



JAPANESE
HEART
FAILURE
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 16, No. 4, 2012

発行：2013年2月1日
日本心不全学会
Japanese Heart Failure Society
<http://www.jhfs.gr.jp/>

CONTENTS

1	第16回日本心不全学会学術集会報告
3	第17回日本心不全学会学術集会案内
4	チーム医療推進委員会企画 教育セミナーのご案内
5	2012年総会報告
14	〈心不全研究最前線(1)〉第16回日本心不全学会 YIA 最優秀賞-臨床系
16	〈心不全研究最前線(2)〉第16回日本心不全学会 YIA 最優秀賞-基礎系
19	〈心不全研究最前線(3)〉第16回日本心不全学会 YIA 最優秀賞-コメディカル
23	学会カレンダー・日本心不全学会入会のご案内

学会案内

第16回日本心不全学会学術集会を開催して

第16回日本心不全学会学術集会

会長 下川 宏明

(東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授)

第16回日本心不全学会学術集会を、2012年11月30日(金)～12月2日(日)の3日間、仙台市内の仙台国際センターにて開催いたしました。一般演題では、口演発表102題、ポスター発表142題の計244題を採択させていただきました。これは過去最大の一般演題数となりました。本学術集会では、「東日本大震災からの復興をめざして 心不全パンデミックにいかに対処するか」をテーマとして、過去最多の1400名以上の方々にご参加いただき、盛会のうちに終了することができました。ご講演をお引き受けいただきました先生方、学会に参加いただきました皆様に心より御礼を申し上げます。

今回の学術集会では、特別講演の講師として、John McMurray先生(Glasgow University School of Medicine, UK)、Henry Krum先生(Monash University, Australia)、Karl Swedberg先生(Sahlgrenska University Hospital, Sweden)、Junichi Sadoshima先生(Uni-

versity of New Jersey, USA)、Sang Hong Baek先生(Catholic University at Seoul, Korea)、Simon Maltais先生(Department of Cardiac Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Canada)、Jignesh Patel先生(Heart Transplant Program Cedars-Sinai Heart Institute, UCLA, USA)、Paolo G Camici先生(Università Vita Salute San Raffaele, Italy)、Angelo Auricchio先生(FondazioneCardiocentro Ticino, Switzerland)を海外よりお迎えし、最先端の医療や研究成果などをご講演いただくことができ、大変嬉しく思っております。

会長講演として、わが国における慢性心不全患者の臨床像、治療内容、予後などの実態に関して、2000～2003年に東北大学循環器内科が中心となって行いましたChronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district 1 (CART-1研究)に続いて、2006年からはChronic Heart Failure Analysis and Registry in



the Tohoku district 2 (CART-2研究)を開始したこと、CHART-1研究では虚血性心不全の関与が25%の頻度であったのに対し、CART-2研究では虚血性心不全の割合が50%近くに激増していることが明らかとなり、生活習慣の変化による動脈硬化性疾患の進行を認めていること、さらに、厚労省研究として、全国多施設におけるメタボリックシンドロームと慢性心不全に関する研究も行っており、メタボリックシンドロームを含めた生活習慣病が慢性心不全の発症・進展に大きく関与していることを講演させていただきました。さらに2011年3月11日に発生した東日本大震災で、心不全発症が急増したことも含め、生活様式の欧米化に伴い、今後のわが国の疾病構造が変化していくことが示唆されていることから、それに応じた心不全治療および一次予防が重要であることも述べさせていただきました。

また特別企画として、大震災と心不全に関して、福島県立医科大学、国立循環器病研究センター、兵庫医科大学、新潟大学、岩手医科大学、東北大学の先生方にご講演をお引き受けいただきました。さらに、慢性ストレス・放射線障害と心不全に関しても、岩手医科大学、東北大学、東京都立広尾病院、公立志津川病院、福島県立医科大学の先生方にご講演いただき、今なお課題が山積している被災地の状況に関して、ご講演いただきました。また、その他のプログラムとしては、14のシンポジウム、12の教育講演、YIAを基礎および臨床部門で企画させていただきました。またコメディカルの皆様にも多く参加いただけるよう、2つのコメディカルセッション、4

つのコメディカルのための心不全講座を企画し、さらに今回新たにコメディカル部門のYIAを企画させていただき、すべてのセッションで活発な討論とご発表をいただくことができました。

同時に第31回日本心臓移植研究会学術集会でも会長を務め、東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科学の齋木佳克教授とともに心移植に関する最新知見の情報交換を行いました。さらに、日本不整脈学会との共催で、ICD/CRT合同研修セミナーも開催されました。

学会最終日の午後には、タレントで元プロ野球選手の坂東英二氏をゲストに迎え、市民公開講座「長寿のための心不全知識」を開催したところ、非常に多数の参加があり、市民の関心の高さがうかがえました。

わが国は、急速な高齢化と生活の欧米化により、心臓病が増加しています。心不全はあらゆる心臓病の末期像であり、現在、心不全患者の急増が、あまり社会に認識されず、また、医療関係者にさえその認識が十分ではないまま、進行している状況があります。わが国における心不全医療・医学の現状と今後の課題が明らかになり、今後ますます研究が必要だと実感いたしました。

最後になりましたが、本学術集会の開催に際し、ご尽力いただきました皆様、ご参加いただきました皆様に心より感謝申し上げます。



学会案内

第17回日本心不全学会学術集会案内

自治医科大学附属さいたま医療センター
センター長 百村伸一

第17回日本心不全学会学術集会を2013年11月28日(木)～30日(土)、JR大宮駅のすぐ近くの大宮ソニックシティで開催いたします。今回のテーマは薬物療法と非薬物療法の調和といたしました。最近、心不全にたいしてデバイス、和温療法、非侵襲的陽圧治療、心臓リハビリテーションなど様々な非薬物療法がおこなわれるようになりました。しかしながら基本的な薬物療法とこれらの非薬物療法をどのタイミングで追加すべきか、また複数の非薬物療法をどのように組み合わせるのかについては心不全治療の現場においてしばしば問題となります。例えば、CRTは左室駆出率が35%以下でNYHA III度以上、QRS幅が120msec以上でかつoptimal medical treatment (OMT) が行われている症例が良い適応となりますが、血圧が低い、徐脈がある、強心薬の点滴から離脱できなど理由でOMTが施行できない症例も多く存在します。OMT以外のCRTの適応条件を満たして responder であることが強く予想される場合には先にCRTを植え込むことによって β 遮断薬をはじめとするOMTが施行しやすくなるということもあります。またCRT植え込みによって運動耐容能は改善しますが、心臓リハビリテーションを追加することによってさらに耐容能は増加します。さらに、心臓リハビリテーションは心不全患者のQOLを改善し生命予後も改善する可能性があります。運動耐容能のきわめて低い患者ではまずASVや和温療法を行ってから心臓リハビリテーションにつなげて行くという戦略も考えられます。このように非薬物療法と薬物療法をうまく組み合わせることにより心不全治療の幅が広がり、よりよいアウトカムを得ることが可能です。今回の学術集会ではこのような諸問題について様々な角度から検討を加えてみたいと思います。

また今回の学術集会から新たな企画として米国心不全学会HFSAとのジョイントセッションを開催することになりました。日本心不全学会とHFSAはともにJournal of Cardiac Failureをオフィシャルジャーナルとしていることもあり、ジョイントセッションが開催されることはある意味で当然のことです。これを機に今後

HFSAのみならずヨーロッパやアジアの心不全学会との国際交流がさらに進展する事も期待できます。一方、国内関連学会については日本心臓リハビリテーション学会、日本循環器看護学会などとのジョイントも予定しています。外国人招聘は上記のHFSAとのジョイントの2名に加えてさらに10名程度の招聘を予定しており、その中にはコメディカル関係の外国人招聘も検討しています。本学術集会が心不全に関する国際的な意見交換の場となることも期待したいと思います。

さて、心不全のケアはとくに多職種の協力が必要で、心不全患者に対する多角的アプローチが予後の改善に結びつくことは知られています。本学会ではこのような多職種の協調、チーム医療に焦点をあてたプログラムも編成したいと思います。また、若手医師やコメディカルの方により興味を持っていただくためにライブデモンストレーションを含めた教育プログラムにも力を入れて行きます。素晴らしい学会となるよう、最大限の努力をもって準備をすすめて参りますので何とぞご支援をお願いいたします。

さて大宮は非常に交通の便の良いところです。新幹線を利用すると東京駅からは新幹線で25分、仙台および長野からは約1時間15分、新潟からは1時間40分の近さです。学会場である大宮ソニックシティは大宮駅西口のすぐ近くです。都内に宿泊し通っていただくことも可能です。近くには鉄道博物館、パワースポットとして知られる氷川神社、また盆栽美術館があります。大宮駅からひと駅のさいたま新都心にはさいたまスーパーアリーナや映画館を含むアミューズメント施設もあります。さらに大宮駅からJRで20分の川越市は小江戸と呼ばれ江戸情緒の古い街並みが残されています。第17回学術集会への参加を機に埼玉県にも関心を持っていただければ幸いです。

平成25年度チーム医療推進委員会企画 教育セミナーのご案内

チーム医療推進委員会
委員長 山科章

本年度も、昨年度に引き続き全国3か所で教育セミナーを開催いたします。本年度は、札幌、東京、大阪で開催します。プログラムには、心不全の病態や治療の基本的知識に関する講演に加えて、心臓リハビリテーションやチーム医療の実際に関する講演も盛り込まれています。

