

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等総合研究事業

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する  
大規模薬剤介入臨床研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北風政史

( 国立循環器病センター )

平成19(2007)年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 .....	1
北風 政史	

### II. 分担研究報告

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 .....	7
友池 仁暢	
食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 .....	13
中谷 敏	
食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 .....	17
山岸 正和	
食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 .....	21
金 智隆	
食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 .....	25
吉政 康直	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	29
---------------------------	----

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

Control of plasma glucose with alpha-glucosidase inhibitor attenuates oxidative stress and slows the progression of heart failure in mice .....

Cardiovascular Research 70.2006:107-116 r1

Erythropoietin Enhances Neovascularization of Ischemic Myocardium and Improves Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction in Dogs .....

Journal of the American College of Cardiology. July 4, 2006 Vol 48, No 1: 176-84 r11

Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Prevents Atrial Structural Remodeling in Rats with Hypertension Induced by Chronic Nitric Oxide Inhibition ..... r20  
Hypertens Res 2006,Vol.29,No.4

Blockade of histamine H2 receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs ..... r28  
Journal of Molecular and Cellular Cardiology.40 2006,666-674

Tricyclic pharmacophore-based molecules as novel integrin  $\alpha v \beta 3$  antagonists.Part IV:Preliminary control of  $\alpha v \beta 3$  selectivity by meta-oriented substitution ..... r37  
Bioorganic&Medicinal Chemistry 14,2006,4158-4181

Glycosaminoglycan modification of neuropilin-1 modulates VEGFR2 signaling ..... r61  
The EMBO JOURNAL 2006.25,Vol.25,No.13,3045-3055

Impaired systolic torsion in dilated cardiomyopathy:Reversal of apical rotation at mid-systole characterized with magnetic resonance tagging method ..... r72  
Basic Research in Cardiology,vol.101,No.6:465-470,2006

New Therapeutic Application of Erythropoietin Against Ischemic Heart Diseases ..... r78  
Journal of Pharmacological Sciences 101,179-181,2006

Long-Term Stimulation of Adenosine A2b Receptors Begun After Myocardial Infarction Prevents Cardiac Remodeling in Rats ..... r81  
Circulation October31,2006

総括研究報告書

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

主任研究者 北風 政史 国立循環器病センター 部長

研究要旨

現在わが国における心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因として心筋梗塞後心ポンプ機能低下が重要である。慢性心不全による繰り返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題となっている。また臨床的見地からも、梗塞後慢性心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後心不全の発症を抑制することは極めて重要な案件である。

今後わが国が迎える超高齢化社会の到来を考慮すると、心筋梗塞の二次予防というアプローチが特に重要となる。心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、発症およびその予後に最も影響を与える糖尿病は、食後高血糖のみを有する糖尿病予備軍とともに非常な勢いで増加している。血糖値の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後の高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることが報告されている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後患者の食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え、我々は本研究を立案した。本研究は急性心筋梗塞で入院した症例に対して $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬を投与し、その心血管イベントの抑制効果の有無を全国100施設と共同した多施設大規模臨床試験にて検討する。

かかる大規模多施設臨床研究の成否にはサンプルサイズおよび質の高いデータの確保が重要な要素となる。我々は厚生科研 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 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(課題番号H14—心筋—006、JWIND試験)にて、心筋梗塞における急性期の薬剤介入という困難な性格であるにもかかわらず、全国68施設との共同で700例を超えんとする症例の登録を得て解析しつつある実績を有する。心筋梗塞の多施設臨床研究チームとしてネットワークがすでに確立されている

我々の研究グループは、そのインフラストラクチャーを活用することにより、本研究の遂行能力を十分有するものと考えられる。

友池 仁暢  
国立循環器病センター  
院長

中谷 敏  
国立循環器病センター  
医長

山岸 正和  
国立循環器病センター  
医長  
(現職 金沢大学医学系研究科 教授)

金 智隆  
国立循環器病センター  
医師

吉政 康直  
国立循環器病センター  
部長

A. 研究目的

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の

吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への適用が可能であると考えられる。

## B. 研究方法

### 食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

#### [対象]

急性心筋梗塞と診断され、再灌流療法をうけた20才以上の症例

#### [除外基準]

$\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬がすでに投与されている症例

低血糖発作の既往のある症例

その他、重篤な肝障害、腎障害や同意の得られない症例、不適当と考えられる症例

#### [方法]

エントリー時に $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬が投与されていない症例を無作為割付により2群にわけて、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬投与(ボグリボース、1回0.2mg 1日3回毎食直前)群と偽薬投与群に割り付ける。以後3年間フォローアップし心血管イベント、心不全への進展、心筋リモデリングおよび糖尿病の発症につき2群間で比較検討する。またエントリー時の顕性糖尿病の有無で層別解析をする。フォローアップ期間は6ヶ月ごとにデータ登録を行い、心血管イベントおよび糖尿病の状況(空腹時血糖、HbA1C)、内服状況を調査していく。

#### [目標症例数]

4000症例(コントロール群2000症例、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬群2000症例)

#### [参加予定施設]

全国100施設

国立循環器病センター、駿河台日本大学病院、りんくう総合医療センター市立泉佐野病院、宇和島市立宇和島病院、新別府病院など厚生科研 課題番号H14—心筋—006(JWIND試験)参加68施設に加え、計100施設での共同研究を計画している。

#### [中央予定施設]

国立循環器病センター

#### [評価項目]

プライマリーエンドポイント

心血管イベント(死亡、心疾患による入院、再梗

塞、心不全、再インターベンション、CABG)

セカンダリーエンドポイント

死亡率

インターベンション後再狭窄

心筋リモデリング(心エコー、核医学検査、BNP)

慢性心不全への移行の抑制(心不全による入院、NYHA)

脳血管障害の発症

糖尿病の発症

#### [割り付け方法]

インターネットを利用した中央割付法

#### [サブスタディ]

データマイニング

フォローアップの際に、他の内服薬もすべて検討し、治療法最適化をデータマイニング法にて検討する。

SNPを用いた薬剤効果の検討

現在医療費の高騰から、テーラーメイド医療の重要性が強く訴えられている。

$\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬の効果がみられた群とない群において各種動脈硬化関連遺伝子、心筋梗塞関連遺伝子、糖尿病関連遺伝子のSNPを用いて検討を行う。

