星田四朗 牧野直樹 松田 暉 三浦俊郎 宮武邦夫 盛岡茂文 矢野雅文 山本啓二 和田厚幸 | 井内和幸 磯部光章 井上 博 上松正朗 大草知子 大西勝也 落合久夫 加藤法喜 神原啓文 木原康樹 上月正博 小林直彦 斎藤能彦 佐藤幸人 白土邦男 高田重男 瀧下修一 田中 昌 寺岡邦彦 永井良三 西垣和彦 野出孝一 長谷川浩二 原 裕二 福田恵一 堀 正二 増山 理 松村忠史 三嶋正芳 宗像一雄 森下竜一 山岸正和 横田充弘 渡辺佐知郎 |

(50音順、敬称略)

賛助会員一覧 (平成18年6月30日現在、50音順)

| | | | |
|--|--|--|---|
| あ アステラス製薬株式会社 アストラゼネカ株式会社 エーザイ株式会社 大塚製薬株式会社 | た 第一アスピオファーマ株式会社 第一製薬株式会社 大正富山医薬品株式会社 大日本住友製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 田辺製薬株式会社 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 日本メジフィジクス株式会社 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 み 三菱ウェルファーマ株式会社 |
|--|--|--|---|

さ
塩野義製薬株式会社

学会報告

第10回日本心不全学会学術集会のお知らせ

第10回日本心不全学会学術集会
会長 和泉 徹
(北里大学医学部循環器内科学)

益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、私達は、平成18年10月13日(金)～15日(日)、都市センターホテル(東京都千代田区)で開かれる第10回日本心不全学会学術集会開催に向け、日夜準備に明け暮れております。今回の学術集会は“心不全を予防する”のロゴの下、様々な工夫を取り入れました。金曜日の初日には、主に基礎的話題を取り上げ、先端研究者や専門家の参集を呼び掛けています。土曜日の中日は、循環器学を専攻したいメディカルやコメディカルスタッフが、日曜日の最終日には、開業医の先生や一般のコメディカルも惹かれる話題を集中するように努めました。どうぞ楽しんで下さい。主な内容は、一般演題200余題と、シンポジウム4題、パネルディスカッション5題、特別合同シンポジウム、特別企画、アフターヌーンセッション2題、10周年記念プログラム、教育講演、モーニングレクチャー、ランチョンセミナー、イーブニングセミナーです。下記に特別プログラムの概要を列記します。

また、今回も中日(14日)は第25回心臓移植研究会との同時開催です。特別合同プログラムCirculatory assist deviceは優れた人工補助循環の開発を助長するばかりでなく、心臓移植に新しい展開を導くものと期待されます。

シンポジウム

- 1.New Pharmacological Strategies for Heart Failure
- 2.Cardiac Imaging for HF Management
- 3.Metabolic Syndrome and Heart Failure
- 4.Multidisciplinary Heart Failure Management

パネルディスカッション

- 1.New Aspects of AT1 Receptor
- 2.Aging and Heart Failure
- 3.Co-medical role in the management of acute heart failure and its development
- 4.Epidemiology of Heart Failure
- 5.Co-medical role in the management of chronic heart failure and its development

第25回心臓移植研究会との特別合同プログラム

- ・Circulatory assist device

特別企画

- Introduction and understanding of new therapeutic guideline for heart failure
- ・Guideline for acute heart failure
 - ・Guideline for chronic heart failure

アフターヌーンセッション (症例検討会)

- 1.Management of chronic HF-Case Conference
- 2.Management of acute HF-Case Conference

10周年記念特別企画

- ・Asian conference of heart failure

第10回日本心不全学会学術集会 日程表

Table with columns for time (8:00-20:00) and rows for sessions (第1会場, 第2会場, 第3会場, ポスター会場, その他) for 10月13日(金).

Table with columns for time (8:00-20:00) and rows for sessions (第1会場, 第2会場, 第3会場, ポスター会場, その他) for 10月14日(土).

Table with columns for time (8:00-20:00) and rows for sessions (第1会場, 第2会場, 第3会場, ポスター会場, その他) for 10月15日(日).

国際会議の御案内

第11回 La Jolla-Capri-Yamaguchi-Seoul Research Conference

会長 松崎 益徳 (山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学)

初夏の候、ますます御清祥のこととお慶び申し上げます。2006年10月6日(金)から8日(日)の3日間、山口県萩市におきまして第11回 La Jolla-Capri-Yamaguchi-Seoul Research Conferenceを開催させていただきます...

“Basic Concepts and New Therapeutic Strategies in Intractable Heart Disease from Bench to Clinic”をテーマに心臓病の新しい治療法に関するトランスレーショナルリサーチの研究成果を集約するプログラム構成とさせていただきます。国内外の第一線の研究者に、分子生物学を駆使して得られた治療ターゲットについて今までの心不全治療薬との関連をふまえて発表していただき、今後の心不全治療をどのように確立するか討論をする機会とさせていただきますと考えております。

国際会議概要

会期：平成18年10月6日(金)～8日(日)

会場：北門屋敷，山口県萩市

http://www2.convention.co.jp/jcys2006/

会議参加費：一般参加 10,000円
大学院生，ポスドク，海外からの留学生 5,000円
学部学生 無料

第11回 La Jolla-Capri-Yamaguchi-Seoul Research Conference 事務局

〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1

山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学内

TEL：0836-22-2248, 0836-22-2246

E-mail：jcys2006@convention.co.jp

演題募集

口述講演は国内外招待演者の先生方の御講演となります。ポスター演題は2006年5月1日より、演題募集をホームページにて行っております。ポスター演題締切りは2006年7月31日正午となっております。

Program

Friday October 6

14:50-

Opening Remarks

Masunori Matsuzaki

15:50-16:40

Controlling Calcium Homeostasis

Chairperson: Andrew R.Marks and Wolfgang H. Dillmann
RyR Regulation in Heart Failure and Sudden Cardiac Death:

Andrew R. Marks, New York, USA
Functional Role of Inter-domain Interactions within Ryanodine Receptors

Noriaki Ikemoto, Boston, USA

RyR Domain Regulation in Heart Failure

Masafumi Yano, Ube, Japan
SERCA2a Interacting Proteins Regulate Cardiac Function

Susumu Minamisawa, Yokohama, Japan

Round table discussion (10 min)

16:40-19:00

Signaling Associated with Cardiac Remodeling

Chairperson: Teruhiko Toyo-oka and Kirk U. Knowlton

CaMK II in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure

Joan Heller Brown, La Jolla, USA
Molecular Mechanisms of the Transition from Cardiac Hypertrophy to Failure

Issei Komuro, Chiba, Japan
Signaling of MAPK to Cell Death in Heart Failure

Kinya Otsu, Osaka, Japan
Remodeling of T-tubules and Sarcolemma in Failing Hearts

Masahiko Hoshijima, La Jolla, USA
Effects of COMP-Angiopoietin 1 on the Ischemic Protection and LV Remodeling Following MI

Myeong-Chan Cho, Cheongju, Korea
Round table discussion (10 min)

