

班員	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
今中 恭子	Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, Otsuka K, Otsuka K, Katashima T, Fujita S, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Hiroe M, Kitaura Y.	High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation.	Human Pathology	40	1015-1022	2009
	宮川-富田幸子、 今中-吉田恭子	冠血管の発生	細胞	41	524-527	2009
	今中恭子、 廣江道昭、 吉田利通	テネイシンC-新しいリモデリングマーカー	医学の歩み	232	475-479	2009
	今中恭子、 吉田利通	細胞外マトリックスと炎症	血管医学	10	249-256	2009
大津 欣也	Omiya S, Hikoso S, Imanishi Y, Saito A, Yamaguchi O, Takeda T, Mizote I, Oka T, Taneike M, Nakano Y, Matsumura Y, Nishida K, Sawa Y, Hori M, Otsu K	Downregulation of ferritin heavy chain increases labile iron pool, oxidative stress and cell death in cardiomyocytes	J Mol Cell Cardiol	46	59-66	2009
	Hikoso S, Yamaguchi O, Nakano Y, Takeda T, Omiya S, Mizote I, Taneike M, Oka T, Tamai T, Oyabu J, Uno Y, Matsumura Y, Nishida K, Suzuki K, Kogo M, Hori M, Otsu K	The I κ B kinase α /NF- κ B signaling pathway protects the heart from hemodynamic stress mediated through the regulation of MnSOD expression,	Circ Res	105	70-79	2009
	Mizote I, Yamaguchi O, Hikoso S, Takeda T, Taneike M, Oka T, Tamai T, Oyabu J, Matsumura Y, Nishida K, Komuro I, Hori M, Otsu K	Activation of MTK1/MEKK4 Induces Cardiomyocyte Death and Heart failure	J Mol Cell Cardiol	48	283-285	2010
	Katashima T, Naruko T, Terasaki F, Fujita M, Otsuka K, Murakami S, Sato A, Hiroe M, Ikura Y, Ueda M, Ikemoto M, Kitaura Y.	Enhanced expression of the S100A8/A9 complex in acute myocardial infarction patients.	Circulation Journal	in press		2010
北浦 泰	Kanzaki Y, Terasaki F, Okabe M, Otsuka K, Katashima T, Fujita S, Ito T, Kitaura Y.	Giant mitochondria in the myocardium of a patient with mitochondrial cardiomyopathy: transmission and three-dimensional scanning electron microscopy.	Circulation	16; 121	831-832	2010
	Otsuka K, Terasaki F, Shimomura H, Tsukada B, Horii T, Isomura T, Suma H, Shibayama Y, Kitaura Y.	Enhanced expression of the ubiquitin-proteasome system in the myocardium from patients with dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: An immunohistochemical study with special reference to oxidative stress.	Heart and Vessels	in press		2010

班員	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
北 浦 泰	Ito T, Kawanishi Y, Futai R, Terasaki F, Kitaura Y.	Usefulness of carvedilol to abolish myocardial postsystolic shortening in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.	American Journal of Cardiology	104	1568-1573	2009
	Futai R, Ito T, Kawanishi Y, Terasaki F, Kitaura Y.	Olmesartan ameliorates myocardial function independent of blood pressure control in patients with mild-to-moderate hypertension.	Heart and Vessels	24	294-300	2009
	Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, Otsuka K, Otsuka K, Katashima T, Fujita S, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Hiroe M, Kitaura Y.	High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: Expression of tenascin-C as a possible marker for inflammation	Human Pathology	40	1015-1022	2009

検査所見	5. 心臓カテーテル検査 (実施日 年 月 日) 左室造影所見 壁運動低下 <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 左室駆出分画 _____ % 冠動脈造影所見 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常 () 左室圧 _____ / _____ (拡張末期圧 _____) mmHg 大動脈圧 _____ / _____ (平均 _____) mmHg 右室圧 _____ / _____ (拡張末期圧 _____) mmHg 肺動脈圧 _____ / _____ (平均 _____) mmHg 肺動脈楔入圧 _____ mmHg 心拍出量 CO:CI _____ L/min : _____ L/min/m ² 右房圧 _____ mmHg 心内膜下生検 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常 (<input type="checkbox"/> 心筋肥大 <input type="checkbox"/> 錯綜配列 <input type="checkbox"/> その他 ()
	6. MRI/CT (実施日 年 月 日) 壁運動低下 <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 左室駆出分画 _____ % その他異常所見 () 7. シンチグラム (実施日 年 月 日) 核種 () 壁運動低下 <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 左室駆出分画 _____ % その他異常所見 () 8. 運動耐容能検査 (実施日 年 月 日) <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常 () peak VO ₂ _____ ml/min/kg 9. 血液検査 (実施日 年 月 日) WBC _____ /mm ³ RBC _____ ×10 ⁴ /mm ³ Hb _____ g/dl Ht _____ % TP _____ g/dl Alb _____ g/dl AST _____ IU/l ALT _____ IU/l ALP _____ IU/l LDH _____ IU/l CK _____ IU/l BUN _____ mg/dl Cr _____ mg/dl UA _____ mg/dl Na _____ mEq/l K _____ mEq/l Cl _____ mEq/l BS _____ mg/dl CRP _____ mg/dl BNP _____ pg/ml 抗ICV抗体 _____
遺伝子診断	遺伝子診断の有無 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (実施日 年 月 日) 異常遺伝子名 ()
鑑別診断	① 虚血性心疾患 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない ② 弁膜症・先天性心疾患 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない ③ 高血圧性心疾患 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない ④ 炎症性心筋疾患 (心筋炎など) <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない ⑤ 代謝性心疾患 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない ⑥ 全身性心筋疾患 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない ⑦ 神経・筋疾患 (筋ジストロフィーを含む) <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない ⑧ 過敏性・中毒性疾患、産褥熱 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない
治療内容	1. ジギタリス (薬品名) (用量) 2. 利尿薬 (薬品名) (用量) 3. ACE阻害薬 (薬品名) (用量) 4. AII拮抗薬 (薬品名) (用量) 5. β遮断薬 (薬品名) (用量) 6. 血管拡張薬 (薬品名) (用量) 7. 抗不整脈薬 (薬品名) (用量) 8. カテコラミン (薬品名) (用量) 9. その他 (非薬物治療を含む) ()
大項目	当てはまる項目に印を入れてください。 ① 心不全や不整脈治療 (ICD植込みなど) による入院歴を有する。 <input type="checkbox"/> 入院の時期: 昭和・平成 年 月 入院の理由: 心不全治療、不整脈治療、その他 () ② 心不全の存在 <input type="checkbox"/> 心不全症状NYHA II度以上かつ [(推定Mets 6以下) or (peak VO ₂ <20)] ③ 突然死もしくは心不全のハイリスク因子を一つ以上有する <input type="checkbox"/> 1) 致死性不整脈の存在 <input type="checkbox"/> 2) 失神・心停止の既往 <input type="checkbox"/> 3) 肥大型心筋症による突然死もしくは心不全の家族歴を有する <input type="checkbox"/> 4) 運動負荷に伴う血圧低下 (血圧上昇 25mmHg 未満; 対象は 40歳未満) <input type="checkbox"/> 5) 著明な左室肥大 (最大壁厚 ≥ 30mm) <input type="checkbox"/> 6) 左室流出路圧較差が 50mmHg を超える場合などの血行動態の高度の異常 <input type="checkbox"/> 7) 遺伝子診断で予後不良とされる変異を有する <input type="checkbox"/> 8) 拡張相に移行した症例 <input type="checkbox"/>

