

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09068

研究課題名(和文) 生理的凝固阻止因子および炎症・老化の抗凝固療法に与える影響の解明

研究課題名(英文) The effects of physiological coagulation inhibitors and inflammation / aging on anticoagulant therapies

研究代表者

和泉 大輔 (Izumi, Daisuke)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：30529699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本課題は、「ワルファリンに比べ直接型経口抗凝固薬(DOAC)服用例では、血管損傷時の正常な止血反応が維持され易いこと」、「DOACを定期的に内服した場合、その血中濃度に関わらずトロンビン産生が抑制され、その作用はワルファリンに比べて弱いこと」を明らかにした。また、DOACは一部の生理的凝固阻止因子を維持または増加させ、脳梗塞の予防に寄与している可能性があることも明らかになった。加えて、DOAC治療では凝固反応亢進時に、生理的凝固阻止因子が作用し過剰な凝固反応が抑制される可能性が見いだされた。本課題は、より安全な脳梗塞予防治療を状況に応じて選択する際に、適切な方策を与える重要な研究と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The major findings of the present study were as follows: (1) direct oral anticoagulants (DOACs) effectively decreased thrombin generation at both the trough and peak concentration times, although the reduction of thrombin generation by DOACs was smaller than that achieved by warfarin treatment in the therapeutic range. (2) Patients on DOAC treatment showed a greater increase of thrombin generation after vascular injury than patients on warfarin treatment. (3) DOAC treatment had a more favorable effect on physiological coagulation inhibitors than warfarin treatment. These results suggest that, in contrast to warfarin treatment, DOAC treatment preserves thrombin generation in response to vascular injury and maintains protein C, protein S, and factor VII levels, which could partly explain the lower risk of hemorrhagic complications and thromboembolic events in patients using these anticoagulants.

研究分野：循環器内科学

キーワード：抗凝固療法 直接型経口抗凝固薬 ワルファリン DOAC 生理的凝固阻止因子

1. 研究開始当初の背景

心房細動を原因とする心原性脳塞栓症は脳梗塞例の約 30%を占め、他の脳梗塞に比べ重症化するため予防の重要性は高い。近年、直接型経口抗凝固薬 (DOAC) が開発され、血栓塞栓症の予防治療は大きく変貌している。DOAC の血中濃度上昇は速く (2-3 時間) 半減期は短い (12 時間程度) ことが知られている。心房細動を原因とする脳梗塞に対する予防効果は、ワルファリンと同等もしくは優れ、脳出血などの重篤な出血性合併症の頻度は少ないことが大規模臨床試験で示されている。半減期の短い DOAC が適切に調節されたワルファリン治療と比べて、同等に血栓症を抑制する機序、出血性合併症が抑制される機序には不明の点が多い。申請者らは、抗凝固療法における生理的凝固阻止因子の役割に注目し、各抗凝固療法の薬理作用や服用頻度の相異および服用例の病態の相異がどのように生理的凝固阻止因子へ影響するかについて臨床研究を進めている。

2. 研究の目的

半減期の短い DOAC が適切なワルファリン治療と同等に血栓症を抑制する機序について、ピーク期に温存された生理的凝固阻止因子が、過剰な凝固亢進を抑制する機序が考慮されるが、この現象の实在は不明である。加えて、血管損傷が起こった際の抗凝固療法の凝固系への影響は全く解明されていない。本研究の目的は、ワルファリン、直接型トロンピン阻害薬、直接型活性化第 Ⅹ因子 (Xa) 阻害薬の血中濃度ピーク期、トラフ期および血管損傷時の凝固系への作用について、生理的凝固阻止因子の影響、各種抗凝固薬の差異を解明することである。

