

心不全とサイエンス

第四回 「生き物における大きさの調節
—臓器および細胞レベルで—」

塩井 哲雄

京都大学大学院医学研究科循環器内科学

1. 臓器レベルでの大きさの調節

(1) 臓器の大きさの調節と病気

ヒトの疾患のなかで、臓器の大きさの異常が問題になるものが2つある。癌と心不全である。癌は臓器ではないが、正常では存在しない癌細胞が1つの臓器のような組織構築をとる上で“自立した臓器”と考えてもよいと思う。癌研究においては、培養皿の上での癌細胞が生体内での癌組織の細胞に似た性質を持つこと、また、癌細胞を生体に移植することにより癌組織を生じせしめることができることにより、心不全より遺伝学的なアプローチがはるかに容易である。また、癌は主要先進国の主な死因の1つであることもあり、多くの研究がなされている。逆にいえば、心臓病は多くの国で主要な死因であるのにも関わらず、癌にくらべてはるかに少ない研究資源しか投じられていない。

(2) 癌組織や心臓の大きさの調節

癌の大きさを規定する因子として、癌組織の増大に比して十分な血管が作られず癌組織の中心部が虚血になり、その為癌組織がある程度以上大きくなれないと考えられている。心不全にともなう心肥大でも、心重量の増加に見合うだけの血流の増加が見られないとの報告がなされており、相対的な虚血が心不全を進行させるとの仮説もある。

また、癌組織では低酸素状態でないにも関わらず糖利用が亢進する(いわゆる Warburg 効果)が知られており、これを癌診断に応用したのが FDG-PET である。また、心不全では心臓の糖利用が増加することが知られている。癌組織が積極的に糖を利用するのは解糖系の代謝産物から派生するペントース・リン酸経路などにより核酸など細胞増殖に必要な成分を合成するためであると考え

られている。心不全で糖利用が亢進する理由はよくわかっておらず、おそらく癌とは異なるのではないかと筆者は考えている。しかし、心不全の病因における大きさの異常の重要性を考えると、研究がよりすすんでいる癌研究の成果に気を配ることは大切なように思う。

(3) モデル生物における知見

臓器レベルでの大きさの調節の仕組みの解明が最も進んでいるのはショウジョウバエであろう。ショウジョウバエの羽の源基を用いた実験系で、細胞の大きさを小さくすると細胞の数が増加し羽の大きさが正常となる。また、細胞の数を減らすと細胞が大きくなり、羽の大きさは正常となる。そこには細胞競合として培養細胞でいられている仕組みが働いていることが分かっている¹。中でも、一部の細胞を大きくすると何らかの液性因子によって周囲の細胞に細胞死が誘導され臓器の大きさが一定に保たれるとの実験結果は興味深い²。また、最近では細胞競合により臓器の大きさを調節する仕組みの分子実体として Hippo 経路が着目されている。ほ乳類でも胎生期のマウスでも細胞競合による臓器の大きさの調節が見られると報告された³。

2. 細胞レベルでの大きさの調節

組織が異なれば、その組織の細胞の大きさは異なる。私はコラゲナーゼ処理により単離されたラットやマウスの心筋細胞を顕微鏡下に観察したことがあったが、心筋細胞の大きさは混在してみえる血球系細胞よりはるかに大きかった。一方で同じ組織の細胞であれば、その大きさは異なる種でもほぼ同じと言われている。「生物の大きさとかたち —サイズの生物学—」には、ラットとヒトの精巣の組織写真が同じ縮尺で載せられている⁴。当

たり前のようだが、でも驚くべき事に、ラットとヒトの精巢上皮細胞の大きさは同じだ。

また、顕微鏡下のライブ・イメージングで、1つの細胞が2つに分裂するのを見るとき、2つの分裂した細胞は、分裂する前の細胞と同じ大きさになり、かつ分裂後の2つの細胞の大きさは同じとなる。これも、細胞を扱った実験をしたことがある方なら当たり前のように目にすることである。しかし、極めて精緻なメカニズムが存在するから細胞の大きさは同じになるのだ。そうでなければ大きさはばらばらになってしまう。例えば100人のヒトを集めて、ある人型をつくってもらい、もう100人の人をまぜて同じ形の2つの人型を作ってもらおうと思えば、かなり苦勞するのではないだろうか。これは、数学でシンメトリーとして扱われる問題であり、問題の解決には数学の助けが必要であろう。

