

## 心不全研究のオピニオンリーダー 心筋が語る言葉を聞く

坂田 泰史

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

現在必要な心不全研究は何か。答えは極めて明快である。

現在の循環器病棟は高齢者心不全であふれている。また、医師の働き方改善、男女参画問題に対しては、ガイドラインやマニュアルの充実によりワークシェアをより深めることが重要である。このような状態において必要な心不全研究は、ガイドラインに記載できるようなユニバーサルな evidence の構築であり、そのためには世界に通用する臨床研究を行わなければならない。また、医師のみならず、看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士がチームを組んで患者さんを診る「チーム医療」の在り方や、人が幸せを感じられる人生の終末を迎えられる緩和ケアの在り方にも、科学的な視点が必要である。さらに、多くの高齢者は心不全に影響する合併症を有すため、今まで以上に真剣に臓器連関に取り組まなければならない。

多くの医療従事者は目の前にあるこれらのテーマに向かうべきである。しかし、これらは循環器学における課題の全てではない。私は、大阪大学の病棟で多くの若い心不全患者を見送ってきた。彼らは、心筋が刻一刻悪くなっているが、全身の臓器連関をフルに使って体を支えているが、ついに力尽き、火の消えるように血圧が下がり始めていった。ギリギリの状態補助循環から心臓移植に向かい、たどり着いた患者さんも多いが、残念ながら合併症などにより天国へ旅立ってしまった人もいる。彼らの多くは心筋症という除外診断をされたに過ぎない。このような病気は何が原因なのか、治療に反応させる、さらにその反応を維持するためにはどうしたらいいのか。ごく一部のものだけでいいから、挑戦すべき残された課題に取り組んでもいいと思う。

心筋症の病態解明、新しい治療手段の確立のためにまず必要なことはヒトの心筋症の徹底的な観察である。動物モデルは、病態解明、治療法確立という目的にとっては、ヒトでの観察から得た仮説をラジカルに確認する手段に過ぎない。しかし、腫瘍と違い心筋は経時的にまとまった量の組織を確保することが難しく、徹底的な観察のための手段が限られている。よって、いろいろな形で発せられる「心筋が語る言葉」を正確に聞き取る力が研究者に必要となる。私はその言葉に最初に気づいたのは大学院生のときダール食塩感受性高血圧ラットを用いた HFpEF モデルを用いて研究していたときである。ダール食塩感受性ラットは、血圧の上昇に伴い、ラプラスの法則に従い求心性肥大を呈する。その求心性肥大の程度は、血圧によって規定されていると思い込んでいた。しかし、血圧を低下させない量のアンジオテンシン 1 型受容体遮断薬 (ARB) を投与すると、心エコーしていても形が異なっていることに気づいた。壁応力を計算してみると、ARB 非投与群ではむしろ正常血圧群より低値となり、投与群で正常化していた。つまり、非投与群では過度の代償機転を呈していたと考えられた<sup>1</sup>。実は同様の知見が既に臨床研究より報告されており<sup>2</sup>、ヒトでも心筋への変化は心室リモデリングという形で表現されているというのを知った (図 1)。当科に紹介される拡張型心筋症も一様の形を呈しているわけではなく、容積、球形度、壁運動などどれをとっても heterogeneity が存在する。そこに至るには、心筋組織における歴史的変遷を反映しているはずである。

