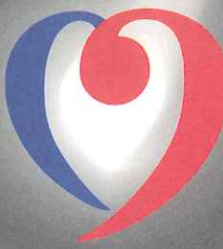


JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会



JAPANESE  
HEART  
FAILURE  
SOCIETY

*News Letter*

Vol. 6, No. 1, 2002

発行：2002年4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   |
| 7  | 〈心不全研究最前線〉 エンドセリン受容体遮断薬 ● 宮内 卓, 山口 巖 (筑波大学臨床医学系循環器内科)            |
| 11 | 〈心不全治療のトピックス〉 ACC/AHAの新ガイドラインについて ● 岡本 洋, 北島 顕 (北海道大学大学院循環病態内科学) |
| 16 | 〈海外研究室紹介〉 Beth Israel Deaconess Medical Center IZUMO lab. ● 上山知己 |
| 17 | 学会カレンダー (2002年)  |
| 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                       |



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 磯山正文 伊藤隆之 伊藤一輔 井上 博 井上通敏 井上 博  
岩坂壽二 岩崎忠昭 上嶋健治 上田清悟 上島 拓 上床博久 上床博久  
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  
小笠原定雅 小川研一 小川 聡 小川久雄 奥村 謙 小沢友紀雄 小沢友紀雄  
小野幸彦 加賀谷豊 加納達二 垣花昌明 笠貫 宏 梶谷定志 梶谷定志  
加藤法喜 金子 昇 尾内善四郎 上松瀬勝男 茅野真男 川久保清 川久保清  
川嶋成乃亮 川名正敏 河村慧四郎 神原啓文 神原啓文 岸田 浩 岸田 浩  
北島 顕 木之下正彦 木原康樹 木全心一 小岩喜郎 小岩喜郎 小室一成 小室一成  
倉林正彦 栗田 明 元田 憲 小西 孝 齋藤宗靖 齋藤宗靖 酒井 俊 酒井 俊  
児玉和久 琴浦 肇 斎藤大治 篠山重威 菅原基晃 菅原基晃 高野照夫 高野照夫  
後藤葉一 篠山重威 菅原基晃 高橋利之 高橋利之 武田信彬 武田信彬  
佐々木進次郎 菅原基晃 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
白土邦男 菅原基晃 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
高野照夫 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
竹下 彰 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
玉木長良 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
豊岡照彦 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
中村由紀夫 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
西山信一郎 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
長谷部直幸 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
平岡昌和 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
藤田正俊 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
本田 喬 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
松岡 健 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
馬淵 宏 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
水谷孝昭 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
村田眞司 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
諸岡成徳 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
山口 巖 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
横田慶之 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬  
渡辺 淳 高橋利之 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬 武田信彬

第6回日本心不全学会総会・  
学術集会のご案内

謹啓  
春陽の候、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

平成14年 4月  
第6回日本心不全学会総会・学術集会  
会長 永井良三

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内  
TEL: 03-5800-6526 FAX: 03-3815-2087  
E-mail: jhfs-office@umin.ac.jp

学術集会概要

- 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

演題募集

2002年4月10日(水)から演題を募集いたします。  
抄録の形式は、日本循環器学会に準じます。  
詳細は下記ホームページをご覧ください。

<http://square.umin.ac.jp/JHFS2002>

賛助会員一覧 (平成14年2月28日現在, 50音順)

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

(敬称略)



### 日 程 表

	第1日 10月2日(水)	第2日 10月3日(木)	第3日 10月4日(金)
8:00		モーニングセミナー 1, 2	モーニングセミナー 3, 4
9:00		開会式 9:30	プレナリーセッション 3, 4
10:00		プレナリーセッション 1, 2	
11:00		11:30 総 会	特別講演2
12:00		ランチョンセミナー 1~3	ランチョンセミナー 4, 5
13:00		13:10 特別講演1	13:15 プレナリーセッション5 ポスター討論2
14:00		14:10 ポスター討論1	15:15 YIA授与式・閉会式
15:00	14:30 理 事 会 15:30	15:10 YIA講演	
16:00	16:00 評 議 員 会	16:10 16:20 ミーティング エキスパート 1~5	
17:00	17:15 サテライトシンポジウム 1	17:50 サテライト シンポジウム 2~4	市民公開講座
18:00	18:45 会 長 招 宴		
19:00			
20:00			
21:00			

### プ ロ グ ラ ム

#### 10月2日(水)

- 14:30~15:30 理事会
- 16:00~17:00 評議員会
- 17:15~18:45 サテライトシンポジウム1
- 19:00~21:00 会長招宴

#### 10月3日(木)

- 8:00~9:00 モーニングセミナー1, 2
- 9:00~9:30 開会式
- 9:30~11:30 プレナリーセッション1 「Ca<sup>2+</sup> Kinetics in the Failing Heart-From Bench to Bedside」  
Roger J. Hajjar (米国ボストン)  
Muthu Periasamy (米国オハイオ)  
南沢 享 (横浜市大)  
新井昌史 (群馬大学)  
矢野雅文 (山口大学)
- プレナリーセッション2 「Roles of Nitric Oxide in the Failing Heart」  
Thomas H Hintze (米国ニューヨーク)  
Walter J. Paulus (ベルギー)  
松本晃裕 (東京大学)
- 11:30~12:00 総 会
- 12:00~13:00 ランチョンセミナー1~3
- 13:10~14:10 特別講演1 「Strategy of Heart Failure and the Use of Anti-aldosterone Agents」  
Willem J. Remme (オランダ)
- 14:10~15:10 ポスター討論1
- 15:10~16:10 YIA講演
- 16:20~17:50 ミートザエキスパート1 「心不全に対するβ遮断薬の導入の実際」  
吉川 勉 (慶應義塾大学)  
川名正敏 (東京女子医科大学)  
半田俊之介 (東海大学)  
堀 正二 (大阪大学)  
松崎益徳 (山口大学)
- ミーティングエキスパート2 「重症心不全の外科療法」  
須磨久善 (葉山ハートセンター)  
松田直樹 (東京女子医科大学)  
松田 暉 (大阪大学)  
許 俊鋭 (埼玉医科大学)
- ミーティングエキスパート3 「心不全の非侵襲的診断」  
野原隆司 (京都大学)  
渡邊重行 (筑波大学)  
汲田伸一郎 (日本医科大学)  
竹中 克 (東京大学)



ミートザエキスパート4「心筋再生」  
 Yong-Fu Xiao (米国ボストン)  
 福田恵一 (慶応大学)  
 森崎隆幸 (国立循環器病センター)  
 澤 芳樹 (大阪大学)

ミートザエキスパート5「心筋の遺伝子転写制御」  
 小室一成 (千葉大学)  
 斉藤能彦 (奈良県立医科大学)  
 長谷川浩二 (京都大学)  
 廣田久雄 (大阪大学)  
 廣井透雄 (東京大学)

