

JAPANESE  
HEART  
FAILURE  
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 13, No. 2, 2009

発行：2009年8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〉 慢性心不全の心臓リハビリテーションと運動療法：最近の動向 |
| 10 | 〈心不全研究最前線〉 心不全の分子標的療法の開発                   |
| 12 | 学会カレンダー                                    |
| 12 | 日本心不全学会入会のご案内                              |

第13回日本心不全学会学術集会ご案内

メインテーマ：皆で支える心不全治療

会期：2009年10月30日（金）～11月1日（日）

会場：福岡国際会議場

(〒812-0032 福岡市博多区石城町2-1 TEL：092-262-4111)

会長：今泉 勉（久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 主任教授）

事務局長：大内田昌直（久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門）

当日参加登録費：会員 医師……12,000円、 コメディカル……3,000円

非会員 医師……12,000円、 コメディカル……3,000円

プログラム・抄録集……3,000円

(\* 会員医師の参加登録費には、プログラム・抄録集代を含みます)

(\*\* 参加登録費の事前登録は行っていません)

学術プログラム：

- [特別講演] 1. 座長 笠貫 宏 (早稲田大学理工学術院)
演者 Henry Krum (Monash University)
2. 座長 藤原 久義 (兵庫県立尼崎病院)
演者 Helmut Drexler (Hannover Medical School)
3. 座長 友池 仁暢 (国立循環器病センター)
演者 Kirk U. Knowlton (University of California)
4. 座長 横山 光宏 (兵庫県立淡路病院)
演者 David G. Harrison (Emory University School of Medicine)
5. 座長 堀 正二 (大阪府立成人病センター)
演者 Bertram Pitt (University of Michigan School of Medicine)

- [会長講演] 高齢者心不全の予防・ケア・治療をいかに考えていくか
座長 戸嶋 裕徳 (久留米大学名誉教授)
演者 今泉 勉 (久留米大学)

[特別企画 (コメディカル合同)]

- 1. 慢性心不全の運動療法……10月30日 (金)
座長 後藤 葉一 (国立循環器病センター)
演者 牧田 茂 (埼玉医科大学国際医療センター)
後藤 葉一 (国立循環器病センター)
大宮 一人 (聖マリアンナ医科大学病院)
井澤 和夫 (聖マリアンナ医科大学病院)
折口 秀樹 (九州厚生年金病院)
花房 祐輔 (埼玉医科大学国際医療センター)
2. 高齢者の心不全管理……10月31日 (土)
座長 土居 義典 (高知大学)
演者 安村 良男 (国立病院機構大阪医療センター)
眞茅みゆき (国立国際医療センター研究所)
佐藤 幸人 (兵庫県立尼崎病院)
百村 伸一 (自治医科大学附属さいたま医療センター)
佐々木典子 (国立病院機構大阪医療センター)
西永 正典 (高知大学)
3. 慢性心不全の再入院をどう防ぐか……11月1日 (日)
座長 和泉 徹 (北里大学)
演者 眞茅みゆき (国立国際医療センター研究所)
大倉 裕二 (新潟県立がんセンター新潟病院)
加藤 尚子 (東京大学)

Table with 7 columns listing members: 名誉会員, 特別会員, 理事, 監事, 評議員. Includes names like 大江 透, 笠貫 宏, 北島 顕, etc.

日本心不全学会組織

Table with 7 columns listing organizational members: 理事長, 理事, 監事, 評議員. Includes names like 和泉 徹, 相澤義房, 磯部光章, etc.

(50音順、敬称略)

賛助会員一覧 (平成21年8月1日現在)

Table with 4 columns listing sponsors: あ, さ, た, な, は. Includes companies like アステラス製薬株式会社, 塩野義製薬株式会社, etc.

渡辺 敏 (聖マリアンナ医科大学病院)  
 加藤真樹子 (湯布院厚生年金病院)  
 池亀 俊美 (聖路加国際病院)  
 筒井 裕之 (北海道大学)

## [シンポジウム]

10月30日(金) ー第1日目

## 1. 心機能をどう評価するか?

座長 鄭 忠和 (鹿児島大学)  
 犀川 哲典 (大分大学)  
 演者 湯浅 敏典 (鹿児島大学)  
 山田 聡 (北海道大学)  
 村田 和也 (山口大学)  
 瀬尾 由広 (筑波大学)  
 高橋 尚彦 (大分大学)

## 2. 心腎連関の病態

座長 百村 伸一 (自治医科大学附属さいたま医療センター)  
 倉林 正彦 (群馬大学)  
 演者 斎藤 能彦 (奈良県立医科大学)  
 佐藤 直樹 (日本医科大学)  
 平田 恭信 (東京大学)  
 庄司 哲雄 (大阪市立大学)  
 松尾 仁司 (岐阜ハートセンター)

10月31日(土) ー第2日目

## 3. 心不全患者と突然死 ~その予防と対策~

座長 松崎 益徳 (山口大学)  
 下川 宏明 (東北大学)  
 演者 柴 信行 (東北大学)  
 栗田 隆志 (近畿大学)  
 池田 隆徳 (杏林大学)  
 野上 昭彦 (横浜労災病院)  
 岡本 洋 (国立病院機構西札幌病院)

## 4. 心不全に対するスタチンの多面的効果

座長 朔 啓二郎 (福岡大学)  
 野出 孝一 (佐賀大学)  
 演者 朔 啓二郎 (福岡大学)  
 倉林 正彦 (群馬大学)  
 大西 勝也 (三重大学)  
 三浦伸一郎 (福岡大学)  
 筒井 裕之 (北海道大学)  
 小室 一成 (千葉大学、大阪大学)

