

J
H
F
S
JAPANESE
HEART
FAILURE
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 13, No. 1, 2009

発行：2009年5月1日
日本心不全学会
Japanese Heart Failure Society
<http://www.jhfs.gr.jp/>

CONTENTS

- 1 第13回 日本心不全学会学術集会案内
-
- 3 〈心不全治療のトピックス〉 左室駆出率が保たれている心不全
-
- 7 〈心不全研究最前線〉 左室肥大から心不全へ —新たな展開—
-
- 9 日本心不全学会評議員申請について
-
- 10 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	笠貫 宏	北畠 顕	木全心一	篠山重威	白土邦男	竹越 襄
竹下 彰(故)	外山淳治	菱田 仁	松尾裕英	松田 暉	矢崎義雄	山口 巖
吉川純一						
- 特別会員

遠藤政夫	加納達二	神原啓文	菊池健次郎	北浦 泰	児玉和久	齋藤宗靖
菅原基晃	富田籌夫	中野 赳	土師一夫	平岡昌和	松村忠史	丸山幸夫
望月正武	矢野捷介	横田充弘	渡部秀人			

日本心不全学会組織

- 理事長

和泉 徹						
------	--	--	--	--	--	--
- 理事

相澤義房	磯部光章	井上 博	今泉 勉	小川 聡	許 俊鋭	倉林正彦
小室一成	澤 芳樹	下川宏明	砂川賢二	筒井裕之	鄭 忠和	土居義典
友池仁暢	永井良三	藤原久義	堀 正二	松崎益徳	百村伸一	森本紳一郎
横山光宏						
- 監事

北風政史	藤田正俊					
------	------	--	--	--	--	--
- 評議員

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

(50音順、敬称略)

賛助会員一覧 (平成21年3月31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
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 | は | 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 | 日 | 日本メジフィジックス株式会社 |
|----------|--|----------|-----------|----------|--|----------|---|----------|--|----------|----------------|

学会案内

第13回日本心不全学会学術集会案内

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)

第13回日本心不全学会学術集会は2009年10月30日(金)～11月1日(日)の3日間、福岡国際会議場において開催いたします。メインテーマを「皆で支える心不全治療」と題し、現在鋭意準備を進めております。

近年高齢化社会を迎え、治療により生命予後を伸ばす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課題となっています。高齢者は心臓のみに問題を有している訳ではなく多くの臓器障害を抱えており、入院による長期臥床のため歩けない等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、薬剤師などと一緒治療に当たらなければなりません。そこで今回「皆で支える心不全治療」をメインテーマとし、医師を中心としたセッションのみならず、医師とコメディカル合同のセッションを3枠企画しました。従来は英語が中心でしたが、今回は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日本語での議論が必要と考えております。またコメディカルの方々も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、海外から5名の招待講演者を迎え、今後の心不全研究、治療の最先端の話が聞けるようお願いを

しています。今回は九州の先生方を中心にテーマを募集しまして、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。10枠のシンポジウムに加え、第10回学術集会以来継承されている心不全症例検討会も予定しています。また、若手の先生を対象とした教育講演は、ガイドラインの解説を取り上げました。その他の学会の内容、構成、YIA審査は従来通りです。日本不整脈学会との共同による「植え込み型除細動器(ICD)・ペーシングによる心不全治療(CRT)合同研修セミナー」は第1日目に行います。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。

2001年4月吉日

The Japanese Heart Failure Society
第13回日本心不全学会学術集会

皆で支える心不全治療

発表者へのご案内
会場のご案内
宿泊のご案内
プログラム
リンク
ご挨拶
トップ

○日本循環器学会
専門医更新(3単位)
○日本循環器学会生涯教育
(3単位)
○心臓リハビリテーション
指導士資格更新(5単位)

会期 2009年10月30日(金)～11月1日(日) 福岡国際会議場
会長 今泉 勉 久留米大学医学部心臓・血管内科 主任教授

○What's New お知らせ
2009.04.14 演題募集ページを更新しました。
演題募集期間 2009年4月15日(水)～6月3日(水)正午
2008.12.02 ホームページを公開しました。

第13回日本心不全学会学術集会事務局
久留米大学医学部心臓・血管内科
〒830-0011 福岡市中央区天神1-9-1 7-5F
TEL:092-716-7116
TEL:092-716-7143
FAX:0942-33-6509

Copyright (C) The 13th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society All Right Reserved.

