

# エビデンス

## Evidence for Cardiology

|                                   |                                         |   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|---|
| Top runner in coronary research ● | 小室 一成教授に聞く(千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学・医学部第三内科) |   |
|                                   | 心筋細胞に特異的な遺伝子 Csx を発見                    |   |
|                                   | 世界に挑戦する研究者を育てたい                         | 1 |
|                                   | EBM を見抜くための臨床統計学キーワード ● EBM             |   |
|                                   | EBM は臨床医の新たな行動指針ポイントは研究デザインと統計学的な妥当性    | 2 |
| Communication & Corporation ●     | [Report] 病診連携の現場から                      |   |
|                                   | 「徳島循環器ナイトミーティング(病診連携の夕べ)」が地域医療を変えた      | 3 |
| News & Topics ●                   | 初の全国調査で PCI や CABG 施行の実態が明らかに           |   |
|                                   | AMI の発症率、就労者では月曜に多い。第 36 回日本成人病学会で報告    | 4 |
|                                   | 「巷の健康常識」、その EBM を探る ● 「ポリフェノールの正体」      |   |
|                                   | 赤ワインブーム、一流学術誌が火付け役                      | 4 |

### Top runner in coronary research

小室 一成教授に聞く (千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学・医学部第三内科)

## 心筋細胞に特異的な遺伝子 Csx を発見 世界に挑戦する研究者を育てたい

### ■パワフルな作用持つ Csx

——先生は心臓の発生・分化の研究で、世界的に評価の高い論文を数多く発表されています。なかでも Csx (cardiac specific homeobox) という心臓に特異的に発現する遺伝子(転写因子)の発見は注目を集めました。

小室 あらゆる細胞を骨格筋に変換させる MyoD という骨格筋特異的転写因子が見つかっていましたので、骨格筋と同じ横紋筋である心筋細胞にも同様なキーとなるマスター遺伝子が存在するのではないかと考えました。

89年にハーバード大学に留学後、試行錯誤していたのですが、90年にカリフォルニア大学ロサンゼルス校の Bodmer R. 博士が心臓のないショウジョウバエを解析して、それが形態形成の制御因子でホメオボックス遺伝子と総称される遺伝子の一つ、tinman の異常によって起こることを明らかにしました。すぐに Bodmer 博士から tinman 遺伝子を譲り受け、これを道具に



プロフィール  
小室 一成 (こむろ いっせい)

1957年東京生まれ。82年東京大学医学部卒業後、84年同学部第三内科入局。89年米国ハーバード大学留学。93年東京大学医学部第三内科助手、98年東京医科歯科大学客員助教授、同年東京大学大学院医学系研究科循環器内科講師。2000年千葉大学医学部第三内科助教授を経て、2001年4月現在に至る。

マウスの心臓にスクリーニングして同じ遺伝子をとる試みを始めました。

紆余曲折を経て93年になってやっと、tinman と遺伝子配列が67%一致したホメオボックス遺伝子をマウスの心臓からとることに成功し、これを cardiac specific homeobox、Csx (別名 Nkx2-5) と名付けて発表しました。

その後、ハーバード大のグループが、ゼブラフィッシュに Csx を注射して、いろいろな場所に心臓の塊ができることを確認し、オーストラリアのグループは Csx のノックアウトマウスを作成、胎児期の早期に心臓の発生・分化が止まって致死するという事実を突き止めました。つまり、Csx が心臓の発生にとって必須かつ大変パワフルな作用

を持っていることが証明されたのです。

### ■Csx の変異で家族性心房中隔欠損

——Csx は現在、心筋の前駆細胞ができたかどうかを調べるいちばん早期のマーカーとして広く使われていますが、臨床的な意義についてはいかがですか。

小室 私たちは Csx を単離した際、それが第5染色体長腕35(5q35)領域にあることを確かめていたのですが、ハーバード大のグループが家族性心房中隔欠損症(ASD)の遺伝子解析をした結果、その責任遺伝子が5q35領域にあることがわかり、さらに患者の Csx 遺伝子の配列を解析したところ点変異が見つかりました。その後、心室中隔欠損症やファロー四徴症などの先天性心疾患も Csx の変異で起こることがわかったのです。特に ASD は先天性心疾患の中でも最も多くの患者がいますが、通常は予後がよいのに対して、Csx の変異による ASD は突然死につながる房室ブロックを伴いますので、Csx の遺伝子診断の意義は大きいと思います。

