

JAPANESE
HEART
FAILURE
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 6, No. 3, 2002

発行：2002年9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 |
| 5 | 〈心不全研究最前線〉 心不全とアルドステロン ● 吉村道博, 小川久雄 (熊本大学医学部循環器内科) |
| 9 | 〈心不全治療のトピックス〉 心不全の不整脈治療 ● 笠貫 宏 (東京女子医科大学循環器内科) |
| 15 | 〈海外研究室紹介〉 New York Medical College HINTZE lab ● 絹川真太郎 |
| 17 | 平成14年度日本心不全学会・総会議案書 |
| 30 | 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 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 伊藤一輔 井上 博 井上通敏 井上通敏 岩坂壽二
岩崎忠昭 上嶋健治 上田清悟 上島 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 奥村 謙 小沢友紀雄 小沢友紀雄 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 川久保清 加藤法喜
金子 昇 加納達二 上松瀬勝男 茅野真男 菊池健次郎 岸田 浩 岸田 浩 川嶋成乃亮
川名正敏 河村慧四郎 神原啓文 木全心一 小岩喜郎 小柳左門 小柳左門 北島 顕
木之下正彦 木原康樹 元田 憲 小岩喜郎 小岩喜郎 小柳左門 小柳左門 倉林正彦
栗田 明 小西 孝 齋藤能彦 澤 芳樹 島田和幸 島田和幸 児玉和久
琴浦 肇 齋藤宗靖 佐藤友英 杉下靖郎 砂川賢二 滝澤明憲 滝澤明憲 斎藤大治
齋藤宗靖 佐藤友英 杉下靖郎 砂川賢二 滝澤明憲 滝澤明憲 篠山重威
杉下靖郎 高橋正明 竹村元三 筒井裕之 中川雅夫 永田正毅 野々木宏 濱田希臣 廣瀬邦彦 細田泰之 松井 忍 松田 暉 三浦哲嗣 湊口信也 本原征一郎 安田慶秀 山科 章 吉田 清

第6回日本心不全学会総会・学術集会のご案内

学術集会概要

謹啓
初秋の候、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)
- 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14年 9月
第6回日本心不全学会総会・学術集会
会長 永井良三

詳細は下記ホームページをご覧ください。
<http://square.umin.ac.jp/JHFS2002>

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: 03-5800-6797 FAX: 03-3815-2087
E-mail: jhfs-office@umin.ac.jp

(敬称略)

賛助会員一覧 (平成14年8月31日現在, 50音順)

- | | | | |
|---|--|--|--|
| <p>あ</p> <p>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</p> <p>さ</p> <p>サントリー株式会社
塩野義製薬株式会社</p> <p>た</p> <p>大鵬薬品株式会社</p> | <p>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
大正製薬株式会社
大日本製薬株式会社</p> <p>な</p> <p>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</p> | <p>日本メジフェイジックス株式会社</p> <p>は</p> <p>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
フクダ電子株式会社</p> | <p>藤沢薬品株式会社</p> <p>ま</p> <p>丸石製薬株式会社
三菱ウェルファーマ株式
会社</p> |
|---|--|--|--|

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			
9:00	開会式 9:30		
10:00	プレナリーセッション 1, 2	プレナリーセッション 3, 4	
11:00			
12:00	総会 11:30	特別講演2	
13:00	ランチョンセミナー 1~3	ランチョンセミナー 4~6	
14:00		特別講演1 13:10	
15:00	理事会 14:30	ポスター討論1 14:10	ポスター討論2 13:15
16:00		YIA講演 15:10	セッション5 15:15
17:00	評議員会 17:00	ミートザ エキスパート 1~5 16:10 16:20	YIA授与式・閉会式 15:15
18:00			
19:00	会長招宴 18:00	サテライト シンポジウム 1, 2 17:50	市民公開講座
20:00			
21:00			

プログラム

10月2日(水)

- 14:30~16:30 理事会
- 16:30~17:30 評議員会
- 18:00~20:00 会長招宴

10月3日(木)

- 9:00~9:10 開会式
- 9:10~9:30 会長講演
- 9:30~11:30 プレナリーセッション1 「Ca²⁺ 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 (横浜市立大学)
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)
- 14:10~16:10 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)
- ミートザエキスパート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)
西村元延 (埼玉医科大学)
- ミートザエキスパート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)
 齊藤能彦 (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1, 2
 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)

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4~6

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

心不全研究最前線

心不全とアルドステロン

吉村道博, 小川久雄

熊本大学医学部循環器内科

I. はじめに

心臓は、血液を全身に循環させるポンプとして必須の臓器である。しかし、心筋は生体内において機械的伸展・神経体液性因子・酸化ストレスなど、常にさまざまなストレスにさらされ、心筋細胞肥大・心筋線維化・心筋細胞アポトーシスなどの障害を生じ、最終的に心不全を引き起こす。最近、神経体液性因子として、交感神経系に加えてアンジオテンシンII (A II), エンドセリン (ET) -1, および各種サイトカインなどが心不全の進行に深く関与していることが明らかになってきた。中でもレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系は、循環動態の維持に極めて重要な働きをしている。この数年は、A IIおよびその受容体の研究に焦点が絞られていたように思えるが、最近になってA IIのみならず、アルドステロンの心血管系への障害機構が注目され、精力的に研究が進められている。まさにアルドステロンは温故知新のホルモンとなっている。

II. これまでのアルドステロンの概念

RAA系は、循環血液量や血圧の調節において重要であることは言うまでもない。RAA系の作用はいわゆるendocrineだけではなく、心臓や血管などの局所でautocrine/paracrineとして作用している。アルドステロンは、A IIにより副腎にて産生促進され、Naの再吸収を促進し、また渴水中枢を刺激して水分摂取の増加による水分貯留を来し、下垂体よりバソプレッシンの遊出を増加させ、水分排泄を低下させる。心不全では、心拍出量減少に対する代償機序として血漿レニン活性やアルドステロン濃度が上昇しており、末梢血管抵抗上昇や体液Na貯留に作用している。アルドステロンは、副腎で産生されること、ステロイド構造をもつことなど、古くから知られている物質である。

副腎からのアルドステロンの分泌は、A II, Kおよび副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の上昇またはNa

欠乏が刺激因子となっている。主として腎遠位尿細管に作用し、Na再吸収、KやH排泄促進に働き、電解質代謝において重要な働きをしている。

アルドステロンの電解質輸送などの作用は鉱質コルチコイド受容体 (MR) を介し作用を発揮するが、その際に核内への移行による、いわゆるgenomic作用により行われるとされてきた。しかしながら、近年の研究によってアルドステロンの腎尿細管作用には比較的早期に出現するコンポーネントが存在することにより、genomic作用の機序を介さないnon-genomic作用による機序が明らかにされている。

以上のように、これまでのアルドステロン研究の進展は目覚ましいが、アルドステロンの概念はあくまで副腎から分泌され、そして尿細管に作用するホルモンとしての位置づけであった。

III. RALESのもたらした概念の変化

心不全治療にACE阻害薬は必須であるが、それだけでは十分であるとは言えない。その原因の1つに、アルドステロンエスケープ現象がある。それは、アルドステロンはACE阻害薬にてA IIとともに抑制されるが、長期投与ではアルドステロンはその阻害から逃れ、アルドステロン濃度が上昇してくる現象である。また、この現象は最近使用開始されたアンジオテンシンII受容体拮抗薬でも認められたという報告が多いが、このエスケープ現象の原因についてはまだ十分には解明されていない。また、長い間の臨床経験からスピロラクトンが心不全の生命予後に効果があると思われているが、確固たるエビデンスはなかった。そこで、慢性重症心不全患者に対する大規模臨床試験RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) が計画された¹⁾。その結果、MRアンタゴニストであるスピロラクトンをACE阻害薬に併用することによって、心事故発生率軽減および総死亡率低下が示された。サブ解析にて心筋線維化の指標である血漿PIIINP濃度が、生命予後と関連している可能性も示された。

このように、RALESはアルドステロンが腎臓のみに作用するのではなく、心血管系へ直接作用し、有害な作用を引き起こす可能性を示唆した。しかしながら、RALESの好成績の理由には不明な点が多く、この試験を契機に多くの研究者の興味がアルドステロンに向けられ始めた。

IV. 心血管系はアルドステロンの標的臓器

Weberらにより、ラットにおける実験で、アルドステロンが心線維化作用を有し、スピロノラクトンはそれを抑制することが報告された^{2,3)}。RALES試験の好成績の理由は、エスケープしてきたアルドステロンによって心筋の繊維化が進み、それをスピロノラクトンが抑制したことが功を奏した可能性が高い。しかし、それだけでRALESの好成績が説明できるであろうか？ 現在、アルドステロンには心筋あるいは血管への未知の障害機構があると考えられるようになってきた。ごく最近、アルドステロンによる酸化ストレス促進作用および血管炎の促進作用が報告された⁴⁾。心筋において同じ効果が存在するか否かはまだ確かめられていないが、十分にその可能性はある。抗アルドステロン薬はこれらの作用を抑制するのかもしれない。心筋の繊維化は、酸化ストレスあるいは炎症の終末像である可能性もある。今後、心血管系におけるアルドステロンの多岐にわたる病態生理作用の解明が待たれるところである。

そのような状況下において、われわれは最近、ラット心筋培養実験系において、アルドステロンがACEの遺伝子発現を亢進させるという新しい事象を見出した⁵⁾。この現象はヒトの心臓ではまだ確かめられていないが、もしヒトでも見られるとすれば、RAA系のpositive feedback systemが存在することになる。そして、抗アルドステロン薬はいわゆるACE遺伝子発現抑制薬となりうる。ACE阻害薬はACEの活性を抑制するが、抗アルドステロン薬はACE遺伝子そのものの発現を抑制するので、ある意味では似通った薬理作用を示す可能性がある。

