

エビデンス

Evidence for Cardiology

Top runner in coronary research ● 福田 恵一氏に聞く (慶應義塾大学医学部 心臓病先進治療学専任講師)

未分化幹細胞から心筋細胞への効率的な分化誘導法を開発 1

EBMを見抜くための臨床統計学キーワード No. 10 ● 信頼区間と検定の関係は？
信頼区間の算定と検定の実施は統計学的にはほぼ同義 2

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

21世紀循環器セミナー

担当医や受診先が変わっても同じ診療スタンスで安心感を 3

千葉市冠動脈疾患を語る会

講演担当者を固定し、関係深める 大学病院と充実した連携体制築く 4

Top runner in coronary research

福田 恵一氏に聞く (慶應義塾大学医学部 心臓病先進治療学専任講師)

未分化幹細胞から心筋細胞への効率的な分化誘導法を開発

■“ドナー不要の心臓移植”目指す

—— 心筋細胞の再生に取り組まれた理由を教えてください。

福田 重症心不全の究極の治療法は心臓移植ですが、ご存じのように、世界中でドナー不足が叫ばれています。移植が盛んに行われている米国でも、心臓移植の待機者が2万人以上いますが、実際にその恩恵を受けられるのは2500人程度です。補助人工心臓という選択肢も

ありますが、残念ながら、限られた期間しか使用できません。

私は臨床医として、心臓移植を必要と

している患者さんを何とか救いたい——。これが、心筋細胞を再生して移植する、つまり、“ドナーを必要としない心臓移植”

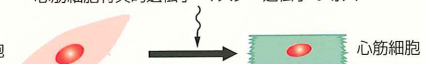
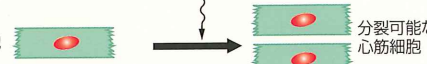
プロフィール

福田 恵一
(ふくだ けいいち)

1983年慶應義塾大学医学部卒業。
1992年米国ハーバード大学医学部
ベス・イスラエル病院分子医学研究
室留学。1994年米国シガン大学
医学部 Cardiovascular Research
Center 留学。1995年慶應義塾大学
医学部内科学助手。1999年同大学
医学部心臓病先進治療学講師 (現在
に至る)。主な受賞歴は、2001年
ACCP国際胸部疾患学会日本部会
賞、2002年日本医師会医学研究助
成賞、2003年慶應義塾大学医学部
坂口光洋記念医学研究助成賞など。



●表 心筋細胞再生のための主な手法

心筋細胞再生法	主な課題
① 心筋細胞への形質転換 心筋細胞特異的遺伝子・マスター遺伝子の導入 	・心筋細胞分化過程の解明 ・心筋マスター遺伝子の単離 ・遺伝子導入のためのベクターの開発
② 心筋細胞の細胞分裂能の獲得 細胞周期調節遺伝子などの導入 	・心筋細胞の終末分化機序の解明 ・遺伝子導入のためのベクターの開発
③ 未分化幹細胞から心筋細胞への分化誘導 分化誘導 	・未分化幹細胞の単離 ・効率的な分化誘導法の確立

という新しい治療法の開発を目指した最大の理由です。

—— 心筋細胞を再生する手段として、未分化幹細胞から分化誘導するという方法に着目された理由は何ですか。

福田 心筋細胞の再生には、大きく分けると三つの戦略があります(表)。

まず一つ目が、非心筋細胞に心筋細胞特異的遺伝子を導入して心筋細胞を再生する方法です(表の①)。これは、非骨格筋細胞を骨格筋細胞に形質転換する性質を持つ myoD 遺伝子というマスター遺伝子にヒントを得たものです。心筋細胞におけるマスター遺伝子を探すというのですが、まだ見つかっていません。心筋細胞の発生に重要な遺伝子がいくつか発見されていますが、これらの遺伝子の単独あるいは複数の導入では、非心筋細胞を心筋細胞にすることはできていません。