——その後も先生方は、Csx が心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)遺伝子を強く発現・活性化し、ふつう心房筋にしか存在しないとされた分泌顆粒が心室筋にも溜まることを初めて明らかにしました。また心臓の発生にとって重要なジンクフィンガータイプの転写調節因子である GATA4 と Csx が協調することによって、ANP 遺伝子の発現が強力に亢進し、心筋細胞の分化を強く誘導することも突き止めました。

小室 ええ。しかしふつうの細胞に Csx と GATA4 を導入しても、なかなか心筋細胞に分化しません。まだ別の因子が必要であろうと考え、遺伝子のスクリーニングを続けました。その結果、T-box 転写因子ファミリーに属する Tbx5 が Csx と結合(会合)すると、それぞれ単独の場合に比べて、ANP が10倍以上発現することがわかりました。TBX5 も変異が起こると、Holt-Oram Syndrome と呼ばれる四肢や心臓の奇形が起こることが明らかとなって

おり、Csx と Tbx5 が心臓発生において、相互に作用して重要な役割を果たしていることを示唆する報告をしました。

現在、Tbx5 と Csx が結合して心筋細胞以外の細胞を心筋細胞に分化できるかどうかについて研究しています。

## ■心不全治療薬の

### 作用遺伝子の違いも明らかに

—— 最近、心不全治療薬として広く使われている ACE 阻害薬と ARB (A II 阻害薬) の二つの薬剤は作用する遺伝子に違いがあることを発表されましたね。

小室 私のもう一つの研究テーマは心不全の病態解明です。それには病的な心肥大がどうして起こるかを知らなければなりません。私たちは心肥大や心不全の発症にレニン-アンジオテンシン (RA) 系が重要な役割を果たしていることを、我々が日本で最初に確立したマウスの心臓解析技術を用いて証明しました。

RA 系に作用する薬剤として ACE 阻害薬と ARB があります。この両薬剤が心不全治療に有効であるのは明らかですが、この類似の二つの薬剤の作用起点に関しては必ずしも明らかでなく、併用する意味も問われていました。そこで両薬が本当に異なる機序で心不全に作用するのかを DNA チップを用いて解析しました。1 万個近い遺伝子の発現を解析したところ、ACE と ARB では発現遺伝子が全然異なり、それぞれが全く違う機序で働いていることがわかりました。両薬剤を併用する意義、裏付けが証明されたと同時に、将来は心不全のメカニズム解明にもつながる可能性もあります。

## ■「体制は整った」 再生医療に力点

—— 次の研究の方向をお教え下さい。

小室 現在、いちばん力を入れているのは、再生医療です。重症の心不全は心臓移植以外に治療法がないわけですが、ドナーの数や拒絶反応など限界があります。心筋の再生が可能となれば、治療のブレイクスルーになります。

留学当時は「再生医療」という言葉は今ほど流布しておらず、私も心臓の「発生・分化」を研究していました。Csx 遺伝子の発見・解析はその第一歩でした。

ここ数年で、あらゆる細胞に分化する能力を有するヒトの ES 細胞 (胚性幹細胞) が確立され、また体性幹細胞といった未分化の幹細胞が多くの臓器に存在することがわかってきました。私たちも Csx、GATA4、Tbx5 などの転写因子による心筋細胞への分化・誘導の検討と同時に、サル ES 細胞を使って心筋細胞へ誘導させる研究や、骨髄中の間葉系幹細胞から心筋細胞を再生させる研究も精力的に進めており、早く臨床につなげたいと思っています。

—— 最後に、千葉大の循環病態医科学教授になられてまもなく 1 年になるわけですが、今後の抱負をお聞かせ下さい。



小室 大学病院の大きな使命の一つは、やはり先端のかつ最新の診断・治療法を開発し、臨床に役立てることだと思います。そのためには基礎実験、動物実験は欠かせませんし、臨床的にも EBM に裏付けられた高いレベルを保っていく必要があります。

幸い、私どもの医局員の数は大学の中だけでもざっと 80 名もあり、基礎研究から臨床疫学研究までを一つの科でカバーできる強みがあります。この 1 年間で人的にも設備的にも基礎研究の体制が整い、EBM のもととなる臨床疫学研究を行うための専任スタッフも決めました。

私は医局員には、「どんな分野でも構わないので、高い志を持って、高いレベルを目指すこと」が大事だと言っています。その結果として「世界に挑戦する」研究者が出て、世界有数の循環器内科になることを願っています。

## EBM を見抜くための臨床統計学キーワード ● EBM

### EBM は臨床医の新たな行動指針 ポイントは研究デザインと 統計学的な妥当性

新潟大学医学部保健学科教授  
高木 廣文



EBM (Evidence Based Medicine、根拠に基づく医療) の実践は今や、臨床医の新たな行動指針となったといっても過言ではない。EBM の推進により、医療の質の向上と標準化が図られ、また根拠ある臨床判断を患者に明示することによってインフォームド・コンセントも得やすくなる。EBM の手順で作成された診療ガイドラインに基づく診療が求められることは時間の問題であろう。

