

# 心不全に対する新しい心臓再生治療 —心筋リプログラミング

家田 真樹

筑波大学医学医療系  
循環器内科

一般に心筋細胞は終末分化細胞であり再生能力はほぼないと考えられている。そのため心筋細胞が障害を受けると障害部分は線維芽細胞や線維組織に置換される。線維芽細胞は収縮能を持たないため、結果として心機能は低下し不整脈や心不全の原因となりうる。これに対し、近年心臓再生医療は新しい治療手段として期待されている。現状では、心臓再生へのアプローチはiPS細胞をはじめとした幹細胞を体外で心筋細胞に分化させて移植する細胞移植法が期待されている。しかしながらこの方法には、幹細胞残存による腫瘍形成、長期間の細胞生着が困難、高いコストや工程の複雑さなどの課題が指摘されている。我々は従来の細胞移植法に対して新しい心筋再生法のアプローチとして、心臓内の非心筋細胞（線維芽細胞など）を心筋細胞に直接分化転換する方法を発見し、その臨床応用を目指して研究を進めている。心臓線維芽細胞から心筋細胞を直接作製できれば、将来的に細胞移植が不要となり、上記課題を一気に解決する可能性がある」と期待されている。

## 心筋リプログラミング遺伝子による心筋作製法の開発

2006年の山中4因子とiPS細胞の発見により、終末分化した細胞を複数の転写因子を用いて全く異なる細胞にリプログラミング出来ることが示された。我々は2010年に3つの転写因子(Gata4,Mef2c,Tbx5:GMT)がマウスの心筋リプログラミング因子であることを発見した<sup>1)</sup>。この3因子をマウス線維芽細胞に遺伝子導入すると、約1週間で心筋遺伝子が発現し、同時に線維芽細胞の形質が消失し、約4週間で横紋筋構造を持った自律拍動する心筋細胞に変身することがわかった。また線維芽細胞から心筋細胞への転換は直接的であり、途中にiPS細胞や心臓前駆細胞を経由しないことも明らかになった。最近で

は世界中の研究室から、神経、肝臓、すい臓ベータ細胞など様々な細胞種を直接作製できる臓器特異的リプログラミング遺伝子が次々と報告されている<sup>2)</sup>。

## 心筋リプログラミングの効率化と分子メカニズム

当初の心筋リプログラミング効率は低かったが、様々な研究室で心筋リプログラミング効率の改善や分子メカニズム解明に関する研究がすすめられている。これまでに転写因子、マイクロRNA、低分子化合物、エピジェネティック因子などをGMTと組み合わせることで、心筋リプログラミングが改善することが報告されている。SongらはGata4,Mef2c,Tbx5に転写因子Hand2を加えることで機能的に成熟した心筋細胞の割合が上昇することを報告した<sup>3)</sup>。我々はGMTにmiR-133を加えることで、心筋誘導が改善することを見出した。メカニズムとして、miR-133がSnailという上皮間葉移行のマスター因子を直接抑制し、それにより線維芽細胞の特性を失い、心筋誘導が促進するという機序を明らかにした<sup>4)</sup>。また我々はこれまでに無血清培養液に線維芽細胞増殖因子(FGF)-2、FGF-10、および血管内皮増殖因子(VEGF)の3つの成長因子を添加すると、心筋誘導が倍増することを発見した<sup>5)</sup>。現在、心筋リプログラミングの標準培養液として使われており、また血清を用いないため臨床応用という点で有利である。ZhaoらはTGF (transforming growth factor) - $\beta$ 阻害剤を添加することで、心筋リプログラミングの効率を改善することを発見した<sup>6)</sup>。Mohamedらはこれら化合物をGMTと一緒に生体内に遺伝子導入すると心臓再生効果が改善することを報告している<sup>7)</sup>。Zhouらは、エピジェネティック因子であるBmi1が心筋特異的遺伝子の発現をエピジェネティックにブロックしていること、Bmi1ノックダウンにより心

筋リプログラミング効率が改善することを報告した<sup>8)</sup>。最近ではシングルセル解析も行われており、3因子の中でも特にMef2cがマスター遺伝子的な重要な役割を担っていることも明らかになってきた<sup>9)</sup>。

