

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY



JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 5, No. 4, 2001

発行：2001年12月1日
日本心不全学会
Japanese Heart Failure Society

CONTENTS

- | | |
|----|---|
| 1 | 第6回日本心不全学会総会・学術集会のお知らせ |
| 3 | 〈学会報告〉第5回日本心不全学会●白土邦男(東北大学大学院医学系研究科) |
| 5 | 〈学会報告〉第5回米国心不全学会●北風政史(国立循環器病センター心臓血管内科) |
| 7 | 〈心不全研究最前線〉心不全とアポトーシス●竹村元三, 藤原久義(岐阜大学医学部第2内科) |
| 11 | 〈心不全治療のトピックス〉拡張機能不全●山本一博, 増山 理(大阪大学大学院医学系研究科) |
| 15 | 〈海外研究室紹介〉Howard A. Rockman 研究室●鈴木三和子 |
| 16 | 学会カレンダー(2002年) |
| 17 | 日本心不全学会会則改定 |
| 18 | 日本心不全学会 News Letter 編集事務局・日本心不全学会事務局よりお知らせ |

第6回日本心不全学会総会・学術集会演題募集のご案内

学術集会概要

謹啓

晩秋の候、先生方におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、私ども、平成14年10月2日(水)から4日(金)の3日間、東京にて第6回日本心不全学会総会・学術集会を開催させていただくことになり、現在準備を進めております。

多数の先生方のご参加をお待ち申し上げます。 謹白

特別講演

- プレナリーセッション
一般演題(ポスター発表)
Young Investigator Awards (YIA)
モーニングレクチャー
ランチョンセミナー
サテライトシンポジウム
市民公開講座

平成13年12月

第6回日本心不全学会総会・学術集会 会長 永井良三

重要連絡事項

会期:平成14年10月2日(水)~4日(金)

会場:京王プラザホテル

〒160-8330 東京都新宿区西新宿2-2-1

TEL:03-3334-0111

学会参加費:10,000円

日本循環器学会認定更新研修1単位を取得することができます。(自己申告方式)

第6回日本心不全学会事務局

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学大学院医学系研究科循環器内科

TEL:03-5800-6526 FAX:03-3815-2087

E-mail:hiro-i-tyk@umin.ac.jp

URL http://square.umin.ac.jp/JHFS2002

日本心不全学会組織

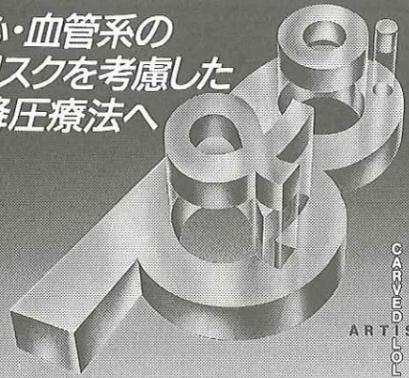
- 理事長 北島 顕
○理事 磯部光章 今泉 勉 小川 聡 笠貫 宏 篠山重威 白土邦男 竹越 襄
竹下 彰 外山淳治 土居義典 永井良三 藤原久義 堀 正二 松崎益徳
松田 暉 矢崎義雄 山口 巖 横山光宏 吉川純一
○監事 大江 透 友池仁暢
○評議員 相澤義房 麻野井英次 東 純一 阿部圭志 安倍十三夫 飯島俊彦 飯沼宏之
井内和幸 池口 滋 池田宇一 石井當男 石川欽司 石川利之
磯部光章 磯山正玄 伊藤隆之 伊藤隆之 井上 博 井上通敏
岩坂壽二 岩崎忠昭 上嶋健治 上嶋健治 上嶋 拓 上床博久 遠藤政夫
大内尉義 大江 透 大川真一郎 大木 崇 大草知子 大塚邦明 大塚邦明 岡本 洋
小笠原定雅 小川研一 小川 聡 小川久雄 小川久雄 小沢友紀雄 小沢友紀雄 落合久夫
小野幸彦 尾内善四郎 加賀谷豊 垣花昌明 梶谷定志 梶谷定志 片桐 敬
加藤法喜 金子 昇 加納達二 上松瀬勝男 川久保清 川久保清 川口秀明
川嶋成乃亮 川嶋成乃亮 河村慧四郎 神原啓文 岸田 浩 岸田 浩 北浦 泰
北島 顕 木之下正彦 木原康樹 木全心一 楠岡英雄 楠岡英雄 葛谷恒彦
倉林正彦 栗田 明 元田 憲 小岩喜郎 小岩喜郎 上月正博 上月正博 甲谷哲郎
児玉和久 小西 孝 小西 孝 齋藤能彦 齋藤能彦 酒井 俊 酒井 俊 小柳左門
後藤葉一 齋藤大治 篠山重威 佐藤友英 佐藤友英 島田和幸 島田和幸 佐久間一郎
佐々木進次郎 菅原基晃 菅原基晃 砂川賢二 砂川賢二 清野精彦 清野精彦 島本和明
白土邦男 高橋利之 高橋利之 竹村元三 竹村元三 田中啓治 田中啓治 高田重男
高野照夫 竹下 彰 高橋正明 高橋正明 滝澤明憲 滝澤明憲 瀧原圭子 瀧原圭子 竹越 襄
竹下 彰 武田信彬 武田信彬 田中啓治 田中啓治 田中 昌 田中 昌 田巻俊一
玉木長良 高橋正明 高橋正明 高橋正明 高橋正明 友池仁暢 友池仁暢 外山淳治
豊岡照彦 土居義典 土居義典 中川雅夫 中川雅夫 中野 赴 中野 赴 中村元行
中村由紀夫 永井良三 永井良三 永田正毅 永田正毅 延吉正清 延吉正清 橋本俊雄
西山信一郎 能沢 孝 能沢 孝 野々木宏 野々木宏 久留一郎 久留一郎 福並正剛
長谷部直幸 廣江道昭 廣江道昭 廣瀬邦彦 廣瀬邦彦 日和田邦男 日和田邦男 堀江 稔
平岡昌和 藤原久義 藤原久義 伯耆徳武 伯耆徳武 細田泰之 細田泰之 堀江 稔
藤田正俊 前原和昭 前原和昭 松岡博昭 松岡博昭 松井 忍 松井 忍 松尾修三
本田 喬 松岡博昭 松岡博昭 丸山幸夫 丸山幸夫 三浦俊郎 三浦俊郎 松本万夫
松岡 健 丸山幸夫 丸山幸夫 三浦俊郎 三浦俊郎 宮内 卓 宮内 卓 三浦 博
馬淵 宏 三田村秀雄 三田村秀雄 三田村秀雄 三田村秀雄 宮内 卓 宮内 卓 三浦 博
水谷孝昭 毛利正博 毛利正博 望月正武 望月正武 本原征一郎 本原征一郎 百村伸一
村田眞司 矢崎義雄 矢崎義雄 山科 章 山科 章 安田慶秀 安田慶秀 柳澤輝行
諸岡成徳 山口 巖 山口 巖 山科 章 山科 章 山科 章 山科 章 矢野捷介 矢野捷介 山辺 裕
山口 巖 横山光宏 横山光宏 吉川純一 吉川純一 吉田 清 吉田 清 李 鍾大
横田慶之 渡部秀人 渡部秀人 渡部秀人 渡部秀人 渡部秀人 渡部秀人 渡部秀人 李 鍾大
渡辺 淳 渡部秀人 渡部秀人 渡部秀人 渡部秀人 渡部秀人 渡部秀人 渡部秀人 李 鍾大

(敬称略)

賛助会員一覧(平成13年10月31日現在、50音順)

- あ アストラセネガ株式会社 エーザイ株式会社 大塚製薬株式会社
た 大鵬薬品株式会社 田辺製薬株式会社 第一製薬株式会社 財団法人 体質研究会
さ サントリー株式会社 塩野義製薬株式会社 ジョンソン・エンド・ジョンソンメディカル株式会社
は 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 日本メジフェイジックス株式会社
ほ バイエル薬品株式会社 萬有製薬株式会社 ファイザー製薬株式会社 ファルマシア・アップジョン株式会社
ま フクダ電子株式会社 藤沢薬品株式会社
な 丸石製薬株式会社 三菱東京製薬株式会社

心・血管系の
リスクを考慮した
降圧療法へ



抗酸化作用を併せもつ 血管拡張性β遮断薬

持続性 高血圧・狭心症治療剤 薬価基準収載

指定医薬品/要指示医薬品



アーティスト[®]錠10mg・20mg

Artist[®] (一般名: カルベジロール)

※注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

- 〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕**
1. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者(気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。)
 2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者(心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。)
 3. 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロックのある患者(症状が悪化するおそれがある。)
 4. 心原性ショックの患者(循環不全症が悪化するおそれがある。)
 5. 肺高血圧による右心不全のある患者(心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある。)
 6. うっ血性心不全のある患者(心収縮力抑制作用により、うっ血性心不全が悪化するおそれがある。)
 7. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

〔効能・効果および用法・用量〕

**本態性高血圧症(軽症～中等症)
腎実質性高血圧症**

カルベジロールとして、通常、成人1回10～20mg(錠10mg:1～2錠、錠20mg:0.5～1錠)を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

狭心症

カルベジロールとして、通常、成人1回20mg(錠10mg:2錠、錠20mg:1錠)を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

