



Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL



# 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第32号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成26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

## 当科の研究について

東北大学病院循環器内科 下川宏明

新年度がスタートしました。私が東北大学循環器内科に赴任して10年目を迎えます。今年度は**17名の新入局者**があり、教室も大変活気づいています。これまでの当科の研究を振り返り、今後の展望をしてみたいと思います。

私の研究に関する方針の一つとして、基礎研究と臨床研究を常に連携させながら一体として行ってきました。当科では、以下に述べます研究体制をとっていますが、各研究グループ間の壁も取り払い、教室全体が一体となって研究を行うことも心がけてきました。

**1. 虚血グループ** 私のライフワークの一つである冠動脈攣縮の研究では、その中心的な分子機構が血管平滑筋収縮の分子スイッチである**Rho-kinaseの活性化**であることを明らかにしました。現在、その誘因としての血管外膜の炎症性変化に着目して基礎的・臨床的研究を行っています。また、先端医療として、重症虚血性心臓病に対する**低出力体外衝撃波治療**を開発し、続いて、特殊な条件の超音波にも同様の作用があることを見出し、基礎的研究を経て、現在、**超音波治療の医師主導治験**（全国8施設）を実施中です。

**2. 循環グループ** 基礎的・臨床的研究により、心不全や肺高血圧症の成因にもRho-kinaseの活性化が重要な関与をしていることを見出し、グローバルな**Rho-kinase阻害薬**の開発につながっています。また、最近、肺高血圧の治療の開発に有望な複数の分子を同定し、研究を行っています。

**3. 不整脈グループ** 現行の高周波アブレーションの欠点（浅い深達度、熱発生による血栓形成）を補う**衝撃波アブレーションシステム**を開発中です。

**4. CHARTグループ** 1万人の慢性心不全およびその予備軍の患者を前向きに登録し追跡していく、わが国最大で世界有数の**CHART-2研究**を実施中で、多くの情報発信を行っています。また、従来治療にARBの上乗せ効果を検討する**SUPPORT試験**も行っています。

**5. 血管生物学グループ** 内皮由来弛緩因子を中心に先駆的な研究を行っています。特に、**内皮由来過分極因子(EDHF)**の研究では、世界をリードしています。

重症虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波治療の開発により、平成26年度の**文部科学大臣表彰(科学技術賞・開発部門)**を受賞しました。今後も、独創性の高い研究を世界に発信していきたいと思ひます。

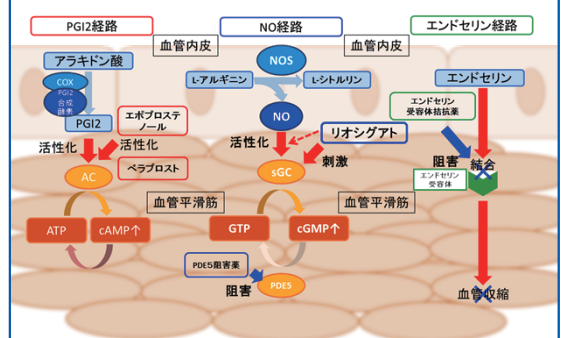


## トピックス慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する新薬：リオシグアート

この十数年の間に次々と登場した新たな薬剤により、肺高血圧症（PH）の治療成績は改善を認めましたが、その結果は決して満足のいくものではなく、いまだに予後不良の疾患の一つです。とくに**慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）**において、治療の第一選択である肺血栓内膜摘除術の適応とならない症例や、その術後に肺高血圧症が残存する症例に対する薬物治療については、適応となるPH治療薬が世界的にも承認されていない現状があり、PH治療の中の問題点の一つでした。そのような状況で行われたCHEST-1試験は、CTEPHにおける外科的手術不適応例、術後PH残存例/再発例に対して可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬である**リオシグアート**を用いた無作為盲検臨床試験です。PHの治療薬は、現在、PGI<sub>2</sub>経路、エンドセリン経路、NO経路の3系統に関する薬剤が主流ですが、リオシグアートは、NO経路において直接的にsGCを刺激し間接的にNOに対するsGCの反応性を高める新しいクラスの薬剤です（図）。PDE5阻害薬との違いは、NO濃度によらない作用が期待できる点です。実際、CHEST-1では主要評価項目である投与後16週における6分間歩行距離の改善だけでなく、副次評価項目の血行動態、NT-proBNP、WHO機能分類で有意な改善が示されました。以上の結果より、リオシグアートは米国・欧州だけでなく、2014年1月17日、わが国でもCTEPHにおける外科的手術不適応例や術後PH残存例/再発例に対する初の医薬品製造販売承認が得られた薬剤となり、4月18日に発売になりました。リオシグアートによりCTEPHに対する治療の幅が広がることを期待されます。

（文責：杉村宏一郎、院内講師・循環グループ主任）

図. 肺高血圧症治療における血管拡張薬の作用機序



### 血管拡張作用

NOがsGCに結合すると、cGMPの合成が促進され、血管拡張作用に働きますが、リオシグアートはNO-sGC結合を安定化させ、反応性を高め、また、sGCを直接刺激することでcGMPの産生を向上させます。

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)

## 急性心筋梗塞登録研究:MIYAGI-AMI レジストリーの最新知見

### はじめに

東北大学循環器内科を中心に組織された**宮城県心筋梗塞対策協議会**は、急性心筋梗塞(AMI)患者の動向を調査するために設立され、宮城県内の全てのAMI患者を対象として前向き登録観察研究を行っています。今回のワンポイント・レクチャーでは本研究から得られた最新の知見をご紹介します。