#### 心筋リプログラミングによる心臓再生

我々は臨床応用を目指して、ゲノムへの外来遺伝子挿入を伴わない、センダイウイルスベクターによる心筋リプログラミング法を開発した<sup>10)</sup>。GMT3因子をポリシストロニックにして一つのセンダイウイルスベクターに挿入して、心筋リプログラミングの効率化を試みた。その結果、in vitro, in vivoでこれまでのレトロウイルスベクターに比べて格段に心筋リプログラミングの改善が得られた。またマウス心筋梗塞モデルにGMT発現センダイウイルスベクターを遺伝子導入すると、1か月後に心筋梗塞巣が縮小し、心機能が改善することがわかった。これらの結果は、心筋リプログラミング法が今後有効な心臓再生治療となりうる可能性を示している。

#### 今後の課題

これまでの研究は主にマウスで行われており、いまだにヒト心筋リプログラミングは効率が低いことが知られている<sup>11)</sup>。また我々は最近、ジクロフェナク（ボルタレン）が老化した線維芽細胞における心筋リプログラミング効率改善に効果があること、抗炎症、抗線維化が重要であることを報告した<sup>12)</sup>。今後は生体内における再生効果を明らかにする必要がある。またGMTに代わりうる遺伝子として、Tbx6が心臓中胚葉細胞リプログラミング因子であることを発見した<sup>13)</sup>。しかしながら、心臓中胚葉細胞から血管や心筋を効率よく誘導する方法は確立されておらず、今後の課題である。さらにヒトへの臨床応用の前に、大動物での検討が必要である。心不全に対する有効性のみならず、不整脈や免疫反応など副作用にも十分検討を要する。このように課題は山積しているが、心臓移植や人工心臓に代わる未来の治療としてのポテンシャルは高く、今後の研究の進展が期待される。

#### 参考文献

1) Ieda, M. *et al.* Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell* 142, 375-386, doi:10.1016/j.cell.2010.07.002

- (2010).
- 2) Sadahiro, T., Yamanaka, S. & Ieda, M. Direct cardiac reprogramming: progress and challenges in basic biology and clinical applications. *Circ Res* 116, 1378-1391, doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305374 (2015).
- 3) Song, K. *et al.* Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. *Nature* 485, 599-604, doi:10.1038/nature11139 (2012).
- 4) Muraoka, N. *et al.* MiR-133 promotes cardiac reprogramming by directly repressing Snai1 and silencing fibroblast signatures. *The EMBO journal* 33, 1565-1581, doi:10.15252/embj.201387605 (2014).
- 5) Yamakawa, H. *et al.* Fibroblast Growth Factors and Vascular Endothelial Growth Factor Promote Cardiac Reprogramming under Defined Conditions. *Stem Cell Reports* 5, 1128-1142, doi:10.1016/j.stemcr.2015.10.019 (2015).
- 6) Zhao, Y. *et al.* High-efficiency reprogramming of fibroblasts into cardiomyocytes requires suppression of pro-fibrotic signalling. *Nat Commun* 6, 8243, doi:10.1038/ncomms9243 (2015).
- 7) Mohamed, T. M. *et al.* Chemical Enhancement of In Vitro and In Vivo Direct Cardiac Reprogramming. *Circulation* 135, 978-995, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024692 (2017).
- 8) Zhou, Y. *et al.* Bmi1 Is a Key Epigenetic Barrier to Direct Cardiac Reprogramming. *Cell Stem Cell* 18, 382-395, doi:10.1016/j.stem.2016.02.003 (2016).
- 9) Hashimoto, H. *et al.* Cardiac Reprogramming Factors Synergistically Activate Genome-wide Cardiogenic Stage-Specific Enhancers. *Cell Stem Cell* 25, 69-86 e65, doi:10.1016/j.stem.2019.03.022 (2019).
- 10) Miyamoto, K. *et al.* Direct In Vivo Reprogramming with Sendai Virus Vectors Improves Cardiac Function after Myocardial Infarction. *Cell Stem Cell* 22, 91-103 e105, doi:10.1016/j.stem.2017.11.010 (2018).
- 11) Wada, R. *et al.* Induction of human cardiomyocyte-like cells from fibroblasts by defined factors. *Proceedings*

*of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110, 12667-12672, doi:10.1073/pnas.1304053110 (2013).

