

# 厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) 研究報告書

## 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

研究協力者 児玉 和久 大阪警察病院 副院長

### 研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位である。急性心筋梗塞の治療は再灌流療法、特に急性期PTCAの普及により日本は世界に誇れる進歩を示すことができた。しかし急性期救命率の向上により、梗塞後の心機能低下による慢性心不全が増加し、新たな医療、社会問題となっている。この梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するため、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。しかしながらいくつかの動物実験、小規模の臨床試験はあっても、信頼に足る大規模臨床試験は世界において例がない。上記をふまえ急性心筋梗塞において、薬剤投与による心筋保護効果、心筋梗塞サイズ縮小効果の有無を全国多施設共同研究により明らかにすることが本研究の目的である。

### A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよびANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

### B. 研究方法

本試験は、発症12時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは2年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は1200症例(ANP:コントロール群300症例、ANP群300症例、ニコランジル:コントロール群300症例、ニコランジル群300症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続き、当初の計画の40施設より増加しており、昨年報告時より28施設増加、計全国86施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して2段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

### C. 研究結果

平成15年度は23症例のエントリーを行い、試験全体で41症例エントリーをおこなっている。現時点では本試験にエントリーされた症例に重篤な有害事象の発生を認めていない。

### D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者のQOLの著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では2年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラーメイド医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

## E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成13年9月より準備をすすめ、平成16年3月31日現在で全国86施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計777症例のエントリーを達成している。目標症例数の1200症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコールを論文化し *Circulation Journal* 誌2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

## F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告あるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

*Circ J.* 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

*Circ J.* 2004 Feb;68(2):95-100.

### 2. 学会発表

現在のところなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

現在のところなし

### 2. 実用新案登録

現在のところなし

### 3. その他

特記すべき事項なし

虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

研究協力者 堀 正二 大阪大学医学系研究科 教授

研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位である。急性心筋梗塞の治療は再灌流療法、特に急性期PTCAの普及により日本は世界に誇れる進歩を示すことができた。しかし急性期救命率の向上により、梗塞後の心機能低下による慢性心不全が増加し、新たな医療、社会問題となっている。この梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するため、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。しかしながらいくつかの動物実験、小規模の臨床試験はあっても、信頼に足る大規模臨床試験は世界において例がない。上記をふまえ急性心筋梗塞において、薬剤投与による心筋保護効果、心筋梗塞サイズ縮小効果の有無を全国多施設共同研究により明らかにすることが本研究の目的である。

A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよびANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

B. 研究方法

本試験は、発症12時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは2年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は1200症例(ANP:コントロール群300症例、ANP群300症例、ニコランジル:コントロール群300症例、ニコランジル群300症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続き、当初の計画の40施設より増加しており、昨年報告時より28施設増加、計全国86施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して2段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

C. 研究結果

平成16年3月31日現在、施設内倫理委員会の承認を得ており、現在試験開始にむけて準備中である。

D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者のQOLの著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では 2 年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラード医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

## E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成 13 年 9 月より準備をすすめ、平成 16 年 3 月 31 日現在で全国 86 施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計 777 症例のエントリーを達成している。目標症例数の 1200 症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコールを論文化し Circulation Journal 誌 2004 年 2 月号に 2 報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

## F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告があるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

Circ J. 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

Circ J. 2004 Feb;68(2):95-100.

### 2. 学会発表

現在のところなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

現在のところなし

### 2. 実用新案登録

現在のところなし

### 3. その他

特記すべき事項なし

# 厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) 研究報告書

## 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

研究協力者 福並 正剛 大阪府立急性期・総合医療センター 部長

### 研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位である。急性心筋梗塞の治療は再灌流療法、特に急性期PTCAの普及により日本は世界に誇れる進歩を示すことができた。しかし急性期救命率の向上により、梗塞後の心機能低下による慢性心不全が増加し、新たな医療、社会問題となっている。この梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するため、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。しかしながらいくつかの動物実験、小規模の臨床試験はあっても、信頼に足る大規模臨床試験は世界において例がない。上記をふまえ急性心筋梗塞において、薬剤投与による心筋保護効果、心筋梗塞サイズ縮小効果の有無を全国多施設共同研究により明らかにすることが本研究の目的である。

### A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよびANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

### B. 研究方法

本試験は、発症12時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは2年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は1200症例(ANP:コントロール群300症例、ANP群300症例、ニコランジル:コントロール群300症例、ニコランジル群300症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続き、当初の計画の40施設より増加しており、昨年報告時より28施設増加、計全国86施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して2段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

