

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 12, No. 4, 2008

発行：2009年1月10日
日本心不全学会
Japanese Heart Failure Society
<http://www.jhfs.gr.jp/>

CONTENTS

1
3

第12回 日本心不全学会学術集会報告

4

第13回 日本心不全学会学術集会案内

7

第73回 日本循環器学会学術集会案内

10

〈心不全研究最前線(1)〉 第12回日本心不全学会 YIA 最優秀賞—臨床系

12

〈心不全研究最前線(2)〉 第12回日本心不全学会 YIA 最優秀賞—基礎系

学会カレンダー・日本心不全学会入会のご案内

- 名誉会員
大江 透
竹下 彰
吉川純一
 - 特別会員
遠藤政夫
齋藤宗靖
丸山幸夫
- | | | | | | |
|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|--------------|--------------|
| 笠貫 宏
外山淳治 | 北畠 顕
菱田 仁 | 木全心一
松尾裕英 | 篠山重威
松田 暉 | 白土邦男
矢崎義雄 | 竹越 襄
山口 巖 |
| 加納達二
菅原基晃
望月正武 | 神原啓文
富田壽夫
矢野捷介 | 菊池健次郎
中野 越
横田充弘 | 北浦 泰
土師一夫
渡部秀人 | 児玉和久
平岡昌和 | 斎藤大治
松村忠史 |

日本心不全学会組織

- 理事長
和泉 徹
 - 理事
相澤義房
小室一成
友池仁暢
横山光宏
 - 監事
北風政史
 - 評議員
相澤義房
池田宇一
和泉 徹
伊藤正明
岩永善高
上床博久
大塚知明
小川研一
柿木滋夫
川口秀明
北 徹
楠岡英雄
後藤葉一
犀川哲典
佐藤 洋
柴 信行
砂川賢二
高田重男
瀧原圭子
田中 昌
葛本尚慶
友池仁暢
中村元行
西村恒彦
野々木宏
羽野卓三
平山篤志
藤田正俊
堀川良史
松浦秀夫
三浦哲嗣
南沢 享
百村伸一
柳澤輝行
山本啓二
李 鍾大
- | | | | | | | |
|----------------------|---|---|--|--|---|---|
| 磯部光章
澤 芳樹
永井良三 | 井上 博
下川宏明
藤原久義 | 今泉 勉
砂川賢二
堀 正二 | 小川 聡
筒井裕之
松崎益徳 | 許 俊鋭
鄭 忠和
百村伸一 | 倉林正彦
土居義典
森本紳一郎 | |
| 藤田正俊 | 青沼和隆
池田久雄
磯部光章
井野秀一
上嶋健治
梅村 敏
大手信之
小川 聡
梶谷定志
川嶋成乃亮
北風政史
久保田徹
小西 孝
斎藤能彦
佐藤 衛
島田俊夫
清野精彦
高田 淳
武田信彬
田邊晃久
筒井裕之
豊岡照彦
中村由紀夫
西山信一郎
野原隆司
濱田希臣
廣岡良隆
藤野 陽
本田 喬
松岡博昭
三浦俊郎
南野哲男
盛岡茂文
矢野雅文
横山光宏
和田厚幸 | 麻野井英次
池田安宏
磯山正玄
井上 博
上田清悟
大内尉義
大西勝也
小川久雄
加藤法喜
川名正敏
絹川真太郎
倉林正彦
小林直彦
酒井 俊
佐藤幸人
島田俊夫
清野精彦
鷹津久登
武智 茂
谷口郁夫
鄭 忠和
永井良三
並木 温
庭野慎一
野村憲和
林 哲也
廣瀬邦彦
藤原久義
本田俊弘
松崎益徳
三嶋正芳
宮内 卓
森下竜一
山岸正和
吉川 勉
渡辺佐知郎 | 東 純一
石川利之
一色高明
猪又孝元
上松正朗
大木 崇
大野 実
萩野和秀
加藤雅彦
河野 了
木原康樹
上月正博
小林洋一
朔啓二郎
澤 芳樹
島本和明
世古義規
鷹津良樹
竹村元三
田内 潤
手取屋岳夫
中里祐二
南都伸介
布田伸一
橋本哲男
林 秀晴
福田恵一
星田四朗
前原和平
松田直樹
水重克文
宮武邦夫
森本紳一郎
山口清司
吉栖正生
渡辺重行 | 安達 仁
石川義弘
伊藤一輔
今泉 勉
浮村 聡
大草知子
大森浩二
小野幸彦
金政 健
岸田 浩
木村一雄
河野雅和
駒村和雄
佐古田剛
塩井哲雄
下川宏明
曾根孝仁
高橋利之
嶽山陽一
玉木長良
寺岡邦彦
永田正毅
西尾亮介
野崎士郎
長谷川浩二
原 裕二
福並正剛
堀 正二
牧野直樹
松本万夫
三田村秀雄
宗像一雄
森本達也
山科 章
吉田 章
渡辺 淳 | 新井昌史
石田良雄
伊藤隆之
岩坂壽二
白田和生
大久保信司
大柳光正
甲斐久史
金子 昇
木島祥行
木村玄次郎
児玉逸雄
小室一成
佐々木達哉
塩島一朗
鈴木淳一
代田浩之
高橋正明
太崎博美
近森大志郎
寺崎文生
中谷 敏
西垣和彦
能澤 孝
長谷部直幸
久留一郎
福山尚哉
堀井泰浩
増山 理
松森 昭
光藤和明
室原豊明
矢崎善一
山田 聡
吉村道博 | 井内和幸
石橋 豊
伊藤 宏
岩瀬三紀
内野和顕
大津欣也
岡本 洋
加賀谷豊
川合宏哉
岸本千晴
許 俊鋭
小玉 誠
是恒之宏
佐藤直樹
重松裕二
鈴木 誠
高島成二
宝田 明
田中啓治
辻野 健
土居義典
中谷武嗣
錦見俊雄
野出孝一
境 晴雄
平光伸也
藤井 聡
堀江 稔
松井 忍
三浦伸一郎
湊口信也
毛利正博
安村良男
山本一博
米持英俊 |

(50音順、敬称略)

賛助会員一覧 (平成20年12月1日現在)

- | | | | | |
|---|----------------|---|---|---|
| あ
アステラス製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社
アスピオファーマ株式会社
エーザイ株式会社
大塚製薬株式会社 | さ
塩野義製薬株式会社 | た
第一三共株式会社
大正富山医薬品株式会社
大日本住友製薬株式会社 | な
武田薬品工業株式会社
田辺三菱製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社 | は
日本メジフィジックス株式会社
バイエル薬品株式会社
万有製薬株式会社
ファイザー株式会社
フクダ電子株式会社 |
|---|----------------|---|---|---|

