

J
H
F
S
JAPANESE
HEART
FAILURE
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 9, No. 4, 2005

発行：2006年1月15日
日本心不全学会
Japanese Heart Failure Society
<http://www.jhfs.gr.jp/>

CONTENTS

1
2
3
5
11

日本心不全学会事務局の移転のお知らせ

第10回日本心不全学会学術集会のお知らせ

〈学会報告〉第9回日本心不全学会学術集会を終えて

〈心不全治療のトピックス〉心不全における骨格筋異常

学会カレンダー・入会のご案内

日本心不全学会事務局移転のお知らせ

本学会事務局は、これまで暫定的に大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学内に設置しておりましたが、このたび理事会・評議員会・総会の承認を経て、学会支援機構に事務局業務を委託することが正式に決定いたしました。会員の皆様には長い間ご迷惑をおかけいたしました。今後は、入会・住所変更・会費入金処理等、全ての学会事務を学会支援機構内の本学会事務局で行なうこととなります。事務移行の過程でご迷惑をおかけすることがあるかもしれませんが、ご理解・ご協力のほどお願い申し上げます。

なお、入会手続については、本会ホームページよりのオンライン入会登録が可能となっております。先生方の周辺に入会希望の方がいらっしゃいましたらその旨お知らせください。また、ホームページに関しては、今後、オンライン上での各種登録システムの構築やコンテンツの整備等を進め、さらに充実させていきたいと考えております。

また、大変遅くなりましたが、2005年度第1回目の会費請求書(振込用紙)を別便で郵送しておりますので、本年度の会費を納入しておられない会員の皆様には、ご納入の手続をお願いいたしたく存じます。学会の健全な財政基盤構築のため、ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

その他、本会についてご意見・ご要望などがございましたら、E-mail等で下記宛お寄せ下さい。

会員各位におかれましては、本会発展のため今後ともご支援・ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

日本心不全学会
理事長 堀 正二

事務局連絡先

日本心不全学会事務局
〒162-0802 東京都新宿区改代町26-1-B03
有限責任中間法人 学会支援機構内
TEL: 03-5206-6007
FAX: 03-5206-6008
E-mail:shinfuzen@asas.or.jp
http://www.jhfs.gr.jp/

日本心不全学会組織

- 理事長 堀 正二
○理事 磯部光章 井上 博 今泉 勉 大江 透 小川 聡 笠貫 宏 北島 顕
白土邦男 竹下 彰 友池仁暢 土居義典 永井良三 菱田 仁 藤原久義
松崎益徳 松田 暉 山口 巖 横山光宏 吉川純一
○監事 和泉 徹 藤田正俊
○評議員 相澤義房 麻野井英次 東 純一 安達 仁 飯島俊彦 井内和幸 池田宇一
石川義弘 石川良雄 伊藤隆之 岩瀬三紀 上嶋健治 大木 崇 大森浩二 甲斐久史 加納達二 岸田 浩 木村一雄 河野雅和 小林洋一 齋藤宗靖 澤 芳樹 砂川賢二 鷹津久登 竹下 彰 玉木長良 富田篤夫 西村元行 西村恒彦 野村憲和 羽野卓三 平山篤志 藤原久義 前原和平 松田直樹 三浦哲嗣 宮内 卓 百村伸一 柳澤輝行 山辺 裕 吉田 章
伊藤正明 上田清悟 大草知子 岡本 洋 加賀谷豊 川口秀明 木島祥行 木村玄次郎 甲谷哲郎 駒村和雄 齋藤能彦 重松裕二 住吉徹哉 高野照夫 武田信彬 近森大志郎 友池仁暢 中村由紀夫 西山信一郎 橋本哲男 濱田希臣 廣江道昭 藤原久義 前原和平 松田直樹 三浦哲嗣 宮内 卓 百村伸一 柳澤輝行 山辺 裕 吉田 章
上松正朗 大津欣也 小川研一 柿木滋夫 川嶋成乃亮 北 徹 許 俊鋭 児玉逸雄 小室一成 酒井 俊 島田和幸 清野精彦 高橋利之 武智 茂 薦本尚慶 豊岡照彦 永井良三 布田伸一 橋本俊雄 林 秀晴 廣瀬邦彦 星田四朗 牧野直樹 松田 暉 三浦俊郎 宮武邦夫 盛岡茂文 矢野捷介 山本一博 米持英俊
上床博久 大塚邦明 小川 聡 笠貫 宏 川名正敏 北浦 泰 楠岡英雄 児玉和久 是恒之宏 朔啓二郎 島田俊夫 世古義規 高橋正明 竹村元三 筒井裕之 土居義典 永田正毅 野崎士郎 長谷川浩二 原 裕二 福田恵一 堀 正二 増山 理 松村忠史 三嶋正芳 宗像一雄 森下竜一 矢野雅文 山本啓二 李 鍾大

(50音順, 敬称略)

賛助会員一覧 (平成17年12月31日現在, 50音順)

- あ アステラス製薬株式会社 アストラゼネカ株式会社 エーザイ株式会社 大塚製薬株式会社
た 第一サントリーファーマ株式会社 第一製薬株式会社 大正富山医薬品株式会社 大日本住友製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 田辺製薬株式会社 帝人ファーマ株式会社
な 万有製薬株式会社 ファイザー株式会社 フクダ電子株式会社
み 三菱ウェルファーマ株式会社
は バイエル薬品株式会社
さ 塩野義製薬株式会社

学会報告

第10回日本心不全学会学術集会のお知らせ

第10回日本心不全学会学術集会
会長 和泉 徹
(北里大学医学部循環器内科学)

この度映えある第10回学術集会を、平成18年10月13日(金)–15日(日)、都市センターホテル(東京)での開催日程で担当することとなりました。10年を経た節目の年にご指名をいただき、大変光栄に感じております。