## 5. 心不全における炎症・免疫機構の役割

座長 森本紳一郎 (藤田保健衛生大学)  
 磯部 光章 (東京医科歯科大学)  
 演者 安斉 俊久 (慶応義塾大学)  
 今中 恭子 (三重大学)  
 安川 秀雄 (久留米大学)  
 江石 義信 (東京医科歯科大学)  
 小川 真仁 (東京医科歯科大学)

## 6. 心筋リモデリングの分子機構

座長 筒井 裕之 (北海道大学)  
 室原 豊明 (名古屋大学)  
 演者 新井 昌史 (群馬大学)  
 甲斐 久史 (久留米大学)  
 絹川真太郎 (北海道大学)  
 柴田 玲 (名古屋大学)  
 矢野 雅文 (山口大学)

## 7. デバイスを用いた心不全治療

座長 砂川 賢二 (九州大学)  
 青沼 和隆 (筑波大学)  
 演者 松本 万夫 (埼玉医科大学国際医療センター)  
 山崎 健二 (東京女子医科大学)  
 百村 伸一 (自治医科大学附属さいたま医療センター)  
 杉町 勝 (国立循環器病センター)  
 吉川 勉 (慶応義塾大学)

11月1日(日) ー第3日目

## 8. 心不全患者の心房細動をどう治療するか?

座長 小川 聡 (国際医療福祉大学三田病院)  
 井上 博 (富山大学)  
 演者 山下 武志 (財団法人心臓血管研究所)  
 小川 聡 (国際医療福祉大学三田病院)  
 庭野 慎一 (北里大学)  
 熊谷浩一郎 (福岡山王病院)  
 是恒 之宏 (国立病院機構大阪医療センター)

## 9. 人工心臓の現状

座長 許 俊鋭 (東京大学)  
 中谷 武嗣 (国立循環器病センター)  
 演者 戸田 宏一 (国立循環器病センター)  
 松宮 護郎 (大阪大学)  
 山崎 健二 (東京女子医科大学)  
 小野 稔 (東京大学)  
 野尻 知里 (テルモ株式会社、テルモハート社)

## 10. 心臓の再生医学の現状と展望

座長 小室 一成 (千葉大学、大阪大学)  
 福田 恵一 (慶応義塾大学)  
 演者 山下 潤 (京都大学)  
 福田 恵一 (慶応義塾大学)  
 永井 敏雄 (千葉大学)  
 松浦 勝久 (東京女子医科大学)  
 松原 弘明 (京都府立医科大学)

## [症例カンファレンス] 両心不全の治療戦略

座長 平光 伸也 (平光ハートクリニック)  
 猪又 孝元 (北里大学)  
 演者 大西 哲存 (神戸大学)  
 弓野 大 (東京女子医科大学)  
 岸 拓弥 (九州大学)

コメンテーター 安村 良男 (国立病院機構大阪医療センター)  
大西 勝也 (三重大学)

[教育講演] ガイドラインの解説

座長 古賀 義則 (誠心会萩原中央病院)

1. 心房細動治療(薬物)ガイドライン  
熊谷浩一郎 (福岡山王病院)
2. 慢性心不全治療ガイドライン  
麻野井英次 (射水市民病院)
3. 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  
安部 治彦 (産業医科大学)

座長 澤 芳樹 (大阪大学)

4. 急性心不全治療ガイドライン  
清野 精彦 (日本医科大学千葉北総病院)
5. 肺高血圧治療ガイドライン  
中西 宣文 (国立循環器病センター)
6. 心疾患患者の学校、職域、スポーツにおける運動許容基準に関するガイドライン  
長嶋 正實 (あいち小児保健医療総合センター)

[Y I A]

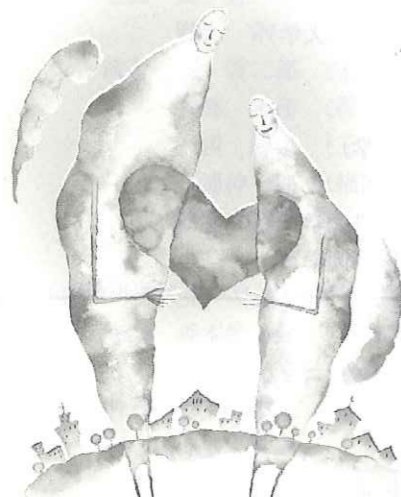
- 臨床 審査委員長 藤田 正俊 (京都大学)  
審査委員 大津 欣也 (大阪大学)  
竹石 恭知 (福島県立医科大学)
- 基礎 審査委員長 北風 政史 (国立循環器病センター)  
審査委員 筒井 裕之 (北海道大学)  
室原 豊明 (名古屋大学)

一般演題: ポスターセッション

- 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)

セミナー: 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

The 13th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society  
第13回日本心不全学会学術集会



<メインテーマ>  
皆で支える心不全治療

皆様のご参加を  
お待ちしております



★ 2009年10月30日(金)~11月1日(日) ★ 会場 福岡国際会議場

★ 今泉 勉 久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 主任教授

心不全治療のトピックス

「慢性心不全の心臓リハビリテーションと運動療法：最近の動向」

後藤 葉一

国立循環器病センター心臓血管内科 (部長)

1. 心不全の運動療法に関する概念の変化

運動中には交感神経活性が増加し、心拍数・血圧が上昇する。心拍数や血圧の過上昇は不全心に対して過大な負荷となり、また交感神経活性の増加は直接的な心筋細胞傷害作用を有することから、30年前には心不全の治療法として運動を避け安静を守ることが推奨されていた。しかし、現在では以前とは逆に、安定した慢性心不全に対して運動療法が推奨されるようになった(1,2)。