学会報告
第12回日本心不全学会学術集会を終えて

会長 小川 聡
(慶應義塾大学医学部循環器内科)

去る10月16-18日品川ホテル・パシフィックにおいて日本心不全学会学術集会を開催し、無事終了することができた。学会期間中は好天に恵まれ、879名の方に参加を頂いた(写真①)。今回は「心不全を多面的に捉える」を学会テーマとし、あらゆる局面から心不全を考える場を設けることに腐心した(写真②)。外国人招待講演者も欧州、北米のみならず、アジアからも来日をお願いし、快く引き受けていただいた。特別講演7枠(1枠はキャンセル)、シンポジウム8枠、教育講演2枠、コメディカル・シンポジウム1枠、心不全症例カンファレンス1枠、特別企画(開発中の心不全治療薬)1枠、優秀ポスター口述発表1枠を設定した。第1会場は外国人招待講演者による特別講演と基礎的なテーマに関するシンポジウム(炎症と免疫から見た心不全、再生医療の心不全患者への応用、遺伝子改変マウスを用いた心不全・心肥大の病態解明)として、英語による発表・討論とした。これに対して、実診療に近い話題に関してホットな議論の場を提供すべく、第2会場と第3会場は日本語を公用語とした。シンポジウム1「わが国における医師主導型臨床試験」およびシンポジウム3「心不全におけるバイオマ-

カー」の会場は聴衆で満員であったのが印象に残っている(写真③)。参加者の注目度の高さが窺えた。YIAは基礎部門と臨床部門に分けて、各々最優秀賞1名と優秀賞2名を表彰した。一般演題は全てポスター発表とし、140演題を発表いただいた。ポスター会場を第1会場から第2会場への通路に設定し、参加者の目に必ず止まるよう配慮したが、おおむね好評だったように思う(写真④)。第3日目は心臓移植研究会との同時開催とした。懇親会にも多くの方々に参加頂き、外国人招待講演者を含めた国際交流に貢献できたのではないと思う(写真⑤⑥)。

心不全はあらゆる循環器疾患の終末像であり、基礎から臨床へ多くの叡智を集結して初めて良質な医療を提供することが可能である。特に近年コメディカルを含めた診療チームの存在が不可欠である。本学術集会がこのような多面的介入の礎になれば幸いである。最後に本学会運営に多大なご尽力を頂いた本学会理事・評議員の先生方、一般会員の皆様、サテライト・セミナーや機器展示などにご協力いただいた各企業の方々、本大学運営スタッフの諸君に感謝したい。



写真1. 学会受付



写真2. 開会式



写真3. シンポジウム会場



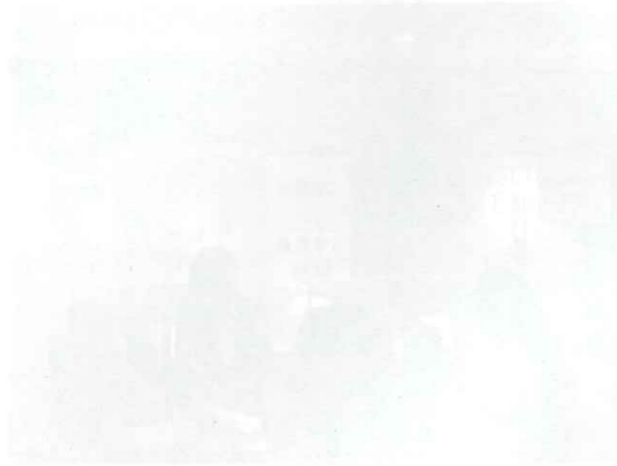
写真4. ポスター会場



写真5. 懇親会会場



写真6. 会長招宴



学会案内

第13回日本心不全学会学術集会ご案内

第13回日本心不全学会学術集会
会長 今泉 勉
(久留米大学医学部心臓・血管内科 主任教授)

このたび、第13回日本心不全学会学術集会会長を仰せつかり、大変光栄にまた名誉な事だと思っております。学術集会は2009年10月30日(金)～11月1日(日)の3日間、福岡市の国際会議場にて行います。多数の出席をお願い申し上げます。

今回のテーマは「皆で支える心不全治療」としました。近年高齢化社会を迎え、治療により生命予後を伸ばす治療には限界が見えています。むしろ、生活の質をいかに確保するかが大きな問題となっています。高齢者は心臓のみに問題を有しているわけではありません。その他の多くの臓器障害を抱えています。高齢者では心不全が良くなっても、肺炎が良くならない、入院による長期臥床のため歩けない等の多くの経験をお持ちのことと思います。この意味では循環器の専門の医師のみでは患者を治療することはできません。むしろ、市中病院の医師、看護師、リハビリ師、栄養士、薬剤師などと一緒に治療に当たらなければなりません。そこで、テーマを「皆で支える心不全治療」としました。医師を中心としたセッション、コメディカルを中心としたセッション、医師及びコメディカル共同のセッションを企画しております。従来の心不全学会では英語が中心でしたが、医師とコメディカル共通の認識を持っていただくためには日本語での議論が必要と考えます。またコメディカルの方々が出席しやすいように学会を金、土、日で開催いたします。

一方学会は研究の最前線の発表の場でもあります。このため、海外からの演者を5名程度招聘の予定です。い

ずれの方もトップクラスであり、今後の心不全研究、治療の最先端の話が聞けるよう演者にはお願いをしています。また、今回は九州の先生方を中心にテーマを募集しました。九州一丸となった質の高い学術集会を目指しております。その他の学会の内容、構成は従来通りです。日本不整脈学会との共同による「植え込み型除細動器(ICD)・ペースングによる心不全治療(CRT)合同研修セミナー」を行います。研修証の発行や更新を希望される方は是非ご参加下さい。また「心臓移植研究会学術集会」はここ数年心不全学会の最終日に行ってききましたが、今回はもっと参加を願いたく、中日に持ってきました。心不全学会の参加証で心臓移植研究会学術集会にも参加できるようにしたいと思います。

最後に、この季節の福岡は季候も良く、また玄界灘の新鮮な魚介類もおいしい季節です。少し足を伸ばせば、九州国立博物館、リニューアルになった熊本城、水郷柳川など近隣に見所も一杯です。学会及び福岡・博多および近隣の町を楽しんでいただければと思っています。



