

一 文献紹介

I

エストロゲン療法と冠動脈石灰化について

Manson JE, et al: Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *New Engl J Med* 2007; 356; 2591-602.

【背景】冠動脈内の石灰化プラークは、粥状硬化斑の沈着度を示すマーカーであり、将来起りうる心血管イベントのリスクを予測する。エストロゲン療法と冠動脈カルシウムの関連を、無作為化臨床試験において検討した。

【方法】子宮摘出術を受けた女性を対象に、結合型ウマエストロゲン(0.625mg/日)とプラセボを比較した女性の健康イニシアティブ(Women's Health Initiative)試験の補助試験として、無作為化の時点で50~59歳であった女性1,064例の心臓CT検査を行った。CT撮影は、40施設のうち28施設において、平均7.4年間投与を行い試験終了後1.3年(無作為化後8.7年)の時点でを行った。無作為化の状況を知らない中央の読影センターにおいて、冠動脈カルシウムスコア(Agatstonスコア)を測定した。

【結果】試験終了後の冠動脈カルシウムスコアの平均値は、エストロゲン群(83.1)のほうがプラセボ群(123.1)よりも低かった(順位検定で $p=0.02$)。冠動脈危険因子について補正後、プラセボ群と比較したエストロゲン群の多変量オッズ比は、冠動脈カルシウムスコアが0を超える場合で0.78(95%信頼区間0.58~1.04)、10以上の場合で0.74(0.55~0.99)、100以上の場合で0.69(0.48~0.98)であった。エストロゲンまたはプラセボの服用遵守率が80%以上の女性に関して、対応するオッズ比は、それぞれ0.64($p=0.01$)、0.55($p<0.001$)、0.46($p=0.001$)であった。冠動脈カルシウムスコアが300を超える場合の多変量オッズ比は、10未満の場合と比較して、intention-to-treat解析で0.58($p=0.03$)、服用遵守率が80%以上の女性で0.39($p=0.004$)であった。

【結論】試験登録時に50~59歳であった女性において、試験終了後の石灰化プラークの冠動脈内沈

着度は、エストロゲン群のほうがプラセボ群よりも低かった。しかし、エストロゲンは複雑な生物学的作用を有しており、さまざまな経路で心血管イベントリスクやその他の転帰に影響を与える可能性がある。

肥満高血圧の至適治療

Scholze J, et al: Optimal treatment of obesity-related hypertension. The Hypertension-Obesity-Sibutramin (HOS) study. *Circulation* 2007; 115: 1991-8.

【背景】高血圧治療の現行ガイドラインには、肥満高血圧患者に対する特別な勧告は盛り込まれていない。肥満高血圧患者に対する至適治療レジメンを確立するため、シブトラミンを用いた薬物による減量治療と数種類の降圧薬レジメンとの相互作用を検討した。

【方法と結果】肥満高血圧患者171例を対象に、16週間にわたるプロスペクティブな多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。2週間の導入期間の後、3種類の降圧薬併用療法(フェロジピン5mg/ラミプリル5mg[57例]、ベラパミル180mg/トランドラプリル2mg[55例]、コハク酸メトプロロール95mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg[メトプロロール/ヒドロクロロチアジド; 59例])のいずれかを行っている患者をシブトラミン(15mg)とプラセボのいずれかに無作為に割り付けた。その結果、プラセボ投与と比較して、シブトラミン投与では体重、BMIおよび胴囲が有意に低下・減少したが、24時間血圧測定における拡張期血圧は有意に上昇した。シブトラミンによる体重低下および内臓型肥満抑制の効果は、メトプロロール/ヒドロクロロチアジド群で、他の2群よりも著しく減弱した。この結果と同様に、シブトラミンによる耐糖能および高トリグリセリド血症の改善効果は、メトプロロール/ヒドロクロロチアジド群で、他の2群よりも阻害された。

【結論】本試験により、肥満高血圧患者におけるシブトラミンの減量および随伴する代謝変化作用の観点から、アンジオテンシン変換酵素阻害薬+カルシウムチャンネル阻害薬による降圧薬併用療法レジメンは、 β 遮断薬/利尿薬ベースのレジメンよりも有用であることが今回初めて示された。以上

のデータは、将来、このような高リスク患者集団に対する包括的治療戦略やガイドラインを策定する際に役立つと思われる。

(群馬県立心臓血管センター循環器内科 香川芳彦)

1型先天性QT延長症候群におけるKCNQ1遺伝子変異の部位, Coding type, チャネル機能と臨床背景

Moss AJ, Shimizu W, Wilde AM, et al: Clinical aspects of type-1 long QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007; 115: 2481-9.