18:00~20:00 サテライトシンポジウム2~4  
 市民公開講座  
 「心臓の健康を考える市民公開講座」—生活習慣病と心不全セミナー—

10月4日(金)

8:00~9:00 モーニングセミナー3, 4  
 9:00~11:00 プレナリーセッション3「Immunologic Disorders in Heart Failure」  
 Peter Liu (カナダ)  
 世古義規 (東京大学)  
 松森 昭 (京都大学)  
 和泉 徹 (北里大学)  
 プレナリーセッション4「Calcineurin in the Failing Heart」  
 Mark A Sussman (米国オハイオ)  
 小室一成 (千葉大学)  
 11:00~12:00 特別講演2「Molecular Mechanism of Heart Failure」  
 Eric Olson (米国テキサス)  
 12:00~13:00 ランチョンセミナー4, 5  
 13:15~15:15 プレナリーセッション5「New Drugs for Heart Failure」  
 Faiez Zannad (フランス)  
 Michael Fowler (米国カリフォルニア)  
 John McMurray (イギリス)  
 ポスター討論2  
 15:15~15:45 YIA授与式・閉会式

## 第6回 日本心不全学会総会 宿泊・交通等のご案内

この度、第6回日本心不全学会にご参加される皆様方のご便宜をお図りするため宿泊・交通等のお手配をJTB海外旅行虎ノ門支店国際会議センターが担当させていただくことになりました。東京での快適なご滞在をお約束できるホテルをご用意させていただきます。皆様方のお越しを心からお待ち申し上げます。

JTB海外旅行虎ノ門支店 国際会議センター

(1) 宿泊ホテルのご案内

- ◆ 宿泊日 平成14年10月1日(火)~10月4日(金)
- ◆ 宿泊代金 お一人様1泊朝食付(サービス料含税別)シングル・ツインは共に1名様当りの料金です。

	ご利用ホテル名	タイプ記号	1室1名使用シングル	タイプ記号	1室2名使用ツイン	ホテル立地条件
①	京王プラザホテル	1-S	21,000円	1-T	12,500円	会場ホテル
②	新宿ワシントンホテル	2-S	14,000円			会場徒歩7分

- ◆ ご希望のタイプあるいはホテルが満員の場合、他のタイプまたは同クラスホテルに変更させていただくこともございますので、あらかじめご了承ください。
- ◆ ご案内のホテル以外のご宿泊をご希望の場合もご相談下さい。

(2) 航空機のご案内

- 学会にご参加の皆様に参加の航空手配の便宜を図らせて頂きます。
- ◆ ご希望により普通運賃、往復割引事前購入割引等承ります。お申込み時点で満席の場合もご座いますのでお早目にお申込みください。
  - ◆ 取消し・変更につきましては、各航空会社の事前購入割引の取消料、変更料の規定によります。

(3) JR券のご案内

ご希望にあわせてお手配をさせていただきます。新幹線につきましては同一区間にて3名様以上にてお申込みの場合は回数券(6枚つづり)にてご利用いただける区間もございます。

(4) お申込方法

- 別紙申込書にご記入いただき、平成14年9月9日(月)までにお申込み下さい。
- ◆ お申込みを承りました方には予約確認書を9月23日頃までにご送付いたしますのでご出発前にご確認いただき、当日ご持参下さい。
  - ◆ 通信事務費として、一件につき800円を申し受けますのでご了承下さい。
  - ◆ ご請求書、予約確認書が到着次第代金をお振込み下さい。
  - ◆ 取り消し変更によるご返金等の清算は、事務手続上学会終了後10月中旬に行いますので予めご了承下さい。
  - ◆ 振込口座：第一勧業銀行有楽町支店 普通 1954112 口座名 JTB海外旅行虎ノ門支店

(5) 変更・取り消しについて

- ◆ お申し込み後の宿泊取消しにつきましては、下記の取消料を申し受けますので予めご了承下さい。(一泊につき下記の取消料が適用されます。取消料と通信料事務費を差引いた残額をご返金させていただきます。)

取消日	21日前迄	20日前以降	7日前以降	前日	当日以降
宿泊取消料	無料	10%	20%	50%	100%

お申込・お問合せ書類送付先  
**JTB海外旅行虎ノ門支店 日本心不全学会デスク**  
 TEL: 03-5512-0540 FAX: 03-5512-0547  
 担当: 久世(くぜ)・岩下  
 (営業時間 月曜日~金曜日 10:00~17:30)



### 第6回 日本心不全学会宿泊・交通申込書

JTB使用欄		お申し込み先：JTB日本心不全学会総会デスク FAX：03-5512-0547 お申し込み締切日：平成14年9月9日（月）	
フリガナ お申込者名	勤務先名		
書類送付先住所	<input type="checkbox"/> ご自宅 <input type="checkbox"/> 勤務先	〒	
電話・FAX	☎ ( )	FAX	( )

#### <宿泊申込み>

①	宿泊者名	性別 男・女	希望ホテル タイプ希望	宿泊日			第2第3希望 タイプ
	フリガナ						
②	宿泊者名	性別 男・女	希望ホテル タイプ希望	宿泊日			第2第3希望 タイプ
	フリガナ						
ご請求		一括・個別		その他ご要望			

必要事項をご記入（宿泊日には○×印）下さい。申込書は1部屋毎の申込となります。1室1名ご利用の方は申込書の①に、1室2名ご希望の方は①、②の両方にご記入下さい。

#### <航空券申込み>

お名前をカタカナでご記入下さい。

1	男・女 ( 歳)		2	男・女 ( 歳)	
希望運賃	普通・往復割引・事前購入割引・その他( )				
往路	月 日	空港 □ 羽田空港 ( 時 分発) ( 時 分着)	便		
復路	月 日	羽田空港 □ 空港 ( 時 分発) ( 時 分着)	便		

#### <JR券等その他ご希望>

--

<お支払い方法> … 銀行振込にて承ります。

1. 振込口座 …… 第一勧業銀行有楽町支店 普通 1954112 口座名 JTBカイトラ

### 心不全研究最前線

## エンドセリン受容体遮断薬

宮内 卓, 山口 巖  
筑波大学臨床医学系循環器内科

#### 1. 動 向

エンドセリン研究の重要なトピックは、エンドセリン受容体遮断薬の臨床応用が現実のものとなりつつあるということである。また、エンドセリン変換酵素阻害薬の開発も進み、モデル動物を用いた系では、エンドセリン受容体遮断薬と同様に、その有効性が認められている。本稿では、最近その結果が出つつあるエンドセリン受容体遮断薬を用いた臨床試験の結果について紹介したい。

