

エビデンス

Evidence for Cardiology

Top runner in coronary research ● 村上 英之氏に聞く (札幌医科大学医学部内科学第二講座助手 兼 北海道立江差病院循環器科医長)

カリクレイン・キニン系の機序を追究 新しい治療法としての可能性を探る …1

EBMを見抜くための臨床統計学キーワードNo.9 ● 研究結果をゆがめるバイアスと交絡
対象設定や分析方法を誤れば、間違った結果が出てくる ……2

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

県央循環器疾患検討会

医師個人の臨床経験を共有し、医療の質向上と連携促進を ……3

安城市循環器疾患病診連携勉強会

紹介患者の症例検討を通じ、開業医のスキルアップを図る ……4

Top runner in coronary research

村上 英之氏に聞く (札幌医科大学医学部内科学第二講座助手 兼 北海道立江差病院循環器科医長)

カリクレイン・キニン系の機序を追究 新しい治療法としての可能性を探る

■ インスリン抵抗性の改善に関与か

——先生が、カリクレイン・キニン (KK) 系に注目された理由を教えてください。

村上 私たちの教室では、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満などの様々な危険因子と深く関係している「インスリン抵抗性」に関する研究を中心に行っています。その一連の研究結果を踏まえて、高血圧治療の最終目標である臓器保護効果を得るには、単に血圧を低下させるだけでなく、インスリン抵抗性改善を考慮した降圧薬の使用が重要であると指摘してきました。

プロフィール
村上 英之
(むらかみ ひでゆき)

1993年札幌医科大学医学部卒業、同大学附属病院内科学第二講座入局。1997年米国サウスカロライナ医科大学留学。2001年札幌医科大学内科学第二講座助手。2003年より北海道立江差病院循環器科医長を兼務。



具体的には、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシン II (A II) 受容体拮抗薬などを推奨してきま

した。これらの薬剤は、動物実験や臨床研究により、降圧効果だけでなくインスリン抵抗性および代償的高インスリン血症も改善することが示されています。こうした成績は実際、耐糖能異常や肥満を合併している高血圧患者の降圧薬選択に際するエビデンスとして、日本の高血圧治療ガイドラインに反映されています。

しかし、ACE阻害薬やA II受容体拮抗薬が持つインスリン抵抗性の改善効果は、RA系の抑制だけで説明しきれない部分がありました。私たちは、昇圧因子としてのRA系の抑制の一方で、降圧因子としてのKK系の活性化の関与もあるのではないかと推測し、KK系の生理作用に注目したわけです。

——KK系の活性化がインスリン抵抗性の改善の方向に作用するのではないかと考えたのですか。

村上 はい。KK系は、組織または腺性カリクレインにより低分子キノーゲンから産生されるブラジキニンとその代謝物質が、ブラジキニンB1・B2受容体を介して、腎臓でのナトリウム・水利尿作用、血管拡張作用といった様々な生理作用を発現させる反応系です。これまで、KK系の生理作用については、生体内の血圧調節における降圧因子に注目して研究が進められてきました。

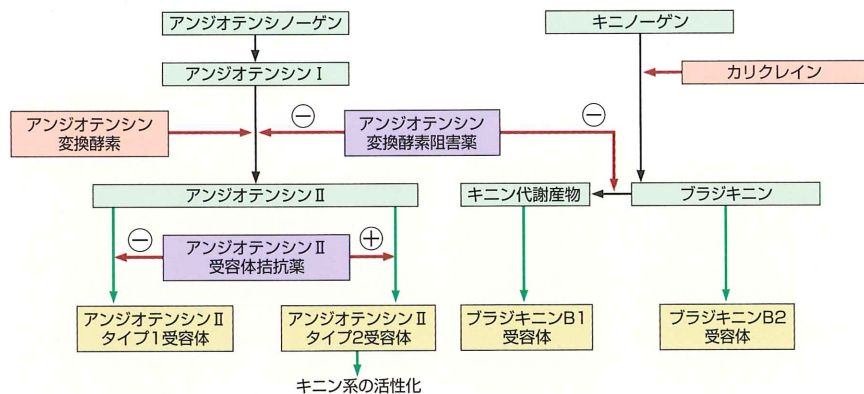
一方、ブラジキニンは以前から、骨格筋での糖の取り込みや解糖系を促進させることが知られています。実際、ACE阻害薬のインスリン抵抗性改善の機序にブラジキニンが関与していることを示すデータも報告されています。さらに最近では、A II受容体拮抗薬も、A IIタイプ1受容体をブロックするだけでなく、同タイプ2受容体への刺激を介してKK系を活性化することが示唆されています。