多くの皆様のご参加をお待ちしております。

プログラムや申込方法の詳細につきましては、学会ホームページをご覧ください。

参加費：会員4000円、非会員7000円

申込方法：HP上での事前申込（参加費支払は当日）

【札幌会場】

プランナー：絹川真太郎（北海道大学）

日時：平成25年7月6日（土）10時～16時

会場：北海道大学医学部学友会館 フラテホール
（札幌市北区北15条西7丁目）

プログラム

- ◆心不全の診断と薬物療法
- ◆心不全の理学所見の取り方の実際
《ランチョンセミナー》
- 心不全患者の不整脈とモニター観察の注意点
- ◆重症心不全の非薬物療法
- ◆心不全に対する包括的心臓リハビリテーション
1) 生活指導と服薬指導
- ◆心不全に対する包括的心臓リハビリテーション
2) 栄養指導
《コーヒーブレイクセミナー》心不全手帳を活用しよう
- ◆心不全に対する包括的心臓リハビリテーション
3) 運動療法

【東京会場】

プランナー：佐藤直樹（日本医科大学武蔵小杉病院）
池亀俊美（聖路加国際病院附属クリニック
聖路加メディローカス）

日時：平成25年8月10日（土）9時50分～16時

会場：聖路加看護大学講堂（東京都中央区築地）

プログラム

- ◆心不全管理：診断・治療
- ◆心不全管理に必要な検査（心電図と胸部レントゲン写

真を中心に）

- ◆心不全のケア
- ◆心不全手帳を活用しよう
《ランチョンセミナー》
- 退院後の心不全患者の実態を知る（案）
- ◆理学療法士の立場から考える心不全管理（案）
- ◆薬剤師の立場から考える心不全管理（案）
- ◆栄養士の立場から考える心不全管理（案）
- ◆症例提示によるチーム医療パネルディスカッション

【大阪会場】

プランナー：横山広行（国立循環器病研究センター）
松岡志帆（東京女子医科大学）

日時：平成25年10月27日（日）9時40分～15時50分

会場：千里ライフサイエンスセンターライフホール
（大阪府豊中市新千里東町）

プログラム

- ◆急性心不全の診断と治療のポイント
- ◆心不全入院患者の観察ポイント
- ◆心不全における心臓超音波検査
《ランチョンセミナー》
- 心不全における心電図とレントゲン（案）
- ◆心不全患者に対する患者教育（案）
- ◆心不全手帳を活用しよう
- ◆心不全とうつ病
- ◆心不全患者に対するチーム医療（案）

2012年度日本心不全学会・総会

議事次第

日 時：2012年12月1日（土） 14時00分～14時30分

会 場：第1会場（仙台国際センター 大ホール）

議 長：下川 宏明 会長

議事次第

1. 2011年度決算書並びに監査報告について
2. 2013年度予算書案について
3. 各委員会報告について
4. 第17回学術集会について
5. 第18回学術集会について
6. 第19回学術集会について
7. その他

以上

会員数の推移

年月	正会員A入会	正会員A退会	正会員B入会	正会員B退会	名誉会員	特別会員	賛助会員入退会	合計
96.12	241							241
~97.3	323						6	570
~98.3	249	9					24	834
~99.3	139	21						952
~00.3	42	50					-3	941
~01.3	49	45					-1	944
~02.3	47	36					-3	952
~03.3	27	41						938
~04.3	128	46			6		-1	1025
~05.3	69	31					-3	1060
~06.3	89	46						1103
~07.3	224	193	71		3	4		1212
~08.3	105	26	16	2				1305
~09.3	120	64	28	7	6	15	-1	1402
~10.3	127	90	79	6	-1	-1	-2	1508
~11.3	151	43	62	8				1670
~12.3	135	42	59	12			-3	1701
~12.10.	16	2	8	0				2020

名誉会員 22名
 特別会員 41名
 正会員A 1,571名
 正会員B 369名
 賛助会員 17社

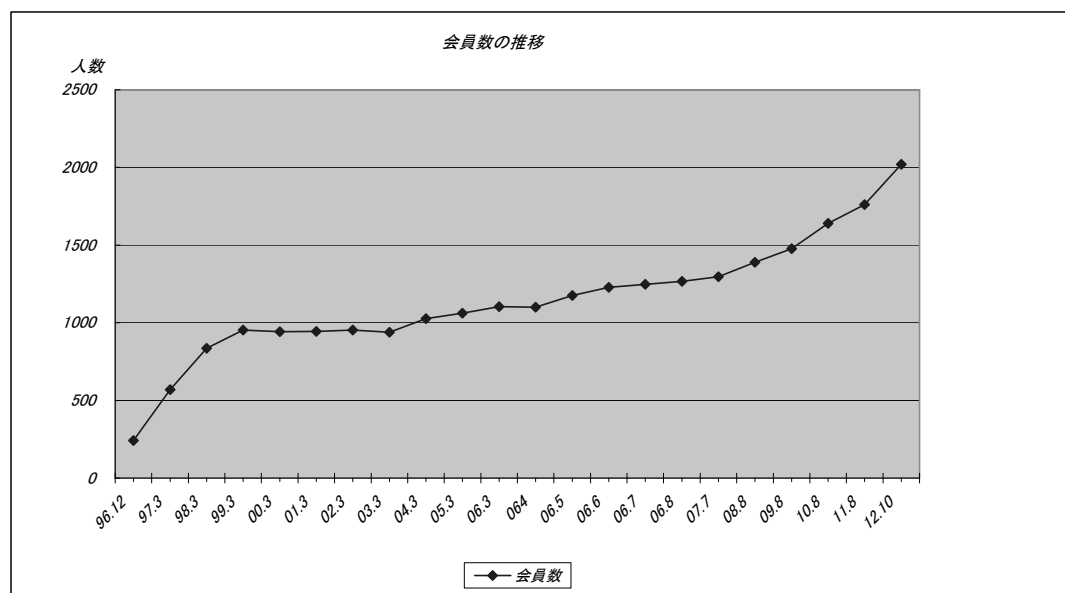
逝去会員 エウ ヤスキ
 江頭 泰幸 敬称略

2012年10月31日現在

地区別会員数 (2012年10月末現在)

	北海道	東北	関東	中部	甲信越	関西	中国	四国	九州沖縄	合計
正会員A	74	133	457	122	91	294	109	55	145	1480
正会員B	11	23	136	28	11	75	11	6	49	350
名誉会員		1	7	2	2	8	1	1		22
特別会員	4	4	7	4	4	14	1	1	2	41
賛助会員			12			5				17

住所不明等110名



日本心不全学会2011年度決算書

2011年 4月 1日から2012年 3月31日まで

日本心不全学会

一般会計

<収入の部>

(単位:円)

科 目	予算額	決算額	差 異	備 考
会 費 収 入	15,920,000	16,455,500	-535,500	
正会員A会費	11,660,000	12,318,500	-658,500	会費納入率81.5%(当年度)
正会員B会費	460,000	537,000	-77,000	会費納入率64.8%(当年度)
賛助会員会費	3,800,000	3,600,000	200,000	
広告掲載料収入	2,400,000	2,300,000	100,000	12社
セミナー収入	0	1,482,000	-1,482,000	札幌会場・大阪会場
雑 収 入	0	2,284	-2,284	受取利息
当期収入合計	18,320,000	20,239,784	-1,919,784	

<支出の部>

科 目	予算額	決算額	差 異	備 考
刊行事業費	11,200,000	10,006,044	1,193,956	
JCF購読料	8,200,000	7,035,714	1,164,286	JCF17-1~12
JCF・ニュースレター送料	1,200,000	1,313,772	-113,772	年4回
ニュースレター編集制作費	1,800,000	1,656,558	143,442	年4回 NL15-1~4
セミナー支出	0	1,482,494	-1,482,494	札幌会場・大阪会場
学術集会費	700,000	700,000	0	第15回学術集会
予稿集発行負担金	500,000	500,000	0	
予稿集送料	200,000	200,000	0	
管 理 費	6,100,000	4,390,555	1,709,445	
委 託 費	2,800,000	3,002,789	-202,789	
ホームページ委託費	350,000	168,000	182,000	ホームページ年間管理維持費
会 議 費	500,000	43,227	456,773	理事会等会議費
委 員 会 費	800,000	521,501	278,499	委員会等会議費
通 信 費	300,000	324,777	-24,777	
印 刷 費	200,000	89,756	110,244	
雑 費	150,000	240,505	-90,505	
予 備 費	1,000,000	0	1,000,000	
当期支出合計	18,000,000	16,579,093	1,420,907	
当期収支差額	320,000	3,660,691	-3,340,691	
前期繰越収支差額	23,541,444	26,642,633	-3,101,189	
次期繰越収支差額	23,861,444	30,303,324	-6,441,880	

財産目録

2012年 3月31日現在

日本心不全学会

一般会計

(単位:円)

科 目	金 額		
I 資産の部			
1. 流動資産			
現金預金	31,269,421		
郵便振替(会費)	17,140,620		
普通預金	14,128,801		
三菱東京UFJ銀行/茨木支店	14,128,801		
流動資産合計		31,269,421	
資産合計			31,269,421
II 負債の部			
1. 流動負債			
未払費用	763,097		
前受会費	203,000		
流動負債合計		966,097	
負債合計			966,097
正味財産			30,303,324

貸借対照表

2012年 3月31日現在

日本心不全学会

一般会計

(単位:円)

科 目	当年度	前年度	増 減
I 資産の部			
1. 流動資産			
現金預金	31,269,421	26,593,770	4,675,651
郵便振替(会費)	17,140,620	20,661,560	-3,520,940
普通預金	14,128,801	5,932,210	8,196,591
前払費用	0	700,000	-700,000
流動資産合計	31,269,421	27,293,770	3,975,651
資産合計	31,269,421	27,293,770	3,975,651
II 負債の部			
1. 流動負債			
未払費用	763,097	511,137	251,960
前受会費	203,000	140,000	63,000
流動負債合計	966,097	651,137	314,960
負債合計	966,097	651,137	314,960
III 正味財産の部			
正味財産合計	30,303,324	26,642,633	3,660,691
負債及び正味財産合計	31,269,421	27,293,770	3,975,651

