

J  
H  
F  
S  
JAPANESE  
HEART  
FAILURE  
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 7, No. 1, 2003

発行：2003年4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<br>●堀 正二(大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学)                   |
| 6  | 日本心不全学会評議員申請要項                                                          |
| 7  | 日本心不全学会ホームページ開設案内/学会カレンダー                                               |
| 8  | 〈学会報告〉第67回日本循環器学会総会・学術集会を終えて<br>●竹下 彰, 久保田 徹(九州大学大学院医学系研究科循環器内科学)       |
| 10 | 〈学会報告〉第77回アメリカ心臓協会 年次学術集会に参加して<br>●桑原宏一郎(京都大学大学院医学研究科臨床病態医科学)           |
| 13 | 〈心不全研究最前線〉心不全の遺伝子治療・細胞治療の現状と展望<br>●八尾厚史, 高橋利之, 永井良三(東京大学大学院医学系研究科循環器内科) |
| 19 | 〈心不全治療のトピックス〉慢性心不全に対する両室ペーシング<br>●松田直樹(東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器内科)          |
| 23 | JCARE-GENERAL 研究への協力をお願い<br>●竹下 彰, 北島 顕                                 |
| 24 | 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

\*ご参加により、日本循環器学会認定更新研修単位(1単位)を取得していただけます(自己申告方式)。

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 06-6879-3639  
 E-mail 7jhfs2003@medone.med.osaka-u.ac.jp/URL http://square.umin.ac.jp/JHFS2003/

#### 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 和泉 徹 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 上島 拓 遠藤政夫 大内尉義 大内尉義  
 大江 透 大川真一郎 大木 崇 大草知子 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 梶谷定志 小沢友紀雄 小野幸彦  
 尾内善四郎 加賀谷豊 垣花昌明 笠貫 宏 川久保清 片桐 敬 加藤法喜  
 金子 昇 加納達二 上松瀬勝男 茅野真男 川口秀明 北浦 泰 川嶋成乃亮  
 川名正敏 河村慧四郎 神原啓文 神原啓文 菊池健次郎 許 俊鋭 小室一成  
 木之下正彦 木原康樹 元田 憲 小岩喜郎 小林洋一 酒井 俊 島田和幸  
 栗田 明 琴浦 肇 齋藤能彦 澤 芳樹 砂川賢二 滝澤明憲 田中 昌  
 齋藤宗靖 佐藤友英 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 濱口信也 本原征一郎 安田慶秀 山科 章  
 吉田 清 李 鍾大

(敬称略)

#### ●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 教育講演5 シンポジウム1 パネルディスカッション1 TOPICS1 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 サテライトセミナー4	モーニングレクチャー1 .. 8:00-8:45	モーニングレクチャー2 .. 8:00-8:45	モーニングレクチャー3 .. 8:00-8:45	モーニングレクチャー4 .. 8:00-8:45	
	プレナリーセッション1 . 9:00-11:10 「Diastolic Heart Failure」 一般演題(口頭)..... 9:00-11:00 特別講演1 (Chien, KR) .. 11:10-12:00		プレナリーセッション2 . 9:00-11:10 「心不全モデル」 教育講演2-4 ..... 9:00-11:00 特別講演2 (Konstam, MA) 11:10-12:00		
	ランチョンセミナー1 12:30-13:30	ランチョンセミナー2 12:30-13:30	ランチョンセミナー3 12:30-13:30	ランチョンセミナー4 12:00-13:00	ランチョンセミナー5 12:00-13:00
	一般演題(ポスター).. 13:30-14:30 シンポジウム ..... 14:30-16:30 パネルディスカッション 14:30-16:30 TOPICS ..... 16:30-18:00 教育講演1 ..... 16:30-17:00 YIA審査講演 ..... 17:00-18:00		一般演題(ポスター).. 13:00-14:00 プレナリーセッション3 . 14:00-16:00 「再生医療」 教育講演5 ..... 14:00-14:30 一般演題(口頭) ..... 14:30-16:00 YIA授与式・閉会式 . 16:00-16:15		
理事会 ..... 16:00-17:00	サテライトセミナー1 ..... 18:00-20:00		サテライトセミナー2 18:15-20:15	サテライトセミナー3 18:15-20:15	サテライトセミナー4 ..... 16:30-18:30
評議員会 .... 17:00-18:00					

#### ●外国人講演者

- Chien, KR Univ. of California at San Diego, USA
- Darhlöf, B Scandinavian Clinical Research Inst., Sweden
- Dib, N Arizona Heart Institute and Hospita, USA
- Diez, J Univ. of Navarra, Spain
- Konstam, MA Tufts-New England Medical Ctr./Tufts Univ. Sch. of Medicine, USA
- Little, WC Wake Forest Univ. Sch. of Medicine, USA
- Mann, DL Veterans Administration Medical Ctr./Methodist Hosp./Baylor Coll. of Medicine, USA
- Ponikowski, P Clinical Military Hospital, Poland
- Sabbah, HK Henry Ford Heart and Vascular Inst., USA
- Swedberg, K Sahlgrenska Univ. Hosp./Ostra, Sweden
- Remme, WJ Sticares Cardiovascular Research Foundation, The Netherlands

ほか

#### 賛助会員一覧(平成15年3月31日現在, 50音順)

あ	第一サントリーファーマ株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	株式会社
	アストラセネガ株式会社	ハイム株式会社	フクダ電子株式会社
	エーザイ株式会社	第一製薬株式会社	藤沢薬品株式会社
	大塚製薬株式会社	財団法人 体質研究会	
		大正富山医薬品株式会社	ま
さ	塩野義製薬株式会社	大日本製薬株式会社	丸石製薬株式会社
		帝人株式会社	三菱ウェルファーマ株式会社
			会社
た	田辺製薬株式会社	な	は
		日本化薬株式会社	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・アップジョン



●一般演題(口頭発表・座長制ポスター発表)

募集期間: 2003年3月3日(月)~6月5日(木)正午

●特別プログラム(予定)

■特別講演

Chien, KR Univ. of California at San Diego, USA

Konstam, MA Tufts-New England Medical Ctr./Tufts Univ. Sch. of Medicine, USA

■プレナリーセッション

Diastolic Heart Failure: Diagnosis, Epidemiology and Treatment

Keynote Little, WC Wake Forest University School of Medicine, USA

Keynote Diez, J Univ. of Navarra, Spain

Kaoholz, M Saint Vincents Catholic Medical Ctrs., Manhattan, USA

Deswal, A Baylor Coll. of Medicine, USA

MacCarthy, PA UK

日本人演者2題

Experimental Animal Models of Heart Failure: From Gene to Function

Keynote Sabbah, HK Henry Ford Heart and Vascular Inst., USA

Keynote Mann, DL Baylor Coll. of Medicine, USA

日本人演者3題

Cellular and Tissue Engineering Strategies for the Treatment of Heart Failure

Keynote Dib, N Arizona Heart Inst. and Hosp., USA

日本人演者5題

■シンポジウム

Signaling Pathways and Molecular Mechanisms of Heart Failure

日本人演者3題

一般演題より3~4題

■パネルディスカッション

Epidemiology and Clinical Trials in Heart Failure

日本人演者2題

一般演題より4~5題

■TOPICS

New Drug, New Trial

■教育講演

■モーニングレクチャー

■ランチョンセミナー

■サテライトセミナー

第7回日本心不全学会学術集会

一般演題募集要項

応募受付開始: 平成15年3月3日(月)

応募締切期日: 平成15年6月5日(木)正午

[応募規定]

1. 演題はインターネットによる応募のみといたします(<http://square.umin.ac.jp/JHFS2003/>)。
 - 2. 演題は未発表のものに限ります。
 - 3. 演題をお申し込みいただくには、共同演者も含め、日本心不全学会の会員であることが必要です。未加入の方は至急入会して下さい。
 

日本心不全学会のホームページ: <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~cardiovasc/JHFS/>
- 4. 抄録は下記「執筆要項」に従って、英語で作成して下さい。
 - 5. 応募いただいた抄録はプログラム委員会により査読し、採否ならびに発表形式(口述/ポスター)を決定いたします。
 

\*ポスター発表はポスター掲示+座長制による口頭発表形式で、この場合の口頭発表は英語/日本語のいずれでも結構ですが、口述発表および掲示いただくポスターは英語でお願いいたします。
- 6. 査読結果ならびに発表形式は8月中旬までに通知いたします。
 - 7. シンポジウム・パネルディスカッションについても、一部の演題を公募いたします。
 

シンポジウム Signaling Pathways and Molecular Mechanisms of Heart Failure  
 パネルディスカッション Epidemiology and Clinical Trials in Heart Failure

シンポジウム/パネルディスカッションに採用されなかった場合、プログラム委員会による査読の上、一般演題としてご発表いただくことが可能です。
- 8. 応募演題のうち、下記条件に該当する演題を対象に、Y I A (Young Investigators Award)へ応募いただくことが可能です。抄録による査読ののち最終候補者数名を選出し、会期中のY I A 審査講演により最終選考を行います。最終候補者に選出された時点で略歴ほか必要書類をご請求いたします。

Y I A 応募条件

- 1)平成15年10月24日(金)現在、応募者が満40歳未満であること
 

ただし、応募者は筆頭演者かつ発表者であり、また、その研究の着想および遂行に重要な役割を果たしたものであること
  - 2)お一人につき1演題のみ、他の論文と重複しないこと
  - 3)平成15年6月5日(木)現在、印刷公表されていない研究であること
  - 4)平成15年6月5日(木)現在、同一内容の研究で他のY I Aを受賞していないこと
- 最終候補者に採用されなかった場合、プログラム委員会による査読の上、一般演題としてご発表いただくことが可能です。

詳細はホームページをご覧ください。

<http://square.umin.ac.jp/JHFS2003/>



### 第7回日本心不全学会学術集会 宿泊のご案内

このたび平成15年10月23日(木)～25日(土)の3日間、グランキューブ大阪(大阪国際会議場)におきまして上記学術集会が開催されます。参加されます皆様の宿泊の手配を株式会社ジェイティービー西日本イベント・コンベンション営業部で取り扱わせていただくこととなりました。つきましては、全国各地より学術集会に参加される皆様方に特別料金でご宿泊をご案内申し上げます。何卒ご利用賜りますようお願い申し上げます。

#### 1. 宿泊のご案内

宿泊期間：平成15年10月23日(木)～10月25日(土)3泊 (1泊朝食付 税金・サービス料込のお一人様あたりの料金です)

ホテル名	料金(円)		最寄駅	会場までの所要時間	地図番号
	シングル	ツイン			
リーガロイヤルホテル	¥12,075 *1¥16,800	¥11,550	JR 大阪駅下車タクシーまたは送迎バス利用10分	隣接	①
リーガランドホテル	¥11,025	¥9,975	地下鉄四つ橋線肥後橋駅下車徒歩3分	徒歩12分	②
リーガ中ノ島イン	¥8,400	¥7,350	地下鉄四つ橋線肥後橋駅下車徒歩1分	徒歩12分	③
ホテルNCB	*2¥7,500	*2¥6,300	地下鉄中央線阿波座駅下車徒歩7分	徒歩3分	④

