

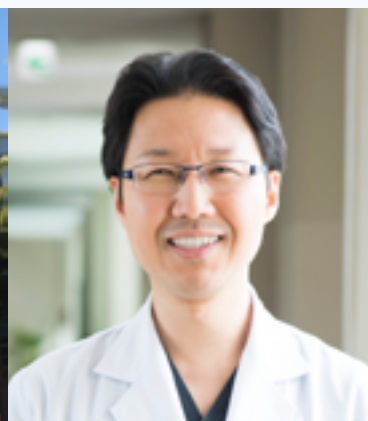
Vascular Street


 特集

2017 American Heart Association (AHA) レポート



米国アナハイムのコンベンションセンター（朔教授と今泉准教授）



【Reporter】

福岡大学医学部

医学系研究・生命医療倫理部門

准教授 今泉 聡 先生



はじめに

アナハイムでは、過去に何回もAHA（米国心臓病学会）が開催されています。アナハイムは米国カリフォルニア州オレンジ郡の都市で、ロスアンジェルス以南東45kmに位置します。柑橘（かんきつ）類の栽培、近年はエレクトロニクスを中心とした工業都市として有名です。1955年オープンしたディズニーランドの所在地で、会議場や宿泊施設がたくさんあります。日本では、北海道日本ハムファイターズの大谷翔平選手がメジャーリーグの移籍先としてロサンゼルス・エンゼルス（アナハイムが本拠地）を選択したため、さらに有名になった場所です。エンゼルスに所属した日本人選手ですが、長谷川滋利、松井秀喜（ゴジラ）、高橋尚成、そして大谷選手が4人目です。ステーキレストランのMORTON'S（写真）も最高でした。お肉の大きさにびっくりします。福岡大学医学部医学系研究・生命医療倫理部門の今泉聡准教授に、AHA2017を紹介していただきます。



< 高血圧ガイドラインの変更 >

今回のAHAのハイライトの一つは、高血圧ガイドライン改訂の発表だ。高齢者や高リスク症例でも、厳格な降圧が生命予後を改善するとしたSPRINT試験の結果から、高血圧の管理目標値が変わることは大方予測していた。以前のACC/AHAの高血圧ガイドラインでは140/90mmHg以上が高血圧と定義されていたのに対し、新しいガイドラインでは130/80mmHg以上に引き下げられている(表1)。130-139mmHgまたは80-89mmHgの場合、ステージ1の高血圧に分類されるようになった。このステージ1の高血圧は、心筋梗塞のリスクが正常血圧に比べて2倍に増加するなど、はっきりとしたリスク増加のエビデンスが示されたためである。高齢者においても130/80mmHg未満の、より低い血圧コントロールを推奨している。このガイドラインを基本にすると、アメリカの成人で高血圧と診断される割合(%)が、現行では32%なのに対し46%となる。

BP Category	SBP		DBP
Normal	<120 mm Hg	and	<80 mm Hg
Elevated	120-129 mm Hg	and	<80 mm Hg
Hypertension			
Stage 1	130-139 mm Hg	or	80-89 mm Hg
Stage 2	≥140 mm Hg	or	≥90 mm Hg

表1

さらに、血圧が120mmHg未満かつ80mmHg未満は正常だが、120-129mmHgかつ80mmHg未満の場合、Elevatedと呼ばれ、正常の区分ではなくなるようだ。このガイドラインの改訂により高血圧患者数は増えるが、早期治療により脳卒中や心血管病、腎臓病患者を減らす目的がある。結果的に、予後や医療費を改善しようとする考え方のようである。また、高血圧患者は増えるが降圧薬の処方それほど増加させずに、むしろ生活習慣の改善などに取り組む必要性が強調されていた。我が国でも高血圧ガイドラインが改訂中であるが、ACC/AHAの高血圧ガイドラインの改定は、我が国のガイドラインにもかなりの影響を及ぼすと考える。

< FOURIER 試験のサブ解析 >

Late Breaking Science Sessionの発表では、FOURIER試験のサブ解析が発表された。FOURIER試験は、動脈硬化性心血管病(ASCVD)高リスク患者の心血管イベントに対する、PCSK9阻害薬エボロクマブの効果をみた二重盲検プラセボ対象無作為化試験であり、LDLコレステロール値は、エボロクマブ群でベースラインの92mg/dLから、48週時の30mg/dLまで低下している。その結果、試験期間の中央値2.2年で、一次エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、冠動脈血行再建術)はハザード比0.85とエボロクマブ群で有意に低値であったことがわかっている。また、以前に発表された追加のサブ解析では、4週時のLDLコレステロール値が低いほど心血管アウトカムがよく、LDLコレステロール値に関わらず安全性には問題がなかったことが報告されている。

