

エビデンス

Evidence for Cardiology

Top runner in coronary research ● 安田 聡氏に聞く (国立循環器病センター心臓内科)

新型カテでステント内再狭窄防ぐ 血流を確保しながら薬剤を局所投与 1

EBMを見抜くための臨床統計学キーワード No.8 ● 相対リスクとその推定値
研究デザインにより、リスク比やオッズ比の使い分けが必要 2

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

京都循環器勉強会

参加者の顔と名前が一致する規模で、日頃遭遇する症例を徹底討論 3

News & Topics ● 日本脳卒中協会が「脳卒中予防十か条」 予防に関する知識普及を狙う

専門医試験で喫煙者にハンディ設定へ 日本循環器学会が禁煙宣言を強化

「重症心不全患者にも運動療法を」 AHAが見解を表明 4

「巷の健康常識」、そのEBMを探る ● 「低インスリンダイエット」

「血糖値を上げにくい食べ物には太りにくい」は本当か 4

Top runner in coronary research

安田 聡氏に聞く (国立循環器病センター心臓内科)

新型カテでステント内再狭窄防ぐ 血流を確保しながら薬剤を局所投与

■ 治療が難しいステント内再狭窄

——先生らが、新しい多機能バルーンカテーテルの開発に取り組まれたきっかけを教えてください。

安田 経皮的冠動脈形成術(PTCA)はステントなどの導入で、より安全で確実な治療法になりました。しかし、ステントを使用しても再狭窄は完全にはなくなりませんし、ステント内再狭窄は対応が難しいのです。私自身も、ステント内再狭窄を何度も繰り返し、治療に難渋する症例をよく経験しています。

やがて、ステント内再狭窄をなんとか予防できないかと考えるようになりました。そこで、九州大学医用工学分野の教授・松田武久氏らとともに、新しいタイプのバルーンカテーテルの開発に着手しました。——今回開発されたカテーテルの特徴は何ですか。

安田 私たちのカテーテルは、狭窄部の拡張、局所への薬物送達(ドラッグデリバリー)、血液灌流の三つの機能を備えています。いわば、「三位一体」型のカテーテルで、これまではなかったタイプのカテーテルなのです。マイクロマシン技術を用い

プロフィール

安田 聡

(やすだ さとし)

1987年東北大学医学部卒業、仙台市立病院研修医。89年国立循環器病センターレジデント。93年東北大学医学部第一内科入局。94年米国カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部留学。97年国立循環器病センター心臓内科。98年上原記念生命科学財団研究奨励賞、2002年日本内科学会奨励賞などを受賞。



て、バルーンの近位部に血液流入孔を8カ所、同じく遠位部に薬物送達孔を1カ所、それぞれ設けてあります(2ページの図A)。

似たような機能を持つカテーテルは、欧米諸国で既に開発されています。しかし、血管拡張と血液灌流の機能をともに備えたものはありません。そのため、薬剤を投与できる時間が約1分と短かったり、もしくは、カテーテルに入れ替える必要があったりといった問題点がありました。

しかし、今回開発したカテーテルだと、1本のカテーテルと1回の手技で、狭窄部の拡張に加え20分間は、末梢への血流を毎分40ml確保しながら、薬物を投与で

きるのです(2ページの図B～D)。

■ 局所送達ゆえ薬剤投与量が抑えられる

——カテーテルの基本的な性能については、いかがでしたか。

安田 動物実験で、薬剤を局所に投与している間も末梢への血流が維持されることが確認できました。また、エバンスブルー色素を使って投与薬剤の局在性を調べたところ、目標とした領域にほぼ均一な染色が認められました。

組織移行性については、蛍光標識した薬剤の20分間の注入によって、24時間後も内膜面に薬剤の蓄積が確かめられました。さらに、遺伝子導入効率を既存のカテーテルと比較したところ、同等あるいは有意に高いとの結果が得られました。

——局所注入だと、投薬量が少なくて済むなど様々なメリットが期待できますね。

安田 はい。そこで、ウサギ総腸骨動脈の内膜をバルーンで傷つけ、血管内膜の新生や平滑筋細胞を増殖させる擦過モデルを使い、抗悪性腫瘍薬のドセタキセル2mgを20分間局所送達した時の、新生内膜増殖の抑制効果を検討しました。

ドセタキセル2mgというのは、全身投与時の数十分の1の量ですが、4週間後の新生内膜増殖も完全に抑制されることがわかりました。この薬剤は強力な平滑筋細胞増殖の抑制作用を有し、全身投与の場合、かなり高率に白血球減少が生じ、それが用量規定因子となっています。しかし、本検討において、白血球減少はまったくみられませんでした。