第13回日本心不全学会学術集会 開催概要

①特別講演

- 1. David G. Harrison (Emory University School of Medicine, Atlanta, USA)
- 2. Helmut Drexler (Hannover Medical School, Hannover, Germany)
- 3. Kirk U. Knowlton (University of California, San Diego, USA)
- 4. Bertram Pitt (University of Michigan School of Medicine, USA)
- 5. Henry Krum (Monash University, Australia)

②シンポジウム

- 1. 高齢者の心不全管理 (コメディカル合同)
- 2. 慢性心不全の再入院をどう防ぐか (コメディカル合同)
- 3. 慢性心不全の運動療法 (コメディカル合同)
- 4. 人工心臓の現状
- 5. 心不全患者と突然死 ~その予防と対策~
- 6. 心不全患者の心房細動をどう治療するか?
- 7. 心不全における炎症・免疫機構の役割
- 8. 心臓の再生医学の現状と展望
- 9. 心筋リモデリングの分子機構
- 10. デバイスを用いた心不全治療
- 11. 心腎連関の病態
- 12. 心機能をどう評価するか?
- 13. 心不全に対するスタチンの多面的効果

③症例カンファランス/両心不全の治療戦略

④教育講演 (ガイドライン解説)

- (1) ペースメーカ、ICD、CRTを受けた患者の社会復帰・就学・就労に関するガイドライン
- (2) 心房細動治療 (薬物) ガイドライン
- (3) 心疾患患者の学校、職場、スポーツにおける運動許容基準に関するガイドライン
- (4) 慢性心不全治療ガイドライン
- (5) 肺高血圧治療ガイドライン
- (6) 急性心不全治療ガイドライン

⑤YIA (基礎・臨床)

⑥会長講演

⑦一般演題 (ポスターセッション)

⑧合同開催

- 1. ICD・CRT 合同研修セミナー.....10月30日 (金)
- 2. 心臓移植研究会.....10月31日 (土)

⑨モーニングセミナー・ランチョンセミナー・イブニングセミナー

心不全治療のトピックス

左室駆出率が保たれている心不全

左室駆出率 (EF) の保たれている心不全 (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: HFPEF) 患者は、欧米では全心不全患者の約半数を占めるといわれている^{1,2)}。一方、本邦の病院を対象とした登録研究の JCARE-CARD では、HFPEF 患者 (EF>50%) は、全心不全患者の23%であると報告されている³⁾。しかし、HFPEF 患者の56%は、診療所に通院する割合が多い75歳以上の高齢であったことを考慮すると、本邦でも欧米同様心不全患者の半数を占めるのではないと思われる。このように、高齢者に多く、また女性の占める割合が高い (62.66%) ため、HFPEF が見過ごされることが少なくない^{1,2)}。HFPEF の予後は、施設により多少の差異はあるが、EF の低下している心不全 (HFREF) とほぼ同等であるといわれている¹⁾。

定義

European Working Group on HFPEF の診断アルゴリズム (2007年) では、1) 心不全の症状や徴候、2) 左室拡大がなく EF ≥ 50%、3) 左室充満圧の上昇を満たすことが診断基準となっている (図1)²⁾。左室充満圧の診断には、1) 右室カテーテルによる肺動脈楔入圧あるいは左室カテーテルによる左室拡張末期圧の測定、2) 心エコーによる拡張早期左室流入血流速度 (E) と組織ドプラー法による拡張早期僧帽弁輪速度 (E') との比 (E/E')、3) BNP あるいは NT-proBNP の上昇と心エコーの左室拡張能の指標との組み合わせのいずれかを用いることが推奨されている。ESC のガイドライン (2008年) では、1) 心不全の症状や徴候、2) 正常あるいは軽度低下した左室収縮能 (EF>45-50%)、3) 左室拡張能障害を満たすものとされている⁴⁾。

