



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院 循環器内科広報誌 【第43号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年1月24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

当科の臨床研究

東北大学病院循環器内科 下川宏明

明けましておめでとうございます。本年も、どうぞ、宜しくお願ひ申し上げます。昨年当科の臨床実績は、下記にご報告しておりますように順調でした。皆様のご支援に感謝申し上げます。

当科の臨床研究に関しましては、これまで個別にご紹介してまいりましたが、教室全体でどのような臨床研究を行っているか、まとめて概説させていただきます。

虚血性心疾患に関しては、私のライフワークの一つである**冠動脈攣縮**の臨床研究を行っています。具体的には、我々が同定した冠攣縮の主要分子機構であるRho-kinase活性化の病態について検討するとともに、冠攣縮の成因における冠動脈外膜の関与を明らかにする目的でOFDIなどを用いた冠動脈イメージング研究を行っています。また、2006年に「**冠攣縮研究会**」を設立し、現在75施設に参加してまいりますが、1521名の国内の後向き研究、1883名の前向き国際共同登録研究を実施しました(海外7施設も参加)。また、海外6ヶ国を含む**冠動脈機能異常に関する国際共同研究チーム(COVADIS)**を組織し、当科が事務局となって**微小血管狭心症**の国際共同登録研究を開始しました。急性心筋梗塞に関しては、私より2代前の瀧嶋教授が1979年に設立

された「**宮城県心筋梗塞対策協議会**」の活動が今年で37年目になり、全県下で発生する症例を全例登録する全国唯一の登録研究として、様々な重要な情報発信をしています。

心不全に関しては、関連病院の協力を得て、東北地方の心不全およびその予備群の症例を合計10219名連続登録した**東北慢性心不全登録研究(CHART-2研究)**を実施中です。2006年から開始し、毎年、詳細な追跡データが得られ、様々な情報発信をしています。心不全の登録研究としては国内最大で、国際的にも非常に注目されてきています。また、AMED研究で、CHART-2研究を基にして、心房細動や血栓症に関する2つの臨床研究も行っています。

肺高血圧症に関しては、肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓性肺高血圧症に関して様々な臨床研究を行っています。加えて、日本肺循環学会で全国から1257名の症例を登録して、現在、データを解析中です。

不整脈に関しては、難治性心室性不整脈を対象に**衝撃波アブレーションカテーテル**を開発中で、大型動物(ブタ)では有効性と安全性を確認できる段階までできています。来年度中には、First-in-humanの臨床試験を開始したいと考えています。また、私が研究代表者となり、新規経口抗凝固薬であるrivaroxabanの有効性と安全性に関する全国レベルの**EXPAND Study**を実施しました。

今年も当科の臨床研究を進展させたいと思います。



2016年(1~12月)の当科の診療実績のご報告

昨年1年間の当科の診療実績をご報告します。**大学病院循環器センター**は順調に稼働しており、**東北大学循環器内科病診療連携ネットワーク**の病院・診療所の先生方からも安定してご紹介頂いておりますことを御礼申し上げます。2016年の当科のカテーテル関連の実績ですが、**心臓カテーテル検査・治療の総数は1,492件**と伸びました(2015年1394件)(図1-3)。次に、各グループについてご報告します。**虚血グループ**:冠動脈インターベンション(PCI)総数は209件と高水準を維持しています。適応に関して、FFRの機能評価に基づきPCIが必要な症例の鑑別を確実にし、治療を行っています。また、外科手術困難な高齢者重症大動脈弁狭窄症例に対する**経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI: Trans-catheter Aortic Valve Implantation)**の手技も安定してきており、昨年は15例施行しました。今後も積極的に取り組んでいきます。**循環グループ**:慢性肺動脈血栓症に対する**肺動脈形成術(BPA)**が安定して行えるようになり、昨年度は66件施行しました。当科は、肺動脈バルーン拡張術の厳しい認定基準をクリアできる全国で数少ない施設であり、今後ご紹介の程、宜しくお願ひ申し上げます。**不整脈グループ**:アブレーション総数は昨年より伸び、265件施行しました。その中でも心房細動症例の増加が大きく、156件施行しました。植え込み型除細動器(ICD)治療、両心室ペースメーキング治療(CRT)、ペースメーカー治療はそれぞれ54, 35, 48件施行しました。また昨年の特記すべきこととして、**皮下植え込み型ICD(S-ICD)認定施設**として植え込みを開始し、計15例に施行しました。また、デバイス感染症例に対するレーザーシースを用いた**リード抜去の施設認定を7月に取得**し、計8例に施行しました。皆様のご紹介のお陰と感謝申し上げます。今後どのような症例にも迅速に対応させていただきます。本年も宜しくお願ひ申し上げます。