今回発表されたサブ解析では、PCSK9阻害薬の末梢動脈疾患(PAD)患者に対する効果と、主要下肢イベントに対する効果が検討された。3642人(13.2%)の患者にPADが認められ、PAD患者に対するエボロクマブの投与で、一次エンドポイントは有意に減少した(HR 0.79)(図1)。PAD患者はリスクが高い分、一次エンドポイントの絶対リスクの低下は、非PAD患者に比べPAD患者で大きかった(PAD患者 3.5%、非PAD患者 1.4%)。また、エボロクマブはPAD患者、非PAD患者に関わらず、すべての患者で主要下肢イベントを減少させた(HR 0.58)。症状がある下肢PAD患者で、心筋梗塞や脳卒中の既往がな

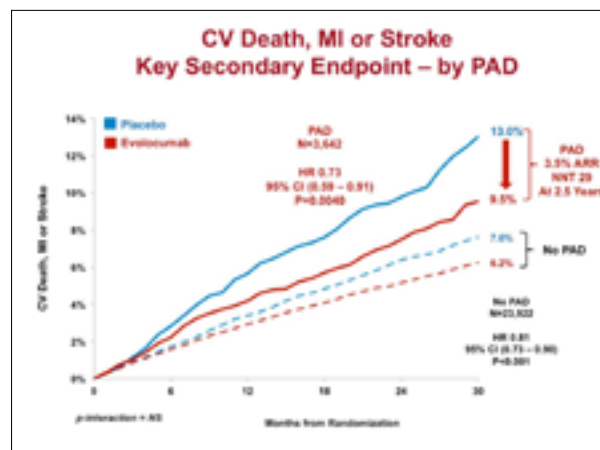


図1

い患者に対する一次エンドポイントと主要下肢イベントの複合イベントは、エボロクマブ群では2.5年で6.3%の絶対リスク低下があるようだ(NNT=16)。結論として、高リスクのPAD患者において、エボロクマブは心筋梗塞や脳卒中の既往にかかわらず有用であった。このような患者背景における心血管イベントと下肢イベントの減少を示した研究はほとんどなく、また心血管イベントと下肢イベントの減少は、LDLコレステロールが<10mg/dLという非常に低いレベルまで認められたことは興味深い。以前は、コレステロールの低下が脳出血や癌を増加させるのではという懸念もあったが、FOURIER試験やそのサブ解析を含むこれまでのPCSK9阻害薬の臨床試験では、そのような恐れもないようだ。PAD患者においても、the lower the betterということだろう。

< CANTOS 試験のサブ解析 >

もう一つのLate Breaking Science Sessionの発表は、CANTOS試験のサブ解析であった。これはESCでの発表に引き続いた報告である。CANTOS試験では、炎症改善作用を有するカナキムマブが使用されている。カナキムマブはモノクローナルの抗ヒトIL-1β抗体であり、ヒトの炎症性サイトカインであるIL-1βに結合し中和する。心筋梗塞の既往のある患者に3か月に1回カナキムマブを投与するだけで、脂質には影響を及ぼさず炎症マーカーである高感度CRPとIL-6が減少し、心血管イベントの再発が減少したことが報告されている。つまり、炎症を改善することにより心血管イベントの再発が減少するということだ。しかし、カナキムマブ投与によりどのような患者が最も心血管イベントの減少効果が得られ、その効果が炎症の改善度と関連あるかは分かっていない。

今回発表されたサブ解析の結果では、

カナキムマブ群で初回投与から3か月後の高感度CRPが2mg/L未満のものは主要心血管イベントが25%低下(HR=0.75, p<0.0001)したのに対し、治療にも関わらず高感度CRPが2mg/L以上だった患者に有意な効果は認められなかった(HR=0.90, p<0.11)。同様に、カナキムマブ群で高感度CRPが2mg/L未満のものは、総死亡も31%低下(HR=0.69, p<0.0001)し、高感度CRPが2mg/L以上だった患者には有意な効果は認められなかった(図2)。つまり、カナキムマブの単回投与後のhsCRPの値により、最も効果を得られる患者を見分けることができるかもしれないということだ。一方で、ベースラインの患者背景からは、どの患者に効果があるかはわからないようだ。単回投与の結果から継続投与の効果が予測できるなら、不必要な投与を減らし、患者負担や医療費の削減にもつながるため有益であろう。新しいドアが開かれたことになる。ただ、なぜ炎症が改善する患者と改善しない患者がいるかは、今後検討が必要であろう(図3, 4)。