#### 2. エンドセリン系の構成要素

強力な血管収縮物質であるエンドセリン (ET) は3種類のアイソフォーム (ET-1, ET-2, ET-3) からなり<sup>1)</sup>, big ET-1, big ET-2, big ET-3と呼ばれるそれぞれの前駆体がメタロプロテアーゼ感受性のET変換酵素 (ECE-1, ECE-2, ECE-3)<sup>1)</sup>によってプロセッシングを受けて生成される。各アイソフォームの親和性の違いから、2種類の受容体サブタイプ (ET<sub>A</sub>受容体: ET-1 ≧ ET-2 > ET-3, ET<sub>B</sub>受容体: ET-1 = ET-2 = ET-3) に分けられ、アミノ酸配列から7回膜貫通型のG蛋白共役受容体であることが明らかにされた<sup>1)</sup>。エンドセリン系の発現は全身の各臓器や細胞で認められ、オートクライン・パラクライン的に作用することが知られている<sup>1)</sup>。循環器系で主に作用しているのはET-1である。血管を例にとれば、ET<sub>A</sub>受容体は血管平滑筋上に存在して収縮作用に関与し、一方、ET<sub>B</sub>受容体は血管内皮細胞に存在し内皮依存性血管弛緩因子/NOの遊離に関与する<sup>1)</sup>。その後のET受容体遮断薬の開発に伴う薬理的検討から、血管平滑筋にもET<sub>B</sub>受容体が存在することが明らかにされている<sup>2)</sup>。病態との関連では、ET-1は急性心筋梗塞<sup>3)</sup>・肺高血圧<sup>4,5)</sup>・心不全<sup>6)</sup>・臓器障害を伴う高血圧・動脈硬化<sup>7)</sup>・クモ膜下出血後の脳血管攣縮<sup>8)</sup>・造影剤による腎障害<sup>9)</sup>・前立腺癌の骨転移<sup>10)</sup>などに関与していることが明らかにされつつある。また、遺伝子操作により作成したET-1・ET<sub>A</sub>受容体・ECE-1のノ

ックアウトマウスでは鯉弓由来組織である下顎・大動脈弓の形成不全や心奇形が認められ<sup>11)</sup>, ET-3・ET<sub>B</sub>受容体のノックアウトマウスでは、神経堤由来細胞の胎生期における移動が障害されて腸管神経節は欠失しヒルシュブルグ病様の形態を呈することが明らかになっている<sup>12)</sup>。

#### 3. エンドセリン系の阻害薬

エンドセリン系の阻害薬は、選択的ET<sub>A</sub>受容体遮断薬・非選択的ET<sub>A/B</sub>両受容体遮断薬・選択的ET<sub>B</sub>受容体遮断薬・ET変換酵素阻害薬に分けられるが、臨床応用される可能性のある阻害薬は、非ペプチド性の選択的ET<sub>A</sub>受容体遮断薬と非選択的ET<sub>A/B</sub>両受容体遮断薬、そしてET変換酵素阻害薬である。これはET-1の血管収縮作用・血管平滑筋増殖作用・陽性変時変力作用・心肥大作用など<sup>1)</sup>, 心不全や高血圧などにとって好ましくないと考えられる作用は、主としてET<sub>A</sub>受容体を介しているからである<sup>1)</sup>。現在は、ET<sub>A</sub>受容体を選択的に阻害した方がよいのか、それともET<sub>A</sub>およびET<sub>B</sub>の両受容体を阻害した方がよいのか議論がなされているが結論は出ていない (表)。エンドセリン系の阻害薬の開発と病態モデルを用いたそれらの効果はいろいろ検討されているが、今後はいかに臨床応用に結びつけていくかが課題である。

#### 4. エンドセリン受容体遮断薬を用いた臨床試験

これまでに発表されているエンドセリン受容体遮断薬のPhase IIとIIIの臨床試験について述べる。これらの結果の報告は、学会発表レベルのものが多い。

##### (1) 肺高血圧

エンドセリン系の阻害が大変有効な対象病態である可能性が高い。肺高血圧を呈する疾患は、原発性肺高血圧症・原発性および二次性の肺線維症・肺気腫・慢性気管支炎などの肺疾患や、先天性心疾患・左心系の障害に伴う肺うっ血などの心疾患などで認められる。肺動脈圧増加の程度は病態によって差があるが、その上昇は原疾患の重症度を反映し、予後の規定因子とな



表 エンドセリン受容体遮断薬の開発状況

	化合物	開発会社	開発ステージ	適応症
ET <sub>A</sub> 受容体遮断薬	darusentan (LU 135252)	Kno II/BASF	Phase II (欧)	心不全
	BMS 193884	BMS	Phase II (米)	心不全
	Atrasentan (ABT-627)	Abbott	Phase III (米)	前立腺癌
	Sitaxsentan (TBC 11251)	Texas Biotech.	Phase II (米)	肺高血圧・高血圧
	S0139	Shionogi	Phase II (欧)	脳血管障害 (i.v. 剤)
ET <sub>A</sub> /ET <sub>B</sub> 受容体遮断薬	Bosentan Tracleer® (Ro 47-0203)	Roche/Actelion	申請 (米) Phase III (米)	肺高血圧 慢性心不全
	Tezosentan (Ro 61-0612)	Actelion/Genentech	Phase III (米)	急性心不全 (i.v. 剤)
	Enrasentan (SB 217242)	SKB	Phase III (米)	慢性心不全
	J104132	Banyu/Merck	Phase II (米)	高血圧

る。われわれはラットにおいて、ET<sub>A</sub>受容体遮断薬であるBQ-123の慢性投与はモノクロタリン誘発肺高血圧の肺動脈圧や心不全の肺うっ血による肺動脈圧の上昇を抑制することを発表してきた<sup>13,14)</sup>。他のグループも、低酸素によるラット肺高血圧モデルに対してET<sub>A</sub>受容体遮断薬が肺動脈圧の増加を抑制することを報告している<sup>15)</sup>。肺は生体内においてET-1を最も多く含有する臓器でもあり、肺高血圧においてET-1は肺循環調節に積極的に関与している可能性が示唆される。

肺高血圧症の患者に対して、ET受容体遮断薬を投与した臨床研究として以下のものがある<sup>16)</sup>。すなわち、213名の肺高血圧患者を対象とし、ET<sub>A/B</sub>受容体遮断薬であるボセンタン (Tracleer®) を、開始用量62.5mgから4週間かけて維持用量125mgまたは250mgまで増やし、16週間後における6分間歩行距離を比較したものである。ボセンタン投与群では偽薬投与群と比べて歩行距離は44m有意に大であり、一部の患者で測定した肺動脈圧・肺血管抵抗・肺毛細管楔入圧・右房圧は有意に低値であった<sup>16)</sup>。Bosentanに特有の副作用と考えられる肝機能障害を呈する患者の頻度は、偽薬投与群と有意差はなかった。これらの良好な結果から、ボセンタンは市販薬として米国FDAから肺高血圧を適応疾患として認可されることが決定した。

## (2) 慢性心不全

血中ET-1濃度は心不全において増加し、その重症度と相関していることが知られている<sup>17)</sup>。また、モデル動物においてエンドセリン受容体遮断薬が心筋梗塞後の心不全や心筋症による心不全を改善するデータが出されている<sup>18,19)</sup>。エンドセリン受容体遮断薬の心不全患者への有効性が予想され、これまでに慢性心不全

