



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院 循環器内科広報誌 【第52号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成31年4月18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>

当科で実施中の3本の医師主導治験

東北大学病院循環器内科 下川宏明

当科では、現在、①特殊な条件のパルス波超音波 (LIPUS) 治療の重症狭心症に対する治験、②同LIPUS治療のアルツハイマー型認知症に対する治験、③選択的Rho-kinase阻害薬であるFasudilの難治性冠攣縮に対する治験、の合計3本の医師主導治験が進行中です。今回は、各治験の進捗状況についてご報告します。なお、研究費は全てAMEDから出ています。

1. LIPUS治療の重症狭心症に対する治験

(URL:<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/ustiken/index.html>) PCI治療や冠動脈バイパス術の適応がない重症の狭心症に対して、LIPUS治療により血管新生を惹起することにより狭心症状を改善する先端医療の開発を目指す二重盲検プラセボ対照比較試験です。対象症例を無作為に2群に分け、実治療またはプラセボ治療を行い、3ヶ月目で有効性の評価を行い、その後、全例に実治療を行い、1年間追跡して安全性・有効性を検討する内容です。全国10施設で最終的には80例を組み入れる計画ですが、現在56例まで実施して安全性に問題がないことから、PMDAから60例で中間解析をするよう指示されています。

2. LIPUS治療のアルツハイマー型認知症に対する治験

(URL: <http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/ustiken-ninchi/>) LIPUS治療を認知症の治療に応用することを目指す二重盲検プラセボ対照比較試験です。Roll-in群5例を終了し、3月11日に開催された効果安全評価委員会で安全性が確認されました。今月から40例を対象としたRCT群の実治療/プラセボ治療を開始しています。現在認知症に有効な薬剤がないことから国内外から注目されています。約2年で終了する予定です。

3. Fasudilの難治性冠攣縮に対する治験

AMEDが支援する日本医師会の治験促進事業の一つです。我々が見出した選択的Rho-kinase阻害薬Fasudilの難治性冠攣縮に対する急性治療効果をカテ室で検討する二重盲検プラセボ対照比較試験です。全国10施設が参加し、合計26例の組み入れを予定していますが、現在6例の組み入れを終了しています。今年度中に残り20例を組み入れる予定です。

上記の3つの治療は世界の循環器診療の進歩に重要だと思いますので、必ず完遂させたいと思います。



トピックス：新規のミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エサキセロン (ミネプロ®)

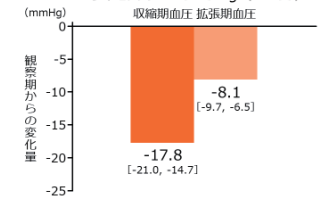
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MR拮抗薬)は、尿細管などにおけるアルドステロンの働きを阻害し、血圧を下げる作用を有します。また、心臓の肥大などに関わるアルドステロンの働きを抑えるため、高血圧症以外にも、慢性心不全の治療に使われています。

これまで、MR拮抗薬としてはスピロラクトン及びエプレレノンが使用可能でした。スピロラクトンは、女性化乳房などの性ホルモン受容体に関連した副作用を発現しやすいことが知られています。また、エプレレノンは、スピロラクトンに比べてこれらの副作用は少ないものの、高血圧患者さんにおいて、クレアチニンクリアランス 50 mL/分未満の腎機能障害患者及び微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者には使用できませんでした。そのため、こうした腎機能障害や、蛋白尿を伴う糖尿病を合併する高血圧患者に対しても安全に使用できる新たなMR拮抗薬の開発が望まれていました。

この度、次世代型の非ステロイド構造を有する選択的MR拮抗薬であるエサキセロン(ミネプロ®)が開発され、5月13日から発売されます。国内臨床試験において、これまでエプレレノンが投与できなかった中等度腎機能障害(右図上)や、アルブミン尿を有する2型糖尿病(右図下)を合併した高血圧患者において慎重に投与することで、安全かつ確実に血圧を下げる事が示されました。また、同試験において、エサキセロンにより尿中アルブミン/クレアチニン比が減少し、腎機能障害が改善することも明らかになりました。

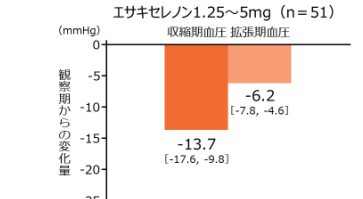
現在、エサキセロン(ミネプロ®)は高血圧症患者のみ服用が可能です。高カリウム血症もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0 mEq/Lを超えている患者、重度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者、カリウム保持性利尿剤やMR拮抗剤又はカリウム製剤を服用中の患者、エサキセロンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には使用できません。また現在、保険適応の関係から、その効果が本来期待される心不全患者には、高血圧の合併がないと使用できません。そのため、今後、このような患者に適応が拡大されることが期待されます。

国内第Ⅲ相試験：中等度腎機能障害を合併した高血圧症患者を対象とした試験
主要評価項目：座位血圧の変化量
エサキセロン1.25~5mg (n=58)



観察期から投与終了時の血圧の変化量の点推定値 [95%信頼区間]
収縮期及び拡張期血圧についてp<0.0001 (観察期からの変化量に対する対応のあるt検定)

国内第Ⅲ相試験：アルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象とした試験
主要評価項目：座位血圧の変化量
エサキセロン1.25~5mg (n=51)



観察期から投与終了時の血圧の変化量の点推定値 [95%信頼区間]
アルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象とした試験

承認時評価資料：中等度腎機能障害のある高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験
アルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象とした試験

(文責：後岡広太郎、坂田泰彦 (CHARTグループ))

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)

✓ ワンポイント・レクチャー

頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーションの長期予後効果

心房細動に対するカテーテルアブレーションは、その有効性・安全性が知られており、現在、多くの施設で施行されている治療手技です。しかし、死亡・心不全入院などの長期予後に関する報告は限られていました。最近、心房細動に対するカテーテルアブレーションの長期予後に関する報告がされましたので、ご紹介いたします。

CASTLE AF Study (New England Journal of Medicine, 2018;378:417-27.)

