

エビデンス

Evidence for Cardiology

Top runner in coronary research ● 佐田 政隆氏に聞く (東京大学医学部附属病院循環器内科)

骨髄由来の平滑筋細胞を標的に 動脈硬化の新たな治療法を模索1

EBMを見抜くための臨床統計学キーワード No.7 ● プラセボと二重マスク化はなぜ必要か
マスク化で科学的な臨床研究を 対象や医師の心理的な影響除く2

Communication & Co-operation ● [Report] 21世紀型の病院モデル

萩市民病院にみる「医療情報の電子化」

チーム医療、地域医療の発展を目指す3

News & Topics ● 心疾患中等度リスク者のリスク判定に AHAとCDCが高感度CRP検査を勧告

高血圧治療での降圧薬選択と情報源 情報入手経路は医学雑誌やMRが高率4

“巷の健康常識”、そのEBMを探る ● 「コエンザイムQ10(キューテン)」

心疾患の治療をサポートする 米国で大人気のサプリメント4

Top runner in coronary research

佐田 政隆氏に聞く (東京大学医学部附属病院循環器内科)

骨髄由来の平滑筋細胞を標的に 動脈硬化の新たな治療法を模索

■ 動脈硬化の発生機序に新説を提唱

—— 先生は動脈硬化の発生機序についての新しい説をNature Medicine誌(Apr.8(4): 403-409, 2002)に発表されました。

佐田 これまで心筋梗塞などの動脈硬化性疾患は、Rossが言うように、もともと血管中膜にあった平滑筋細胞が、血管傷害による炎症をきっかけに内皮下へ移動・増殖し、血管内腔を狭窄することでのみ生じるものと考えられてきました。しかし、それが本当かどうかを実際に確認した人はいません。

そこで私は、動脈硬化病変で増殖している平滑筋細胞の起源を検討することにしました。消化管、血管中膜およびneointima

(新生内膜)の平滑筋細胞の遺伝子解析を行った報告をみますと、新生内膜の平滑筋細胞には、筋細胞由来の細胞には必ずみられるはずのdesminなどの発現がほとんど認められませんでした。そのため私は、血管中膜と新生内膜の平滑筋細胞はphenotypeの変化というよりも、起源そのものが違うのではないかという“妄想”を抱き、種々の検討を重ねていきました。

そして、野生型マウスとLacZマウス間で異所性心臓移植をした実験系や、骨髄置換マウスの大腿動脈に機械的障害を与えた実験系などの結果から、動脈硬化病変部で増殖している平滑筋細胞の起源が、

実は骨髄幹細胞(造血幹細胞を含めた骨髄由来血管前駆細胞)であることをつきとめました。同時に、in vitroの実験系で、全骨髄もしくは造血幹細胞から平滑筋型アクチン、カルポニン陽性細胞が分化誘導できることを確認し、従来血液だけを造ると考えられていた造血幹細胞も、ある条件や環境の下では平滑筋細胞になり得ることを明らかにしました。

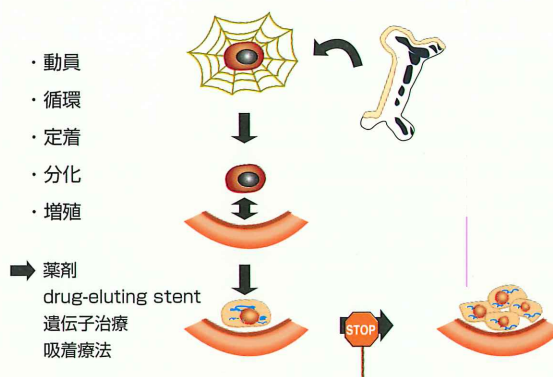
これらのことから、私は、バルーンや移植により血管が傷害され、炎症が起こると、骨髄から幹細胞が流血中に動員され、傷害血管に定着・平滑筋細胞に分化したのち増殖し、傷害後血管修復と動脈硬化形成(図)へ寄与するという説をNature Medicineで提唱したのです。

—— これまで動脈硬化の発生機序として信じられてきた『Rossの仮説』を覆す大発見ですね。

佐田 確かに、血管形成術や心臓移植など血管がかなりの傷害を受けた後に生じる動脈硬化には、骨髄幹細胞の関与が強いと思います。しかし、私の理論は、決してRossの仮説にとって代わるものではないと考えています。例えば、高脂血症や糖尿病などを基盤として慢性的に生じてくる動脈硬化の場合、初期の頃にみられるdiffuseな新生内膜の形成には、Rossの仮説が示すように血管内膜に存在する平滑筋細胞の増殖が関与していると思います。