### C. 研究結果

平成15年度は5症例のエントリーを行い、試験全体で15症例エントリーをおこなっている。現時点では本試験にエントリーされた症例に重篤な有害事象の発生を認めていない。

### D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者のQOLの著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では2年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラーメイド医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

## E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成13年9月より準備をすすめ、平成16年3月31日現在で全国86施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計777症例のエントリーを達成している。目標症例数の1200症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコールを論文化し Circulation Journal 誌 2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

## F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告あるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2004 Feb;68(2):95-100.

### 2. 学会発表

現在のところなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

現在のところなし

### 2. 実用新案登録

現在のところなし

### 3. その他

特記すべき事項なし

虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

研究協力者 野々木 宏 国立循環器病センター 部長  
研究協力者 宮崎 俊一 国立循環器病センター 医長

#### 研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位である。急性心筋梗塞の治療は再灌流療法、特に急性期PTCAの普及により日本は世界に誇れる進歩を示すことができた。しかし急性期救命率の向上により、梗塞後の心機能低下による慢性心不全が増加し、新たな医療、社会問題となっている。この梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するため、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。しかしながらいくつかの動物実験、小規模の臨床試験はあっても、信頼に足る大規模臨床試験は世界において例がない。上記をふまえ急性心筋梗塞において、薬剤投与による心筋保護効果、心筋梗塞サイズ縮小効果の有無を全国多施設共同研究により明らかにすることが本研究の目的である。

#### A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよびANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

#### B. 研究方法

本試験は、発症12時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは2年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は1200症例(ANP:コントロール群300症例、ANP群300症例、ニコランジル:コントロール群300症例、ニコランジル群300症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続き、当初の計画の40施設より増加しており、昨年報告時より28施設増加、計全国86施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して2段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

#### C. 研究結果

平成15年度は1症例のエントリーを行い、試験全体で10症例エントリーをおこなっている。現時点では本試験にエントリーされた症例に重篤な有害事象の発生を認めていない。

#### D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者のQOLの著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では2年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラード医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

## E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成13年9月より準備をすすめ、平成16年3月31日現在で全国86施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計777症例のエントリーを達成している。目標症例数の1200症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコルを論文化し Circulation Journal 誌 2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

## F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告あるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

Circ J. 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

Circ J. 2004 Feb;68(2):95-100.

### 2. 学会発表

現在のところなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

現在のところなし

### 2. 実用新案登録

現在のところなし

### 3. その他

特記すべき事項なし



# 厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) 研究報告書

## 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

研究協力者 藤井 謙司 桜橋渡辺病院 副院長

### 研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位である。急性心筋梗塞の治療は再灌流療法、特に急性期PTCAの普及により日本は世界に誇れる進歩を示すことができた。しかし急性期救命率の向上により、梗塞後の心機能低下による慢性心不全が増加し、新たな医療、社会問題となっている。この梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するため、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。しかしながらいくつかの動物実験、小規模の臨床試験はあっても、信頼に足る大規模臨床試験は世界において例がない。上記をふまえ急性心筋梗塞において、薬剤投与による心筋保護効果、心筋梗塞サイズ縮小効果の有無を全国多施設共同研究により明らかにすることが本研究の目的である。

### A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよびANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

### B. 研究方法

本試験は、発症12時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは2年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は1200症例(ANP:コントロール群300症例、ANP群300症例、ニコランジル:コントロール群300症例、ニコランジル群300症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続き、当初の計画の40施設より増加しており、昨年報告時より28施設増加、計全国86施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して2段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

### C. 研究結果

平成15年度は25症例のエントリーを行い、試験全体で31症例エントリーをおこなっている。現時点では本試験にエントリーされた症例に重篤な有害事象の発生を認めていない。

### D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者のQOLの著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では2年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラード医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

## E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成13年9月より準備をすすめ、平成16年3月31日現在で全国86施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計777症例のエントリーを達成している。目標症例数の1200症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコールを論文化し Circulation Journal 誌2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

## F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告あるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

Circ J. 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

Circ J. 2004 Feb;68(2):95-100.

