

JAPANESE
HEART
FAILURE
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 6, No. 4, 2002

発行：2002年12月1日
日本心不全学会
Japanese Heart Failure Society

CONTENTS

- | | |
|----|--|
| 1 | 第7回日本心不全学会総会・学術集会のお知らせ |
| 2 | 〈学会報告〉第6回日本心不全学会を終えて●永井良三, 高橋利之(東京大学大学院循環器内科学) |
| 4 | 〈心不全治療のトピックス〉慢性心不全に対する β 遮断薬療法とわが国における臨床試験の必要性
●岡本 洋, 北島 顕(北海道大学医学研究科循環病態内科学) |
| 8 | Journal of Cardiac Failure へのご投稿のお願い |
| 11 | 学会カレンダー(2002~2003年) |
| 12 | 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7回日本心不全学会学術集会のご案内

このたび第7回日本心不全学会学術集会を主宰させていただくことになり、有意義な学術集会とするべく、現在準備を進めているところでございます。下記のとおりご案内申し上げますので、多数の演題ご応募、ご参加をお願いいたします。

第7回日本心不全学会学術集会
会長 堀 正二

会期 2003年10月23日(木)～25日(土)
会場 グランキューブ大阪[大阪国際会議場]10F
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)
事務局 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学内(担当: 大津 欣也)
〒565-0871 吹田市山田丘2-2 TEL 06-6879-3640 / FAX 06-6879-3479
URL <http://square.umin.ac.jp/JHFS2003/>

日本心不全学会組織

- 理事長 北島 頭
- 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 伊藤隆之 井上 博 井上通敏 今泉 勉 岩坂壽二
岩崎忠昭 上嶋健治 上田清悟 上 晶 上床博久 遠藤政夫 大内尉義
大江 透 大川真一郎 大木 崇 大草拓子 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 落合久夫 小野幸彦
尾内善四郎 加賀谷豊 垣花昌明 笠貫 宏 梶谷定志 片桐 敬 加藤法喜
金子 昇 河村慧二郎 神原啓文 茅野真男 川久保清 川口秀明 川嶋成乃亮
川名正敏 木之下正彦 木原康樹 元田 憲 小岩喜郎 小林洋一 篠山重威
栗田 明 小西 孝 齋藤能彦 澤 芳樹 島田和幸 菅原基晃
琴浦 肇 齋藤宗靖 佐藤友英 杉下靖郎 砂川賢二 滝澤明憲 武田信彬
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

●特別プログラム(口演/英語)(予定)

	10月24日(金)	10月25日(土)
特別講演2 プレナリーセッション3 ディベートセッション3 YIA審査講演 モーニングレクチャー4 ランチョンセミナー6 サテライトシンポジウム3	モーニングレクチャー1 ... 8:15-8:45 プレナリーセッション1 ... 9:00-11:00 特別講演1 ... 11:00-12:00 ランチョンセミナー1 ... 12:00-13:00 ポスターセッション ... 13:00-15:30 ディベートセッション1-3 ... 15:30-17:00 YIA審査講演 ... 17:00-18:00 サテライトセミナー1 ... 18:00-20:00	モーニングレクチャー2 ... 8:15-8:45 プレナリーセッション2 ... 9:00-11:00 特別講演2 ... 11:00-12:00 ランチョンセミナー2 ... 12:00-13:00 ポスターセッション ... 13:00-15:30 プレナリーセッション3 ... 15:30-17:30 YIA授与式・閉会式 ... 17:30-18:00 サテライトセミナー2 ... 18:00-20:00 サテライトセミナー3 ... 18:00-20:00

●外国人講演者(予定)

Chien, KR USA/Konstan, MA USA/Mann, DL USA/Menasche, P France/Sabbah, HK USA/その他

●一般演題(座長制ポスター発表)

募集期間: 2003年5月末日締切の予定(詳細はホームページ上にて案内)

賛助会員一覧(平成14年10月31日現在, 50音順)

- あ** アストラセネガ株式会社 田辺製薬株式会社 日本メジフェイジックス 藤沢薬品株式会社
- エーザイ株式会社 第一製薬株式会社 株式会社
- 大塚製薬株式会社 財団法人 体質研究会
- さ** サントリー株式会社 大正製薬株式会社
- 塩野義製薬株式会社 大日本製薬株式会社
- な** 日本化薬株式会社
- 日本ペーリンガーインゲル ン株式会社
- 大鵬薬品株式会社 ハイム株式会社 フクダ電子株式会社
- 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

学会報告

第6回日本心不全学会を終えて

第6回日本心不全学会総会・学術集会
会長 永井良三
事務局長 高橋利之
(東京大学大学院循環器内科学)

第6回日本心不全学会総会・学術集会は、2002年10月2～4日の3日間、新宿の京王プラザホテルにおいて開催された。今回の学術集会は、特別講演2、プレナリーセッション5、ミートザエキスパートセッション5、YIA審査講演、一般演題（ポスターセッション）、スポンサーセッション（サテライトシンポジウム2、ランチョンセミナー7、市民公開講座1）、および会長講演によって構成されていた。首都圏を襲った戦後最大級といわれた台風21号一過の好天のもと、10名の海外招聘者（当初は12名の予定、2名はキャンセル）を含む500名余りの参加者に恵まれ、盛会の内に会期を終了することができた。

まず特別講演としては、Willem J. Remme教授（オランダ）による臨床的内容の特別講演IとEric Olson教授（米国）による基礎的内容の特別講演IIの2つが企画されていた。しかし、Remme教授が知人の御不幸のため急遽来日することができなくなり、特別講演Iは中止を余儀なくされた。Remme教授の講演テーマは、ホットな話題の1つである心不全治療における抗アルドステロン薬の役割に関するものであったため、キャンセルを残念に思った参加者が多かった

