



Department of Cardiovascular Medicine



# 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第44号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年4月14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

## 東北大学ビッグデータメディスンセンター

東北大学病院循環器内科 下川宏明

最近「ビッグデータ」という言葉を耳にする機会が増えました。情報技術 (information technology, IT) の進歩により大量のデータを処理することが可能となり、これまで分からなかった現象や事実が明らかにできる時代となりました。ビッグデータの特徴として、Volume (量)・Velocity (迅速性)・Variety (多様性) の3Vが挙げられますが、その応用範囲は広く、我々の生活の全ての面をカバーするとも言っても過言ではありません。なかでも医学・医療の分野はビッグデータの活用が期待される分野の一つです。

東北大学は、動物疾患モデルやオミックス解析基盤を持つ医学系研究科を中心に、15万人の健康人ゲノムコホートを持つ東北メディカルメガバンク、80万人の患者情報を有し臨床研究中核病院として指定された東北大学病院があります。さらには、情報科学研究科・工学研究科・医工学研究科・薬学研究科・加齢医学研究所など、医療ビッグデータを基に新たな研究領域を創出するための研究環境や人材に恵まれています。そこで、東北大学では、2年間の準備期間を経て、平成29年度から、医学系研究科を中心として、全学組織として「ビッグデータメディスンセンター」を立ち上げることになりました。本センターでは、以下の4つの目標を掲げています。(1) 正確性・信頼性の高い臨床データとゲノム・オミックスデータを、個人情報厳密に管理しながら

連携させ、臨床情報などを含めた日常データとの併合も行い、情報解析基盤を構築・整備する。(2) 各種疾患を対象として具体的な研究を進展させるために必要な体制をソフト・ハード面の両面で構築する。(3) 基礎医学・疫学統計・情報処理・人工知能等の解析チームとの連携による研究環境を構築し、国際競争力を強化する。(4) 複数分野に明るい人材の育成環境を整備することで研究の恒常性・発展性を担保し、医療系ビッグデータ解析に資する人材を育成する。さらに、それらの新規解析結果をもとに、出口戦略を明確にした開発コアチームを配備し、最終的に精密医療を実地臨床で実践することを目指す。

センターの組織構成としては、さしあたって4つの疾患コア群(難治性癌、生活習慣病、希少疾患、老化・認知症)を設け、これを6つの解析チーム(バイオインフォマテックス、クリニカルインフォマテックス、データサイエンス、臨床疫学、機能遺伝学、遺伝統計学)が横串を通して解析する構成としました。私が初代のセンター長に就任し、4名の副センター長とともに、約30名のスタッフ体制で立ち上げる予定です。このビッグデータメディスンセンターからは、これまでになかったような研究成果や人材が育つことが期待されます。また、本センターの活動は、東北メディカルメガバンクや大学病院にとっても大きなプラスになることが期待されます。