図1 カテーテル検査総数

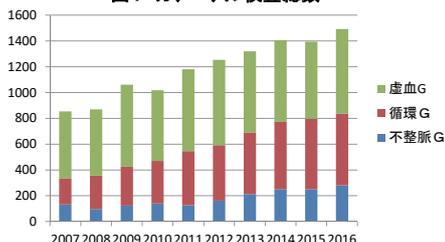


図2 インターベンション治療数

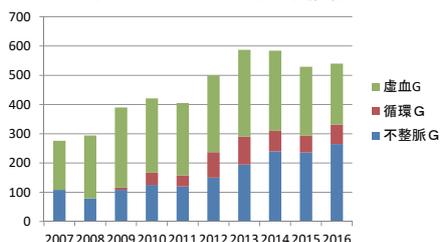
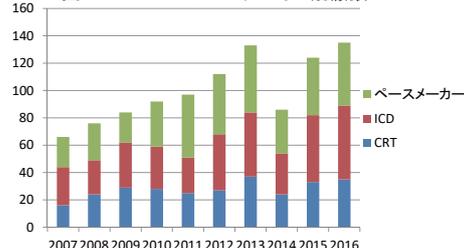


図3 ペースメーカー・デバイス治療数



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)

「Cardio-oncology」の重要性

1. Cardio-oncologyの必要性: 新たなガン治療薬の登場に伴い問題となっているのが、薬剤や放射線療法による心血管障害、ガン患者に起こる血栓症など心血管系の副作用です。ガン患者の予後を悪化させ、原疾患の治療を妨げます。また、長期生存者において予後規定因子としても心血管疾患は重要で、たとえば、乳ガン患者では、診断から10年以降は、乳ガン死亡を心血管死亡が追い越すことが報告されています。小児ガン生存者でも、成人期の心不全リスクは11倍、冠動脈疾患リスクは5倍に増加しており、ガン治療自体がその後の心血管リスクとなっているのです。以上の点から、Cardio-oncologyへの注目は益々高まっています。この分野は多岐にわたっていますが、本稿では内容を絞ってご紹介したいと思います。

2. 心毒性: 使用頻度が高く、心毒性の出現を注意しなければならない最も重要な薬剤にアントラサイクリン系薬剤があります(表1)。アントラサイクリン系薬剤の心毒性で最も重要なものは慢性心毒性です。アントラサイクリン関連心不全の予後は無治療では非常に悪く、3年生存率は約50%といわれていましたが、早期の発見と適切な管理を行うことで予後を改善できることも報告されています。最も重要な発症リスク因子は累積投与量で300mg/m²以上で心機能障害が起こると言われています(表2)。心毒性の発症機序を図に示しますが、トポイソメラーゼIIβ阻害作用と細胞内Feキレート作用を併せ持つデクスラゾキサンは、本症の発症基盤である心筋細胞死およびアポトーシスを抑制することなどが示されています。アントラサイクリン系薬剤の心毒性のリスク因子には、年齢(小児・若年者、高齢者)、他剤(シクロホスファミド・タキサン系薬剤・トラスツズマブ)との併用、縦隔に対する放射線治療の既往、心血管系疾患の併存などが指摘されています(表2)。心筋障害の検出するためには心エコーをアドリアマイシン300mg/m²を超えた時点で1回実施します。その後も経過観察しEFが10%以上低下したら左心室機能障害と判断します。早期に心筋障害を検出し、治療することが必要ですが、有効であるとされる心臓保護剤デクスラゾキサンのわが国での適応症は、残念ながらアントラサイクリン系薬剤の血管外漏出に限られています。ACE阻害薬・β遮断薬・スタチンの効果が報告されていますので、早期発見し、これらを投与するというのが一般診療において現実的であるかもしれません(図)。

分子標的薬の中で心毒性を示すものとして有名なものにトラスツズマブがあります。human epidermal growth factor receptor II (HER-2)は乳ガンの25%-30%に過剰発現しており、トラスツズマブはそのHER-2膜蛋白を標的としたモノクローナル抗体です。HER-2タンパク陽性患者における補助療法と転移患者において用いられ、高い効果が報告されています。その一方で、無症候性も含めると投与患者の5~10%に心機能障害を認めると報告されています。宮城県だけで年間1000症例以上の乳ガン手術が行われることを考えても相当数の化学療法が行われており、心不全の高リスク群として、決して無視できない数字であると思われます。その他多くの薬剤に心毒性の報告がなされており(表1)、収縮障害だけでなく心房細動の発症やQT延長に関与することが知られています。