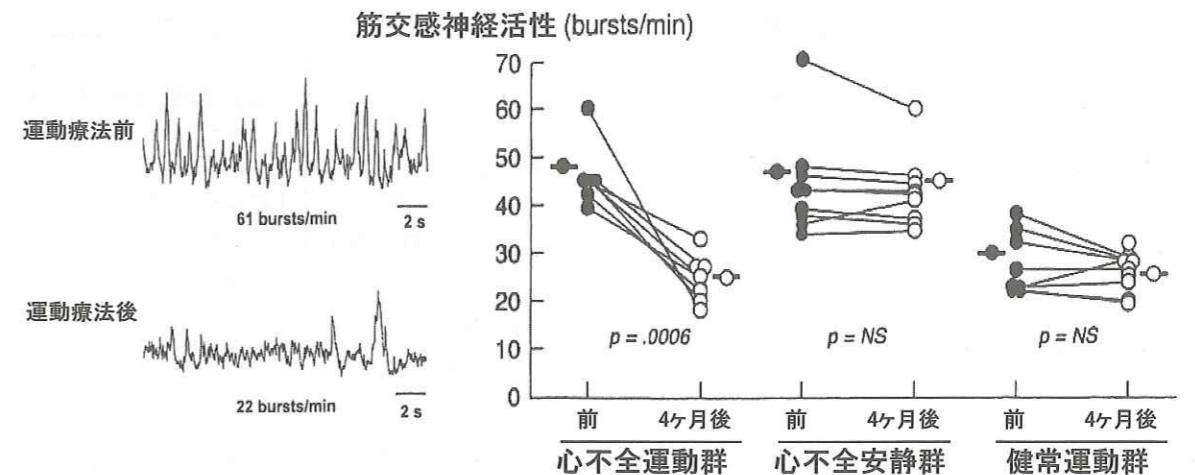
この治療方針の大きな変化には2つの理由が挙げられる。第1は、安静生活により筋萎縮・骨粗鬆症・自律神経障害・内分泌障害などの種々の身体調節異常(身体デコンディショニング physical deconditioning)が生じ、これにより心不全患者の運動耐容能がさらに低下することが明らかとなり、過剰な安静療法はむしろ有害であると認識されるようになったことである。第2は、1回の運動負荷による心拍数上昇や交感神経活性化は一過性であり、むしろ適度な強さの運動を繰り返し継続することにより自律神経機能改善が得られ安静時心拍数が低下するほか、血管内皮機能改善・炎症性サイトカイン抑制・

ブランク安定化など多くの好ましい効果があることが分かってきたことである。

具体的には、運動療法により心不全患者の交感神経系が抑制され副交感神経系が活性化されることが示されており(3,4)、これが心不全の運動療法の予後改善効果を説明する機序である可能性がある(図1)。また運動療法により内皮依存性血管拡張能の改善が認められ、この改善度と運動耐容能の改善度が相関することから、運動療法による血管内皮機能の改善が運動耐容能改善機序の一つと考えられている(5)。さらに運動療法が心不全患者において亢進している血中サイトカインや炎症マーカーを低下させること(6)、骨格筋局所のサイトカイン(TNF $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ )の異常発現を低下させること(7)、抗酸化酵素遺伝子(Cu/Zn SOD、GSH-Px)の発現を増加させること(8)なども報告されている。

以上より、心不全と運動に関する概念は近年大きく変化し、現在では、1回の過大な運動負荷は心臓に対して悪影響を及ぼす可能性があるが、適度な強さで実施される運動療法はむしろ心不全を悪化させることなく多くの

図1. 運動療法による心不全患者の交感神経活性低下



慢性心不全 (NYHA II-III, LVEF35%) に4ヶ月間の運動療法または安静を実施し、その前後で筋交感神経活性 (MSNA) を微小電極法 (microneurography) で測定した。筋交感神経活性は運動療法に著明に低下した。(Roveda F. et al, JACC 2003;42:854-860)

好ましい効果を発揮すると考えられている。

### 2. ガイドラインにおける位置づけ

では、前述の種々のエビデンスを踏まえて、各国の心不全治療ガイドラインは運動療法をどう位置づけているであろうか。まず米国心臓学会 (ACC/AHA) の慢性心不全マネジメントガイドライン2009年改訂版 (9) では、運動療法はStage C (活動性または治療中の心不全) の治療において、Class Iとして推奨されている (図2)。ヨーロッパ心臓学会 (ESC) の急性・慢性心不全ガイドライン2008年版 (10) においても、運動療法はClass Iとして推奨されている。わが国では、日本循環器学会の心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン2007年改訂版 (11) において、心不全の運動療法はClass Iとして推奨されている。ただし、日本循環器学会の慢性心不全治療ガイドライン2005年版 (12) においては、明確な推奨レベルは記載されておらず、今後の改訂に際して記述の改訂が必要であろう。

