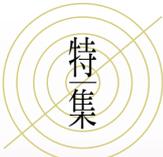


Vascular Street


 特集

循環器疾患 – 最近のトピックスから –

Part I

はじめに

最近の循環器領域におけるトピックスは、第一に「心不全パンデミック」への懸念です。日本循環器学会では、心不全はごめんでごさる！『忍者ハットリくん』啓発プロジェクトが開始されています。第二は、直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）やカテーテルアブレーションの普及により、心房細動がクローズアップされています。DOACは、非弁膜症性心房細動の適応のみですが、心不全には心房細動が合併することも多く予後を悪化させます。さらに、注目されているのは末梢動脈疾患に対するカテーテル治療などです。ここでは、最近の論文の中からこれらの疾患についてのトピックスをご紹介します。

三浦 伸一郎



一般社団法人日本循環器学会ホームページより
<http://www.j-circ.or.jp/index.htm>

「心房細動のスクリーニングとしての植え込み型心電図モニタリング機器の有用性」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
 今泉朝樹、森井誠士、三浦伸一郎

心房細動は、原因が特定できない脳梗塞の主な要因であると考えられている。また、心房細動に関連

した脳梗塞の中で、約20%は脳梗塞が心房細動の最初の臨床症状として出現する。今回、植え込み型心電図モニタリング機器（ICM）を用いて、心房細動を認めた場合、脳梗塞リスクが高い患者の心房細動発症率が明らかにされた[1]。LEVEAL AF studyは、単一群・多施設研究で、心房細動の既往がないCHADS2スコアが3点以上または2点以上で心房細動の危険因子（冠動脈疾患、腎障害、睡眠時無呼吸、慢性閉塞性肺疾患）を1つ以上保有する患者を対象とした試験であった。394名がICM植え込み術を施行され、男性は206名で、平均年齢は71.6歳だった。主要評価項目は、18カ月時点で6分以上持



胸部皮下に挿入。最長3年間の持続的な心電図モニタリングが可能
<http://www.innervision.co.jp/products/release/20161006> より

続する心房細動発症率とした。最終的に385名が解析対象となり、29.3%(128名)から6分以上持続する心房細動が記録された。同様に、30日時点で6.2%、6カ月で20.4%、12カ月で27.1%、24カ月で33.6%、30カ月で40.0%の発見率となった。心房細動が記録された128名のうち113人は、心房細動が30分以上持続していた。同様に、1時間以上持続していたのは97名、6時間以上持続していたのは53名、24時間以上持続する心房細動が記録されていた患者は13名であった。デバイス植え込みから最初の心房細動発見までの平均値は123日であった。18カ月時点の心房細動発症率は、CHADS2スコアが2点の患者では24.7%、3点では32.7%、4点以上では31.7%で、これらの間に有意差はなかった。患者特性の中で、心房細動の独立した危険因子は、高齢と肥満であった。これらの結果から、心房細動と診断されたことはないが脳梗塞リスクがある患者にICMを使用すると、6分以上持続する心房細動が高率に記録され、発見率は30カ月の時点でも増加し続けていた。理想的なモニタリング期間は不明だが、心房細動による脳梗塞リスクが高い患者において、Holter心電図や体外式心電図モニターで検知できない心房細動のスクリーニングとしてICMは有用であると考えられる。

文献：

[1] Reiffel JA et al. JAMA Cardiol. 2017;2:1120-1127.

