



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院 循環器内科広報誌 【第38号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成27年10月28日
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1
Tel: (022) 717-7153 Fax: (022) 717-7156
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

冠動脈攣縮に関する研究

東北大学病院循環器内科 下川宏明

冠動脈攣縮は、冠攣縮性狭心症の成因になっているだけでなく、労作狭心症・急性心筋梗塞・突然死など、幅広い虚血性心疾患の成因に重要な関与をしていることが知られています。

私は、冠攣縮をライフワークの一つとして30年以上研究してきています。まず、実験動物(ミニブタ)に冠攣縮を誘発することに世界で初めて成功しました(Science1983)。この研究では、冠攣縮が冠動脈硬化部位に好発することに着目し、ミニブタを用いて、冠攣縮が初期の冠動脈硬化病変に一致して生じること、複数の収縮刺激で生じうることを明らかにしました。この実験結果は、その10年後の1993年に、バルーンによる冠動脈形成術(PTCA)を受けた患者において、ヒトでも確認されました。

その後、冠攣縮の主因として、内皮機能不全か血管平滑筋の過収縮かをめぐる論争が起きました。第1のモデルではこの両者が生じており、分けることができませんでしたので、第2のモデルとして、ブタ冠動脈を外膜側から炎症性サイトカインで慢性に刺激するモデルを作成しました。この着想は、冠攣縮で突然死した患者の冠動脈外膜に炎症性病変が形成されていたという病理学的報告にヒントを

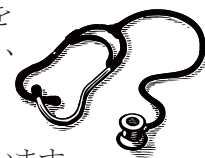
得たものでした。このモデルでも炎症性冠動脈硬化病変に一致して冠攣縮が再現性よく誘発されました(J Clin Invest 1996)。内皮機能は正常に保たれており、血管平滑筋の過収縮のみで冠攣縮が生じることが実証されました。

その後の一連の基礎的・臨床的研究により、血管平滑筋収縮の分子スイッチの役割を果たしているRho-kinaseの活性化が中心的な役割を果たしていることを世界に先駆けて示しました(Circulation 2000)。さらに、臨床的に問題になっている薬剤溶出性ステント(DES)留置冠動脈に生じる冠攣縮の成因にもRho-kinaseの活性化が関与していることを示しました(JACC 2009)。また、最近の研究により、Rho-kinase活性化の誘因として、冠動脈外膜の栄養血管(vasa vasorum)の増生を含む炎症性変化が重要であることを明らかにしました(Circ J 2015)。

Rho-kinaseは動脈硬化性疾患を含む多くの心血管病の成因に深く関与していることが明らかにされ、現在、国内外の製薬企業が選択的Rho-kinase阻害薬を開発中です。

また、2006年には全国横断的な冠攣縮研究会を創設し、冠攣縮に関する多くの臨床的知見を発表するとともに(EHJ 2014, ATVB 2015)、現在、国際共同研究も行っています。

冠攣縮の研究を30年以上続けてきて、その病態の解明や薬剤の開発など、医学の発展に貢献できていることを大変嬉しく思います。



トピックス:SGLT2阻害薬

糖尿病治療は、良好な血糖降下作用と副作用が少ないDPP-4阻害薬の誕生により大きく進歩しましたが、最近、新たにSGLT(sodium-dependent glucose co-transporter)2阻害薬が登場し、大きな注目を集めています。一般に、非糖尿病患者では、糖は腎糸球体で濾過された後に、近位尿細管に発現しているSGLT2で約90%、SGLT1で約10%の割合で再吸収されています。しかし、糖尿病患者では、高血糖に伴い、大量の糖が糸球体で濾過されることにより尿細管で再吸収しきれず尿糖となって排泄されます。高血糖状態が続くとSGLT2が過剰に発現することにより糖の再吸収が亢進するため、高血糖をさらに進行させるという悪循環を生じます。この負のサイクルを絶つ目的でSGLT2阻害薬が開発されました。SGLT2阻害薬は尿糖の再吸収を抑制し、過剰な糖を尿中に排泄させて血糖降下作用を発揮するという、インスリンに依存しない作用機序を持っています(図1)。