ようである。

他方、Olson教授の特別講演IIは“Understanding hypertrophy and heart failure: from molecules to mechanisms”と題して行われた。心臓の発生に関する世界的権威であるOlson教授は、新しい心筋特異的分子であるmyocardinや転写関連分子であるHDACについての新しい知見を、多くの美しいスライドを用いて提示された。Olson教授の講演は、いつもながら非常に明快であり、かつ感銘深い内容であった。

プレナリーセッションとしては、“Ca²⁺ Kinetics in the Failing Heart-From Bench to Bedside”, “Roles of Nitric Oxide in the Failing Heart”, “Immunologic Disorders in Heart Failure”, “Calcineurin in the failing heart”, “New Drugs for Heart Failure” という5つのテーマのもと、Dr. Roger J. Hajjar, Dr. Muthu Periasamy (セッションI), Dr. Thomas H. Hintze, Dr. Walter J. Paulus (セッションII), Dr. Peter Liu (セッションIII, V), Dr. Mark A. Sussman (セッションIV), Dr. Michael Fowler, Dr. John J. V. McMurray (セッションV) の8名の海外招聘者による講演を含む17題の講演が行

向かって左から、Dr. Periasamy, 永井会長, Dr. Olson, Dr. Sussman



市民公開講座の様子

われた。いずれのセッションにおいても最先端のデータを含む興味深い知見が紹介され、活発な質疑応答がなされていた。

ところで、今回は「ミートザエキスパートセッション」と題して、5つのテーマについて第一人者の方々とくにご自身の話を聞く機会を設けた。テーマは臨床的な“Practices in the Introduction of Beta-Blockers for Heart Failure”, “Surgical Treatments for Severe Heart Failure” や “Noninvasive Diagnostic Methods for Heart Failure” から、基礎的な“Myocardial Regeneration”, “Transcriptional Control of Myocardial Genes” まで、幅広い領域をカバーしており、各セッションにおいてはかなり突っ込んだ講演および討議がなされていた。

YIA審査講演は、YIAに応募された29名から選ばれた3名のファイナリストによって行われ、厳正な審査の末、京都大学の平井先生が“Acetylation of GATA-4 by p300 promotes differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes” という演題で最優秀賞を獲得した。他2名のファイナリストは、群馬大学の小板橋先生と神戸大学の河合先生であり、ともに優秀賞が贈られた。いずれの研究も最先端の分子・細胞生物学的手法を駆使した力の入ったものであった。

一般演題はポスター形式で発表が行われた。演題は20のセッションに分けられ、1日10セッションずつ、各セッション1名の座長のもと発表・討論がなされた。今回の一般演題数は98題とやや少なめではあったが、10分間という比較的長い発表・討論時間も足りない程活発な討論が行われ、ポスター会場は2日とも熱気に包まれていた。

スポンサーセッションとしては、サテライトシンポジウム、ランチョンセミナー、市民公開講座の3種類、計10セッションが設定された。サテライトシンポジウムは「慢性心不全診療におけるβ遮断薬の展望」と「N末端pro BNP：心不全診断・治療の新しいマーカー」の2つであり、いずれにおいても日常診療上有用な情報が提供されていた。また、ランチョンセミナーは全部で7つ行われ、海外からの講演者であるDr. McMurray, Dr. Piotr Ponikowskiを始めとする

8名により講演がなされた。テーマとしてはレニン-アンジオテンシン系に関するものが3題、β遮断薬に関するものが2題と目立ち、これらのテーマに対する関心の高さが窺われた。

市民公開講座は、「市民に開かれた学会」という近年重要性を増しつつあるコンセプトを実践する場として、今回とくに力を入れた企画の1つであった。幸いなことに著明な芸能リポーターである梨本 勝氏を講演者と迎えることができ、300名を超える市民の方々に御参集いただいた。講座は、細田璣一先生の「心臓をいたわって生きる」と題された基調講演より始まり、梨本氏が自らの心不全体験を語られたが、起座呼吸等の心不全症状をビビッドに伝える話術はさすがであった。聴衆の方々には、これらの講演とその後の座談会、クイズを通して、心不全という病態に対する理解を深めていただけたと考える。

最後に、会長の永井により“KLF5/BTEB2, a Krüppel-like zinc-finger type transcription factor, mediates both smooth muscle activation and cardiac hypertrophy” という題の講演がなされたことを付記しておく。

以上述べてきたように、本学術集会の内容は多彩であり、これは心不全という病態の複雑さとそれに対するアプローチの多様性を反映するものである。また、本学術集会でみられた活発な討論は、わが国における心不全研究に対する関心の高まりを反映するものと思われる。しかし、欧米に比べるとわが国における心不全についての関心度はまだまだ低いのが現状であり、参加者は海外からの招聘者の講演によりその差を感じたものと思われる。心不全の罹病率や死亡率の内外差がこのような関心度の相違の一因であると考えられるが、実際には心不全が過少診断されている可能性も指摘されている。このような点に鑑み、一般市民や開業医の方々に心不全に関する最新情報を提供しつづけることや、今回の総会で紹介されたような心不全の疫学調査を行うことは非常に重要である。このような状況下、日本心不全学会の責務は加速度的に大きくなりつつあるが、今回の学術集会が多くの本学会員の御支援・御協力のもと、一定の役割を果たすことができたことを信じて筆を置きたいと思う。

