



Department of Cardiovascular Medicine  
TOHOKU UNIVERSITY



# 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第13号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成21年7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>  
印刷/笹氣出版印刷株式会社

## 肺高血圧症に対する臨床治験

東北大学病院循環器内科 下川宏明

Heart 第10号のワンポイントレクチャーでご紹介いたしました。私共は、長年の基礎的・臨床的研究により、血管平滑筋の分子スイッチの役割をしているRhoキナーゼの過剰な活性化が、**冠動脈攣縮**だけではなく、**肺高血圧症**の重要な分子機序であることを世界に先駆けて明らかにしました。

肺高血圧症は、比較的若年で発症し（発症のピークは20~40歳）、女性に比較的多く（男女比は約1:2）、慢性に進行する非常に予後の悪い疾患です。現在、特定疾患に指定されており、プロスタグランジンI<sub>2</sub>の持続静注療法や数種類の経口血管拡張薬が臨床応用されていますが、予後の改善は十分ではなく、最終的には肺移植が必要となることも稀ではありません。しかし、わが国のドナー不足の状況下で、多くの患者さんが肺移植を受けることなく亡くなっている厳しい現状があります。

私共は、**長時間作用型の経口Rhoキナーゼ阻害薬を用いたプラセボ対照二重盲検臨床治験**を昨年10月から、全国5施設（7月時点）の協力の下に開始しております。経口Rhoキナーゼ阻害薬の肺高血圧症に対する効果を検討する世界初の治験になります。今年度中の症例登録を予定しております。治療に難渋しておられる肺高血圧症の患者さんがおられましたら、是非、当科にご紹介下さい（窓口：福本義弘講師）。

6月1~3日の3日間、松島で開催しました「**第10回血管拡張機序に関する国際シンポジウム(International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation, MOVD2009)**」は、大変盛会でした。海外から約100名、国内から約200名の研究者が参加し、血管生物学に関する最新の知見が報告され、活発な意見交換が行われました。1986年にMayo Clinicで開催された第4回の時の研究発表がその後ノーベル賞を受賞したように、今回の発表の中からそれに続く成果が出ることを期待しています。



## 「厚労省班研究 ~メタボリックシンドローム・生活習慣病と運動~」

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっています。**生活習慣病**は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されています（**図1**）。中でも**メタボリックシンドローム**は、内臓肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の各因子が、各々の程度軽度ではあるものの、それらが複合して心血管病の成因に深く関係した病態として注目されています。しかしその重要性は、虚血性心臓病では広く認識されるようになりましたが、慢性心不全の発症および進展にどのように関与しているかは明らかではありませんでした。

そこで当科の下川教授が班長となり、平成18年~20年度の3年間、全国6施設が参加した厚労省研究班を立ち上げ、「**慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義に関する全国多施設共同研究**」を行いました。現在、データを鋭意解析中ですが、中間解析の結果から、慢性心不全群では、メタボリックシンドロームの合併率が一般人口の2倍以上であることが判明し、慢性心不全とメタボリックシンドロームの関与が初めて明らかになりました（**図2**）。

しかし、日本人の生活習慣病における一次予防のための運動基準については、その策定を目指した大規模研究がまだ行われていませんでした。生活習慣病が激増しているわが国では、その是正を目的としたこのような研究は取り組むべき緊急性の高い課題であると考えられます。そこで、当科の下川教授が班長となり、平成21~23年度の3年間で、厚労省班研究として「**日本人の生活習慣病における一次予防のための運動基準策定に関する全国多施設共同研究**」を行うことになりました。この研究では、全国から5施設が参加し、運動療法の介入が生活習慣病を抑制し心血管病・慢性心不全の発症予防につながるか否かを、生活習慣病の程度・症状の重症度・身体活動能力・心機能・基礎心疾患・心血管イベント・予後などとの相関で比較検討する予定にしています（**図3**）。（文責：福本義弘、講師）

図1

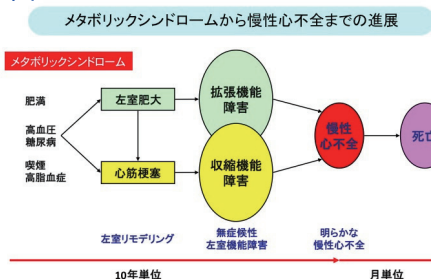


図2

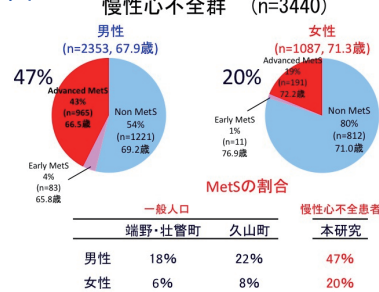
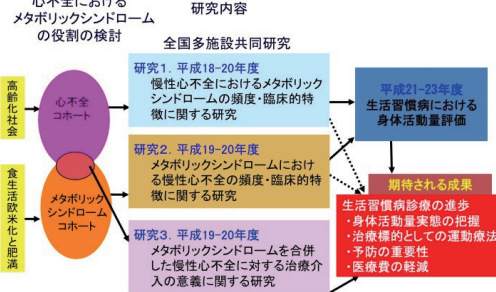


