

エビデンス

Evidence for Cardiology

Top runner in coronary research ● 倉林 正彦教授に聞く (群馬大学医学部内科学第二講座)

転写因子をキープレーヤーに血管疾患の病態解明と治療への応用目指す ...1

EBMを見抜くための臨床統計学キーワード No.4 ●疫学研究の王道「コホート研究」
特定の集団を前向きに追跡 フラミンガム研究が有名2

Communication & Co-operation ● [Report] 病診連携の現場から

港区病診連携循環器談話会

心臓血管研究所附属病院の特殊機能を地域に生かす3

News & Topics ● 第19回国際高血圧学会がブラハで開催

定期的な運動の降圧効果 中高年女性の水泳は逆効果に？

メラトニンに夜間降圧作用 プラセボ対照試験で確認4

“巷の健康常識”、そのEBMを探る ●「オリーブオイル」

高脂肪でも低い心疾患リスク 地中海食の秘密を解くカギ4

Top runner in coronary research

倉林 正彦教授に聞く (群馬大学医学部内科学第二講座)

転写因子をキープレーヤーに 血管疾患の病態解明と治療への応用目指す

■血管疾患の鍵握る転写因子

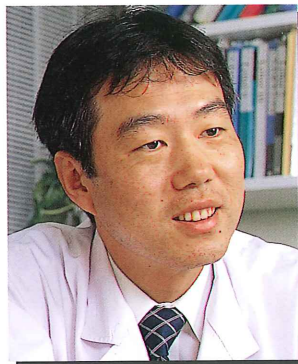
—— 転写因子に注目されるようになったきっかけを教えてください。

倉林 この10年くらいの間に、血管医学という新しい生命科学の領域が飛躍的な進歩を遂げました。特に分子生物学的な研究の成果によって、血管のもつ様々な機能が分子レベルで明らかにされつつあります。

例えば、動脈硬化やPTCA(経皮的冠動脈形成術)後再狭窄などの病態には、血管平滑筋細胞や血管内皮細胞、単球/マクロファージといった血管壁細胞の活性化(形質変換)が中心的な役割を果たしています。これらの細胞の活性化は、遺伝子の活性化(転写活性レベルの亢進)により引き起こされることも明らかになりました。しかも、遺伝子は個々に活性化するのではなく、ある特定の分子が活性化することで、その支配下にある幾つかの遺伝子が調節を受けて活性化することが確認されています。そこで我々は、血管疾患の発症・進展の根底にある“遺伝子活性化のキープレーヤー”を検索することにしました。

プロフィール
倉林 正彦
(くらばやし まさひこ)

1981年東京大学医学部卒業、内科研修の後、83年同大学第三内科入局。90年～94年米国南カリフォルニア大学留学。97年群馬大学医学部第二内科講師、99年同助教授を経て、2000年同教授、現在に至る。



この時、細胞内情報伝達物質などを含む幾つかの候補の中から、転写因子に着目した理由ですが、その一つに、当時、骨格筋の性質を規定する最も重要な因子として転写因子のMyoDがクローニングされ、この報告にヒントを得たことが挙げられます。

また、高血糖や高脂血症、高血圧などの刺激に血管壁細胞がさらされると、細胞内情報伝達経路が活性化され、そのシグナルが核の中に伝達されて、核内転写因子が活性化し、遺伝子転写を誘導します。血管疾患にかかわる各遺伝子の発現は転写因子によって協調的に調節されており、転写因子は細胞の性質の根源的部分にか

かわる分子といえます。これが、転写因子に着目したもう一つの理由です。

■トランスレーショナルリサーチの展開

—— 転写因子を標的に、血管疾患の病態解明を目指されたわけですね。

倉林 ええ。転写因子を明らかにすれば、細胞全体の性質をコントロールするメカニズムがわかります。また、転写因子は基礎医学において重要な研究ターゲットであるだけでなく、創薬や遺伝子治療の分野においても重要視されています。

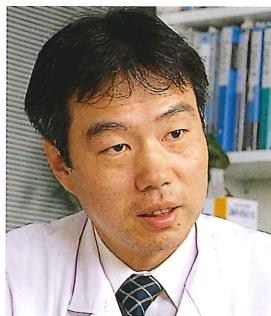
我々はあくまで臨床家ですから、血管医学としての転写因子の基礎研究の成果を、新たな治療法の開発などへつなげていくことに重点を置いています。基礎研究を臨床応用するための橋渡しの研究を“トランスレーショナルリサーチ”と呼びますが、血管医学の分野はまさにその構想をリードしている分野といえます。