わが国は1980年代以降、先進国の先陣を切って高齢化社会に突入しました。これはすなわち、老年病とも位置づけられる慢性心不全症例の急増を意味します。循環器疾患の終末像ともいえる慢性心不全の診療は、医療問題の範疇を越え、わが国における主要な社会問題になるのは必至です。根治療法に引き続き、健康管理を展望した医療戦略から、機能回復を経て心事故予防を展望する疾病管理型医療への質的変換が急務と考えられます。

このような背景のもとに、私たちは第10回日本心不全学会学術集会の主要テーマに「心不全を予防する」を選びました。これからの心不全診療は、心事故による生命危機回避や機能回復に焦点をあてるばかりでなく、リスク患者が慢性心不全に陥らないための一次予防、心不全患者が心事故を繰り返さない二次予防を強調すべきだと主張するものです。

さらにその枠組みでは、集約的・集学的医療の展開が必要です。多数の職種が参加・共同し、あらゆる学問成果を動員して、患者中心の医療を展開せねばなりません。このような意味合いから、本学術集会からコメディカルプログラムも新たに設けました。すなわち、これまでの専門医主導型の学術集会から、プライマリケア医、看護師、臨床工学士、薬剤師、栄養士、理学療法士、ケースワーカー、介護士諸氏の参加を広く呼びかけ、慢性心不全診療に関わる「チーム医療」の学術集会を目指したいと考えています。そのために、プログラム内容のみならず、発表言語も共有できるよう企画しています。例えば、症例検討会などのように実践的な医療を念頭においたプログラムはその一例です。

皆様方多数のお知恵を拝借し、臨床的に実り多い学術集会になるよう心掛ける所存です。多数の方々のご参集を心からお待ちしております。なお、以下に特別

プログラムの概略(一部仮題)をご案内いたします。

シンポジウム

1. 心不全薬物療法の新たな展開
2. メタボリックシンドロームと心不全
3. 心不全治療における多面的介入
4. 心不全管理における心血管イメージングの活用
5. 心肺補助循環(第25回日本心臓移植研究会との合同開催)

パネル・ディスカッション

1. アンジオテンシン受容体に関する新しい話題
2. 心不全における疫学研究
3. 心不全と老化
4. コメディカルプログラム(1)–心不全の急性期管理におけるコメディカルの役割と今後の展望
5. コメディカルプログラム(2)–心不全の慢性期管理におけるコメディカルの役割と今後の展望

特別企画

1. 改訂版「心不全治療ガイドライン」概説
 - ① 急性心不全ガイドライン
 - ② 慢性心不全ガイドライン
2. 心不全公開症例検討会
 - ① 慢性心不全症例検討
 - ② 急性心不全症例検討
3. 第10回開催記念プログラム:「アジア心不全カンファレンス」

教育講演

1. 実践臨床へのpressure-volume loopの応用
2. 心不全診療における心筋生検の役割
3. 心サルコイドーシスをいかに見逃さないか、いかに治療するか
4. 心不全管理における心筋障害マーカーの活用法
5. 心不全治療での服薬コンプライアンス向上の方法論
6. 心不全における栄養指導のコツ

学会報告

第9回日本心不全学会学術集会を終えて

第9回日本心不全学会総会・学術集会
会長 松崎益徳
事務局長 矢野雅文
(山口大学医学部循環病態内科学)

第9回日本心不全学会学術集会が、平成17年10月20–22日、海峡メッセ下関において開催された。

今回の学術集会は「心不全における病態研究と先端治療戦略」をメインテーマとして、195題の一般演題、74題の症例報告に加えて、プレナリーセッション5、シンポジウム3、パネルディスカッション3、特別セッション1、教育講演4、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7、サテライトシンポジウム6という数多くのプログラムで構成され、各セッションともに、素晴らしい講演や発表、自由な意見交換がなされた。今学会には15名の海外招聘者を含め、約900名の参加があり、盛会のうちに会期を終了することができた。

特別講演として、臨床心不全病学の世界的権威であるJay N. Cohn教授により心不全の薬物療法に関する最新の知見や問題点がわかりやすく提示され、臨床実地上、大変有益であった。また、最先端の基礎研究として心不全の発症機序に関する新しいメカニズムがコロンビア大学のAndrew R Marks教授により発表された。同教授らは、以前から心不全時にはCa²⁺放出チャンネルであるリアノジン受容体(RyR)の過リン酸化によりCa²⁺leakが生じ、心収縮障害や致死的不整脈を誘導すると報告しているが、今回、新たにPDE4D3の発現低下がRyRのリン酸化レベルの上昇に重要であることを提示した。いずれの講演も非常に中身の濃いものであり多くの聴衆が熱心に聞き入っていた。

プレナリーセッション1では、致死的不整脈の発症機序や新しい治療に関して最新の報告が6名の演者によりなされた。中でも、Jose Jalife教授から、心筋虚血と心室負荷の慢性的な持続が心室細動の発現を規定するとの興味深い知見が示された。プレナリーセッション2では、心不全における心血管再生の基礎的機序や臨床応用の現状、問題点がMichael D Schneider教授(Growth Factor-dependent Pathwayと心筋細胞分化)を含め、6名の演者により報告された。いずれの報告も、最先端の研究であり、多くの聴衆が講演を熱心に聴き、活発な意見交換がなされていた。プレナ