- 12) Muraoka, N. *et al.* Role of cyclooxygenase-2-mediated prostaglandin E<sub>2</sub>-prostaglandin E receptor 4 signaling in cardiac reprogramming. *Nat Commun* 10, 674, doi:10.1038/s41467-019-08626-y (2019).
- 13) Sadahiro, T. *et al.* Tbx6 Induces Nascent Mesoderm from Pluripotent Stem Cells and Temporally Controls Cardiac versus Somite Lineage Diversification. *Cell Stem Cell* 23, 382-395 e385, doi:10.1016/j.stem.2018.07.001 (2018).

## アカデミア創薬の試み

佐藤 公雄

東北大学  
循環器内科

### はじめに

循環器疾患の治療法はここ数十年で著しい進歩を遂げた。しかし、心不全患者の予後改善能を有する本質的な治療薬開発は十分には進んでいない。また、右心不全が主な死因となる肺高血圧症についても、右心不全そのものの治療薬は皆無である。このように、循環器領域に残された予後不良な疾患である心不全と肺高血圧症の本質的な病態解明と治療薬開発が待ち望まれている。そうした背景を踏まえ、これまで進めてきた大学発創薬研究について概説する。

### アカデミア創薬

肺動脈性肺高血圧症（PAH）の早期診断のためのバイオマーカーは皆無であり、肺移植実施可能な専門施設に紹介された時点で、既に終末期にあることが多い。病期の進んだ症例では肺血管拡張薬を使用しても予後不良であることから、本質的な治療薬の開発が待ち望まれている。PAHの肺動脈血管平滑筋細胞（PAH細胞）は、癌細胞のように増殖性が高く、肺動脈壁の肥厚を来す。そこで、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業や東北大学薬学研究科の支援を受け、アカデミア創薬スクリーニングを実施した。PAH細胞の増殖抑制を指標に、東北大学創薬ライブラリー5562種からのハイスループットスクリーニングを実施し、肺高血圧モデル動物で有効性を示す化合物数種類を同定することが出来た<sup>1,2)</sup>。この創薬研究の過程で、PAH細胞の異常な増殖性を規定する分子学的メカニズムを解き明かすために網羅的遺伝子解析および各種のオミックス解析を行ったところ、PAHの発症を促進する全く新しい病因タンパクを同定することが出来た<sup>3,4)</sup>。また、新たに創薬機構のコアライブラリーを用いて、同定

した病因タンパクの遺伝子発現を抑制する低分子化合物のスクリーニングを実施し、肺高血圧モデル動物で有効性を示す化合物を数種類同定することに成功した<sup>3,4)</sup>。このように、アカデミアネットワークの様々な技術的支援を受け、PAH細胞増殖抑制に基づく全く新しい発想の治療薬開発の試みが成功しつつある。

### 心不全に伴う肺高血圧症の治療薬スクリーニング

マウスを慢性的な低酸素環境で飼育すると、肺動脈中膜や外膜の肥厚や肺微小血管の筋性動脈化が起きる<sup>5-7)</sup>。この過程には過剰なRhoキナーゼ活性化が寄与している<sup>8-10)</sup>。また、慢性的なRhoキナーゼの活性化は血管平滑筋細胞や炎症細胞等からの酸化ストレス増幅蛋白サイクロフィリンA (CyPA)の分泌を促進し、分泌された細胞外CyPAは血管内皮機能低下や血管平滑筋細胞増殖作用を有する<sup>11-14)</sup>。細胞外CyPA受容体の一つとしてbasigin (Bsg) が知られており、これはマラリアの赤血球への感染に必須である<sup>15)</sup>。一方、マラリア感染はRhoキナーゼ活性化を含む有害な血管内皮活性化作用を有し、血管恒常性維持に必要なNO代謝を乱す。Bsgは別名EMMPRIN (extracellular MMP inducer)とも呼ばれており、MMP活性化により細胞外マトリックスのリモデリングを促進する。従って、細胞外CyPAによるBsg活性化は肺血管リモデリング促進作用を有することが推測される。実際我々は、いずれの遺伝子が欠損してもマウスでの肺高血圧が誘導されにくくなることを確認した<sup>16)</sup>。また、PAH患者の血漿中CyPA濃度は健常者に比して著しく上昇しており、長期予後を予測可能であることを確認した<sup>16)</sup>。興味深いことに、血漿中CyPA濃度は肺高血圧を伴うような重症心不全患者の長期予後とも相関した<sup>17)</sup>。一方、CyPA受容体Bsgは横行大動脈結紮による圧負荷環境