「心房細動スクリーニングにおける 携帯型心電計の評価」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
出石礼仁、森井誠士、三浦伸一郎

高齢化に伴い無症候性心房細動、およびそれに伴う脳卒中は増加し

ており、心房細動の早期発見と適切な抗凝固療法の開始が脳卒中による死亡率に寄与すると考えられる。今回は、iPod に装着できる AliveCor 社の心電計 (iECG) 群と通常のケア (RC) 群にランダム化してデバイスの有用性、費用、患者の使用満足度について検討を行った。主要評価項目は、AF (P 波のない不規則な調律が 30 秒間の iECG に記録されていることと定義した。) と診断されるまでの期間とした。

携帯型心電計



対象は、CHADS-VASc スコアが 2 点以上で 65 歳以上かつ抗凝固療法を受けていない患者 1001 名 (iECG 群 500 名、RC 群 501 名)。72.6 ± 5.4 歳、534 人が女性だった。被験者の平均 CHADS-VASc スコア

は 3.0 点で、患者背景に群間差はなかった。iECG 群では、12 カ月にわたり、週 2 回及び症状がある時に心電図 (30 秒間の単極誘導心電図) を撮った。12、32 および 52 週目には両群の全ての患者に接触して状況を確認した。iECG 群は、心電図を計 6 万 440 回記録し、被験者の 74% が試験を完遂した。被験者の約 5 分の 4 は、週 1 回以上の iECG 提出率が 90% 以上で、週 2 回以上の提出率は 75% 以上だった。試験期間中に AF と診断された被験者は、iECG 群では 19 名、RC 群では 5 名であった (HR: 3.9、95% CI: 1.4-10.4、P=0.007)。AF を 1 名診断する費用は 1 万 780 ドルだった。iECG の 76% が自動アルゴリズムにより正常と報告された。正常 iECG のうち最終的に AF と確認された例は 1 例もなく、判定困難と報告された iECG (21%) のうち、最終的に AF と確認された iECG は 6 名のみだった。デバイスが AF と報告した iECG (約 1%) のうち、最終的に AF と確認されたのはわずか 5% だった。iECG 群の被験者の大半が使用方法に自信を持ち、活動の制限や不安を感じず、デバイスに満足したことがわかった。

脳卒中や死亡イベントには、有意差がなかったが、今

回の検出力はハードアウトカムを評価できるほど高くない。今後、十分な検出力を備えたイベント主導型ランダム化試験で評価し、AF 患者の脳卒中予防法としての費用対効果を確認する必要があると考えられる。
文献:

[1] Halcox JPJ, et al. Circulation. 2017;136:1784-94.

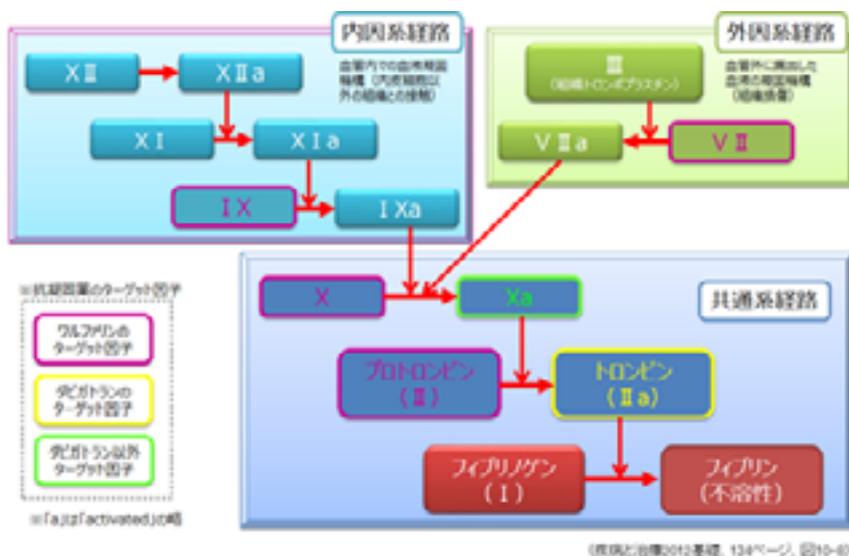
「非弁膜症性心房細動患者に対する 抗血栓療法の推移」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
宮崎碧、森井誠士、三浦伸一郎