#### [動物実験による検討]

糖尿病マウスを利用した、長期間高血糖状態がマウス心筋代謝に与える影響の検討

耐糖能異常の梗塞後心筋に与える影響を検討するため、KKAyなどの糖尿病マウスに心筋梗塞を作成し、高血糖状態に長期間さらされることによりいかなる遺伝子発現変化をきたすかをaffimetrix社製のmicro chipを利用して解析する。また $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬等の薬剤による遺伝子発現変化を検討し、また高血糖及びその是正による心筋代謝への影響を検討する。

マウス心筋梗塞モデル、およびイヌ心筋梗塞モデルにおける食後高血糖抑制による心不全予防効果の検討

糖尿病のない野生型マウス、およびイヌに心筋梗塞を作成し、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬(boglibose)を経口で投与し、心エコーなどを用いて心機能を検討する。

(倫理面への配慮)

以下の点を明記し、倫理委員会の承認手続きを経

て研究を開始した。各参加施設でも同様の手続きを開始している。

#### (1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の個人情報の擁護

本研究は遺伝子情報を扱わず臨床情報のみの解析であるが、臨床データの収集は「連結匿名化」を行った上で中央解析施設(国立循環器病センター)に集積し、解析時には個人特定に繋がるデータとは切り離れた状態での解析を行う。

#### (2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

本研究で使用される薬剤は臨床の現場で日常使われている薬剤であり、開発途中のいわゆる治験薬とは根本的に異なる。本研究ではコントロール目標を立て厳密にコントロールするので、より細やかな治療を受けられる可能性がある。また検査項目に関して一般の診療に必要な物に限っており新たな採血等の必要がなく対象となる個人への負担は少ない。個人情報保護に努めれば個人への不利益は少ないものと考えられる。

#### (3) 医学的貢献度

我が国における心不全による死亡は全死因の第二位を占めており、その抑止は社会的急務となっている。特に心筋梗塞後の心機能低下に起因する慢性心不全については、5年生存率が50%以下と低いことから、その改善が急がれている。心筋梗塞後の心機能低下は再梗塞によりその危険性が増大する。心筋梗塞再発予防における大規模薬剤介入を念頭に置いた本研究は、医学的貢献度も非常に高いと考える。

#### (4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

患者さん用説明文書を用いて、研究遂行者の担当者が説明し、別紙の同意文書により同意を得る。

#### (5) 動物を用いた実験について

動物実験は施設の倫理規定に基づき審査に通過した実験のみを行い、マウス等動物の生命を最大限尊重し、効率的に実験を進める。

### C. 研究結果

現在わが国において、心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因としては心筋梗塞後の心機能低下が重要である。くり返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚

生行政上の重要課題である。また臨床的見地からも、梗塞後心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後の心不全発症を抑制することは極めて重要な案件である。

くり返す心筋梗塞後の心機能低下に対して、二次予防および心筋リモデリング抑制というアプローチがあげられる。加齢そのものが発症のリスクファクターであるため、今後わが国が迎える超高齢化社会の到来にあたり、心筋梗塞二次予防の重要性が増している。一方で心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、その発症・予後に最も影響を与えるとされる糖尿病およびその予備軍は、生活習慣の変化、高齢化をうけて非常に勢いで増加している。したがって今後わが国の心筋梗塞二次予防において、耐糖能異常への新たな対処の必要性が高まっている。

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への適用が可能であると考えられる。

#### 当該研究期間3年の研究計画

1年目 研究体制の整備、症例エントリーの開始、動物実験による検討

H16年度は、参加予定施設を含めたキックオフミーティングを開催しプロトコルの確定を行った。また、インターネットを用いた登録のためホームページを立ち上げ、予定通りエントリーを開始した。また、実験動物を使った評価系において耐糖能異常と心不全の関連について検討した。

2年目 症例のエントリー、エントリーされた症例の観察、動物実験による検討

H17年度は、参加施設にて倫理委員会の通過を得て、目標症例数を目指しエントリーを開始した。これまでに予備登録症例を含め約1100症例の登録が終了している。また、マウスTACモデルおよび慢性非虚血性心不全症例においてボグリボースが

心不全を改善することが示唆された。このことから一過性高血糖は心不全の増悪因子であり、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤には心筋保護効果があると考えられた。

3年目 エントリーされた症例の観察、データ解析  
平成18年度は、目標症例数を目指しエントリーを推進した。今後も目標症例数の4000症例までエントリーを継続する予定である。現在までの登録症例の観察では心臓死・急性心筋梗塞発症症例は全体として12症例であり急性心筋梗塞を扱ったJ-WIND1試験より少ないイベント発生率となっていた。割付群別では $\alpha$ GI群4例、対照群8例( $p=0.25$ )であり $\alpha$ GI群でイベント発生が少ない傾向にあった。

#### D. 考察

心機能と生体の糖利用は密接な関係にあることが基礎医学の成果として明らかになりつつある。本研究は大規模臨床研究にて、抗高血糖薬の投与により心筋梗塞二次予防が可能であるかを臨床的に検討するものであり、以下の結果が期待される。

1. 心筋梗塞の二次予防により慢性心不全患者の増加を抑制できれば、厚生行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待され、また医療面においては患者のQOLの著明な改善、健康寿命の延長が期待できる。

2. 包括医療制度の導入により急性心筋梗塞を含めた心血管イベントの発症数の減少は、そのまま医療費の抑制につながる。

目標症例数と予定観察期間が達成されていないが、 $\alpha$ GI群においてイベントが少ない傾向が認められており、本研究の完遂が待たれるところである。

#### E. 結論

糖利用の正常化は、新しい心血管疾患の治療法になりうると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Komamura. K(2人略4番目), Kim. J(11人略16番目), Kitakaze. M. Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 92:615-618, 2006
2. Maruo. T, Nakatani S (3人略6番目) Kitakaze.M,

(以下2人略) Circadian variation of endothelial function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 97:699-702, 2006