しかし、逆の成績も報告されており、ACE阻害薬あるいはA II受容体拮抗薬によるインスリン抵抗性改善の機序にKK系が関与しているかについては、現在のところ、統一した見解は得られていません。

■ 様々な臓器保護効果が確認される

——インスリン抵抗性改善の機序とKK

● 図 レニン・アンジオテンシン系とカリクレイン・キニン系の関わり



系の関係が、将来的に明らかにされる可能性はあるのでしょうか。

村上 可能性は十分にあると思います。これまでの実験系では、①ブラジキニンの血中半減期が極めて短く、その測定が困難であること、②RA系に比してKK系の作用を評価するには、生理的範囲以上のブラジキニンを負荷する必要があること、③ブラジキニンの発痛作用、血管透過性亢進作用(炎症惹起)により、被験動物に必要な量を投与することが難しいこと——などの理由から、KK系の働きを正確に把握できていなかったと考えています。

そこで、これらの問題を克服する一つの方法として、ヒト組織カリクレイン遺伝子を導入する手法(カリクレインの過剰発現を介したブラジキニンの産生亢進)があります。私は、その手法でKK系の生理作用について研究していた、米国サウスカロライナ医科大学生化学・分子生物

学のJulie Chao氏のもとに留学する機会をいただきました。Chao氏らは当時既に、様々な遺伝的・実験的高血圧ラットにおいて、ヒト組織カリクレイン遺

伝子導入で降圧効果が得られることを明らかにしていました。

—— 留学先で先生が取り組まれた研究内容を教えてください。

村上 高血圧の標的臓器となりうる腎臓や血管で、ヒト組織カリクレイン遺伝子を導入する手法により、KK系の臓器障害における生理学的意義について研究していました。具体的には、ゲンタマイシン腎障害ラットにアデノウイルスを用いてヒト組織カリクレイン遺伝子を導入し、腎機能および組織学的な評価を行いました。



その結果、遺伝子導入群では、対照(遺伝子未導入)群に比し、糸球体濾過率と腎血流量の有意な増加が確認できました。また、導入群では、皮質側の近位尿細管の拡張や細胞壊死がみられる対照群と比較すると、組織障害の進行を抑制した所見が得られました。さらに、ラット頸動脈バルーン傷害モデルにおいては、ヒト組織カリクレイン遺伝子導入により、血管平滑筋細胞の増殖抑制を介して、血管傷害後での血管内膜の肥厚が抑制されることを確認しました。

こうした結果を踏まえて、KK系の活性化は降圧作用だけでなく、合併する臓器障害に対する保護作用も発揮し、高血圧治療に応用できるのではないかと考えるようになりました。

■ KK系活性化の遺伝子治療目指したい

—— 今後の研究課題として残されている点についてお話しください。

村上 内因性のKK系の活性化も、臓器保護に関与しているかを確認したいと考えています。また、KK系の活性化とインスリン抵抗性改善の関係も明らかにしたいと思っています。RA系とKK系が生理学的にどのような関係にあるのかも、明確にしていかなければならないでしょう。

これらの疑問点が明らかになれば、KK系を活性化させる観点から降圧薬の評価を行い、患者の病態に応じた、臓器保護効果が得られる降圧療法を展開していきたいと考えています。

—— KK系の活性化による新たな治療法については、いかがでしょうか。

村上 KK系が明確な生理作用を発揮するまで活性化させることは、前述したようにカリクレインやブラジキニンを単純に投与方法だと非常に困難です。アデノウイルスを用いたヒト組織カリクレイン遺伝子の導入をすぐに臨床応用できるかというと、これにも問題があります。あくまでもKK系を捉えやすくする実験のための手法だとみています。