—— では病態解明に向けて、具体的にはどのような転写因子に注目されていますか。

倉林 心血管病変の形成に重要な低酸素状態に対する血管内皮細胞の遺伝子応答に興味を持っていますが、それに関与

する転写因子としてEPAS(endothelial PAS)についても研究しています。また、血管内皮増殖因子(VEGF)の転写因子としてはSp1が重要です。従来、Sp1は細胞活性化に関与しない転写因子とされていましたが、血管疾患においては重要な調節因子であることが明らかになっています。

さらに、我々と海外のグループの共同研究により、血管病変におけるTGF- β の作用は、平滑筋細胞や心筋細胞など心血管系細胞に特異的に発現しているCARP(転写調節因子)により規定されていることがわかってきました。CARPは遺伝子をレギュレーションする重要な因子であると同時に、細胞内情報伝達を仲介する重要な



因子であることも実証しました。その他、動脈硬化病変のプラークの安定性や不安定性を規定する転写因子の同定も試みているところです。

このようにまずは血管疾患に特異的な転写因子を明らかにし、それを糸口に血管疾患の発症起点、発症機序のより詳細な理解を求めていると考えています。

—— 転写因子を標的にした治療法の開発についてはいかがですか。

倉林 まず転写因子という側面から、既存薬剤の新たな作用機序を明らかにしたいと考えています。例えば、大規模臨床試験で心血管イベント抑制効果が証明されたスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)の作用機序に興味を持っています。

高脂血症、高血糖、高血圧、喫煙など動脈硬化の危険因子は多様ですが、いずれも細胞内で酸化ストレスを増大させるという共通の性質を持つことが知られています。我々の研究では、スタチンは酸化ストレスの調節に関与する転写因子に大きな影響を及ぼすことがわかりました。

スタチンはこの転写因子を活性化させることで還元物質を産生し、酸化ストレスを解除する方向へ作用すると推測しています。このように既存薬の新たな機序を転写因子レベルで解明することにより、従来とは異なる治療法を提案していきたいと考えています。

—— 創薬の可能性は。

倉林 動脈硬化やPTCA後の再狭窄は「転写因子病」ともいえるので、これらの血管病に対して転写因子の活性を修飾する薬剤を用いることは理にかなっていると思います。

現在、転写因子を直接の標的とする薬剤としては、フィブラート、チアゾリジン誘

導体、エストロゲンなどがあります。また、これまでに、リガンドが特定されていない核内レセプター(特定のリガンドと結合し作用する転写因子)が多数クローニングされており、これらのレセプターに対するリガンドの幾つかは、血管疾患の新規薬剤として開発されてくると思います。

■遺伝子治療、再生医療への応用も

—— 転写因子は、遺伝子治療や再生医療の分野でも、臨床応用が期待されているとのことですが。

倉林 細胞はかなり巧妙に遺伝子の発現レベルをレギュレーションすることが知られており、基礎研究において、少数の転写因子で細胞を不活型から活性型へ、活性型から不活型へ完全に形質変換できることが明らかにされています。つまり、細胞の形質は、一つあるいは少数の転写因子で変換することが可能と言えます。

したがって、ある組織に特異的な転写因子を同定し、それを病変部位にのみ導入することができれば、細胞の性質を良い方向へ変換させることでその組織の状態を改善できると考えられます。また病変部の組織に必要な血管を再生させることが可能になると思います。

ほかにも転写因子の研究から、診断マーカーの開発につながる成果を出していく予定です。例えば、現在、酸化ストレスを正確に評価できる血中マーカーの候補として、酸化ストレス関連の転写因子により調節を受けている液性因子を確定しつつあります。

今後は、我々の研究を通じて「転写因子が血管細胞の活性(形質変換)を調節する」という概念を普及させることにより、血管疾患の病態解明や新しい予防法・治療法の開発をさらに進め、血管疾患の克服という夢を実現したいと考えています。

EBMを見抜くための臨床統計学キーワードNo.4 ●疫学研究の王道「コホート研究」

特定の集団を前向きに追跡 フラミンガム研究が有名

新潟大学医学部保健学科教授
高木 廣文



疫学研究の中で最も重要な研究方法はコホート研究である。ほかにも様々な研究デザインがあるが、これら疫学調査法は、一般に調査対象集団の特性と調査期間によって分類される。

まず対象集団は、その特性として「患者集団」か「一般集団」かに大きく分けられる。危険因子などの探索のためには、科学的に妥当な対照(コントロール)を設定する必要がある。

適当なコントロールを設定し、病因や危険因子と考えられる変数について情報収集し、統計学的分析を行う研究デザインは、「患者-対照研究(ケース・コントロール研究)」と呼ばれている。