このようにアルドステロンは、さまざまな作用で心血管系へ悪影響を与えている可能性があり、心不全および動脈硬化の進展に関わっているようである。われわれを含めたいくつかの研究グループの研究結果から、抗アルドステロン薬は腎臓のみでなく、直接心血管系に働いて、アルドステロンの作用を抑制していると結論づけてよさそうである⁶⁾。

V. アルドステロンの心血管局所での発現

従来、アルドステロンは腎尿細管での作用に関する研究が主体であり、MRの存在部位としても尿細管上皮細胞以外は認識されていなかった。しかし、1991年にウサギの心房・心室で、心筋細胞・線維芽細胞・内皮細胞にMRが存在することが示され、これらがアル

ドステロンの標的臓器であることが示された。それに引き続き、ラットの心臓においてCYP11B2の存在が証明され、心臓局所においてアルドステロンが合成されることが証明された^{7,8)}。しかしながら、ヒト心臓におけるアルドステロンの合成の有無に関しては全く調べられておらず、われわれはその可能性を検討した⁹⁾。心臓カテーテル検査において、前室間静脈(AIV)、冠静脈洞(CS)、大動脈基部(Ao)より採血してアルドステロンの心臓からの分泌を検討した。その結果、心不全症例においてはAoに比してAIVでのアルドステロン濃度の有意のステップアップが認められ、不全心(心室)からアルドステロンが分泌されていることが初めて確認された。一方、正常心機能の対照群においては、アルドステロン濃度のステップアップは認められず、心臓からの分泌は起こっていないと結論された。また、不全心でアルドステロン合成酵素CYP11B2の遺伝子発現が亢進していることを剖検心にて確認した¹⁰⁾。さらに、ヒト心臓からのアルドステロンの分泌は、心不全にはまだ至っていない高血圧症例の心臓からもすでに起こっており、この現象が高血圧の病態生理に関わっている可能性が示唆された¹¹⁾。また、アルドステロンは心臓のみならず血管平滑筋での合成も確認されていることから¹²⁾、全身の心血管系における局所のアルドステロン合成系の意義が今後ますます注目される。

次にわれわれは、心不全症例を対象にACE阻害薬の前投与の有無にて同様の検討を行った¹³⁾。その結果、心不全症例においてAoとAIV間のステップアップは消失した。つまり、ACE阻害薬投与により、AIIレベルが低下し、それに伴い心臓組織におけるアルドステロンの合成・分泌が低下したことが示唆された。この現象は、ACE阻害薬の新しい作用機序と思われる。ただし、この現象はいわゆる短期間の作用をみており、長期的にみて心臓内でアルドステロンエスケープ現象が起こるか否かは興味のある問題である。

VI. 新たな抗アルドステロン薬の登場

抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンの歴史は長いですが、最近再び見直されてきた薬剤である。しかし、同薬剤の有名な副作用に、女性化乳房、月経異常、インポテンツといった女性ホルモン様作用を呈することがある。したがって、この副作用を減弱させ、鉱質コルチコイド受容体への作用を一層強くした新しい薬剤が以前から期待されていた。そして、ついにそのような利点を有する薬剤が登場し、臨床応用直前となっている。それは、エプレレノンと称し、分子式C₂₄H₃₀O₆で、ステロイド骨格を有する抗アルドステロン薬である¹⁴⁾。MRへ極めて特異的に作用し、プロゲステロン様作用、抗アンドロゲン作用はかなり弱い。高血圧症、心不全に対して高い期待が寄せられており、Selective Aldosterone Receptor Antagonist

(SARA) という新しい範疇の薬剤になる見通しである。

VII. おわりに

アルドステロン研究の歴史は長い。原発性アルドステロン症の研究には目を見張るものがあるが、一方では、心不全や高血圧症におけるアルドステロンの病態生理学的役割に関してはやや曖昧な点が多かった。しかしながら、今日、アルドステロンの重要性がRALESを皮切りに次々と明らかになってきた。アルドステロンの副腎外合成のみならず、その作用機序(genomic, non-genomic作用など)に関しても次々と解明されている。

従来、心不全研究においてはAIIに興味を集中していた感が否めないが、今後は、アルドステロンを含めたRAA系全体で討論する必要がある。ナトリウム利尿ペプチドファミリー(ANP, BNP)は不全心では大量に合成・分泌される。同ホルモンは副腎にてアルドステロン合成を強力に抑制して¹⁵⁾、RAA系に対抗している。おそらく心臓局所でもアルドステロン合成を抑制すると思われる。現時点で、これらのホルモンの相互作用に関してはほとんど情報がない。さらに、最近のわれわれの検討では、驚くべきことに、アルドステロン以外の他のステロイドホルモン系も心臓局所に存在する可能性が出てきた。今後研究すべき課題は山積している。

この研究は、熊本加齢医学研究所の泰弘弘文先生、水野雄二先生、原田栄作先生、京都大学大学院医学研究科臨床病態医学の中尾一和教授、奈良県立医科大学第一内科斎藤能彦教授のご協力を得ており、ここに深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341: 709-717, 1999.
- 2) Weber KT, Janicki JS, Pick R, Capasso J, Anversa P. Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension. *Am J Cardiol* 65: 1G-7G, 1990.
- 3) Weber KT, Brilla CG: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 83: 1849-1865, 1991.
- 4) Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patel P. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation* 105: 2212-2216, 2002.
- 5) Harada E, Yoshimura M, Yasue H, Nakagawa O,

Nakagawa M, Harada M, Mizuno Y, Nakayama M, Shimasaki Y, Ito T, Nakamura S, Kuwahara K, Saito Y, Nakao K, Ogawa H: Aldosterone Induces Angiotensin-Converting-Enzyme Gene Expression in Cultured Neonatal Rat Cardiocytes. *Circulation* 104: 137-139, 2001.

- 6) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Tsutamoto T, Horie H, Sugimoto Y, Kinoshita M: Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 36: 838-844, 2000.
- 7) Silvestre JS, Robert V, Heymes C, Aupetit-Faisant B, Mouas C, Moalic JM, Swynghedauw B, Delcayre C: Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation. *J Biol Chem* 273: 4883-4891, 1998.
- 8) Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, Robert V, Aupetit-Faisant B, Carayon A, Swynghedauw B, Delcayre C: Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 99: 2694-2701, 1999.
- 9) Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, Sakamoto T, Ogawa H, Kugiyama K, Harada E, Nakayama M, Nakamura S, Ito T, Saito Y, Nakao K: Aldosterone production is activated in the failing ventricles in humans. *Circulation* 103: 72-77, 2001.
- 10) Yoshimura M, Nakamura S, Ito T, Nakayama M, Harada E, Mizuno Y, Sakamoto T, Yamamuro Y, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H: Expression of aldosterone synthase gene in the failing human heart: quantitative analysis using modified real-time PCR. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3936-3940, 2002.
- 11) Yamamoto N, Yasue H, Mizuno Y, Yoshimura M, Fujii H, Nakayama M, Harada E, Nakamura S, Ito T, Ogawa H: Aldosterone is produced from ventricles in patients with essential hypertension. *Hypertension* 39: 958-962, 2000.
- 12) Hatakeyama H, Miyamori I, Fujita T, Takeda Y, Takeda R, Yamamoto H: Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 269: 24316-24320, 1994.
- 13) Mizuno Y, Yasue H, Yoshimura M, Fujii H, Yamamoto N, Nakayama M, Harada E, Sakamoto T, Nakamura S, Ito T, Shimasaki Y, Ogawa H, Saito Y, Nakao K: Effect of perindopril on aldosterone production in the failing heart. *Am J Cardiol* 89: 1197-200, 2002.
- 14) Delyani JA, Rocha R, Cook CS, Tobert DS, Levin S, Roniker B, Workman DL, Sing YL, Whelihan B: Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc Drug Rev* 19: 185-200, 2001.
- 15) Kudo T, Baird A: Inhibition of aldosterone production in the adrenal glomerulosa by atrial natriuretic factor. *Nature* 312: 756-757, 1984.

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

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) 類薬での副作用
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、高齢者に使用する場合は低用量(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ノール(初期投与量25μgを徐々に静注)または硫酸オルシプレナリン(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シートの誤認により、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

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て投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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、症状が悪化させ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させること。

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、プロカイナム、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I, 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)等の循環器系症状、発疹0.7%(9件)等の過敏症状、喘息様症状0.2%(2件)等の呼吸器系症状等であった。

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)等の循環器系症状、悪心0.2%(10件)等の消化器系症状等であった。

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て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、心拍増大、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

【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い、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

心不全治療のトピックス

心不全の不整脈治療

笠貫 宏

東京女子医科大学附属日本心臓血管研究所循環器内科

筆者の1994年の総説「心不全の不整脈治療」¹⁾を読むと、過去5年間の治療の変遷の大きさに驚く。また昨年改訂されたACC/AHAガイドライン²⁾をみても、慢性心不全治療の考え方、診断・治療の進歩は著しい。しかし、その中で不整脈に関する項目は不整脈専門家からみるとconservativeなようにみえる。

本稿では、不整脈を専門とする立場から不整脈治療についてACC/AHAガイドラインを考察してみたい。紙面の制限から心不全での心室性不整脈の治療と突然死予防のみ言及するが、心房細動治療についても異論が多いところであろう。

I. 心不全症例における突然死

心不全症例の死因は基礎心疾患と重症度、とくに心不全重症度によって異なる。NYHA心機能機能分類Ⅱ度、Ⅲ度では64%、59%が突然死、Ⅳ度では33%が突然死である³⁾(図1)。

