



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院 循環器内科広報誌 【第48号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年4月24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

難治性冠攣縮に対するRho-kinase阻害薬の治験

東北大学病院循環器内科 下川宏明

これまでも数回ご紹介しましたように、私のライフワークの一つが**冠動脈攣縮**です。35年以上研究してきました。

まず、ミニブタに実験的冠動脈病変を作成し、同部にヒトに酷似した冠攣縮を誘発することに世界で初めて成功し、**初期冠動脈硬化病変**の重要性を示しました (Science 1983)。次いでブタ冠動脈に外膜から代表的な炎症性サイトカインであるIL-1 β を用いて慢性刺激すると、同部に動脈硬化病変と冠攣縮反応が惹起されることを示し、**冠動脈外膜の炎症性変化**の重要性を明らかにしました (J Clin Invest 1996)。この冠攣縮モデルにおいて分子機序を検討したところ、血管平滑筋収縮の分子スイッチの役割をしている**Rho-kinase**の発現・活性の亢進が生じており、これが冠攣縮の主要な分子機序であることを世界で初めて明らかにしました (Circulation 2000)。また、クモ膜下出血後の脳血管攣縮に作用機序が不明なまま保険適応が承認されていた**Fasudil** (商品名エリル注) が**選択的Rho-kinase阻害薬**として作用していることを明らかにしました (Circ Res 2003)。実際に**冠攣縮狭心症患者**で検討したところ、Fasudilは著明な冠攣縮抑制効果を示しました (Circulation 2002)。

その後、Fasudilは硝酸薬やCa拮抗薬に抵抗性を示す**難治性冠攣縮**にも著効を示すことを示しました (Cardiovasc Pharmacol 2004)。また、Fasudilは薬剤溶出性ステント治療後に生じる冠攣縮にも著効を示すことも明らかにしました (Eur Heart J 2009, Circ J 2012)。我々の一連の研究成果を基に、現在では難治性冠攣縮に対する最終手段としてのFasudilの使用が全国で広く行われていますが、保険適応が認められていませんでした (当科では研究費で購入して使用しています)。

そこで、**日本医師会の治験促進事業**に申請したところ、幸い昨年度から採択されました。まず昨年度一年間は、日本医師会と製薬企業 (旭化成ファーマ) との契約書作成や治験プロトコルの作成・PMDAとの相談を行い、承認を得ました。そして、今年度から全国11施設 (予定) において治験を開始することになりました。生食を**プラセボ対照とした無作為二重盲検比較試験**で、合計26症例 (実治療群とプラセボ治療群各々13例) を実施する予定で、来年度までに終了する予定です。カテ台の上で全て完結するプロトコルの内容となっています。

本治験で有効性と安全性が確認できれば、薬事承認と保険適応の申請を行う予定です。



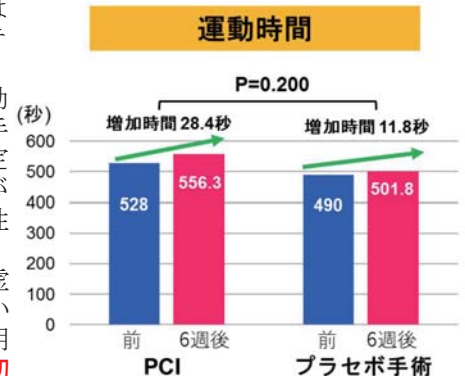
トピックス: ORBITA試験

冠動脈インターベンション (PCI) はもともと安定狭心症に対する治療法として考案され、**安定狭心症に対するPCI**は全世界で年間50万件以上施行されています。しかし、COURAGE試験 (N Engl J Med. 2007;356:1503-16) において、安定狭心症に対するPCIは薬物療法に比して急性心筋梗塞や死亡などの長期予後を改善しないことが示され、安定狭心症に対するPCIのメリットは胸痛等の症状出現を減らし、**生活の質 (QOL) を有意に改善すること**にあると考えられています。

昨年11月、その概念を覆す**ORBITA試験**が米国のインターベンション学会であるTCT2017で発表され、同日Lancetオンライン版に掲載され注目されています (Lancet 2018;391:31-40)。ORBITA試験はインペリアル・カレッジ・ロンドンを始めとする英国の5施設で行われ、70%以上の**一枝狭窄が認められる安定狭心症**で狭心症症状のある患者を対象としています。全登録症例 (230例) に対し、6週間の至適薬物治療が行われた後、心肺運動負荷試験・症状に関する質問票による評価やドプタミン負荷心エコー法を実施し、無作為に被験者200例を2群に分け、一群にはPCIを (105例)、もう一群にはプラセボ手術が行われました (95例)。プラセボ群では、15分以上鎮静状態を保持した後に冠動脈カテーテルが抜去され、手技の内容については術中耳栓を行うなどして患者本人にも術後ケアを行うスタッフにも全く知られない工夫がされました。主要評価項目は**6週後の運動時間のベースライン (ランダム割り付け時) からの変化量**とされました。

被験者200例の狭窄部位の平均狭窄率は84.4%、平均冠血流予備量比 (FFR) は0.69、平均瞬時血流予備量比は0.76でした。PCI群では全患者に薬剤溶出ステントが留置され、FFR・iFRともにPCI後は有意に改善しました (FFR: 0.90、iFR: 0.95、いずれも $P < 0.0001$)。しかし、主要評価項目の術後6週目の運動時間の改善に関して**両群で有意差は認められません**でした (PCI群-プラセボ手術群: 16.6秒、95%信頼区間: -8.9~42.0、 $P = 0.200$) (図)。著者らは、安定狭心症でPCI後に認められる症状改善の多くは、プラセボ効果による可能性があるとし、薬物療法でスタンダードになっているように、侵襲手技の有効性についてもプラセボ対照の評価は可能であると述べています。