患者に対するエンドセリン受容体遮断薬投与の急性効果のデータが出されてきた<sup>20)</sup>。それらの検討によると、ボセンタンの投与は有意な全肺血管抵抗や肺動脈圧・肺毛細管楔入圧の減少と体血管抵抗や平均動脈圧の低下、心係数の増加をもたらすことが判明した<sup>20)</sup>。これらの結果は、血管収縮作用をもつET-1は、心不全患者の体循環および肺循環の末梢血管トーンを高めており、エンドセリン受容体遮断薬の急性投与は心不全患者に血管拡張作用をひき起こしたことで、そしてET-1はその強力な血管収縮作用によって末梢血管を収縮させ、前負荷や後負荷の増大とそれに伴う心拍出量の低下をもたらしていることを示唆する。ここで、ボセンタンを数カ月にわたって投与した臨床試験 (REACH-1 study: Research on Endothelin Antagonist in Chronic Heart Failure) を紹介する。

NYHA IIIb/IVの心不全患者 (虚血・非虚血性を問わず) 370名を対照群、ボセンタン500mg投与群の2群に分け、自覚症状・心不全の悪化をエンドポイントとして6カ月間観察している。このスタディでは、ボセンタンのtitrationを比較的速く行っている。エンドセリン拮抗による血管拡張作用に伴う頭痛や血圧低下といった症状やボセンタンに特有の肝機能障害のために脱落した例が多く、非脱落例の174名を対象としている。自覚症状の改善・変化なし・悪化はそれぞれボセンタン群が (27%, 47%, 27%)、偽薬群が (19%, 38%, 43%) とbosentan群で悪化例が減少し、全体的には改善傾向であった。また、心不全の悪化による入院・死亡などは、ボセンタン投与により有意に減少した<sup>21)</sup>。

また、NYHA III度の心不全患者41名にET<sub>A</sub>受容体遮断薬であるLU135252 (darusentan 平均144mg/

day) を3カ月間投与したところ、心拍出量の増加と平均肺動脈圧の低下が認められ心不全の重症度を表す血中BNP濃度の低下も認められたことが報告されている<sup>22)</sup>。したがって、ET<sub>A</sub>選択的受容体も慢性心不全の治療に有効である<sup>22)</sup>。

## (3) 急性心不全

慢性心不全患者にボセンタンを投与すると血行動態を改善することは上述したとおりである。心機能低下・肺うっ血を来した急性心不全患者に対する効果を検討した臨床試験を紹介する。この臨床試験は、RITZ-2 (Randomized Intravenous Tezosentan)<sup>23)</sup> 試験である。すなわち、静注用のET<sub>A/B</sub>受容体遮断薬 tezosentanを用いて行われた。一般的な急性心不全の治療が行われている285名の急性心不全患者 (心係数2.5L/mi/m<sup>2</sup>未満、肺毛細管楔入圧15mmHg以上) を、tezosentan 50mg, 100mg, 偽薬群の3群に分け、薬剤投与開始6時間後における心係数、24時間後の心係数および他の血行動態、呼吸困難のスコアを検討している。Tezosentan投与群では、6時間後における心係数の増加・肺毛細管楔入圧の低下が有意であり、24時間後においても同様であった。またtezosentan投与群では、24時間後における肺動脈圧の低下、呼吸困難スコアの改善が認められ、死亡例・心不全の悪化例の割合も偽薬群に比べ有意に低値であった<sup>23)</sup>。その有効性はtezosentan 50mgと100mgでは有意差がなく、tezosentan投与による有害反応 (頭痛・低血圧・腎機能低下・嘔気嘔吐など) の出現割合は100mgの方が大であった。これらの結果は、急性心不全の症状と血行動態の改善に対してエンドセリン受容体遮断薬が有効である可能性を示唆している。

## (4) 高血圧

ボセンタンを本態性高血圧患者に投与し、その効果を検討した論文を紹介する<sup>24)</sup>。高血圧患者を未治療群、ボセンタン投与を1日100mg, 500mg, 1,000mg, 2,000mgの用量の4群、対象薬としてエナラプリル20mg投与群の計6群に分け、4週間薬剤を投与した。降圧効果は1日500mgにて効果が認められ、2,000mgにて最大効果があり、その程度はエナラプリル20mg投与群とほぼ等しかった<sup>24)</sup>。この際、ボセンタン投与により血漿レニン活性、血中アンジオテンシン・濃度、血中ノルエピネフリン濃度の上昇は認められなかった。この結果は、高血圧にET-1は関与しており、ET<sub>A/B</sub>受容体遮断薬は降圧薬となり得る可能性を示唆している。

## (5) その他

循環器疾患ではないが、ET-1は前立腺癌やある種の悪性腫瘍の増殖・浸潤・転移に関与していると考えられており、前立腺癌患者では血中ET-1濃度が上昇

することが知られている。浸潤性がありホルモン療法に抵抗性を示す無症状の前立腺癌患者244名に、ET<sub>A</sub>受容体遮断薬であるアトラセンタンを投与すると、疾患進行までの日数の中央値がアトラセンタン投与群で有意に延長したという二重盲検試験がある<sup>25)</sup>。このように、エンドセリン受容体遮断薬の臨床応用は、循環器疾患のみならず、ある種の悪性腫瘍のコントロールといったことにまで適応が拡大される可能性を秘めている。

## 5. おわりに

以上、エンドセリン受容体遮断薬を用いた臨床試験を中心に紹介した。動物モデルでその有効性が示されているエンドセリン変換酵素阻害薬も、エンドセリン系の阻害薬として患者に用いられる可能性が高いと考えられる。エンドセリン研究が進み、各種疾患の治療成績がさらに向上することが期待される。

## 文 献

- Miyachi T, Masaki T: Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 61: 391-415, 1999.
- Ishikawa K, Ihara M, Noguchi K, *et al.*: Biochemical and pharmacological profile of a potent and selective endothelin B-receptor antagonist, BQ-788. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 4892-4896, 1994.
- Miyachi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, *et al.*: Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet* ii: 53-54, 1989.
- Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, *et al.*: Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Int Med* 114: 464-469, 1991.
- Ishikawa S, Miyachi T, Sakai S, *et al.*: Elevated plasma endothelin-1 in young patients with pulmonary hypertension due to congenital heart diseases is decreased after successful surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110: 271-273, 1995.
- Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, *et al.*: Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 85: 504-509, 1992.
- Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, *et al.*: Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 325: 997-1001, 1991.
- Fujimori A, Yanagisawa M, Saito A, *et al.*: Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 336: 633, 1990.
- Cantley LG, Spokes K, Clark B, *et al.*: Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kid Int* 44: 1217-1223, 1993.
- Nelson JB, Hedican SP, George DJ, *et al.*: Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1: 944-949, 1995.
- Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H, *et al.*: Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient endothelin-1. *Nature* 368: 703-710, 1994.