19:00-19:30

Special Lecture

Chairperson: Shigetake Sasayama

Importance of cGMP-PDE5 Pathway in Heart Disease

David A. Kass, Baltimore, USA

19:45-

Welcome Reception for Invited Speakers and Chairpersons @ Tomoe Hotel

Saturday October 7

8:00-10:20

Controlling Intracardiac Cell Signaling

Chairperson: Kenneth Walsh and Joan Heller Brown

Subtype-Specific, β -Adrenergic Receptor Signaling in the Heart

Rui Ping Xiao, Bethesda, USA

Thyroid Hormone and Heart Failure

Wolfgang H. Dillmann, La Jolla, USA
Modulation of Myocardial Contractility in Normal and Failing Heart by the AKT Pathway

Gianluigi Condorelli, Rome, Italy
Mitochondrial DNA Damage and Dysfunction in Heart Failure

Hiroyuki Tsutsui, Sapporo, Japan
Modulation of Protein Phosphorylation by Gene Transfer in Heart Failure

Yasuhiro Ikeda, Ube, Japan
Round table discussion (10 min)

10:20-10:30 ~coffee break~

10:30-12:30

Stem Cell Biology in the Heart

Chairperson: Gianluigi Condorelli and Byung Hee Oh

Chondromodulin-I Maintains Cardiac Valvular Function by Preventing Angiogenesis

Keiichi Fukuda, Tokyo, Japan
Diversification of Endothelial, Cardiac and Smooth Muscle Cell Lineages via Multipotency of Individual Isl1+/Nkx2.5+/flk1+ Master Cardiovascular Stem Cells

Atsushi Nakano, Boston, CA
Muscle-Derived Stem Cells

Hidemasa Oh, Kyoto, Japan
Tongue Muscle as a Source of Cardiac Regeneration

Toshiro Miura, Ube, Japan
G-CSF Based Peripheral Blood Stem Cell Therapy in Myocardial Infarction

Hyun-Jae Kang, Seoul, Korea
Round table discussion (10 min)

12:30-13:00

Luncheon Session

Chairperson: Ryozi Nagai, University of Tokyo

Metabolic Syndrome and Heart Disease

Kenneth Walsh, Boston, USA

13:00-15:15

Angiogenesis/Gene Therapy, Molecular Therapy

Chairperson: Ciro Indolfi and Ryuichi Morishita

Translational Research Using HGF (Hepatocyte Growth Factor)

Ryuichi Morishita, Osaka, Japan
Development of Bio-nanocapsule Technology for In Vivo Pinpoint Gene Delivery

Shun'ichi Kuroda, Osaka, Japan
Comprehensive Approaches to Find New Pathophysiology or Effective Treatment of Chronic Heart Failure from Genomic or Clinical Database

Masafumi Kitakaze, Suita, Japan
New Paradigm in the Therapeutic Application of Endothelial Progenitor Cells for Tissue Regeneration: 'Cell-and-Gene Hybrid Therapy' of GSK3 β and β -Catenin Axis

Hyo-Soo Kim, Seoul, Korea
Autologous Bone Marrow Implantation for Ischemic Heart Disease

Kimikazu Hamano, Ube, Japan
Round table discussion (10 min)

15:15-15:45

Special Session

Chairperson: Masunori Matsuzaki

Regression of Abdominal Aortic Aneurysm by Inhibition of c-Jun N-Terminal Kinase

Hiroki Aoki, Ube, Japan

16:00-18:00 Poster session

19:00-21:00

Reception for All Attendees

@ Hokumon Yashiki Hotel

Sunday October 8

8:00-9:40

Non-Pharmacological Treatment for Severe Heart Failure

Chairperson: Masatsugu Hori and Minoru Hongo

Bionic Medicine Revolutionizes Clinical Cardiology in 21st Century

Kenji Sunagawa, Fukuoka, Japan
Cardiac Resynchronization Therapy

David A. Kass, Baltimore, USA
Thermal Therapy for Chronic Heart Failure

Chuwa Tei, Kagoshima, Japan
LVAS Support for "Bridge to Therapy" in Patients with End-Stage Heart Failure

Shunei Kyo, Saitama, Japan
Round table discussion (10 min)

9:40-11:15

Heart Failure and Associated Pathophysiology

Chairperson: Kirk L. Peterson and Tooru Ohe

Cytokine Signaling and Innate Immunity in Heart Failure

Kirk U. Knowlton, La Jolla, CA
Long QT Syndrome: an Ion Channelopathy in Cardiovascular Medicine

Minoru Horie, Shiga, Japan
Development of Coronary Arteriosclerosis in Patients with Abnormal Glucose Tolerance and the New Method for the Measurement of Coronary Narrowing

Shun'ichi Miyazaki, Osaka, Japan
Hypertension and Heart Failure: Role of Cardiac Apelin and Angiotensin II System

Yoshitaka Iwanaga, Kyoto, Japan
Round table discussion (10 min)

11:15-11:45

Luncheon Seminar

Chairperson: Byung Hee Oh

Statins for Treatment of Chronic Heart Failure

Koichi Node, Saga, Japan

11:45-

Closing Remarks

Kirk L. Peterson

Announce of Next Conference

Byung Hee Oh

Adjourn

日本循環器学会報告

第70回記念日本循環器学会総会・学術集会

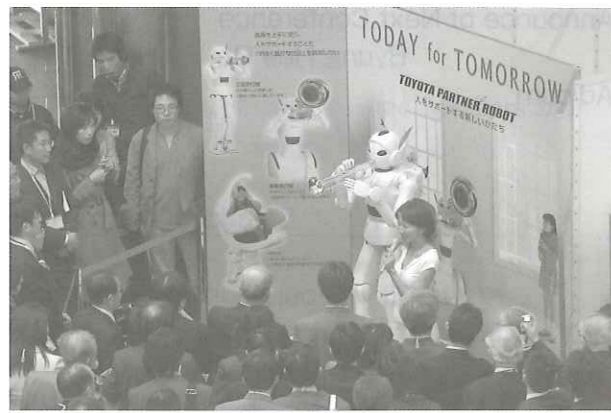
第70回記念日本循環器学会総会・学術集会
会長 藤原 久義
(岐阜大学大学院医学研究科再生医科学・
循環器病態学・呼吸病態学・第二内科 教授)

今回の第70回記念日本循環器学会学術集会は、京都大学第三内科の真下俊一教授が第1回を開催してから数えて、第70回目の記念すべき大会で、2006年3月24日(金)から26日(日)の3日間、名古屋国際会議場でおこなわれた。過去を振り返り、現在を見つめ、今後何をすべきか考える学術集会という意味でテーマは「過去・現在・未来-未来のために今何をすべきか-」(The Past, Present and Future of Cardiology: Building for the Future)」であった。

学術集会の参加者は16,338名で、一般市民の参加者約5,000人を加えると約20,000人以上が参加したことになる。学生や研修医は参加無料にした結果、学生84人、研修医110名の参加があった。一般演題では、約4080もの応募演題の中から、コメディカルものを含め2500演題を採用した。採用演題の中には、英語発表演題が1162題である。海外からの参加者は約400人で、日本循環器学会は日本の学会ではあるが、アジアを代表する学会、国際学会と言っても過言ではない。コメディカルも900名の参加があった。AEDを20台設置し、緊急の対応を万全にしたが、幸い一回も使用する事例がなかった。

