令和4年1月31日発行

JCVA会誌 Vol.9 No.1 2022

心血管薬物療法

Cardiovascular Pharmacotherapy

第9巻 1号

特集：不整脈と心不全 up to date

編集委員長：認定NPO法人日本心血管協会理事
大分大学医学部 循環器内科・臨床検査診断学
髙橋 尚彦

Review

新Vaughan Williams分類を臨床に活かす
日本人に最適な抗凝固療法—Fushimi AF Registry 10年—
虚血性心疾患を合併した心房細動患者の抗血栓療法
ARNIの薬理を知って心不全治療に生かす
SGLT2阻害薬の薬理を知って心不全治療に活かす
イバブラジンの薬理を知って心不全治療に活かす

JCVA研究会

第6回COPD・CKD・糖尿病と心血管疾患研究会
第9回脂質・糖代謝異常と心血管疾患
～最新知見とホットトピックス～

認定NPO法人 日本心血管協会
Japan Cardiovascular Association (JCVA)

HIF-PH阻害剤 ー腎性貧血治療剤ー 薬価基準収載

バフセオ®錠 150mg 300mg

VAFSEO® Tablets 150mg, 300mg（バダデュスタット錠）

劇薬 処方箋医薬品 （注意ー医師等の処方箋により使用すること）

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については添付文書をご参照ください。

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

プロモーション提携
扶桑薬品工業株式会社
大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

2021年6月作成

直接トロンビン阻害剤　薬価基準収載

プラザキサ® 75mg カプセル 110mg

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤

処方箋医薬品
（注意・医師等の処方箋により使用すること）　Prazaxa® Capsules 75mg・110mg

ダビガトラン特異的中和剤　薬価基準収載

プリズバインド® 静注液2.5g

イダルシズマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品 処方箋医薬品
（注意・医師等の処方箋により使用すること）　Prizbind® Intravenous Solution 2.5g

「効能又は効果」「用法及び用量」「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては製品添付文書をご参照ください。

製造販売　日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社　〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower
文献請求先及び問い合わせ先：DIセンター

2020年12月作成

心血管薬物療法　第9巻　第1号

― 特集：不整脈と心不全 up to date ―

JCVA 会誌「心血管薬物療法」第九巻編集委員長
認定 NPO 法人日本心血管協会理事
大分大学医学部 循環器内科・臨床検査診断学
髙橋　尚彦

目次

巻頭言

編集委員長のことば …… 2
髙橋　尚彦
大分大学医学部 循環器内科・臨床検査診断学

Review

1）新 Vaughan Williams 分類を臨床に活かす …… 3
杉山 篤
東邦大学医学部薬理学講座
東邦大学医学部加齢薬理学講座

2）日本人に最適な抗凝固療法 …… 10
― Fushimi AF Registry 10 年―
赤尾 昌治
国立病院機構京都医療センター循環器内科

3）虚血性心疾患を合併した心房細動患者の抗血栓療法 …… 16
阿古 潤哉
北里大学医学部循環器内科学

4）ARNI の薬理を知って心不全治療に生かす …… 25
桑原 宏一郎
信州大学医学部循環器内科

5）SGLT2 阻害薬の薬理を知って心不全治療に活かす …… 28
野出 孝一、矢島 あゆむ
佐賀大学医学部循環器内科

6）イバブラジンの薬理を知って心不全治療に活かす …… 35
奥村 貴裕
名古屋大学医学部附属病院 重症心不全治療センター / 循環器内科

JCVA 研究会報告

第 6 回 COPD・CKD・糖尿病と心血管疾患研究会 …… 42
（2021 年 2 月 20 日）

第 9 回脂質・糖代謝異常と心血管疾患 …… 45
―最新知見とホットトピックス（2021 年 8 月 26 日）

編集委員長のことば

大分大学医学部 循環器内科・臨床検査診断学
髙橋 尚彦

このたび，認定 NPO 法人日本心血管協会（Japan Cardiovascular Association：JCVA）会誌である「心血管薬物療法」の第 9 巻の編集を担当させていただきました大分大学の髙橋でございます。

第 8 巻は, 中村真潮先生が編集委員長をおつとめになられ,「COVID-19 と心血管疾患」と題して特集を組まれ, 素晴らしい内容の医学雑誌に仕上がりました。

第 9 巻では「不整脈と心不全 up to date」と題し特集を組ませていただき，各分野のエキスパートの先生方にご執筆をいただきました。不整脈の分野では，抗不整脈薬および抗血栓療法を，また心不全の分野では，新たに登場し大きな注目を集めている心不全治療薬を取り上げました。各分野を代表する先生方に最新の知見を分かり易く解説いただき，とても充実した内容になったと感じております。

ご執筆いただいた先生方に改めて感謝いたしますとともに，本特集が皆様方にとって，今後の診療のお役に立つと共に，研究の一助になりますと幸いです。

Review

新 Vaughan Williams 分類を臨床に活かす

杉山　篤[1,2]、神林隆一[1]、後藤　愛[1]、松本明郎[2]、中瀬古（泉）寛子[1]

[1] 東邦大学医学部薬理学講座
[2] 東邦大学医学部加齢薬理学講座

要旨

新 Vaughan Williams 分類では、I から IV 群に関しては、Na^+ チャネル遮断薬（I 群薬：Ia, Ib, Ic, Id）、G タンパク質共役受容体修飾薬（II 群薬：IIa, IIb, IIc, IId, IIe）、K^+ チャネル遮断薬（III 群薬：IIIa, IIIb, IIIc）および Ca^{2+} ハンドリング修飾薬（IV 群薬：IVa, IVb, IVc, IVd, IVe）とクラス内容が拡大され、各クラスにサブクラスが追加された。さらに、I_f 遮断薬（0 群薬）、TRP チャネル遮断薬（V 群薬）、コネキシン阻害薬（VI 群薬）およびアップストリーム標的薬（VII 群薬）というクラスが追加された。新分類は、ほぼ全ての既存の抗不整脈薬を薬理学的標的に基づいて分類でき、Vaughan Williams 分類の単純・明快さを維持しつつ、抗不整脈薬の作用機序の理解を容易にし、臨床での使い分けを支援できる実践的な分類になっている。

キーワード　Vaughan Williams 分類、G タンパク質共役受容体修飾薬、Ca^{2+} ハンドリング修飾薬、TRP チャネル遮断薬、コネキシン阻害薬

1．はじめに

Miles Vaughan Williams（1918-2016）先生が約半世紀前に提案された抗不整脈薬分類は、現在でも抗不整脈薬を理解するための実践的な分類として広く教育並びに臨床の現場で用いられている[1)]。先生は 1983 年 7 月に来日され、第 17 回河口湖心臓討論会において当時の国内の心臓電気生理学および臨床不整脈研究の専門家と 2 日間にわたり議論されたご経験もお持ちである（図 1、表 1）[2)]。Vaughan Williams 分類の発表から半世紀の間に明らかになった生体分子機構および新しく開発された抗不整脈薬を包含する実践的な『新 Vaughan Williams 分類』が 2018 年、先生の生誕 100 年を記念し Circulation 誌に Systematic Review として発表された[3)]。本稿ではこの新分類の概要を著者らの自験例を交えて紹介する。

2．新Vaughan Williams分類に追加されたクラスおよびサブクラスの概要

Vaughan Williams 分類に記載された機序に基づく抗不整脈薬としては、1991 年にピルシカイニド（I 群）、1993 年にベプリジル（IV 群）、1994 年にピルメノール（I 群）、1999 年にニフェカラント（III 群）、2002 年にランジオロール（II 群）、エスモロール（II 群）が日本国内で臨床使用が開始された以降、2021 年までの 20 年間、I ～ IV 群に分類される抗不整脈薬は開発されていない。一方、この間、新しく解明された生体分子機構を修飾する抗不整脈薬の開発には大きな進歩があった。例えば、2019 年に I_f チャネル遮断薬としてイバブラジンが発売されたが、これは I ～ IV 群のいずれにも属さない薬物である。このように Vaughan Williams 分類が発表された当時には想定されていなかった機序を有する抗不整脈薬が現在多数存在している。それらを「I ～ IV 群以外の抗不整脈薬」として一括りに分類しているのが現状である。

このような状況は抗不整脈作用を発現する主たる薬理学的標的に基づく分類を目指した Vaughan Williams 分類の趣旨に沿うものではない。そこで、そのような状況を解決する手段として新 Vaughan Williams 分類が発表された（図 2、表 2）[3)]。従来の I 群、II 群、III 群および IV 群に関しては、その分子機序を正確に説明するためにクラス内容が拡大さ

図 1　第 17 回河口湖心臓討論会参加者集合写真。 Vaughan Williams 先生は約 40 年前に来日され、当時の国内の心臓電気生理学者および不整脈研究家と 2 日間にわたり議論された。写真は後列左より、杉本（東京大）、平岡（東京医科歯科大）、真島（東京大）、菅野（北海道大）、小西（京都大）、早川（日本医科大）；中列左より、栗山（九州大）、西（熊本大）、戸嶋（久留米大）、真柴（鳥取大）、橋場（長崎大）；前列左より、佐藤（東北大）、橋本（山梨医大）、有田（大分医大）、春見（昭和大）、Vaughan Williams（オックスフォード大）、入沢（生理学研究所）、渡部（名古屋保健衛生大）、山田（名古屋大）、加藤（心臓血管研究所）。敬称略、所属は当時（文献 2 より許可を得て掲載）

表 1　第 17 回　河口湖心臓討論会

● Electropharmacology

1）単一心筋細胞を用いた実験
岡崎国立共同研究機構生理学研究所：入沢　宏

2）Residual fast channel による心室筋の遅い伝導に対する catecholamine と 2 価陽イオンの作用：その抗不整脈剤による修飾
大分医科大学薬理学教室：有田　真，ほか

3）薬効による抗不整脈薬の分類
山梨医科大学薬理学教室：橋本敬太郎

4）諸種実験法併用の意義
名古屋保健衛生大学総合医科学研究所心血管部門：渡部良夫，ほか

5）イヌ血液灌流房室結節標本を用いての抗不整脈薬の分類
東北大学第 2 薬理学教室：佐藤慶祐，ほか

6）抗不整脈薬 10 年間の進歩
オックスフォード大学薬理学教室：E. M. Vaughan Williams

1983 年 7 月 9・10 日　富士ビューホテルにて

れ、各クラスにサブクラスが追加された。その概要は I 群薬（Na^+ チャネル遮断薬：Ia, Ib, Ic, Id）、II 群薬（G タンパク質共役受容体修飾薬：IIa, IIb, IIc, IId, IIe）、III 群薬（K^+ チャネル遮断薬：IIIa, IIIb, IIIc）および IV 群薬（Ca^{2+} ハンドリング修飾薬：IVa, IVb, IVc, IVd, IVe）というものである。さらに新しいクラスとして 0 群（徐拍薬）、V 群（TRP チャネル遮断薬）、VI 群（コネキシン阻害薬）および VII 群（アップストリーム標的薬）が追加された。このように新 Vaughan Williams 分類では、ほぼ全ての既存および開発中の抗不整脈作用を期待できる薬物を主たる薬理学的標的に基づいて、明快に分類することが可能になった。

Sicilian Gambit 分類の位置付けも新 Vaughan Williams 分類の発表により今後、変化することが予想される。Sicilian Gambit 分類は 30 年前に考案され現在でも新しい情報が追加されている [4)]。しかし、Sicilian Gambit 分類には有用な情報が数多く記載されているにもかかわらず、単独では、医学教育や臨床の現場おいて活用することが難しい状況が続いている。一方、Vaughan Williams 分類と Sicilian Gambit 分類を抗不整脈薬の作用機序を理解するための車の両輪と考え（表 3）、今回発表された新 Vaughan Williams 分類に対応する Sicilian Gambit 分類のスプレッドシートの情報が追加・拡充されれば、両者の有用性は一段と高まるはずである。

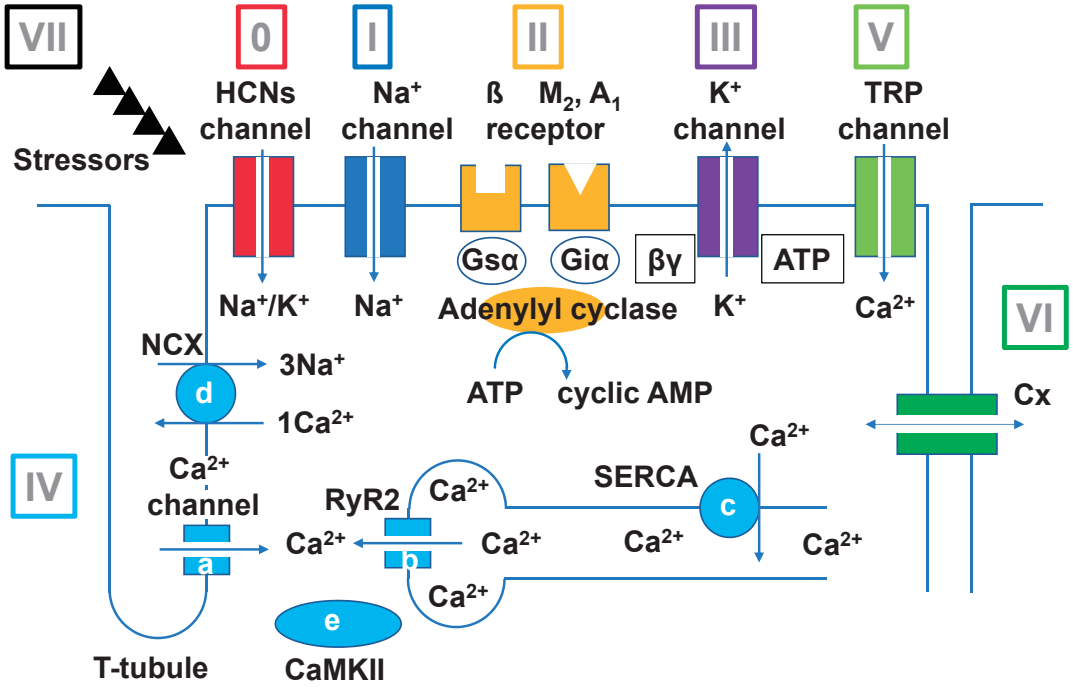


図 2　心筋細胞の電気生理学的興奮と伝導に関与する細胞表面および細胞内イオンチャネル、イオン交換体、トランスポーターおよびイオンポンプ。HCN：過分極活性化環状ヌクレオチド依存性、RyR2：リアノジン受容体 2 型チャネル、SERCA：筋小胞体の Ca^{2+} ポンプ、NCX：Na^{+}/Ca^{2+} 交換体、CaMKII：カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ II、TRP：一過性受容体電位、Cx：コネキシン（文献 3 を参考にして作成）

表 2　新 Vaughan Williams 分類

クラス		サブクラス	主たる薬理作用	薬物名
0群	徐拍薬		HCNチャネルを介するペースメーカー電流（I_f）阻害	イバブラジン、ザテブラジン
I群	Na^{+}チャネル遮断薬	Ia	I_{Na}阻害	キニジン、ジソピラミド、プロカインアミド、ピルメノール、シベンゾリン
		Ib	I_{Na}阻害	リドカイン、メキシレチン
		Ic	I_{Na}阻害	ピルシカイニド、フレカイニド
		Id	I_{NaL}阻害	ラノラジン
II群	Gタンパク質共役受容体修飾薬	IIa	ß受容体遮断	カルベジロール、プロプラノロール、ランジオロール、エスモロール、ビソプロロール
		IIb	ß受容体刺激	イソプロテレノール
		IIc	M_2受容体遮断	アトロピン、スコポラミン
		IId	M_2受容体刺激	カルバコール、ピロカルピン、ジゴキシン（迷走神経刺激を介して）
		IIe	A_1受容体刺激	アデノシン、ATP
III群	K^{+}チャネル遮断薬	IIIa	電位依存性K^{+}電流（I_{Kr}, I_{Ks}, I_{Kur}, I_{to}）阻害	アミオダロン、ソタロール、ニフェカラント、ドロネダロン
		IIIb	代謝依存性K^{+}チャネル（I_{KATP}）開口	ニコランジル、ピナシジル
		IIIc	GIRK1およびGIRK4（I_{KACh}）阻害	オセルタミビル
IV群	Ca^{2+}ハンドリング修飾薬	IVa	細胞膜表面Ca^{2+}電流（I_{CaL}, I_{CaT}）阻害	ベラパミル、ジルチアゼム、ベプリジル
		IVb	RyR2を介する筋小胞体 Ca^{2+}放出阻害	フレカイニド、プロパフェノン、カルベジロール、カルダレット
		IVc	SERCA活性化	カルダレット
		IVd	NCX阻害	KB-R7943, SEA-0400
		IVe	CaMKII修飾	
V群	TRPチャネル遮断薬		一過性受容体電位（TRP）チャネル遮断	アミロライド
VI群	コネキシン阻害薬		Cx（Cx_{40}, Cx_{43}, Cx_{45}）遮断	カルベノキソロン、マンニトール（細胞間スペース拡大を介して）
VII群	アップストリーム標的薬		ACE阻害、アンジオテンシン受容体遮断、オメガ3脂肪酸、スタチン	カプトプリル、ロサルタン、EPA、DHA、スタチン

表 3　抗不整脈薬の旧 Vaughan Williams 分類（左）と Sicilian Gambit 分類（右）を併記した分類

Vaughan Williams分類（1975年発表）					Sicilian Gambit分類（1991年発表）					
クラス	サブクラス	活動電位持続時間	Na^+チャネル結合解離	薬物名	Na^+チャネル	K^+チャネル	Ca^{2+}チャネル	β受容体	α受容体	M_2受容体
Na^+チャネル遮断薬（I群）	Ia	延長	intermediate	キニジン	＋＋＋	＋＋			＋	＋
				プロカインアミド	＋＋＋	＋＋				
			slow	ジソピラミド	＋＋＋	＋＋				＋
	Ib	短縮	fast	リドカイン	＋					
				メキシレチン	＋					
	Ic	不変	intermediate	プロパフェノン	＋＋＋			＋＋		
			slow	フレカイニド	＋＋＋	＋				
β遮断薬（II群）				プロプラノロール	＋			＋＋＋		
				ナドロール				＋＋＋		
K^+チャネル遮断薬（III群）				ソタロール		＋＋＋		＋＋＋		
				アミオダロン	＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋	
Ca拮抗薬（IV群）				ベラパミル	＋		＋＋＋		＋＋	
				ジルチアゼム			＋＋			
				ベプリジル	＋	＋＋	＋＋＋			

3. I～IV 群へのサブクラス追加

I 群（Na^+ チャネル遮断薬）

Ia、Ib および Ic は旧分類から変更はなく I_{Na} を阻害する薬物が該当する。すなわち、活動電位持続時間の変化が、延長、短縮、不変、あるいは Na^+ チャネルとの結合解離が、中間、速い、遅い薬物を、それぞれ Ia、Ib、Ic に分類する（表 3）。新しいサブ分類として Id が追加された（図 2、表 2）。Id は遅延 Na^+ 電流である I_{NaL} 阻害作用と定義され、代表的な薬物としてラノラジンがある [5]。Id 薬は先天性 QT 延長症候群 3 型や頻脈性不整脈に加えて虚血性心疾患や心不全の治療薬としても効果を期待できる。