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

2012年 8月21日

監事

監事

日本心不全学会2011年度決算書

2011年 4月 1日から2012年 3月31日まで

日本心不全学会
特別会計 I

(単位:円)

科 目	予算額	決算額	差 異
<収入の部>			
学会賞創設寄付金収入	0	4,500,000	-4,500,000
2006セミナー収入	0	784,644	-784,644
雑 収 入	0	3,251	-3,251
受取利息他	0	3,251	-3,251
当期収入合計	0	5,287,895	-5,287,895
<支出の部>			
管 理 費	0	210	-210
雑 費	0	210	-210
当期支出合計	0	210	-210
当期収支差額	0	5,287,685	-5,287,685
前期繰越収支差額	0	9,493,137	-9,493,137
次期繰越収支差額	0	14,780,822	-14,780,822

貸借対照表

2012年 3月31日現在

日本心不全学会
特別会計

(単位:円)

科 目	当年度	前年度	増 減
I 資産の部			
1. 流動資産			
現金預金	10,280,822	8,493,137	1,787,685
普通預金	3,280,637	1,492,952	1,787,685
定期預金	7,000,185	7,000,185	0
未収入金	4,500,000	1,000,000	3,500,000
流動資産合計	14,780,822	9,493,137	5,287,685
資産合計	14,780,822	9,493,137	5,287,685
III 正味財産の部			
正味財産合計	14,780,822	9,493,137	5,287,685
負債及び正味財産合計	14,780,822	9,493,137	5,287,685

財産目録

2012年 3月31日現在

日本心不全学会
特別会計

(単位:円)

科 目	金 額		
I 資産の部			
1. 流動資産			
現金預金	10,280,822		
普通預金	3,280,637		
中央三井信託/本店営業部	3,280,637		
定期預金	7,000,185		
中央三井信託/本店営業部	7,000,185		
未収入金	4,500,000		
流動資産合計		14,780,822	
資産合計			14,780,822
正味財産			14,780,822

日本心不全学会2011年度決算書

2011年 4月 1日から2012年 3月31日まで

日本心不全学会

特別会計Ⅱ (2006年度セミナー)

(単位:円)

科 目	予算額	決算額	差 異
<収入の部>			
当期収入合計	0	0	0
<支出の部>			
管 理 費	0	785,584	-785,584
管理費支出	0	784,644	-784,644
雑 費	0	940	-940
当期支出合計	0	785,584	-785,584
当期収支差額	0	-785,584	785,584
前期繰越収支差額	0	785,584	-785,584
次期繰越収支差額	0	0	0

貸借対照表

2012年 3月31日現在

日本心不全学会

特別会計Ⅱ (2006年度セミナー)

(単位:円)

科 目	当年度	前年度	増 減
I 資産の部			
1. 流動資産			
現金預金	0	785,584	-785,584
郵便振替(セミナー)	0	785,584	-785,584
流動資産合計	0	785,584	-785,584
資産合計	0	785,584	-785,584
III 正味財産の部			
正味財産合計	0	785,584	-785,584
負債及び正味財産合計	0	785,584	-785,584

※2012年3月をもって、特別会計Ⅱを閉鎖し、特別会計Ⅰに統合したため、特別会計Ⅱの財産目録はありません。

日本心不全学会2013年度予算書

(2013年4月1日～2014年3月31日)

<収入の部>

科 目	2013年度 予 算 書	2012年度 予 算 書	備 考
会 費 収 入	16,980,000	15,730,000	
正会員A会費	12,850,000	11,740,000	会費納入率86.75% 1,482名
正会員B会費	730,000	590,000	会費納入率70.01% 349名
賛助会員会費	3,400,000	3,400,000	16社
広告掲載料収入	1,600,000	2,300,000	8社 2012年度実績
セミナー収入	6,500,000		3会場分(東京・札幌・大阪)
雑 収 入	0	0	
受取利息他	0	0	
当期収入合計(A)	25,080,000	18,030,000	
前期繰越収支差額	30,303,324	26,642,633	2010年度繰越金とした
収 入 合 計 (B)	55,383,324	44,672,633	

<支出の部>

科 目	2013年度 予 算 書	2012年度 予 算 書	備 考
刊行事業費	9,180,000	10,080,000	
J C F 購読料	7,080,000	7,080,000	1400×\$63(\$1=80円)
J C F 送料	1,300,000	1,200,000	年4回 JCF同封 2011年度実績
ニュースレター編集制作費	800,000	1,800,000	年4回 電子版編集制作費
セミナー支出	6,500,000		3会場分(東京・札幌・大阪)
学術集会費	700,000	700,000	
予稿集発行負担金	500,000	500,000	
予稿集送料	200,000	200,000	
管 理 費	6,650,000	5,750,000	
委 託 費	3,100,000	2,900,000	2011年度実績
ホームページ委託費	200,000	200,000	維持・管理費
会 議 費	500,000	500,000	理事会会議費/交通費
委 員 会 費	1,200,000	500,000	委員会会議費/交通費
通 信 費	300,000	300,000	
印 刷 費	200,000	200,000	
雑 費	150,000	150,000	
予 備 費	1,000,000	1,000,000	
当期支出合計(C)	23,030,000	16,530,000	
当期収支差額(A-C)	2,050,000	1,500,000	
次期繰越収支差額(B-C)	32,353,324	28,142,633	

第19回学術集会会長候補者の選出について

次回・次々回・次々々回／歴代会長

平成27年度(2015年)

第19回会長 澤 芳樹 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科

平成26年度(2014年)

第18回会長 北風 政史 国立循環器病研究センター臨床研究部・心臓血管内科

平成25年度(2013年)

第17回会長 百村 伸一 自治医科大学附属さいたま医療センター循環器科

平成24年度(2012年)

第16回会長 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学

平成23年度(2011年)

第15回会長 鄭 忠和 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学

平成22年度(2010年)

第14回会長 磯部 光章 東京医科歯科大学医学部循環器内科

平成21年度(2009年)

第13回会長 今泉 勉 久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門

平成20年度(2008年)

第12回会長 小川 聡 慶應義塾大学医学部内科

平成19年度(2007年)

第11回会長 友池 仁暢 国立循環器病センター

平成18年度(2006年)

第10回会長 和泉 徹 北里大学医学部循環器内科学

平成17年度(2005年)

第9回会長 松崎 益徳 山口大学大学院医学研究科デジタル情報制御医学講座器官病態内科学

平成16年度(2004年)

第8回会長 藤原 久義 岐阜大学大学院医学研究科再生医科学循環病態学呼吸病態学第二内科

平成15年度(2003年)

第7回会長 堀 正二 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学

平成14年度(2002年)

第6回会長 永井 良三 東京大学医学部循環器内科学

平成13年度(2001年)

第5回会長 白土 邦男 東北大学医学部第一内科

平成12年度(2000年)

第4回会長 横山 光宏 神戸大学医学部内科学第一講座

平成11年度(1999年)

第3回会長 竹下 彰 九州大学医学部循環器内科

平成10年度(1998年)

第2回会長 北畠 顕 北海道大学医学部循環器内科

平成9年度(1997年)

第1回会長 篠山 重威 京都大学医学研究科循環器病態学

(所属:在任時)

心不全研究最前線

第16回日本心不全学会YIA（臨床系）最優秀賞

Prognostic Impact of Increased Heart Rate on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

高田剛史¹、坂田泰彦²、宮田敏²、高橋潤¹、後岡広太郎¹、三浦正暢¹、但木壮一郎¹、下川宏明^{1,2}

1. 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

2. 東北大学大学院医学系研究科EBM開発学講座

【背景】厚生労働省の統計によると、日本人の死因の第一位は悪性疾患であり、これに次いで心疾患が二位となっている¹。過去に多かった高血圧による脳血管疾患は、近年の減塩の普及や降圧薬の使用により減少傾向にあるのに対し、食事の欧米化による虚血性心疾患や加齢に伴う動脈硬化により心疾患は増加傾向である。したがって、心疾患の病態を解明し治療法を確立することは、現在の医療において急務となっている。心疾患の中でも慢性心不全は重要な位置を占め、特に高齢者の心不全をどう治療するかが医療経済の観点からも重要である。この10年で心不全に関する概念は大きく変化し、左室収縮能の保持された心不全（HFpEF）が半数近くを占めるようになり、循環器診療において喫緊の課題となっている。しかし、HFpEFに関する研究は未だ発展途上であり、特に薬物療法に関してはその有用性が示された治療薬は無く、高血圧管理や肺うっ血・浮腫に対する利尿薬の使用が治療の主体である²。