学会案内

循環器領域における新年の展望

— 第73回日本循環器学会・学術集会に向けて —

第73回日本循環器学会・学術集会

会長 堀 正二

(大阪府立成人病センター総長)



1. はじめに

本年3月20日(金・祝)～22日(日)、大阪国際会議場、リーガロイヤル・ホテル、リーガロイヤルNCBにて第73回日本循環器学会・学術集会を開催します。日本循環器学会は1935年に設立以来、順調な発展を続け現在会員は約2万4000人と循環器領域の中で最大の学会であります。このような大規模な学会の会長を務めさせて頂くことを大変光栄に思っております。一般演題も3900題を超え、過去最多の応募を頂きましたことに感謝しております。また、コメディカルセッションも年々充実してきており、360題を超える発表を頂くことになっています。現在プログラムの最終編成作業に入っている処です。海外からの招請者も70名を超え、特別講演のみならず海外学会のジョイント・シンポジウムやプレナリーセッションの他、Featured Research セッションのキーノート講演にも参加していただくことになっています。

2. メインテーマ

第73回学術集会のメインテーマは「リスクに挑戦する循環器—新たな展望と戦略」です。患者の生命にかかわる心筋梗塞、脳卒中、心不全や突然死などの心血管イベントは人生の大きなリスクであると捉え、これらのリスクの発症要因としての高血圧や糖尿病、脂質異常症やメタボリック症候群などの生活習慣病をリスク・ファクター(危険因子)と呼んでいます。不幸にも発症してしまった心血管イベントの治療も重要ですが、これらの生活習慣病の抑止や予防も同じくらい重要です。従来、循環器疾患の治療は、個々の疾病単位で診断・治療を考える戦略をとってきましたが、いまや循環器病対策は、心血管リスクに対する総合的戦略であるといっても過言ではありません。また、一方で循環器診療に類々合併する医療事故などのリスクに萎縮することなく、リスクの克服に挑戦する意欲を失ってはならないという意味も込めて、本学術集会のメインテーマを設定しました。したがって、「リスク」をテーマにしたプログラム企画を多く取り入れ、「リスクの同定」、「リスクの層別化」、「リスクへの挑戦」や「リスクの予防」などリスクに関係し

たキーワードがプログラムを飾っています。

3. 特別プログラムの概要

本学術集会は、named lecture として「美甘レクチャー」と「真下記念講演」があり、前者には、心臓の再生医学の大御所であるPiero Anversa教授を、後者には、循環器領域以外で顕著な業績をあげておられる免疫学の審良静男教授(大阪大学微生物病研究所)をお招きしました。海外からの特別講演には、Roberto Bolli, Robert Kormos, Gary Mitnz, Marvin Konstam, Roberto Ferrari, Helmut Drexler, Peng-Sheng Ping, James Downey, David Eisner, Thomas Force, Myron Weisfeldt, Salim Yusuf, Peter Libby教授の12名を招待しています。この他にもキーノート講演や特別企画でお招きした海外招請者は総計70名を越えています。本学術集会では海外の主要循環器学会とのジョイント・シンポジウムがAHA(米国)、ACC(米国)、ESC(欧州)、APSC(アジア太平洋)、KSC(韓国)の各学会との間で行われます。また会長特別企画として、国際セッションを用意致しました。本セッションは、世界の様々な国における心血管リスクとその対策について討議するもので、ともすれば欧米偏重になりがちな我々の目をアジアや南米、アフリカにも向け真のグローバル討議を目指しています。この機会に各国の実状を話し合い、その中で本邦の位置付けや我々のリスク戦略について考えてみたいと思います。

4. プレナリーセッション、シンポジウムなどの企画
▶セッション

多くの人達の関心の高い重要なテーマはプレナリーセッションにまとめました。

- (1) 薬物溶出性ステント(DES)治療の現状と課題：薬物溶出性ステントは本邦に導入されて4年が経過し、再狭窄抑制に威力を発揮していますが、現在の関心事は、遅発性ステント血栓症で、抗血小板の投与方法、投与期間が問題となっています。新しいタイプのDESも登場していますので、DESの将来について展望します。

(2) 急性冠症候群発症の病態解明の進歩：

冠動脈のプラーク破綻に基づく血栓形成が急性冠症候群の発症メカニズムであることは異論はありませんが、不安定プラークの同定、プラークのびらんの病的意義、発症の原因とならないプラーク破綻、プラーク安定化の手段について基礎・臨床の両面からアプローチします。

- (3) 新時代に入った心室不整脈のカテーテル・アブレーション：カテーテル・アブレーション技術は3次元マッピングなどのナビゲーション技術の進歩と相俟って長足の技術革新がみられます。最近ではほとんどの上室性頻脈はアブレーションで根治されるようになり、心房細動の根治にも適応が広がっています。今後は、心筋症や心筋梗塞に合併するハイリスクの心室頻拍のアブレーションにも進歩が期待されています。

(4) 心不全における拡張機能障害の病態と治療へのアプローチ

心不全の40～50%が収縮機能の維持された拡張性心不全(diastolic heart failure)であることが知られるようになり、その病態・治療法が注目されています。高血圧、CKD、糖尿病など病態促進因子を含め最近の進歩について考えます。

(5) 食塩と高血圧

日本人は食塩感受性高血圧が多く、non-dipper型高血圧の原因の一つと考えられています。食塩感受性と高血圧の発症病態、レニン・アンジオテンシン系との関連、減塩や利尿薬の有効性について検証します。

(6) 万能細胞のフロンティア

ヒトES細胞が樹立されて9年が経過しましたが、最近では誘導性多能性幹細胞(iPS細胞)に注目が集まっています。骨髄間葉系細胞や心筋組織幹細胞の細胞生理や治療への応用など臨床応用の側面と基礎的な研究の両者とも揺籃期にあります。今後の発展が期待される再生医療の最前線について討論します。

シンポジウムのテーマは以下の22題です。

- (1) バイオマーカー・遺伝子多型とリスク評価
- (2) 冠動脈疾患における抗血小板療法の現状と課題
- (3) 冠動脈疾患の治療戦略—PCIかCABGかあるいは薬剤治療か—
- (4) メタボリックシンドロームのKey Player
- (5) 大動脈疾患の新しい診断と治療
- (6) カテーテルアブレーションによる慢性心房細動の最新治療
- (7) 薬物による不整脈リスクとその評価
- (8) 心筋—血管相互作用と心不全—サイトカイン