\*1: デラックス(ツインルームのお一人様利用) \*2: 税込み

#### 2. 申込方法

申込書にご記入の上、コンビニエンスストア払込もしくはクレジットカード払いにてお申し込み下さい。前受金(お一人様につき5,000円)および通信費(1室につき840円)の入金確認後、宿泊予約確認書をお送りいたします。なお、お申込はインターネットでも受け付けております。学会ホームページからアクセスして下さい。

**\*インターネットでの受付は、通信費が420円とお安くなっております。**

**コンビニエンスストア** 申込の受け付け後10日以内に振込票を送付いたします。別途払込手数料500円税別が必要になります。(取り扱い店舗：スリーエフ・セブンイレブン・ミニストップ・ローソン・ファミリーマート・サンクス・am/pm・セブオン・サークルK・ポプラの全店)

**クレジットカード** 申込書にカードNo.をご記入の上、FAXして下さい。

\*開催2週間前になりましても回答がない場合は通信エラーなどが考えられますので、お手数ですが当部までご連絡下さい。

\*前受金を差し引いた宿泊費差額分につきましては、ホテルにてお支払い下さい。

\*ご希望のホテルが満室の場合は同等クラスの他のホテルをご案内しますので、ご了承下さい。

#### 3. 交通について

ご希望に応じてご手配いたしますので、お気軽にお問い合わせ下さい。

★ご宿泊および交通に関するお問い合わせは、下記にて承ります。

申込書送付先 〒541-0053 大阪市中央区本町2-1-6 堺筋本町センタービル8F  
 JTB西日本イベント・コンベンション営業部  
 『第7回日本心不全学会学術集会』係 (担当：水野)  
 TEL: 06-6260-5076  
 FAX: 06-6260-5090 (平日9:00～17:00/土日祝・休)  
 Email: itdw\_ecl@kns.jtb.co.jp

#### 4. 申込締切日 平成15年10月9日(木) 17:00

#### 5. 取消料

お取り消しおよびご変更の際は、お早めにFAXまたは郵送にてご連絡下さい。

ご予約を取り消された場合、下記の取消料および通信費を差し引いた残額を後日ご返金いたします。

取消日	8日前～2日前まで	前日	当日、無連絡(不泊)
取消料	1,000円	宿泊代金の50%	宿泊代金の100%

JTB受付 月 日 (No.)

### 第7回日本心不全学会学術集会 宿泊申込書

#### 基本情報登録

Prof. Dr. Mr. Ms.

ふりがな  
申込者氏名

所属機関名 職種

請求書送付先 勤務先 自宅

〒

TEL FAX E-mail

ふりがな  
ご同伴者氏名

Prof. Dr. Mr. Ms.

#### 宿泊申込

第1希望ホテル名 第2希望ホテル名

希望部屋タイプ シングル ツイン の欄にチェックして下さい。

宿泊日 10/23 10/24 前受金 5,000円 × 名 = 円 (1)

合計金額：上記(1)～(6)で該当する金額の小計をプラスして合計金額をご記入下さい。

前受金(1) + 通信費(840円) = 円

お支払い方法(該当するものに○印をご記入下さい。)

- 1 コンビニエンスストア(払込手数料525円)
- 2 クレジットカード(下記に必要事項をご記入下さい。)

利用カード会社(該当するものに○印をご記入下さい)	有効期限
ダイナース マスターカード VISA AMEX JCB	200 年 月まで
引き落としカード番号	

ご署名

**JTB** JTB 西日本イベント・コンベンション営業部  
 「第7回日本心不全学会学術集会」係 担当：水野  
 〒541-0053 大阪市中央区本町2-1-6 堺筋本町センタービル  
 TEL(06)6260-5076 FAX(06)6260-5090  
 営業時間：9:00～17:00 月～金曜日(土・日・祝は休業)



会員各位

2003年度は、役員の改選年(現役員の任期が2004年3月31日まで)になります。以下申請要項をご確認いただき、評議員の申請されたい方は、必要書類をご提出くださいますようお願いいたします。

日本心不全学会評議員申請要項

I. 申請資格 総会日に満65歳以下の正会員「会則第4章役員第9条9)により」

II. 申請手続き

① 必要書類:

- 1) 評議員申請書(所定の用紙)  
評議員2名による推薦(署名・捺印)が必要です  
(再選の場合は評議員2名の推薦は不要です)
- 2) 履歴書(書式自由)
- 3) 業績目録(書式自由)

② 申請書提出先:

〒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: 03-5814-5801 Fax: 03-5814-5820

③ 申請書提出締切 : 平成15年6月30日

III. 選考結果

評議員の選任は、正会員の申請に基づき理事会の推薦を経て、評議員会で選出し、総会で承認を得ます。総会終了後、理事長より評議員就任通知を送付します。

評議員申請書

日本心不全学会 理事長 御中

申込日: 年 月 日

下記のとおり、日本心不全学会評議員に申請いたします。

ローマ字		性別	男・女
氏名	印	生年月日	19 年 月 日
		入会年度	*
現住所	〒	TEL	
所属機関 名称			
所在地	〒	TEL	FAX
		Eメールアドレス:	
学歴	大学	学部	学科
	大学院		研究科
職名		学位	
連絡先	〔 現住所・所属機関 〕を○で囲んでください。		

\*印事務局にて記入します

推薦評議員 (1)氏名 \_\_\_\_\_ 印 \_\_\_\_\_

推薦評議員 (2)氏名 \_\_\_\_\_ 印 \_\_\_\_\_

※(再選の場合は評議員の推薦は不要です)



**日本心不全学会会員の皆様へ**

日本心不全学会ホームページが開設されました。アドレスは<http://www.jhfs.gr.jp/>です。ぜひご利用ください。また、ご要望などございましたら下記事務局へお寄せください。

日本心不全学会事務局  
 TEL : 03-5814-5801 FAX : 03-5814-5820  
 E-mail: [infs@bcasj.or.jp](mailto:infs@bcasj.or.jp)

**学会カレンダー (2003年)**

開催日	学会名	会長	所属	会場
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	北島 頭	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回日本心臓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)



学会報告

第67回日本循環器学会を終えて

第67回日本循環器学会総会・学術集会  
会長 竹下 彰  
事務局 久保田 徹  
(九州大学大学院医学研究院循環器内科学)

第67回日本循環器学会総会・学術集会を、2003年3月28日から30日の3日間、福岡市の福岡国際会議場(写真1)、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡、福岡国際センターにて開催いたしました。

本年度の美甘レクチャーは、アイオワ大学のDonald Heistad先生に「A Radical View of Superfamily of Cardiovascular Risk Factors」を、真下記念講演では、京都大学の中西重忠先生に「Regulatory Mechanisms of Synaptic Transmission in the Neural Network」をご講演いただきました。また、特別講演として、Peter Libby, Augustus Grant, 稲上正, Paul M. Vanhoutte, Jutta Schaper, Garret A. FitzGeraldの6名の先生方に、それぞれ「Inflammation in Atherosclerosis」, 「Recent Advances in the Treatment of Arrhythmias」, 「An Approach to Cardiac Hypertrophy: Cardiac Specific Receptor Signaling」, 「Endothelial Control of Cardiovascular Function」, 「Progression From Hypertrophy to Heart Failure in the Human Heart」, 「The Cardiovascular Choreography of COXs」をご講演いただきました。会長講演では、竹下が「Physician's Task for the Better Medical System in Japan」と題して、講演させていただきました。

一般演題では、約3,700題のご応募をいただきました。何れも質の高い研究でしたが、査読者の評点に従って上位より2,173題を採択いたしました。これらの中から、とくに興味深い240演題を外国人招待演者の基調講演とともに、24のFeatured Reserch Session (FRS)として取り上げ、すべて英語で発表させていただきました。これらに加えて、特別企画として6つのプレナリーセッション、12のシンポジウム、5つの外国学会とのジョイントシンポジウム、7つのトピックス、6つのコントロールシー、8つのミートザエキスパート、18のモーニングレクチャーを企画いたしました。日本循環器学会では、第65回学術集会より学術集会の国際化を進めています。今回も日本語と英語を公用語とし、一般講演やポスターセッションを含めた全体の49%が英語で発表されました。

これらの多くの発表や講演の中から、それぞれの参



写真1 福岡国際会議場

加者が自分の知りたい情報を見出すのは容易な作業ではありません。プログラムの構成にあたり、少しでも効率よく学術集会に参加していただけるよう、本年度より各演題を(A) Arrhythmia, (H) Hypertension/Vascular Disease/Risk Factors, (I) Imaging, (IHD) Ischemic Heart Disease, (M) Myocardial Disease/Heart Failureの5つのカテゴリーに分けて表示し、同じ領域のセッションが隣接した会場で開催されるよう会場の配置に留意いたしました。日本心不全学会会員の方々に興味のある演題は、主に(M) Myocardial Disease/Heart Failureとして分類されていたことと思います。本稿では、この中からいくつかをご紹介します。

まず、初日の28日、開会式に引き続いてプレナリーセッション「Molecular Mechanism and Therapeutic Strategy for Cardiac Remodeling」が第1会場で行われました。Gerald W. Dorn II先生の基調講演のあと、6人の演者によってリモデリングの抑制をターゲットとしたHB-EGF, KLF5, Fas/Fas Ligand, TNF- $\alpha$ , mTOR, 細胞移植療法についての発表がありました。シンポジウムでは、「Recent Advances in the Treatment of Valvular Heart Disease」, 「Treatment and Management of Congenital Heart Disease in Adults」, 「Management of Chronic Heart Failure - Problems in Japan」, 「Frontiers of Surgical Treatment for Severe Heart Failure」, 「Diagnosis and Treatment of Diastolic Heart Failure - From

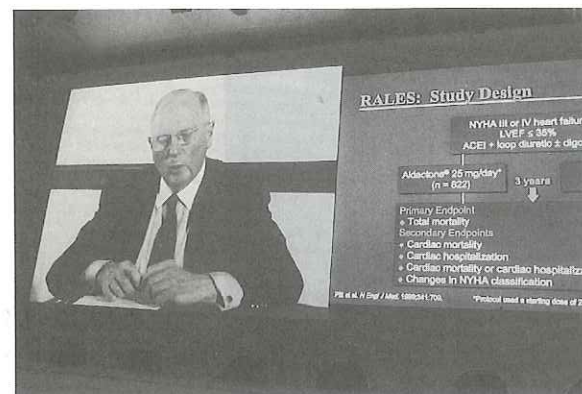


写真2 Dr. Bertram Pitt

Bench to Bedside」などがテーマとして取り上げられ、最新の知見の発表とともに活発な議論が展開されました。最終日の30日には、ACCとのジョイントシンポジウム「New Horizons in the Management of Patients with Chronic Heart Failure」をシカゴとテレカンファレンスで結んで行い、その中で、Bertram Pitt先生(写真2)より、急性心筋梗塞後の左室機能不全患者に新しい抗アルドステロン薬Eplerenoneを用いたEPHESUSの結果がpositiveであった旨の発言があり、話題となりました。詳細は、「New England Journal of Medicine」(N Engl J Med 348: 1309-1321)に掲載されていますのでご覧いただければと思います。