細胞の大きさがどのように調節されているか？、について文献検索してみてもそのような文献は極めて限られている。酸素やその他の小分子、大分子、が細胞内を輸送される効率に関係しているのではないかとするモデルが提唱されているが、あくまでモデルである。どうしてだろう？それは、個体レベルの研究にくらべて、細胞内の現象について検討する方法論が極めて限られており、これまで検討しようがなかったからである。例えば、生物学の基本となる解剖学について考えてみよう。細胞の“解剖学”については、電子顕微鏡写真である程度の地図が描かれている。電子顕微鏡写真には核、小胞体、ミトコンドリア、などの細胞内小器官の大きさや位置関係が示される。しかし、生きた細胞内ではこれらの細胞内小器官はダイナミックに構築と再構築が繰り返されているがその詳細は不明である。また細胞の“生理学”を明らかにするには、細胞内での酸素分圧や小分子などの濃度を測定する技術が必要である。

3. 生物学上のモデルとしての心肥大

心臓の大きさの調節について 第1回で述べた様に、生体内での心臓は、個体の生存に必須であり、常に機械的負荷という“外部環境”にさらされているため、少な

くとも遺伝学的手法によってどのように大きさが調節されているかを知ることは困難であろう。しかし、癌、モデル生物、発生生物学、から得られた知見が、心臓でどれほどあてはまるかを検証していくことは、診断・治療といった応用面を考えると、やはり大切であると思われる。例えば、心肥大が心不全の悪化因子となりうるとして、そこにショウジョウバエで知られているように、「細胞が大きくなると周囲の細胞の生存や機能に悪影響を与える」、との仮説は検証に値すると思う。

一方で、培養心筋細胞を用いた心筋細胞肥大の研究は、最近では生体内での心筋細胞の挙動を理解する上で biological relevance が低いとされ、培養心筋細胞を用いた実験のみで論文を書いてもインパクトファクターが高い雑誌に受理されることが難しいので、あまり行われなくなっている。しかし、最新の測定技術を用いれば、細胞の大きさの調節という生物学一般の問題を解くにはよいモデル系ではないだろうか？理由は、細胞サイズが大きい、肥大刺激を与えても細胞が分裂しない、以前より細胞サイズ調節のモデル系である、ことにある。また、心筋細胞肥大に際してアクチンなどの細胞骨格が美しく構成されることも魅力的である。

【文献】

- 1) de Beco S, Ziosi M and Johnston LA. New frontiers in cell competition. *Developmental dynamics*. 2012;241:831-41.
- 2) de la Cova C, Abril M, Bellosta P, Gallant P and Johnston LA. Drosophila myc regulates organ size by inducing cell competition. *Cell*. 2004;117:107-16.
- 3) Claveria C, Giovinazzo G, Sierra R and Torres M. Myc-driven endogenous cell competition in the early mammalian embryo. *Nature*. 2013;500:39-44.
- 4) McMahon TA, Bonner JT 著、木村武二・八杉貞雄・小川多恵子 訳. 生物の大きさとかたち—サイズの生物学—. 東京化学同人, 2004.

心不全研究のオピニオンリーダー

「広島大学病院が心不全センターを設立した理由」

木原 康樹

広島大学大学院医歯薬保健学研究科循環器内科学・教授

広島大学病院心不全センター・センター長

日本心不全学会理事

1. 待ち受ける『医療国難』と循環器疾患

本邦の「医療国難」という怖い述語は日医総研の提唱である。日医総研によれば、2025年に向かってわが国の医療制度は坂道を転がるように崩壊してゆくという。その背景には、少子高齢化、多疾患を抱える高齢者による医療費の寡占的消費、とりわけ発症後は根治が困難な循環器疾患・脳虚血疾患による入退院の繰返し、さらには医療費を支える立場にある青壮年男性における心血管病発症による離職・保険収入の減少などが折り重なるように介在している。その心血管病は、早期発見による進行癌の減少傾向とは裏腹に、今後も加速的な増加が見込まれている。西洋的な生活習慣にいち早く馴染んだ沖縄県においては、男性の平均余命が1994年から2000年の間に全国1位から17位まで、そして最近では26位まで短縮したことが知られており、「沖縄クライシス」という言葉で語られるようになった。沖縄で発生した事象は沖縄だけの問題ではなく、ある時間差を以ってではあるが必ず日本全体も体験するものと考えられる。