2015年9月、NEJMにEMPA-REG OUTCOME試験の結果が発表されました。本試験は多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、心血管イベントリスクの高い2型糖尿病患者を対象に、SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンの心血管リスクに対する長期安全性について検討しました。本試験には、わが国を含む42カ国592施設が参加しました。7,020例のハイリスクの糖尿病患者(平均63.1歳、男性72%、白人72%、アジア人22%、レニン・アンジオテンシン系阻害薬使用者81%、利尿薬使用者43%、スタチン使用者77%)を対象とし、標準治療に追加する形でエンパグリフロジン10mg/日群、同25mg/日群、プラセボ群にランダムに割り付けました。その結果、エンパグリフロジン投与群では、複合心血管イベント(心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中)のリスクが14%有意に減少し、全死亡については32%のリスク減少がみられました(図2)。しかし、脳卒中や心筋梗塞のリスクはエンパグリフロジン投与群で減少しませんでした。SGLT2阻害薬には浸透圧利尿効果があり、心不全傾向にある症例における水分調整効果が期待される一方で、脱水や感染症に伴う合併症に注意を払う必要があります。(文責:三浦正暢、講師・CHART/循環グループ)

図1 グルコースの再吸収機構とSGLT2阻害薬

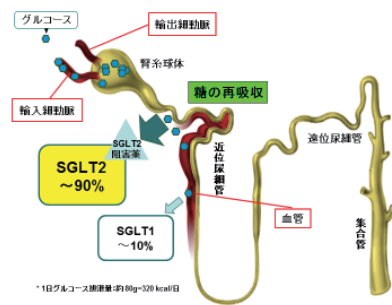
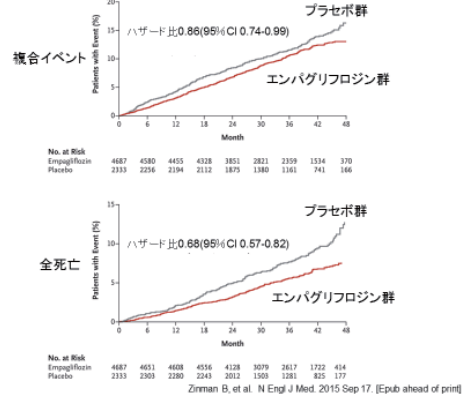


図2 エンパグリフロジン投与と予後の関連



循環器内科急患ホットライン
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

冠攣縮研究会からの報告 残されたフロンティアへの挑戦

1. COVADIS の設立

以前の HEART (平成 25 年夏発行 29 号) の本項でご紹介した、当科下川教授が代表を務める冠攣縮研究会の新たな取り組みについてご報告させていただきます。冠攣縮研究会は、東北大学循環器内科に事務局をおく、85 施設 (2015 年 10 月現在) からなる全国的な研究組織です。冠攣縮研究会は、冠攣縮に関する成因や病態について基礎的・臨床的見地から最先端の研究を行う事を目的に 2006 年に設立され、その活動内容は HP にて公開しています (<http://csa.cardiovascular-medicine.jp/>)。さらに、下川教授が中心メンバーとなり、Coronary Vasomotor Disorder Study Group Summit (COVADIS) が 2013 年に設立されました。COVADIS は世界中の冠動脈機能異常に造詣が深い第一線の研究者からなる研究組織であり、冠攣縮や冠微小循環障害に関する成因や病態について基礎的・臨床的見地から最先端の研究を行う事を目的に活動を行っています。2013 年以来、毎年ヨーロッパ心臓病学会の後にミーティングを開催しています。今年はロンドンで 9 月 2 日-3 日に開催され、当科からは下川教授のほか、小鷹・小松・大山・須田の大学院生 4 名と高橋が出席いたしました (図 1)。以下に冠攣縮研究会が中心となり COVADIS と協力して進める 2 つの世界規模の臨床研究の進捗についてご報告いたします。



図 1 第 3 回 COVADIS meeting (2015 年 9 月 2 日-3 日 イギリス・ロンドン)

2. 冠攣縮性狭心症多施設共同前向きレジストリ研究

平成 22 年度より開始した「冠攣縮性狭心症に関する多施設共同前向きレジストリ研究」(UMIN00003304) の症例登録は順調に推移し、参加施設は全国 85 施設、海外 6 施設で、WEB システムの新規症例登録は昨年末 (平成 26 年 12 月 31 日) で終了しました。最終的な登録症例数は、患者群 1883 例、対照群 113 例となり、そのうち海外 6 施設 (イタリア・オーストラリア・イギリス・ドイツ・韓国) から 449 例が登録され、これまでにない大規模な国際的登録研究になりました (図 2)。現在、登録時データクリーニングが終了し、平成 28 年 12 月 31 日までを追跡期間としてイベントの発生を観察する予定です。今後、この国際登録研究から、後ろ向き観察研究と同様に、ガイドラインに影響を与えるようなエビデンスを発信できるよう解析を進めていく所存です。

