



Department of Cardiovascular Medicine

TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL



東北大学病院 循環器内科広報誌 【第25号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成24年7月12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

東北大学病院循環器センターの開設

東北大学病院循環器内科 下川宏明

東北大学病院循環器センターが、7月1日付けで開設されました。昨年発生した東日本大震災により開設が遅れておりましたが、予定より約1年遅れの開設となりました。

この循環器センターでは、これまで西3階にありましたCCUを西9階に上げて、開放病床6床と個室2床を新設し、循環器内科・心臓血管外科の一般病床78床と一体となって機能的に運用できるようになりました。人工呼吸管理や体外式補助循環 (IABP, PCPS) 等の治療を要する最重症患者は、これまで通り、西3階の集中治療部 (ICU/CCU) で治療することになります。この循環器センターの開設により、東北大学病院では、高度救命救急センター、3階の集中治療部 (ICU/CCU)、9階のCCU・一般病床、そしてリハビリテーション部と、急性期から慢性期まで切れ目のない循環器医療を提供する体制が整いました。

センター長には私が、副センター長には心臓血管外科の齋木教授が就任しました。両診療科の連携をこれまで以上に強化して、地域医療に貢献していきたいと思っております。

当科は、虚血性心臓病・心不全・不整脈・肺高血圧症など全ての循環器疾患に対する診療体制が高いレベルで整っており、心臓血管外科も全ての心臓大血管疾患に対する診療体制が充実しています。それに加えて、東北大学病院は、心臓移植と肺移植の両方が認可されている全国3大学病院の一つで (あとの二つは大阪大学と岡山大学)、これまで、心臓移植5例、肺移植43例の実績があり、現時点での待機患者も、東日本一円から、心臓移植が13名、肺移植が60名になっています。文字通り、**東北地方・東日本の循環器診療の最後の砦の役割**を果たしています。

当科では、24時間医師がすぐに対応する「**ハートホットライン**」を設け、急患の対応や医療相談に応じておりますので、お気軽にご利用下さい (このページの最下段に電話番号を示しています)。また、地域の診療所の先生方と「**病診連携ネットワーク**」を構築して関係強化を図っております (詳細は当科HPをご覧ください)。

東北大学病院循環器センターの開設により、地域の病院・診療所の先生方と益々連携を深めて地域医療の充実に貢献していきたいと思っておりますので、どうぞ、宜しくお願い申し上げます。



トピックス 新しい水利尿薬「トルバプタン」

2011年、本邦で新たな作用機序を有する **V2-受容体拮抗薬トルバプタン (商品名サムスカ)** が発売されました。V2-受容体にバソプレシンが結合すると、水チャンネルであるアキュアポリン-2 (AQP2) の発現亢進と管腔側への移行により、水の透過性が亢進して再吸収を促進します。トルバプタンは、そのV2-受容体に拮抗する作用を有し、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、電解質排泄の増加を伴わない水利尿作用を示します (図1)。従来の利尿剤とは作用機序が異なることから、他の利尿剤でも体液貯留が存在する患者さんや、低Na血症を伴う心不全への治療としても有用性が期待されています。しかし、高額な利尿剤であること、利尿効果に個人差を認め、時に過度の利尿作用が認められる場合があること、急激な血漿Na濃度の上昇から橋中心髄鞘崩壊症候群をきたす恐れがあることなどの問題も存在するため、その使用には注意を要するよう勧告されております。

当科でトルバプタンを使用し、効果があった症例を提示します (図2)。本症例は、クローン病により下血を繰り返すため、僧房弁狭窄症に対して外科治療が行えなかった心不全症例です。著しい腎機能障害を合併し、貧血に対して輸血を行うことで心不全を繰り返していましたが、入院中に急性肺炎を発症し、心不全の急性増悪をきたし、当科へ紹介となりました。フロセミド持続静注、DOB投与にて利尿が得られず、胸水貯留をきたし、起坐呼吸の状態でしたが、トルバプタン15mg内服を開始したところ、翌日には著明な尿量の増加が得られ、心不全の改善が得られました。トルバプタンは、重症心不全に対し、新たな治療オプションとしての可能性が期待されます。

(文責: 杉村宏一郎、助教・循環グループ副主任)

図1. サムスカの作用機序

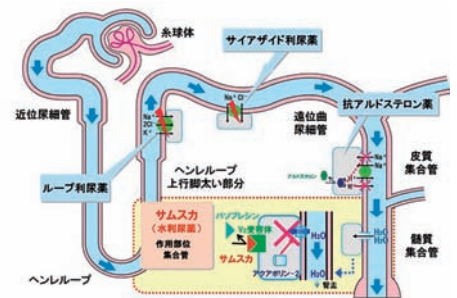
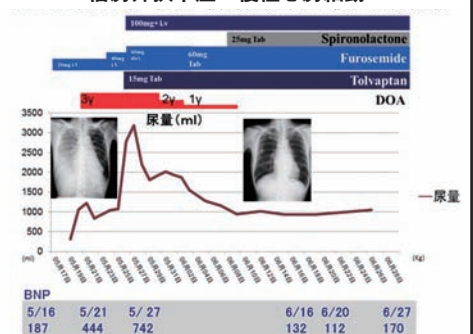


図2. 症例: 77歳 男性
僧房弁狭窄症 慢性心房細動



循環器内科急患ホットライン
365日24時間対応致します!