トヨタ自動車の協力を得て医療用ロボットの展示や愛・地球博で好評だったパートナーロボットの演奏が連日行われ、好評であった(図1)。

図1



70回記念大会に相応しい企画としては、第70回記念

資料展示会を行った。日本最初の心電計等が展示され興味深かった(図2)。最初の学会誌を製本し、参加者全員に配布した。過去の写真や学会誌、学術大会における変化などを展示した。

図2



プログラムに関しては以下の5つを柱に構成した。

- ①予防医学：リスクファクターの予防、不安定プラークの診断と急性冠症候群の予知・予防、心不全の予防、重症不整脈の予防、脳卒中の予防などの予防医学は21世紀の医学である。このための診断学や治療学の進歩は重要であるが、それとともに食生活の改善・禁煙・心肺蘇生法の普及など、一般市民への啓発運動を学会としてもさらに積極的に進めていく必要がある。
- ②再生医療：再生医療の最近の進歩は心筋細胞の再生や動脈硬化壁の再生を可能にするのみならず、再生医療を単に幹細胞を用いた再生という観点ではなく、すべての医療は再生医療という立場から捉える必要がある。
- ③心・血管イメージ：心・血管イメージ技術の進歩により血管造影が必要ない時代になってきた。MDCT(マルチスライスCT)やMRI(磁気共鳴画像)に加えて、IB-IVUS・OCTなどが不安定プラークの画像化に成功しつつある。ライブデモンストレーションで、IVUSによるプラーク性状評価について議論した。

- ④遺伝子オーダーメイド医療：遺伝子多型を利用したオーダーメイド医療がスタートしている。
- ⑤ロボット・IT：IT・ロボットの進歩はこれまでの医療・診療環境を一変させる可能性があり、患者さんの運搬や食事を介助する医療用ロボットのデモンストレーションが行われた。高齢化社会を迎えて、看護師や介護士の負担軽減につながると期待される。

美甘レクチャーや真下記念講演をはじめ、特別講演6題、プレナリーセッション6題、ラウンドテーブルディスカッション10題、トピックス8題、コントロールパネル5題、ミートザエキスパート8題、ランチョンセミナー57題、ファイアースイドセミナー33題、モーニングレクチャー20題が行われた。AHAやACC、ESC、APCS、WHFとのジョイントシンポジウムもあった。

今回はじめて以下の4つの企画をおこなった。

- ①APSC(アジア太平洋心臓学会)、WHF(世界心臓連合)とのジョイントシンポジウム：これまでAHA(米国心臓協会)、ACC(米国心臓学会)、ESC(欧州心臓学会)とのジョイントシンポジウムは行われていたが、今回はこれらの学会に加えてAPSC(アジア太平洋心臓学会)、WHF(世界心臓連合)とのジョイントシンポジウムを初めて行った。特にアジア諸国とどう関わっていくのか、アジアの循環器のトップリーダーとして日本の貢献が期待されている。今後、APSCとのジョイントシンポジウムは毎年行っていく予定である。また、日本循環器学会で発表された海外の演題のトップオナーには奨学金を出して研究支援を行っている。
- ②女医による女医のための女医の企画：現在、医師の約4割が女性である。医療現場では女性医師が結婚してお子さんを持つと、以前と同様に勤務することが困難になるという現状がある。特に、循環器科は緊急性の高い患者さんを扱うことが多く、長時間連続の勤務、当直、急な呼び出しへの対応などから、育児や家庭生活との両立が難しく、だんだん循環器科から女性医師がいなくなっている。もっと女性が働きやすい環境を整備しないと、医師不足にますます拍車をかけることになる。どうすれば女性医師の活躍の場を広げることができるか引き続き検討していく必要がある。
- ③Late Breaking Clinical Trials in Japan：日本で行われた三つの大規模臨床試験(MEGA, JELIS, J-SAP)の結果を発表してもらった。
- ④禁煙：日本循環器学会として初めて禁煙を前面に出したシンポジウムを行った。シンポジウム以外にもコメディカルセッション、禁煙推進セミナー、市民公開講座、ガイドライン解説などで禁煙を取り上げた。

市民のための記念イベントとして家森幸男先生(WHO循環器疾患専門委員・京都大学名誉教授)と日野原重明先生(聖路加国際病院理事長)をお迎えした市民公開講座では健康長寿を実現する方策についてお話いただいたが、予想をはるかに上回る2,400人もの市民の方の参加があった(図3)。日野原先生は日本循環器学会でただ一人、第1回から70回までの会員であり、その功績を称え栄誉賞を贈らせていただいた。

図3



また、市民向けには、「ハート博2006」を行い、循環器専門医がボランティアで健康相談にのり、検査・治療機器の展示、血圧・血糖測定や心エコー、自動体外式除細動器(AED)の実演など、様々な体験コーナーを設けた。ここにもおよそ2,400人の市民の参加があった(図4)。

図4



最後に此度の70回記念大会にご参加・ご協力いただいた多くの研究者、臨床医、コメディカルスタッフ、市民の方々ならびに教室員に心から感謝申し上げます。また、ロボットを無料で提供していただいたトヨタ自動車株式会社を始め、今回の学術集会の開催に際しては非常に多くの企業が協力していただきました。改めて御礼申し上げます。

心不全患者と植込み型除細動器(ICD)

栗田 隆志、友池 仁暢*

国立循環器病センター 心臓血管内科医長
*同 病院長

心不全 (CHF) 患者における心臓突然死は心不全死と並ぶ最大の死因であり、生命予後の改善を図る上でその発生を未然に防ぐことはきわめて重要である。いくつもの大規模試験によると植込み型除細動器 (ICD) は心疾患の種類や、1次予防または2次予防としての使用目的を問わず、心不全患者に対して予後の改善をもたらす最も有効な治療法のひとつとされている。しかし、その一方で高価なICDの乱用は医療経済を圧迫する新たな要因となりうる。ICDを効果的に活用するためには、エビデンスの中でも特にサブグループ解析の結果に依拠したりリスク評価と、我が国特有の患者背景を加味した包括的な判断が求められる。

1. 虚血性心疾患に対するICDの効果

① MADIT-I¹⁾

MADIT-Iの対象は非持続性VTを合併したQ波心筋梗塞 (左室駆出率35%以下) を有し、電気生理学的検査 (EPS) によってプロカインアミドが無効な持続性VT/VFが誘発された患者である。これら無作為にICD群 (95例) と慣習的な治療を行った群 (101例) とに振り分け、前向きに調査した結果、ICDは慣習的薬物療法に比べて死亡率を54%低下させた (図1A)。

②MADIT-II²⁾

本試験では心室性不整脈に関する登録条件が一切削除され、心機能が低下した患者 (EF<30%) が対象となった。3:2の比率でICD群に多くの患者 (n=742) が割り当てられ、その予後が対照群 (n=490) と比較された。図1Bに示す如く、平均20ヶ月の観察期間においてICDによる有意な死亡率の減少 (31%) が確認された。

③MADIT-IとMADIT-IIの比較で解ること

MADIT-IとMADIT-IIにおけるICD群の非ICD群に対する総死亡の改善率は前者が54%、後者が31%であり、前者での改善率が明らかに高い。このような違いはどこに起因しているのだろうか。

図1AとBを比較すると両者におけるICD群の曲線はほとんど一致しているが、非ICD群 (対照群) の予後の差は歴然としている。非ICD群で両試験の間に大きな違いが生じた最大の理由は、MADIT-Iでの登録基準 (EPSでの持続性VTやVFの誘発性など) がリスクの高い患者を的確に抽出しているためであると推察さ

れる。この結果はEPSの重要性を示したMUSTTによっても指示されている³⁾。

④我が国の心筋梗塞後患者の予後はどうか?