一方、私たちは、50週齢の高脂血症・慢性動脈硬化マウスの骨髄を放射線で破壊し、健常マウスの骨髄で入れ替えた後、動脈硬化病変を観察するという実験系で、骨髄幹細胞が動脈硬化病変における平滑

図●平滑筋前駆細胞を標的とした血管病の治療



プロフィール
佐田 政隆
(さた まさたか)

1988年東京大学医学部卒業、同大学附属病院研修医。90年関東通信病院循環器内科勤務。94年米国ケースウェスタンリザーブ大学医学部生理学教室研究員、96年米国タフツ大学型エリザベス病院心血管研究所研究員。99年東京大学医学部附属病院循環器内科医員。98年American College of Cardiology総会 Young Investigator's Award First Prize, 2001年日本循環器学会 Young Investigator's Award 最優秀賞などを受賞。

筋細胞の増殖や血管新生に関与することを確認しています。慢性動脈硬化症でも、脂質沈着に富み脆弱化した末期病変の場合は、これと同様、Rossの仮説ではなく、私の理論でうまく説明がつくのではないかと考えています。

■ 骨髄幹細胞のコントロール法を検討

——臨床応用に向けた今後の研究の方向性と、これまでの成果を教えてください。
佐田 傷害血管への骨髄幹細胞の動員、循環、定着、分化、増殖——の機序を分子レベルで明らかにすることが、動脈硬化、特に血管形成術後再狭窄や移植後動脈硬化症などの血管病の有力な治療法の開発につながると信じています。

私の理論を臨床に応用する方向性は、骨髄幹細胞をいかに上手に制御するかです。骨髄幹細胞が流血中に循環し、傷害血管部位へ定着、分化・増殖するまで数多くのステップがあります。その中で、どの段階にどう働きかければ、一番治療効果が高く、副作用が少ないのかを模索中です。

例えば大動物を用いた実験で、骨髄を

すべて抑制すれば、動脈硬化病変が消失するという報告がなされています。しかし、ヒトで全骨髄を抑制することはできません。そこで私たちは、現在、血管傷害を契機に過剰発現するM-CSF、SDF、MCP-1、TNF- α など、骨髄幹細胞の動員因子として候補にあがっているものの中から、最も重要な因子を見つけだす研究をしています。それを局所で、一過性に特異的に抑制することができれば、有効な治療法になり得ると思うからです。

また最近では、幹細胞の分化はもとの細胞の性質というより、定着した場所の性質により方向づけられると考えられるようになってきています。このことから私たちは、動脈硬化では骨髄から出てくる幹細胞は比較的未分化なままで、血管傷害部位に定着することにより、そこにもともと存在していた何らかの因子の影響を受けて平滑筋細胞へ分化するのではないかと仮説を立て、それを証明するための実験系を準備中です。これにより、骨髄幹細胞から平滑筋細胞への分化過程、分化制御の機序がわかれば、有効な治療法を確立できるのではな

いかと考えています。

なお私の理論は、このような新しい治療法の開発だけでなく、既存の治療法を改良するための研究にも応用され、そろそろ興味深い新知見が得られています。



■ 薬剤コーティングステントへの応用も

——例えば、どのような知見ですか。

佐田 血管形成術後再狭窄を予防するために、免疫抑制剤のラパマイシンでコーティングしたステントが開発されています。ラパマイシンが細胞増殖を抑制するには、細胞に発現しているFK506-binding protein (FKBP)などのアダプター蛋白に結合する必要があります。しかし、冒頭で述べた遺伝子解析において、FKBPは血管中膜の平滑筋細胞ではなく、新生内膜に豊富に発現しています。

私たちは、ラパマイシンが、従来言われていたような中膜平滑筋細胞ではなく、骨髄由来の平滑筋細胞の増殖を抑制して血管形成術後再狭窄を予防していると推察し、その実証のための研究をしている最中です。

また、留置されたステントが血管内に固定するまで、ある意味で創傷治癒反応と言える良性的炎症反応が生じなければなりません。ステントの内側が一層の内皮細胞で覆われる程度で創傷治癒反応が終わることが理想です。この反応のover shootingが、平滑筋細胞の過増殖による血管内腔の狭窄につながると考えています。治療法をより有用にするには創傷治癒反応のタイムコースを考慮し、適切な時点で抑制をかけることが重要で、そのポイントを探している途中です。

これらが明らかになれば、ステントコーティング剤としてラパマイシンが本当に適切なのか、over shootingのみを抑制するラパマイシンのコーティング方法とは何か、あるいは、骨髄由来平滑筋細胞の増殖を抑制する特異的な物質やover shootingのみを抑制する物質はないかなどが分かり、薬剤コーティングステント留置法をより有効な再狭窄予防法に改良できると思います。