FRSでは、初日に「Myocardial Disease - Cardiomyopathy and Myocarditis」、2日目に「Heart Failure, Clinical」、3日目の午前中に「New Insights in the Pathogenesis of Cardiac Hypertrophy」、午後に「Heart Failure - Basic: Role of Extracellular Matrix」が行われました。何れも素晴らしいご発表ばかりで、わが国における循環器研究の質の高さを改めて実感しました。

トピックスでは、MIRACLEやREMATCHによって欧米において心不全治療としてほぼ確立しつつある「両心室ペーシング」と「植え込み型人工心臓」を取り上げ、わが国における現状と問題点について紹介させていただきました。また、コントロールシーでは、慢性心不全の重症度・予後判定の指標としてのBNPとMIBGの有用性と限界、慢性心不全治療におけるARBの役割、 $\beta$ 遮断薬とACE阻害薬の位置づけについて、それぞれの立場からご意見を伺いました。

教育セッションでは、1日目が「医療事故とリスク・マネージメント」、2日目が「肥大型心筋症の診療に関するガイドライン」、3日目が「わが国における心臓移植の適応と患者管理」をテーマとして取り上げ、3日間で約3,500名の先生方に受講していただきました。また、ミートザエキスパートでは「慢性心不全のスタンダードな治療」と題して麻野井英次先生にご講演いただき、立ち見ができるほどの盛況でした。モーニングレクチャーでは、心不全に関連したものでは



写真3 体外式自動除細動器 (AED)

「心臓移植の患者登録の進め方」, 「弁膜症の手術時期の決定」, 「慢性心不全における $\beta$ 遮断薬の使い方」をテーマとして取り上げました。また、ランチョンセミナーでも数多くの心不全関連の話題が取り上げられましたが、Stefan D Anker先生の「肥満の有無にかかわらず心不全患者における体重減少は予後不良のサインである」というお話が非常に印象的でした(Lancet 361: 1077-1083, 2003)。

日本循環器学会では2002年8月より心肺蘇生法普及委員会を組織し、わが国における心血管や心肺疾患による死亡率を減らすことを目的として米国心臓協会(AHA)による「心肺蘇生と救急心血管治療のための国際ガイドライン2000」を一般医師に広く普及させるべく活動を開始しています。その一環として、第67回学術集会の会期中に、日本循環器学会による第1回ACLS講習会を開催いたしました。講習会の性質上、受講者は2日間で約60名と限られていましたが、講習会場をポスター会場に隣接して設営いたしましたので、多くの先生方にご見学いただけたのではないかと思います。また、会員への啓蒙と緊急時に備えて、会場内の6カ所に体外式自動除細動器(AED)を設置いたしました(写真3)。幸いなことに、AEDを必要とするような状況はありませんでしたが、こちらも多くの方々にAEDを実際に手にとってご覧いただくことができ、概ね好評でした。さらに、心肺蘇生法普及委員会の主催で、2日目の夕方に医師向けのセミナー、3日目の午後に市民公開講座を行いました。市民公開講座へは160名の市民の方々が参加され、講演のあとBLSの実習を受けていただきました。

会期中の3日間とも好天に恵まれ、外国人招待演者79名を含む約11,000名のご参加をいただきました。大きなトラブルもなく無事終えることができ、これも偏に皆様方のご協力・ご指導によるものと感謝しております。



学会報告

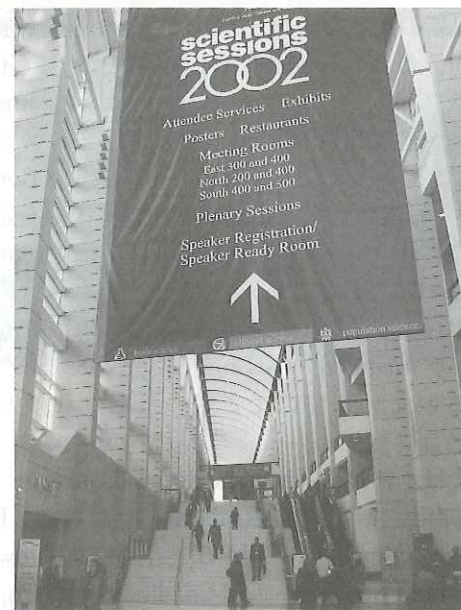
第77回アメリカ心臓協会 年次学術集会に参加して

桑原宏一郎

京都大学大学院医学研究科 臨床病態医科学

2002年11月17日から20日にかけてシカゴ、マコーミックプレイスにて第77回アメリカ心臓協会 (AHA) 学術集会が開催され、4日間にわたって循環器領域における最新の臨床および基礎的研究の成果が数多く発表された。シカゴの町中がうっすらと雪化粧に覆われたりもする冷え込んだ気候の中、会場となったマコーミックプレイスには、アメリカのみならず全世界から多くの参加者が集まって熱い議論が戦わされた。AHA学術集会は非常に規模の大きな学会であり、発表される演題の内容も大規模な臨床研究の結果から分子生物学的手法を用いた基礎的な研究まで多岐にわたり、そのすべてを網羅することは不可能である。今回は、現在の私の主たる研究テーマである、心不全発症の分子メカニズムに関する基礎研究の分野に絞って学会報告をさせていただくこととした。

まず初日の11月17日には午前中に、Sunday Morning Programとしてさまざまな分野ごとにそのトピックスが集中的に議論された。私はその中で心臓病における転写調節のメカニズムに関するセッションに参加した。最初にJelly L. Workmanにより近年明らかになってきた転写調節におけるヒストンのアセチル化の役割に関する最近の知見が発表された。以前よりヒストンのアセチル化が遺伝子の転写調節に重要な役割を果たしており、一般的にヒストンがアセチル化されると転写が亢進し、その逆に脱アセチル化されると転写が抑制されることが知られてきた。これらアセチル化を含むヒストンの修飾による遺伝子発現の制御は近年“Histone Code”と呼ばれ、いかにして一次元的なDNAの遺伝情報を機能に変換するかという命題の解明に向けて非常に注目されている分野である。従来、ヒストンアセチル化による転写制御の機序として、アセチル化によってヒストンのN末端の電荷が変わり、ヒストンとDNA間の相互作用が弱まることで転写調節に関与するのではないと言われていた。しかし最近の研究によって、ことはそう単純ではなさそうであることがいろいろと明らかになってきた。とくに最近、ヒストンをアセチル化するヒストンアセチル化酵素 (HAT) であるPCAF, p300/CBP, TFIIDにブ



ロモドメインと呼ばれる共通の構造が存在し、それらがアセチル化ヒストンに特異的に結合することが示された。SWI/SWF等の他の転写因子にもこのプロモドメインが存在することから、アセチル化ヒストンはプロモドメインを介した蛋白-蛋白結合を介して転写制御に関与する可能性が示唆されており、本発表においてもATP依存性クロマチンリモデリング因子であるSWI/SNF複合体とHAT複合体であるSAGA複合体のアセチル化されたヌクレオソームへのretentionにおけるbromodomainの重要性が述べられた。このことはアセチル化ヒストンのエピジェネティックマーカーとしての役割を示すと同時に、アセチル化がヒストンのみでなく、さまざまな転写因子や他の構造蛋白にも起こることを考えると、アセチル化という現象が転写調節におけるヒストンとクロマチン制御因子との関係のみならず、シグナル伝達のリン酸化における役割と同様に、より広汎な細胞内情報伝達に寄与している可能性も示唆しており、興味深いものであった。

一方、アセチル化されたヒストンを脱アセチル化する酵素はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) であるが、HDACに関しても近年さまざまなことが明ら



かになってきた。現在、HDACは大きく3つのサブクラスに分類されるが、中でもクラスII HDACに分類されるHDAC4,5,7,9はその発現部位が、脳、骨格筋、心臓に比較的限局しており、心臓の発生や心臓病の病態形成におけるその役割が注目される。次の演者であるTim McKinseyは、HDA4,5が骨格筋、心筋の発生に重要な転写活性化因子であるMEF2と会合しその活性を抑制していること、さらにHDA4,5がカルモジュリンキナーゼによってリン酸化されると核外に移行しMEF2の抑制が解除されることを示し、HDACが肥大シグナルに反応し遺伝子転写を調節している可能性を示唆した。実際、リン酸化部位に変異を加え核外に移行しない変異HDACをアデノウイルスを用いて心筋細胞に導入するとフェニレフリンによる肥大反応が抑制され、逆にHDAC9のノックアウトマウスでは心肥大が起こりやすいことが示された。さらにいくつかの心肥大モデルマウスやヒト不全心においてもHDACのリン酸化が亢進していることも示された。これらのことは肥大シグナルに反応する転写調節因子としてのHDACの重要性を明らかとしたものであり、心肥大・心不全に対する新たな治療標的としてのHDACの可能性を示唆するものであった。今後はHDACをリン酸化するキナーゼ (カルモジュリンキナーゼ以外にもあるらしい) やHDACと会合する転写抑制因子の同定 (MEF2以外のターゲットの可能性)、さらにはその標的遺伝子の検討が必要となると思われる。

ヒストンを脱アセチル化するHDACに対してヒストンのアセチル化を亢進させるHATの心臓における役割についてはこのセッションの最後にRichard Ecknerによって発表された。彼らはp300のノックアウトマウスが心筋の形成不全によって胎児期に死亡す

ることをすでに発表しているが、今回はp300のHAT活性の重要性を検討するためにHAT活性を欠失した変異体をノックインにてマウスに発現させ解析したところ、心筋分化が傷害されており、GATA, Nkx2.5, MEF2などの心筋特異的転写活性化因子の発現は認められたにもかかわらずANP, MLC2v, MLC2a, ミオシン重鎖などの心筋特異的遺伝子発現が低下していることから、p300のHAT活性が心筋の分化に必須であることを報告した。また、同時に彼らはCBPの活性を欠失した変異体のノックインマウスも作製したが、そのフェノタイプはp300のそれとはいくつかの点で異なっており、p300とCBPが心血管系の発生においてそれぞれ異なる特異的な役割を果たしていることも示した。

翌18日には心肥大に関わるシグナル伝達のセッションがあった。そこではJulie R McMullenがPI3キナーゼ (PI3K) の優勢抑制変異体のトランスジェニックマウス (Tg) を用いて、PI3Kの心肥大における役割に関する報告を行った。彼らが優勢抑制変異型PI3KTgに異なる2つの負荷、大動脈縮窄による病的な圧負荷と水泳による生理的な運動負荷をかけたところ、大動脈縮窄による病的な圧負荷に対してはTgは正常マウスと同様に心肥大をきたしたにもかかわらず、水泳による生理的な運動負荷に対する心肥大反応はTgにおいて減弱していた。水泳による生理的な運動負荷では病的な圧負荷と異なってERKは活性化しておらず、Aktのリン酸化が特異的に認められ、これら生理的な心肥大に関与してAktを活性化させることが知られるIGF1による心肥大反応がこのTgでは消失していた。これらの結果から、PI3Kが生理的な心臓肥大に特異的に関与していることを示した。近年さまざまな肥大に関与するシグナル伝達経路が知られるよ