ネットワークからの新展開—

- (9) 心筋細胞とリモデリングの分子メカニズム
- (10) 細胞内小器官の異常と心機能障害
- (11) 重症心不全の集約的治療—補助循環から移植まで—
- (12) 末梢血管の再生治療
- (13) 心臓CTの新たな展開—内腔評価をこえて新たに期待するもの—
- (14) 心エコー診断の最前線
- (15) 冠動脈イメージングの最前線
- (16) 冠動脈疾患予防のための総合リスク管理
- (17) 循環器カテーテル治療における経済性
- (18) 感染性心内膜炎の予防—AHAガイドラインはなぜ変更されたか?—
- (19) 成人先天性心疾患の診療体制について
- (20) 女性循環器医の離職リスクを回避するために
- (21) 循環器診療におけるリスクマネジメント
- (22) 循環器疾患とストレス

また、ラウンドテーブル・ディスカッションは以下の8題を用意しました。

- (1) 超高齢者に対する心血管領域侵襲的治療の適応をいかに考えるか
- (2) PAH管理における薬剤の選択と限界
- (3) 心房細動・心室頻拍に対するアブレーションの現状と今後
- (4) 心腎連関の機序と管理を考える
- (5) グローバル時代に入った臨床試験のあり方を考える
- (6) 心臓突然死をいかに防ぐか
- (7) 循環器専門医と代謝内科専門医がいかに連携するか
- (8) 末梢血管病変に対するカテーテル治療の現状と展望

さらに、議論が2分されているテーマをコントロールシー・セッションとしてとり挙げ賛成・反対の両面から、問題点を浮き彫りにする企画も取り入れました。

- (1) 心筋虚血を証明しえない有意冠動脈病変にたいしてPCIを行うか?
- (2) MDCTでvulnerable plaqueは予測可能か?
- (3) スタチンは心不全患者の予後を改善するか?
- (4) ACSに対して今後DES適応は拡大されるか?
- (5) 三枝病変に対する治療戦略—OPCABかPCIか?—

この他にも、トピック、ミート・ザ・エキスパートやモーニング・レクチャーなど教育的特色の濃いプログラムも用意しています。さらに、最近の大規模臨床試験の成績を発表するLate Breaking Clinical Trialsセッションを設けましたが、20題を超える応募を頂きました。

5. 教育セッション

本学術集会では、教育プログラムとして、循環器教育セッションを設けていますが、今回より、ビデオライブを教育セッションとして行うことになりました。「ビデオライブで見るリスクとベネフィットを考えた治療戦略」と題して、治療現場の臨床感を失うことなく電気生理 (EPS)、PCI、心臓外科治療、末梢血管カテーテル治療について6時間の充実したプログラムを組みました。

本会のプログラムとは別に市民公開講座も開催します。「生活習慣病からみた心血管治療の予防—心血管のリスクを克服するために—」をテーマに高血圧と糖尿病に関する講演の後、「運動」と「食」についてミニレクチャーをして頂く予定です。また、心肺蘇生、禁煙推進市民公開講座も開催します。さらに、ジャパンハートクラブと共催で市民向け早朝ウォーキングも実施します。

6. おわりに

本学術集会も、上記のプログラム以外に、100題近いランチョンセミナーとファイアサイド・セミナーを準備しています。また、機器展示や書籍展示も例年通りに行いますので、大変内容の充実した学術集会になるものと期待しています。また、新しい試みとして一般演題のポスター展示の中に、動画を中心にした発表のためにi-Posterを導入しました。皆様に評価して頂きたいと思っています。さらに、今回から初めて参加頂いた会員の皆様にコンgresバッグを用意し、その中にノート・テイキングに便利な特製下敷を入れました。是非ご活用頂きたいと思います。

最後に、準備に多大の支援をいただきました学会事務局の皆様と大阪大学循環器内科の教室員に深く感謝申し上げます。

第73回日本循環器学会総会・学術集会

2009年3月20日(金・祝)・21日(土)・22日(日)

会場 大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル大阪・ホテルNCB

会場 正二 (大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学教室)

リスクに挑戦する循環器病学

新たな展望と戦略

演題発表期間 2008年8月28日(木)正午～2008年10月10日(金)正午

プレリーセッション・シンポジウム ●新規登録締切: 2008年8月28日(木)正午 ●登録修正締切(最終締切): 2008年8月29日(金)正午

一般演題 ●新規登録締切: 2008年10月9日(木)正午 ●登録修正締切(最終締切): 2008年10月10日(金)正午

コメディカルセッション・シンポジウム ●新規登録・修正締切: 2008年10月9日(木)正午

コメディカルセッション・一般演題 ●新規登録・修正締切: 2008年10月23日(木)正午

学術委員会ホームページ www2.convention.co.jp/jcs2009/

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 TEL: 06-6876-8107 FAX: 06-6816-8615 E-MAIL: 73jcs@medona.med.osaka-u.ac.jp

〒41-0042 静岡県大浜町中央区9番4-4-7 冠病センター静岡病院11F TEL: 054221-5933 FAX: 054221-5938 E-MAIL: jcs2009@convention.co.jp

心不全研究最前線(1)

第12回日本心不全学会YIA最優秀賞-臨床系

Short-term Experience of Immunoabsorption Therapy in Patients with Refractory Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy

長友祐司¹, 馬場彰泰², 伊藤博之¹, 内藤広太郎³, 吉澤彰宏⁴, 栗田康生⁵, 中村岩男⁶, 門川俊明⁷, 松原隆⁵, 若林靖久², 小川聡¹, 赤石誠², 吉川勉¹

(1) 慶應義塾大学循環器内科 (2) 北里研究所病院 (3) 国立病院機構埼玉病院 (4) 東京歯科大学市川総合病院 (5) 平塚市民病院 (6) 日野市立病院 (7) 慶應義塾大学腎臓内科

背景: 拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM) はわが国において難治性末期心不全の主たる原因疾患である。しかしながら心臓移植待機例の内、実際に移植を受けることのできる患者はそのごく一部であるというのが現状である。DCMの発症機序の一つとして自己免疫異常が挙げられるが、その一環としてDCM患者では様々な抗心筋自己抗体が検出される。以前のわれわれの検討によればDCM症例の実におおよそ85%に抗心筋自己抗体が検出される。これまでの数々のデータからこれらの一部は病態生理学的意義を持っているとされる。