### 2. 学会発表

現在のところなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

現在のところなし

### 2. 実用新案登録

現在のところなし

### 3. その他

特記すべき事項なし

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
研究報告書

虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

研究協力者 永井 義幸 りんくう総合医療センター市立泉佐野病院 部長

### 研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位である。急性心筋梗塞の治療は再灌流療法、特に急性期PTCAの普及により日本は世界に誇れる進歩を示すことができた。しかし急性期救命率の向上により、梗塞後の心機能低下による慢性心不全が増加し、新たな医療、社会問題となっている。この梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するため、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。しかしながらいくつかの動物実験、小規模の臨床試験はあっても、信頼に足る大規模臨床試験は世界において例がない。上記をふまえ急性心筋梗塞において、薬剤投与による心筋保護効果、心筋梗塞サイズ縮小効果の有無を全国多施設共同研究により明らかにすることが本研究の目的である。

### A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよびANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

### B. 研究方法

本試験は、発症12時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは2年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は1200症例(ANP:コントロール群300症例、ANP群300症例、ニコランジル:コントロール群300症例、ニコランジル群300症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続き、当初の計画の40施設より増加しており、昨年報告時より28施設増加、計全国86施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して2段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

### C. 研究結果

平成15年度は26症例のエントリーを行い、試験全体で71症例エントリーをおこなっている。現時点では本試験にエントリーされた症例に重篤な有害事象の発生を認めていない。

### D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者のQOLの著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では2年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラード医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

## E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成13年9月より準備をすすめ、平成16年3月31日現在で全国86施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計777症例のエントリーを達成している。目標症例数の1200症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコルを論文化し *Circulation Journal* 誌2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

## F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告あるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

*Circ J.* 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

*Circ J.* 2004 Feb;68(2):95-100.

### 2. 学会発表

現在のところなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

現在のところなし

### 2. 実用新案登録

現在のところなし

### 3. その他

特記すべき事項なし

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
研究報告書

虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

研究協力者 三嶋 正芳 河内総合病院 副院長

研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位である。急性心筋梗塞の治療は再灌流療法、特に急性期PTCAの普及により日本は世界に誇れる進歩を示すことができた。しかし急性期救命率の向上により、梗塞後の心機能低下による慢性心不全が増加し、新たな医療、社会問題となっている。この梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するため、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。しかしながらいくつかの動物実験、小規模の臨床試験はあっても、信頼に足る大規模臨床試験は世界において例がない。上記をふまえ急性心筋梗塞において、薬剤投与による心筋保護効果、心筋梗塞サイズ縮小効果の有無を全国多施設共同研究により明らかにすることが本研究の目的である。

A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよびANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

B. 研究方法

本試験は、発症12時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは2年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は1200症例(ANP:コントロール群300症例、ANP群300症例、ニコランジル:コントロール群300症例、ニコランジル群300症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続き、当初の計画の40施設より増加しており、昨年報告時より28施設増加、計全国86施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して2段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

C. 研究結果

平成15年度は7症例のエントリーを行い、試験全体で7症例エントリーをおこなっている。現時点では本試験にエントリーされた症例に重篤な有害事象の発生を認めていない。

D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者のQOLの著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では2年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラーメイド医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

## E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成13年9月より準備をすすめ、平成16年3月31日現在で全国86施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計777症例のエントリーを達成している。目標症例数の1200症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコルを論文化し Circulation Journal 誌 2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

## F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告あるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2004 Feb;68(2):95-100.

### 2. 学会発表

現在のところなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

現在のところなし

### 2. 実用新案登録

現在のところなし

### 3. その他

特記すべき事項なし

虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

研究協力者 南都 伸介 関西労災病院 部長

研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位である。急性心筋梗塞の治療は再灌流療法、特に急性期PTCAの普及により日本は世界に誇れる進歩を示すことができた。しかし急性期救命率の向上により、梗塞後の心機能低下による慢性心不全が増加し、新たな医療、社会問題となっている。この梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するため、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。しかしながらいくつかの動物実験、小規模の臨床試験はあっても、信頼に足る大規模臨床試験は世界において例がない。上記をふまえて急性心筋梗塞において、薬剤投与による心筋保護効果、心筋梗塞サイズ縮小効果の有無を全国多施設共同研究により明らかにすることが本研究の目的である。

A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえてわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよびANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

B. 研究方法

本試験は、発症12時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは2年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は1200症例(ANP:コントロール群300症例、ANP群300症例、ニコランジル:コントロール群300症例、ニコランジル群300症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続き、当初の計画の40施設より増加しており、昨年報告時より28施設増加、計全国86施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して2段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

C. 研究結果

平成15年度は29症例のエントリーを行い、試験全体で53症例エントリーをおこなっている。現時点では本試験にエントリーされた症例に重篤な有害事象の発生を認めていない。

D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者のQOLの著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では2年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラード医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

## E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成13年9月より準備をすすめ、平成16年3月31日現在で全国86施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計777症例のエントリーを達成している。目標症例数の1200症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコルを論文化し Circulation Journal 誌 2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

## F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告あるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

Circ J. 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

Circ J. 2004 Feb;68(2):95-100.