- 12) Hosoda K, Hammer RE, Richardson JA, *et al.*: Targeted and natural (piebald-lethal) mutations of endothelin-B receptor gene produce megacolon associated with spotted coat color mice. *Cell* **79**: 1267-1276, 1994.
- 13) Miyauchi T, Yorikane R, Sakai S, *et al.*: Contribution of endogenous endothelin-1 to the progression of cardiopulmonary alterations in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circ Res* **73**: 887-897, 1993.
- 14) Sakai S, Miyauchi T, Sakurai T, *et al.*: Pulmonary hypertension caused by congestive heart failure is ameliorated by long-term application of an endothelin receptor antagonist. Increased expression of endothelin-1 messenger ribonucleic acid and endothelin-1-like immunoreactivity in the lung in congestive heart failure in rats. *J Am Coll Cardiol* **28**: 1580-1588, 1996.
- 15) Bonvallet ST, Zamora MR, Hasunuma K, *et al.*: BQ123, an ET<sub>A</sub>-receptor antagonist, attenuates hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol* **266**: H1327-1331, 1994.
- 16) Richard NC, Gerald S, Olivier S, *et al.*: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* **358**: 1119-1123, 2001.
- 17) Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, *et al.*: Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* **89**: 1580-1586, 1994.
- 18) Sakai S, Miyauchi T, Yamaguchi I: Long-term endothelin receptor antagonist administration improves the alterations of the expression of various cardiac genes in the failing myocardium in rats with heart failure. *Circulation* **101**: 2849-2853, 2000.
- 19) Yamauchi-Kohno R, Miyauchi T, Hoshino T, *et al.*: Role of endothelin in deterioration of heart failure due to cardiomyopathy in hamsters: increase in endothelin-1 production in the heart and beneficial effect of endothelin A antagonist on survival and cardiac function. *Circulation* **99**: 2171-2176, 1999.
- 20) Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, *et al.*: Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* **346**: 732-736, 1995.
- 21) Packer M, Caspi A, Charlon V, *et al.*: Multicenter, double-blind, placebo-control study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure-Results of the REACH-1 trial. (Abst). *Circulation(Suppl I)* **98**: I-3, 1998.
- 22) Bergler-Klein J, Pacher R, Berger R: Neurohumoral and hemodynamic effects of the selective endothelin antagonist LU 135252 in advanced heart failure. (Abst). *Circulation* **102**: II-592, 2000.
- 23) Torre-Amione G, Young JB, Colucci WS, *et al.*: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of the efficacy and safety of tezosentan in patients with acute decompensated heart failure (RITZ 2). (Abst). *The Abstract Book of 7th International Conference on Endothelin*. P-128, 2001.
- 24) Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, *et al.*: The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *N Eng J Med* **338**: 784-790, 1998.
- 25) Nelson J, Padley R, Janus T, *et al.*: The ET<sub>A</sub> receptor antagonist atrasentan (ABT-626) delays clinical progression and skeletal remodeling activity in advanced hormone refractory prostate cancer: A multinational, randomized, double-blind, placebo control trial. (Abst). *The Abstract Book of 7th International Conference on Endothelin*. O-38, 2001.

## 心不全治療のトピックス

## ACC/AHAの新ガイドラインについて

岡本 洋, 北 島 顕  
(北海道大学大学院循環病態内科学)

## I. はじめに

AHA/ACCガイドラインが全面的に改訂された。新たなEBMの結果が追加されたことに加え、心不全の発症、死亡とも年々増加の一途を辿っていること、医療経済のコストが年々増大していることなどが主な理由である。米国では500万人の心不全患者がいて、毎年50万人が初めて心不全と診断され、毎年延べ1億2千~5千万回の外来受診、650万日の入院期間を要する。しかも最近10年間では、年間入院の延べ回数が約55万回から90万回に増加し、毎年30万人が心不全を直接、あるいは2次的原因として死亡し、死亡者数は年々増加している。改訂版では、心不全の治療に加えて臨床的評価の項目が充実され、治療面でも末期のホスピス・ケアまで取り上げるなど、より包括的で実用的な診断・治療のガイドラインとなっている。今回、評価・治療に際しての選択基準として以下の心不全ステージに分けることにより、質的にも細分化されたrecommendationが採用されている。また、たとえエビデンスC(専門家の意見)であっても、クラスI(通常は容認)として多く取り上げられている。

## 1. 心不全のステージ

- Stage A: 器質的心疾患はないが、心不全へ進展するリスクの高い患者
- Stage B: 器質的心疾患を伴うが、心不全症状のない患者
- Stage C: 器質的心疾患を伴い、過去あるいは最近心不全症状のあった患者
- Stage D: 機械的補助循環、持続的強心薬投与、心臓移植やホスピスケアのような特殊な治療を要する末期的心不全患者

## 2. Recommendationの質

クラスIは通常適応され、常に容認されるエビデンスがある。

クラスIIは容認されるが、有用性は不確実で異論もあり得る。II aはどちらかと言えば容認され、II bは余り確立されていない。

クラスIIIは一般に適応とならない、あるいは禁忌である。

## 3. エビデンスの質

- レベルA: 複数のランダム化臨床試験から導き出された結果
- レベルB: 単一のランダム化臨床試験、あるいは非ランダム化臨床試験から導き出された結果
- レベルC: 専門家の間でコンセンサスが得られた意見

## II. 心不全の臨床的性格

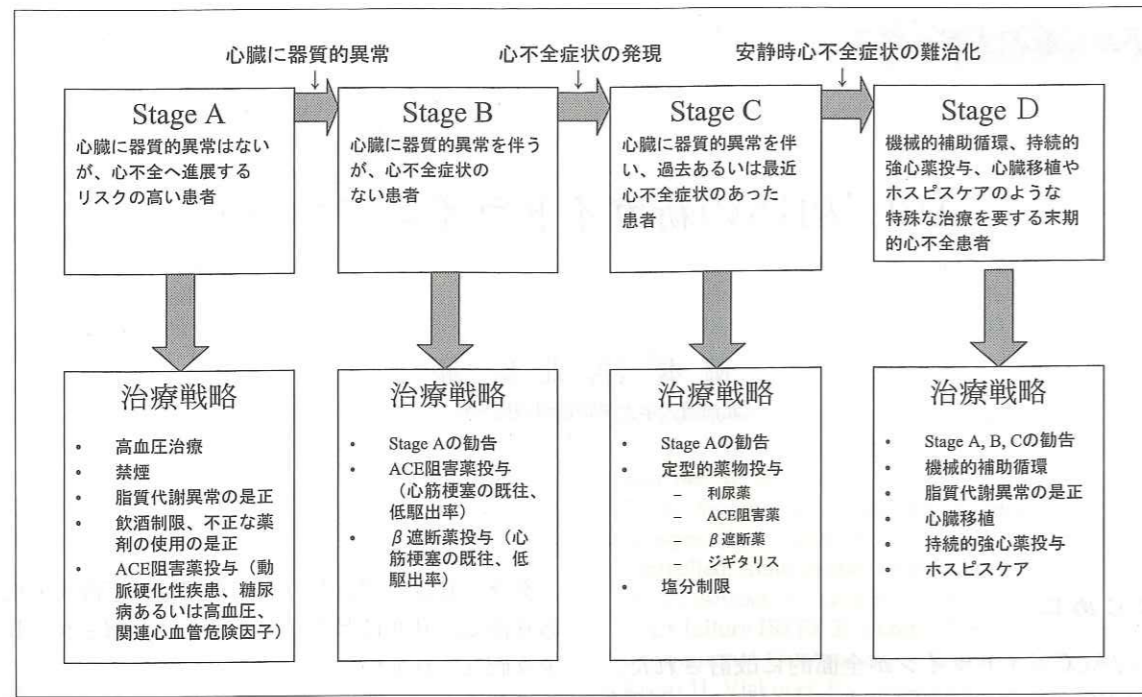
心不全は心臓の構造的、機能的異常により、血液の十分な心室充満と駆出ができないことによる複雑な臨床症候群である。呼吸困難や易疲労感は運動耐容能を制限し、体液貯留は肺や末梢の浮腫をもたらす。収縮不全の3分の2の患者は、冠動脈疾患によってその他高血圧、弁膜症、中毒性心筋疾患、心筋炎、拡張型心筋症などによる。