わが国の心筋梗塞患者の予後は欧米に比して良好で、突然死は少ないとされている。例えば昭和大学のTannoらのデータによればMADIT-IIの登録基準に合致する患者90名の30ヶ月間の追跡で突然死はわずかに2例であったとしている⁴⁾。MADIT-IIでは約半数の死亡が突然死であったことを鑑みると、MADIT-IIのICD適応基準は我が国において良好に機能するとは考えにくい。従って、EPSでのVT/VF誘発、NSVTの確認、QRS拡大、微小T波交代現象などはわが国におけるハイリスク患者の層別化に必要な手段であろう。

2. 非虚血性心筋症に対するICDの1次予防効果

DCMに対するICDの1次予防効果についてはDEFINITE、SCDHeFTに依拠してその適応を考察する。

① DEFINITE⁵⁾

本試験の主な登録基準は以下の3つ、①LVEF \leq 35%、②有症候性心不全の既往、③3~15連発のNSVTまたはPVCの頻発 (\geq 10個/時) である。合計458名が登録され、無作為に通常的心不全薬物治療群 (229名) と、薬物治療とICD植え込みを受ける群 (229名) とに振り分けられた。図2にその結果を示すが、統計学的に明らかな有意差を認めないものの、ICD群は通常治療群に比して死亡率が34%低かった。

②SCD-HeFT⁶⁾

この試験は虚血、非虚血の双方による心不全患者を登録した最大規模の1次予防前向き無作為割付試験である。主な登録基準は、①3ヶ月以上の心不全歴、②LVEF \leq 35%、③NYHA心機能分類のII~IIIなどであり、NSVTやPVC多発などの条件は除外された。合計1676名がプラセボ群、アミオダロン群、ICD群の3つに無作為に均等割付され、予後が追跡された。図3Aは3群間での総死亡率を比較した予後曲線であるが、ICD群の死亡率が最終的にはプラセボ群に比して有意に低下した (相対危険回避率23%)。また、基礎疾患別での観察では非虚血性、虚血性に関わらずのICDの効果が同等に示された (図3B,C)。

③我が国でのDCM患者の予後はどうか?

筆者らはLVEF40%以下のDCM患者 (151例) につ

いて予後調査を行った。151例の内、DEFINITEの不整脈基準 (NSVTまたはPVC \geq 240/日) を満たした患者91例とこれらを有しない60例の予後を比較した⁷⁾。不整脈基準を満たす患者はDEFINITEとほぼ同様に不良であり、さらにこれら91例における死亡26例の内、突然死あるいは不整脈死が12例 (46.2%) に認められていた (図4)。以上より、我が国においてもDCM患者の予後は海外と同等で、特にNSVTやPVC多発の症例ではVT/VFのイベント発生の予測因子として重要な役割を果たすと考えられる。

3. ICDと心臓再同期療法

心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy: CRT) は左脚ブロックなどによる心臓の非同期的収縮を補正する新しい非薬物治療として注目されている。CRTの有効性を試験したCARE-HFにおいては、この治療法が患者のQOLのみならず、総死亡率も改善させることが報告された⁸⁾。総死亡率の改善は主に心不全死の減少によるところが大きい。突然死のリスクも若干減少し、CRTによって心不全のみならず不整脈基質に生じたりモデリングも改善される可能性が示唆された (CRT群では29/409例、非CRT群では38/404例に突然死が発生)。しかしながら、CRT群の死因に突然死が占める割合も決して小さくなく (29/82=35.4%)、CRTのみでは心不全患者の突然死を十分には予防できない可能性がある。そこで、ICD機能を搭載したCRT (CRT-D) によって突然死の予防をより積極的に図る試みがなされている。CRTとCRT-Dを比較したCOMPANION⁹⁾ においては後者を適応された患者の生命予後が最も良好であり、CRT-Dによる突然死の予防が大きく貢献すると期待される (図5)。現在、CRT-Dの有効性をさらに科学的に証明するべく、MADIT-CRTなどの試験が実施されている。

一方、VT/VFの既往を有し、非同期的収縮に伴う心不全を有する患者にはCRT-Dは極めて良い適応である。わが国においてもCRT-Dが本年度中に認可される予定であり、その効果が期待される。

- 1) Moss AJ, Hall WJ, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. N Engl J Med. 1996;335:1933-1940
- 2) Moss AJ, Zareba W, et al. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 346(12):877-83, 2002
- 3) Buxton AE, Lee KL, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. 342:1937-45, 2000
- 4) Tanno K, Miyoshi F, et al. Are the MADIT II criteria for ICD implantation appropriate for Japanese patients? Circ J. 69:19-22, 2005

- 5) Kadish A, Dyer A, et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. New Engl J Med. 350:2151-8, 2004
- 6) Bardy GH, Lee KL, et al. (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 352:225-37, 2005
- 7) Kitamura S, Satomi K, et al. The clinical impact of nonsustained ventricular tachycardia to the risk for sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Circ J 69 (Suppl.I):136, 2005 (Abst.)
- 8) Cleland JG, Daubert JC, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 352:1539-49, 2005
- 9) Bristow MR, Saxson LA, et al. Cardiac resynchronization therapy (CRT) reduces hospitalizations, and CRT + an implantable defibrillator (CRT-D) reduces mortality in chronic heart failure: Preliminary results of the COMPANION trial. N Engl J Med. 350:2140-508, 2004

図1 MADIT-IとMADIT-IIの結果とその比較

A: MADIT-I
 心筋梗塞後患者に対するICDの1次予防効果を始めて試験したMADIT-Iの結果を示す。慣習的治療(多くがアミオダロン投与)に比して、ICD患者の死亡率は54%も低く、ICDの有効性が示された。

B: MADIT-II
 ICDの適応をさらに拡大したMADIT-IIの結果を示す。対象群に比して、ICD患者の死亡率は31%低下し、ICDの1次予防効果が示された。しかし、その改善率はMADIT-Iに比して小さく、ハイリスク群抽出の重要性も物語っている。

