

### HEADLINE1

分子生物学部

## 遺伝学的検査を通じて 循環器疾患を克服する

### HEADLINE2

脳神経外科

## 脳動静脈奇形の 集学的治療

### Press release

ニカルジピン静注による急性期脳出血患者の血圧管理：  
研究参加者個々情報の統合解析

### Hot topics

心房細動がある方の脳卒中を予防するために



国立循環器病研究センター研究所  
分子生物学部

「分子生物学部」  
ホームページ



# 遺伝学的検査を通じて 循環器疾患を克服する

## 循環器疾患と遺伝

循環器疾患の多くは生活習慣が関連して発症します。ところが一部の循環器疾患には遺伝性があり、家族内で同じ疾患を発症することがあります。そのような疾患を遺伝性循環器疾患と呼びます。たとえば心臓突然死を来すこともある先天性QT延長症候群は、心臓の脈をつかさどるイオンチャネルというタンパクの設計図である遺伝子に変化が生じることで発症します。心臓の細胞には多くの種類のイオンチャネルがあり、それぞれのイオンチャネルに対応する遺伝子があります。そして同じ先天性QT延長症候群であっても、異なる遺伝子が原因となっている場合、少しずつ症状が異なり治療法も異なります。そのため、先天性QT延長症候群では遺伝学的検査を実施することが、治療方針を決定するためにも非常に重要であり、保険診療として認められています。

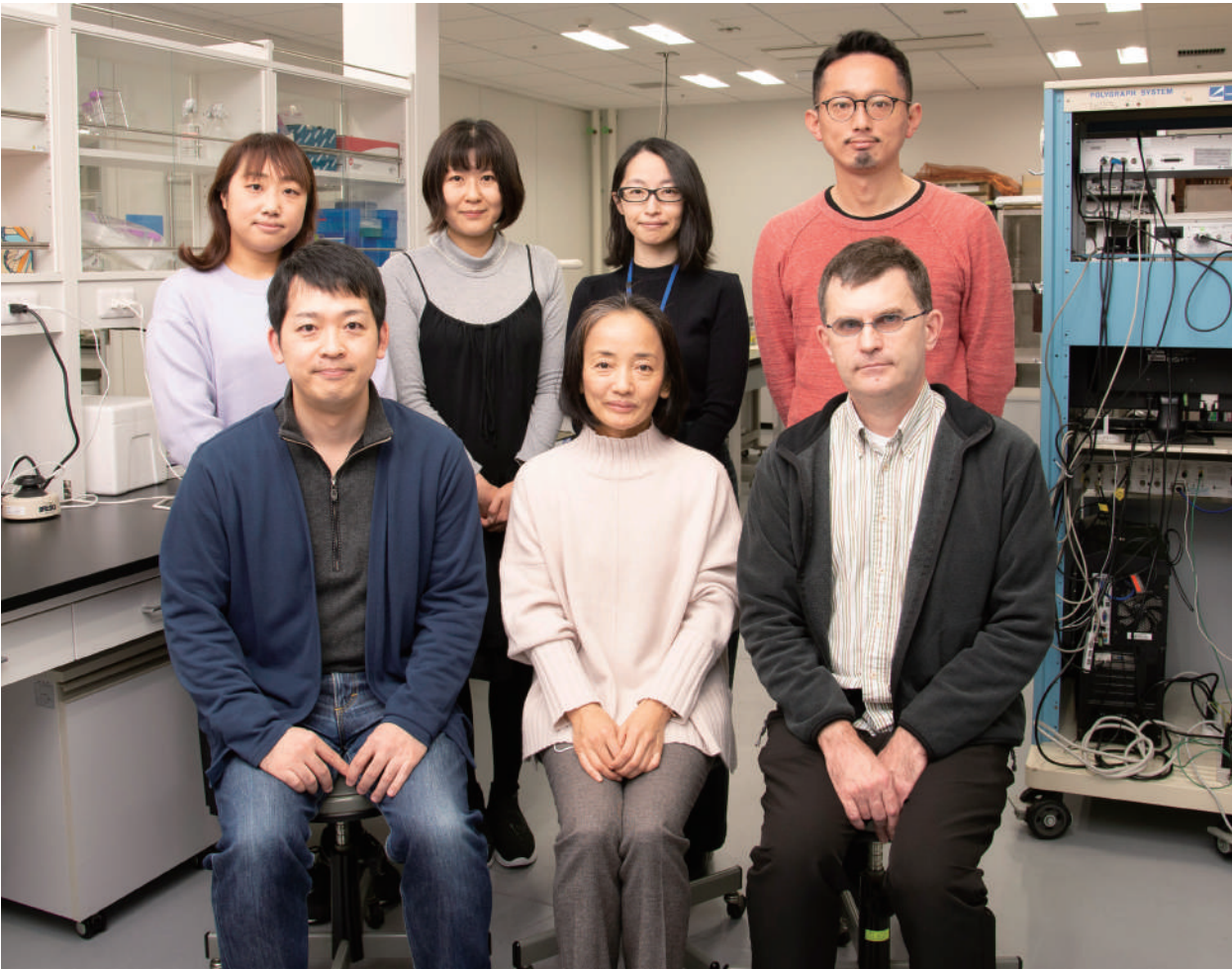
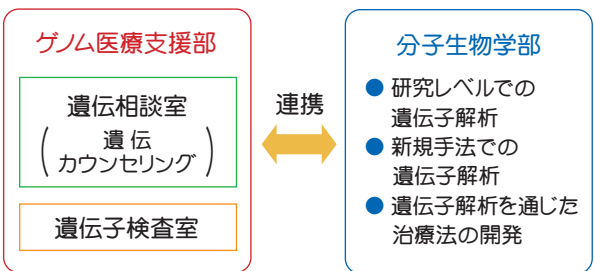
循環器に関連した疾患で、現在保険診療として遺伝学的検査が実施されている主な疾患を表にまとめました。国循ではこれらの疾患について、ゲノム医療支援部と関係臨床専門科が協力して診療にあたっています。遺伝相談室では遺伝相談や遺伝カウンセリングを行っており、一部の疾患については遺伝子検査室にて遺伝学的検査を実施しています。