褐色細胞腫の患者に投与する場合には常にα遮断薬を併用すること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 1) うっ血性心不全のおそれのある患者(症状が悪化するおそれがあるため、観察を十分に行い、ジギタリス製剤を併用するなど、慎重に投与すること。)
 - 2) 特異性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者(低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。)
 3. 重篤な肝機能障害のある患者(血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか投与間隔をあけて使用すること(「薬物動態」の項参照。))
 4. 重篤な腎機能障害のある患者(血中濃度の上昇が報告されている(「薬物動態」の項参照。))
 5. 房室ブロック(Ⅰ度)のある患者(房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。)
 6. 徐脈のある患者(症状が悪化するおそれがある。)
 7. 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 2. 重要な基本的注意**
- 1) 投与が長期にわたる場合は、心機能検査(脈

- 拍、血圧、心電図、X線等)を定期的に行うこと。特に徐脈となったときおよび低血圧を起こした場合には、減量または中止すること。また、必要に応じてアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
 2. 類似化合物(塩酸プロプラノロール)を使用中の狭心症の患者で、急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、たとえば高血圧で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意を要すること。
 3. 手術前48時間は投与しないことが望ましい。
 4. 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状が悪化することがあるので休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
 5. めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者(特に投与初期)には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意すること。
- 3. 相互作用**
- 併用注意(併用に注意すること)
- 交感神経系に抑制的に作用する他の薬剤(レセルピン等)、血糖降下薬、カルシウム拮抗薬(塩酸ベラパミル等)、クロニジン、クラスⅠ抗不整脈薬(ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン等)、リファンピシン、ジギタリス製剤(ジゴキシン等)

4. 副作用

副作用発生状況の概要

承認前の調査1,329例中報告された副作用は6.2%(82例)で、主な副作用は全身倦怠感0.8%(10件)、眠気0.8%(10件)、頭痛0.6%(8件)等の精神神経系症状、めまい1.6%(21件)、徐脈0.6%(8件)等の循環器症状、発疹0.7%(9件)等の過敏症状、喘息様症状0.2%(2件)等の呼吸器症状等であった。

承認後における使用成績調査Ⅰ(4年間)4,672例中報告された副作用は4.3%(199例)で、主な副作用は頭痛0.4%(17件)等の精神神経系症状、めまい0.7%(33件)、徐脈0.6%(27件)、低血圧0.4%(18件)等の循環器症状、悪心0.2%(10件)等の消化器症状等であった。

- 1) 重大な副作用(頻度不明)**
- (1) 下記の重大な循環器系の副作用があらわれることがあるので、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を定期的に行い、このような症状があらわれた場合には減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ① 高度な徐脈
 - ② 完全房室ブロック
 - ③ 心不全
- (2) 肝機能障害、黄疸
- AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や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。
- 2) その他の副作用**
- 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度 (承認時までの調査および市販後調査の結果)		
	0.1～5%未満	0.1%未満	不明 ^{*)}
過敏症	発疹等	痒疹感等	
循環器	徐脈、低血圧、息切れ、めまい	失神、胸部比増大、動悸、顔面潮紅	房室ブロック
呼吸器	喘息様症状		
精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛		

種類	0.1～5%未満	0.1%未満	不明 ^{*)}
消化器	悪心、胃部不快感	嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、腹痛	
代謝	血糖値上昇		
泌尿器		尿失禁、頻尿	
眼		霧視	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等		
その他	CK(CPK)上昇、浮腫、脱力感	インポテンス、耳鳴、疲労感	

注) 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。

3) 薬理学的副作用

他のβ遮断薬(酒石酸メプロロール等)の投与により、涙液分泌減少があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり、重篤な肝機能障害患者で高い血中濃度の持続が認められている。高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあり、また過度な降圧は好ましくないといわれていることから、高齢者に使用の場合は低用量(10mg)から投与を開始するなど、患者の状態を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験において、臨床用量の約900倍(300mg/kg)で黄体数の減少および骨格異常(13肋骨の短小)の増加が報告されている。)
- 2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。(動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。)

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

過度の徐脈をきたした場合は、まず硫酸アトロピン(0.25～1mg静注)を投与し、さらに必要に応じて塩酸イソプロテネロール(初期投与量25μgを徐々に静注)または硫酸オルソプレナリン(0.5mgを徐々に静注)のようなβ刺激薬を投与してもよい。もしβ刺激薬を増量しなければならぬ場合は、血圧が過剰に低下しないように留意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

★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。 A9

いのち、ふくらまそう。
第一製薬株式会社

製造発売元 資料請求先
東京都中央区日本橋三丁目14番10号
ホームページアドレス
<http://www.daiichipharm.co.jp/>

学会報告

第5回日本心不全学会を終えて —心不全に関する最新の基礎および臨床研究の発表：海外招聘者との活発な交流—

第5回日本心不全学会学術集会会長
東北大学大学院医学系研究科循環器病態学分野教授
白土邦男

第5回日本心不全学会学術集会は、2001年10月25日から3日間、仙台市の仙台国際センターにて開催された。21世紀最初の日本心不全学会学術集会は、「21世紀の新たな心不全治療戦略をめざして」をテーマとして、2人の海外招聘者による特別講演、教育講演、3つのプレナリーセッション、3人のファイナリストによるYIA審査発表、145題のポスター形式の一般演題発表を行った。さらに、スポンサーセッションとして、2つのモーニングレクチャー、5つのランチョンセミナー、3つのサテライトシンポジウムおよび1つのサテライトセミナーが開催された。3日間ともに好天に恵まれ、全国さらには海外からも多くの参加者を得て、盛会裏に会期を終えることができた。

特別講演2題は、図らずもいずれも女性の演者となった。特別講演1では、スタンフォード大学のDr. Sharon A. Huntが、内科医の立場から心臓移植の現状とその問題点につき、自らの経験も交えて大変興味深い講演を行った。わが国でもようやく心臓移植が開始されたところでもあり、この講演を聞きたくて仙台にいらした方も多かったようであった。特別講演2では、フランスから招聘した新進気鋭のDr. Gisele

Bonneが、「Molecular and Genetic Aspects of Dilated Cardiomyopathy」と題して、拡張型心筋症および筋ジストロフィの原因となるラミン遺伝子について、その遺伝子異常と臨床像に関する詳細な講演を行った。教育講演では、東京大学大学院生物統計学の大橋靖雄先生が、「臨床試験と生物統計学：エビデンスをめざして」と題して、大規模臨床試験を理解するためにあるいは日本でこれを軌道に乗せるために何が重要かについて講演を行った。普段、われわれがなかなか聞くことができない基本的な統計の知識も含めて大変わかりやすく解説していただき、大変好評であった。

プレナリーセッション1は、「New Strategy for the Treatment of Severe Heart Failure」と題して、3人の演者が発表した。インディアナポリスのDr. Loren J. Fieldは、家族のご病気のため残念ながら直前のキャンセルとなった。Ca関連遺伝子を用いた心不全の遺伝子治療(Dr. Roger J. Hajjar, Boston, U.S.A.)、骨髄細胞を用いた心筋細胞の再生と移植(福田恵一氏、慶應義塾大学)、両生類の段階ではあるが臓器としての心臓の再生(浅島誠氏、東京大学)など最先端の話題に会場が熱気につつまれた。2日目の



向かって左から、Dr. Hajjar, Dr. Singal, Dr. Hunt



活発な議論が交わされたポスター会場

プレナリーセッション2は、“Ca Cycling in Cardiac Hypertrophy and Failure”と題して4人の演者が発表を行った。ただし、Dr. Andrew R. Marksは来日することができなくなり、講演内容をあらかじめ吹き込んだカセットテープと電子メールに添付されて送られてきたPowerpointのスライドを使ったプレゼンテーションとなった。アンジオテンシン受容体拮抗薬を用いた心筋梗塞ラットの治療が細胞内カルシウム・サイクリングの改善を介して心筋の機能を回復させること(Henk E.D.J. ter Keurs, Calgary, Canada)、心不全モデル動物においてカテコラミンによりプロテインキナーゼAを介してリアノジンレセプターのリン酸化が起り、これが筋小胞体からのCaリークを引き起こして収縮不全につながるという報告(Andrew R. Marks, New York, U.S.A.)、この現象をβ遮断薬や日本で開発された新しい薬剤が抑制し、心不全の新しい治療薬として期待されること(矢野雅文氏、山口大学)、さらにCD38/cyclic ADP ribose系という新しい細胞内Caの調節系の話(加賀谷豊氏、東北大学)などいずれも大変興味深いものであった。プレナリーセッション3は、“Oxidative Stress as a Cause of Heart Failure”と題して、やはり4人の演者がそれぞれ発表を行った。アドリアマイシン心筋症の発症に酸化ストレスとそれに起因するアポトーシスが重要な役割を果たすこと(Pawan K. Singal, Winnipeg, Canada)、心筋梗塞後の心室リモデリングにおいてNOに起因する酸化ストレスがこれを増長すること(Douglas Sawyer, Boston, U.S.A.)、心筋梗塞後の心不全の発症にミトコンドリア由来のreactive oxygen speciesおよびミトコンドリアDNAの傷害が重要な働きを担うこと(筒井裕之氏、九州大学)、また*in vitro*モデルにおいて伸展刺激による肥大の形成に酸化ストレスが重要な役割を担うこと(小室一成氏、千葉大学)が報告された。