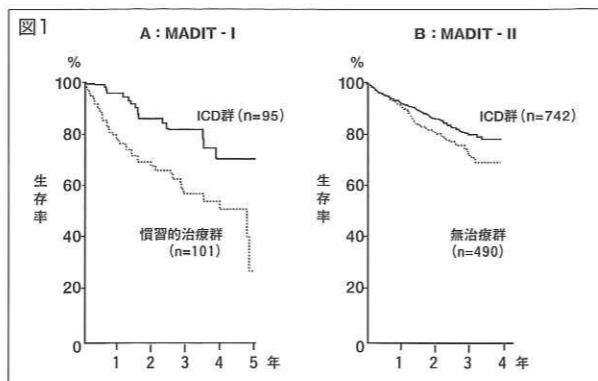


図2 非虚血性心筋症患者に対するICDの1次予防効果を確認したDEFINITEの結果

ICD群と通常心不全治療患者の間に統計学的な有意差を認めないものの、ICD群は通常治療群に比して死亡率が34%低かった。

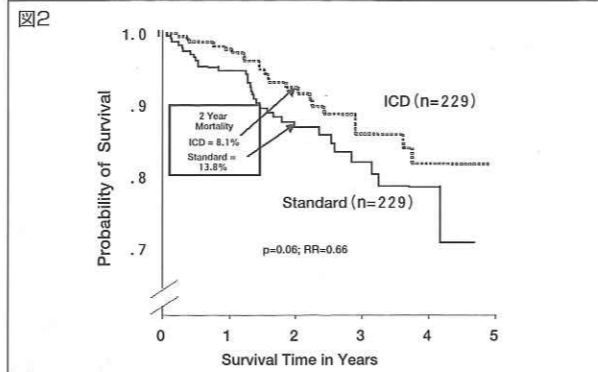


図3 非虚血性、虚血性心筋症患者に対するICDの1次予防効果を確認したSCDHeFTの結果

A: 全症例で観察したICD群、アミオダロン群、プラセボ群での総死亡率の比較。ICD群はプラセボ群に比して有意に低い死亡率(23%)を呈していた。プラセボ群とアミオダロン群との間には差がなかった。

B: 虚血症例で観察したICD群、アミオダロン群、プラセボ群での総死亡率の比較。虚血症例は非虚血症例に比して全ての群で死亡率が高いが、全体で見た結果と同様にICD群はプラセボ群に比して有意に低い死亡率を呈していた。

C: 非虚血症例で観察したICD群、アミオダロン群、プラセボ群での総死亡率の比較。非虚血症例は虚血症例に比して全ての群で死亡率が低い、全体で見たAの結果と同様にICD群はプラセボ群に比して有意に低い死亡率を呈していた。

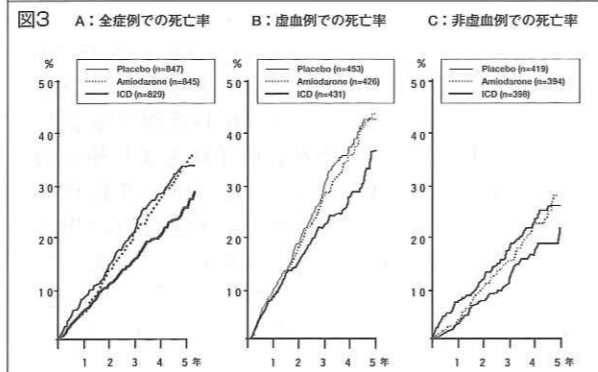


図4 国立循環器病センターにおける非虚血性心筋症患者の予後

LVEF 40%以下のDCM患者で、DEFINITEの不整脈基準(NSVTまたはPVC≥240/日)を満たした患者91例とそれを満たさなかった患者60例の生存率を示す。不整脈基準の満たす患者群の予後は不良で、DEFINITEとほぼ同様である。

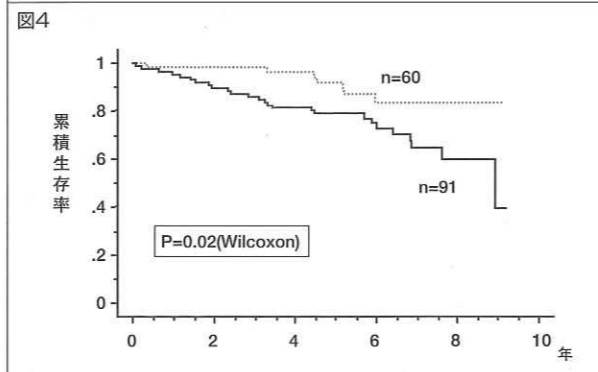
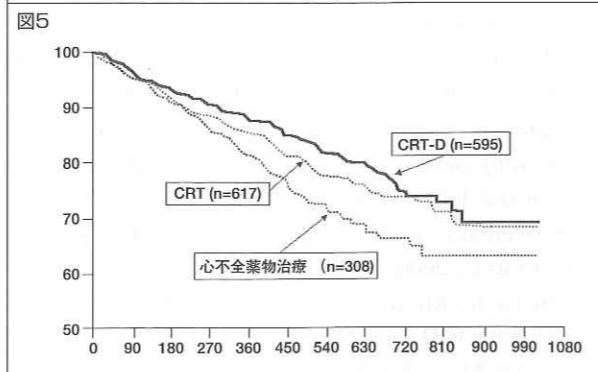


図5 心不全患者に対する心室再同期化療法(CRT)とICD機能を試験したCOMPANION試験の結果

CRT機能を有するICD(CRT-D)を適応した群では通常の薬物治療群に比して総死亡率が約36%改善したのに対し、CRTのみの群では24%の改善にとどまった。心不全、心室性不整脈という心臓死に関わる2大因子に対応できるCRT-Dに大きな期待が寄せられている。



心不全研究最前線

心不全に対する細胞療法

小柳 雅孔

Molecular Cardiology, University of Frankfurt, Frankfurt, Germany

はじめに

最近の医学の発達にもかかわらず、虚血性心臓病や拡張型心筋症のような慢性の心不全患者の心機能を改善することは困難で、重症心不全の予後は未だ不良である。心臓移植も、今のところドナー不足により満足の得る状況にはほど遠い。それゆえ、今後の新たな心不全治療のひとつとして細胞移植が注目されている。最近の国内外の心筋再生に関する研究により、種々の細胞が心筋細胞を含む心臓の細胞へ分化することが示されてきた。また、心筋再生のシグナリングの研究も数多く行われている[1][2]。

現在まで行われてきた細胞療法の臨床試験の多くは急性心筋梗塞に対するものである。そしてそのほとんどの研究では、自己幹細胞・前駆細胞移植の安全性と有効性が確認された[3][4][5][6]。先ごろ我々のグループが発表した無作為比較試験のRepair-AMI研究では、自己骨髄単核球細胞を急性心筋梗塞の患者の冠動脈内に移植すると、コントロール群と比較し心機能が改善することが示された[7]。このことから、細胞療法は急性心筋梗塞に対する前途有望な治療法であることが示唆された。また興味深い結果として、細胞移植の効果は治療前のEFがより悪い患者の方が大きいこと、また、急性心筋梗塞発症直後に行うよりも発症後4-7日に行う方が効果的であることが示された。一方で、慢性心不全患者に対する細胞移植に関しては効果、投与方法を含め、十分には明らかにされておらず、本稿では、最近の我々の研究結果を含め、心不全患者における細胞療法について検討した。

心不全患者に対する臨床研究

数多くの基礎研究の結果に基づいて、これまで種々の細胞による心不全治療が試みられている。臨床研究では現在、骨格筋芽細胞と骨髄由来細胞が主な細胞種として使われている。骨格筋芽細胞移植に関しては心機能の改善が報告されているものの、既存の心筋細胞との間にギャップジャンクションを形成できないことに起因する難治性不整脈の併発の可能性も否定できず、そのため安全性に関