3. 抗VEGF治療: 血管新生阻害薬では、高血圧症が最も頻度が高い心血管合併症と言われています。その作用はNOやPGI2の産生阻害と言われています。その他、蛋白尿や虚血性心疾患の発症が言われており、冠攣縮などの関与も報告されています。

4. 放射線療法: 放射線療法においては、晩期に冠動脈疾患・微小循環障害・弁膜症・心膜疾患(収縮性心膜炎など)などの心血管合併症の発症が知られており、RIHD(radiation-induced heart disease)と総称されています。Hodgkin病で完全寛解をした患者の死亡率の25%はRIHDであり、なかでも心筋梗塞が最多で、その比率は一般人口に比べ有意に高いことが知られています。乳ガン患者においても心臓への照射がMACEと関連し、相対危険度は20年以上経過しても増加したままであることが報告されています。ガン治療の進歩が生命予後を改善し、放射線療法の晩期合併症が、ガン患者の生命を脅かす大きな問題となっています。

現在では国民の3人に1人がガンで死亡する時代です。多くの診療科がガン診療に関わっており、その合併症としての心血管合併症は、病院全体として取り組まなければいけない重要な問題であり、循環器内科医が積極的に関わっていかねば解決できない喫緊の課題です。

参考文献: Zamorano JL, Lancellotti P, et al. 2016 ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;21:2768-2801.

(文責: 杉村宏一郎、院内講師・循環グループ主任)

表1 化学療法に伴う左心室機能障害の発生頻度(参考文献より)

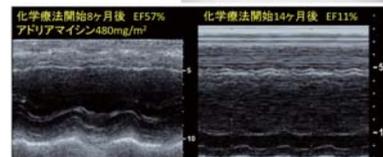
抗ガン剤	発症率(%)
アントラサイクリン	
ドキシフルビシン	
400mg/m ²	3-5
550mg/m ²	7-26
700mg/m ²	18-48
イダルビシン(>90mg/m ²)	5-18
エピルビシン(>900mg/m ²)	0.9-11.4
ミトキサントロン(>120mg/m ²)	2.6
リポソーム アンスラサイクリン(>900mg/m ²)	2
アルキル化剤	
シクロホスファミド	7-28
イホスファミド	
<10g/m ²	0.5
12.5-16g/m ²	1.7
代謝拮抗剤	
クロファラビン	27
微小管阻害薬	
ドセタキセル	2.3-13
パクリタキセル	<1
モノクローナル抗体	
トラスツズマブ	1.7-20.1
ペリツズマブ	1.6-4
ベルツズマブ	0.7-1.2
チロシinkinase阻害薬	
スニチニブ	2.7-19
ゾラフィニブ	7-11
ツラフェニブ	4-8
ダサチニブ	2-4
イマチニブ	0.2-2.7
ラパチニブ	0.2-1.5
ニロチニブ	1
プロテアソーム阻害薬	
カルフィルゾミブ	11-25
ボルテゾミブ	2-5
その他	
エベロリムス	<1
テムシロリムス	<1

表2 心毒性のリスク(参考文献より)

心疾患の既往	心血管リスク
・心不全	・18歳以下、50歳以上(トラスツズマブ)、65歳以上(アンスラサイクリン)
・無症候のLV機能障害(LVEF<50%またはBNP上昇)	・若年心血管イベントの家族歴
・冠動脈疾患	・高血圧症
・LVHや収縮障害を伴う弁膜症	・糖尿病
・LVHのある高血圧性心筋症	・高脂血症
・心筋症	・不整脈(AFやVTなど)
がん治療の既往	
・アンスラサイクリンの使用	・喫煙
・乳房または縦隔への放射線療法	・アルコール過量摂取
生活習慣	
	・肥満
	・塩りちな習慣

【症例】30歳 女性

子宮体癌術後 アドリアマイシン心筋症 シスプラチン+アドリアマイシンによる化学療法施行。治療開始8ヶ月ではEF57%。化学療法開始14ヶ月後入院時14ヶ月後に息切れと浮腫出現。EF11%と著しい左心室収縮障害を認めた。



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。

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)

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。
 kikanishi@cardio.med.tohoku.ac.jp
 http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html