YIAファイナリストには、合計22題の応募演題から、京都大学の川村晃久先生、九州大学の川村奈津美先生、山形大学の二藤部丈司先生の3人が選出され、審査の結果、Overexpression of p300 inhibits doxorubicin-induced myocardial cell apoptosis in adult mice *in vivo*と題して発表した京都大学の川村晃久先生が最優秀賞を獲得した。川村奈津美先生と二

藤部丈司先生には優秀賞が贈られた。

一般演題はポスター形式で計145の演題の発表がなされた。通常のポスター発表よりも長めの1題につき6分間の発表、3分間の討論が行われた。大変活発な討論が行われていたが、海外招聘者も討論に加わったセッションもあり、白熱した議論がなされていた。急遽キャンセルとなったプレナリーセッション1のDr. Loren J. Fieldの発表内容も、本人の希望でポスターセッションの一角に掲示され、多くの参加者がポスターの前で足を止めていた。

スポンサーセッションは、合計11セッションが設けられた。いずれも明日からの診療に役立つ最新の情報を盛り込んだ企画であった。心不全治療におけるβ遮断薬をテーマとしたもの(2セッション)、両室ペーシングによる心機能の改善に関するもの、交感神経機能の画像診断に関するもの、慢性心不全の日本循環器学会の治療ガイドラインに関するもの、急性心不全におけるPDEIII阻害薬の使い方に関するもの(2セッション)、心不全におけるANPとサイトカインに関するもの、慢性心不全治療におけるアンジオテンシン受容体拮抗薬の役割に関するもの、循環器疾患と交感神経機能に関するもの、AHAとACCの新しい慢性心不全のガイドラインに関するもの、などいずれも大変好評であった。AHAとACCの新しい慢性心不全に関するガイドラインに関しては、特別講演をされたスタンフォード大学のDr. Sharon A. Huntが講演されたが、11月半ばにAHAのホームページに公開される内容を早々と知ることができ、大変興味深かった。慢性心不全の分類としてのStage A-Dという新しい概念が新鮮に感じられた。ちなみに、Stage Aは、心不全を発症する可能性の高いハイリスク患者、Stage Bは、無症候性の左室機能不全患者、Stage Cは、現在またはかつて心不全徴候があった左室機能不全患者、Stage Dがend-stageの患者となっている。

心不全患者は高齢化社会が進みつつある日本において、確実にその数を増しつつある。今後、心不全は、日本の社会にとってますます大きな問題となっていくことは明白である。この点において、日本心不全学会が果たさなければならない役割は大変大きい。私は、今回の仙台における学術集会在、多くの学会員の協力を得て、その責務を十分に果たし得たと信じている。

学会報告

第5回米国心不全学会に出席して

国立循環器病センター心臓血管内科
北風政史

第5回米国心不全学会が、2001年9月9日～12日にワシントンDC、マリオットワードマンパークホテルにて開催された。2,000人を超える循環器病学の臨床家・研究者の参加のもと、100題を超える17のシンポジウム、400題以上の一般演題があり、3日間の日程を熱心なディスカッションにて終えた、と通常は書くところである。しかし、ご存じのように、9月11日の午前9時30分過ぎに、アメリカ史上に残るニューヨーク・ワシントン同時テロ事件があり、このため、学会は3日目がキャンセルとなり、その日に予定されていた発表が来年度に持ち越されてしまったのである。この話については後述する。

まず、9月9日に11のサテライトシンポジウムがあり、午前・午後に3～4のセッションが同時に平行して行われた。CAPRICORNやCOPERNICUS試験などの大規模試験の詳細の説明や、心不全症例の呈示がされ、それに対する議論が行われたり、非代償期の心不全に対していかに治療をしていくか、などの実際の臨床に即したシンポジウムがあり、大勢の人が参加していた。印象ではあるが、参加していた研究者の6割は循環器内科の臨床家であり、4割が循環器病学の基礎研究者であるように感じた。このため、総じて臨床に関係のある演題には高い関心が集まっていたように思う。しかし、発表された基礎研究のレベルもかなり高く、例えば心臓病学における世界一流の研究内容が発表されるAmerican Heart Association学術集会(AHA)の心肥大・心不全のセッションのレベルには到達しているように感じた。さらに、AHAに比べて素晴らしい点は、同時並行にセッションが進むものの、最大限4会場であり、しかも一番遠い会場でも1分もあれば移動ができる点である。これは非常に快適で、このセッションのこの演題の後、隣の部屋で自分の興味のある別の演題を聞くことができる。その意味から、巨大化してしまったAHAの分科会的な意味合いがあるのではないかと感じた。今回の学会のもうひとつの特徴は、一般口演はすべてシンポジウムであり、シンポジストはその分野で活躍中の方ばかりを選んでいるため、その分野のことを知りたいと思えば、セッションを全て聞けば、その分野の全体像がわかるとともに、先端情報も入手できるわけである。これは、私には非常に便利であった。私はどちらかという

と心筋虚血が専門であるが、最近アデノシンやHB-EGFの研究で心肥大・心不全の分子生物学的検討を行い始めているため、何が心不全研究で一番ホットであるかを知るためには非常にいい機会だったのである。

9月10日は、私は主に基礎的な研究のセッションにいた。特に興味があったものをピックアップすると、Opening Sessionの後に行われた基調講演が挙げられる。まず、Dr. SeidmannはHCMとDCMの心筋にいていかなる遺伝子が発現しているかを詳細に検討していた。その結果、心筋細胞内カルシウムレベルを調節するタンパクの異常が大切ではないかと示唆した。次のDr. Williamsは“Treating Heart Failure in the Era of Genomics”と題した基調講演をされた。その中で印象的だったのは、今後の心不全学ではGenetic Epidemiologyが大切で、そのためには臨床に即したDNA chipとSNPから、病態を観察する必要があるのではないかと述べていた点であった。この2人の先生の講演とDr. Braunwaldの心不全学総論についての講演を受けて、Dr. Bristowが心不全の患者から心筋バイオプシーをして、そのサンプルからDNA chipのデータを得て、β遮断薬の効果を発表した。これは、非常にインパクトのある発表であった。特にmetoprololとcarvedilolによる心不全治療により同じように心不全が改善しても、タンパク発現パターンに差異があることを見出していた。ただ、このような仕事の難しい点は、病態・薬効との因果関係であろう。その点はフロアーからも多くの質問があり、今後の課題であると考えられた。

この日は、一日中ホテルに缶詰で勉強に明け暮れたが、充実した一日であった。夜は、Faculty Dinnerがあり、私と一緒に参加した大阪大学の朝倉先生を同伴者にして出席した。もともと私がシンポジウムに招待されたのは、私が大阪大学に所属していた際に朝倉先生と一緒にいった仕事の評価されてのことであったので、彼がこのFaculty Dinnerに出席するのは至極当然のこととして認められたのである。Dr. Jay Cohn, Dr. Milton Packer, Dr. Arther Feldman, Dr. Michael Schnerderらの先生方と親しく歓談して、楽しいひとときが過ぎたとともに、日本の心不全学の実情についても意見交換をした。



9月11日も同じように一日中ホテルに缶詰で勉強に明け暮れたが、前日と大きく違っていたのは、朝9時40分頃に、急にホテルに全館放送が流れた点であった。“The first priority of our hotel is to keep the security, safety and welfare of the guest”とアナウンスしており、何のことか全くわからなかった。その後、座長が「アメリカ国中の空港が全て閉鎖になっているので、誰も早く帰ることができない。今日は一日ゆっくり議論をしよう」とおっしゃった。この日はMERIT, BEST, V-Heft, SOLVDなどの大規模薬剤介入試験におけるサブアナリシスがあり、多くの聴衆を集めていた。また、心不全症例のケースレポートなどもあり、臨床家も気安く参加できる工夫がなされていた。私は心不全の新しいメカニズムに関するセッションで、相変わらず分子生物学・遺伝子治療についてのシンポジウムを聞いていた。特に興味深かったのが、BNPによる心不全治療であった。ANPは日本でも急性心不全治療薬として用いられているが、アメリカではBNPが用いられており、ANPに比べてその心行動態に対する影響が大きいとのデータであった。もちろん、日本でANPもBNPも発見されたのに、アメリカの方でBNPが薬剤になっていることに歯がゆさを感じた。

昼休みに会場からホテルのロビーに出てみると、テレビが数台置かれていて、テロの様子が生々しく映し出されていた。ロビーでDr. Schneiderに出会ったので、「学会はどうなるのか」と聞いたところ、「organizing committeeを開いたところ、会は今日は継続するが、3日目は中止することが決まった。3日目の発表は来年に延期するので、君の明日の発表は来年だ。来年も招待してあげるから。You are lucky.」とおっしゃられたが、今回、アメリカまで来て発表もできないでテロの渦中にいることのunluckyはどうなるのか

と思った。しかし、何でもホジティブに考えないといけないと思い、“Thank you. I will definitely come back”と返事をした。

3日目は何もすることがないので、ホテルのロビーで仕事の話をしたり、テレビを見たり、持ってきていたコンピューターを使ってインターネットでテロの様子を検索した。本稿の写真をご提供くださった東京医科大学から来られていた寺岡先生は、ニューヨークのほうが飛行機が飛び立ちやすいのでとりあえずニューヨークに電車で行くとおっしゃっていたし、ある先生はカナダの空港が開いているので、カナダまでレンタカーで行き、そこから飛行機で日本に帰るのが一番だとおっしゃっていた。また、ある先生はテロリストを国外に出さないために国際線は当分飛ばないので、国外には数カ月出れないと決まったとおっしゃっており、暗澹たる気分になった。こういう非常事態ではデマが飛び交うとのことだが、まさにそうであった。日本の阪大の医局や国立循環器病センターに連絡してみたが、やはりデマだけで、こういう事態の危機管理の必要性を実感した。この日は、私たちはいつでも空港がオープンしてもいいように複数の飛行機をおさえ、後は、浜松労災病院から来られていた篠山先生と昼食に出かけたりした。そして、幸運にも私たちは当初の予定通り木曜日にワシントンを出発でき金曜日には大阪に帰ることができた。