して議論を残している。そういった面から、現在のところ骨髄由来細胞が主に使用されている。

表1に骨髄および末梢血由来の幹細胞・前駆細胞を使用した臨床試験の結果を示した。Stammらは、冠動脈バイパス術後に梗塞境界領域に自己骨髄AC133陽性細胞の筋肉内注射を6人の患者に対して行い、4人の患者でEFの改善、5人の患者で心筋血流の改善を示した[8]。しかしながら、この効果が細胞移植そのものの効果か同時に施行されたバイパス術によるものかは明らかではなかった。Tseらは8人の患者に対してNOGAシステムを使用し、骨髄単核球を心内膜側から虚血領域へ投与し、症状および血流の改善を示している[9]。Fucksらは再灌流療法の適応ではない重症の虚血性心臓病の患者に対し心内膜下からの骨髄細胞の投与を行い、狭心症スコアとストレス誘発性虚血の改善を示した[10]。Perinらも心内膜側から骨髄単核球の虚血領域への投与を行っている[11]。その結果、4ヶ月後の左室駆出率(EF)の改善、収縮期末容量の減少が認められ、二つ目の論文では、治療6ヶ月および12ヶ月後のSPECTによる血流の改善、運動耐応能の改善を示した[12]。StrauerらによるIACCT研究は無作為試験であり、かれらは骨髄単核球細胞の冠動脈内投与がEFおよびVO2 maxを改善することを示した[13]。

我々のグループが最近行ったTOPCARE-CHD研究(Transplantation Of Progenitor Cells And REcovery of LV function in patients with Chronic ischemic Heart Disease)[14]は、無作為試験であり、無治療群と自己骨髄細胞(BMC)投与群、自己末梢血前駆細胞(EPC)投与群の3群間での比較を行った。その結果、BMCではEPCおよびコントロール群と比較してEFが改善し、局所の壁運動を改善することが示された。(BMC+2.9%、EPC-0.4%、コントロール-1.2%)注目すべき点は、同一患者でBMCとEPCとのCross-overを行っている点である。その結果によると、BMCは無治療およびEPCの使用後にかかわらずEFおよび局所の左室壁運動を改善し、EPCは有効性を示さなかった。このCross-over試験により、BMCの心機能改善効果は細胞自体によるものであり、患者群による影響ではないといえる。今まで報告された急性心筋梗塞に

表1 骨髄由来細胞、末梢血由来細胞を用いた心不全に対する細胞療法 (臨床試験)

| | 細胞の種類 | 投与方法 | 安全性 | 結果 (改善) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|------|-----|-------------------------------|
| Stammら [8] | AC133 = 6 | 心筋内 | 安全 | EF SPECTによる心筋血流 |
| Tseら [9] | BMC = 8 | 心内膜側 | 安全 | 症状、心筋血流 壁運動 (MRI) |
| Fuchsら [10] | BMC = 10 | 心内膜側 | 安全 | 狭心症スコア 負荷による虚血 |
| Perinら [11] | BMC = 14 Ctrl = 7 | 心内膜側 | 安全 | EF 左室拡張末期容量 |
| Perinら [12] | BMC = 11 Ctrl = 9 | 心内膜側 | 安全 | SPECTによる心筋血流 運動耐応能 |
| Strauerら IACT研究 [13] | BMC = 18 Ctrl = 18 | 冠動脈内 | 安全 | EF VO2 max |
| Assmusら TOPCARE- CHD研究 [14] | BMC = 28 CPC = 24 Ctrl = 23 | 冠動脈内 | 安全 | EF (BMC) 局所の壁運動改善 (BMC) |

AC133: 骨髄AC133 陽性細胞 BMC: 骨髄単核細胞 CPC: 末梢血循環前駆細胞 (=EPC) Ctrl: コントロール

対する細胞治療ではEPCもBMCと同等の心機能改善効果を示してきたにもかかわらず、今回の我々の心不全患者ではBMCと比較しEPCで有意な効果が認められなかった理由は何であろうか。EPCの細胞療法の効果は、主に血管内皮細胞への分化やVEGFの放出による血管新生であるからだという考え方も存在する (図1)。しかし、EPC、BMCともに心筋細胞のアポトーシスを抑制し、心筋線維化を減少させることが示されており、これらのことも急性心筋梗塞で認められた効果の一因であると推測される。急性心筋梗塞と慢性心不全では、細胞の生着率 (Homing) に違いがある可能性がある。実際、我々が行った放射性物質でラベルしたEPCの心筋梗塞部位へのHomingを見た予備実験では、心筋梗塞発生の時間経過とともにEPCのHomingは有意に減少することが示されている。(未発表)

さらに、今まで示した臨床研究は冠動脈疾患に起因する心不全患者を対象に行ったものが主で、拡張型心筋症に対する細胞治療の効果はまだ十分な検討は行われていない。心筋自体の機能異常が拡張型心筋症の成因であることから、拡張型心筋症の治療においては血管新生より心筋細胞の再生がより重要と考えられる。しかしながら、心肥大後の心筋拡張モデルでの実験では血管新生抑制が心不全を引き起こすことが報告されており、このことは心筋再生と血管新生は共にDCMの細胞療法にとって重要であることを示唆している [15]。我々のDCMに対する予備実験では、DCM患者へのBMC冠動脈内投与はその冠動脈の還流領域の局所壁運動改善効果を示した [16]。しかしながら将来は、DCMで認められるような遺伝上の表現異常を呈する病気に対しては遺伝子修飾された細胞が必要かもしれない。

骨髄由来細胞における心筋再生を増加させるメカニズム

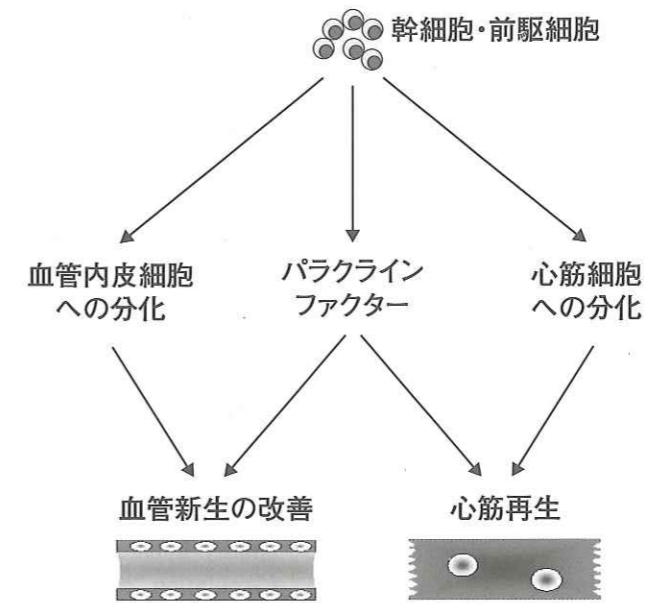
1) 分化

様々な成人前駆細胞はin vivo, in vitroで心筋細胞に分化することが報告されてきた。前駆細胞は基本的には心筋様細胞へ分化するが、多くの研究でその頻度は低いことが示されている。それゆえ、心筋再生を増加させるため形質転換のメカニズムをすることが必要である。どのような因子が前駆細胞を心筋へ分化させるのであろう? 表2に提示するように、これまで報告されたPDGF-AB [17] やTGFベータ [18] だけでなく、Wnts蛋白が、プロテインキナーゼCを介する経路でEPCや間葉系幹細胞の心筋分化を促進することが報告されている [19][20]。さらに、Eカドヘリン [21] やNotchのような直接的な細胞接着も心筋分化を促進する。また、ES細胞やMouseP19細胞ではBMPやNogginが重要であることが報告されている [22][23]。

