

エビデンス

Evidence for Cardiology

Top runner in coronary research ● 木原 康樹氏に聞く (京都大学大学院医学研究科 内科学講座循環器内科学講師)

Dahl 食塩感受性ラットを用い慢性心不全へのプロセスを解明.....1

EBMを見抜くための臨床統計学キーワード No.11 ● intent-to-treat 解析の考え方

現実に必ずあるプロトコル違反への対応策2

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

循環器フリートリーディング・盛岡

勉強会から患者紹介システムが誕生 心肺蘇生法普及事業にも取り組む3

宇和島地区の内科病診連携の集い

“顔の見える”関係で連携促進 何でも話せる雰囲気心がける.....4

Top runner in coronary research

木原 康樹氏に聞く (京都大学大学院医学研究科 内科学講座循環器内科学講師)

Dahl 食塩感受性ラットを用い慢性心不全へのプロセスを解明

■ 代償機序の破綻過程を明らかに

—— 先生が、Dahl 食塩感受性 (DS) ラットで心不全に至る過程を解明した経緯を教えてください。

木原 急性虚血心や容量負荷心で、収縮と弛緩に関する血行力学的パラメータが低下していることを見いだしたのがきっかけです。その理由を解明するために、1986 年ごろ心筋細胞内シグナルに注目しました。ランゲンドルフ冠灌流装置を用い、ラット摘出心筋が収縮・弛緩する際の細胞内シグナルを観察しました。その結果、心筋細胞内カルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度が 0.2 秒間で $10^{-7} \sim 10^{-6} \text{ mol}$ のわずかな幅で一過性に変動していること (Ca^{2+} トランジェント) を確認しました。 Ca^{2+} 濃度の細胞内変動が心筋の収縮と弛緩を規定していたのです。

さらに、正常心筋では Ca^{2+} 濃度の変動と収縮の大きさとの間に正相関がみられるのに対し、虚血心筋ではその相関関係が弱くなり、 Ca^{2+} に対する反応が低下していること (Ca^{2+} 感受性低下) も明らかにしました。

プロフィール
木原 康樹
(きはら やすき)

1979 年京都大学医学部卒業後、天理よろづ相談所病院にて研修。1986 年京都大学大学院医学研究科修了。同年米国ハーバード大学医学部・ベス・イスラエル病院留学。1989 年富山医科薬科大学医学部第二内科助手。1993 年京都大学医学部第三内科助手。2002 年同大学院医学研究科循環器内科学講師 (現在に至る)。



—— これらはある実験環境下における知見ですが、生体内でもそうした事実は確認できましたか。

木原 はい、私たちも、長い時間をかけて心不全へ至る過程での心筋内 Ca^{2+} 動態の変化を知りたいと考えていました。1990 年代初めまでは、ヒトの慢性心不全病態を再現する適切な動物モデルはなかったのですが、私たちはヒトに類似した慢性心不全解析モデルとして、DS ラットが有用であることに気付きました。

その当時、DS ラットは食塩過剰摂取に伴って高血圧となり、高血圧腎症、腎

不全、尿毒症というプロセスで死に至ると考えられていました。ところが、ラットが死亡する前に全身浮腫や努力性頻呼吸が出現し、病理学的検討においては、肺泡に漏出液が充満した肺うっ血像が認められました。DS ラットは末期にうっ血性心不全を呈することを、私たちは発見したのです。

6、11、18 週齢の DS ラットの心エコー像とそれに対応する心臓横断面の病理標本をそれぞれ比較しました。成長過程で高血圧に至った 11 週齢ラットでは、内腔の狭小化、壁厚の増大などの求心性左室肥大がみられたものの、収縮期左室壁応力は正常でした。一方、持続高血圧下の 18 週齢ラットでは、内腔の拡大、壁厚の菲薄化などの遠心性左室肥大とともに、壁応力の著明な増加が認められました。つまり、これらのラットにおける求心性左室肥大は高血圧に対し、心筋の正常収縮力を維持するための代償機序だったのです。その後、何らかの内的因子の影響により代償機序が破綻し、求心性左室肥大から遠心性左室肥大、心不全に至るのではないかと考えるようになりました。

—— この動物モデルを用いて、さらにどのような成果を得られましたか。

木原 心不全心筋において、以下のことを確認してきました。例えば、①収縮コンポーネントに重要なミオシン重鎖のアイソフォーム (α/β) のバランスがくずれており、 β 型が著明に増加することで収縮不全を増悪させている、②生理学的な肥大プロセスへの関与が示唆されているカルシニューリンなどの細胞内シグナル伝達系が著明に抑制されている、③プロテインキナーゼ C- β などが増加し、誤った肥大シグナルが充進している、④細胞外マトリックスが粗になり、求心性肥大から遠心性肥大への移行 (心臓リモデリング) を促進している——ことなどです。

