

## 心不全とサイエンス

## 第五回 「Modeling Disease」

塩井 哲雄

京都大学大学院医学研究科循環器内科学

先日、薬理学の世界的権威であるオランダのライデン大学の Meindert Danhof 教授の講演を聴く機会があった。Danhof 教授は薬物動態を専門とし数理モデル作成を数多く手がけておられる。教授の講演で印象的であったのは以下の言葉である。

病気における薬剤の効果＝

“Modeling Disease” + “Modeling Pharmacology”

この言葉はまさにそのとおりであり、絶対的に必要な医学研究の1つの方向を示すものである。筆者は心不全の病態生理を研究してきたので “Modeling disease” という言葉に、はっとさせられた。また、この連載の最初の回で心臓リモデリングの概念図を提示したし、現在は代謝に関するデータ収集を行っている。しかし、あまたに病気は存在するのに、心不全1つをとっても、その

Modeling に必要とされる、膨大な基礎データの取得と処理、および、数理モデルの作成に必要なとされる知力を考えるとき、その大変さに慄然とし、誰もが諦めかけてしまうのではないかと思ってしまった。病気のモデルはおろか生理的状态のモデルすら存在しないのに。

今後、次世代シーケンサーやイメージング技術などデータ計測技術の進歩により、データ量は莫大なものとなり、人間が五感により感知できる限界を容易に超える。コンピューター技術の進歩によりデータ処理はある程度容易になると思われる。しかし、最終的なデータの統合は、1人の人間の頭の中で完結するものであるように思う。よって、このように絶対的に必要ではあるが極めて困難に思ってしまうことを行い続けるには、研究者が集い、刺激しあい、励まし合う機会が必須であることを切に感じた。

## 心不全研究のオピニオンリーダー

# 心不全研究を振り返って — 『出会い』を大切にしたい

大手 信之

名古屋市立大学大学院医学研究科  
心臓・腎高血圧内科学 教授

大学院生時代、培養心筋細胞の培地にジギタリスを添加して不整拍動を惹起後にキニジンとジルチアゼム抗不整脈効果に関する検討テーマを与えられて、今から考えれば集中力を欠いた実験していた（ご指導いただいた先生に申し訳ない限りである）。当時、CCUにおける心臓集中治療がとても先進的に思え、またPTCR・PTCAが導入された頃で内科医がバルーンで冠動脈狭窄を治すのがこれまた画期的に思えた。自分の興味が研究室のものから臨床現場へと向い、毎日臨床に忙殺されるのが心地よく感じていた。当時断層心エコー装置が普及し始め、心臓の可視化により診断学が急速に進歩しており、循環器内科医としてこれを専門にしない手はないと感じた。また、心臓カテーテル検査や冠動脈インターベンションが虚血性心疾患の治療において主流となると予測され、是非これも教室の先頭に立ってやっていきたいと思った。このころは心エコードプラ法による非観血的心機能指標の意義を心臓カテーテル検査時に付随的に得られた観血的心機能指標との関連から検討して学会発表するという、臨床と研究が同時にできる効率の良い環境を作ることができたと自負していた。そして、かろうじて日循総会や心臓病学会で発表することを喜んでいた。さて、カテ先マンメータを用いて左室圧 peak  $-dp/dt$  や左室弛緩時定数  $\tau$  を求め、心エコードプラ法による左室拡張機能指標の臨床的意義をそれら観血指標との比較で検討していた時に、良好な左室収縮機能は左室弛緩を促進する、いわゆる elastic recoil という概念に遭遇した。そして収縮機能に依存する左室弛緩と内因性の左室弛緩（筋小胞体における Ca 再吸収に依存）との関係をいかに理解したらよいかと漠然と思いついた。そんなある日、米国ノースカロライナ州ウィンストンセーラムにある Wake Forest 大学（写真）で心臓力

学研究に従事するリサーチフェローを募集しているとの情報があり応募した。教授より許された留学期間が1年半だったので、それを伝えたら「2年以上の滞在でないとプロダクティブではない」と受け入れを拒否された。そこで、どうしても収縮機能に依存する左室弛緩と内因性の左室弛緩の分離に関する研究をしたいと再度アピールしたところ一転受け入れ可能の手紙が送られてきた。ここが私の人生の転機になったことは間違いない。