### 保険診療として遺伝子解析が実施されている 主な循環器関連疾患

|                |             |
|----------------|-------------|
| 先天性QT延長症候群     | ロイスディーツ症候群  |
| ファブリー病         | マルファン症候群    |
| 先天性プロテインC欠乏症   | エーラスダンロス症候群 |
| 先天性プロテインS欠乏症   | 家族性大動脈瘤・解離  |
| 先天性アンチトロンピン欠乏症 |             |

一方、遺伝学的検査が保険診療として認められていないものの、遺伝学的検査が診断にも有用な遺伝性循環器疾患があります。たとえば重症例では心臓移植の適応にもなる肥大型心筋症の約60%は家族性に発症します。この肥大型心筋症の主な原因は、心臓の収縮に関わるサルコメアと呼ばれるタンパク群の設計図である遺伝子の変化です。また心室不整脈と右心不全を特徴とする不整脈原性右室心筋症は、心筋細胞間の接着に寄与するデスモゾームと呼ばれるタンパク群の設計図の変化によって発症し、やはり60%程度の方に遺伝子の変化が見つかります。

このような心筋症では、原因となる遺伝子の変化が見つかったとしても、必ずしもすぐに治療に結びつくということはありません。しかし、肥大型心筋症や不整脈原性右室心筋症では、運動などによって疾患が増悪し、心室不整脈によって突然死を来すことがあります。そのため、早期に診断して慎重な経過観察や適切な治療を実施することで、生命に関わる不整脈や心不全の進行を未然に防ぐことができると考えられています。また発症していない血縁者を早期に診断することも可能です。そのため私たちは下図に示すようにゲノム医療支援部と連携して、様々な疾患の遺伝学的検査を研究レベルで実施しています。



↑ 分子生物学部

## 遺伝子解析で治療法を探る

さて遺伝学的検査は診断に役立つだけではありません。遺伝子は体を構成するタンパクの設計図であり、その設計図を調べる、つまり遺伝子解析を実施することで、なぜ疾患を発症しているか知ることができます。

