

エビデンス

Evidence for Cardiology

Top runner in coronary research ● 吉村 道博助教授に聞く(熊本大学医学部循環器内科)

“心臓は内分泌臓器”の視点で 心臓に優しい心不全治療を提唱1

EBMを見抜くための臨床統計学キーワード No.5 ●科学的なケース・コントロール研究とは？
臨床の場に合った研究デザイン コントロールの選定がカギ2

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

循環器症例カンファランス(名古屋市西区)

日常疾患を中心に、2病院と医師会が合同で検討3

News & Topics ● 動脈硬化の新・診療ガイドライン出る 患者毎のリスクに応じて管理目標設定

第24回欧州心臓学会がベルリンで開催 欧州以外では日本の応募演題数がトップ4

“巷の健康常識”、そのEBMを探る ●「魚油(DHA、EPA)」

多くの介入研究でリスク低下 心疾患のみならず痴呆予防も？4

Top runner in coronary research

吉村 道博助教授に聞く (熊本大学医学部循環器内科)

“心臓は内分泌臓器”の視点で 心臓に優しい心不全治療を提唱

■ホルモン分泌能を獲得する不全心

—— 心臓を内分泌臓器としてとらえるようになったきっかけを教えてください。

吉村 そもそも私がかかわっている一連の研究は、松尾壽之先生(現・宮崎医科大学学長)らのグループが、心臓から分泌される心房性ナトリウム利尿ペプチドの構造決定をされたことに端を発しています。その後、BNP、CNPと続けてナトリウム利尿ペプチドファミリーを発見され、心血管内分泌の研究領域を切り開かれました。これを契機に、熊本大学循環器内科(現・小川久雄教授、当時・泰江弘文教授)は京都大学大学院臨床病態医科学との共同研究で、この領域の研究に没頭し、ヒト不全心でのANP、BNP分泌・動態について、数多く報告してまいりました。

—— 実際、心臓はどのようなホルモンを分泌しているのですか。

吉村 健康な心臓は、あまりホルモンを分泌しておらず、純粹にポンプ機能としての役割を果たしています。しかし、心臓の状態が悪くなると、ナトリウム利尿ペプチドファミリーをはじめ、種々のホルモン分泌が始まります。まるで心臓は、ほかの臓器の手を

プロフィール

吉村 道博

(よしむら みちひろ)

1986年宮崎医科大学医学部卒業後、熊本大学医学部附属病院循環器内科にて研修。93年より熊本大学医学部循環器内科勤務、2000年同講師、2001年同助教授。96年日本心臓財団研究奨励賞、98年第62回日本循環器学会学術集会 Young Investigator's Award 最優秀賞、岡本研究奨励賞などを受賞。



借りずに単独で問題を解決しようとしているかのようです。

心不全になり心拍出量や血圧が低下すると、その刺激で交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系、バソプレシン、エンドセリンなどが賦活化され、水・ナトリウムの貯留や血管収縮を介して、心拍出量や血圧を維持する代償機構が働くことが明らかにされています。私たちは、これら代償機構に関連するアンジオテンシンⅡやアンジオテンシン変換酵素(ACE)などのホルモンが、不全心筋からも直接分泌されていることを確認しました。

また私たちのグループは、慢性重症心不全の治療で抗アルドステロン薬である

スピロラクトンの重要性が証明された大規模臨床試験のRALES(Randomized Aldactone Evaluation Study)にヒントを得て、最近、アルドステロンが副腎のみならず、ヒト不全心筋からも分泌されていることを見出しました。