本学会はテロというアクシデントがあったが、学問的にも非常に印象深い学会であった。それは新しいトピックスを扱うため議論も豊富であり、あるセッションに出れば、その関連のことにかなり精通できるというメリットが非常に大きいと思う。また、臨床の先生も気安く参加できるような工夫が随所になされており、日本心不全学会も取り入れるべき点が多いのではないかと感じた。激動の5日間であった。

心不全研究最前線

心不全とアポトーシス

竹村元三、藤原久義
(岐阜大学医学部第2内科)

細胞死の様式は、その要因、機構、形態によって分類される(表)。アポトーシスは、1972年にKerrらによって命名された形態学上の用語である^{1,2)}。

心不全は種々の心疾患の終末像である。心臓では過剰な容量あるいは圧負荷、収縮不全状態に対して代償機構が働き、心拍出量の維持が図られるが、早晩代償機構の破綻が起きる。心臓の代償機構の解明に比し、その破綻のメカニズムはあまりわかっていない。おそらく、1) 個々の心筋細胞における収縮不全の進行、2) 心筋細胞の進行性の変性ないし消失、あるいはその両者が関与していると考えられる。上記2)の心筋細胞の消失は、アポトーシスによる細胞死である可能性が示唆されている。アポトーシスは通常、細胞増殖とのバランス上に生じるので、一般的に増殖しないとされている最終分化細胞である心筋細胞においては、アポトーシスのかかわりは少ないと思われていた。しかし近年、種々の心疾患の原因あるいは進行にアポトーシスが深くかかわっていることを示唆する報告が相次いでなされ、従来の心筋細胞に対する概念の変革が迫られている。

Narulaら³⁾、Olivettiら⁴⁾は、末期心不全に陥った拡張型心筋症、虚血性心筋症患者の心筋細胞にDNA断片化をみとめた。前者は平均13%、後者は平均0.2%

表 細胞死の様式の分類

要因による分類
1A. 偶発的細胞死 (accidental cell death)
1B. 生理的細胞死 (physiological cell death)
機構による分類
2A. 受動的細胞死~他殺死 (passive cell death)
2B. 能動的細胞死~自殺死 (active cell death)
=プログラム細胞死 (programmed cell death)
形態による分類
3A. オンコシス (oncosis) = (従来のネクロシス (necrosis))
3B. アポトーシス (apoptosis)

概ね1A=2A=3Aかつ1B=2B=3Bの関係が成り立つ。

の心筋細胞がTUNEL陽性であると報告し、アポトーシスによる心筋細胞の消失・脱落による細胞数の減少が、拡張型ないし虚血性心筋症患者の心不全の悪化にかかわっている可能性を示唆した。さらにOlivettiらは、心不全患者の心筋にはアポトーシス抑制因子であるBcl-2が正常に比し、2倍近く過剰発現していることも見出した。また、拡張型心筋症による不全心が内因性エンドヌクレアーゼであるDNase Iを正常心に比し、7倍多く含有していることが見出されている。筆者ら⁵⁾は心不全患者において、Fas抗原の細胞膜貫通部分の欠損した可溶性Fasの血漿濃度が心不全の重症度と相関して上昇することを示した。可溶性FasはFas/Fasリガンドにより誘発されるアポトーシスを抑制するため、心不全における可溶性Fasの上昇は心不全での代償機構である可能性がある。不整脈源性右室心筋症は重篤な不整脈を伴う心筋症で、右室心筋の脱落および脂肪浸潤、線維置換が特徴的な組織学的所見である。本症例の右室心筋にDNA断片化が見出されている。右室心筋の完全な消失を伴った先天性心疾患であるUhl病においても、残存心筋およびヒス束にDNA断片化をみとめられた。肥大型心筋症で一部、拡張型心筋症様病態(拡張相)に移行する例が見られるが、その際に心筋細胞のアポトーシスによる脱落が関与している可能性を示唆する報告もある。心筋炎は最終的に拡張型心筋症に移行する可能性が示唆されている病態であるが、急性ならびに慢性期心筋炎において、心筋細胞や炎症細胞にDNA断片化がみとめられている。

一方、不全心の心筋細胞においては典型的なアポトーシスの超微形態の証明はなく、アポトーシスの同定はDNA断片化の検出に依存しているのが現状である。また、一般にアポトーシスの経過は早く、数時間で全過程が終了すると考えられているので、もし従来の報告のように数十パーセントものアポトーシス細胞(すなわち死細胞)が心臓に見られるのならば、その患者は極めて進行性に重篤な状態に陥るはずである。しかし、このようなクライシスは実際はほとんど見られな

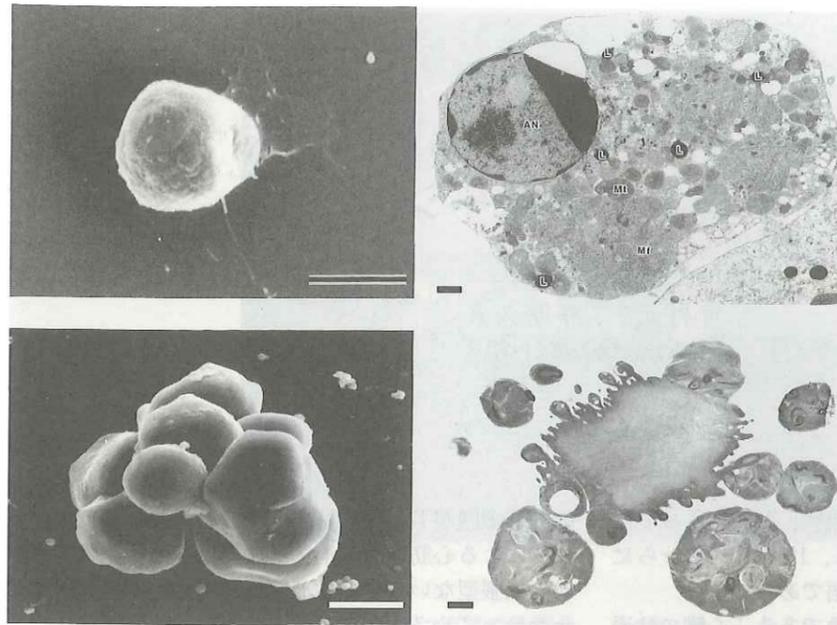


図1 刺激により誘導されたアポトーシス心筋細胞の電子顕微鏡写真

(左)透過型電顕；(右)走査型電顕 [文献8) 9)より改変引用]。(上段)新生児マウス心筋細胞のアポトーシス像(細胞収縮段階)。(下段)成人ラット心筋細胞のアポトーシス像(アポトーシス小体形成段階)。バー、10ミクロン(左)または1ミクロン(右)；AN、アポトーシス細胞の核。Mf、筋原線維；Mt、ミトコンドリア；L、脂肪滴様構造物。