2. あらゆる循環器疾患の結果としての慢性心不全

循環器疾患が増加する理由を考えたい。心血管病の罹患因子は様々な易学研究によって明白にされている。個人の遺伝的要因を除き、その他はわれわれの生活の有り様に関連した要素ばかりである。それらは、1) 高血圧、2) 喫煙、3) 脂質障害、4) 耐糖能異常(糖尿病)に他ならない。いくつかの優れた薬剤が開発され、四半世紀前に比較すると、危険因子のコントロールは格段に容易になった。しかし、それらの因子の背後には、われわれの文化・価値観が深く根ざしていることを否定できな

い。

そのような社会環境にあつて、発病した循環器疾患の結果のすべてが心不全である。心不全とは心臓およびその関連臓器の不可逆性・非再生性に基づいている。また心臓は循環を通して主要諸臓器と深く連関を形成しているために、心不全は心臓のみにとどまらない複合的・全身的な症候群である。心不全に対するもっとも有効な手立てはそれを未然に防ぐことに他ならず、そのことの理解は2005年AHA/ACCによる心不全治療ガイドラインにおいてStage Aとして表現された。心不全の発病以前から心不全誘導因子=心血管危険因子への積極的介入が必要であり、これがDzau博士らの提唱したCardiovascular Continuumのエッセンスである。

一方、心不全はその重症度によりQOLの制約や生命予後への切迫度が個々に異なる。また全身諸臓器や骨格筋系への影響も様々である。そのことは心不全の原因・病態・重症度・合併症を的確かつ総合的に判断し、そのステージに合った治療法の選択が求められていることを示している。安静と薬物療法が主体であった従来の心不全治療は批判され、近年、リハビリテーションや収縮再同期を目的としたペースメーキング療法、心室形成術や自己弁を温存した閉鎖不全への弁形成術、在宅酸素、さらには睡眠時無呼吸への機械的呼吸補助療法など多岐におよぶ非薬物的介入を含むに及んでいる。しかしながら、従来の大規模比較臨床試験は、どの患者にどのような治療のコンプレックスを提供することが相応しいのかについては回答を与えてはくれない。個々の患者の病態や治療到達目標を理解した上で、至適な治療コンプレックスを選択、調整することが次の循環器診療の課題となりつつある。

3. 複合的な心不全診断・治療センター運営の試み

複合的・多角的であり、また患者自身の生活と密着して形成される症候群としての心不全に対してどう向き合っていくのかについて検討し、広島大学病院は「心不全センター」を立ち上げた【図1】。非代償期に陥った患者の救命や集中治療など従来の重症心不全治療を視野に置くだけでなく、早期からの介入・評価によって幅広いレベルに対応できるよう、実地医家・関連医療施設との連携に基づいた体制づくりを積極的に推進している。また集学的・多角的・包括的・長期的な管理を可能とするため、慢性心不全専門看護師、臨床生理検査技師、心臓大血管リハビリテーション師などと循環器医師が対等な立場でチームを構成するシステムであることがその実施の上で必須であることを認識し、具体化を行った。我々の考えは、広島県地域保健対策協議会（医師会）ならびに広島県福祉医療局（行政）のサポートを得、広島県地域医療再生計画の中においては、県下4病院への「心臓いきいきセンター」の設置として結実した。今年度以降では県下7医療圏すべてを網羅する「心臓いきいきセンター」システムの構築へと展開が予定されている。