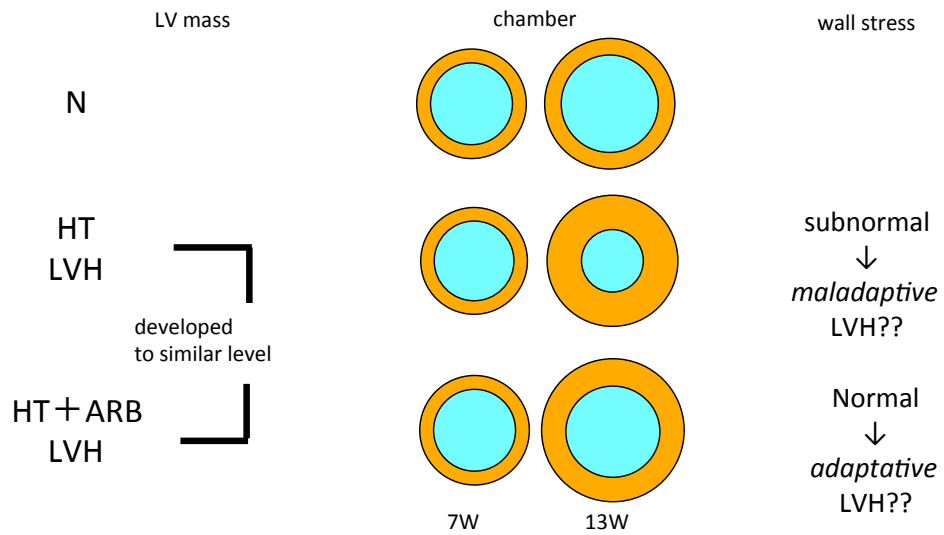
心筋生検データは時に雄弁に物語る。サルコイドーシスを疑い、多くのサンプルを取りそのうち一つでも非乾酪性肉芽腫を見つけたときに喜びは大きい。しかし、心筋症という診断、さらにその予後推定において本来持つ

ている力はまだ発揮できていない。それは単にサンプリングエラーで片付けていいのだろうか。私の先輩である大阪府立急性期医療センターの山田貴久先生は、線維化の程度では区別できなかった $\beta$ 遮断薬反応性が筋束性、細胞性という線維化のパターンによって判断できることを示されている<sup>3</sup>。このことは、phenotype と心筋性状の比較により、観察力を持てば心筋の言葉を捉えられるかもしれないことを示している。我々も、電子顕微鏡の核を観察することにより、reverse remodeling の可塑性を判断できる可能性を示してきた<sup>4</sup> (図2)。まだ我々は心筋生検データが語る言葉を捉え切れていないのだと思う。

今後は、ゲノム研究も進み、患者さんの背景を捉えやすくなるはずである。その時、患者さんの心筋の歴史、そして今後を語りかけてくれる「言葉」を捉える、観察力、そして新たな画像診断、AIを使った新しい解析技術などの技術を取り入れていくことこそ、心筋症研究に最も必要なものと信じて研究を続けている。

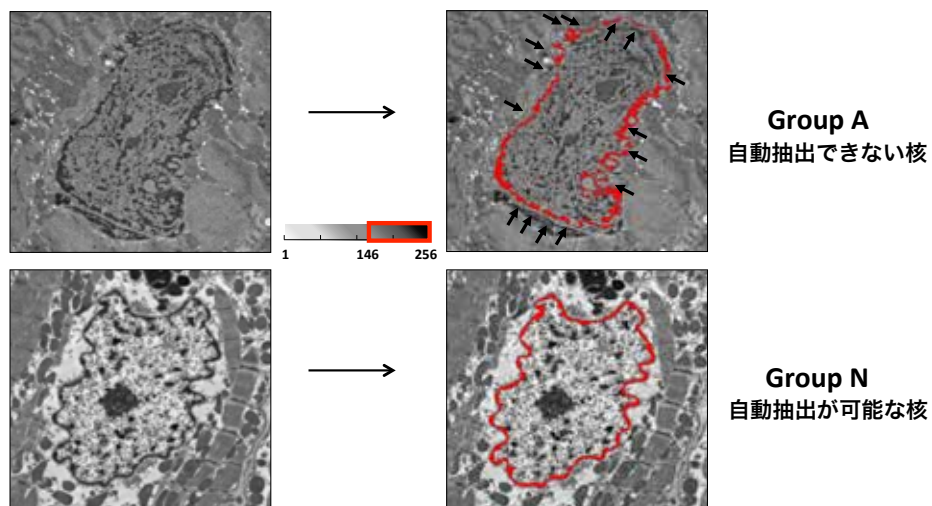
1. Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K et al. Renin angiotensin system-dependent hypertrophy as a contributor to heart failure in hypertensive rats: different characteristics from renin angiotensin system-independent hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:293-9.
2. Sugishita Y, Iida K, Yukisada K, Ito I. Cardiac determinants of regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension with antihypertensive treatment. *Journal of the American College of Cardiology* 1990;15:665-71.
3. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M et al. Which subgroup of patients with dilated cardiomyopathy would benefit from long-term beta-blocker therapy? A histologic viewpoint. *Journal of the American College of Cardiology* 1993;21:628-33.
4. Kanzaki M, Asano Y, Ishibashi-Ueda H et al. A Development of Nucleic Chromatin Measurements as a New Prognostic Marker for Severe Chronic Heart Failure. *PloS one* 2016;11:e0148209.