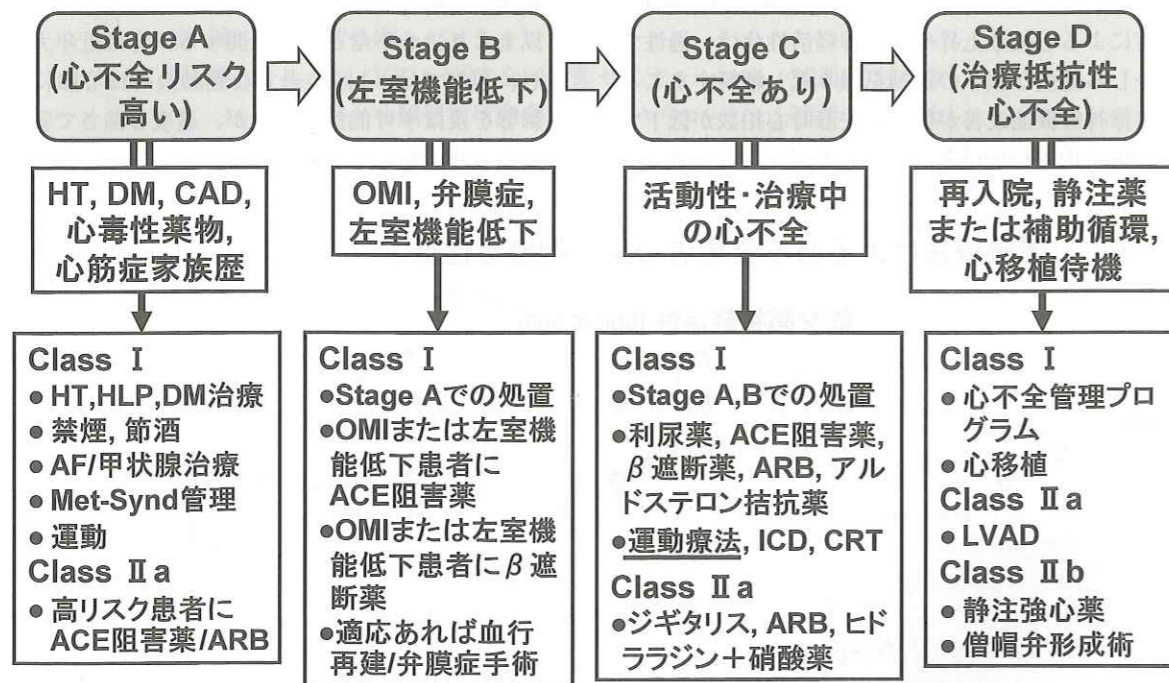
### 3. 大規模試験“HF-ACTION”の結果をどう解釈するか

#### 1) HF-ACTIONの概要

慢性心不全に対する運動療法の効果と安全性に関する大規模臨床試験HF-ACTIONの結果が、本年4月にJAMA誌に発表された (13)。HF-ACTIONは米国国立心臓血液研究所 (NHLBI) がスポンサーになり、2331人の安定慢性心不全患者を標準的薬物治療群と薬物治療+運動療法群とに無作為に割り付けた大規模試験である。対象患者は比較的若年 (中央値59歳) のNYHA II~III度の収縮期心不全患者 (左室駆出率中央値25%) であり、約95%の症例がACEI/ARBおよびβ遮断薬を投与されていた。運動療法群の患者は、初期3か月間は心拍数予備 (heart rate reserve) の60~70%の心拍数で1回30分、週3回の監視下運動療法セッションに参加し、その後は1回40分、週5回の在宅運動療法を継続した。

30か月間の追跡において、総死亡または総入院は7%減少し (p=0.13)、心血管死亡または心血管疾患入院は8%減少 (p=0.14)、心血管死亡または心不全入院は13%減少 (p=0.06) したが、いずれも統計学的に有意ではなかった。しかし予後に影響する背景因子 (運動耐容時間、左室駆出率、抑うつスコア、心房細動歴) を補正した後は、総死亡または総入院は11%減少 (p=0.03)、心血管死亡または心不全入院は15%減少し (p=0.03)、いずれも有

図2. 米国心臓病学会(ACC/AHA)の慢性心不全治療ガイドライン



米国心臓病学会 (ACC/AHA) の慢性心不全治療ガイドライン2009年改訂版 (Hunt SA, et al: Circulation 2009;119:e391-e479) では、心不全の進行時期に基づく治療指針が示されている。これによると、運動療法は活動性・治療中 (ステージC) の心不全患者に対してクラスI (エビデンスレベルB) として推奨されている。HT: 高血圧、HLP: 高脂血症、DM: 糖尿病、AF: 心房細動、ACE: アンジオテンシン変換酵素、OMI 陳旧性心筋梗塞、ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬、ICD: 植え込み型除細動器、CRT: 心室再同期療法

意であった (図3)。6か月時点の運動耐容能 (6分間歩行距離、最高酸素摂取量) の改善度は運動療法群で薬物治療群より有意に大きかった (p<0.001) が、その差は6分間歩行距離で15m、最高酸素摂取量で0.4ml/kg/minとわずかであった。またKansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) で評価した自覚的健康状態 (QOL) は、3か月以降3年後まで運動療法群において薬物治療群より有意に良好であった (14)。

安全性に関しては、心不全悪化 (薬物群29.0% vs 運動群26.1%)、急性心筋梗塞 (3.8% vs 3.5%)、不安定狭心症 (7.5% vs 7.4%)、重篤な不整脈 (14.0% vs 14.4%)、整形外科的傷害 (2.3% vs 1.4%)、ICD作動 (23.4% vs 22.2%)、運動後3時間以内の入院/死亡 (2.3% vs 3.6%) のいずれにおいても両群間に差はなかった。以上より、慢性心不全に対する運動療法は安全であり、運動耐容能とQOLを改善し、さらにわずかであるが長期予後 (死亡または入院率) も改善すると結論された。

#### 2) 過去の報告との比較

過去の慢性心不全に対する運動療法の報告は多くは単一施設における少数例の報告 (15) であり、今回のような多施設における大規模試験は存在しなかった。しかし、過去の報告 (15,16) では運動耐容能 (最高酸素摂取量) は17~18%増加しているのに対し、HF-ACTIONではわずか4%の増加にすぎなかった。長期予後に関しても、Belardinelliら (15) は37%の心死亡減少率、ExTraMATCH (17) メタ分析では28%の死亡/入院減少率を報告しているのに対し、HF-ACTIONでは死亡/入院減少率は背景因子補正前で7%、心血管死亡/心不全入院減少率も13%にすぎず、運動療法の効果が相対的