医療上の問題点				
【WISH 入力不要】				
医療機関所在地	記載年月日：			
医療機関名	平成	年	月	日
医師の氏名	印			
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載) 症状が悪化したことを医師が確認した年月日	平成	年	月	日
特定疾患登録者証交付年月日	平成	年	月	日

留意事項：①原則として6ヵ月以内の資料に基づき記入すること。

②心電図、心エコー図（実画像またはレポートのコピー。ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合には、CT、MRI、心筋シンチグラフィ、左室造影などでの代替も可。）を添付すること。

③可能であれば、その他画像検査、心筋生検所見のコピーも添付すること。

2009-10-01

50 肥大型心筋症 臨床調査個人票 (2.更新)

ふりがな			性別	3. 男 4. 女	生年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日 (満 歳)
氏 名							
住 所	郵便番号			出生 都道府県		発病時在住 都道府県	
	電話 ()						
発病 年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成 (満 歳)	初診 年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成			保険種別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 高
身体障害者 手帳	1. あり (等級 _____ 級) 2. なし	介護認定	1. 要介護 (要介護度 _____) 2. 要支援 3. なし				
生活状況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ()) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)						初回認定年月 平成 年 月
受診状況 (最近6ヶ月)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (___/月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 ()						
前回申請時 からの変化	<input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 徐々に悪化 <input type="checkbox"/> 急速に悪化 <input type="checkbox"/> その他 ()						
自覚症状 の変化	(1) 呼吸困難 <input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし (2) 全身倦怠感 <input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし (3) 胸痛・胸骨圧痛 <input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし (4) 動悸 <input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし (5) 失神 <input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし (6) その他 () <input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし						
検査所見	1. 身体所見の変化 (年 月 日) <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 血圧 ___ / ___ mmHg、脈拍 ___ / 分、不整脈 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし NYHA心機能分類 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II _s <input type="checkbox"/> II _m <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV 2. 胸部エコー所見の変化 (年 月 日) 心胸比 _____ % <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 3. 心電図所見の変化 (年 月 日) <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 4. 心エコー図所見の変化 (実施日 年 月 日) 検査時の調律 _____ 心拍数 _____ /分 左室内径 LVDd _____ mm LVDs _____ mm 左室駆出分画 _____ % 左室壁厚 IVS _____ mm PWT _____ mm 最大壁厚 _____ mm (部位 _____) 左房径 _____ mm 右室径 _____ mm 下大静脈径 _____ mm 狭窄部位 <input type="checkbox"/> あり (部位: <input type="checkbox"/> 左室流出路 <input type="checkbox"/> 左室中部 <input type="checkbox"/> 右室流出路) <input type="checkbox"/> なし 僧帽弁逆流 _____ 度 三尖弁逆流速度から求めた右室右房間圧較差 _____ mmHg 僧帽弁流入波形 E _____ cm/s A _____ cm/s DeT _____ ms 組織ドプラ法: E _____ cm/s その他変化 <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 5. 心臓カテーテル検査所見の変化 (実施日 年 月 日) <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 左室駆出分画 _____ % 肺動脈圧 _____ / _____ (平均 _____) mmHg 右房圧 _____ mmHg 肺動脈楔入圧 _____ mmHg 心拍出量 CO: CI _____ L/min: _____ L/min/m ² 6. MRI/CT所見の変化 (実施日 年 月 日) <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 左室駆出分画 _____ % 7. シンチグラム所見の変化 (実施日 年 月 日) <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 左室駆出分画 _____ %						

検査所見	8. 運動耐容能検査の変化 □あり () □なし peak VO ₂ _____ ml/min /kg			
	9. 血液検査 (実施日 _____ 年 月 日)			
	WBC _____ /mm ³	RBC _____ ×10 ⁴ /mm ³	Hb _____ g/dl	Ht _____ %
	TP _____ g/dl	Alb _____ g/dl	AST _____ IU/l	ALT _____ IU/l
	ALP _____ IU/l	LDH _____ IU/l	CK _____ IU/l	BUN _____ mg/dl
	Cr _____ mg/dl	UA _____ mg/dl	Na _____ mEq/l	K _____ mEq/l
	Cl _____ mEq/l	BS _____ mg/dl	CRP _____ mg/dl	BNP _____ pg/ml
	抗KCV抗体 _____			
治療内容	1. ジギタリス (薬品名 _____) (用量 _____)		2. 利尿薬 (薬品名 _____) (用量 _____)	
	3. ACE阻害薬 (薬品名 _____) (用量 _____)		4. A II 拮抗薬 (薬品名 _____) (用量 _____)	
	5. β遮断薬 (薬品名 _____) (用量 _____)		6. 血管拡張薬 (薬品名 _____) (用量 _____)	
	7. 抗不整脈薬 (薬品名 _____) (用量 _____)		8. カテコラミン (薬品名 _____) (用量 _____)	
	9. その他 (非薬物治療を含む) (_____)			
大項目	当てはまる項目に印を入れてください。			
	① 心不全や不整脈治療 (ICD植込みなど) による入院歴を有する。 □	入院の時期: 昭和・平成 _____ 年 月		
	② 心不全の存在 □	入院の理由: 心不全治療、不整脈治療、その他 (_____)		
	心不全症状NYHA II度以上かつ〔推定Mets 6以下〕 or (peak VO ₂ <20))			
	③ 突然死もしくは心不全のハイリスク因子を一つ以上有する			
	1) 致死性不整脈の存在 □			
	2) 失神・心停止の既往 □			
	3) 肥大型心筋症による突然死もしくは心不全の家族歴を有する □			
	4) 運動負荷に伴う血圧低下(血圧上昇 25mmHg 未満; 対象は40歳未満) □			
	5) 著明な左室肥大(最大壁厚≥30mm) □			
6) 左室流出路圧較差が50mmHgを超える場合などの血行動態の高度の異常 □				
7) 遺伝子診断で予後不良とされる変異を有する □				
8) 拡張相に移行した症例 □				
医療上の問題点				
【WISH 入力不要】				
医療機関所在地				
記載年月日: _____				
医療機関名				
平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日				
医師の氏名 _____ 印 _____				

留意事項: ①原則として6ヵ月以内の資料に基づき記入すること。
②心電図、心エコー図(実画像またはレポートのコピー。ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合には、CT、MRI、心筋シンチグラフィ、左室造影などでの代替も可。)を添付すること。

2009-10-01

50. 肥大型心筋症

【基本病態】肥大型心筋症は、不均一な心肥大に基づく左室拡張能低下を基本病態とする疾患群である。また、拡張相肥大型心筋症は、心筋収縮不全と左室内腔の拡張が肥大型心筋症から移行した事が確認されたものをいう。

- 【分類】 a) 非閉塞性肥大型心筋症
b) 閉塞性肥大型心筋症
c) 心室中部閉塞性心筋症
d) 心尖部肥大型心筋症
e) 拡張相肥大型心筋症

【肥大型心筋症の診断基準】

肥大型心筋症診断における最も有用な検査は、(1)心臓超音波検査などの画像診断による所見である。(1)の検査結果に加えて、(2)高血圧性心疾患などの鑑別すべき疾患との鑑別診断を行うことは必須である。また、(3)心筋生検による所見、(4)家族性発生の確認、(5)遺伝子診断が確定診断に有用である。

おのおのの条件を以下に記載する。

(1) 心臓超音波検査などの画像診断による下記の所見

- a) 非閉塞性肥大型心筋症
心室中隔の肥大所見、非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≥ 1.3 ）など心筋の限局性肥大。
- b) 閉塞性肥大型心筋症
左室流出路狭窄所見、僧帽弁エコーの収縮期前方運動
- c) 心室中部閉塞性心筋症
左室中部狭窄所見
- d) 心尖部肥大型心筋症
心尖部肥大所見
- e) 拡張相肥大型心筋症
心筋収縮不全と左室内腔の拡張を認め、肥大型心筋症からの移行が確認されたもの