将来的には、KK系を活性化させる遺伝子治療法を開発し、動脈硬化性疾患の治療に応用できればと考えています。

EBMを見抜くための臨床統計学キーワードNo.9 ● 研究結果をゆがめるバイアスと交絡

対象設定や分析方法を誤れば、間違った結果が出てくる

新潟大学医学部保健学科教授
高木 廣文



実際に臨床研究を行う場合、研究対象を無作為抽出したから、あるいはRCT(無作為化臨床試験)だからといって、分析結果がそのまま正しいとは限らない。これは主にバイアス(系統誤差; bias)と原因と結果が1対1対応でない場合に生じる交絡(confounding)によるものである。

測定値が真の値から一定の傾向でずれている場合、そのずれをバイアスと呼ぶ。体重測定で着衣のまま測れば、着衣の重さは人により異なるものの、測定値はすべて大きい方向にずれたものとなる。現実には、バイアスは観察データからではなく、主に研究デザインの不適切さから生じることが多い。例えば、標本集団を抽出する際に起こる抽出バイアス(sampling bias)がある。高血圧の治療法とその予後との関連を研究する場合、患者のうち研究対象になることを同意するのは、治療に積極的、あるいは医師に従順な性格の患者だけかもしれない。実際の研究対象とその母集団との特性に差があれば、結果の一般化は難しくなる。

このほか、選択バイアス(selection bias)や測定

バイアス(measurement bias, information bias)などもある。選択バイアスは、観察対象者のデータ収集時などに研究対象の一部が抜け落ちることで生ずる。コホート研究で追跡可能な人だけを観察すれば、その結果は正しいものとは異なる可能性が十分にある。追跡不能者は死亡や入院のケースが少なくないからだ。一方、測定バイアスは、観察や測定が研究対象者間で不均一な場合に生ずる。肥満と心疾患発症との関係を調べる研究で、肥満者にばかり心電図検査を繰り返した場合などで起こりうる。

ある要因が交絡因子(confounding factor)となるのは、①問題となっている結果(疾患の発生、死亡など)のリスク因子である、②問題となっている要因(原因)と関係がある、③問題となっている要因と結果の因果連鎖の中間変数ではない——をすべて満たす場合だ。

例えば、喫煙は心疾患発症に影響すると既に考えられているので、飲酒が喫煙の影響を受けるのであれば(喫煙者ほど飲酒常習者が多いなど)、喫煙は交絡因子と言える。もし喫煙が心疾患に直接的な影響がなければ、喫煙は飲酒を通じてのみ影響するので、研究上は飲酒の影響のみを検討すればよいことになる。なお、因果連鎖とは、変数Xが変数Yに、変数Yが変数Zに影響するように、原因と結果が連鎖的に続いている関係のこと。ここで変数Yを取り除くと、変数Xの変数Zへの影響はまったくなくなる。実際に、交絡因子の影響を除いて関係の程度を検討するためには、統計学的方法を用いる必要がある。

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。

県央循環器疾患検討会 医師個人の臨床経験を共有し、 医療の質向上と連携促進を



4月17日に開催された第13回県央循環器疾患検討会

新潟県のほぼ中央に位置する三条市、燕市、加茂市を中心とした県央地域だが、循環器を専門とする医師は、他の地域に比べ少なめだ。一方で、治療が必要な循環器疾患の患者数は少なくなく、高齢化の進展により増加しつつある。

そうした状況を踏まえ、「県央循環器疾患検討会」の代表世話人を務める富永草野クリニック院長の広川陽一氏は4年以上も前から、「循環器を専門とする医師が少ない、この地域における循環器疾患に対する医療レベルを向上させたい」と考えており、具体的な方策を思案していた。その答えの一つが、県央循環器疾患検討会の開催だった。同検討会は2000年4月以降、3カ月に1回の頻度で平日の夜に開催され、これまでの開催回数は13回を数える。