3. 研究の方法

(1) 対象患者

本研究では、カテーテルアブレーション治療を行った症例を前向きに登録し解析を行った。抗凝固療法を受けている心房細動例と、対照群として発作性上室性頻拍例または特発性心室頻拍例を登録した。除外基準は、40 歳未満の患者、手術前日までに抗凝固薬のプロトコルを変更した症例、緊急入院例、血液透析例、血液疾患合併例、造影剤腎症の予防のため持続補液を行った症例、造影剤アレルギー予防のためステロイドが術前投与された症例、カテーテル時の血管穿刺に 15 分以上必要とした症例とした。ダビガトラン (直接トロンピン阻害薬)、アピキサバンおよびリバーロキサバン (直接型 Xa 阻害薬) は、アブレーション前日まで継続された。ワルファリンは周術期を通して継続された。それぞれの抗凝固療法は本邦の標準用量が用いられた。ダビガトランは 110 または 150mg を 1

日 2 回、リバーロキサバンは 10 または 15mg を 1 日 1 回、アピキサバンは 2.5 または 5mg を 1 日 2 回投与された。ワルファリンは、本邦のガイドラインに準じた目標に調整された。本研究は、本院倫理委員会の承認を受け登録患者全員からインフォームドコンセントを得て行われた。

(2) 患者背景の評価

入院時に患者背景が評価された。左房径、左室駆出率、および構造的な心疾患の存在を評価するために経胸壁心エコー検査が施行された。

(3) 測定方法

本研究では DOAC 血中濃度のトラフ期とピーク期は、それぞれ DOAC 内服直前および 3 時間後と定めた。アブレーション前日の DOAC 内服の 3 時間後に DOAC のピーク期に対応する試料として、末梢静脈から血液を採取した。また、アブレーション当日の午前 7 時に DOAC のトラフ期に対応する試料として、末梢静脈から血液を採取した。ワルファリン服用例では、DOAC 服用例と同様に血液を採取した。カテーテルアブレーションにおける血管穿刺開始の 15 分後 (未分画ヘパリン投与前) に静脈シースイントロデューサから血液を採取した。本研究では、内皮非結合型 TFPI と血管内皮結合型 TFPI を測定するため、未分画ヘパリン 3,000 単位を静脈内投与した 15 分後にも採血を行った。

(4) 解析項目

本研究では、トロンピン産生指標としてプロトロンピンフラグメント 1+2 (F1+2) を、凝固活性化指標として可溶性フィブリンモノマー複合体 (SFMC) を測定した。生理的凝固因子について、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンピンおよび TFPI を測定した。本研究では、ワルファリンの効果指標として凝固第 Ⅹ因子を測定した。

(6) 統計解析

数値は、特に明記しない限り平均 ± 標準偏差として示した。カテゴリー変数は Fisher 正確確率検定で検定し、多重比較は Bonferroni 法で補正した。定量値の群間比較は ANOVA 法で検定し多重比較は Tukey 法で検定した。定量値の前後比較は対応のある t 検定で行った。P<0.05 を統計学的有意とした。

4. 研究成果

< 研究結果 >

(1) 患者背景

本研究には、119 例が登録された。40 歳未満の患者 (n = 17)、抗凝固薬プロトコル変更例 (n = 12)、心不全悪化による緊急入院例 (n = 8)、血液透析例 (n = 1)、血液疾患

合併例 (n = 1) および生理食塩水またはステロイド投与例 (n = 4) および血管穿刺に15分以上要した例 (n = 3) が除外された。最終的に本研究では、心房細動例 55 例および発作性上室性頻拍または特発性心室頻拍の対照例 18 例が解析された。患者の背景を表 1 に示す。