3. Saeki.M (10人略12番目) Kitakaze.M, Tomoike.H (以下13人略) Haplotype Structures of the *UGT1A* Gene Complex in a Japanese Population. *Pharmacogenomics J* 6(1):63-75, 2006
4. Hirata.A (13人略15番目) Kitakaze.M, Hori.M Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J Am Coll Cardiol* 48(1):176-184, 2006
5. Tsukamoto.O (13人略15番目) Hori.M, Kitakaze.M. Depression of proteasome activities during the progression of cardiac dysfunction in pressure-overloaded heart of mice. *Biochem Biophys Res Commun* 340:1125-1133, 2006
6. Tsukamoto.O (10人略12番目) Tomoike.H, Hori.M, Kitakaze.M. The antagonism of aldosterone receptor prevents the development of hypertensive heart failure induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Cardiovasc Drugs Ther.* 20(2):93-102, 2006
7. Okazaki.H (2人略4番目) Kim.J, (5人略8番目) Kitakaze.M. Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents atrial structural remodeling in rats with hypertension by chronic nitric oxide inhibition. *Hypertension Res* 29:277-284, 2006
8. Liao.Y (5人略7番目) Kim.J, Fujita.M, Hori.M, Kitakaze.M. Control of plasma glucose with  $\alpha$ -glucosidase inhibitor attenuates oxidative stress and slows the progression of heart failure in mice. *Cardiovas Res* 70:107-116, 2006
9. Asanuma.H (2人略4番目), Kim.J, (10人略15番目) Tomoike.H, Kitakaze.M. Blockade of histamine  $H_2$  receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. *J Mol Cell Cardiol* 40(5):666-674, 2006
10. Kubota.D (5人略7番目) Kitakaze.M. (最終略) Tricyclic pharmacophore-based molecules as novel Integrin  $\alpha v \beta 3$  antagonists. IV. Preliminary control of  $\alpha v \beta 3$  selectivity by meta-oriented substitution. *Bioorganic Medicinal Chemistry* 14:4158-4181, 2006
11. Takahama.H (13人略15番目) Kitakaze.M. Granulocyte colony-stimulating factor mediates cardio protection against ischemia/reperfusion injury via phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther.* 20

- (3):159-165, 2006
12. Iwahashi.M (4人略last author) Kitakaze.M. Acute improvement in myocardial function assessed by myocardial strain and strain rate after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 19:1238-1244, 2006
  13. Kotake.T (4人略6番目) Kitakaze.M (最終略) Heart failure elevates serum levels of cibenzoline in arrhythmic patients. *Circ J* 70(5):588-592, 2006
  14. Shintani.Y (10人略12番目) Kitakaze.M, Hori.M. Glycosaminoglycan modification of Neuropilin-1 modulates VEGFR2 signaling. *EMBO Journal* 25:3045-3055, 2006
  15. Kim.J (7人略9番目) Kitamura.S, Tomoike.H, Kitakaze.M. Impact of blockade of histamine H<sub>2</sub> receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 48(7):1378-1384, 2006
  16. Fujita.M (7人省略9番目) Tomoike.H, Kitakaze.M. Blockade of angiotensin II receptors reduces the expression of receptors for advanced glycation end products in human endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26(10):e138-e142, 2006
  17. Kanzaki.H (4人略6番目) Kitakaze.M. Impaired systolic torsion in dilated cardiomyopathy: Reversal of apical rotation at mid-systole characterized with magnetic resonance tagging method. *Basic Res Cardiol* 101(6):465-70, 2006
  18. Kim.J (7人略9番目) Tomoike.H, Kitakaze.M. Abnormal glucose tolerance contributes to the progression of chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertension Res* (in press)
  19. Fujita.M, Asanuma.H, Kim.J (4人略8番目) Hori.M, (2人略11番目) Kitakaze.M. Impaired glucose tolerance: A possible contributor to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *International J Cardiol* 2006 Aug 23; [Epub ahead of print]
  20. Soyama.A (7人略9番目) Kitakaze.M, Tomoike.H, (以下2人略). Sequence-based analysis of the *CYP2D6\*36-CYP2D6\*10* tandem-type arrangement, a major *CYP2D6\*10* haplotype in the Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 21(3):208-16, 2006
  21. Sai.k (9人略11人目) Kitakaze.M, Tomoike.H, (以下13人略) Genetic variations and haplotype structures of the ABCB1 gene in a Japanese population: an expanded haplotype block covering the distal promoter region, and associated ethnic differences. *Ann Hum Genet* 70(Pt 5):605-622, 2006
  22. Wakeno.M, (10人略12人目) Kim.J (1人略14番目) Kitakaze.M. Chronic stimulation of adenosine A2b receptors begun after myocardial infarction prevents cardiac remodeling in rats. *Circulation* 114(8):1923-1932, 2006
  23. Kinugawa.T (7人略9番目) Kitakaze.M. Catabolism of adenine nucleotides favors adenosine production following exercise in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 12(9):720-725, 2006
  24. Mizuta.E (11人略13番目) Kitakaze.M, (以下3人略). Delayed Onset of Beating and Decreased Expression of T-type Ca<sup>2+</sup> Channel in Mouse ES Cell-Derived Cardiocytes Carrying Human Chromosome 21. *Biochem Biophys Res Commun* 351(1):126-132, 2006
- ## 2. 学会発表
1. Special Lecture entitled "Comprehensive Approaches to Find New Pathophysiology or Effective Treatment of Chronic Heart Failure from Genomic and Clinical Database" the 11th La Jolla-Capri-Yamaguchi-Seoul Research Conference, Yamaguchi, Japan, October 6-8, 2006
  2. Morning Seminar entitled "How to approach ischemic heart disease- From bench to bedside-" the 21<sup>st</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, October 15-19, 2006
  3. Luncheon Seminar entitled "A new approach in ischemic heart disease- An important role of "blocjers-" the 21<sup>st</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, October 15-19, 2006
  4. Prenary Lecture entitled "New Dawn of the Treatment of Chronic Heart Failure- From bench to bedside-" the 3rd Asian Pacific Congress of Heart Failure, Taipei, Taiwan, October 27-30, 2006
  5. Prenary Lecture entitled "How to fund the novel therapy from Genomic or Clinical Databa



se” the 3rd Asian Pacific Congress of Heart Failure, Taipei, Taiwan, October 27-30, 2006

6. Late Breaking Clinical Trial Session entitled “Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide or Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction” the 79th Scientific Sessions of the American Heart Association. Chicago, IL, U.S.A., November 12-15, 2006

#### H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

##### 1. 特許取得

発明の名称 心不全の判定方法(CHOP) (出願中) 特許出願番号: 特願2006-16514 出願日: 2006年1月25日 発明者: 南野哲男、北風政史、堀正二、岡田健一郎 出願人: 国立大学法人 大阪大学、財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団  
本出願は、特願2005-272336(2005年9月20日出願)の優先権を主張した出願です。