その突然死の80~90%は心室頻拍(VT) / 心室細動(VF)による。わが国での拡張型心筋症(DCM)10例の突然死時のHolter心電図は全例VFである。

心不全においては心室性不整脈を増悪あるいは誘発させる多くの因子、すなわち、心筋伸展、心筋虚血、心筋障害、カテコールアミン上昇、電解質異常(低K血症、低Mg血症)、薬物(ジギタリス剤、カテコールアミンやPDE阻害薬などの強心薬、抗不整脈薬等)がある。その発生機序としてリエントリーのみならず誘発活動triggered activity(早期後脱分極ないし、後期後脱分極による)や異常自動能が生じる。

心不全症例には心室性不整脈の頻度は高く、心室期外収縮(PVC)は91~100%に認められ、Lown分類gradeⅢ以上のcomplex PVCは71~95%であり、非持続性VTは20~80%に認められる。左室駆出率とともに無症候性心室性不整脈は突然死の独立した危険因子であり、突然死予防の目標になりうる(図2)。したがって、心機能評価とホルター心電図によるPVC、非持続性VTの評価は極めて重要である。さらに、加算平均心電図によるlate potential、ホルター心電図

による自律神経活動度評価、T wave alternance、電気生理検査によるVT/VF誘発性などがある。また、低心機能症例の持続性VTおよびVFはその基礎心疾患の種類にかかわらず、突然死の非常に高い危険因子であり、突然死の発生率は年間20~30%である⁴⁾。

II. 心不全症例におけるVT/VFによる突然死予防

ACC/AHAガイドラインでは心室性不整脈/突然死予防の治療法としてβ遮断薬、アミオダロン、植込み型除細動器(ICD)が挙げられている。

1. β遮断薬

1982年のBHAT(β-blocker HeartA AHack Trial)⁵⁾は心筋梗塞に対するプロプラノールの生命予後の改善をみたメカトリアルであるが、そのサブ解析で心不全症例では突然死の予防効果が認められている。また、最近のUS carvediol Trial⁶⁾、MERIT-HF(Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure)³⁾、CIBIS(Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)⁷⁾の結果でもβ遮断薬が心不全死のみならず、突然死も有意に減少させることが明らかにされている。さらに、ACE阻害剤^{8,9)}と抗アルドステロン薬¹⁰⁾が心不全症例における突然死を予防することも期待される。

2. アミオダロンについて

心不全症例におけるアミオダロンの有効性を検証するためのメカトリアルとしてCHF-STAT(Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy, 1995年)¹¹⁾、GECICA(Grupode Estudio de la Sobrevive en la Insuficiencia Cardiac Argentina, 1994年)^{12,13)}、EMIAT(The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial, 1997年)¹⁴⁾がある。

CHF-STATは心不全(LVEF<40%)症例668例のPVCを対象とし、アミオダロンは心室性不整脈を有意に抑制し、心機能を改善したが、突然死および全

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/

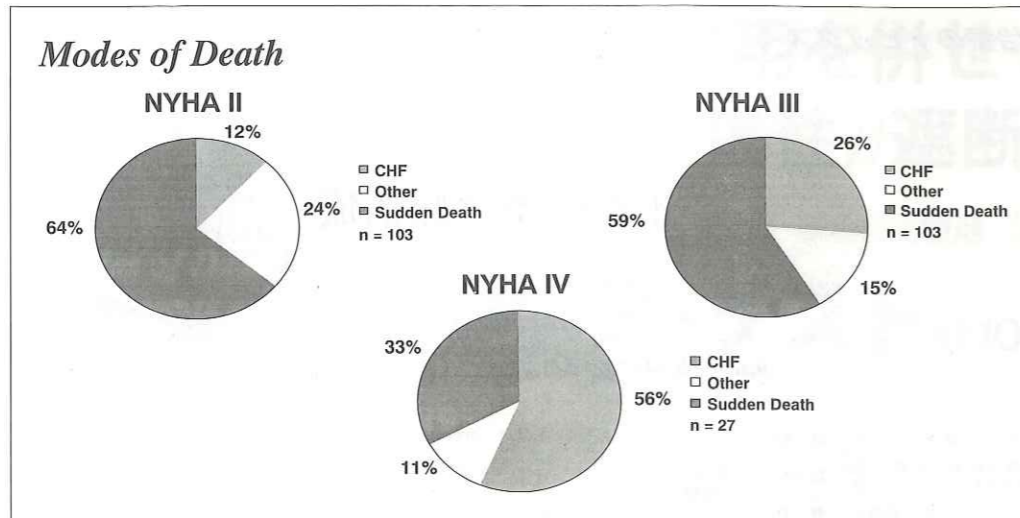


図1 MERIT-HF Studyにおける心不全症例におけるNYHA心機能分類別の死因

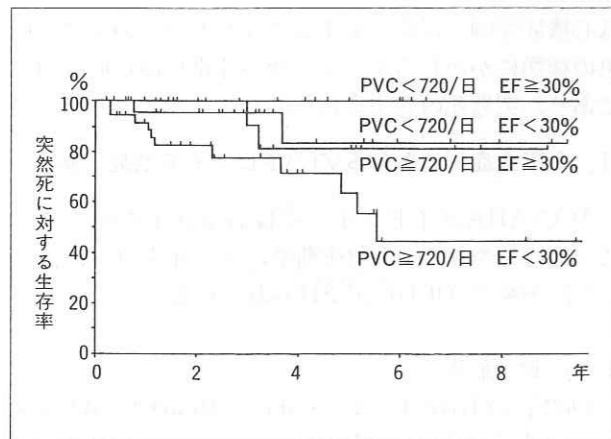


図2 拡張型心筋症における心室期外収縮出現頻度と左室駆出率で区分した4群の突然死に対する生存率

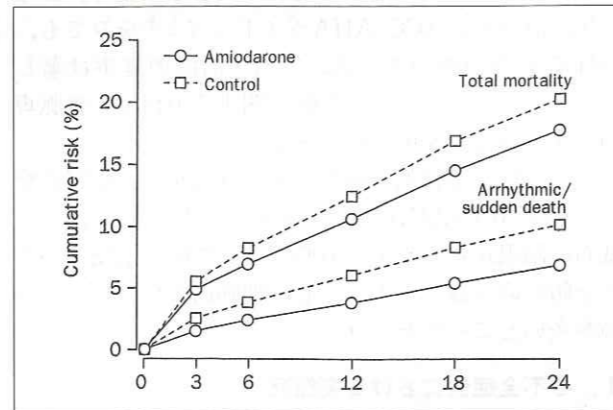


図3 ATMAによるアミオダロン群と対照群における全死亡および不整脈/突然死からの異種生存率

死亡ともに偽薬との有意差はみられなかった。しかし、非虚血性心筋症では全死亡を改善する傾向がみられた。さらに、GESICAは心室性不整脈の有無にかかわらず、重症心不全症例 (LVEF \leq 0.35) 516例の生命予後改善について検証したもので、アミオダロンは全死亡を有意に低下させ、心不全悪化による入院または死亡も有意に低下した。アミオダロンの死亡率減少効果は2年間と長期にわたって認められ、初期は突然死の減少、後期は心不全死の減少によるものであった。VTの有無ではVTを有した例では、アミオダロンは有意に生命予後を改善したが、VTのない症例では有意差が認められていない。また、EMIATはGESICAと同様心室性不整脈の有無にかかわらず、左室駆出率40%以下の心筋梗塞後の1,468症例を対象とし、不整脈死は有意に減少したが、全死亡および心臓死では有意差は認められなかった。EMIATとCAMIATのサブ解析では、 β 遮断薬併用例はアミオダロン、 β 遮断薬および両剤非投与例に比較して不整脈死のみならず、心臓死が少なかった^{15,16)}。

各々の結果は必ずしも一致せず、GESICAではアミ

オダロンは不整脈死、心臓死、全死亡を有意に低下させ、EMIATでは不整脈死を低下させるが、心臓死、全死亡は低下せず、CHF-STATではいずれも有意な改善は認められない。その理由として対象症例に相違 (例えばGESICAでは冠動脈疾患が39%、CHF-STATでは70%)、対照群とアミオダロン群の患者背景の相違、全死亡の減少をみるには症例数が少ないこと、アミオダロンの初期付加量が多すぎたために早期死亡を増加させたことなどが考えられる。

ATMA (Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators, 1997年)¹⁷⁾は心不全症例以外の心筋梗塞後を含めた13件のアミオダロンの無作為割付試験の6,500例 (心筋梗塞後5,101例、心不全症例1,452例)を対象としたメタ解析である (図3)。アミオダロンは不整脈死または心臓突然死を予防し、リスクの減少効果は29%である。全死亡はintention-to-treat解析では13%減少したが、その効果は死因の43%を占める不整脈死または突然死の予防によるもので、他の心臓死や非心臓死には影響しなかった。ATMAでは不整脈死または突然死のリスクが最も高いのは心不全また