「循環器って面白い」がキーワード

この検討会の主な目的は、地域の医療従事者に循環器領域の臨床情報を提供することで、一般医の循環器診療のレベルを高めるだけでなく、病診連携も促進するというもの。広川氏は、「地域全体があたかも一つの医療チームとして有機的に活動すれば、質の高い医療が実現できるのではないか」と語る。

地域全体でレベル向上を目指す姿勢は、参加者の顔ぶれにも表れている。実際、4月の取材時の参加者は30人ほどで、その3分の1はコメディカルだった。循環器を専門とする医師だけでなく、地域の一般開業医や薬剤師、看護師などに対しても積極的に参加を呼びかけているからだ。

参加者の一人であるみなみ調剤薬局（新潟県燕市）の薬剤師・桑波田紗耶香氏は、「会に参加すると臨床現場の生の情報が得られ、自分も循環器医療を支える医療チームの一員であるという意識を強く持てるようになった」と話しており、同会の狙いが実現されているようだ。

運営における大きな特徴として、わかり



同会の世話人で前列左から順に、宮島静一氏（燕労災病院循環器科部長）、広川陽一氏、國定薫氏、後列左が水野春芳氏（水野内科クリニック）。また、後列中央が榎本博幸氏、同右が水澤彰郎氏。



代表世話人の
広川陽一氏



司会も担当した
世話人の國定薫氏

やすく伝えること、興味を持ってもらえるように配慮していることも挙げられる。参加者の中心が循環器医でないことに配慮したものだ。広川氏が運営のキーワードを「循環器って面白い」としているのも、循環器に関心を持ってもらわなければ参加してもらえないからだ。

様々な職種、専門の医療従事者が参加しているので、会の中では省略語や専門用語を基本的に使わず、平易な言葉でわかりやすく話すことも、重要な決まりごとだ。

司会も重要な役割を担っている。症例紹介後の質疑応答の際、質問がなかなか出てこない場合は、「司会の仕事として、わかりにくそうな点を率先して質問するように心がけている」（取材時、司会を務めていた三条総合病院副院長の國定薫氏）。幅広い参加者層に配慮したものといえるだろう。

“失敗”から得た教訓を発表する

症例報告の際には、心電図や心エコー図を示しながら、診察時に考えていたことを説明し、最後に、診断に迷った理由や原因などを教訓という形で提示する。診察過程における問題点をはっきりと示すスタイルといえる。

取材時のテーマは、「日常診療で遭遇する不整脈」。発表者は毎回異なるが、ちょうど発表者でもあった広川氏は、自らが診断や治療でつまづいた点を包み隠さず解説。「甲状腺機能亢進症でも、発作性上室性頻拍症を合併することがある」「先行するP波があっても洞頻脈とは限らない」といった教訓を語り、参加者はそれを熱心に聞いていた。

とかく自分のミスは隠したいもの。しか

し、それをあえて公開することがこの会の大きな特徴だ。他の医師が同じことで診断に迷ったりすることなく、また、うっかりミスや思いこみを防止するのが目的だという。「自分の“失敗”を話すことは恥ずかしいが、それを多くの参加者で共有することで、同じような過ちを繰り返さないようにしたい」（広川氏）。

顔見知りが増えることが一番

世話人の熱い思いが通じてか、約30人の参加者の多くはほぼ毎回出席している。そのため、参加者はお互いに顔なじみになっているようだ。

榎本内科クリニック（新潟県三条市）院長の榎本博幸氏は、父親から医院を引き継いで2年目であるため、「近くに顔見知りの医師が少なかった。でも、この会に参加することで、この地域で開業医となった不安が軽減された」と話す。

会が発足した当時に参加を呼びかけられた、水澤内科医院（新潟県燕市）院長の水澤彰郎氏は、「循環器診療におけるコツを、呼吸器が専門の私にも理解しやすい言葉で面白く教えてもらえる。参加しやすい雰囲気、今では次の開催が待ち遠しい」と語る。