心不全治療のトピックス

慢性心不全に対するβ遮断薬療法とわが国における臨床試験の必要性

岡本 洋, 北島 顕

北海道大学医学研究科循環病態内科学

I. はじめに

心不全領域において、欧米では数多くの大規模臨床試験が行われ、その結果に基づく治療戦略の確立、いわゆるEBMの展開が計られた。慢性心不全におけるβ遮断薬についても、1975年スウェーデンのWaagsteinらが拡張型心筋症患者治療に有効であることを最初に報告¹⁾して以来多くの検討がなされ、最近のMERIT-HF²⁾、CIBIS-II³⁾、COPERNICUS⁴⁾という一連の大規模臨床試験の結果、生命予後改善効果が確認されたことは記憶に新しい。ACC/AHAガイドライン⁵⁾でも、器質的心疾患を伴うが心不全症状のない患者、NYHA I度に相当するStage BでクラスIの適用、すなわち、駆出率低下の有無に関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)、あるいは心筋梗塞既往の有無に関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)ことが推奨されている(図1)。にもかかわらず、一般医家において心不全に対するβ遮断薬の処方率は低く、本治療が普及しているとは言い難い。従来β遮断薬投与は心不全での使用は禁忌とされ、また、投与方法も入院が原則とされ、極少量からの漸増療法が一般的であったことにもよる。用法用量は施設毎、症例毎に異なり、定まった投与方法は確立していない。さらに、β遮断薬に対してnon-responderとresponderが存在し、個々人により反応性が異なる。こうした背景が今後のβ遮断薬の治療展開を困難なものにする可能性があると考えられる。

II. β遮断薬の生命予後改善効果

β遮断薬治療のEBMは欧米で行われた臨床試験の結果に基づく。しかし、心不全の疾患背景、重症度、薬物に対する反応性や生命予後に人種差が存在することが指摘され(表1)、欧米でのEBMが必ずしもわが国に適用できるとは限らない。わが国では、小・中規模の臨床試験が施行されているに過ぎないために生命予後改善効果は明らかではない。参考までに、当科で

1991年から2000年まで登録された拡張型心筋症100例で検討を試みた。平均84カ月の観察期間に21例が死亡した。そこで、ACE阻害薬、β遮断薬のいずれも使用されている患者群、いずれか一方が使用されている患者群、双方とも使用されていない患者群の3群に分けて Kaplan-Meier 解析を行った。その結果を図2に示すが、3群間に有意な差が認められ、薬剤の使用と生命予後の関連が示された。2000年当時β遮断薬の服用率は36%と少数で解析困難であったが、2002年には62%と増加した。そこで、β遮断薬服用の予後に及ぼす効果を多変量解析した結果、β遮断薬単独でも予後改善効果が認められた。拡張型心筋症例に限った解析ではあるが、β遮断薬が生命予後を改善することは確からしい。一方、わが国において、心不全の大規模臨床試験は皆無で、II/III度の慢性心不全患者を対象としたEPOCH⁶⁾/MUCHA⁷⁾/ARCH⁸⁾3試験の総計727例の登録者のうち、死亡は11例で年間死亡率は約1.4%と極めて低い(表1)。したがって、登録症例数や倫理的な問題もあり、今後わが国でβ遮断薬の生命予後改善効果を大規模臨床試験により証明することは困難な状況にある。

III. β遮断薬の用量：認容性と改善効果

どのβ遮断薬が良いか、どの用量が至適かについても必ずしも解明されていない。米国のMOCHA試験⁹⁾では、軽～中等症の慢性心不全患者345例にカルベジロール12.5mg/日、25mg/日、50mg/日またはプラセボ群に無作為に割り付けて6カ月間観察された。その結果、左室駆出率と生存率は用量依存性に有用性が認められた。これに対し、わが国ではMUCHA⁷⁾試験の結果、拡張型心筋症または虚血性心筋症による軽症から中等症の慢性心不全において、β遮断薬カルベジロールの用量依存的に心血管系の原因による入院率を減少させ、左室駆出率、NYHA心機能分類の改善が認められた。また、徐々に増量することによって高い認容性が得られ、1回2.5mg～10mg 1日2回が至適な維持用量と考えられた。MOCHAとMUCHAいずれの試

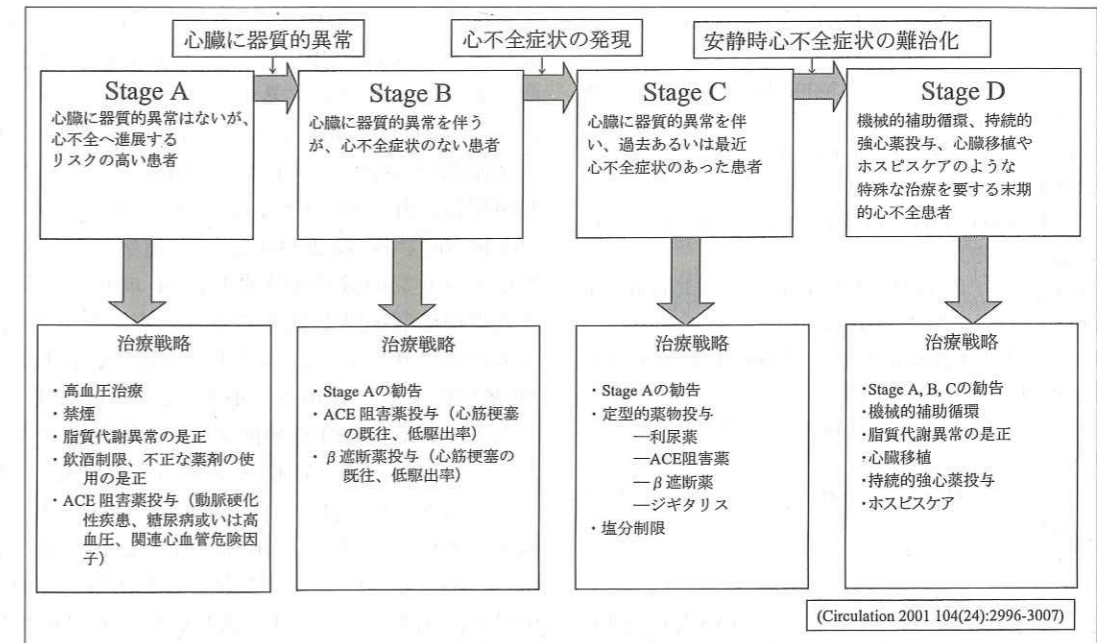


図1 心不全のステージ別治療戦略 (ACC/AHA Guideline 2001)

