



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院 循環器内科広報誌 【第53号】

発行/東北大学病院循環器内科 令和元年7月26日
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

目に見えないものの大切さ

東北大学病院循環器内科 下川宏明

循環器疾患の研究を行ってきて約40年になりますが、自分の研究を振り返ってみて、意識はしませんでした、「目に見えないものの大切さ」について研究してきたように思います。

1. 冠動脈機能異常の重要性

私の最初の研究テーマは「冠攣縮」で、約40年間続けています。冠動脈インターベンション治療(PCI)は成熟期を迎えています。PCIはあくまで局所治療であり、冠動脈造影で見える冠動脈は全体のわずか5%です。PCIで目に見える冠動脈狭窄病変を全て解除しても、約40%の胸痛患者には症状が残存することが知られています。また、第48号でもご紹介したように、ORBITA試験では、一枝病変の安定狭心症患者ではPCI実施群とプラセボ治療群とで運動時間の改善には両群で有意差がありませんでした(Lancet 2018)。安定狭心症の原因には心表面の太い冠動脈の①狭窄病変と②冠攣縮、③冠微小血管異常、の3者が種々の割合で関与して生じています。当科の最近の研究では、この3者の併存が予想以上に多く、②③の冠動脈機能異常の重要性が明らかになりました。

2. 内皮由来弛緩因子(EDRFs)の重要性

私の2番目の研究テーマは「内皮由来弛緩因子」で、米国留学以来30年間続けています。EDRFsには主として3種類あり、発見順にPGI₂(1976)、一酸化窒素(NO, 1986)、内皮由来弛緩因子(EDHF, 1988)があります。前2者の発見・同定には各々ノーベル賞が授与されています。私は、2000年にEDHFの本体の一つが、生理的濃度で産生・遊離される過酸化水素(H₂O₂)であることを同定しました。EDRFsは目には見えませんが、血管の恒常性維持や動脈硬化の発生・進展の抑制に重要な役割を果たしています。

3. 音波を利用した先端医療の開発

私の3番目の研究テーマで、約20年間続けています。音波は勿論目には見えず、かつ耳にも聞こえません。私たちの耳は20KHzまでの周波数の音しか聞こえませんが、低出力衝撃波に加えて、ある特殊な条件の超音波(LIPUS)に血管新生作用や抗炎症作用等があることを発見し、前号でご紹介したように、現在、治験を実施しています(狭心症・認知症)。

2014年に3の研究に対して文部科学大臣表彰(科学技術賞・開発部門)を受賞していましたが、今年2019年、1~2の研究に対して2回目の同賞(科学技術賞・研究部門)を受賞しました。



トピックス:新規の高脂血症治療薬 「ペマフィブラート(パルモディア®)」

フィブラート系薬剤は脂質異常症、特に高トリグリセリド(TG)血症および低HDLコレステロール(HDL-C)血症に対する治療薬として用いられ、その作用標的は核内受容体PPAR α 活性化であることが明らかにされています。しかし、従来のフィブラート系薬はPPAR α への選択性が低く、肝機能悪化やクレアチニン上昇等の副作用も多いことが臨床で大きな問題でした。

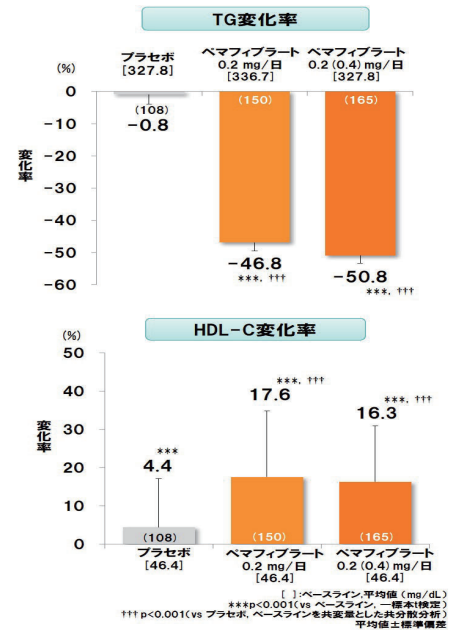
新規の高脂血症治療薬「ペマフィブラート(パルモディア®)」は世界初の選択的PPAR α モジュレーター(SPPARM α)として2018年6月に日本で発売され、最近、長期処方も可能になりました。