## III. 心不全の臨床的評価

## 1. 初期評価

- (1) 一般に、患者が心不全を有しているかどうかは運動耐容能低下に基づく症候や体液貯留に基づく症候が自覚されるか、症状はないが偶然左心機能不全が見出されることが端緒となる。
- (2) 病歴を聴取し、身体所見を取ることが心不全診断の第一歩で、次にドプラ付き断層心エコー図の記録が有用である。胸部写真や12誘導心電図は基本的な心疾患の評価は可能だが、感度や特異性の点で劣り、核医学的検査は正確に心機能や心拡大を評価できるが、弁や心肥大の評価が困難である。血漿BNP濃度は左室拡張末期圧上昇を反映し、臨床症状の鑑別、治療効果の判定や予後の推定に有用だ





心不全のステージ別治療戦略

が、収縮不全と拡張不全を鑑別することは困難である。

(3) 心機能不全の原因：原因検索は既往歴，家族歴，検査所見，ことに冠動脈疾患や心筋疾患の有無を検索することが重要である。

2. 病態評価

心機能分類，血管内volume，生化学的検査による臓器機能評価，予後評価など。

クラス I

- ①病歴や身体所見により心原性か非心原性かを診断。(レベルC)
- ②日常活動度を評価する。(レベルC)
- ③血管内volumeを評価する。(レベルC)
- ④CBC，尿検査，電解質(含Ca, Mg)，BUN，血清クレアチニン，血糖，肝機能，甲状腺機能を検査する。(レベルC)
- ⑤電解質と腎機能をモニタリングする。(レベルC)
- ⑥胸部写真と12誘導心電図。(レベルC)
- ⑦ドプラ付き断層心エコー図が核医学的検査によって左室収縮機能を評価する。(レベルC)
- ⑧冠血行再建を要する狭心症患者でCAGを含めた心臓カテーテル検査。(レベルB)

クラス II a

- ①胸痛を有する患者で，CAG未施行，禁忌なければCAG含めた心臓カテーテル検査を施行。(レベルC)
- ②冠動脈疾患があるか疑われる患者で，胸痛はないが冠血行再建の適否を決めるためCAG含めた心臓カ

- テーテル検査を施行。(レベルC)
- ③冠血行再建の適応があるが，胸痛のない冠動脈疾患患者で，虚血あるいは心筋バイアピリティ評価のため核医学的検査を施行。(レベルC)
- ④運動耐容能が心不全によって規定されているかどうかを検討するため，最大酸素摂取能，呼吸器のガス交換能を評価する。(レベルC)
- ⑤心移植や他の高度医療の適応となるハイリスク患者で最大酸素摂取能，呼吸器のガス交換能を評価する。(レベルC)
- ⑥拡張型心筋症患者の無症状な1親等の家族に，心エコー図検査を施行。(レベルC)
- ⑦臨床状態が変化した患者，臨床イベントがあった，あるいは心機能に影響を及ぼす治療を受けた患者で繰り返し駆出率を測定する。(レベルC)
- ⑧ヘモクロマトーシスのスクリーニング検査を施行する。(レベルC)
- ⑨特定の患者で血清抗核抗体，リウマチ因子，尿中ヴァニルマンデリン酸やメタネフリンを測定する。(レベルC)

クラス II b

- ①左心機能不全患者で冠動脈疾患の合併を検討するため，核医学的検査を施行する。(レベルC)
- ②適切な運動プログラム作成のために最大酸素摂取能，呼吸器のガス交換能を評価する。(レベルC)
- ③炎症性あるいは浸潤性心筋病変が疑われる患者で心筋生検を施行する。(レベルC)
- ④ヒト免疫不全ウイルス感染を評価する。(レベルC)

クラス III

- ①心不全患者のルーチン検査として心筋生検を施行する。(レベルC)
- ②ルーチン検査として，ホルター心電図あるいは加算心電図を施行する。(レベルC)
- ③左心機能不全の成因として冠動脈疾患が除外された患者で，繰り返しCAGや虚血評価のための非侵襲的な検査を施行する。(レベルC)
- ④ルーチン検査として，血中ノルエピネフリンやエンドセリン濃度を測定する。(レベルC)

IV 治療

1. Stage A：左心機能不全に進展するリスクの高い患者

クラス I

- ①高血圧ガイドラインに沿って収縮期および拡張期血圧をコントロールする。(レベルA)
- ②脂質ガイドラインに沿って脂質代謝異常を是正する。(レベルB)
- ③心不全の危険因子(喫煙，飲酒，不正な薬剤の使用)を是正する。(レベルC)
- ④動脈硬化性疾患，糖尿病あるいは高血圧，関連心血管危険因子を有する患者でACE阻害薬を投与。(レベルB)
- ⑤上室性頻拍の患者で心室レートを調整する。(レベルB)
- ⑥甲状腺疾患を治療する。(レベルC)
- ⑦定期的に心不全の症候を評価する。(レベルC)

クラス II a

心筋症の家族歴が濃厚な患者，あるいは心毒性のある薬剤服用者で非侵襲的に左心機能を評価する。(レベルC)

クラス III

- ①心不全進展予防のため運動する。(レベルC)
- ②高血圧や体液貯留のない患者で健常人の範囲を超えた減塩食にする。(レベルC)
- ③心不全の症候のない，あるいは心疾患のない患者で左心機能障害をルーチンに検査する。(レベルC)
- ④心疾患進展予防のため栄養補給をする。(レベルC)

2. Stage B：心臓に構造的異常を伴うが心不全症状のない患者

クラス I

- ①駆出率低下の有無にかかわらず，心筋梗塞の既往，あるいは最近発症した患者でACE阻害薬を投与する。(レベルA)
- ②心筋梗塞既往の有無にかかわらず，駆出率が低下している患者でACE阻害薬を投与する。(レベルB)
- ③駆出率低下の有無にかかわらず，心筋梗塞を最近発

