



Department of Cardiovascular Medicine



# 東北大学病院 循環器内科広報誌 【第36号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成27年4月10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

## 東北大学病院臨床研究推進センター(CRIETO)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

今年も美しい桜の季節になり、当科にも9名の新入局者（大学院進学者）が加わりました。全員、モチベーションが高く、今後、研究的な物の見方を学ぶことにより、内科医・循環器専門医として大きく成長してほしいと思います。

さて、今年、**わが国の臨床研究の一つの節目になる年**になると思われま。第1に、従来3省（文科省・厚生省・経産省）で別々に行われていた医学研究の支援が、**日本医療研究開発機構(AMED)**に一本化され、より効率的に実施されるようになりました。第2に、**人を対象とした臨床研究に関する倫理指針**が適応されるようになり、大学においては学長が責任者になった厳格な実施・評価体制が要求されるようになりました。第3に、**医療法上の臨床研究中核病院制度**がスタートして、高度医療機関である大学病院の社会的責務が益々大きくなります。

Heart第29号でもご紹介しましたが、東北大学病院は、文科省の**橋渡し研究加速ネットワークプログラム**の全国9施設の一つに採択されているのに加えて、その事業の事務局機能も担当しており、厚生省の**臨床研究中核病院事業**でも全国15施設の一つに採択されています。これらの活動の中心に

なっているのが、**臨床研究推進センター(CRIETO)**です。私がセンター長を務めていますが、現在、11部門からなり、職員数も122名まで増えてきました。CRIETOの特徴として、①本学が強い医療機器開発を中心に据えていること、②企業との連携を促進するバイオデザイン部門を展開していること、③東北6県の大学病院をネットワークとして活用する**東北トランスレーショナルリサーチネットワーク(TTN)**が立ち上がっていることです。また、東北大学では、全学的にライフサイエンス研究を支援する組織として、**メディカルサイエンス実用化推進委員会**が組織され、関連する16部局全てが参加して活動を行っています。この全学的な取組みの中から、本学独自の新たなシーズが次々と生まれています。また、医学系研究科には、前臨床段階の研究を行う**創生応用医学研究センター(ART)**が活動しており、CRIETOはARTと連携して、新たな医薬品・医療機器等の開発を目指しています。CRIETOの活動は高い評価を得ており、全国トップクラスの臨床研究推進センターとして活動しています。

今年度より、上記の病院のCRIETOセンター長に加えて、医学系研究科においては**副研究科長(総務・人事担当)**を拝命しました。

今年度も、大学病院や研究科の発展に貢献していきたいと思っておりますので、皆様のご支援をどうぞ宜しくお願い申し上げます。



## トピックス: 超音波血管新生療法の医師主導治験

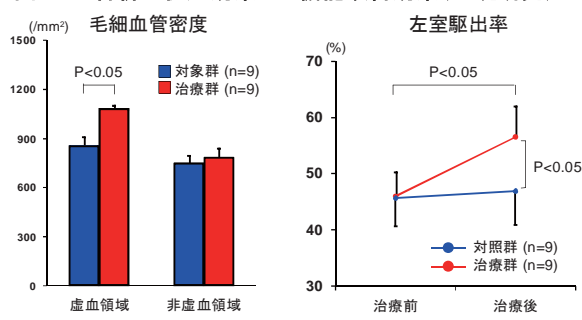
当科では、下川教授が低出力体外衝撃波を用いた血管新生療法を開発し、臨床応用してきました。今回、衝撃波と同じ音波である**超音波を用いた血管新生療法**を開発し、下川教授が研究代表者となり、**医師主導治験**を多施設共同で開始しましたのでご案内いたします。

当科では、ブタ慢性心筋虚血モデルを用いた検討において、ある特殊な照射条件の超音波を体外から虚血心筋に当てると血管新生が促進されて心筋虚血が改善することを見出しました(図1)。この治療で用いる超音波の出力は、超音波診断装置で用いる出力と同程度であることから安全かつ低侵襲性の治療法です。