わが国で行われたペマフィブラートの臨床試験では右図に示すように、優れたTG低下作用とHDL-C上昇作用を有し、従来のフィブラート系薬と比較して副作用の頻度が少なく、極めて良好な安全性が確認されました。さらにペマフィブラート投与後のHDL機能の活性化、食後高脂血症の改善、高感度CRPの低下、フィブリノーゲン低下などの好ましい作用が認められました。

安全面でも、肝機能検査値の上昇や血清クレアチニン上昇といった従来のフィブラート系薬剤に認められた有害事象が少なく、特に各種スタチンとの併用において相互作用が少ないため高い忍容性が確認されました。さらに、従来のフィブラート系薬剤の多くが腎排泄型であるのに対し、ペマフィブラートは主として胆汁排泄型であり、腎機能低下例でも血中濃度の増加はなく、安全に使用が可能であることが示されました。

しかし、フィブラート系薬剤による高脂血症を主対象とする質の高い予後検証試験はこれまでほとんどなく、糖尿病を合併する場合は別として、TGを低下させることによって心血管系のイベント発生を抑制できるかは明確ではありませんでした。現在、ヒトにおけるペマフィブラートのCVイベント抑制効果を実証するための大規模臨床試験であるPROMINENT試験が、米国・英国・日本・ロシア等を含む全世界24か国で進行中です。研究責任者は下川教授の友人である米国ハーバード大学ブリガム・アンド・ウイメンズ病院のPaul Ridker教授が務め、世界初のSPPARM α の抗動脈硬化作用を検討する試験として今後の結果が大いに期待されています。

(文責:高橋 潤、講師・虚血グループ主任)



循環器内科急患ホットライン
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

心房中隔欠損症や卵円孔開存に対する経皮的カテーテル治療の進歩

1. はじめに

心房中隔欠損症 (atrial septal defect; ASD) は先天性心臓病の一つで、成人以降に発見されることの比較的多い疾患です。後天的な病気、例えば急性心筋梗塞等に比べて、先天的な病気は生まれつき心臓の代償機構が働いていることもあり、自覚症状(の変化)を感じにくいとされています。逆に症状が出現した時というのは、右心不全(からだのむくみや、息切れ、腹部膨満感)や不整脈(心房拡大に伴って起きることが多い)、肺高血圧症(肺血管障害が進行して起きる)などを伴い、より進行したことが多いです。そのため、理想的には自覚症状の発前、過去の報告では40才以前に治療した方が良いとされています。

(Gatzoulis MA, et al. *N Engl J Med* 1999.)

2. カテーテルによるASD専用閉鎖栓(デバイス)の登場、普及

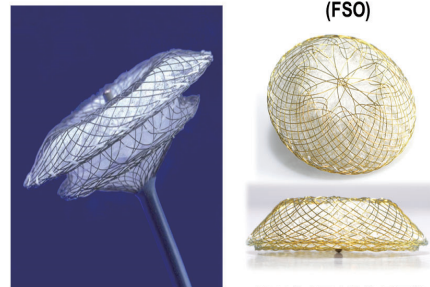
ASDは、かつては外科手術しか治療法がありませんでしたが、2006年**アンブラッツァー閉鎖栓**(図)が登場して以降、日本でASDに対するカテーテル治療数は年々増加してきています。現状の当科での考え方としては、事前にASDの位置や大きさ等を調べて、カテーテル治療の適応があればより低侵襲のカテーテル治療をまず検討します。実際、外科手術は胸と心臓を開き、人工心肺装置をつける必要もあり、侵襲が大きく、約3週間の入院が必要ですが、カテーテル治療は、心臓を止めることなく、ニッケルとチタンの合金でできた専用の閉鎖栓(デバイス)で欠損孔を閉鎖します。1週間程度で退院し、すぐに日常生活に戻ることができ、術後のMRIの施行も問題ありません。一方で、カテーテル治療が施行困難な場合(欠損孔の位置が心房中隔の端の方にある、大きさが38mmを超えるぐらい大きいなど)は、心臓外科に手術を依頼することを検討します。また、カテーテル治療が出来る範囲も、2016年に**フィギュラ・フレックスII閉鎖栓**(図)という新しいデバイスが登場して以降、拡大してきています。従来、心房中隔の上の方、つまり大動脈側のrim(辺縁)が少ない場合、カテーテル治療による合併症のリスクを考慮して外科手術になることがありましたが、フィギュラ・フレックスII閉鎖栓の構造的な特徴からその課題はほぼ克服されたと言ってもいい状況になっています。一方で、先天的な病気ながら、高齢になってから発見されるケースも少なくありません。高齢になりますと、生活習慣病(高血圧や糖尿病など)、動脈硬化、心不全、不整脈、肺高血圧症、その他の併存疾患の合併が多くなり、若年者と比較して管理に注意が必要となります。そのような高齢者でも比較的低侵襲かつ安全に治療できるのが、カテーテル治療のメリットの一つと考えます。実際、左-右シャント量は年齢とともに増えていく事が報告されています。(Kurishima C, et al. *Circ J* 2015.)