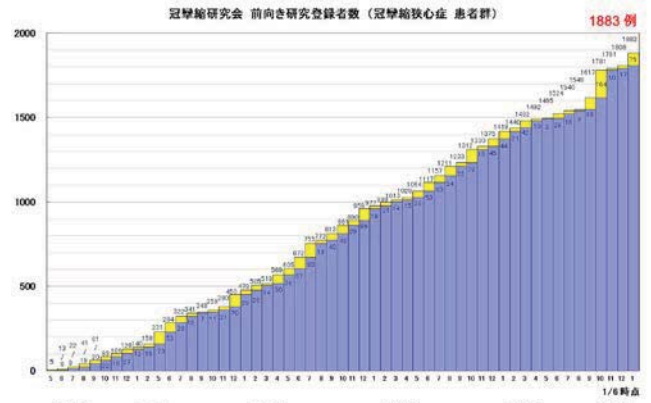


図 2 多施設共同前向きレジストリ研究登録数の推移

3. 冠微小血管狭心症国際前向き登録研究

冠循環はその太さにより機能的調節因子が異なることが知られております (図 3)。最近、古典的な心筋虚血のメカニズム (動脈硬化性、冠攣縮) に加えて、微小血管型狭心症を含めた冠微小循環障害が、冠動脈疾患・心筋症・たこつぼ型心筋症のような急性循環不全を呈する疾患に関連する第 3 の機序として注目され、また冠微小循環障害は心血管イベント発生リスクであることが報告されています。したがって、冠微小循環障害・微小血管狭心症の正確な診断アルゴリズムを作成し、将来的な心血管イベント発生リスクが高い症例を同定・層別化することにより、それらの症例に介入することは急務であると考えられます。しかし、わが国を含め、世界的にも微小血管狭心症の診断基準・診断アルゴリズム・治療・長期予後はいまだ明確にはされていません。そこで冠攣縮研究会・COVADIS では虚血性心疾患の残されたフロンティアともいえる微小血管狭心症・冠微小血管障害が疑われる患者を、世界規模で前向きに登録・追跡し、危険因子・病歴・診断方法・治療内容および予後について明らかにすることを目的として国際登録研究を計画しました。既に東北大学倫理委員会承認され、各国の COVADIS 参加施設でも現在審査中です。今後、研究の進捗に関して、適宜ご報告いたします。

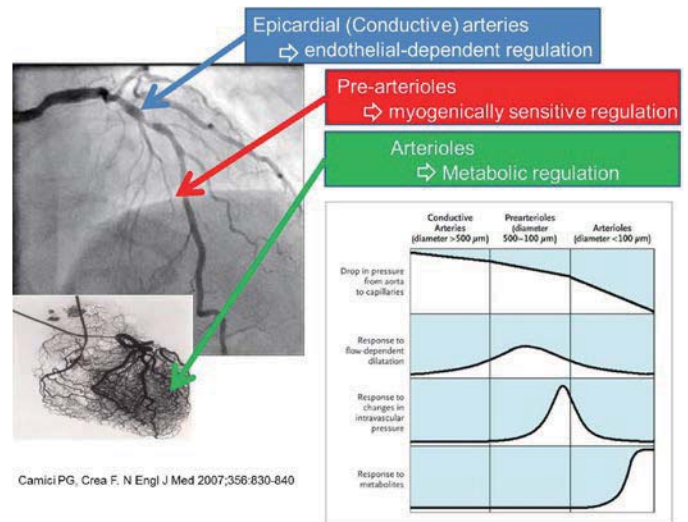


図 3 冠循環における機能的調節因子

(文責: 冠攣縮研究会事務局・講師 高橋 潤)



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療発展のため最先端の治療を行っています。
吸入薬の治験も始まりました。
また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧のバルーン拡張術も行っています。
患者さんのご紹介をお願いいたします。

東北大学循環器内科連絡先 (直通)

医局: 022-717-7153
FAX: 022-717-7156
外来: 022-717-7728
病棟: 022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日当直医 (病棟) が対応いたします。本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問は下記のメールアドレス、当科HPまで。
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>