【図2】

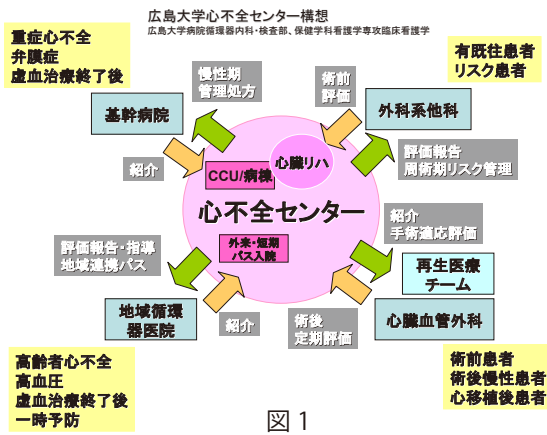


図 1

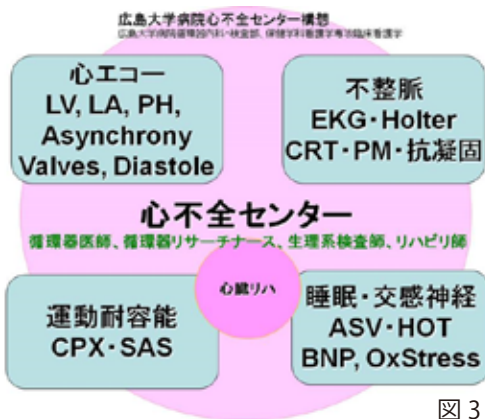


図 3

様々なレベルの心不全患者に対する評価指標としては、心エコーなど非侵襲的な検査項目を中心とし、拡張障害やアシナジーあるいは弁閉鎖不全、肺高血圧などの定量化を積極的に行ってゆく。同時に安静時の心不全評価の限界を認識し、心肺機能測定（運動耐容能＝QOLの定量化）を再現性良く施行する体制を進めている。一方、不整脈による死亡が心不全患者の死亡の半数を占めることや心房細動の管理、凝固・血栓症との戦いが重要であることに留意し、不整脈治療チームの持つ医療技術を心不全患者に遅滞なく提供するためのブリッジを形成する。更には神経体液性因子の活性化を抑制し、心機能の回復や余裕のある在宅生活を提供するため、酸素療法や Automated Servo Ventilation (ASV) を活用した QOLの向上と至適慢性薬物療法の継続を看護指導、病診連携等を介して実現している。これら循環器領域で個別に発展してきた診断・治療手段を概念的に統合し、個々の患者に対してシームレスに提供するシステムの必要性が今の日本では問われている【図3】。

広島大学病院から広島県地域医療再生計画へ

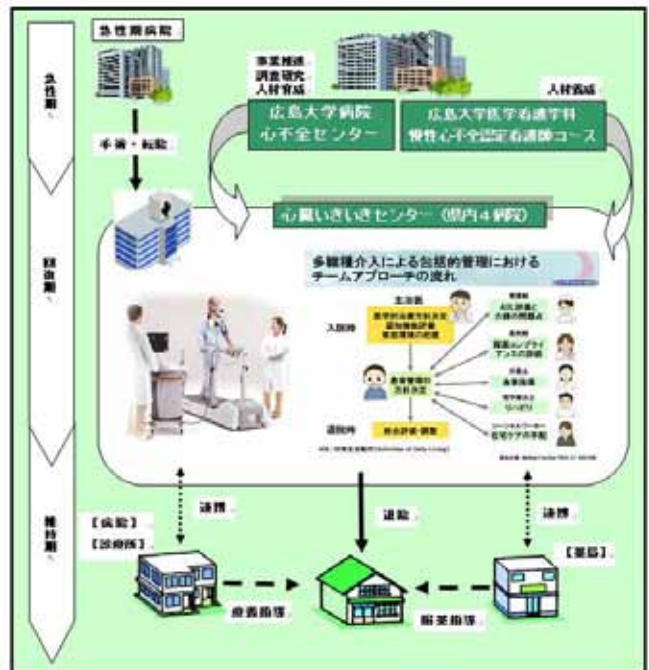


図 2

アウトカム:心不全による再入院の半減

若手医師の研究紹介

奥村 貴裕

名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学

卒後 14 年 40 歳となり、世間ではオジサン扱いされるなか、若手といわれても照れる年齢ではありますが、このような執筆の機会を頂き、厚く御礼申し上げます。

これまでの経緯

卒後 8 年間、市中病院にて臨床研鑽ののち、2008 年に大学院生として帰局しました。当時、私に与えられた課題は、運動耐容能から心筋症を考察することでした。多くの患者さんにご協力頂き、心肺運動負荷試験と心臓カテーテルを用いたドブタミン負荷試験の毎日から、運動耐容能指標の意義を学位論文として報じるに至りました。さらに在学中には、Exercise Oscillatory Ventilation に関する研究報告で日本心不全学会の YIA 最優秀賞を、また左室収縮予備能と最高酸素摂取量の相補性と逆リモデリングおよび予後に関する研究報告で日本心臓リハビリテーション学会 YIA 最優秀賞を頂くことができました。いずれも、室原豊明教授、山田純生教授をはじめとした諸先生方のご指導に加え、昼でも夜でも医局でも居酒屋でも、熱く議論を重ねたチームメンバーの協力があったからこそ大変感謝しております。

