

エビデンス

Evidence for Cardiology

Top runner in coronary research ● 松原 弘明助教授に聞く (関西医科大学第二内科・心臓血管病センター)

自己骨髄細胞の移植で血管新生 下肢から心臓へ広がる臨床応用1

EBMを見抜くための臨床統計学キーワード No.6 ● 無作為化臨床試験の考え方
科学的に正しい因果推論を行う 統計学的な評価が可能2

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

横浜ベイエリアハートセミナー

24時間受け入れ体制で、早期発見・早期治療を目指す3

札幌循環器ナイトミーティング(病診連携のタベ)

循環器診療の基本的なノウハウを広めたい4

Top runner in coronary research

松原 弘明助教授に聞く (関西医科大学第二内科・心臓血管病センター)

自己骨髄細胞の移植で血管新生 下肢から心臓へ広がる臨床応用

■ 骨髄由来の血管内皮幹細胞に着目

—— 血管新生療法が注目されるようになった経緯を教えてください。

松原 発生学や組織学の視点から、血管新生は、発生初期における血管内皮幹細胞からのまったく新しい脈幹系の発生 (vasculogenesis) と、血管内皮細胞の増殖・遊走により、既に組織に存在する血管系から新しい娘血管枝が形成される狭義の血管新生 (angiogenesis) に大別されます。

最近、虚血下肢や虚血心筋における側副血行路は、循環血液中を流れる血管内皮幹細胞による vasculogenesis が初期に起こり、続いて angiogenesis が参加すると理解されるようになりました。また、虚血組織では、VEGF (血管内皮増殖因子) や FGF (線維芽細胞増殖因子)、HGF (肝細胞増殖因子) などの血管内皮増殖因子が血管新生を誘導することも明らかにされました。この血管新生の機序を利用しようというのが血管新生療法の発想の原点です。—— 先生が骨髄単核球細胞の移植という方法に着目されたきっかけは。

プロフィール
松原 弘明
(まつばら ひろあき)

1982年関西医科大学卒業、同大学附属病院研修医、内科勤務。86年国立循環器病センター研究所勤務(国内留学)、88年国保古座川総合病院循環器内科医長。89年より米国ハーバード大学医学部ブリガムウイメンズ病院へ留学。91年関西医科大学内科学第二講座助手、95年同講師。99年同大学内科学第二講座・心臓血管病センター助教授。



松原 循環器領域における血管新生療法は、タフツ大学の Isner 氏らが、慢性閉塞性動脈硬化症 (ASO) に対する VEGF を用いた遺伝子治療の劇的な効果を報告したことで注目されるようになりました。その後、血管内皮増殖因子の蛋白や遺伝子を用いた血管新生の基礎研究の成果は、臨床応用へと発展していきました。

このような中、1997年に、米国タフツ大学の浅原孝之氏らが、成人の末梢血中に骨髄から動員された血管内皮幹細胞が存在することを報告しました。これにヒントを得て、我々の研究グループは1999年に、成人骨髄液から単離した骨髄単核球細胞

には末梢血中の500倍以上の血管内皮幹細胞が含まれること、この骨髄単核球細胞は VEGF、FGF などの種々の血管内皮増殖因子を分泌することを見いだしました。

私は、骨髄単核球細胞を移植すれば、血管内皮幹細胞の供給と同時に、VEGF、FGF など種々の血管内皮増殖因子の産生も起こり、より効果的に血管新生が誘導されるのではないかと考えました。また、自己の骨髄単核球細胞を移植する方法では、免疫拒絶反応や未知のものが体内に侵入するリスクもないので安全だと思いました。そこで、自己骨髄単核球細胞移植による血管新生療法の臨床応用を目指して、久留米大学(当時)の室原豊明氏らと共同で基礎研究を開始しました。

■ 虚血肢で有効性・安全性を実証

—— どのような基礎研究ですか。

松原 私たちは、ブタの急性心筋梗塞モデルにおいて、梗塞部位周辺に自己骨髄単核球を経カテーテル的に移植した結果、毛細血管の増生や血行再建、心機能改善が認められたことを報告しました。また室原氏らは、ウサギ片側虚血下肢モデルにおいて、虚血下肢骨格筋内に自己骨髄単核球を移植すると、側副血行や血管新生の改善が認められることを示しました。

