



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院 循環器内科広報誌 【第45号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成29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

音波の不思議

東北大学病院循環器内科 下川宏明

これまででも何回かご紹介する機会がありましたが、私は、音波の持つ治療効果に着目して、2001年から**音波による循環器疾患の非(低)侵襲性治療の開発**を行ってきています。

きっかけは、2001年に開催した第1回日本NO学会で、イタリアの研究者が、ヒト由来の培養内皮細胞に弱い**衝撃波**を照射すると一酸化窒素(NO)が産生・遊離されるという基礎研究発表を聞いたことでした。NOは非常に優秀な血管新生効果を有しており、当時、虚血性心臓病の非(低)侵襲性治療の開発を模索していた私はこの発表に着想を得て研究を開始しました。基礎研究の結果、結石破碎治療に使用されている出力の10%の低出力衝撃波に血管新生効果があることを見出し、大型動物(ブタ)の狭心症モデルで有効性・安全性を確認し、次いで、**重症狭心症患者**を対象とした第一次臨床研究(オープン試験)、第二次臨床研究(プラセボ対照二重盲検試験)を行い、有効性・安全性を実証し、2010年に**低出力体外衝撃波治療**として、国の**先進医療B**の承認を得ました。この治療法は、現在、世界25ヶ国以上で約1万人の患者に使用され、有効性・安全性が広く確認されるまでになりました。

この治療法は、東北大学病院の多くの診療科の先生にも注目

していただき、閉塞性動脈硬化症・リンパ浮腫(血管外科)、膠原病に伴う手指潰瘍(血液免疫科)、脊髄損傷(整形外科)などへの応用が検討されています。

次いでもう一つの代表的な音波である**超音波**に注目しました。衝撃波での成功経験がありましたので、衝撃波と同じ物理的効果を惹起できる超音波の条件を検討し、ある特殊な条件の超音波に衝撃波と同様の血管新生作用を有することを見出しました(出力は診断レベルの範囲内で極めて安全です)。この**超音波治療**も、衝撃波の場合と同様に大型動物(ブタ)の狭心症モデルで有効性・安全性を確認し、現在、私が研究代表者になり、全国10大学病院が参加して重症狭心症を対象として**医師主導臨床治験**を実施中です。この治験により有効性・安全性が確認されれば保険適応の申請に進むことになります。また最近の基礎研究で両者の音波治療に共通の分子機序が存在することも明らかになりました。

この超音波治療も適応に関して大きな展開があり、動物実験の結果、**認知症**に有効である可能性が示されました。認知症には、**アルツハイマー型認知症**と**脳血管性認知症**の2種類が代表的ですが、そのどちらの動物モデルにも有効性・安全性が確認されました。この結果を受けて、今年度から国の研究費を得て、**認知症に対する医師主導治験**を開始することになりました。今後の展開については、また、ご報告いたします。



トピックス:心房細動に関するESCの改訂ガイドラインのポイント

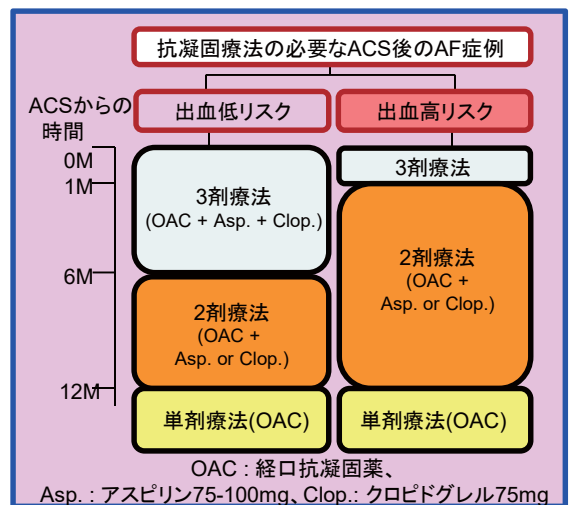
昨年改訂されました、**European Society of Cardiology (ESC)の心房細動に関するガイドライン**のポイントを概説いたします。