EBM にもいろいろなレベルがあり、米国予防医療サービス特別研究班は根拠の質の程度によって 5 段階に分類している (表、1991 年)。しかし、質の悪い RCT (ランダム化比較試験) よりよくデザインされたコホート研究やケース・コントロール研究の方が「証拠能力」が高いことも十分あり得る。

#### 臨床疫学に統計学が必須の理由

EBM の基礎となっている臨床疫学研究では、統計学を外して考えられない。なぜ、科学的な研究に統計学を用いるのであろうか。

第一に、統計学は偶然による変動 (ばらつき) を

表 エビデンスの質の分類  
(米国予防医療サービス特別研究班)

|      |                   |
|------|-------------------|
| I    | : ランダム化比較試験       |
| II-1 | : 非ランダム化比較試験      |
| II-2 | : コホート研究または症例対照研究 |
| II-3 | : 時系列研究、非対照実験研究   |
| III  | : 権威者の意見、記述疫学     |

(Woolf SH, Sox HC. The expert panel on preventive services: continuing the work of the USPSTF. American Journal of Preventive Medicine 7: 325-330, 1991 より)

評価できるからである。薬剤の比較試験などで用いられる無作為割付などのように、対象の選び方による差 (バイアス) をできるだけなくしたうえで、偶然によって起きる確率 (有意確率) を求める。有意確率が小さいほど偶然によるばらつきも少ないと判断できるのである。第二に、統計学は可能な限りあらゆる現象を数量化することによって、客観性を高めることができるからである。

統計学的な視点のない研究は、一般性 (普遍性) を欠如した主観的、権威主義的な、もしくは自己満足的なものになりがちである。

本シリーズでは、学会発表や学術論文などの情報を科学的・論理的に吟味し EBM を見抜くためのポイントを、臨床統計学の視点から例題をまじえながらわかりやすく解説していきたい。

次号のテーマは「研究デザイン」なくして「臨床統計学」なし」を予定している。

なお、本ニュースレター「エビデンス」誌上ではサマリーを掲載し、詳しくはホームページ (<http://www.novartis.co.jp/ebm>) を読んでいただきたい。

# 「徳島循環器ナイトミーティング(病診連携のタベ)」が地域医療を変えた



ナイトミーティングに駆けつけた四宮氏(上)と三代氏(下)



昨年11月22日に行われた11回目の徳島循環器ナイトミーティング

徳島地域では、徳島赤十字病院(旧・小松島赤十字病院、小松島市)循環器科部長の日浅芳一氏を中心となり病診(病)連携を促進している。なかでも「徳島循環器ナイトミーティング(病診連携のタベ)」が果たしている役割は大きい。



ナイトミーティングを主宰する徳島赤十字病院循環器科部長の日浅芳一氏

## 病診(病)連携は病院存続の危機感から

日浅氏らが病診(病)連携に積極的に取り組み始めたのは約2年前。その理由は、「循環器科の存在意義はもちろん、病院の存続そのものが危ぶまれる状況にあったからだ」と当時を振り返る。徳島赤十字病院は、県中央部から外れた場所に位置し、診療圏内人口は周辺地域住民を加えてもわずか7万人程度。そこへ、カテーテル検査や冠インターベンションを実施できる病院が徳島県内に次々と現れてきた。つまり、病診(病)連携の可否が、自らの存続に関わっていたのだ。

クリニックとの連携を深めるにあたって立ち上げたのが、「徳島循環器ナイトミーティング(病診連携のタベ)」。奇数月第3木曜日の19時30分から約2時間程度、定期的

に開催されるセミクローズドな症例検討

## 病診連携で目に見える成果が

取材した第11回目(平成13年11月22日)は、徳島県医師会主催の学校医研修と重なっていたが、研修を終えて駆けつけてくるメンバーもみられ、最終的には約40名の参加となった。「この会で供覧する症例はいずれも興味深い症例ばかり。私が参加している他の勉強会に比べて内容が充実しており、どのような症例が取り上げられているのか知りたくて、何があっても参加している」と、参加者であるマスカット内科循環器科クリニック院長の四宮秀美氏は話す。この日の検討症例は、「健診で心電図異常を指摘され、精査目的で紹介されたが、現在も確定診断がなされていない48歳男性」など3例。