発明の名称 虚血性心疾患又は心不全の予防又は治療剤、及び虚血性心疾患又は心不全の予防又は治療方法 (PPI) (出願中) 特許出願番号: 特願2006-47589 出願日: 2006年2月23日 発明者: 北風政史、藤田雅史、金智隆、浅沼博司、平田明生 出願人: 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

発明の名称 「慢性心不全治療および/または予防薬」国際特許出願番号: PCT/JP2006/312486 出願日: 2006年6月22日 発明者: 北風政史、金智隆 出願人: 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

##### 2. 実用新案登録

特記なし

##### 3. その他

特記なし

分担研究報告書

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

分担研究者 友池 仁暢 国立循環器病センター 院長

研究要旨

梗塞後慢性心不全患者のQOLは低く、糖尿病を合併している場合は健康寿命も著しく損なわれている。今後わが国が迎える超高齢化社会にあっては、心筋梗塞の二次予防が重要となる。心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、発症およびその予後に最も影響を与える糖尿病は、食後高血糖のみを有する糖尿病予備軍とともに非常に勢いで増加している。そこで心筋梗塞後患者の食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながるという仮説を本研究班で検討している。その方法として、急性心筋梗塞で入院した症例に $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬を投与し、その心血管イベントの抑制効果の有無を全国100施設と共同した多施設大規模臨床試験を行うこととなった。

A. 研究目的

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで、心筋梗塞後の症例に対して、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながるという仮説を設定した。 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は、経口摂取後消化管内にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため安全性に富んでおり、幅広い患者層への適用が可能であると考えられる。

B. 研究方法

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

[対象]

急性心筋梗塞と診断され、再灌流療法をうけた20才以上の症例

[除外基準]

$\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬がすでに投与されている症例

低血糖発作の既往のある症例

その他、重篤な肝障害、腎障害や同意の得られない症例、不適当と考えられる症例

[方法]

エントリー時に $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬が投与されていない症例をインフォームドコンセントについての手続きを終えた後、無作為割付により2群にわけて、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬投与(ボグリボース、1回0.2mg 1日3回毎食直前)群と偽薬投与群に割り付ける。以後3年間フォローアップし心血管イベント、心不全への進展、心筋リモデリングおよび糖尿病の発症につき2群間で比較検討する。またエントリー時の顕性糖尿病の有無で層別解析をする。フォローアップ期間は6ヶ月ごとにデータ登録を行い、心血管イベントおよび糖尿病の状況(空腹時血糖、HbA1C)、内服状況を調査していく。

[目標症例数]

4000症例(コントロール群2000症例、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬群2000症例)

[参加予定施設]

全国100施設  
国立循環器病センター、駿河台日本大学病院、りんくう総合医療センター市立泉佐野病院、宇和島市立宇和島病院、新別府病院など厚生科研 課題番号H14—心筋—006(JWIND試験)参加68施設に加え、計100施設での共同研究を計画している。

[中央予定施設]

国立循環器病センター

[評価項目]

プライマリーエンドポイント

心血管イベント(死亡、心疾患による入院、再梗塞、心不全、再インターベンション、CABG)

セカンダリーエンドポイント

死亡率

インターベンション後再狭窄  
心筋リモデリング(心エコー、核医学検査、BNP)  
慢性心不全への移行の抑制(心不全による入院、NYHA)  
脳血管障害の発症  
糖尿病の発症

[割り付け方法]

インターネットを利用した中央割付法

[サブスタディ]

データマイニング

フォローアップの際に、他の内服薬もすべて検討し、治療法最適化をデータマイニング法にて検討する。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認を受けて研究を開始した。参加各施設でも同様の手続きを開始している。

(6) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の個人情報の擁護

本研究分担分は遺伝子情報を扱わず臨床情報のみの解析である。臨床データの収集は「連結匿名化」を行った上で中央解析施設(国立循環器病センター)に集積し、解析時には個人特定に繋がるデータとは切り離れた状態での解析を行う。

(7) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

本研究で使用される薬剤は臨床の現場で日常使われている薬剤であり、開発途中のいわゆる治験薬とは根本的に異なる。本研究ではコントロール目標を立て厳密にコントロールするので、より細やかな治療を受けられる可能性がある。また検査項目に関して一般の診療に必要な物に限っており新たな採血等の必要がなく対象となる個人への負担は少ない。個人情報の保護に努めれば個人への不利益は少ないものと考えられる。

(8) 医学的貢献度

我が国における心不全による死亡は全死因の第二位を占めており、その抑止は社会的急務となっている。特に心筋梗塞後の心機能低下に起因する慢性心不全については、5年生存率が50%以下と低いことから、その改善が急がれている。心筋梗塞後の心機能低下は再梗塞によりその危険性が増大する。心筋梗塞再発予防における大規模薬剤介入を念頭に置いた本研究は、医学的貢献度も非常に高いと考える。

(9) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

患者さん用説明文書を用いて、研究遂行者の担当者が説明し、別紙の同意文書により同意を得る。

C. 研究結果

現在わが国において、心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因としては心筋梗塞後の心機能低下が重要である。くり返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題である。また臨床的見地からも、梗塞後心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後の心不全発症を抑制することは極めて重要な案件である。

くり返す心筋梗塞後の心機能低下に対して、二次予防および心筋リモデリング抑制というアプローチがあげられる。加齢そのものが発症のリスクファクターであるため、今後わが国が迎える超高齢化社会の到来にあたり、心筋梗塞二次予防の重要性が増している。一方で心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、その発症・予後に最も影響を与えるとされる糖尿病およびその予備軍は、生活習慣の変化、高齢化をうけて非常に勢いで増加している。したがって今後わが国の心筋梗塞二次予防において、耐糖能異常への新たな対処の必要性が高まっている。

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692, 1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への適用が可能であると考えられる。

当該研究期間3年の研究計画

1年目 研究体制の整備、症例エントリーの開始

H16年度は、参加予定施設を含めたキックオフミーティングを開催しプロトコルの確定を行った。また、インターネットを用いた登録のためホームページを立ち上げ、予定通りエントリーを開始した。また、

実験動物を使った評価系において耐糖能異常と心不全の関連について検討した。

## 2年目 症例のエントリー、エントリーされた症例の観察

H17年度は、参加施設にて倫理委員会の通過を得て、目標症例数を目指しエントリーを開始した。これまでに予備登録症例を含め約1100症例の登録が終了している。また、マウスTACモデルおよび慢性非虚血性心不全症例においてボグリボースが心不全を改善することが示唆された。このことから一過性高血糖は心不全の増悪因子であり、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤には心筋保護効果があると考えられた。