リーセッション3、5では、心不全の薬物療法(RAAS系阻害薬、β遮断薬)に関する最新の報告が、基礎、臨床の両面よりFrancis G Spinale教授(AngiotensinIIとMMP活性)、Faiez Zannad教授(EPHESUS)、Philip A Poole-Wilson教授(SENIORS and COMET)、Philippe Lechat教授(CIBISIII)を含め各々7名の演者によりなされた。プレナリーセッション4は心不全の診断上の進歩や新しい診断技術に関するものであり、Namsik Chung教授(New Technology in Echocardiography)、John C Burnett Jr教授(BNP)を含め6名の専門家により分かりやすく講演がなされた。いずれの講演も、臨床実地上、非常に有益な内容であり講演終了後に活発な討論がなされていた。

シンポジウムは、1. Signaling Pathway and New Therapeutic Targets in Cardiovascular Diseases. 2. Oxidative Stress and Inflammation in Chronic Heart Failure. 3. Genetics and Gene Therapy in Heart Failure. の3つのテーマで構成された。いずれのテーマも現在の心不全病学におけるトピックスである。Reiner Schulz教授(Connexin 43 expression)、Peter P Liu教授(Oxidative stress)を含め、各専門家により最新の基礎的知見が詳細に報告された。心不全の病態に関わる新しいSignaling経路が次々と報告されるとともに、各Signaling経路間にクロストークが存在すること、また、Signaling経路内のkey proteinを遺伝子制御できる可能性などが明らかになりつつある。これらの最新の知見が近い将来、新しい心不全治療法に結びつき、臨床応用されることを期待したい。

パネルディスカッションは、1. Innovative Strategy in Surgical Treatment of Heart Failure. 2. Diastolic Heart Failure: Diagnosis and Management. 3. Device Therapy for Chronic Heart Failure. の3つのテーマで構成された。パネル1ではAntonio M Calafiore教授を交えて外科医の立場から心不全に対する最新の外科治療(僧帽弁形成術の適応と術式、volume reduction therapy, 補助循環, 血管再生)が議論された。パネル2では、Karl Swedberg教授によ

る最近の大規模臨床試験 (Charm Preservedなど) のレビューを含め、拡張不全の病態、診断、治療にいたるまで系統的に講演がなされた。

また、今回初めての企画となる特別セッション「Late-breaking Clinical Trials in Japan」では定員200人の会場が満員となり、立ち見が出るほどの盛況ぶりであり、日本の心不全に関するEBMが少ない現在、いかに循環器医が日本のEBMを重要視しようとしているかが伺えた。

本学術集会では、一般演題 (口述, ポスター) 195題と症例報告74題の計269題が発表され、活発な質疑応答がなされた。

近年の高齢化に伴い心不全患者数は増加の一途をたどり、その結果、心不全は心血管疾患の主要な死亡原

因となっている。これを踏まえ、最近の数年間における心不全の病態解析上の進歩は著しく、次々と新しい治療ターゲットが見つかり、また診断技術や薬物・非薬物療法も著しく進歩している。しかしながら、日頃臨床をしながら常に最新の知見を得続けることは容易なことではない。そこで各臨床医にとって、より最適な心不全治療を遂行する上で心不全を多面的に捉え、最新の知見を提供しあい、議論する場は必須である。この点、本学術集会では、心不全の診断、病態、治療に関する最新の知見が分子レベルから臨床レベルまで幅広く提示されたことから、本学術集会は臨床医はもとより研究者にとっても大変に有意義であったと確信している。

心不全治療のトピックス

心不全における骨格筋異常——酸化窒素と酸化ストレスの役割——

絹川真太郎*, 沖田孝一*, 筒井裕之*

北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学*, 浅井学園大学健康プランニング学科*

はじめに

心不全は呼吸困難、体液貯留、運動能の低下、生存率低下などを基本病態とする、心収縮、拡張期障害および神経・体液性調節異常とからなる複雑な症候群と定義される。神経・体液性因子の異常が心不全の病態形成・進展に重要な役割を果たしており、近年の大規模臨床試験によってレニン・アンジオテンシン・アルドステロン抑制薬やβ遮断薬での心不全治療の有効性が示された。しかしながら、これらの研究の多くが心不全の生存率改善に注目したものである。一方で、生存率低下と並んで心不全を特徴付ける基本病態の一つであり、New York Heart Association分類の重症度分類の基礎ともなっている運動耐容能の低下あるいは運動能力の低下の発症機序や薬物治療に対する効果に関してはまだ不明な点が多い。

心不全患者の運動耐容能の低下は左室収縮能障害の程度と相関しないということが報告されている¹⁾。したがって、運動耐容能低下に関わる因子として、骨格筋代謝や末梢循環などの末梢性因子が重要な役割を果たしていると考えられている。本稿では心不全の骨格筋異常について、我々の知見とともに概説する。

運動耐容能における末梢因子の重要性

慢性心不全患者の運動耐容能低下における心機能の役割について、これまで多くの臨床研究がなされてきた。安静時の心機能と運動耐容能は相関せず¹⁾、ドブタミン投与によって一時的に心拍出量や下肢血流を増加させても運動能力の改善や最高酸素摂取量の増加は認めなかった^{2,3)}。さらに、全身の運動トレーニングにより運動耐容能は改善するが、この際有意な心拍出量の増加はなく、末梢要素の改善によることが報告されている⁴⁾。また、座位自転車エルゴメーターでの最高酸素摂取量が低下した慢性心不全患者で、その最高時に上肢の運動を付け加えると最高酸素摂取量はさらに増加し、心機能の限界が運動の限界ではないことが示されている⁵⁾。これらの所見は心機能の低下、心拍出量の低下では慢性心不全患者の運動耐容能低下を説明することができず、末梢因子が重要であることを示している。

心不全における骨格筋異常

運動耐容能低下に関わる末梢因子として特に重要なものは骨格筋の異常である。骨格筋異常の中には、骨格筋血流異常、骨格筋代謝異常、骨格筋構造や容量の変化および骨格筋機能の異常が含まれている。