免疫吸着療法 (immunoabsorption therapy, IA) はこれらの抗心筋自己抗体を除去することで病態を改善することを目的とする、有力な治療手段である。ヨーロッパではヒッジ抗ヒト免疫グロブリン抗体やprotein Aを用いたカラムを使用しIAを行っており、DCM患者の心機能や予後の改善効果を認めている。しかしながらIA後に血中IgGの急激な低下を認めることから感染予防のためイムノグロブリン製剤の補充を必要とすること、特に抗ヒトIgG抗体を用いた際抗原性が出る可能性が否定できないこと、protein Aカラムの場合は治療標的とされるIgG3サブクラスへの選択性が劣ることなどが問題点としてあげられる。トリプトファンカラムはIgG3サブクラスに選択性が高く、人体に対する抗原性が少ない、グロブリン製剤の補充が不要である等の利点を持つ。我々は今回このトリプトファンカラムを用いて従来の治療に抵抗性の重症拡張型心筋症患者に対し免疫吸着療法を行い、その安全性、有効性について検討を行った。

方法と結果: New York Heart Association (NYHA) 分類Ⅲ・Ⅳ度、左室駆出分画 (left ventricular ejection fraction: LVEF) <35%でβ遮断薬、Angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬、Angiotensin receptor blocker (ARB) やCardiac resynchronization therapy (CRT)、在宅酸素療法を含めた従来の治療に抵抗性のDCM患者17例 (年齢53±4歳 男性8, 女性9) に対しIAを行った。アルコール多飲歴のある者、活動性の感染症、悪性疾患の併発例は除外し、心筋生検により心筋炎や他の二次性心筋症は除外した。またEnzyme-linked

immunosorbent assay (ELISA) 法によりβ1アドレナリン受容体もしくはムスカリンM2受容体に対する自己抗体が検出された者を対象とした。患者背景を表1に示す。IAは入院後ブラッドアクセス用カテーテルを内頸静脈より挿入して、1セッションを2時間かけて行い、計3回～5回行った (図1)。17例すべての症例で重大な合併症を認めず終了した。血中BNP濃度はIA後にIA前と比べ低下を認めた (IA前855±179 pg/ml 後523±128 pg/ml, p=0.009, 図2)。6分間歩行ではIA後でIA前と比べ歩行距離の増加を認めた (IA前314±39 m 後

表1. 患者背景

Age (y/o)	53 ± 4
Gender (M/F)	8 / 9
Disease duration (years)	6.9 ± 1.3
NYHA (class III / IV)	14 / 3
LVEF (%)	18 ± 2
BNP (pg/ml)	855 ± 179
CTR (%)	60.5 ± 1.4
LVEDD (cm)	7.2 ± 0.3
LVESD (cm)	6.4 ± 0.3
Medication & devices	
ARB	8
Diuretics	15
β blocker	17
Digoxin	7
Amiodarone	4
CRT	3

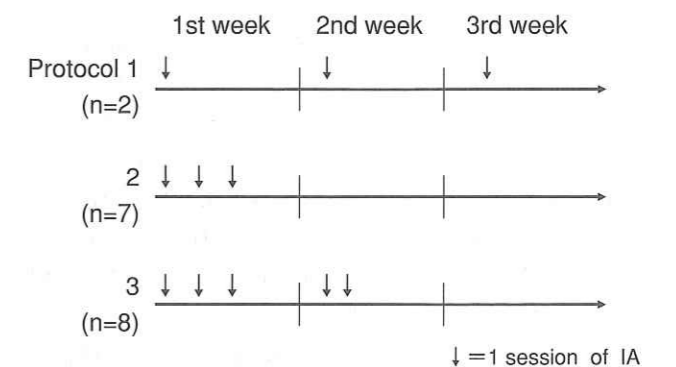


図1. 免疫吸着療法プロトコール

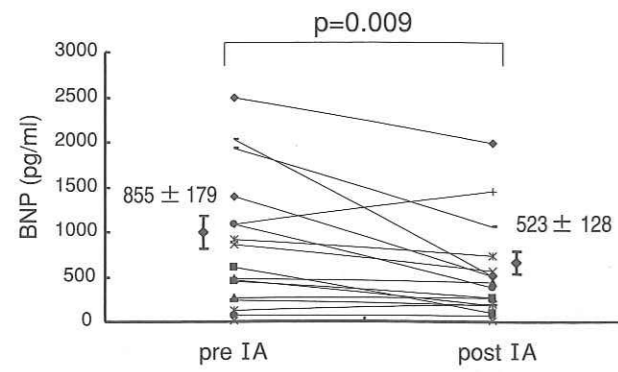


図2 BNP

360 ± 30 m, p=0.01)。RIにより測定したLVEFはIA後3ヶ月でIA前と比べ増加を認めた (IA前18 ± 2% 3ヶ月後21 ± 2%, p=0.039)。β1アドレナリン受容体、M2ムスカリン受容体に対する自己抗体はいずれもIA後に陰性化もしくは抗体価の低下を認めた。IA前後での血中の各IgGサブクラス濃度を測定すると、IgG3の除去率が最も高かった。血中の炎症性サイトカイン (interleukin-6, TNF-α) はいずれもIA前後で有意な変動を認めなかった。

考察: 今回重症DCMに対するトリプトファンカラムを用いたIAの初期の臨床成績について報告した。自己免疫異常はDCMの病態において重要な要素の一つであり、各種抗心筋自己抗体の病的意義について数々の報告がなされている。β1アドレナリン受容体に対する自己抗体はエピトープとなるペプチドを家兎に免疫することにより拡張型心筋症様の病態を誘導する¹⁾。臨床的にはこの自己抗体を有する例ではより重症例が多いことが示され²⁾、β1アドレナリン受容体に対する自己抗体を特異的に除去するカラムを用いて免疫吸着を行うと、心機能の改善を認めた³⁾。しかしながら本自己抗体の陽性例と陰性例でいずれもIA後に心機能の改善を認め、その改善度は同等であったとする報告⁴⁾もあり、IAにおける本自己抗体除去の意義ははまだ完全に解明されているとはいえない。ムスカリンM2受容体に対する自己抗体についてもエピトープとなるペプチドをラットや家兎に免疫することで拡張型心筋症様の病態を誘導できることが示されている⁵⁾。またヒトにおいてもこの自己抗体の陽性例では心房細動の発症が多く、多変量解析においても本自己抗体陽性は心房細動発症の独立した危険因子であった⁶⁾。また、以前の我々の検討ではNa-K-ATPaseに対する自己抗体がDCM患者で検出され、この自己抗体の陽性患者では陰性患者に比べ心室頻拍の頻度が多く見られ、多変量解析ではこの自己抗体が心室頻拍や心臓性突然死の独立した規定因子であった⁷⁾。今回の検討ではβ1アドレナリン受容体、ムスカリンM2受容体に対する自己抗体の抗体価の低下、ないし陰性化を確認したが、これらが患者の心機能の改善とどのように