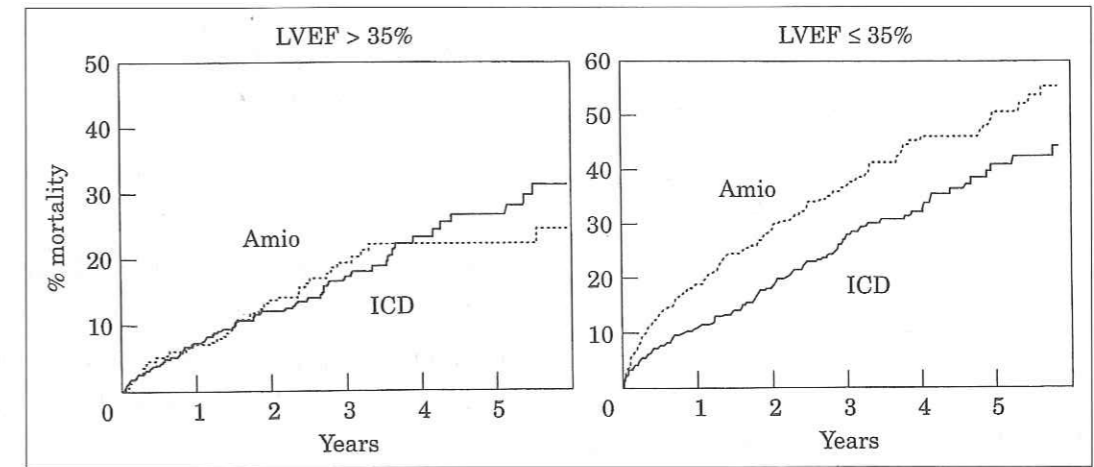


図4 AVID, CIDS, CASH 3つの2次予防試験のメタ解析の結果²⁵⁾

は高度左室機能低下症例であり、これらの症例に対するアミオダロンの予防的投与が有用である。したがって、心不全症例における無症候性心室性不整脈に対するアミオダロンの突然死予防/生命予後改善の効果は実証されたと言えよう。心不全症例の生命予後改善をエンドポイントとしたアミオダロン以外のIII群薬のメタ分析としては、陽性変力作用を有する純粋なKチャンネル遮断薬であるd-ソタロールのSWORD (Survival with Oral d-Sotalol)¹⁸⁾、ドフェチリドのDIAMOND-MI (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide)¹⁹⁾、DIAMOND-CHF²⁰⁾がある。しかし、いずれの試験でも総死亡、突然死への効果は認められず、SWORDでは実薬よりも有意に増悪が認められている。

3. 植込み型除細動器について

VT/VFによる突然死としてICDは1980年の臨床応用に始まり、第一世代から第五世代ICDへと急速に開発が進むとともに強力な突然死予防効果が実証され、現在では年間新規植込み症例数は8万人を越えている。しかし、心機能低下症例ではICDは突然死を予防しても生命予後改善には限界があるため、抗不整脈薬とくにアミオダロンとICDの有効性を比較検証する必要性が生じ、多くのメタ分析がなされている。持続性VT/VFに対する効果としてはAVID (Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators)²¹⁾、CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study)²²⁾、CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg)²³⁾がある。

AVIDはVF蘇生例と持続性VT (LVEF $<$ 0.40で血行動態の破綻を伴う) 1,016例を対象としたICDと抗不整脈薬 (アミオダロン95.8%, ソタロール2.8%)との無作為割付け試験である。ICD群は抗不整脈薬に比べて死亡率を有意に減少させ、その減少率は1年目で38%、2年目で26%、3年目で30%あった。CIDSでもICD群でアミオダロンに比し、不整脈死/全死亡

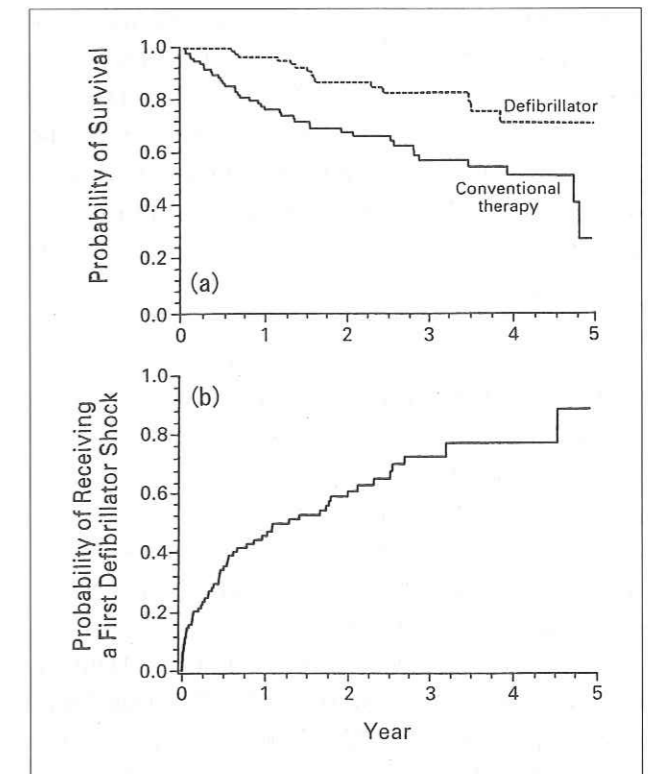


図5 (A)AMADITにおけるICD群と従来治療群における生存率 (p=0.009), (B)ICD群の初回ショック作動率

を低下させる傾向が認められている。AVIDの心機能別のサブ解析ではICDの生命予後改善効果は左室駆出率35%未満の症例で顕著であり、35%以上の症例では抗不整脈薬群との差は認められていない²⁴⁾。AVID²¹⁾、CIDS、CASHのメタ解析でもICDは中等度~高度低心機能症例で有効性が高く、逆に軽度低心機能例ではICDとアミオダロンでは生命予後という観点からは有意差が認められていない (図4)²⁵⁾。

さらに、低心機能 (LVEF $<$ 0.35) の冠動脈疾患で無症候性非持続性VTを有し、かつ電気生理学的検査 (EPS) で持続性VT/VFが誘発される突然死のハイリスク症例を対象として、ICDの予防的植え込みと抗

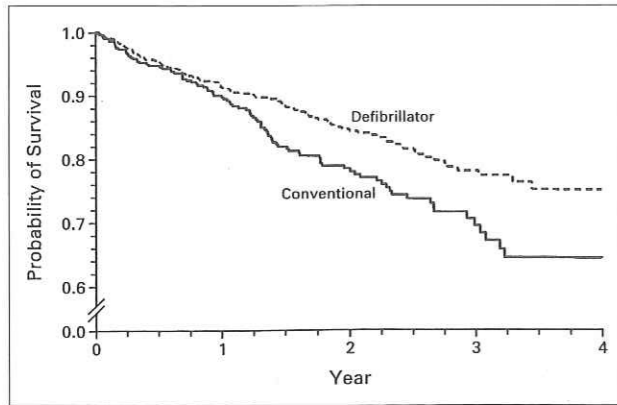


図6 MADIT-IIにおける生存曲線, ICD群は従来治療群に比べて有意に生存率は高い (p=0.007).

不整脈薬との無作為割付試験が行われている。1999年のMADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) ²⁶⁾報告では, ICDはIII群抗不整脈薬よりも有意に全死亡を減少させ, かつICD群では2年間で約60%の症例でICD作動が認められた(図5)。MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) では²⁷⁾, ICD群はEPSに基づく抗不整脈薬群よりも死亡率が有意に低く, 抗不整脈薬群は不整脈に対する治療を行わなかった群に比べて不整脈死および全死亡とも有意差は認められなかった。いずれにしても, 心筋梗塞後とくに心機能低下症例の(とくにLVEF≤35%)非持続性VTに対してはアミオダロンを中心とした抗不整脈薬よりもICDの有効性が高いことが検証されたと言える。

さらに欧米では心室性不整脈の有無にかかわらず, 心筋梗塞ないし心不全症例における突然死予防/生命予後の改善を目的としたICDの有効性を検証するため抗不整脈薬を対照に4つのメカトリアルが行われている。MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II, 2002年)²⁸⁾は心筋梗塞後の低心機能(LVEF≤35%)症例に対する従来治療とICDの無作為割付け試験である。その結果はICDはMADIT-I同様に全死亡を有意に減少させている(図6)。BEST-ICD (BETA-blocker STRategy plus ICD, 1999年)²⁹⁾は心筋梗塞後で低心機能(LVEF<35%)症例でPVCまたはlate potentialを認める症例を対象に従来治療, β遮断薬+ICDおよびβ遮断薬に割付けられている。SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death Heart Failure, 2000年)³⁰⁾は冠動脈疾患または拡張型心筋症で低心機能(LVEF≤30%)の心不全(NYHAII度, III度)症例2,500例を対象として偽薬, アミオダロンおよびICDの3群に割付けられ, 2003年に終了予定である。また, MUSTT-II (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial II)は心筋梗塞後の低心機能(LVEF<40%)を有し, 電気生理学的検査によりVT誘発不能な症例を対象とした薬物治療とICDの無作為割付け試験である。これらの結果によ

り, 心筋梗塞後の心機能低下例および冠動脈疾患や拡張型心筋症の心不全症例におけるPVCやlate potentialを有する場合, EPSによるVT誘発不能な場合および心室性不整脈のない場合などにおける突然死予防/生命予後改善という観点からICDの有効性も明らかにされるであろう。

III. ACC/AHAガイドラインにおける不整脈治療の問題点

I, II項に述べた観点からACC/AHAガイドラインの問題点について私見を述べてみたい。

1. ホルター心電図について

ACC/AHAガイドラインではホルター心電図はクラスIII(有用でない/有効でない/有害である)に分類されているが, 筆者はクラスI(有用である/有効である)に分類されるべきであろうと考えられる。

2. β遮断薬

β遮断薬については「心不全患者で突然死のリスクを低減するために禁忌がなければβ遮断薬を検討する」とクラスIに分類されているのが妥当と考えられる。また, 抗アルドステロン剤もクラスIIaにあげられてもよいと思われる。

3. アミオダロンについて

「心不全と無症候性心室性不整脈のある患者で突然死を予防するためにアミオダロンを投与する」はクラスIIa(有用性は不確実で異論もあるが, 容認される)に分類されている。しかし, これまでのエビデンスからは「心不全とVF/持続性VTの既往を有する患者では突然死を予防するためにアミオダロンを投与する」はクラスIに取り上げられ, さらに「心不全と無症候性心室性不整脈のある患者で禁忌がなければアミオダロンを投与する」もクラスIに分類されてよいと思われる。