1) 骨格筋血流異常

運動を継続させるために、筋を収縮させるためのエネルギー供給が必要である。したがって、エネルギー基質や酸素の需要と供給のバランスが保たれている必要がある。多くの研究で、心不全患者の骨格筋血流が低下していることが示されている。心不全患者では内因性の血管拡張刺激に対する反応が低下しており、血管トームスの異常がある。このことは心不全での骨格筋血流低下を説明することができる。実際に、運動中にはshear stressや交感神経刺激により血管内皮細胞から一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (NOS) を介してNOが産生される⁶⁾。しかしながら、心不全状態では内皮性NOS (eNOS) の発現が低下していることが知られており、このことが血管拡張反応の低下、ひいては骨格筋血流の低下を惹起しているかもしれない。一方で、ドブタミン投与^{2,3)}や血管拡張剤投与⁷⁾によって急性に心不全患者の骨格筋血流を増加させても運動耐容能は改善しない。さらに、運動中の血流量が正常であるにも関わらず、乳酸産生が亢進し、疲労が早く出現する患者群が存在することも示されている⁸⁾。我々は心不全患者において一側の前腕や下腿を用いた局所運動では骨格筋血流の低下がないにも関わらず筋の有酸素代謝能力が低下していることを確認した⁹⁾。これらの所見は骨格筋血流の異常より、むしろ骨格筋に内在する異常が心不全患者の運動耐容能低下に大きく関わっていることを示している。

2) 骨格筋の組織学的・生化学的異常

心不全患者において、筋生検を行った研究ではtype I繊維が減少し、type IIb繊維が増加すると報告されている¹⁰⁾。さらに、type IIb繊維は正常健常者と比較して小さかった。骨格筋細胞内のミトコンドリア容量およびクリステの表面積が減少していた¹¹⁾。これらの組

織学的な変化と一致して、酸化的リン酸化に関わる酵素が低下している。脂肪酸代謝に関わる酵素の低下¹²⁾が示される一方で解糖系に関わる酵素は正常であった¹⁰⁾。運動中に採取された骨格筋生検サンプルでは解糖系酵素活性が高まっていることが報告されている¹³⁾。チトクロームオキシダーゼやサクシネートデハイドゲナーゼなどのミトコンドリア内の酸化的リン酸化を司る酵素も低下していると報告された¹¹⁾。これらの組織学的および生化学的变化は心不全患者において有酸素代謝から無酸素代謝へエネルギー代謝が変化していることを示唆している。

3) 骨格筋萎縮と骨格筋機能異常

骨格筋萎縮は中等症の心不全でも出現し、筋容量と運動耐容能の程度は相関していた¹⁴⁾。別の研究では、筋力と筋容量の両者が運動耐容能と相関しており、骨格筋の血流の減少は筋萎縮の結果ではないかと考えられた¹⁵⁾。このように、筋自体の萎縮やそれに伴う収縮蛋白異常による筋力の低下が心不全における運動耐容能低下の原因である可能性も示唆されている。しかしながら、筋萎縮を考えれば筋繊維あたりの筋力は変化を認めない。大動脈を縮窄した圧負荷による心不全ラットでの動物実験で、骨格筋の繊維は遅筋から速筋への移行が起こったが、筋繊維自体の収縮能力や収縮蛋白のカルシウム感受性には変化が認められなかった¹⁶⁾。心不全における運動耐容能の低下には骨格筋の収縮蛋白異常による筋力の低下ではなく他の因子が重要であるようだ。

4) 骨格筋代謝異常

これまでに述べてきた種々の異常に関わる因子として、骨格筋代謝が考えられる。例えば、代謝が増加すれば、見合うだけの血流増加が必要であり、代謝が低下すれば血流は結果として低下する。同様に、筋の容量も代謝の変化に関係していると考えられる。したがって、これらの異常は骨格筋代謝を考慮せずには論ずることができない。心不全患者の骨格筋代謝の異常を明らかにする上で、大きな役割を果たした検査方法の一つが磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) である。³¹Pの共鳴スペクトルを解析することによって、無機リン酸 (Pi)、クレアチンリン酸 (PCr) およびアデノシン三リン酸 (ATP) の相対的濃度が決定される (図1)。骨格筋や心筋において、クレアチンキナーゼ (CK) 酵素システムは重要なエネルギー輸送機構である。CKは次式に示すアデノシン二リン酸 (ADP) とクレアチンの高エネルギーリン酸化平衡を触媒している：



PCrはエネルギー貯蔵として働き、CKシステムはミトコンドリア呼吸の制御に重要であり、供給に見合うだけのATP産生を行うのに大きな役割を果たしている^{17,18)}。実際、CKアイソフォームが骨格筋のミトコンドリア内膜に存在し、ミトコンドリア呼吸の制御

に直接関わっていることが示されている。我々は個々の骨格筋量の違いの影響を除外するため筋断面積で補正した定量的な局所運動負荷法を考案し、骨格筋代謝を³¹P-MRSを用いて検討した。心不全患者では同一負荷あるいは同条件の負荷量におけるPCrの減少および筋細胞内pHの低下が大きいこと、つまり有酸素運動能力が低下していることを見出した (図2)⁹⁾。さらに、自転車エルゴメーターによる全身運動では主動筋である大腿四頭筋内のPCrがほぼ利用しつくされたところで運動が停止した (図1)¹⁹⁾。このことは骨格筋代謝の限界が運動耐容能を規定することを示している。多くの研究者が同様なMRSを使った研究により心不全患者の骨格筋代謝異常を報告している^{20,21)}。心不全における骨格筋代謝異常は有酸素運動能力の低下を示したが、このことは先に述べた骨格筋の組織学的・生化学的異常とも矛盾しない。