	対照群 N=18	ワルファリン N=15	ダビガトラン N=9	リバーロキサバン N=17	アピキサバン N=14	P値 (ANOVA)
男性, N (%)	9 (50%)	12 (80%)	5 (56%)	15 (88%)	7 (50%)	0.051
年齢 (歳)	60.6 ± 11.0	65.1 ± 7.3	63.8 ± 9.0	62.2 ± 11.2	64.4 ± 11.7	0.75
心房細動種類, N (%)						0.49
発作性心房細動		9 (60%)	7 (78%)	12 (71%)	12 (86%)	
持続性/慢性心房細動		6 (40%)	2 (22%)	5 (29%)	2 (14%)	
心不全合併, N (%)	0 (0%)	5 (33%)	1 (11%)	1 (6%)	2 (14%)	0.045*
高血圧合併, N (%)	5 (28%)	5 (33%)	5 (56%)	10 (58%)	7 (50%)	0.32
糖尿病合併, N (%)	1 (6%)	2 (13%)	0 (0%)	2 (12%)	3 (21%)	0.58
脳梗塞/TIAの既往, N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
CHADS ₂ スコア	0.50 ± 0.76	1.00 ± 0.52	0.67 ± 0.67	0.94 ± 0.80	1.14 ± 1.06	0.19
CHA ₂ DS ₂ -VASc スコア	1.22 ± 1.13	1.67 ± 0.87	1.78 ± 1.13	1.59 ± 0.91	2.21 ± 1.37	0.19
HAS-BLED スコア	0.89 ± 0.99	0.80 ± 0.65	1.33 ± 0.94	1.06 ± 0.73	1.14 ± 0.99	0.62
クレアチニン (mg/dL)	0.81 ± 0.10	0.84 ± 0.14	0.69 ± 0.17	0.77 ± 0.16	0.74 ± 0.21	0.69
クレアチニンクリアランス, mL/分	87.9 ± 32.1	80.2 ± 22.6	96.8 ± 35.8	100.6 ± 36.2	88.9 ± 35.7	0.51
クレアチニンクリアランス, N (%)						0.76
> 50 mL/分	15 (83%)	13 (87%)	9 (100%)	16 (94%)	13 (93%)	
≤ 50 mL/分	3 (17%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (7%)	
左室駆出率 (%)	65.6 ± 8.7	63.3 ± 11.9	71.6 ± 7.2	68.5 ± 9.5	66.4 ± 11.5	0.36

表 1. 患者背景

TIA: 一過性脳虚血発作。* 多重比較を補正後、二群間に有意差は認めなかった。

リバーロキサバンおよびアピキサバン群では、本邦の標準用量である 15mg1 回、5mg1 日 2 回が投与されていた。ダビガトラン群では、6 人の患者で 150mg1 日 2 回が投与され、他の 3 人は高齢 (72~73 歳) のため 110mg1 日 2 回が投与された。ワルファリン群 (n = 15) の PT-INR 値は、ワルファリン投与直前、3 時間後にそれぞれ 2.3 ± 0.5、2.1 ± 0.5 であった。年齢、CHADS₂ および CHA₂DS₂-VASc スコア、HAS-BLED スコア、クレアチニンクリアランス、左室駆出率などの患者背景に群間の差は認めなかった。

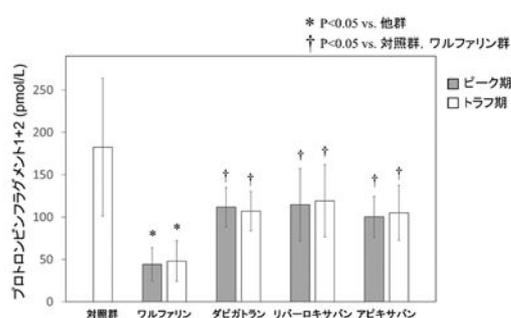


図 2. 直接型経口抗凝固薬のピーク・トラフ濃度時のプロトロンビンフラグメント 1+2 濃度

DOAC のトラフ濃度時の F1+2 濃度は、ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、およびアピキサバン群で対照群より低値であった。ピーク期と同様に、DOAC 群のトラフ時の F1+2 濃度はワルファリン群と比較して高値であった。すべての DOAC 群でピーク時とトラフ時の間の F1+2 濃度に差は認めなかった。

血管穿刺後、抗凝固療法を受けたすべての

群で F1+2 レベルが増加した (図 3)。穿刺後の F1+2 濃度は、穿刺前と同様にワルファリン群で他群よりも低値であった。対照群と各 DOAC 群との間で、血管穿刺後の F1+2 濃度に有意差は認めなかった。血管穿刺後の F1+2 の増加量は、ダビガトラン群でアピキサバン群、ワルファリン群、対照群よりも大きかった。