うになったが、最近の傾向としてさらにその詳細な機能評価、例えば心保護的または代償的な肥大に関わるのか、あるいは心筋障害的に働くのかといった質的な差異の検討が行われるようになってきている。本研究もそうした文脈の中に位置付けることができると思われる。このようなシグナルの役割の質的により詳細な検討は、実際の臨床応用にあたってどのシグナルを治療標的とするかを考えるときに参考になるものと思われる。

やはり心保護的に働くことが示唆されているgp130を介した心肥大シグナルに関する新しい知見が、20日に日本の大阪大学のYoshikazu Nakaokaによって発表された。IL-6ファミリーサイトカインの共通の受容体サブユニットであるgp130は心臓の発生や肥大形成に関与していることが知られ、その肥大作用は心保護的・代償的に働くことが報告されている。しかし、そのリガンドであるLeukemia Inhibitory Factor (LIF) やCardiotrophin-1 (CT-1) がgp130を介してどのような細胞内シグナル伝達経路を介して肥大反応

を惹起させているかということに関して、未だその詳細は不明な点が多い。彼らはgp130と会合するSHP2に結合するアダプター分子であるGab1がその肥大シグナルに重要であり、SHP2とGab1の結合阻害がAktやSTATの活性には影響せずLIFによる肥大反応を強く抑制することを報告した。Gabの変異体の存在下ではMAPキナーゼファミリーの活性化が抑制されており、これらの結果によってgp130を介した心筋肥大シグナルにはいずれかのMAPキナーゼファミリーの関与が推定された。今後、gp130の下流におけるシグナル群のより詳細な質的機能評価が行われれば、その心保護作用に基づく治療法開発にも役立つと思われる。

9・11テロの影響もあり、やや参加者が減少していたように思われた2001年のAHA学術集会に比べ、今年は以前の活気を取り戻したように思えた。あまりに巨大化して焦点を絞りにくい印象もあるが、循環器学におけるトピックを網羅し、演題の質も高く、改めてこの学会のすばらしさを認識した4日間であった。

## 心不全研究最前線

# 心不全の遺伝子治療・細胞治療の現状と展望

八尾厚史, 高橋利之, 永井良三

東京大学大学院医学系研究科循環器内科

## I. 背景

心不全 (heart failure) とは、心臓が全身が必要とする血液を正常の拡張期充満圧では十分に送り出せない状態で、ほとんどの場合、心筋不全 (myocardial failure) を伴うとされている。ここで、心不全に至る病態を大きく虚血性と非虚血性に分類することができる。治療を考える上でこの分類は大きな意味合いをもつ。前者は、血管支配領域に則した不十分な血流による心筋機能不全や心筋の喪失が残存心筋を心不全へと導く。これは喪失した心筋細胞による機能低下という単純な図式ではなく、喪失した収縮力を補うために残存心筋が肥大し心臓のリモデリングを生じ、最終的には心不全状態にいたるのである。一見、適応反応のように考えられるこの肥大反応こそが、心不全と関連する分子異常を導くものと現在では考えられるに至っている。一方、後者の非虚血性の場合には遺伝子異常を含め、さまざまな原因による心筋不全が生じるわけであるが、近年の分子生物学的進歩によってその終末像としての分子異常が虚血性心不全とかなり共通していることが示されてきている。その例として、筋小胞体 (SR) Ca<sup>2+</sup>ポンプ (SERCA) の機能低下を挙げることができる。80年代の後半からの多くの基礎臨床研究から、アンギオテンシンIIやノルアドレナリンが心不全促進の重要な因子と考えられ、近年の大規模臨床研究でそれらの阻害薬が心不全患者の予後を改善したのは今や周知の事実である。しかしながら、これらの薬剤は必ずしも有効とは限らず、未だ心臓移植でしか治療できない、もしくは治療できずに死亡する重症心不全患者が多いのも事実である。その原因としては、これらの体液性因子のみが病態の形成に重要というわけではないことや、すでに病態の進行が不可逆的な段階にまで至って体液性因子をブロックしても手遅れであったことが考えられ、このような心筋に対しては積極的な機能回復の手段を試みなければならないと考えられる。その第一のターゲットとして現在SERCAの機能回復が考案されている。1999年、

Minamisawaら<sup>1)</sup>はMLPノックアウトマウスに生じる拡張型心筋症の発症予防を、ホスホランバン (PLB) を追加ノックアウトしてSERCA機能を亢進させることで達成した。これは、ある種の遺伝子異常で生じる心不全をSERCA機能を維持する遺伝子操作をすることで防ぐことができる可能性を示した重要な第一報である。ここで重要なことは、原因となる遺伝子異常を放置したまま心不全発症を予防できたことである。また、近年われわれは<sup>2)</sup>、大動脈バンディング心肥大—心不全モデルをNa/Ca交換体 (NCX) ヘテロノックアウトマウスを用いて作成したところ、その収縮不全の発症が遅延することを見出した。このノックアウトモデルはNCXを半量しか発現しておらずNCXの機能低下を認めるが、SR内Ca<sup>2+</sup>量が著明に増加しており、SR内Ca<sup>2+</sup>保持能力が結果として強いと考えられた。このような報告から、心不全の病態形成にSRのCa<sup>2+</sup>制御異常が深く関与していることが示唆される。それでは、すでに心不全 (心筋不全) に陥った心筋の機能を遺伝子治療により回復させることができるのであろうか? この点に注目して不全心筋に対する遺伝子治療の現状を報告したい。

## II. 不全心筋の分子異常

これまで報告されたヒト心筋細胞の収縮・弛緩に関する主な分子異常を、Bersらの概説<sup>3)</sup>をもとに表1に示す。詳細は他の成書に委ねるが、心筋収縮—弛緩制御の中心がCa<sup>2+</sup>であり、収縮に必要なCa<sup>2+</sup>のほとんど (70~90%) がSRからの供給であることから、表1に示されているように、SRのCa<sup>2+</sup>保持能力の低下を回復させることが遺伝子操作の第一候補として挙げられることが理解できる。また、Ca<sup>2+</sup>保持力の低下の原因としてSERCA機能の低下に加え、近年リアンジン受容体 (RyR) の調節ユニットであるFKBP<sub>12.6</sub>の過リン酸化 (hyperphosphorylation) によるCa<sup>2+</sup>の漏出も一因と考えられている<sup>4)</sup>。この漏出したCa<sup>2+</sup>は、NCXにより細胞外へくみ出される際にSR内のCa<sup>2+</sup>量の減少をきたすだけでなく脱分極の原因とな



表1 ヒト不全心筋におけるCa<sup>2+</sup>制御関連蛋白の分子異常

	心不全時の変化	容認度	引用論文数		
			mRNAレベル	蛋白レベル	機能解析
<b>Ca<sup>2+</sup>制御蛋白</b>					
L-VDCC	変化なし(低下)	ほとんど	2	—	6
SERCA	低下(変化なし)	ほとんど全て	6	6	4
PLB	低下(変化なし)	ほとんど	4	4	—
SR Ca Content	低下	ほとんど全て	/	/	3
CSQ	変化なし	ほとんど全て	2	2	—
CRQ	変化なし	全て	—	1	—
RyR	変化なし/低下	判断不可	3	3	3
NCX	上昇(変化なし)	ほとんど全て	2	5	3
<b>細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度に影響を及ぼす因子</b>					
Na/K ATPase	低下	ほとんど全て	—	3	—
Action potential	延長	全て	—	—	3
I <sub>to</sub>	低下	全て	—	—	3
I <sub>K1</sub>	低下	全て	—	—	2
Gi protein	上昇	ほとんど全て	1	3	1
Gs protein	変化なし(上昇)	ほとんど全て	2	—	—

文献3)より改変

り不整脈を誘起するとも言われている。したがって、NCXと競合して漏出したCa<sup>2+</sup>をSR内に取り込ませるという意味でも、SERCA機能を亢進させる操作は有効であると思われる。それでは、どのような手法でSERCA機能を亢進させるのであろうか？

### III. 不全心筋細胞の遺伝子治療

#### 1. SERCA機能を亢進させる遺伝子操作

遺伝子を導入する際に期待できる効果があるのかどうか、また遺伝子導入により予想外の表現型が生じないかどうかを検討するためにトランスジェニックモデルやノックアウトモデルの作成は有用である。表2に、種々のCa<sup>2+</sup>制御蛋白の機能や発現を調節した遺伝子操作モデルの特徴を、収縮・弛緩とCa<sup>2+</sup>制御を中心にして概略した。ここで、表現型の大きな異常を生じることなくSERCA機能を亢進させ収縮力を増強させるモデルとしては、SERCA過剰発現モデル、ホスホランパン(PLB)ノックアウトモデル、そしてβ<sub>2</sub>アドレナリン作動性受容体(β<sub>2</sub>AR)過剰発現モデルが挙げられる。これらのモデルでは同時に弛緩スピードの上昇も得られ、これらの処置を不全心筋細胞に施すことができれば心不全の理想的な治療になるものと予想される。

#### 2. 不全心筋への遺伝子導入

このような経緯をもとに、近年、Hajjarとdel Monteらは実際にin-vitroでヒト不全心筋細胞にSERCA遺伝子を過剰発現させる<sup>9)</sup>か、もしくはPLBのアンチセンスオリゴを過剰発現させPLBの発現を

減少させる<sup>9)</sup>ことでSERCA機能を亢進させることを試みた。その結果、不全心筋細胞の収縮・弛緩を改善させることに成功した。ヒトの細胞を用いた検討はまだin-vitroの域を脱していないが、いくつかの動物モデルでは予後を含めた検討がなされてきている。del Monteらは、成ラット大動脈バンディングに起因する不全心筋にアデノウイルスを用いてSERCA過剰発現<sup>7)</sup>させ、収縮性のみならず、生存率をも改善させることに成功した(図1)。また、Hoshijimaら<sup>8)</sup>はS16EPLBを心筋症ハムスター(Bio14.6)の心筋に過剰発現させ収縮機能を改善することに成功している(図2)。後者のより優れた点として、心臓特異的な発現システムおよびベクターとして抗原性のないアデノ関連ウイルス(rAAV)を使用した点を挙げることができる。以上のように、SERCA機能を直接的に改善させることが不全心筋の機能を改善するのみならず、心不全動物の生存率を改善させることが示されている。

#### 3. 遺伝子導入法の問題点

前述した遺伝子操作が不全心筋の機能を改善するとしてもin-vivoでどのようにして遺伝子操作を行うかが非常に重要な問題である。重要な点は、標的細胞(または組織、臓器)に特異的に、適当な蛋白量を適当な期間発現させるベクターシステムを確立することである。表3に現在一般的に使用可能なベクターの特徴をまとめてみたが、現時点ではrAAVが持続的蛋白発現を可能にする最も有効なベクターと思われる。Hoshijimaらが行ったように、心筋特異的なプロモ-