心不全における骨格筋異常を生じる要因

心不全という心臓の病気でありながら骨格筋の異常を起こす要因は、まだ詳細には分かっていないが、いくつかの興味ある報告がなされている。心不全における活動性の低下 (deconditioning) が骨格筋萎縮や酸化的リン酸化に関わる酵素の低下を導くと報告されている^{22,23)}。骨格筋の慢性的な低酸素状態、交感神経系の活性化²⁴⁾、筋組織の腫瘍壊死因子 (TNF-alpha) をはじめとするサイトカインの増加などが報告されている²⁵⁾。最近、Hintzeと我々のグループは動物実験において、NOや酸化ストレスが持続的な運動能力の制御、つまり骨格筋のエネルギー代謝に重要な役割を果たしていることを報告した。

1) NOの役割

NOはcGMP依存性に血管弛緩反応を起こし、血圧や血管拡張の制御に重要な役割を果たしていることが良く知られている。一方でミトコンドリアに直接作用し、その呼吸能を制御する働きを有している。ミトコンドリアの電子伝達系においてエネルギー基質から得られる電子を利用して、ATPが産生される。その際、ミトコンドリアのチトクロームオキシダーゼに酸素が結合することにより酸素は還元され、消費される。生理学的に存在する濃度のNOはチトクロームオキシダーゼの酸素結合部位に競合的に作用することによって酸素消費を抑制することが知られている²⁶⁾。さらに、NOによる酸素消費の抑制が起こっても、ATP産生に影響しない、すなわち生理的濃度のNOはミトコンドリアでの“無駄な酸素消費”を抑制していることが示されている²⁷⁾。

HintzeらはeNOS遺伝子欠損マウスを使って、eNOS由来のNOがミトコンドリアにおける酸素消費抑制に重要な役割を果たしていることを報告した²⁸⁾。さらに、頻拍ペーシングによる心不全イヌの実験で心不全の進展とともにeNOS遺伝子発現が低下することを報告した²⁹⁾。これらを考えれば、心不全における骨

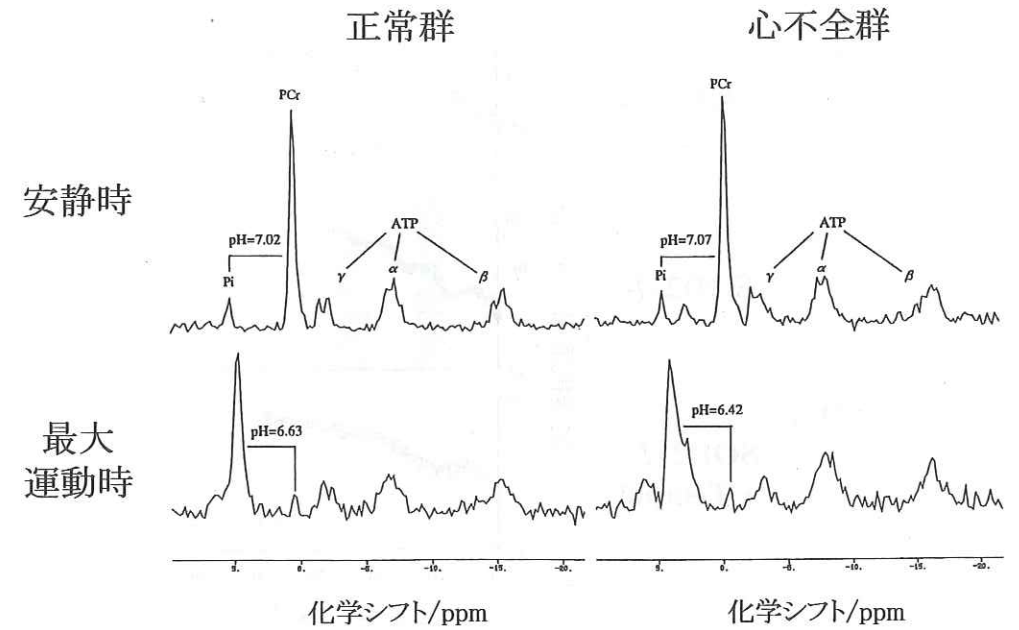


図1 正常者および心不全患者での座位自転車エルゴメーターにおける安静時および最大負荷時の大腿四頭筋の³¹P-MRSスペクトル
最大運動時には骨格筋内の高エネルギー化合物であるPCrはほぼ枯渇し、これ以上強い運動の継続は不可能であることがわかる。PiとPCrとの化学シフトの差から計算した細胞内pHは心不全患者でより大きな低下がみられた。(文献19より改変引用)

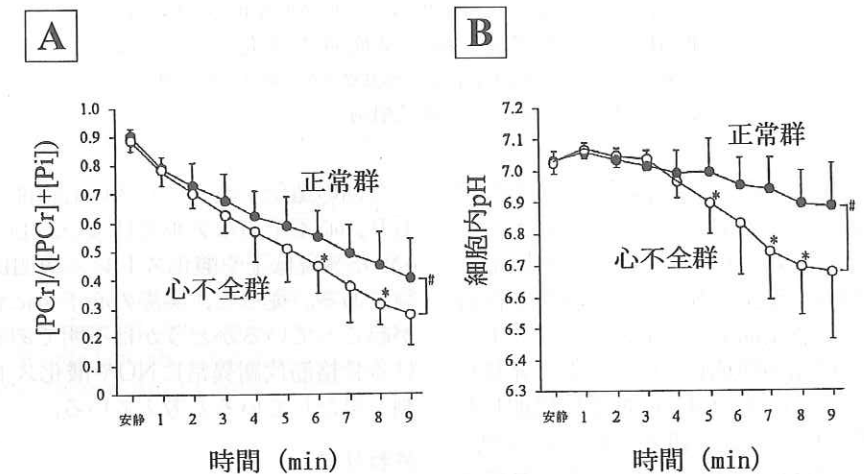


図2 局所骨格筋(下腿伸筋)の漸増負荷運動時のクレアチンリン酸(A)と細胞内pH(B)
心不全患者では健常群に比しいずれも低下が大きく、有酸素的な運動効率の低下を示した。*p<0.05対同じ時間での健常群, #p<0.05対二群間。(文献9より改変引用)