2011 年、大学院 4 年生の 1 年間を大阪大学循環器内科で過ごしました。小室一成教授（現東京大学）、当時病棟主任の坂田泰史先生（現大阪大学教授）のご指導のもと、重症心不全にいかに対峙するか、基礎および臨床の両側面から勉強させて頂きました。また、心臓外科の先生方との協働において、異なった視点からの心不全の捉え方・考え方を教えて頂きました。しかしながら、実臨床においては、未だ確立していないエビデンスのなかでの決断を迫られており、そこにはまだまだ沢山の臨床ニーズ、研究シーズが埋もれています。同時に、これまでギルドのごとく伝承されていた“心不全管理のコツ”

をアカデミックなエビデンスとして、次世代で確立していく必要があると考えるようになりました。このような生活のなかで、多忙ゆえか体重は 15kg ほど減りましたが、毎日が学会会場のような議論であふれ、非常に楽しかった印象ばかり残っています。

現在の研究と今後の展望

現在、名古屋大学循環器内科の臨床心不全グループでは、大学院生 4 名を含む 7 名が研究および臨床に精勤しております。2012 年以降、僭越ながらチームリーダーとして心不全・心筋症研究に従事させて頂いておりますが、メンバーとの年代も近く、指導というより、ともに悩み、議論しながら、成長していくことを目論んでいます。

①心筋症研究

当科ではこれまで心筋症研究の一貫として、左室内にマイクロマノメータ付ピッグテールカテーテルを留置し、拡張型心筋症ではドブタミン負荷試験による左室収縮能および収縮予備能を、肥大型心筋症では心房ペースングによる収縮頻度連関(force-frequency relation: FFR)を評価してきました。すでに先輩方が、拡張型心筋症における心筋収縮予備能と MIBG 心筋シンチグラフィ、Ca²⁺ ハンドリング mRNA 発現異常との関連など横断的な研究報告をしておりますが、近年ようやくその予後や逆リモデリングとの関連を報告できるようになりました。さらに最近では、拡張型心筋症における心筋血流 SPECT 解析の収縮時相エントロピー（乱雑さ）や肥大型心筋症における FFR パターンなど、無症候あるいは軽症候の心筋症患者における新しい早期予後予測因子を報告しております。これらの背景には収縮関連蛋白の発現異常が関与していることも示唆されており、肥大型心

筋症の拡張相化の早期同定に応用できないか、現在検討を進めているところです。

②急性心不全入院レジストリ

2012年以來、急性心不全入院患者さんの観察研究を進めております。当院は大学病院ではありますが、平均年齢74歳、平均在院日数21日と、日本を代表するATTENDレジストリとほぼ同様の患者背景であり、本邦における心不全の縮図とも捉えられます。このうち65歳以上の高齢者が80%、75歳以上の後期高齢者が60%、85歳以上の超高齢者が20%を占めており、心不全診療として来るべき2025年問題をいかに乗り越えていくべきか、本レジストリからその知恵を引き出そうというのが狙いです。そのため、看護師、薬剤師、管理栄養士、心臓リハビリ指導士とともに、多職種による評価データを連結一元化し、包括的な心不全管理に応用できるよう準備を進めております。最近では、Barthel indexを用いたプレホスピタルな日常生活動作と心不全入院期間との関連を報告できるに至り、入院期間短縮の

糸口にならないかさらなる検討を進めております。今後もさまざまな切り口から、超高齢化社会の到来が抱える課題解決の糸口を探っていきたいと思っております。

③多施設共同研究への参加

所属施設によって患者相は異なり、その強みを生かした情報発信を進めていくことが大切であります。また同時にAll Japanでデータを構築し、世界へ発信していくことも大切だと考えています。そのため、多施設共同研究には、できる限りご協力させて頂く所存です。現在も、LEAF-CHF研究、REALITY-AHF研究をはじめ、多くの前向き研究、レジストリ登録にご協力させて頂いております。

最後に

われわれの研究結果が、医学の歴史をほんの半歩でも前に進め、いつかどこかでだれかを笑顔にすることができたら、研究に携わる者として、このうえないハッピーです。



心不全と闘うチームの仲間とともに。左から順に、澤村、奥村（筆者）、加納（YIA 最優秀賞（臨床）受賞）、川瀬（YIA 優秀賞（基礎）受賞）、渡辺。（第18回日本心不全学会学術集会（大阪）にて撮影）