これらの基礎データを基に、私たちは倫理委員会から、ヒト虚血肢 (ASO、パージャー病) に対する自己骨髄単核球細胞移植による血管新生療法 (TACT study) の承認を受け、2000年6月より、久留米大学、自治医科大学と共同で研究を開始しました。

—— TACT study の結果は。

松原 2002年2月1日までに、外科的・内科的治療によっても下肢の虚血改善を認めない患者45人の虚血下肢(フォンテン分類Ⅲ～Ⅳ度)に対して、自己骨髄細胞移植を無作為化二重盲検比較試験で実施しました。その結果、移植1カ月後には、45例中31例で下肢血圧が10mmHg以上上昇し、トレッドミル歩行距離が約2.9倍以上増加し、45例中39例で下肢疼痛が消失しました。また移植局所には炎症や浮腫

は認めず、血中の VEGF、FGF 濃度、単核球細胞数にも変化はありませんでした。

以上から、私たちは、ヒト虚血下肢に対する自己骨髄単核球細胞の移植は有効で安全な血管新生療法と結論し、高度先進治療の承認を受けるため、2002年8月に厚生労働省へ申請しました。今日までに、20大学と3つの国立病院で、約80例(前述の45例を含む)のASO患者にこの治療法が実施されています。

■ 狭心痛の消失と心機能改善効果も

——重症狭心症の患者さんに対して、骨髄単核球細胞移植による血管新生療法を実施されましたね。

松原 実は、虚血心筋に対する自己骨髄単核球細胞移植にあたっては、①移植骨髄細胞の骨・軟骨への分化、②移植骨髄細胞から分泌される炎症性サイトカインが正常心筋細胞に及ぼす悪影響、③不整脈の誘発、という3つの問題点を否定する必要がありますがありました。

そこで、私たちは多くの基礎実験を行い、臨床的に使用する骨髄細胞の量では骨・軟骨への分化は認められず、移植細胞由来の炎症性サイトカインが正常心筋に与える影響も非常に少ないと結論しました。ブタ慢性虚血モデルに対する骨髄細胞移植でも、骨・軟骨形成や不整脈の誘発は認められませんでした。

これに加えて、TACTstudyや山口大学での狭心症に対する心臓バイパス手術と自己骨髄単核球細胞移植の併用療法の成績から効果や安全性は高いと判断し、2001年12月、CCSクラスⅣの重症狭心症患者さん(64歳男性)に対して、世界初の自己骨髄単核球細胞移植のみでバイパス手術を併用しない血管新生療法を実施しました。

この患者さんは、心筋梗塞発症後、経皮的冠動脈形成術(PTCA)を5回、心臓バイパス手術を2回受けていたにもかかわらず、



ず、安静時でも狭心痛が頻発する状態で、1日15回程度のニログリセリンスプレーを使用していました。

しかし、移植後は、狭心痛は著明に改善し、心筋虚血部の壁運動や心機能の改善、左心内腔や虚血領域の縮小が見られました。

移植半年後から、ニログリセリンスプレーを使用することはなくなり、1年以上たった現在でも、その治療効果は持続しています。

——では、今後は虚血性心疾患に対する本治療法の適応をめざされるわけですね。

松原 ええ。私は循環器内科医ですから、虚血性心疾患の新たな治療戦略を確立することが目標ですからね。

骨髄細胞移植は、1例目では開胸手術下で行いましたが、2例目以降は経カテーテル的に実施し、今後、例数を増やし、狭心症での本治療法の有効性と安全性を確

認することになっています。現在、共同研究には5大学がエントリーしており、来年4月頃から実施する予定です。

——本治療法を心筋梗塞や心不全に応用することはできませんか。

松原 骨髄単核球細胞移植は血管再生治療であり、心筋を再生する治療ではありません。確かに骨髄単核球細胞には心筋幹細胞も含まれますが、非常に少なく、骨髄細胞そのままを心筋内に移植しただけでは、有効な心筋は再生されません。実際、先の狭心症例での改善効果は、虚血部での血管再生が主であると思われます。