二つ目は、通常は分裂しない生体内の心筋細胞に細胞周期調節遺伝子などを導入し、分裂可能な心筋細胞にする方法です(表の②)。実は、私は1990年代前半から半ばにかけて、国立がんセンターで細胞増殖因子について、また留学先のハーバード大学ベス・イスラエル病院分子医学研究室で心筋細胞における細胞周期蛋白質について研究していました。しかし、当時の技術ではうまくいきませんでした。現在では、他の研究者が一部分裂増殖可能な心筋細胞が作り出せるということを示しており、今後の発展が期待できるでしょう。

三つ目が未分化な幹細胞から心筋細胞を分化誘導する方法です(表の③)。前述の二つの方法では、近い将来に心筋細胞を再生するのは難しいと判断し、米国から帰国後、この方法による研究に着手しました。その時には、胚性幹細胞(ES細胞)を一定条件で培養すると、心筋細胞に分化することが既実証されていたからです。今も、実現可能性が一番高い心筋再生法だと考えています。

■ 分裂・増殖可能な細胞株樹立に成功

—— 先生もES細胞から心筋細胞への分化誘導を試みられているのですか。

福田 はい、もちろんです。臨床応用の条件として、細胞を大量に生産する技術が必須になります。私たちは、他の方法よりも高い確率で、マウスES細胞を心筋細胞に分化誘導できる方法を発見しました。今後、マウスでの技術をヒトES細胞に用いて、ヒトES細胞由来の心筋細胞を大量生産できる可能性を検証する予定です。

また、私たちは、骨髄細胞から単離した間葉系幹細胞(成体幹細胞)にDNAの脱メチル化剤である5-アザシチジン(分化誘導剤)を投与することで、間葉系幹細胞から細胞分裂をし、細胞増殖を繰り返せる「CMG(cardiomyogenesis)細胞株」を樹立する方法を、世界に初めて報告しました。CMGを最終的に分化誘導すると、10~30%の割合で心筋細胞になります。

さらに最近では、分化誘導剤を用いずに心筋細胞へ導く方法の開発にも成功しました。

——なぜ骨髄由来の細胞が心筋細胞に

なるとお考えになったのですか。

福田 1990年代半ばに、骨髄間質細胞中に自己複製能・増殖能を保ちながら多分化能を有する間葉系幹細胞の存在が明らかにされ、骨芽細胞や軟骨芽細胞、脂肪細胞などの中胚葉由来細胞に分化することが報告されました。心筋細胞も中胚葉由来細胞ですから、間葉系幹細胞から分化誘導できる可能性があると考えました。

実際、分化誘導された細胞は、自律拍動能を有し、交感神経・副交感神経受容体やイオンチャネルの発現といった心筋細胞の特徴を備えていました。

——心筋細胞再生医療への応用においては、ES細胞と骨髄間葉系幹細胞のどちらがより適しているとお考えですか。



福田 ES細胞からは前述したように心筋細胞を比較的容易に大量生産できますが、ES細胞は第三者の細胞であるため、移植時の拒絶反応が避けられません。

一方、骨髄間葉系幹細胞は自己の細胞であるため移植に伴う拒絶反応はありませんが、大量に作り出すのが難しいという問題点があります。もともと骨髄細胞中に含まれた間葉系幹細胞が10万分の1程度と非常に少ない上、いずれの方法を用いても心筋細胞に分化誘導できる割合は約10~30%だからです。

従って、現時点では、どちらが適しているかは明確には答えられません。骨髄間葉系幹細胞から心筋細胞が高率に分化誘導できる方法が開発されたり、ES細胞への核移植が認められたりすれば、話は変わってきますが、今のところは、両面から心筋細胞再生医療の研究を進めていく考えです。あえてどちらかと言えば、ES細胞の方が臨床応用できる時期は早いとみています。

EBMを見抜くための臨床統計学キーワードNo.10 ● 信頼区間と検定の関係は？

信頼区間の算定と検定の実施は統計学的にはほぼ同義

新潟大学医学部保健学科教授
高木 廣文



統計学が多くの研究者らに利用されるのは、少ない標本データを基に、より大きな母集団の特性を推測できるからだ。標本が無作為に正しく選ばれていれば、統計学的手法で母集団についての推論が行える。