## 代償性肥大におけるATIIの役割



(Sakata Y et al. J Am Coll Cardiol, 2001; 37: 293) 図1

## 核膜周囲クロマチン断裂



核膜周囲クロマチンの断裂症例をgroup Aと定義

(Kanzaki M, Sakata Y et al. Plos One 2016 11(2): e0148209.) 図2

## 心血管代謝疾患における老化シグナルの意義

清水 逸平<sup>1,2</sup>

1 新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学

2 新潟大学大学院医歯学総合研究科 先進老化制御学講座

老化の制御メカニズムは未だにその多くが謎であるが、一定の制御機構を伴うことが今日明らかになってきた。老化はゲノムの不安定性、テロメア短縮、細胞老化、エピジェネティックな変化、タンパク質恒常性異常、栄養関連シグナルの変容、ミトコンドリア機能不全、幹細胞の枯渇、細胞間相互作用の異常を伴い、これらの制御メカニズムの変容により全身の恒常性が破綻し、老化形質が顕在化、促進すると考えられている。老化に伴い心不全や動脈硬化性疾患、肥満や糖尿病といった老化疾患が増加するが、老化の分子基盤を解明することはこれらの疾患の病態を理解し、次世代の治療法を開発する上で重要と考えられる。

老化研究においてこれまでもっとも研究されてきたのがインスリンシグナル経路である。インスリンシグナルの抑制は寿命を延長することが多くの種、実験モデルで示されている。そのため、インスリンシグナル経路は老化制御に関わる主要な分子基盤の一つと広く認識されている。老化は細胞レベルでも生じることが知られている(細胞老化)。細胞は分裂するごとに染色体末端に存在するテロメア構造が徐々に短縮してゆく。テロメアが生理的範囲を超えて短くなるとDNA損傷として認識され、DNA損傷応答-p53シグナル経路を介した細胞老化を生じる(Replicative senescence)。放射線などによるDNA損傷や酸化ストレス、癌遺伝子の発現などによる過剰な増殖刺激によってもp53シグナルを介して細胞老化が生じる(Premature senescence)。細胞老化に陥った細胞は不可逆性の分裂停止状態となり、senescence-associated secretory phenotype (SASP)に代表されるように遺伝子発現プロファイルが変化し、老化疾患の病態を形成、促進し問題となる。これまで我々は細胞老化や全身のインスリン抵抗性(高インスリン血症)により

心不全や肥満、糖尿病の病態が促進することを明らかにしてきた<sup>1-6</sup>。これらの検討からも、細胞老化およびインスリンシグナルの制御が心不全治療という観点からも重要であると考えられる<sup>7,8</sup>。老化細胞を選択的に除去することで老化形質が抑制されることが最近報告されており、細胞老化の抑制に加え、老化細胞の除去により次世代の老化疾患治療法を開発できる可能性が高いと考えられる。