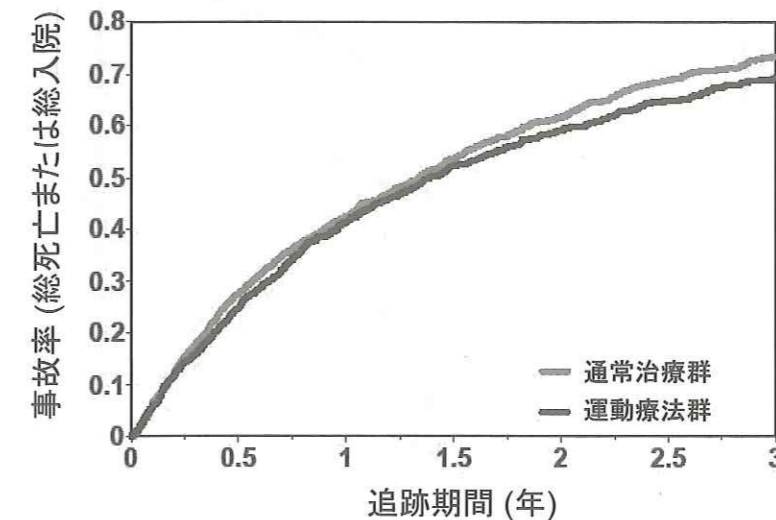
に少ない点で過去の報告と異なっていた。

#### 3) 過去の報告との差異の理由

HF-ACTIONにおける最高酸素摂取量増加率や長期予後改善率が過去の報告より少なかった理由として、2つが考えられる。第1の理由は、過去の報告 (15) は単一施設における監視下運動療法であるのに対し、HF-ACTIONは多施設における非監視下運動療法であったため、運動療法の順守率 (adherence) が低かったことである。HF-ACTIONにおいて、運動療法群の運動時間の目標は1週間あたり120分以上であったが、実際にこの目標を全期間にわたり達成した例の比率は30%余りにすぎなかった。一方で薬物治療群では、運動療法をしない群に割り付けられたことを不満に感じている患者が55%もあり、かなりの症例が運動療法を実施していたため、cross-over効果により両群間の差が薄まったと考えられる。この点に関して、2009年ACC学術集会において発表されたサブ解析で、運動療法群の患者を1週間の運動量、すなわち運動強度 (METs) と運動時間の積 (MET・hr/w) により4群に分類したところ、運動量が多いほど長期予後が良好であったと報告され、運動療法を順守・継続することの重要性が示された (18) (図4)。

第2の理由は、HF-ACTIONでは過去の報告と異なり高率 (95%) にβ遮断薬が投与されていたため、β遮断薬により最高酸素摂取量の増加が制限された可能性があるということである。これまでβ遮断薬は運動療法効果を抑制しないと報告されているが (19,20)、心拍数の抑制が強い場合は最高酸素摂取量の増加が抑制されるとの見解もある (21)。またHF-ACTIONでは、45%の患者がICDまたはCRTを装着されていた点でも過去の報告

図3. HF-ACTION試験: 慢性心不全に対する運動療法の長期予後改善効果



安定慢性心不全患者 (左室駆出率中央値25%) 2331人を対象としたHF-ACTION試験において、運動療法群に比べ、事故率 (総死亡または総入院発生率) が7%低かった (p=0.13)。主要背景因子の補正後、リンク減少率は11%となり統計学的に有意であった (p=0.03)。(O'Connor CM et al, JAMA 2009;301:1439-1450)

と異なり、これらが運動療法効果に及ぼす影響については今後の課題である。

4) HF-ACTIONの成果と教訓

HF-ACTIONの最大の成果は、最大限の標準的薬物治療を実施された慢性心不全患者に運動療法を上乗せすることにより、心不全増悪や整形外科的傷害などの有害事象をまったく伴うことなく、運動耐容能・QOL・長期予後の改善が得られることを示したことである。13%の心血管死亡/入院の減少はCHARM試験(22)における16%、VAL-HeFT試験(23)における13%のリスク減少率と同等であり、HF-ACTIONで95%の症例にβ遮断薬が投与されていたことを考慮すると、意義のある効果である。

一方、教訓としては、運動療法におけるadherenceの重要性が明らかにされた点である。多数の症例に長期間にわたり運動療法をきちんと実行させることは容易ではないが、それにより運動療法の有効性が確実に得られることが示された。今後はadherenceを高めるための工夫を検討する必要がある。

4. わが国における状況と展望

慢性心不全の運動療法は、安定期には在宅で行うことが可能であるものの、導入初期には監視下で運動療法を実施することがガイドライン(11)で推奨されている。ところがわが国では外来通院型の心臓リハビリ施設の普

及がきわめて遅れているため(31,32)、現状では慢性心不全の監視下運動療法を外来レベルで実施することが困難である。今後、心不全の運動療法を広く普及させるためには、外来通院型の心臓リハビリ施設を全国的に整備することが求められ、そのためには、(1)施設基準の緩和、(2)標準プログラムの整備、(3)心不全の運動療法に精通したコメディカルスタッフの養成、が喫緊の課題である。

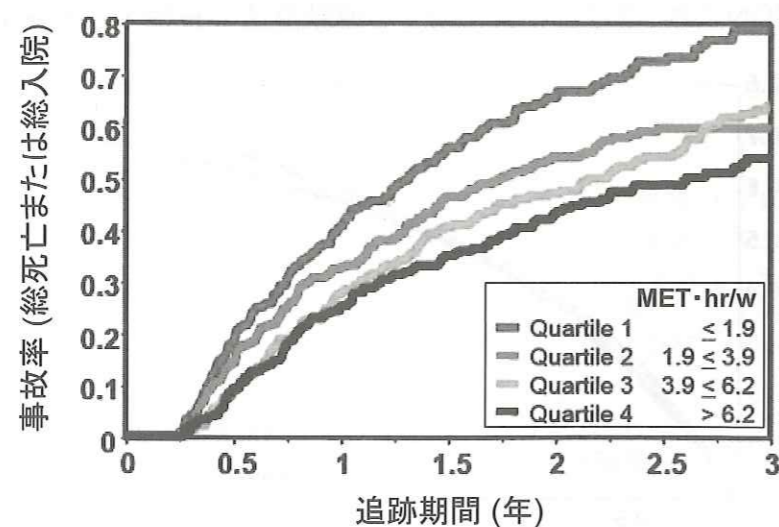
- 1) Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: Working Group Report. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. Eur Heart J 22:125-135,2001
- 2) Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al: AHA Scientific Statement. Exercise and heart failure. A Statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. Circulation 107: 1210-1225, 2003
- 3) Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, et al: The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 42:854-860,2003
- 4) Dimopoulos S, Anastasiou-Nara M, Sakellariou D, Drakos S, Kapsimalakou S, Maroulidis G, et al: Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prevent Rehab 2006; 13: 67-73
- 5) Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, et al: Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise

capacity in patients with chronic heart failure. Circulation 98:2709-2715,1998

- 6) Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, Paraskevaidis J, Koniavitou K, Coats AJS, Kremastinos DTh: Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/Soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 39: 653-663, 2002
- 7) Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, et al: Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 42:861-868,2003
- 8) Linke A, Adams V, Schulze PC, et al: Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure. Increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. Circulation 111: 1763-1770, 2005
- 9) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW: 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2009;119:e391- e479.
- 10) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J JV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29: 2388-2442
- 11) 野原隆司、安達仁、伊東春樹、上嶋健治、片桐敬、川久保清、ほか：心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(2007年改訂版)。日本循環器学会ホームページ [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007\\_nohara\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_nohara_h.pdf)
- 12) 松崎益徳、相澤義房、麻野井英次、和泉徹、今泉勉、奥村謙ほか：慢性心不全治療ガイドライン(2005年改訂版)。日本循環器学会ホームページ [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005\\_matsuzaki\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005_matsuzaki_h.pdf)
- 13) O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al: Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA 2009; 301: 1439-1450
- 14) Flynn KE, Pina HL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al: Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure. HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA 2009; 301: 1451-1459
- 15) Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al: Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Circulation 99: 1173-1182, 1999

- 16) Smart N, Marwick TH: Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. Am J Med 116:693-706,2004
- 17) ExTraMATCH collaborative: Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). BMJ 328: 189-192, 2004
- 18) Keteyian SJ, Miller NH, Ellis SJ, O'Connor CM, Whellan DJ, Cooper LS, et al: A dose-response analysis of patients with Heart Failure enrolled in A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). ACC 2009, Orlando, FL. (abstract)
- 19) Demopoulos L, Yeh M, Gentilucci M, et al: Nonselective beta-adrenergic blockade with carvedilol does not hinder the benefits of exercise training in patients with congestive heart failure. Circulation 95:1764-1767,1997
- 20) Forissier JF, Vernochet P, Bertrand P, Charbonnier B: Influence of carvedilol on the benefits of physical training in patients with moderate chronic heart failure. Eur J Heart Failure 3: 335-342, 2002
- 21) 後藤葉一：心臓リハビリテーションとβ遮断薬。In:「β遮断薬のすべて(第3版)」(荻原俊男ほか、編集)先端医学社 2009, pp.341-346
- 22) CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme. Lancet. 2003;362(9386):759-766.
- 23) Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensinreceptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345(23):1667-1675.
- 24) Goto Y, Saito M, Iwasaka T, Daida H, Kohzuki M, Ueshima K, Makita S, Adachi H, Yokoi H, Omiya K, Mikouchi H, Yokoyama H: Poor Implementation of Cardiac Rehabilitation despite Broad Dissemination of Coronary Interventions for Acute Myocardial Infarction in Japan: A Nationwide Survey. Circulation J, 71: 173-179, 2007.
- 25) 後藤葉一：わが国における急性心筋梗塞症の診療に関する実態調査：PCIと心臓リハビリテーションの普及実態。冠疾患誌 14: 1-6, 2008

図4. HF-ACTION試験:心不全の運動療法における運動量と長期予後の関係



HF-ACTION試験の運動療法群患者959人を、1週間あたり運動量(MET・hr/w)により4群に分け、事故率(総死亡または総入院)を比較したところ、1週間あたり運動量が多いほど事故率が低く、運動量と長期予後との間に“dose-response関係”が認められた。(Keteyian et al:A dose-response analysis of patients with Heart Failure enrolled in A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). ACC 2009 abstract)

心不全研究最前線

心不全の分子標的療法の開発

静岡県立大学薬学部 分子病態学分野 教授 森本 達也  
国立病院機構京都医療センター 展開医療研究部 部長 長谷川浩二

心不全は増加しつつある虚血性心疾患、高血圧性心疾患の最終像であり、その管理は患者の予後に極めて重大な影響を及ぼします。慢性心不全の薬物療法は、強心剤・利尿剤、血管拡張剤に始まり、20世紀の終わりには神経体液性因子を標的とした心不全薬物療法が確立しました。即ち、生体において心筋梗塞などのストレスが心臓にかかると、交感神経系やレニン-アンジオテンシン系の神経体液因子が作動し、心不全の進行、増悪に関与することが明らかとなり、これらを標的とした薬物：β遮断薬、ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害薬やARB（アンジオテンシンII受容体拮抗薬）などが慢性心不全治療薬として普遍的に用いられるようになりました。これらの細胞表面受容体をブロックする薬物による治療で予後は改善するものの、重症心不全患者の5年生存率は依然50%を下回っており、21世紀において心不全の進展・増悪を抑制する新たな治療法の開発が待たれます。心不全を引き起こすシグナル伝達経路は複雑で多数存在するため、心不全治療のためには、細胞内シグナルの上流をターゲットとするよりも、下流の共通経路シグナルをターゲットとしたほうがより効果的な治療になりうるのではないかと、多くの研究がなされてきました。心不全において活性化される神経体液性因子は、細胞表面の受容体を介して種々の細胞質内情報伝達を経て最終的に心筋細胞核に到達し、核内において何らかの転写調節因子を活性化することにより、遺伝子発現パターンを変化させます（図1）。心不全の発症においては種々