左室収縮能

定義上 HFPEF の収縮能は正常と理解される場合が多いが、実際は必ずしもそうではない。なぜなら、EF は単なる収縮能の指標ではなく、一回拍出量 (SV) という physiological な測定値を左室拡張末期容積という architectural な測定値で除して求められるため、左室のポンプ効率や駆出という機能的な面も反映する一方、左室の

大西 勝也
三重大学大学院 臨床検査医学 准教授

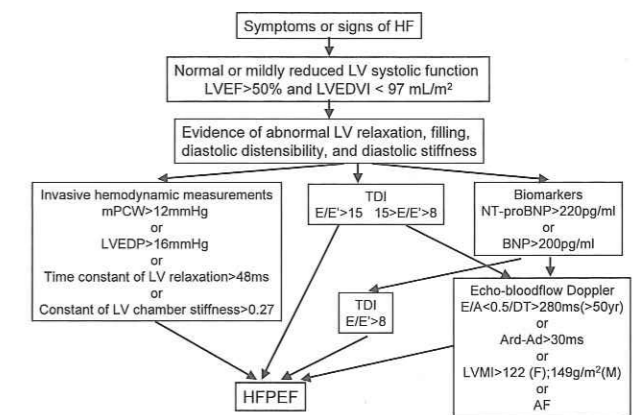


図1. HFPEF の診断アルゴリズム (文献2より引用作図)
LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; mPCW, mean pulmonary capillary wedge pressure; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; τ, time constant of left ventricular relaxation; b, constant of left ventricular chamber stiffness; TD, tissue Doppler; E, early mitral valve flow velocity; E', early TD lengthening velocity; NT-proBNP, N-terminal-pro brain natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; E/A, ratio of early (E) to late (A) mitral valve flow velocity; DT, deceleration time; LVMI, left ventricular mass index; LAVI, left atrial volume index; Ard, duration of reverse pulmonary vein atrial systole flow; Ad, duration of mitral valve atrial wave flow.

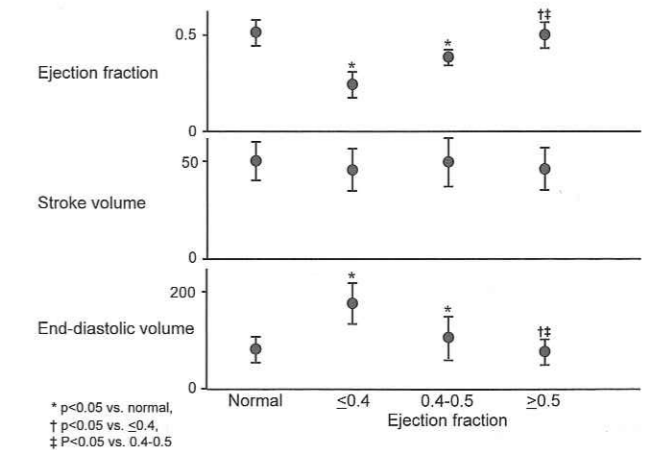


図2. 心不全患者の左室駆出率ごとの心拍出量、左室拡張末期容積 (文献5より引用作図)