II 群（G タンパク質共役受容体修飾薬）

新しいサブ分類として IIa、IIb、IIc、IId および IIe が追加された（図 2、表 2）。IIa は旧分類 II 群の交感神経 β 受容体遮断作用に相当する。IIb は β 受容体刺激作用と定義され、代表的な薬物としてイソプロテレノールがある。IIc は M_2 受容体遮断作用と定義され、代表的な薬物としてアトロピンがある。IId は M_2 受容体刺激作用と定義され、代表的な薬物として受容体直接刺激作用を有するカルバコールおよび受容体間接刺激作用を有するジゴキシンがある。IIe は A_1 受容体刺激作用と定義され、代表的な薬物としてアデノシンや ATP がある。

III 群（K^+ チャネル遮断薬）

新しいサブ分類として IIIa, IIIb および IIIc が追加された（表 2、図 2）。IIIa は旧分類の III 群 K^+ チャネル（$I_{Kr}, I_{Ks}, I_{Kur}, I_{to}$）遮断作用に相当する。IIIb は代謝依存性 K^+ チャネル（I_{KATP}）開口作用と定義され、代表的な薬物としてニコランジルがある。IIIc は GIRK1 および GIRK4（I_{KACh}）遮断作用と定義され、抗インフルエンザウイルス薬のオセルタミビルがこの作用を有している [6,7]。

IV 群（Ca^{2+} ハンドリング修飾薬）

新しいサブ分類として IVa, IVb, IVc, IVd および IVe が追加された（図 2、表 2）。IVa は旧分類 IV 群の細胞膜表面 Ca^{2+} チャネル（I_{CaL} および I_{CaT}）遮断作用に相当する。IVb はリアノジン受容体チャネル（RyR2）を介する筋小胞体からの Ca^{2+} 放出阻害作用と定義され、この作用を有する代表的な薬物としてフレカイニド、プロパフェノンおよびカルダレットがある [8,9]。IVc は筋小胞体の Ca^{2+} ポンプ（SERCA：sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase）活性化作用と定義され、カルダレットはこの作用も有している [9]。IVd は Na^+/Ca^{2+} 交換体（NCX）阻害作用と定義され、この作用を有する代表的な薬物として SEA-0400 や KB-R7943 がある [10]。IVe はカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ II（CaMKII: Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase）修飾作用と定義され、ここに分類される薬物は現在開発が進められている。

4．新しいクラス 0 群、V 群、VI 群、VII 群の追加

0 群（徐拍薬）

0 群は HCN チャネルを介するペースメーカー電流（I_f）阻害作用と定義され、この作用を有する代表的な薬物としてイバブラジンやザテブラジンがある（図 2、表 2）。洞結節細胞やヒト iPS 細胞由来心筋細胞の自動能をイバブラジンやザテブラジンが抑制することが示されている [11,12]。

V 群（TRP チャネル遮断薬）

V 群薬は一過性受容体電位（TRP）チャネル遮断作用と定義され、この作用を有する薬物としてアミロライドがある（図 2、表 2）。胸部叩打により TRP チャネルが活性化し、心室期外収縮を起こすことがあり、心臓震盪の発生機序とされている。アミロライドの投与により期外収縮の発生が抑制されることが示されている [13]。

VI 群（コネキシン阻害薬）

VI 群はコネキシン（Cx40, Cx43, Cx45）阻害作用と定義され、この作用を有する薬物としてカルベノキソロンがある（図 2、表 2）[3]。高血糖状態や浸透圧利尿薬は細胞外スペースを拡大することにより間接的にコネキシンを阻害し房室伝導や心室内伝導を抑制することが報告されている [14]。

VII 群（アップストリーム標的薬）

VII 群は不整脈発生の病態生理のアップストリームに対する作用と定義され、この作用を有する薬物として ACE 阻害薬、アンジオテンシン受容体遮断薬、オメガ 3 脂肪酸およびスタチンがある（図 2、表 2）。しかし、カンデサルタンを発作性心房細動イヌモデルに 4 週間投与しても電気生理学的変化や抗心房細動作用は観察されなかった [15]。VII 群薬の有効性の検証には、年余にわたる観察が必要なのかもしれない。

5．まとめ

新 Vaughan Williams 分類は、既存のほぼ全ての抗不整脈薬を主たる薬理学的標的に基づいて分類でき、旧 Vaughan Williams 分類の単純・明快さを維持しつつ、抗不整脈薬の作用機序の理解を容易にし、臨床での使い分けを支援できる実践的な分類である。新 Vaughan Williams 分類に対応する Sicilian Gambit 分類の情報が追加・拡充されれば、両者の有用性は一段と高まるはずである。

[利益相反]　なし

文　献

1) Vaughan Williams EM : Classification of antidysrhythmic drugs. Pharmacol Ther B 1(1): 115-138, 1975
2) 第 17 回河口湖心臓討論会 . 心臓 16(4): 393, 1984
3) Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL : Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. Circulation 138(17): 1879-1896, 2018
4) The Sicilian Gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. Circulation 84(4): 1831-1851, 1991
5) Nunoi Y, Kambayashi R, Goto A, et al : In vivo characterization of anti-atrial fibrillatory potential and pharmacological safety profile of $I_{Na,L}$ plus I_{Kr} inhibitor ranolazine using the halothane-anesthetized dogs. Heart Vessels 36(7): 1088-1097, 2021
6) Kambayashi R, Izumi-Nakaseko H, Goto A, et al : Translational studies on anti-atrial fibrillatory action of oseltamivir by its in vivo and in vitro electropharmacological analyses. Front Pharmacol 396(6): 1103-1112, 2021
7) Kitahara K, Nakamura Y, Tsuneoka Y, et al : Cardiohemodynamic and electrophysiological effects of anti-influenza drug oseltamivir in vivo and in vitro. Cardiovasc Toxicol 13(3): 234-243, 2013
8) Kryshtal DO, Blackwell DJ, Egly CL, et al : RYR2 channel inhibition is the principal mechanism of flecainide action in CPVT. Circ Res 128(3): 321-331, 2021

9) Sugiyama A, Hagiwara-Nagasawa M, Kambayashi R, et al : Electropharmacological effects of intracellular Ca^{2+} handling modulator caldaret on the heart assessed in the halothane-anesthetized dogs. J Pharmacol Sci 139(3): 180-185, 2019
10) Amran MS, Homma N, Hashimoto K : Pharmacology of KB-R7943: a Na^{+}-Ca^{2+} exchange inhibitor. Cardiovasc Drug Rev 21(4): 255-276, 2003
11) Izumi-Nakaseko H, Kanda Y, Nakamura Y, et al : Development of correction formula for field potential duration of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes sheets. J Pharmacol Sci 135(1): 44-50, 2017
12) 中瀬古（泉）寛子 , 中村裕二 , 杉山篤 : I_f 電流を抑制するイバブラジンとはどのような薬剤か . 不整脈治療 update 第 4 巻（奥村謙 編）. 医薬ジャーナル社 , 大阪 , 2015, p192-200
13) Wada T, Ohara H, Nakamura Y, et al : Efficacy of precordial percussion pacing assessed in a cardiac standstill microminipig model. Circulation J 81: 1137-1143, 2017
14) Hirokawa Y, Kambayashi R, Goto A, et al : Effect of hyperglycemia on the cardiovascular functions in the isoflurane-anesthetized intact dogs. The 94th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society abstract: 3-Y-G1-3, 2021
15) Wang K, Takahara A, Nakamura Y, et al : In vivo electropharmacological effects of amiodarone and candesartan on atria of the chronic atrioventricular block dogs. J Pharmacol Sci 103(2): 207-213, 2007

ビソノテープの特性

1 本態性高血圧症、頻脈性心房細動治療薬※にテープ剤という、新たな選択肢。

2 24時間にわたり降圧効果と心拍数調節効果を示します。

3 頻脈性心房細動治療の用量調節を可能にするため、2mgを追加。

4 汗をかいてもはがれにくい製剤に改良しました。

5 本態性高血圧症（軽症～中等症）承認時における副作用は789例中233例（29.5%）に認められ、主なものは適用部位そう痒感56例（7.1%）、適用部位皮膚炎29例（3.7%）、適用部位紅斑17例（2.2%）等でした。また、主な臨床検査値異常変動は、血中トリグリセリド増加20例（2.5%）、ALT（GPT）の上昇13例（1.6%）、血中尿酸増加12例（1.5%）、好酸球百分率増加12例（1.5%）等でした。頻脈性心房細動承認時における副作用は247例中43例（17.4%）に認められ、主なものは適用部位皮膚炎9例（3.6%）、適用部位そう痒感6例（2.4%）、心不全3例（1.2%）等でした。また、臨床検査値異常変動は3例（1.2%）であり、肝機能検査値上昇2例（0.8%）、血小板数減少1例（0.4%）でした。重大な副作用として心不全（0.6%）、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群（いずれも頻度不明）が報告されています。

※：ビソノテープ2mgの効能・効果：頻脈性心房細動　ビソノテープ4mg・8mgの効能・効果：本態性高血圧症（軽症～中等症）、頻脈性心房細動

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】〈抜粋〉
1. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者
3. 心原性ショックのある患者
4. 肺高血圧による右心不全のある患者
5. 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者
6. 非代償性の心不全患者
7. 重度の末梢循環障害のある患者（壊疽等）
8. 未治療の褐色細胞腫の患者
9. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
10. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】 1.本態性高血圧症（軽症～中等症） 2.頻脈性心房細動（ビソノテープ2mgの効能・効果は頻脈性心房細動のみ）

【用法・用量】 1.本態性高血圧症（軽症～中等症） 通常、成人にはビソプロロールとして8mgを1日1回、胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後24時間ごとに貼りかえる。なお、年齢、症状により1日1回4mgから投与を開始し、1日最大投与量は8mgとする。2.頻脈性心房細動 通常、成人にはビソプロロールとして1日1回4mgから投与開始し、効果が不十分な場合には1日1回8mgに増量する。本剤は胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後24時間ごとに貼りかえる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は8mgとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1)**褐色細胞腫の患者**では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。(2)腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため低用量から投与を開始することを考慮すること。[「薬物動態」の項参照] (3)頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症の患者に投与する場合、頻脈性心房細動の用法・用量は1日1回4mgから開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。

【使用上の注意】〈抜粋〉 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者 (2)うっ血性心不全のおそれのある患者 (3)特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者 (4)甲状腺中毒症の患者 (5)腎機能障害のある患者 (6)重篤な肝機能障害のある患者 (7)末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、閉塞性血行障害等） (8)徐脈、房室ブロック（I度）のある患者 (9)過度に血圧の低い患者 (10)異型狭心症の患者 (11)乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者 (12)高齢者 **2.重要な基本的注意** (1)投与が**長期にわたる場合は、心機能検査**（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。**徐脈**又は**低血圧**の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。(2)類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の**狭心症患者で急に投与を中止**したとき、症状が悪化したり、**心筋梗塞**を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。特に高齢者においては同様の注意をすること。(3)**甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止**すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。(4)**手術前48時間は投与しない**ことが望ましい。(5)めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には**自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること**。(6)心不全を合併する患者では本剤投与により心不全の症状を悪化させる可能性があるので、心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。(7)**本剤の貼付により皮膚症状**を起こすことがあるので、**本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること**。また、本剤の貼付に際しては**貼付部位を毎回変更**すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏等を投与するか、本剤を投与中止するなど適切な処置を行うこと。**3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）** 交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤（レセルピン等）、血糖降下剤（インスリン製剤、トルブタミド等）、Ca拮抗剤（ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等）、ジギタリス製剤（ジゴキシン、メチルジゴキシン）、クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩、クラスI抗不整脈剤（ジソピラミドリン酸塩、プロカインアミド塩酸塩、アジマリン等）、クラスⅢ抗不整脈剤（アミオダロン塩酸塩）、非ステロイド性抗炎症剤（インドメタシン等）、降圧作用を有する薬剤（降圧剤、硝酸剤）、フィンゴリモド塩酸塩 **4.副作用 本態性高血圧症** 臨床試験（承認時まで）：総症例数789例中、副作用が報告されたのは233例（29.5%）であり、その主なものは、適用部位そう痒感56例（7.1%）、適用部位皮膚炎29例（3.7%）、適用部位紅斑17例（2.2%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動は、血中トリグリセリド増加20例（2.5%）、ALT（GPT）の上昇13例（1.6%）、血中尿酸増加12例（1.5%）、好酸球百分率増加12例（1.5%）等であった。**頻脈性心房細動** 臨床試験（承認時まで）：総症例数247例中、副作用が報告されたのは43例（17.4%）であり、その主なものは、適用部位皮膚炎9例（3.6%）、適用部位そう痒感6例（2.4%）、心不全3例（1.2%）等であった。また、臨床検査値異常変動が報告されたのは3例（1.2%）であり、肝機能検査値上昇2例（0.8%）、血小板数減少1例（0.4%）であった。**（1）重大な副作用 心不全**（0.6%）、**完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群**（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

■その他の使用上の注意等詳細は、製品添付文書をご参照下さい。

製造販売 トーアエイヨー　販売 アステラス製薬

2020年1月作成
（BTA4107I）

［文献請求先・お問い合わせ先］ トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 ／ 電話 0120-387-999

Review

日本人に最適な抗凝固療法
―Fushimi AF Registry 10 年―

赤尾　昌治

国立病院機構京都医療センター循環器内科

要旨

Fushimi AF Registry は、筆者らが京都市伏見区において 2011 年 3 月から行っている心房細動（AF）患者の前向き観察研究で、今年で 10 年を迎えた。この 10 年は、抗凝固療法がビタミン K 拮抗薬のワルファリンから、直接型経口抗凝固薬（DOAC）に世代交代した時期に重なり、その間の抗凝固療法の変遷やそれに伴う患者予後の変化、そして日本人 AF 患者の脳梗塞発症リスク因子の探索などを精力的に行い、多くの情報発信を行ってきた。本稿ではその一端を紹介したい。

キーワード　epidemiology, atrial fibrillation, stroke, anticoagulation

1．はじめに

Fushimi AF Registry（以下、FAF）[1, 2] は、筆者らが京都市伏見区において 2011 年 3 月から行っている心房細動（AF）患者の前向き観察研究である。本研究では、伏見区の医療機関（すべてが伏見医師会に所属）に通院する AF 患者をできる限り全例登録して、患者背景や治療の実態調査、予後追跡を行っている。

AF は高齢者に多く見られる不整脈疾患であり、日常診療でも遭遇することの多い common disease であるが、重症脳梗塞の原因疾患としても重要である。脳梗塞の予防には抗凝固療法が有効である。経口抗凝固薬として、長年にわたってビタミン K 拮抗薬であるワルファリンの独壇場であったが、2011 年以降、単一の凝固因子を直接阻害する直接型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant: DOAC）が続々と登場してきた。FAF では、DOAC の登場を視野に、わが国の AF の疫学を把握すること、抗凝固療法の現状と変遷を追跡すること、日本人の脳梗塞発症のリスク因子を探索することを 3 つの目的として、ここ 10 年にわたって研究を進めてきた。本稿ではこれらについて順に概説したい。

2．わが国の AF の疫学

FAF が行われた京都市伏見区は、居住人口が 28 万人を超える京都市内最大の行政区であり、わが国の典型的な都市型人口構成を有する。登録患者総数は、2014 年 4 月末時点で 3,985 例である。登録基準に伏見区民であることは問うておらず、伏見区外の住民も含まれるため、あくまで参考値であるが、伏見区 28 万人の人口で除すると有病率は 1.4%（男性 1.7%、女性 1.1%）、70 歳代では 6.0%（男性 7.1%、女性 3.4%）、80 歳以上では 7.6%（男性 10.5%、女性 6.4%）に AF が見られたことになる。わが国の代表的データである日本循環器学会疫学調査 [3] は、2003 年に行われた定期健診の成績で、AF 有病率は男女とも加齢とともに増加し、各年齢層において女性に比べて男性で高く、70 歳代で 2.1%（男性 3.4 %、女性 1.1 %）、80 歳以上では 3.2%（男性 4.4%、女性 2.2 %）であった。このデータは、定期健診を受診するような、比較的若く、疾患に対する関心も高い集団を対象としていること、そして健診の一回の心電図検査で AF を指摘された人数をもとに有病率が推算されていることに注意したい。FAF では、こうした範疇に入らない高齢者や、多くの発作性 AF が含まれていることから、比較的高い有病率を示したと思われる。しかし、未発見、未受診など医療機関にかかっていない人や、

比較的発作頻度の低い発作性 AF も含めると、AF 患者数はさらに多く存在する可能性がある。

調査の年代、母集団、地域などによって AF 患者の臨床背景には差がある。FAF 登録患者の臨床背景は、わが国の他の代表的な AF レジストリである J-RHYTHM レジストリ [4]、心研データベース [5] と好対照をなす。J-RHYTHM レジストリは、日本心電学会が主体となって 2009 年から開始されたわが国最大の AF 患者データベースであるが、日本全国の循環器専門の大病院からの症例登録が大部分を占める。また、心研データベースは、東京都心部の高度医療機関である心臓血管研究所付属病院の外来患者が母集団の単施設研究である。FAF は、開業医を含む伏見区の医療機関に通院する患者を母集団とする地域ベースの多施設登録研究であるが、J-RHYTHM レジストリや心研データベースと比較して、より高齢で（平均 74 歳、70 歳以上が 68.9%、75 歳以上が 52.2%、80 歳以上が 32.1%）各種併存症の合併率も高く（脳卒中または全身性塞栓症既往が 21.9%、高血圧が 60.6%、心不全が 27.9%、糖尿病が 23.2%、冠動脈疾患が 15.0%）、$CHADS_2$ スコアも高い（平均 2.1 点 : 0 点 11.2%, 1 点 25.7%, 2 点以上 63.1%）が、抗凝固薬投与率は低かった（50.5%）。J-RHYTHM レジストリや心研データベース登録患者は、都心部に住み、比較的若年で併存症も少なく、疾患に対する関心も高く、循環器専門医がしっかりと抗凝固薬管理を行っている、という患者像であるのに比較して、FAF 登録患者では、より高齢で併存症も多く、一般開業医によって管理されているケースも多いが、いろいろな理由で抗凝固療法が行われていないことも多い、という患者像が浮かび上がる。農村部のような、さらに高齢化の進んだ地域においては、一層違った現状があると推察され、同じ日本の国内においても AF 患者には様々な「リアルワールド」が存在することが窺われて興味深い。

3．抗凝固療法の現状

(1) 抗凝固薬の使用実態 ～実臨床とガイドライン推奨の乖離

AF を原因とする心原性脳塞栓症や全身性塞栓症の予防には、抗凝固薬の有効性が高く、従来のワルファリンに加えて、2011 年以降は新たな作用機序を有する直接型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant: DOAC）が臨床使用できるようになり、急速に診療の現場に浸透してきている。我が国の心房細動診療ガイドライン（2013 年版）では、ワルファリンの使用は $CHADS_2$ スコア 2 点以上、DOAC は 1 点以上で推奨とされている。

FAF は、2011 年 3 月に開始されており、大半の症例が、最初に登場した DOAC のダビガトランの使用が普及する以前に登録されており、ワルファリン時代の最終盤の現状が登録されたと考えられる。DOAC の投与を併せても、抗凝固薬使用は約 50%にとどまっており、実臨床の現場においてはワルファリンの普及に限界が存在する様子が反映されている。$CHADS_2$ スコア別の抗血栓薬（抗凝固薬ならびに抗血小板薬）投与状況を図 1A に示す。$CHADS_2$ スコア 0 － 1 点の低リスク症例に処方される”over-use”のケースも見られ、いっぽう $CHADS_2$ スコア 2 点以上のハイリスク症例に処方されない”under-use”のケースも多く見られた。このように、実臨床とガイドラインに乖離があることが伺われる。