4. ICDについて

「突然死, VFまたは血行動態を不安定にするVTの既往のある心不全患者でICDを単独またはアミオダロンと併用で使用する」とクラスIに分類されているのも妥当であり, とくにLVEF<30%の低心機能例にはICDは有効である。「心不全患者でICDをルーリンに使用する」のはクラスIIIとされている。MADITやMUSTTで検証された「心筋梗塞後の低心機能症例での非持続性VTで電気生理検査でのVT/VFが誘発された場合」のICDの適応は全く触れられていないが, クラスIIaに取り上げられてよいと考えられる。さらに, われわれは拡張型心筋症において同様の条件を満たした場合もクラスIIbとして考慮してよいと考えている。今後, MADIT-IIに続いてBEST, SCD

Heft, MUSTT-IIの結果次第ではICDの適応はさらに拡大されるであろう。

IV. おわりに

本稿では欧米でのエビデンスに基づきACC/AHAガイドラインの心不全の心室性不整脈治療について考察を試みた。しかし, わが国のガイドラインとして不整脈治療について考えるにはわが国のエビデンスは余りにも少ないことが今後の大きな課題であろう。

文 献

- 1) 笠貫 宏: 心不全に伴う心室性不整脈の治療. 日内会誌 83: 80-87, 1994.
- 2) Hunt HA, Baker DW, Chin MH, et al.: ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 104: 2996-3007, 2001.
- 3) MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure; metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001-2007, 1999.
- 4) 村山正博, 笠貫 宏編: 心臓突然死. 医学書院, 東京, 1997
- 5) β-blocker heart attack trial research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction; I. mortality results. *JAMA* 247: 1707-1714, 1982.
- 6) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334: 1349-55, 1996.
- 7) CIBIS investigators and committees: A randomized trial of β-blockade in heart failure; the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 90: 1765-1773, 1994.
- 8) Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, et al.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 303-310, 1991.
- 9) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al.: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327: 669-677, 1992.
- 10) Pitt B, F Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341: 709-717, 1999.
- 11) Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzari D, et al.:

- Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 333: 77-82, 1995.
- 12) Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R: Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 344: 493-498, 1994.
- 13) Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, Dubner S, Scapin O, Perrone SV: Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 94: 3198-3203, 1996.
- 14) Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 349: 667-674, 1997.
- 15) Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M: Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 349: 675-682, 1997.
- 16) Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG, Gent M, Janse MJ, Dorian P, Frangin G.: Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT(European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation* 99: 2268-2275, 1999.
- 17) Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 350: 1417-1424, 1997.
- 18) Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP: Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 348: 7-12, 1996.
- 19) Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, Torp-Pedersen C, Carlsen J, Sandoe E, Egstrup K, Agner E, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ; Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group: Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 356: 2052-2058, 2000.
- 20) Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ: Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 341: 857-865, 1999.
- 21) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 337: 1576-1583, 1997.
- 22) Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M,

Gardner M: Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* **101**: 1660-1664, 2000.

23) Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* **102**: 748-754, 2000.

24) Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, Hallstrom AP, Brodsky MA, Kim S, Lancaster S, Schron E: Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*. *J Am Coll Cardiol* **34**: 1090-1095, 1999.

25) Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al.: Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study*. *Cardiac Arrest Study Hamburg*. *Canadian Implantable Defibrillator Study*. *Eur Heart J* **21**: 2071-2078, 2000.

26) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D,

Brown MW, Heo M.: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* **335**: 1933-1940, 1996.

27) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* **341**: 1882-1890, 1999.

28) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* **346**: 877-883, 2002.

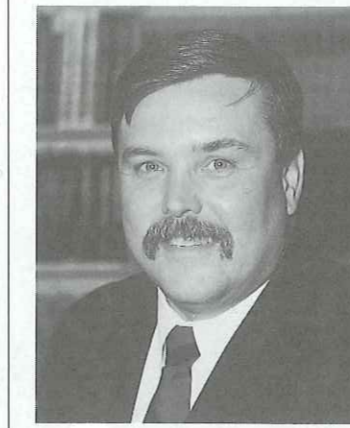
29) Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, Cappato R, Capucci A, Gaita F, Mangiameli S, Montenero A, Pedretti R, Salerno J, Sermasi S: Which strategy is "best" after myocardial infarction? The Beta-blocker Strategy plus Implantable Cardioverter Defibrillator Trial: rationale and study design. *Am J Cardiol* **83**: 104D-111D, 1999.

30) Cannom DS: Other primary prevention trials-what is clinically and economically necessary? *J Interventional Cardiac Electrophysiol Suppl* **1**: 109-115, 2000.

学会カレンダー (2002年)

開催日	学会名	会長	所属	会場
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 (東京都千代田区)
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 (仙台市)
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)

海外研究室紹介



New York Medical College HINTZE lab

絹川 真太郎 Shintaro KINUGAWA

Thomas H. Hintze先生が主宰されているラボはNew York Medical CollegeのDepartment of Physiology (Chairman; Gabor Kaley先生)に属している。New York Medical Collegeはニューヨーク市から約20マイル北方に離れたハドソン川沿いのヴァルハラ市にある。元来、このヴァルハラ市は北ヨーロッパ(主として、スカンジナビア地方)からの移民が定住した地域である。したがって、「the home of the Norse Gods」を意味するValhallaと名づけられた。さらに、ニューヨーク市(元はNew Amsterdamと呼ばれていた)と同様、この地域にもオランダからの移民が定住し、彼らは「the Legend of Sleepy Hollow」や「Rip Van Winkle」などの多くの有名な神話を残している。ハドソン川は世界的にも美しい川で、かつては「the Grand Tour」としてライン川に次ぐ川であった。ヴァルハラ市はニューヨーク市まで車や電車で30分の場所に位置しており、美術館、レストランやスポーツ施設を利用するにも便利である。例を挙げればきりが無いが、仕事が終わってニューヨーク・ヤンキースのヤンキーススタジアムへ寄ることも可能である。Hintze家は1800年代にドイツからNew York Areaへ移ってきた。したがって、Hintze先生がハーバード大学(当時)のStephen Vatner先生の下でトレーニングを受けた後、New Yorkへ戻ってきたことは全く自然なことであった。Hintze先生は、Kaley先生とVatner先生によって彼の身に泌み込まされた「心機能および冠循環の生理学的制御機構」を研究する伝統を現在に至るまで守り続けている。過去10年にわたり、Hintze先生のラボは心臓におけるNOの役割にフォーカスを当てた研究を行っている。まず、ペ

ーシングによる心不全の進展時や運動時におけるNOによる冠動脈血脈の制御に関する研究から始まった。これらの2つの領域は、NOの産生という点からみれば対極にある。つまり、心不全はeNOSのdown regulationと、運動はそのup regulationと関連し、さらにNOの産生と機能はこのeNOSの発現と並行している。次に、冠動脈における血管拡張は心筋のmetabolic demandと強く関わっているため、NOの機能をよりよく理解するために、in vivoにおいて冠動脈の拡張における心筋の代謝とNOの関係を研究した。これらの一連の研究によって、NOは冠動脈を制御するだけでなく、心筋の酸素消費量や心筋の代謝基質を制御することを解明した。これらの研究は骨格筋や腎循環においても確認され、器官や組織での酸素消費によってなされた外的仕事にNOがかかっているという概念へと導くことになるのである。後に、in vivoでの一連の研究によって、NOがcapillaryから隣接する細胞へ拡散し、そのミトコンドリアの機能を制御するというを示唆するこの仮説を確認し、進めていった。さらに、eNOSノックアウトマウスを使った実験において、このシナリオにeNOSが重要な役割を果たしていることを示した。最近ではこの過程におけるNOのスカベンジャーとしてのスーパーオキシドアニオンの役割に注目した研究を行っている。最後に、心筋酸素消費におけるNOの役割を理解するために、心臓において代謝されるべき基質について知る必要がある。このテーマを解明すべく一連の研究において、NOが存在する時代には心臓は脂肪酸を第一に取り込み、NOが存在しない時にはグルコースを取り込み、この過程はcGMPに依存していることを発見した。現在は

心筋の酸素消費が著明にそして持続的に増加し、少ない割合で心不全が発症する妊娠中の心筋の代謝制御におけるNOの役割も研究中であるHintze先生のlabにおける研究について概略を説明したが、詳しくはその論文を参照されたい。

現在のラボの構成員はresearcher (instructorを含めて)が8人、technicianが2人で、イタリア人、ドイツ人、中国人、そして日本人と国籍も様々である。ラボが発展し、成功するのに重要な要素は世界中からのfellowをトレーニングすることであると、Hintze先生は考えておられることの現れでもある。Physiologyのラボでありながら心臓におけるNOの役割についての研究が行われていることもあり、ph.D.だけでなく、循環器系(循環器内科、心臓外科、麻酔科)出身のM.D.が多いことも特徴である。さらに、過去数年にわたって、Hintze先生のlabは先にも紹介したKaley, Vatner両先生の他、William Sessa先生、Michael Wollin先生、Edward Shesely先生、Piero Anversa先生などの国際的にも認められた研究者のグループと共同実験をする機会に恵まれている。

ラボは週1回の割合でミーティングがある。その際に、個々人の週間の予定、データの検討が行われる。それとは別に、実験が終了するとすぐに得られたばかりのデータを見ながら、今後の方針を検討する機会も多い。また、physiology全体として週1回抄読会が開かれる他、fellowによる研究の発表が行われるセミナーも開かれる。さらには、他施設からの研究者の招待講演も頻回に行われており、さまざまな研究分野に触れる機会に恵まれている。