関連しているかは今後の検討課題である。

IgGには4つのサブクラスがあるが、IgG3は他のサブクラスよりもヒンジ部が長いこと、自由度の高いFc領域を介して、補体C1qの結合能、Fcγリセプターの結合能・活性化能はサブクラスの中で最も高く、すなわち、補体活性化やファゴサイトーシスの誘導 (オプソニン化) など免疫担当細胞の活性化能が高いことが知られている。免疫性神経疾患の特異的自身抗体である重症筋無力症の抗アセチルコリン受容体抗体、ギラン・バレー症候群の抗ガングリオンシド抗体、多発性硬化症のミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質およびミエリン塩基性蛋白質に対する自己抗体はすべてIgG3およびIgG1と報告されており、免疫活性化能との関連が示唆されている。以前の報告から、拡張型心筋症患者からα、βミオシン重鎖に対する自己抗体がIgG3分画に検出され、またこの抗体価は左室機能障害と有意な相関を認め、病態への関与が示唆された⁸⁾。IgG1,2,4に対する親和性が高いがIgG3サブクラスの除去効率が悪いとされているprotein Aカラムとすべてのサブクラスに高い親和性を持つ抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いたカラムでのIAの効果を比較した研究では前者で心機能の改善効果を認めなかったものの後者では有意な心機能の改善を認めた⁹⁾。カラム抽出液をラット単離心筋細胞に添加することでCa²⁺トランジェントの抑制効果を認めたが、これからIgG3成分を取り除くとこの抑制効果は消失した⁹⁾。また、IAをprotein Aカラムを用いて行った群とprotein AカラムよりさらにIgG3サブクラスの除去効率を改善したカラムでの比較を行った結果、後者で有意な心機能の改善を認めた¹⁰⁾。これらはIgG3サブクラスがDCMの病態に関与し、IAにおいてIgG3サブクラスを除去することの重要性を示唆するものと考えられる。今回我々はIgG3がより選択的にトリプトファンカラムにより除去されていることを確認しており、これが心機能の改善と関連している可能性が示唆される。また、心機能改善効果をもたらす機序として、サイトカインなど免疫グロブリン以外の成分の吸着の可能性も考えられる¹¹⁾が、本研究ではIA前後でのTNF-α、IL-6濃度の有意な変動を認めなかった。

これまでのデータからIAに対するレスポナー解析を行ったがいずれの指標もレスポナーを予測するマーカーとはなりえなかった。当初自己免疫異常の素因を持つ患者がレスポナーとなりうる可能性が予測され、β1アドレナリン受容体、ないしムスカリンM2受容体に対する自己抗体を持つ患者がレスポナーとなりうると思われた。しかしながら実際には自己抗体陽性患者の中でもIAに対する反応が不良である患者が見受けられた。以前の報告から、Staudtらは患者の血清より抽出した抗体をラット単離心筋細胞に加え、Ca²⁺トランジェント、細胞短縮率を計測しこれらが低下したものを

“心抑制性抗体”陽性とした。この心抑制性抗体陽性者ではIAに対する反応が陰性者に比べ有意に良好であった¹²⁾。本研究においても自己免疫異常とIAに対する反応性との関連につき現在検討中である。

プロトコールに関して、今回我々は以前の報告に基づき、最大5セッションの治療を行いこれを1クールとした。また今回3種類のプロトコールでIAを施行しているが、このプロトコール間での効果の差は認められなかった。ドイツからの報告ではIAを行った後、β1アドレナリン受容体に対する自己抗体の抗体価の推移を見ると、その後1年間、抗体価は再上昇することなく、低値で持続した¹³⁾。今回の研究での長期的な心機能や抗体価の推移、さらには長期予後については今後検討が必要であり、その結果を踏まえた上でプロトコールについても再度検討が必要となる可能性がある。

結論: IAの初期臨床成績では心機能・血行動態指標の改善を認め、また同時にβ1アドレナリン受容体、ムスカリンM2受容体に対する自己抗体の抗体価の低下を認めた。IAは重症拡張型心筋症患者において安全性が高く有効な治療法と考えられる。IAが長期的に心機能や予後に与える影響、およびこれらの自己抗体の除去と心機能との関連に関しては今後の検討が必要である。

References

- 1) Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, Anzai T, Nakamura I, Wainai Y, Takahashi T, Ogawa S. Autoimmunity against the second extracellular loop of beta (1)-adrenergic receptors induces beta-adrenergic receptor desensitization and myocardial hypertrophy in vivo. *Circ Res*. 2001;88:578-586.
- 2) Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F. Autoantibodies activating human beta1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;99:649-654.
- 3) Wallukat G, Muller J, Hetzer R. Specific removal of beta1-adrenergic autoantibodies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2002;347:1806.
- 4) Mobini R, Staudt A, Felix SB, Baumann G, Wallukat G, Deinum J, Svensson H, Hjalmarsen A, Fu M. Hemodynamic

improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun*. 2003;20:345-350.

- 5) Matsui S, Fu ML, Hayase M, Katsuda S, Yamaguchi N, Teraoka K, Kurihara T, Takekoshi N. Beneficial effect of muscarinic-2 antagonist on dilated cardiomyopathy induced by autoimmune mechanism against muscarinic-2 receptor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38 Suppl 1:S43-49.
- 6) Baba A, Yoshikawa T, Fukuda Y, Sugiyama T, Shimada M, Akaishi M, Tsuchimoto K, Ogawa S, Fu M. Autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2004;25:1108-1115.
- 7) Baba A, Yoshikawa T, Ogawa S. Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1153-1159.
- 8) Warraich RS, Noutsias M, Kazak I, Seeberg B, Dunn MJ, Schultheiss HP, Yacoub MH, Kuhl U. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates. *Am Heart J*. 2002;143:1076-1084.
- 9) Staudt A, Bohm M, Knebel F, Grosse Y, Bischoff C, Hummel A, Dahm JB, Borges A, Jochmann N, Wernecke KD, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;106:2448-2453.
- 10) Staudt A, Dorr M, Bohm M, Probst M, Empen K, Plotz S, Maschke HE, Hummel A, Baumann G, Felix SB. Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy: results from protein A immunoadsorption. *Am Heart J*. 2005;150:729-736.
- 11) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M, Ikeda H, Sakai M. Cytokine adsorptive property of various adsorbents in immunoadsorption columns and a newly developed adsorbent: an in vitro study. *Blood Purif*. 2004;22:530-536.
- 12) Staudt A, Staudt Y, Dorr M, Bohm M, Knebel F, Hummel A, Wunderle L, Tiburcy M, Wernecke KD, Baumann G, Felix SB. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:829-836.
- 13) Muller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, Nissen E, Kunze R, Hetzer R. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:385-391.