リモデリングを反映する指標でもある。実際、HFREFとHFPEFにおいては、SVは同様に低下しており、左室の大きさが異なることが示されている(図2)⁵⁾。また、SVは同様に低下しているが、左室拡張末期圧は同様に増加しており、機序は異なるがいずれも左室のFrank-Starlingの法則がうまく使えない病態であることがわかる(図3)⁶⁾。左室前・後負荷に比較的非依存性で鋭敏な心収縮能の指標である左室収縮末期圧容積関係の傾き(左室エラストランス; Ees)は、HFPEFにおいては急峻で左室収縮能は保たれていると報告されているが、Eesは心拍数及び左室腔の大きさに依存するため、左室腔の異なる個体間の比較には不向きかもしれない^{6,7)}。組織ドプラーを用いた検討では、HFPEFにおいても健康人と比べ収縮期僧帽弁輪速度は低下していると報告されている⁸⁾。収縮期僧帽弁輪速度は左室前負荷・後負荷依存性の収縮性の指標であるため、検査時の患者の状態に依存する。今後、更なる検討が必要な分野である。

左室拡張能

典型的なHFPEFにおいては、左室拡張末期圧容積関係が左上方に移動しており、左室stiffnessは増加している(図3)^{6,7,9)}。これにより、運動時の少しの左室拡張末期容積の増加に対して、左室拡張末期圧及び肺静脈圧が著しく上昇するため、運動耐容能が低下し、肺水腫をきたしうる。また、等容性弛緩期の左室圧の時定数(τ)の延長、すなわち左室弛緩の延長が認められる⁹⁾。これにより、運動時に早期流入が障害されるため、運動耐容能が低下する。また、拡張早期の左室のsuction機能が低下しているため、左室充満を保つために左房圧は上昇する必要があるが、それを反映して左房も拡大している²⁾。左室拡張能は、急激な血圧上昇に大きな影響を受ける

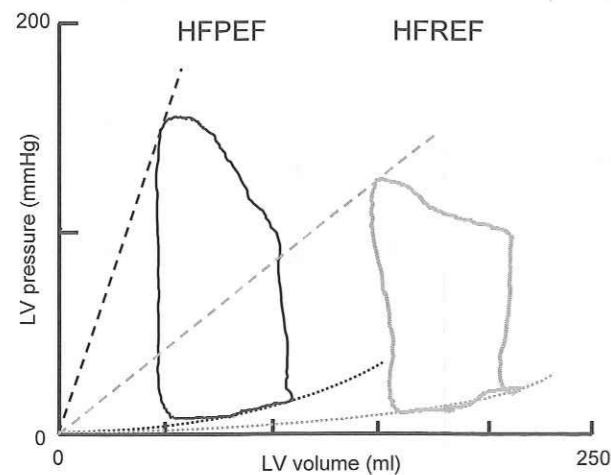


図3. 左室駆出率の保たれている心不全 (HFPEF) 及び低下している心不全 (HFREF) 患者の左室圧容積関係、破線: 収縮末期圧容積関係、点線: 拡張末期圧容積関係の概念図(文献6より引用作図)

(図4)。血圧上昇に伴う左室後負荷の増加に伴い、一回拍出量が低下し、前負荷を増やすために左室拡張末期容積は増加するが、stiffnessの高い心臓ではそれにより急激に左室拡張末期圧は上昇する。また、血圧上昇に伴い、大動脈の反射波が左室収縮末期に返ってくるため、左室の収縮様式に変化が起こり、収縮時間が延長し弛緩が遅延する¹⁰⁾。血圧上昇に伴う左室収縮末期圧の上昇に伴い、弛緩の遅延および左室stiffnessの増加が生じ、左室拡張末期圧、左房圧はさらに上昇し、肺うっ血が生じ運動耐容能は低下する。RAS系、交感神経系がさらに活性化され、血圧はますます上昇し、最後には電撃性肺水腫をきたす。