の心筋遺伝子発現が変化することが報告されています。β-ミオシン重鎖遺伝子や心房性利尿ペプチドの心室における発現亢進は古くから知られていますし、また心筋エンドセリン-1 (ET-1) の発現亢進は、心不全発症に重要な役割を果たしています。これらの変化は主に転写レベルで調節されており、その転写調節機構を解明することは心不全の発症機構解明に有用です。肥大反応刺激により、転写因子はそのタンパク質レベルでの増加により活性化されるのではなく、リン酸化やアセチル化による翻訳後調節により活性化されることが報告されています。最近の研究により、心臓ストレス反応における遺伝子発現調節因子としてヒストンアセチル化を制御する酵素が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきました<sup>1,2)</sup>。ヒストンアセチル化酵素は、心筋細胞肥大を制御する遺伝子プログラムへ至る複雑な上流シグナルと密接に結びつく核内調節因子であることが判明してきました。

我々は内因性ヒストンアセチル化酵素 (HAT) の一つであるp300のHAT活性により転写調節因子 GATA4がアセチル化され、心筋梗塞後の心不全増悪に関与していることを示しました。一方で、テキサス大学の Eric N. Olson らはヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)、特に Class II HDAC の転写調節因子 MEF2 からの離脱が心不全増悪に重要であると報告しました<sup>3)</sup>。我々の報告も Eric N. Olson らの報告も、共に心筋転写調節因子のアセチル化が病的な心筋細胞肥大から心不全へつながるという点で合致していました。

このような経緯から、心筋細胞核アセチル化を標的とした新規心不全薬物を模索してきた訳ですが、最近、健康食品やカレーに用いる香辛料として使用されているウコンの主成分であるクルクミンがp300 HAT活性の特異的阻害薬であることが報告されました<sup>4)</sup>。そこで、我々はこの安価で安全性が確認された天然物を用いた心不全治療が行えないかということを検討しました。2つのラット心不全モデルを用いてクルクミンの効果を検討したところ、高血圧性心不全モデルである食塩感受性ダールラット及び心筋梗塞後心不全ラットの両方において、病的な心筋細胞肥大の抑制と心収縮能の改善が認められま

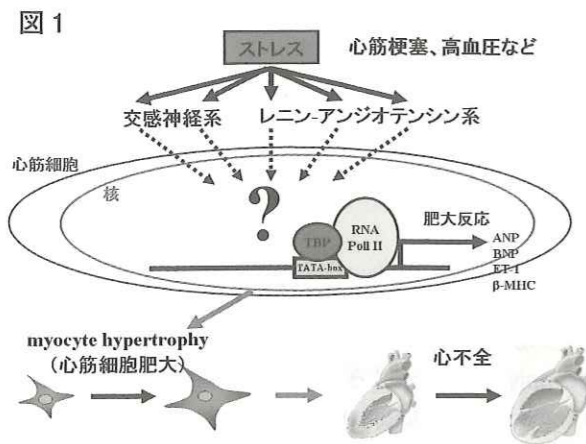
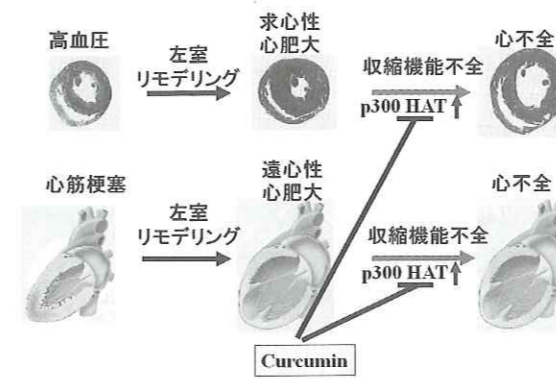


図1

図2

Curcuminは心収縮機能不全の進行を抑制した



した<sup>5)</sup> (図2)。クルクミンの心不全改善効果は再現性があり、用量依存的でもありました。我々の報告と同時にカナダのLiuらのグループもクルクミンが大動脈縮窄マウスモデルで心不全発症を抑制することを報告しました<sup>6)</sup>。我々の報告では高血圧性心肥大あるいは心筋梗塞後リモデリングの時期からクルクミン投与を開始していますが、Liuらのグループは大動脈縮窄前からクルクミンを投与している点で、少し意義が異なるかもしれませんが、いずれにしてもクルクミンが動物モデルで心不全の発症 (Liuらの報告) あるいは増悪・進展 (我々の報告) を抑制することは確実なようです。クルクミンは抗腫瘍作用、抗酸化作用、抗炎症作用など多面的作用を持つことが知られており、痛、リウマチ、嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis)、炎症性大腸炎、乾癬、膝炎、アルツハイマー病等の数多くの病態で臨床試験が米国を始め、台湾および日本でも行われています<sup>7,8,9)</sup>。これらの試験において、副作用についての報告はほとんどなく、古くから食用として用いられてきたクルクミンは、安全で安価な心不全

治療薬となりうると思われます。しかし、今までも、齧歯類で効果が認められた薬物をヒトに投与しても効果が認められないこともあり、臨床応用には注意深い検討が必要と思われます。安価で安全性の確認されたクルクミンを用いた心不全治療の可能性が示唆され、「転写制御をターゲットとした治療戦略」という心筋細胞核内遺伝子の発現と機能のコントロールを目的とした究極の新しい治療法になると考えられます。