■ホルモン・バランスの悪化が

心不全の増悪を招く

—— 心不全の病態形成に関する各ホルモンの役割も明らかになりつつあるのですね。

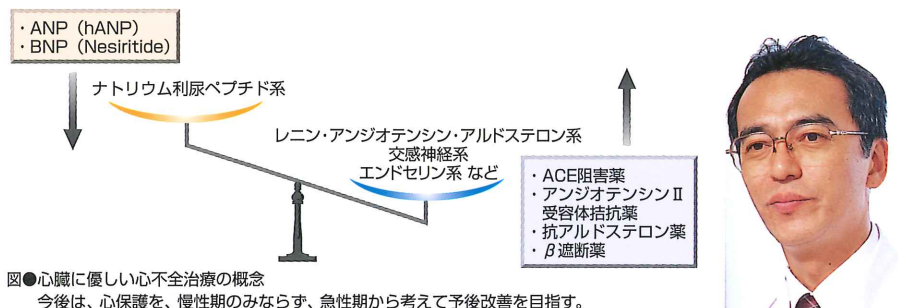
吉村 これまでに慢性心不全の病態では、代償機構が過剰に働き、前負荷、後負荷を増大し、かえって心機能を悪化させることが明らかにされています。私たちは、この過剰な代償機構を抑制し、心負荷を軽減するために、血管拡張作用、ナトリウム利尿作用、前述のRAA系を抑制する作用を有するNPファミリー(ANP、BNP)が不全心筋から分泌されていることについて詳細に報告してきました。

RAA系やNPファミリーは、心不全の悪化に伴って共に増加しますが、あくまで血圧を維持する方へ働く血管収縮ホルモン群(RAA系など)の分泌が優位なため、ANP、BNPの分泌量は相対的に十分とは言えず、前者の力が過剰となり、ついに心機能に破綻を来します。つまり、心臓を内分泌臓器としてみると、心臓ホルモンのアンバランスが心不全増悪の大きな要因と言えます(2ページ図)。

—— では、心不全治療のコンセプトは、心臓のホルモンバランスの是正ですね。

吉村 ええ。血管収縮ホルモンを過剰に分泌し、必死に血圧を維持して、ポンプ臓器の役割を果たそうとしている心臓を、やさしく癒してあげることが心不全治療の基本的な考え方です。これは、真の心原性ショック以外は、急性期、慢性期といった心不全の病期や重症度にかかわらず普遍的なものだと思います。

具体的な治療法の一つとしては、分泌量が相対的に少ないANP、BNPを投与することが挙げられます。日本においては、ヒトANP(hANP)が合成され、中尾一和先生(京都大学大学院臨床病態医科学教授)と



斎藤能彦先生(現・奈良県立医科大学第1内科教授)が世界に先駆けてhANP静注による急性心不全治療を開始しました。実は、これは熊大で実施され、私は当時研修医でした。その結果、hANPが急性心不全の前負荷・後負荷を軽減し、心機能を改善することが明らかになりました。それから91年に私が、BNPも同様に心不全治療薬になり得ることを報告したわけです。

もう一つは、不全心筋からの血管収縮ホルモンの過剰分泌を抑制するために、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)、スピロラクトン、β遮断薬などを投与する治療法が挙げられます。これらの薬剤は、既に大規模臨床試験において、心不全の生命予後を改善する薬剤であることが証明されています。それらの薬剤は、全身に作用して効果をあらわしているわけですが、直接心臓にも働いて不全心筋を癒しています。最近、我々が明らかにしたことは、利尿薬と思われていたスピロラクトンもまた直接心臓に効いているということです。

■現在は急性心不全治療の大転換期

——しかし、急性期の、特に重症例に対して代償機構に拮抗する薬剤を投与するには勇気が必要かと…。

吉村 ただでさえ血圧が低い状況に、血管拡張作用のある薬剤を投与すればより一層血圧が下がるのではないかと危惧されるのは当然です。事実、これまでの急性心不全治療では、重症例ほどカテコラミン製剤を使用して、心臓にムチを打ち、その場の血行動態を維持して救命しようという戦略がとられてきました。