治療

ガイドラインで認められているclass I, level Aの治療は厳格な血圧コントロールのみである²⁾。高血圧はHFPEFの発症、進展に密接な関係があり、HFPEF患者の90%に合併するといわれている。降圧薬の選択は、心肥大を抑制するRAS系抑制薬、頻脈を予防する目的で β 遮断薬などが挙げられるが、残念ながら現在のところ大規模臨床試験で生命予後の改善を認めた薬剤は存在しない。RAS系抑制薬に関しては、現在CHARM-PRESERVED (candesartan)¹¹⁾、PEP-CHF (perindopril)¹²⁾、I-PRESERVED (irbesartan)¹³⁾の3つの大規模臨床試験が完遂しているが、いずれも生命予後を改善しなかった。エントリーされた患者群に問題があったのかもしれない。CHARM-PRESERVEDではEF>40%であり、左室拡張障害は心エコーで67%にしか認められず、年齢、女性の割合、高血圧患者の割合が観察研究と掛け離れていた。それに比し、I-PRESERVEDの患者背景は観察研究と類似していたが、84%の患者に利尿薬が使用されており、また平均収

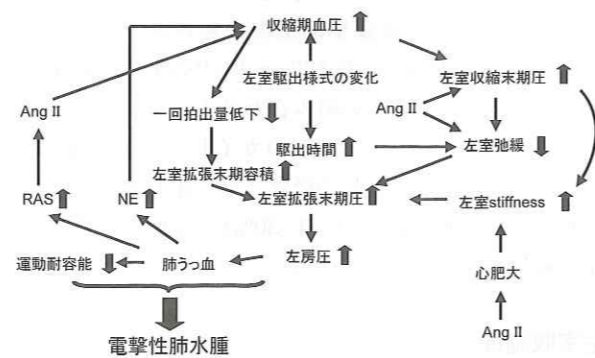


図4. 血圧上昇の左室拡張能に及ぼす影響
RAS; renin-angiotensin system, Ang II; angiotensin II, NE; norepinephrine

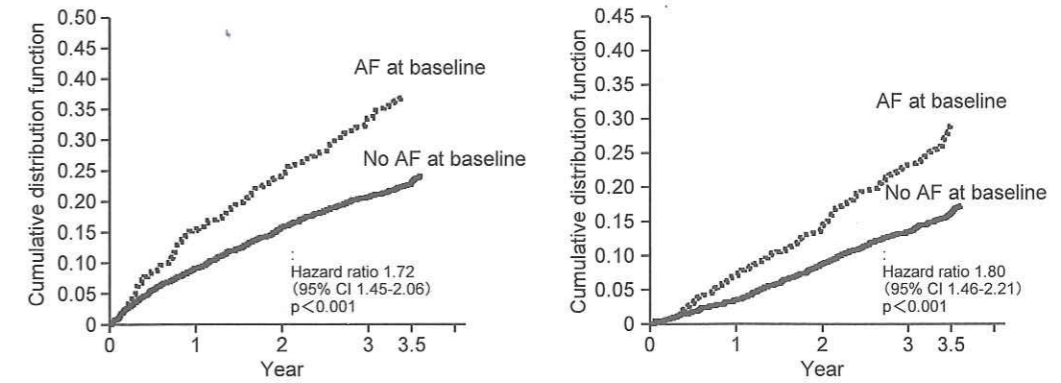


図5. 左室駆出率 (EF) の保たれている心不全患者の心房細動 (AF) の有無による心不全による死亡及び入院 (左図)、及び総死亡 (右図) (文献17改変)

縮期血圧136mmHgと血圧が十分コントロールされていたため有意差がでなかったことが考えられる。 β 遮断薬に関しては本邦でcarvedilolを用いたJ-DHFという大規模臨床試験が進行しており、頻脈を予防する目的だけではなく酸化ストレスを軽減する作用によりHFPEFの生命予後を改善するのではないかと期待される。ただし、HFPEF患者は、心臓の変時性が障害されているため、運動時心拍は増加しにくいという特徴を持っており、運動時の心拍出量の低下の原因のひとつとされている¹⁴⁾。頻拍を予防することは重要であるが、正常心拍数の患者の心拍数をさらに低下させることの是非は問われる。 β 遮断薬の効果に関しては、J-DHFの結果が待たれる。