表2 種々の遺伝子操作の収縮 弛緩に及ぼす影響

標的遺伝子	遺伝子操作	心筋細胞への効果				付随効果
		収縮・弛緩 [dP/dt][dP/dt]	Ca <sup>2+</sup> transient 振幅	拡張期 低下速度	SR Ca <sup>2+</sup> 量	
rat SERCA2 <sup>11,12</sup>	過剰発現(蛋白質 20%増)	↑ ↑ ↑	↓	↑	↑	—
PLB <sup>13-15</sup>	ノックアウト	↑ ↑ ↑	(→)	↑	↑	—
PLB <sup>16,17</sup>	心筋特異的過剰発現(-2倍)	↓ ↓ ↓	→	↓	—	—
RyR type2 <sup>18</sup>	ノックアウト(ヘテロ接合体)	—	↓*	?*	→*	→* ホモ接合体は致死的,
canine TR1 <sup>19,20</sup>	心筋特異的過剰発現	↓ ↓ ↓	→	↑	↓	心肥大(不全?), RyR ↓, JN ↓, (SERCA, PLB, CLSQ→)
canine NCX <sup>21,22</sup>	過剰発現(2~3倍)	—	→(↑)→	↑(前半→後半↑)	→	—
NCX1 <sup>23</sup>	ノックアウト(ヘテロ接合体)	—	↑	(→)	(→)	↑ ホモ接合体は致死的, L-VDCC α2→, SERCA2→
Human L-VDCC α1c <sup>24,25</sup>	心筋特異的過剰発現(-50%増)	—	↑	?	→	→ 心肥大, NCX ↑, (SERCA, PLB, RyR→),
Canine CSQ <sup>28-29</sup> (young < 60 days)	心筋特異的過剰発現	↓ ↓ ↓	→	→?	↑	↑ 心肥大, SERCA, PLB ↑/→ (RyR, JN, TR→), I <sub>to</sub> ↓, β-AR ↓, βARK1 ↓ AC activity ↓
(old)	心筋特異的過剰発現	↓ ↓ ↓	→	→?	↑	↑ 心不全(予後不良) SERCA ↓, I <sub>Na</sub> , I <sub>Ca</sub> ↓, I <sub>to</sub> ↓, I <sub>K1</sub> ↓, β-AR ↓, βARK1 ↓ AC activity ↓
CRQ <sup>31</sup>	心筋特異的過剰発現	—	—	—	—	↑ 心房心室拡大, 心室壁厚 ↓ 房室ブロック, C <sub>s</sub> 43 ↓, C <sub>s</sub> 40 ↓,
Human β <sub>1</sub> AR <sup>32,34</sup> young	心筋特異的過剰発現	↑ ↑	—	—	—	SERCA, PLB, CSQ →, I <sub>Ca</sub> ↓, ANP, BNP ↑, BMHC,
old	心筋特異的過剰発現	↓ ↓ ↑	—	↓	—	α-skActin ↓ 心肥大, JN ↓ SERCA ↑ (PLB, TR, CSQ→),
human β <sub>2</sub> AR <sup>35-37</sup>	心筋特異的過剰発現	↑ ↑ ↓	(→)	↑	→	→ 心不全, JN ↓ (PLB, TR, CSQ→), PLB ↓, (SERCA, CSQ→), AC activity ↑ βMHC ↑, α-skActin ↑, (βAR, aAR, SERCA, PLB→), response ↑ to β agonist
murine Gq <sup>38-40</sup>	心筋特異的過剰発現	↓ ↓	—	—	—	—
human/canine Gs <sup>41</sup>	心筋特異的過剰発現	→ →	—	—	—	—

\*未発表データ

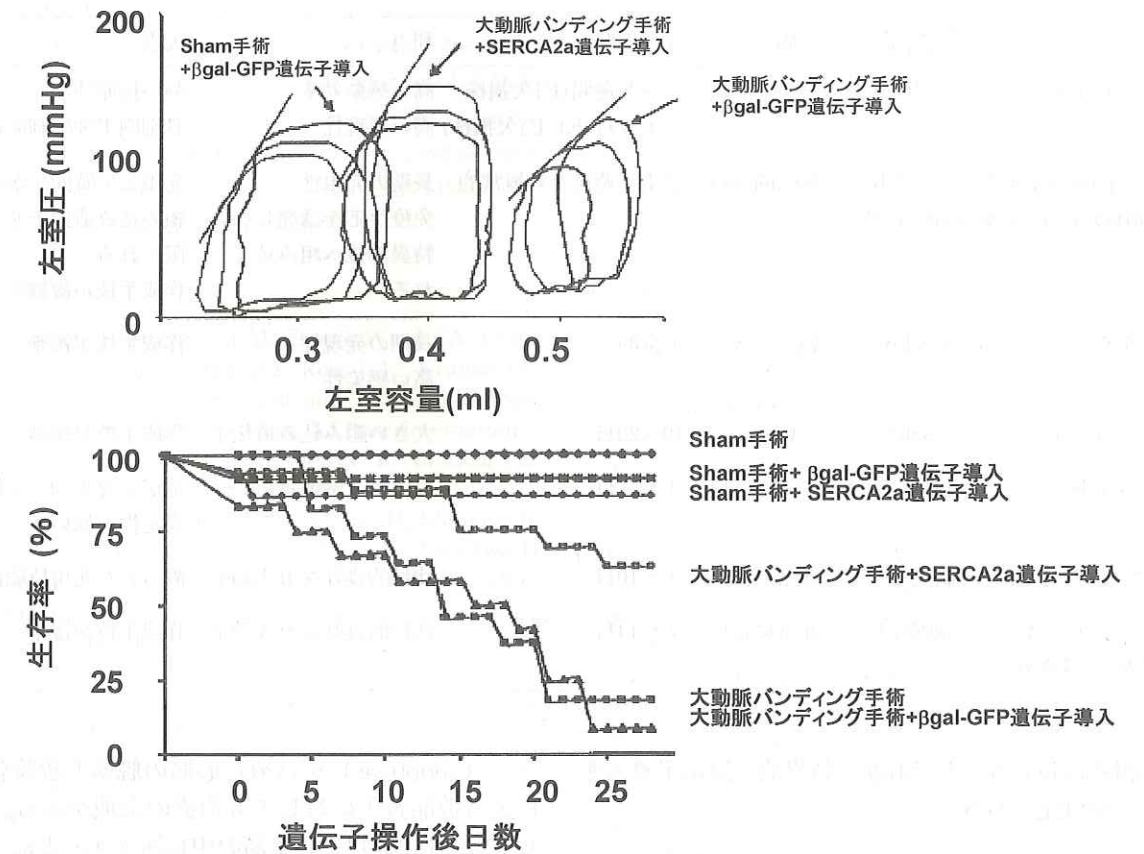


図1 不全心筋に対するアデノウイルスによるSERCA遺伝子過剰発現の効果  
上段に示されるように、SERCA2a遺伝子の導入によって収縮性(E<sub>max</sub>)の改善と拡張終期容積の減少を認めた。また、下段に示されるように生存率が改善した。



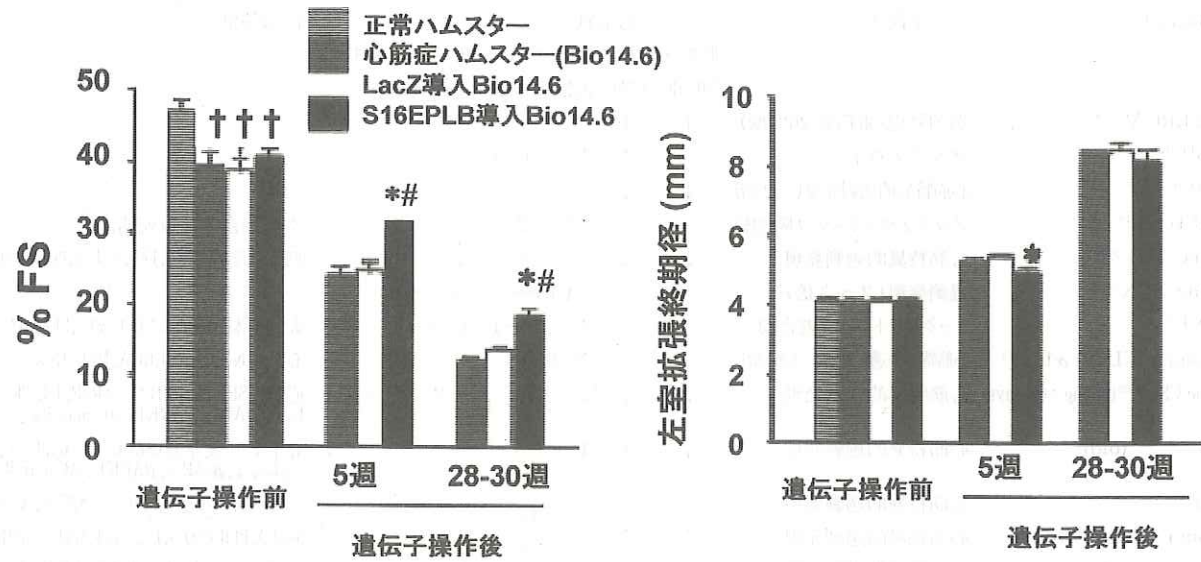


図2 アデノ関連ウイルスによる不全心筋へのpseudophosphorylated PLB (S16EPLB) 遺伝子過剰発現心筋症ハムスター (Bio14.6) の心筋にアデノ関連ウイルス (rAAV) を用いて、S16EPLB遺伝子 (対照としてLacZ遺伝子) を導入したところ、左図に示されるように収縮力の改善を認めた。また、差室拡張終期径の軽度の改善も見られた。\**P* < .05 vs 正常ハムスター, \**P* < .05 vs LacZ導入Bio14.6, #*P* < .05 vs 遺伝子導入(-)Bio14.6

表3 ベクターシステム

	組み込み遺伝子サイズ	力価	発現期間	利点	欠点
アデノウイルス	7~10kb	強い	1~2週間 (E1欠損株) ~1ヶ月 (E1-E4欠損株)	高い感染効率 高い発現性	強い抗原性 B細胞T細胞刺激性
アデノ関連ウイルス (recombinant adeno-associated virus; rAAV)	~4.8kb	比較的強い	感染4週後から恒常的	長期の発現性 免疫反応を誘発しない 特異部位へ組み込まれる	発現まで時間がかかる 組み込み遺伝子サイズが限られる 作成手技が複雑
レンチウイルス	~8 kb	強い	恒常的	長期の発現性 高い感染性	作成手技が複雑
ヘルペスウイルス	>35kb	強い	10~20日	大きい組み込み遺伝子	作成手技が複雑
プラスミド	制限なし	非常に強い	4~7日	ウイルス関連蛋白(-)	遺伝子導入効率が低い 安定性が低い
DNAリポソーム	制限なし	非常に強い	4~10日	比較的良好的な導入効率	限られた発現持続性
アデノウイルスポリリジンDNA	制限なし	非常に強い	7~14日	比較的良好的な導入効率	作成手技が複雑

タを組み合わせることで心筋に特異的に遺伝子導入することが可能である。

IV. 臓器としての心臓再生を狙った遺伝子治療

心筋は自己再生しない高度に分化した細胞である。したがって、喪失した細胞は補充されない。虚血性心不全はもとより非虚血性心不全においても、アポトー

シス (apoptosis) を含めた心筋の脱落と線維性置換による機能喪失に対しても治療の余地がある。Orlicら<sup>9)</sup>は、骨髓細胞を心室筋の中に注入すると心室筋に分化することを示した。このことは、適当な条件下で心筋細胞を作り出すことができる可能性を示している。まだ実現性という点では前述した方法に遅れをとっているものの、このような心筋細胞を作り出す遺伝