080-28011810(ニイハオいいハート)

薬剤溶出性ステントと冠攣縮

はじめに

薬物溶出性ステント (DES) は、金属ステント (BMS) に比し、冠動脈インターベンション (PCI) 後の再狭窄を著明に減少させた一方、**遅発性ステント血栓症**や**多枝冠攣縮**による死亡例が報告されるようになり、その原因として DES による冠動脈機能障害が注目されています。今回のワンポイントレクチャーでは DES 留置により引き起こされる冠機能障害・冠攣縮について概説いたします。

(1) 薬剤溶出ステント留置により冠攣縮が起こりやすくなる

2004 年以降本邦ではシロリムス溶出性 Cypher ステント、パクリタクセル溶出性 Taxus ステントが相次いで保険償還され、その強力な再狭窄抑制効果から爆発的にシェアを拡大しました。しかし、DES は BMS と比較して予後の改善効果は無く、遅発性ステント血栓症といった BMS には見られなかった新たな合併症を引き起こすことが報告され、DES の持つ問題点がクローズアップされようになりました。その中で DES 留置後から**冠攣縮狭心症**が増悪する症例があり、多枝攣縮による死亡例も報告されています。実際に Cypher ステントや Taxus ステント留置冠動脈に少量のアセチルコリンを冠注すると、ステントの両端、特にステント遠位部に強い血管過収縮が認められることがあります (図 1)。この現象は BMS ではほとんど認められず DES に特異的であり、DES の内皮被覆・修復の遅延や、薬物自体もしくは薬物溶出をコントロールするポリマー等が関与している可能性が指摘されています。現在臨床現場で使用されている第 2・3 世代 DES (Endeavor、Xience/Promus・Nobori) では内皮再被覆化は第 1 世代 DES (Cypher、Taxus) に比しかなり改善していることが OCT や血管内視鏡を用いた検討で報告されています。しかし、冠動脈異常過収縮反応は第 2 世代 DES でも第 1 世代に比し軽減はしているものの完全には消失しておらず、その原因が単なる内皮機能の異常だけでは説明がつかないことが示唆されています。

(2) 薬剤溶出ステントによる血管機能障害のメカニズム

では、薬剤溶出ステント留置血管で認められる血管機能障害はどのような機序で生じてくるのでしょうか？我々は、DES 留置後の冠攣縮発生機序として血管平滑筋の分子スイッチである **Rho-kinase の活性化**が重要な役割を果たしていることをブタ DES モデルで明らかにしました (Shiroto et al. *JACC*. 2009)。ヒトにおいても、DES 留置症例 (n=16) と BMS 留置症例 (n=9) においてアセチルコリン (ACh) に対するステント両端の血管反応を比較したところ、DES 留置群で ACh によりステント両端の過収縮反応が惹起され、この過収縮反応が **Rho-kinase 阻害薬 fasudil** で抑制されました (Aizawa et al. *Circ J* in press)。

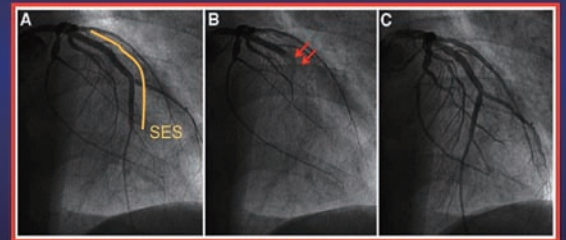
(3) 薬剤溶出ステント留置血管に対する血管保護治療の検討

欧州で実施された ENCORE 試験等の結果から、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬ニフェジピンが、抗炎症作用や血管内皮機能の改善作用を介して心血管保護効果を発揮することが示されました。我々は、最近、ブタ DES モデルにおいて、DES 留置後の冠動脈収縮反応や微小血栓形成、炎症反応、Rho-kinase 活性亢進等に対して、ニフェジピン徐放錠の長期投与が抑制作用を示すことを報告し、DES 留置後の冠動脈機能障害に対しニフェジピンが保護的に作用する可能性を示しました (図 2) (Tsuburaya et al. *Eur Heart J*. 2011)。その基礎的実験結果を受けて、現在我々は、第 2 世代の DES (Xience/Promus) を留置する安定労作狭心症患者を対象に、DES 留置後の冠動脈に対してニフェジピン徐放錠が保護効果を有するか否かを検証する臨床研究 (NOVEL Study) を、当科と 7 つの関連病院が一体となって実施中です。研究は順調に進行しており、なるべく早期にその結果を報告できるようにしたいと思います。

(文責：高橋 潤、講師・虚血グループ主任)

図 1: DES は血管機能低下を引き起こす

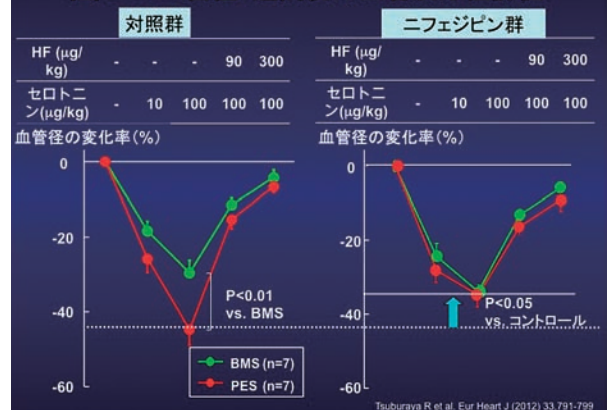
LAD#6-7 に Cypher ステント (2.5X28mm, 2.5X28mm, 3.0X23mm) 留置 6 か月後に施行されたアセチルコリン負荷試験



コントロール Ach 10⁻⁸ mol/L 冠注 NTG 250 µg 冠注

Maekawa K et al. *Circulation*. 2006;113:e850-e851

図 2: DES 留置 4 週間後の血管反応性評価



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。患者様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>