一方、The Ancillary DIG with HFPEF¹⁵⁾やCHARM-Preserved¹¹⁾において、HFPEFの死亡原因のうち心不全死は約20%であった。その原因として、高血圧、肥満(40%)、糖尿病(32.45%)、冠動脈疾患(36.53%)、脳血管疾患(15%)、CKD(23.26%)、心房細動(32.45%)など多彩な併存疾患の関与が挙げられる。特に、心房細動の予防は重要である。頻拍、心房収縮の消失、不規則な心周期により、ますます左室拡張能は障害される。心房細動の有無だけで、HFPEF患者の予後が異なることもCHARM-PRESERVEDのサブ解析で報告されている(図5)¹⁷⁾。また、潜在性の心筋虚血の評価も必要である。心筋虚血は左室拡張末期圧容積関係を上方に移動させ、弛緩を遅延させることにより左室早期流入も障害する。糖尿病の有無によってもHFPEF患者の予後は異なる。このように、併存疾患の治療も積極的に行う必要がある。

最後に

HFPEFに関しては、その発生機序、進展様式は十分解明されていない。また、その治療に関しては、まったく確立していない状態である。実地臨床において、高齢者が多いため見過ごされやすいHFPEF患者をしっかりと把握して、高血圧の予防、併存疾患の治療をしっかり

と行うことが、現時点では最も重要である。また、その病態生理のさらなる解明、及びそれに基づく治療法の確立が待たれる。

References

- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50
- Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. *Circ J* 2006;70:1617-23
- Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
- Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:603-606
- Yamanaka T, Onishi K, Tanabe M et al. Force- and relaxation-frequency relations in patients with diastolic heart failure. *Am Heart J* 2006;152:966.e1-7
- Kawaguchi M, Hay I, Fetters B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107:714-20
- Yu CM, Lin H, Yang H, et al. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:1195-201
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH, et al. Diastolic heart failure abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953-9
- Fujimoto N, Onishi K, Dohi K, et al. Hemodynamic characteristics of patients with diastolic heart failure and hypertension. *Hypertens Res* 2008;31:1727-35.

11. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.

12. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006 27:2338-45

13. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-67.

14. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114:2138-47

15. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on

morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397-403

16. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:76-84.

17. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997-2004

心不全研究最前線

左室肥大から心不全へ - 新たな展開 -

赤澤 宏、小室 一成
千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学

血行力学的負荷の増大に対応して、心筋細胞は蛋白合成を亢進させて細胞容積を増大させるとともに、収縮蛋白質のエネルギー効率の良いアイソフォームへの変換や利尿ペプチドの合成を促進し（遺伝子発現のリプログラミング）、機能を代償しようとする。その結果、心室は壁厚が増大し内腔は狭小化する（求心性肥大）。ラプラスの法則（ $T=P \cdot r$ 、T: 張力、P: 内圧、r: 半径）からも、心室内圧が増大した場合（Pが増加した場合）、内腔が狭小化することで（rが減少することで）心室の壁応力（ストレス）が軽減される（Tが減少する）ので、この求心性肥大は代償的であると言える。しかし、この代償機構も長期的には心筋の酸素需要を増大させ、収縮・拡張能の低下、間質の線維化や心室腔の拡大を来して心不全に移行する^{1,2}（図1）。

このような非代償性リモデリングの詳細な機序は明らかではないが、過剰な心筋細胞肥大にともなう酸素消費量の増加と、間質および血管周囲の線維化による酸素の拡散障害によって生じる、心筋虚血が一因となっている