母集団の統計学的推論は、「推定」と「検定」に分けられる。推定とは、標本データから母集団の特性を言及するための方法である。日本人男性1000人を無作為に抽出したところ、身長平均値が170cmだったすれば、全員の身長を測定しなくても統計学的に平均身長は170cmだと主張できる。ただし医学領域では、標本がランダムに集められることはめったにないので、その推定値にバイアス(No.9参照)が含まれている可能性が高い。

先の例のように、推定値として数値線上のある一点を用いる方法は「点推定」と呼ばれるが、母集団の特性値と必ず一致するとは限らない。そこで、誤差を考慮し、数値の前後にある程度の幅を設定した区間を考え、その区間に推定したい母数が含まれるようにする方法を「区間推定」という。また、母数が存在すると推定される区間が「信頼区間」と呼ばれる。95%信頼区間とは、同一の方法で母数の区間推定

を100回行った時、その信頼区間に母数が95回は確実に入っていることを意味する。

一方、検定とは、帰無仮説と呼ばれる証明したいことと反対の内容の仮説を立て、それを否定することで証明するという間接的な方法である。ここでは、喫煙と血管拡張率の関連に関する調査研究を考えてみよう。調査対象を喫煙群と非喫煙群に分け、血管拡張率を計測した結果、喫煙群で血管拡張率が低値であったとする。このような場合、偶然差が生じることもあるので、偶然性による影響の有無を統計学的に検討する必要がある。統計学的仮説検定法ではこの偶然性を計算するため、「両群の血管拡張率の母平均値は等しい」という帰無仮説を立て、それが正しいと仮定した場合に2群間で差が生じる確率(有意確率、p値)を求める。その確率値が小さければ、めったに起こらないことがたまたま起きたことになる。その考えには無理があるということであり、前提の仮説に誤りがあったと考えるのが自然である。すなわち、2群間の母平均値に差(有意差)があると言えることになる。

前述の検定以外に、例えば、両群の血管拡張率の母平均値の95%信頼区間をそれぞれ求めるという方法もある。信頼区間が重なっていれば、両群の母平均値には差がない可能性がある。また、血管拡張率の母平均値の差の95%信頼区間を求めるという方法も考えられる。このように、信頼区間を求めることで、統計学的検定を行った時と同等の結果を得られる。今回の議論は平均値だけでなく、相関係数やオッズ比などでも成り立つことは言うまでもない。

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。

■再生心筋細胞移植の道筋をつけたい

——最後になりましたが、今後の展望をお聞かせください。

福田 細胞移植法としては、完全に心筋細胞に分化した細胞を移植する方法と、幹細胞のまま移植する方法があります。分化能の高いES細胞は前者の方法で、成体幹細胞は後者の方法で移植することになるでしょう。ただ欠点として、成体幹細胞すべてが心筋細胞にならない点が挙げられます。

最近、緑色蛍光を発する蛋白質であるGFP(Green Fluorescent Protein)過剰発現トランスジェニックマウスから摘出した骨髄を、致死量の放射線により骨髄を破壊したマウスに移植し、そのマウスを用いて、骨髄細胞中のどの細胞が生体内で心筋細胞に分化するのかを検索し、ある程度把握できました。将来的には、その細胞から心筋細胞へ分化誘導させる方法も確立したいと思っています。

先駆者のいない分野ですので、心筋再生医療の何が真実で、何が単なる想像なのかを示していければと考えています。

21世紀循環器セミナー 担当医や受診先が変わっても 同じ診療スタンスで安心感を



5月23日に開催された第5回21世紀循環器セミナー



患者に渡している心臓病手帳

済生会
福岡総合病院の
山本雄祐氏済生会
福岡総合病院の
岡部眞典氏松口内科循環器科
医院の松口秀世氏宮城脳神経外科
クリニックの
宮城潤氏

前列左から順に、中垣修氏(六本松中垣クリニック院長)、安藤真一氏(済生会二日市病院循環器科部長)、岡留健一郎氏、原澤泰比古氏(原澤循環器科内科クリニック院長)。後列左から順に、岡部眞典氏、松口秀世氏、藤崎和則氏(藤崎内科医院院長)、占部嘉男氏(占部医院院長)、高田和幸氏(たかた内科医院院長)、矢野裕氏(矢野循環器科内科クリニック院長)、山本雄祐氏。