心不全認定看護師が行く

渡邊 規子 藤原 初美

武蔵野赤十字病院

私たちが、勤務する武蔵野赤十字病院は、東京都多摩地域にあります。当院は、東京都北多摩南部二次医療圏に位置し、地域の基幹病院として高度急性期医療を提供し、地域住民の期待に応える役割を担っています。病床数は611床で救急病床ICU、CCU、HCU、SCUと45床と一般病床566床となっています。当院の平均在院日数は11.2日であり、心不全患者の平均在院日数は12日です。

循環器病棟とCCUは隣接おり、連携できる造りになっています。私たちは共に循環器病棟とCCUで勤務し10年が経過しました。そのような時期に循環器領域における認定看護師が誕生すると聞きました。循環器疾患患者を入院から外来へと継続した看護が提供できるようにしたいと思いがあり、認定看護師を目指しました。このような思いを上司に相談しCCUに勤務する中、渡邊が北里大学の認定看護師教育課程の1期生として認定看護師を取得し、藤原が同じ北里の認定看護師教育課程の2期生として学びを得て認定看護師となることができました。先に認定看護師となった渡邊はCCUから循環器病棟へ配属となり、看護師長や係長そして病棟スタッフを巻き込み、「心不全の指導パンフレット」の見直しと病棟内のカンファレンスを充実させるための活動を開始しました。早期からの心不全指導の大切さを伝え、CCUスタッフと循環器病棟のスタッフを交えてパンフレットの作成をしました。そのパンフレットをお活用した指導について、時に自分の指導状況を後輩スタッフに見せ伝えることで、スタッフは心不全患者の看護に興味を持つようになり、自ら「担当看護師になります」などの声が聞かれるようになりました。担当看護師になりその症例を事例検討として発表することで自分達の行った看護を振り返り次へのステップに活かせるような体制へとなっ

てきました。そのような中で渡邊は、外来へも足を運び継続的に看護を提供していきたいことを外来スタッフへ伝えました。病棟からの看護サマリーを外来へ渡し、外来受診の際に看護支援を外来スタッフへ依頼しました。外来スタッフの中で循環器疾患患者へ関わったことのあるスタッフは少なく、試行錯誤の中で始められました。このような活動を渡邊が開始しており、この活動を支え継続し、循環器疾患患者の再入院を防ぎ、QOLを維持できるようにするために藤原は研修終了後に外来勤務を希望し移動となりました。内科系外来患者の処置を一手に受け多忙である外来看護師へさらに看護支援とし看護面談を導入するにあたり、スタッフの理解と多職種（医療秘書や受付事務）の協力が必要でした。そのため、毎週15分の勉強会を実施し、患者の置かれている状況を病態から生活状況までを理解し看護面談を行うことで患者の表情や行動の変化がスタッフのやりがいを引き出すことができてきました。このような、病棟と外来の活動を症例報告会としてフィードバックすることで病棟と外来のつながりができスタッフのやりがいになってきました。病棟で行われている、退院調整カンファレンスやケースカンファレンスにも外来スタッフが参加するケースもでてきました。看護支援できる患者数は限られており、患者自身が自分の病気を理解しセルフケアできるように定期的に患者対象の「心臓病教室」を始めました。地域への周知はまだ不十分ではありますが、関連部署へ足を運び協力を依頼しています。

このような活動がなされるようになったのは、常に私たちの意見に耳を傾け協力してくれている上司やスタッフがいてくれるからだと思っています。当院は、救急病院であり状態の安定した患者は地域のかかりつけ医へ逆紹介しています。緊急入院した患者も6か月ほど

外来でフォローしたのちにかかりつけ医へ逆紹介している状況です。その間行われていた看護支援を継続していくために地域医療機関との連携が必要です。私たち、慢性心不全看護認定看護師の役割は院内に留まることなく、地域へも活動の場を広げていかななくてはなりません。この多摩地域には、慢性心不全看護認定看護師が7名います。今、学んでいる4回生を含めると更に10名を超えることとなります。この認定看護師が集まり、困難

症例について語り、どのように活動していくかを話し合う場を作り始めました。私たちの病院は、慢性心不全看護認定看護師が2名いますが、1人であるところがほとんどです。認定看護師同志の横のつながりを大切にし、協力し合うことで慢性心不全看護認定看護師として循環器疾患患者のQOLの維持向上を目指し活動していきたいと思います。

