



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院 循環器内科広報誌 【第49号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成30年7月27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>

認知症に対する超音波治療治験 (その2)

東北大学病院循環器内科 下川宏明

本年1月の本誌第47号でアルツハイマー型認知症に対する低出力パルス波超音波(LIPUS)治療の治験の開始についてご報告しました。その後、6月19日に本学の東京分室で記者会見を行い、同日、プレスリリースを行いました。また、7月20日には、東北大学本部から英語版のプレスリリースがされました。

(記者会見) (6/19)

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/news/index.html#1384>

(プレスリリース) (6/19)

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/news/pdf/press20180619.pdf>

(英語版プレスリリース) (7/20)

https://www.tohoku.ac.jp/en/press/treating_dementia.html

本治験に関する国内外の関心は予想以上に高く、多くの問い合わせや取材の申込みを受けています。現在、世界的に急増する認知症に対する有効な薬剤開発が厳しい現状があり、例えば、フランスでは、認知症治療薬は全て保険償還からはずされてしまいました。本治験に対する関心の高さは、こうした深刻な現状を反映しているのではないかと思います。

そこで、本治験のプロトコールの概略についてご説明します。まず、本治験の対象患者さんは、**軽症アルツハイマー病**または**軽度認知障害(MCI)**の患者さんです。MMSEで20点以上26点以下の患者さんを対象にします。本治験は2部に分かれており、**第1部(入院)**では5名の患者さんに対して本治療の安全性を確認します(Roll-in群)。LIPUS治療は、週3回、20分間x3回の全脳照射を隔日で実施し、3ヶ月間観察します。第1部で安全性が確認された後に、無作為化比較試験である**第2部(外来)**を開始します(RCT群)。この第2部では40名の患者さんを無作為に2群に分け(治療群 vs. プラセボ群)、週3回、20分間x3回の全脳照射(またはプラセボ治療)を隔日で実施し、これを1クールとして、以後、3ヶ月毎に合計6クール実施します。治験期間中3・6・12・18ヶ月目に有効性・安全性を評価します。

有効性評価項目は、第1部では安全性と治療機器の機能、第2部でのprimary endpointは初回治療後72週におけるADAS-J cog(認知機能の指標)、secondary endpointsとして9項目を設定しています。これに加えて、多くの**安全性評価項目**も設定しています。

第1部の1例目の治療は7月23日に既に開始しており、第1部は年内に終了し、安全性が確認できれば、来年から第2部を開始する予定です。



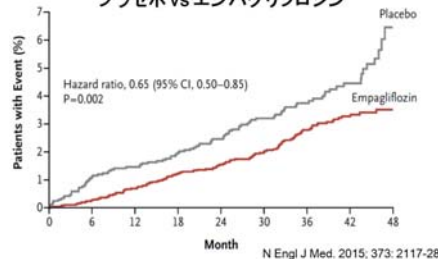
トピックス: SGLT2阻害薬と心不全

SGLT2阻害薬は、腎近位尿細管における尿糖の再吸収を阻害し、尿糖排泄を促進することによって血糖降下作用を有する薬剤です。我が国においては2014年より使用可能となり、これまでに2型糖尿病治療に対する有効性に加え、心血管疾患に対する効果に関しても、世界中から多くの基礎的・臨床的研究の結果が報告されています。

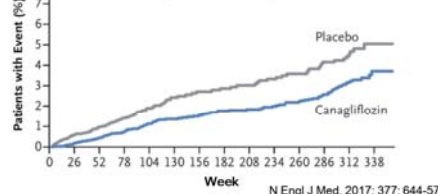
2015年に発表された**EMPA-REG OUTCOME試験**(*N Engl J Med.* 2015;373:2117-28)は、日本を含む42か国590施設における7,020例の心血管疾患合併2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照試験です。本研究においてエンパグリフロジンは、複合心血管イベント(心血管死, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中)に加え、**心不全入院発生率も有意に減少**させました(P<0.002)(図)。また、2017年に発表された**CANVAS Program試験**(*N Engl J Med.* 2017;377: 644-57)においても、複合心血管イベント抑制, **心不全入院抑制, 腎合併症進行の抑制**が認められ、カナグリフロジンの優位性が証明されました(図)。さらに、2018年に発表された**CVD-REAL試験**(*J Am Coll Cardiol.* 2018;71: 2497-506)および**CVD-REAL2試験**(*J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2628-39)においては、SGLT2阻害薬とその他の2型糖尿病治療薬による糖尿病治療を比較し、心血管アウトカムに関するSGLT2阻害薬の有益性が実臨床において示されました。これらの大規模試験の結果はいずれも、SGLT2阻害薬による**心不全発生リスクの低下と死亡率の減少**を示し、心不全診療におけるSGLT2阻害薬の有用性と、そのクラスエフェクトを示す結果になりました。