また、ワルファリン処方患者における PT-INR 管理の現状を図 1B に示す。我が国では、70 歳以上の高齢者では管理目標値は 1.6~2.6、70 歳未満では 2.0~3.0 とガイドラインに設定されているが、この基準を満たした患者は 54.8% と全体では約半数に過ぎず､それ以外の大半は目標値に届いていなかった。より管理目標値のハードルが低い 70 歳以上の高齢者においては、適正域にはいっている患者は 65.2% と比較的良好であったが、70 歳未満では 26.2% にとどまっていた。総じて、ワルファリンは、投与されていても用量が不充分 (under-dose) である現状が確認された。

(2) 1 年アウトカム ～明らかとなったワルファリンの限界

こうしたワルファリン時代の under-use、under-dose といった現状下で、AF 患者の 1 年アウトカムを観察した（図 2）。驚くべきことに、脳卒中または全身性塞栓症の発症において、また大出血の発症においても、抗凝固薬（そのほとんどがワルファリン）投与群と非投与群の間に差が見られなかった。

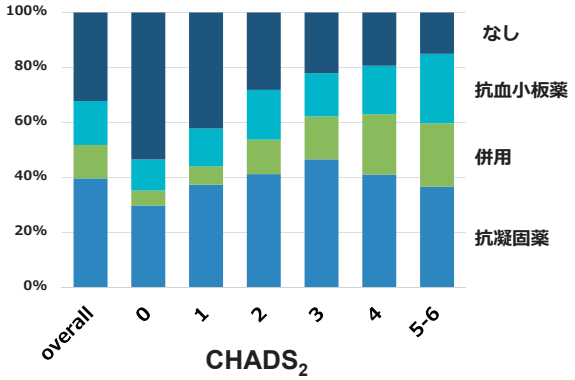


図 1A　$CHADS_2$ スコア別の抗血栓薬投与状況

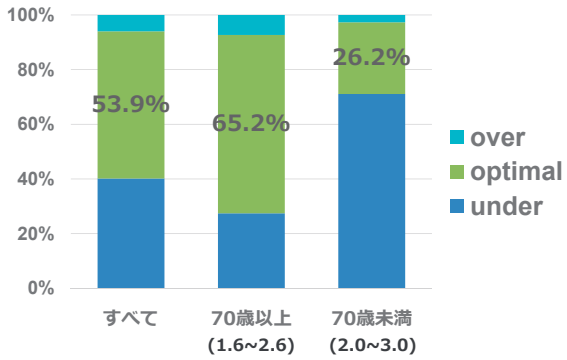
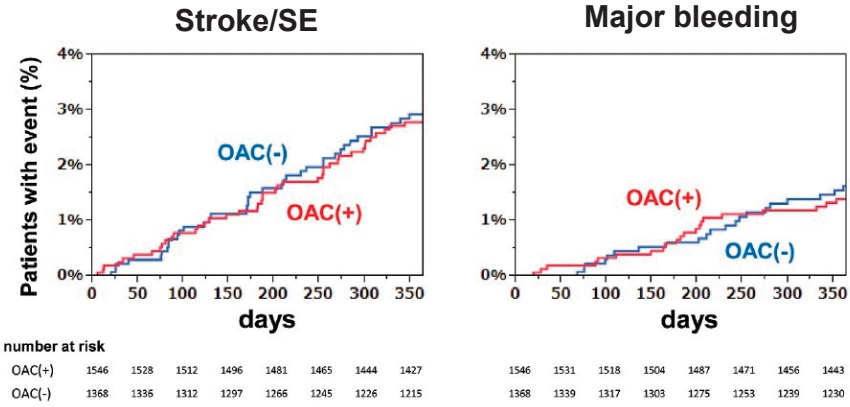


図 1B　ワルファリン服用患者の PT-INR



（Akao M, et al: Circ J 78: 2166-2172, 2014）

図 2　伏見 AF レジストリにおけるワルファリン時代の 1 年アウトカム

抗凝固薬が投与されていても、出血を警戒して低用量で投与されているために効果を発揮できておらず、脳卒中の予防が不十分である現状が示唆された。この結果は、ワルファリン時代の日常診療における抗凝固療法の限界を明らかにし、DOAC 時代に向けて警鐘を鳴らすものであった。

(3) DOAC の普及と、それに伴うアウトカムへの影響

2011 年のダビガトランに引き続き、2012 年にリバーロキサバン、2013 年にアピキサバン、2014 年にエドキサバンが登場し、現在我が国でも 4 種類の DOAC が使用可能となった。FAF における各年の処方の推移をみると。抗凝固薬使用率は年々増加しており（2011 年に 53%が、2015 年には 64%）、そのうちに DOAC の占める割合も着々と増加し、2015 年ではワルファリン 38%、DOAC 26%であった[6]。その後の解析では、2016 年に DOAC とワルファリンはほぼ同数で、すでに 2018 年現在では DOAC が主流となっており、DOAC が日常診療に着実に浸透している様子が示されている。

それに伴い、脳卒中または全身性塞栓症の発症において、また大出血の発症において、DOAC とワルファリンの間には差を認めなかった（図 3）。DOAC 時代の到来によって、患者アウトカムの改善が期待されたが、今のところは目立った変化は見られていないのが現状である。これには、DOAC の不適切減量（DOAC の under-dose）や、アドヒアランスの問題が背景にある可能性が考えられる。

4．脳卒中のリスク因子

心房細動患者の心原性脳塞栓症のリスクを評価する指標として、もっとも代表的なものは $CHADS_2$ スコアである。このスコアは、2001 年に米国の Gage 博士らによって提唱され[7]、特にここ 10 年以内のあいだに急速に診療の現場に普及した。特殊な検査を必要とせず一般医レベルでも簡便にスコアがつけられる点で汎用性に優れ、スコアを用いて客観的に抗凝固療法の適応を決めるというプラクティスを診療現場に定着させた。$CHADS_2$ スコアをベースとして、これに他の既知の危険因子を追加してより

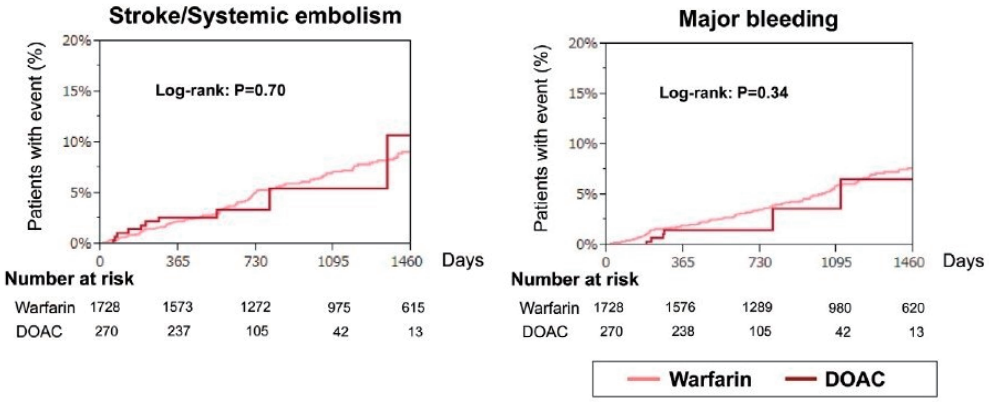


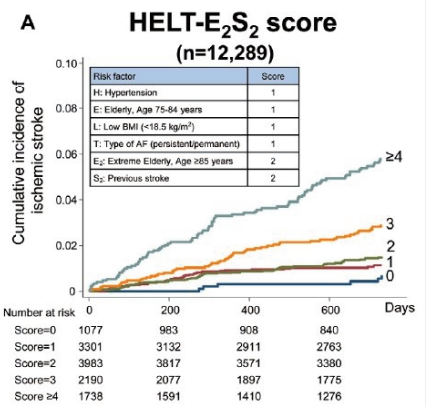
図 3　伏見 AF レジストリにおける DOAC 時代のアウトカム　（Yamashita Y, et al: Circ J 81: 1278-1285, 2017）

網羅的で詳細なリスク評価を行い、特に低リスク患者を抽出する目的で 2010 年に英国の Lip 博士らによって提唱されたのが、CHA_2DS_2-VASc スコアである [8]。CHA_2DS_2-VASc スコアは、2012 年に発表された ESC（欧州心臓学会）ガイドラインに全面的に採用され、続いて 2014 年の AHA（米国心臓協会）ガイドラインにも採用されて、グローバルスタンダードの地位を獲得した。

これらのスコアに含まれる各因子が、脳卒中のリスク因子ということになるが、欧米の AF 患者において同定されたこれらのリスク因子が、等しく日本人にも当てはまるかは検証を要する。我々は、FAF データから、日本人 AF 患者の脳卒中リスクに関して、網羅的に解析を行ってきた。心不全（C）に関して [9]、心不全を有する（心不全入院の既往、心不全症状 [NYHA ≧ 2]、左室収縮不全 [EF ＜ 40%] のいずれかを有する場合と定義）患者では、非心不全患者に比べて、脳卒中 / 全身性塞栓症は 1.4 倍増加していたが、背景因子で調整すると脳卒中の有意なリスク因子ではなかった。しかし、心不全のマーカーである BNP や NT-pro BNP が高値の症例は脳卒中の発症が多く、経過中に心不全入院を起こした患者に関しては、心不全入院直後に脳卒中 / 全身性塞栓症の発症が急増することを見出し、心不全の病気や重症度とともにリスクがダイナミックに変動することがうかがわれた。高血圧（H）に関して [10]、高血圧症例は、非高血圧症例と比べて脳卒中発症に差がなく、高血圧は脳卒中リスクではなかった。しかし、収縮期血圧が 150 mmHg を超える高血圧症例は、非高血圧症例と比べて脳卒中が 1.7 倍、大出血が 2 倍であり、150 mmHg を超えない高血圧症例は非高血圧症例と比べて差がなく、血圧管理の重要性が示唆された。年齢（A）に関して [11]、85 歳以上の超高齢者に特に注目して解析を行うと、脳卒中発症は年間約 5.1％と非常に多く 75 歳未満の 3.8 倍、75-84 歳と比べても 1.8 倍で多かった。いっぽう出血は 2.0％で、より若い年齢層と比べても差がなく、死亡率が年間約 17.6％と高かった。こうした超高齢者については、脳卒中リスクは高いが、生命予後や余命を考慮して抗凝固療法の適応を判断する必要があることが示唆される。性別（Sc）に関して [12]、欧米のデータでは女性がリスク因子としてスコアに加えられているが、日本人では女性の調整ハザード比は 0.7 で有意差はなく、脳卒中のリスク因子ではなかった。

CHA_2DS_2-VASc スコア以外の因子についてもリスク因子を探索した結果、いくつかのリスク因子が浮かび上がってきた。低体重（50 kg 以下と定義）は、そうでない症例に比べて脳卒中が 2.2 倍で、調整ハザード比でも 2.1 倍で、独立リスク因子であった [13]。また、慢性（持続性または永続性）AF は、発作性 AF に比べて約 2 倍脳卒中が多く [14]、また発作性から持続性に移行する 1 年間で、脳梗塞リスクが約 4 倍に上昇することを示した [15]。このように、AF の進行に伴って、リスクが変動することも興味深い。腎機能障害も、脳卒中を始めとするあらゆる有害事象と関連しており、特にクレアチニンクリアランス 30 ml/ 分の低腎機能は、50 ml/ 分の腎機能良好群と比較して、脳卒中リスクが 1.7 倍、大出血リスクが 2.1 倍であった [16]。また、心エコー指標も、脳卒中予測に有用であることを示した。心エコーで測定される左房径（前後径）は、脳卒中発症と有意に関連し、45 mm 以上の左房拡大があると、それがない症例に比べてリスクが 1.9 倍であった [17]。また、左室後壁厚を左室内腔の径で除した左室相対壁

リスク因子
H: Hypertension
E: Elderly, Age 75-84 years
L: Low BMI (<18.5 kg/m^2)
T: Type of AF (persistent/permanent)
E_2: Extreme Elderly, Age ≥85 years
S_2: Previous stroke



	C統計値 (95% 信頼区間)	P値（HELT-E_2S_2 scoreと比較）
HELT-E_2S_2 スコア	0.681 (0.647-0.714)	-
$CHADS_2$ スコア	0.647 (0.614-0.681)	0.027
CHA_2DS_2-VASc スコア	0.641 (0.608-0.673)	0.008

図 4

（Okumura K, et al: Circ J 85: 1254-1262, 2021）

厚は、独立した脳卒中リスクであり、左房血栓の生成や脳塞栓イベントの発症に、左室が関与している可能性が示唆された[18]。

先に述べた J-RHYTHM レジストリ、心研データベースとともに、3 つの国内のレジストリデータの統合解析では、抗凝固薬を投与されていない AF 患者の虚血性脳卒中発症リスク因子は、高血圧、年齢、脳卒中既往であり、糖尿病や心不全、性別はリスクではなかった[19]。これにさらに 2 つの国内レジストリを加えた J-RISK AF 解析の結果が最近発表され、12,000 人を超える日本人 AF 患者の解析から、独立リスク因子が、75-84 歳（調整ハザード比 1.7）、85 歳以上（2.4）、高血圧（1.6）、脳卒中既往（2.8）、持続性 AF（1.6）、低 body mass index（1.6）であった[20]。さらに、これらのリスク因子から構成した新たなリスクスコア、HELT-E_2S_2 スコア [高血圧、年齢（75-84 歳）、低体重（BMI 18.5 未満）、AF 種類（持続性 / 永続性）、超高齢（≧ 85 歳）2 点、脳卒中既往 2 点で最大 7 点] が提唱された[21]（図 4）。HELT-E_2S_2 スコアは、脳梗塞発症の予測性能（C 統計値）において、従来の $CHADS_2$ スコアや CHA_2DS_2-VASc スコアを有意に上回っていた。こうした解析から、日本人独自のリスク因子の解析と、それに基づく抗凝固療法の適応決定が重要であることが示された。

5．おわりに

FAF は、2010 年から準備を開始して、2011 年から患者登録を開始し、2017 年に新規登録を終了したが、最長 10 年のフォロー期間を予定し、2022 年 2 月でデータ収集を終える予定である。この 10 年は、DOAC 普及の歴史と一致し、FAF は DOAC とともに歩んできたと言って過言ではない。

AF は単一の疾患というよりは、加齢や多くの基礎疾患を背景とした症候群であり、その背景は極めて多様性に富み、国・人種、地域、時代によっても様々に実態は異なり、管理・治療方針も患者ごとに個別最適化する必要がある。今後、未曾有の超高齢化社会を迎えるわが国において、また脳卒中予防を目的とした抗凝固療法の主役が DOAC に世代交代した今後において、AF 患者の臨床背景や治療実態がどのように変化し、そして脳卒中を始めとするアウトカムがどのように変化していくか、FAF のデータ収集や解析を続けつつ、見守り続けたい。

[利益相反]　本論文の著者は、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品、ファイザー、ブリストルマイヤーズスクイブ、第一三共から講演料を得ている。

文献

1) Akao M, Chun Y, Wada H, Esato M, Hashimoto T, Abe M, et al. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: The Fushimi AF Registry. *J Cardiol* 2013; 61: 260-266.

2) Akao M, Chun YH, Esato M, Abe M, Tsuji H, Wada H, et al. Inappropriate use of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2014; 78:

2166-2172.
3) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
4) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J 2011*; 75: 1328-1333.
5) Suzuki S, Yamashita T, Otsuka T, Sagara K, Uejima T, Oikawa Y, et al. Recent mortality of Japanese patients with atrial fibrillation in an urban city of Tokyo. *J Cardiol* 2011; 58: 116-123.
6) Yamashita Y, Uozumi R, Hamatani Y, Esato M, Chun YH, Tsuji H, et al. Current status and outcomes of direct oral anticoagulant use in real-world atrial fibrillation patients- Fushimi AF Registry. *Circ J* 2017; 81: 1278-1285.
7) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
8) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272.
9) Iguchi M, Tezuka Y, Ogawa H, Hamatani Y, Takagi D, An Y, et al. Incidence and risk factors of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation and heart failure- The Fushimi AF Registry. *Circ J* 2018; 82: 1327-1335.
10) Ishii M, Ogawa H, Unoki T, An Y, Iguchi M, Masunaga N, et al. Relationship of hypertension and systolic blood pressure with the risk of stroke or bleeding in patients with atrial fibrillation: The Fushimi AF Registry. *American journal of hypertension* 2017; 30: 1073-1082.
11) Yamashita Y, Hamatani Y, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, et al. Clinical characteristics and outcomes in extreme elderly (age >/=85) Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi AF Registry. *Chest* 2016; 149: 401-412.
12) Ogawa H, Hamatani Y, Doi K, Tezuka Y, An Y, Ishii M, et al. Sex-related differences in the clinical events of patients with atrial fibrillation- The Fushimi AF Registry. *Circ J* 2017; 81: 1403-1410.
13) Hamatani Y, Ogawa H, Uozumi R, Iguchi M, Yamashita Y, Esato M, et al. Low Body Weight Is Associated With the Incidence of Stroke in Atrial Fibrillation Patients - Insight From the Fushimi AF Registry. *Circ J* 2015; 79: 1009-1017.
14) Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M, et al. Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke* 2015; 46: 3354-3361.
15) Ogawa H, An Y, Ikeda S, Aono Y, Doi K, Ishii M, et al. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. *Stroke* 2018; 49: 2301-2308.
16) Abe M, Ogawa H, Ishii M, Masunaga N, Esato M, Chun YH, et al. Relation of stroke and major bleeding to creatinine clearance in patients with atrial fibrillation (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol* 2017; 119: 1229-1237.
17) Hamatani Y, Ogawa H, Takabayashi K, Yamashita Y, Takagi D, Esato M, et al. Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Sci Rep* 2016; 6: 31042.
18) Tezuka Y, Iguchi M, Hamatani Y, Ogawa H, Esato M, Tsuji H, et al. Association of relative wall thickness of left ventricle with incidence of thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: The Fushimi AF Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020; 6: 273-283.
19) Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, Atarashi H, Akao M, Ogawa H, et al. Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy. *Circ J* 2015; 79: 432-438.
20) Okumura K, Tomita H, Nakai M, Kodani E, Akao M, Suzuki S, et al. Risk factors associated with ischemic stroke in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e202881.
21) Okumura K, Tomita H, Nakai M, Kodani E, Akao M, Suzuki S, et al. A novel risk stratification system for ischemic stroke in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 2021; 85: 1254-1262.