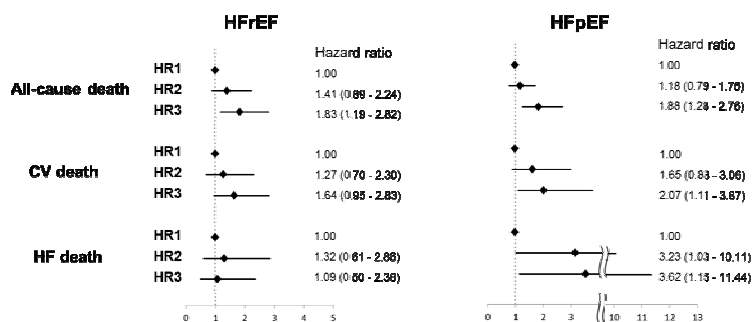
心不全の予後規定因子は数多く報告されているが、その中でも心拍数は古くから予後と関連することが報告されている。近年SHIFT研究のサブ解析結果から左室収縮能の低下した古典的心不全（HFrfEF）において高い心拍数が予後不良と関連するということがほぼ確立された概念となった³。しかし、HFpEFに関して心拍数と予後が関連するかどうかは報告自体が少なく、しかも結論の一致は見えていない。すなわち、CHARM試験のサブ解析では、HFpEFと全死亡及び心不全入院と心血管死の複合エンドポイントに関連が認められたと報告され⁴、DIG試験のサブ解析では全死亡に関して心拍数と予後に関連が認められなかったと報告されている⁵。以上のように、HFpEFにおける心拍数と予後の関係は未だ不明な部分が多い。しかも、これらの報告は無作為化介入試験（RCT）のサブ解析によるものであるため、その解釈には常に症例選択におけるバイアスの問題を考慮する必要がある。そこで、今回、心疾患に関する観察研究である我々のCHART-2研究において、HFpEFにおける心拍数と予後に関して解析を行い、第16回心不全学会学術集会で報告し

た。HFpEFにおける心拍数と予後の関連について、観察研究データベースを基にした本研究は新たな情報を提供できると考えられる。

【仮説及び目的】心不全患者において上昇した心拍数と予後がなぜ関連するかについてのメカニズムについては、一元的に説明することが困難であるが、HFrfEFにおいては末梢循環不全による交感神経の活性化が考えられる。一方、HFpEFにおいてはそのメカニズムは不明な部分が多く、心拍数の上昇と予後が関連するか否かは不明である。しかし、心拍数上昇は拡張期の短縮を意味し、HFpEFの多くが拡張障害型心不全であることを考慮すると、心拍数の上昇の与える影響はHFpEFにおいてより強いことが予想される。そこで、CHART-2研究のデータを用いて、HFrfEFおよびHFpEFにおける心拍数と予後の関連を比較検討した。

【CHART研究】我々は、2000年2月より第一次東北慢性心不全登録（Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-1: CHART-1、登録患者1,278名）を実施し、これまでに多くの知見を学会や論文を通して発表してきた⁶⁻¹²。さらに我々は、心不全に関する更なる情報の蓄積とエビデンス確立のために、第二次東北慢性心不全登録（Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2: CHART-2）を2006年から開始し、2010年の3月に10,219例の登録を完了し、現在追跡調査中である^{13,14}。CHART-2研究は、ACC/AHAガイドラインにおけるStage B, C, Dの患者を連続登録し、前向きに追跡調査する大規模観察研究であり、2018年3月まで追跡調査す

Figure. HFrfEFおよびHFpEFにおける心拍数3分位での予後に対するハザード比
All-Cause Deathに対するハザード比では差が認められないが、CV deathおよびHF deathでは差が認められる。



る予定である。

【方法】 CHART-2 研究に登録した10,219例の患者のうち、Stage C, Dの患者4,736例を対象とし、このうち洞調律で（一過性心房細動も除く）、かつペースメーカー、ICD、CRT-Dなどのデバイスが植え込まれていない2,688名を対象とした。さらに、対象患者のうちEF50%以下をHFrEF群、50%より上をHFpEF群とし、各々の群で登録時の心拍数により三分位に分類し、全死亡・心血管死・心不全死との関連を多変量解析により比較検討した。

【結果】 全死亡に関しては、HFrEFとHFpEFで心拍数と予後の関連は同程度であったが、心血管死に関しては、HFrEFに比較してHFpEFで心拍数と予後の関連が強く、特に心不全死に関してはさらに両群間で差が認められた (Figure)。

【考察】 HFrEFとHFpEFの患者背景を比較すると、 β -blockerの使用頻度がそれぞれ65%および40%と差が認められ、 β -blockerの使用頻度が結果に影響した可能性が考えられるが、 β -blockerを使用していない患者のみでの解析でも同様の結果が得られた。したがって、上昇した心拍数が与える影響はHFpEFにおいて強いことが示唆された。しかし、HFpEF患者における β -blockerの効果については、未だRCTが行われておらず、また効果が認められたという報告も無い¹⁵、HFpEF患者における心拍数をどう管理するかは今後の課題である。また、拡張障害という観点からは、RAS阻害薬により拡張障害の改善を介して心拍数が下がる可能性が期待されるが、実際には、RAS阻害薬に関しても効果が否定された試験の方が多い¹⁶⁻¹⁸。HFrEFとHFpEFでは心拍数を上昇させるメカニズムが異なる可能性が十分考えられ、今後HFpEFの解明が進むことが期待される。

最後に、第16回日本心不全学会学術集会YIAにおいて最優秀賞に選んでいただきましたことは大変な名誉であり、選考委員の先生方に心から感謝申し上げます。また、熱心に指導いただきました下川教授、坂田准教授に厚く御礼申し上げます。この度の受賞を励みに、今後もCHART-2研究から臨床に役立つ情報を発信できるよう精進してまいります。

文献

1. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai10/kekka03.html>
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeheer A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Euro Heart J.* 2012;33:1787-1847.
3. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-

4. Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Pfeffer MA, McMurray JJ, Solomon SD; CHARM Investigators. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am CollCardiol.* 2012;59:1785-1795.
5. Maeder MT, Kaye DM. Different impact of heart rate and blood pressure on outcome in patients with heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2012;155:249-256.
6. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, Koseki Y, Sakuma M, Kagaya Y, Shirato K; CHART Investigators. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J.* 2004 May;68:427-434.
7. Watanabe J, Shiba N, Shinozaki T, Koseki Y, Karibe A, Komaru T, Miura M, Fukuchi M, Fukahori K, Sakuma M, Kagaya Y, Shirato K. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide combined with left ventricular dimensions in predicting sudden death of patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2005 Feb;11:50-55.
8. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, Koseki Y, Sakuma M, Kagaya Y, Shirato K. Poor prognosis of Japanese patients with chronic heart failure following myocardial infarction—comparison with nonischemic cardiomyopathy. *Circ J.* 2005 Feb;69:143-149.
9. Watanabe J, Shinozaki T, Shiba N, Fukahori K, Koseki Y, Karibe A, Sakuma M, Miura M, Kagaya Y, Shirato K. Accumulation of risk markers predicts the incidence of sudden death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006 May;8:237-242.
10. Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, Tada T, Watanabe J, Shimokawa H. Prognostic importance of chronic kidney disease in Japanese patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2008 Feb;72:173-178.
11. Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Matsuki M, Takahashi J, Tada T, Kagaya Y, Shimokawa H. Emerging problems of heart failure practice in Japanese women: lessons from the CHART study. *Circ J.* 2008;72:2009-2014.
12. Nochioka K, Shiba N, Kohno H, Miura M, Shimokawa H. Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure: implications from the CHART study. *J Cardiac Fail.* 2010;16:880-887.
13. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan. -First report from the CHART-2 study-. *Circ J.* 2011;75:823-833.
14. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takada T, Takahashi J, Kohno H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction: an interim analysis of the CHART 2 study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:367-376.
15. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am CollCardiol.* 2009 Jan 13;53:184-192.
16. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
17. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338-2345.
18. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-2467.

心不全研究最前線

第16回日本心不全学会YIA (基礎系) 最優秀賞

Toll-like Receptor 2 Mediates Cardiac Adaptive Response to Pressure Overload

東邦康智¹, 永井良三², 小室一成¹, 佐田政隆³

1 東京大学大学院医学系研究科 循環器内科

2 自治医科大学

3 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部 循環器内科学

〈背景〉

心肥大は増加した負荷に対して心機能を維持するための適応応答であり、その適応メカニズムの破綻により心不全に至る⁽¹⁾。現在のところ、圧負荷に対して心肥大が誘導される分子メカニズムは十分に解明されていない。

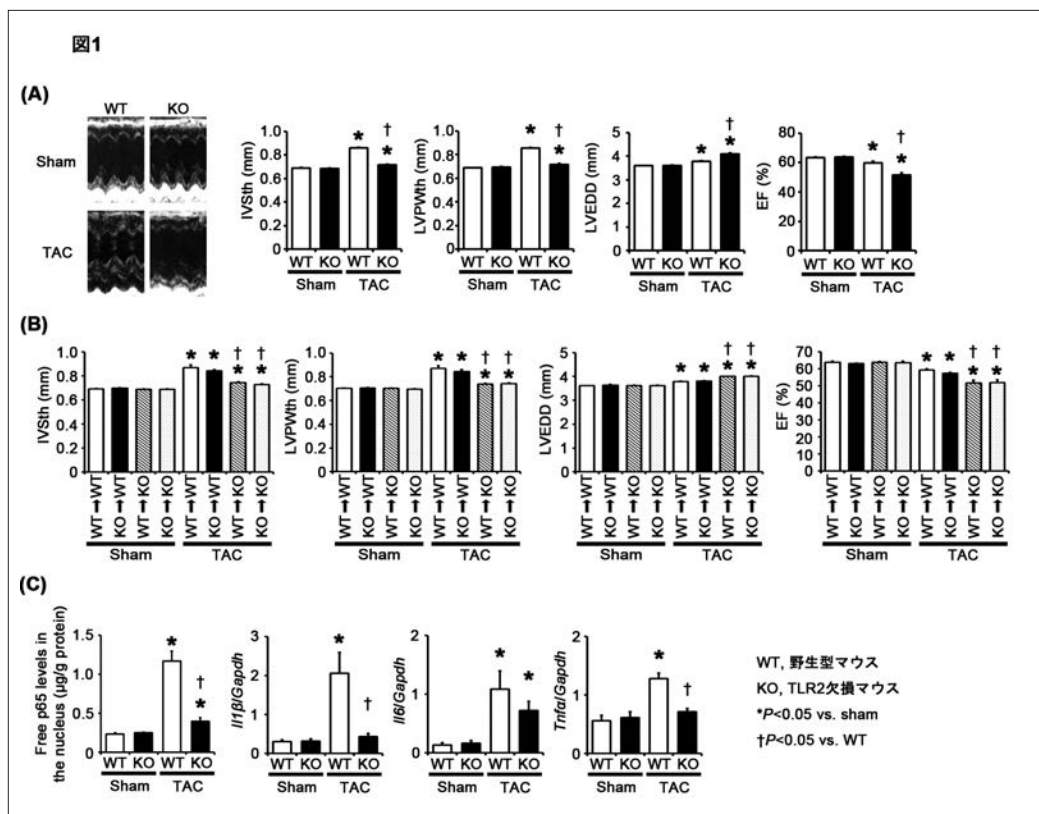
近年、がんや生活習慣病といった様々な疾患の病態生理において、非感染性の炎症反応が重要な役割を果たすことが報告されている^(2, 3)。心肥大の発達過程においても炎症反応が誘導されることが報告されているが^(4, 5)、心肥大における炎症反応の役割やその誘導メカニズムはあまりわかっていない。