私たちの研究室では、まだ根本的な治療法のない疾患について、遺伝子解析を通じて疾患の原因を探ることで治療法の開発を目指しています。

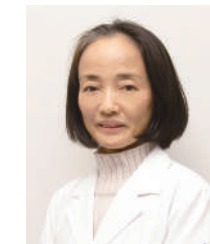
## 遺伝子解析技術の進歩と将来への期待

遺伝子解析の技術はこの20年で大きく飛躍しました。2000年代はじめには1つの遺伝子を解析するのに数週間かかることもありましたが、次世代シーケンサーと呼ばれる新型の解析技術が2000年代半ばに開発されて以降、1週間でヒトのすべての遺伝子を調べるこ

とが可能になりました。この技術によって、遺伝性がないと考えられていた疾患についても、「かかりやすさ」を評価できるようになってきました。そのような技術を活用し、私たちは疾患発症を未然に防ぐようにできるよう研究を続けています。

## おわりに

最近、様々な病気の遺伝的な側面が明らかにされてきており、国循では患者さんの遺伝的な背景を考慮し治療を進めています。さらに病院と研究所が連携して疾患の研究を行い、新たな治療法を開発してまいります。



分子生物学部 部長  
**大野 聖子**  
Seiko Ono  
〈専門領域〉  
遺伝学、循環器内科学、不整脈  
〈学位〉  
博士(医学)、臨床遺伝専門医、  
循環器専門医、不整脈専門医



## 脳神経外科

## 脳動静脈奇形の集学的治療

「脳神経外科」  
ホームページ

## はじめに

脳神経外科では顕微鏡手術(マイクロサージェリー)、血管内治療(カテーテル治療)、定位放射線治療(ガンマナイフ)の3つの治療選択肢を備え、どれか1つの治療に偏ることなく、それぞれの患者さんに適した治療を提供しています。

ほかの施設では治療困難と判断された症例に対しても、手術・血管内治療・ガンマナイフを駆使し、最善を目指して集学的治療を行っています。

## 脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM) とは

- 若年者の脳卒中(脳出血やくも膜下出血など)の原因
- けいれんや手足の麻痺で見つかることもある
- 脳のどこにでも発生するが、特に大脳に多い
- 一度出血した場合、再出血のリスクは高い

「脳動静脈奇形」とは、脳の中で異常な動脈と静脈が毛細血管を介さず直接つながり、この部分がとぐろを巻いたような塊(ナイダスと呼ばれます)となっている状態の血管奇形です。破れると脳出血、くも膜下出血となります。破れなくてもけいれんや手足の麻痺で見つかったり、たまたま検査などで見つかったりすることもあります。動静脈奇形は一部の例外をのぞき、遺伝する病気では

ありません。脳動静脈奇形は、脳のどこにでも発生しますが、とくに多いのは大脳半球です。20～40歳代の若者の脳卒中(出血)の原因のひとつです。

脳動静脈奇形は毎年2～4%前後の確率で出血を生じると考えられています。一度出血した脳動静脈奇形は再出血をおこしやすくその危険性は15～20%とも言われています。従って、一度出血した方については、何らかの治療をおすすめしています。それ以外の方についての治療は「治療のリスク」と「このまま様子を見る」リスクについてお話させていただいた上で、治療方針を決定しています。



1 脳神経外科

## 脳動静脈奇形の集学的治療 ～3つの治療法の特徴に応じた使い分けが重要～

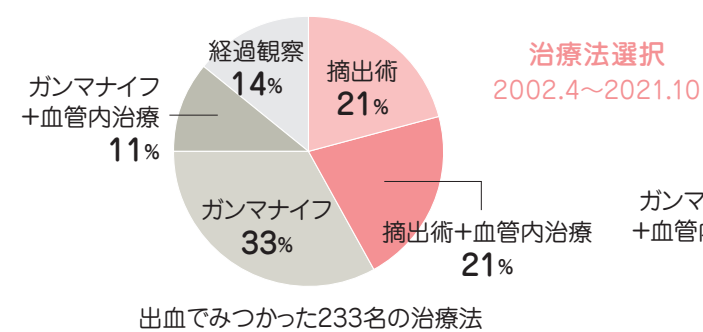
脳動静脈奇形の治療方法には、

- ① 開頭による脳動静脈奇形摘出術
- ② ガンマナイフ(定位放射線治療)
- ③ 血管内治療(塞栓術)