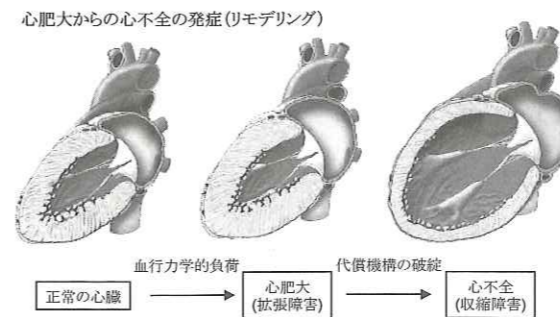


図1. 心肥大からの心不全発症（文献1より改変）

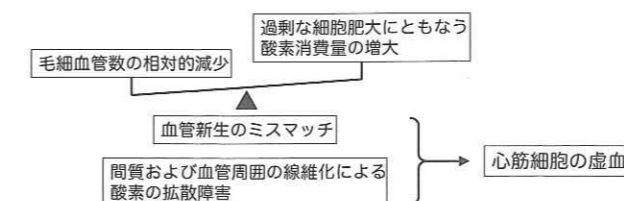


図2. 非代償性リモデリングにおける心筋虚血の発症機構

可能性が動物実験で示され大きな注目を浴びている。また、生理的心肥大や初期の代償性心肥大では毛細血管の増生をとまなうために心筋細胞への酸素供給が保たれているが、非代償期には毛細血管新生が相対的に不充分となるために、心筋虚血がさらに悪化すると考えられている（図2）。血管系は血液の遠隔臓器への運搬を可能とし、進化の過程で大型化し複雑な臓器構造を獲得した生命体の生存を支えてきたと言える。また、個体において血管新生は臓器の成長や修復に必須であると同時に、血管新生の制御異常が癌や虚血性疾患など様々な疾患の病態に深く関与していることが明らかとなりつつある³。

圧負荷による心肥大形成時にも、毛細血管数の相対的低下による心筋虚血が非代償性リモデリングの重要なトリガーの一つであることを私たちの研究グループは最近報告した⁴（図3）。マウス横行大動脈縮窄による圧負荷モデルでは、術後14日までは心肥大が増大し心機能が維持されているが（代償期）、その後28日目には心肥大は退縮し心機能も低下する（非代償期）。代償性心肥大の際にはhypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) の活性

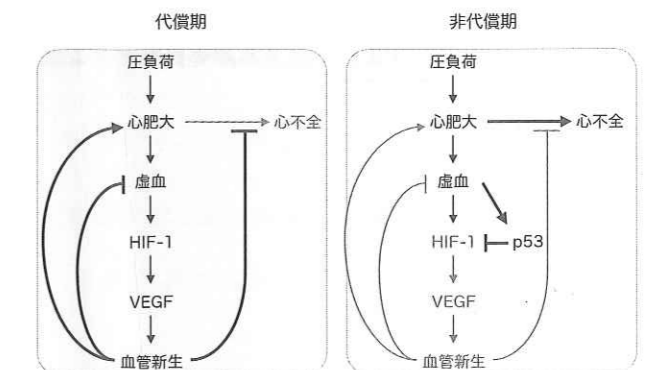


図3. 代償期から非代償期への移行におけるp53-HIF1および血管新生の関与（文献4より改変引用）

圧負荷による代償期には、心肥大にともなって低酸素状態となっても、HIF-1が活性化して血管新生を促進するので、十分な酸素化が達成され、心機能も維持される。しかし、圧負荷が持続して低酸素状態が遷延すると、p53が蓄積するためにHIF-1活性が抑制され、血管新生が障害される結果、心機能が低下する。

化と、その標的分子である vascular endothelial growth factor (VEGF) などの血管新生因子の誘導によって相対的な血管数が増加しているのに対して、非代償期には HIF-1 活性と血管新生因子の発現低下にともなって血管数が減少していた。さらに、血管新生因子を遺伝子導入したマウスでは、非代償期においても心機能低下が認めなかったのに対して、HIF-1 欠損マウスや血管新生阻害薬あるいは VEGF 受容体のデコイを投与したマウスでは、代償期にもかかわらず圧負荷による心機能低下を認めた^{4,5}。興味深いことに、非代償期には、持続的な心筋虚血と痛抑制遺伝子である p53 の発現亢進が認められ、p53 は HIF-1 と会合して分解を促進することで血管新生因子の発現誘導を阻害していた。そこで p53 欠損マウスで圧負荷モデルを作成したところ、非代償期においても血管数は増加し心機能は保持されていたのに対して、p53 を薬物により活性化することで代償期においても血管数が減少して心不全が誘導された。すなわち、p53 の発現亢進による血管新生のミスマッチによって心筋虚血が誘導されることで、エネルギー平衡が破綻し収縮能が低下すると考えられる。また、心筋虚血にともなう心筋の細胞死や変性も、心機能障害の一因となっている可能