EBMを見抜くための臨床統計学キーワードNo.7 ● プラセボと二重マスク化はなぜ必要か

マスク化で科学的な臨床研究を対象や医師の心理的な影響除く

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、循環器疾患の発症を予防するような画期的な新治療薬を開発した(と思われる)場合、その効果を確かめるための現実的な方法としては、無作為化臨床試験が最も優れているといえる。だが実際に無作為化臨床試験を行う場合、新治療薬を用いるグループと全く何も用いないグループに分けるのは、問題がある場合も多い。例えば、高血圧症患者の血圧コントロールのために、新しい降圧剤の効果を調べたい場合などがそうである。

このような場合、既に一般に用いられている標準的な薬剤をコントロール群に使い、その効果を比較する方法を取ることがある(実薬コントロールと呼ぶ)。もっとも、既に効果の判明している薬剤との比較なので、統計学的には、その薬剤と効果が同等か否かについての解析である。圧倒的に新薬が優れていれば問題は少ないだろうが、同程度の場合、偶然変動によって多少の差が観察されるのが普通である。そのような場合には、二つの治療薬の同等性を検定するという方法が取られる。仮に効果が同等でも、値段が安いとか副作用が少ないなどであれば、新しい薬剤を開発す

る意義はある。

一方、新治療薬が一般的な風邪薬のような場合は、標準的な薬剤をコントロールに用いる必要はないかもしれない。しかし、薬を飲んだという安心感や心理的な効果が期待できる場合も少なくないので、薬物としての効果はないが、見た目が治療薬にそっくりな薬剤をコントロールに用いることがある(プラセボ、偽薬と呼ぶ)。プラセボを用いる場合、どちらのグループの対象者にも、薬剤がプラセボか分からなくすることは重要であり、そのような操作はマスク化(目隠し、盲検)などと呼ばれている。

また、研究者側についても、例えば、医師が最終的に薬剤の治療効果を判定する場合、患者がどちらを使っているかが分かっていると、先入観に基づいた判断を行う恐れもある。このような疑惑がないように、医師に対しても、自分の担当する対象者がどちらの治療薬を用いているのかを分からなくする場合、この操作を二重マスク化、二重盲検などと呼ぶ。

マスク化は、場合によっては、収集したデータを解析する分析者にも行うことがある。研究結果が統計学的に有意になるように、分析者がデータを改ざんする等の行為を防ぐという意味がある。このように、分析者にもどちらがケースかコントロールが分からなくする操作は、三重マスク化(盲検)と呼ばれている。通常は分析者までマスク化する必要は少ないと考えられるが、少なくとも二重マスク化は、科学的な無作為化臨床試験を行う場合には不可欠である。

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。

萩市民病院にみる「医療情報の電子化」 チーム医療、地域医療の発展を目指す

萩市民病院（115床）は、2000年4月、移転・新築を機に、結核を主体とした慢性期医療から、主に内科系の急性期医療を担う病院へと生まれ変わった。これは、同病院の医療圏内に二次救急を担える内科系の病院が少なかったため、自治体病院として地域のニーズに応えた結果といえる。

1999年10月、リニューアルに先立ち同病院に赴任してきた院長の河野通裕氏は、「救急現場は通常は外科の担当領域。しかし循環器疾患が多い高齢者の場合、外科的治療の適応外であることも少なくない。萩市を中心とする当地域では、既に住民の4人に1人が高齢者であり、高齢化が進んでいる。今後は、内科的治療を主体とした高齢者の急性期医療を考えていく必要があると感じた」と話す。

画像伝送システムで離島の医療支援も

患者に信頼される医療の実現を目指して、河野氏はまず、地域全体の内科診断学のレベルアップをめざすことにした。

高度な検査や確定診断を可能にするため、新病院にはCT、MRI、循環器X線血管撮影装置、デジタルガンマカメラ、電子内視鏡など、最新の画像診断装置や検査機器を導入した。同時に、放射線科に画像診断専任の医師をおき、CTやMRIを中心に、確実に画像診断を行うための体制を整えた。さらに、このような検査・診断システムを地域の医師にも開放、共同利用できるようにした。

また萩市民病院は、日本海沖45キロ地点の離島、見島にある診療所の医療支援という役割も担っている。こうしたへき地医療の支援を行うため、画像伝送システムも構築した。見島診療所から送信されてくる画像データを同病院放射線科の画像診断専門医が読影することで、診断の質を向上させるというわけだ。