皆様のご理解とご支援を宜しくお願い申し上げます。

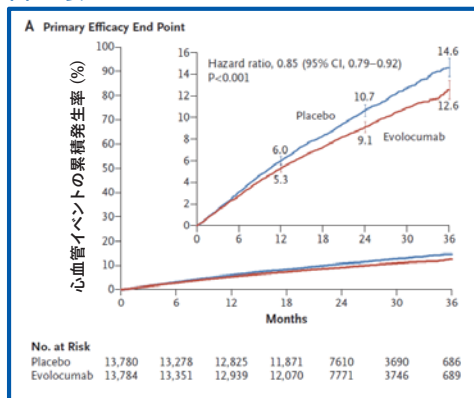


## トピックス: 抗PCSK9抗体薬

東北大学出身の遠藤章先生によるスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害剤)発見から45年。様々な心血管病における有効性が証明されました。特に、心筋梗塞や狭心症の原因となる動脈硬化性疾患の危険因子として血中LDLコレステロール値(LDL-C)は重要ですが、スタチンの使用により大多数の患者でのLDL-Cのコントロールが可能になりました。実際、スタチンを使用してLDL-Cを低下させると、高コレステロール血症患者の主要心血管イベントを著明に低下させることが明らかになっています。しかしスタチン投与下でもLDL-Cが十分に低下しない患者が存在し、その症例ではイベント発生の危険性が高いことも知られています。実際、心血管疾患の二次予防を目的として薬物治療を受けている患者のうち、約40%がLDL-Cの管理目標値を達成できていません。そうした中、高コレステロール血症に対する抗PCSK9抗体薬として、エボロクマブ(商品名:レパーサ)とアリロクマブ(商品名:プラレント)が開発されました。PCSK9蛋白は、LDL受容体が肝細胞表面に戻ることを妨げる蛋白です。従って、抗PCSK9抗体薬はPCSK9とLDL受容体との結合を阻害することで、肝細胞表面に戻るLDL受容体を増加させ、結果として血中LDL-Cを低下させます。臨床試験ではスタチンへの追加投与でLDL-Cをさらに70%以上低下させることが証明されました。

さらに、エボロクマブの心血管イベントの大規模研究であるFOURIER試験の結果が、今年3月の米国心臓病学会で発表され、New England Journal of Medicineに同時掲載されました(文献1)。FOURIER試験では、アテローム性心血管疾患を有し、LDL-Cが70 mg/dL以上かつスタチン治療を受けている患者27,564例を対象とし、エボロクマブの有効性と安全性が評価されました。LDL-C中央値は、エボロクマブ群で92 mg/dLから48週目までに30 mg/dLまで低下しました。2.2年の試験期間での主要複合評価項目である心血管死・心筋梗塞・脳卒中・不安定狭心症による入院や冠血行再建術のイベントは、エボロクマブ群で9.8%、プラセボ群で11.3%と、エボロクマブで約15%減少しました(図)。イベント発生率の抑制は個別の評価項目でも確認され、心筋梗塞では27%、脳卒中では21%、冠血行再建術は22%、エボロクマブ群で有意に相対リスクの減少がみられました。本試験は、実臨床に近い多様な対象患者に対してエボロクマブの心血管イベントリスク抑制を証明し、かつ、安全性の問題も認められなかった点で重要な報告と考えられます。

図. 主要エンドポイント



(文責: 佐藤 公雄, 准教授)

文献1) Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.

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)

## 我が国の抗血栓療法の実状と課題

循環器領域における抗血栓療法は、心房細動 (AF)、虚血性心疾患、弁膜症、末梢血管疾患、肺高血圧症、肺塞栓症、深部静脈血栓症など幅広い疾患で既にその重要性が明らかにされており、広く実地臨床で実践されています。抗血栓薬の選択も医学の進歩に伴い増加し、特に近年は2011年3月に上市されたトロンビン阻害薬ダビガトランを皮切りに、第Xa因子阻害薬リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンが上市され、実地臨床における**直接経口抗凝固薬 (DOAC)**が急速に普及しています。非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者の脳梗塞・全身性塞栓症予防については、2014年に発表された日本循環器学会の「心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013年改訂版)」において、脳梗塞高リスクであるCHADS2スコア2点以上のNVAF患者に対するワルファリン、DOACはともにクラスIとされ、さらに同等レベルの適応がある場合にはDOACがワルファリンよりも望ましいとされています。また、ステント血栓症の予防に用いられる抗血小板薬であるP2Y12受容体阻害薬についても、2006年5月にクロピドグレル、2014年5月にプラスグレル、2016年9月にチカグレロルがそれぞれ上市され、それまで使用されていたチクロピジンからの切り替えが進んでいます。