低心機能の慢性心不全（左室駆出率 35% 以下）に合併した症候性心房細動患者を無作為にアブレーション治療群（179 名）と薬物療法群（184 名）に振り分けた試験です。全例に植え込み型除細動器（ICD）もしくは両心室ペーシング機能付植え込み型除細動器（CRT-D）が植え込まれ、心房細動再発の有無が ICD/CRT-D のデータで正確に確認できるようにされています。平均観察期間 37.8 カ月での主要複合エンドポイント（全死亡と心不全入院）、ならびに全死亡・心不全入院・心血管疾患による死亡のいずれにおいても、薬物療法群に比してアブレーション群で有意にイベントが少ない結果でした。サブ解析では、左室駆出率 25% 以上の症例ではアブレーション群の有効性が有意に認められるものの、25% 未満の症例ではアブレーション群の優位性が示されませんでしたので、これらの症例に対する検討は、今後、必要になってくる可能性があります。本研究の結果を受けて、海外や我が国のガイドラインも更新されています。我が国のガイドラインでは、心不全合併心房細動症例に対するカテーテルアブレーションは **Class IIa の適応**とされています。

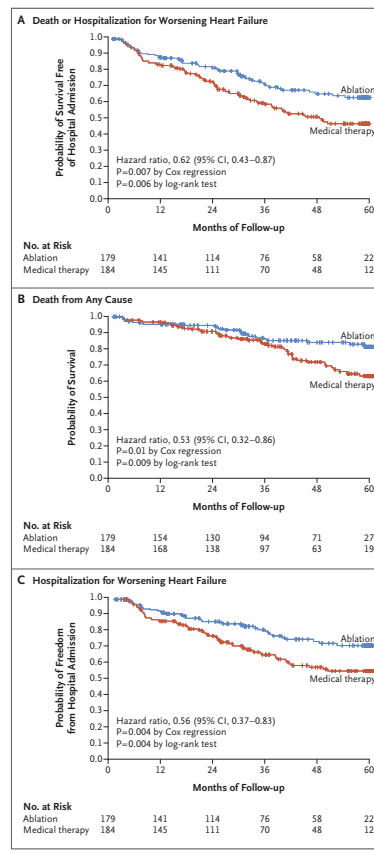
CABANA Randomized Clinical Trial (Journal of the American Medical Association, 2019 Mar 15. doi: 10.1001/jama.2019.0693. [Epub ahead of print])

心房細動症例（EF 35% 未満の症例は 5% 未満ですので多くが心機能が保たれている症例）での死亡率・塞栓症リスクについて、カテーテルアブレーション群（n=1108）と薬物療法群（n=1096）を無作為比較検討した試験です。平均観察期間 48.5 カ月において、intention-to-treat analysis（割り付け群のまま比較）では、主要複合エンドポイント（死亡・麻痺の残存する脳卒中・重篤な出血・心停止）並びに全死亡では両群間に有意差を認めませんでした。しかし、死亡または心血管疾患による入院および心房細動の再発については、アブレーション群で有意にイベントが少ない結果でした。ただし、本研究では、実際には、薬物療法群に割り付けられた症例の約 30% が最終的にカテーテルアブレーションを受けています。これを踏まえて、per protocol analysis（薬物療法群のうち、アブレーションを受けた症例はその時点で解析から除く）で解析すると、**主要エンドポイントにおいてもアブレーション群で有意にイベントが少ない結果が得られています**。このように、薬物療法群からアブレーション群への移行（cross-over）が多い試験となっており、試験結果の解釈には注意を要すると思われます。なお、同時に発表された CABANA trial の QOL に関する論文では、薬物療法群に比してアブレーション群で有意に QOL の改善が認められたとの結果が出ています。

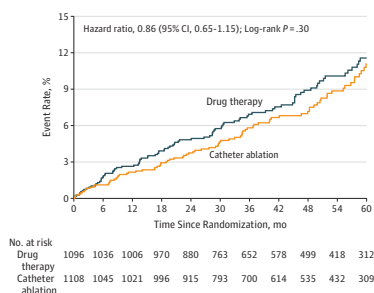
東北大学循環器内科では、心機能の保たれた頻脈性不整脈疾患は勿論のこと、低心機能症例、重症心不全症例における頻脈性不整脈疾患の治療にも積極的に取り組んでいます。これまで心臓移植適応と考えられていたほど重症の心不全症例に対するアブレーションも複数例実施しています。頻脈性不整脈疾患の患者さんがおられましたら、是非、ご紹介をお願い申し上げます。

（文責 中野 誠、不整脈グループ主任）

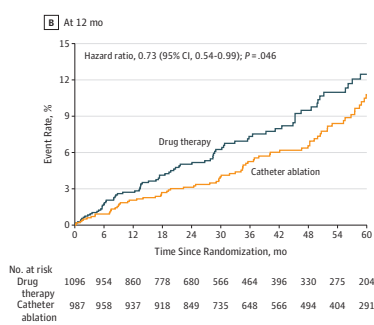
CASTLE AF主要結果



CABANA主要結果 (intention to treat analysis)



(per protocol analysis)



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)