- 1) Yanazume, T. et al.: Cardiac p300 is involved in myocyte growth with decompensated heart failure. *Mol Cell Biol.* 23 :3593-606, 2003.
- 2) Miyamoto, S. et al.: Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling following myocardial infarction in adult mice in vivo *Circulation.* 113:679-90, 2006.
- 3) Backs, J. et al: Control of cardiac growth by histone acetylation/deacetylation. *Circ Res.* 98:15-24, 2006
- 4) Basubramanyam, K. et al.: Curcumin, a novel p300/CREB-binding protein-specific inhibitor of acetyltransferase, represses the acetylation of histone/nonhistone proteins and histone acetyltransferase-dependent chromatin transcription. *J Biol Chem.* 279:51163-71, 2004.
- 5) Morimoto, T. et al.: Curcumin, an inhibitor of p300 histone acetyltransferase activity, prevents the development of heart failure. *J Clin Invest.* 118:868-78, 2008.
- 6) Li, H.L. et al: Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *J Clin Invest.* 118:879-93, 2008
- 7) Aggarwal, B.B. et al.: Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 23, 363-398, 2003
- 8) Strimpakos, A.S. and Sharma, R.A.: Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxid. Redox Signal.* 10, 511-545, 2008
- 9) Goel, A. et al. : Curcumin as 'Curecumin': from kitchen to clinic. *Biochem. Pharmacol.* 75, 787-809, 2008

## 学会カレンダー(2009年)

| 開催日(2009年) | 学会名                | 会長    | 所属       | 会場        |
|------------|--------------------|-------|----------|-----------|
| 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   | 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、最寄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.2

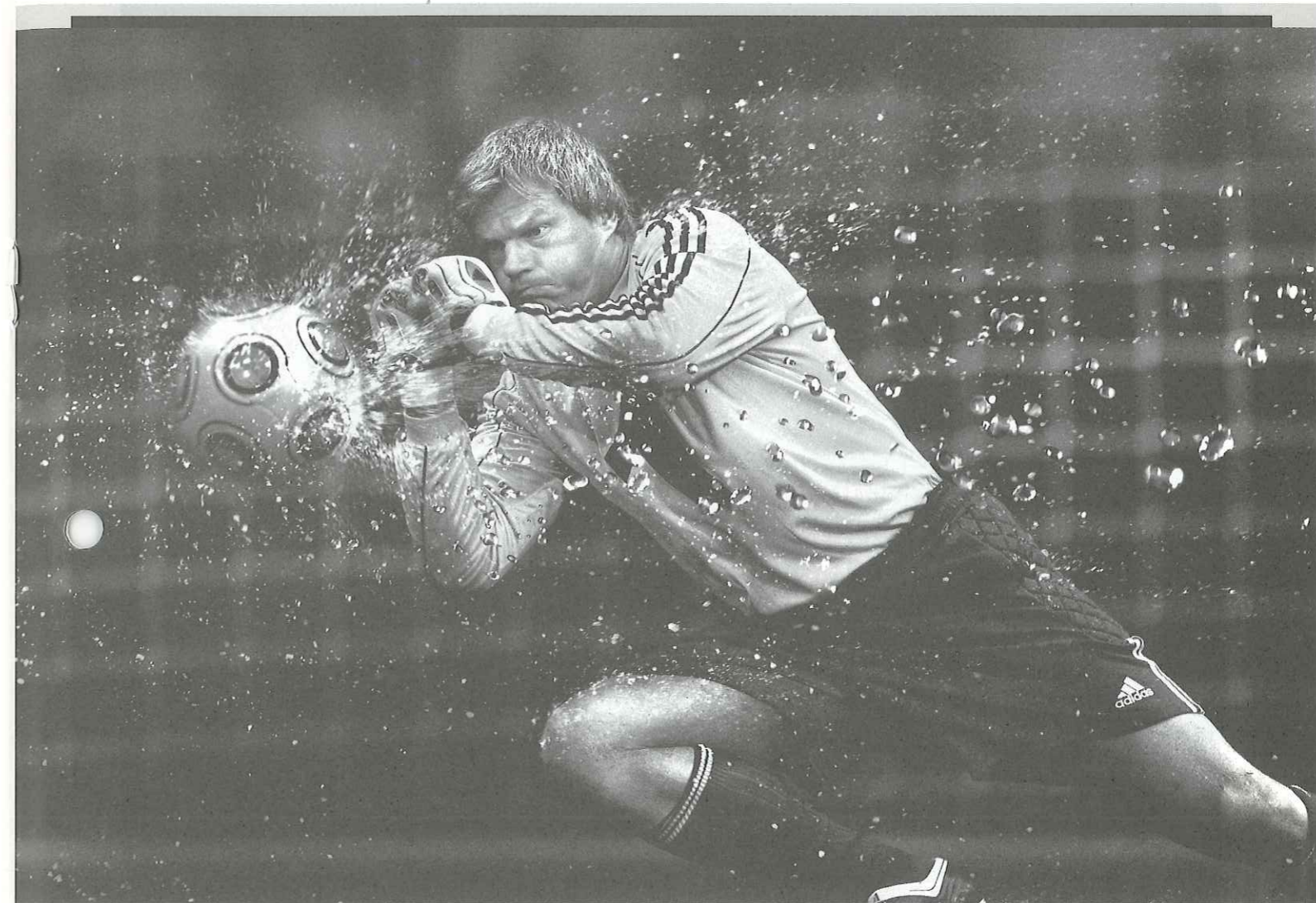
2009年8月1日発行

編集・発行●日本心不全学会

〒112-0012 東京都文京区大塚5-3-13 小石川アーバン4F  
一般社団法人 学会支援機構内  
TEL: 03-5981-6011  
E-mail: shinfuzen@asas.or.jp

製作●一般社団法人 学会支援機構

〒112-0012 東京都文京区大塚5-3-13 小石川アーバン4F

胆汁排泄型持続性AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー

薬価基準収載

# ミカルディス<sup>®</sup>錠 20mg / 40mg

テルミサルタン

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<sup>®</sup> Tablets胆汁排泄型持続性AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー/利尿薬合剤

薬価基準収載

# ミコンビ<sup>®</sup>配合錠 AP / BP

テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠

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)

Micombi<sup>®</sup> Combination Tablets AP・BP

■「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

発売 アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根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

東京都品川区大崎2丁目1番1号  
資料請求先: Dセンター