図3



東北心不全協議会のホームページを公開しました！！  
CHART-2、SUPPORT の情報、登録はこちらから↓  
<http://tohoku.cardiovascular-medicine.jp>



## 広がる低出力体外衝撃波治療法の適応

### 1. 低出力体外衝撃波治療法の開発

私たちは、非常に弱い出力（結石破碎治療に用いる出力の10分の1）の衝撃波をヒト培養血管内皮細胞に当てると、種々の血管増殖因子の発現が効率良く増えることを発見しました。さらに、ブタ慢性虚血心モデルを用いた検討により、低出力の衝撃波を照射した領域では、毛細血管の数が増えて心筋血流量や心機能が改善することも明らかにしました。これらの基礎研究で得た知見をもとに、**新しい血管新生療法「低出力体外衝撃波治療法」を開発**しました。現在、狭心症(2006年2月開始)に加えて、急性心筋梗塞(2007年2月開始)と下肢閉塞性動脈硬化症(2007年10月開始)を対象に臨床試験を行っています。また、心疾患に加え、全身の幅広い疾患への適応拡大に向けた研究も行っております(図1)。

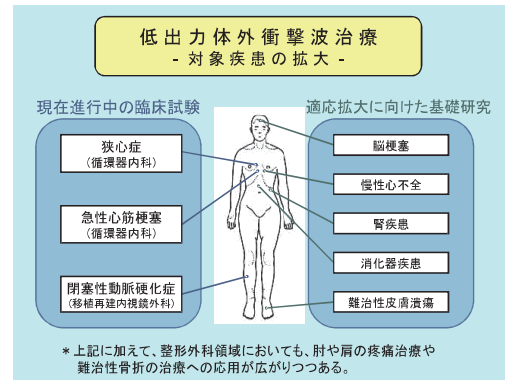


図1. 低出力体外衝撃波治療の適応

### 2. 狭心症に対する体外衝撃波治療 (図2・3)

冠動脈カテーテルインターベンション(PCI)やバイパス手術(CABG)による血行再建が困難な**重症狭心症症例を対象に臨床試験**を行っています。心筋虚血領域に、低出力衝撃波を約1万発、1日おきに3回照射します。痛みはないので麻酔も不要。**心筋血流が増加し、狭心症の症状は改善し、ニトロ舌下を要する狭心発作の頻度も減少**します。



図2. 狭心症に対する衝撃波治療

### 重症狭心症患者の自覚症状の改善

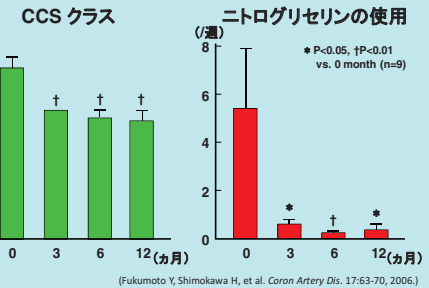


図3. 衝撃波治療の効果 (狭心症)

### 3. 急性心筋梗塞に対する体外衝撃波治療 (図4)

ブタ急性心筋梗塞モデルを用いた検討において、急性期に梗塞周辺領域に低出力衝撃波を照射すると、**慢性期の心不全 (左室リモデリング) が抑制される**ことを明らかにしました。この知見を基に、急性心筋梗塞に対する体外衝撃波治療の臨床試験を行っています。急性期にPCIに成功した急性心筋梗塞症例を対象に、発症72時間以内に衝撃波治療を開始しています。

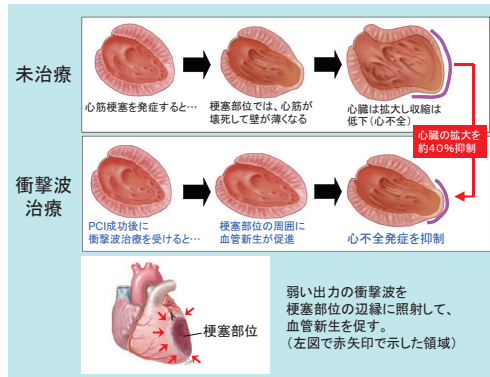


図4. 急性心筋梗塞に対する衝撃波治療



図5. 閉塞性動脈硬化症に対する衝撃波治療

### 4. 閉塞性動脈硬化症に対する体外衝撃波治療 (図5)

ウサギ慢性下肢虚血モデルを用いた検討において、**低出力衝撃波を照射した領域では毛細血管の数が増えて下肢血流が改善**することを明らかにしました。この知見をもとに、間歇性跛行患者および重症下肢虚血症例を対象に臨床試験を行っています。

### 5. さいごに

体外衝撃波治療は、日本でも尿路結石に対する結石破碎治療として20年以上前から保険適応になっている確立した治療法ですが、結石破碎に用いる出力の10分の1という弱い出力の衝撃波を用いた血管新生療法を開発し、現在、適応拡大を目指して研究を続けております。治療にお困りの患者さんや衝撃波治療の対象になりそうな患者さんがおられましたら、お気軽にご相談ください。また、是非、体外衝撃波治療のHomepageも御覧ください。

( <http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/shockwave/index.html> )

(文責：伊藤健太・准教授)

循環器内科急患ホットライン  
365日24時間対応いたします

**070-5620-1353**

### 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

患者様のご紹介、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>