これまでの研究により、白色脂肪の恒常性制御が老化疾患の病態抑制に重要であることがわかったが、さらに検討を行った結果、褐色脂肪を制御することが肥満や糖尿病の病態を抑制する上で重要であることがわかった。褐色脂肪は長い間単なる熱産生器官として考えられてきたが、全身の代謝を制御する可能性を秘めた代謝臓器として注目され、世界中で精力的に研究が展開されている。加齢や肥満に伴い褐色脂肪が減少することはヒトでも示されているが、その詳細なメカニズムは明らかではなかった。肥満マウスを用いた検討の結果、肥満ストレスにより褐色脂肪が低酸素状態となり機能不全に陥ることによって全身の代謝不全が生じることがわかった<sup>9</sup>。体温の低下が心機能低下や心不全の予後不良因子であることが報告されているが、その分子基盤と病的意義は殆どわかっていない。我々が最近行った検討の結果、心不全の病態において、褐色脂肪不全が関連する可能性がマウス及びヒトにおいて示唆され、さらなる検討を行っているところである。

重症心不全患者の中でも、集学的治療に反応しないNon-responder群は特に予後が不良である。これまで着目されてこなかった新しい視点で心不全の病態を捉えることで、重症心不全に対する次世代の治療法の開発に挑み続けたいと思う。

(詳しくは循環器内科学 先進老化制御学講座HP (<http://www.mol-aging.com/>) もご参照ください。)

1. Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, Komuro I, Kobayashi Y and Minamino T. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab.* 2012;15:51-64.
2. Sano M, Minamino T, Toko H, Miyauchi H, Orimo M, Qin Y, Akazawa H, Tateno K, Kayama Y, Harada M, Shimizu I, Asahara T, Hamada H, Tomita S, Molkentin JD, Zou Y and Komuro I. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature.* 2007;446:444-8.
3. Yoshida Y, Shimizu I, Katsuumi G, Jiao S, Suda M, Hayashi Y and Minamino T. p53-Induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;85:183-98.
4. Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, Nojima A, Uemura A, Kobayashi Y and Minamino T. Semaphorin3E-Induced Inflammation Contributes to Insulin Resistance in Dietary Obesity. *Cell Metab.* 2013;18:491-504.
5. Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Koh GY, Akazawa H, Shiojima I, Kahn CR, Abel ED and Komuro I. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest.* 2010;120:1506-14.
6. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, Ishikawa F and Komuro I. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med.* 2009;15:1082-7.
7. Shimizu I, Yoshida Y, Suda M and Minamino T. DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab.* 2014;20:967-77.
8. Shimizu I and Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;97:245-262.
9. Shimizu I, Aprahamian T, Kikuchi R, Shimizu A, Papanicolaou KN, MacLauchlan S, Maruyama S and Walsh K. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J Clin Invest.* 2014;124:2099-112.

## 心不全メディカルスタッフの活動紹介

前田 靖子

医療法人澄心会グループ 豊橋/岐阜/名古屋ハートセンター 看護教育担当部長

当法人グループは、愛知県豊橋市と名古屋市、岐阜県岐阜市のそれぞれにハートセンター（以下、HC）を設立し、「患者様中心の医療」の理念のもと、皆様に信頼される医療を提供し、より高度で、より安全な医療を目指している。患者は年齢、家族構成、居住地、体力、認知

機能、合併症など、それぞれ異なった様々な背景をかかえており、その状況を考慮し、カテーテル治療や外科手術は勿論のこと、運動療法や食事や生活支援も含めて、安全で安心できる循環器の総合的な医療を提供してきた。

各 HC の医療状況は以下の表の通りである。

	稼動病床数 (2017年9月末)	許可病床数	CAG	PCI & PPI	Ablation	心臓手術 (CABG)	TAVI
豊橋 HC	80 床	130 床	2,251	PCI 927 PPI 261	479	115	46
岐阜 HC	80 床	120 床	1,437	PCI 750 PPI 146	328	65	26 H28.5 ~
名古屋 HC	60 床	64 床	1,267	PCI 607 PPI 130	305	100	69