確かに、心原性ショックであればカテコラミン製剤が必要です。しかし、血圧がそこそこ維持されているならば、重症例ほど急性期から過剰に働く代償機構をクールダウン

し、心保護を心がけるべきだと思います。ANPやACE阻害薬、ARBなどを投与した直後は血圧が若干低下するように見えますが、後負荷を軽減し、さらに心臓に直接作用してホルモン・バランスを是正すると、心機能は改善して、血圧は正常化してきます。実際、世界的な動向として、急性期心不全治療は、ANPあるいはBNPの静注が標準になりつつあります。まさに、現在は急性心不全治療の大転換期なのです。

——具体的な投与方法を教えてください。

吉村 特にこれといった一定の指針はありませんが、通常、急性期では臨床症状や血行動態を指標に、少し余裕があれば、心不全の病態悪化に伴い分泌されてくるBNPを

指標に心不全の重症度を判断して、hANPをはじめ前述した心保護薬剤を種々工夫して用いばよいと思います。軽症例に対しては単剤投与から開始しますが、重症例に対しては総力戦(併用投与)で行います。

なお内服薬に関して、ACE阻害薬やARB、スピロラクトン、β遮断薬から薬剤を選択する場合は、まずACE阻害薬やARBが第一選択だと思います。スピロラクトンは適宜追加します。β遮断薬はその後、少しでも他剤で心機能を改善してから使用するのが安全かと思います。というのは、β遮断薬は一過性に心機能を低下させるからです。また、いずれの薬剤でも、個々の患者毎に必要なとされる量にかなり幅があることを念頭に置いておくことが大切です。「大胆かつ繊細に」というのが私の薬物療法のモットーです。

今後は、「心臓ホルモン療法」という観点から、ANP、BNP静注薬を含めて心不全治療のガイドラインを作成していく必要があると考えています。

EBMを見抜くための臨床統計学キーワードNo.5 ● 科学的なケース・コントロール研究とは？

臨床の場に合った研究デザイン コントロールの選定がカギ

新潟大学医学部保健学科教授
高木 廣文



前回説明したように、疫学的な研究デザインの中では、特定の人口集団を長期間にわたり追跡し、各種特性と死亡との関係性を調べる「コホート研究」が、最も重要な研究方法である。しかし、コホート研究は、その実施に人的資源や費用が膨大にかかることや、ある程度の結論を得るためには、最低でも5年間程度の追跡期間が必要となることなどから、臨床の場の研究デザインとしてふさわしいものとは言えないだろう。

臨床の場で比較的容易に実施でき、興味ある問題に関して仮説設定のための調査研究を行えるような研究デザインとしては、「ケース・コントロール研究」がある。これは、観察研究であり、かつ「後ろ向き」研究であるため、EBMの枠内では低いレベルの科学性しかないものとされているが、統計学的には極めて効率のよい研究デザインである。

例えば、心疾患の発症に若い頃の運動習慣がどの程度関係するかを臨床的に調べるには、コホート研究は規模や期間からほとんど不可能である。このような場合、病院に通院中もしくは入院中の患者(ケース)を選定し、若い頃の運動習慣を調査することが考えられる。さらに、心疾患という結果が得られた患者

集団の他に、比較のための対照(コントロール)を設定し、影響を調べたい要因について、統計学的に比較検討する方法が考えられる。そのような研究デザインは「患者—対照研究」、「症例—対照研究」、「ケース・コントロール研究」などと呼ばれている。

ケース・コントロール研究では、ケースグループは、病院などに通院中もしくは入院中の患者から、任意に選ばれることが多い。コントロールグループとしては、①ケースと同一の病院などの他疾患の患者、②健康な地域住民、のどちらから選ぶことが多いが、②の方がより好ましい方法である。

実際にコントロールを選ぶ場合、ケースグループとの比較可能性を高めるために、比較したい要因以外の特性については、二つのグループ内ですべて同一に設定すべきである。このような操作は「マッチング」と呼ばれている。マッチングの方法としては、①各ケース1例ごとに、対応するコントロールを設定する「ペアリング」、②ケースとコントロールの全体として、ある要因の平均値や頻度などが等しくなるように設定を行う「バランスィング」がある。