格筋代謝異常(あるいは骨格筋血流異常)にeNOSの遺伝子発現低下が関わっている可能性があると考えられるのも自然である。イヌにNOSの阻害剤であるnitro-L-arginineを投与したところ、どの運動レベル(下肢の血流の増加に関わらず)でも骨格筋における酸素消費量および酸素抽出が増加していた³⁰⁾。この観察を基に、eNOS遺伝子欠損マウスをトレッドミルによる漸増運動負荷したところ、運動量能力は低下していた³¹⁾。eNOS発現低下によるNO産生が低下し状態では骨格筋におけるミトコンドリア酸素消費量増加が起

こるが、この酸素消費増加はエネルギー産生に関わらない無駄な酸素消費であり、結果として運動能力が低下したと考えられる。eNOS発現低下が心不全における骨格筋代謝異常の一つの作用機序であるかもしれない。

2) 酸化ストレスの役割

我々は心不全においてミトコンドリア由来の酸化ストレスが心筋に増加しており、このことが心不全の発症・進展に重要な役割を果たしていることを示してき

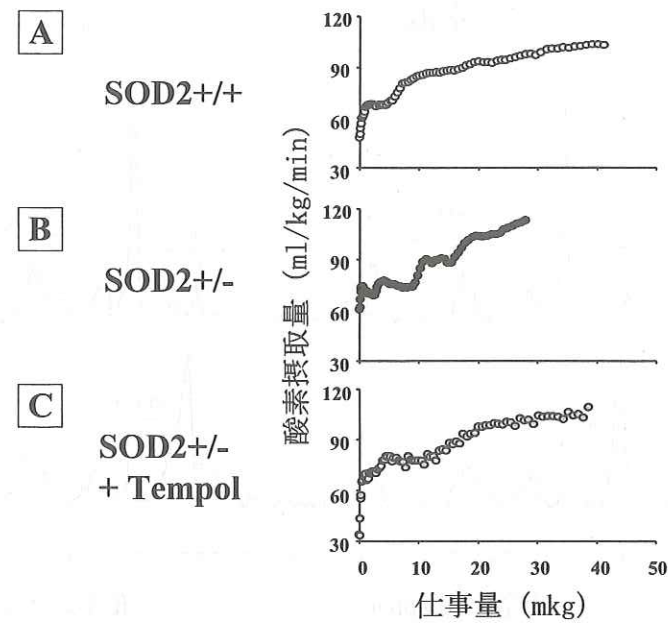


図3 トレッドミルによる漸増運動負荷中のそれぞれの仕事量に対する酸素摂取量の変化
野生型マウス (A, SOD2+/+), SOD2ヘテロ欠損マウス (B, SOD2+/-), 7日間抗酸化剤であるTempolを投与したSOD2ヘテロ欠損マウス (C, SOD2+/-+Tempol)。SOD2+/-マウスで疲労するまでの仕事量が低下していたが、最大酸素摂取量はSOD2+/+マウスと変化がない。抗酸化剤での治療は最大酸素摂取量を変化させずに、SOD2+/-マウスの仕事量をSOD2+/+マウスレベルまで改善させた。(文献38より改変引用)

た^{32,33,34})。ミトコンドリア電子伝達系の複合体Iの障害による電子の漏れから過剰なスーパーオキシド(O₂⁻)が産生され、さらには生体内の種々の反応を介して他の活性酸素種が産生される³²)。心筋梗塞後心不全を呈するマウスの骨格筋でも心筋と同様にミトコンドリア由来の活性酸素が増加していることを発見した³⁵)。最近、心不全患者の運動耐容能低下に増加した酸化ストレスが関係していると報告されている³⁶)。O₂⁻はNOと反応し、NOの生物活性は急速に消失する。従って、増加した酸化ストレスも骨格筋ミトコンドリアにおける酸素消費において重要な役割を果たしているのではないかと考えた。我々は、ミトコンドリアに存在する内因性のO₂⁻消去酵素であるSOD2のヘテロ欠損マウスを用いて実験を行った。このマウスはSOD2の活性が約50%低下しており、ミトコンドリア由来の酸化ストレスが増加していることが示されている³⁷)。このマウスの漸増運動負荷では運動量能力が低下していた(図3, 4)³⁸)。さらに、酸化ストレス消去剤を1週間投与すると野生型マウスと同程度まで運動能力が改善した(図3, 4)。運動能力低下は仕事量あたりの酸素摂取量の増加と関係していた(図3, 4)。SOD2遺伝子ヘテロ欠損マウスでの観察はeNOS遺伝子欠損マウスで認められた観察と同じ結果であった。心不全における骨格筋での酸化ストレスの増加が骨格筋代謝異常を導く可能性を示唆している。

今回の遺伝子改変マウスの心機能は正常に保たれており、心不全のモデルではない。心不全で認められるeNOS発現低下や酸化ストレス増加に焦点を当てた実験である。従って、実際の心不全において同様のことが起こっているかどうかは不明であるが、心不全における骨格筋代謝異常にNOや酸化ストレスが重要な役割を果たしていると考えている。