(2) 鑑別診断

高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心奇形などの除外診断

鑑別すべき疾患として、
高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心疾患、虚血性心疾患、内分泌性心疾患、貧血、肺性心、

さらに、特定心筋疾患（二次性心筋疾患）：①アルコール性心疾患、産褥心、原発性心内膜線維弾性症、②心筋炎、③神経・筋疾患に伴う心筋疾患、④膠原病（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎・多発筋炎、強皮症など）に伴う心筋疾患、⑤栄養性心疾患（脚気心など）、⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患（Fabry病、ヘモクロマトーシス、Pompe病、Herler症候群、Hunter症候群など）、⑦その他（アミロイドーシス、サルコイドーシスなど）

(3) 心筋生検による下記の所見

肥大心筋細胞の存在、心筋細胞の錯綜配列の存在

(4) 家族歴

家族性発生を認める

(5) 遺伝子診断

心筋βミオシン重鎖遺伝子、心筋トロポニン遺伝子、心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子などの遺伝子異常

【診断のための参考事項】

- (1) 自覚症状：無症状のことも多いが、動悸、呼吸困難、胸部圧迫感、胸痛、易疲労感、浮腫など。めまい・失神が出現することもある。
- (2) 心電図：ST・T波異常、左室側高電位、異常Q波、脚ブロック、不整脈（上室性、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈）など。QRS幅の延長やR波の減高等も伴うことがある。
- (3) 聴診：Ⅲ音、Ⅳ音、収縮期雑音
- (4) 生化学所見：心筋逸脱酵素（CKやLDH等）や心筋利尿ペプチド（ANP、proBNP）が持続的に上昇することがある。
- (5) 心エコー図：
心室中隔の肥大、非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≥ 1.3 ）など心筋の限局性肥大。左室拡張能障害（左室流入血流速波形での拡張障害パターン、僧帽弁輪部拡張早期運動速度の低下）。
閉塞性肥大型心筋症では、僧帽弁エコーの収縮期前方運動、左室流出路狭窄を認める。
その他、左室中部狭窄、右室流出路狭窄などを呈する場合がある。
拡張相肥大型心筋症では、左室径・腔の拡大、左室駆出分画の低下、びまん性左室壁運動の低下を認める。
ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどで代替しても可とする。
- (6) 心臓カテーテル検査：
<冠動脈造影>通常冠動脈病変を認めない。
<左室造影>心室中隔、左室壁の肥厚、心尖部肥大など。
<圧測定>左室拡張末期圧上昇、左室-大動脈間圧較差（閉塞性）、Brockenbrough現象。
- (7) 心筋生検：肥大心筋細胞、心筋細胞の錯綜配列など。
- (8) 家族歴：しばしば家族性（遺伝性）発生を示す。血液や手術材料による遺伝子診断が、有用である。
- (9) 拡張相肥大型心筋症では、拡張相肥大型心筋症の左室壁厚については、減少するもの、肥大を残すもの、非対称性中隔肥大を認めるものなど様々であるが、過去に肥大型心筋症の診断根拠（心エコー所見など）があることが必要である。

【申請のための留意事項】

- 1 新規申請時には、12誘導心電図（図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること）および心エコー図（実画像またはレポートのコピー）により診断に必要な所見が呈示されていることの提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患（二次性心筋疾患）との鑑別のために、心内膜下心筋生検を施行することが望ましい。また、冠動脈疾患の除外が必要な場合には冠動脈造影または冠動脈CTが必須である。
- 4 新規・更新申請時は、下記の大項目を一つ以上満たすこととする。

大項目① 心不全や不整脈治療（ICD 植込みなど）による入院歴を有する

大項目② 心不全の存在

心不全症状 NYHA II 度以上かつ [（推定 Mets 6 以下） or （peak V02<20）]

大項目③ 突然死もしくは心不全のハイリスク因子を一つ以上有する

- 1) 致死性不整脈の存在
- 2) 失神・心停止の既往
- 3) 肥大型心筋症による突然死もしくは心不全の家族歴を有する
- 4) 運動負荷*に伴う血圧低下(血圧上昇 25mmHg 未満; 対象は 40 歳未満)
- 5) 著明な左室肥大 (最大壁厚 \geq 30mm)
- 6) 左室流出路圧較差が 50mmHg を超える場合などの血行動態の高度の異常
- 7) 遺伝子診断で予後不良とされる変異を有する
- 8) 拡張相に移行した症例

*運動負荷を行う場合には危険を伴う症例もあるため注意を要する

本認定基準は、肥大型心筋症の診療に関するガイドライン（2007 年改訂版 日本循環器学会）などをもとに作成している。診断技術の進歩とともに、認定基準が変更されることがある。

51 拘束型心筋症 臨床調査個人票 (1.新規)

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日 (満 歳)
住 所	郵便番号		電話 ()		出生 都道府県		発病時在住 都道府県
発病 年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成 (満 歳)	初診 年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成	年 月 日		保険種別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 高
身体障害者 手帳	1. あり (等級 ____ 級) 2. なし		介護認定	1. 要介護 (要介護度 ____)		2. 要支援 3. なし	
生活状況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ()) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)						
受診状況 (最近6ヶ月)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (____/月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 ()						
既往歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 1肥大型心筋症 <input type="checkbox"/> 2その他の心筋症 <input type="checkbox"/> 3心筋炎 <input type="checkbox"/> 4アミロイドーシス <input type="checkbox"/> 5サルコイドーシス <input type="checkbox"/> 6ヘモクロマトーシス <input type="checkbox"/> 7好酸球増多症候群 <input type="checkbox"/> 8原虫寄生虫感染症 <input type="checkbox"/> 9悪性新生物 <input type="checkbox"/> 10放射線治療後 <input type="checkbox"/> 11アレルギー性疾患 <input type="checkbox"/> 12自己免疫疾患 <input type="checkbox"/> 13糖尿病 <input type="checkbox"/> 14特定薬剤使用・暴露歴 (*1) <input type="checkbox"/> 15その他 () <input type="checkbox"/> 16遺伝子異常 ()						
家族歴	<input type="checkbox"/> なし (心疾患、突然死を中心に記載して下さい) <input type="checkbox"/> あり (患者との続柄 :) <input type="checkbox"/> なし						
病 型	<input type="checkbox"/> 特発性 (病因不明) <input type="checkbox"/> 2次性 (既往歴における該当番号 =) <input type="checkbox"/> その他 ()						
鑑別診断	1. 虚血性心疾患 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない 2. 弁膜疾患、先天性心疾患 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない 3. 高血圧性心疾患 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない 4. 代謝・内分泌性心疾患 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない 5. 肺性心 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない 6. 貧血 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない 7. 神経・筋疾患 (筋ジストロフィーを含む) <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない 8. 中毒性疾患、産褥熱 <input type="checkbox"/> できる <input type="checkbox"/> できない						
発症経過	発症時期 <input type="checkbox"/> 6ヶ月未満 <input type="checkbox"/> 1年未満 <input type="checkbox"/> 5年未満 <input type="checkbox"/> 10年未満 <input type="checkbox"/> 10年以上前 <input type="checkbox"/> 発症時期不明						
現病歴	1. 初発症状 <input type="checkbox"/> 息切れ <input type="checkbox"/> 全身倦怠感 <input type="checkbox"/> 浮腫 <input type="checkbox"/> 動悸・失神 <input type="checkbox"/> 血栓塞栓症 <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> なし 2. 現在の症状 <input type="checkbox"/> 息切れ <input type="checkbox"/> 全身倦怠感 <input type="checkbox"/> 浮腫 <input type="checkbox"/> 動悸・失神 <input type="checkbox"/> 血栓塞栓症 <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> なし						
検査所見	1. 身体所見 (検査日: 年 月 日) 血圧 (/ mmHg) 脈拍 /分 呼吸回数 /分 SpO2 % 心雑音 <input type="checkbox"/> あり (<input type="checkbox"/> 収縮期 <input type="checkbox"/> 拡張期 <input type="checkbox"/> なし III音 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし IV音 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 頸動脈怒張 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 肺動性ラ音 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 肝腫大 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 浮腫 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし NYHA心機能分類 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV peakVO ₂ (ml/min/kg)						
	2. 胸部レントゲン所見 (検査日: 年 月 日) うっ血 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 胸水 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 心胸比 % <input type="checkbox"/> その他 ()						
	3. 心電図所見 (検査日: 年 月 日) 洞調律 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 低電位 心拍数 /分 心房細動 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 心室期外収縮 <input type="checkbox"/> あり (Lown 度) <input type="checkbox"/> なし 心室頻拍 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 伝導異常 <input type="checkbox"/> I° <input type="checkbox"/> II° <input type="checkbox"/> III° <input type="checkbox"/> SSS <input type="checkbox"/> 右脚ブロック <input type="checkbox"/> 左脚ブロック <input type="checkbox"/> 心室内伝導障害 PQ時間 (msec) QRS時間 (msec) QT時間 (msec) 異常Q波 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ST-T異常 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> その他 ()						