下での心肥大や線維化を促進した<sup>18)</sup>。このBsgは心筋線維芽細胞や心筋細胞の細胞表面に強く発現しているが、心筋線維芽細胞にストレッチやアンジオテンシンII刺激を行うと、細胞表面のBsgの一部が切断され、細胞外へ可溶性Bsgとして遊離された。実際、心不全患者の血清中の可溶性Bsg濃度は、患者の長期予後の予測能を有した<sup>18)</sup>。このように、CyPAとその受容体Bsgは肺高血圧症のみならず、心不全や心筋線維化の促進蛋白であることが判明した。そこで、この両分子を抑制する低分子化合物の網羅的スクリーニングを実施した。創薬機構のコアライブラリーからのハイスループットスクリーニングの結果、漢方薬の成分であるセラストールがPAH細胞におけるCyPAおよびBsgの発現を抑制し、さらに、圧負荷心不全モデルにおける心不全や肺高血圧症の発症を抑制し、運動耐容能を著しく改善した<sup>17)</sup>。今後、様々な心血管疾患の治療への応用が期待される。

#### 新規病因蛋白のスクリーニング

PAH患者のさらなる予後改善には早期診断用バイオマーカーの開発が必要である。そこで、PAH患者由来の肺組織やPAH細胞を網羅的に解析することで、PAH細胞に特異的に発現する細胞増殖活性を有するタンパクを探索した。健常者由来肺動脈血管平滑筋細胞とPAH細胞を用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、PAH細胞において著しい発現上昇を示すセレノプロテインP (SeP) を発見した<sup>3)</sup>。SePは、その分子中に微量元素であるセレンを多数含有する特異な分泌蛋白である。実際、PAH患者の肺組織において、SePは肥厚した末梢肺動脈中膜において著しい発現上昇が確認された<sup>3)</sup>。また、健常者に比してPAH患者においてSeP血中濃度が著しく上昇しており、血中SeP濃度が高い群での長期生命予後が悪いことも判明した<sup>3)</sup>。さらに、遺伝子改変マウスを用いた解析により、肺動脈血管平滑筋細胞におけるSeP発現が肺高血圧症発症を促進することを証明した<sup>3)</sup>。さらに、SeP抑制薬の創薬スクリーニングを実施し、PAH細胞におけるSeP遺伝子発現を抑制し、それによりPAH細胞の異常増殖を抑制する化合物として、植物アルカロイドの一種サンギナリンを始めとする複数の低分子化合物を発見した<sup>3)</sup>。これらの化合物は、肺高血圧モデル動物の肺におけるSeP発現抑制や、肺高血圧症の予防効果のみならず治療効果を有することが確認され、PAHに対する全く新たな作用機序を持つ治療薬候補物質であることが確認さ

れた。

#### 今後の展望

これまで我々は、患者由来の臨床検体を用いて新たな病因タンパクを同定し、創薬やバイオマーカーの開発へ繋げる橋渡し研究を進めてきた。同様の手法を用いてCTEPHや解離性大動脈瘤などの病因タンパクを発見し、臨床応用研究を進めている<sup>19-23)</sup>。2000年代に入ってから日本のアカデミアを取り巻く環境は年々厳しくなってきた<sup>24)</sup>、最先端科学技術の急速な進歩を実臨床に応用し、より有効でより安全な先進医療をいち早く患者さんの手元に届けることが待ち望まれている。循環器領域に残された心不全と肺高血圧症を内服薬で治療可能にすることを目標として、本質的な病因解明と治療薬開発をこれからも進めていく。