ただし、将来的には、心筋梗塞や心不全に対する再生医療においても、治療の選択幅は広がっていくと考えられます。例えば、血管と心筋の再生を目指して、骨髄単核球細胞と共に、心筋様組織を形成するため骨芽細胞を同時移植するなどといった方法も開発されてくるのではないのでしょうか。

EBMを見抜くための臨床統計学キーワード No.6 ● 無作為化臨床試験の考え方

科学的に正しい因果推論を行う 統計学的な評価が可能

新潟大学医学部保健学科教授
高木 廣文



科学研究デザインの中では、無作為化臨床試験による研究結果が、最も科学的証拠として価値あるものとされている。無作為化臨床試験では、対象者は比較すべき処理(治療法や薬剤など)を無作為(ランダム)に割り当てられる。無作為化を施したグループは、統計学的分析を適用して比較するのに、極めて優れたデータを与えてくれる。ここでは、なぜ対象者の処理への無作為割当を行う研究デザインが最も科学的といえるのかについて説明をする。

例えば、「これを飲めば絶対に循環器疾患による死亡はない」とされる画期的な新薬Aが開発されたでしょう。この場合、新薬Aの効果を証明するための正しい因果推論を行うには、A薬を飲む私と、A薬を飲まない私を長期間追跡し、循環器疾患の発症や死亡について、両者の結果を比べればよい。

しかし、現実にはこれは不可能であるため、このような因果推論モデルは「反事実的モデル、仮定法的モデル、カウンター・ファクチャル・モデル」などと呼ばれている。また、各個人は遺伝的にも環境的にも違うため、私という1例のみを調べても、それは私個人にしか当てはまらない。すなわち、ケース・スタディは一般性を持っていないことになる。

A薬の循環器疾患抑制効果を一般的に普遍化して研究するには、調べる対象を増やせばよい。各個人については、A薬の結果は一つしかないが、対象が増えるほど、個人の遺伝的な変動や他の環境要因からの影響がならされていく。ある程度の規模の集団になれば、その集団がもつ一般的な傾向を明らかにすることができるだろう。

ただし、現実世界では、同一人物に対して相反する2つの処理を同時に施すことはできないので、比較のために適当なコントロールが必要である。コントロールはできるだけ全ての特性が一致している必要があるが、どの程度まで一致すべきかは極めて重要な問題である。個々人の対象にマッチするようなペア作りでは、ペア数を増やすのに限界があるため、よく似た集団同士を比較研究することが考えられる。

この場合、まず研究対象者となる人たちのグループを設定する。この中で、よく似た集団を2つ作るためには、無作為に集団の構成員を分けるのが無難な方法である。実際には、コンピュータで「乱数」を発生させ、その値にしたがって処理方法(A薬の服用、非服用など)の割当を決めていく。

ただし、無作為割付によっても2グループの特性が完全に一致するとは限らない。無作為化の意味は、それを無限回繰り返した場合、ある特性の一回ごとの平均値の全試行での平均値(期待値)が各グループで一致する、ということを保証するものだからである。このため、類似の無作為化臨床試験を複数集めて、その結果をまとめて解析する「メタ解析」は、方法論的には最も優れていることになる。

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。

横浜ベイエリアハートセミナー

24 時間受け入れ体制で、早期発見・早期治療を目指す

横浜ベイエリアハートセミナーが開催される横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター(通称:市大センター病院)は、横浜市立大学医学部附属浦舟病院を前身に2000年1月に新病院としてオープンした。包括的、全人的医療を市民に提供するという目標を掲げ、臨床を中心に据えたユニークな大学病院だ。本セミナーの世話人を務める同病院心臓血管センター教授の木村一雄氏は、「このセミナーの目的は、当病院と地域の医療機関が連携を深めることで、救えるはずだった患者さんの生命や過ごせるはずだった日常生活を守ることにある」と説明する。