その一方で、①～④のいずれもが、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害

薬やアンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗薬の投与により抑制、正常化されることも突き止めました。

■ Ca^{2+} 感受性低下に ET が関与

—— レニン・アンジオテンシン (RA) 系の薬剤が慢性心不全の治療薬として有用であることを、裏付けるデータを示されたのですね。

木原 はい。最近ではエンドセリン (ET) についても研究を行い、臨床に応用できそうな知見を明らかにしました。

DS ラット心筋を用いた実験系において、① ET 前駆体である prepro-ET と ET 変換酵素の mRNA 発現が著しく亢進している、② アンジオテンシン II (AII) が心肥大の強い促進因子であるのに対して、ET は心肥大よりむしろ心機能の低下と相関している、③ ET と AII が活性化される時間経過は異なる、④ ET

かつ AII の抑制群の生存率は、ET の抑制群および AII の抑制群のほぼ 2 倍になる——ことなどを確かめました。

これまで、ET と AII は心不全病態において、よく似た役割を果たしていると考えられていましたが、異なった時間軸と機序で関与しているようです。

—— ET の抑制は、心不全の改善になぜ有効なのでしょう。

木原 心不全において、thin-filament に属する収縮蛋白の制御システムであるトロポニン T の低下がみられました。また、ET 抑制薬でこの低下が改善されることが確認できたので、ET と心不全心筋での Ca^{2+} 感受性低下に何らかの関係があると考えました。次に、*in vivo* motility assay により、DS ラットの心筋から抽出した thin-filament (トロポニン T 含む) の収縮反応が正常ラットと同等になるには、約 2 倍の細胞内 Ca^{2+}



濃度を必要とするが、それが ET 抑制薬を慢性投与しておくことで改善されることも明らかにしました。

つまり、心不全での収縮性低下の一部は、ET 抑制薬投与により改善できる可能性があると考えられます。慢性心不全の治療には、RA 系の抑制だけでなく、ET の抑制というオプションを加えることが重要ではないかと考えています。

■ 心不全のテーラーメイド治療を

—— 今後の展望をお聞かせください。

木原 実は、Dahl 食塩感受性ラットの心不全心筋において、通常は胎生期にのみみられる T 型カルシウムチャネルの発現が亢進していることを確認しています。さらに、正常ラットの心筋細胞に ET を投与すると T 型カルシウムチャネルの発現が誘導され、また、ET の抑制薬の前処置により誘導が抑えられることも確かめています。

このような低い電位で開く T 型カルシウムチャネルは、細胞内に Ca^{2+} 過剰状態を作り、細胞障害に働きます。心不全での不整脈発症はこの機序を介しているとも考えられ、今後、ET 抑制薬による不全心での不整脈予防というストラテジーの確立も期待できます。

心不全は様々な病態が複雑に絡み合っているため、DS ラットのようなモデルを用いてそれぞれの病態を解明できれば、どの患者にどういった種類の薬剤を使うべきかも明らかにできるかもしれません。将来的には、こうしたテーラーメイド医療のためのマーカーやツールの開発にも取り組んでいき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.11 ● intent-to-treat 解析の考え方

現実に必ずある プロトコール違反への対応策

新潟大学医学部保健学科教授
高木 廣文



冠動脈疾患の患者で心臓発作のリスクを減らす効果がある(と考えられる)新薬「アタック A」を開発しているとしよう。アタック A の効果に関する評価には、既存の標準的な薬剤「アタック 1」またはプラセボ(偽薬)との科学的に正しい比較が必要となる。両薬剤の効果は、心臓発作の発生が抑制されたかどうかで示される。従って、患者をある期間観察し、その間における心臓発作の発生を調べればよい。しかし実際には、観察期間が長期(数年)に及び研究では、観察中に問題が発生するケースが少なくない。患者が指示された薬剤を飲まなかったり、他の薬剤を併用したりすることがある。こうした問題はコンプライアンス (compliance) の問題としてよく知られており、統計学的にどのように解析するかが大きな問題となる。

治療薬の変更などがあった場合の対処法として、①途中の治療に関係なく、最初のランダム割り付けのまま解析する、②割り付けられた治療法に違反したケースは解析から除外する、③コンプライアンスは事前に予測できるので、研究計画書(プロトコール)

に除外規定を設けておき、それに違反した場合に解析から除外する——の三つの方法が考えられる。①は「intent-to-treat 解析」と呼ばれ、仮にある患者が一度も割り付けられた薬剤を服用しなくても、その薬剤の群として解析する。われわれの常識からすると、何か変でなじみにくいかも知れない。それに対し、②と③は常識的であり、一般に納得できるもので、「評価可能例のみの解析」と呼ばれている。