終わりに

近年、社会の高齢化とともに心不全患者は増加の一途たどっている。薬物療法の進歩により、生命予後は改善している。しかしながら、特に高齢者の心不全治療は生活の質の向上の面で十分に配慮して行われるべきである。従って、運動耐容能改善を目指した治療法の確立は重要な課題である。運動という現象は骨格筋における細胞呼吸と肺における外呼吸およびそれらをつなぐ心臓を代表とする循環系の3者の密接な連関が必要である。正常な運動を維持するためには、これらの働きが正常でなければならない。図5に心不全での運動耐容能低下における骨格筋異常の役割と考えられている機序を示す。心不全患者の運動耐容能低下の原因はまだ不明な点が多い。更なる研究と治療法の開発が待たれる。

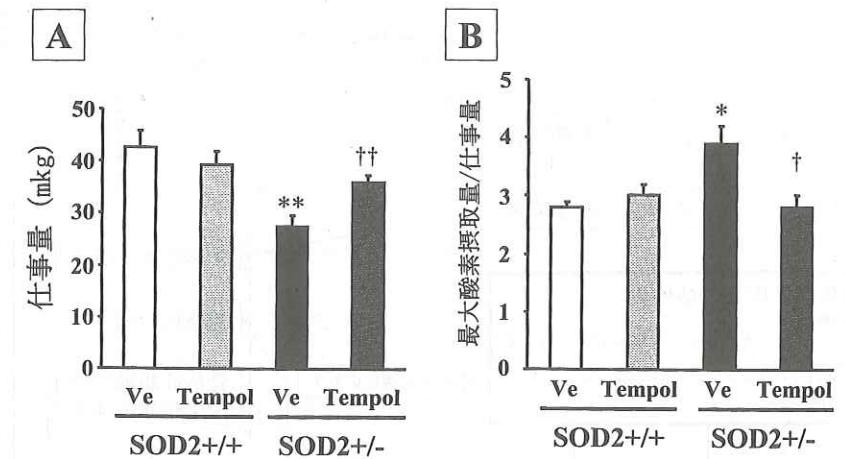


図4 それぞれのマウスが疲労するまでに行った仕事量 (A) および仕事量あたりの最大酸素摂取量 (B)
図3の実験で得られたデータのまとめ。SOD2+/-マウスで仕事量は低下していた。抗酸化剤Tempol治療によって、低下した仕事量は改善した。それぞれのマウスで行い得た仕事量に差があったため、仕事量で補正した最大酸素摂取量はSOD2+/-マウスで増加していた。このことはSOD2+/-マウスで酸素が'無駄に'消費されていることを示唆している。Veは生食を示す。
*p<0.05対SOD2+/+, **p<0.01対SOD2+/+, †p<0.05対SOD2+/-+Tempol, ††p<0.01対SOD2+/-+Tempol。(文献38より改変引用)

参考文献

- Franciosa, JA et al. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol.* 1981; 47: 33-39
- Wilson, JR et al. Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol.* 1984; 53: 1308-1315
- Maskin, CS et al. Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1983; 51: 177-182
- Sullivan, MJ et al. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation.* 1989; 80: 769-781
- Jondeau, G et al. Active skeletal muscle mass and cardiopulmonary reserve. Failure to attain peak aerobic capacity during maximal bicycle exercise in patients with severe congestive heart failure. *Circulation.* 1992; 86: 1351-1356
- Moncada, S et al. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43: 109-142
- Drexler H et al. Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 1989; 79: 491-502
- Wilson, JR et al. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation.* 1993; 87: 470-475
- Nagai, T et al. Comparison of the skeletal muscle metabolic abnormalities in the arm and leg muscles of patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2004; 68: 573-579
- Sullivan, MJ et al. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation.* 1990; 81: 518-527
- Drexler, H et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation.* 1992; 85: 1751-1759
- Mancini, DM et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to 31P NMR skeletal muscle abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1989; 80: 1338-1346
- Sullivan, MJ et al. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure: relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation.* 1991; 84: 1597-1607
- Mancini, DM et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation.* 1992; 85: 1364-1373
- Volterrani, M et al. Determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1994; 15: 801-809
- Sousa, ED et al. Heart failure affects mitochondrial but not myofibrillar intrinsic properties of skeletal muscle. *Circulation.* 2000; 102: 1847-1853
- Meyer, RA et al. A simple analysis of the 'phospho-creatine shuttle'. *Am J Physiol.* 1984; 246: C365-C377
- Ventura-Clapier, R et al. Functional coupling of creatine kinases in muscles: species and tissue specificity. *Mol Cell Biochem.* 1998; 184: 231-247
- Okita, K et al. Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998; 98: 1886-1891
- Mancini, DM et al. Detection of abnormal calf muscle metabolism in patients with heart failure using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Am J Cardiol.* 1988;