## 3年目 エントリーされた症例の観察、データ解析

平成18年度は、目標症例数を目指しエントリーを推進した。今後も目標症例数の4000症例までエントリーを継続する予定である。現在までの登録症例の観察では心臓死・急性心筋梗塞発症症例は全体として12症例であり急性心筋梗塞を扱ったJ-WIND1試験より少ないイベント発生率となっていた。割付群別では $\alpha$ GI群4例、対照群8例( $p=0.25$ )であり $\alpha$ GI群でイベント発生が少ない傾向にあった。

## D. 考察

心機能と生体の糖利用は密接な関係にあることが基礎医学の成果として明らかになりつつある。本研究は大規模臨床研究にて、抗高血糖薬の投与により心筋梗塞二次予防が可能であるかを臨床的に検討するものであり、以下の結果が期待される。

1.心筋梗塞の二次予防により慢性心不全患者の増加を抑制できれば、厚生行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待され、また医療面においては患者のQOLの著明な改善、健康寿命の延長が期待できる。

2.包括医療制度の導入により急性心筋梗塞を含めた心血管イベントの発症数の減少は、そのまま医療費の抑制につながる。

目標症例数と予定観察期間が達成されていないが、 $\alpha$ GI群においてイベントが少ない傾向が認められており、本研究の完遂が待たれるところである。

## E. 結論

糖利用の正常化は、新しい心血管疾患の治療法になりうると考えられた。

## F. 健康危険情報

特記なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1.Kimura K,Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Sakata T, Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tomoike H, Miyata T. Polymorphisms in vitamin K-dependent gamma-carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population. *Int J hematol* 2006;84(5):387-97.
- 2.Sai k, Itoda M, Kurose K, Katori N, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Marishita H, Tomoike H, Kamakura S, Kitakaze M, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo M, Kamatani N, Ozqwa. Genetic variations and haplotype structures of the ABCB1 gene in a Japanese population: an expanded haplotype block covering the distal promoter region, and associated ethnic differences. *Annls of Human Genetics* 2006;70:605-22.
- 3.Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Inamoti N, Kamide K, Kawano Y, Miyata T. Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. *Hypertens Res.* 2006;29:611-19.
- 4.Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, Okamoto A, Okayama A, Tomoike H, Miyata T. Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. *Journal of Thrombosis and Hemostasis* 2006;4:2010-3.
- 5.Soyama A, Saito Y, Ohno Y, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J. Diverse structures of chimeric CYP-REP7/6-containing CYP2D6 and a novel defective CYP2D6 haplotype harboring single-type \*36 and CYP-REP7/6 in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006;21(5):395-405.
- 6.Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H,

- Miyata T. Genotypes of vitamine K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res.* 2006; 112(2):200-206
7. Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimoto K, Kanazaki H, Komamura K, Asakura H, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M. Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 48(7):1378-84.
  8. Takashima N, Tomoike H, Iwai N. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance. *N Eng J Med.* 2006; 355(13):1392.
  9. Kawai T, Ito T, Ohwada K, Mera Y, Matsushita M, Tomoike H. Hereditary postprandial hypertriglyceridemic rabbit exhibits insulin resistance and central obesity. A novel model of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:2752-57
  10. Okazaki M, Usui S, Fukui A, Kubota I, Tomioka H. Component analysis of HPLC profiles of unique lipoprotein subclass cholesterol for detection of coronary artery disease. *Clin Chem.* 2006
  11. Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Tomoike H. Extensive genetic analysis of 10 candidate genes for hypertension in Japanese. *Hypertension.* 2006
  12. Fujita M, Okuda H, Tsukamoto O, Asano Y, Liao Y, Hirata A, Kim J, Miyatsuka T, Takashima S, Minamino T, Tomoike H, Kitakaze M. Blockade of Angiotensin II receptors reduces the expression of receptors for advanced glycation end products in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;
  13. Soyama A, Saito Y, Kubo T, Miyajima A, Ohno Y, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J. Sequence-based analysis of the CYP2D6\*36-CYP2D6\*10 tandem-type arrangement, a major CYP2D6\*10 haplotype in the Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinetics.* 2006; 21(3):208-16.
  14. Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Okayama A, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Tomoike H. Assessment of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 gene on serum MCP-1 levels and myocardial infarction in Japanese. *Circ J.* 2006; 70(7):805-9.
  15. Kamide K, Kokubo Y, Hanada H, Nagura J, Yang J, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Matayoshi T, Yasuda H, Horio Y, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T. Genetic variations of HSD11B2 in hypertensive patients and in the general population, six rare missense/frameshift mutations. *Hypertens Res.* 2006; 29(4):243-52.
  16. Tsukamoto O, Minamino T, Sanada S, Okada K, Hirata A, Fujita M, Shintani Y, Yulin L, Asano Y, Takashima S, Yamasaki S, Tomoike H, Horii M, Kitakaze M. The antagonism of aldosterone receptor prevents the development of hypertensive heart failure induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2006; 20(2): 93-102.
  17. Asanuma H, Minamino T, Ogai A, Kim J, Asakura M, Komamura K, Sanada S, Fujita M, Hirata A, Wakeno M, Tsukamoto O, Shinozaki Y, Myoishi M, Takashima S, Tomoike H, Kitakaze M. Blockade of histamine H2 receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. *J Mol Cell Cardiol.* 2006; 40(5):666-74.
  18. Terashita K, Kato S, Sata M, Inoue S, Nakamura H, Tomoike H. Increased endothelin-1 levels of BAL fluid in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respirology.* 2006; 11(2):145-51.
  19. Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T. Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. *Thromb Res.* 2007; 119:35-43
  20. Shimoda T, Ishihata A, Aita T, Kaga M, Ito T, Ohwada K, Tomoike H, Katano Y. Progression of severe atherosclerosis and increased arterial pulse pressure in the newly developed heritable mixed hyperlipidaemic rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006; 33(3):221-6.
  21. Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor

- for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*. 2006; 15; 107(4):1737-8.
22. Higashikata T, Yamagishi M, Higashi T, Nagata I, Iihara K, Miyamoto S, Ishibashi-Ueda H, Nagaya N, Iwase T, Tomoike H, Sakamoto A. Altered expression balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid plaque disruption: results of quantitative tissue analysis using real-time RT-PCR method. *Atherosclerosis*. 2006; 185(1):165-72.
- A. 原著
1. 中谷敏、友池仁暢 大動脈弁下狭窄症の1例 *The Circulation Frontier* 2006;10(1): 64-6.
  2. 槇野久士、岡田定規、南雲彩子、藤本宗也、宮本恵宏、吉政康直、友池仁暢 メタボリックシンドローム型第2型糖尿病の病態 循環器科 2006;60(1):101-4.
- B. 総説
1. 友池仁暢 循環器病疾患における早期発見の意義 *Modern Physician* 2006;26(5):665-9.
  2. 清水渉、里見和浩、栗田隆志、鎌倉史郎、小久保喜弘、友池仁暢 QT延長症候群とBrugada症候群の性差 心臓 2006;38(5):549-53.
  3. 藤原久義、阿彦忠之、飯田真美、加治正行、木下勝之、高野哲夫、高橋裕子、竹下彰、土居義典、友池仁暢、中澤誠、永井厚志、埴岡隆、平野隆、望月友美子、吉澤信夫、川上雅彦、川根博司、神山由香理、柴田俊之、菌潤、坪井正博、中田ゆり、中村正和、中村靖、松村敬久、大和浩、伊藤隆之、小川久雄、島本和明、代田浩之、日本口腔衛生学会 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2003-2004年度合同研究班報告)【ダイジェスト版】禁煙ガイドライン *Journal of Cardiology* 2006;48(2):385-404.
- C. 辞書
1. 友池仁暢他 医学大辞典(改訂19版) 2006 株式会社南光堂
- D. その他
1. 友池仁暢 第18回 循環器病チャリティーゴルフ記念講演「大丈夫ですか? 高脂血症」(要旨) 財団法人循環器病研究振興財団 2006; 6-7.
  2. 友池仁暢 祝辞 医学の進歩と人の輪 心臓移植後患者連絡会CoCoRo会3周年記念 2006
  3. 友池仁暢 混沌を生きる 医療の広場 2006;46(7):4.
  4. 友池仁暢 企画にあたって(特集 肺高血圧を診る) *Heart View* 2006;10(8):6-7.
  5. 栗田隆志、友池仁暢 心不全患者と植え込み型除細動器(ICD) 日本心不全学会News Letter 2006;10(2):8-9.
6. 学会発表
1. Kitakaze F, Kim J, Akakura M, Kitamura S, Tomoike H. Improvements of glucose tolerance as a new target of chronic heart failure-roles of insulin-sensitizing agents or alpha-glucosidase inhibitors- *J of Cardiac Failure*. 2006;12(8):S147.
  2. Shimizu W, Kurita T, Satomi K, Noda T, Suyama K, Aihara N, Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, Miyamoto Y, Matsuo K, Bezina C R, Wilde A AM, Roden D M, Kamakura S. Future challenge in Brugada syndrome- gender and ethnic differences- *Circ J*. 70 Suppl 特 13 2006
  3. Kitakaze M, Kimu C, Ohara T, Funahashi T, Liao Y, Shimomura I, Matsuzawa Y, Kitamura S, Tomoike H. Multiple roles of adiponectin from the progression of coronary atherosclerosis to the ventricular remodeling and heart failure. *Circ J*. 70 Suppl 特 17 2006.
  4. Wakeno M, Fujita M, Kim J, Hirata A, Takahama H, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M. Acudosis reperfusion affords cardioprotection via inhibition of  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  and  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  exchanges against ischemia and reperfusion injury. *Circ J*. 70 Suppl 特 23 2006.
  5. Abe H, Kim J, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M. Current status of the prevalence of smoking in Nishiarita-cho cohort study and its conjunction with cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Circ J*. 70 Suppl 特 28 2006.
  6. Kitakaze M, Asakura M, Asanuma H, Kim J, Takashima S, Tomoike H. How to find novel pathophysiology and therapy of chronic heart failure from genomic databases. *Circ J*. 70 Suppl 特 94 2006.
  7. Tomoike H, Okazaki M, Usui S, Kokubo I. Unique lipo@rotein subclasses related to coro

- nary artery disease by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. *Circ J.* 70 Suppl 特 1 72 2006.
8. Sugiyama S, Hirota H, Kawasaki T, Suehisa E, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Kawase I, Miyata T. Genetic variation of thrombomodulin gene in Japanese thrombosis patients and in the general population. *Circ J.* 70 Suppl 特 202 2006.
  9. Sakamoto A, Yamagishi M, Yoshimuta T, Ueda H, Tomoike H. Expression of Ephrin-B1/EphB2 in human atherosclerotic tissues: new insights into mechanisms of macrophage-lymphocyte interaction. *Circ J.* 70 Suppl 特 347 2006.
  10. Harada K, Miyamoto Y, Kokubo Y, Tomoike H, Saitou Y, Morisaki T, Yoshimasa Y. A novel mutation in the autosomal recessive hypercholesterolemia gene leads to hypercholesterolemia. *Circ J.* 70 Suppl 特 550 2006.
  11. Miyamoto K, Takeshita S, Kasai S, Akutsu K, Hayashi T, Chiku M, Nishigami K, Mori H, Nakatani T, Nonogi H, Tomoike H. Long-term results of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells for patients with thromboangiitis obliterans. *Circ J.* 70 Suppl 特 630 2006.
  12. 三宅康子、木村利奈、小久保喜弘、岡山明、友池仁暢、山村卓、宮田敏行 低LDL-C血症および高LDL-C血症をもたらすPCSK9 遺伝子変異の一般集団における解析 第38回日本動脈硬化学会総会・学術集会 抄録・一般演題(ポスター) 2006;224.
  13. 南雲彩子、槇野久士、吉政康直、都島基夫、千葉喜英、池田智明、横山信治、山本章、友池仁暢、斯波真理子 LDL-アフェリスを行いながら、妊娠、出産を行なったFHホモ接合体2例について 第38回日本動脈硬化学会総会・学術集会 抄録・一般演題(ポスター) 2006;227.
  14. 安部映里、大平望都、高木敦子、前田律子、神野桂子、横山信治、浅田祐士郎、寒川賢治、友池仁暢、斯波真理子 ニューロメジン(NMU)の脂質代謝における役割-遺伝子改変動物での検討- 第38回日本動脈硬化学会総会・学術集会 抄録・一般演題(ポスター) 2006;251.
  15. 前田律子、斯波真理子、大平望都、安部映里、神野桂子、伊藤恒賢、大和田和雄、桑原大幹、南野直人、友池仁暢 高中性脂肪血症ウサギの内臓脂肪組織および血清のプロテオーム解析第38回日本動脈硬化学会総会・学術集会 抄録・一般演題(ポスター) 2006;251.
  16. 中西宣文、京谷晋吾、小野文明、友池仁暢成人先天性心疾患に合併する高度肺高血圧症礼に対するボセンタン治療の経験 日本小児循環器学会雑誌 2006;22(4):478.
  17. 赤岩靖久、宮下光太郎、木村利奈、小久保喜弘、宮田敏行、大坪亮一、峰松一夫、成富博章、友池仁暢 ビタミンK関連酵素の遺伝子多量とワルファリン用量の最適化 脳卒中 2006;28(1):244
- H.知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)
1. 特許取得  
特記なし
  2. 実用新案登録  
特記なし
  3. その他  
特記なし