#### 参考文献

- 1) Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Kikuchi H, Saigusa D, et al. Identification of Celastramycin as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res*. 2019;125:309-327. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315229.
- 2) Siddique MAH, Satoh K, Kurosawa R, Kikuchi N, Kikuchi H, Al-Mamun ME, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Ueda H, Tokuyama H and Shimokawa H. Identification of Emetine as a Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension -Novel Effects of an Old Drug-. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 (in press). doi:
- 3) Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Elias-Al-Mamun M, et al. Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018;138:600-623. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113.
- 4) Kikuchi N, Satoh K, Saito Y and Shimokawa H. Response by Kikuchi et al regarding article, "Selenoprotein P promotes the development of pulmonary arterial hypertension: A possible novel therapeutic target". *Circulation*. 2019;139:724-725. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038479.
- 5) Satoh K, Kagaya Y, Nakano M, Ito Y, Ohta J, et al. Important role of endogenous erythropoietin

- system in recruitment of endothelial progenitor cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circulation*. 2006;113:1442-1450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583732.
- 6) Satoh K, Fukumoto Y, Nakano M, Sugimura K, Nawata J, Demachi J, Karibe A, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K and Shimokawa H. Statin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension associated with down-regulated stromal cell-derived factor-1. *Cardiovasc Res*. 2009;81:226-234. doi: 10.1093/cvr/cvn244.
- 7) Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, et al. Protective roles of endothelial AMP-activated protein kinase against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circ Res*. 2016;119:197-209. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.308178.
- 8) Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka S, Satoh K, Ikeda S and Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2780-2791. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301357.
- 9) Elias-Al-Mamun M, Satoh K, Tanaka S, Shimizu T, Nergui S, Miyata S, Fukumoto Y and Shimokawa H. Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and survival in rats. *Circ J*. 2014;78:967-976. doi: 10.1253/circj.CJ-13-1174.
- 10) Ikeda S, Satoh K, Kikuchi N, Miyata S, Suzuki K, Omura J, Shimizu T, Kobayashi K, Kobayashi K, Fukumoto Y, Sakata Y and Shimokawa H. Crucial role of Rho-kinase in pressure overload-induced right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1260-1271. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303320.
- 11) Satoh K, Matoba T, Suzuki J, O'Dell MR, Nigro P, Cui Z, Mohan A, Pan S, Li L, Jin ZG, Yan C, Abe J and Berk BC. Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation*. 2008;117:3088-3098. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.756106.
- 12) Satoh K, Nigro P, Matoba T, O'Dell MR, Cui Z, Shi X, Mohan A, Yan C, Abe J, Illig KA and Berk BC. Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms. *Nat Med*. 2009;15:649-656. doi: 10.1038/nm.1958.
- 13) Nigro P, Satoh K, O'Dell MR, Soe NN, Cui Z, Mohan A, Abe J, Alexis JD, Sparks JD and Berk BC. Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med*. 2011;208:53-66. doi: 10.1084/jem.20101174.
- 14) Satoh K, Nigro P, Zeidan A, Soe NN, Jaffre F, Oikawa M, O'Dell MR, Cui Z, Menon P, Lu Y, Mohan A, Yan C, Blaxall BC and Berk BC. Cyclophilin A promotes cardiac hypertrophy in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:1116-1123. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214601.
- 15) Miller LH, Ackerman HC, Su XZ and Wellem TE. Malaria biology and disease pathogenesis: insights for new treatments. *Nat Med*. 2013;19:156-167. doi: 10.1038/nm.3073.
- 16) Satoh K, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, et al. Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res*. 2014;115:738-750. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304563.
- 17) Sunamura S, Satoh K, Kurosawa R, Ohtsuki T, Kikuchi N, et al. Different roles of myocardial ROCK1 and ROCK2 in cardiac dysfunction and postcapillary pulmonary hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E7129-E7138. doi: 10.1073/pnas.1721298115.
- 18) Suzuki K, Satoh K, Ikeda S, Sunamura S, Otsuki T, et al. Basigin promotes cardiac fibrosis and failure in response to chronic pressure overload in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:636-646. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306686.
- 19) Minami T, Satoh K, Nogi M, Kudo S, Miyata S, Tanaka S and Shimokawa H. Statins up-regulate SmgGDS through  $\beta$ 1-integrin/Akt1 pathway in endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2016;109:151-161. doi: 10.1093/cvr/cvv253.
- 20) Kudo S, Satoh K, Nogi M, Suzuki K, Sunamura S, Omura J, Kikuchi N, Kurosawa R, Satoh T, Minami T,