- 症した患者でβ遮断薬を投与する。(レベルA)
- ④心筋梗塞既往の有無にかかわらず，駆出率が低下している患者でβ遮断薬を投与する。(レベルB)
- ⑤血行動態的に有意な狭窄病変，逆流病変を有する患者で弁置換あるいは形成術を施行。(レベルB)
- ⑥定期的に心不全の症候を評価する。(レベルC)
- ⑦Stage AのClass Iの勧告に挙げられた項目。(レベルA, B, C)

クラス II b

重症な大動脈弁逆流の患者で，全身的な血管拡張療法を長期間行うこと。(レベルB)

クラス III

- ①洞整脈の低左心機能患者でジゴキシンを投与する。(レベルC)
- ②高血圧や体液貯留のない患者で，健常人の範囲を超えた減塩食にする。(レベルC)
- ③心不全進展予防のため運動する。(レベルC)
- ④心疾患進展予防や心不全の症候発現予防のため，栄養補給をする。(レベルC)

3. Stage C：心臓に構造的異常を伴い，過去あるいは最近心不全症状のあった患者

クラス I

- ①体液貯留している患者に利尿薬を投与。(レベルA)
- ②禁忌がなければすべての患者で，ACE阻害薬を投与する。(レベルA)
- ③禁忌がなければ，安定しているすべての患者でβ遮断薬を投与する。ただし，体液貯留があるか，あっても軽度な患者でβ遮断薬を投与する。また，最近強心薬が静注された患者は除く。(レベルA)
- ④禁忌がなければ，心不全症状改善のためジギタリスを投与する。(レベルA)
- ⑤心不全の経過に悪影響を及ぼす薬剤を中止する(例：NSAIDs，多くの抗不整脈薬，多くのCa拮抗薬)。(レベルB)
- ⑥Stage AとBのClass Iの勧告に挙げられた項目。(レベルA, B, C)

クラス II a

- ①現在あるいは最近NYHAIV度の患者で，腎機能が保たれ，血清K値が正常であればspironolactoneを投与する。(レベルB)
- ②歩行可能な患者で，臨床状態改善のため運動療法を施行する。(レベルA)
- ③ジギタリス，利尿薬，β遮断薬を投与されている患者で，咳や血管浮腫のためにACE阻害薬を投与できない場合，ARBを投与する。(レベルA)
- ④ジギタリス，利尿薬，β遮断薬を投与されている患者で，低血圧や腎機能不全のためにACE阻害薬を



投与できない場合、ヒドララジンと亜硝酸薬を併用投与する。(レベルB)

クラスII b

- ①ACE阻害薬にARBを併用投与する。(レベルB)
- ②ジギタリス、利尿薬、β遮断薬を投与されている患者で、ACE阻害薬に加え、亜硝酸薬をヒドララジンと併用あるいは単独で追加投与する。(レベルB)

クラスIII

- ①長期間間歇的に強心薬の静注を持続する。(レベルC)
- ②ACE阻害薬が投与されている、あるいは認容性のある患者で、ACE阻害薬の代わりにARBを投与する。(レベルB)
- ③ACE阻害薬が投与されている患者でβ遮断薬によって先にARBを投与する。(レベルA)
- ④心不全治療のためCa拮抗薬を投与する。(レベルB)
- ⑤ルーチーンに、心不全治療に栄養補給 (CoQ10, カルニチン, タウリン, 抗酸化剤) あるいはホルモン治療 (成長ホルモン, 甲状腺ホルモン) を投与する。(レベルC)

4. Stage D : 機械的補助循環, 持続的強心薬投与, 心臓移植やホスピスケアのような特殊な治療を要する末期的心不全患者

クラスI

- ①細心に体液貯留状態の把握と調節を行う。(レベルB)
- ②適応患者に心移植を委託する。(レベルB)
- ③難治性心不全の経験豊富な専門家に委託する。(レベルA)
- ④Stage A,B,CのClass I の勧告に挙げられた項目。(レベルA, B, C)

クラスII b

- ①重篤な心不全が持続する患者でスワン-ガンツカテールを留置する。(レベルC)
- ②重症な二次性僧弁逆流の患者に弁置換あるいは形成術を施行。(レベルC)
- ③症状軽減のため、連続的に強心薬を静注する。(レベルC)

クラスIII

- ①部分的左室心筋切除術 (レベルC)
- ②ルーチーンに間歇的強心薬静注投与を行う。(レベルB)

V. 特殊な治療

クラスI

- ①高血圧ガイドラインに沿って心不全患者の収縮期および拡張期血圧をコントロールする。(レベルA)
- ②心不全患者で狭心症治療のために亜硝酸薬やβ遮断薬を追加する。(レベルB)
- ③心不全と狭心症を合併している患者に冠血行再建術を施行する。(レベルA)
- ④発作性あるいは慢性心房細動や以前に血栓塞栓のイベントがあった患者で、抗凝固療法を施行する。(レベルA)
- ⑤心室レートや心房細動のレートをβ遮断薬 (禁忌あるいは認容性がない場合アミオダロン) で調整する。(レベルA)
- ⑥禁忌がなければ、突然死の予防目的でβ遮断薬を投与する。(レベルA)
- ⑦心室細動や血行動態的に不安定な心室頻拍の既往のある患者で、植え込み型除細動器を単独で、あるいはアミオダロンと併用して植え込む。(レベルA)

クラスII a

- ①冠動脈疾患に基づく心不全患者で、心筋梗塞や死亡予防のため抗血小板療法を行う。(レベルB)
- ②心不全や心房細動患者で心室レート調整のためジギタリスを投与する。(レベルA)

クラスII b

- ①心不全で冠動脈疾患はあるが、狭心症がない患者に冠血行再建を行う。(レベルB)
- ②心不全に心房細動を合併した患者で電気的除細動により洞整脈に戻す。(レベルC)
- ③心不全に無症候性心室不整脈を合併した患者で、突然死予防のためアミオダロンを投与する。(レベルB)
- ④心房細動あるいは血栓・塞栓症の既往のない心不全患者で、抗凝固療法を施行する。(レベルC)

クラスIII

- ①心不全患者でルーチーンに植え込み型除細動器を使用する。(レベルC)
- ②無症候性心室不整脈の予防あるいは治療を目的にクラスIあるいはクラスIII抗不整脈薬を投与する。(レベルA)
- ③無症候性心室不整脈の検出のため、ホルター心電図を装着する。(レベルA)

VI. 拡張不全

収縮機能が保たれている心不全患者の治療

クラスI

- ①高血圧ガイドラインに沿って心不全患者の収縮期および拡張期血圧をコントロールする。(レベルA)
- ②心房細動患者で心室レートを調整する。(レベルC)
- ③肺うっ血や浮腫のある患者で利尿薬を投与する。(レベルC)