Review

虚血性心疾患を合併した心房細動患者の抗血栓療法

阿古　潤哉

北里大学医学部循環器内科学

要旨

心房細動患者の塞栓症予防には抗凝固療法が塞栓症予防に必要である。一方、冠動脈疾患患者、特に冠動脈ステント植え込み後の患者の抗血栓療法は抗凝固療法では不十分で、強力な抗血小板療法が必要であると考えられている。なかでもステント植え込み直後の抗血小板薬２剤併用療法（DAPT）はステント植え込み後の治療法として確固たる地位を築き上げている。しかし、抗血栓作用のある薬剤の複数の使用は出血合併症を大幅に増加させる。それゆえ、心房細動患者がステントを植え込まれる際の抗血栓療法は臨床的に大きな問題であった。

ステント植え込み直後に関してはいくつかの大きな臨床試験が行われ、ステント植え込み直後の段階では抗凝固療法と抗血小板療法１剤（P2Y12 阻害剤）にするのが標準になってきた。ステント植え込み後慢性期は、我が国において行われた AFIRE 試験が大きなエビデンスとなり、抗凝固療法のみにするのが基本となり、さまざまなサブ解析もそれを裏付ける結果となっている。本稿では、心房細動患者がステントを植え込まれる際の抗血栓療法について、冠動脈領域における血栓症治療の歴史も紐解きつつ解説したい。

キーワード　ステント、心房細動、抗血小板療法、抗凝固療法

はじめに

冠動脈疾患患者の心血管イベント予防において、抗血小板療法が血栓予防の標準となっている。一方、心房細動患者においては、抗凝固療法が必須のものとして認識されている。心房細動患者に冠動脈疾患を合併することは稀ではなく、冠動脈インターベンションを受ける患者の１割程度に心房細動を合併しているともされている。抗血栓療法は塞栓症の予防と出血性合併症とのバランスの上に成り立つ治療法である。強力な抗血栓療法は出血性合併症を大幅に増加させるため、そのバランスをいかにとっていくかが臨床的に非常な問題である。本項では、現在までの治療法の歴史的背景と我が国からのエビデンスも含めて解説することとする。

ステント植え込み後の抗血栓療法の変遷

冠動脈ステントが臨床使用されるようになった当初から、ステント植え込み急性期に生じるステント血栓症は臨床的に大きな問題であった。様々な抗血栓療法が試みられたが、ステントが認可された当時は、アスピリンに加えてワルファリンを用いる抗血栓療法が一般的に行われていた。しかし、ステント植え込み数週間のうちに２－３%程度生じるステント血栓症は実臨床においても解決すべき大きな課題であると認識されていた。１９９０年代には、ステント植え込み後の周術期の抗血栓療法の臨床試験がいくつか行われ、その後のステント後の抗血栓レジメンを決定づけることとなった。

STARS 試験はステント後の抗血栓療法を、①アスピリンのみ、②アスピリンとワルファリン、そして、③アスピリンとチクロピジンという３群に分けて行った臨床試験である[1]。ステント植え込み直後のステント血栓症はアスピリンにワルファリンを加えてもほとんど減少せず、アスピリンにチクロピジンという抗血小板薬二剤併用療法（dual antiplatelet therapy: DAPT）を行うことによって、ステント植え込み直後のステント血栓症を大幅に減少させたことがわかった。これらの臨床試験以降、DAPT がステント植え込み後

の抗血栓療法として一般化することとなる。現在では、DAPT に用いられる薬剤は、アスピリンに加えクロピドグレルやプラスグレルが主に用いられている。薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent: DES) が出る以前の、薬剤を使用しないベアメタルステント (Bare-metal stent) 時代は、こうした DAPT の期間はステント植え込み後１ヶ月で良いとされた。

DES の登場と DAPT 期間のコントロバーシ

ステントの一つの問題点であった再狭窄を克服するために、ステント自身から再狭窄抑制を目的とした薬剤の溶出を行う DES が開発された。しかし DES においてはステント局所での内皮化の遅延、あるいはステントの慢性期における圧着不良などの問題点が明らかになり [2]、実際にそれらの所見は遅発性ないしは超遅発性ステント血栓症の原因となるとされた。実際に Taxus®, Cypher® などの第一世代 DES では慢性期のステント血栓症が臨床的にも大きな問題として注目されるようになっていた。遅発性ステント血栓症の発症は海外で年間 0.6% 程度にも上るとされ [3]、非心臓周術期に生じる血栓症イベントも問題となった。このため、特にこれといった十分なエビデンスの蓄積を待たずに必要とされる DAPT 期間は次第に伸び、DES の DAPT 期間は 12 ヶ月という数字がガイドラインにも記載された。

しかし、第二世代 DES の出現により再び振り子は逆の方向に大きく振れる。生体適合性に優れた DES のポリマーや、ステントのストラット厚の減少などもあり、第二世代 DES においては慢性期のみならず急性期においてもステント血栓症が大幅に減少した [4]。さらに、第二世代以降の DES を用いて short DAPT（3 － 6 か月程度）あるいは ultra-short DAPT（１か月程度）と呼ばれるような非常に短い期間の DAPT と標準の DAPT 期間を比較する臨床試験が相次いで行われた。我が国で行われた無作為化臨床試験である STOPDAPT2 試験では１か月の DAPT 期間は標準と考えられる 12 ケ月の DAPT と比較して出血性事象を減らしたが、塞栓症は特に両群で差は認めなかった [5]。このような我が国でのエビデンスも蓄積されてきたことから、通常のステント植え込み後の DAPT 期間は、出血リスクが高い場合あるいは塞栓リスクが低い場合には 1-3 か月で十分とされるようになってきた。

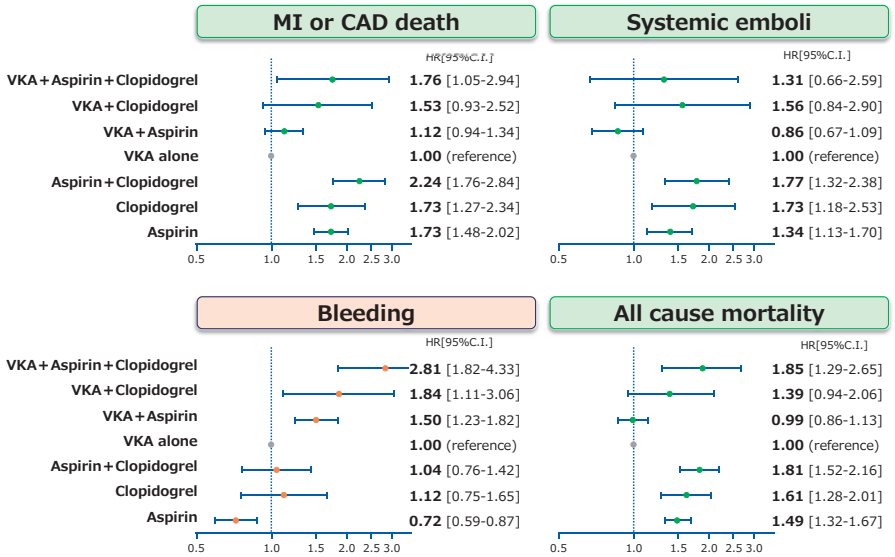
非弁膜症性心房細動と虚血性心疾患合併例における適切な抗血栓療法

心房細動患者において左房における血栓形成が塞栓症の原因となる。心房細動患者において、DAPT と抗凝固療法の比較が行われた ACTIVE W 試験において、DAPT を行ったとしても、脳梗塞や塞栓症の予防効果はワルファリンによる抗凝固療法に及ばなかった [6]。ACTIVE W 試験から示されるごとく、心房細動患者の塞栓症予防には抗凝固療法が必要と考えられている。さらに、ステント植え込み後の抗血栓療法としては抗凝固療法ではなく抗血小板療法、特にステント植え込み後は DAPT が必要であろうと考えらえている。単純に薬剤を足すと出血性合併症を大幅に増やすことになる。

ステント植え込み後は、血栓性が一番高い時期であると考えられている。このため、抗血栓療法としてはステント植え込み急性期が一番高く、その後は次第に必要とされる抗血栓療法は少なくなっていくと考えられている。心房細動患者のステント植え込み後は、抗血小板 2 剤併用（DAPT）と抗凝固療法といういわゆる 3 剤併用療法がおこなわれてきた。しかし、デンマークのレジストリなどから得られたデータでは、抗血小板療法に抗凝固療法を併用すると、出血を増やしこそすれ塞栓症のイベントは決して減らす方向にはいかないと報告された (図1)[7]。このため、心房細動を合併した患者でステント植え込みを行う際に薬剤をいかに減らしていけるかという試みがなされるようになってきた。この領域においては様々な臨床試験がそれぞれ行われているが、ここでは 2 つのフェーズ、すなわちステント植え込み後から 1 年までと、ステント植え込み後 1 年以降に分けて解説を加えることとする。

Af 患者の PCI:　ステント植え込み直後の抗血栓療法

ステント植え込み直後は血栓症の発症リスクが一番高く、とりわけ強力な抗血栓療法が必要とされる



デンマークのレジストリ。心房細動を合併する冠動脈疾患患者の抗血栓レジメンとイベント発症リスクのハザード比。ワルファリン単独使用をレファレンスにしている。文献７）より作成。

図１　心房細動を合併する冠動脈疾患患者の内服とイベントリスク

時期である。心房細動のない患者では DAPT で行われるこの時期に、心房細動患者ではすでに抗凝固療法が入っている形になるため、今までは多くの患者が DAPT に抗凝固療法といういわゆる抗血栓 3 剤併用療法（TAPT）が行われることが多かった。もし、ここから薬剤を減らそうとすると、① DAPT ②抗凝固＋アスピリン③抗凝固＋ P2Y12 阻害剤という 3 つの組み合わせが考えられる。しかし① DAPT は心房細動患者の抗血栓療法としては不十分であることが ACTIVE W 試験で示されており、また、②抗凝固＋アスピリンは、STARS 試験ですでに試されており、ステント植え込み後の抗血栓療法としては不十分であることが分かっている。そこで、③抗凝固＋ P2Y12 阻害剤という二剤併用療法が、従来の TAPT と比較されることとなった。

ワルファリンを用いて行われた試験

WOEST 試験

WOEST 試験においては、ワルファリンによる抗凝固療法の適応となる患者で PCI を施行される患者の PCI 後の抗血栓療法を、ワルファリン＋クロピドグレル＋アスピリンの TAPT と、ワルファリン＋クロピドグレルの二剤併用が比較された[8]。オランダ、ベルギーの 15 施設から 573 例が組み入れられたこの臨床試験において、出血性イベントは二剤併用群で 19.4％、三剤併用群で 44.4％と二剤併用群で低値であった。さらに興味深いことに、副次評価項目である塞栓症イベント（死亡＋心筋梗塞＋脳卒中＋標的血管再血行再建＋ステント血栓症の複合イベント）は二剤併用群のほうが有意に少なかった。（図４）

患者数が少ないながら出血、塞栓いずれのイベントにおいてもアスピリンを早期に中止した群の成績が良かったことは今後のこの領域の臨床試験の方向性を決定づけるものとなった。この臨床試験の発表ののち、直接経口抗凝固薬（DOAC）を用いた臨床試験が立て続けに行われるが、いずれの DOAC の臨床試験も WOEST のデザインを取り入れ、早期からアスピリンを抜くレジメンが用意されるようになった。

直接経口抗凝固薬（DOAC）を用いた臨床試験

WOEST 試験の結果を受けて、DOAC において、PIONEER AF-PCI、RE-DUAL PCI、AUGUSTUS、ENTRUST AF-PCI という 4 つの大規模臨床試験が行われた。いずれの臨床試験も出血性事象の優越性を検討するデザインであり、塞栓症の事象に関して非劣勢を証明するだけの十分な患者数は有していない。

PIONEER AF-PCI 試験

この臨床試験では、ステントを留置する患者において、①標準治療のワルファリン + DAPT と比較して、②リバーロキサバン 15mg + P2Y12 阻害薬単剤か、③リバーロキサバン 2.5mg 一日２回 + DAPT という 3 群で比較が行われた[9]。出血性事象はワルファリン + DAPT の群に比較してリバーロキサバンを用いた群で有意に減少を認めた。心血管イベントの発症率は同程度であったが、その非劣勢を示すだけの十分なパワーは有していない。欧米で行われたこの臨床試験では、リバーロキサバンの少量投与を行う群が含まれているが、この用法用量は我が国ではまだ認可されていない。いずれにしても、リバーロキサバンの心房細動の塞栓予防の用量を内服していれば、P2Y12 阻害薬の単剤を加えるだけで PCI 後の塞栓予防には充分である可能性が示唆された。この試験においても、抗凝固薬の存在下では、PCI 後早期からアスピリンを中止するというレジメンがさらに支持される形となった。

RE-DUAL PCI 試験

ダビガトランを用いて行われた臨床試験である[10]。この臨床試験ではワルファリン + DAPT の TAPT と、ダビガトラン + P2Y12 阻害薬単剤が比較された。ダビガトランは通常用量の 150mg一日２回か 110mg 一日２回の両方の用量が用いられた。110mg 一日２回の群では、ワルファリンを用いた TAPT より出血性事象は少なく、かつ塞栓症の事象に関してはいずれの群も有意差なしという結論であった。この臨床試験が計画された当初は、塞栓症の事象に関して非劣勢を検証するだけの患者数を組み入れることが計画されたが、その後の患者組み入れ状況も考え、最終的には 2725 名の組み入れとなり、塞栓症の非劣勢を証明することはできない臨床試験となった。我が国もこの臨床試験に参加し、東アジアを含めたサブ解析が発表されている。

AUGUSTUS 試験

アピキサバンを用いたこの臨床試験では、ワルファリンかアピキサバンか、また、アスピリンかプラセボかという 2x2 の要因デザインが採用された[11]。また、対象は、PCI される患者に限らず、心房細動がなければ通常は DAPT の適応になる急性冠症候群（内科的治療で見る患者も含む）も含む 4614 名であった。この臨床試験においては、アスピリンを含まないアピキサバン群において、出血及び入院を抑制した。虚血性イベントには差がなかった。

また、急性期のアスピリンの必要性に関してもサブ解析がなされており、ステント血栓症は確かにアスピリン無し群に多い傾向にあったが、それは出血性事象によって相殺されると報告された[12]。さらに、アスピリンによる塞栓症イベント低下効果は投与開始後 1 か月の時点までであり、それ以降はアスピリンの有無による塞栓症イベント発生に差がなく、出血性事象はアスピリン群で増え続けることが示された。

ENTRUST AF-PCI 試験

エドキサバンを用いて行われたこの臨床試験も、対照群はワルファリン + DAPT の TAPT で、対するエドキサバン群はエドキサバン + P2Y12 阻害薬の二剤併用であった[13]。すでに上記試験が発表された中での患者組み入れであり、ワルファリン群の INR のコントロールが少し低めに行われていた可能性がある。いずれにしてもこの臨床試験においては、出血性事象において非劣勢は示されたものの優越性は示せず、塞栓症に関しても有意な所見は得られなかった。

これらの臨床試験を総合すると、ワルファリンを用いた 3 剤併用と DOAC + P2Y12 阻害剤の 2 剤併用との比較では、2 剤のほうが有意に出血は減少させることができるが、塞栓症イベントに関しては明らかでない、というメタ解析の結果となる[14]。塞栓症イベントに関しては明らかではないが、出血性事象に関してはどの臨床試験においても明らかにアスピリンを早期に抜く形のレジメンが有利となっているため、日本のガイドラインも 3 剤併用は入院中のみにとどめることを推奨する形となった[15]。

治療後慢性期のエビデンス

ステント植え込み後ある程度時間がたった場合、塞栓症のリスクは大きく低下し、出血リスクのほうが塞栓症リスクよりも高まると考えられる。前述の

デンマークのレジストリデータ[7]からは抗凝固療法単独が出血性イベントと塞栓症イベントのバランスが最も取れるとされているが、冠動脈血行再建後ある程度時間がたって落ち着いたのちの抗血栓レジメンに関しては無作為か臨床試験等のエビデンスが不足する領域であった。この慢性期の心房細動合併冠動脈疾患患者の抗血栓療法に関して、我が国から2つの無作為化臨床試験が発表されている。

OAC ALONE 試験

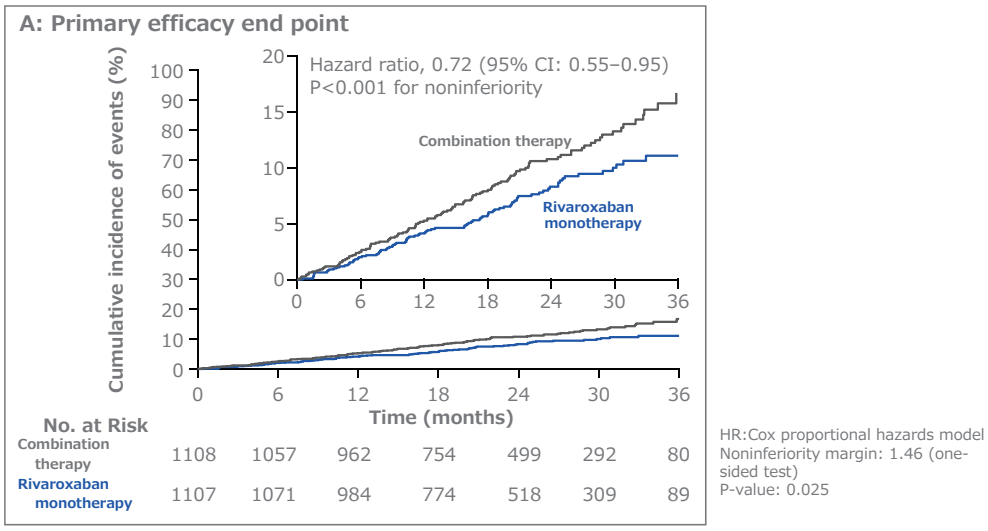
我が国で行われたこの臨床試験では、ステント植え込みから1年以上経過した心房細動患者を組み入れて、抗凝固単独にするか、抗凝固＋抗血小板薬単剤併用の比較を行った[16]。本試験は2000例を登録するようにデザインされたが、エンロールが遅れたため696例を登録したのちに早期に中止となった。抗凝固と抗血小板薬単剤併用に対する抗凝固薬単独の非劣性は示すことができず、より大きな臨床試験が必要であると結論付けられた。

AFIRE 試験

AFIRE試験も我が国の臨床試験である[17]。心房細動を合併する冠動脈疾患患者2236名を組み入れて行ったこの試験において、患者はリバーロキサバン単独かリバーロキサバンに抗血小板薬1剤を上乗せするかという形での無作為化比較が行われた。ステント植え込み後の患者だけではなく、バイパス術後や内科的治療のみの患者も組み入れが行われた。この臨床試験では、リバーロキサバンに抗血小板薬を併用する併用群で出血と死亡が上昇することが確認されたため、早期終了となった。有効性主要評価項目である心血管イベント（脳梗塞､出血性脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、血行再建を必要とする不安定狭心症、全死亡）は、リバーロキサバン単独群の4.14%/年に対し抗血小板併用群5.75%/年と非劣性が示された（図２）。この値は実は優越性の検定をすると有意にリバーロキサバン単剤群のほうでイベントが低いことになる結果であった。