このように、少量の薬剤を局所送達する方法は、副作用が抑えられ、薬剤そのものの費用も少なく済み、有望な手法だと思います。

——他の薬剤などでも効果を確認されたそうですが。

安田 ええ。私たちは、血管傷害から新生内膜増殖に至る過程で作用する薬剤や遺伝子も、低用量で新生内膜増殖の抑制効果があり、副作用もほとんどないことを確認しています。

具体的には、近年、血管内皮再生促進

による再狭窄予防効果が期待されている肝細胞増殖因子(HGF)、バルーン傷害後早期に活性化される細胞外マトリックス分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の選択的阻害薬、血栓形成に重要な外因系血液凝固反応を阻害するTFPI(tissue factor pathway inhibitor)遺伝子などです。いずれも、薬剤を20分間貯留したところ、4週間後に新生内膜増殖の抑制が確かめられました。

■ CNP を送達物質として臨床応用へ

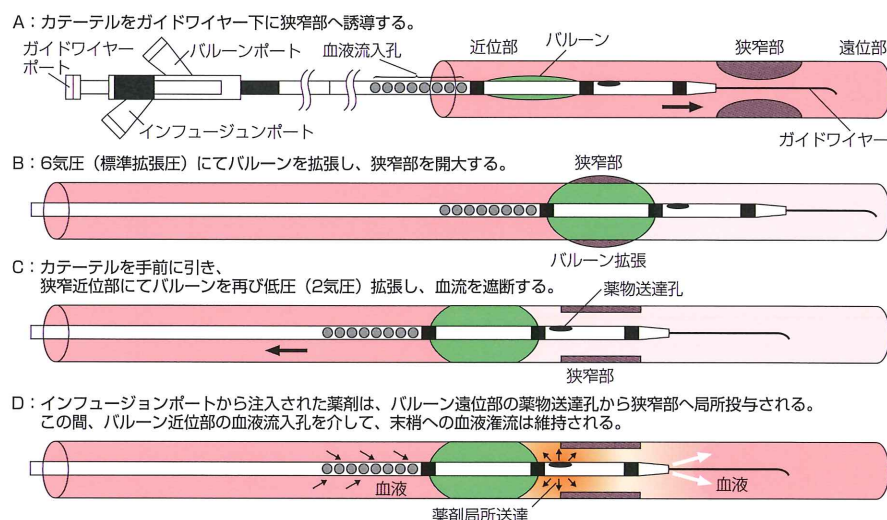
—— 臨床応用に向けての取り組み状況を話していただけませんか。

安田 血管内に送り込む物質として、実はC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)に注目しています。ドセタキセル、HGF、MMP阻害薬、TFPI遺伝子のいずれも、臨床応用が将来的に可能だと考えています。しかし、これらは、新生内膜の増殖過程の一つのターゲットにしか作用しません。それに対し、CNPは血管拡張作用、血栓形成や平滑筋細胞増殖に対する抑制作用、血管内皮再生の促進作用などを持ち、増殖過程の複数のポイントに作用すると考えられているからです。

また、CNPは元来血管内に存在している内因性生理活性物質であるため、患者さんも、比較的安全に投与を受けられると思います。

—— CNPの有効性などについては、いか

図 多機能バルーンカテーテルの仕組みと構造



がでしたか。

安田 別の研究グループが1994年に、ウサギ頸動脈バルーン傷害モデルにCNPを14日間連続で経静脈的に全身投与を行ったところ、新生内膜増殖抑制が認められたと報告しています。この時の総投与量は50～100mgにも達していました。

私たちは、ウサギ総腸骨動脈を用いた擦過モデルに、100 μgのCNPを多機能カテーテルで20分間局所注入しました。すると、全身投与時の1000分の1程度の少ない量でも、CNPが内皮細胞の再生を誘導・促進し、新生内膜の増殖を抑制することが確認できました。

有害作用に関して、CNPには軽度ながらも血管拡張作用があるため、血圧低下の懸念がありましたが、血行動態への悪

影響はまったく認められませんでした。

—— では、実際に患者さんへの投与を行う予定はありますか。

安田 はい。病院の倫理委員会の承認を受けて、健康人のボランティア5例に対して、CNPを低用量から通常量の倍量まで、5分ごとに用量を増やしながら投与し、血行動態への影響を調べました。その結果、収縮期血圧はほとんど変動せず、CNPのヒトでの安全性が確認されました。

いよいよ、ステント内再狭窄を繰り返し、バイパス手術の施行もためらわれるような、治療に難渋している患者さんへ臨床応用を検討しうる段階に至りました。もちろん、動物実験では有効でも、ヒトでは必ずしもそうでない場合もあり、慎重に進めていきたいと思っています。