最後に筆者がこの地に来たのはあの9月11日のテロ事件が起こって1カ月ほど経った2001年10月のことである。少なからず不安をもっていたが、生活、研究をしていく上でほとんど目に見える影響はなかった(この国が本当に今まさに戦争をしているのだろうかと思うほどであった)。ニューヨーク市のベットタウンであるウエストチェスター郡南部(ヴァルハラ市もここに含まれる)にはスカーロデル市、ハーツデル市、タカホ市、ハリソン市といった日本人が多く住む地域がある。さらに、日本食レストラン、日本食材・日本製品を扱った店、そして日本人学校(小学校、幼稚園)もある。留学生活を送ろうと考えている研究者の家族、とくに小さな子供を持つ家族にとってはこの上ない環境だろう。



選ばれしもの。

選択的AT₁受容体ブロッカー

DIOVAN

【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。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。
【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. 重要な基本的注意」(1)の項参照)
 (2) 高カリウム血症の患者(「2. 重要な基本的注意」(2)の項参照)
 (3) 重篤な腎機能障害のある患者(腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の場合には、投与量を減らすなど慎重に投与すること。)
 (4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者(本剤は主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがあるため、用量を減らすなど慎重に投与すること。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約2倍に上昇することが報告されている。)
 (5) 脳血管障害のある患者(過度の降圧が脳血流不全を引き

起こし、病態を悪化させるおそれがある。)
 (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濾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ため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
 (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ため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。
 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ため、血清カリウム値に注意すること。
 (3) 本剤の投与によって、初回投与後、一過性の急激な血圧低下(失神及び意識喪失等を伴う)を起こすおそれがあるため、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次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行うこと。
 1) 血液透析中の患者
 2) 利尿降圧剤投与中の患者(特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者(まれに症候性の低血圧が生じることがある))
 3) 厳重な減塩療法中の患者
 (4) 本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗薬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。
 (5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
 (6) 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。
 3. 相互作用
 併用注意(併用に注意すること)
 薬剤名等
 カリウム保持性利尿剤:スピロノラクトン、トリアムテレン等
 カリウム補給製剤:塩化カリウム(血清カリウム値が上昇することがあるので血清カリウム濃度に注意すること。)
 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。
 主な自覚症状はめまい14件(2.5%)、腹痛9件(1.6%)、咳嗽7件(1.3%)等であった。また、主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇18件(3.2%)、CK(CPK)上昇17件(3.1%)、AST(GOT)上昇14件(2.5%)等であった。(承認時までの調査)
 (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(頻度不明):顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
 2) 肝炎(頻度不明)
 3) 腎不全(頻度不明)
 4) 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。
 5) 過度の血圧低下に伴う失神・意識喪失(頻度不明)
 6) 血小板減少(1%未満)

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。

薬価基準収載

ディオバン錠 80mg / 40mg

指定医薬品 要指示医薬品 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

DIOVAN® バルサルタン錠



販売 (資料請求先)
ノバルティス ファーマ株式会社
 東京都港区西麻布4-17-30 〒106-8618

NOVARTIS DIRECT 製造:日本チバガイギー株式会社
 ☎0120-003-293
 受付時間:月～金 9:00～18:00
 www.diovan.jp

平成 14 年度日本心不全学会・総会

議案書

日時:平成14年10月3日(木) 午前11時30分～12時

会場:京王プラザホテル エミネンス

議長:永井良三 会長

次第:

報告事項

- 1. 各委員会報告
- 2. 第6回学術集会
- 3. 第7回学術集会
- 4. その他

審議事項

- 1. 平成13年度決算書並びに監査報告について
- 2. 平成15年度予算書案について
- 3. 第8回会長の選出
- 4. その他

報告事項1. 会員数の推移について

年月	正会員入会	正会員退会	賛助会員入退会	合計
96.12	241			241
97.1	262			503
97.2	43		4	550
97.3	18	1	2	569
97.4	72	1	6	646
97.5	17		2	665
97.6	11		2	678
97.7	9		2	689
97.8	4		7	700
97.9	32		4	736
97.10	99		2	837
97.11	1			838
97.12	3		-1	840
98.1	2			842
98.2	0			842
98.3	1	8		835
98.4	1	1		835
98.5	9	5		839
98.6	4	2		841
98.7	1	1		841
98.8	1	1		841
98.9	38			879
98.10	78			957
98.11	1	2		956
98.12	1	1		956
99.1	1	1		956
99.2	4	1		959
99.3	1	7		953
99.4	9	6	-1	955
99.5	3	1		957
99.6	2	3	-1	955
99.7	1	6		950
99.8	1	3		948
99.9	4	5		947
99.10	20	1		966
99.11	1	5		962
99.12	1	4		959
00.1	0	2		957
00.2	0	0		957
00.3	1	15	-1	942
00.4	5	4	-1	942
00.5	2	1		943
00.6	1	4		940
00.7	3	1		942
00.8	1	0		943
00.9	0	0		943
00.10	10	1		952
00.11	15	4		963
00.12	2	2		963
01.1	1	2		962
01.2	4	2		964
01.3	5	24		945
01.4	4	3		946
01.5	11	1		956
01.6	6	2		960
01.7	6	2	-2	962
01.8	2	0		964
01.9	2	0		966
01.10	11	4		973
01.11	0	1		972
01.12	0	0		972
02.1	1	0		973

年月	正会員入会	正会員退会	賛助会員入退会	合計
02.2	1	3		971
02.3	3	20	-1	953
02.4	3	6		950
02.5	3	1		952
02.6	1	7		946
02.7	0	2		944
合計	997	155	28	1832

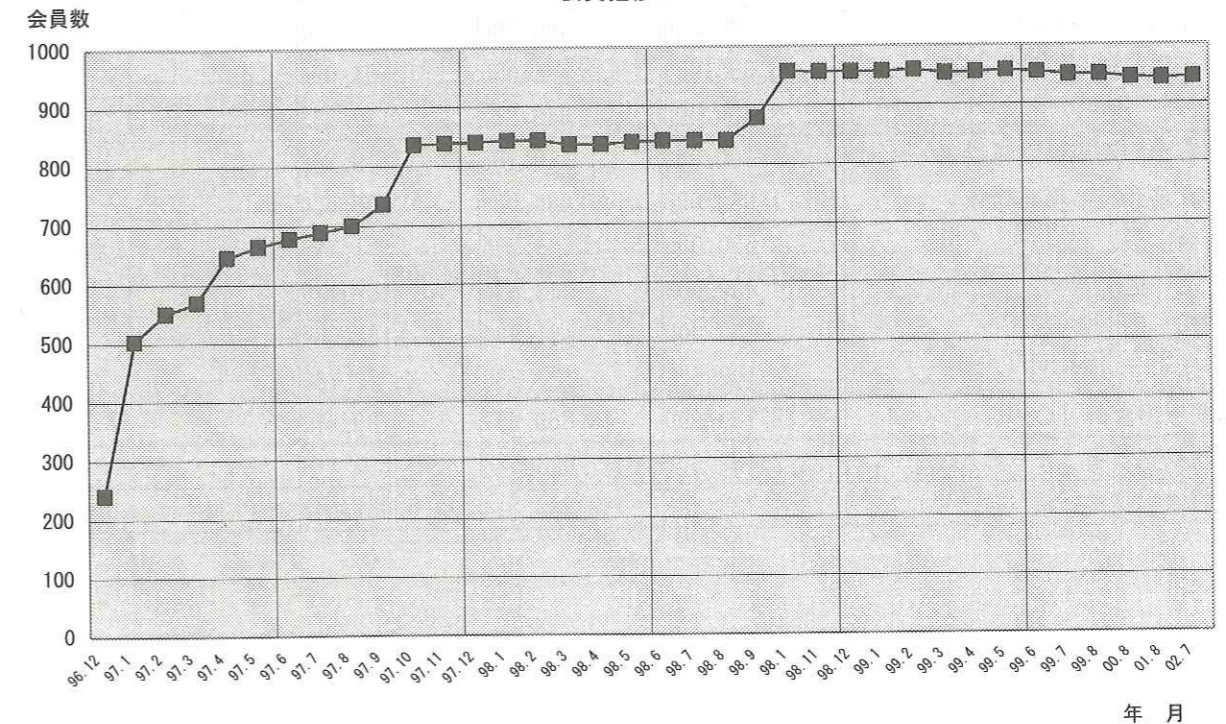
逝去者

増山善明
藤本亮

地域別会員数(2002年7月末)

	北海道	東北	関東	中部	甲信越	関西	中国	四国	九州	合計
正会員	71	49	243	83	71	246	53	29	76	921
賛助会員			15			8				23

会員推移



年月

審議事項 1.