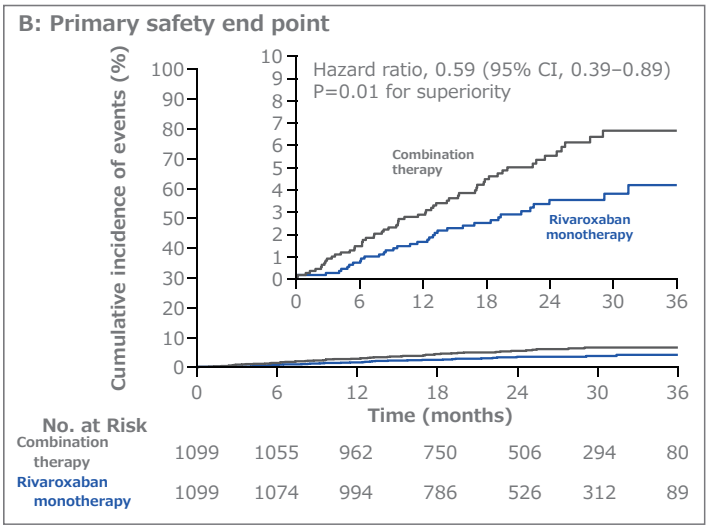
安全性評価項目である出血性事象に関しては、リバーロキサバン単剤群の併用群に対する優越性が認められた（図３）。論文の結論では塞栓症イベントの優越性に関しては記述することはできなかったが、上記のごとく優越性の検定を行えるとしたら塞栓症のイベントも単剤群で低いという結果になる。さらに、死亡に関してももし検定を行えるとしたら単剤群で有意に低いという結果となるという非常に重大な結果が得られた。

サブグループ解析でもほぼほぼ一貫した成績が主要評価項目と安全性評価項目いずれにおいても観察され[18,19]、心房細動を合併した冠動脈疾患の安定期においては抗凝固療法のみでよいとするガイドラインの裏付けとなった。



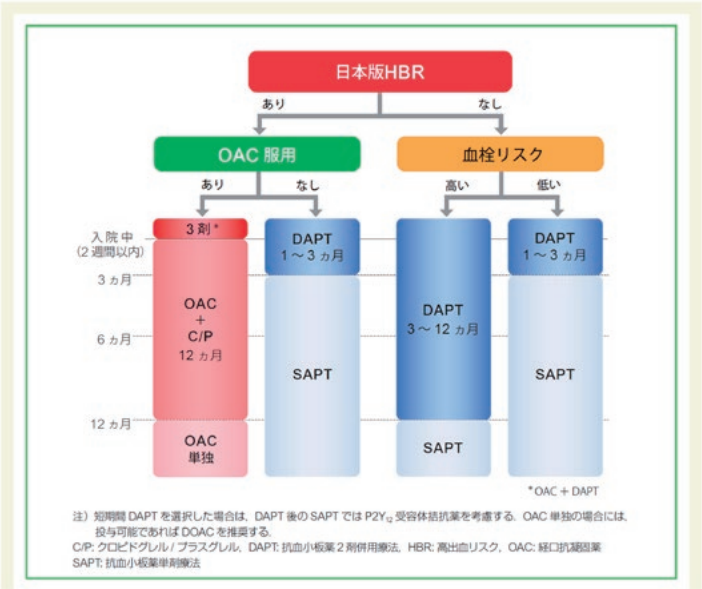
AFIRE試験における主要評価項目（脳梗塞、出血性脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、血行再建を必要とする不安定狭心症、全死亡）。文献１７）より作成。

図２　AFIRE 試験主要評価項目



AFIRE試験における主要安全性評価項目（ISTH基準大出血）。文献１７）より作成。

図 3　AFIRE 試験主要安全性評価項目



日本循環器学会ほか. 2020 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf（2021年10月閲覧）

JCS抗血栓療法フォーカスアップデートにおけるPCI後抗血栓療法のフローチャート。一番左に抗凝固療法が必要な患者におけるレジメンが示されている。文献15）より作成

図 4　高出血リスク（HBR）をふまえた PCI 施行後の抗血栓療法

我が国のガイドラインと今後の展望

これら我が国において行われた臨床試験の結果を受け、2020 年に発表されたフォーカスアップデートでは、心房細動患者の抗血栓療法は、PCI 後の抗血栓療法として、抗凝固療法と DAPT といういわゆる TAPT は入院中まで、抗凝固療法とクロピドグレルあるいはプラスグレルいずれかの二剤併用療法、そして 1 年以降は抗凝固単独と非常にシンプルな形での推奨となった（図 4）[15]。このガイドラインにおいては、まず出血高リスク（high bleeding risk: HBR）患者を同定し、その患者の抗血栓療法に関して薬剤を減らす方向での提唱がなされるように大きく変更がなされた。特に我が国でのデータを基にした日本版 HBR の概念が提唱されている。今までは薬剤を増やす方向でのみエビデンスが構築されてきたが、AFIRE 試験をはじめ薬剤を減らす方向で臨床試験が組まれるようになってきているのは、臨床家として非常に喜ばしく思っている。現在、心房細動合併 PCI 患者において、PCI 後 1 年間行うことになっている抗凝固療法と抗血小板薬 1 剤をさらに短くすることができるかどうかを見る OPTIMA-

AF 試験が進行中である（jRCTs051190053）。今後も我が国から世界をリードするデータが出ることを期待してやまない。

まとめ

心房細動を合併した冠動脈疾患患者の抗血栓療法に関して、特に PCI 後の抗血栓療法を中心に、歴史的背景も含めてまとめた。ステントの改良等に伴い、塞栓症よりも出血性合併症がクローズアップされるようになってきた。AFIRE 試験をはじめとする近年の我が国からのエビデンスに基づき、併用薬剤は次第に減らす方向へ動いてきている。

［利益相反］ 本論文の著者は、バイエル、ベーリンガーインゲルハイム、ブリストルマイヤーズ、ファイザー、第一三共、アストラゼネカ、アボットメディカルから講演料を得ている。

文献

1) Leon, M.B., Baim, D.S., Popma, J.J., Gordon, P.C., Cutlip D.E., Ho, K.K.L., Giambartolomei, A., Diver, D.J., Lasorda, D.M., Williams, D.O., Pocock, S.J., Kuntz, R.E. A CLINICAL TRIAL COMPARING THREE ANTITHROMBOTIC-DRUG REGIMENS AFTER CORONARY-ARTERY STENTING. *N Engl J Med.* 1998;339:1665-1671.
2) Ako J, Morino Y, Honda Y, et al. Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: A serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1002-1005. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.068
3) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-678. doi:10.1016/S0140-6736(07)60314-6
4) Tada T, Byrne RA, Simunovic I, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: Results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1267-1274. doi:10.1016/j.jcin.2013.06.015
5) Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Very Short Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stent Implantation in Patients with High Bleeding Risk: Insight from the STOPDAPT-2 Trial. *Circulation.* 2019;140(23):1957-1959. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043613
6) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1903-1912. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4
7) Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: A nationwide cohort study. *Circulation*. 2014;129(15):1577-1585. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834
8) Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-1115. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1
9) Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423-2434. doi:10.1056/NEJMoa1611594
10) Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513-1524. doi:10.1056/NEJMoa1708454
11) Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509-1524. doi:10.1056/NEJMoa1817083
12) Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Early and Late after an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights from AUGUSTUS. *Circulation*. 2020;141(20):1618-1627. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534
13) Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a

randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1335-1343. doi:10.1016/S0140-6736(19)31872-0

14) Khan SU, Osman M, Khan MSU, et al. Dual versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020;172(7):474-483. doi:10.7326/M19-3763

15) Nakamura M., Kimura K., Kimura T., Ishihara M., Otsuka F., Kozuma K., Kosuge M., Shinke T., Nakagawa Y., Natsuaki M., Yasuda S., Akasaka T., Kohsaka S., Haze K. HA. JCS 2020 guideline focused update on antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2020;84:831-865. doi:10.1253/circj.CJ-19-1109

16) Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, et al. Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation. *Circulation*. 2019;139(5):604-616. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036768

17) Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1103-1113. doi:10.1056/NEJMoa1904143

18) Matsuzawa Y, Kimura K, Yasuda S, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease in Patients With Prior Atherothrombotic Disease: A Post Hoc Analysis of the AFIRE Trial. *J Am Heart Assoc.* Published online October 18, 2021. doi:10.1161/JAHA.121.020907

19) Yazaki Y, Nakamura M, Iijima R, et al. Clinical Outcomes of Rivaroxaban Monotherapy in Heart Failure Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Disease: Insights From the AFIRE Trial. *Circulation.* 2021;144(17):1449-1451. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055374

小野薬品工業株式会社　アストラゼネカ株式会社

2021年8月作成

Review

ARNI の薬理を知って心不全治療に生かす

桑原　宏一郎

信州大学医学部循環器内科

要旨

ネプリライシンは心臓ホルモンである心房性ナトリウム利尿ペプチドや脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP、BNP) などのナトリウム利尿ペプチドをはじめとする様々な液性因子の分解にかかわる酵素であり、その阻害はナトリウム利尿ペプチド分解抑制を介して心不全をはじめとする心血管病の病態改善につながることが期待されてきた。近年、ネプリライシンとアンジオテンシン II タイプ 1 受容体両者に阻害作用を有するアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI) が開発され、新規機序による慢性心不全治療薬としてその有効性が示された。本稿ではその作用機序と慢性心不全治療における意義について概説する。

キーワード　アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬、ナトリウム利尿ペプチド、心不全

1．ネプリライシンの心不全治療標的としての意義

心不全の病態進展にはレニン―アンジオテンシン系 (RAS)、交感神経系 (SNS) など様々な神経体液性因子の活性化が関与する。一方で、ANP、BNP に代表されるナトリウム利尿ペプチドはこれら心不全病態促進に関与する神経体液性因子に拮抗する液性因子である。心不全では不全心から ANP および BNP の生合成、分泌が亢進し、その血中濃度は病勢や予後と相関する。しかし心不全の進行過程ではこれら因子の保護的作用が相対的に不足し、RAS や SNS などの病態促進経路の活性化がそれを凌駕することが示された。こうしたことから、ナトリウム利尿ペプチドの作用を増強する治療アプローチが RAS や SNS 阻害に次ぐ新しい心不全治療アプローチとして期待され、ANP、BNP の分解に関与する中性エンドペプチダーゼであるネプリライシンが治療標的として注目されるに至った [1]。

ネプリライシンは、腎臓に特に強く発現するが血管、脳、肺、心筋などその他多くの組織にも発現が認められ、ナトリウム利尿ペプチドを始め、アドレノメデュリン、ブラディキニンなど心血管系を標的とする様々な液性因子の分解に関わっている（図 1）。心不全ではネプリライシンの発現が上昇することも報告されており、ネプリライシン阻害の、心不全をはじめとする心血管病治療標的としての意義が認識された [1]。

2．ネプリライシン阻害薬の開発

ネプリライシン阻害はナトリウム利尿ペプチドなどの分解抑制、作用増強を介して、心不全をはじめとする心血管病の治療法となりうる可能性がある一方で、ネプリライシンはアンジオテンシンⅡなどの血管収縮作用を有するホルモンの分解に関与することも知られており、ネプリライシン単独阻害では心保護的に働きうる因子と病的に働きうる液性因子の両方の活性化が起こる可能性があった。実際、ネプリライシン阻害薬である candoxatril では、ANP の血中濃度上昇は認めたものの、高血圧患者において血圧低下作用は認められなかった。

そこで、ネプリライシン阻害と RAS 阻害を同時に行うことの必要性が認識され、ネプリライシンとアンジオテンシン変換酵素（ACE）の両者を阻害する omapatrilat が開発された。Omapatrilat はナトリウム利尿ペプチドの血中濃度を増加させ、ACE 活性を抑制した。心収縮能の低下した心不全 (HFrEF) において omapatrilat と ACE 阻害薬であるエナラプリルの効果を比較する OVERTURE study が行われたが、omapatrilat はエナラプリルに対して、死亡及

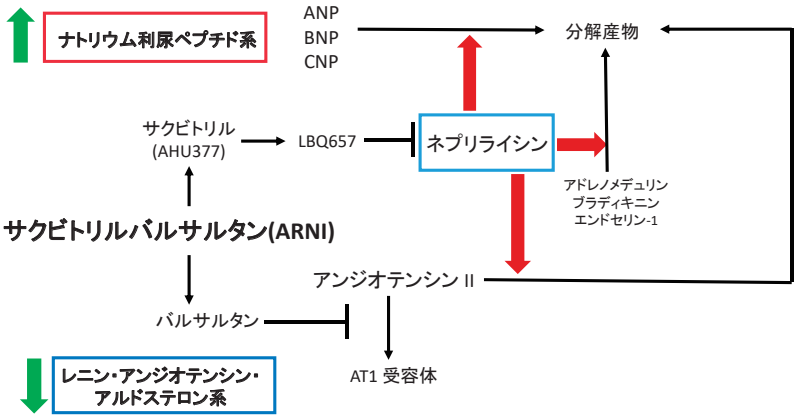


図 1　サクビトリルバルサルタン（ARNI）の作用機序

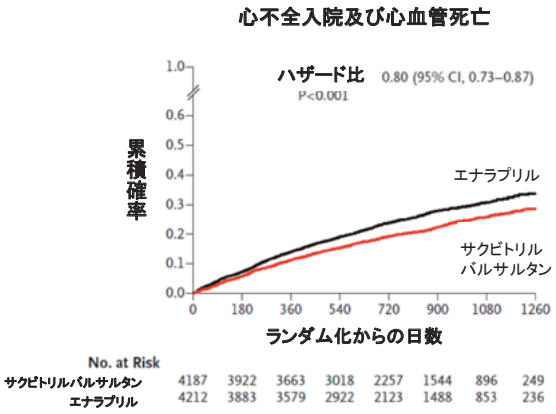
び心不全入院のリスクを低下させることはできず、有意に有症状の低血圧を増加させた。さらに重要なことに、より大規模な omapatrilat の高血圧に対する効果を検討した OCTAVE study においてエナラプリルと比較して omapatrilat は血管性浮腫の副作用を 3.17 倍も増加させた。この結果は omapatrilat が ACE、ネプリライシンに加え aminopeptidase P といった複数のブラディキニン分解に関わる酵素を阻害することによりブラディキニンなどの濃度が増加することによるものと考えられた。

このような経緯を経て、より血管性浮腫の副作用が少ないと考えられるネプリライシン単独阻害とアンジオテンシン受容体阻害の組み合わせが注目され、ネプリライシン阻害作用を持つサクビトリルとアンジオテンシン II タイプ 1 受容体拮抗薬（ARB）であるバルサルタンとを一つの分子として結合した ARNI であるサクビトリルバルサルタンが開発された。サクビトリルバルサルタンは体内に入ると、プロドラッグであるサクビトリルが活性体である LBQ657 に代謝され、ネプリライシン阻害薬として働き、一方バルサルタンは ARB として作用を発揮する (図 1)[1]。

3．ARNI の心不全に対する効果のエビデンス

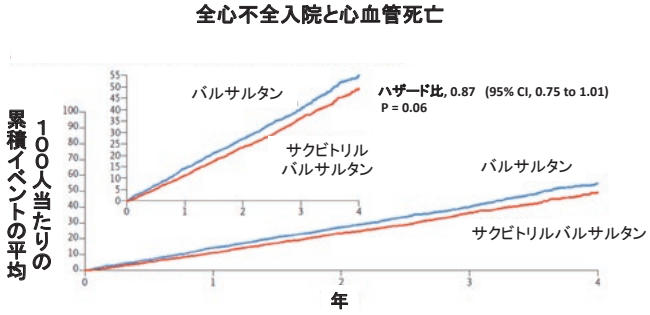
慢性心不全治療薬のゴールデンスタンダードとして位置づけられていた ACEI エナラプリルに対するサクビトリルバルサルタンの HFrEF に対する治療効果を検証するべく、多施設ランダム化二重盲検試験である PARADIGM-HF が行われた [2]。主要評価項目は心血管死と心不全入院の複合イベントであった。8442 名の HFrEF 患者が参加し、70% 程度が NYHAII 度で、それぞれ 93% が β 遮断薬、80% が利尿薬、55% が MRA を服用していた。主要評価項目が 27 か月を超えた時点でサクビトリルバルサルタン群でエナラプリル群と比較して 20% 有意に低下したことから、本試験は早期に中止された（図 2）。サクビトリルバルサルタンはエナラプリルに対し心血管死、全死亡ともに有意に低下させ、心不全入院も有意に減少させた。サブグループ解析では幅広いサブグループで有効性が認められ、エナラプリルに対するサクビトリルバルサルタンの全死亡抑制に対する有効性の Number Needed to Treat (NNT) はわずか 35 人であり、HFrEF 患者で β 遮断薬、ACEI、MRA のそれぞれの全死亡抑制に対する有効性をプラセボと比較した試験における NNT と同程度のものであった。心不全に対する標準的治療を受けている患者群におけるエナラプリルとサクビトリルバルサルタンの効果を比較した PARADIGM-HF 試験のこの結果は驚くべきものであったといえる。安全性面においてはサクビトリルバルサルタン群において有意に低血圧症状が多く認められたが、副作用による服薬中止率はエナラプリル群のほうがサクビトリルバルサルタンより多かった。

引き続いて収縮力の保たれている心不全 (HFpEF) を対象として、主要評価項目を心血管死と全心不全入院の複合イベントとして、サクビトリルバルサルタンとバルサルタンを比較する多施設ランダム化二重盲検試験である PARAGON-HF が日本人も含め 4822 人を対象に行われた。サクビトリルバルサルタンはバルサルタンに対し主要評価項目を低下させる傾向は示したものの、統計学的に有意差を示すま



McMurray JJ, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.より引用改変。

図 2　PARADIGM-HF 結果



Solomon Sdet al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-1620. より改変引用

図 3　PARAGON-HF 結果

でには至らなかった（図 3）。サブグループ解析では女性、LVEF57％以下、eGFR60mL/ 分 /1.73m^2) の患者群などに対してよりサクビトリルバルサルタンの有効性がより期待できることが示唆された [3)]。

日本へのサクビトリルバルサルタンの導入にあたっては、HFrEF に対し PARADIGM-HF で認められたサクビトリルバルサルタンの有効性が日本人患者でも同様に認められるかを評価するための国内第Ⅲ相試験である PARAREL-HF が日本人 HFrEF 患者 225 名を対象に行われた [4)]。PARAREL-HF の結果が PARADIGM-HF のそれと齟齬の無いものであったことと、前述した日本を含む国際共同第Ⅲ相試験である PARAGON-HF の結果から、本邦においても慢性心不全に対する適応が 2020 年に承認された。

4．まとめ

長らくナトリウム利尿ペプチドの作用増強の慢性心不全にたいする予後改善が期待されてきたが、サクビトリルバルサルタンはまさにその期待を現実化したものであり、慢性心不全診療に与えるインパクトは大きいと考える。心不全における本薬剤の作用機序のさらに詳細な解明と、臨床現場における有効な活用により、より良い慢性心不全診療が実現することが期待される。

［利益相反］　本論文の著者は、第一三共、田辺三菱製薬、大塚製薬、ファイザー、ブリストルマイヤーズ、ベーリンガーインゲルハイム、イーライリリー、ノバルティスファーマ、小野薬品工業、日本メドトロニック、武田薬品工業、塩野義製薬、フクダ電子、アステラス製薬株式会社、バイオトロニックジャパン、バイエル薬品から講演料・助成金を受けている。

文献

1) Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107863.
2) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
3) Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, Investigators P-H and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-1620.
4) Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Ohishi T, Okino N and Guo W. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Rationale for and design of the randomized, double-blind PARALLEL-HF study. *J Cardiol.* 2017;70:225-231.