### 2. 学会発表

現在のところなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

現在のところなし

### 2. 実用新案登録

現在のところなし

### 3. その他

特記すべき事項なし



# 厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) 研究報告書

## 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

研究協力者 盛岡 茂文 神戸市立中央市民病院 部長

### 研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位である。急性心筋梗塞の治療は再灌流療法、特に急性期PTCAの普及により日本は世界に誇れる進歩を示すことができた。しかし急性期救命率の向上により、梗塞後の心機能低下による慢性心不全が増加し、新たな医療、社会問題となっている。この梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するため、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。しかしながらいくつかの動物実験、小規模の臨床試験はあっても、信頼に足る大規模臨床試験は世界において例がない。上記をふまえ急性心筋梗塞において、薬剤投与による心筋保護効果、心筋梗塞サイズ縮小効果の有無を全国多施設共同研究により明らかにすることが本研究の目的である。

### A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよびANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

### B. 研究方法

本試験は、発症12時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは2年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は1200症例(ANP:コントロール群300症例、ANP群300症例、ニコランジル:コントロール群300症例、ニコランジル群300症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続き、当初の計画の40施設より増加しており、昨年報告時より28施設増加、計全国86施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して2段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

### C. 研究結果

平成15年度は2症例のエントリーを行い、試験全体で13症例エントリーをおこなっている。現時点では本試験にエントリーされた症例に重篤な有害事象の発生を認めていない。

### D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者のQOLの著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では2年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラーメイド医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

## E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成13年9月より準備をすすめ、平成16年3月31日現在で全国86施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計777症例のエントリーを達成している。目標症例数の1200症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコルを論文化し Circulation Journal 誌 2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

## F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告あるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2004 Feb;68(2):95-100.

### 2. 学会発表

現在のところなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

現在のところなし

### 2. 実用新案登録

現在のところなし

### 3. その他

特記すべき事項なし

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
研究報告書

虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

研究協力者 大柳 光正 兵庫医科大学 助教授

研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位である。急性心筋梗塞の治療は再灌流療法、特に急性期 PTCA の普及により日本は世界に誇れる進歩を示すことができた。しかし急性期救命率の向上により、梗塞後の心機能低下による慢性心不全が増加し、新たな医療、社会問題となっている。この梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するため、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。しかしながらいくつかの動物実験、小規模の臨床試験はあっても、信頼に足る大規模臨床試験は世界において例がない。上記をふまえ急性心筋梗塞において、薬剤投与による心筋保護効果、心筋梗塞サイズ縮小効果の有無を全国多施設共同研究により明らかにすることが本研究の目的である。

A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が 50%と低いうえに、QOL が低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよび ANP による梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよび ANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

B. 研究方法

本試験は、発症 12 時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANP あるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは 2 年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は 1200 症例(ANP:コントロール群 300 症例、ANP 群 300 症例、ニコランジル:コントロール群 300 症例、ニコランジル群 300 症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続き、当初の計画の 40 施設より増加しており、昨年報告時より 28 施設増加、計全国 86 施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して 2 段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

C. 研究結果

平成 15 年度は 0 症例のエントリーを行い、試験全体で 2 症例エントリーをおこなっている。現時点では本試験にエントリーされた症例に重篤な有害事象の発生を認めていない。

D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者の QOL の著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では2年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラード医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

## E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成13年9月より準備をすすめ、平成16年3月31日現在で全国86施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計777症例のエントリーを達成している。目標症例数の1200症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコールを論文化し *Circulation Journal* 誌2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

## F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告あるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

*Circ J.* 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction.

*Circ J.* 2004 Feb;68(2):95-100.

### 2. 学会発表

現在のところなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

現在のところなし

### 2. 実用新案登録

現在のところなし

### 3. その他

特記すべき事項なし