子操作も忘れてはならない分野である。

V. まとめ

以上、心不全という病態に重要な影響を及ぼしている多数の分子異常の中でSERCA機能異常に重点を置いて考察した。確かに遺伝子操作による分子治療の効果は期待できるものである。しかし、飲み薬のように投与法が簡単であるというわけにはいかず、まだ方法論的な問題点や安全性への疑問点が山積しているようである。その点、もしもPLBとSERCAとの相互作用を阻害する薬が登場するようであれば本稿で述べたような遺伝子治療がどれほどの利点があるのか難しい。Toyoshimaら<sup>10)</sup>によりすでにSERCA分子の3次元結晶構造が明らかになっており、その構造特異的結合薬剤が突如として開発されるかもしれない。しかしながら、遺伝子操作は方法論さえ確立すれば多くの遺伝子の操作が比較的簡単にできるという普遍性をもっており、そうなった場合、1剤の創薬にかかる時間よりスピードの点で勝る可能性がある。そのためには、ベクターシステムの早急な進歩が第一に必要であり、その成否が遺伝子治療のかぎを握っている。

略号

AC; adenylyl cyclase, AR; adrenergic receptor,  $\alpha$ -sk actin; alpha skeletal actin, (ARK; beta adrenergic receptor kinase, (MHC; beta myosin heavy chain, CRQ; calreticulin, CSQ; calsequestrin, Cx; connexin, JN; junction, L-VDCC; L-type voltage dependent calcium channel, NCX; Na/Ca exchanger, PLB; phospholamban, RyR; ryanodine receptor, SERCA; sarcoplasmic reticulum CaATPase, SR; sarcoplasmic reticulum, TR; triadin,

文献

- 1) Minamisawa S, Hoshijima M, Chu G, Ward CA, Frank K, Gu Y, Martone ME, Wang Y, Ross J, Jr., Kranias EG, Giles WR, Chien KR: Chronic phospholamban-sarcoplasmic reticulum calcium ATPase interaction is the critical calcium cycling defect in dilated cardiomyopathy. *Cell* 99: 313-322, 1999.
- 2) Takimoto E, Yao A, Toko H, Takano H, Shimoyama M, Sonoda M, Wakimoto K, Takahashi T, Akazawa H, Mizukami M, Nagai T, Nagai R, Komuro I: Sodium calcium exchanger plays a key role in alteration of cardiac function in response to pressure overload. *Faseb J* 16: 373-378, 2002.
- 3) Bers DM. *Excitation-contraction Coupling and Cardiac Contractile Force*. 2 ed: Kluwer Academic publisher; 2001.
- 4) Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, Jayaraman T, Burkhoff D, Roseblit N, Marks AR: PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 101: 365-376, 2000.
- 5) del Monte F, Harding SE, Schmidt U, Matsui T, Kang ZB, Dec GW, Gwathmey JK, Rosenzweig A, Hajjar RJ:

Restoration of contractile function in isolated cardiomyocytes from failing human hearts by gene transfer of SERCA2a. *Circulation* 100: 2308-2311, 1999.

- 6) del Monte F, Harding SE, Dec GW, Gwathmey JK, Hajjar RJ: Targeting phospholamban by gene transfer in human heart failure. *Circulation* 105: 904-907, 2002.
- 7) del Monte F, Williams E, Lebeche D, Schmidt U, Rosenzweig A, Gwathmey JK, Lewandowski ED, Hajjar RJ: Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase in a rat model of heart failure. *Circulation* 104: 1424-1429, 2001.
- 8) Hoshijima M, Ikeda Y, Iwanaga Y, Minamisawa S, Date MO, Gu Y, Iwatate M, Li M, Wang L, Wilson JM, Wang Y, Ross J, Jr., Chien KR: Chronic suppression of heart failure progression by a pseudophosphorylated mutant of phospholamban via in vivo cardiac rAAV gene delivery. *Nat Med* 8: 864-871, 2002.
- 9) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410: 701-705, 2001.
- 10) Toyoshima C, Nakasako M, Nomura H: Ogawa H. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. *Nature* 405: 647-655, 2000.
- 11) He H, Giordano FJ, Hilal-Dandan R, Choi DJ, Rockman HA, McDonough PM, Bluhm WF, Meyer M, Sayen MR, Swanson E, Dillmann WH: Overexpression of the rat sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase gene in the heart of transgenic mice accelerates calcium transients and cardiac relaxation. *J Clin Invest* 100: 380-389, 1997.
- 12) Yao A, Su Z, Dillmann WH: Barry WH. Sarcoplasmic reticulum function in murine ventricular myocytes overexpressing SR CaATPase. *J Mol Cell Cardiol* 30: 2711-2718, 1998.
- 13) Luo W, Grupp IL, Harrer J, Ponniah S, Grupp G, Duffy JJ, Doetschman T, Kranias EG: Targeted ablation of the phospholamban gene is associated with markedly enhanced myocardial contractility and loss of beta-agonist stimulation. *Circ Res* 75: 401-409, 1994.
- 14) Hampton TG, Kranias EG, Morgan JP: Simultaneous measurement of intracellular calcium and ventricular function in the phospholamban-deficient mouse heart. *Biochem Biophys Res Commun* 226: 836-841, 1996.
- 15) Santana LF, Kranias EG, Lederer WJ: Calcium sparks and excitation-contraction coupling in phospholamban-deficient mouse ventricular myocytes. *J Physiol* 503: 21-29, 1997.
- 16) Kadambi VJ, Ponniah S, Harrer JM, Hoit BD, Dorn GW, 2nd, Walsh RA, Kranias EG: Cardiac-specific overexpression of phospholamban alters calcium kinetics and resultant cardiomyocyte mechanics in transgenic mice. *J Clin Invest* 97: 533-539, 1996.
- 17) Chu G, Dorn GW, 2nd, Luo W, Harrer JM, Kadambi VJ, Walsh RA, Kranias EG: Monomeric phospholamban overexpression in transgenic mouse hearts. *Circ Res* 81: 485-492, 1997.
- 18) Takeshima H, Komazaki S, Hirose K, Nishi M, Noda T, Iino M: Embryonic lethality and abnormal cardiac myocytes in mice lacking ryanodine receptor type 2. *Embo J* 17: 3309-3316, 1998.
- 19) Kirchhefer U, Baba HA, Kobayashi YM, Jones LR, Schmitz W, Neumann J: Altered function in atrium of



- transgenic mice overexpressing triadin 1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **283**: H1334-H1343, 2002.
- 20) Kirchhefer U, Neumann J, Baba HA, Begrow F, Kobayashi YM, Reinke U, Schmitz W, Jones LR: Cardiac hypertrophy and impaired relaxation in transgenic mice overexpressing triadin 1. *J Biol Chem* **276**: 4142-4149, 2001.
- 21) Adachi-Akahane S, Lu L, Li Z, Frank JS, Philipson KD, Morad M: Calcium signaling in transgenic mice overexpressing cardiac Na(+)-Ca2+ exchanger. *J Gen Physiol* **109**: 717-729, 1997.
- 22) Yao A, Su Z, Nonaka A, Zubair I, Lu L, Philipson KD, Bridge JH, Barry WH: Effects of overexpression of the Na+-Ca2+ exchanger on [Ca2+]i transients in murine ventricular myocytes. *Circ Res* **82**: 657-665, 1998.
- 23) Wakimoto K, Kobayashi K, Kuro OM, Yao A, Iwamoto T, Yanaka N, Kita S, Nishida A, Azuma S, Toyoda Y, Omori K, Imahie H, Oka T, Kudoh S, Kohmoto O, Yazaki Y, Shigekawa M, Imai Y, Nabeshima Y, Komuro I: Targeted disruption of Na+/Ca2+ exchanger gene leads to cardiomyocyte apoptosis and defects in heart-beat. *J Biol Chem* **275**: 36991-36998, 2000.
- 24) Muth JN, Yamaguchi H, Mikala G, Grupp IL, Lewis W, Cheng H, Song LS, Lakatta EG, Varadi G, Schwartz A: Cardiac-specific overexpression of the alpha(1) subunit of the L-type voltage-dependent Ca(2+) channel in transgenic mice. Loss of isoproterenol-induced contraction. *J Biol Chem* **274**: 21503-21506, 1999.
- 25) Song LS, Guida A, Muth JN, Rubio M, Wang SQ, Xiao RP, Josephson IR, Lakatta EG, Schwartz A, Cheng H: Ca(2+) signaling in cardiac myocytes overexpressing the alpha(1) subunit of L-type Ca(2+) channel. *Circ Res* **90**: 174-181, 2002.
- 26) Cho MC, Rapacciuolo A, Koch WJ, Kobayashi Y, Jones LR, Rockman HA: Defective beta-adrenergic receptor signaling precedes the development of dilated cardiomyopathy in transgenic mice with calsequestrin overexpression. *J Biol Chem* **274**: 22251-22256, 1999.
- 27) Jones LR, Suzuki YJ, Wang W, Kobayashi YM, Ramesh V, Franzini-Armstrong C, Cleemann L, Morad M: Regulation of Ca2+ signaling in transgenic mouse cardiac myocytes overexpressing calsequestrin. *J Clin Invest* **101**: 1385-1393, 1998.
- 28) Knollmann BC, Knollmann-Ritschel BE, Weissman NJ, Jones LR, Morad M: Remodelling of ionic currents in hypertrophied and failing hearts of transgenic mice overexpressing calsequestrin. *J Physiol* **525**: 483-498, 2000.
- 29) Wang W, Cleemann L, Jones LR, Morad M: Modulation of focal and global Ca2+ release in calsequestrin-overexpressing mouse cardiomyocytes. *J Physiol* **524**: 399-414, 2000.
- 30) Sato Y, Ferguson DG, Sako H, Dorn GW, 2nd, Kadambi VJ, Yatani A, Hoit BD, Walsh RA, Kranias EG: Cardiac-specific overexpression of mouse cardiac calsequestrin is associated with depressed cardiovascular function and hypertrophy in transgenic mice. *J Biol Chem* **273**: 28470-28477, 1998.
- 31) Nakamura K, Robertson M, Liu G, Dickie P, Guo JQ, Duff HJ, Opas M, Kavanagh K, Michalak M: Complete heart block and sudden death in mice overexpressing calreticulin. *J Clin Invest* **107**: 1245-1253, 2001.
- 32) Bisognano JD, Weinberger HD, Bohlmeier TJ, Pende A, Reynolds MV, Sastravaha A, Roden R, Asano K, Blaxall BC, Wu SC, Communal C, Singh K, Colucci W, Bristow MR, Port DJ: Myocardial-directed overexpression of the human beta(1)-adrenergic receptor in transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol* **32**: 817-830, 2000.
- 33) Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ: Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* **96**: 7059-7064, 1999.
- 34) Engelhardt S, Boknik P, Keller U, Neumann J, Lohse MJ, Hein L: Early impairment of calcium handling and altered expression of junction in hearts of mice overexpressing the beta1-adrenergic receptor. *Faseb J* **15**: 2718-2720, 2001.
- 35) Milano CA, Allen LF, Rockman HA, Dolber PC, McMinn TR, Chien KR, Johnson TD, Bond RA, Lefkowitz RJ: Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the beta 2-adrenergic receptor. *Science* **264**: 582-586, 1994.
- 36) Rockman HA, Hamilton RA, Jones LR, Milano CA, Mao L, Lefkowitz RJ: Enhanced myocardial relaxation in vivo in transgenic mice overexpressing the beta2-adrenergic receptor is associated with reduced phospholamban protein. *J Clin Invest* **97**: 1618-1623, 1996.
- 37) Zhou YY, Song LS, Lakatta EG, Xiao RP, Cheng H: Constitutive beta2-adrenergic signalling enhances sarcoplasmic reticulum Ca2+ cycling to augment contraction in mouse heart. *J Physiol* **521**: 351-361, 1999.
- 38) Yatani A, Frank K, Sako H, Kranias EG, Dorn GW, 2nd: Cardiac-specific overexpression of Galphaq alters excitation-contraction coupling in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* **31**: 1327-1336, 1999.
- 39) Adams JW, Sakata Y, Davis MG, Sah VP, Wang Y, Liggett SB, Chien KR, Brown JH, Dorn GW, 2nd: Enhanced Galphaq signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**: 10140-10145, 1998.
- 40) D'Angelo DD, Sakata Y, Lorenz JN, Boivin GP, Walsh RA, Liggett SB, Dorn GW, 2nd: Transgenic Galphaq overexpression induces cardiac contractile failure in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**: 8121-8126, 1997.
- 41) Iwase M, Bishop SP, Uechi M, Vatner DE, Shannon RP, Kudej RK, Wight DC, Wagner TE, Ishikawa Y, Homcy CJ, Vatner SF: Adverse effects of chronic endogenous sympathetic drive induced by cardiac GS alpha overexpression. *Circ Res* **78**: 517-524, 1996.