心不全研究最前線(2)

第12回日本心不全学会YIA最優秀賞-基礎系

心不全進展における心筋12-リポキシゲナーゼの役割

香山 洋介、小室 一成
(千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学)

(論文背景)

アラキドン酸カスケードは古くから炎症系代謝経路として知られ、多くの生理活性物質(エイコサノイド)を合成し、それらは様々な組織で最終メディエーターとして効果器に作用すると共に、細胞と細胞の情報伝達の役割を果たす事が知られている。その中の代謝酵素の一つである12-リポキシゲナーゼは心血管病領域において、動脈硬化¹⁾・糖尿病²⁾の進展に深く関わっている事が数多く報告されているが、心不全における役割は知られていない。

(論文要旨)

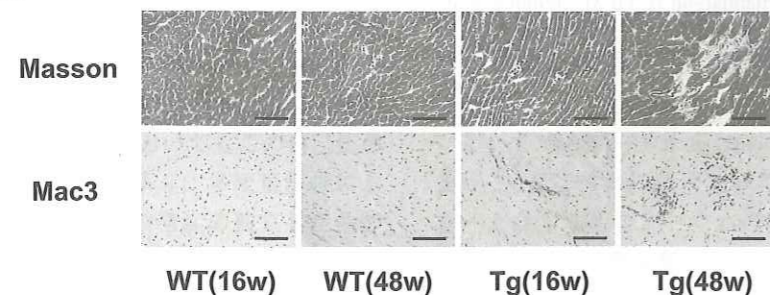
我々は食塩感受性高血圧ラットを用いた遺伝子検索(マイクロDNAアレイ)により、アラキドン酸12-リポキシゲナーゼ(以下12LO)の発現が不全心において著しく増加している事を見出した。そこで不全心での12LOの役割を検討するために心筋細胞特異的12LO高発現マウス(12LOTg)を作成した。このマウスは正常に出生、生育するが、16週令以降徐々に進行する心拡大と心機能低下を認めた。またそれと同時に週令に伴い心筋組織へのマクロファージの集積と間質の線維化所見を認めた(図①)。

次にこれらの心臓における各種サイトカインの動きを確認したところ、炎症系ケモカインの代表であるmonocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)の遺伝子発現が野生型マウスと比較して有意に増加していた。その発現メカニズムを検討するために12LOの代謝産物である12-Hydroxy-eicosa tetra-enotic acid(12(s)-HETE)を各種細胞に投与し、MCP-1の発現を確認したところ、驚いた事にMCP-1は心筋細胞由来ではなく、心筋線維芽細胞及び血管内皮細胞から主に放出されていた。

次に12LOTgマウスにおけるMCP-1の機能的意義を明らかにするために、12LOTgマウスにMCP-1 inhibitor(7ND)を投与しその効果を確認したところ、コントロール群と比較し7ND投与群では、心筋組織におけるマクロファージの集積低下と共に進行する間質線維化及び心機能低下が抑制された。

さらに我々はマウス大動脈縮窄モデル(TAC)の心臓において12LOの発現及び心機能を、野生型マウスと12LO欠損マウス(12LOKO)を用いて比較検討した。野生型マウスでは圧負荷後、心筋細胞において12LO発現が増加した。また野生型マウス圧負荷後の心臓においてMCP-1、CD68の遺伝子発現の増加が見られ心不全に

図①



12LOTgマウスの心臓では、16週令以降心筋組織内にマクロファージの浸潤とともに間質への線維化所見を認めた(上; Masson Trichrome 染色、下; Mac3 免疫染色、Scale bar: 100µm)

至ったが、12LOKOマウスではその増加が抑制され、心機能が保持された。

これらの結果より、圧負荷刺激などに伴い心筋細胞において産生された心筋12-リポキシゲナーゼは周囲の心筋線維芽細胞や血管内皮細胞にパラクライン的に働きかけることにより、心筋炎症を引き起こす心不全進展の増悪因子の一つである事が明らかとなった(図②)。

(今後の研究の方向性)

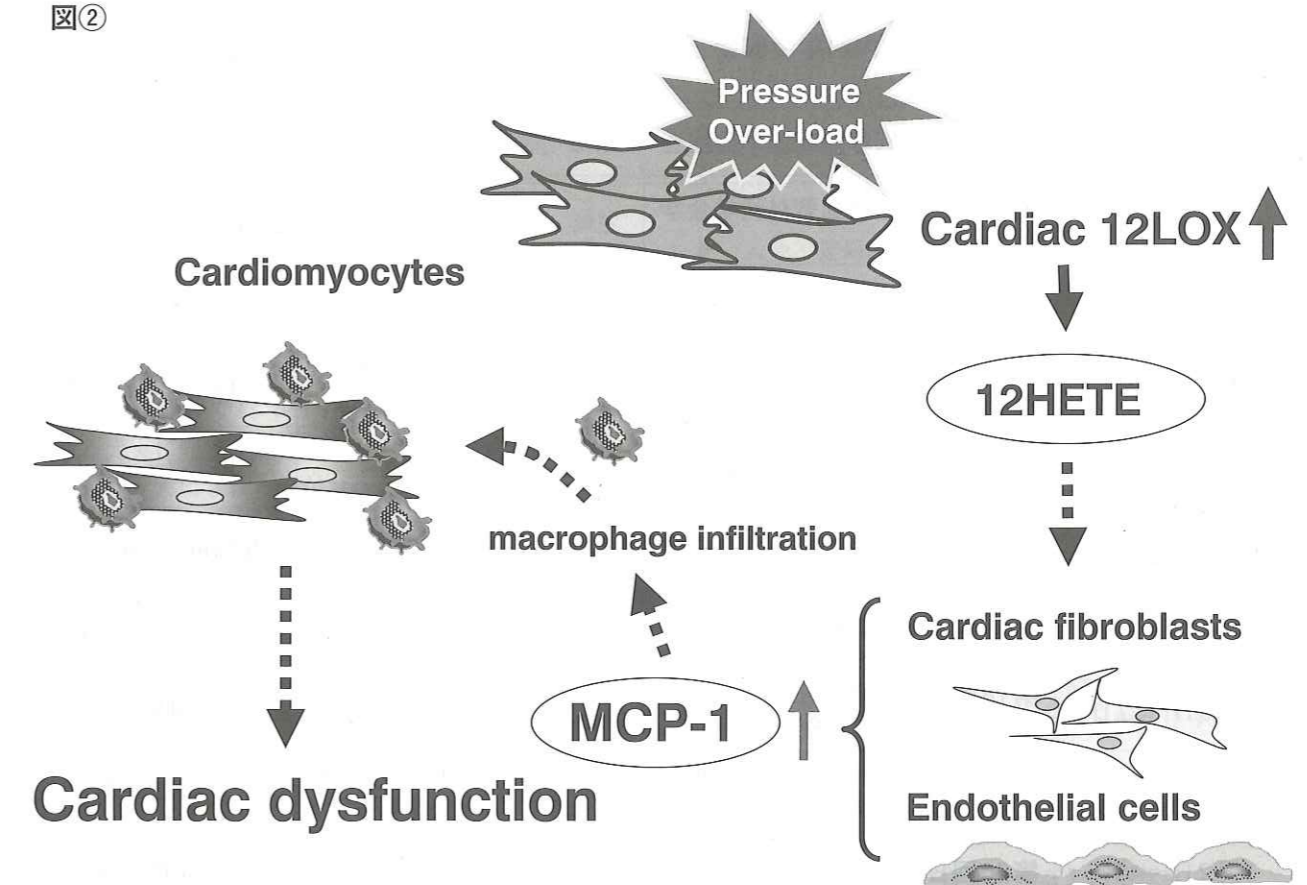
今回、我々の一連の研究により、心不全における心筋12-リポキシゲナーゼの作用が明らかになった。アラキドン酸代謝は古くから知られるが、その心筋での関わり