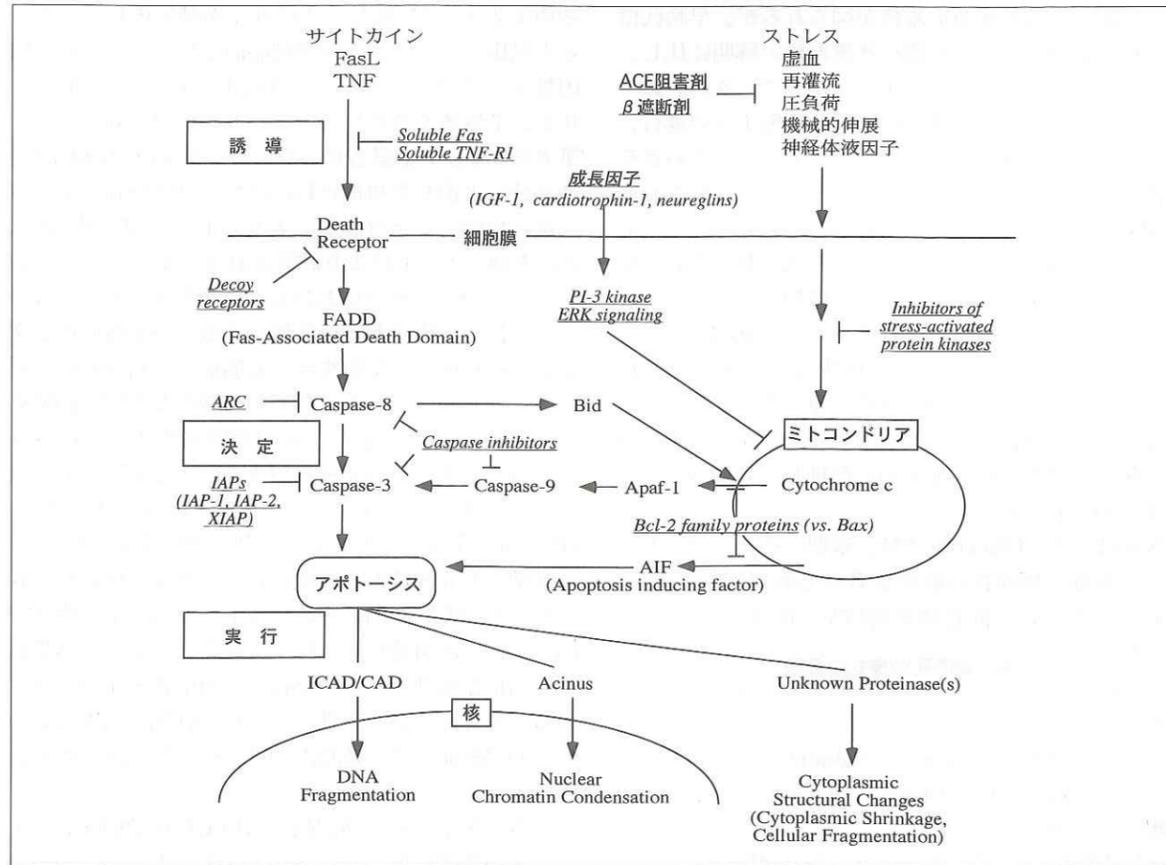


図2 心筋細胞におけるアポトーシスのシグナル伝達機構(未解明部分を含む)ならびにその抑制戦略

虚血、後負荷増大による肥大、心筋リモデリングは心筋細胞アポトーシスの刺激である可能性があり、それらを軽減する手段としてβ遮断剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、抗酸化剤、血管新生療法が挙げられる。あるいは、可能性としてFasやtumor necrosis factor-receptor type 1 (TNF-R1) への刺激伝達を可溶性Fas、可溶性TNF-R1で競合阻害する方法もある。決定段階ではアポトーシス抑制因子(Bcl-2、Bax、ARC、FLAME-1、death receptorsのdecoyの遺伝子発現)の助長またはアポトーシス促進因子(Bax、Bad、Bid、FADDの阻害、MKK3/p38α、Gsα、Gqαシグナル)の阻害により、あるいは成長因子(IGF-1、cardiotrophin-1、neuregulins)の投与、LIF/cardiotrophin-1受容体のgp130サブユニット、ERK、PI-3-kinase/Akt経路の活性化によりアポトーシスを抑制できる可能性がある。実行段階ではIAPs(IAP-1、IAP-2、XIAP)によるcaspase活性化の阻害、あるいはcaspase阻害剤による治療がアポトーシスを抑制する可能性がある。→、促進～活性化；←、抑制～不活化。

い。この問題に関して、筆者らは拡張型心筋症患者の心筋生検標本を用いて検討したところ、TUNEL陽性細胞は電子顕微鏡レベルで観察すると、アポトーシスでもオネコシスでもなく明らかに生存細胞であった⁹⁾。それらの核は変形・クロマチン凝集が強く、従来から不全心あるいは肥大心に見られる「肥大した心筋細胞核」に相当していた。さらに、TUNEL陽性心筋細胞は全てproliferating cell nuclear antigen (PCNA) 陽性、Ki-67陰性であった。PCNAはDNAの合成と修復に関与し、Ki-67はDNAの合成のみに関与する。したがって、拡張型心筋症におけるTUNEL陽性心筋細胞は必ずしもアポトーシスを意味せず、その多くはDNA修復過程にある生存細胞であることを示した。

それでは、心筋細胞において典型的な超微形態を伴うアポトーシスは存在しないのであろうか？最近、Narulaら⁷⁾は、心不全心において形態学的なアポトーシス心筋細胞の証拠がないことを認めた上で、それでもなお、心不全心ではアポトーシスの重要なシグナルであるcytochromeのミトコンドリアから細胞質への移行ならびにcaspase-3の活性化が生じていることを示し、心不全心筋ではアポトーシスの機構が発動し部分的な心筋細胞傷害が起こるが、その完全な遂行は何らかの原因によって阻まれて死に至るまでには到らない、すなわち「中絶されたアポトーシス」という興味深い仮説を提唱した。一方、筆者らは最近、少なくとも*in vitro*のレベル(培養心筋細胞)では、Fas刺激により典型的な超微形態、caspase-3活性化、DNA断片化をすべて伴う古典的なアポトーシスが心筋細胞においても生じうることを示した(図1)⁸⁾⁹⁾。ただし、成人心筋細胞においては高度分化細胞にふさわしく、特殊な形態的・機能的変化がそのアポトーシス過程で観察された[詳細は文献9)参照]。また、培養心筋細胞では心不全関連因子であるβ刺激、フリーラジカル、NOドナー、ドキシソルピシン系抗癌剤、心房性ナトリウム利尿ペプチド、TNF-α、肥満細胞キマーゼ等でアポトーシスが誘導されることが報告されている。*In vivo*の心筋細胞においても、古典的なアポトーシスが生じるのか否かが今後の課題であり、筆者らも検討を進めている。

上記のように、心筋細胞、心不全におけるアポトーシスは比較的研究の歴史は浅いが、近年加速度的に知見が蓄積され、今や最もホットな研究分野のひとつである。この分野でのアポトーシス研究がこのように盛んな理由として、アポトーシス自体の生体における意

義の重大性に加えて、アポトーシスはネクローシスに比して制御不可能な細胞死と考えられており、心筋細胞のアポトーシスを抑制することによる心不全の治療の可能性への期待がもたれていることが挙げられる¹⁰⁾。アポトーシスの過程は誘導(刺激)、決定、実行の3段階に分けると理解しやすく、心筋細胞においてもアポトーシスの各段階におけるシグナル伝達の解明が急速に進んでいる。アポトーシス制御の戦略も上記の各段階別に考えると理解しやすい(図2)。

アポトーシスは、心不全において代償機構の破綻、病態の悪化・進行にかかわっている可能性があり、かつその制御は心不全治療に有用である可能性もある。一方、心不全においてはアポトーシスの確実な同定という基本的な問題にはじまり、アポトーシスを減らすことが実際に心機能の改善につながるのか、あるいはアポトーシス操作の安全性など、今後解決すべき難問が山積されている。しかし、それにも増して心不全におけるアポトーシスは、病態解明・治療手段の対象として大変魅力的な課題であり、今後の更なる発展が期待される。

参考文献

- 1) Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26: 239-257, 1972.
- 2) Majno G, Joris I: Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* 146: 3-15, 1995.
- 3) Narula J, Haider N, Virmani R *et al.*: Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 335: 1182-1189, 1996.
- 4) Olivetti G, Abbi R, Quaini F *et al.*: Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 336: 1131, 1997.
- 5) Nishigaki K, Minatoguchi S, Seishima M *et al.*: Plasma Fas ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 29: 1214-1220, 1997.
- 6) Kanoh M, Takemura G, Misao J *et al.*: Significance of myocytes with DNA in situ nick-end labeling (TUNEL) in hearts with dilated cardiomyopathy: not apoptosis but DNA repair. *Circulation* 99: 2757-2767, 1999.
- 7) Narula J, Kolodgie FD, Virmani R: Apoptosis and cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 15: 183-188, 2000.
- 8) Takemura G, Kato S, Aoyama T *et al.*: Characterization of ultrastructure and its relation with DNA fragmentation in Fas-induced apoptosis of cultured cardiac myocytes. *J Pathol* 193: 546-556, 2001.
- 9) Maruyama R, Takemura G, Aoyama T *et al.*: Dynamic process of apoptosis in adult rat cardiomyocytes analyzed using 48-hour videomicroscopy and electron microscopy: beating and rate are associated with the apoptotic process. *Am J Pathol* 159: 683-691, 2001.
- 10) Haunstetter A, Izumo S: Toward antiapoptosis as a new treatment modality. *Circ Res* 86: 381-376, 2000.

心不全治療のトピックス

拡張機能不全

山本一博、増山 理

(大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科)

これまで、心不全の発症は左室収縮機能不全に基づくと考えられてきた。確かに、左室駆出率低下は心不全患者の予後を規定する重要な因子であるが、近年に蓄積された知見から、心不全症状の出現や心不全症例の予後に、左室収縮機能不全とならび、あるいはそれ以上に左室拡張機能不全が大きく寄与していることが明らかとなった。

2. 拡張機能不全のみに起因する心不全 (拡張不全)

従来の心不全に対するアプローチは、ほとんどが収縮機能不全例 (収縮不全) を対象としている。しかし、左室収縮性が保持されているにもかかわらず心不全を来す症例が心不全患者の約40%を占め、その予後は必ずしも良好ではない^{5,6)}。収縮不全とは異なり、このようなタイプの心不全では左室拡大を認めず、心不全発症が主に左室拡張機能不全によることから、「拡張不全」と呼ばれている。以前は、このような症例において、心不全症状が増悪する機序は後負荷増大等による左室収縮性の低下であるという意見も多かったが、Gandhiらは、このような症例の急性心不全期においても左室駆出率の低下は認めず、急性増悪は拡張機能障害の進行によることを示した⁷⁾。また、「拡張不全」は「収縮不全」の前段階の軽症の病態であるという認識がもたれているが、「拡張不全」例を経過観察しても「収縮不全」には移行しないことも示された⁸⁾。したがって、われわれ循環器内科医は「収縮不全」と「拡張不全」は異なる病態であることを認識しなくてはならない。このような流れを受けて、Heart Failure Society of America (HFSA) が出した心不全治療に対するガイドラインの題は、“HFSA Guideline for Management of Patients with Heart Failure Caused by Left Ventricular Systolic Dysfunction” となっており、このガイドラインが「収縮不全」に対するものであることを強調している⁹⁾。American College of Cardiology/American Heart Association、European Society of Cardiology、および日本循環器学会より出されている心不全治療のガイドラインの中でも、「収縮不全」と「拡張不全」を分けて論じている¹⁰⁻¹²⁾。