当地では左室内に圧トランスデューサーと容積計測用の3ペアの超音波クリスタルを挿入し、高頻度ペーシングによって心不全を発症させた慢性覚醒心不全犬における強心薬や血管拡張薬の急性効果を左室圧-容積関係(PV loop)から検討していた。研究の内容は高度ではなかったかもしれないが、心機能の変化を1心拍ごとにPV loopの変化として目の当たりに観察して、それまでに自分が心臓力学・心機能について無知であったかを思い知った。心拍出量は、左室の内因性収縮性(contractility)、前負荷、後負荷、心拍数によって規定されることは周知である。どれか一つの指標に変化を与えたときに他の指標が同時に変化するのは当然と理解していても、それをPV loopの形や位置の変化として視認できたことは本当に印象的であった。このときの研究を通じて、左室の収縮機能や後負荷が左室弛緩に著しい影響を与えること、心不全犬にトレッドミル運動負荷試験を行ったときのPV loopの挙動と運動耐容能障害の関係、心不全の左室エナジェティクス、左室のエネルギー効率が左室-大動脈のカップリングに依存して決まること等、多くのことを学ばせていただいた。主任教授であった Dr. William C. Little (現 Mississippi 大学) とは、当時よりも今の方が親しく付き合っており、研究や論文作成についての助言だけでなく、時には「生き方」につい

でのサジェスションをもしてくれる。Dr. Little の元への留学生達は、帰国後 Wake Forest Club のメンバーとして世代を超えて交流を続けている。

さて、それなりに厳しいラボの環境や家族を日本に残しての単身赴任であったこともあって、刑期を終了した気持ちで帰国したが、後で振り返ればこの留学によって得たものは、その後の自分のキャリアメイキングにとって計り知れないものであった。しかし、元々の課題である左室の elastic recoil に依存した左室弛緩と内因性の左室弛緩の分離は未解決のままであった。その後どこで開催された心エコー図学会であったかは失念したが、当時東京女子医大におられた菅原基晃教授とお話をさせていただく機会に恵まれた。等容弛緩期における左室内心尖部方向血流についてお話しするうちに、「君、それは 2D カラー Doppler で見えるよ」というご示唆をいただき、心エコー装置の設定を工夫して毎秒 48 フレーム、画角 15 度でこの血流が確かに視認できた。左室収縮末期容積が十分に小さく、心尖部に壁運動異常の無い左室においてのみこの血流が見られたことから、この血流の存在に elastic recoil の関与を考えた。しかし elastic recoil をどうしても定量的に捉えることができない。このころ菅原先生から収縮機能の良好な左室が収縮後期大動脈血流に慣性力を与えること、その定量法、慣性力の左室弛

緩に与える影響等についてお教えいただいていた。この知識を基にして、収縮機能の良好な左室で生じる elastic recoil を収縮機能の良好な左室が大動脈血流に与える慣性力に置き換えて定量することを思いついた。1 心周期における左室圧 (P) - dP/dt 関係 (phase loop) を平面上に描記すると慣性力を有する左室と有さない左室を容易に見分けることができる。慣性力の有無イコール elastic recoil の有無であることは phase loop 上で明らかであり、このとき elastic recoil に依存した左室弛緩と内因性の左室弛緩を分離できたことを確信した (『イメージで理解する心エコー・ドプラ・循環力学』、文光堂)。ちっぽけな研究者自身の長年にわたる疑問に関して解答を得た瞬間であった。

その後も現在に至るまで心機能・心不全に関する研究を続けている。心臓力学は、循環器内科学のなかではすでに古典分野であるかもしれないが、この領域の理解は患者を目の前にしてその病態の解釈・治療方針の決定に今なお極めて重要であることは間違いない。

私のように大した業績を挙げていない者が言うのもおこがましいが、研究の遂行上で、誰と出会い、誰からヒントをもらうかが「非常に大切である」いや「ほとんどの全てである」という気がしてならない。『出会い』を大切にしたい。



## 若手医師の研究紹介

川上 利香

奈良県立医科大学附属病院  
第一内科学教室

### 1) これまでの研究の経緯

すでに、若手というにはかなり抵抗のある年齢に達しましたが、このような機会をいただきましたので、これまでの心不全研究の経緯について執筆させていただきます。私の研究は、京都大学第二内科（現在の内分泌代謝内科）から始まります。当時、第二内科教授の中尾一和先生と齋藤能彦先生（現奈良県立医科大学教授）から与えられたテーマは、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）と心筋梗塞（MI）との関係でしたが、当時はマウスのMIモデル作成のノウハウはなく、まずは、正常マウスを用いたMIモデル作成からスタートしました。安定したMIモデル作成までに様々な工夫が必要でしたが、約半年が経過した所で漸くBNPを過剰発現するBNP遺伝子改変マウス（BNP-トランスジェニック（BNP-Tg）マウス）を用いた本実験が開始となりました。このマウスを用いた研究で、心筋梗塞急性期のBNP過剰発現は好中球浸潤とcollagen分解に関与するmatrix metalloproteinases-9発現を増加することを報告いたしました。