## 心不全治療のトピックス

## 慢性心不全に対する両室ペーシング

松田直樹

東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器内科

左室流入が得られなくなる。

## III. 両室ペーシングとは

心室内伝導障害に対し、心室を複数個所から同時ペーシングすれば収縮の同期性が高まり血行動態の改善が得られるだろう。そのような発想から両室ペーシングが生まれた。伝導遅延に伴う心室の dyssynchrony を、ペーシングにより再同期させる治療であることから心臓再同期療法 cardiac resynchronization therapy と呼ばれる。その歴史は新しく、初めての植込み報告は1996年、フランスの Cazeauらによる<sup>3)</sup>。心臓移植が必要な重症心不全8例に対し、左右両心室同時ペーシングを行った結果、心機能の改善が得られ4例でNYHA IV度からII度に改善したことが報告された。その後専用のデバイスが開発され、高い有効性が次々に報告されるようになった。

左室を右心室側と自由壁側から挟み込むようにペーシングすることによって、左室収縮のタイミングのズレは是正され、非効率的な収縮は改善される<sup>4,5)</sup>。左室収縮期最大dP/dtは10~20%増加し、多くの例で収縮期血圧と脈圧の有意な増大がみられる<sup>6,7)</sup>。心拍出量は28~35%増加する<sup>3,8)</sup>。左室の収縮が同時に終了すれば、拡張期左室流入時間は延長し、肺動脈楔入圧は低下する<sup>8,9)</sup>。症例によっては僧帽弁逆流の著明な減少が認められる。両室ペーシングの継続によって、左室容量は減少し、いわゆる心室のreverse remodelingが達成される(図2)<sup>10)</sup>。両室ペーシングによる血行動態の改善は、房室同期を適切に設定することによって最大限に発揮される<sup>9)</sup>。すなわち、両室ペーシングと至適AV間隔の設定により心臓再同期療法が完成する。

両室ペーシングは非効率的な収縮パターンを是正し、無駄な左室の内部仕事を減少させると考えられている。その結果、心拍出を増す治療でありながら、心筋酸素消費の増加を伴わない。ペーシングとドブタミン持続点滴の急性効果の比較では、同程度の左室dP/

## I. はじめに

ACE阻害薬の登場とβ遮断薬の導入により慢性心不全患者の予後は飛躍的に向上したが、しかし今なお、重症例では治療に難渋する例が多くその予後は不良である。一方、慢性心不全患者の心電図には、しばしばQRS幅の拡大を認め、重症例ほど心室内伝導障害の頻度が高い。この心室内伝導障害は、慢性心不全の予後規定因子のひとつであり、QRS幅拡大の程度と予後は相関する(図1)<sup>1)</sup>。近年、心室内伝導障害に伴う収縮の時間的ズレが、さまざまな血行動態の不利をもたらすことが知られるようになり、これを是正するためのペーシング治療が注目されている。

## II. 左室伝導障害による血行動態の悪化

心室の興奮様式は心筋の収縮能、拡張能とは独立した心機能の規定因子であり<sup>2)</sup>、伝導障害が生じれば興奮伝播様式が変化し、それ自体が血行動態に悪影響を及ぼす。

高度左室伝導障害があると、左室の興奮は一度に開始されず、例えば心室中隔と自由壁の収縮のタイミングにはズレを生じ、これを心室同期不全ventricular dyssynchronyと呼ぶ。等容性収縮期には、一部の心筋しか収縮を開始しないため、収縮初期の内圧上昇は低く、その内圧上昇エネルギーはまだ興奮が始まっていない弛緩した心室壁を伸展させるエネルギーに使われる。その結果+dP/dtは著しく低下し、等容性収縮時間は延長する。次に、遅れて興奮した心室筋は高い壁応力の存在下で収縮を開始せねばならず、また心室全体が同時に収縮しないことから駆出のエネルギーは小さくなり、血圧、心拍出量は低下する。左室両乳頭筋のdyssynchronyは僧帽弁逆流を招き、QRS幅が広いほど僧帽弁逆流時間は延長する。さらに遅れて興奮する心筋収縮による内圧上昇エネルギーは、すでに収縮が終了し弛緩が始まった心室壁を伸展させるエネルギーに使われる。局所の収縮終了がばらつくため、左室拡張の開始は遅れ、拡張期流入時間は短縮し有効な



dtの増大が得られた時、ドブタミンでは心筋酸素消費量は増加するのに対し、ペースングでは有意に減少することが報告されている<sup>11)</sup>。すなわち、強心剤とは異なり「やせ馬にムチ打つ」治療とはならない。

#### IV. 両心室ペースングの実際

両室ペースング用のペースメーカー本体は、従来のDDDペースメーカーを改良したもので、心房用と2つの心室用コネクタースポーツをもつ(図3A)。左室リードは当初、開胸により心外膜に留置した。その後、冠静脈洞から冠静脈分枝にリードを挿入し左室を心外膜ペースングする画期的な経静脈アプローチが行われるようになった(図3B)。目標の冠静脈に確実にリードを留置するには、専用のリードシステムと術

者の熟練が必要となる。従来のペースメーカーリードによる冠静脈分枝へのリード留置成功率は約70%であったが、ガイドワイヤを用いた方法の開発により留置成功率は95%以上となった。左室リード留置に関する合併症として、冠静脈穿孔、冠静脈本幹閉塞、本幹解離、横隔膜刺激などがあり、最も重篤な冠静脈穿孔の頻度は0.5~数パーセントと言われており、十分な注意が必要である。

至適左室ペースング部位は、一般に側壁~後壁のmid portionで最も効果が期待できるが、基礎疾患、伝導障害のタイプ、収縮様式によって個々の症例で異なると考えられる。これらの伝導様式ならびにdyssynchronyの評価には、組織ドップラーエコーが有用である。本法にて、左室の収縮が最も遅れている部位を同定し、ペースング部位を決定することの有用性が報告されている<sup>12)</sup>。また、組織ドップラーエコーにより評価される左室内dyssynchronyの程度は、再同期ペースングによる心機能の改善と良好に相関する<sup>13)</sup>ことから、今後は組織ドップラーエコーによって

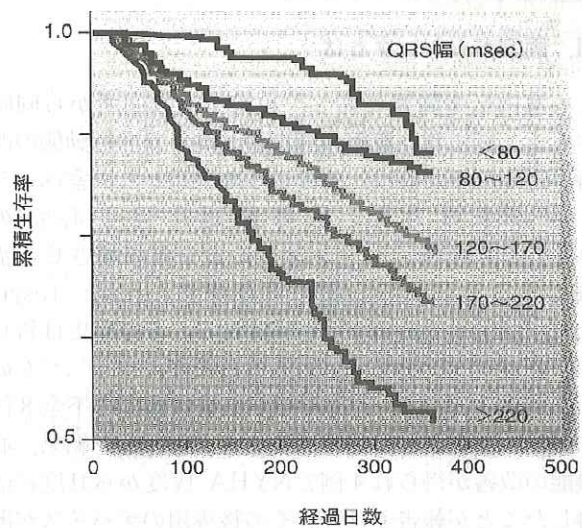


図1 慢性心不全患者のQRS幅と予後 VEST試験における3654例の心電図よりのデータ [文献1]より引用

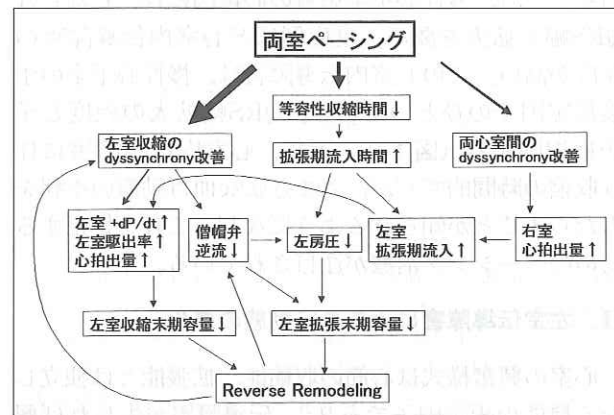


図2 両室ペースングの有効性の機序(文献10より引用改変)