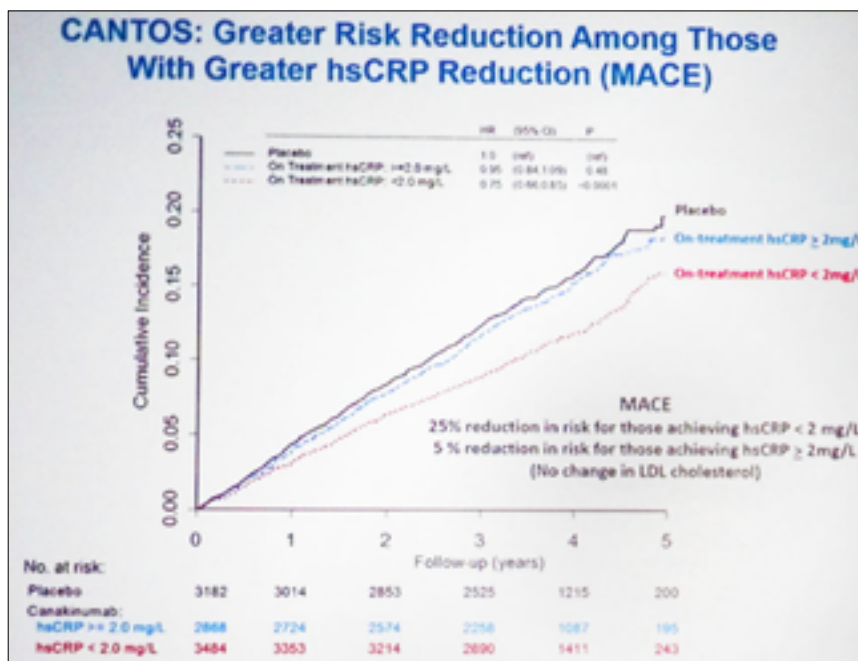


図 2

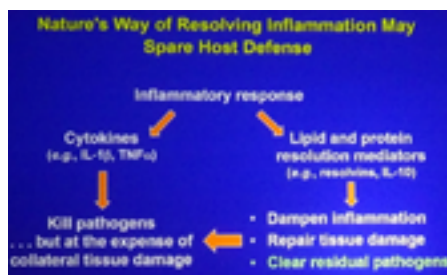


図 3

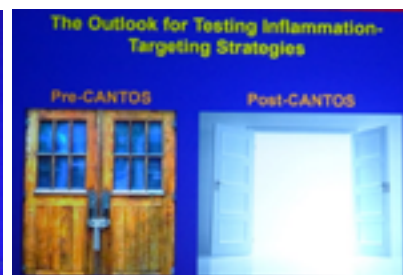


図 4



Prof. Saku's Commentary (1)

アナハイムといえばディズニーランド、最近ではディズニー・カリフォルニア・アドベンチャー・パークも有名です。上の写真はアドベンチャー・パークでの写真です。学会中にディズニーに行くなんてとんでもないと、いままで言ってました。また、そんな時間もなかったのですが、この時のAHAから、ちょっと違った雰囲気になりました。ディズニーの主役はミッキーマウス、彼はすごい人気です。孫が幼稚園に入った頃、絶対に連れて行ってあげたいと心から思います。しかし、人気アトラクションの入場に約1時間待ちですから、それが大変です。2014から2015年、ディズニーランド関連はしか（麻疹）が流行しました。ワクチン未接種の子供や乳幼児、ディズニーの従業員まで大ブレイクしたのです。ワクチン接種はやはり必要ですね。



Prof. Saku's Commentary (2)

私の米国での先生、Kashyap 教授宅（アナハイム近郊）です。高級住宅地にあります。彼の研究所の留学から帰国したばかりの末松医師、現在そこに留学中の後藤医師、今泉准教授と占部秘書です。アメリカに行くと Kashyap 先生宅にいつも招待されます。アナハイム以外でAHAがあっても、必ず彼の家に最後寄っていかないと叱られます。心臓・血管内科学の医局員を連れていきますが、前菜がベランダでバーベキュー、その後は家の中でディナーです。毎回、毎回すごく歓待していただけます。