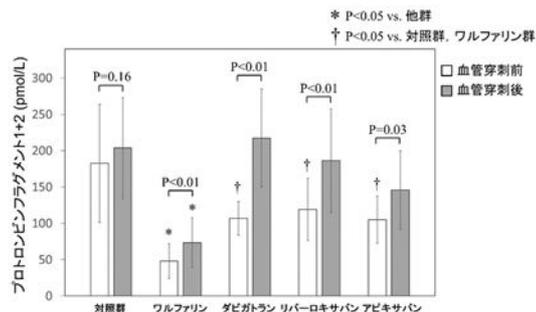


図 3. 血管穿刺前後のプロトロンビンフラグメント 1+2 濃度

(3) 血管穿刺前後の可溶性フィブリンモノマー複合体 (SFMC) 変化

抗凝固療法を行っている全例でトラフ期の SFMC は測定感度以下であった。血管穿刺後に SFMC が増加する頻度はワルファリン群に比べダビガトラン群で高頻度であった (図 4)。

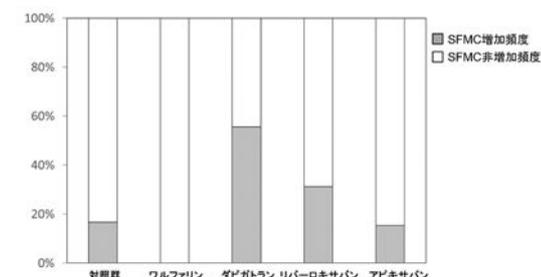


図 4. 血管穿刺後の可溶性フィブリンモノマー複合体 (SFMC) の増加頻度

(4) 組織因子経路インヒビター (TFPI) の比較

総 TFPI 濃度は、全群で差を認めなかった (P = 0.13, ANOVA)。血管内皮結合型 TFPI 濃度は、ダビガトラン群 (207 ± 5 ng/dL) で、ワルファリン群 (259 ± 9 ng/dL, P = 0.01) およびアピキサバン群 (257 ± 8 ng/dL, P = 0.03) より低下していた。

(5) プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビン、および第 因子の比較

< 血管穿刺前 >

ワルファリン群では、プロテイン C 活性 (29 ± 18%, P<0.05) およびプロテイン S 活性 (44 ± 11%, P<0.05) が他群よりも低値であった。ダビガトラン群では、他群と比較してプロテイン C 活性 (146 ± 35%, P<0.05) およびプロテイン S 活性 (152 ± 25%, P<0.05) が高値であった。第 因子活性は、ワルファリン

群 (23±8%) で他群よりも低値であった (P<0.05)。また、アピキサバン群では、対照群より第 因子活性 (75±14%、P<0.05) が低値であった。アンチトロンピン活性は、アピキサバン群 (122±5%) で他群より高値であった (P<0.05)。

<血管穿刺後>

対照群および全ての DOAC 群において、プロテイン C 活性が低下した (P<0.05)。ダビガトラン群およびアピキサバン群では、プロテイン S 活性が低下した (P<0.05)。ワルファリン群では、プロテイン C 活性およびプロテイン S 活性に変化はなかった。第 因子活性は対照群とすべての DOAC 群で有意に低下した (P<0.05)。ワルファリン群では、第 因子活性に変化はなかった。アンチトロンピン活性はアピキサバン群 (108±4%) において対照群および他の DOAC 群よりも高く (P<0.05) ワルファリン群より高い傾向を認めた (P = 0.051)。全群でアンチトロンピン活性の低下を認めた (P<0.05)。

<考察と今後の展開>

本研究の主要な結果は以下の通りである：1) DOAC による F1+2 の抑制作用は適切にコントロールされたワルファリン群に比べ小さかったが、いずれの DOAC もトラフ濃度時およびピーク濃度時に F1+2 レベルを同等に減少させた。2) DOAC 服用例は、ワルファリン服用例よりも血管穿刺後の F1+2 および SFMC の増加が大きかった。3) DOAC は、ワルファリンよりも生理的凝固阻止因子に対して好ましい効果を示した。