今年10月11日に行われた第7回横浜ベイエリアハートセミナー

世話人の
木村一雄氏準備会から参加
メンバーの重松洋氏準備会から参加
メンバーの鈴木孔氏

敷居の低さと質の高さが特長

浦舟病院当時、木村氏は救命救急センターの医師として、心肺停止状態で救急搬送されてくる多くの患者さんを診てきた。「もっと早くここに来てくれてさえいれば、と残念な思いを何度も経験してきた」と語る。また、その頃同時に、患者さんの紹介を遅らせている要因の一つとして、診療所の医師達が抱く大学病院に対する遠慮や気構えがあることを知ったという。

実際、本セミナーの準備会から参加メンバーである佐藤医院院長の重松洋氏も、開業医の立場から、「典型的な症状や心電図異常が認められれば迷わず紹介できる。でも、それらが無い場合、もし紹介先で“異常なし”と診断されれば、紹介先の医師や患者さんに迷惑をかけることにならないか、また私の診断能力が疑われないかなどとあれこれ考えてしまい、紹介に躊躇することもあった」と振り返る。

こうした問題を解消するため、本セミナーの立ち上げにあたって木村氏は、患者さんを気軽に紹介してもらえる雰囲気を作

ることを最も大切に。「市民病院としての敷居の低さと、大学病院としての医療レベルの高さを備えているのが、市大センター病院の特長。これをわかってもらいたい」(木村氏)と話す。

重松氏によれば、木村氏はセミナーで毎回のように、「結果として“異常なし”ならば、これほど患者さんにとって幸せなことはありません。症状や心電図異常の有無にかかわらず、病歴や身体所見から重症感が感じ取られた場合は、昼夜を問わず、気軽に患者さんを紹介してください。24時間、受け入れ体制を整えて待っています」と話しているという。「その言葉に救われています」と重松氏は語る。

病歴と心電図を重視

本セミナーは、市大センター病院の会議室で、2月、6月、10月の年3回の頻度で開催されている。平成12年10月に第1回目の会合が開かれ、取材時(平成14年10月11日)で7回目を迎えた。当初30名ほどだった参加者も回を重ねるごとに増え、今

回は50名を超えた。参加者は、心臓血管センターの勤務医と、同センターへの患者さんの紹介の機会が多い地区(横浜市中区、南区、西区、磯子区)の開業医や一般病院勤務医だ。

内容としては、地域の医師から紹介を受けたトピックス的な症例について2例ほど発表し、その後最新の臨床テーマに関する講義を行うというスタイルを取っている。第7回目の症例検討では、症状はないがSTの若干低下がみられる例、症状はあるが心電図異常がない例、症状も心電図も異常所見がみられない例などが取り上げられた。いずれの患者さんも徒歩で来院し、カテーテル検査の結果、極めて厳しい状態であることが判明して緊

急バイパス手術に至ったが、早期発見・早期治療により良好な予後が得られている。ただし、もし紹介が遅れていれば、救命でなかった可能性が高いという。

毎回のテーマは変更されるが、「病歴や身体所見、心電図という開業医で可能な手段で、どこまで患者さんの緊急性を診断できるか。このスタンスに立ち話を進めるようにしている」(木村氏)という。

やはり準備会からのメンバーの一人である鈴木内科医院院長の鈴木孔氏は、「毎回、自分のところにも来院する可能性が極めて高いと思えるようなケースが取り上げられている。しかも、開業医でも可能なツールで診断や治療のコツを教えてもらえるので、日常診療に役立っている」と話す。

最後に木村氏は、「循環器診療のファインプレーとは、高度先進医療を駆使して心肺停止状態から蘇生させることなく、高度先進医療という保証の下に、安全で簡単な医療の段階で患者さんを救うことだ。そのためには、実地医の方からの遠慮ない紹介が欠かせない」と強調した。

札幌循環器ナイトミーティング(病診連携のタベ) 循環器診療の基本的なノウハウを広めたい

今年10月17日に行われた
第5回札幌循環器ナイトミーティング(病診連携のタベ)



「札幌地域全体をみても、病診連携を前面に打ち出した勉強会はこれが初めて」と、「札幌循環器ナイトミーティング(病診連携のタベ)」の代表幹事を務める心臓血管センター北海道大野病院理事長の大野猛三氏は話す。