があります。根治が可能な治療方法は①と②です。

③の血管内治療のみで根治できる脳動静脈奇形は全体の10%程度です。血管内治療はナイダスのサイズや形によって、開頭手術やガンマナイフと組み合わせて行います。2002年4月から2021年10月までに当院で検査治療を行ったAVMの方は502名おられました。出血で見つかった233名の85%に治療を行い、予後良好(日常生活自立)な方は80%を超えています。

非出血の269名においても、70%に治療を行っています。ほとんどはガンマナイフで治療し、3年後には74%の方が治癒しています。



## 脳動静脈奇形 治療方法



**摘出術 (マイクロサージェリー)**

- 全身麻酔下 開頭手術 高侵襲
- 成功した時点でほぼ根治



**血管内治療 (塞栓術)**

- 摘出術やガンマナイフの前処置
- 塞栓術だけで根治可能な例は少ない

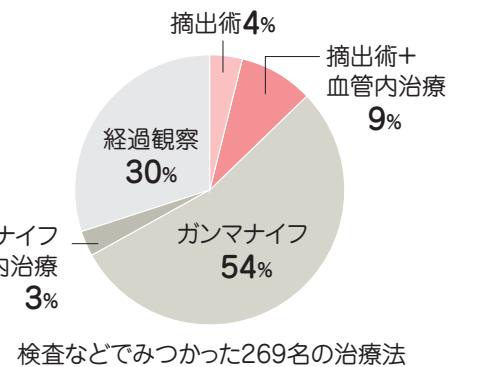


**ガンマナイフ (定位放射線治療)**

- 摘出が難しい脳深部も治療可能 低侵襲
- 根治には時間がかかる

## 脳動静脈奇形 治療実績

|        | 2017年 | 2018年 | 2019年 | 2020年 |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| 総計     | 43件   | 32件   | 40件   | 51件   |
| 開頭術    | 10件   | 8件    | 7件    | 10件   |
| 血管内治療  | 8件    | 5件    | 3件    | 5件    |
| ガンマナイフ | 25件   | 19件   | 30件   | 36件   |



## ■ AVM(脳動静脈奇形)と診断された方へ AVM外来のご案内

AVMと診断されたが、どのような病気なのか、どんな治療法があるのか、後遺症は残らないか、など心配されている方も多くおられると思います。AVMは場所、大きさ、発症形式、年齢によりさまざま、個々の症例によって治療目標とそのため治療選択は異なります。

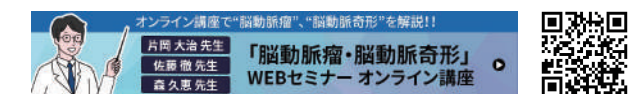
AVM外来では手術、ガンマナイフ治療の専門医師が正しい知識と最新の情報を提供します。必要に応じて入院精査し治療方法を検討いたします。

- 毎週火曜日 15:00～(予約制、初診のみ)
- 担当医 片岡 大治、森 久恵



## おしらせ

2021年4月15日にMedical Noteオンライン講座「脳動脈瘤・脳動静脈奇形Webセミナー」を開催いたしました。以下のQRコードを読み取ってご視聴いただけます。



脳神経外科 医長  
**森 久恵**  
Hisae Mori

〈専門領域〉  
定位放射線(ガンマナイフ)治療、  
脳神経外科一般  
〈専門医資格〉  
日本脳神経外科学会専門医



## ニカルジピン静注による急性期脳出血患者の血圧管理：研究参加者個々情報の統合解析



「プレスリリース」  
サイト

国立循環器病研究センター（大阪府吹田市、理事長：大津欣也、略称：国循）の豊田一則副院長、古賀政利脳血管内科部長らの研究チームが、国内研究者と共同で行った Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-IntraCerebral Hemorrhage study (SAMURAI-ICH) 研究、国内外の研究者と共同で行ったAntihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-2試験など3研究の研究参加者個々情報 (individual participant data:IPD) を統合して解析した研究成果が、世界脳卒中機構 (World Stroke Organization) 機関誌「International Journal of Stroke」オンライン版に、令和3年9月20日に掲載されました。

### ■ 背景

脳卒中は日本を含めたアジア諸国で発症率の高い病気ですが、とくに脳出血は高率に起こります。脳出血は脳梗塞と比べて死亡や重度後遺症を遺す割合が高く、しかも脳梗塞よりも治療開発が遅れています。脳出血の急性期治療法として、従来から積極的な降圧治療が注目されてきましたが、近年になってその科学的エビデンスが少しずつ集積されてきました。