両氏は日常診療で役立つということだけでなく、医師間で良好な関係を築けるきっかけとなったことも、同会の良さとして評価していた。

県央循環器疾患検討会は今後も、貴重な臨床経験を共有していくことで、医療従事者同士のつながりを深めながら、地域における循環器医療のさらなる質向上を目指していくことだろう。

安城市循環器疾患病診連携勉強会 紹介患者の症例検討を通じ、 開業医のスキルアップを図る

昨今の医療制度改革により、地域で中核的な立場にある病院の多くは、入院をメインとする診療体制にシフトさせつつある。そうした流れの中、愛知県安城市の開業医と地域基幹病院である安城更生病院の医師らは、数年前からレントゲン写真の読影会や消化器疾患に関する勉強会を行ってきた。2002年秋には、増加著しい循環器疾患の病診連携システムを構築するため、「安城市循環器疾患病診連携勉強会」を発足させ、連携への取り組みをさらに強化している。

スムーズに紹介できる体制づくり

循環器疾患は働き盛りの人を襲うことも多く、急性期にきちんとした対応ができれば予後は比較的良い。プライマリ・ケア医にとって、目の前にいる患者を循環器専門医に紹介するか否かの判断を正確に行うことは、重要な仕事のひとつといえる。

しかし、安城市内科医会会長を務める都築医院院長の都築雅人氏が、「循環器疾患が強く疑われても、症状が治まってしまうと、病院に紹介しにくくなることもある」と語るように、現実には悩ましい症例が少なくない。そのため、「勉強会を通じて、症例を学ぶことの意義は大きい」（都築氏）。

また、病診連携を進める上で実地医家が知りたいことのひとつが、紹介先の医師に関する情報だ。それを知るには、やはりこうした勉強会に参加するのが一番のようだ。実際、同勉強会に参加する開業医の多くは、安城更生病院循環器センターの



4月17日に行われた第2回安城市循環器疾患病診連携勉強会

医師と関係を築くことを大きな目的に参加しているという。紹介先の医師らと一度でも顔を合わせていると、判断に迷うような症例の場合に、電話での問い合わせがしやすいからだ。

一方、受け入れる側の安城更生病院循環器センター循環器科部長の度会正人氏も、「少しでも疑わしいと思った症例は、ためらわずに紹介してほしい」と語り、開業医との密接な関係づくりを目指している。

こうした発言の背景には、安城市でも、他の都市同様、冠動脈疾患の増加が目立つという事情がある。同病院循環器センターが昨年1年間に行った冠動脈造影検査は1600～1700件。経皮的冠動脈インターベンション(PCI)は約420件で、うち緊急PCIが100件を超えていた。その中には、開業医のところから搬送されてきた症例が少なくなかった。

循環器科を専門としない医師にとっては、紹介を必要とするような循環器疾患の症例に遭遇することが少ない上に、学習す

る機会にも決して恵まれてはいない。そうした意味で、同勉強会は貴重な勉強の場であるといえる。

相談コーナー設け患者への啓蒙活動も

病診連携体制の強化は、紹介する側、される側の両方に共通の重要なテーマだ。同病院が電子カルテシステムを導入したのも、スムーズな連携システムの構築を目指してのことだ。さらに、患者向けの相談コーナーを設け、病院と診療所の機能分化が患者にとってより良い医療を受けることにつながることを丁寧に説明している。このように、地域の開業医への逆紹介にも積極的に取り組んでいる。

取材を行った第2回の勉強会は4月に、市内で開業している約30人の医師が参加して開かれた。その際、安城更生病院における2002年のPCIの成績などが紹介された。

また、実地医家から同病院に紹介された3人の患者に関する症例検討も行なわれた。紹介を受けた側から、「患者を適切に紹介していただいた」とのコメントもあり、開業医の力量も着実に高まり、病診連携の体制が構築されてきていることがうかがわれた。

安城市循環器疾患病診連携勉強会の歴史はまだ浅いものの、紹介体制は既に機能しており、今後が期待される。



安城市内科医会会長の都築雅人氏



安城更生病院の度会正人氏



NOVARTIS

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