### MIYAGI-AMI レジストリー

宮城県心筋梗塞対策協議会は、宮城県内の心カテ室/CCUを有する全ての45施設により組織され、県内で発症した全てのAMI患者を前向きに本研究に登録しています。

本研究は、1979年に故滝嶋任教授により開始され、2代目の会長を白土邦男先生、3代目の現会長を下川宏明教授が引き継ぎ、今年で35年目になります。これまでに累計25,000名以上のAMI患者を登録してきました。本研究から、日本のAMI発症数が過去30年間で増加傾向にあること(図1)、患者の高齢化や冠リスク因子の合併の欧米化、予後における性差など、様々な知見を報告してきました。

### 東日本大震災が急性心筋梗塞の救急医療に及ぼした影響

最新の知見として、**東日本大震災における急性心筋梗塞の救急医療**についての検討を行い、この度Circulation Journal 2014;78(3):634-43 に掲載されましたのでご紹介いたします。

2011年の宮城県内のAMI患者の院内死亡率は、2008-2010年の過去3年間に比して改善を認めており[8.3% (2011年) vs. 10.5% (2008-2010年),  $P<0.05$ ]、特に震災直後の2か月間は顕著でした[7.2% (2011年) vs. 13.3% (2008-2010年),  $P<0.05$ ](図2)。さらにこの期間には、AMI発症から入院までの時間の短縮 [120分 (2011年) vs. 240分 (2008-2010年),  $P<0.001$ ] と冠動脈インターベンション施行率の増加 [86.8% (2011年) vs. 76.2% (2008-2010年),  $P=0.001$ ]が認められるとともに、発症早期(3時間以内)に入院した患者における入院時の心不全合併率が減少しており[6.9% (2011年) vs. 16.2% (2008-2010年),  $P<0.05$ ]、これらの因子が院内死亡率の改善に関与したと考えられました。また、来院から再灌流までの時間であるDoor-to-balloon timeが、震災直後も平時と変わらない水準であったことから、病院内の救急医療体制は震災直後にも関わらず維持されていたことも急性期予後が改善した一因と考えられました(図3)。

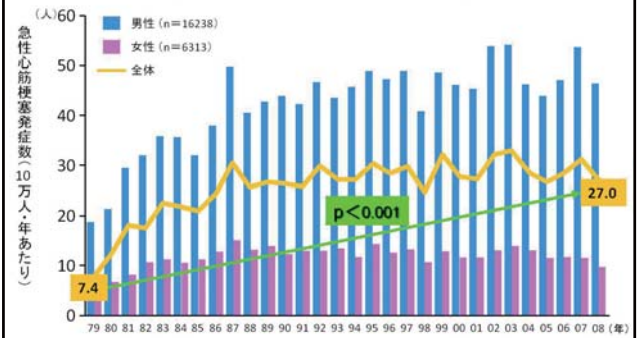
AMIに対する救急医療は、救急救命の連鎖である“chain of survival”を迅速にすることにより更なる改善が可能であると考えられており、特にAMI発症から医療従事者と最初に接触するまでの経過時間である“patient delay”の遅延は大きな課題として残されています。本研究は、大災害時において“chain of survival”の改善によりAMI患者の救急医療が改善しうることを大規模集団で示した初めての研究です。その要因としては、震災時のストレスにより健康に対する関心が高まり、胸痛等の症状に対して敏感となったことなどが関係しているのではないかと考えられました。

### おわりに

最後に、宮城県心筋梗塞対策協議会にご参加いただき、平素より多忙な日常診療の中で症例登録にご協力いただいております全ての会員の先生に感謝申し上げます。今後とも、何卒よろしくお願い申し上げます。

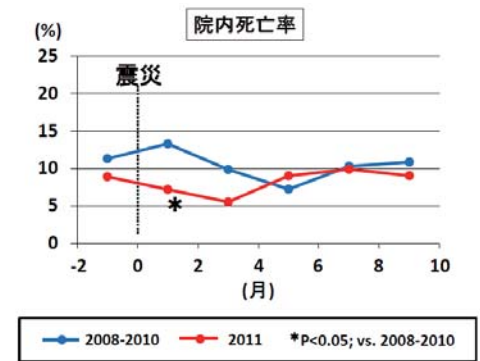
(文責：羽尾清貴、助教・虚血グループ、高橋潤、講師・虚血グループ主任)

図1. 宮城県における急性心筋梗塞発症数の年次変化



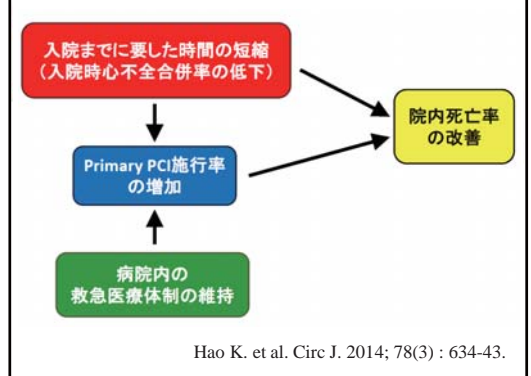
Takii T et al. : Circ J. 2010; 74 (1) : 93-100.

図2. 東日本大震災前後でのAMI患者の院内死亡率の変化



Hao K. et al. Circ J. 2014; 78(3) : 634-43.

図3. 東日本大震災後のAMI救急医療の変化



Hao K. et al. Circ J. 2014; 78(3) : 634-43.

### 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)