このように、「拡張不全」は循環器領域において重要な病態である。しかし、これまで実験用モデル動物がなく、また拡張機能障害を臨床的に検出することが容易ではないことから、これらガイドラインでも認め

1. 左室収縮機能不全例における拡張機能不全の重要性

心疾患症例において、左室拡張機能障害は心機能障害の早期に検出されるサインであるという認識はもたれていたが、病態形成におけるその重要性については、どちらかという軽視されてきた。日常の診療現場において、左室駆出率低下の程度が同等であるにもかかわらず、自覚症状が症例間で大きく異なることをしばしば経験するが、Vanoverscheldeらは、このような心不全症状の重症度の差異が左室拡張機能により規定されていることを示した¹⁾。さらにいくつかの臨床研究により、拡張型心筋症例の予後までも拡張機能に規定されていることが示された^{2,3)}。われわれは、Osaka University Cardiac Transplantation Programに心臓移植適応の有無を照会され、移植適応なしと判断された症例を解析した。その後心不全が進行し、移植適応と判断されるに至った群と、そのような心不全悪化を認めなかった群に分けて照会時のデータを比較したところ、左室駆出率や左室拡張末期径は両群間で差異を認めなかったが、心不全が悪化した群では左室拡張末期圧がすでに高値を呈していた⁴⁾。同様の左室拡張末期圧であるにもかかわらず拡張末期圧が高値を呈したことは、左室スティフネスの増大、つまり左室拡張機能障害がより進行していることを示すものである。われわれのデータからも、左室拡張機能不全の重症度が左室収縮機能不全症例の予後を左右していることが示唆された。

選ばれしもの。



ディオバン ホームページ www.diovan.jp

【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

【効能又は効果】 高血圧症
【用法及び用量】 通常、成人にはバルサルタンとして40~80mgを1日1回経口投与する。

- 【使用上の注意】 (一部抜粋)
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) 重篤な腎機能障害のある患者
(4) 肝障害のある患者

- (5) 脳血管障害のある患者
(6) 降圧作用に基づきめまい、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。
3. 相互作用
併用注意 (併用に注意すること)
4. 副作用
総症例数556例中、自覚症状が68例 (12.2%)、臨床検査値異常が58例 (10.4%)、計120例 (21.6%) に何らかの副作用が認められた。

その他の使用上の注意等詳細については、製品添付文書をご覧ください。

選択的AT1受容体ブロッカー
ディオバン錠 80mg 40mg
DIOVAN
バルサルタン錠



NOVARTIS

製造：日本チバガイギー株式会社

販売
ハルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30 〒106-8618

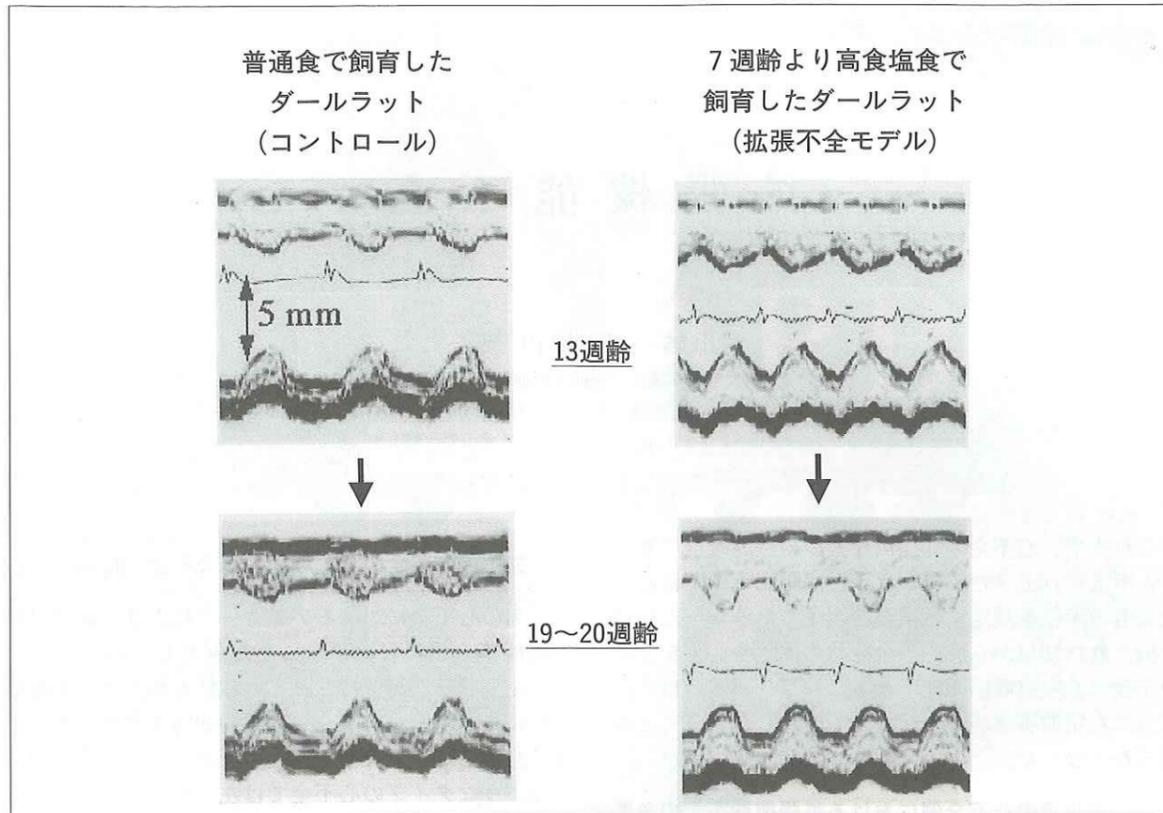


図1 7週齢より高食塩食で飼育したダール食塩感受性ラット(右)と、普通食で飼育した同ラット(左)における左室Mモード図
高食塩食で飼育すると高血圧を発症し、13週齢ころに代償性肥大期を迎える。19~20週齢においても左室収縮性は保持され、左室肥大も認められないが、13週齢に比べて左室肥大がさらに進行し、心不全を呈する。[文献13)より引用]

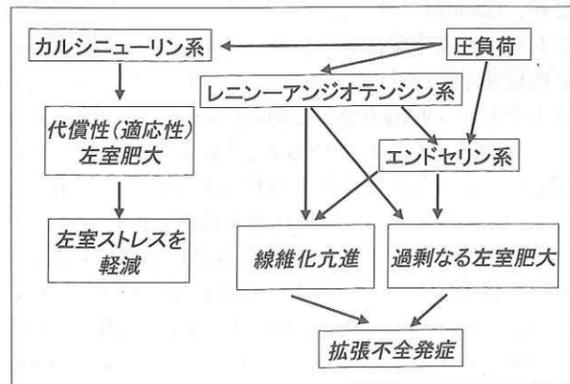


図2 高血圧性心疾患におけるレニン-アンジオテンシン系およびエンドセリン系を介した拡張不全発症機序のシエマ図

ているように、「拡張不全」についての指針を作成するにはエビデンスが不足している。われわれのグループは、高血圧性心疾患から拡張不全に移行する動物モデル作成に成功し(図1)¹³⁾、このモデルを用いて心肥大・心不全の発症機序を明らかにした。①圧負荷初期における代償性心肥大形成にはカルシウム-カルシニューリン系が関与すること¹⁴⁾、②レニン-アンジオテンシン系やエンドセリン系の作用は代償性心肥大形成に必須ではないこと、③代償性肥大形成後に生じる

過度の肥大と線維化の進展にレニン-アンジオテンシン系やエンドセリン系の活性化が大きく寄与すること、④レニン-アンジオテンシン系の作用の一部はエンドセリン系の活性化を介していること、などである(図2)^{15,16)}。圧負荷が持続しても、このような代償性肥大期以降に生じる肥大および線維化の進行を抑えられれば、拡張不全の発症が阻止されることも示した。線維化というとコラーゲンの蓄積量のみには注意が向くが、それ以上にコラーゲンI/コラーゲンIIIの比率の上昇が、左室スティフネス上昇、左室充満圧上昇に寄与しており、この阻止にカルシウム拮抗薬であるアムロジピンが有効であることも明らかにした¹⁷⁾。今後は、このような動物モデルを用いた研究に加え、臨床的なエビデンスの積み重ねが必要である。

3. 拡張機能不全の診断

「拡張不全」に関する臨床的エビデンスを集積していくためには、拡張機能評価法の確立が求められる。左室収縮機能不全を有する症例では、拡張機能不全とそのため引き起こされる左室充満圧上昇の検出は、パルスドプラ法を用いた左室流入血流速度波形により行いうる¹⁸⁾。しかしながら、左室収縮機能が保持されている症例における拡張機能評価、充満圧評価は容易ではなく、左室流入血流速度波形のみでは不可能である。