国循の研究チームが中核的に参加した前向き観察研究 SAMURAI-ICHと第Ⅲ相無作為化比較試験 ATACH-2は、いずれも降圧薬ニカルジピンの持続静脈注射によって目標とする降圧範囲に正確に血圧値を調節して、脳出血患者の90日後臨床転帰を調べたものです。今回のIPD統合解析研究では、同じようにニカルジピンを用いて急性期脳出血治療を行い、一定の条件を満たす研究を、文献レビューによって集めました。その研究収集方法は、メタ解析登録サイトであるPROSPEROに掲載されています（課題番号42020213857）。その結果、上記2研究と ATACH-2の前哨的研究である ATACH-1の3つの研究が、解析対象に選ばれました。

### ■ 解析結果

3つの研究を併せて1,265例（年齢62.6±13.0歳、女性484例）が登録され、このうち499例（39%）が日本から登録されました。いずれの研究も脳出血発症後3～6時間以内にニカルジピン静注を始め、24時間以上投与を続けました。脳卒中転帰の尺度である修正ランキン尺度で4～6に当たる死亡または高度機能障害の90日後時点での割合は38.2%、24時間後の頭部CTにおいて血腫が6mL以上拡大する割合は17.4%を占めました（図1）。ニカルジピン静注開始後24時間に記録された毎時の収縮期血圧値を平均した値は、死亡・高度機能障害（10mmHg上昇する毎の調整オッズ比1.12、95%信頼区間1.00～1.26）や血腫拡大（調整オッズ比1.16、95%信頼区間1.02～1.32）との間に、有意な正の相関関係を認めました。また、治療開始後収縮期血圧値が140mmHg以下に達するまでの時間が長いほど、死亡・高度機能障害の割合が有意に増えることも示されました（1時間遅れる毎の調整オッズ比1.02、95%信頼区間1.00～1.05）。一方で、血圧の到達レベルと重篤な有害事象との間に、一定の関係を認めませんでした。

### ■ 解説

脳出血患者への急性期降圧治療効果は、ATACH-2試験や、同時期に行われた国際試験INTERACT2によって、解明されてきました。このうち前者はニカルジピン静注による厳密な降圧手段で臨みましたが、90日後の臨床転帰に明らかな降圧の効果を示せませんでした。後者では積極的降圧が転帰を改善させる傾向を示しましたが統計学的に有意でなく、また降圧手段はどのような薬剤でも良いという決まりでした。両試験を含めた統合解析も多く行われましたが、降圧薬の内容と治療成績との関係は明らかでありませんでした。

今回のIPD統合解析ではニカルジピン静注という降圧方法に焦点を絞り、より厳密な降圧が良好な臨床転帰と有意な関連を有することを、明らかにしました。本研究の対象患者として日本人が約4割を占めており、わが国における脳出血降圧治療を考えるうえで、重要な情報を提供することが出来ました。

### ■ 謝辞

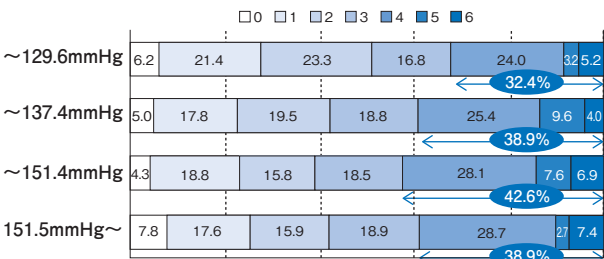
本統合解析に組み込まれたSAMURAI-ICH研究は、循環器病研究委託費（H20-019、H23-010）により支援されました。同じく ATACH-2試験の国内での試験遂行の一部は、国循環器病研究開発費（H23-4-3、H28-4-1）により支援されました。

### ■ 発表論文情報

著者：豊田一則、吉村壮平、福田真弓、古賀政利、その他国内外多施設の研究者による共著

論文名：Intensive blood pressure lowering with nicardipine and outcomes after intracerebral hemorrhage: an IPD systematic review  
掲載誌：International Journal of Stroke（世界脳卒中機構機関誌）  
<https://doi.org/10.1177/17474930211044635>