現在、ダパグリフロジンに関する大規模臨床試験(**DECLARE試験, DAPA-HF試験, DAPA-CKD試験**)が進行中であり、特にDAPA-HF試験では2型糖尿病合併の有無に関わらず、慢性心不全の管理におけるダパグリフロジンの効果を明らかにすることを目的としています。また、エンパグリフロジンに関しては、現在進行中の**EMPEROR HFプログラム**において、駆出率が保持された慢性心不全(HFpEF)患者で安全性と有効性を評価する**EMPEROR HF-Preserved試験**を含み、SGLT2阻害薬がHFpEFに対しても有効性を示すか否かが注目されています。新薬に関する新たなエビデンスの蓄積に伴い、今後ますます心不全治療が変わっていくことが予想されます。

図: SGLT2阻害薬と心不全入院イベント
プラセボ vs エンパグリフロジン



プラセボ vs カナグリフロジン



(文責: 菊地順裕, 杉村宏一郎(循環グループ))

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)

✓ ワンポイント・レクチャー

冠循環に関する最近の知見

1. はじめに

古典的な心筋虚血のメカニズムである①冠動脈硬化、②冠攣縮に加えて、**微小血管狭心症**をはじめとする③**冠微小循環障害**が虚血性心疾患における第3の発症機序として注目されています。実際にはこの3者が様々な割合で重複することにより、心筋虚血が発生すると考えられています(図1)。最近では、冠微小循環障害は冠動脈疾患だけではなく、心不全やたこぼ型心筋症などの成因に深く関与することが示され、さらに注目が集まっています。今回のワンポイントレクチャーでは冠微小循環障害についての最新の知見をご紹介します。

2. 心臓 MRI を用いた微小血管狭心症の診断

太い冠動脈における血流評価に関しては圧センサー付きガイドワイヤーを用いた **FFR (Functional flow reserve)** が、冠血行再建術の適応を決定する際の評価項目として **gold standard** となっていますが、FFR と同様に侵襲的に微小血管機能を評価する指標として **IMR (Index of microvascular resistance)** が注目されています。非閉塞性冠動脈疾患患者において、IMR 高値は Duke treadmill score 低値と相関し、長期の心血管イベント発生の予測因子であることが報告されています。さらに最近では、微小循環障害を非侵襲的に診断するために、高度な空間分解能で心筋血流を評価可能である心臓 MRI を用いた検討も行われています。従来の MRI 測定項目である Cine MRI やガドリニウム遅延造影に加えて、アデノシン負荷による心筋血流の変化を Myocardial perfusion reserve index (MPRI) で評価するとともに、アデノシン負荷時の心筋血流 (Stress MBF) を測定することで IMR と同様の **微小血管抵抗** を非侵襲的に評価することが可能であることが最近報告されました (*J Am Coll Cardiol.* 2018;71:969-979)。図2に68歳男性労作性狭心症患者の冠血流機能評価の結果を示します。左右冠動脈に有意狭窄 (FFR<0.80) を認めませんでしたが、IMR は高値 (>25) であり、心臓カテーテル検査で微小循環障害と診断されました。一方、MRI による評価でも MPRI が低値 (<1.4) であり、微小血管障害に矛盾しない結果でした。