表2 幹細胞・前駆細胞の心筋分化を促進する因子

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Soluble factors PDGF-AB [17] TGF-b [18] Wnts (PKCを介する) [19] [20] BMP family [22] [23] |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cell-to-cell contact E-cadherin [21] Notch |
| <ul style="list-style-type: none"> • Others |

図1 幹細胞・前駆細胞の心筋修復の機能 (文献1より改変)



2) その他の因子

細胞保護作用のような他の因子についても検討が行われている。EPCやBMCはアポトーシスを抑制し、心筋梗塞の拡大を防いでいる。Gnecchiらは幹細胞が細胞保護的な因子を発現し、虚血から心筋を保護することを示した [24]。

最近、ミトコンドリアは細胞間を移動し、呼吸機能を改善することがin vitroで示された [25]。この興味深い論文によると、エチジウムブロマイドでミトコンドリアDNAを傷害されたA549細胞と骨髄間葉系幹細胞を共培養することにより、幹細胞の正常ミトコンドリアがミトコンドリア機能異常を有する細胞へ移動し、呼吸機能が改善された。この論文が示唆するところは幹細胞・前駆細胞のミトコンドリアは他の細胞へ移動するということである。さらに我々は、EPCと心筋細胞間に形成されたナノチューブを介してミトコンドリアが細胞間を移動することを示した (図2) [26]。ナノチューブは2002年に始めてin vitroで示された現象である。50から200 nmのアクチンチューブからなり、蛋白質や細胞小器官 (オルガネラ、organelle) を輸送することが発表された [27]。同様の結果はNK細胞、マクロファージ、B細胞でも示されている [28]。ナノチューブはGFP膜蛋白、class I MHC、GPI-anchored蛋白を輸送する。我々のデータが示唆することは、ナノチューブは単一細胞同士のみでなく、EPCと心筋細胞のように異なった細胞間でも形成しうることである。ミトコンドリアの機能異常が拡張型心筋症を引き起こしうる [29] ことから、細胞療法によるミトコンドリアの移植もDCMにおけるミトコンドリア異常の治療になりうる可能性がある。

もちろんナノチューブによるミトコンドリアの移動は今までのところ、in vitroでのみ示されており、in vivoで存在するのか、その機能はどうかはまったく不明である。しかしながら、もしこの現象がin vivoで存在するとなれば、生物学的に、臨床的にも非常に重要であると考えられる [30]。

結語

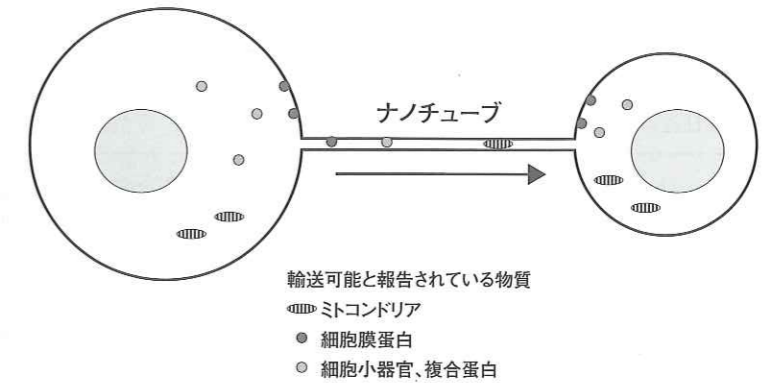
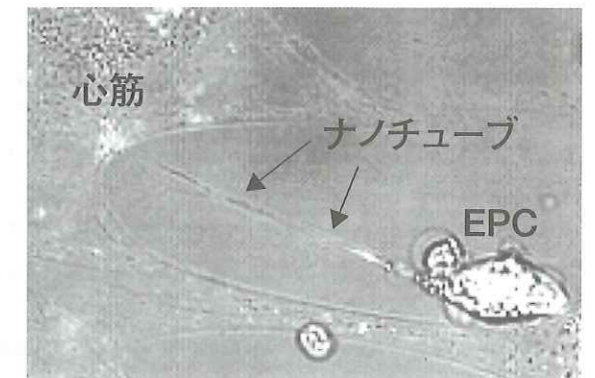
長期の効果および予後改善効果は不明であるが、今までの心不全に対する細胞療法は良好な効果を示している。現在のところ、骨髄由来細胞、骨格筋芽細胞が臨床試験に使用されてきたが、これらの細胞に加え、心筋幹細胞、ES細胞も将来使用されるかもしれない。細胞機能を高める多くのオプションがあり、将来の心不全治療のための異なったストラテジーが考えられる。

参考文献

1. Dimmeler, S., A.M. Zeiher, and M.D. Schneider, Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest*, 2005. 115(3): p. 572-83.
2. Fukuda, K. and S. Yuasa, Stem cells as a source of regenerative cardiomyocytes. *Circ Res*, 2006. 98(8): p. 1002-13.
3. Strauer, B.E., et al, Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*, 2002. 106(15): p. 1913-8.
4. Assmus, B., et al, Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*, 2002. 106(24): p. 3009-17.
5. Wollert, K.C., et al, Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*, 2004. 364(9429): p. 141-8.
6. Fernandez-Aviles, F., et al, Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res*, 2004. 95(7): p. 742-8.
7. Schähinger, V., et al, Intracoronary Infusion of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial (REPAIR-AMI). Scientific Session of the American Heart Association 2005, 13.Nov.2005, 2005. <http://scientificsessions.americanheart.org/portal/scientificsessions/ss/lbctnewsrelease1/> (Internet communication). 2006.
8. Stamm, C., et al, Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*, 2003. 361(9351): p. 45-6.
9. Tse, H.F., et al, Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet*, 2003. 361(9351): p. 47-9.
10. Fuchs, S., et al, Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(10): p. 1721-4.
11. Perin, E.C., et al, Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*, 2003. 107(18): p. 2294-302.
12. Perin, E.C., et al, Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation*, 2004. 110(11 Suppl 1): p. II213-8.
13. Strauer, B.E., et al, Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 46(9): p. 1651-8.
14. Assmus, B., et al, Transcoronary transplantation of progenitor cells in patients with persistent left ventricular dysfunction after myocardial infarction: a randomized controlled trial (TOPCARE-CHD). *New England Journal of Medicine*, 2006. in press.
15. Shiojima, I., et al, Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest*, 2005. 115(8): p. 2108-18.
16. Fischer-Rasokat, U., et al, Selective intracoronary infusion of bone marrow-derived progenitor cells in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: Initial results of The TOPCARE-DCM trial. *Circulation*, 2005. 112(17): p. U642-U643.
17. Xaymardan, M., et al, Platelet-derived growth factor-AB promotes the generation of adult bone marrow-derived cardiac myocytes. *Circ Res*, 2004. 94(5): p. E39-45.
18. Li, T.S., et al, Regeneration of infarcted myocardium by intramyocardial implantation of ex vivo transforming growth factor-beta-preprogrammed bone marrow stem cells. *Circulation*, 2005. 111(19): p. 2438-45.
19. Koyanagi, M., et al, Non-canonical Wnt signaling enhances differentiation of human circulating progenitor cells to cardiomyogenic cells. *J Biol Chem*, 2005. 280(17): p. 16838-42.
20. Belema Bedada, F., et al, Activation of myogenic differentiation pathways in adult bone marrow-derived stem cells. *Mol Cell Biol*, 2005. 25(21): p. 9509-19.
21. Koyanagi, M., et al, Differentiation of circulating endothelial progenitor cells to a cardiomyogenic phenotype depends on E-cadherin. *FEBS Lett*, 2005. 579(27): p. 6060-6.
22. Monzen, K., et al, Bone morphogenetic proteins induce cardiomyocyte differentiation through the mitogen-activated protein kinase kinase kinase TAK1 and cardiac transcription factors Csx/Nkx-2.5 and GATA-4. *Mol Cell Biol*, 1999. 19(10): p. 7096-105.
23. Yuasa, S., et al, Transient inhibition of BMP signaling by Noggin induces cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*, 2005. 23(5): p. 607-11.
24. Gneccchi, M., et al, Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med*, 2005. 11(4): p. 367-8.