私が所属していた研究室である心臓グループは先述した齋藤先生をヘッドとして、常時10人前後の大学院生などが心臓・血管の基礎研究に携わっていました。大学に戻って研究室を選択する際、心臓グループの大学院生間の評判はあまり芳しいものでなく、過酷で厳しいところであると散々脅されましたが、結局、何とかなるだろうとお気楽に考えお世話になることにしました。確かに噂にたがわず甘くはない研究生生活でしたが、齋藤先生をはじめ研究室の先輩や同級生はもちろん、直接研究のご指導をいただいた岸本一郎先生（現国立循環器病研究センター医長）のおかげで自分自身はまずまず満足できる研究生生活であったように思います。そうこうするうちに

京都大学でのナトリウム利尿ペプチドの研究生生活開始から約7年が経過し、そろそろ本格的に臨床の循環器医として働きたいと考えていたころ、中尾教授のご推薦で、国立循環器病研究センター心臓血管内科の医員として働く機会をいただきました。循環器病研究センターでの直属の上司である後藤葉一部長には虚血性心疾患、心不全をはじめ、循環器一般についてはもちろん特に心臓リハビリについてのご指導をいただきました。心臓リハビリを行うことで、心筋梗塞後や心不全患者のQOL、ADL改善を目の当たりにし、あらためて心臓リハビリの重要性を認識いたしました。循環器病研究センターでは過去の心不全レジストリのデータを用いて様々な学会での発表の機会をいただきました。このことが奈良県立医科大学での前向き心不全レジストリへの取り組みにつながったように思います。

### 2) 現在の取り組み：急性非代償性心不全レジストリ

本邦では、全ての心疾患の終末的な病態である心不全患者は増加の一途にあり、依然として予後不良の疾患のままです。そこで当院では、1) 病態解明とエビデンス構築、2) 有効な治療法の可能性を見出す、3) 今後の新たな前向き介入試験に結びつけることを目的に NAra Registry and Analyses for Heart Failure (NARA-HF) 研究を開始しました。NARA-HF研究は、当院に入院した急性非代償性心不全（ADHF）患者を毎年登録、継続する縦断的なダイナミックコホート研究であり、2007年1月～2011年3月は後ろ向きに登録、2011年4月～前向きに登録し、現在も全例登録、進行中です。NARA-HF研究は現在大学院生にも手伝っていただき、① mean corpuscular volume (MCV) 高値はADHF患者の予後の指標である、②高齢者のADHF患者において非

血管死、特に感染による死亡が有意に多い、③ ADHF で入院した患者の退院後 1 年の腎機能悪化は予後との強い関連がある、④ ADHF 患者における RAS 阻害薬内服下でのレニン活性の意義などを明らかにし、4 本の論文が accept されました。今年の夏には第 2 回目の予後調査が開始となり、レジストリされた患者も増加していることから、ADHF の病態との関連についてさらに多くの報告を行う予定です。今後は当院の関連病院も含めた登録患者数の増加につとめ、real world の心不全患者の実

態を把握し、更なる病態解明に努めたいと考えています。

また、国立循環器病研究センターを中心とした多施設共同研究である「本邦における拡張期心不全の実態に関する多施設共同調査 (JASPER) 研究」にも参加させていただいており、ADHF で入院した患者のうち拡張期心不全、いわゆる HFpEF 患者においてその病態や予後、特に、当院では HFpEF 患者の心機能の自然経過について今後検討予定です。



American Heart Association Scientific Sessions 2014 (シカゴ) にて撮影。

前列左から順に、奈良医大 竹田、大学院生の妹尾、川上 (筆者)、斉藤教授、渡辺、西和医療センター部長 土肥、同病院 鈴木

後列左から順に、奈良医大 矢野、西和医療センター 橋本、一緒に NARA-HF 研究を行い、論文発表してくれた大学院生の上田、奈良医大 添田、御領、石原

## 心不全認定看護師が行く

### 影山 紗季

地方独立行政法人 広島市立病院機構  
広島市立安佐市民病院  
慢性心不全看護認定看護師

私は、CCU・HCU病棟での循環器看護の経験を得て、慢性心不全看護認定看護師を取得しました。資格を取得して、約半年が経過しました。現在、私は、CCU病棟でスタッフの一員として働きながら、慢性心不全看護認定看護師としての活動を行っています。CCU病棟で働く私は、急性期の心不全患者と関わることがほとんどです。これまでは、疾患にばかり目がいていましたが、現在は、患者を生活者と捉え、今後の生活のことを急性期からスタッフと一緒に考え、早期からの介入を目指しています。また、患者の状態を的確にアセスメントをしたうえで、急性期だからこそできる患者教育の実践を行っています。