EBMを見抜くための臨床統計学キーワードNo.8 ● 相対リスクとその推定値

研究デザインにより、リスク比やオッズ比の使い分けが必要

新潟大学医学部保健科学科教授
高木 廣文



今回は、リスク比やオッズ比の相違などを取り上げる。ある疾患の発症や死亡のように、医学的に好ましくない事象が生起する確率を「リスク(危険度)」と呼ぶ。例えば、喫煙が心疾患の発症に及ぼしている影響を調べる場合、喫煙者1万人を10年間追跡し、100人が心疾患に罹患すれば、リスクは100人÷10000人=1%となる。

観察期間の長短により発症者数が増減するので、当然のことながら、リスクも増減する。そこで、観察期間と観察対象者数をかけあわせたものを分母、また、発生イベント数(心疾患の発症者数)を分子とした「レ

イト(率)」を用いる。先述の例だと、心疾患の発生率=観察期間内における発生イベント数÷(観察期間×観察対象者数)=100人÷(10000人×10年)=0.001/年となるが、分子と分母に10万人をかけて、100人/10万人年と書くことが多い。

実際の研究では、追跡が長期にわたると、引越などによる追跡不可能例や死亡例などが生じてくるので、観察期間はすべての対象が必ずしも同一にはならない。したがって、各対象者の観察期間の総計を求めて、分母とする必要が生じてくる。

一般に喫煙の心疾患発症に対する影響を調査したい場合は、喫煙者の集団と性や年齢などの基本的な属性がよく似た非喫煙者の集団をコントロール(対照)群に設定し、比較すればよい。喫煙者と非喫煙者のリスクの比を求める指標は、「リスク比(相対リスク、相対危険(度))」と呼ばれ、喫煙群のリスク÷非喫煙群のリスク、で算出される。仮に喫煙者と非喫煙者のリスクがそれぞれ1%、0.4%だったとすると、喫煙の心疾患に関するリスク比は1%÷0.4%=2.5で、喫煙群は非喫煙群に比べて、心疾患の発症リスクが2.5

倍あることになる。

しかし、相対リスクが計算できるのは、疫学調査においては、コホート調査や大規模な断面調査に基づくデータに限られ、ケース・コントロール(患者-対照)研究などでは用いることができない。後者の研究で使用するのは、「オッズ比」と呼ばれる指標である。「オッズ」はもともと、賭け事や勝負の勝ち負けのように、二つの事柄が相反する事象の生起確率の比を指す用語で、喫煙するかしないかの2通りであるような場合に計算できる。この例では、オッズは喫煙者と非喫煙者の割合であり、オッズ比=心疾患患者群での喫煙のオッズ÷コントロール群での喫煙のオッズ、となる。

オッズ比は、相対リスクの優れた推定値になることが知られているので、ケース・コントロール研究では、効果の指標としてこのオッズ比を計算すればよい。仮にオッズ比が3.5であれば、喫煙の心疾患発症に対する相対リスクは3.5倍と推定できることになる。

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。

京都循環器勉強会

参加者の顔と名前が一致する規模で、日頃遭遇する症例を徹底討論

一つの症例について、参加者全員が意見や疑問点などを出し尽くし、徹底的に議論する——。これが、会員が持ち寄った症例を通じて、診断や治療方針に関して意見を交換し、コンセンサスを得ることを目的とした「京都循環器勉強会」の特徴だ。

それゆえ、準備していた症例のすべてを取り上げることができずに、その一部が次回に持ち越されることも珍しくない。

参加者の顔が見える規模に抑える

この勉強会が始められたきっかけについて、世話人の一人である京都大学大学院医学研究科循環病態学講師の木原康樹氏は、次のように語る。「実際の診療においては、EBM（根拠に基づく医療）を個々の患者にいかに対応するかが問われています。そこでは、医師の高い臨床能力が求められている訳です。現実の臨床とは、診断や治療方針の決定における苦悩の連続に他なりません。現場で臨床医を悩ます代表的な症例を持ち寄り、循環器という同じプラットフォームにいる志の高い医師らと、広く意見を交換できる場を作りたいと考えました」。

そこで、発言しやすい環境を提供し、十分に議論を尽くせるようにと、同会では人数や参加資格などでいくつかの条件を設けている。

人数があまり増え過ぎると、当然のことながら一人が発言できる時間が短くなる。黙って聞いているだけという緊張感のない参加者も生じる。しかし、質疑応答そのものがこの会の“命”なので、それが活発でなくなる環境は絶対に避けたかったという。