- 
- Ikeda S, Miyata S and Shimokawa H. SmgGDS as a crucial mediator of the inhibitory effects of statins on cardiac hypertrophy and fibrosis: Novel mechanism of the pleiotropic effects of statins. *Hypertension*. 2016;67:878-889. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07089.
- 21) Nogi M, Satoh K, Sunamura S, Kikuchi N, Satoh T, et al. Small GTP-binding protein GDP dissociation stimulator prevents thoracic aortic aneurysm formation and rupture by phenotypic preservation of aortic smooth muscle cells. *Circulation*. 2018;138:2413-2433. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035648.
- 22) Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Miura M, Miyata S, Kawamura T, Horiuchi H, Fukumoto Y and Shimokawa H. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1293-1301. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306845.
- 23) Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, et al. Activated TAFI promotes the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A possible novel therapeutic target. *Circ Res*. 2017;120:1246-1262. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310640.
- 24) Shimokawa H, Kikuchi N and Satoh K. Shrinking basic cardiovascular research in Japan: The tip of the iceberg. *Circ Res*. 2017;121:331-334. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310845.
-

## 心不全診療サポートチームを基にした 多職種チーム医療について

小林 香

社会医療法人孝仁会 北海道大野記念病院  
慢性心不全看護認定看護師

当院では心不全患者の再入院防止を目標とした心不全診療サポートチーム（以下、HST）を筆者がCN(認定看護師)を取得した2017年から立ち上げ、現在2年が経過した。構成員は筆者の他に、循環器内科医2名、心臓血管外科医1名、薬剤師1名、管理栄養士1名、臨床検査技師1名、理学療法士2名、MSW1名、病棟看護師2名、慢性疾患看護専門看護師・集中ケア認定看護師1名、外来看護師1名、訪問看護師1名である。対象者の選択は入院時NT-proBNPが2000 pg/ml以上の患者を毎週月曜に臨床検査技師がスクリーニングし抽出した方から、介入が必要と思われる患者を主要メンバーである理学療法士、看護師、医師でピックアップし心不全サポートチーム内の院内メールで発信している。介入が必要と考える目安は、BMI低下・独居・合併症の有無と主治医からのHSTへのコンサルト依頼などである。介入の流れは、対象者が決定した後にHSTメンバーにメール配信を行い、各職種が情報収集したことをラウンド用シート（図1）に入力し、各自カンファレンスの準備を行っている。そのシートを基に週1回の多職種カンファレンスで、主治医や病棟スタッフ、各職種への提案・対策の明示に繋がっている。

各職種の活動内容は、理学療法士は認知機能・フレイルやADL評価、薬剤師はガイドラインに沿った薬剤の提案やポリファーマシーの有無、栄養士はCONUTを用いて栄養状態の評価、介入、MSWは介護保険申請状況や利用可能な社会資源の提案、病棟看護師は家族背景やセルフモニタリングの確認、訪問看護師は訪問看護の必要性やケアの内容等の提言である。医師は各患者の病態を考え、チームの代表として意見を要約し、担当医師・病棟への提言を電子カルテに記録し伝達することとした。

さらに、対象患者の退院後はチームの関わりを基に、

通院心臓リハビリや、外来看護師による継続看護に繋がっている。

この1年間でのべ69件（52症例）に介入し、対象症例の平均年齢は70.0±16.4歳、EF46.94±21.53%、BNP792.2 pg/ml、HFrEF42%、HFpEF37%、心房細動合併49%、腎機能障害随伴症例を41%に認めた。入院中は心不全手帳を用いた療養指導、セルフモニタリング記入を指導し、退院後は外来看護師が待ち時間を利用して手帳の記入内容や症状の確認、患者自身の目標評価を行うなど、病棟から外来への継続看護に繋がることができた。退院後の外来通院リハビリ件数は当初の189件/月から、介入開始後は364件/月に増加した。病状の悪化により再入院する症例は11%と低値であり、心不全の再発予防やセルフマネジメントの中断対策が奏功したものと考えられた。