検査所見	4. 心エコー図所見 (検査日: 年 月 日)		
	検査時脈律 () 心拍数 /分		
	左室内径 Dd mm	Ds mm	左室駆出分画 %
	左室壁厚 IVS mm	PW mm	左房径 mm
	右室内径 RVD mm	心のう液 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	心臓門厚 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	左室壁運動低下 <input type="checkbox"/> あり (部位:) <input type="checkbox"/> なし		
	拡張能 E cm/sec	A cm/sec	DeT msec
	僧帽弁逆流 <input type="checkbox"/> あり (度 <input type="checkbox"/> なし) 三尖弁逆流 <input type="checkbox"/> あり (圧格差 mmHg) <input type="checkbox"/> なし		
	<input type="checkbox"/> その他 ()		
5. 血液検査 (実施日 年 月 日)			
WBC _____ /mm ³	RBC _____ ×10 ⁴ /mm ³	Hb _____ g/dl	
TP _____ g/dl	Alb _____ g/dl	AST _____ IU/l	
ALP _____ IU/l	LDH _____ IU/l	CK _____ IU/l	
Cr _____ mg/dl	UA _____ mg/dl	Na _____ mEq/l	
Cl _____ mEq/l	BS _____ mg/dl	CRP _____ mg/dl	
HCV抗体 _____			
6. CT 所見 心臓門厚 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (検査日: 年 月 日)			
MRI 所見 心臓門厚 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (検査日: 年 月 日)			
7. 心臓カテーテル検査所見 (検査日: 年 月 日)			
肺動脈圧 / (mf mmHg)	右室圧 / (EDP)	} 拡張末期圧 圧格差 (mmHg)	
大動脈圧 / (mf mmHg)	左室圧 / (EDP)		
肺動脈楔入圧 m = mmHg	心拍出量 CO/CI /		
左室造影所見 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常 () 左室駆出分画 %			
冠動脈造影所見 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常 ()			
8. シンチグラム <input type="checkbox"/> 施行 (検査日: 年 月 日) <input type="checkbox"/> 未施行			
壁運動低下 <input type="checkbox"/> あり (左室駆出分画 %) <input type="checkbox"/> なし			
その他異常所見 ()			
9. 心内膜下生検 病理所見 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常 (検査日: 年 月 日)			
治療内容	薬剤名と一日投与量を記載してください。		
	<input type="checkbox"/> ジギタリス (薬品名) (用量)	<input type="checkbox"/> 血管拡張薬 (薬品名) (用量)	
	<input type="checkbox"/> ACE阻害薬 (薬品名) (用量)	<input type="checkbox"/> カテコラミン (薬品名) (用量)	
	<input type="checkbox"/> A II拮抗薬 (薬品名) (用量)	<input type="checkbox"/> その他薬剤 (薬品名) (用量)	
	<input type="checkbox"/> β遮断薬 (薬品名) (用量)	<input type="checkbox"/> 補助循環 ()	
医療上の問題点			
【WISH 入力不要】			
医療機関所在地			
記載年月日:			
平成 年 月 日			
医療機関名			
医師の氏名			
印			
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載)			
症状が悪化したことを医師が確認した年月日 平成 年 月 日			
特定疾患登録者証交付年月日 平成 年 月 日			

*1: アントラサイクリン系抗がん剤、セロトニン、エルゴタミン、ブスルファン、水銀化合物など。

留意事項: ①原則として6ヵ月以内の資料に基づき記入すること。

②心電図、心エコー図 (実画像またはレポートのコピー。ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合には、CT、MRI、心筋シンチグラフィ、左室造影などでの代替も可。) を添付すること。

③可能であれば、その他画像検査、心筋生検所見のコピーも添付すること。

51 拘束型心筋症 臨床調査個人票

(2. 更新)

ふりがな			性別	3. 男 4. 女	生年月日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日 (満 歳)
氏名							
住所	郵便番号		電話 ()		出生都道府県	発病時在住都道府県	
発病年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成 (満 歳)	初診年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成	年 月 日		保険種別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 高
身体障害者手帳	1. あり (等級 ____ 級) 2. なし		介護認定	1. 要介護 (要介護度 ____)		2. 要支援 3. なし	
初回認定年月日	平成 年 月 日						
生活状況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ()) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)						
受診状況 (最近6ヶ月)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (____ / 月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 ()						
前回申請時からの変化	<input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 徐々に悪化 <input type="checkbox"/> 急速に悪化 <input type="checkbox"/> その他 ()						
自覚症状の変化	<input type="checkbox"/> 息切れ (<input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし) <input type="checkbox"/> 全身倦怠感 (<input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし) <input type="checkbox"/> 浮腫 (<input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし) <input type="checkbox"/> 動悸・失神 (<input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし) <input type="checkbox"/> 血拴塞症 (<input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし) <input type="checkbox"/> その他 () (<input type="checkbox"/> 増強 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> なし)						
検査所見	1. 身体所見の変化 (検査日 : 年 月) <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 血圧 (/ mmHg) 脈拍 /分 NYHA心機能分類 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II s <input type="checkbox"/> II m <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV peakVO ₂ (ml/min/kg)						
	2. 胸部レントゲン所見の変化 (検査日 : 年 月 日) <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし 心胸比 %						
	3. 心電図所見の変化 (検査日 : 年 月 日) <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし						
	4. 心エコー図所見の変化 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (検査日 : 年 月 日) 検査時心拍数 () 心拍数 /分 左室内径 Dd mm Ds mm 左室駆出分画 % 左室壁厚 IVS mm PW mm 右室内径 RVD mm 拡張能 E cm/sec A cm/sec DeT msec E' cm/sec 心のう液 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし 心臓肥大 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし その他変化 <input type="checkbox"/> あり () <input type="checkbox"/> なし						
	5. 血液検査 (実施日 年 月 日) WBC ____ /mm ³ RBC ____ × 10 ⁴ /mm ³ Hb ____ g/dl Ht ____ % TP ____ g/dl Alb ____ g/dl AST ____ IU/l ALT ____ IU/l ALP ____ IU/l LDH ____ IU/l CK ____ IU/l BUN ____ mg/dl Cr ____ mg/dl UA ____ mg/dl Na ____ mEq/l K ____ mEq/l Cl ____ mEq/l BS ____ mg/dl CRP ____ mg/dl BNP ____ pg/ml HCV抗体 ____						