3. 冠微小血管障害と HFpEF の関係

冠微小循環障害や心筋障害、心筋硬度の増加は **駆出率が保たれた心不全 (HFpEF)** の病態にも深くかかわっていると考えられます。しかし、現在まで微小循環障害を反映する CFR (冠血流予備能) と心筋拡張障害・HFpEF の危険因子との関連性については不明でした。最近、HFpEF 連続 201 例において CFR と予後が検討された報告を紹介します (*Eur Heart J.* 2018;39:840-849)。この研究では、CFR 低下群 (CFR<2, n=108) は CFR 正常群に比し予後不良で、CFR 値は組織ドップラー法による e' と正の相関を、 E/e' とは負の相関を示しました。多変量解析で CFR 低下は拡張障害に関与し、複合心血管アウトカム・HFpEF 入院とも相関が認められました。CFR 低下と拡張障害 ($E/e'>15$) を併せ持つと HFpEF 心不全入院のリスクが5倍以上になることが示されました(図3)。したがって、冠微小循環障害は HFpEF の病態と予後に密接に関与することが明らかにされました。我々も CHART-2 研究のデータベースを用いて冠微小循環障害の観点から新たな臨床研究を行う予定です。

(文責：羽尾清貴、須田彬、佐藤公一、高橋潤 (虚血グループ))

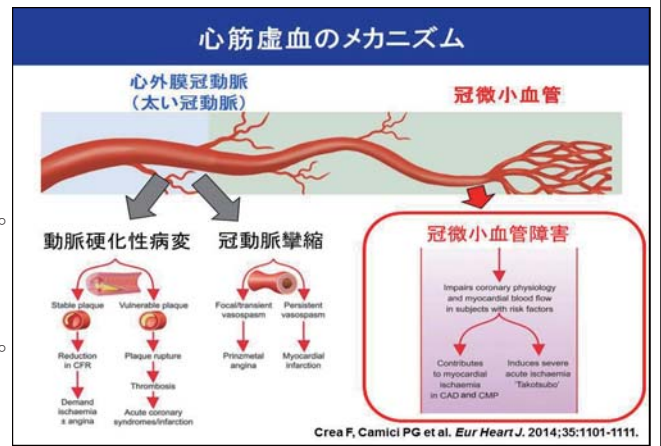


図1：心筋虚血の3つの機序

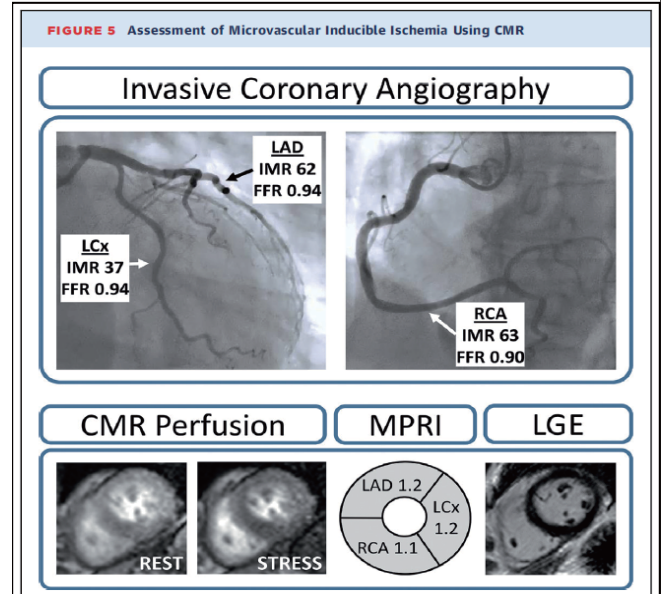


図2：MRIによる微小血管狭心症の診断

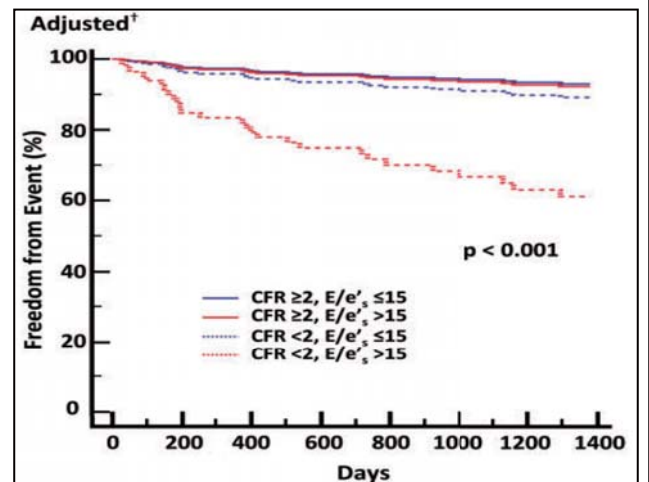


図3：HFpEF患者のCFR・心筋拡張障害有無別の予後

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！

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>