\* 2016 年実績

将来起こると推測されている心不全パンデミックに対応するために、数年前よりいずれのセンターも心不全チームを立ち上げている。3センター共通の心不全チーム活動は、①アドヒアランスが極めて低い心不全患者や終末期の心不全患者など、対応に苦慮する心不全症例の検討会の実施、②センター間でばらつきがあるが、年間150～200症例の心不全患者に対する心臓リハビリテーションの積極的介入、③患者・家族、地域の住民向けに2ヶ月に1回の心不全教室を開催し心不全の啓蒙活動、④地域包括ケアに関しては地域のかかりつけ医や訪問看護師との交流の場や研修の機会として、Heart Failure Conference を年に2回実施している。

各センターの地域性や病院の特性を活かした取り組みとしては、豊橋 HC の心不全チームは、「入院せずに自

宅で過ごしたい。」という末期心不全患者の思いに沿うために外来点滴を導入している。新たに、ICTを活用した地域連携システムの一環である東三河ホイップネットワーク<sup>1)</sup>に参画し、訪問看護師と慢性心不全看護認定看護師の連絡用ツールとして今年度より利用を開始した。また、心不全に関する治療やケアなどの知識共有のために、市内の訪問看護師所長会において慢性心不全看護認定看護師が講演し、地域の医療関係者と顔が見える関係の構築に努めている。

心不全チームに限らず、入院中の支援を効果的にするためプライマリナースが心不全看護アセスメントシートに基づき患者の背景を含め情報を整理している。その情報を元に、病棟看護師、慢性心不全認定看護師、MSW、必要時には医師、理学療法士、薬剤師、栄養士

も含め心不全患者カンファレンスを実施している。今年度よりチームメンバーに加わった MSW は、急性期から患者の病態を把握するために朝の CCU カンファレンスへの同席、退院調整のための病棟カンファレンスへの同席、退院前訪問の同行、退院後訪問の計画なども行っている。

名古屋 HC では、入院中に介入した心不全患者への退院指導内容を明記した退院サマリーに基づき、退院後の初回外来受診時に外来看護師が面談を行っている。その際、退院後の療養生活状況や指導内容の遵守状況について確認し、患者の状況によっては地域のかかりつけ医との連絡調整も行っている。

岐阜 HC では、2017 年 1 月からの試験運用を経て、同年 5 月より心不全パスを導入しており、患者の生活状況に合わせた効果的な指導や退院調整に活用している。リハビリ室室長の心リハ指導士である看護師が中心となり、まず毎週月曜日に入院中の心不全患者全症例について状況確認のための検討会を心不全チームで開催し

ている。この検討会において生活指導に難渋する心不全症例や退院調整が必要な症例をピックアップし、心不全チームと病棟スタッフでディスカッションするカンファレンスを毎週木曜日に開催している。日々のケアに直接介入している病棟スタッフとディスカッションすることにより、患者と家族が望む生活を目指して退院調整し、自宅退院が困難と思われていたが転院を回避し自宅退院が可能となったケースもあった。10 月からは、退院後も含めてのトータルケアを提供し心不全患者の療養支援ができるよう CHF CN による心不全専門外来の開設を予定している。

- 1) このシステムは、名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター及び東海ネット医療フォーラム・NPO の協力により運用されており、多職種連携ソフトとして 30 万人以上の都市での電子@連絡帳の本格運用は初めてである。



豊橋ハートセンター心不全チーム（前列左より、医師 2 名、外来勤務の慢性心不全看護認定看護師、病棟看護師、後列左より放射線技師、薬剤師、栄養士、検査技師、MSW、臨床工学技士、理学療法士（心リハ指導士））



名古屋ハートセンター心リハチーム（前左より、病棟看護師（心リハ指導士）、管理栄養士（心リハ指導士）、看護師、医師（心リハ指導士）、後列は全員理学療法士（全員心リハ指導士）



岐阜ハートセンター心不全カンファレンスの様子（左より、病棟看護師、薬剤師、栄養士、看護師（心リハ指導士）、医師、病棟看護師、退院調整看護師、理学療法士（心リハ指導士）