クラスII a

- ①症状あるいは明らかな心筋虚血を有し、拡張機能へ悪影響を及ぼすと判断された患者で、冠血行再建を行う。(レベルC)

クラスII b

- ①心房細動を洞整脈に戻す。(レベルC)
- ②高血圧がコントロールされている患者で、心不全症状を最小限に抑制するためにβ遮断薬, ACE阻害薬, ARBあるいはCa拮抗薬を投与する。(レベルC)

- ③不全症状を最小限に抑制するためにジギタリスを投与する。(レベルC)

VII. 終末医療

クラスI

- ①心機能や生命予後を勘案して、患者および家族の教育を進める。(レベルC)
- ②終末状態で出現する状況を説明し、どこまで治療するか、患者および家族と相談する。(レベルC)
- ③入院と外来の間で繰り返し治療を継続する。(レベルC)
- ④苦痛を緩和するためのホスピス・ケアを行う。(レベルC)

クラスIII

- ①利用可能なあらゆる治療でも臨床的な改善が期待できないNYHA IV度の患者で除細動器を植え込む。(レベルC)



海外研究室紹介



Beth Israel Deaconess Medical Center  
IZUMO lab

上山 知己  
Tomomi UEYAMA

出雲正剛教授が主宰されているIzumo labは、ボストン市のBeth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) にある。ボストン市はアメリカ北東部に位置しアメリカ発祥の地で、'The Spirit of America' というスローガンを掲げるマサチューセッツ州の州都であり、ニューヨーク州の経済・文化の中心でもある。ケンブリッジを含めたボストン周辺には60近くの大学があり、学生が多くボストン市民の平均年齢は20歳代という若さである。この街には、世界四大美術館の1つであるボストン美術館 (Museum of Fine Arts) や20年以上にわたって音楽監督を勤めた小沢征爾氏が率いるボストン交響楽団 (Boston Symphony Orchestra) などがある。またスポーツでは、2001年のシリーズでノーヒットノーランを記録してアメリカンリーグの奪三振王となった野茂英雄投手が所属したBoston RedsoxやNBAのBoston Celtics, アイスホッケーのBoston Bruinsの本拠地がボストンであり、今年のSuper BowlでチャンピオンとなったNew England Patriotsはボストン郊外のフォックスボロを本拠地としている。

BIDMCはBeth Israel HospitalとDeaconess Hospitalが合併してできた病院で、ボストン市のロングウッドメディカルエリアと呼ばれる所にある。すぐ近くにはHarvard Medical School, Brigham & Womens Hospital, Children's Hospital, Dana Farber Cancer Institute, Joslin Diabetic Centerなどがある。そして、それぞれの施設が個々に

セミナーを催しており、さまざまな方の講演が毎週のようにあり聞きに行くことが可能である。さらにBIDMCでは、毎年10月にResearch Dayという招待講演とBIDMCで行われた研究をポスターで発表する日がある。

Izumo labはresearcher (instructorを含めて) が9名, technicianが8名という構成で、アメリカ人以外にオーストラリア人, 中国人, ドイツ人, 日本人, ロシア人と多彩である。現在、日本人はラボの中では少数派となっている。ResearcherはMDだけでなくPhDの人もいて研究のバックグラウンドもさまざまである。

Izumo labでは心臓の発生, 心肥大, 心筋細胞のアポトーシスなどが大きなテーマとしてあり, 生命の誕生から死までを広くカバーする研究が行われている。心臓の発生のプロジェクトではCsx/Nkx2.5を中心とした研究が行われており, 分子生物学的な解析だけでなくembryoの心機能の測定など生理学的な解析も行われている。心肥大の研究では以前より当研究室でなされていた培養心筋細胞を用いた研究に加えてtransgenic miceやknockout miceを用いた研究が行われており, 現在ではPI3 kinaseのsignaling pathwayに関する研究などが行われている。アポトーシスの研究ではadult ratの培養心筋細胞とin vivoを用いた解析が行われている。

このように, いろいろな手法を取り入れ多岐から物事にアプローチできる環境が整えられているが, さらにgene chipを用いた遺伝子発現の解析も大きな

プロジェクトの1つであり, このgene chipを用いた解析の結果はウェブサイト (www.cardiogenomics.org) を通して見ることができる。Technicianの多くはこのgene chipのプロジェクトに従事している。テーマは最初に出雲教授より与えられるが, どのように進めていくかなどは各自に任されており, 自由に研究を進めることができる。これが出雲教授の方針のようである。

Lab meetingは週1回行われており, 1人あたり2, 3カ月に1回ぐらいの間隔となるが, 研究の現状についての報告あるいは抄読会が行われる。研究報告の場合には出雲教授がコメントし, 方針などについて示唆される。さらに, 2週に1回ロングウッドメディカルエリアの中で心臓の発生の研究を行っているlabの研究者によるミーティングがあり, 他のlabの研究者とも活発な交流がある。

ボストンは, 春と秋は短く冬は長く非常に寒くなる。冬になるとケンブリッジとボストンの間を流れ大西洋に注ぐチャールズ川が凍ってしまうこともあり, 日中でも0度を越えない日もあるほどの寒さであるが, 夏は涼しく過ごしやすく, 日本の食料品を扱う店やレストランも多く日本人にとっては住みやすい街だと思われる。さらに, ロングウッドメディカルエリアを中心とし, さまざまな医療施設が集まっている。研究環境はもとより, その他芸術面にも恵まれており, エンターテイメントも多く研究だけでなく留学生活を楽しめる所だと思われる。

学会カレンダー (2002年)

開催日	学会名	会長	所属	会場
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17日, 18日	第23回日本循環制御医学会	外 須美夫	北里大学麻酔科	横浜シンポジア (横浜市)
5月30日~ 6月1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)
7月18日, 19日	第34回日本動脈硬化学会	横山光宏	神戸大学第一内科	神戸国際会議場 (神戸市)
9月9日~11日	第50回日本心臓病学会学術集会	菱田 仁	藤田保健衛生大学 循環器内科	名古屋国際会議場 (名古屋市)
9月9日, 10日	第19回日本心電学会	渡邊佳彦	藤田保健衛生大学 内科	名古屋国際会議場 (名古屋市)
10月10日~12日	第25回日本高血圧学会	藤田敏郎	東京大学内科	日本都市センター会館 (千代田区)
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
12月13日, 14日	第16回日本冠疾患学会	内科系: 石川欽司 外科系: 奥 秀喬	近畿大学第一内科 近畿大学心臓外科	大阪国際会議場 (大阪市)



NewsLetter 編集事務局より  
お知らせ

2001年より、日本心不全学会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」を毎月掲載しており、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。

今後とも、さらに内容の充実をめざしていきたいと考えております。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. 6, No. 1

2002年4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 本郷網ビル2F

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  
財団法人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)	基礎系 臨床系 その他		学歴	大学 19 年卒 大学大学院 19

※複数の入会申し込み者ございましたら、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