表1 欧米のRCTsとの比較

試験名(日本)	EPOCH	MUCHA	ARCH
虚血性疾患の頻度	33%	25%	26%
死亡率	(総計: 11/747例: 1.4%)		
試験名(欧米)	MERIT-HF	CIBIS-II	COPERNICUS
虚血性疾患の頻度	66%	50%	67%
死亡率(年間)	11.2%	13.2%	13.5%

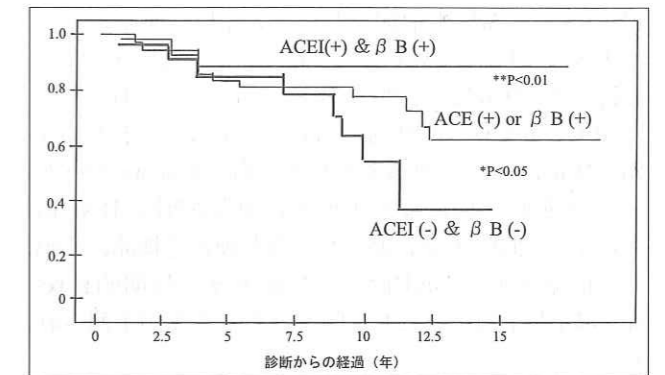


図2 薬物治療の生存率へ与える影響

験も試用期間を設け、認容性のある患者が登録され、脱落率はそれぞれ8.2%と9.8%と少数であった。MUCHA試験では、生命予後の改善効果が明らかにされることはなく、また、5mg/日投与群で21%、20mg/日投与群では33%が認容性なく脱落し、高用量での脱落が多いため、低用量で十分か高用量の投与が必要かについての検討は不十分であった。COPERNICUS⁴⁾では、認容性があればカルベジロール50mg/日まで増量することが勧められているが、認容性は心不全の重症度が増すにつれ低下することも指摘され、わが国では推奨用量を投与するには問題点も指摘されている。高血圧や狭心症の場合と同様に、欧米の1/3～1/2量が適当との意見もあり、認容性と改善効果を勘案し、どの程度の低用量から効果が得られるのか検討の余地があるものと考えられる。

IV. β遮断薬のresponder

突然死や心不全への移行が少なく、生命予後が改善されるかどうかは別にして、β遮断薬投与により左室

駆出率あるいは臨床症状が改善するgood responderと、改善が認められないpoor responder、あるいは悪化するbad responderが存在する。概ね左室駆出率の改善は臨床症状の改善とも対応する。COPERNICUS試験で全般改善度が中等度以上に改善した割合は49.6% (プラセボ群40.0%)と有意に高いことが報告されている¹⁰⁾。β遮断薬治療反応群と不応群の予測は可能であろうか。従来の報告結果を表2にまとめたが、心筋がviableで、交感神経活性が亢進している症例でβ遮断薬の効果が期待しやすいことを示唆する。Bristowらは、53例の拡張型心筋症患者をβ遮断薬治療またはプラセボ群に割り付けて心筋生検を行い投与前、6カ月後で検討したところ、32例中26例でEFが5%以上改善し、改善群ではβ受容体には変化はないが、CaATPase、α-myosin遺伝子が増加、β-myosin重鎖遺伝子発現が減少することを報告し、β遮断薬によりカルシウム・ハンドリングを是正し、直接エネルギー効率の良い心筋のアイソフォームへ転換することが、心筋収縮に好影響をもたらしているのではないかと指

表2 β遮断薬治療反応群と不応群の予測は可能か？

- ① 虚血性心疾患による心不全はPoor Respond-(Bristow *et al.*: *Circulation*, 1994)
- ② 頻脈傾向の方がGood Respond-(Benett *et al.*: *Circulation*, 1993)
- ③ 心筋線維化が軽度の方がGood-(Yamada *et al.*: *Am Coll Cardiol*, 1993)
- ④ 投与前の心機能で収縮期圧, LVEDが高い方がGood-(Eichhorn *et al.*: *Am Coll Cardiol*, 1995)
- ⑤ MIBGの心筋集積良好な症例の方がGood-(Suwa *et al.*: *Am Heart J*, 1997)
- ⑥ 強心薬に反応(ドプタミン負荷エコーなど)する方がGood
- ⑦ エネルギー効率が良い方がGood-(Bristow: *N Engl J Med*, 2002)

摘した¹¹⁾。当科で登録した拡張型心筋症患者136例でβ遮断薬投与群84例(導入率62%)とβ遮断薬非投与群52例について平均2461日観察し、心エコー上、%FSの改善3%以上増加を改善、3%以内を不変、マイナス3%以上減少を悪化とした場合、β遮断薬非投与群で改善9.6%、不変86.5%、悪化3.8%であったのに対し、β遮断薬投与群では改善36.3%、不変55.8%、悪化7.8%とβ遮断薬投与群で有意にresponderが多く(図3)、臨床症状の改善、血漿ANP、BNP値の低下と相関したが、必ずしも投与前の心機能、心拍数、血漿ANP、BNP値とは相関せず、長期的にresponderを予測することは困難であることが予測された。