治療内容	薬剤名と一日投与量を記載してください。	
	<input type="checkbox"/> ジギタリス (薬品名) (用量)	<input type="checkbox"/> 血管拡張薬 (薬品名) (用量)
	<input type="checkbox"/> ACE阻害薬 (薬品名) (用量)	<input type="checkbox"/> カテコラミン (薬品名) (用量)
	<input type="checkbox"/> A II拮抗薬 (薬品名) (用量)	<input type="checkbox"/> その他薬剤 (薬品名) (用量)
	<input type="checkbox"/> β遮断薬 (薬品名) (用量)	<input type="checkbox"/> 補助循環 ()
医療上の問題点		
【WISH入力不要】		
医療機関所在地	記載年月日 :	
医療機関名	平成	年 月 日
医師の氏名	印	
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載)		
症状が悪化したことを医師が確認した年月日	平成	年 月 日
特定疾患登録者証交付年月日	平成	年 月 日

留意事項：①原則として6ヵ月以内の資料に基づき記入すること。

②心電図、心エコー図（実画像またはレポートのコピー。ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合には、CT、MRI、心筋シンチグラフィ、左室造影などでの代替も可。）を添付すること。

2009-10-01

- (7) MRI
左室拡大・肥大の欠如、心膜肥厚・癒着の欠如。
- (8) 運動耐容能
最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値の低下を認める。
- (9) 心内膜下心筋生検
特異的な所見はないが、心筋間質の線維化、心筋細胞肥大、心筋線維錯綜配列、心内膜肥厚などを認める^{※3}。
- (10) 家族歴
家族歴が認められることがある。

注釈

※1. 心エコー所見

項目	計測値
①心拡大の欠如	: 左室拡張末期径 \leq 55mm 左室拡張末期径係数 $<$ 18mm
②心肥大の欠如	: 心室中隔壁厚 \leq 12mm 左室後壁厚 \leq 12mm
③ドプラ検査	TMF：偽正常化もしくは拘束型パターン ※病初期は呈さないことあり。 経僧帽弁血流および経三尖弁血流の呼吸性変動の評価
④心腔内血栓	
⑤左房拡大	左房径 $>$ 50mm、左房容積 $>$ 140ml

※2. 心臓カテーテル検査：

項目	計測値
①正常に近い左室駆出分画	左室駆出分画 \geq 50%

※3. 冠動脈造影(冠動脈 CT)・心内膜下生検は心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

【申請のための留意事項】

- 新規申請時には、12誘導心電図(図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること)および心エコー図(実画像またはレポートのコピー。診断に必要な十分な所見が呈示されていること。)または心臓カテーテルの所見の提出が必須である。
- 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患(二次性心筋疾患)との鑑別のために、心内膜下心筋生検が施行されることが望ましい。また、冠動脈造影または冠動脈CTは、冠動脈疾患の除外が必要な場合には必須である。
- 新規・更新申請時は、NYHA II度以上、運動耐容能のpeak $\dot{V}O_2$ 20 ml/min/kg未満など、心不全の存在を必要とする。

Increased myocardial NAD(P)H oxidase-derived superoxide causes the exacerbation of postinfarct heart failure in type 2 diabetes

Shouji Matsushima, Shintaro Kinugawa, Takashi Yokota, Naoki Inoue, Yukihiko Ohta, Sanae Hamaguchi, and Hiroyuki Tsutsui

Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

Submitted 24 December 2008; accepted in final form 21 May 2009

Matsushima S, Kinugawa S, Yokota T, Inoue N, Ohta Y, Hamaguchi S, Tsutsui H. Increased myocardial NAD(P)H oxidase-derived superoxide causes the exacerbation of postinfarct heart failure in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H409–H416, 2009. First published May 22, 2009; doi:10.1152/ajpheart.01332.2008.—Type 2 diabetes adversely affects the outcomes in patients with myocardial infarction (MI), which is associated with the development of left ventricular (LV) failure. NAD(P)H oxidase-derived superoxide (O_2^-) production is increased in type 2 diabetes. However, its pathophysiological significance in advanced post-MI LV failure associated with type 2 diabetes remains unestablished. We thus hypothesized that an inhibitor of NAD(P)H oxidase activation, apocynin, could attenuate the exacerbated LV failure after MI in high-fat diet (HFD)-induced obese mice with type 2 diabetes. Male C57BL/6J mice were fed on either HFD or normal diet (ND) for 8 wk. At 4 wk of feeding, MI was created in mice by ligating the left coronary artery. HFD-fed MI mice were treated with either 10 mmol/l apocynin or vehicle. HFD + MI had significantly greater LV end-diastolic diameter (LVEDD; 5.7 ± 0.1 vs. 5.3 ± 0.2 mm), end-diastolic pressure (12 ± 2 vs. 8 ± 1 mmHg), and lung weight/tibial length (10.1 ± 0.3 vs. 8.7 ± 0.7 mg/mm) than ND + MI, which was accompanied by an increased interstitial fibrosis of non-infarcted LV. Treatment of HFD + MI with apocynin significantly decreased LVEDD (5.4 ± 0.1 mm), LV end-diastolic pressure (9.7 ± 0.8 mmHg), lung weight/tibial length (9.0 ± 0.3 mg/mm), and concomitantly interstitial fibrosis of noninfarcted LV to the ND + MI level without affecting body weight, glucose metabolism, and infarct size. NAD(P)H oxidase activity and O_2^- production were increased in noninfarcted LV tissues from HFD + MI, both of which were attenuated by apocynin to the ND + MI level. Type 2 diabetes was associated with the exacerbation of LV failure after MI via increasing NAD(P)H oxidase-derived O_2^- , which may be a novel important therapeutic target in advanced heart failure with diabetes.

diabetes; heart failure; remodeling; antioxidants; free radicals

TYPE 2 DIABETES is a major risk factor for the development of atherosclerotic disease and is greatly associated with ischemic heart disease. Previous clinical studies have shown that patients with diabetes have a worse outcome after myocardial infarction (MI) than patients without diabetes despite similar left ventricular (LV) ejection fractions and coronary patency rates (13, 15). The worse outcome in patients with diabetes has been associated with the development of heart failure (HF) (1, 39, 44). Furthermore, diabetes has been also known to directly affect myocardial structure and function independently on coronary artery disease (3, 8, 30).

Address for reprint requests and other correspondence: S. Kinugawa, Dept. of Cardiovascular Medicine, Hokkaido Univ. Graduate School of Medicine, Kita-15, Nishi-7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan (e-mail address: tuckahoe@med.hokudai.ac.jp).

Previous studies on our own (35) and Smith et al. (37) have demonstrated that hyperglycemia induced by streptozotocin per se exaggerates LV remodeling and failure after MI. However, streptozotocin induces diabetes in rodents by chemical destruction of insulin-producing β -cells of the pancreatic islets, which thus models type 1 diabetes (previously termed juvenile-onset diabetes) resulted from an auto immune-mediated loss of β -cell mass during childhood (4). In contrast, type 2 diabetes usually occurs later in life and is typically preceded by obesity and associated metabolic abnormalities such as insulin resistance and dyslipidemia. Type 2 diabetes can be modeled by feeding a high-fat diet (HFD) in mice (25). A HFD leads to insulin resistance, impaired glucose control, an increase in body fat and dyslipidemia, and eventually fasting hyperglycemia. Despite the growth of diabetes associated with obesity in worldwide populations, the effects of type 2 diabetes on LV failure after MI have not been examined.