では、intent-to-treat による解析方法がなぜ必要なのか。仮にアタック A により心臓発作の発生が減少するのであれば、「アタック A を使用することで心臓発作が減る」との結論を得られなければならない。全員が治療法を正しく守った場合は、当然正しい結論が得られる。しかし、現実には割り付けを守らない患者がおり、intent-to-treat 解析の場合、割り付けられた薬剤を正しく飲まなかった例が含まれるため、「薄まった」効果による結果が得られる。一方、評価可能例のみの解析では、「薬剤を飲み続けるかは偶然に決まる」場合のみ、正しい結論を得られる。しかし、コンプライアンスの良否は一般に偶然とは考えられないので、真の治療効果よりも評価は過大になることが多くなる。

このように、アタック A が心臓発作の発生を減少させられる場合、いずれの解析方法でも正しい結論には達しない。それでも、intent-to-treat 解析では、「薄まった」治療効果の評価は可能という利点がある。さらにコンプライアンスが悪いというのは、実際の治療ではよくあることであり、現実の治療を反映した「実践的な治療効果」を調べられるだろう。

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>) まで。

循環器フリートーキング・盛岡 勉強会から患者紹介システムが誕生 心肺蘇生法普及事業にも取り組む

岩手県盛岡市内において循環器疾患に24時間対応している医療機関は、岩手医科大学附属循環器医療センターを含め2施設しかない。そのため、同センターには研究、教育、臨床の役割はもちろんのこと、地域医療への貢献も求められ、以前から連携に関する取り組みがいくつか行われてきた。同センターの医師と近隣の開業医が参加する勉強会「循環器フリートーキング・盛岡」もその一つで、開業医との関係を深めるのに大きく貢献してきた。

専門性が求められる患者紹介目指す

この勉強会の幹事の一人である同センター循環器科助教授の上嶋健治氏は、同会発足のきっかけを次のように語る。「大学側としては、確定診断を下すのが難しい症例や治療方針の決定に精密検査が必要な症例などの紹介率を高めたいと考えていた。しかし以前は、こうした症例が紹介されてくることは少なかった」と話す。

県下で内科を標榜している開業医にアンケートを実施したところ、同センターへの患者紹介を希望しているものの、実際に紹介することにはためらいを感じていると判明。そこで、上嶋氏は、「紹介率の向上には、開業医との“風通しの良い”関係づくりが必要だと分かった」と語る。

こうした経緯で誕生した同勉強会の特

徴として、参加者がお互いを把握できる規模であることが挙げられる。1997年11月の初開催から2003年7月までに18回の開催を数えるが、参加者は常に15人前後にとどまるようにしてきた。開業医が中心となって運営している勉強会であることも特徴の一つで、当番幹事や世話人、司会などは開業医が務めている。

勉強会のスタイルは、同センターの医師が循環器領域のトピックスを15～20分間で解説するミニレクチャーと症例検討会からなる。原則として、トピックスのテーマや検討対象となる症例は開業医側が決めている。

同勉強会は大学の会議室で開催しているが、それを最大限生かしている。例えば、勉強会中に内線電話で専門医を呼んだりするのだ。また、シャーカステンやビデオ、コピー機などが備わっているのも、カルテをその場でコピーし、X線写真や心エコー図のビデオなどをそのまま提示することで、スライドを事前に作成しなくて済む。

症例検討会では、開業医側から毎回3～6例が提示される。取材時に症例を提示した土井尻医院(岩手県滝沢村)院長の土井尻健一氏は、勉強会当日の朝に診察



7月29日に開催された第18回循環器フリートーキング・盛岡



岩手医科大学附属循環器医療センター循環器科助教授の上嶋健治氏



土井尻医院
院長の土井尻健一氏



二宮内科クリニック
院長の二宮一見氏

し、診断や治療方針の決定に迷った症例をそのまま持ち込んだ経験もある。同氏はそうした手軽さだけでなく、「専門医だけでなく、他の開業医の意見もざっくばらんに聞けるので大変参考になる」と高く評価している。

検査予約システム構築のきっかけに

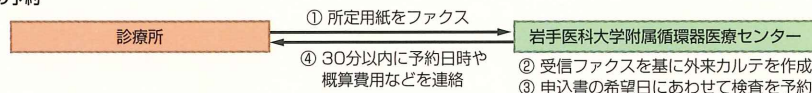
この勉強会から、「心疾患診療マネジメントシステム」(図)が誕生した。開業医側から、FAXを用いて循環器関連の検査を効率的に予約できないかと要望されたのがきっかけだ。前出の土井尻氏だけでなく、参加者の一人である二宮内科クリニック(盛岡市)院長の二宮一見氏も、本システムにより、見た目の臨床症状より重症だった狭心症患者を救命できたと喜ぶ。