DOAC のトロンピン産生抑制効果

本研究で解析したすべての DOAC は、トラフおよびピーク濃度時に F1+2 を効果的に減少させた。DOAC が、1 日の投与回数に関わらずトロンピン生成を同様に減少させることは興味深い。DOAC の半減期は比較的短いにも関わらず DOAC 服用によりトロンピン産生が持続的に抑制されることは、凝固系に対する明らかにされていない DOAC の調節作用の存在を示唆している。さらに本研究は、適切に調節されたワルファリン治療がトロンピン産生を DOAC よりも強力に阻害することを明らかにした。このトロンピン産生能に対する差異がワルファリンの高い出血性合併症頻度に影響していること可能性が考慮される。

抗凝固療法下の血管損傷に対する凝固応答

DOAC 服用例における血管損傷時のトロンピン産生反応と凝固活性化反応は、十分に解明されていない。本研究における F1+2 および SFMC の解析は、血管損傷に対する止血応答がワルファリン治療によって有意に抑制されることを示した。対照的に、DOAC 治療では血管損傷時のトロンピン産生は抑制されにくく、F1+2 は対照群と同等まで増加していた。この DOAC 治療における良好に維持され

た血管損傷に対する凝固応答は、DOAC 治療の出血性合併症低減のひとつのメカニズムと考えられる。本研究から、Xa 阻害薬に比べ直接型トロンピン阻害薬は血管損傷に対してより凝固反応性が高い可能性が示唆される。

抗凝固療法と生理的凝固阻止因子

DOAC による TFPI、アンチトロンピン、プロテイン C およびプロテイン S などの生理的凝固阻止因子の増加がトラフ濃度時のトロンピン産生の阻害に寄与している可能性がある。ワルファリンはその薬効機序からプロテイン C およびプロテイン S を顕著に減少させることが知られている。本研究では、以前の研究と一致してワルファリンは、プロテイン C、プロテイン S および第 因子を強く抑制していた。本研究では、Xa 阻害薬による血管内皮結合型 TFPI の有意な増加は認めなかったが、ダビガトラン群ではプロテイン C、プロテイン S が高値であった。アンチトロンピン活性はアピキサバン群で高値であった。ワルファリンと DOAC の間に認めた凝固因子と生理的凝固阻害薬に対する作用の差異が、DOAC 治療における出血性合併症発生率の低減を説明するひとつのメカニズムと考えられる。さらに本研究は、生理的凝固阻止因子に対する作用が直接型トロンピン阻害薬と直接型 Xa 阻害薬の間で異なることを明らかにし、その差異が臨床的効果の差異につながる可能性を示唆している。

研究成果のまとめ

本研究により、「ワルファリンに比べて DOAC 服用例では、血管損傷時に正常な止血反応が保たれていること」、「DOAC を定期的の内服した場合、その血中濃度に関わらずトロンピン産生が同等に抑制され、その作用はワルファリンに比べて中等度の抑制であること」が明らかにされた。この成果は、これまで不明であった DOAC の出血性副作用を抑制するメカニズムと考えられる新たな発見である。さらに、血管損傷時の止血反応の程度は、直接型トロンピン阻害薬服用例で、直接型 Xa 因子阻害薬やワルファリンより大きいことが明らかにされた。これは、DOAC の種類により血管損傷後の出血の程度に違いがあることを示唆する新たな発見である。

本研究では、DOAC は一部の生理的凝固阻止因子を維持または増加させることで、脳梗塞の予防に関与している可能性があることも明らかとなった。加えて、DOAC 治療では、血管損傷時の凝固反応の更新時に、これらの生理的凝固阻止因子が作用し、過剰な凝固が抑制される可能性が見いだされた。

