



Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL



東北大学病院 循環器内科広報誌 【第29号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成25年7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

東北大学病院 臨床研究推進センター

東北大学病院循環器内科 下川宏明

6月1日付けで東北大学病院の**臨床研究推進センター長**に就任しました。東北大学病院は、現在、下瀬川病院長を先頭に多岐にわたる改革を実施し発展しつつありますが、その中の重要な部分の一つである臨床研究の推進に、八重樫副センター長・青木副センター長と共に、取り組んでいきたいと思ひます。

わが国では、世界的な基礎医学研究の成果が多いにもかかわらず、臨床研究の体制整備が大幅に遅れていました。この結果、欧米での臨床研究が先行し日本の患者がその恩恵を受けることが欧米より遅れ、また、医薬品も医療機器も長年にわたって大幅な輸入超過に陥っている現状があります。現在、医療産業は世界的な競争も激化してきており、国際競争力を有する質の高い臨床研究推進体制の整備が国家的な急務となっています。

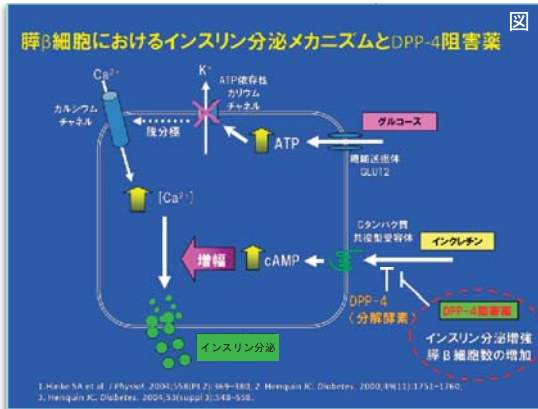
現在、東北大学では臨床研究を推進する非常に良い環境ができつつあります。第1に、東北大学病院が平成25年度から5年間、厚労省から**臨床研究中核病院**に選定されました。この事業は、東北大学病院が東北地方の中核となって臨床

研究を推進するものです。第2に、東北大学では、各研究科～医学系研究科創生応用医学研究センター～当センターと研究開発の流れができています。第3に、これらの開発研究活動を東北大学本部の**メディカルサイエンス実用化推進委員会**（委員長：下瀬川病院長）が俯瞰し支援する体制があることです。第4に、文科省関連の**橋渡し研究支援拠点ネットワーク事業**と**知と医療機器創生宮城県エリア事業**が実施されていることです。臨床研究推進センターは、これらの臨床研究を束ねる重要な役割を果たすだけでなく、広く、東北地方全体の臨床研究支援体制作りを目指しています。したがって、当センターの果たすミッションは大きく、その事業内容は、非常に多岐に及びます。また、センターのスタッフ数も今後100名を越えることが予想され、東北大学だけではなく東北地方全体の臨床研究の中核となることが期待されています。今後、全国および世界に向けて、医療機器や医薬品の主な分野に加えて、希少疾患・難病・小児疾患などの分野を対象にした開発研究結果を発信していきたいと思ひます。また、臨床研究を担う人材育成にも努めていきたいと思ひます。

皆様のご協力・ご支援を、どうぞ、宜しく願ひ申し上げます。



トピックス 「出揃ったDPP-4阻害薬」



DPP-4阻害薬は、血統応答性のインスリン分泌促進作用を有する**インクレチン**の一つである**グルカゴン様ペプチド(GLP-1)**濃度を高めることにより血糖降下作用を発揮します(左図)。インクレチン効果はグルコース濃度依存性に発揮されるため低血糖の副作用が比較的強く、早期からの血糖コントロールを目指した治療が行えるようになりました。DPP-4阻害薬が登場し3年が経過しますが、現在ではシタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチンの7剤が利用可能となりました(下表)。DPP-4阻害薬は、単剤投与で血糖低下させるだけでなく、インスリンをはじめ他剤との併用で血糖降下作用や血糖変動幅の減少作用の相乗効果も報告されています。