CCU病棟では、毎朝、CCU病棟に入室しているすべての患者に対して、医師や看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士（心臓リハビリ指導士）、ソーシャルワーカーとの多職種でカンファレンスを行っています。ここでは、医師より、病態と今後の治療方針についてプレゼンテーションを行います。その上で多職種が、それぞれの立場から患者や家族に対して必要な介入を早期より話し合い、多職種と情報共有していきます。さらに、当院独自で作成した「心不全包括スクリーニング用紙」を記載し、一般病棟に引き継いでいき、退院まで活用し、情報を共有しています。

循環器一般病棟では、教育プログラムを立ち上げ、重点的な教育が必要のある患者を医師と一緒に選出し、一般病棟の担当看護師と共同し、教育を行っています。患者の病態を把握したうえで、患者や家族との直接面談と、担当看護師からの情報をもとに、患者に対して必要な教育プランの立案を行います。例えば、栄養指導が必要な患者であれば、栄養士へ指導の依頼を行い、栄養士より指導をしていただきます。私は指導の際には必ず、患者

や家族と一緒に同席をし、患者や家族の反応をみます。そして、栄養指導後、再度患者や家族との面談を行い、理解度の確認や最終の調整を行っていきます。

退院後は、外来につなげていきます。当院では、慢性心不全看護認定看護師は私を含め2名います。もう1人の認定看護師が心不全外来を行っており、認定看護師へ情報提供を行い、外来でも継続して支援を行っています。指導したこと、継続的に教育や確認をしてもらいたいことなどの情報を提供しています。それにより、自宅に帰ってから生じた新たな問題に対しても対応することが可能になっています。さらに、心不全外来での様子を教えていただき、私自身も退院後の様子を知ることができています。

また、院内で心臓病教室を定期的で開催しています。私も、認定看護師の立場から、心不全に関する講義をさせてもらっています。当院の心臓病教室の特徴としては、医療者からの講義だけでなく、グループワークを設けていることです。参加者を数名のグループに分けて、そのグループに医師や看護師、薬剤師や栄養士が2名1組となってグループワークに参加します。ここでは、患者や家族から質問を受けます。日頃、医療者に聞けないことを何でも話してもらい、それに対して助言を行っています。入院中ではなく、自宅に戻り生活をしている患者や家族と関わりを持つことで、入院中では分からない、実際に生活してみて困っていることを聴くことが出来ます。入院中には気づくことができなかつたことに気づかされることも多く、私自身も勉強になっています。

さらに患者同士でも、自分の体験談を話たりします。そうすることで、患者自信が自己の経験と結びつけ、患者同士で話をしている場面を見かけることもあります。参加者からは、「自分より歳が多いのに頑張っている。

私も頑張らないと。」などと言った発言も聞かれ、患者同士のピアサポートのような場にもなっています。また、対象者を患者や家族だけでなく、訪問看護師といった地域に対しても告知を行い、心臓病教室に参加していただいています。一緒に心疾患をもつ患者について考えたりするだけでなく、地域との情報交換を行っています。

当院には、多くの認定看護師が様々な分野で活躍しています。最近では、CCU 病棟においても終末期の患者と関わる場面が多くなってきています。そこで、心不全患者の終末期について、緩和ケア認定看護師と共同し、カンファレンスを行い様々な角度から考えることがで

き、ケアに活かすことができている。今後も様々な場面で認定看護師と共同していきたいと考えています。

そして、慢性心不全看護認定看護師が2名という強みを生かしつつ、認定看護師として自分しかできない看護により力を入れ、心不全患者や家族の支援を行っていきたいと考えています。今後は、地域の人を対象とした心不全について研修をさせていただく場があるため、そこで地域での心不全患者や家族について一緒に考えていきたいです。また、自分自身について知ってもらえる機会を増やしていき、顔のみえる地域連携に今後も力をいれていきたいと考えています。



写真1：慢性心不全看護認定看護師  
(向かって左が筆者)



写真2：心臓病教室