済生会福岡総合病院で開催している病診連携のための勉強会「21世紀循環器セミナー」の狙いを、代表世話人を務める同病院循環器科主任部長の山本雄祐氏は次のように説明する。「異なる視点から患者さんを診ることは大切なことだが、少なくとも紹介先と紹介元では同じ視点、同じ考え方で、治療にあたる方が患者さんは安心するようだ。そこで、われわれの病院と近隣の診療所における診療方針をなるべく共有しようと考えた」。

逆紹介患者が再び病院に…

このように、病診連携の紹介先と紹介元が同じ視点であることにこだわるのはなぜか。

同病院は以前から、院長の岡留健一郎氏の方針により、24時間の救急対応に積極的に取り組んでいる。地域の開業医からの信頼も厚く、循環器科における紹介率が2002年は72.3%と高い。当然のことながら、逆紹介にも力を入れてきたが、患者が病院に再び戻ってくることが少なからずあったという。

その理由を探るため、患者アンケートを実施したところ、同病院と逆紹介先の診療所での治療内容が異なることに、患者が不安を強く感じていたことが判明した。山本氏は、「逆紹介先の治療内容が決して間違っているわけではない。治療方針やスタンスが違うだけなのだが…」と、驚きを

隠せない様子で話す。

これについて、世話人を務める松口内科循環器科医院院長の松口秀世氏は、「患者さんは病医院を変わる時、不安を抱えた状態で受診されるので、診療内容の説明に食い違いがあると、戸惑うのは当然です。しかし、われわれ医師の“土俵”が同じであれば、そうした問題は起きません。そのために、知識を共有しよう、一緒に勉強しようと、この会を立ち上げたのです」と語る。

参加者間の討論に時間を費やす

同セミナーは2001年から、春と秋の年2回の頻度で、山本氏と岡部眞典氏(済生会福岡総合病院・循環器科部長兼救命救急副センター長)の司会のもとで行われてきた。講演と討論の2部構成で、約2時間を約3対7の割合で配分しており、討論に多くの時間を割いているのが大きな特徴といえる。

その理由は、「セミナーで取り上げるテーマには、専門医であっても意見が分かれるような結論の出ないものが含まれている」(山本氏)からだ。

取材時の第5回のセミナーでは、二人の医師による講演が終わった後、失神の診断ストラテジーを中心に、終了予定時間をオーバーするほど活発な意見交換が行われた。失神患者に対するCT検査の必要性については、相反する意見が出され

たが、失神の診断には問診が重要であり、頭部CTと脳波のルーチン検査は基本的に必要がないということで、参加者の認識が基本的に一致した。

臨床経験に基づいた話が聞ける

参加者の開業医にとっては、紹介先の病院の医師がどのように考えているかが確認できるだけでなく、他の医師の“本音”が聞けるのもメリットのようだ。

参加者の一人である宮城脳神経外科クリニック院長の宮城潤氏は、「脳血管障害患者は冠動脈疾患を合併していることが多いが、専門外の疾患になると、きめ細やかな対応は難しい。そうしたとき、このセミナーに参加している循環器専門医の豊富な臨床経験を踏まえた見解・意見が、とても参考になる」と語る。

同セミナーの最終目標の一つは、患者が安心できる病診連携の促進だ。そのため、「心臓病手帳」と名付けられた小冊子を患者に配布している。診断名、病歴、冠動脈造影や心エコー、心電図などのデータ、投薬内容が記入できるようになっており、たとえかかりつけ医でなくても、治療方針がすぐに把握できるようになっている。

2002年の逆紹介患者数は1570人にのぼるが、セミナー開催前と異なり、同病院に戻ってくる患者がかなり少なくなったという。同セミナーによる成果が現れ始めており、今後が益々期待される。