1点目は、出血リスクの目安とされてきた**HAS-BLEDスコア**の使用が中止された点です。HAS-BLEDスコア[hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly]は出血リスクを見積もるスコアとして知られていますが、CHADS2スコアとHAS-BLEDスコアの双方に高血圧・年齢・脳卒中歴が含まれているように、血栓塞栓症と出血事象に関してはリスク因子が重複しており、リスク層別が困難です。これらの背景を受けて、今回のESCガイドラインでは、出血リスクについては、出血リスク因子の同定を行い、是正できる因子であれば、それを修正することが示されています。

[是正出来得る因子:高血圧(特に160mmHg以上)、不安定なPT-INRコントロール、抗血小板剤やNSAIDsなどの出血素因となる薬剤の使用、過度のアルコール摂取]。

2点目は、**冠動脈疾患合併の心房細動症例(抗血小板剤併用症例)**に対する薬物療法についてです。安定した冠動脈病変を有する心房細動症例(急性冠症候群や12か月以内の冠動脈インターベンション施行例を除く)では、抗血小板剤を使用せず、経口抗凝固薬単剤での治療が推奨されています。これに対して、急性冠症候群症例や、冠動脈インターベンション施行例では、最初に3剤療法(経口抗凝固薬、クロピドグレル、アスピリンの3剤)、それに引き続いて2剤療法(経口抗凝固薬、クロピドグレルとアスピリンのうち1剤)、その次に経口抗凝固薬単剤での治療が提唱されており、3剤、2剤療法の期間については出血リスクを考慮して決定することが示されています(右図)。

3点目は、**中和剤イダルシズマブ(プリズバインド™)**の登場です。イダルシズマブは現状で唯一使用可能なDOACの中和剤であり、ダビガトラン(プラザキサ™)に速やかに結合し、その抗凝固作用を中和します。抗凝固作用を打ち消すのみで、トロンビン生成が生じないことも特徴です。今回のガイドライン改定は複雑化した心房細動症例のマネージメントについて分かりやすく記載されており、実臨床に非常に有用なガイドラインです。



(文責: 中野 誠、助教、不整脈グループ主任)

文献1) Stefano Benussi et al. European Heart Journal (2016) 37, 2893-2962 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

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)

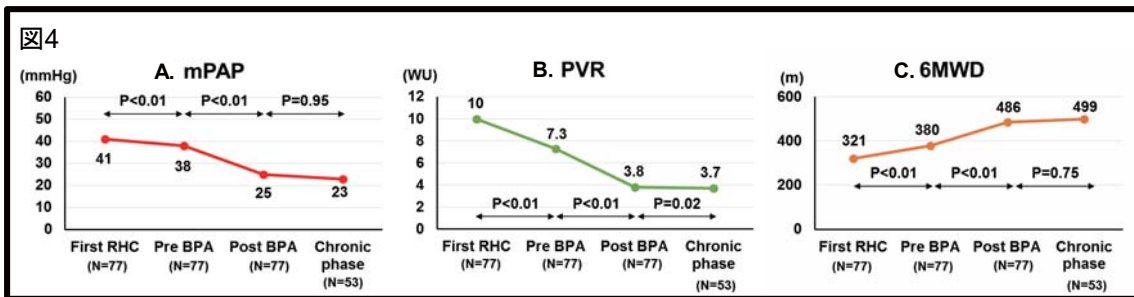
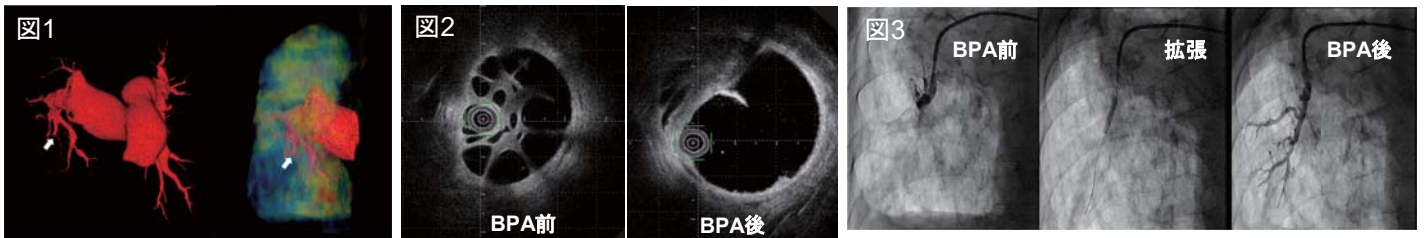
BPA (Balloon Pulmonary Angioplasty)の著明な治療効果