表 各DPP-4阻害薬の薬物動態の相違と投与時の注意点

一般名	シタグリプチン	ビルダグリプチン	アログリプチン	リナグリプチン	テネリグリプチン	アナグリプチン	サキサグリプチン
商品名	ジャヌビア®/グラクティブ®	エクア®	ネシーナ®	トラゼンタ®	テネリア®	スイニ®	オングリザ®
投与回数	1回	1~2回	1回	1回	1回	2回	1回
投与量	50~100mg	50~100mg	25mg	5mg	20~40mg	200~400mg	2.5~5mg
半減期(時間)	11.4±2.4	1.77±0.23	17.1±2.0	105(幾何平均)	24.2±5.0	6.20±3.11	6.8±0.8
消失経路	おもに腎排泄	代謝および腎排泄	おもに腎排泄	おもに胆汁排泄	代謝および腎排泄	おもに腎排泄	代謝および腎排泄
尿中排泄率	79~88%	85%	72.80%	約5%	45.40%	73.20%	15.80%
容量調節	必要(腎機能低下時)	必要(腎機能低下時)	必要(腎機能低下時)	-	-	必要(腎機能低下時)	必要(腎機能低下時)
腎障害	軽度	-	-	-	-	-	-
	中等度	慎重投与	慎重投与	慎重投与	-	-	慎重投与
	重度	禁忌	慎重投与	慎重投与	-	-	慎重投与
肝障害	軽度	-	慎重投与	-	-	-	-
	中等度	-	慎重投与	-	-	-	-
	重度	-	禁忌	-	-	-	-

(各インタビューフォーム、資料より作成)

(文責：杉村 宏一郎、院内講師)

本邦では、ビルダグリプチン、リナグリプチン、サキサグリプチンが全薬剤と、シタグリプチンはグリニドを除いた他の薬剤との併用が承認されています。リナグリプチンとテネリグリプチンに関しては、腎機能障害患者における投与の制限はありません。この点については、症例により使い分けが必要です。シタグリプチンをはじめ各薬剤に多くの有効性・安全性を調査した試験が報告されていますが、心血管イベントへの効果に関しては、現在、大規模な前向き試験が行われており、その結果が待たれている状況です。

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)

はじめに

冠攣縮は、血管平滑筋の過収縮を主因として冠動脈が異常収縮を生じ、血管内腔の狭小化から心筋虚血を生じる病態であり、狭心症のみならず、急性冠症候群や重症不整脈、心臓突然死など多岐にわたる心疾患の発症に関与しています。冠攣縮研究会は、冠攣縮の成因と病態について最先端の基礎的、臨床的研究を行うことを目的として当科の下川宏明教授と熊本大学の小川久雄教授によって2006年に設立され、2013年7月現在国内81施設、海外6施設（イタリア、イギリス、ドイツ、オーストラリア、韓国）が参加しています（図1）。本稿では近年冠攣縮研究会の活動から明らかとなった新たなエビデンスをご紹介します。

後ろ向き観察研究（登録期間2007年9月～2008年12月）から得られた新たなエビデンス

1) 冠攣縮と院外心停止（*Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:295-302.）

後ろ向き観察研究に登録された1,429例の冠攣縮性狭心症のうち、35例（2.4%）が院外心停止からの蘇生の既往を有していました。院外心停止例は5年間の複合心イベント（MACE）発生率は非院外心停止例に比して著しく高率（28 vs. 8%, $P<0.001$ ）であり（図2）、予後不良でした。院外心停止例は冠攣縮性狭心症におけるハイリスク群と考えられ、より厳密な薬物療法および経過観察が必要であると考えられます。

2) 冠攣縮誘発試験の安全性と有用性（*Eur Heart J.* 2013 ;34:258-67.）

我が国では誘発方法としてアセチルコリンが約60%、エルゴノビンが約40%で用いられていました。誘発試験中の危険な不整脈を合併した症例はわずかに3%であり、誘発試験の安全性が示されました。また、誘発試験の際の冠攣縮の形態が予後と関連しており、誘発試験を行うことにより、その症例の将来的なイベント発生をある程度予想することが可能であることが示されました。

3) 冠攣縮狭心症における性差（*Circ J.* 2013 ;77:1267-74.）

1429例の全登録症例の内訳は、男性1090例、女性339例で、男性では女性に比し若年で、喫煙率・心筋梗塞既往・冠動脈器質的狭窄病変・発作時の心電図でST上昇型がそれぞれ多いという臨床的特徴における性差を認めました。5年間のMACE回避生存率は男女ともほぼ同率でした。年代別に比較してみると、男性では年代間で予後に差はありませんでしたが、女性では若年群ほど予後が不良であり、喫煙率の高さが原因の一つと推察されました（図3）。