「症例選びなど、日常診療をやりながらの会の準備・運営はとても大変」と日浅氏は辛い胸の内を明かすが、一方でクリニックとの連携促進により大きな成果が得られている喜びも感じている。

例えば、循環器科への紹介率が著しく向上した。月により、同科の紹介率は100%に至ることもしばしばあるという。ま

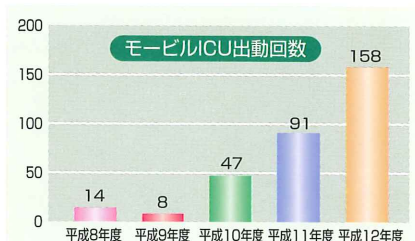
た、ほぼ毎日、新規入院患者の3分の1(約10例)は循環器科の患者だそうだ。「最近、当院は地域支援病院に認定されたが、これには循環器科の貢献度が高いと考えている」と日浅氏。

## 信頼関係なくして連携なし

また同氏は、「病診(病)連携は、お互いの信頼関係なくして進まないことを学んだ」と話す。同じ席につき、症例について討論することにより、お互いの顔が見え、お互いの医療に対する考え方が分かり合えたから、連携がスムーズにいくのだと、日浅氏は強調した。

信頼関係が築けたことにより、冠動脈造影検査などの入院予約もファクシミリで行われるようになった。患者はわざわざ来院する必要がなくなり、クリニックで即座に入院・検査・退院予定日を知ることが可能となった。クリニック側から薬物療法や心電図などの検査所見についての問い合わせも増えたという。モービルICUの出動回数も大幅に増加し(図)、その要請も徳島県全域に及ぶようになった。徳島市内西部で開業、このミーティングにはできるだけ参加しているという三代内科循環器科の三代裕一郎氏も「私も3回ほど要請したが、患者さんの安心感と信頼感が高まった気がする」と語る。

今後も、魅力ある症例を取り上げていくことで「病診連携のタベ」の充実を図り、意欲のある先生方の参加を増やし、核となる開業医を徳島県全体に拡げていきたいと意気込む日浅氏。これからの発展に期待したい。



## 初の全国調査で PCI や CABG 施行の実態が明らかに

日本における経皮的冠動脈形成術 (PCI) や冠動脈バイパス術 (CABG) に関する初の全国横断的な実態調査の結果がこのほどまとまった。平成 10～12 年度厚生科学研究として調査を実施したのは、「我が国における冠動脈インターベンション治療の実態調査とガイドライン作成」研究班 (主任研究者：九州大学大学院医学研究院循環器内科学分野教授の竹下彰氏)。全国で内科、循環器内科を標榜している病院 8253 施設すべてにアンケート用紙を送付、7993 施設より回答を得た (回収率 97%)。

この結果、1997 年には全国 1023 施設で年間 10 万 9788 件の PCI が、また 477 施設で年間 1 万 7677 件の CABG が行われていたことがわかった。欧米では PCI と CABG の比は 1 前後と言われているが、日本は 6.2 であり、CABG に比べて PCI が非常に多く行われている実態が確認された。

年間の PCI 施行件数については、50 件以下と小規模の施設が 466 件 (44%) と最も多く、ほとんどの施設が年間 200 件以下だった。

さらに PCI を施行された症例のうち 1 万 742 例を無作為抽出し、患者背景や予後についてレトロスペクティブに検討したところ、患者の年齢層別では、男性で最も多いの

は 60～69 歳で全件数の 27%、次いで 70～79 歳の 20%、50～59 歳の 17% の順。女性では 70～79 歳 10%、60～69 歳 8%、80 歳以上 4% の順だった。臨床診断名では最も多いのが安定期の狭心症 (全件数の 36%) だったが、急性心筋梗塞 25% 及び不安定狭心症 18% を合わせた、いわゆる急性冠症候群の患者が半数近くに上った (図 1)。また、新規病変は 74% で、再狭窄病変は 25% を占めていた。急性期の治療成績では、病変成功率は 92%、急性心筋梗塞を含む全体の院内死亡は 2.6% だった (急性心筋梗塞のみは 7.6%)。また平均 1.8 年のフォローアップ期間中に狭心症が出現した患者は 23% いた。再治療として、再度 PCI を受けた人は 35% に上ったという。

## AMI の発症率、就労者では月曜に多い 第 36 回日本成人病学会で報告

急性心筋梗塞 (AMI) の発症は午前中が多く、65 歳未満では月曜日に、また 65 歳以上では 1～3 月に有意に多かったことが、このほど開かれた第 36 回日本成人病学会 (東京、会長：跡見裕・杏林大学医学部第一外科主任教授) での杏林大学医学部第二内科の藤井恵太氏の報告で明らかになった。同大附属病院の CCU に 1979 年 2 月から 2001 年 11 月までに心筋梗塞で入院した 1823 例 (年齢：66.4 ± 11.8 歳) の発症率を、時間帯別、曜日別、月別に調べたところ、時間帯別では午前 6 時から正午にかけて発