心房細動患者は、年々増加している。予後を規定する因子として重要なのは、心房性脳塞栓の発症を予防することである [1]。血栓予防目的にて、ワルファリンのみが使用されてきたが、2011年に直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants, DOAC) が新規に発売され使用可能となった。DOAC としてダビガトランは、抗トロンビン作用を持ち、リバーロキサバン・アピキサバン・エドキサバンは、直接作用型第 Xa 因子阻害作用を有している。これらの DOAC は、非弁膜症性心房細動患者が適応であるが、2013年改訂の「心房細動治療 (薬物) ガイドライン」でも記載が追加されている。大規模臨床研究、メタ解析および実臨床 (リアルワールド) においても、DOAC の有効性と安全性のエビデンスの蓄積が進んでいる。Camm AJ らは、2010年から2015年に新規で非弁膜症性心房細動と診断され、脳梗塞リスク 1 点以上ある患者の抗血栓療法のパターンを報告した [2]。全体数は 39670 名であり、時期によりコホートを 4 つに分類し、C1 2010年～2011年 (n=5500)、C2 2011年から2013年 (n=11662)、C3 2013～2014年 (n=11462)、C4 2014～2015年 (n=11046) とした。このコホートにより基礎疾患と抗血栓療法について分析した。C1～C4で15% ずつ抗凝固療法を行った患者の割合は増加していた。ビタミン K 拮抗薬 + 抗血小板療法や抗血小板療法単剤のみの治療患者の割合は減少し、NOAC ± 抗血小板剤の治療割合が増加していた。また、脳卒中発症リスクを評価する CHA2DS2-VASc において、2 点以上の患者では、DOAC 投与の割合が多く、その他には、男性、高齢者、アジア人、認知症、非ステロイド性抗炎症薬使用患者、喫煙者に多く使用されていた。ビタミン K 拮抗薬は、心血管疾患や腎機能障害患者に多く使用されていた。以上より、DOAC の承認後より、ビタミン K 拮抗薬や抗

抗凝固薬の作用機序

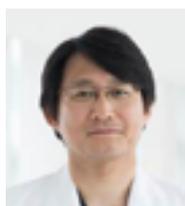


血小板薬による抗血栓療法は減少し、DOACの使用頻度が増加していた。しかし、ガイドラインで推奨されている抗凝固療法以外の治療も依然行われていたこともわかった。

文献:

- [1] Lin HJ et al. Stroke. 1996;27:1760-1764.
- [2] Camm AJ et al. Heart. 2017;103:307-314.

「心不全に合併する心房細動のタイプと転帰」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
小川正浩、三浦伸一郎

心不全には、心房細動(AF)がよく合併することが知られているが、AFのタイプ別(発作性、持続性または永続性と新規発症)による臨床的転帰の差異は、未だ十分示されていない。Mogensen Uらは、左室駆出率が低下した心不全を対象とした2つの大規模臨床試験(PARADIGM-HF, ATOMOSHERE)のデータを用いて多変量Cox回帰分析を実施し、AFタイプに関連した転帰のハザード比を推定した [1]。無作為化時にAFの既往は、15415例中5481例(35.6%)に同定された。発作性AF患者は、非AF患者に比べ、心血管死または心不全入院で評価する複合1次エンドポイント(HR:1.20;95%confidence interval [CI]:1.09 to 1.32;p<0.001)、心不全入院(HR:1.34;95% CI:1.19 to 1.51;p<0.001)や脳卒中(HR:1.34;95% CI:1.02 to 1.76;p=0.037)が有意に大であった。一方、持続性または永続性AF患者で

は、リスクは増加せず、どちらの非発作性AF患者においても高い死亡率とは関連していなかった。新規発症AF患者は、非AF患者に比べて、複合1次エンドポイント(HR:2.21;95% CI:1.80 to 2.71;p<0.001)、心不全入院(HR:2.11;95% CI:1.58 to 2.81;p<0.001)、脳卒中(HR:2.20;95% CI:1.25 to 3.88;p<0.001)や全死亡率(HR:2.26;95% CI:1.86 to 2.74;p<0.001)が有意に大であった。抗凝固薬治療は、全タイプのAF患者の90%以上がCHA2DS2-VAScスコア2点以上であったが、持続性および永続性AF(71%)患者に比べ、発作性AF(53%)と新規発症AF(16%)において