4) 冠攣縮リスクスコアの開発（*J Am Coll Cardiol.* 2013, in press）

冠攣縮狭心症の予後予測因子であることがわかった「院外心停止の既往」、「喫煙」、「安静時胸痛」、「器質的狭窄」、「多枝攣縮」、「ST上昇」、「β遮断薬」の7個の項目に点数を与え、その合計点が大きい症例ほど、将来心血管イベントを発生する可能性が高いことを見出しました。このリスクスコアは冠攣縮狭心症診療の有用なツールとして実地臨床で使用されることが期待されます。

現在前向きに症例登録中の新たな臨床研究

1) 冠攣縮性狭心症に関する多施設共同前向きレジストリ研究

本研究では、2008年に発表された「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（JCS2008）」に準じて診断された患者を前向きに登録・5年間にわたり追跡、危険因子・病歴・診断方法・治療内容および予後について明らかにすることを目的としています。2013年7月現在、登録症例は1100例（うち海外からの登録約200例）を越え、順調に登録症例数が伸びています。

2) 冠攣縮を合併した院外心停止例に関する多施設共同観察研究

本研究では、冠攣縮性狭心症を合併した院外心停止例の患者特性・長期予後を詳細に検討し、これらに対する有効な治療法、特に植込型除細動器（ICD）の心停止二次予防効果を確立することを目的としています。

おわりに

冠攣縮性狭心症は、院外心停止例や薬物治療抵抗例といった重症例の管理や治療、また人種差の検討などまだまだ未解決の課題も多く存在します。冠攣縮研究会ではこれらの課題を一つ一つ解決するための活動・研究を今後も精力的に取り組んでいきます。

（文責：冠攣縮研究会事務局・講師 高橋 潤）

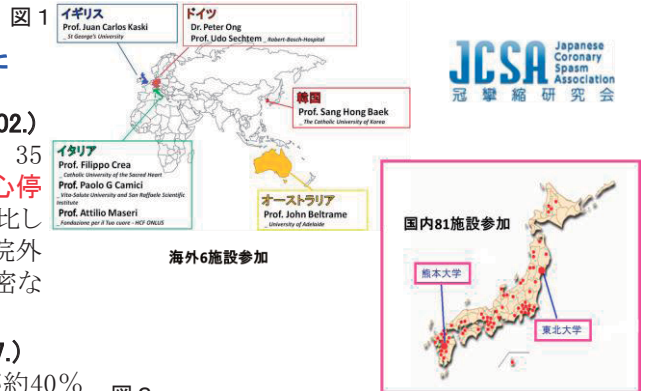


図2

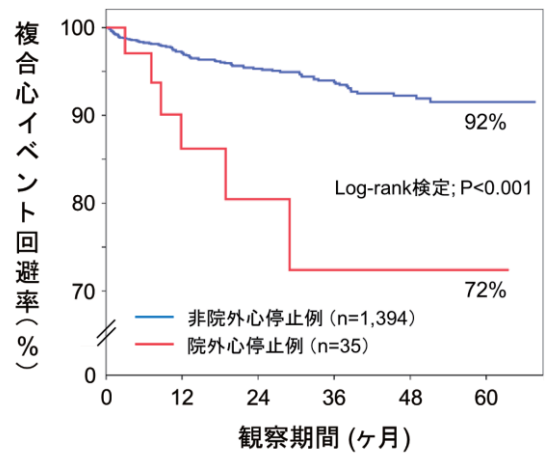
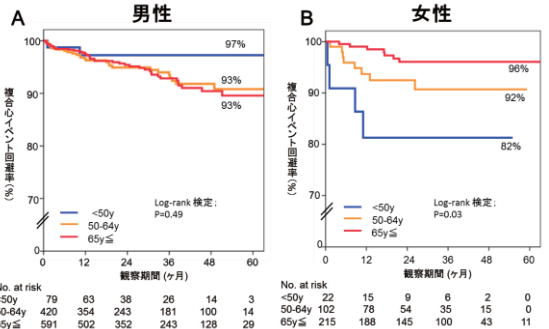


図3



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