V. 個別的医療への展開

個人の特異性は遺伝子多型性によっても規定されている。心不全発症の危険性に多型性が関与する。βア

ドレナリン受容体の中で、β1受容体では145番目の塩基置換(Ser49Gly)において塩基置換のない心不全患者で予後が短縮することが報告されている¹²⁾。β2受容体では、Thr164Ile, Arg16Gly, Glu27Glnなどが運動耐容能改善や心不全の経過に影響を及ぼすことが報告されている¹³⁾。α2受容体の4つのアミノ酸のdeletionであるα2cDel322-325遺伝子多型は、ノルエピネフリンの分泌が亢進し、*in vitro*の変異遺伝子導入実験で収縮性が低下する。一方、β1受容体はノルエピネフリンをアゴニストとするが、β1受容体の389番目のグリシンからアルギニンへの変異は*in vitro*の導入実験で強心性を発揮するが、単独では黒人、白人とも心不全の発症リスクにならない。しかし、α2cDel322-325とβ1Arg389遺伝子多型とはsynergisticに作動し、黒人では10.1、白人でも2.14のオッズ比で心不全発症のリスクとなることが報告された¹⁴⁾。β遮断薬の投与量における著しい個体差は原疾患の病態や重症度だけでなく、遺伝的素因に基づく薬物動態的あるいは薬力学的な個体差の関与することが想定される。薬剤に対する反応に個体差がある原因の1つは薬物動態的な理由による。β遮断薬の多くはチトクロームP450の分子種CYP2D6で代謝を受け、不活性化代謝物に変換される。CYP2D6遺伝子は50以上の遺伝子多型が存在する。CYP2D6多型では、代謝活性が個人間で大きく異なり、基質となる薬物の血漿中濃度を左右する¹⁵⁾(図4)。すでに、日本人で活性低下を認める集団が約30%存在し、その原因がCYP2D6*10遺伝子にあること、欧米白人では数パーセントしか存在せず人種差が確認されている¹⁶⁾(図5)。また、日本人において、まったく活性を示さない遺伝子(CYP2D6*5)のみならず、高度に活性が低下する多型(CYP2D6*36)の存在も確認されている。これら遺伝子を有するヒトでは常用量のβ遮断薬でも血漿中

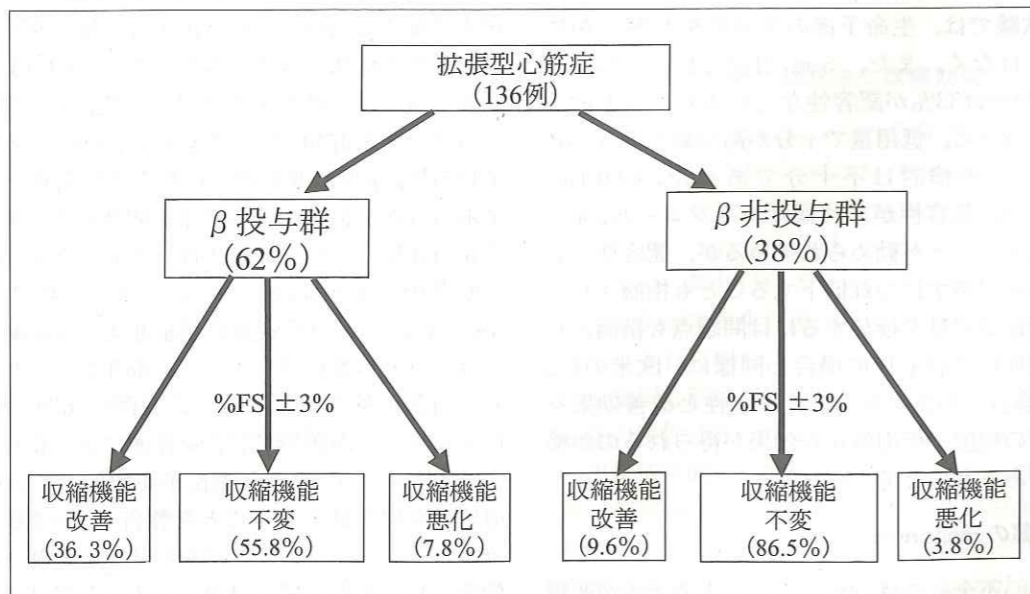


図3 β遮断薬による収縮機能の改善

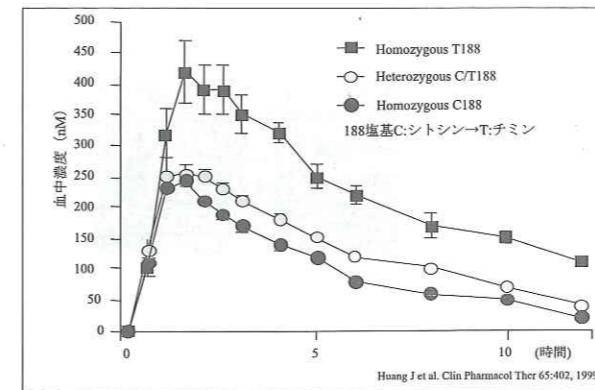


図4 Cytochrome P450のCYP2D6遺伝子多型性に基づくメトプロロール血中濃度の変化。(中国人におけるメトプロロール100mg一回経口投与後の血中濃度)