ORBITA試験から、**術前の虚血評価と薬物の最適化**は重要であり、軽度の虚血では血行再建は生命予後にも症状の緩和にも明らかな優位性が見出せないことが明らかにされました。ただし、重症虚血の症例にまでこの結果を適用することは誤りであり、今まで以上に**論理的にPCIの適応を決める姿勢が大切**であると思われます。



(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)

急性・慢性心不全診療ガイドライン

1. 急性・慢性心不全診療ガイドラインが改訂

日本循環器学会 / 日本心不全学会は急性・慢性心不全診療ガイドラインを改訂し(2007)、2018年3月に公表しました。ガイドライン班は11学会、班員31名、協力員25名、外部評価員6名という大きな組織です。当科から、下川宏明教授(班員)、坂田泰彦准教授(協力員)、後岡広太郎特任講師(協力員)が改訂に協力しました。新ガイドライン改訂におけるポイントは以下の10個です。

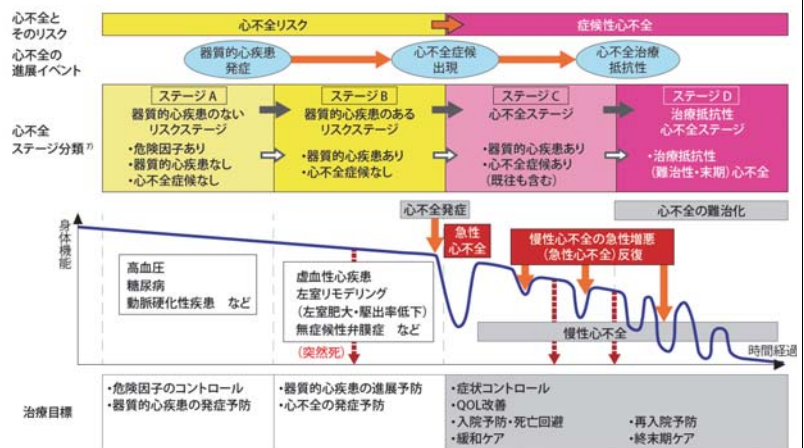
心不全ガイドライン・10の改訂ポイント

1. 心不全の定義を明確化し、一般向けに分かりやすい定義も新たに記載
2. 心不全とそのリスクの進展のステージと治療目標を新たに記載
3. 心不全をHFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction)とHFpEF (HF with preserved EF)に加えて、EF40-49%をHFmrEF (HF with mid-range EF)として3群に分類。さらにHFpEF improved (HF with recovered EF)について記載
4. 心不全診断アルゴリズムを新たに作成
5. 心不全予防の項を新たに設定
6. 心不全治療アルゴリズムを新たに作成
7. 併存症の病態と治療に関する記載を充実
8. 急性心不全の治療において時間経過と病態を踏まえたフローチャートを新たに作成
9. 重症心不全における補助人工心臓治療のアルゴリズムを新たに作成
10. 緩和ケアに関する記載を充実

2. 心不全とそのリスクの進展ステージ

心不全を非可逆的な疾患と捉え、ステージAは器質的心疾患のないリスクステージ、ステージBは器質的心疾患のあるリスクステージ、ステージCは心不全ステージ、ステージDは治療抵抗性心不全ステージとしています。治療目標として、ステージAは危険因子のコントロールと器質的心疾患の発症予防、Bでは器質的心疾患の進展予防と心不全の発症予防、CとDでは、症状コントロール、QOL改善、入院予防・死亡回避、緩和ケア、再入院予防、終末期ケアを治療目標としています。(右図)

図：心不全とそのリスクの進展・ステージ



3. 左室駆出率(LVEF)による心不全の分類

LVEFにより、HFrEF (LVEF<40%未満)、HFmrEF (LVEF 40%以上50%未満)、HFpEF (LVEF 50%以上)の3群に分類しています。更にLVEFが改善した心不全をHFpEF improved (LVEFが40%未満であったが治療により40%以上に改善)と定義しました。

4. 心不全診断・治療のアルゴリズム

心不全診断のフローチャートが作成されました。治療はステージCのHFrEFに対しACE阻害薬/ARB+β遮断薬+MRA、利尿薬を第1選択とし、必要に応じてジギタリス、血管拡張薬、ICD/CRT、運動療法を加えるとされました。

HFmrEFについては十分なエビデンスが確立していないため個々の病態に応じて治療、HFpEFについては、以前示されていたアルゴリズムは削除され、うっ血を改善するための利尿薬がクラスIとされ、併存症に対する治療を行うことが示されています。ステージDでは治療薬の見直し、補助人工心臓、心臓移植、そして緩和ケアを状況に応じて行うことが明示されています。

ESCなど海外のガイドライン推奨のARNI (sacubitril/バルサルタン)、ivabradine (Ifチャネル阻害薬) に関しては本邦も含め治験が進行中であり、将来日本のガイドラインにおいて推奨されるためにはエビデンスの蓄積が必要です。

(文責：後岡広太郎、特任講師、坂田泰彦、准教授)

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。