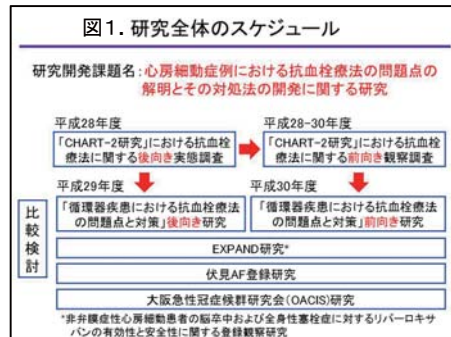
一方、我が国の抗血栓療法の課題として、我が国独自のエビデンスの不足が挙げられます。NVAF患者におけるDOACの有効性・安全性についてワルファリンと比較した検討については、DOAC各薬剤についてアジア人を対象とした各第三相臨床試験のサブ解析が出揃い、またRE-LY試験、J-ROCKET試験、ARISTOTLE試験に登録された日本人患者を用いたメタ解析 (Circ J. 2015; 79: 339-345) が報告されています。しかし、我が国の実臨床におけるDOACの有効性と安全性について検討した大規模観察研究は、当教室の下川宏明教授が研究代表を務めた**EXPAND Study** (第81回日本循環器学会学術集会Late Breaking Cohort Studiesで主解析結果が報告: 脳卒中/全身性塞栓症発症率は1.0%/年、ISTH出血基準の大出血発現率は1.2%/年) や**J-Rhythm Registry 2** (Circ J. 2016; 80: 843-51) にとどまりまだ少ないのが現状です。

また、我々が行っている**第二次東北慢性心不全登録 (CHART-2) 研究**でも明らかになっている通り、虚血性心疾患を背景とする慢性心不全症例の割合が増加しているなか、虚血性心疾患を合併するAF症例の管理も課題となっています。AF患者に薬剤溶出ステント (DES) を留置した際の抗血栓療法については、「抗血小板薬2剤併用療法 (DAPT) + 抗凝固療法」の3剤併用療法が行われていますが、3剤併用療法により出血性合併症が少なくとも2~3倍増加することが明らかになっています (Circulation. 2016; 134: e123-e155)。既にヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは、抗凝固療法が必要なAF症例において、3剤併用療法は待機PCI症例ではDES留置後1か月、ACS症例では低出血リスク患者 (HAS-BLEDスコア2点以下) はDES留置後1か月、高出血リスク群 (HAS-BLEDスコア3点以上) はDES留置後6か月が推奨されていますが、我が国のガイドラインにおいては現時点では明確な推奨は出されていません。


他にも、**Fushimi AF Registry**からの報告では、抗凝固療法が実施されていないアンダーユース (J Cardiol. 2013; 61: 260-6) や、十分な治療域に達するよう抗凝固薬が投与されていないアンダードーズ (Circ J. 2014; 78: 2166-72) が実臨床の課題として明らかとなっており、他方、心房細動に対するアブレーションが実施された症例における抗凝固療法に関しても、現時点では中止基準が明らかになっていません。

これらの現状と課題を踏まえ、当科では平成28年度から平成30年度までの3年間の研究期間で、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受けて「**心房細動症例における抗血栓療法の問題点の解明とその対処法の開発に関する研究**」(研究開発代表者: 下川宏明教授)を実施中です(図1~3)。本研究では、CHART-2研究に登録された慢性心不全症例における抗血栓療法の後ろ向き実態調査ならびに前向き観察研究を実施し、その研究成果を10年以上前に行われた先行調査 (厚生労働省循環器病研究委託費事業「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」研究) や、EXPAND StudyやFushimi AF Registryなどの日本人を対象とした他の大規模症例登録研究と比較することにより、我が国の心房細動症例および他の心血管病症例における適切な抗血栓療法のあり方を提示することを目的としています。東北心不全協議会の諸先生方におかれましては、何卒ご協力の程宜しくお願い致します。

(文責: 白戸 崇、臨床疫学グループ、臨床研究推進センター特任准教授)



- ### 図3. 研究の特徴と期待される成果
1. 海外のデータに頼らない我が国独自の大規模実態調査
  2. 現在進行中のCHART-2研究の枠組みを活用
  3. 脳梗塞など血栓性イベントの予防に加えて出血性合併症の抑制にも有効な現代の抗血栓療法のあり方を提示
  4. 10年前の「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」研究および日本人を対象とした大規模臨床研究 (EXPAND研究、伏見AF登録研究) との比較
  5. 新規経口抗凝固薬登場前後の調査から同剤の適切な使用方法を提言
  6. CHART-2研究を活用し、心房細動症例以外の幅広い循環器疾患に関する調査が可能



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)

**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。  
 kikanishi@cardio.med.tohoku.ac.jp  
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html