当院の心不全入院患者は、虚血性心疾患や心筋症、高血圧が原因となった壮年期の患者も多いが、平均年齢は75歳以上と超高齢社会の影響が示唆される結果だった。社会的背景をみると高齢のみならず、独居、高齢者夫婦、認知機能の低下等による、セルフモニタリング獲得が困難で患者や家族への支援に限界を感じる事例が多くみられた。

今後の課題はチーム以外の医師や医療スタッフの認識の違いからか、ACP（アドバンス・ケア・プランニング）がうまく進んでいない点がある。心不全の病の軌跡を多職種連携で共通認識とし、最期まで自分らしく生活ができるよう患者を取り巻く状況や社会環境にも目を向け、地域で支えるケアコーディネーションを目指し、今後も患者が望む生活の編み直しを心不全チームとして支援していく必要があると考える。



## HFST ラウンドシート

介入基準: NT-proBNP $\geq$ 2000, or BMI $\leq$ 19 or  $\geq$ 30

患者ID: \_\_\_\_\_ 氏名: \_\_\_\_\_  
 病名・診断名・心不全の原疾患: \_\_\_\_\_  
 病歴: \_\_\_\_\_  
 NYHA: \_\_\_\_\_ 心不全ステージ: \_\_\_\_\_

### 臨床検査部より

BNP: \_\_\_\_\_ NT-proBNP: \_\_\_\_\_ Hb: \_\_\_\_\_  
 BUN/Cre: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Na/K/Cl: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 臓器うっ血所見: \_\_\_\_\_  
 TC/TG: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ LDL/HDL: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Glu/HbA1c: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 臨床検査部からの提案: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### 理学療法士より

認知機能: \_\_\_\_\_  
 クリニカル フレイルティ スケール: \_\_\_\_\_  
 リハビリ進行状況: \_\_\_\_\_  
 理学療法士からの提案: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### 看護師より

浮腫: あり なし \_\_\_\_\_ 同居者: あり なし \_\_\_\_\_  
 頸動脈怒張: あり なし \_\_\_\_\_ キーパーソン: \_\_\_\_\_  
 ADL: \_\_\_\_\_ 在宅NPPV/酸素: あり なし \_\_\_\_\_  
 心不全増悪因子: \_\_\_\_\_  
 病気の受け止めや思い: \_\_\_\_\_  
 看護師からの提案: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### 薬剤師より

ACE-I: \_\_\_\_\_  ARB: \_\_\_\_\_  
 アルドステロン拮抗薬: \_\_\_\_\_   $\beta$  blocker: \_\_\_\_\_  
 ARNI: \_\_\_\_\_  
 利尿薬: \_\_\_\_\_  
 服用状況: \_\_\_\_\_  
 薬剤師からの提案: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### 医療ソーシャルワーカーより

介護保険申請: あり なし  
 現在の看護度: \_\_\_\_\_  
 現在のサービス内容: \_\_\_\_\_  
 在宅支援の必要性: あり なし  
 現在の支援内容: \_\_\_\_\_  
 理想的な支援内容: \_\_\_\_\_  
 MSWからの提案: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

訪問看護師より

訪問看護の必要性:  あり  なし

訪問時のケア内容・注意点: \_\_\_\_\_

訪問看護師からの提案: \_\_\_\_\_

栄養士より

身長: \_\_\_\_\_ 体重: \_\_\_\_\_ BMI: \_\_\_\_\_

食事内容(提供栄養量): \_\_\_\_\_

摂取量: \_\_\_\_\_ 必要栄養量: \_\_\_\_\_

Alb: \_\_\_\_\_ CONUT値: \_\_\_\_\_

入院前の食事摂取状況: \_\_\_\_\_

栄養士からの提案: \_\_\_\_\_

医師より

直近の治療方針: \_\_\_\_\_

今後望まれる治療・医学的アプローチ: \_\_\_\_\_

HFSTからの提言

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

図 1 : HFSTラウンドシート



〈当院心不全診療サポートチームメンバー〉