Previous studies have shown that the production of reactive oxygen species (ROS) is increased in post-MI remodeling and failure, and pharmacological and genetic interventions to scavenge ROS can ameliorate this disease process (23, 24, 36). Importantly, the activation of NAD(P)H oxidase has been reported to enhance oxidative stress and play an important role in the progression of diabetic complications (2, 9, 11, 14, 33). Based on these results, NAD(P)H oxidase-derived ROS are postulated to be involved also in the exacerbation of LV remodeling and failure after MI associated with type 2 diabetes.

The purpose of the present study was to determine whether HFD-induced diabetes mellitus, a model of type 2 diabetes, might exacerbate LV remodeling and failure after MI in mice. Furthermore, we determined whether the treatment of HFD-fed mice with apocynin, an inhibitor of NAD(P)H oxidase activation, could attenuate this process after MI. Apocynin has been shown to prevent the binding of the cytosolic subunits of the NAD(P)H oxidase to the membrane-bound $p22^{phox}/nox$ subunits, preventing oxidase activation and subsequent production of superoxide (O_2^-) (28) and can be used safely and effectively in *in vivo* experiments (19).

METHODS

Experimental design. All procedures and animal care were approved by our institutional animal research committee and conformed to the animal care guideline for the Care and Use of Laboratory Animals in Hokkaido University Graduate School of Medicine.

The outline of experimental design is shown in Fig. 1. Male C57BL/6J mice (8 wk of age) were fed on either a normal diet (ND; CE-2; CLEA Japan) containing 4.2% fat and 54.6% carbohydrate or HFD (HFD32; CLEA Japan) containing 32% fat and 29.4% carbohydrate for 8 wk. After 4 wk, MI was created in ND-fed (ND + MI group; $n = 30$) and HFD-fed (HFD + MI group; $n = 68$) mice by

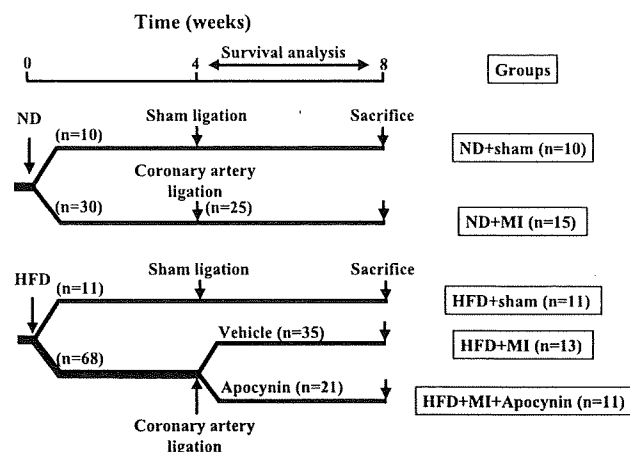


Fig. 1. Experimental protocol. The no. in parentheses indicates the no. of mice. ND, normal diet; MI, myocardial infarction; HFD, high-fat diet.

ligating the left coronary artery as we previously described (23, 24, 34–36). Sham operation without ligating the coronary artery was also performed in ND-fed (ND + sham group; $n = 10$) and HFD-fed (HFD + sham group; $n = 11$) mice. All mice were observed and analyzed for an additional 4 wk with the exception of mice that died within 6 h after surgery for induction of MI (5 ND-fed mice and 12 HFD-fed mice). To examine the role of the activation of NAD(P)H oxidase in the HFD + MI group, they were further divided to be treated with 10 mmol/l apocynin (HFD + MI + apocynin group; $n = 21$) in drinking water or to receive vehicle (HFD + MI group; $n = 35$). The concentration of apocynin or length of treatment in the present study was chosen on the basis of the previous study, in which it was confirmed to be effective in *in vivo* experiments (19). Therefore, the experiment was performed by the following five groups: ND + sham ($n = 10$), ND + MI ($n = 25$), HFD + sham ($n = 11$), HFD + MI ($n = 35$), and HFD + MI + apocynin ($n = 21$) (Fig. 1).

Our preliminary experiments confirmed that glucose tolerance was abnormal after HFD feeding for 4 wk by intraperitoneal glucose loading (1 mg/g body wt) in PBS.

Survival. The survival analysis was performed in all groups of mice. During the study period of 4 wk after surgery, cages were inspected daily for deceased animals. No mice with sham operation died. All deceased mice were examined for the presence of MI as well as pleural effusion and cardiac rupture.

After surgery (4 wk), echocardiographic studies were performed, and the measurement of hemodynamics followed. After that, blood samples were collected, mice were killed, and organ weight was measured. These were performed in all surviving mice ($n = 10$ for ND + sham, $n = 15$ for ND + MI, $n = 11$ for HFD + sham, $n = 13$ for HFD + MI, and $n = 11$ for HFD + MI + apocynin). The surviving mice were further divided into the following two groups; those for the histological analysis, including infarct size, myocyte cross-sectional area, collagen volume fraction, and terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end-labeling (TUNEL) staining ($n = 6$ for each), and those for the biochemical assay, including O_2^- production, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), and NAD(P)H oxidase activity ($n = 4$ for ND + sham, $n = 9$ for ND + MI, $n = 5$ for HFD + sham, $n = 7$ for HFD + MI, and $n = 5$ for HFD + MI + apocynin).

Blood glucose and plasma biochemical measurement. After the mice fasted for 6 h, blood samples were collected from the inferior vena cava before death, blood glucose level was determined using a glucometer (Glutest Ace R; Sanwa Kagaku Kenkyusho), and plasma insulin was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay kit (Morinaga Institute of Biochemical Science). Homeostatic model

assessment of insulin resistance index was calculated as the product of fasting blood glucose (mg/dl), fasting plasma insulin (ng/ml), and a constant (1/22.5). Total cholesterol, triglyceride, and nonesterified fatty acid (NEFA) were measured by using enzymatic assays using the Cholesterol E-test, Triglyceride E-test, and NEFA C-test, respectively (Wako Pure Chemical Industries).

Echocardiographic and hemodynamic measurements. Echocardiographic studies and hemodynamic measurements were performed under light anesthesia with tribromoethanol/amyline hydrate (avertin; 2.5% wt/vol, 8 μ l/g ip) with known short duration of action and modest cardiodepressive effects (20). Two-dimensional parasternal short-axis views were obtained at the levels of the papillary muscles. In general, the best views obtained with the transducer lightly applied to the mid upper left anterior chest wall. The transducer was then gently moved cephalad or caudad and angulated until desirable images were obtained. After it had been ensured that the imaging was on axis, two-dimensional targeted M-mode tracings were recorded at a paper speed of 50 mm/s. A 1.4-Fr micromanometer-tipped catheter (Millar Instruments) was inserted in the right carotid artery and then advanced to the left ventricle to measure LV pressures. One subset of investigators, who were not informed of the experimental groups, performed *in vivo* LV function studies.

Tissue preparation, myocardial histopathology, and determination of infarct size. After death, the heart was excised and dissected into right ventricle (RV) and LV including septum. LV was cut into three transverse sections; apex, middle ring, and base. From the middle ring, 5- μ m sections were cut and stained with Masson's trichrome. Myocyte cross-sectional area and collagen volume fraction were determined by quantitative morphometry of tissue sections from the mid-LV as we described previously (23, 24, 34–36).