Review

SGLT2 阻害薬の薬理を知って心不全治療に活かす

矢島　あゆむ、野出　孝一

佐賀大学医学部循環器内科

要旨

ナトリウム - グルコース共輸送体 2 阻害薬 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor : SGLT2i) は尿細管でのグルコース再吸収を抑制し、原尿中のグルコースをそのまま体外に排泄させる糖尿病治療薬として登場したが、大規模臨床試験の結果からその心不全予後改善作用が注目され、心不全治療薬として使用されるに至った。心不全の予後改善の作用機序として、代謝性、ホルモン性、血行動態性、その他、多様な仮説が提唱され、検討されている。現状では、EF が低下した心不全症例に対する心不全治療薬としての保険適応であるが、EF が保たれた症例での使用も検討されており、今後心不全全般に効果がある治療薬としての位置づけとなっていくことが予測され、ますます注目される薬剤である。

キーワード　SGLT2i、心不全治療薬、心不全改善効果

はじめに

2021 年にフォーカスアップデートされた日本循環器学会の急性・慢性心不全診療ガイドラインにおいて、ナトリウム - グルコース共輸送体 2 阻害薬（sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor:SGLT2i) であるダパグリフロジン、エンパグリフロジンは、「最適な薬物治療（最大量あるいは最大忍容量のβ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensin converting enzyme inhibitor : ACEi）〔またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker : ARB)〕およびミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（mineralocorticoid receptor antagonist : MRA）が導入されているにもかかわらず有症候性で収縮能の低下した（左室駆出率（left ventricular ejection fraction : LVEF）≦ 40%）慢性心不全患者に対し、心不全悪化および心血管死のリスク低減を考慮して」使用する薬剤として class Ⅰと定義された[1]。また、心不全診療における 4 大必須治療薬「fantastic four」[2] の一つとして認知されるなど、SGLT2i は現在心不全診療において欠かせない薬剤の一つとなっている。もともと血糖降下薬として開発された SGLT2i が心不全診療に欠かせない薬剤となった背景とその薬理作用、心不全に対する効果、および対象とすべき病態について考察したい。

SGLT2i の薬理作用

SGLT2i 開発の歴史は 1935 年にフランスでフロリジンが発見されたことにさかのぼる。以後の分子細胞生物学の発展により、このフロリジンはナトリウム - グルコース共輸送体（sodium glucose co-transporter : SGLT）全般の阻害酵素であることが解明され、SGLT は Na^+ の細胞内外の温度差を駆動力として糖輸送を行うナトリウム依存性グルコース輸送体であり、1 ～ 6 のアイソフォームが存在する（表 1)。それぞれのサブタイプで発現部位は異なっており、SGLT2 は腎の近位尿細管（S1 セグメント）の管腔側に選択的に発現している[3]。SGLT2 は Na^+

表 1　SGLT のサブタイプと輸送器質及びその組織分布

サブタイプ	輸送基質	発現の組織分布
SGLT1	グルコース、ガラクトース	小腸、気管、心臓、腎臓（S3）
SGLT2	グルコース	腎臓（S 1/S2）
SGLT3	Na+、グルコース	小腸、肺、子宮、精巣、腎臓（近位尿細管）
SGLT4	マンノース、グルコース、フルクトース	小腸、肺、肝臓、膵臓、腎臓
SGLT5	グルコース、ガラクトース	腎臓（腎皮質）
SGLT6	ミオイノシトール、キシリトール	脊髄、脳、小腸、腎臓（皮質及び髄質）

とグルコースを 1:1 の割合で共輸送することで、尿糖再吸収のおよそ 90% を担っている。SGLT2i は、これを阻害することで、尿細管でのグルコース再吸収を抑制し、原尿中のグルコースをそのまま体外に排泄させるため、血糖降下に働く糖尿病治療薬として使用が開始された。また血糖降下作用と同時に体重減少作用があることも注目された。これは、摂取した糖の多くが排泄され実質的な摂取エネルギーが減ることに加え、エネルギー代謝が糖から脂質へシフトすることで蓄積エネルギーの利用が促進されることに起因している。また、グルコースおよび Na^+ の排泄に伴う利尿作用による体内水分量の低下も関与していることが判明、脱水に伴う副作用への注意喚起がなされることとなった。

SGLT2i と心血管疾患

糖尿病治療において、心血管イベントや腎障害など合併症のリスク低減は血糖降下作用と同等に非常に重要な事項であり、SGLT2i に対しても血糖降下作用以外の副次的効果が期待された。

そこで、最初に検討されたのが、動脈硬化性疾患を有する糖尿病患者における SGLT2i の作用であった。

その代表的な試験が 2015 年に発表された EMPA-REG Outcome 試験[4] である。2 ヶ月以内に急性心筋梗塞を含む冠動脈疾患、脳卒中など何らかのイベントを発症した 2 型糖尿病患者 7020 人を対象としたランダム化比較試験で、既存の糖尿病治療に加えエンパグリフロジンもしくはプラセボが投与された。その結果、エンパグリフロジン群ではプラセボ群に比べ、複合心血管イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）、心血管死、総死亡、心不全入院の全てでそれぞれハザード比（hazard ratio : HR）0.86、0.62、0.68、0.65 という有意な低下が認められた。

続いて報告された CANVAS 試験[5] では、動脈硬化性疾患の既往がない糖尿病患者が 34% 含まれたにも関わらず、カナグリフロジン投与群において複合心血管イベントが HR 0.86、心不全入院が HR0.67 の有意差を持って抑制された。心血管疾患の既往別による層別解析[6] では、既往の有無によるイベント発症の差が見られなかった。

これらの試験により、SGLT2i の心不全に対する効果がさらに注目されることとなった。

SGLT2i と心不全

2019 年に発表された DAPA-HF 試験[7] においては、糖尿病罹患の有無に関わらず、左室収縮能が低下した EF40% 未満の心不全（heart failure reduced ejection fraction : HFrEF）患者において、SGLT2i の心不全に対する効果が検証された。患者の 32% は NYHA 心機能分類の III 度および IV 度であり、47％が過去に心不全入院の既往があるという、心不全の重症度としては比較的高い患者が対象であった。エンパグリフロジン群はプラセボ群と比較し心血管死及び心不全入院でそれぞれ HR 0.82，0.70 の有意差が見られた。対象患者のうちの 58% は非糖尿病患者であり、高血糖の是正とは関連しない SGLT2i の効果が見られたことになる。続く EMPEROR – Reduced 試験[8] では，同様の EF40% 未満の心不全患者を対象にエンパグリフロジンが投与された。この試験においては、心血管死の有意差は見られなかったが、心不全入院については同様に HR 0.69 とリスク低下効果が認められた。これら二つの試験のメタ解析[9] では、それぞれの SGLT2i 投与群では全死亡で 0.87、新血管死で 0.86 の HR であったことに加え、心血管死と初回心不全入院の複合では 0.74、心血管死と心不全での全入院の複合で 0.75 であり、それぞれの試験間での異質性は認めず、クラスエフェクトであることが示唆された。

さらに SGLT2i の注目すべき点は、これまで EF の著明な低下を伴わない心不全、いわゆる HFmrEF（heart failure mid-range ejection fraction）、HFpEF（heart failure preserved ejection fraction）と呼ばれる患者群において、古くからの心不全治療薬である ACEi、ARB、MRA のいずれもその転帰を改善できなかったことに対し、効果が認められたことである。2021 年には、LVEF>40% の心不全患者 5988 例に対してエンパグリフロジンとプラセボを比較した EMPEROR-preserved 試験[10] が報告された。26.2 ヶ月間の観察において、心血管死・心不全入院の年間発生は HR0.79 で有意差を持ってリスク低下が見られ、糖尿病の有無によって差は見られなかった。

大規模臨床試験とそのサブ解析から見えてくる心不全に対する作用機序

ここまでに述べたSGLT2iの大規模臨床試験における心不全への効果はいずれも投与早期から差が見られており、このことからSGLT2iの心不全抑制作用が動脈硬化の進行抑制を介したものではなく、心不全そのものに対する直接作用であることが推測される。この直接作用については、いくつかの仮説が提唱されている。

作用機序は代謝性、ホルモン性、血行動態性、その他、の4つに大きく分けて考えることができる[11,12]（図1）。

代謝性の作用としては、糖排泄増加による糖毒性の解除及びカロリー減少による体重減少効果がある。また尿酸が低下することにより、心・腎リスクが低下する。また、SGLT2iによる心臓のNHE(sodium hydrogen exchanger)抑制が関連しているという動物実験の報告も見られる[13]。心筋においてエンパグリフロジンはNHE依存性に不全心筋のミトコンドリア内Caを増加させることが示されており、この心筋のミトコンドリア機能改善が心不全改善に働くとするものである[14]。

ホルモン性の作用としては、SGLT2iは糖（グルコース）及びカロリーを高度に排泄しグルカゴンが上昇するため、心臓においてこれによる陽性変力作用が生じる。また、ケトン体産生が増加、このケトン体が特に障害心筋においてATP産生を増加させ、心筋代謝が改善する。インスリン/グルカゴン比が低下することで心筋の線維化が抑制され心筋のリバースリモデリングに働くという報告もある[15]。また、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAS）においてはアンジオテンシン2とアンジオテンシン1-7が増加することで、血管拡張や陽性変力作用、心筋細胞での抗炎症作用などが発揮され、心不全進行抑制に働くと推測されている。

次に、血行動態に対する作用として代表的なものが、利尿作用を介した心負荷軽減である。これは単純に循環血漿量が低下することによる前負荷軽減の作用もあるが、循環血漿量低下による血液濃縮とそれによる酸素供給の改善を介したところも関係している。また、血圧が低下することによる前・後負荷の軽減も直接作用とされている。

しかしここで注意が必要なのは、血行動態を介した心不全予後改善作用が、果たして、利尿効果や血圧低下といった至極直接的な作用が主体か否かということである。DAPA-HF試験のサブ解析[16]において、使用中の利尿薬を減量したタイミングが比較されているが、プラセボ群とダパグリフロジン群での利尿薬使用量に有意差が出るのは60日経過後でその後徐々に差が開く結果となっている。これは、DAPA-HF試験を始めとする心不全予後改善効果が見られた試験で心不全入院の有意差が出たのと同時もしくはそれより後の時期となっているため、一概

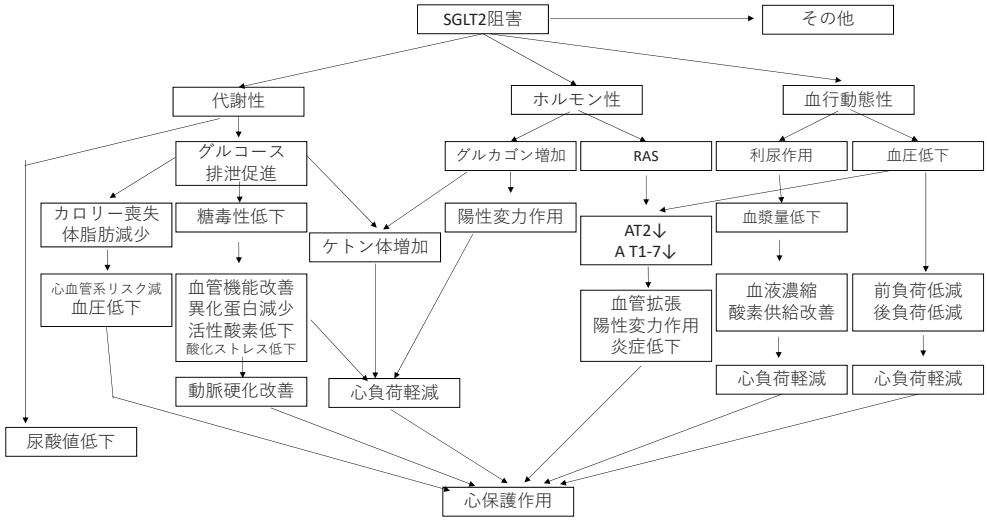


図1　SGLT2iによる心保護作用の作用機序(仮説)
文献11より引用、一部改変

に循環血漿量の低下が改善理由とは言い難い。また、EMPEROR-preserved 試験においては、治療開始後のNT-proBNP はエンパグリフロジン群で有意に低下したが、低下中央値はわずか 29pg/ml に留まっており、実臨床に当てはめて考えると予後を改善するほどの循環血漿量の変化ではないと誰もが感じるところであろう。さらに、SGLT2i 使用によって利尿薬が減量されることで、電解質異常を来しにくい状況となることが心血管死の抑制につながっているという予測もあるが、前述の利尿薬使用量と同じ理由でこの作用はあっても僅かであると考えられる。

これらに加えて、近年、注目されているのが、心腎連関を通した作用機序である。腎機能低下患者における SGLT2i の効果を見た DAPA-CKD 試験[17]は、糖尿病の有無を問わず慢性腎臓病患者 4304 例において、ダパグリフロジン 10mg 投与群とプラセボ群で、eGFR の持続的減少、末期腎不全、腎疾患死、心血管死を複合エンドポイントとして施行されたが、ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して HR0.61 という有意差が認められた。またこれは、糖尿病患者で HR0.64、非糖尿病患者で 0.50 であり、糖尿病の有無によらない腎・心保護作用が証明されたことになる。これまで病態の進行としてばかり注目されていた心腎連関であるが、SGLT2i の使用によって治療ターゲットとして互いに良い相互作用を示す言葉であることが証明された。臨床試験において心不全改善効果に加え腎機能保護効果が認められたのは、ARB 以来の薬剤である。

加えて、一言に心腎連関としているが、そこには、RAS を介した作用や、血管コンプライアンスに対する作用など複数の要素が絡み合った結果と考えられる。

またこの他にも、reactive oxygen species(ROS) 抑制による抗酸化作用や抗炎症作用、他に抗アポトーシス作用などが関与しているとの報告もある。また、心筋には SGLT2 はないが SGLT1 が発現しており、これが SGLT2i により僅かであるが阻害されることにより ROS 過剰産生が抑制されていると考えることも可能である。

他には、エンパグリフロジンがエリスロポエチン血中濃度を上昇させ、赤血球造血を高めることが報告されており[18]、貧血の改善が心不全の予後改善及び腎保護効果に繋がることとも矛盾しない。

心不全治療薬としての SGLT2i の位置付け

これまで EF が低下した心不全に対する治療薬として、β遮断薬・ACEi もしくは ARB・MRA の 3 剤が主流であったが、今日、ACEi・ARB はアンジオテンシン受容体 / ネプリライシン阻害薬（angiotensin receptor neprilysin inhibitor : ARNI）への変更が推奨され、さらに SGLT2i を加えた 4 剤が推奨されることとなり、日本循環器学会の急性・慢性心不全診療ガイドラインにおいても class Ⅰの薬剤となっている。現在のところ、本邦では、心不全治療薬としての SGLT2i の使用は、ダパグリフロジンとエンパグリフロジンのみで、DAPA-HF 試験、EMPEROR-reduced 試験の結果をふまえて、EF40% 以下の症例で従来の標準的治療を行っている症例に限られている。しかし、近年のレビューでは、SGLT2 阻害薬とβ 遮断薬を最初に導入する新たな治療アルゴリズム（図 2）[19]が提唱されており、本邦での今後の議論に注目したい。

また EF が保たれた心不全症例（HFmrEF、HFpEF）における使用についても、EMPEROR-preserved 試験において予後改善効果は証明されており、今後、適応が拡大されることが予測される。

これまで腎機能低下例における使用についてはエビデンスが十分でなかったが、DAPA-CKD 試験の結果を考慮すると、推算糸球体濾過値（estimated glomerular filtration rate : eGFR） が 25ml/min/1.73m^2 以上であれば改善効果が期待できるため、中等度～高度の腎機能低下症例に対しても慎重な導入が検討できる状況である。糖尿病患者においては、合併症の観点からも積極的な使用が望まれるし、非糖尿病患者においても効果が期待できることはこれまでに解説したとおりである。

ではどのような心不全症例での使用で注意が必要となるかだが、高齢者での投与が最も注意を要する症例と考える。摂取したカロリーの大半を尿糖排泄させ、グルカゴン分泌が増加、ケトン体産生が促進することが心不全予後改善効果にもつながる本薬剤においては、筋肉量が少ない、経口摂取量が少ない・不安定といったサルコペニアを呈した高齢者においては、たとえ心不全があってもその改善作用は期待

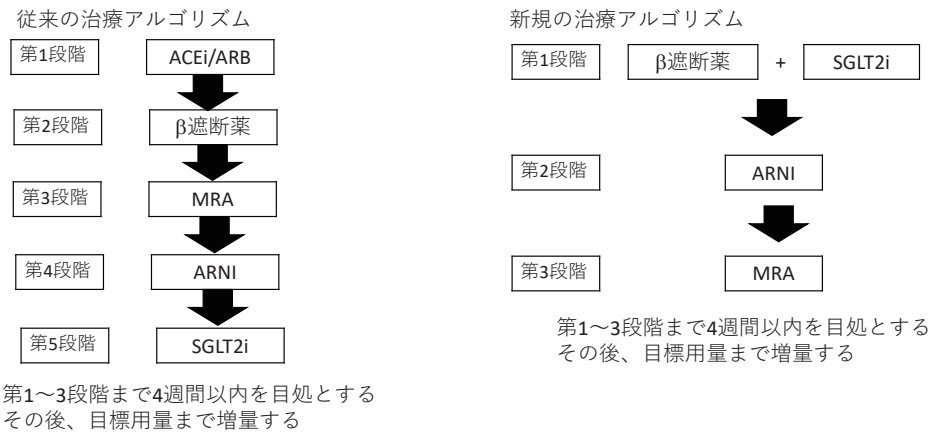


図 2　HFrEF における従来と新規の治療アルゴリズム
ACEi：アンジオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensin converting enzyme inhibitor）
ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker）
MRA : ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（mineralocorticoid receptor antagonist)
SGLT2i：ナトリウム - グルコース共輸送体 2 阻害薬（sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor)
ARNI : アンジオテンシン受容体 / ネプリライシン阻害薬（angiotensin receptor neprilysin inhibitor)

が薄く、副次作用による合併症併発や日常生活動作（activities of daily livings : ADL）の低下を助長させるため、使用を控えた方が良いと言えるだろう。

さいごに

糖尿病治療薬として登場した SGLT2i であるが、大規模臨床試験の結果からその心不全予後改善作用が注目され、心不全治療薬として使用されるに至った。心不全に対する作用機序は未だ不明な部分が多く、今後の臨床試験の結果が待たれる状況である。現状では、HFrEF に対する治療薬としての保険適応であるが、今後 HFmrEF、HFpEF をも含めた心不全全般に対する治療薬としての位置づけとなっていくことが予測され、ますます注目される薬剤である。

［利益相反］　本論文の著者は、バイエル薬品、アステラス製薬、興和創薬、武田薬品工業、アストラゼネカ、日本イーライリリー、ＭＳＤ、小野薬品工業、第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム、田辺三菱製薬、ノバルティスファーマ、ツムラ、ノボノルディスクファーマ、持田製薬、大塚製薬、帝人ファーマ、日本メドトロニックから講演料・助成金を受けている。

参考文献

1) 日本循環器学会：2021 年 JCS/JHFS ガイドラインフォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療
2) Bauersachs J: Heart failure drug treatment : the fantastic four. European Heart Journal 42: 681-683, 2021
3) Ferrannini E, Solini A: SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nature Reviews Endocrinology 8: 495-502, 2012
4) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Typhe 2 Diabetes. N Engl J Med. 373: 2117-2128, 2015
5) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 377: 644-657, 2017
6) Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al: Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus Results From the CANVAS Program. Circulation 138: 458-468, 2018
7) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 381:1995-2008, 2019
8) Packer M, Anker SD, Butler J, et al: Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 383:1413-1424, 2020
9) Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al: SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with

reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 396: 819-829, 2020

10) Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al: Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 385: 1451-1461, 2021