現在のところ、参加者数は毎回20人前後で、開業医が半数以上を占め、多くの医師が毎回参加する常連だという。

また、発言者の顔と名前がすべての参加者に分かるようにするため、テーブルを



3月1日に行われた第5回京都循環器勉強会

コの字型に配置したラウンドテーブル形式を採用している。

こうした世話人サイドの工夫もあって、毎回参加している豊田医院院長の豊田武夫氏は、「自分と同じ循環器分野を専門とする医師が集まっておられるため、他の勉強会に比べて、雰囲気的に発言しやすいのです」と語る。

参加者を循環器医に限定

参加資格としては、京都市内で循環器診療に力を注いでおり、エビデンスや標準的な治療法などを基本的に理解している医師に限定している。討論の内容が散漫になることを避け、テンポ良く意見を出し合ってもらうためだ。そのため、この勉強会に新たに参加する時は、世話人や常連参加者からの推薦が必要だ。

さらに、一方通行の講義型の勉強会とならないよう、2本の発言マイクが常にテーブルを移動できるようにしている。座長からの発言指名も容赦なく行う。お互いに意見を積極的に述べ合って、今後の診療に役立ててもらえる勉強会にしたいとの姿勢の表れだ。

その一方、役職や勤務先などについては、一切条件を付けていない。木原氏は「臨床的な内容を話し合うのに、肩書は関係ありません。必要なのは、各人の臨床への熱意と向上心、他人の意見に耳を傾ける謙虚さです」と語る。

成果を地域医療に還元する

「この勉強会の目標は、ここで得られた



同会の世話人。前列左が木原康樹氏、同中央が坂口佳司氏（坂口循環器科内科医院院長）、同右が河野義雄氏（京都第一赤十字病院循環器科部長）。後列左が高木力氏（高木循環器科診療所院長）、同右が北村浩一氏（北村医院院長）。



第5回の当番世話人の木原康樹氏

ミニ教育講演を担当した井上大介氏

参加者の一人である豊田武夫氏

コンセンサスや検討結果を、臨床の現場で役立ててもらうことです」（木原氏）。そのため、紹介する症例は、学会発表向けのまれなケースではなく、診断や治療方針を他の医師と検討したい日常診療で遭遇する症例、あるいは一度経験すると今後の診療に役立つような症例などになっている。

テーマによっては、30分から1時間程度のミニ教育講演を実施することもある。これまで5回開催したうち、2回は教育講演を行った。取材時の5回目の勉強会では、同勉強会の参加メンバーの一人である、井上医院院長の井上大介氏が不整脈治療について講演した。

同氏は、過去に経験した発作性上室頻拍か心室頻拍か判断しにくい症例を取り上げ、その患者の心電図を紹介した上で、どのような診断を下すかをまず参加者に質問した。一方的に説明し続けるという形を避けるためだ。

このような臨床で役立つ勉強会にする点にこだわった運営方針は、参加している医師からも評価されている。前出の豊田氏は、「日常診療で遭遇するような症例に対して出された様々な意見が、自分の日常での診断や治療方針を決める時に大いに参考になっています」と述べ、勉強会のメリットを強調する。

勉強会への参加人数は多くはないものの、内容の濃い議論となっているため、地域医療への貢献は大きなものになっているようだ。

日本脳卒中協会が「脳卒中予防十か条」 予防に関する知識普及を狙う

日本脳卒中協会はこのほど、脳卒中予防に関する知識を普及させるために、「脳卒中予防十か条」を作成した。脳卒中の主要危険因子は高血圧、糖尿病、不整脈(心房細動)、喫煙、過度の飲酒、高コレステロール血症。「脳卒中予防十か条」には、これらの危険因子に対する注意や、塩分・脂肪分控えめの食事、適度な運動、肥満の予防、万が一発症した場合の救急対応の必要性などをわかりやすく盛り込んでいる。

同協会では今年5月25日～31日を脳卒中週間と定め、脳卒中に関する啓発活動を行う計画で、この「脳卒中予防十か条」により脳卒中予防に関する知識の一層の普及を図りたい考えだ。

脳卒中予防十か条

1. 手始めに 高血圧から 治しましょう
2. 糖尿病 放っておいたら 悔い残る
3. 不整脈 見つかり次第 すぐ受診
4. 予防には タバコを止める 意志を持って
5. アルコール 控えめは薬 過ぎれば毒
6. 高すぎる コレステロールも 見逃すな
7. お食事の 塩分・脂肪 控えめに
8. 体力に 合った運動 続けよう
9. 万病の 引き金になる 太りすぎ
10. 脳卒中 起きたらすぐに 病院へ