The circumference length of infarcted myocardium was measured along the endo- and epicardial surfaces from each of the cardiac sections, and the values from all specimens were summed. Infarct size (in %) was calculated as total infarct circumference length divided by total cardiac circumference length (23, 24, 34–36).

Because the survival rate up to 4 wk tended to be lower in HFD + MI mice than ND + MI and HFD + MI + apocynin mice, the infarct size was measured also after 24 h when most animals are still alive. A separate group of animals was created by ligating the left coronary artery according to the same methods described above. After 24 h of coronary artery ligation, Evans blue dye (1%) was perfused in the aorta, and coronary arteries and tissue sections were then incubated with a 1.5% triphenyltetrazolium chloride solution. The infarct area (pale), the area at risk (not blue), and the total LV area from each section were measured (24, 36).

Myocardial apoptosis. To detect apoptosis, tissue sections from the mid-LV were stained with TUNEL staining. The number of TUNEL-positive cardiac myocyte nuclei was counted, and the data were normalized per 10^5 total nuclei identified by hematoxylin-positive staining in the noninfarcted LV (24, 36).

Myocardial O_2^- production and lipid peroxidation. LV myocardial tissues with MI were carefully dissected into the following three parts: the infarcted LV, the border zone LV with the perinfarct rim (a 1-mm rim of normal-appearing tissue), the remaining noninfarcted LV. The chemiluminescence elicited by O_2^- in the presence of lucigenin (5 μ mol/l) was measured in noninfarcted LV tissues from all groups of mice using a luminometer (AccuFLEX Lumi 400; ALOKA, Tokyo, Japan), as described previously (27). To validate that the measured chemiluminescence signals are indeed derived from O_2^- , the experiments were performed in the presence of 20 mmol/l Tiron, a cell-permeant, nonenzymatic scavenger of O_2^- . The chemiluminescence signals were expressed as counts per minute per milligram of dry tissue weight (relative light unit \cdot mg $^{-1}$ \cdot min $^{-1}$).

The degree of lipid peroxidation, a major biochemical consequence of ROS attack on biological tissue, was determined in the

noninfarcted LV tissues through biochemical assay of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), as previously described (17, 24). The values of TBARS were expressed as micromoles per gram wet weight.

Myocardial NAD(P)H oxidase activity. NAD(P)H oxidase activity in homogenates of noninfarcted LV tissues was measured by the lucigenin assay after addition of 3×10^{-4} mol/l NADPH (40). Protein content was measured in an aliquot of the homogenate by the Lowry method. Some experiments were performed in the presence of Tiron (20 mmol/l).

Statistical analysis. Data are expressed as means \pm SE. Survival analysis was performed by the Kaplan-Meier method, and between-group difference in survival was tested by the log rank test. Between-group comparison of means was performed by one-way ANOVA, followed by *t*-tests. The Bonferroni's correction was done for multiple comparisons of means. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

Survival after MI. Early operative mortality (within 6 h) after induction of MI was comparable between ND-fed and HFD-fed mice [5/30 (16.7%) vs. 12/68 (17.6%), $P =$ not significant]. The survival rate up to 4 wk tended to be lower in HFD + MI (37.1%) compared with ND + MI (60.0%) and higher in HFD + MI + apocynin (52.4%) compared with HFD + MI but did not reach statistical significance.

Animal characteristics. After 8 wk of feeding, body weight and fat weight/tibial length were significantly higher in HFD-fed than in ND-fed mice (Table 1). HFD-fed mice developed hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hyperlipidemia (Table 1). These data revealed that HFD-fed mice have the similar phenotype characteristic for type 2 diabetes. Furthermore, the induction of MI and the administration of apocynin did not affect these characteristics (Table 1).

Echocardiography and hemodynamics. The echocardiographic and hemodynamic data of surviving mice at 4 wk after surgery are shown in Fig. 2 and Table 2. There were no differences in all parameters between ND + sham and HFD + sham mice. LV diameters were significantly greater, and LV fractional shortening was significantly lower in ND + MI than in ND + sham. These changes were further deteriorated in HFD + MI, and apocynin ameliorated them to the level of ND + MI.

There was no significant difference in heart rate and mean aortic pressure among any groups of mice. LV end-diastolic pressure (EDP) was significantly increased, and LV +dP/dt and LV -dP/dt were significantly decreased in ND + MI

compared with ND + sham. These were further deteriorated in HFD + MI, and apocynin ameliorated these changes to the level of ND + MI.

In addition, we studied the ND + MI + apocynin group as a control for the HFD + MI + apocynin group. There were no significant differences in echocardiographic and hemodynamic data between ND + MI and ND + MI + apocynin (LV end-diastolic dimension, 5.3 ± 0.2 vs. 5.3 ± 0.1 mm; LV end-systolic dimension, 4.4 ± 0.2 vs. 4.5 ± 0.1 mm; fractional shortening, 17.2 ± 0.6 vs. $16.2 \pm 0.2\%$; LVEDP, 8.0 ± 1.4 vs. 9.2 ± 1.1 mmHg; LV +dP/dt, $6,449 \pm 463$ vs. $6,278 \pm 509$ mmHg/s; LV -dP/dt, $5,375 \pm 376$ vs. $5,473 \pm 245$ mmHg/s).

Organ weights. There were no differences in LV weight/tibial length, RV weight/tibial length, and lung weight/tibial length between ND + sham and HFD + sham mice (Fig. 3). They were increased in ND + MI compared with ND + sham mice (Fig. 3). LV and lung weight/tibial length were further increased in HFD + MI, which were decreased in HFD + MI + apocynin to the level of ND + MI mice (Fig. 3, A and C). The changes of lung weight/tibial length were consistent with those of LVEDP. Furthermore, the prevalence of pleural effusion was also greater in HFD + MI than ND + MI (33 vs. 46%, $P < 0.05$), which was attenuated in HFD + MI + apocynin (36%, $P < 0.05$ vs. HFD + MI) to the level of ND + MI.

Infarct size. Infarct size determined by the morphometric analysis 4 wk after coronary artery ligation was comparable (55 ± 1 , 55 ± 1 , and $54 \pm 2\%$; $P = 0.61$) among ND + MI, HFD + MI, and HFD + MI + apocynin groups ($n = 6$ each). To confirm that HFD did not alter infarct size at an early phase of MI, both the area at risk and infarct area were measured in separate groups of mice 24 h after coronary artery ligation. Percentages of LV at risk (risk area/LV: 52 ± 2 , 51 ± 2 , and $51 \pm 2\%$; $P = 0.82$) and infarct size (infarct/risk area: 79 ± 1 , 78 ± 1 , and $78 \pm 1\%$; $P = 0.43$) were also comparable among three groups of ND + MI, HFD + MI, and HFD + MI + apocynin mice ($n = 4$ each).