実施割合が低かった。AF既往がある心不全患者は、持続性または永続性AFよりも発作性AFが心不全入院や脳卒中のリスクが高く、心不全経過中の新規発症AFは、すべての臨床的転帰(心血管死、脳卒中、心不全入院と全死亡率)のリスク悪化に関連していた。これらの結果から、各AFタイプにおける抗凝固薬治療を実施割合の違いからの血栓塞栓症への影響が考察され、AFは、心不全患者の予後予知因子というよりも、心不全の病状進行の指標となつているともいえる。また、AF持続時間と心不全の因果関係は、単純ではないようだが、転帰に影響する機序を考える上で興味深いことである。

CHA2DS2-VAScスコア

危険因子		スコア	
C	Congestive heart failure / LV dysfunction	心不全、左室機能不全	1
H	Hypertension	高血圧	1
A ₂	Age ≥ 75y	75歳以上	2
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S ₂	Stroke / TIA / TE	脳梗塞、TIAの既往、血栓塞栓症の既往	2
V	Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	血管疾患(心筋梗塞の既往、末梢動脈疾患、大動脈プラーク)	1
A	Age 65-74y	65歳以上74歳以下	1
Sc	Sex category (female gender)	性別(女性)	1
合計			0~9

TIA: 一過性脳虚血発作

文献:

- [1] Mogensen U et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2490-500.

「遠位尿細管における代償性 Na 再吸収が心不全患者における利尿薬抵抗性の原因」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
田代浩平、佐光英人、三浦伸一郎

ループ利尿薬は、心不全患者の体液コントロール目的に使用されることが多いが、利尿薬抵抗性が起こる。慢性的にループ利尿薬を投与された動物モデルでは、遠位尿細管における代償性 Na 再吸収のために利尿薬抵抗性が生じる。

利尿薬抵抗性の機序は、2つに大別できる。一つは、近位尿細管とヘンレ管における Na 排泄低下、もう一つは、遠位尿細管での代償性 Na 再吸収である。利尿薬抵抗性心不全患者では、機序解明のために Li が使用される。近位尿細管とヘンレ管では、Na、Li が同時に再吸収されるが、遠位尿細管では、Na のみ再吸収され Li は再吸収されない。この違いにより、近位尿細管での Na と Li 排泄低下が生じていれば FeNa (Na 排泄分画)、FeLi (Li 排泄分画) は同等であるが、遠位尿細管で Na 再吸収のみが亢進している場合は FeNa < FeLi となり両者の鑑別が可能である。今回、高用量ループ利尿薬投与中の心不全患者128名(平均年齢68歳)を対象とした臨床研究が実施された [1]。55.5%の患者は、非代償性心不全と診断されブメタニドの静脈内投与が、44.5%の患者は、トラセミド経口投与が行われた。ループ利尿薬投与前後の FeLi は、 $16.2 \pm 9.5\%$ から $28.3 \pm 14.6\%$ に増加したが、FeNa はわ

ずか $4.8 \pm 3.3\%$ の増加のみであった。これは、利尿薬によって近位尿細管から排泄された Na の66%が遠位尿細管での再吸収を受けていることを示唆していた。

過去の動物実験では、慢性的なループ利尿薬投与による遠位尿細管への Na 供給が遠位尿細管の肥大および Na 再吸収力の増加を来していることが示されている。今回の結果により、慢性的にループ利尿薬が投与されている心不全患者では、同様のことが起こっていることが示唆された。また、超高用量のループ利尿薬投与では、Na 排泄にも限界があり、Na 排泄の度も患者によって異なっていた。以上より、臨床的には、高用量ループ利尿薬単独投与よりも、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬(遠位尿細管での Na 再吸収阻害)の併用療法のほうが良好な利尿を得られると期待される。

文献:

[1] Rao VS et al. J Am Soc Nephrol. 2017;28:3414-3424.