日本心不全学会平成13年度決算書

(2001年4月1日～2002年3月31日)

<収入の部>

科目	平成13年度 予算書	平成13年度 決算額	差異 (△超過)	備考
会費収入	10,600,000	10,170,000	430,000	
正会員会費	8,000,000	7,770,000	230,000	会費納入率 83.6%
賛助会員会費	2,600,000	2,400,000	200,000	23社24口
広告掲載料収入	0	2,600,000	△ 2,600,000	
雑収入	0	2,063,000	△ 2,063,000	
寄付金	0	2,000,000	△ 2,000,000	第5回学術集会からの寄付
受取利息他	0	63,000	△ 63,000	
当期収入合計 (A)	10,600,000	14,833,000	△ 4,233,000	
前期繰越収支差額	401,672	2,965,791		
収入合計 (B)	11,001,672	17,798,791	△ 6,797,119	

<支出の部>

科目	平成13年度 予算書	平成13年度 決算額	差異 (△超過)	備考
刊行事業費	8,450,000	9,820,830	△ 1,370,830	
JCF購読料(vol.7No.1-4)	6,750,000	6,315,212	434,788	
JCF送料	1,000,000	969,740	30,260	
会報編集制作費	500,000	1,959,418	△ 1,459,418	年4回発行
会報送料	200,000	576,460	△ 376,460	
学術集会費	800,000	705,030	94,970	
予稿集発行負担金	500,000	500,000	0	
予稿集送料	300,000	205,030	94,970	
管理費	3,480,000	3,343,617	136,383	
会員管理事務委託費	1,300,000	1,419,768	△ 119,768	
庶務会計事務委託費	1,080,000	1,260,000	△ 180,000	
会議費	500,000	128,205	371,795	臨時理事会(広島)
通信費	400,000	242,880	157,120	
印刷費	100,000	161,984	△ 61,984	
雑費	100,000	130,780	△ 30,780	
当期支出合計 (C)	12,730,000	13,869,477	△ 1,139,477	
当期収支差額 (A-C)	△ 2,130,000	963,523		
次期繰越収支差額 (B-C)	△ 1,728,328	3,929,314	△ 5,657,642	

貸借対照表

日本心不全学会

2002年3月31日現在
(単位:円)

借方		貸方	
勘定科目	金額	勘定科目	金額
流動資産		流動負債	
預け金	646,468	前受会費	6,160,000
普通預金	370		
前払費用	7,342,476		
未収入金	2,100,000	次年度繰越金	3,929,314
		前年度繰越金	2,965,791
		当年度繰越金	963,523
合計	10,089,314	合計	10,089,314

財産目録

2002年3月31日現在

(単位:円)

資産の部

科目	摘要	金額
預け金	(財)日本学会事務センター	646,468
普通預金	第一勧業銀行/本郷支店	370
前払費用	JCFvol.8制作費・ニュース印刷費他	7,342,476
未収入金	第5回学術集会からの寄付金他	2,100,000
資産合計		10,089,314

負債の部

科目	摘要	金額
前受会費	2002年度分会費	6,160,000
次年度繰越金		3,929,314
負債合計		10,089,314

収支決算書および財産目録に記載された内容及び金額は上記の通り相違ありません。

2002年 月 日

監事 大江 透 印
監事 友池 仁 暢 印

審議事項 2.

日本心不全学会平成15年度予算書(案)

(2003年4月1日～2004年3月31日)

<収入の部>

科 目	平成14年度 予 算 書	平成15年度 予 算 書	備 考
会 費 収 入	12,800,000	12,507,000	
正会員会費	8,000,000	7,707,000	会費納入率 83.6%
賛助会員会費	4,800,000	4,800,000	200,000円×24口
広告掲載料収入	2,400,000	2,400,000	ニュースレター
雑 収 入	0	0	
寄 付 金	0	0	
受取利息他	0	0	
当期収入合計 (A)	15,200,000	14,907,000	
前期繰越収支差額	2,965,791	3,929,314	平成13年度繰越金とした
収 入 合 計 (B)	18,165,791	18,836,314	

<支出の部>

科 目	平成14年度 予 算 書	平成15年度 予 算 書	備 考
刊行事業費	10,600,000	12,300,000	
J C F 購読料 (vol19No.1- 6)	7,000,000	8,000,000	年6冊 (\$58,248)
J C F 送 料	1,000,000	1,500,000	1回平均25万円として
会報編集制作費 (4回)	2,200,000	2,200,000	
会 報 送 料	400,000	600,000	年4冊 (平成13年度実績)
学術集会費	800,000	800,000	
予稿集発行負担金	500,000	500,000	
予稿集送料	300,000	300,000	
管 理 費	3,500,000	3,710,000	
会員管理事務委託費	1,300,000	1,500,000	
庶務会計事務委託費	1,080,000	1,080,000	
会 議 費	500,000	500,000	
通 信 費	400,000	300,000	
印 刷 費	100,000	200,000	平成13年度実績
雑 費	120,000	130,000	平成13年度実績
当期支出合計 (C)	14,900,000	16,810,000	
当期収支差額 (A - C)	300,000	△ 1,903,000	
次期繰越収支差額 (B - C)	3,265,791	2,026,314	

審議事項 3.

平成16年度 (2004年) 会長選出について
第8回会長候補者

次回/歴代会長

平成15年度 (2003年) 第7回会長	堀 正二	大阪大学大学院医学系研究科病態 情報内科学
平成14年度 (2002年) 第6回会長	永井 良三	東京大学医学部循環器内科
平成13年度 (2001年) 第5回会長	白土 邦男	東北大学医学部第一内科
平成12年度 (2000年) 第4回会長	横山 光宏	神戸大学医学部内科学第一講座
平成11年度 (1999年) 第3回会長	竹下 彰	九州大学医学部循環器内科
平成10年度 (1998年) 第2回会長	北島 顕	北海道大学医学部循環器内科
平成9年度 (1997年) 第1回会長	篠山 重威	京都大学医学研究科循環病態学 (所属在任時)

日本心不全学会会則

第1章 総則

第1条 本会は、日本心不全学会 (Japanese Heart Failure Society) と称する。

第2条 本会の運営のため別に定めるところに事務所をおく。

第2章 目的および事業

第3条 本会は、心不全ならびにこれ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り心不全に関する研究を推進し、もってわが国における医学の発展に寄与することを目的とする。

第4条 本会は、第3条の目的を達成するため、次の事業を行う。

- 1) 学術集会の開催
- 2) 学術刊行物の発行
- 3) 内外の関連学術団体との連絡および協力
- 4) その他本学会の目的達成に必要な事業

第3章 会員

第5条 本会の会員は正会員、名誉会員、特別会員および賛助会員とし、本会の目的達成に協力するものとする。

- 1) 正会員 本会の目的に賛同して入会した個人
- 2) 名誉会員 本会の発展に多年功労のあった正会員とし、理事会および評議員会の議を経て総会で推挙する
- 3) 特別会員 心不全学の領域に特に功績のあった正会員とし、理事会および評議員会の議を経て総会で推挙する
- 4) 賛助会員 本会の目的に賛同し本会の維持発展に協力を希望する法人、団体または個人

第6条 会員のその他の資格、権利、義務、入退会などは別に定める細則による。

第4章 役員

第7条 本会に次の役員をおく。

- 1) 理事長 1名
- 2) 理事 若干名
- 3) 評議員
- 4) 学術集会会長(以下会長と称する) 1名
- 5) 監事 2名
- 6) 幹事 若干名

第8条 役員を選出

- 1) 理事、評議員および監事は別に定める規定にしたがって選出される。監事は理事、会長、幹事などを兼ねることはできない。
- 2) 理事長は理事の中より理事会にて選出される。
- 3) 会長は理事会の推薦により評議員会の議をへて総会において選出される。
- 4) 幹事は理事会の議を経て、理事長が正会員の中から委嘱する。

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轄にあたる。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。
- 4) 会長は学術集会を主宰する。任期は選任された日に始まり主宰する学術集会の終了した日に終わる。会長および次期会長はその任期中、理事会に出席する。
- 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。
- 6) 幹事は理事会の命を受けて本会の会務を分掌する。任期は1年とし再選を妨げない。
- 7) 役員に、役員としてふさわしくない行為があったときは、その任期中であっても、理事会および評議員会の議決によって、これを解任することができる。

- 8) 任期中の理事長、会長、監事などの役員に欠あるときは理事会は速やかに後任役員を選出し、評議員会の承認を受けるものとする。その際の後任役員の任期は前任役員の残任期間とする。
- 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10条 本会の会議はつぎの3種とする。

- 1) 総会
- 2) 評議員会
- 3) 理事会

第11条 総会

- 1) 総会は正会員、名誉会員、特別会員をもって構成する。総会は年1回の定期総会および臨時総会とする。
- 2) 理事長は、年次学術集会の期間中にその開催地において定期総会を召集し、理事会ならびに評議員会の決定事項を報告する。
- 3) 理事長は、理事会または評議員会が必要と認めるとき、および総会構成員の5分の1以上から会議の目的を示して請求のあったときは、60日以内に臨時総会を召集しなければならない。
- 4) 定期総会の議長は会長とし、臨時総会の議長は出席者の中から互選によって選任する。
- 5) つぎの事項は総会の承認を要する。
 - (1) 事業計画および収支予算
 - (2) 事業報告および収支決算
 - (3) 会則の変更ならびに本会の解散
 - (4) その他、理事会において必要と認められた事項
- 6) 総会において議決した事項は会員に通告しなければならない。
- 7) 総会の成立には、委任状を含めて代議員の2分の1以上の出席を要とする。代議員については細則に定める。

第12条 評議員会

- 1) 評議員会は評議員をもって構成する。評議員会は年1回の定期評議員会および臨時評議員会とする。
- 2) 理事長は、定期総会の会期の前に定期評議員会を召集する。
- 3) 理事長は、理事会が必要と認めるとき、および評議員の2分の1以上または監事の請求のあったときは、40日以内に臨時評議員会を召集しなければならない。
- 4) 評議員会の議長は原則として会長とする。ただし会長が認めるときは理事長もしくは会長が指名した者が議長を務めることができる。
- 5) 評議員会の成立には委任状を含めて評議員の2分の1以上の出席を要する。
- 6) 評議員会は次の事項を審議し、総会に報告して承認をもとめる。
 - (1) 理事、会長、監事の選出および推薦
 - (2) 事業および収支報告
 - (3) その他、評議員会において必要と認められた事項

第13条 理事会

- 1) 理事会は理事および会長をもって構成する。
- 2) 理事長は必要に応じて理事会を召集する。
- 3) 理事長は、理事の2分の1以上または監事の請求のあったときは、すみやかに理事会を召集しなければならない。
- 4) 理事会の議長は理事長とする。
- 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。

第14条 議決および議事録

- 1) すべての会議の議事は特に定められた場合のほかは、出席者の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決するところによる。
- 2) すべての会議の議事録は議長の責任において作成し、議長および出席代表者2名が署名して、これを保存する。