Histomorphometry. Histomorphometric analysis of noninfarcted LV sections showed that myocyte cross-sectional area was increased in three groups of MI compared with two groups of sham. However, it did not alter between two groups of sham or among three groups of MI (Fig. 4, A and B). Collagen volume fraction was increased in ND + MI compared with ND + sham mice, further increased in HFD + MI (Fig. 4, A and C), and was decreased in HFD + MI + apocynin to the level of ND + MI mice (Fig. 4, A and C). There was no

Table 1. Animal characteristics

	ND + Sham	ND + MI	HFD + Sham	HFD + MI	HFD + MI + Apocynin
<i>n</i>	10	15	11	13	11
Body wt, g	25.3 \pm 0.4	25.2 \pm 0.7	32.5 \pm 1.0*†	32.1 \pm 0.8*†	32.9 \pm 0.4*†
Fat wt/TL, mg/mm	28.4 \pm 2.2	15.0 \pm 1.6	95.1 \pm 9.4*†	89.8 \pm 9.8*†	83.5 \pm 8.5*†
FBS, mg/dl	101 \pm 7	105 \pm 8	177 \pm 9*†	173 \pm 6*†	159 \pm 5*†
Insulin, ng/ml‡	0.26 \pm 0.01	0.27 \pm 0.04	0.49 \pm 0.14*†	0.52 \pm 0.06*†	0.41 \pm 0.06*†
HOMA index‡	1.0 \pm 0.1	1.3 \pm 0.3	4.2 \pm 0.4*†	4.0 \pm 0.5*†	2.9 \pm 0.4*†
Total cholesterol, mg/dl‡	87 \pm 6	72 \pm 5	158 \pm 24*†	132 \pm 13*†	133 \pm 8*†
Triglyceride, mg/dl‡	61 \pm 5	71 \pm 3	90 \pm 5	81 \pm 18	87 \pm 5
Free fatty acid, meq/l‡	0.82 \pm 0.05	0.77 \pm 0.06	0.91 \pm 0.11	0.85 \pm 0.07	0.77 \pm 0.08

Values are means \pm SE; *n*, no. of mice; †*n* = 8. ND, normal diet; HFD, high-fat diet; MI, myocardial infarction; TL, tibial length; FBS, fasting blood glucose. $P < 0.05$ vs. ND + sham (*) and ND + MI (†).

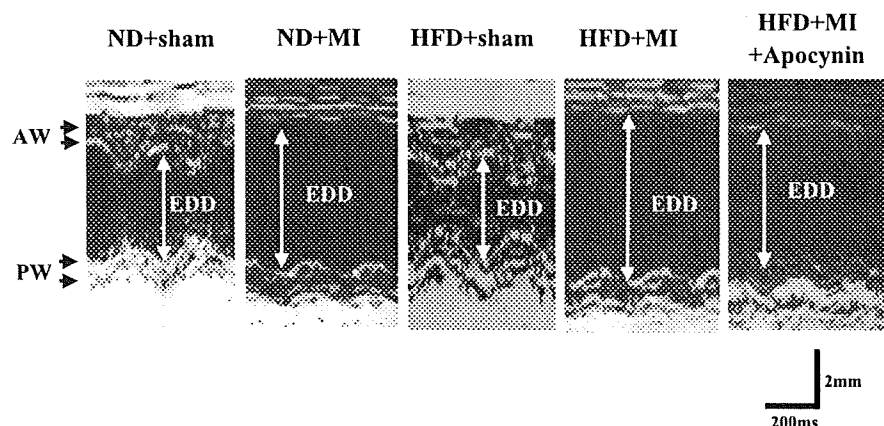


Fig. 2. Representative M-mode echocardiograms obtained from 5 groups of mice. AW, anterior wall; PW, posterior wall; EDD, end-diastolic diameter.

significant difference in this parameter between ND + sham and HFD + sham (Fig. 4, A and C).

Myocardial apoptosis. There were rare TUNEL-positive nuclei in both ND + sham and HFD + sham. The number of TUNEL-positive myocytes in the noninfarcted LV was not altered between ND + MI and HFD + MI (76 ± 14 vs. $77 \pm 5/10^5$ nuclei; $P = 0.89$).

Myocardial O_2^- production and TBARS. O_2^- production and TBARS were increased in noninfarcted LV tissues from ND + MI compared with ND + sham mice, and further increased in those from HFD + MI (Fig. 5, A and B). They were decreased in HFD + MI + apocynin to the level of ND + MI mice. They did not differ between ND + sham and HFD + sham mice.

Myocardial NAD(P)h oxidase activity. To determine the roles of NAD(P)H oxidase on O_2^- production, we measured the NAD(P)H oxidase activity in noninfarcted LV tissues. In contrast to O_2^- production, NAD(P)H oxidase activity was not increased in ND + MI and was increased in HFD + sham compared with ND + sham (Fig. 5C). It was significantly higher in HFD + MI than ND + MI, which was inhibited by apocynin to the level of ND + sham and ND + MI (Fig. 5C).

DISCUSSION

The present study demonstrated that HFD-induced type 2 diabetes exacerbated LV remodeling and failure after MI, accompanied by the increased interstitial fibrosis of noninfarcted myocardium. The administration of apocynin ameliorated this exacerbation by decreasing ROS production via NAD(P)H oxidase. Therefore, the present study provides the first direct evidence that NAD(P)H oxidase-dependent myocardial oxidative stress in type 2 diabetes exacerbates LV remodeling and failure after MI.

One of the important findings of the present study was that HFD induced type 2 diabetes characterized by insulin resistance and obesity in mice (Table 1) and exacerbated LV remodeling and failure after MI (Table 2 and Fig. 2). Similar to the present study, streptozotocin-induced hyperglycemia exacerbated LV remodeling and failure after experimental MI (35, 37). Moreover, the present study is consistent with the previous study in Goto Kakizaki rats, a nonobese type 2 diabetes model, in which the progression of HF was accelerated after MI (6). Therefore, the present study builds on these past reports by demonstrating that either type 1 or type 2 diabetes exaggerated post-MI LV failure. These experi-

Table 2. Echocardiography and hemodynamics

	ND + Sham	ND + MI	HFD + Sham	HFD + MI	HFD + MI + Apocynin
<i>n</i>	10	15	11	13	11
Echocardiography					
LVEDD, mm	3.5 ± 0.1	5.3 ± 0.2*	3.5 ± 0.1†	5.7 ± 0.1*†‡	5.4 ± 0.1*†§
LVESD, mm	2.3 ± 0.1	4.4 ± 0.2*	2.2 ± 0.1†	5.1 ± 0.1*†‡	4.5 ± 0.1*†§
FS, %	35.4 ± 1.1	17.2 ± 0.6*	35.5 ± 1.3†	10.7 ± 0.8*†‡	16.0 ± 0.7*†§
AWT, mm	0.74 ± 0.02	0.34 ± 0.03*	0.73 ± 0.03†	0.30 ± 0.02*†‡	0.30 ± 0.01*†‡
PWT, mm	0.75 ± 0.02	0.98 ± 0.03*	0.76 ± 0.02†	1.05 ± 0.02*†‡	1.00 ± 0.03*†‡
Hemodynamics					
Heart rate, min ⁻¹	464 ± 12	473 ± 10	476 ± 10	466 ± 12	471 ± 11
Means AoP, mmHg	77 ± 2	76 ± 2	77 ± 2	74 ± 3	76 ± 1
LVEDP, mmHg	1.9 ± 0.3	8.0 ± 1.4*	1.3 ± 0.3†	12.3 ± 1.7*†‡	9.7 ± 0.8*†§
LV +dP/dt, mmHg/s	9,274 ± 701	6,449 ± 463*	8,911 ± 650†	5,423 ± 318*†‡	5,991 ± 190*†‡
LV -dP/dt, mmHg/s	6,766 ± 261	5,375 ± 376*	7,106 ± 457†	4,187 ± 323*†‡	5,328 ± 200*†‡
τ	7.5 ± 0.3	8.2 ± 0.2	7.2 ± 0.5	8.9 ± 0.3*†‡	8.3 ± 0.1

Values are means ± SE; *n*, no. of mice. LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; FS, fractional shortening; AWT, anterior wall thickness; PWT, posterior wall thickness; AoP, aortic pressure; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; LV, left ventricular; τ, the time needed for relaxation of 50% maximal LV pressure to baseline value; ND, normal diet; HFD, high fat diet; MI, myocardial infarction. $P < 0.05$ vs. ND + sham (*), ND + MI (†), HFD + sham (‡), and HFD + MI (§).