また、ある地域の住民など特定の集団を追跡し、その間に起きた疾病の発生や死亡(イベント)と、その集団がもつ特性との関係を分析するという研究デザインは「コホート研究」と呼ばれている。

さらに疫学調査法は、時間軸との関係から、三つに分類される。国勢調査のように、ある時点での集団の特性を把握するために行われる調査は「断面調査」と呼ばれている。また、時間軸に沿って調査を行う研究デザインは「縦断研究」と呼ばれ、現在から未来に向かって調査を行う「前向き研究」と、逆に現在から過去に向かう「後向き研究」に分けられる。

後ろ向き研究は、イベントの発生が既に観察されており、その原因を過去に求める方法である。このため、データの信頼性の問題が極めて重大になる。一方、前向き研究では、イベントが調査期間中に観察できるので、極めて信頼性の高い情報が得られる。ケース・コントロール研究は後ろ向き研究であり、コホート研究は前向き研究である。

コホート研究では、ある地域住民などを自然の状態で観察するのが一般的であり、これは「観察研究」と呼ばれる。フラミンガム研究はその代表で、ボストン近郊のフラミンガムという小さな町の住民について、1949年から観察を開始し、高血圧、高コレステロール、喫煙などが冠動脈疾患の危険因子であることを初めて明らかにした。

一方、人為的にコホート集団をいくつかに分け、それぞれに異なる処理を行い、その結果を観察するという実験的デザインもあり、「介入研究」と呼ばれる。例えば MRFIT 研究(Multiple Risk Factor Intervention Trial)では、冠動脈疾患でない35~57歳の男性を特別介入群と通常治療群に無作為に割り当て、特別介入群には徹底的な食事指導や禁煙相談、計画的な高血圧の薬物治療を実施した。一方、通常治療群は地域の医療機関に任せ、両群の冠動脈疾患による死亡を約7年間追跡した。介入研究では、このように人為的な処理を行うため、介入を行う場合には、対象者に倫理的な配慮が必要とされる。

また最近では、分析の効率を高めるために、コホート研究とケース・コントロール研究を結びつけたハイブリッド法などもある。

なお、この記事はサマリーであり、全文はホームページ(<http://www.novartis.co.jp/ebm>)に掲載されている。

港区病診連携循環器談話会

心臓血管研究所附属病院の特殊機能を地域に生かす



今年7月24日に開かれた第2回港区病診連携循環器談話会



世話人の桐ヶ谷肇氏



立ち上げにあたって意見交換を行った馬場繁二氏



参加者の一人、田中操氏

港区病診連携循環器談話会は、登録者15名ほどの小規模な講演・症例報告会だ。東京都港区にある心臓血管研究所附属病院（以下、心研）の医師が講師を務め、同区内の一般病院勤務医や若手開業医などが参加する。第1回は今年3月に開催された。

第2回（7月24日）の取材時は、まず最初に「狭心症治療の最近の進歩」をテーマに心研第4研究部の矢嶋純二氏が講演した。続いて、同病院放射線部長の桐ヶ谷肇氏が、第1回談話会開催後に参加者の開業医から紹介された3症例の冠動脈造影検査結果について、動画を用いて解説した。

心研の役割を知ってもらいたい

同会の世話人でもある桐ヶ谷氏は、「この会は、心研が最近始めた病診連携推進活動業務の一つの試みです」と説明する。

心研は循環器単科の病院で高度先進医療を提供する。2001年4月に診療連携室が開設されたが、その室長を兼任することになった桐ヶ谷氏は、同病院で病診連携が遅れている点を危惧した。「本来は診療所などで診てもらっても良いと思われる軽症の患者さんまで診ているため、特殊機能が十分に生かせていない。そこで、我々が開業医と協力して、効率的で質の高い循環器医療を実践していくには何が必要かを見極めるため、港区で診療所を開業する数名の医師と交流し、活発な意見交換をしました」と話す。

その結果明らかになったのは、「心研は研究機関というイメージが強く、高度先進医療をやっていることも、実はあまり知られていなかった」（桐ヶ谷氏）ということだ。

このため、これまで交流に乏しかった近隣の医療機関の医師らに心研の役割を知ってもらうという目的で、また、馬場繁二氏（馬場クリニック院長）をはじめ、意見交換を行った開業医らが、「開業医を対象とした循環器疾患の高度先進医療に関する小規模な勉強会」を希望したため、この会が発足することになったという。

