

Risk of stroke and transient ischaemic attack in patients with a diagnosis of resolved atrial fibrillation : retrospective cohort studies

Adderley NJ, Nirantharakumar K, Marshall T

BMJ 361 : k1717, 2018. doi : 10.1136/bmj.k1717

治療により正常洞調律化した心房細動 (resolved Af) は再発する可能性があり, resolved Af 患者における虚血性脳血管障害発症リスクは明らかになっていなかった. 今回紹介する後ろ向きコホート研究により, resolved Af 群の虚血性脳血管障害発症リスクは, 未治療の Af (unresolved Af) 群よりも低いものの, Af を発症していない (非 Af) 群に比べると有意に高いままであることが示された.

この研究では英国の THIN データベースを用い, 虚血性脳血管障害の既往のない 18 歳以上の成人患者のうち resolved Af 群 1 万 1,159 例の対照群として, unresolved Af 群 1 万 5,059 例あるいは非 Af 群 2 万 2,266 例を比較し, 虚血性脳血管障害の発症比率を primary outcome, 全死因死亡を secondary outcome に設定し, 解析を行った. その結果, resolved Af 群の虚血性脳血管障害発症比率は unresolved Af 群に対して 0.76 (95%CI : 0.67-0.85, $p < 0.001$) であったが, 非 Af 群に対しては 1.63 (95%CI : 1.46-1.83, $p < 0.001$) であり, 依然として高リスクであることが示された. また, resolved Af 群の死亡比率は unresolved Af 群に対して 0.60 (95%CI : 0.56-0.65, $p < 0.001$) で, 非 Af 群に対しては 1.13 (95%CI : 1.06-1.21, $p < 0.001$) と, 非 Af 群と比較して有意に高いことが示された. 一方で, Af の再発がなかった resolved Af 群について解析を行ったところ, 虚血性脳血管障害発症比率は非 Af 群に対して 1.45 (95%CI : 1.26-1.67, $p < 0.001$) であり, Af の再発がないにもかかわらず, 虚血性脳血管障害のリスクは低下しないことが示された.

従来, the National Institute for Health and Care Excellence の監修するガイドラインでは, アブレーション前のリスクスコアが高い resolved Af 患者には治療後も引き続き抗凝固薬を投与するよう示されてきたが, 本研究結果を踏まえ, 著者らは, 治療により正常洞調律化しても, resolved Af 患者に対しては抗凝固薬を継続することを推奨している.

【コメント】 Af が再発しなかったとしても, 依然として resolved Af 群では虚血性脳血管障害リスクがあるということは, 臨床的にも経験する. ただ, 抗凝固薬が必要となる時期や, 抗凝固薬内服による頭蓋内出血性合併症の発症リスクについては言及されておらず, 漫然と抗凝固薬の継続が行われないように, 脳卒中に対するイメージを循環器内科医と共有することが今後求められてくると考える.

Targeting glioma stem cell-derived pericytes disrupts the blood-tumor barrier and improves chemotherapeutic efficacy

Zhou W, Chen C, Shi Y, Wu Q, Gimple RC, Fang X, Huang Z, Zhai K, Ke SQ, Ping YF, Feng H, Rich JN, Yu JS, Bao S, Bian XW

Cell Stem Cell 21 : 591-603.e4, 2017

神経膠芽腫において, 血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) に類似した blood-tumor barrier (BTB) ともいふべき構造が確認されている. この BTB は glioma stem cell (GSC) 由来であり, 正常脳組織がもつ BBB と同じく, 薬剤の浸透を妨げる役割を腫瘍内で果たしている. 今回紹介する論文は, この BTB を治療のターゲットとすることで, 神経膠芽腫の新しい治療可能性を動物実験により示したものである.

神経膠芽腫モデルマウスにおいて, 自殺遺伝子 (HSV-TK 遺伝子) を組み込んだ腫瘍幹細胞に BTB を形成させた後, 自殺遺伝子スイッチをオンにする薬剤 (ガンシクロビル) を投与して BTB を破壊させ, 通常 BTB を透過しにくい抗腫瘍薬を投与したところ, 対照群に比べて, 有意な生存期間の延長を認めた. さらに, BTB を構成する GSC 由来の細胞において bone marrow and X-linked (BMX) kinase が特異的に発現していることを明らかにし, BMX kinase をターゲットとした薬剤であるイブルチニブを既存の抗腫瘍薬と併用して神経膠芽腫モデルマウスに投与することで, 対照群に比べて併用治療群の腫瘍縮小が確認され, 生存期間が延長することを明らかにした. 正常脳の BBB には影響せずに BTB のみをターゲットとし得るイブルチニブを抗腫瘍薬と併用することで, 神経膠芽腫の効果的な新しい治療を示唆した論文である.

【コメント】 イブルチニブは, 悪性リンパ腫の治療薬として FDA に認可された薬剤であり, 人体への投与が行われていることから, 副作用など有害事象についてはすでにデータがある. この点は, 脳腫瘍治療の臨床試験を考慮した際に, 有害事象データが未知である新規抗腫瘍薬に比べて, 有利な点であると言える. その一方で, この論文でもイブルチニブ単独投与でのモデルマウスの生存期間延長は認めなかったことから, イブルチニブとの併用により効果のある抗腫瘍薬を探索するという課題は残されている.