千葉市冠動脈疾患を語る会 講演担当者を固定し、関係深める 大学病院と充実した連携体制築く

「千葉市冠動脈疾患を語る会」は、市内の開業医20人強のグループが、千葉大学医学部附属病院冠動脈疾患治療部副部長の小宮山伸之氏と虚血性心疾患の治療のあり方などを話し合う、年2回開催の小規模な勉強会だ。

参加メンバー間で交流を深める

同会の特徴として、小宮山氏が虚血性心疾患に関する新しいトピックスを毎回解説することが挙げられる。例えば、取材時の会合では、臨床試験LIPSの概要を説明し、注目すべき結果やそれに対する解釈などを解説した。さらに、血管内超音波法(IVUS)を用いて冠動脈プラーク組織を質と量の両面から評価し、ステント治療の有用性を調べた小宮山氏らの研究結果についても紹介している。

講演内容について、参加者の山田医院院長の山田昌彦氏は、「研究と臨床の第一線で活躍している専門医から、選りすぐりのニュースや解説をじかに聞ける貴重な機会である」と高く評価する。

講演後は、過去の紹介例の症例検討を5、6例行うのが通例だ。確定診断の結果や治療方針などを参加者全員で検討し合うことで、意思疎通を深め、信頼関係の構築を図っている。

以前は紹介先が限られていた

発足のきっかけを、世話役を務める椎名内科院長の椎名益男氏は、「われわれ開業医と小宮山氏の目指す循環器医療



6月17日に開催された第7回千葉市冠動脈疾患を語る会

の方向性が一致したため」と説明する。

椎名氏は、「大学病院に勤務していたころは、『なぜこのような軽症の患者さんを、開業医は紹介してくるのだろうか』というおどろきの思いがあった。そのため、開業してからは、『高度な治療が確実に必要な重症者でなければ、大学病院に紹介できない』という気持ちがあり、患者さんを紹介することに以前は少なからずためらいがあった」と打ち明ける。他の開業医も、同会発足前は紹介経験が多くなかったという。

しかし実際には、開業医らは自分たちが紹介できる医療機関を一つでも多く確保したいと強く望んでいた。24時間の救急対応が可能な施設が近隣に幾つかあるものの、冬季には紹介先の確保が困難になってしまうこともあったからだ。

参加者の宇井内科クリニック院長の磯辺雄二氏は、「松戸市に患者さんを搬送せざるを得ないことが、過去にはあった。『千葉市民なのに、どうして遠く離れた松戸市の病院に入院しなければならないのか』と問われ、きちんと説明できなかった。正直なところ、冬が早く終わればいいの



世話役の椎名益男氏



千葉大学の小宮山伸之氏

にと毎年思っていた」と振り返る。

開業医との連携強化を望んでいた

一方、小宮山氏は、1999年に長年勤務していた東京都内の病院から大学病院に戻ってきた当初、地元の開業医から紹介されてくる患者数が少ないと思った。大学側からの患者紹介依頼の働きかけが弱いのではないかと考え、積極的に呼びかける必要性を感じたという。

会の一番の目的は、大学病院と千葉市内の開業医との病診連携の促進にある。そのため、小宮山氏は第1回の会合で、病院の代表電話ではなく、自分への直通電話と携帯電話の番号を参加者に知らせ、「いつでも気軽に連絡してきてください」と述べ、積極的に受け入れるという姿勢をアピールした。その結果、同会参加者を中心とした千葉市医師会メンバーからの紹介が確実に増えた。

椎名氏は、「疑わしい症例だと考えれば、“勇み足”をおそれず、患者さんを大学病院に紹介できるようになった。これも、結果的に軽症であったとしても、病院側が快く引き受けてくれるからだ。循環器救急を支える病診連携の体制が構築されつつあるのではないかと語る。

このように、同会は目的達成に向かって着実に進んでいるようだ。今後は、大学病院の他のスタッフが参加する機会を設け、病診連携の体制をより強力に、より有益なものにしていく考えだという。




www.nitro.jp

経皮吸収ニトログリセリン製剤

ニトロダーム®TTS

【製薬】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