非感染性炎症反応は、ストレス負荷により誘導される内因性物質と病原体センサーとの相互作用により誘導されることが報告されている^(2, 3)。Toll様受容体はそのような病原体センサーの一つである。TLR2はToll様受容体の一つであり、免疫細胞のみならず、心筋細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞にも発現していることが報告されている⁽⁶⁾。また、TLR2は様々なストレス応答に関与していることが示唆されている^(7, 8)。我々は、心肥大におけるTLR2を介した炎症反応の役割及びその誘導メカニズムの検討を行った。

まず、心肥大におけるTLR2の役割を検討するため、野生型及びTLR2欠損マウスに大動脈弓縮窄術(TAC)による圧負荷を加えた。2週間後にその表現型を検討すると、TLR2欠損マウスでは心肥大が抑制されていたが、左室の拡大及び収縮能の低下

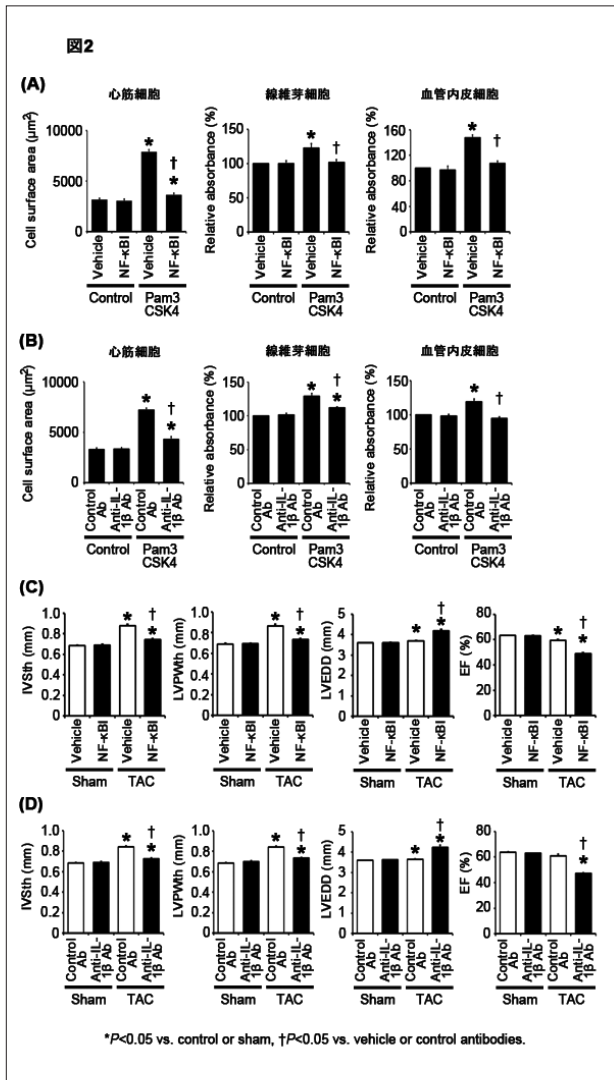
を認め、圧負荷に対する適応応答が障害されていることが分かった(図1A)。以上から、TLR2は圧負荷に対する心臓の適応応答に重要な役割を果たしていることが分かった。

次に、骨髄由来細胞と心組織のどちらに発現しているTLR2が圧負荷心肥大に重要な役割を果たしているのかを検討するために、骨髄移植実験を行った。野生型及びTLR2欠損マウスから採取した骨髄をそれぞれ、野生型もしくはTLR2欠損マウスに移植し、TACによる圧負荷を誘導した。2週間後にその表現型を検討すると、TLR2欠損レシピエントマウスは野生型レシピエントマウスと比較して、心肥大の抑制、左室拡大、心収縮能の低下を認め、圧負荷に対する適応応答が障害されていることが分かった(図1B)。さらに、野生型及びTLR2欠損マウスのどちらの骨髄を移植しても、レシピエントマウスの遺伝子型が同じであれば圧負荷後の表現型に影響を与えないことが分かった。以上より、骨髄由来細胞ではなく、心組織に発現しているTLR2が心臓の代償性心



〈方法及び結果〉

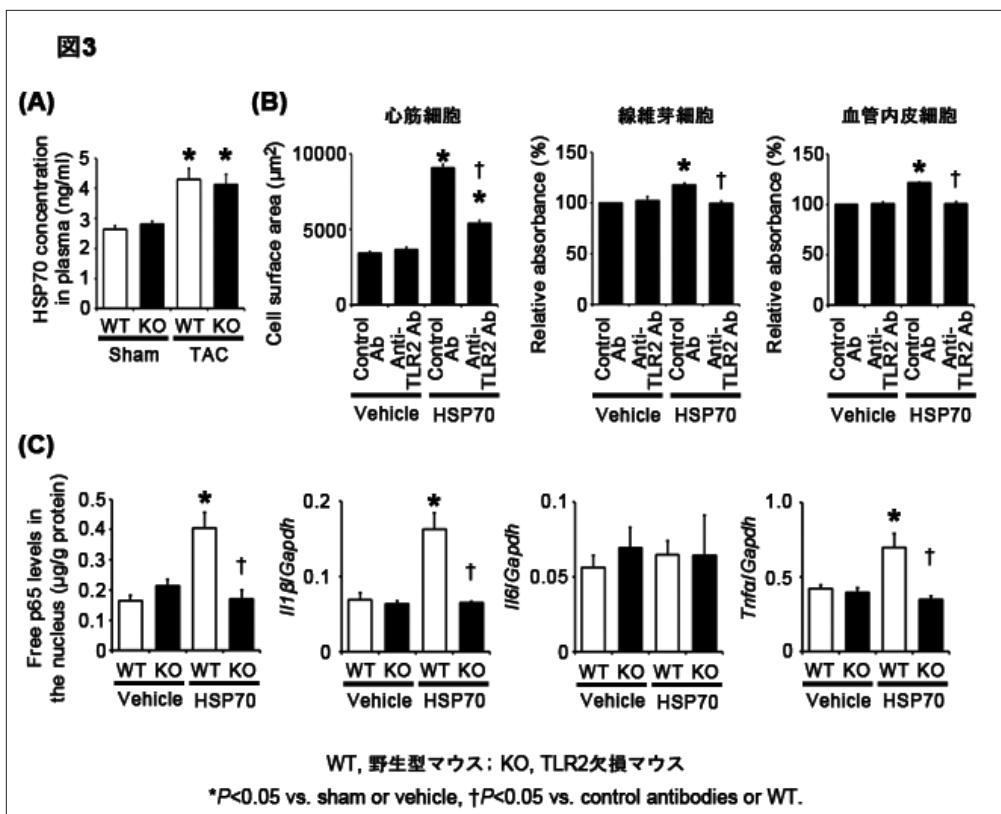
まず、心肥大におけるTLR2の役割を検討するため、野生型及びTLR2欠損マウスに大動脈弓縮窄術(TAC)による圧負荷を加えた。2週間後にその表現型を検討すると、TLR2欠損マウスでは心肥大が抑制されていたが、左室の拡大及び収縮能の低下



肥大に重要な役割を果たすことが分かった。

TLR2シグナルはNF-κBの活性化を介して炎症性サイトカインの発現を増加させることが報告されている⁽²⁾。そこで、野生型及びTLR2欠損マウスの圧負荷肥大心におけるNF-κB活性及び炎症性サイトカイン発現の評価を行った。野生型マウスでは、圧負荷後の心組織におけるNF-κB活性及びインターロイキン1β (IL-1β)、IL-6、TNF-α発現の増加を認めた (図1C)。しかし、TLR2欠損マウスではNF-κB活性及びIL-1β、TNF-α発現の増加が抑制されていた。以上から、TLR2は圧負荷後の心組織における炎症反応の誘導に重要な役割を果たすことが分かった。

心組織は主に心筋細胞、線維芽細胞及び血管内皮細胞で構成されている。そこでそれらの細胞におけるTLR2シグナルの効果を検討した。TLR2特異的リガンドであるPam3CSK4にてTLR2シグナルを活性化させると、心筋細胞肥大、線維芽細胞増殖及び血管内皮細胞増殖が誘導された (図2A)。次に各細胞のTLR2シグナルに対する反応における炎症反応誘導経路の役割を検討した。まず、NF-κB阻害薬であるBAY11-7082を使用し、NF-κB活性化の役割を評価した。BAY11-7082処理を行うと、TLR2シグナルにより誘導される心筋細胞肥大、線維芽細胞増殖及び血管内皮細胞増殖が抑制された (図2A)。次に、炎症性サイトカインであるIL-1βに対する中和抗体を使用し、IL-1βの役割を検討した。中和抗体の投与により、TLR2シグナルに対する各細胞の反応が抑制された (図2B)。以上から、TLR2シグナルに対する各細胞の反応は、炎症反応誘導経路の活性化により誘導されることが分かった。