上嶋氏も、「本システム利用の受診患者は新規紹介患者のほぼ半数を占め、そのうち約10%が精査入院となっている。検査機器の有効利用だけでなく、紹介率の向上が図れた」と述べ、同会の発足目的が達成されているようだ。

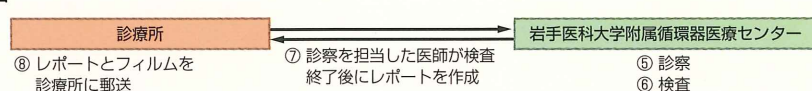
さらに、同会は活動の幅を広げている。同会のメンバーは、岩手県心肺蘇生法普及事業やI-CARE(Iwate Cardiovascular Disease Research:循環器疾患入院患者の生命予後調査)などの事業にも積極的に協力しており、今後のますますの発展が期待される。

図 心疾患診療マネジメントシステムの概要

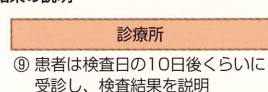
1. 検査の予約



2. 検査日



3. 検査結果の説明



宇和島地区の内科病診連携の集い “顔の見える”関係で連携促進 何でも話せる雰囲気を作る



7月29日に開催された第6回宇和島地区の内科病診連携の集い

「開業医と地域基幹病院の医師との間に“顔の見える”関係を作り、医療の質の向上につながる病診連携を進めていくのが一番の狙い」。宇和島市医師会副会長を務める三瀬内科院長の三瀬直久氏は2002年6月に、「宇和島地区の内科病診連携の集い」を立ち上げた理由をこう説明する。

また、市立宇和島病院院長の市川幹郎氏は、「病診連携を進めれば、患者はより自分に適した医療を受けられるようになる。病院経営の観点からも、連携の促進に積極的に取り組むべきだと判断した」と語る。

現在、この勉強会の代表発起人は三瀬氏、市川氏、宇和島社会保険病院内科部長の岡清仁氏の3人が務め、2カ月に1回の割合で開催されている。

症例検討ではむしろ難渋例を提示

同地区の勉強会は主に、市立宇和島病院や宇和島社会保険病院の医師が行うレクチャーと症例検討会から構成される。

レクチャーのテーマについては、開業医側からの要望にこたえる形で決まる。これまで、市立宇和島病院循環器科科長の渡邊浩毅氏が担当した「急性冠症候群（ACS）の現状とその対策」「経皮的冠動脈インターベンション（PCI）後の再狭窄予防ストラテジー」といった循環器領域の話題だけでなく、「褥創」「肝炎ウイルス」「糖尿病教育」といった話題も取り上げられている。参加している開業医には、最新の医学知識をわかりやすく教えてもらえるため、好評だ。

勉強会には毎回20～30人の医師が参加し、コの字型に配されたテーブルを囲む。三瀬氏が勉強会の運営上重視していることのひとつが、「どんなことでも遠慮やちゅうちょすることなく、話し合える雰囲気づくりを心がけている」という。開業医と病院の医師がせっかく顔をそろえても、“本音”で話し合えなければもったいないからだ。そのため、症例報告においては、著効例よりも難渋例を率直に提示し、出席者全員で解決策を討議すること

三瀬内科院長の
三瀬直久氏市立宇和島病院院長の
市川幹郎氏田中循環器科内科院長の
田中銑一氏市立宇和島病院循環器科科長の
渡邊浩毅氏

に主眼が置かれている。

勉強会をきっかけに紹介率アップ

病診連携に関しては、着実に成果を上げているようだ。市川氏は、「勉強会開催以前は10%前後だった紹介率が、現在では30%を超えるようになった」と言う。一方、田中循環器科内科院長の田中銑一氏は、「勉強会に参加するようになって、紹介先の医師と面識ができたので、患者を紹介しやすくなった」と語る。

三瀬氏は、「こういう患者を紹介したいと病院にファクスで伝えたと、すぐに予約し、担当医と診療日時を知らせてもらえる。患者は指定された日時に受診すれば、待つことなく検査や診察を受けられる」と、病院側の体制を評価する。セミオープンシステムも導入しており、連携促進に力を入れている様子がうかがえる。

病院側にとっても、勉強会開催のメリットは大きい。勉強会のレクチャーにおいて、治療方針や薬剤の投与方針などを説明してあるので、患者の逆紹介がスムーズに行えるという。

宇和島市は2004年10月に周辺3町との合併を控えているが、勉強会の参加メンバーは、新しい行政の枠組みの中でも連携をより進めていく考えだ。現在、勉強会の新しい形を模索しており、今後の活動が楽しみな会といえるだろう。




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