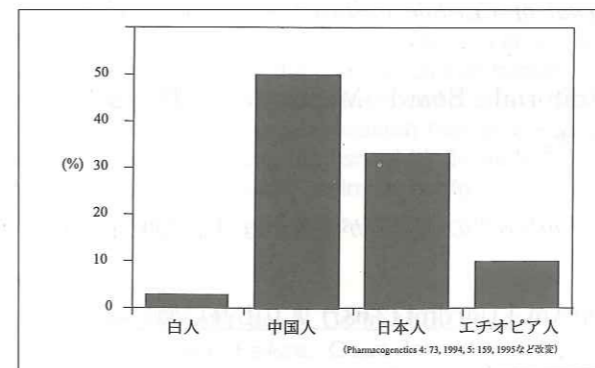


図5 Cytochrome P450のCYP2D6*10 alleleの人種別頻度

濃度が有意に高値となる。また、薬剤に対する反応に個体差を生ずるもう1つの原因は薬力学的理由によるものが予測される。レスポナーを知り、薬剤を効率的に、しかも個別的「テーラー・メイド」の治療展開を可能にするためには、心電図、加算心電図等による不整脈解析、断層エコー図法による壁運動解析、ドプラー法による拡張機能解析、核医学的検査による交感神経活性解析、液生因子解析など臨床検査所見や患者の臨床的背景と薬物動態的あるいは薬力学的な情報とを比較検討する必要があると考えられる。

VI. おわりに

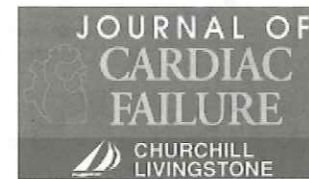
慢性心不全におけるβ遮断薬治療について、今まで明らかにされていないいくつかの問題がある。第一はβ遮断薬の作用機序であり、ことに、心不全進展や突然死を抑制する機序の詳細は解明されていない。第二は投与方法で、どのβ遮断薬を選択するか、効果的な最低用量をどのように知るかである。第三はβ遮断薬に対するresponderの予測などである。心不全の基礎疾患や生命予後ばかりでなく、β遮断薬の至適用量や改善効果にも人種差が存在し、欧米で得られたEBMを必ずしも日本人に適用できない可能性がある。β遮断薬に対する反応性は、個々人により異なるとさえ予測される。こうした背景が今後のβ遮断薬の治療展開

を困難なものにする可能性がある。今後、β遮断薬の保険適応が認可され、広く一般医家に治療法が普及される状況にあり、わが国においても個体差を念頭に入れた臨床試験の必要性が指摘される。

文献

- 1) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 37: 1022-36, 1975.
- 2) 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.
- 3) CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353: 9-13, 1999.
- 4) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, *et al.*: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344: 1651-1658, 2001.
- 5) Hunt SA, Baker DW, Chin MH *et al.*: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 104: 2996-3007, 2001.
- 6) Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 66: 149-57, 2002.
- 7) MUCHA試験 第5回日本心不全学会総会 2000年10月
- 8) ARCH試験 第65回日本循環器学会総会 2001年3月
- 9) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT *et al.*: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 94: 2807-2816, 1996.
- 10) Packer M, Fowler MB, Roecker EB: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 106: 2194-2199, 2002.
- 11) Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT: Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 346: 1357-1365, 2002.
- 12) Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A: A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J* 21: 1853-1858, 2000.
- 13) Small KM, Wagoner LE, Levin AM: Synergistic polymorphisms of beta1 and alpha2c-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med* 347: 1135-1142, 2002
- 14) Brodde OE, Buscher R, Tellkamp R, *et al.*: Blunted cardiac responses to receptor activation in subjects with Thr164Ile beta(2)-adrenoceptors. *Circulation* 103: 1048-1050, 2001.
- 15) Huang J, Chuang SK, Cheng CL: Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 65: 402-407, 1999.
- 16) Johnson JA, Burlaw BS: Metoprolol metabolism via cytochrome P4502D6 in ethnic populations. *Drug Metab Dispos* 24: 350-355, 1996.

“Journal of Cardiac Failure” へのご投稿のお願い

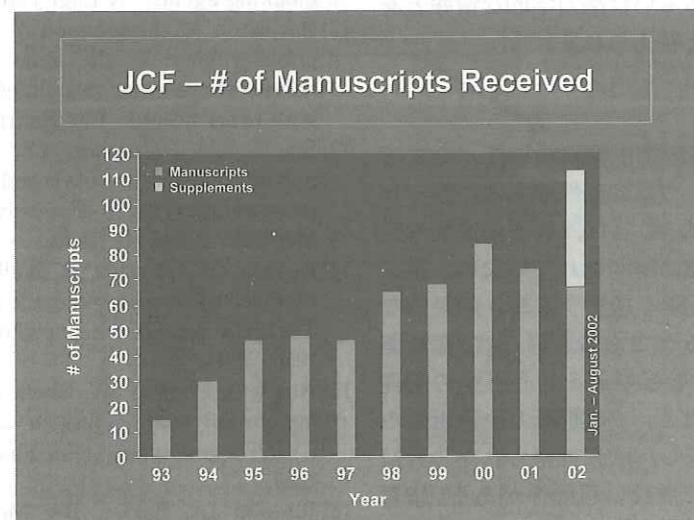


日本心不全学会出版・編集委員会 竹下 彰

日本心不全学会会員各位におかれましては、“*Journal of Cardiac Failure*”が日本心不全学会と米国心不全学会の共通の機関紙となっていることをご承知のことと申します。今後本雑誌が心不全の病態の解明や治療の開発に貢献していくためには、日本で数多く行われている心不全に関する優れた基礎的ならびに臨床的研究の発表の場としてさらに活用していく必要があると思われまします。したがって、日本心不全学会としても会員各位に“*Journal of Cardiac Failure*”へのさらなる投稿をお願いする次第です。

本稿では2002年9月米国心不全学会の際に行われたEditorial Board Meetingでの資料をもとに“*Journal of Cardiac Failure*”に関する情報を提供します。