より誘導されることが分かった。

そこで、圧負荷肥大心におけるNF-κB及びIL-1βの役割を検討するため、野生型マウスにNF-κB阻害薬もしくはIL-1βに対する中和抗体を投与し、TACによる圧負荷後の表現型を検討した。すると、NF-κB阻害薬もしくはIL-1βに対する中和抗体の投与により、圧負荷後の心肥大の発達が抑制され、左室の拡大及び収縮能の低下を認めた (図2C・2D)。以上から、心臓の圧負荷に対する適応応答には、

NF- κ Bの活性化及びIL-1 β の産生が重要であることが分かった。

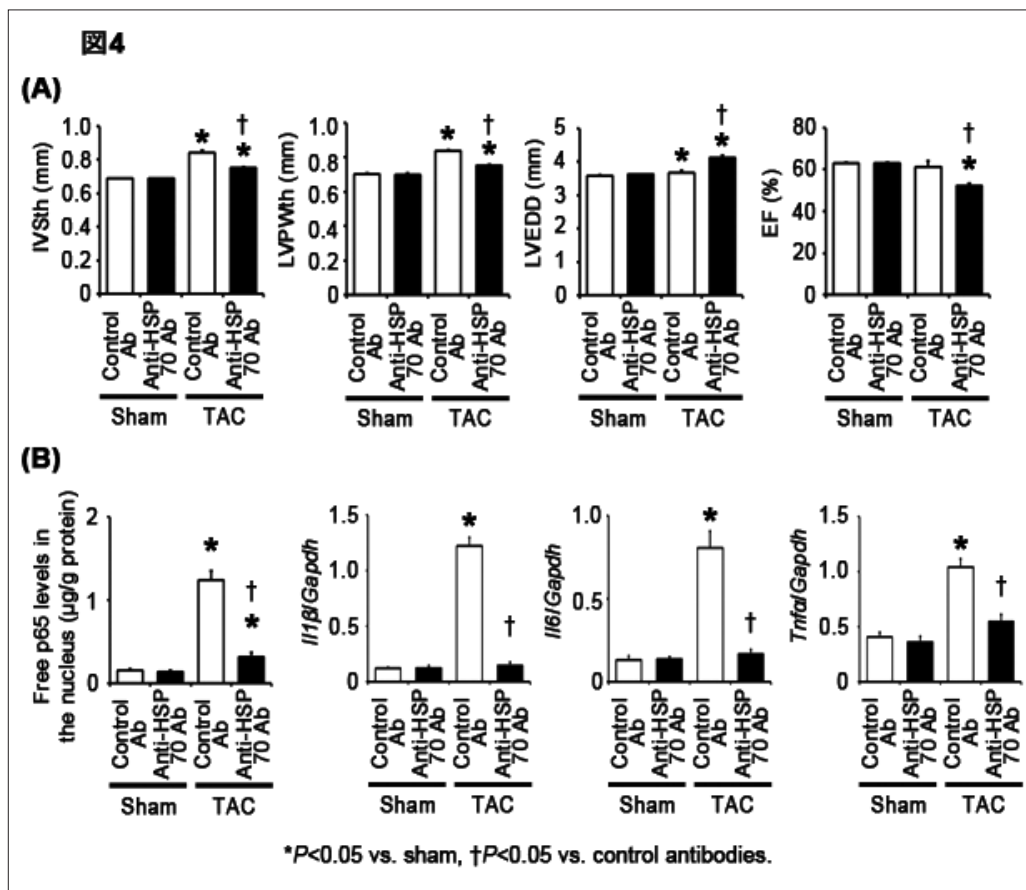
近年、様々な内因性物質がTLR2シグナルを活性化しうることが報告されている^(2, 3)。そのような内因性物質の中で、熱ショック蛋白質であるHSP70は、外部からのストレスにより速やかに細胞外に放出されることが報告されている⁽⁹⁾。実際、圧負荷後の野生型マウスの血漿中では、HSP70濃度が増加していた(図3A)。そこで、HSP70のTLR2シグナル活性化及び心肥大における役割を検討した。

まず、心筋細胞、線維芽細胞及び血管内皮細胞をHSP70で刺激すると、心筋細胞肥大、線維芽細胞増殖及び血管内皮細胞増殖が誘導された(図3B)。しかし、TLR2に対する中和抗体で細胞を処理すると、それらの細胞応答は抑制された。次にHSP70を野生型及びTLR2欠損マウスに投与し、心組織における炎症反応の評価を行った。野生型マウスでは、NF- κ Bの活性化及びIL-1 β ・TNF- α の発現の増加を認めたが、TLR2欠損マウスではそのような反応を認めなかった(図3C)。以上から、HSP70はTLR2シグナルを活性化しうることが分かった。

最後に、HSP70の圧負荷心肥大における役割を検討するため、野生型マウスにHSP70に対する中和抗体を投与し、その表現型を評価した。中和抗体を投与すると、圧負荷後の心肥大は抑制され、左室拡大及び左室収縮能の低下を認め、圧負荷に対する適応応答が障害されることが分かった(図4A)。また、中和抗体の投与により、心組織におけるNF- κ Bの活性化及び炎症性サイトカインの誘導が抑制された(図4B)。以上より、HSP70は圧負荷時における心組織での炎症反応を誘導し、代償性心肥大に重要な役割を果たすことが分かった。

〈結論〉

本研究により、心臓に圧負荷が加わると、細胞外にHSP70が分泌され、そのHSP70により誘導されるTLR2を介した炎症反応が代償性心肥大を誘導することが分



かった。一方で慢性炎症は心不全につながることを示唆されている。しかし、現在のところ、心不全に対する抗炎症性サイトカイン療法はかえって心不全を増悪させる結果となっている⁽¹⁰⁾。適応機構における炎症及び適応応答の破綻につながる炎症の違いに関する今後の検討が、心肥大の新たな治療標的の同定及び治療法の開発につながるものと考えられる。

参考文献

1. J. Heineke, et al., Nat Rev Mol Cell Biol 7, 589 (Aug, 2006)
2. T. Kawai et al., Nat Immunol 11, 373 (May, 2010).
3. H. Kanzler et al., Nat Med 13, 552 (May, 2007).
4. G. Baumgarten et al., Circulation 105, 2192 (May 7, 2002).
5. M. Vanderheyden et al., Heart 91, 926 (Jul, 2005).
6. T.V. Arumugam et al., Shock 32, 4 (Jul, 2009).
7. X.Z. West et al., Nature 467, 972 (Oct 21, 2010).
8. A. Kadl et al., Free Radic Biol Med 51, 1903 (Nov 15, 2011).
9. A. De Maio. Cell Stress Chaperones 16, 235 (May, 2011).
10. D.L. Mann. Circ Res 91, 988 (Nov 29, 2002).

心不全研究最前線

第16回日本心不全学会YIA (コメディカル) 最優秀賞

慢性心不全モデルラットにおける**長期的運動の心・腎一酸化窒素合成酵素に対する影響****Effects of Exercise Training on Nitric Oxide Synthase in the Heart and Kidney of Rats with Chronic Heart Failure**伊藤大亮¹、伊藤 修¹、森 信芳¹、須田千尋¹、羽尾清貴²
曹 鵬宇¹、戎 栄¹、下川宏明²、上月正博¹

1 東北大学大学院医学系研究科内部障害学分野

2 同循環器病態学分野

〈背景〉

心臓と腎臓は全身循環に重要な臓器であり、相互に影響している。慢性心不全 (CHF) では、心拍出量とともに腎血流量も低下しており、全身循環を維持するために、神経体液性因子として交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が賦活化されている。賦活化された交感神経系は、心筋収縮性を高め、心拍数を亢進、血管を収縮させ、腎臓ではナトリウムや水を貯留させる。アンジオテンシンIIは、主に腎輸出細動脈の収縮作用によって糸球体濾過量を維持するように働き、尿管へ直接的もしくはアルドステロンを介して間接的に作用し、ナトリウムや水の再吸収を亢進させる。^{1), 2)}

多くの疫学研究によって運動の心保護効果が示されており、^{3), 4)} CHF患者に対して運動療法が推奨されている。⁵⁾ また、運動は心保護効果だけではなく、降圧効果や腎保護効果も有している。^{6), 7)} CHFモデルラットでは、腎臓での急性容量負荷への尿排泄反応の低下や腎交感神経活性の上昇が認められているが、長期的運動によってその排泄反応の低下は改善し、腎交感神経活性も正常化する。⁸⁾ しかしながら、それらの心臓・腎臓への運動の有効性の機序については十分に明らかにされていない。

一酸化窒素 (Nitric Oxide; NO) は血管拡張作用を有し、NO合成酵素 (NO synthase; NOS) には、内皮型NOS (eNOS)、神経型NOS (nNOS)、誘導型NOS (iNOS)の3つのアイソフォームがある。心筋虚血では、NOは心保護に重要な役割を担う。⁹⁾ CHFモデルラットの左室心筋や大動脈ではeNOS蛋白発現が減弱している。^{10), 11)} 一方、心筋梗塞後の運動は、冠動脈と心筋のeNOS発現を増強し、心機能を改善させる。^{12) - 14)} 野生型マウスにおいて、運動が心筋梗塞後の心筋のアポトーシスや線維化を抑制し、左室機能を改善する一方、eNOS欠損マウスにおいては、運動による心保護作用は認められないことから、¹⁵⁾ 運動の心保護効果の機序の一つとし