病院機能と個々の医師の専門性を公開

もっとも馬場氏らは、病診連携の推進を目的とする以上、単なる学術的な勉強会ではなく、「病院機能と医師一人ひとりの細かい専門性についての情報公開という意味合いを持たせて欲しい」とした。この理由として、同氏は「あらかじめ、紹介先の医師の専門領域や過去の症例経験数、診療に対する考えなどがわかっていれば、それらを念頭に患者さんに安心して紹介できるからです」と説明する。

特に循環器疾患は、不整脈、心臓カテーテル、心エコー、運動療法など、専門性がかかなり細分化されている。「かつて患者さんのために良かれと紹介したものの、専門が違っていたため別の医師にさらに紹介されることになり、かえって患者さんの不安と不満が増し、信頼を失うこともありました」と馬場氏は振り返る。

また急性疾患が多い循環器領域では、夜間や休日にも紹介できる専門医の選択肢が多いほど助かるのはいうまでもない。「これまでは、相手を知る機会がないため紹介先が限られていましたが、この会では、お互いに顔を合わせて話すことができるので、紹介がしやすくなりました」と馬場氏はそのメリットを挙げる。

動画を用いた症例呈示が好評

同会は今後、年4回ほどの頻度で、平日19時から約2時間程度、定期的を実施していく予定だ。「回を重ねることにより、近隣の医師の方達に心研とそこに勤務する医師を知ってもらい、我々の持つ特殊性、専門性を地域医療で活用して欲しいのです」と桐ヶ谷氏は話す。

また、実際に紹介を受けた患者さんについて、動画を用いながら検査結果を報告する症例呈示も継続する。会の参加者で、桐ヶ谷氏に患者さんを紹介した田中操氏（三田ハウス内科クリニック院長）は、「検査の過程を見ることは、私たちの勉強にもなりますし、患者さんがクリニックに戻られた時の説明もしやすくなります」と語る。

「循環器疾患に関する勉強会はほかにもいろいろありますが、専門的で高度な内容のものが多く、一般の開業医が参加してもわかりにくかった。しかし、この会は少人数なので意見も言いやすい。これまでにない、開業医へのやさしさのある会です」と馬場氏は強調していた。



国際高血圧学会 (ISH) の第19回学術集会在、6月23日から27日までの5日間、チェコの首都プラハで開催された。欧州高血圧学会 (ESH) 第12回学術集会との共催で、世界90カ国以上から7500人あまりの参加者が集まった。一般口演は148題で、ポスター発表は約1400題。大規模臨床試験に関する発表は16題あった。

次回 (第20回学術集会) は、2004年2月15～19日にブラジル・サンパウロで、2006年の第21回学術集会是福岡で開催される予定。詳しくは、第19回ISH学術集会のホームページ (<http://www.hypertension2002.cz/>) まで。

定期的な運動の降圧効果 中高年女性の水泳は逆効果に？

ウォーキングなどの定期的な運動に降圧効果があることはよく知られているが、中高年女性を対象にオーストラリアで行われた無作為化比較試験の結果、水泳では逆に血圧が上がる事が明らかになった。一般口演で、Western Australia大学 (オーストラリア) のKay Cox氏が研究結果を発表した。

Cox氏らは、運動の降圧効果を調べた研究の中で水泳を対象にしたものがほとんどない点に着目、血圧に対する影響をウォーキングと比較してみた。対象は、50～70歳で運動習慣がなく (中等度運動を週30分未満)、体格指数 (BMI) が34未満の中高年女性。血圧は160/100mmHg未満で、25メートル泳げることも条件とした。

参加者116人は無作為に2群に分け、水泳またはウォーキングを1回当たり30分間、週3回6カ月行ってもらった。平均年齢は55.5歳で平均BMIは26.4。仰臥位で測定した血圧は116/67mmHg、心拍数は67回/分で、12人は降圧治療を受けていた。運動の実施率は水泳、ウォーキング共に7割以上。運動実施後、歩行能力は両群共に向上していたが、水泳能力は、水泳群でのみ向上していた。

定期的な運動を行う前後での血圧の変化を見ると、座位および仰臥位で測定した血圧値や24時間血圧の平均値は、ウォーキング群で有意ではないものの低下する傾向が認められた。ところが水泳群では、24時間血圧に違いはないが、座位や仰臥位で測定した血圧が、

運動前と比べておよそ3/1mmHg有意に上昇していた。

試験参加者には閉経前の人もいるが、両群でのばらつきはなく、また閉経しているか否かは血圧の変動とは無関係だったという。定期的な水泳でなぜ血圧が上がるのかなど解明すべき点はあるが、「少なくとも中高年女性に対して運動処方を行う場合は、種目として水泳は避けた方がいいだろう」とCox氏は述べた。