マッチングでは、結果(疾患の発症や死亡)に影響を与えようと考えられる要因のうち、検討しようとする要因以外の要因を、原則として、ケースとコントロールで完全に一致させる必要がある。実際のマッチングでは、「性」、「年齢」は必ずマッチさせる。

いずれにしても、ケース・コントロール研究では、得られた結果の妥当性は、コントロールがいかに適切に選定されたかに依存している。

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。

循環器症例カンファランス(名古屋市西区) 日常疾患を中心に、2 病院と医師会が合同で検討



9月14日に開かれた第12回循環器症例カンファランス



名鉄病院の
福井良治氏



愛知県済生会病院の
野田省二氏



西区医師会の
高田秀夫氏

「循環器症例カンファランス」は、名古屋市西区の基幹病院である名鉄病院(438床)と愛知県済生会病院(339床)の循環器専門医、さらに西区医師会会員の開業医が集う症例検討会だ。開催場所と会の司会者は各病院が交代で受け持つ。第1回目の会合が2000年6月3日に開催されて以後、およそ隔月のペースで、第1土曜日15時から約2時間の予定で開かれている。基本的に西区医師会の会員は誰でも参加が可能で、毎回の参加人数は、病院勤務医と開業医合わせて全体で30名ほどだという。

この会の特徴は、「二つの病院が協力関係にあることだ」と同会幹事の一人である名鉄病院循環器科部長の福井良治氏は強調する。単独の病院でこのような症例検討会を開催した場合、開業医はその病院の診療方針に左右されがちだ。しかし、複数の病院が集まれば、そうしたリスクは少なくなるというメリットもある。

同じく同会幹事の野田省二氏(愛知県済生会病院内科部長)も、「心電図一つとっても、医療機関によって読み方、対応の仕方が異なる場合がある。一病院の医師の意見だけでなく、他の病院の専門医や、循環器を専門に学び開業した医師の意見を聞くことで、臨床に関する知識はさらに増し、臨床能力はより高まるのではないか」と話す。

循環器科独自の病診連携の必要性を痛感

福井氏によれば、地域での初期の二次救急を受け持つ名鉄病院の循環器科は、

名古屋第一赤十字病院や名古屋第二赤十字病院といった高次医療機関とのカンファランスなどの病病連携にはかなり以前から熱心に取り組んでいたものの、病診連携への対応は遅れていた。

医療機関の役割分担が推し進められる時代にあって、2次医療機関であるにもかかわらず、毎日の外来にプライマリーな疾患の患者が殺到する状態であった。実際、電鉄を母体になっている名鉄病院は、病院入り口が駅構内に直結するという交通の便の良さもあって、外来患者数はどの診療科也非常に多い。循環器科については、2診で1日あたり約200人にも上るという。「そこで、既に約10年前から病診連携を推進している済生会病院の野田氏に相談することにした」と、福井氏は会発足のきっかけを説明する。

一方、野田氏も、「我々が行っていた病診連携は、あくまで済生会病院全体の取り組みであり、近隣開業医との2カ月に一度の勉強会も各診療科が回り持ちのため、循環器科が担当するのは年に1回程度と少なかった。これに物足りなさを感じ、循環器科独自に病診連携を推進する手段を模索していた時に、福井氏から相談を受けた」と振り返る。

また西区医師会側としても、「他区では、複数の勉強会を開催している医師会があるのに対し、うちは毎月第4火曜日の学術講演会のみと少なく、焦りを感じていた」(同医師会会長の高田秀夫氏)という。したがって、区内の2基幹病院からの勉強会開催の申し出は、医師会としても歓迎