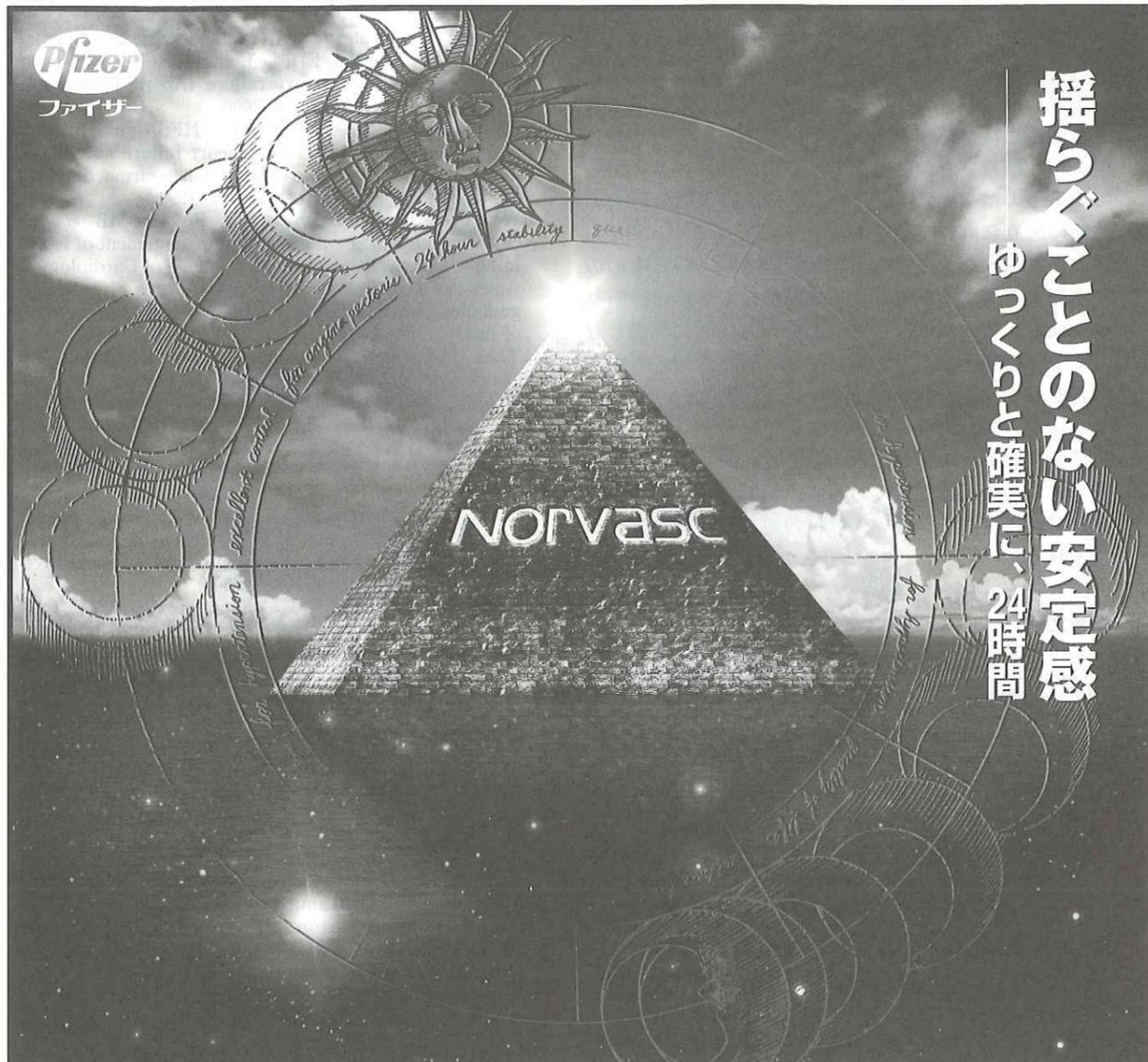
現在までに、肺静脈血流速度波形、左室内流入血流の propagation、左室組織ドプラ等の解析を併用する、僧帽弁あるいは大動脈弁逆流血流速度波形の解析による左室弛緩指標を算出する、などが提唱されているが、いまだ「確立された評価法」として認知されるに至っていない^{18,19)}。このように、拡張機能障害の診断の確立に向けて研究が進められている中、Zileらは、左室拡大なく左室駆出率が保持されているものの左室肥大を有する症例では、臨床的な心不全の診断基準を満たしていれば拡張機能不全を直接的に評価しなくても「拡張不全」と診断して差し支えない、という報告をした²⁰⁾。今後、「拡張不全」の診断をいかに行うかについて、更なる論議が必要である。

拡張機能不全に関しては、診断、治療において臨床的アプローチが確立しておらず、病態についても十分な知見が得られていない。今後の更なる研究の発展が望まれる。

参考文献

1) Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR: Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. J Am Coll Cardiol 15: 1288-1295, 1990.
2) Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ: Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. Circulation 90: 2772-2779, 1994.
3) Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN: Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 24: 132-139, 1994.
4) Koretsune Y, Hori M, Sato H et al.: Natural history of patients referred to the Osaka University Cardiac Transplant Program in relation to their medication. Transplant Proc 30: 94-95, 1998.
5) Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D: Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol 33: 1948-1955, 1999.
6) Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 98: 2282-2289, 1998.
7) Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM et al.: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. N Engl J Med 344: 17-22, 2001.

8) Ennezat PV, Ennezat CA, Malendowicz S, Vijayar-aman P, Sonnenblick EH, LeJemtel TH: From systolic to diastolic chronic heart failure (Abst). J Am Coll Cardiol 35 (Suppl A): 163A, 2000.
9) Heart Failure Society of America: HFSA guideline for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. J Card Fail 5:357-382, 1999.
10) Williams JF, Jr., Bristow MR, Fowler MB et al.: Guidelines for the evaluation and management of heart failure: report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee on evaluation and management of heart failure). Circulation 92: 2764-2784, 1995.
11) Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 22: 1527-1560, 2001.
12) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1998-1999年度合同研究班報告) 慢性心不全治療ガイドライン. Jpn Circ J 64 (Suppl IV): 1023-1079, 2000
13) Doi R, Masuyama T, Yamamoto K et al.: Development of different phenotypes of hypertensive heart failure: systolic versus diastolic failure in Dahl salt-sensitive rats. J Hypertens 18: 111-120, 2000.
14) Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K et al.: Calcineurin inhibitor attenuates left ventricular hypertrophy leading to prevention of heart failure in hypertensive rats. Circulation 102: 2269-2675, 2000.
15) Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K et al.: Renin-angiotensin system-dependent hypertrophy as a contributor to heart failure in hypertensive rats: different characteristics from renin-angiotensin system-independent hypertrophy. J Am Coll Cardiol 37: 293-299, 2001.
16) Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y et al.: Role of renin-angiotensin and endothelin systems in development of diastolic heart failure in hypertensive hearts. Cardiovasc Res 47: 274-283, 2000.
17) Nishikawa N, Masuyama T, Yamamoto K et al.: Long-term administration of amlodipine prevents decompensation to diastolic heart failure in hypertensive rats. J Am Coll Cardiol 38: 1539-1545, 2001.
18) Yamamoto K, Redfield MM, Nishimura RA: Analysis of left ventricular diastolic function. Heart 75(Suppl 2): 27-35, 1996.
19) Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al.: Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 102: 1788-1794, 2000.
20) Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD et al.: Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 104: 779-782, 2001.



揺らぐことのない安定感
24時間と確実に、24時間

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)
 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
 〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照
 (2) ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

■効能・効果
 ・高血圧症 ・狭心症
 <効能・効果に関連する使用上の注意>
 本剤は効果発現が緩徐であるため、緊急な治療を要する不安定狭心症には効果が期待できない。

■用法・用量
 ・高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして2.5~5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。
 ・狭心症 通常、成人にはアムロジピンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

■使用上の注意
 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 (1) 過度に血圧の低い患者〔さらに血圧が低下するおそれがある。〕
 (2) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝で代謝されるため、重篤な肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。〕
 (3) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照
 (4) 重篤な腎機能障害のある患者〔一般的に腎機能障害のある患者では、降圧にともない腎機能が低下することがある。〕
 2. 重要な基本的注意
 (1) 降圧作用に基づくめまい等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。
 (2) 本剤は血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)
 降圧作用を有する薬剤、リトナビル
 4. 副作用
 (1) 重大な副作用(頻度不明)
 1) 肝機能障害、黄疸: AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や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し、適切な処置を行うこと。
 2) 血小板減少、白血球減少: 血小板減少又は白血球減少があらわれることがあるので、検査を行う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し、適切な処置を行うこと。
 [2001年7月改訂]

●その他の使用上の注意等は製品添付文書をご覧ください。

第三世代カルシウム拮抗薬
 高血圧症・狭心症治療剤(持続性Ca拮抗薬)

ノルバスク錠
 (ベシル酸アムロジピン錠) 2.5mg・5mg
 薬価基準収載 劇薬、指定医薬品、要指示医薬品(注記-医師等の処方せん・指示により使用すること)

Life is our life's work
 生命を守るが私たちの使命です。
ファイザー製薬株式会社
 東京都新宿区西新宿2-1-1 〒163-0461
 資料請求先: マーケティングサービス部 作成: 2001年7月 TG200107

海外研究室紹介

デューク大学メディカルセンター心臓学部門
 Howard A. Rockman研究室
 postdoctoral fellow 鈴木三和子

Dr. Rockmanは、カリフォルニア大学サンディエゴ校で、Dr. Rossのもと心臓生理学の研究に従事、同校を経て、ノースカロライナ大学チャペルヒル校、そして現在、デューク大学にラボを構えている。