11) Staels B: Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. The American Journal of Medicine 130: S30-S39, 2017

12) Zelniker TA, Braunwald E: Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. Journal of the American College of Cardiology 75: 422-434, 2020

13) Baartcheer A, Schumacher CA, Wust RCI, et al: Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na+ through inhibition of the cardiac Na+/H+ exchanger in rats and rabbits. Diavetologia 60: 568-573,2017

14) Ni L, Yuan C, Chen G, et al: SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. Cardiovasc Diabetol 19: 98, 2020

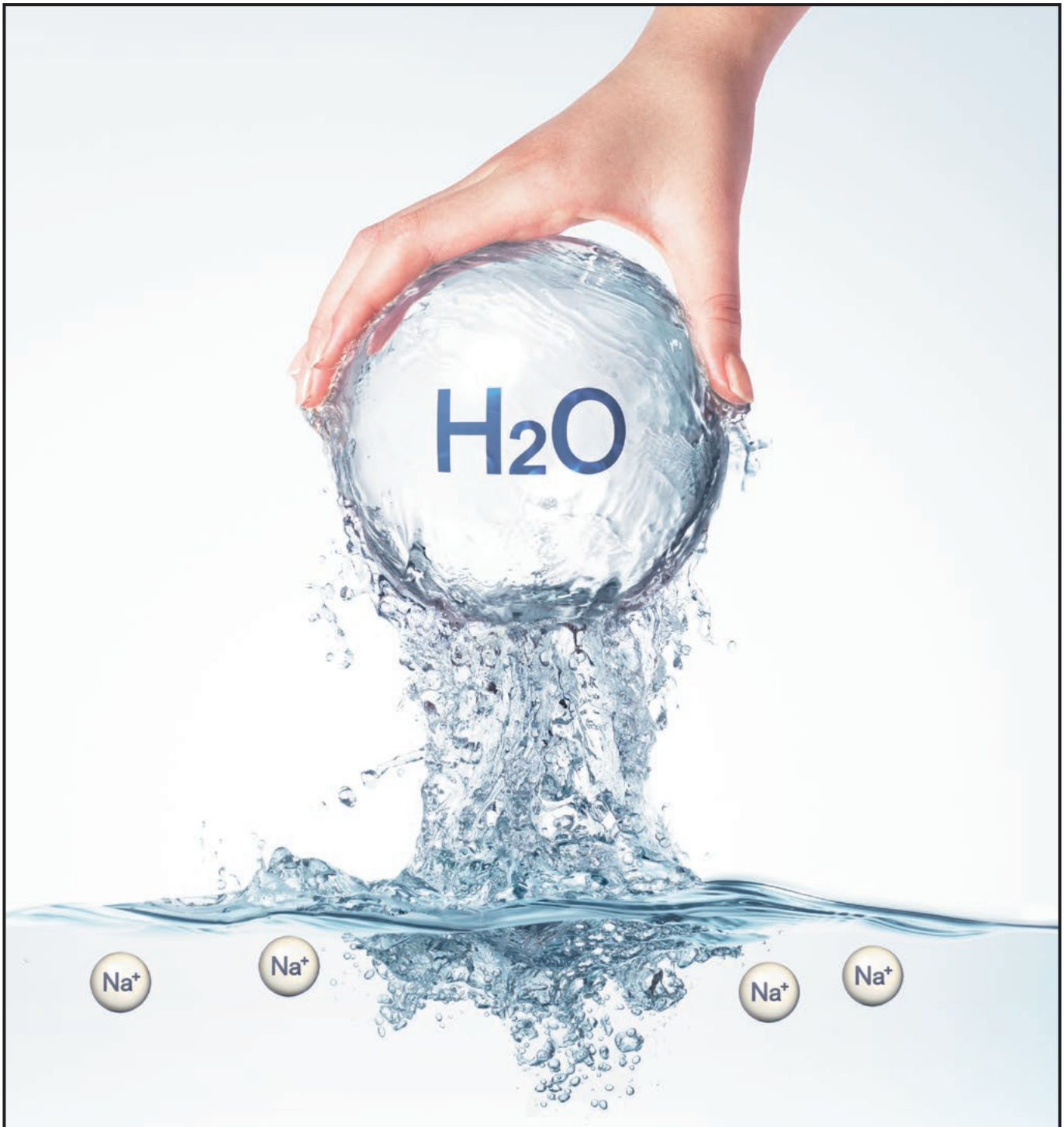
15) Ferrannini E, MarkM, Mayoux E, et al: CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Diabetes Care 39: 1108-1114, 2016

16) Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al: Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. Circulation 142: 1040-1054, 2020

17) Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al.: Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 383: 1436-1446, 2020

18) Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al: Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. Circulation 141: 704-707, 2020

19) McMurray JJV, Packer M: How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction? Circulation 143:875-877, 2021



V2-受容体拮抗剤

劇薬、処方箋医薬品注)　薬価基準収載

サムスカ®

OD錠 7.5mg
OD錠 15mg
顆粒 1%

Samsca®　トルバプタン製剤

注)注意ー医師等の処方箋により使用すること

◇効能又は効果、用法及び用量、警告･禁忌を含む使用上の注意等は、添付文書をご参照ください。

製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先
大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4　品川グランドセントラルタワー

〈'21.01作成〉

Review

イバブラジンの薬理を知って心不全治療に活かす

奥村　貴裕

名古屋大学医学部附属病院 重症心不全治療センター / 循環器内科

要旨

自然界では、多くの哺乳類が一生に打つ総心拍は決まっており、心拍数が速い動物ほど寿命が短いという仮説がある。ヒトでも、健常者のみならず、虚血性心疾患あるいは心不全患者など、さまざまな集団において、心拍数が死亡率と関連することが報告されている。イバブラジンは、洞結節の過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネルに直接作用し、心拍数を低下する薬剤である。SHIFT 試験において、標準治療下にある左室駆出率の低下した慢性心不全患者への追加投与が、将来的な心イベントを抑制するという研究結果が示され、わが国の心不全診療ガイドラインでも推奨される薬剤のひとつとなった。本稿では、イバブラジンの薬理学的特徴と臨床試験の成績を中心に解説し、心不全治療での活用について解説する。

キーワード　慢性心不全、イバブラジン、過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル、SHIFT、リバースリモデリング

1．はじめに

哺乳類が一生に打つ総心拍は概ね一定であり、心拍数と寿命には負の関連があるとの仮説がある[1)]。ヒトは、この関連直線から大きく外れており、医療や医学を含む文明の発展が寄与しているものと考えられる。しかし、疾患の治療や予防が確立していなかった時代のヒトの自然寿命は 30 年未満だったとされ、ヒトも例外ではないとの意見もある。これまで、ヒトを対象とした研究でも、安静時心拍数が上がるにつれて、心臓突然死や心血管イベントリスクが増加することが報告されている[2)]。

従来、心拍数の低下を期待する薬剤として、β遮断薬やジギタリス製剤が良く用いられてきた。β遮断薬の心保護効果は用量依存性といわれ[3)]、左室駆出率の低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF）では、β遮断薬の導入・漸増が推奨される。しかしながら、β遮断薬を用いた臨床研究のメタ解析では、β遮断薬の用量ではなく、心拍数低下そのものが予後に与える影響が大きいとされた[4)]。実際、心拍数の低下が大きい心不全の臨床試験では、予後改善効果も大きいことが示されている[5)]。

このように、心拍数を低下させること自体が治療ターゲットとして捉えられるようになり、心拍数を特異的に下げる薬剤として登場したのが、イバブラジンである。既に、日米欧を含む世界の主要な心不全診療ガイドラインでも推奨治療薬のひとつとして位置づけられ、さまざまなケースで臨床使用されている[6-8)]。

2．イバブラジンの薬理

一般に、伝導障害を伴わない洞調律の場合、洞結節の自発的な興奮が心拍数を規定する。洞結節における活動電位の形成を担うのは、拡張期脱分極であり、過分極活性化内向き電流（I_f 電流）がこれに関与し、心拍数調節に重要な役割を果たす。過分極活性化環状ヌクレオチド依存性（hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated: HCN）チャネルには 4 つのサブタイプがあるが、洞結節細胞に多く存在する HCN4 チャネルが I_f 電流の形成に大きな役割を果たしている。このため、HCN チャネルを遮断することで I_f 電流を抑制し、特異的に心拍数のみを低下させる薬剤の開発が進められた[9)]。そのうち、臨床応用にまで至った薬剤がイバブラジンである。

この作用メカニズムにより、拡張期脱分極相における活動電位立ち上がり時間、拡張時間は延長し、心拍数が低下する（図 1）。

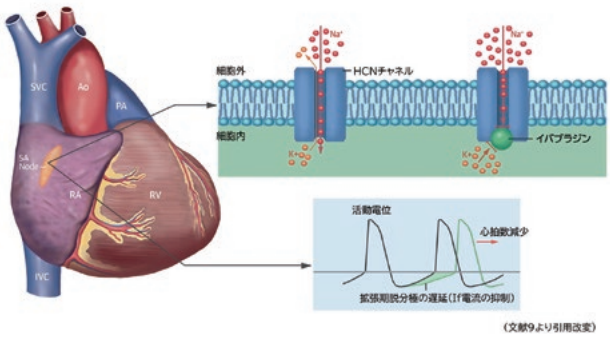


図 1　イバブラジンの薬効メカニズム

イバブラジンが、心筋代謝・カルシウム動態に影響を及ぼすメカニズムが報告されている（図 2）[10]。グルコースは、受容体を介してグルコーストランスポーター 4 型（GLUT4）に取り込まれた後、グルコース -6 リン酸（Glu-6-P）に代謝され、その後、解糖系およびヘキソサミン生合成経路（HBP）で代謝される。Ca^{2+}/ カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II(CaMKII) およびホスホランバン (PLB) の O- 結合型 N- アセチルグルコサミン (O-GlcNAc) は、リアノジン受容体 (RyR2) および小胞体カルシウム ATPase type 2a(SERCA2a) によるカルシウムハンドリングを調節するが、O-GlcNAc-CaMKII は、RyR2 を介して拡張期の異常リークを惹起する。また、O-GlcNAc-Sp1 は SERCA2a の発現を低下させ、O-GlcNAc-PLB は Ca^{2+} の取り込み障害と拡張期カルシウムの過負荷を引き起こす。心筋における代謝リモデリングでは、解糖系は阻害されており、HBP は刺激されている。イバブラジンは、解糖系の刺激と HBP の阻害を引き起こし、HBP におけるグルコースの利用を減少させ、解糖およびエネルギー生成におけるグルコースの利用を増加する。

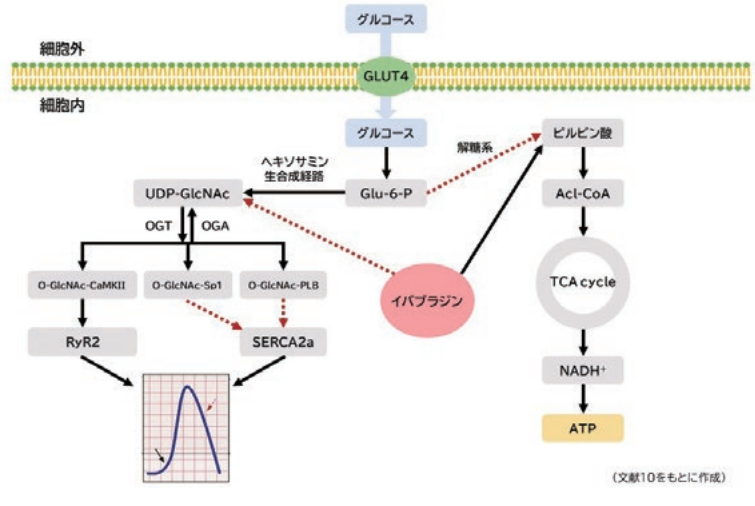


図 2　イバブラジンと心筋代謝・カルシウム動態

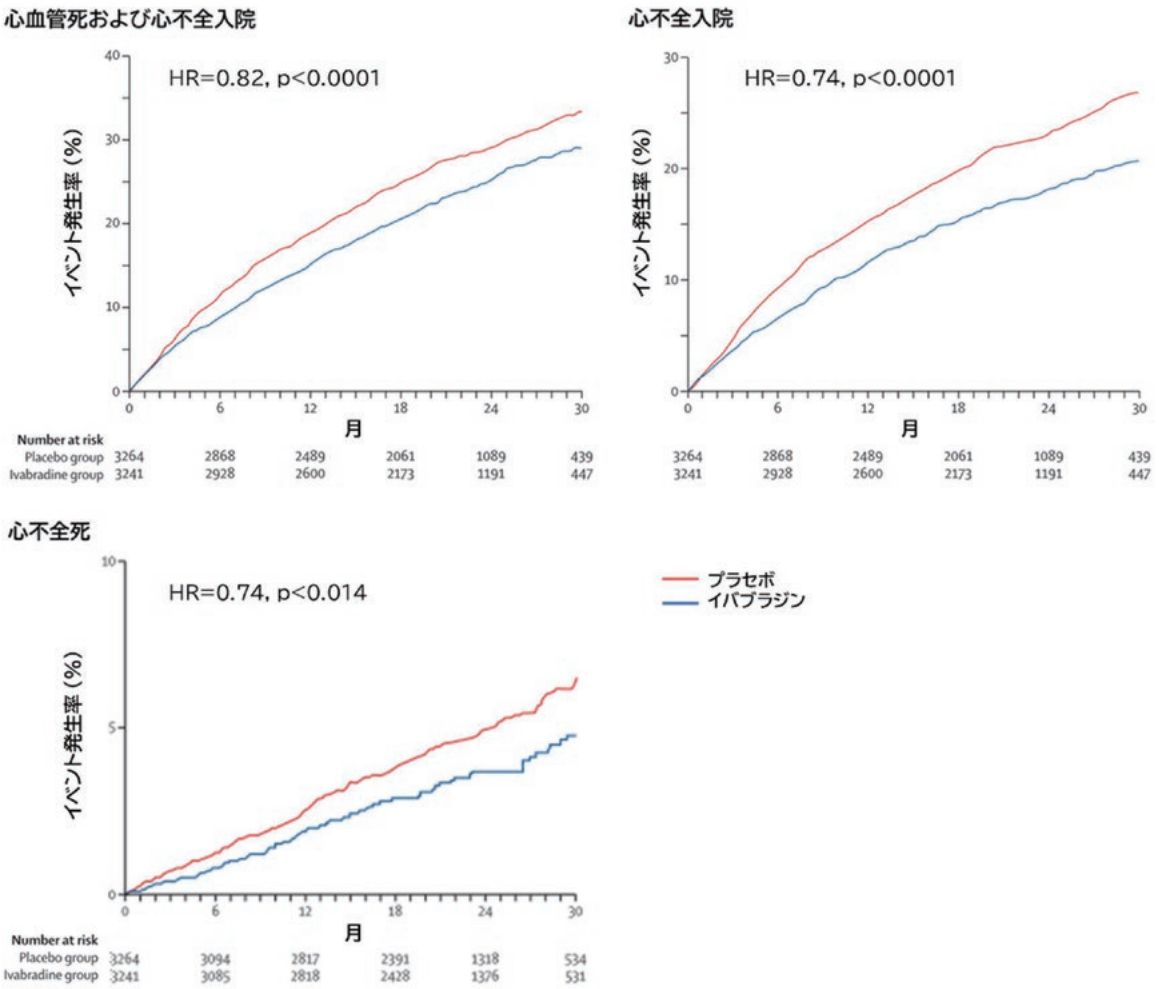
3．心不全におけるイバブラジンの臨床エビデンス

SHIFT 試験

2010 年、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（SHIFT）において、症候性 HFrEF 患者に対するイバブラジンの予後改善効果が示された。最適な心不全治療下にある、心拍数 70 拍 / 分以上の洞調律、左室駆出率 35％以下の症候性心不全患者 6,505 名が対象となった[11]。イバブラジン群の患者背景は、平均年齢 60.7 歳、心拍数 79.7 回 / 分、収縮期血圧 122.0mmHg、左室駆出率 29.0％であった。NYHA はⅡ度が 49％、Ⅲ度が 50％であった。実臨床からすると、左室駆出率のわりに血圧が保たれている患者群の印象である。主要評価項目である心血管死および心不全増悪による入院は、イバブラジン群で有意に低下した（図 3）[12]。また、心不全増悪による入院、心不全死も有意に抑制されていた。しかしながら、心血管死は両群に差を認めなかった。研究期間中、収縮期血圧は 4.1mmHg、拡張期血圧は 0.4mmHg とわずかに上昇した。

サブ解析では、イバブラジン群で有意な左室収縮末期容量係数および左室駆出率の改善が認められ、イバブラジンによる心臓の機能的・構造的改善効果が示唆された（リバースリモデリング）[13]。フォレストプロットでは、ベースライン心拍数による本製剤の効果の違いも示され、ベースライン心拍数 77 拍 / 分以上の群では有意なイベント抑制が得られた反面、77 拍 / 分未満の群では抑制効果は示されなかった[11]。

ベースライン心拍数を 75 拍 / 分で区切ったサブ解析も報告されている[14]。やはりこの解析でも、75 拍 / 分以上の群では、主要評価項目、心血管死、心不全増悪による入院のすべてに抑制効果がみら



（文献10より引用改変）

図 3　SHIFT 試験

れたが、75 拍 / 分未満の群では抑制効果を認めなかった。

J-SHIFT 試験

SHIFT 試験には日本人が含まれていなかったため、わが国でも、最適な心不全治療下にある、心拍数 75 拍 / 分以上の洞調律、左室駆出率 35％以下の症候性心不全患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験が行われた[15]。主要評価項目である心血管死および心不全増悪による入院は、イバブラジン群 20.5％、プラセボ群 29.1％、ハザード比 0.67 と、事前に規定していた 1 未満であり、SHIFT 試験の結果と類似性が確認された。

これらの結果は、最適な心不全標準治療がなされている心不全患者における、イバブラジン追加投与の有効性を示しており、HFrEF の新たな標準治療薬として位置づけられるに至った。しかしながら、左室駆出率の保たれた心不全（heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF）におけるエビデンスは確立していない。

4．心不全診療ガイドラインにみるイバブラジンの推奨

SHIFT 試験、J-SHIFT 試験いずれも、最適な心不全治療下にある HFrEF 患者を対象とし、従来の心不全治療薬への追加投与の効果をみたものである。そのため、イバブラジンの投与にあたっては、従来の心不全治療をしっかりと行うことが原則となる。米国および欧州の心不全診療ガイドラインでは、ACE 阻害薬、β遮断薬、抗アルドステロン薬といった標準的治療を行うも、NYHA 分類 II ～ IV 度を脱しえない、左室駆出率 35％以下、心拍数 70 拍 / 分以上の洞調律患者には、イバブラジンの導入が推奨

されている[6,7]。いっぽう、わが国では、最適な薬物治療にもかかわらず症候性で、洞調律かつ心拍数75拍/分以上の、左室駆出率35%以下の患者に対し、イバブラジンの導入が推奨されている[8]。