専門医試験で喫煙者にハンディ設定へ 日本循環器学会が禁煙宣言を強化

日本循環器学会は、2002年4月25日に公開した「禁煙宣言」を強化する方針を固めた。その一環として、専門医の資格認定試験で「喫煙者にハンディを設定する」方向となった。2003年3月29日の午後に開かれた総会で、禁煙推進委員会委員長の藤原久義氏が、「ハンディ設定」で理事会の承認を得たことを総会に報告した。学会主導の禁煙推進策では、先に日本呼吸器学会が専門医の資格要件に、非喫煙者であることを設けて話題になったばかり。日本循環器

学会としては、資格要件とするところまでは踏み込まなかったが、今後どれだけ非喫煙化が進むか、要件の運用の実効性が問われることになる。

藤原氏の報告によると、ハンディ設定の具体策は今後、学会内の専門医制度委員会と禁煙推進委員会が協議して詰めることになる。具体案としては、試験点数の採点で、喫煙者の場合には「-5点」程度のハンディを設ける案が出ているようだ。



「重症心不全患者にも運動療法を」 AHAが見解を表明

米国心臓協会(AHA)は3月4日、心不全の運動療法に関する同学会の見解を発表した。生命予後改善効果は十分に示されていないものの、運動療法には血管機能や神経ホルモン分泌などを改善する作用があり、運動強度などを適切に設定すれば心移植を待つレベルの重度心不全患者でも安全に行えるとするもの。声明文は、同日付のCirculation誌に掲載された。

心臓リハビリテーションの一環として、心不全患者への運動療法に取り組む医療機関は少なくない。しかし、そのような施設でも、重度心不全患者に対しては「安静」を指示することが多かった。今回の声明は、そうした重度心不全患者に対しても適切な運動療法を行うよう推奨した点で、従来の見解とは一線を画すものとなっている。

一方、重症度などに応じた具体的な運動処方方は呈示されておらず、実際の適用にあたって

「巷の健康常識」、そのEBMを探る
「低インスリンダイエット」

「血糖値を上げにくい食べ物は 太りにくい」は本当か



この1、2年、ちまたで大人気のダイエット(減量)法といえば「低インスリンダイエット」。これは、食事の炭水化物源を、吸収が緩やかで血糖値が上がりにくい食品にすることで、食後のインスリン上昇をなるべく抑えるのが狙い。インスリンは、血液中のグルコースや脂質を体脂肪として蓄積させる役割を担っている。そこで、食後に低インスリン状態が保てれば体脂肪になりにくい、という理屈である。

血糖値の上げやすさの指標として、「グリセミック・インデックス(GI)」という数値が食品ごとに測定され、シドニー大学のホームページ(<http://www.glycemicindex.com/>)で公開されている。具体的には、パスタや玄米、全粒粉パン、豆類などが良い。

この血糖値を上げにくい炭水化物を使った食事療法は現在、欧米諸国で最も注目されている手法の一つ。主な対象疾患は、高インスリン状態が病気の成因にかかわると考えられている、糖尿病や高脂血症。

実際の効果について、シドニー大学の研究グループによるメタアナリシスでは、糖尿病患者に低GI食を与えることで平均血糖値が16%、HbA1cが9%減るとの結果となった(Am. J. Clin. Nutr. (59) 747S-752S, 1994)。血中脂質が改善するという報告も数多い(JAMA 2002 May 8; 287(18): 2414-23)。一方、減量に的を絞った研究も数多いが、確定的な結果がまだ得られていない。糖尿病などの分野でも、現実の指導法としては「内容が複雑な割に益が小さく、使いにくい」という批判もあり、評価はまだ分かれている。

ところで、日本の「低インスリンダイエット」の書籍にも「グリセミック・インデックス」という言葉が出てくるのだが、この数値は前出のデータベースに収載されているものとは算出法が異なる、全くの別物。国内では国立健康・栄養研究所が、和食食材のGIの測定を始めている。

は個別に運動処方を含む必要がある。ただし、各種の介入研究で用いられた運動メニューは例示されており、心不全患者の運動療法に対する主要な介入試験が網羅されている点は、運動療法研究の現況を把握する上で有用な情報源になるだろう。

なお、今回の声明に関しAHAが発表したニュース・リリースによると、心不全患者3000人を対象とした無作為化比較試験の患者登録が、この3月から始まっている。NYHA心機能分類がⅡからⅣ度の患者が対象で、「循環器専門施設での運動療法」と「運動を勧める患者教育」とを比較。運動療法の生命予後改善効果や、運動療法のリスクが高い患者群の同定などを検討する予定だ。

(MedWave編集部)

NIT228J(N001)




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