（図1）収縮期血圧平均値で4群に等分した際の90日後修正ランキン尺度



※修正ランキン尺度は脳卒中患者の自立度を表す機能評価尺度で、0（無症状）～6（死亡）の7段階で評価する。両端矢印線で示した4～6が、死亡または高度機能障害を表す。

## 医療法人 五啓会 高橋脳神経外科クリニック

MRI検査が予約や紹介状なしで当日可能

院長 高橋 歩 先生

URL <http://www.takahashi-nougeka.com/>



「高橋脳神経外科  
クリニック」  
ホームページ

当院は阪急北千里駅から徒歩2分の駅前医療ビル1階で開業しているクリニックです。診療は脳脊髄疾患の診断、治療や生活習慣病管理などを中心に行っております。脳卒中をはじめとする脳脊髄疾患は早期診断と早期治療が重要であるため、院内には1.5T（テスラ）MRI装置を設置し、必要な場合には予約なしで来院された方でもできるだけ初診時にMRI検査を行うようにしています。

脳梗塞、脳動脈瘤等の血管病変を診断した時には国循に治療を依頼することが多く、神経疾患疑い病変の時にも診断の確定や治療の可否の判断などについて国循の先生方と密に連携をとりながら診療をしています。気になる症状がある際には気軽に受診していただければ幸いです。



【診療科目】脳神経疾患全般

【所在地】〒565-0874

吹田市古江台4-2-60

千里ノルテビル1階

【TEL】06-6833-8555

【アクセス】阪急千里線北千里駅前バスロータリー出口  
近傍医療ビルへ徒歩2分

| 診療時間                             | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 午前 9:00～12:00                    | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 午後 5:00～7:00<br>予約検査午後 2:00～4:00 | ○ | ○ | ○ | ／ | ○ | ／ |

【休診日】木・土曜午後、日曜、祝日



／かるしお認定商品／を使った

## アイデアレシピ

一品料理レシピ

## かるしおうどんのおやしき



### ● 作り方

- ①じゃがいもは、皮をむいてすりおろす。  
たまねぎ・にんじんは皮をむいて、1センチ角に切る。青ねぎは、小口切りにする。
- ②鍋にかつおだしを沸かし、豚ミンチをさっと火を通す。たまねぎ・にんじん・舞茸は、茹でておく。
- ③ボールに②とうどん、じゃがいも、ねぎを入れ混ぜる。  
さらに大豆・しょうが・しょうゆ・塩こんぶと片栗粉をいれ混ぜる。
- ④フライパンを熱し、ごま油を引いて両面こんがり焼く。
- ⑤お皿に盛り付け、上から青ねぎをちらしミニトマトを添える。

かるしおとは

「塩をかるく使って美味しさを引き出す」  
減塩の新しい考え方です



「かるしおプロジェクト」  
ホームページ

### ● 材料（1人分）

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| ● 恩地食品丸うどん……60g | ● 豚ミンチ……………10g  |
| ● じゃがいも……………60g | ● しょうが……………3g   |
| ● たまねぎ……………35g  | ● しょうゆ……………3g   |
| ● にんじん……………10g  | ● ごま油……………3g    |
| ● 舞茸……………10g    | ● 片栗粉……………15g   |
| ● 青ねぎ……………3g    | ● かつおだし……………適量  |
| ● くらこん塩こんぶ……2g  | ● ミニトマト……………30g |
| ● 大豆水煮……………45g  | ● ねぎ……………5g     |



このレシピで  
使用している  
かるしお認定商品



### ● 栄養価（1人分）

|       |         |
|-------|---------|
| エネルギー | 300kcal |
| たんぱく質 | 12.5g   |
| 脂質    | 8.3g    |
| 炭水化物  | 50.1g   |
| カリウム  | 702mg   |
| 食塩相当量 | 0.97g   |

※栄養価計算では、かつおだし12gで計算しています。  
レシピ作成・写真：社会実装推進室 波辺 幸枝

- 1 循環器病のモデル医療や世界の先端に立つ高度先駆的医療を提供します。
- 2 透明性と高い倫理性に基づいた安全で質の高い医療を実現します。
- 3 研究所と病院が一体となって循環器病の最先端の研究を推進します。
- 4 循環器病医療にかかわるさまざまな専門家とリーダーを育成します。
- 5 全職員が誇りとやりがいを持って働ける環境づくりを実践します。