分担研究報告書

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

分担研究者 中谷 敏 国立循環器病センター 医長

研究要旨

現在わが国における心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因として心筋梗塞後心ポンプ機能低下が重要である。慢性心不全による繰り返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題となっている。また臨床的見地からも、梗塞後慢性心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後心不全の発症を抑制することは極めて重要な案件である。

今後わが国が迎える超高齢化社会の到来を考慮すると、心筋梗塞の二次予防というアプローチが特に重要となる。心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、発症およびその予後に最も影響を与える糖尿病は、食後高血糖のみを有する糖尿病予備軍とともに非常に勢いで増加している。血糖値の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後の高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることが報告されている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後患者の食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え、我々は本研究を立案した。本研究は急性心筋梗塞で入院した症例に対して $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬を投与し、その心血管イベントの抑制効果の有無を全国100施設と共同した多施設大規模臨床試験にて検討する。

かかる大規模多施設臨床研究の成否にはサンプルサイズおよび質の高いデータの確保が重要な要素となる。我々は厚生科研 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 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(課題番号H14—心筋—006、JWIND試験)にて、心筋梗塞における急性期の薬剤介入という困難な性格であるにもかかわらず、全国68施設との共同で700例を超えんとする症例の登録を得て解析しつつある実績を有する。心筋梗塞の多施設臨床研究チームとしてネットワークがすでに確立されている

我々の研究グループは、そのインフラストラクチャーを活用することにより、本研究の遂行能力を十分有するものと考えられる。

友池 仁暢  
国立循環器病センター  
院長

中谷 敏  
国立循環器病センター  
医長

山岸 正和  
国立循環器病センター  
医長  
(現職 金沢大学医学系研究科 教授)

金 智隆  
国立循環器病センター  
医師

吉政 康直  
国立循環器病センター  
部長

A.研究目的

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への



適用が可能であると考えられる。

## B. 研究方法

### 食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

#### [対象]

急性心筋梗塞と診断され、再灌流療法を受けた20才以上の症例

#### [除外基準]

$\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬がすでに投与されている症例

低血糖発作の既往のある症例

その他、重篤な肝障害、腎障害や同意の得られない症例、不適当と考えられる症例

#### [方法]

エンリー時に $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬が投与されていない症例を無作為割付により2群にわけて、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬投与(ボグリボース、1回0.2mg 1日3回毎食直前)群と偽薬投与群に割り付ける。以後3年間フォローアップし心血管イベント、心不全への進展、心筋リモデリングおよび糖尿病の発症につき2群間で比較検討する。またエンリー時の顕性糖尿病の有無で層別解析をする。フォローアップ期間は6ヶ月ごとにデータ登録を行い、心血管イベントおよび糖尿病の状況(空腹時血糖、HbA1C)、内服状況を調査していく。

#### [目標症例数]

4000症例(コントロール群2000症例、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬群2000症例)

#### [参加予定施設]

全国100施設

国立循環器病センター、駿河台日本大学病院、りんくう総合医療センター市立泉佐野病院、宇和島市立宇和島病院、新別府病院など厚生科研 課題番号H14—心筋—006(JWIND試験)参加68施設に加え、計100施設での共同研究を計画している。

#### [中央予定施設]

国立循環器病センター

#### [評価項目]

##### プライマリーエンドポイント

心血管イベント(死亡、心疾患による入院、再梗塞、心不全、再インターベンション、CABG)

##### セカンダリーエンドポイント

死亡率

インターベンション後再狭窄

心筋リモデリング(心エコー、核医学検査、BNP)

慢性心不全への移行の抑制(心不全による入院、NYHA)

脳血管障害の発症

糖尿病の発症

#### [割り付け方法]

インターネットを利用した中央割付法

#### [サブスタディ]

データマイニング

フォローアップの際に、他の内服薬もすべて検討し、治療法最適化をデータマイニング法にて検討する。

#### SNPを用いた薬剤効果の検討

現在医療費の高騰から、テーラーメイド医療の重要性が強く訴えられている。

$\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬の効果がみられた群とない群において各種動脈硬化関連遺伝子、心筋梗塞関連遺伝子、糖尿病関連遺伝子のSNPを用いて検討を行う。

#### [動物実験による検討]

糖尿病マウスを利用した、長期間高血糖状態がマウス心筋代謝に与える影響の検討

耐糖能異常の梗塞後心筋に与える影響を検討するため、KKAYなどの糖尿病マウスに心筋梗塞を作成し、高血糖状態に長期間さらされることによりいかなる遺伝子発現変化をきたすかをaffimetrix社製のmicro chipを利用して解析する。また $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬等の薬剤による遺伝子発現変化を検討し、また高血糖及びその是正による心筋代謝への影響を検討する。

マウス心筋梗塞モデル、およびイヌ心筋梗塞モデルにおける食後高血糖抑制による心不全予防効果の検討

糖尿病のない野生型マウス、およびイヌに心筋梗塞を作成し、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬(boglibose)を経口で投与し、心エコーなどを用いて心機能を検討する。

(倫理面への配慮)

以下の点を明記し、倫理委員会の承認手続きを経て研究を開始した。各参加施設でも同様の手続き

を開始している。

(10) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

本研究は遺伝子情報を扱わず臨床情報のみの解析であるが、臨床データの収集は「連結匿名化」を行った上で中央解析施設(国立循環器病センター)に集積し、解析時には個人特定に繋がるデータとは切り離れた状態での解析を行う。