症したのが全体の 28% と他の時間帯より有意に多かった。曜日別では全体的には有意差がなかったが、65 歳未満では月曜の発症 (18%) が有意に多かった (図 2)。また月毎の有意差はなかったものの、季節別・年齢層別に分けて検討した結果、1～3 月に 65 歳以上の発症 (28%) が有意に増えていた。

発表した藤井氏は「朝方に多いのは、自律神経の活動亢進や血小板凝集の亢進、morning surge (朝方の血圧上昇) などが影響していることが推測される。就労年齢で月曜日に多く発症するのは、月曜が仕事に対する緊張などでストレスフルになっているからではないか。また高齢者で 1～3 月に多くなるのは冬の寒冷が影響していると考えられる」と述べ、今後の心筋梗塞の発症機序、予防の検討に示唆を与えた。

「巷の健康常識」、その EBM を探る  
「ポリフェノールの正体」

## 赤ワインブーム、 一流学術誌が火付け役



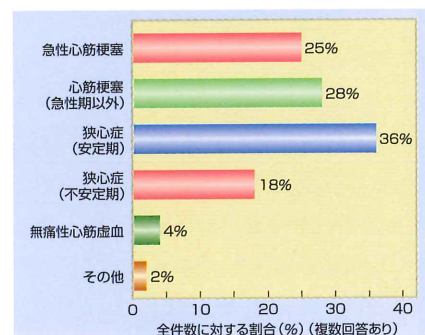
ここ数年、赤ワインブームが続いている。そのきっかけは、1992 年の Lancet 2 月 20 日号に、カリフォルニア大学のグループが「フランス人は先進諸国の中でも脂肪の消費量が多いにもかかわらず、虚血性心疾患の死亡率が低いという、いわゆる「フレンチ・パラドックス」は、その背景に赤ワインの消費量がずば抜けて高いことにある」という趣旨の論文が掲載されたこと。翌年、同誌 (6 月 20 日号) にフランスの研究グループが、「赤ワインには抗酸化作用の強いポリフェノールという物質が多く含まれ、これが動脈硬化を防ぎ、心臓病の発症を抑制している」という論文を発表、大きな反響を呼んだ。

その後、日本の国立健康・栄養所のグループが、健康成人に赤ワインを毎日 450～500cc ずつ飲ませて、2 週間後に血液中的酸化 LDL (低比重リポ蛋白) を測定したところ、実験前に比べ、酸化されにくさが約 10% 上昇したという実験結果を報告、これが Lancet の 94 年 10 月 22 日に載ったことから、わが国でも赤ワインブームに火がついた。

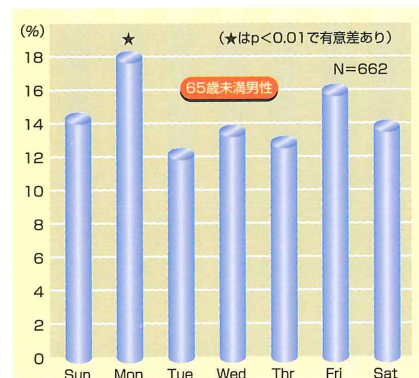
ポリフェノールは、主として植物の葉や茎、果実の皮、種子などに含まれるフラボノイドという酸素複素環化合物の一種で、フェノール系基を持つためポリフェノール (多価フェノール) と総称される。お茶に含まれるカテキンなどもポリフェノールの一つだが、食品の中では赤ワイン (ブドウの皮にポリフェノールが多い) やココア、チョコレート、紅茶、ウーロン茶、リンゴなどにも多く含まれていることがわかっていく。

ポリフェノールが LDL の酸化を防ぎ、アテローム性動脈硬化の進行を抑制することはその後、専門学術誌 (Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17, 2744-2752, 1997 など) でも報告されている。しかし、赤ワインもアルコール。飲み過ぎると肝臓障害などを起こし、かえって健康を害することもある。患者さんから尋ねられたら、やはり「ほどほどに」が無難な答え。

●図 1 PCI 施行症例 (1 万 742 例) の臨床診断名 (厚生労働省健康科学総合研究「我が国における冠動脈インターベンション治療の実態調査とガイドライン作成」報告書より)



●図 2 weekly Variation of AMI



NOVARTIS

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