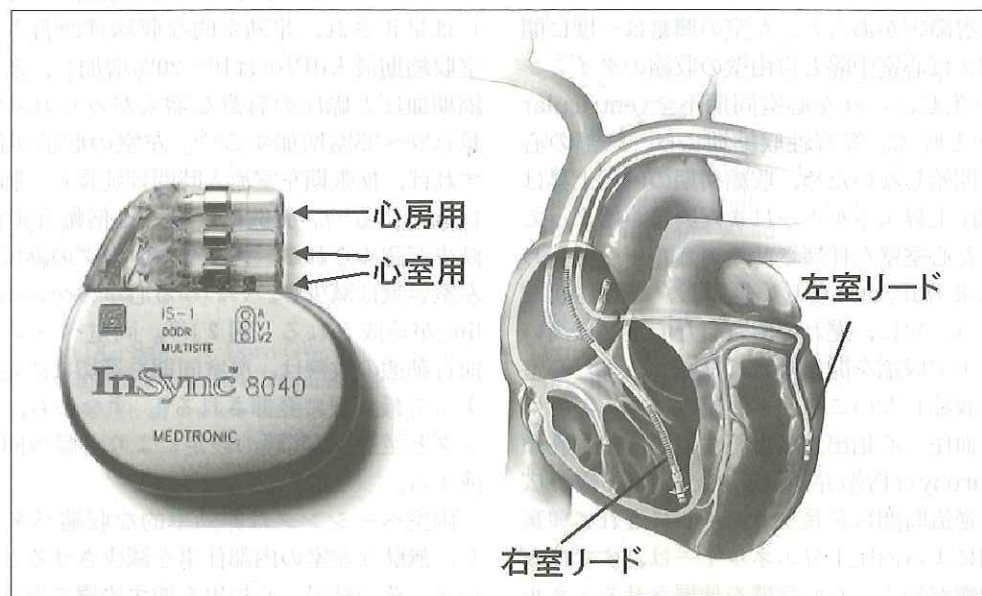


図3 両室ペースングの植込みシステム A: 本体 B: 経静脈的リードシステム

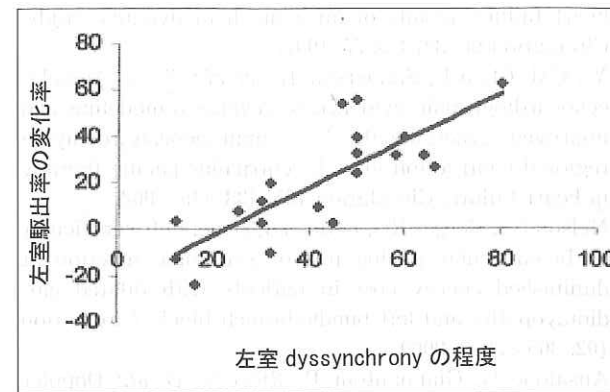


図4 左室ドップラーエコーより得られる左室dyssynchronyの程度と両室ペースング後の左室駆出率の変化率との相関 [文献13]より引用

両室ペースングの適応症例が選択されていくと思われる(図4)。

#### V. 両室ペースングの長期成績

これまで心室内伝導障害を有する重症心不全患者に対する多くの臨床試験が行われ、両心室ペースングの継続は、自覚症状、血行動態、運動耐容能、QOL、心エコー所見、神経体液性因子などの有意な改善をもたらすことが明らかにされた。

MIRACLE試験は、心室内伝導障害を有する重症心不全453例を両室ペースング群と非ペースング群に無作為割付し、有効性を評価した試験である<sup>14)</sup>。6カ月後、両室ペースング群では6分間歩行距離は約40m延長し、68%の例でNYHA分類の1度以上の改善を認めた。また、死亡と心不全増悪による入院をイベントとした場合、両室ペースングはその危険を40%減少させた。この結果をもって2001年、米国FDAは本システムを心不全治療用具として認可した。また、2002年

秋に改訂されたACC/AHA/NASPEのペースメーカー植込みに関するガイドライン<sup>15)</sup>では、MIRACLE試験の対象がそのまま拡張型心筋症に対する両室ペースングの適応(クラスIIa)として盛り込まれた。すなわち、虚血性、非虚血性を問わず薬物治療によってもNYHAIII度またはIV度から改善しない重症心不全で、QRS幅が130msec以上の心室内伝導障害を有し、左室駆出率35%以下、左室拡張期径55mm以上の例である。

両室ペースングによる予後改善効果は、現在のところ確認されていないが、最近発表された1,634例のメタ解析<sup>16)</sup>の結果、両室ペースングは心不全による死亡の危険を有意に51%減少させ、心不全の増悪による入院の危険を29%減少させた。総死亡率については、両室ペースング群で4.9%、コントロール群で6.3%とペースング群で少ない傾向を認めた(図5)。現在、予後を1次エンドポイントにしたいくつかの臨床試験が進行中である。

#### VI. 植込み型除細動機能つき両室ペースメーカー

心不全患者の死因の4割は突然死であることから、予後改善には心不全死のみならず、突然死を予防することが必要である。欧米では、すでにICDの機能を併せもつ両室ペースメーカーが使用され始めた。COMPANION試験は、心室内伝導障害を有する重症心不全患者2,200例を目標に、薬物治療群、両室ペースング群、さらにはICD機能つき両室ペースメーカー群の3群に割付け、生命予後をエンドポイントに比較した大規模無作為割付け臨床試験である<sup>17)</sup>。本試験は2002年、約1600例登録の時点で中止された<sup>18)</sup>。その理由はICD機能付き両室ペースメーカー群の死亡率が薬物群を有意に下回ったためであり、今後は不整脈の有無にかかわらず、ICD機能付き両室ペースメーカーが両室ペースングの主流となることも考えられる。

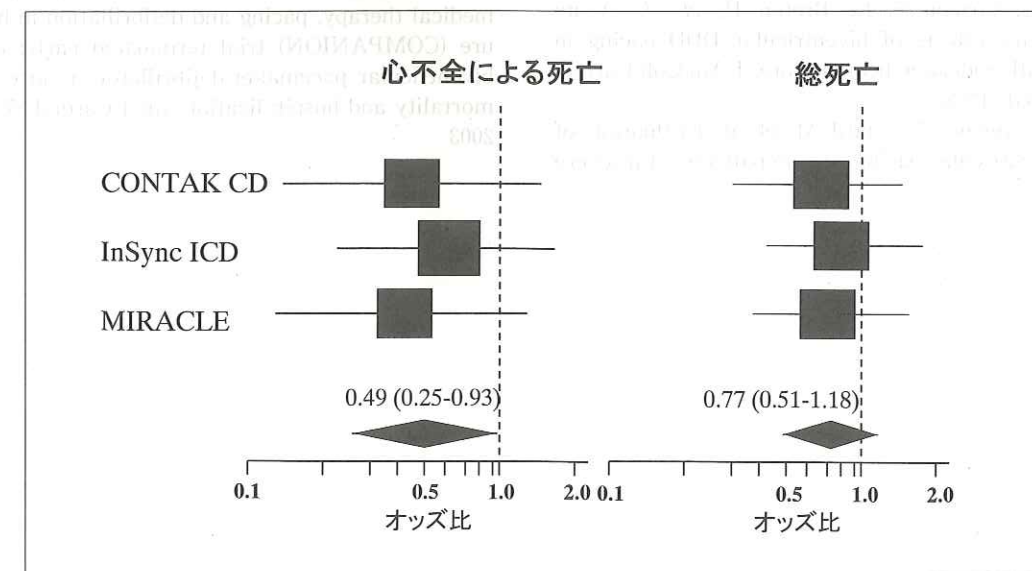


図5 両心ペースングの生命予後に関するメタ解析 [文献16]より引用



## VII. おわりに

以上のように、両室ペーシングは、重症心不全に対する治療の有望な選択肢として大いに期待される。わが国でも年内の保険認可が予想され、多くの重症心不全患者がその恩恵を受けることになるであろう。ただし、これらペーシング治療が効果を最大に発揮するには、症例の適切な選択と植込み技術の習熟が重要となる。

## 文 献

- 1) Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F, *et al.*: The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 33 (Suppl): 145A, 1999.
- 2) Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, *et al.*: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of intraventricular asynchrony. *Circulation* 79: 845-853, 1989.
- 3) Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, *et al.*: Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 19 (11 Pt 2): 1748-1757, 1996.
- 4) Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, *et al.*: Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9: 13-21, 1998.
- 5) Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, *et al.*: Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 35: 1221-1227, 2000.
- 6) Auricchio A, Stellbrink C, Block M, *et al.*: Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 99: 2993-3001, 1999.
- 7) Kass DA, Chen CH, Curry C, *et al.*: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 99: 1567-1573, 1999.
- 8) Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, *et al.*: Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 32: 1825-1831, 1998.
- 9) Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, *et al.*: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe

heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 96: 3273-3277, 1997.

- 10) Yu CM, Chau E, Sanderson JE, *et al.*: Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 105: 438-445, 2002.
- 11) Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, *et al.*: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 102: 3053-3059, 2000.
- 12) Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, *et al.*: Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 39: 489-499, 2002.
- 13) Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, *et al.*: Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 40: 723-730, 2002.
- 14) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, *et al.*: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346: 1845-1853, 2002.
- 15) ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 106: 2145-216, 2002.
- 16) Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL: Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 289: 730-740, 2003.
- 17) Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA: Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail* 6: 276, 2000.
- 18) Salukhe TV, Francis DP, Sutton R: Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemaker-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization. *Int J Cardiol* 87: 119-120, 2003

### 地域住民の中で外来治療を受けている慢性心不全患者を対象とした登録調査研究 (JCARE-GENERAL研究) への協力をお願い

竹下 彰, 北島 顕

- 1) 慢性心不全は高血圧、虚血性心臓病、心筋症など器質的心疾患の終末像であり、その患者の多くは入・退院を繰り返す高齢者です。このような患者は増加の一途を辿っており、今後さらに増加していくと予想されます。近年とくに、入退院を繰り返す高齢の慢性心不全患者が、心臓救急の現場で著しく増加しており、有効な対策を打ち出すことが急務となっています。
- 2) 欧米では、このような慢性心不全患者の増加は、臨床上の問題のみならず医療経済も含んだ大きな社会問題として捉えられ、その効果的治療法や予防法の確立を目的とした大規模な登録研究や臨床試験が行われています。しかしながら、わが国では慢性心不全を対象とした疫学研究が極めて乏しいため、患者の数、臨床像、治療および予後（生命予後と心不全増悪による再入院）などの実態は不明です。欧米で行われた研究結果をそのまま人種も年齢構成も異なる日本人の患者にあてはめることができないのは言うまでもありません。さらに、大規模臨床試験の患者は、年齢や基礎疾患など実際の患者とは大きく異なっており、一部の患者しか反映していません。したがって、わが国で慢性心不全患者の登録システムを構築し、データ解析を行う登録研究が必要です。
- 3) 私どもは、日本心不全学会主導の疫学研究として、地域住民の中で外来治療を受けている慢性心不全患者を登録し、その患者背景、治療内容、予後を調査し、その実態特に予後の規定因子を明らかにする調査研究を実施いたします。今後、日本心不全学会の理事および評議員に、所属施設の近郊で登録研究が可能な地域を設定していただき、内科・循環器科の診療を行っているすべての医療機関（診療所・病院を問わず）の外来で慢性心不全患者の調査を行っていく予定です。全国での調査の推進にご協力の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

事務局：〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

九州大学循環器内科

筒井裕之

TEL: 092-642-5360 FAX: 092-642-5374

E-mail: prehiro@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp



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に存じます。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・深松洋子  
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. 7, No. 1

2003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 本郷綱ビル 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7年が経過いたしました。本会のさらなる充実に向け、会員の増強を行っております。ご入会を希望される方がおられましたら、是非ご紹介くださいますようお願いいたします。

▶ 会員の特典

- 1. 日本心不全学会と米国心不全学会の共通の機関誌“Journal of Cardiac Failure”が配布されます。
- 2. ニュースレターが年4回配布されます。

▶ 入会手続き

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

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

▶ 年会費

正会員 10,000円

▶ 会費の送金方法について

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

入会申込書

FAX 03-5814-5825 (日本学会事務センター内)

日本心不全学会事務局 御中

下記のとおり正会員として入会を申請いたします。

(正会員登録用)

申込日: 年 月 日

	姓(Family Nam)	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		学歴		
	臨床系		大学 19年卒		
	その他		大学大学院 19		

※複数の入会申し込み者がありましたら、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