「Dipeptidyl peptidase-4阻害薬が心血管疾患の転帰に与える影響」

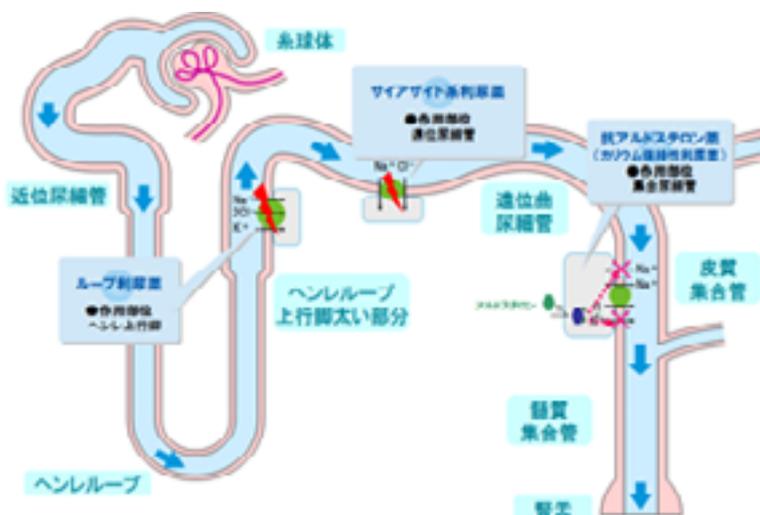


福岡大学医学部心臓・血管内科学
山下素樹、佐光英人、三浦伸一郎

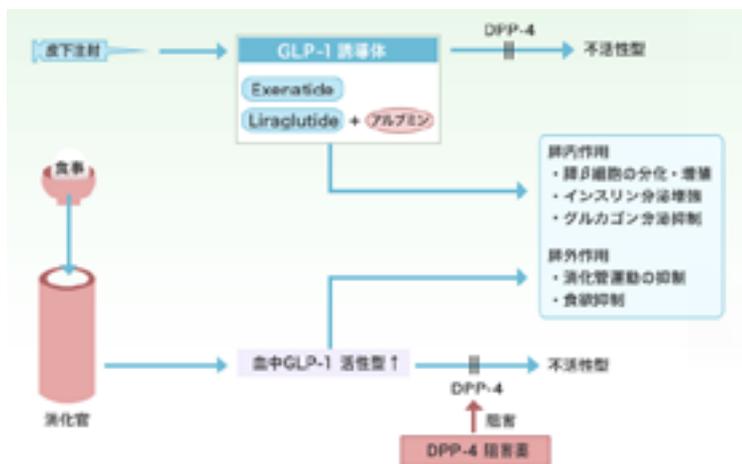
動物実験では、Dipeptidyl peptidase-4阻害薬(DPP-4阻害薬)による心保護効果が示されているが、SAVOR-TIMI53試験 [1] や EXAMINE 試験 [2] といった臨床試験では、むしろ心不全リスクの上昇が示唆されており、DPP-4阻害薬が心血管疾患の転帰に与える影響は不明であった。今回、DPP-4阻害薬が転帰に与える影響と、駆出率の異なる心不全における DPP-

4i の作用の相違が検討された [3]。対象は、急性非代償性心不全で入院し糖尿病を併発していた患者で、退院時の DPP-4阻害薬投与の有無により、DPP-4阻害薬群と非 DPP-4阻害薬群に分類し、主要評価項目は、総死亡、副次的評価項目は、心血管死+心血管入院の複合評価項目とした。糖尿病合併心不全患者は355名、DPP-4阻害薬群は127名、非 DPP-4阻害薬群は 228名であった。追跡期間中、49名が死亡し、124件の心血管死または心血管入院が発生したが、両群の総死亡および心血管死+心血管入院の発生率は同程度であった。傾向スコアを用いて DPP-4阻害薬投与患者79名に非 DPP-4阻害薬投与患者をマッチさせたコホートでは、追跡期間