今回の臨床治験では、**薬物療法に抵抗性**かつ**PCIやCABGによる治療が困難な安定労作性狭心症症例**(いわゆる**No option症例**)を対象としています。超音波を20分×3回照射する治療を、隔日で3日間行います。超音波治療中、患者さんは痛みを感じないので麻酔や鎮静は不要です。治療により側副血行路が増えて心筋虚血が改善し、狭心症発作の頻度が減ることが期待されます。現在、参加していただく患者さんを募集しています(図2)。血管径が細いためPCIやCABGに適さない狭心症症例、バイパス血管が閉塞したCABG既往の狭心症症例など、治療に難渋している患者さんがおられましたら、是非、お気軽にお電話やメールでご相談いただけましたら幸いです(詳細は当科HPをご覧ください)。

(文責: 伊藤健太、准教授・副科長)

図1. 血管新生促進効果と心機能改善効果(基礎研究)



(Hanawa K, et al. PLoS One. 9:e104863, 2014.)

図2. 治療装置と治験参加施設(全国8施設)



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)

## 新規経口抗凝固薬(NOACs)をどのように使いこなすか

経口抗凝固薬として長きにわたり **ワルファリン** がほぼ唯一使用されてきました。しかし、ワルファリンと同等の効果をもつ薬剤として、2011年3月にトロンビン阻害薬であるダビガトランを皮切りに、現在、**第Xa因子阻害剤**であるリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンと計4剤の**新規経口抗凝固薬(NOACs)**が、臨床使用可能な状況となりました。これらのNOACsの特徴としては、ワルファリンと比較し、**塞栓症の予防効果は同等もしくはそれ以上、安全性に関しても出血性イベントは同等**という結果です(図1)(Lancet 2014 383;955-62)。さらに、全てのNOACsで**明らかに頭蓋内出血を抑制**します。2014年に発表された日本循環器学会の「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)」における心房細動に対する抗凝固療法の指針(図2)では、リスク評価として従来通りCHADS2スコアを使用し、塞栓症のリスクに応じ各抗凝固薬の推奨度を決めています。ポイントとなるのは、CHADS2スコア1点の対象患者で、NOACsのうち、ダビガトラン、アピキサバンは推奨のレベルが与えられている点です。同じNOACsであるリバーロキサバンやエドキサバンはその基となった臨床試験の対象患者が2点以上であり、1点の患者に対するエビデンスが得られていないことよりワルファリンと同じ考慮可のレベルとなっています。この2剤についても、今後エビデンスが蓄積されれば、推奨レベルに上がることが予想されます。次に現在臨床使用可能な4種類のNOACsの特徴を見ていきます。

### 1. ダビガトラン(ブラザキサ®)

**RELY試験**で高用量(150mg×2)と低用量(110mg×2)の2つの用量でエビデンスがあり、ワルファリンに比し、高用量で塞栓症のリスク低下、低用量で出血性合併症低下のエビデンスがあります。ただし腎排泄率が85%であり、**腎機能低下例では注意**を要します(CCr<30ml/minは禁忌、30-50 ml/minでは慎重投与、低用量を検討)。腎機能が良好な患者において、選択の優先順位が高い薬剤といえると思われます(CCrが50ml/min以上の患者において、有効性を期待する場合300mg、安全性を重視する場合220mgの選択など)。その他の注意点としては、上部消化器症状が多いこと、高用量で消化管出血の頻度が多いことが報告されています(しかし、アジア人のサブ解析では消化管出血の増加はさせないことが示されています)。

### 2. リバーロキサバン(イグザレルト®)

**J-ROCKET AF試験**で日本人独自の用量設定(15mg×1)におけるエビデンスがあり、ワルファリンに比し有効性においてイベント抑制の傾向が認められ、安全性においては非劣性が証明されている薬剤です。特徴としては、1日1回の投与でその効果が期待でき、服薬のコンプライアンスの向上が期待できます。注意点としては、75歳以上、50kg以下の低体重でワルファリンより出血のイベントが多い可能性があること、CHADS2 1点以下の患者のエビデンスがないことがあげられます。現在、当科の下川教授を研究代表者として、全国7000例をこえるリバーロキサバンの前向き登録観察研究(**EXPAND study**)が進行中です。このEXPAND studyではCHADS2 1点以下が37.5%含まれており、本薬剤の実臨床でのデータが得られるものと期待されています。