てeNOSの関与が示唆されている。

eNOSだけでなく、nNOS発現への運動による影響も報告されている。CHFモデルラットにおいて、視床下部傍室核のnNOS発現の減弱と腎交感神経活性の亢進が認められており、長期的運動は、そのnNOS発現を増強し、腎交感神経活性を抑制する。¹⁶⁾ このように、これまで主に心血管系における運動のNOSへの影響については数多く報告されているが、腎臓における運動のNOSへの影響については十分に明らかにされていない。最近、高血圧自然発症ラットにおいて、長期的運動が降圧効果と腎eNOS増強^{17), 18)} および腎nNOS増強効果¹⁷⁾ を有することが一部明らかにされた。

腎臓におけるNOは、腎血管トーンスの減少、レニン分泌の抑制、ヘンレの太い上行脚 (TAL) や集合管における水・ナトリウム再吸収の阻害、尿管糸球体フィードバックの抑制、交感神経活性の抑制など、主に腎内血管系およびネフロンの各部位において様々な作用を有している。^{19), 20)} 実際、ラットの慢性NOS阻害は、尿蛋白や糸球体硬化などの腎障害を引き起こし、²¹⁾ 慢性腎不全モデルラットでは腎eNOSとnNOS発現が減弱している。^{22), 23)}

本研究では、「CHFでは、心血管系だけでなく腎臓においてもNOS発現が減弱しており、長期的運動によってそれら減弱したNOS発現は増強し、心機能は改善する」と仮説をたて、CHFモデルラットを用いて長期的運動の心血管系および腎NOS発現に対する影響を検討した。

〈方法〉

8週齢の雄Sprague-Dawleyラットを用いて、冠動脈結紮によるCHFモデルを作製し、4週間後、偽手術 (Sham) ラットとCHFラットをそれぞれ非運動群と運動群に分け、トレッドミル運動 (速度25 m/分、60分

間/日、週5日)を4週間行わせた(計4群:非運動/Sham群、運動/Sham群、非運動/CHF群、運動/CHF群、各 $n=5$)。実験終了時に心エコー検査、運動耐容能検査を行った後、各臓器重量および血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)を測定した。また、胸部大動脈、左室、腎皮質、髓質外層、髓質内層におけるeNOSおよびnNOS蛋白発現をウェスタンブロット法で検討した。

〈結果〉

1 組織重量、血圧、BNP値

体重は4群間に有意差はなかったが、体重1kgあたりの心臓および肺重量は、非運動/CHF群が非運動/Sham群より有意に高値を示し(各 $n=5$, $P<0.01$)、肺重量においては、運動/CHF群が非運動/CHF群より有意に低値であった(各 $n=5$, $P<0.05$)。腎重量は、4群間に有意差はなかった。収縮期血圧は、4群間で有意差はなかった。血漿BNP値は、非運動/CHF群が非運動/Sham群と比較して有意に高値で、運動/CHF群は非運動/CHF群より有意に低値を示し、運動/CHF群と非運動/Sham群に有意差はなかった(各 $n=5$, $P<0.01$)。

2 心臓超音波検査所見

手術後4週において、CHF群で、Sham群と比較して明らかな心機能の低下を示す所見であった。左室駆出率(EF)と左室内径短縮率(FS)は、CHF群がSham群と比較して有意に低値を示し(各 $n=10$, $P<0.01$)、収縮期左室内腔径(LVIDs)と拡張期左室内腔径(LVIDd)はCHF群がSham群と比較して有意に高値を示した(各

$n=10$, $P<0.01$)。非運動/CHF群は、手術後8週でさらなる心機能低下を示した。一方、運動/CHF群は、手術後8週(運動4週プロトコル後)において、EFとFS値が4週と比較して有意に高値を示し(各 $n=5$, $P<0.01$)、心機能の改善を認めた。手術後8週の4群間の比較では、EFとFSにおいては、運動/CHF群は、非運動/Sham群より低値を示すものの、非運動/CHF群との比較では、高値を示した(各 $n=5$, $P<0.01$)。LVIDsとLVIDdにおいても、運動/CHF群は、非運動/Sham群より高値を示すものの、非運動/CHF群との比較では、低値を示した(各 $n=5$, $P<0.01$)。総じて、手術後4週から8週までの期間で、非運動/CHF群では心機能の増悪を示す一方、4週間の運動を施行した運動/CHF群では心機能の改善が認められた。(心エコー画像:図1)

3 運動耐容能

最高酸素摂取量は、非運動/Sham群と比較して、非運動/CHF群は低値、運動/Sham群は高値を示す傾向にあったが、有意な差ではなかった。しかし、運動/CHF群は、非運動/CHF群と比較して、有意に高値を示した(各 $n=5$, $P<0.05$)。総走行距離は、非運動/Sham群と比較して、非運動/CHF群では有意に短縮しており(各 $n=5$, $P<0.01$)、運動/Sham群は有意に延長した(各 $n=5$, $P<0.01$)。運動/CHF群では、非運動/Sham群および非運動/CHF群と比較して、有意に延長した(各 $n=5$, $P<0.01$)。総じて、重度の心不全状態にもかかわらず、運動によって運動耐容能の改善が認められた。

図1

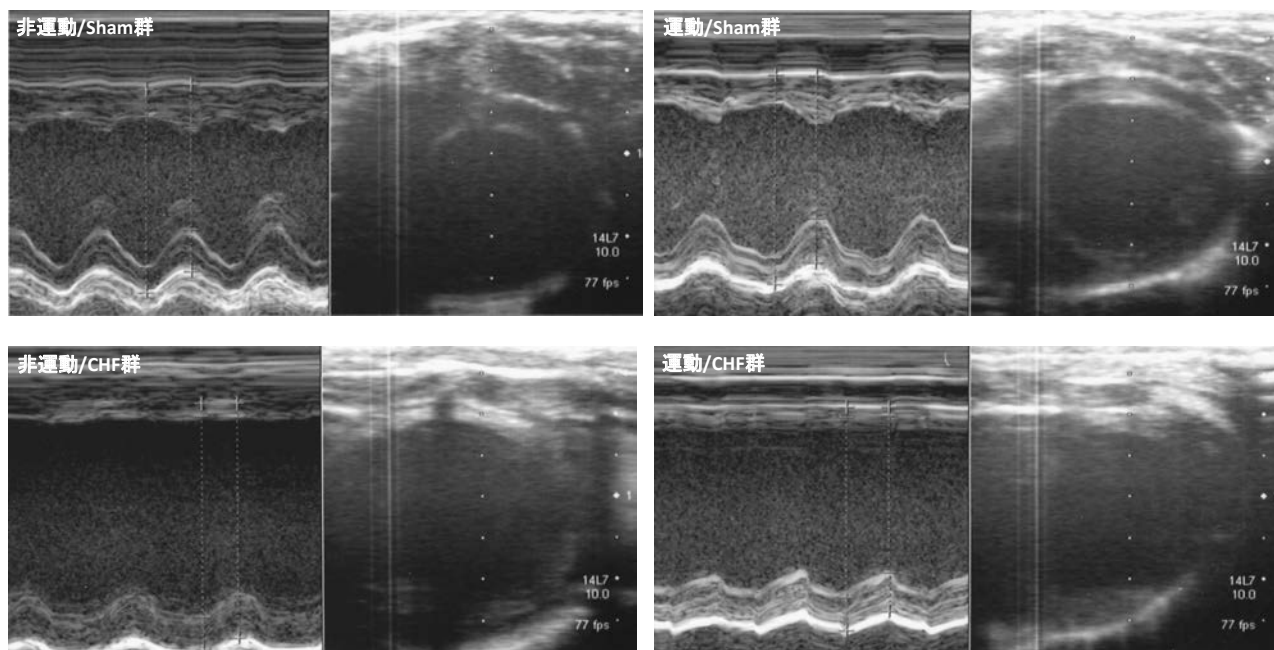


表1 CHFモデルラットにおける長期的運動のeNOS、nNOS蛋白発現への影響

		eNOS		nNOS	
		非運動/CHF	運動/CHF	非運動/CHF	運動/CHF
大動脈		⇒	↑	-	↑
左室		↓	↑	↓	↑
腎臓	皮質	↓	↑	↓	↑
	髓質外層	↓	↑	↓	↑
	髓質内層	↓	↑	↓	↑

↓有意に減少 vs. 非運動/Sham ;

↑有意に増強 vs. 非運動/CHF ;

⇒有意差なし ;

- , 発現なし

4 胸部大動脈、左室、腎臓のeNOS、nNOS蛋白発現(表1)

非運動/CHF群のeNOS蛋白発現は、左室と全ての腎組織(皮質、髓質外層、髓質内層)において、非運動/Sham群と比較して有意に減弱していたが(各 $n=5$, 左室, 腎皮質; $P<0.01$, 髓質外層, 内層; $P<0.05$)、大動脈では有意な変化はなかった。運動/CHF群のeNOS蛋白発現は、大動脈、左室および全ての腎組織(皮質、髓質外層、髓質内層)において、非運動/CHF群に対してそれぞれ有意な増強がみられた(各 $n=5$, $P<0.01$)。また、運動/Sham群のeNOS蛋白発現は、大動脈と腎髓質内層において、非運動/Sham群に対してそれぞれ有意な増強がみられた(各 $n=5$, $P<0.01$)。nNOS蛋白発現においてもほぼ同様の結果がみられた。

〈結論〉

CHFモデルラットにおいて、心血管系に加えて腎臓においてもeNOSとnNOS発現は減弱している。長期的運動は、CHFモデルラットにおいて、心機能、運動耐容能を改善し、心血管および腎eNOSとnNOS発現を増強させる。したがって、CHFに対する長期的運動の心機能改善効果には、心および腎eNOS、nNOS発現増強が寄与している可能性が考えられた。