メラトニンに夜間降圧作用 プラセボ対照試験で確認

「睡眠ホルモン」として知られるメラトニンに、夜間の血圧を下げる作用があるとの研究結果が、ポスターセッションで、オランダ脳研究所のF. A. J. L. Scheer氏により発表された。高血圧患者では夜間降圧が不十分なケースがしばしばみられるが、生体リズムの乱れが一因ではないかと指摘されていた。高血圧患者の夜間降圧を補助する薬として、メラトニンに新たな注目が集まりそうだ。

Scheer氏らは、メラトニンの単回服用と継続服用のそれぞれについて、実薬群とプラセボ群を入れ替えるクロスオーバー試験を実施し、血圧の日内変動への影響を調べた。対象は未治療の軽度高血圧がある男性16人で平均年齢は55歳。

まず、寝る1時間前にメラトニン2.5mgまたはプラセボを1回服用してもらい、24時間血圧計で服用前後の血圧変動を比較したところ、メラトニン1回服用では、昼間、夜間共に血圧の変動パターンに変化は出なかった。

次に、3週間連続して服用してもらい、その前

“巷の健康常識”、そのEBMを探る
「オリーブオイル」

高脂肪でも低い心疾患リスク 地中海食の秘密を解くカギ



脂肪は、重量当たりのカロリーがほかの栄養素 (炭水化物やたんぱく質) の2倍以上あるため、総摂取カロリーを抑えて肥満を解消するには、脂肪の摂取量を減らすのが早道とされる。また一般にも、脂ぎった食事は不健康、和食のような低脂肪食が健康的、というイメージが浸透している。

ところが、ミネソタ大学 (米国) のアンセル・キース博士が行った「7カ国研究」では、このイメージは必ずしも正しくないことが示された。同研究は、世界の7カ国15地域において、地域ごとの食事スタイルと冠動脈疾患の関係を調べたもの。この結果によると、イタリアなど地中海地方では食事スタイルは高脂肪食なのに、同じ程度の高脂肪食で暮らす北欧諸国などと比べて血清コレステロール値が低く、冠動脈疾患死が少ないことが判明した (Circulation 41 (suppl 1): 1-221, 1970)。

このカギを握っているのが脂肪の種類。北欧の主な脂肪源は飽和脂肪酸が多い乳脂肪なのにに対し、地中海地域ではオリーブオイルが中心で、オレイン酸という1価不飽和脂肪酸の含有量が多い。

食事の動物性脂肪を等カロリーのオリーブオイルで置き換えると、血中総コレステロールとLDLが低下する。興味深いことに、動物性脂肪を等カロリーの炭水化物で置き換えた低脂肪食では、LDLは減るものの、中性脂肪が増えてHDLが下がってしまうが、オリーブオイルで置き換えた場合は中性脂肪が下がり、HDLは低下しない (Am J Clin Nutr 70: 1009-1015, 1999)。つまり総カロリーさえ同じなら、和食のような低脂肪食よりオリーブオイルたっぷりの地中海食の方が健康的なのだ。

食事スタイルによる介入で心疾患の二次予防を狙った長期スタディーでは、地中海食の成績が低脂肪食を圧倒した (Circulation 99: 779-785, 1999)。今後、食事のアドバイスは、「油を控えめ」に「油はオリーブオイルを」の方がいいかもしれない。

後で血圧変動を比較したところ、メラトニンを連続服用した期間の前後で、夜間の血圧が有意に下がることがわかった。降圧幅は収縮期で平均6mmHg ($p=0.045$)、拡張期で4mmHg ($p=0.016$)。夜間降圧が不十分な人ほど、夜間の降圧幅が大きい傾向も認められた。

なお、メラトニンには入眠障害に対する効果があるため、夜間血圧の低下は「よく眠れるようになったため血圧が下がった」とも考えられる。しかし、Scheer氏らが、睡眠の質の変化を携帯用活動計で評価し、降圧幅との関連を検討したところ、服用者では全体として睡眠の質が改善されていたが、改善度合いと降圧幅とは全く相関が認められず、メラトニンは睡眠の質の改善とは独立して夜間降圧を促すことがわかったという。

(MedWave編集部)

NIT224J (N001)



NOVARTIS

www.nitro.jp

経皮吸収ニトログリセリン製剤

薬価基準収載

ニトロダームTTS®

【劇薬】(指定医薬品)

ニトログリセリン貼付剤

Nitroderm® TTS®

販売 (資料請求先)

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布4-17-30 〒106-8618