【背景】1型先天性QT延長症候群は、KCNQ1がコードするKチャンネルであるIKsのloss of functionが原因である。IKsチャンネルの変異の部位, coding type とチャンネル機能を検討した。

【方法】米国から425例, オランダから93例, 日本から82例, 計77のKCNQ1変異を有する600例を対象に, 40歳までの初回心イベントの発症と遺伝的要因との関連を検討した。

【結果】臨床背景, 遺伝子変異の割合, イベント発症率に差はなかった。IKsチャンネルのC末端部の変異より膜貫通領域の変異で, また haploinsufficiency型 (IKsチャンネル電流抑制が50%以下) より dominant-negative型 (IKsチャンネル電流抑制が50%以上) で心イベントのリスクが高かった。

【結論】1型先天性QT延長症候群ではIKsチャンネルの膜貫通領域の変異, イオンチャンネル機能障害の程度が, 心イベントのリスクを規定した。

先天性QT延長症候群における誤診

Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, et al: Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 115: 2613-20.

【背景】先天性QT延長症候群(LQTS)は突然死を来す可能性のあるチャンネル病であるが, 失神, てんかん発作と誤診される可能性がある。一方で, LQTSと誤診される可能性がある。

【方法と結果】LQTと診断された176例(女性121例, 平均16歳, 修正QT時間481ms)の診療録上のデータをMayo ClinicのLQTSクリニックで評価し, 典型的なLQTS(D-LQTS), LQTの可能性が

ある症例(P-LQTS), LQTSではない症例(No-LQTS)に振り分けた。73例(41%)はNo-LQTSに, 56例(32%)はP-LQTSに分類されたが, D-LQTSに分類されたのは47例(27%)のみであった。D-LQTSで78%が遺伝子検査が陽性であった一方, P-LQTSで34%, No-LQTSでは0%であった($p < 0.0001$)。平均修正QT時間はD-LQTS, P-LQTSでNo-LQTSより長かった(461ms vs. 424ms, $p < 0.0001$)。No-LQTSで迷走神経失神が多かった(28% vs. 8%, $p = 0.04$)。ボーダーラインの修正QT時間からLQTSと診断したため, 迷走神経失神をLQTSと関連した心イベントと解釈している場合があると考えられた。

【結論】セカンドオピニオン患者のうち真のLQTSは1/3以下であった。修正QT時間の計算違い, 修正QT時間の正常値の誤認, 症状の誤認がLQTSと誤診する主因であると考えられた。

(群馬県立心臓血管センター循環器内科 横川美樹)

II

SCOPRIUS試験の1年間の結果

Baumgart D, Klauss V, Baer F, et al: One-year results of the SCOPRIUS study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1627-34.

キーワード: 薬物溶出性ステント, 糖尿病, 長期予後

要約: シロリムス溶出性ステント(SES)は, 糖尿病を有する冠動脈疾患において長期的に安全でかつ再狭窄軽減効果があり効果的である。

ドイツにおける16病院多施設共同研究で, 糖尿病を有する冠動脈疾患への新規ステント挿入200例を98例がSES, 102例が通常ステント(BMS)に無作為に割り付けられた。プライマリーエンドポイントは植え込み後8ヵ月における内腔径のロスである。また, 主要心事故(MACE, 死亡, 心筋梗塞発症, 血行再建)を30日, 8, 12ヵ月後に解析した。内腔径ロスがSESで0.74mmに対してSESで0.18mmと少なく, 狭窄率は8.8% vs 42.1%, 標的血管血行再建再実施率(TLR), 5.3% vs 21.1%, 12ヵ月MACE発症率14.7% vs 35.8%と有意差があった。SES群では, 晩期の血栓閉塞は1年間で発