### 3. アピキサバン(エリキュース®)

本薬剤の大規模臨床試験である**ARISTOTLE試験**で、ワルファリンに比し、塞栓症予防効果は同等、出血性合併症は低いことが示されています。また、消化管出血に関してはワルファリンと同等という結果です。高齢および腎機能低下患者においてもワルファリンに比し、有意に出血性イベントが低いことが認められているのもこの薬剤の特徴です。これらの結果は、腎排泄率が25%と低く、胆汁・腸管からの複数の排泄経路を持ち、体内分布容積も小さいことが(血管内にとどまりやすい)、体内への蓄積性を低下させていると考えられます。以上より、高齢者など、抗凝固薬服用において出血性副作用の頻度が高い患者群において選択の順位が高い薬剤と考えられます。

### 4. エドキサバン(リクシアナ®)

下肢整形外科手術時の静脈血栓塞栓症に既に臨床応用されていましたが、昨年、非弁膜症性心房細動・深部静脈血栓症への適応追加となったNOACです。ダビガトラン同様に、**ENGAGE-AF TIMI 48試験**で2つの用量設定でエビデンスがあります。高用量(60mg)および低用量(30mg)の両群で、ワルファリンに比し、有効性(脳卒中又は全身性塞栓症の抑制)は非劣性、安全性は有意に優れていることが示されています。この他、消化管出血に関しては60mg群で有意に高く、30mg群で有意に低いという結果でした。投与するにあたり60mgが常用量となり、体重が60kg以下、腎機能(CCrが30 ml/min以上50 ml/min以下)、または併用薬剤(キニジン、ベラパミル、エリスロマイシン、シクロスポリン)のいずれかに該当する場合、30mgへの減量となります。この薬剤の特徴は1日1回投与であること、安全性の面において優れていることです。この他、薬価が他のNOACsと比べて高いことは投与の際に説明が必要な点です。まだ使用開始まもない薬剤であり、今後のエビデンス蓄積が期待されます。

### おわりに

NOACsの登場により、心房細動の抗凝固療法は新たな展開を迎えています。従来のPT-INRを指標とした用量調整を行うワルファリンと異なり、一律の用量投与となるNOACsを使用するにあたっては、各NOACsの特徴を良く理解するとともに、個々の患者の状態把握がより重要になってきます。(文責：福田 浩二 講師・医局長・不整脈グループ主任)

図1. NOACs vs. ワルファリン(VKA) 有効性、安全性のメタ解析

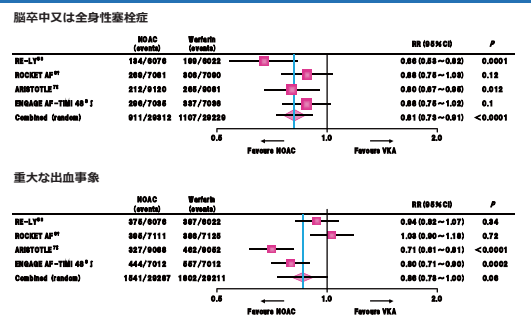
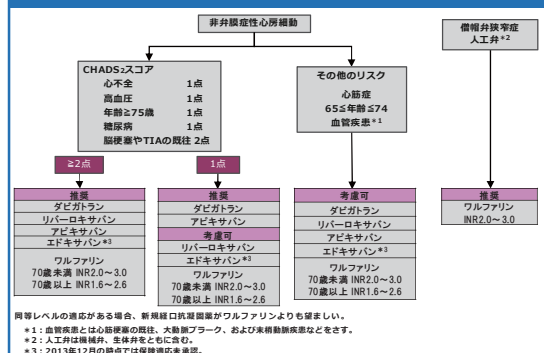


図2. 心房細動における抗血栓療法



同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい。  
\*1: 血管疾患とは心臓疾患の既往、大動脈アневリズム、および末梢動脈疾患などをさす。  
\*2: 人工弁は機械弁、生物弁を含む。  
\*3: 2013年12月の時点で保険収載済薬品。

### 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



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)