今後の展開

本研究は、より安全な脳梗塞予防治療を状況に応じて選択する際に、適切な方策を与える重要な研究と考えられる。さらに、本研究で明らかにされた DOAC の血液凝固を抑える

作用が比較的弱いという結果は、新規経口抗凝固薬に血液凝固を抑制する以外の血栓症予防効果がある可能性を示すものと考えられる。これは、新たな研究目標であり、この点について明らかになると血栓症予防のみでなく動脈硬化などの他の病気についての新たな治療法の開発に役立つものと考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Otuki S, Izumi D, Suda M, Sato A, Hasegawa Y, Yagihara N, Iijima K, Chinushi M, Fuse I, Minamino T. Effects of Direct Oral Anticoagulants at the Peak Phase, Trough Phase, and After Vascular Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:102-104.

Iijima K, Ishida N, Izumi D, Minamino T. Inappropriate inhibition of biventricular pacing due to diaphragmatic myopotentials amplified by the selectable sensing filter. *Europace*. 2017 Mar 13. doi: 10.1093/europace/euw372. [Epub ahead of print]

Otuki S, Hasegawa K, Watanabe H, Katsuumi G, Yagihara N, Iijima K, Sato A, Izumi D, Furushima H, Chinushi M, Aizawa Y, Minamino T. The effects of pure potassium channel blocker nifekalant and sodium channel blocker mexiletine on malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol*. 2017 May - Jun;50(3):277-281.

Chinushi M, Suzuki K, Saitoh O, Furushima H, Iijima K, Izumi D, Sato A, Sugai M, Iwafuchi M. Electrical stimulation-based evaluation for functional modification of renal autonomic nerve activities induced by catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2016 Aug;13(8):1707-15. Iijima K, Chinushi M, Saitoh O, Hasegawa K, Sonoda K, Yagihara N, Sato A, Izumi D, Watanabe H, Furushima H, Aizawa Y, Minamino T. Frequency characteristics and associations with the defibrillation threshold of ventricular fibrillation in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Intern Med*. 2015;54(10):1175-82.

〔学会発表〕(計 15 件)

Chinushi M, Suzuki K, Saitoh O, Ooya K, Iijima K, Sato A, Izumi D, Furushima H. Catheter-based Renal Nerve Ablation: Interaction between Left and Right Side Activity Estimated by Electrical Nerve Stimulation(ENS) and RF Ablation. The 79nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Osaka, 2015/4/24-26

Otuki S, Izumi D, Sato A, Takano T, Hasegawa Y, Yagihara N, Watanabe H, Chinushi M, Minamino T. Comparisons of the effect of anticoagulation therapies on the

coagulation system including the tissue factor pathway between vitamin K antagonist and the factor Xa inhibitors. European Society of Cardiology 2015, London, 2015/8/29-9/2
Otuki S, Hasegawa K, Watanabe H, Katsuumi G, Yagihara N, Iijima K, Sato A, Izumi D, Furushima H, Chinushi M, Minamino T. Effects of combination therapy with nifekalant and mexiletine on electrical storm. European Society of Cardiology 2015, London, 2015/8/29-9/2
Otuki S, Izumi D, Masayoshi Suda, Sato A, Hasegawa Y, Yagihara N, Iijima K, Chinushi M, Minamino T. Comparisons of the effect of anticoagulation therapies on the coagulation system including the tissue factor pathway -The augmentation of tissue factor pathway inhibitors by the factor Xa inhibitors-. The 80nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai, 2016/3/18-20
Takano T, Tanaka K, Yanagawa T, Sato A, Izumi D, Ozawa T, Ozaki K, Minamino T. Long-Term Rates and Clinical Predictors of Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients with Ischemic Heart Disease. The 80nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai, 2016/3/18-20
Chinushi M, Suzuki K, Saitoh O, Furushima H, Iijima K, Izumi D, Sato A, Iwafuchi M. Functional Modification of Renal Autonomic Nerve Activity: Correlation between Electrical Stimulation-induced BP Augmentation and Structural Damage to the Renal Artery. The 80nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Sendai, 2016/3/18-20
Sato A, Takano T, Chinushi M, Hasegawa Y, Otuki S, Yagihara N, Iijima K, Izumi D, Minamino T. Efficacy of Flecainide Therapy for Ventricular Arrhythmias in an Andersen-Tawil Syndrome Patient with the KCNJ2 Mutation. Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2016, Sapporo, 2016/7/14-17
Iijima K, Ishida N, Hasegawa Y, Otuki S, Yagihara N, Sato A, Izumi D, Chinushi M, Minamino T. Importance of an electrocardiographic screening before implantation of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators. Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2016, Sapporo, 2016/7/14-17
Otuki S, Izumi D, Hasegawa Y, Iijima K, Yagihara N, Sato A, Chinushi M, Minamino T. Risk factors of ventricular fibrillation undersensing in patients with implantable cardioverter-defibrillator. Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2016, Sapporo, 2016/7/14-17
Hasegawa Y, Izumi D, Otuki S, Iijima K, Yagihara N, Sato A, Chinushi M, Minamino T. Evaluation of the Applicable Candidates for