は未だ知られていない事が多い。今後ヒトの心不全ではどうか、また虚血心ではどのように作用しているのかなど、この分子との関連性を検討していきたいと考えている。

(Reference)

- 1) Cyrus, T. et al. Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apo E-deficient mice. J Clin Invest 103, 1597-604 (1999)
2) Natarajan, R. & Nadler, J.L. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 24, 1542-8 (2004)

図②



心筋12-リポキシゲナーゼの細胞間シグナルネットワーク

学会カレンダー(2009年)

開催日(2009年)	学会名	会長	所属	会場
2月6日	第38回日本心脈管作動物質学会	川崎 博己	岡山大学	岡山大学創立五十周年記念館
2月20日～21日	第34回日本微小循環学会年次総会	馬嶋 正隆	北里大学	北里大学薬学部コンベンションホール
3月20日～22日	第73回日本循環器学会総会・学術集会	堀 正二	大阪府立成人病センター	大阪国際会議場 他
4月2日～4日	第109回日本外科学会定期学術集会	田中 雅夫	九州大学	福岡国際会議場 他
4月10日～12日	第106回日本内科学会総会・講演会	岡 芳知	東北大学	東京国際フォーラム
4月16日～19日	第68回日本医学放射線学会総会	山田 章吾	東北大学	パシフィコ横浜
4月22日～24日	第39回日本心臓血管外科学会学術総会	三崎 拓郎	富山大学	富山国際会議場
4月23日～25日	第48回日本生体医工学会大会	福井 康裕	東京電機大学	タワーホール船堀
5月21日～24日	第52回日本糖尿病学会年次学術集会	柏木 厚典	滋賀医科大学 附属病院	大阪国際会議場 他
5月22日～24日	第82回日本超音波医学会学術集会	椎名 毅	京都大学	東京国際フォーラム
6月12日～13日	第30回日本循環制御医学会総会	上村 裕一	鹿児島大学	鹿児島市民文化ホール
6月18日～20日	第51回日本老年医学会学術集会	土居 義典	高知大学	パシフィコ横浜 他
6月25日～27日	第18回日本心臓血管インターベンション学会学術集会	五十嵐慶一	北海道社会保険病院	ロイトン札幌 他
6月25日～27日	第9回日本心臓血管カテーテル治療学会学術集会	五十嵐慶一	北海道社会保険病院	ロイトン札幌 他
7月2日～4日	第24回日本不整脈学会学術大会	鎌倉 史郎	国立循環器病センター	国立京都国際会館
7月2日～4日	第26回日本心電学会学術集会	堀江 稔	滋賀医科大学	国立京都国際会館
7月3日～4日	第15回日本血管内治療学会総会	栗林 幸夫	慶應義塾大学	東京コンファレンスセンター・品川
7月15日～17日	第45回日本小児循環器学会総会・学術集会	八木原俊克	国立循環器病センター	神戸国際会議場
7月17日～18日	第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会	松崎 益徳	山口大学	海峡メッセ下関
7月18日～19日	第15回日本心臓リハビリテーション学会学術集会	伊東 春樹	財団法人日本心臓血管研究振興会附属藤原記念病院	東京ファッションタウン(TFT)ビル
7月27日～8月1日	第86回日本生理学会大会	丸中 良典	京都府立医科大学	京都国際会議場

9月18日～20日	第57回日本心臓病学会学術集会	島本 和明	札幌医科大学	ロイトン札幌ほか
10月1日～3日	第32回日本高血圧学会総会	上島 弘嗣	滋賀医科大学	天津プリンスホテル
10月3日	第23回日本心臓血管内視鏡学会	吉川 公彦	奈良県立医科大学	奈良ホテル
10月11日～10月14日	第62回日本胸部外科学会定期学術集会	四津 良平	慶應義塾大学	パシフィコ横浜
12月4日～6日	第15回日本糖尿病眼学会総会	吉田 晃敏	旭川医科大学	名古屋国際会議場

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13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ありましたら、是非ご紹介くださいますようお願いいたします。

▶ 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。
※正会員Bは、ニュースレターのみとなります。

▶ 入会・登録内容の変更

1. 入会手続き

本会ホームページ <http://www.jhfs.gr.jp/> より「入会申込フォームはこちらより」をクリックしていただき、ご入力ください。
年会費は正会員A 10,000円・正会員B 3,000円（医師以外）になります。会費の送金方法につきましては、入会登録後から、14日以内に請求書を発行しますので、もよりの郵便局よりお振り込みください。

2. 住所変更手続き

本会ホームページ <http://www.jhfs.gr.jp/> より「住所変更フォームはこちらより」をクリックしていただき、ご入力ください。
パスワードをお忘れの方は、ログイン画面下方にございます「パスワードを忘れの方はこちら」をクリックしていただき、ご入力ください。

日本心不全学会 News Letter Vol.12, No.4

2009年1月10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
一般社団法人 学会支援機構内
TEL : 03-5206-6007
E-mail : shinfuzen@asas.or.jp

製作●一般社団法人 学会支援機構
〒162-0802 東京都新宿区改代町26-1