医療情報の電子化を導入した萩市民病院



河野通裕院長

一方、同病院は山口大学附属病院との間にも画像伝送システムを確立しており、より専門的な診断や治療方針の決定などが必要な場合には、大学病院のバックアップが受けられるようにしている。

このような試みが始まって3年。「距離や時間、施設の規模にとらわれない診断が可能になったことで、医療の質ばかりでなく、患者の信頼も向上した」と河野氏は語る。

医療情報の一元管理で医療の質を向上

また同氏は、画像データを電子化するなら、その他の患者医療情報も電子化して一元管理してしまおうと、新病院への電子カルテの導入も決断した。

同病院の電子カルテシステムは、オーダーリング、カルテ、ナビゲーションケアマップが一体化したものに、看護支援システム、画像システム、検査システム、健診システム、医事システム、調剤システムなど各部門のシステムがリンクしている。このようなシステムの構築により、患者情報を一元的に管理し、健康な時のデータも含めて情報を蓄積していくことは、「医療の質の向上に重要だ」と河野氏は強調する。

同病院では、医療スタッフは最寄りの端末から必要な情報に簡単にアクセスで

きる。これに院内PHSを併用することで、医療スタッフ同士のカンファレンスがいつでも、どこでも可能となり、チーム医療の実践をより徹底することができるようになった。また、電子カルテに書き込まれた内容は、他の専門職の目にもふれるため、医療に対するより真剣で謙虚な姿勢も生まれたという。

なお、健診システムのデータから、患者が健康なときの情報も蓄積しておけば、病気になったときに比較することができる。これにより、患者の個性に応じた治療を行うことも可能になる。

このように画像データや患者の医療情報を電子化するメリットは、かなり明らかになってきた。そこで現在は、見島診療所に、萩市民病院と同じ仕様の電子カルテ端末を設置し、同診療所の医師が萩市民病院のコンピューターへアクセスし、患者のカルテ内容を参照できるようにして、緊密な病診連携の構築を試みている。

このケースが成功すれば、今後、へき地診療所を含めて医療圏内にある病院とも、電子カルテを含めた面ネットの形成・拡大を行っていく予定だという。「これにより、緊密な病病・病診連携を展開し、地域医療の質をより向上させたい」と河野氏は抱負を語っている。

心疾患中等度リスク者のリスク判定に AHA と CDC が高感度 CRP 検査を勧告

米国心臓協会 (AHA) と米国疾病対策センター (CDC) は今年 1 月 28 日、心血管疾患の中等度リスク者に対し、代表的な炎症マーカーである C 反応性蛋白 (CRP) の高感度検査を実施するよう推奨する共同声明を発表した。声明文は、AHA の学術誌である Circulation 誌 1 月 28 日号に掲載された。

この声明は、昨年 3 月に AHA と CDC が共同で開催した、心血管疾患における炎症マーカーの臨床応用に関するワークショップでの議論に基づくもの。将来の心血管疾患発症リスクが中等度と見積もられる患者に対し、より正確なリスク判定を行うために、炎症マーカー検査を行うよう勧告がなされた。測定すべき炎症マーカーとしては、様々な候補が挙げたが、十分な臨床的エビデンスがあるのは高感度 CRP のみとの結論になった。

CRP 値の心血管疾患リスク判定上の閾値については、1.0mg/dL 未満を「低リスク」、1.0～3.0mg/L を「中等リスク」、3.0mg/L を超える場合を「高リスク」と規定。高リスク者の冠動脈疾患 10 年発症率は低リスク者のおよそ 2 倍と見積もられている。

CRP 値の測定はおよそ 2 週間隔で 2 回行い、その平均値を用いる。ただし、測定値が

10mg/L を超える場合は、何らかの感染症の影響が考えられるため、測定値を捨て適切な期間後に再測定を行うべきとした。また、CRP 値の単位については「mg/L」のみを用いるべきとしている。

なお声明文では、炎症マーカー検査は血圧測定や血清脂質検査などのようにルーチンに実施する検査ではないことが強調されている。また、治療方針を決める上では有用だが、治療効果判定マーカーとしての意義は未確定と注記されている。

高血圧治療での降圧薬選択と情報源 情報入手経路は医学雑誌や MR が高率

循環器内科医などを対象にインターネットで行った高血圧治療に関する調査の中で、降圧薬と情報源の役割について尋ねたところ、降圧薬に関する情報の入手経路として多く挙げられたのは、医学雑誌や MR などであることがわかった (図 1)。