3. 卵円孔開存症を介する奇異性脳塞栓症に関するパラダイムシフト

最大径10mm以上のASDは、有意な右心負荷(拡大)、左-右シャントに関連しているとされ、カテーテルによる治療適応となる場合が多いです。ただ、径3mmや5mmといった小さいASDの場合でも、**奇異性脳塞栓症**(足などにできた血栓は、通常は肺に飛んでいく所ですが、心房の欠損孔を通過してしまい、脳などの全身に飛んでいく病態)を発症した場合などに、治療適応であると考えられています。さらに、最近、**卵円孔開存症 (patent foramen ovale; PFO)** を介する奇異性脳塞栓症に関する新しい知見(エビデンス)が出て、再び注目されています。PFOは、通常出生後に心房の一次中隔と二次中隔が癒着することにより閉鎖しますが、癒着が不完全な場合は成人期以降にも開存することがあるとされています。健康人でもおよそ20~25%の人(4~5人に一人程度)にPFOを認めるとされています。通常PFOがあっても無症状で治療を要することはありませんが、卵円孔の形態や、腹圧のかかる動作を行った場合、その他の要因が加わった場合に卵円孔を介した右-左シャント(右心房から左心房へ)が生じる可能性があり、その場合、奇異性脳塞栓症の原因となり得るとされています。2017年に北米での無作為化大規模臨床試験で、従来の薬物療法と比較してPFOに対するカテーテル閉鎖術の脳梗塞再発予防効果が示されました。この結果を受けて、アメリカではPFO閉鎖用のデバイスが承認され、使用されています。日本でもまもなくPFO専用デバイスが登場する見込みとなっています。(Saver JL, et al. *N Engl J Med* 2017.)

日本で使用可能な主なASD閉鎖栓

アンブラッツァー閉鎖栓(ASO) フィギュラ・フレックスII閉鎖栓(FSO)



2016年2月より使用可能

形状記憶合金:メッシュ状, ニチノール製(ニッケル・チタン)

4. 今後の展望

このようなASDやPFOを介する奇異性脳塞栓症を診療するには、循環器内科医と脳卒中専門医との連携が重要になります。最近日本脳卒中学会、日本循環器学会、日本心血管インターベンション治療学会の3学会合同で示された「**潜在性脳梗塞に対する経皮的卵円孔閉鎖術の手引き**」にも、**ブレイン・ハートチーム(brain-heart team)**の体制確立などが求められており、循環器内科だけでなく、他科の医師やコメディカルなどを含めた連携がより重要となってくると思われます。当院でも、院内の脳外科・ER(高度救命救急センター)との連携はもちろんのこと、仙台市内の広南病院や仙台医療センターなどの脳卒中専門施設との連携を進めているので、今後は東北地方全体の脳卒中専門施設との連携を見据えています。

(文責: 福井 重文、助教)



東北大学循環器内科では**肺高血圧症**の治療発展のため最先端の治療を行っています。
吸入薬の治験も始まりました。
また**肺動脈血栓塞栓症**による肺高血圧の**バルーン拡張術**も行っています。
患者さんのご紹介をお願いいたします。

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-717-7153

FAX: 022-717-7156

外来: 022-717-7728

病棟: 022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医(病棟)が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html