大野氏によれば、同会は、札幌市全体における虚血性心疾患診療の質の向上を目指して立ち上げられた。対象を特に虚血性心疾患に絞った理由は、一般の診療所に来院する外来患者さんの中でも、最も頻度の高い疾患といえるからだ。

札幌市では、単科の専門病院が多いこともあり、以前から各区あるいは各病院単位での病診連携促進のための勉強会などは積極的に行われていた。しかし、「今後は、虚血性心疾患診療における病診連携が一層重要性を増してくるだろう」と大野氏はみている。人口の高齢化に伴う循環器疾患患者数の増加は同市においても例外ではない。「特に心筋梗塞や狭心症の場合、最初は外来診療で対応できる状況であっても、急速に症状が進行し専門病院への搬送が必要となるケースが少なくない。病診連携の構築なくして、質の高い医療を提供できるはずがない」と大野氏は説明する。

身近な症例を取り上げて検討

同会は、第1回目が開かれた2000年10月以降、年2回のペースで開催されている。毎回のテーマは、大野氏を含む6名

の幹事が参加する幹事会で決定される。通常は、開業医が外来診療でよく診るケースを中心に症例検討を行い、その後狭心症や心筋梗塞、不整脈など一般的な疾患の最新情報をテーマに講演を行うという形をとっている。

ちなみに第5回目にあたる取材時(2002年10月17日)の症例検討とディスカッションのテーマは、「内科的治療と外科的治療の分岐点にあり、治療方針に悩む症例」。今回はやや専門的な内容も含まれていたが、幹事らの所属する病院に紹介された患者さんの中から3症例が提示、討論された。続いて、日本における冠インターベンション治療の第一人者である倉敷中央病院循環器内科主任部長の光藤和明氏が、「倉敷地域における病診連携の活動紹介」について特別講演を行った。

早期紹介の重要性に対する意識が向上

「この会では回を重ねるにつれ、参加される開業医の方の意識が、最初の頃に比べて変わってきたように思う」と大野氏は話す。つまり、参加開業医から専門病院へ「疑わしい症例」がより積極的に紹介される機会が増えてきたという。また、会の参加人数も当初の約40名から100名近く

同会の幹事6名と光藤和明氏(前列中央)。幹事は、前列左が舟山直樹氏(北海道循環器病院副院長)、同右が大野猛三氏。後列左より、佐藤良二氏(さとう循環器科・内科クリニック院長)、牧口光幸氏(心臓血管センター北海道大野病院循環器内科主任部長)、阿部秀樹氏(北斗循環器病院理事長)、渡辺祝安氏(市立札幌病院心臓血管外科医長)



大野猛三氏 参加者の佐久間千尋氏 参加者の門野豊氏

にまで増えているようだ。

参加者の一人、佐々木内科クリニック院長の佐久間千尋氏は消化器を専門とする内科医だが、開業後は高血圧や糖尿病、高脂血症なども多く診るようになり、循環器診療の実践に役立つ知識の必要性を痛感していたという。「この会では、私も日常診療で遭遇するであろうと思われるケースを対象に、専門病院に紹介するタイミングや専門病院での診断・治療法を具体的に説明してもらえる。このため、循環器疾患の診療のコツがつかめて、助かっている」と語る。また、この会に参加して多くの循環器専門医と知り合えたことにより、紹介先の選択肢も増えたという。「患者さんの要望に応じられ、また具体的な情報も提供してあげられるようになり非常に良かったと思う」と同氏は付け加えている。

一方、やはり参加者の一人で、消化器領域が専門の門野豊氏(かどの内科・消化器科院長)は、「うちはビル診なので何かあったときに十分な対応ができない。以前から紹介状は毎日のように書いていたが、この会に参加してから、循環器疾患に対する理解がより深まり、前にも増して積極的に患者さんを専門病院へ紹介するようになった」と話す。

「この会では、糖尿病などの合併症についても取り上げている。実際に外来で皆さんが目にするような疾患からやっていきたい」と大野氏は強調している。今後も同会では、開業医の人達に循環器疾患診療の基本的なノウハウをできる限り広めていくことを目指していくそうだ。




www.nitro.jp

経皮吸収ニトログリセリン製剤

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®

薬価基準収載

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