性がある。

心筋におけるストレス応答機構の適応と破綻については、様々な因子が複雑に関与しており、個々の事象を分子レベルで解明するとともに統合的にシステムを理解するが必要であろう。心筋による血管新生の調節機構を切り口として、心不全の発症や進展の分子メカニズムについての研究が今後大きく展開することと期待される。

参考文献

1. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;348:2007-2018.
2. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet.* 2006;367:356-367.
3. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature.* 2005;438:932-936.
4. Sano M, Minamino T, Toko H, Miyauchi H, Orimo M, Qin Y, Akazawa H, Tateno K, Kayama Y, Harada M, Shimizu I, Asahara T, Hamada H, Tomita S, Molkenin JD, Zou Y, Komuro I. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature.* 2007;446:444-448.
5. Izumiya Y, Shiojima I, Sato K, Sawyer DB, Colucci WS, Walsh K. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. *Hypertension.* 2006;47:887-893.

日本心不全学会評議員申請について

本年度は役員の改選年（現役員の任期が2010年3月31日迄）になります。

以下申請要項をご確認いただき、評議員の申請をされたい方は、必要書類をご提出下さいますようお願い致します。

（なお、現在評議員の方は施行細則により今回は2012年3月31日迄の任期となりますので、書類の提出は必要ありません）

【(施行細則第13条により)】

日本心不全学会評議員申請要項

- I. 申請資格 ・評議員は就任年度の4月1日現在で65歳未満のものとする
【会則第5章第10条2) 項により】
・会費を完納していること。

II. 申請手続き

①必要書類：

- 1) 評議員申請書（所定の用紙）
- 2) 履歴書
- 3) 業績目録

申請書は日本心不全学会HP (<http://www.ihfs.gr.jp/>) より、ダウンロードできます。

②申請書提出先：

〒162-0802 新宿区改代町26-1 三田村ビル
日本心不全学会事務局
Tel:03-5206-6007 Fax:03-5206-6008

③申請書提出期間：2009年4月15日～2009年6月30日

III. 選考結果

評議員の選任は、正会員の申請に基づき理事会の推薦を経て、評議員会で選出し、総会で承認を得ます。総会終了後、理事長より評議員委嘱状を送付します。

学会カレンダー(2009年)

開催日(2009年)	学会名	会長	所属	会場
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	財団法人心臓血管研究振興会附属榊原記念病院	東京ファッションタウン (TFT) ビル
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
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
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	大津プリンスホテル
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～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。

▶ 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.13, No.1

2009年5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
一般社団法人 学会支援機構内
TEL: 03-5206-6007
E-mail: shinfulzen@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



24h POWER **しっかり降圧、朝まで持続。**
早朝リスクに、ミカルディス。



高血圧治療のNext Stageへ。

【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・用量に関連する使用上の注意】
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。

【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ので、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ので、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ので、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ので、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) 利尿剤併投与中の患者 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ので、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-グルクロニ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-450では代謝されない。
【併用注意】(併用に注意すること) ジョッキン、カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリウムレン等)、カリウム補給剤、リチウム製剤(炭酸リチウム)、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、COX-2選択的阻害剤
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%)、眠気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、咽喉、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た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): 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): 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、利尿剤併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): AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、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、眩暈、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。

■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
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 東京都板橋区蓮根3-17-1
製造販売 日本ベリンガーインゲルハム株式会社 東京都品川区大崎2丁目1番1号
資料請求先: メディカルファーマーズセンターグループ