各種利尿薬の作用部位



GLP-1 : glucagon-like peptide-1 の作用と代謝



https://www.dm-town.com/life/ryouhou05.html?link_id=sd11 より

中に 21名が死亡し、53件の心血管死+心血管入院が発生したが、DPP-4阻害薬による統計的に有意な総死亡率上昇はなく、心血管死+心血管入院についても同様であった。さらに、傾向マッチングコホートで退院時の左室駆出率別 (EF:45%) のサブグループ解析を行い、EF が保持された心不全 (HFpEF) 患者の総死亡に関する予後は、非 DPP-4阻害薬群より DPP-4阻害薬群で有意に良好であった。DPP-4阻害薬は、EF が低下した心不全患者の予後は改善しなかった。今回の研究結果は、DPP-4阻害薬による総死亡率上昇がなかった点では過去の試験結果に類似していたが、過去の試験とは異なり、DPP-4阻害薬による心不全リスクの上昇はみられなかった。DPP-4阻害薬が HFpEF 患者に有益な可能性が示唆され、今後は、心不全の重症度や心機能の分類別に DPP-4阻害薬が心血管転帰に及ぼす影響を検証する前向き研究を実施する必要がある。

文献：

- [1] Scirica BM et al. *New Engl J Med.* 2013;369:1317-1326.
- [2] White WB et al. *New Engl J Med.* 2013;369:1327-1335.
- [3] Yamamoto M et al. *Circ J.* 2017;81:1662-1669.

「大腿膝窩動脈疾患に対するコーティングバルーンによる血管形成術の有用性」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
石田紀久、杉原充、三浦伸一郎

末梢動脈疾患に対するカテーテル治療 (Endo Vascular Treatment, EVT) は、再狭窄を来すため有効性が限られている。薬剤コーティングバルーンは、細胞増殖阻害薬を動脈壁に直接散布するため、再狭窄の発

生を抑制し血管開存性を改善させる可能性がある。

今回、薬剤コーティングバルーンの有効性に対する臨床研究が報告された [1]。54施設で実施した単盲検無作為化試験で、中等度・重症の間欠性跛行または安静時下肢痛を有し、血管造影上アテローム性病変を認める患者476例を対象としていた。パクリタキセルコーティングバルーンによる血管形成術を実施するコーティングバルーン群と標準的バルーンにより血管形成術を実施する標準治療群に2:1で振り分けられた。主要評価項目は、術後12カ月時点での標的血管の主要開存であった。主要安全性評価は、周術期死亡がないこと、12カ月時点での患肢関連死亡、下肢切断、再介入がない複合項目であった。両群とも患者背景は同じあり、糖尿病罹患率は42.9%、喫煙者は34.7%であった。平均の病変長は、62.8mmであり、21%の患者は完全閉塞であった。Rutherford分類では両群とも3が最も多かった。12か月後のコーティングバルーン群の標的血管主要開存率は、標準治療群と比較して有意に優れていた (65.2% 対52.6%)。標的血管再形成術、死亡率、大切断率は、両群で有意差は認めなかった。主要安全性評価において、コーティングバルーン群は標準治療群と比較して非劣性であった。足関節上腕血圧比の改善や歩行障害質問表での症状の評価に両群で有意差を認めなかった。症候性大腿膝窩動脈疾患を有する患者では、パクリタキセルコーティングバルーンによる EVT の12か月後の標的血管開存率が標準的バルーンと比較して有意に高く、安全性に関しても非劣性であり、今後の有効な治療法として期待される。



文献：

- [1] Rosenfield K et al. *New Engl J Med.* 2015;373:145-153.