だったそうだ。

病棟カンファランスの再現を目指す

こうして始まった循環器症例カンファランスは、福井氏、野田氏、顧問の高田氏のほか、幹事を務める4名の開業医らにより、毎回の幹事会で「日常診療により役立つ運営方法」を模索し続けている。

現在、同会は、参加開業医から提示された心電図の検討、参加開業医から提示された症例の検討、病院から提示された症例の供覧——の3部構成となっている。「今後も方法論は修正されていくだろうが、病棟で行っている循環器科カンファランスのようなスタイルは崩さない。日常よく遭遇する疾患を中心に、外来診療に即した内容に収束するよう解説を行うことを目指している」と福井氏は話す。

第12回目にあたる取材時(9月14日)は、まず高田氏が持ち寄った「発作性頻拍の発作を繰り返す1症例」など複数の症例について、今後の治療方針などが検討された。続いて、愛知県済生会病院から「胸痛を主訴とする3症例」、名鉄病院から「紹介いただいた心膜心筋炎の1例」が供覧された。参加者は、まるで同じ病院に勤務する親しい医師同士のように遠慮なく質問をぶつけたり、意見を述べたりしていた。

「この会は、若い人の参加が多いのも一つの特徴といえるだろう。もっとも、参加する人の顔ぶれはほぼ決まっているので、新しい人にも是非来てもらいたい」と福井氏は付け加えている。

動脈硬化の新・診療ガイドライン出る 患者毎のリスクに応じて管理目標設定

日本動脈硬化学会は今年7月に開催された第34回日本動脈硬化学会総会で、動脈硬化性疾患の予防と治療を目的とした「動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版」を発表した。これは同学会が1997年に作成した「高脂血症診療ガイドライン」の改訂版にあたる。

高脂血症の診断基準値は従来通りで、総コレステロール220mg/dL以上、LDLコレステロール140mg/dL以上などを採用している(表1)。しかし、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症について設定されていた適正値は外された。

また新ガイドラインでは、冠動脈疾患(心筋梗塞や狭心症)の有無と冠危険因子の数など、個々の患者の持つ危険因子に応じてリスクの重みづけを行い、6段階のカテゴリーに分けて、細かく管理目標値を示しているのが特徴(表2)。LDLコレステロール以外の主要な冠危険因子としては、加齢(男性45歳以上、女性55歳以上)、高血圧、糖尿病、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDLコレステロール血症(40mg/dL未満)を挙げているが、旧ガイドラインにあった

肥満(BMI26.4以上)は外された。

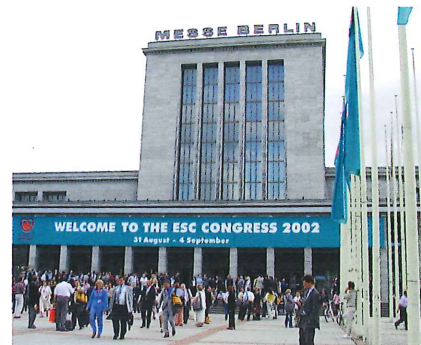
さらに治療手段としては、薬物治療よりライフスタイルの改善による治療を優先させるため、旧ガイドラインにあった「薬物療法適応基準」は外され、「脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める」という記述が加えられた。

第24回欧州心臓学会がベルリンで開催 欧州以外では日本の応募演題数がトップ

欧州心臓学会(ESC)の第24回年次集会在8月31日から9月4日までの5日間、ベルリン(ドイツ)にあるMesse Berlinで開催された。ESCは欧州最大規模の医学会の一つで、例年、世界中から1万5000人以上が参加する。

今年の学会プログラムの特徴は、心臓関連の基礎分野に焦点を当てた「Basic Science Track」、経験豊かな臨床医による臨床上の意志決定に関する「Focus Cardiology Practice Sessions」、最近示された臨床試験のデータを紹介する「Clinical Trial Update Sessions」など、新しいセッションが設けられたことだ。