- 日本心不全学会の会費には、“*Journal of Cardiac Failure*”の購読費が含まれます。2002年よりbimonthlyで発行されています。
- Impact factorは、2.947であり、Am Heart J (2.87) やAm J Cardiol (2.637) よりも高い値になっています。
- 投稿論文数は年々増加しており約80編前後でしたが、2002年にはさらに増加が見込まれています(下図)。国別には、全559編のうち米国が最も多く290編(52%)、ついで日本79編(14%)、カナダ23編(4%)、さらにスエーデン、ドイツと続きます。
- 査読に要する期間は、多くは7~8週間です。査読の結果は、Vol. 8 (2002年分)の104編については46編(44%)がacceptされています。うち22編はminor revisionで、24編がmajor-additional revisionでacceptされています。Rejectされたのは23編(22%)で、35編はrevision待ち、もしくはreview中となっています。
- 投稿規定は次ページをご参照ください。



JOURNAL OF CARDIAC FAILURE

Instructions to Authors

Editorial Policies

Journal of Cardiac Failure publishes original communications of scientific excellence and review articles on clinical research, basic human studies, animal studies, and bench research with potential clinical applications to heart failure—pathogenesis, etiology, epidemiology, pathophysiological mechanisms, assessment, prevention, and treatment.

Published articles must be in compliance with human studies guidelines and animal welfare regulations. Authors should indicate in the manuscript that human subjects have given informed consent and that the institutional committee on human research has approved the study protocol. Similarly, they should indicate that studies involving experimental animals conform to institutional standards.

Manuscripts

Submit in triplicate to: Jay N. Cohn, M.D., Editor-in-Chief, *Journal of Cardiac Failure*, Court International, 238N, 2550 University Avenue West, St Paul, MN 55114. Authors should submit the final version of their manuscript on diskette if possible. Authors may contact WB Saunders Company for more information on submitting manuscripts on diskette or should download a copy of the Instructions for Submitting Manuscript on Diskette from the WB Saunders Company Web site at www.wbsaunders.com. Original works will be accepted with the understanding that they are contributed solely to the *Journal of Cardiac Failure*, are not under review by another publication, and have not previously been published except in abstract form. Accepted manuscripts become the sole property of the journal and may not be published elsewhere without the consent of the *Journal of Cardiac Failure*. A form stating that the authors transfer all copyright ownership to the journal will be sent from the editorial office when the manuscript is accepted; this form must be signed by all authors of the article.

The manuscript should be double-spaced with liberal margins on good quality, nonerasable paper. The pages should be arranged and numbered in the following order: title page, abstract, key words, text references, figure legends, and tables.

Manuscripts submitted to the Journal of Cardiac Failure will not automatically be returned to the authors. The editorial office will be entirely responsible for proper disposal of manuscripts so that confidentiality is preserved. Manuscripts and figures will be returned on request. Please provide a self-addressed stamped envelope for that purpose.

Submission Letter

The submission letter must include three statements: (1) that there has been no duplicate publication or submission elsewhere of any part of the work (excluding abstracts), (2) that all authors have read and approved the manuscript, and (3) that there are no financial or other relations that could lead to a conflict of interest.

If a potential conflict exists, its nature should be stated for each author. When there is a stated potential conflict of interest and the Editors consider that it may have relevance to the accompanying paper, a footnote will be added indicating the author(s)' equity interest in or other affiliation with the identified commercial firms.

Title Page

The title page should include a brief and descriptive title of the article, a short title of less than 40 characters, the authors' names and academic degrees, hospital and academic affiliations, acknowledgment of grants and other support, and the name and address (including zip code) and telephone and fax numbers of the individual responsible for editorial correspondence.

All sources of financial support for the study should be cited, including federal or state agencies, nonprofit organizations, and pharmaceutical or other commercial sources.

Abstracts

Each article should include a brief abstract of no more than 200 words. The abstract should be structured with the following headings: Background, Methods and Results, and Conclusions. In the Background sections, describe the rationale for the study. In Methods and Results, briefly describe the methods and present the significant results. In Conclusions, state succinctly the interpretation of the data.

Key Words

Authors should supply a list of up to four key words not appearing in the title, which will be used for indexing.

Text

The text should be organized as follows: Introduction, Methods, Results, and Discussion. The Introduction should describe the purpose of the study and its relation to previous work in the field; it should not include an extensive literature review. Methods should be concise but sufficiently detailed to permit repetition by other in-

investigators. Previously published methods and modifications should be cited by reference. Results should present positive and relevant negative findings of the study, supported when necessary by reference to tables and figures. The Discussion should interpret the results of the study, with emphasis on their relation to the original hypotheses and to previous studies. The importance of the study and its limitations should also be discussed.

Acknowledgments

Acknowledgment of those who contributed to the research or preparation of the paper should follow the text.

References

References should be double-spaced in numerical sequence according to the following formats, using *Index Medicus* abbreviations for journal titles. Periods are not used in authors' initials, journal abbreviations, or at the end of each reference.

Journal Article

DiCarlo L, Lin D, Jenkins JM: Automated interpretation of the cardiac arrhythmias: design and evaluation of a computerized model. *J Electrocardiol* 1993;25:53-68

Book

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac surgery*, 2nd ed. Churchill Livingstone, New York, 1993

Chapter in Edited Book

Rafferty T: Intraoperative monitoring of ischemia and systolic cardiac function. In Misri J: *Transesophageal echocardiography: clinical and intraoperative applications*. Churchill Livingstone, New York, 1993, pp. 181-228

All authors should be included in each reference citation (the use of "et al" is not acceptable) and citations should provide inclusive page numbers.

References should be typed in parentheses and should be cited in *numerical* order in the text and listed at the end of the article in citation order. References to unpublished materials or personal communications should be cited in the text in parentheses and include relevant researchers.