この調査は、2002 年 10 月～11 月に、日経 BP 社の医療総合サイト MedWave がメーリングリストに登録している医師を対象にインターネットで実施したもの。回答数は 344 人 (循環器内科医 74 人、その他の内科医 167 人、その他の医師 103 人)。調査では、降圧薬選択時にどの情報を重視するかについても尋ねた。医師が降

圧薬を選択するとき、情報源別にどの程度、気にかけているかを 4 段階に分けて質問し、各回答に点数をつけ、その加重平均値を比較した。

この結果、いずれのグループも、降圧薬選択時に「学会発表や論文」、「医学雑誌に取り上げられている」を気にかける度合いが高くなっており、これらの情報に重きが置かれていることがうかがえた。なお、専門医 (循環器内科医) 以外では、「医師仲間のアドバイス」が「MR から提供される情報」より高くなった。

(MedWave 編集部)

「君の健康常識」、その EBM を探る
「コエンザイム Q10 (キューテン)」

心疾患の治療をサポートする 米国で大人気のサプリメント



サプリメント (栄養補助食品) 大国の米国で、今、高脂血症など心疾患ハイリスクの人に大人気の商品をご存じだろうか。その名は「コエンザイム Q10 (キューテン)」(CoQ10 と略記)。もともと日本では、心不全治療薬として認可されていた成分 (ユビデカレノン、商品名: ノイキノンなど) のため、サプリメントの商品は皆無だったが、2001 年 6 月に厚生労働省が食品として解禁したことで一気に商品が出てきた。その後、テレビや雑誌でもたびたび取り上げられ、一般の知名度も上がってきている。

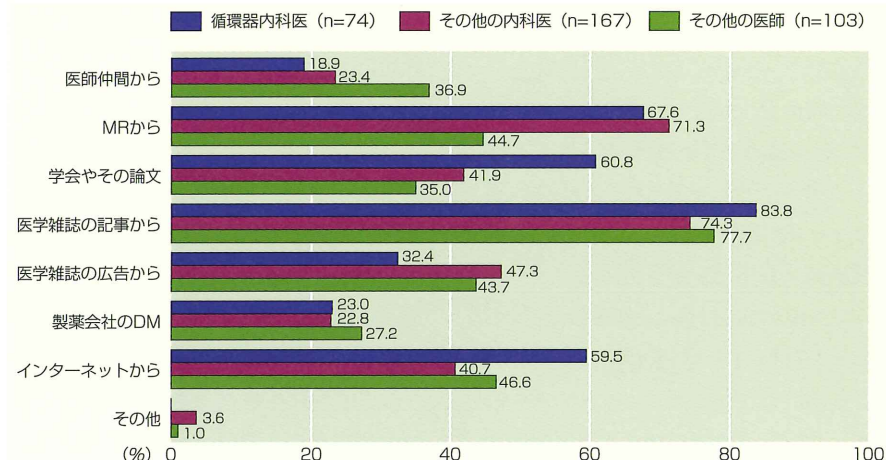
CoQ10 は、筋肉や心臓などにエネルギーを供給する過程で不可欠の物質。欠乏すると、低血圧や慢性的な疲労感といった「虚弱体質」的な状態につながると指摘する研究者もいる。通常の食事から直接摂取できる量はさほど多くなく、体内ではグルコース代謝物とアミノ酸のチロシンから合成されている。

ところが後者のチロシン由来の反応経路は、コレステロールを合成する経路と共通だ。そのため、高コレステロール血症でスタチン系の薬を服用している人では CoQ10 の合成も抑えられ、エネルギー供給もダウンすると考えられる。そこで、スタチン系の薬を服用している患者に CoQ10 を併用させると、コレステロールは低減したまま、血中 CoQ10 レベルが回復できた (Mol. Aspects Med., 15, suppl:s187, 1994)。

また、スタチン系の薬を服用していなくても、体内の CoQ10 量は加齢によって減少する。その場合、影響を受けやすいのは、エネルギー消費量が大きい臓器、例えば心臓だ。つまり CoQ10 は高齢者、とりわけ心疾患の既往者にメリットが大きなサプリメントと考えられる。実際、心筋梗塞患者 73 人に CoQ10 を 28 日間投与した試験では、心疾患イベントはプラセボ群 71 人の 30.9% に比べて 15.0% と半減した (Cardiovascular Drugs Ther. 12 (4): 347, 1998)。

大規模スタディこそまだないものの、心疾患の治療やコントロールをサポートする補助食品として、CoQ10 はかなりの有望株といえるだろう。

図 1 ●降圧薬選択に関する情報の入手経路 (MedWave 「高血圧治療に関する調査」より)



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