発表演題への応募総数は7802題で、うち2739題が採用された。応募が最も多かったのはドイツで全体の15.7%を占め、以下イタリア



(12.5%)、ギリシャ(7.1%)、ポーランド(6.2%)、英国(6.0%)と続く。欧州以外では、日本の4.3%がトップで、米国(4.0%)より多かった。

今回は2003年8月30日から9月3日にかけて、ウィーン(オーストリア)で行われる予定。

(MedWave編集部)

「巷の健康常識」、そのEBMを探る
「魚油(DHA、EPA)」

多くの介入研究でリスク低下 心疾患のみならず痴呆予防も?



「さかなさかなさかな」という歌が大ヒットし、魚の健康効果に注目が集まっている。事実、魚は従来から予防医学の分野で最も注目を集めてきた食材の一つであり、多くの研究が行われている。

端緒となったのは、グリーンランドのイヌイットの疫学調査。イヌイットは伝統的に高脂肪の食生活だが、心筋梗塞の死亡率が、同じように高脂肪食を食べるデンマーク人よりはるかに低いことがわかったのである(Advances in nutrition research, New York: Plenum Publishing, 1980, 1-22)。

イヌイットの主な脂肪摂取源は、魚。魚油は、ドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)といった「オメガ3系脂肪酸」を多く含んでいる。サプリメントで1日2~4gの魚油を投与した多くの介入研究から、魚油が血中脂質を下げた心疾患リスクを低下させることは確実視されている(American Journal of Clinical Nutrition 71, 1: 171S-175S, 2000)。1万人以上の心筋梗塞既往者を対象に、魚油を1日1g、12カ月間投与したスタディーでは、投与群の総死亡や突然死リスクがプラセボ群を下回った(Circulation 105: 1897-1903, 2002)。

介入研究では、条件をそろえるために魚油サプリメントがよく使われるのだが、1~数gの魚油とは、サンマなら1尾、サバ100g、トロなら刺身1~2切れ分。食事で十分カバーできる。心臓に不安がある患者には、ぜひ「肉より魚」を推奨したい。

なお冒頭の歌はこのあと「さかなを食べると頭が良くなる」と続くのだが、魚油が記憶力アップや痴呆防止に役立つについても、動物実験や疫学研究などで肯定的なデータが数多く出ている。期待は持てるが、確定的なエビデンスはまだだ。

表1 ●高脂血症の診断基準 (血清脂質値: 空腹時採血)

高コレステロール血症	総コレステロール	≥ 220mg/dL
高LDLコレステロール血症	LDLコレステロール	≥ 140mg/dL
低HDLコレステロール血症	HDLコレステロール	< 40mg/dL
高トリグリセリド血症	トリグリセリド	≥ 150mg/dL

表2 ●患者をLDLコレステロール値以外の主要冠危険因子の数により分けた6群の患者カテゴリーと管理目標値

患者カテゴリー			脂質管理目標値 (mg/dL)				その他の危険因子の管理		
冠動脈疾患*	他の主要冠危険因子**		TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	< 240	< 160					
B1		1							
B2		2	< 220	< 140					
B3		3			≥ 40	< 150			
B4		4以上	< 200	< 120					
C	あり		< 180	< 100					

TC: 総コレステロール、LDL-C: LDLコレステロール、HDL-C: HDLコレステロール、TG: トリグリセリド

* 冠動脈疾患とは、確定診断された心筋梗塞、狭心症とする。

** LDL-C以外の主要冠危険因子: 加齢(男性≥45歳、女性≥55歳)、高血圧、糖尿病、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDLコレステロール血症(<40mg/dL)

- ・原則としてLDL-C値で評価し、TC値は参考値とする。
- ・脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める。
- ・脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はB4扱いとする。
- ・糖尿病があれば他に危険因子がなくともB3とする。
- ・家族性高コレステロール血症は別に考慮する。

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