Total Subcutaneous Implantable Defibrillator. Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2016、 Sapporo、 2016/7/14-17
Hasegawa Y、 Yuzawa M、 Watanabe H、 Otuki S、 Iijima K、 Yagihara N、 Sato A、 Izumi D、 Minamino T. Early repolarization and risk of lone atrial fibrillation. American Heart Association's Scientific Sessions 2016、 New Orleans、 2016/11/12-16
Chinushi M、 Saitoh O、 Watanabe J、 Sugai A、 Suzuki K、 Sugai M、 Iwafuchi M、 Iijima K、 Sato A、 Izumi D、 Furushima H. Arrhythmogenesis in Enhanced Renal Sympathetic Activity and Therapeutic Option of the Proximal Renal Artery Ablation for Life-threatening Ventricular Arrhythmias(VA). The 81nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society、 Kanazawa、 2017/3/17-19
Chinushi M、 Saitoh O、 Watanabe J、 Sugai A、 Suzuki K、 Iijima K、 Sato A、 Izumi D、 Furushima H. Bepridil Has Therapeutic Effects for Cardiosympathetic Activity-induced Ventricular Arrhythmia without Affecting Autonomic Balance while Preserving Hemodynamic Responses by Sympathetic Stimulation. The 81nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society、 Kanazawa、 2017/3/17-19
Sato A、 Hasegawa Y、 Haniu H、 Hoshina S、 Sugimoto A、 Watanabe M、 Shiraishi S、 Takahashi M、 Otuki S、 Yagihara N、 Iijima K、 Izumi D、 Saitoh A、 Tsuchida M、 Minamino T. Replacement of a transvenous implantable cardioverter-defibrillator (ICD) placed subcutaneously with a new standard subcutaneous ICD system in a Jervell and Lange-Nielsen syndrome patient. 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions / the 64nd Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2017. Yokohama、 Japan 2017/9/14-17
Hasegawa Y、 Yagihara N、 Otuki S、 Iijima K、 Sato A、 Izumi D、 Minamino T. Evaluation of the Applicable Candidates for Total Subcutaneous Implantable Defibrillator. 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions / the 64nd Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2017. Yokohama、 Japan 2017/9/14-17.

〔図書〕(計2件)

和泉 大輔 他、医薬ジャーナル社、新薬展望 2015「抗凝固薬・抗血小板薬」、2015
和泉 大輔 他、医薬ジャーナル社、新薬展望 2015、「抗不整脈薬」、2015

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

和泉 大輔 (IZUMI Daisuke)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号：30529699

(2) 研究分担者

佐藤 光希 (SATO Akinori)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号：40600044

南野 徹 (MINAMINO Tohru)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：90328063

(3) 連携研究者

須田 将吉 (SUDA Masayoshi)
新潟大学・医歯学総合病院・医員
研究者番号：70714509

(4) 研究協力者

布施 一郎 (FUSE Ichiro)