参考文献

- Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341 : 577-585, 1999
- Ichikawa I, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Hostetter TH, Brenner BM: Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res* 55 : 669-675, 1984
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L; ELVD-CHF Study Group: Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation* 108 : 554-559, 2003
- Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM: A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 49 : 2329-2336, 2007
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction) : American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction) : developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 116 : e148-e304, 2007

6. Kohzuki M, Kamimoto M, Wu XM, Xu HL, Kawamura T, Mori N, Nagasaka M, Kurosawa H, Minami N, Kanazawa M, Saito T, Yoshida K: Renal protective effects of chronic exercise and antihypertensive therapy in hypertensive rats with chronic renal failure. *J Hypertens* 19 : 1877-1882, 2001
7. Kanazawa M, Kawamura T, Li L, Sasaki Y, Matsumoto K, Kataoka H, Ito O, Minami N, Sato T, Ootaka T, Kohzuki M: Combination of exercise and enalapril enhances renoprotective and peripheral effects in rats with renal ablation. *Am J Hypertens* 19 : 80-86, 2006
8. Zheng H, Li YF, Zucker IH, Patel KP: Exercise training improves renal excretory responses to acute volume expansion in rats with heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 291 : F1148-F1156, 2006
9. Bolli R: Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research. *J Mol Cell Cardiol* 33 : 1897-1918, 2001
10. Smith CJ, Sun D, Hoegler C, Roth BS, Zhang X, Zhao G, Xu XB, Kobari Y, Pritchard K Jr, Sessa WC, Hintze TH: Reduced gene expression of vascular endothelial NO synthase and cyclooxygenase-1 in heart failure. *Circ Res* 78 : 58-64, 1996
11. Fraccarollo D, Widder JD, Galuppo P, Thum T, Tsikas D, Hoffmann M, Ruetten H, Ertl G, Bauersachs J: Improvement in left ventricular remodeling by the endothelial nitric oxide synthase enhancer AVE9488 after experimental myocardial infarction. *Circulation* 118 : 818-827, 2008
12. Akita Y, Otani H, Matsuhisa S, Kyo S, Enoki C, Hattori R, Imamura H, Kamihata H, Kimura Y, Iwasaka T: Exercise-induced activation of cardiac sympathetic nerve triggers cardioprotection via redox-sensitive activation of eNOS and upregulation of iNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292 : H2051-H2059, 2007
13. Leosco D, Rengo G, Iaccarino G, Golino L, Marchese M, Fortunato F, Zincarelli C, Sanzari E, Ciccarelli M, Galasso G, Altobelli GG, Conti V, Matrone G, Cimini V, Ferrara N, Filippelli A, Koch WJ, Rengo F: Exercise promotes angiogenesis and improves beta-adrenergic receptor signalling in the post-ischaemic failing rat heart. *Cardiovasc Res* 78 : 385-394, 2008
14. Griffin KL, Woodman CR, Price EM, Laughlin MH, Parker JL: Endothelium-mediated relaxation of porcine collateral-dependent arterioles is improved by exercise training. *Circulation* 104 : 1393-1398, 2001
15. de Waard MC, van Haperen R, Soullié T, Tempel D, de Crom R, Duncker DJ: Beneficial effects of exercise training after myocardial infarction require full eNOS expression. *J Mol Cell Cardiol* 48 : 1041-1049, 2010
16. Zheng H, Li YF, Cornish KG, Zucker IH, Patel KP: Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288 : H2332-H2341, 2005
17. Ito D, Ito O, Cao P, Mori N, Suda T, Muroya Y, Takashima K, Kohzuki M: Effects of exercise training on nitric oxide synthase in the kidney of spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012 (in press).
18. Agarwal D, Elks CM, Reed SD, Mariappan N, Majid DS, Francis J: Chronic exercise preserves renal structure and hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Antioxid. Redox Signal.* 16 : 139-52, 2012
19. Mount PF, Power DA: Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis. *Acta Physiol* 187 : 433-446, 2006
20. Ortiz PA, Garvin JL: Role of nitric oxide in the regulation of nephron transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 282 : F777-F784, 2002
21. Baylis C, Mitruka B, Deng A: Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 90 : 278-281, 1992
22. Erdely A, Wagner L, Muller V, Szabo A, Baylis C: Protection of Wistar Furth rats from chronic renal disease is associated with maintained renal nitric oxide synthase. *J Am Soc Nephrol* 14 : 2526-2533, 2003
23. Fujihara CK, Mattar AL, Vieira JM Jr, Malheiros DM, Noronha Ide L, Gonçalves AR, De Nucci GZatz R: Evidence for the existence of two distinct functions for the inducible NO synthase in the rat kidney: Effect of aminoguanidine in rats with 5/6 ablation. *J Am Soc Nephrol* 13 : 2278-2287, 2002

学会カレンダー(2013年)

開催日 (2013年)	学会名	会長	所属	会場
2月8日～2月9日	第42回日本心脈管作動物質学会	吉栖 正典	奈良県立医科大学医学部	奈良県新公会堂
2月8日～2月9日	第38回日本微小循環学会総会	西野 博一	東京慈恵会医科大学	東京慈恵会医科大学1号館3階講堂
2月25日～27日	第43回日本心臓血管外科学会学術総会	小山 信彌	東邦大学	ホテル グランパシフィック LE DAIBA
3月15日～17日	第77回日本循環器学会総会・学術集会	水野 杏一	日本医科大学付属病院	パシフィコ横浜
3月21日～23日	第12回日本再生医療学会総会	高戸 毅	東京大学	パシフィコ横浜
3月27日～29日	第90回日本生理学会大会	石川 義弘	横浜市立大学	タワーホール船堀
4月11日～13日	第113回日本外科学会定期学術集会	前原 喜彦	九州大学	福岡国際会議場 他
4月11日～14日	第72回日本医学放射線学会総会	本田 浩	九州大学	パシフィコ横浜
4月12日～14日	第110回日本内科学会総会・講演会	細谷 龍男	東京慈恵会医科大学	東京国際フォーラム
4月19日～21日	第53回日本呼吸器学会学術講演会	三嶋 理晃	京都大学	東京国際フォーラム
5月16日～18日	第56回日本糖尿病学会年次学術集会	荒木 栄一	熊本大学	ホテル日航熊本 他
5月24日～26日	第86回日本超音波医学会学術集会	増山 理	兵庫医科大学	グランキューブ大阪〈大阪国際会議場〉
6月4日～6日	第55回日本老年医学会学術集会	三木 哲郎	愛媛大学	大阪国際会議場 他
6月7日～8日	第34回日本循環制御医学会総会	重見 研司	福井大学	福井県民ホール
6月28日～29日	第23回日本心臓核医学会総会・学術集会	山科 章	東京医科大学	東京コンファレンスセンター・品川
7月3日～7日	第52回日本生体医工学学会大会	牧川 方昭	立命館大学	大阪国際会議場
7月4日～6日	第28回日本不整脈学会学術大会	杉 薫	東邦大学医療センター大橋病院	グランドプリンスホテル新高輪
7月11日～13日	第49回日本小児循環器学会総会・学術集会	中西 敏雄	東京女子医科大学	国立オリンピック記念青少年総合センター
7月13日～14日	第19回日本心臓リハビリテーション学会学術集会	上月 正博	東北大学	仙台国際センター 他
7月18日～19日	第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会	及川 眞一	日本医科大学	京王プラザホテル
7月19日～20日	第19回日本血管内治療学会総会	淀野 啓	鳴海病院	ホテル青森
9月5日～7日	第49回日本移植学会総会	澤 芳樹	大阪大学	国立京都国際会館

9月20日～22日	第61回日本心臓病学会学術集会	小川 久雄	熊本大学	ホテル日航熊本 他
9月27日～29日	第51回日本人工臓器学会大会	小野 稔	東京大学	パシフィコ横浜
10月5日	第27回日本心臓血管内視鏡学会	上野 高史	久留米大学	久留米萃香園ホテル
10月11日～12日	第30回日本心電学会学術集会	奥村 謙	弘前大学	リンクステーション ホール青森 他
10月16日～19日	第66回日本胸部外科学会定期学術集会	近藤 丘	東北大学	仙台国際センター 他
10月24日～26日	第36回日本高血圧学会総会	河野 雄平	国立循環器病 研究センター	大阪国際会議場

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16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。

▶ 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。
※正会員Bは、ニュースレターのみとなります。

▶ 入会・登録内容の変更

1. 入会手続き

本会ホームページ <http://www.jhfs.gr.jp/> より「入会申込フォームはこちらより」をクリックしていただき、ご入力ください。

年会費は正会員A 10,000円・正会員B 3,000円（医師以外）になります。会費の送金方法につきましては、入会登録後から、14日以内に請求書を発行しますので、最寄りの郵便局よりお振り込みください。

2. 住所変更手続き

本会ホームページ <http://www.jhfs.gr.jp/> より「住所変更フォームはこちらより」をクリックしていただき、ご入力ください。

パスワードをお忘れの方は、ログイン画面下方にございます「パスワードを忘れの方はこちら」をクリックしていただき、ご入力ください。

日本心不全学会 News Letter Vol.16, No.4

2013年2月1日発行

編集・発行●日本心不全学会

〒112-0012 東京都文京区大塚5-3-13 小石川アーバン4F
一般社団法人 学会支援機構内
TEL：03-5981-6011
E-mail：shinfuzen@asas.or.jp

製作●一般社団法人 学会支援機構

〒112-0012 東京都文京区大塚5-3-13 小石川アーバン4F