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension CTEPH)は、器質化血栓により肺動脈が閉塞・狭窄し、肺血管抵抗が上昇することにより肺高血圧を生じる疾患です。近年、これまで手術の適応がなかった症例に対して、カテーテルインターベンションが施行されるようになり、良好な結果を示しています。さらに、CTEPHに有効な新規肺血管拡張薬も上梓され、治療の面でも注目されるようになり、新規症例も増加しています。本稿では、CTEPHに対して行われている**バルーン肺動脈形成術(BPA, balloon pulmonary angioplasty)**について紹介したいと思います。

CTEPHで息切れなどの臨床症状が強い重症例では、外科的根治術である肺動脈血栓内膜摘除術(PEA)が施行されています。PEAは、器質化血栓を肺動脈の内膜と一括で剥離・摘除することで肺動脈の閉塞を解除することを目的としており、これにより、自覚症状や血行動態、予後が改善されることが明らかになっています。PEAは、剥離を肺動脈の中枢部から開始するため、血栓が肺動脈の主幹部から区域枝に存在する場合に有効ですが、血栓がそれよりも遠位部に局限している場合には手術適応とはなりません。実際、国際レジストリーによると約1/3以上の患者が手術非適応と診断されています。最近、これらの非手術適応CTEPH症例に対し、BPAが行われるようになってきました。BPAの有効性は、2001年にFeinsteinらによって初めて報告され、非手術適応のCTEPH症例18例に対してBPAを行った結果、平均肺動脈圧は $42 \pm 12 \text{ mmHg}$ から $33 \pm 10 \text{ mmHg}$ へ低下し、心拍出量・肺血管抵抗も同様に改善しました。しかし、61%に肺水腫を認め、1人の患者は周術期に死亡しており、重篤な合併症が問題視され、すぐには一般的な治療にはなりません。しかし、2010年ころから、拡張する区域を限定し、画像診断を用いて拡張に用いるバルーンサイズの適正化を図るなどの工夫により、肺水腫などの合併症が減少し、その初期成績が非常に良好であることが主として日本から報告されるようになりました。2015年に発表された欧州心臓病学会(ESC)の肺高血圧症診療ガイドラインでも、非手術適応症例ではBPAの施行を考慮するように記載されています。

肺動脈バルーン血管形成術(BPA)の実際

- ・**病変の選択**: 拡張する肺動脈の選択は、事前に撮影し、再構築している3D-CTとperfusion image (図1)を用いて行います。青で表される血流の低下した領域を灌流する肺動脈を選択すれば、有効な再灌流が得られると考えています。
- ・**ガイドワイヤーの挿入・バルーンによる拡張**: ガイドワイヤーの挿入に際しては、肺動脈の穿孔に十分な注意を払う必要があります。我々は、安全性を重視し、先端の1mmの親水コーティングを除去したコイルワイヤー(B-palm®、日本ライフライン)を第一選択とし、これで病変を通過できなかった場合は親水コーティングのプラスチックワイヤー(Chevalier®、Cordis)を選択しています。さらに、バックアップが必要な場合は、マイクロカテーテル(Quick-Cross®、Spectranetics)やバルーンによりバックアップを強化しています。バルーンサイズは選択的肺動脈造影により病変の前後の血管径を測定し決定していますが、OCTやOFDIなどの血管内イメージングデバイスも非常に多くの情報が得られるため参考にしていきます。BPA前後でのOFDIの画像(図2)と選択的肺動脈造影(図3)を下に示します。
- ・**治療成績と予後**: 図4は当科でBPAを施行した77例の血行動態の推移です。BPAにより肺動脈圧、肺血管抵抗、6分間歩行距離は著明に改善しました。さらに、これらの治療効果は数年間持続しており、その予後も非常に良好です。
- ・**BPA指導施設**: 当科は、2016年に日本循環器学会等が発表したBPA指導施設に登録された**東北で唯一の認定施設**です。BPAは安全に施行でき、良好な成績が期待できます。該当の症例は是非ご紹介をお願いいたします。



(文責: 青木竜男、
院内講師、循環グループ
副主任、病棟医長)

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



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。

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)