(11) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

本研究で使用される薬剤は臨床の現場で日常使われている薬剤であり、開発途中のいわゆる治験薬とは根本的に異なる。本研究ではコントロール目標を立て厳密にコントロールするので、より細やかな治療を受けられる可能性がある。また検査項目に関して一般の診療に必要な物に限っており新たな採血等の必要がなく対象となる個人への負担は少ない。個人情報保護に努めれば個人への不利益は少ないものと考えられる。

(12) 医学的貢献度

我が国における心不全による死亡は全死因の第二位を占めており、その抑止は社会的急務となっている。特に心筋梗塞後の心機能低下に起因する慢性心不全については、5年生存率が50%以下と低いことから、その改善が急がれている。心筋梗塞後の心機能低下は再梗塞によりその危険性が増大する。心筋梗塞再発予防における大規模薬剤介入を念頭に置いた本研究は、医学的貢献度も非常に高いと考える。

(13) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

患者さん用説明文書を用いて、研究遂行者の担当者が説明し、別紙の同意文書により同意を得る。

(14) 動物を用いた実験について

動物実験は施設の倫理規定に基づき審査に通過した実験のみを行い、マウス等動物の生命を最大限尊重し、効率的に実験を進める。

### C. 研究結果

現在わが国において、心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因としては心筋梗塞後の心機能低下が重要である。くり返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題である。また臨床的見地から

も、梗塞後心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後の心不全発症を抑制することは極めて重要な案件である。

くり返す心筋梗塞後の心機能低下に対して、二次予防および心筋リモデリング抑制というアプローチがあげられる。加齢そのものが発症のリスクファクターであるため、今後わが国が迎える超高齢化社会の到来にあたり、心筋梗塞二次予防の重要性が増している。一方で心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、その発症・予後に最も影響を与えるとされる糖尿病およびその予備軍は、生活習慣の変化、高齢化をうけて非常に勢いで増加している。したがって今後わが国の心筋梗塞二次予防において、耐糖能異常への新たな対処の必要性が高まっている。

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への適用が可能であると考えられる。

#### 当該研究期間3年の研究計画

1年目 研究体制の整備、症例エントリーの開始、動物実験による検討

H16年度は、参加予定施設を含めたキックオフミーティングを開催しプロトコルの確定を行った。また、インターネットを用いた登録のためホームページを立ち上げ、予定通りエントリーを開始した。また、実験動物を使った評価系において耐糖能異常と心不全の関連について検討した。

2年目 症例のエントリー、エントリーされた症例の観察、動物実験による検討

H17年度は、参加施設にて倫理委員会の通過を得て、目標症例数を目指しエントリーを開始した。これまでに予備登録症例を含め約1100症例の登録が終了している。また、マウスTACモデルおよび慢性非虚血性心不全症例においてボグリボースが心不全を改善することが示唆された。このことから

一過性高血糖は心不全の増悪因子であり、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤には心筋保護効果があると考えられた。

特記なし

3年目 エントリーされた症例の観察、データ解析  
平成18年度は、目標症例数を目指しエントリーを推進した。今後も目標症例数の4000症例までエントリーを継続する予定である。現在までの登録症例の観察では心臓死・急性心筋梗塞発症症例は全体として12症例であり急性心筋梗塞を扱ったJ-WIND1試験より少ないイベント発生率となっていた。割付群別では $\alpha$ GI群4例、対照群8例( $p=0.25$ )であり $\alpha$ GI群でイベント発生が少ない傾向にあった。

5. 実用新案登録  
特記なし

6. その他  
特記なし

#### D. 考察

心機能と生体の糖利用は密接な関係にあることが基礎医学の成果として明らかになりつつある。本研究は大規模臨床研究にて、抗高血糖薬の投与により心筋梗塞二次予防が可能であるかを臨床的に検討するものであり、以下の結果が期待される。

1. 心筋梗塞の二次予防により慢性心不全患者の増加を抑制できれば、厚生行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待され、また医療面においては患者のQOLの著明な改善、健康寿命の延長が期待できる。

2. 包括医療制度の導入により急性心筋梗塞を含めた心血管イベントの発症数の減少は、そのまま医療費の抑制につながる。

目標症例数と予定観察期間が達成されていないが、 $\alpha$ GI群においてイベントが少ない傾向が認められており、本研究の完遂が待たれるところである。

#### E. 結論

糖利用の正常化は、新しい心血管疾患の治療法になりうると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記なし

#### G. 研究発表

7. 論文発表

特記なし

8. 学会発表

特記なし

#### H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

4. 特許取得

# 厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)

## 分担研究報告書

### 食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

分担研究者 山岸 正和 金沢大学医学系研究科 教授

#### 研究要旨

現在わが国における心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因として心筋梗塞後心ポンプ機能低下が重要である。慢性心不全による繰り返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題となっている。また臨床的見地からも、梗塞後慢性心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後心不全の発症を抑制することは極めて重要な案件である。

今後わが国が迎える超高齢化社会の到来を考慮すると、心筋梗塞の二次予防というアプローチが特に重要となる。心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、発症およびその予後に最も影響を与える糖尿病は、食後高血糖のみを有する糖尿病予備軍とともに非常に勢いで増加している。血糖値の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後の高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることが報告されている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後患者の食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え、我々は本研究を立案した。本研究は急性心筋梗塞で入院した症例に対して $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬を投与し、その心血管イベントの抑制効果の有無を全国100施設と共同した多施設大規模臨床試験にて検討する。

かかる大規模多施設臨床研究の成否にはサンプルサイズおよび質の高いデータの確保が重要な要素となる。我々は厚生科研 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 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(課題番号H14—心筋—006、JWIND試験)にて、心筋梗塞における急性期の薬剤介入という困難な性格であるにもかかわらず、全国68施設との共同で700例を超えんとする症例の登録を得て解析しつつある実績を有する。心筋梗塞の多施設臨床研究チームとしてネットワークがすでに確立されている

我々の研究グループは、そのインフラストラクチャーを活用することにより、本研究の遂行能力を十分有するものと考えられる。

友池 仁暢  
国立循環器病センター  
院長

中谷 敏  
国立循環器病センター  
医長

山岸 正和  
国立循環器病センター  
医長  
(現職 金沢大学医学系研究科 教授)

金 智隆  
国立循環器病センター  
医師

吉政 康直  
国立循環器病センター  
部長

#### A.研究目的

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への