Figures and Legends

Photographs should be submitted as black-and-white glossy prints, not films or negatives, and should not be mounted or trimmed. Mark lightly on the back, in soft pencil, the lead author's name, figure number, and correct orientation ("top"). Lettering should be of adequate size to retain clarity after reduction and should not be done by hand.

Color illustrations are not accepted for publication unless the author agrees to pay all costs associated with producing color art. The publisher will provide a quote for such costs (phone 212-206-5065).

Line art, including any graphics or charts, should be professionally rendered or computer-generated, not hand-drawn. It should be submitted with no gradations of shading as they will not reproduce well. Use cross-hatching or patterns where shading is necessary. Note that computer-generated art printed on porous paper reproduces poorly; use nonporous paper and a high-quality printer.

Legends should be supplied for each figure and should be brief and not repetitive of the text. All figures should be cited in the text and numbered in order of appearance. Any source notation for borrowed figures should appear at the end of the legend. Omit the magnification of any photograph unless not generally apparent (as in an electron photograph). Legends should be double-spaced on a separate sheet of paper with all abbreviations and symbols appearing on the illustration described.

Tables

Tables should be comprehensible without reference to the text and should not be repetitive of descriptions in the text. Every table should consist of two or more columns; tables with only one column will be treated as lists and incorporated into the text. Cite all tables in the text, number them in order of appearance, and provide a short heading. Each table should be typed double-spaced on a separate sheet of paper, using only horizontal rules. Explanatory matter and source notations for borrowed tables should be placed in the table footnote.

Permissions

To use tables or figures borrowed from another source, permission must be obtained from the copyright holder, usually the publisher. Authors are responsible for applying for permission for both print and electronic rights for all borrowed materials and are responsible for paying any fees related to the applications of these permissions. This is necessary even if you are an author of the borrowed material. It is essential to begin the process of obtaining permission early; a delay may require removing the copyrighted material from the article.

Give the source of a borrowed table in a footnote and of a borrowed figure in the legend. Use the exact wording required by the copyright holder. Send copies of the letter granting permission, identified by table or figure number, along with the manuscript.

Abbreviations should appear in parentheses immediately after the term first appears in the text.

Letters to the Editor

The editor invites brief letters commenting on papers appearing in the journal and on other issues.

Page Proofs

Page proofs are sent from the publisher and must be returned promptly to avoid delay of publication. Reprints are ordered from the publisher at the time page proofs are returned.

学会カレンダー (2002~2003年)

開催日	学会名	会長	所属	会場
2002年 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)
2003年 1月31日	第32回日本心臓作動物質学会	荻原俊男	大阪大学加齢医学	千里ライフサイエンスセンター(豊中市)
2月13日, 14日	第28回日本微小循環学会	三浦総一郎	防衛医科大学 第二内科	グランドヒル市ヶ谷 (東京都)
3月27日	第9回日本心臓核医学会	半田俊之介	東海大学 循環器内科	福岡国際会議場 (福岡市)
3月28日~30日	第67回日本循環器学会	竹下 彰	九州大学 循環器内科	福岡国際会議場 福岡サンパレス他 (福岡市)
4月1日~3日	第100回日本内科学会	名和田新	九州大学 病態制御内科学	福岡国際会議場 (福岡市)
4月11日~13日	第62回日本医学放射線学会	小西淳二	京都大学核医学・ 画像診断学	パシフィコ横浜 (横浜市)
4月17日~19日	第14回日本心エコー図学会	吉田 清	川崎医科大学 循環器内科	神戸国際会議場 (神戸市)
5月9日~11日	第76回日本超音波医学会	名取 博	札幌医科大学 機器診断部	北海道厚生年金会 館・ロイトン札幌 (札幌市)
5月14日~16日	第33回日本心臓血管外科学会	安田慶秀	北海道大学 循環器外科	ロイトン札幌(札幌 市)
5月16日, 17日	第32回日本血管造影・インター ベンショナルラジオロジー学会	中尾宣夫	兵庫医科大学 放射線医学	神戸国際会議場 (神戸市)
5月16日, 17日	第24回日本循環制御医学会	砂川賢二	国立循環器病センター 循環動態機能部	千里ライフサイエ ンスセンター(豊中市)
5月22日~24日	第46回日本糖尿病学会	小林 正	富山医科薬科大学 第一内科	富山国際会議場 (富山市)
6月3日~5日	第42回日本エム・イー学会	北畠 顕	北海道大学 循環病態内科学	札幌コンベンション センター(札幌市)
6月4日~6日	第103回日本外科学会	加藤紘之	北海道大学 腫瘍外科学	ロイトン札幌 (札幌市)
6月18日~20日	第45回日本老年医学会	井口昭久	名古屋大学 発育・加齢医学	名古屋国際会議場 (名古屋市)
6月19日~21日	第12回日本心血管インターベン ション学会	相澤忠範	心臓血管研究所附属 病院循環器内科	新宿京王プラザ (東京都)
9月8日~10日	第51回日本心臓病学会	小川 聡	慶應義塾大学 呼吸循環器内科	東京国際フォーラム (東京都)

News Letter 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、(財)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 News Letter 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 News Letter 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. 4

2002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)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。



選ばれしもの。

【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)利尿剤投与中の患者(特に重篤な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)降圧作用に基づき、ふらつきがあらわれることがあるので、

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
DIOVAN 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
バルサルタン錠
NOVARTIS
販売 資料請求先 NOVARTIS DIRECT 製造: 日本チバガイギー株式会社
バルティス ファーマ株式会社 0120-003-293
東京都港区西麻布4-17-30 〒106-8618 受付時間: 月~金 9:00~18:00 www.diovan.jp