「血中高感度トロポニンI値の測定は 心筋梗塞の診断に有用か」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
今泉朝樹、岩田敦、三浦伸一郎

心筋梗塞 (MI) は、プラーク破綻による虚血が原因の type1 と、酸素需要量増加または酸素供給量低下による虚血に続いて起こる type2 に分類される。血中高感度トロポニン検査でカットオフ値を低く設定すると、type1 の再発率や死亡率を低下させるとの報告があるが、それ以上精査してもアウトカムの改善につながらない type2 の患者や心筋障害の患者も2倍以上見つかる結果となっている [1]。今回、血中高感度心筋トロポニン検査の有用性について、救急外来で type1 診断時の陽性的中率について検討された [2]。第1集団は、英国の救急病院を受診した患者1054名で、臨床症状とは無関係に全患者の高感度トロポニン I 値を測定した。第2集団

は、英国の救急病院を受診し、担当医が急性冠症候群を疑って高感度トロポニン検査を行った5815名であった。第3集団は、米国の救急病院を受診し、担当医が急性冠症状群を疑った1631名であった。いずれの集団も、受診した時点で ST 上昇型心筋梗塞が判明した患者は除外された。カットオフ値は、健常人の99パーセンタイル値 (男性34ng/L、女性16ng/L) とし、これを超えている患者をトロポニン陽性と判断された。第1集団では、陽性率13.7%、type1 1.6%、陽性的中率は11.8%であった。第2集団では、陽性率24.1%、type1 14.5%、陽性的中率は59.7%であった。第3集団では、陽性率25.4%、type1 4.2%、陽性的中率は16.4%であった。いずれの集団においても、胸痛を認める、心電図で虚血が疑われる、虚血性心疾患の病歴がある患者で type1 の陽性的中率が高かった。しかし、高血圧、糖尿病の冠リスク因子に関しては、type1 の陽性的中率を上げない結果となった。以上の結果から、臨床評価を加味せずに高感度トロポニン検査を実施すると、type1 の陽性的中率は高くなく、患者を選定して検査を実施すべきと思われた。

発症からの経過時間別にみた各心筋バイオマーカーの診断精度

	<2時間	2~4時間	4~6時間	6~12時間	12~24時間	24~72時間	>72時間
ミオグロビン*	○	○	○	○	○	△	×
心臓脂肪酸結合蛋白 (H-FABP)*	○	○	○	○	○	△	×
心筋トロポニンI,T*	×	△	○	○	○	○	○
高感度心筋トロポニンI,T	○	○	○	○	○	○	○
CK-MB	×	△	○	○	○	△	×
CK	×	△	○	○	○	△	×

○：感度、特異度ともに高く診断に有用である。○：感度は高いが、特異度に限界がある。△：感度、特異度ともに限界がある。
×：診断に有用でない。*：全血迅速診断が可能である。

文献： ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン(2013年改訂版)より

[1] Mills NL, et al. JAMA. 2011;359:1210-1216. [2] Shah ASV, et al. BMJ. 2017;359:j4788.

Prof. Miura's Commentary

循環器診療は、『日進月歩』で進んでいます。そして、今なお多くの創薬が盛んに行われています。循環器疾患の患者さんと医師と医療の関連をこの図に示します。ICMや薬剤コーティングバルーンなど様々な機器やデバイスが



循環器領域の診断や治療においても必須のアイテムとなってきました。循環器領域の臨床研究でも New Engl J Med、JAMA、BMJ などといった世界五大医学雑誌に掲載されることが多くなり、ここで掲載しました最近のトピックスは、これらの雑誌に掲載された論文も含めてご紹介しました。しかし、今後、一流誌に掲載された新たな診断・治療戦略をどのように患者治療に活かすか、実地診療においてこれからも多くのエビデンスの構築が重要です。