図2 A: ナノチューブの略図

ミトコンドリア、細胞小器官、蛋白は
ナノチューブを介して輸送しうる。

B: EPCと心筋細胞間に形成された
ナノチューブの写真

25. Spees, J.L., et al, Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(5): p. 1283-8.
26. Koyanagi, M., et al, Cell-to-cell connection of endothelial progenitor cells with cardiac myocytes by nanotubes: a novel mechanism for cell fate changes? *Circ Res*, 2005. 96(10): p. 1039-41.
27. Rustom, A., et al, Nanotubular highways for intercellular organelle transport. *Science*, 2004. 303(5660): p. 1007-10.
28. Onfelt, B., et al, Cutting edge: Membrane nanotubes connect immune cells. *J Immunol*, 2004. 173(3): p. 1511-3.
29. Hayashi, M., et al, A crucial role of mitochondrial Hsp40 in preventing dilated cardiomyopathy. *Nat Med*, 2006. 12(1): p. 128-32.
30. Kajstura, J., et al, Endothelial progenitor cells: neovascularization or more? *J Mol Cell Cardiol*, 2006. 40(1): p. 1-8.

学会カレンダー (2006年)

| 開催日(2006年) | 学会名 | 会長 | 所属 | 会場 |
|------------|--------------------|------|-------|------------|
| 9月7日～9日 | 第42回日本移植学会学術集会 | 落合武徳 | 千葉大学 | 幕張メッセ |
| 9月25日～27日 | 第54回日本心臓病学会学術集会 | 鄭 忠和 | 鹿児島大学 | 鹿児島市民文化ホール |
| 10月1日～4日 | 第59回日本胸部外科学会定期学術集会 | 高本眞一 | 東京大学 | 東京国際フォーラム |

日本心不全学会入会のご案内

本学会は、心不全ならびにこれらに関連する分野の研究発表の場を提供し、知識や情報交換を行うことによって心不全に関する研究を推進し、わが国における医学の発展に寄与することを目的としております。平成8年に設立され、今年で10年目が経過いたしました。本会の更なる充実に向け、会員の増強を行っております。

ご入会を希望される方がおりましたら、是非ご紹介くださいますようお願いいたします。

▶ 入会手続き

本会ホームページ <http://www.jhfs.gr.jp/> よりオンライン入会申込書をクリックしていただき、ご入力してください。

- ・正会員A 年会費 10,000円
 - ・正会員B (コメディカル) 年会費 3,000円
- ※正会員Bは、ニュースレター (年4回) のみの配布となります。

▶ 会員の特典

1. 日本心不全学会と米国心不全学会の共通の機関誌「Journal of Cardiac Failure」が配布されます。
2. ニュースレターが年4回配布されます。

日本心不全学会 News Letter Vol. 10, No. 2

2006年7月1日発行

編集・発行 ● 日本心不全学会
〒162-0802 東京都新宿区改代町26-1
有限責任中間法人 学会支援機構内
TEL: 03-5206-6007
E-mail: shinfuzen@asas.or.jp

製作 ● 有限責任中間法人 学会支援機構
〒162-0802 東京都新宿区改代町26-1



しっかり降圧、
朝まで持続。
早朝リスクに、ミカルディス。



GOOD MORNING. MICARDIS.

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- (3) 胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者

【効能・効果】 高血圧症
【用法・用量】 通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次増量する。
なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mgまでとする。

＜用法・用量に関する使用上の注意＞
肝障害のある患者に投与する場合、最大投与量は1日1回40mgとする。
【慎重投与】の項参照

【使用上の注意】 (抜粋)

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者 (2) 高カリウム血症の患者 (3) 肝障害のある患者 (4) 重篤な腎障害のある患者 (5) 脳血管障害のある患者 (6) 高齢者
2. 重要な基本的注意 (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。(2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。(3) 本剤の投与によって、急激な血圧低下を起こすおそれがあるため、特に次の患者に投与する場合は患者の状態を十分に観察すること。また、増量する場合は徐々にすること。1) 血液透析中の患者 2) 利尿剤投与中の患者 3) 厳重な減塩療法中の患者 (4) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるため、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。(5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。(6) 本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤投

与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
3. 相互作用 本剤は、主としてUGT酵素 (UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ) によるグルクロン酸抱合によって代謝される。また、本剤は肝代謝酵素 P-450C₂ で代謝されない。
【併用注意】 (併用に注意すること) ジゴキシン、カリウム保持性利尿剤 (スピロラクトン、トリアムテレン等)、カリウム補給剤、リチウム製剤 (炭酸リチウム)
4. 副作用 ミカルディスカプセルの国内における臨床試験では、593例中134例 (22.6%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用はめまい 17/593例 (2.9%)、ALT (GPT) 上昇 15/552例 (2.7%)、尿気 13/593例 (2.2%) 等であった。(1) 重大な副作用 次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。1) 血管浮腫 (0.1%未満)：顔面、口唇、咽頭・喉頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれ、喉頭浮腫等により呼吸困難を来した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。2) 高カリウム血症 (頻度不明^{※1})：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。3) 腎機能障害 (頻度不明^{※1})：腎不全を呈した例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。4) ショック (頻度不明)、失神、意識消失 (0.1%)：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々にすること。5) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明^{※1})：AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。6) 低血糖 (頻度不明)：低血糖があらわれることがある (糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

■その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー (テルミサルタン) 薬価基準収載

ミカルディス[®]錠 20mg / 40mg

MICARDIS[®] 指定医薬品、処方せん医薬品 (注意—医師等の処方せんにより使用すること) Micardis[®] Tablets

発売 アステラス製薬株式会社
東京都板橋区進根3-17-1
【資料請求先】 本社 / 東京都中央区日本橋本町2-3-11

製造販売 日本ベーリンガーインゲルハム株式会社
東京都千代田区猿樂町2丁目8番8号
資料請求先: メディカルアフェアーズ部Dセンターグループ