第6章 委員会

第15条 本会はその業務を行うため必要とする委員会を理事会の議を経て、おくことができる。

第16条 委員会の委員および委員長は理事会の議を経て、理事長が正会員の中から委嘱する。

第7章 会計

- 第17条 本会の経費は会費、寄付金、各種補助金、その他をもってこれにあてる。会費は評議員会でこれを定め、総会の承認を得るものとする。
- 第18条 本会の収支予算は会計年度開始前に理事長が編成し、理事会および評議員会の議決を経て、総会の承認を受けなければならない。
- 第19条 本会の収支決算は会計年度終了後に理事長が作成し、監事の監査を経て、評議員会および総会の承認を受けなければならない。
- 第20条 本会の会計年度は毎年4月1日より始まり、翌年3月31日に終わる。

第8章 会則の変更および解散

- 第21条 本会の会則は理事会および評議員会の議決を経たうえ、総会の承認を受けなければ変更することはできない。
- 第22条 本会は、理事会および評議員会において、それぞれ4分の3以上の同意を得て、かつ総会の承認を受けなければ解散できない。
- 第23条 本会の解散後の残余財産は、理事会および評議員会の議決と総会の承認を受けて、本会の目的と類似の目的を有する公益事業団体に寄付する。

第9章 補則

- 第24条 本会則の施行についての細則は理事会および評議員会の議決を経て、別に定める。
- 第25条 本会則の解釈について疑義が生じた場合には理事会の判断による。

付 則

1. 本会則は平成8年9月27日から施行する。
2. 本会発足にあたる初年度の会計年度は本会則 20 条の条項にもかかわらず例外として会の発足の日より平成10年3月31日までとする。
3. 本会則は平成13年10月25日から改正する。但し、役員任期については、現在の任期終了後より施行する。

日本心不全学会会則施行細則

第1章 事務局

- 第1条 本会の事務局は財団法人日本学会事務センター（東京都文京区本駒込5-16-9）におく。

第2章 会 員

- 第2条 本会に入会を希望するものは、所定の入会申込書を本会事務局に提出する。
- 第3条 会員は別に定める年会費を前納しなければならない。既納の会費はいかなる理由があってもこれを返納しない。正当な理由なく会費を2年以上滞納したものは退会したものと認める。名誉会員および特別会員は会費の納入を要しない。
- 第4条 本会は、会員に本会の機関誌を配布する。
- 第5条 会員は、本会が催す各種の事業に優先的に参加することができる。ただし賛助会員はこれらの事業を傍聴できるものとする。
- 第6条 正会員のうち評議員をもって代議員とする。
- 第7条 名誉会員および特別会員は、評議員会に出席し発言できる。
- 第8条 本会の名誉を傷つけ、または本会の目的に反する行為のあった会員は、理事会および評議員会の議を経て、除名することができる。
- 第9条 会員は、つぎの事由によりその資格を喪失する。
- 1) 退会の届出をしたとき
 - 2) 死亡
 - 3) 除名
 - 4) 2年を越えて会費を滞納し、かつ勧告に応じないとき

第3章 評議員の選出

- 第10条 評議員の選出は、正会員の申請に基づき理事会の推薦を経て、評議員会において選出し、総会で承認を得て決定する。
- 第11条 正会員が、評議員に申請するにあたっては、下記の書類を理事長（事務局気付）に提出する。
- 1) 評議員申請書
所定の申請書に評議員2名の推薦者を必要とする
 - 2) 履歴書（書式自由）
 - 3) 業績目録（書式自由）
- 第12条 再選の場合も、1) 項および2) 項にしたがって選出する。ただし、再選の場合は、評議員2名の推薦者は必要としない。

第4章 理事および監事の選出

第13条 理事の選出は、理事会が評議員のなかから理事候補者を推薦し、評議員会において選出し、総会で承認を得て決定する。

第14条 監事の選出は、理事会が評議員のなかから監事候補者を推薦し、評議員会において選出し、総会で承認を得て決定する。

第5章 会費

第15条 本会の会費は次の通りとする。

- | | | |
|---------|----|-------------|
| 1) 正会員 | 年額 | 10,000円 |
| 2) 賛助会員 | 年額 | 1口 200,000円 |

第6章 補則

第16条 本細則は理事会および評議員会の議決を経て変更することができる。

第17条 本細則の解釈について疑義が生じた場合には、理事会の判断による。ただし、疑義が生じた項目の改正を速やかに行わなければならない。

第18条 付則

本細則は平成13年10月25日より施行する。

但し「賛助会員の会費改定については平成14年度会費からとし、役員任期については、現在の任期終了後より施行することとした」。

理事役割分担

(2001年4月1日～2004年3月31日)

総務委員会	* 篠山重威, 今泉 勉, 白土邦男, 藤原久義, 矢崎義雄
財務委員会	* 藤原久義, 竹越 襄, 外山淳治, 堀 正二, 山口 巖
学術委員会	* 松崎益徳, 磯部光章, 今泉 勉, 小川 聡, 永井良三
教育研修委員会 (ホームページ・広報委員会兼任)	* 横山光宏, 土居義典, 松田 暉, 吉川純一
出版・編集委員会	* 竹下 彰, 磯部光章, 笠貫 宏, 北島 颯
規約委員会	* 竹下 彰, 北島 颯, 永井良三, 堀 正二, 横山光宏
国際交流委員会	* 篠山重威, 北島 颯, 竹下 彰, 永井良三, 堀 正二

(*は委員長, 五十音順, 敬称略)

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。
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. 3

2002年9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り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。

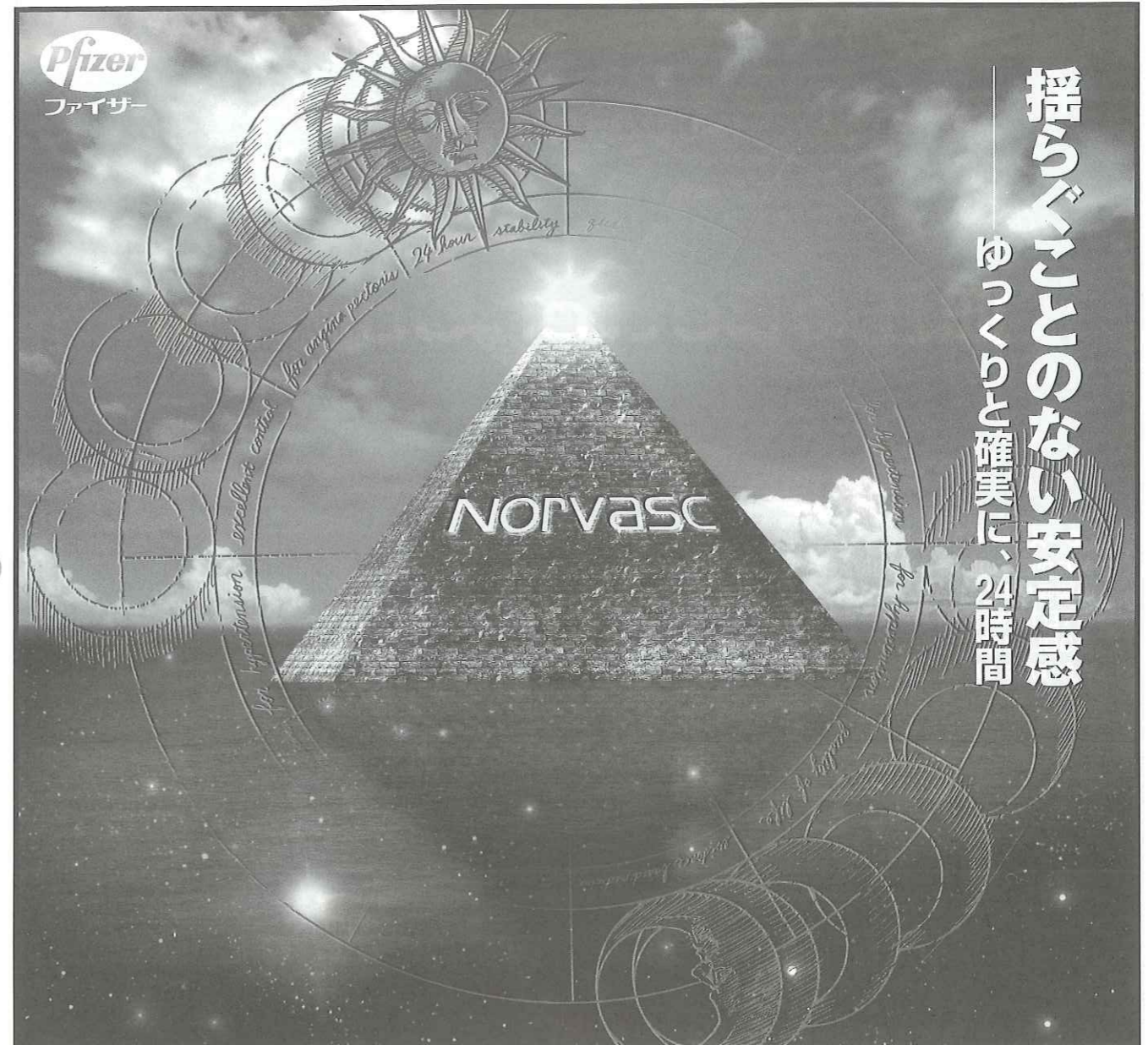
〒113-8622 東京都文京区本駒込 5-16-9
（財）日本学会事務センター内 日本心不全学会事務局
TEL: 03-5814-5810 FAX: 03-5814-5825

▶ 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。



【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)



ルバスク錠
(ベシジ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) 注冊-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

生命を守るの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