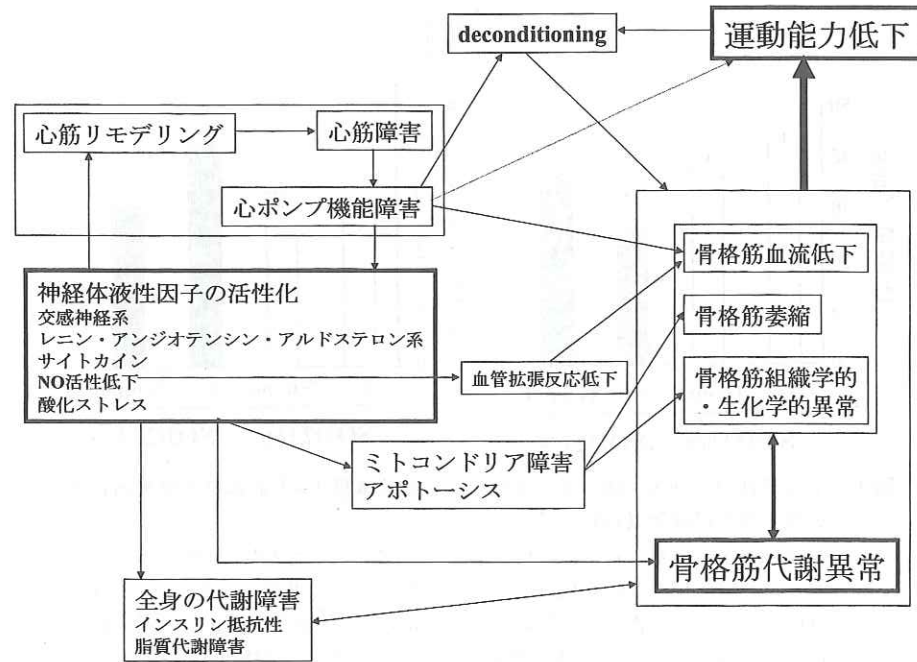


図5 心不全での運動耐容能低下における骨格筋異常の役割
 心筋障害から始まる心不全は神経体液性因子の活性化によって、悪循環を形成している。一方、骨格筋においても同様な機序によって骨格筋の様々な異常を引き起こしている可能性がある。心不全における骨格筋異常が運動耐容能低下に中心的役割を果たしているかもしれない。

62: 1234-1240

21) Massie, BM et al. 31P nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1987; **60**: 309-315

22) Holloszy, JO. Adaptations of muscular tissue to training. *Prog Cardiovasc Dis.* 1976; **18**: 445-458

23) Rifeberick, DH et al. Response of mitochondrial enzymes to decreases muscular activity. *Am J Physiol.* 1973; **225**: 1295-1299

24) Ferguson, DW et al. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol.* 1990; **16**: 1125-1134

25) McMurry, J et al. Increased concentrations of tumor necrosis factor in 'cachectic' patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J.* 1991; **66**: 356-358

26) Cleeter, MW et al. Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. Implications for neurodegenerative disease. *FEBS Lett.* 1994; **345**: 50-54

27) Shen, W et al. Endogenous nitric oxide enhances coupling between O₂ consumption and ATP synthesis in guinea pig hearts. *Am J Physiol.* 2001; **281**: H838-H846

28) Loke, KE et al. Endogenous endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide is a physiological regulator of myocardial oxygen consumption. *Circ Res.* 1999; **84**: 840-845

29) Recchia, FA et al. Reduced nitric oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of pacing-induced heart failure in the conscious dog. *Circ Res.* 1998; **83**: 969-979

30) Shen, W et al. Endogenous nitric oxide in the control of skeletal muscle oxygen extraction during exercise. *Acta Physiol Scand.* 2000; **168**: 675-686

31) Ojaimi, C et al. Transcriptional basis for exercise limitation in male eNOS-knockout mice with age: heart failure and the fetal phenotype. *Am J Physiol.* 2005; **289**: H1399-H1407

32) Ide, T et al. Mitochondrial electron transport complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium. *Circ Res.* 1999; **85**: 357-363

33) Ide, T et al. Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium. *Circ Res.* 2000; **86**: 152-157

34) Kinugawa, S et al. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice: role of oxidative stress. *Circ Res.* 2000; **87**: 392-398

35) Tsutsui, H et al. Enhanced generation of reactive oxygen species in the limb skeletal muscles from a murine infarct model of heart failure. *Circulation.* 2001; **104**: 134-136

36) Nishiyama, Y et al. Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *Am Heart J.* 1998; **135**: 115-120

37) Li, W et al. Changes in NO bioavailability regulate cardiac O₂ consumption: control by intramitochondrial SOD2 and intracellular myoglobin. *Am J Physiol.* 2004; **286**: H47-H54

38) Kinugawa, S et al. Limited exercise capacity in heterozygous manganese superoxide dismutase gene-knockout mice: Role of superoxide anion and nitric oxide. *Circulation.* 2005; **111**: 1480-1486

学会カレンダー (2006年)

開催日(2006年)	学会名	会長	所属	会場
3月24日~26日	第70回記念日本循環器学会学術集会	藤原久義	岐阜大学	名古屋国際会議場他
3月29日~31日	第106回日本外科学会定期学術集会	幕内雅敏	東京大学	東京国際フォーラム
4月14日~16日	第103回内科学会総会・講演会	池田康夫	慶應義塾大学	パシフィコ横浜
5月15日~17日	第45回日本生体医工学会大会	砂川賢二	九州大学	福岡国際会議場
7月7日~9日	第23回日本心電学会学術集会	小川 聡	慶應義塾大学	東京国際フォーラム
9月7日~9日	第42回日本移植学会総会	落合武徳	千葉大学	幕張メッセ
9月25日~27日	第54回日本心臓病学会学術集会	鄭 忠和	鹿児島大学	鹿児島市民文化ホール

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9年目が経過いたしました。本会の更なる充実に向け、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りましたら、是非ご紹介くださいますようお願いいたします。

- ▶ 入会手続き
 本会ホームページ<http://www.jhfs.gr.jp/>よりオンライン入会申込書をクリックしていただき、ご入力してください。
- ▶ 年会費
 正会員 10,000円
- ▶ 会費の送金方法について
 入会登録後から、14日以内に請求書を発行しますので、もよりの郵便局よりお振り込みください。

- ▶ 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

日本心不全学会 News Letter Vol. 9, No. 4

2006年1月15日発行

編集・発行 ● 日本心不全学会
 〒162-0802 東京都新宿区改代町 26-1-B03
 有限責任中間法人 学会支援機構内
 TEL: 03-5206-6007 FAX: 03-5206-6008
 E-mail: shinfuzen@asas.or.jp

製作 ● 有限責任中間法人 学会支援機構
 〒162-0802 東京都新宿区改代町 26-1-B03