彼の一貫した研究テーマは、「心肥大と心不全における生理学的ならびに分子生物学的機序解明」で、特にマウスの大動脈結による圧負荷モデルを確立したことで知られている。その後、広い人脈をフルに発揮され、種々のトランスジェニックマウスに圧負荷をかけ、その心臓のフェノタイプ解析ならびに情報伝達系の変化を見る研究が続いていたが、ここ数年でラボの方向は大きく変わりつつある。

現在のラボのテーマは大別すると3つある。1つは、長らく続けてきた β -アドレナリン受容体とそれを取り巻く種々のシグナル伝達物質の心不全病態における役割の解明で、細胞レベルとトランスジェニックマウスを用いて β -アドレナリン受容体シグナルの「desensitization」発生の機序を研究している。2つめは「PI3-kinaseと心不全・心肥大」をテーマに、PI3-kinaseの γ -subunitのdominant negativeモデルを中心に幅広く研究しており、現在のラボ構成人員の中で、このプロジェクトにかかわっている人数が最多である。3つめは、「心不全の予後を修飾するmodifier gene(s)の発見」として、トランスジェニックマウスをsensitizer strainとして心不全のフェノタイプを用いてリンケージ解析を行っている、3つめのテ

マは、デューク大学deptment of GeneticsのDr. Marchukとのコラボレーションであるが、他の2つは基本的にRockman Lab単独での仕事である。

各3つのグループ別に週1回データの検討会があり、Dr. Rockmanは基本的にはアガロースゲル電気泳動の写真までも念入りにチェックするのを好まれる。

これとは別に、週1回の割合でポスドクが自分のプロジェクトの背景から結果、今後の展望までを発表するラボ・ミーティングが行われている。

現在のラボの構成員としては、Dr. Rockmanに続き、マウスの生理学実験を1人ですべて行っているresearch assistant professor、ポスドクが7名、under graduateの学生が1名、ラボテクニシャンが2名となっている。残念ながら、アメリカ人はテクニシャンのみで、主なメンバーは、インド、中国、日本、イギリス、イスラエル、フランスから数年単位で来ているという形になっている。当然、皆それなりの強いアクセントをもつ英語を話す、日本人以外は物怖じせず議論できてしまうのにはやはり感心する。M.D.は2名のみで、他はPh. D.であるという点も研究のレベルを上げるのに一躍かっていると思われるが、心臓全体の話になるとあまり興味を示さず、それぞれの役割分担の妙を感じる。

最後に、ノースカロライナ州は、現在においても依然として保守的な土地柄であるが、近年、日本人ポスドクの数が増え登り的に増加している。そのためか、日々の生活には多少の不便さはあるものの、そこそのレベルで日本と似たような生活がおくれるというのが多くのポスドクの意見のようだ。とりたてて文化的な産物がないところが難であるが、鹿やアライグマに日常的に接することができ、強い南部なまりの英語に魅せられたならば、留学生活を楽しむことができるとであろうと思われる。



Rockman研究室

学会カレンダー (2002年)

開催日	学会名	会長	所属	会場
2002年 2月14日～16日	第32回日本心臓血管外科学会	松田 暉	大阪大学 機能制御外科学	大阪国際会議場 (大阪市)
4月24日～26日	第66回日本循環器学会	北島 顕	北海道大学 循環器内科	北海道厚生年金会館 ほか
5月30日～ 6月2日	心筋症・心不全国際会議	松森 昭	京都大学 循環病態学	京都市国際交流会館
6月1日～3日	第75回日本超音波医学会	千田彰一	香川医科大学 総合診療部	主：香川県民ホール 副：全日空ホテルク レメント
6月12日～14日	第44回日本老年医学会	高崎 優	東京医科大学 老年病科	京王プラザホテル (新宿区)
10月13日～15日	第15回国際心臓血管循環動態学会	丸山幸夫	福島県立医科大学 第一内科	仙台国際センター

会員各位

第5回日本心不全学会学術集会期間中に開催されました理事会評議員会・総会にて、日本心不全学会会則改定および施行細則が承認されました。

なお、役員任期については、現在の任期終了後より施行されます。

日本心不全学会会則改定

現行

第4章 役員

第9条 役員職務および任期

- 1) 理事長は本会を代表し本会の会務の運営統括にあたる。任期は3年とし再選を妨げない。
- 2) 理事は理事会を組織し、この会則に定められた事項のほか、評議員会および総会の権限に属する事項以外の事項を審議し、本会の運営、執行にあたる。
- 3) 評議員は評議員会を組織し、この会則に定められた事項を決議するほか、理事長の諮問に応じて、本会の運営に関する重要な事項を審議する。任期は3年とし、再選を妨げない。
- 5) 監事は本会の会計監査およびその他の会務の監査にあたる。任期は3年とし再選を妨げない。監事はその任期中理事会に出席できる。

第5章 会議

第11条 総会

第13条 理事会

付 則

改定

第4章 役員

第9条 役員職務および任期

- 1) 理事長は本会を代表し本会の会務の運営統括にあたる。任期は2年とし再選を妨げない。
- 2) 理事は理事会を組織し、この会則に定められた事項のほか、評議員会および総会の権限に属する事項以外の事項を審議し、本会の運営、執行にあたる。任期は2年とし再選を妨げない。
- 3) 評議員は評議員会を組織し、この会則に定められた事項を決議するほか、理事長の諮問に応じて、本会の運営に関する重要な事項を審議する。任期は2年とし、再選を妨げない。
- 5) 監事は本会の会計監査およびその他の会務の監査にあたる。任期は2年とし再選を妨げない。監事はその任期中理事会に出席できる。
- 9) 役員には当該年の総会日に満65歳以上のものは、新たに選任されない。

第5章 会議

第11条 総会

- 7) 総会の成立には、委任状を含めて代議員の2分の1以上の出席を要する。代議員については細則に定める。

第13条 理事会

- 5) 理事会の成立には、委任状を含めて理事現在数の2分の1以上の出席を要する。

付 則

3. 本会則は平成13年10月25日から改正する。

NewsLetter 編集事務局より
お知らせ

3月号にてお知らせいたしましたように、2001年より心不全学会NewsLetterの発行に関する業務は、学会の出版・編集委員会が企画し、日本学会事務センターにある学会事務局が発行業務を担当することになりました。現在「心不全研究の最前線」、「心不全治療のトピックス」、「海外研究室紹介」、「学会カレンダー」を毎号掲載しており、多くの先生に大変好評をいただいております。原稿をいただいた先生方には、あらためまして厚く御礼申し上げます。

また、さらに読みやすいNews Letterとなるよう6月号より体裁をかえ、2段組といたしました。今後とも、さらに内容の充実をめざしていきたくと考えております。企画に関しまして、ご意見・ご提案などございましたら、下記編集事務局までご連絡いただければ幸いです。会員の諸先生方のご協力を何卒よろしくお願い申し上げます。

出版・編集委員会委員長
竹下 彰

日本心不全学会 NewsLetter 編集事務局担当
筒井裕之

日本心不全学会 NewsLetter 編集事務局の連絡先

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学大学院医学系研究院 循環器内科学
日本心不全学会 NewsLetter 編集事務局
筒井裕之・本松加奈子
TEL: 092-642-5360 FAX: 092-642-5374
E-mail: prehiro@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp

日本心不全学会 News Letter Vol. 5, No. 4

2001年12月1日発行

編集・発行●日本心不全学会
〒113-8622 東京都文京区本駒込 5-16-9 学会センター C21
財団法人日本学会事務センター内
TEL: 03-5814-5801 FAX: 03-5814-5820

製作●財団法人日本学会事務センター 学会共同編集室
〒113-0033 東京都文京区本郷 6-17-9 本郷綱ビル 2F

日本心不全学会事務局よりお知らせ

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、知識や情報の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6年目が経過いたしました。

本会のさらなる充実に向け、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られましたら、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。

▶ 入会手続き

下記事務局宛にご連絡ください。折り返し「入会申込書」をお送りいたします。または、巻末の入会申込書にご記入いただき、FAXにて送信ください。

〒113-8622 東京都文京区本駒込 5-16-9
(財)日本学会事務センター内 日本心不全学会事務局
TEL: 03-5814-5810 FAX: 03-5814-5825

▶ 年会費

正会員 10,000円

▶ 会費の送金方法について

入会申込書を返送していただいてから1カ月以内に請求書を発行しますので、最寄りの郵便局または銀行よりお振込みください。

入会申込書

FAX 03-5814-5825 (日本学会事務センター内)
日本心不全学会事務局 御中

下記のとおり正会員として入会を申請いたします。

(正会員登録用) 申込日: 年 月 日

	姓(Family Name)	名(First Name)		
ローマ字			生年月日	19 年 月 日生
氏名			入会年度	20 年度
現住所	〒 TEL FAX			
所属機関名				
名称				
所在地	〒 TEL 内線 FAX E-mail			
英文連絡先住所				
連絡先	機関誌等の送付先 [現住所 ・ 所属機関] を○で囲んで下さい。			
専門分野 (該当分野をご記入下さい)			学歴	
基礎系			大学 19 年卒	
臨床系			大学大学院 19	
その他				

※複数の入会申し込み者がございましたら、本用紙をコピーしてご利用下さい。

※ 会員番号 568-
※ 受付日 年 月 日