5．臨床使用における課題とアンメットニーズ

イバブラジンの臨床使用における課題とアンメットニーズを表1にまとめた。

表1　臨床使用における課題とアンメットニーズ

- ✓ β遮断薬とイバブラジンの違い
- ✓ β遮断薬漸増中のイバブラジン先行投与
- ✓ 低血圧症例への投与
- ✓ 低心拍出症例への投与
- ✓ HFpEF症例への投与
- ✓ 心房細動症例への投与
- ✓ イバブラジン投与による忍容限界改善後の薬剤増量ストラテジー
- ✓ 至適心拍数をどう定めるか？
- ✓ イバブラジンのやめどき（終生服用すべきか？）

β遮断薬との違い

イヌを用いて、イバブラジンとアテノロールの心収縮への影響を比較した研究がある（図4）[16]。左室収縮力の指標とされる左室内圧の一次微分（$LVdP/dt_{max}$）は、運動負荷時においても、アテノロール群と比較して保たれていた。また、心房ペーシングにて心拍数を一致させた状態の測定でも、イバブラジン群の $LVdP/dt_{max}$ は保持されたが、アテノロール群の $LVdP/dt_{max}$ は抑制された。これらの結果は、イバブラジンはβ遮断薬と比べて、陰性変力作用に乏しいことを示唆し、導入・増量時における心抑制の懸念が少ないと考えられる。

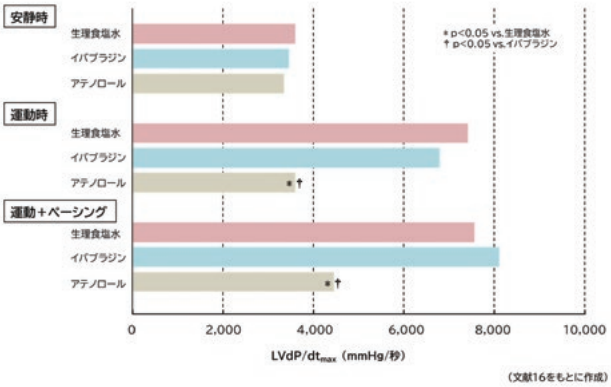


図4　イバブラジンおよびβ遮断薬が左室収縮に及ぼす影響

β遮断薬漸増中の先行投与

SHIFT試験の患者背景において、イバブラジン導入時にβ遮断薬が目標用量で投与されていた患者は26.1%に過ぎない[11]。また、J-SHIFT試験も同様の傾向があり、目標用量が投与されていた患者は19.7%に過ぎず、目標用量の半分以下が投与されていた患者は45.7%にも上る[15]。SHIFT試験のサブ解析では、イバブラジンによる予後改善効果は導入28日後の心拍数および心拍数減少と関連し[14]、心拍数減少効果は導入時のβ遮断薬使用量の影響を受けず、予後改善効果もβ遮断薬使用量によらないことが示されており[17]、β遮断薬漸増中のイバブラジン先行投与がガイドライン推奨治療の実践や心不全予後にプラスの効果を及ぼす可能性も指摘されている。

低血圧・低心拍出症例での使用

SHIFT試験およびJ-SHIFT試験の患者背景において、ベースラインの収縮期血圧は115～120mmHg程度である。しかしながら、β遮断薬未投与もしくは目標用量未満の理由として、実に対象の45%が、低血圧を挙げている。イバブラジンと血圧変化をみたメタ解析では、収縮期血圧は有意ではないもののわずかに上昇傾向にあり、拡張期血圧は有意に上昇が認められた[18]。対象全体でみればそのような結果かもしれないが、SHIFT試験、J-SHIFT試験におけるイバブラジン群の血圧変化は、それぞれ4.1 ± 16.0mmHg、5.5 ± 20.2mmHgであり、その標準偏差をみるに、血圧が上昇する症例もあれば低下する症例もあるようだ。

収縮性低下とリモデリングを同時にきたした状態、たとえば拡張型心筋症のような、大きく、コンプライアンスの良い心臓をもつ患者では、イバブラジンによる拡張期充満時間の延長が一回拍出量を増加し、血圧を上昇させる可能性がある[19]。これにより、心保護薬の忍容性を改善することで、よりいっそうのリバースリモデリングが期待できるかもしれない。いっぽう、左室駆出率が保たれていても、不完全弛緩がなく、小さく、コンプライアンスの低い心臓をもつ患者では、心拍出量を維持するために心拍数上昇による代償メカニズムが必要であり、代償メカニズムとしての心拍数への過度の抑制が、結果

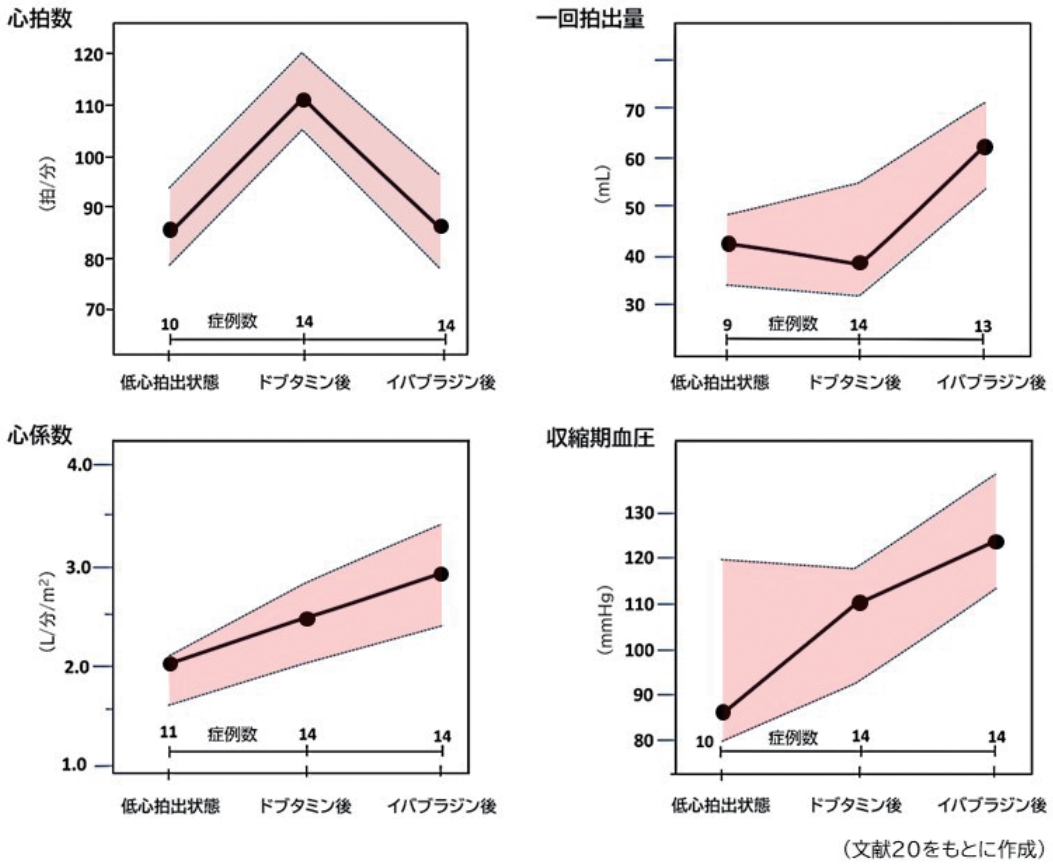


図 5　心原性ショックにおけるドブタミンとイバブラジンの併用

として心拍出量や血圧上昇につながらない可能性がある。今後、どのような患者群で、有効な血圧上昇効果が期待できるかを明らかにする必要があろう。

欧米の報告では、心原性ショックへの使用例も散見される。ドブタミン治療下の低心拍出症候群患者へのイバブラジン投与を見た研究では、心拍数の低下とともに、一回拍出量および収縮期血圧、心係数の上昇を報告している（図 5）[20]。しかしながら、わが国の添付文書では、心原性ショックの患者、高度の低血圧患者（収縮期血圧が 90mmHg 未満または拡張期血圧が 50mmHg 未満）は禁忌である点に留意されたい。

HFpEF での使用

HFpEF 症例で、イバブラジンの運動耐容能の変化をみた研究がある。61 人の患者を対象に、7 日間のイバブラジン投与（5mg の固定用量）の効果をみたランダム化比較試験では、イバブラジン群における運動耐容能の改善が報告された [21]。いっぽう、同様に HFpEF を対象とした EDIFY 試験では、イバブラジン群は、プラセボ群と比較して、6 分間歩行距離の改善を認めなかった [22]。また、65 名の HFpEF 患者を含む、2 週間毎のイバブラジンとプラセボのクロスオーバー介入試験も報告されているが、イバブラジン群では、最高酸素摂取量と最大下運動能力の有意な減少を示した [23]。このように、HFpEF でのイバブラジンの運動耐容能に対する効果は一致していない。

心房細動症例への使用

イバブラジンが心房細動の発生を惹起するのではないかという懸念がある。40,000 例以上を対象としたメタ解析では、心房細動の発生率は、イバブラジン群で 5.34％、プラセボ群で 4.56％であり、調整後の比較では、イバブラジン群における心房細動発生率が有意に高いと結論づけられた [24]。いっぽう、心房細動症例における β 遮断薬へのイバブラジン追加投与により、半数以上の症例でより良い心拍数コントロールが得られ、呼吸困難と運動耐容能の改善と関連したとの報告もある [25]。現在、β 遮断薬あるい

はカルシウム拮抗薬服用中の慢性心房細動患者を対象に、イバブラジンとジゴキシンの心拍数低下効果を比較する BRAKE-AF project が進行中であり、サブ解析も含め、心房細動症例に対するイバブラジンの有用性に関する結果が期待される[26]。

6．おわりに

イバブラジンは、そのユニークな薬効メカニズムから、β遮断薬とは異なった心不全治療効果が期待され、実臨床におけるエビデンスとともに、さまざまな使い方が試みられている。β遮断薬への追加投与は、心保護薬の忍容限界を改善させる可能性があり[19]、ガイドライン推奨治療の遵守、最適化に役立つ可能性がある。また、低血圧・低心拍出や心房細動症例といった、心不全治療難治例における有用性も模索されている。どのような症例にこそ有用か、またどのような症例に不向きか、さらなる知見の集積が望まれる。

［利益相反］　本論文の著者は、小野薬品工業から講演料・助成金を受けている。

参考文献

1) Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol. 1997;30(4):1104-6.
2) Noworolski R, Przybylowski P, Majewski J, et al. Early and late indications for implantation of cardiac pacemakers in patients after heart transplantation: a single-center experience. Transplant Proc. 2011;43(8):3074-5
3) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation. 1996;94(11):2807-16
4) McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med. 2009;150(11):784-94.
5) Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50(9):823-30.
6) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.
7) Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77(6):772-810.
8) 日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン . 2021 年 JCS/JHFS ガイドラインフォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療 . https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf（2021 年 12 月閲覧）
9) Koruth JS, Lala A, Pinney S, et al. The Clinical Use of Ivabradine. J Am Coll Cardiol. 2017;70(14):1777-1784.
10) Chakraborty P, Rose RA, Nair K, et al. The rationale for repurposing funny current inhibition for management of ventricular arrhythmia. Heart Rhythm. 2021;18(1):130-137.
11) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). Eur J Heart Fail. 2010;12(1):75-81.
12) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85.
13) Tardif JC, O' Meara E, Komajda M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. Eur Heart J. 2011;32(20):2507-15.
14) Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013;102(1):11-22
15) Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A, et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Japanese Patients With Chronic Heart Failure - J-SHIFT Study. Circ J. 2019;83(10):2049-2060.
16) Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Su J, et al. Contributions

of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;284(2):H676-82

17) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol. 2012 May 29;59(22):1938-45.

18) Patel PA, Ali N, Roy A, et al. Effects of Ivabradine on Hemodynamic and Functional Parameters in Left Ventricular Systolic Dysfunction: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gen Intern Med. 2018;33(9):1561-1570.

19) Okumura T, Hiraiwa H, Araki T, et al. Two cases of dilated cardiomyopathy with blood pressure-limited tolerability of cardioprotective agents improved by ivabradine. J Cardiol Cases. 2020;23(4):149-153.

20) Nguyen LS, Squara P, Amour J, et al. Intravenous ivabradine versus placebo in patients with low cardiac output syndrome treated by dobutamine after elective coronary artery bypass surgery: a phase 2 exploratory randomized controlled trial. Crit Care. 2018;22(1):193.

21) Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2013;62(15):1330-8.

22) Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1495-1503.

23) Pal N, Sivaswamy N, Mahmod M, et al. Effect of Selective Heart Rate Slowing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2015;132(18):1719-25.

24) Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E, et al. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40000 Patients. Clin Cardiol. 2016;39(10):615-620

25) Caminiti G, Fossati C, Rosano G, et al. Addition of ivabradine to betablockers in patients with atrial fibrillation: Effects on heart rate and exercise tolerance. Int J Cardiol. 2016;202:73-4.

26) Fontenla A, López-Gil M, Tamargo-Menéndez J, et al. Ivabradine for chronic heart rate control in persistent atrial fibrillation. Design of the BRAKE-AF project. Rev Esp Cardiol. 2020;73(5):368-375.

2021 年 2 月 20 日（土）
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
京滋北陸支店より Web 配信

第6回COPD・CKD・糖尿病と心血管疾患研究会

参加者

座長	長谷川 浩二	先生	(国立病院機構京都医療センター 展開医療研究部 部長)
演者	小熊　毅	先生	(京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 助教)
演者	阿部 克成	先生	(医療法人社団三杏会 仁医会病院 理事長)
特別講演			
座長	古家 大祐	先生	(金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学 教授)
演者	島袋 充生	先生	(福島県立医科大学医学部 糖尿病内分泌代謝内科学講座 主任教授)

Keynote Lecture Ⅰ

座長：長谷川 浩二 先生（国立病院機構京都医療センター 展開医療研究部 部長）

喘息とCOPDの合併 ーACOSという概念の功罪ー

演者：小熊　毅 先生
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 助教

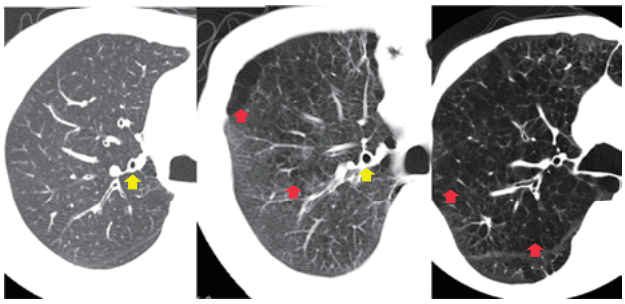
COPD と喘息は病態的には別の疾患ではあるが、いずれも閉塞性肺疾患に分類され、その症状や治療に共通する部分も多い。喘息には吸入ステロイド (ICS) を中心とした抗炎症治療、COPD には抗コリン薬や β 刺激薬を中心とした気管支拡張治療が基本であることは間違いがないが、ICS と長時間作用型 β 刺激薬 (LABA) の合剤が COPD にも、長時間作用型抗コリン薬 (LAMA) が喘息にも使用できるようになったことで、両者に使用できる薬剤の差は小さいものとなった。

また、喘息と COPD の両方の特徴を持つ病態として喘息 COPD オーバーラップ症候群 (Asthma-COPD overlap syndrome) という概念が 2010 年ころから提唱された。これはどちらかの疾患としてのみ治療されていた症例の治療を改善させる一方、診断基準にも紆余曲折があり、臨床的にも研究的にも混乱を招いた面もある。

近年では個別化医療の考え方が広まりつつあり、ACOS のような広い概念でとらえるよりも、固定制気流閉塞を伴った喘息、好酸球性炎症を伴った COPD と言ったような、各疾患の中で治療対象となる特徴を持つ一群を抽出する考え方になってきている。

ACOS の診断のもと、喘息・COPD の両方に同じ治療をすればよいという考えではなく、個々の症例についてその特徴を把握した上での治療選択が重要となっている。

ACOSの画像的特徴



喘息　ACOS　COPD

典型的には、喘息に多い気道壁の肥厚(黄色)とCOPDに多い気腫(赤)の両方の特徴を示す。

共催：認定 NPO 法人日本心血管協会／日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社／日本イーライリリー株式会社

Keynote Lecture Ⅱ

座長：長谷川 浩二 先生（国立病院機構京都医療センター 展開医療研究部 部長）

糖尿病性腎臓病の病態を考慮した治療

演者：阿部 克成 先生
医療法人社団三杏会 仁医会病院 理事長

糖尿病は透析導入原疾患の第一位であり、糖尿病性腎症の進展予防が透析予防に重要であると考えられる。近年、顕性アルブミン尿を伴わずに糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）が低下する糖尿病関連の腎症が増加していることが報告され、微量アルブミン尿から顕性蛋白尿を経て進行性に腎機能が低下する古典的な糖尿病性腎症を含む包括的な病名として糖尿病性腎臓病（diabetic kidney disease：DKD）が用いられるようになった．DKD においては血糖管理に加えて血圧管理，脂質管理，生活習慣指導（食事療法，運動療法，禁煙，体重管理）を含めた様々な腎臓病の病態を考慮した治療が求められる。DKD の中でも①過濾過を認める②アルブミン尿が多く難治性である③高血圧④肥満⑤高齢などの患者は腎機能の early declinerglucose co-transporter（SGLT）2 阻害薬やグルカゴン様ペプチド（GLP）-1 受容体作動薬が糖尿病患者で、特に上記①～④の患者においても腎保護作用があることが示されてきた。今後、長期使用症例における腎保護効果も明らかになると思われ、DKD 治療薬として期待される。また、DKD 患者では、降圧薬としてアルブミン尿が多い患者にはレニンアンジオテンシン (RAS) 系阻害薬が広く使われている。長期的に腎機能を維持し腎症の進展予防のために RAS 系阻害薬の投与は効果的である。しかし、その一方でアルブミン尿が少ない高齢かつ動脈硬化が強い患者においては RAS 系阻害薬の使用により著しく腎機能が低下することが危惧される。そのような症例にはカルシウム拮抗薬を中心とした降圧治療を考慮する必要があり、DKD 治療においては患者の状態や病態により降圧薬の使い分けを考慮することが重要である。

特別講演

座長：古家 大祐 先生（金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学 教授）

糖尿病と心血管合併症：日常診療における治療方針 ABCDE

演者：島袋 充生 先生
福島県立医科大学医学部 糖尿病内分泌代謝内科学講座 主任教授

糖尿病治療の目標は、健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持、寿命の確保である。糖尿病患者の生命予後悪化には、細小血管症の増悪、進展に加えて、心臓血管病（冠動脈疾患、大血管･末梢動脈疾患、脳血管障害、心不全、不整脈等）合併が大きく関与する。

筆者は、糖尿病患者における心血管合併症の予防と治療に重要な論点として、①合併症リスクの評価、②HbA1c、③心臓血管病予防のエビデンス、④血糖以外の心臓血管病リスク介入の 4 つを挙げたい（図 1）。

①糖尿病における心臓血管病リスクの評価には、1 次、2 次予防それぞれの発症予測が重要だが、特に心臓血管病既往の有無を決定することが有効である。② HbA1c の目標値を決めて治療することがまず求められるが、それと同時に、治療効果が得られる治療期間を考慮にいれること、糖尿病治療薬、経口 8 クラス、経皮 2 クラスのどの薬剤選択するかが糖尿病患者における心臓血管病の予防に重要であろう。③心臓血管病予防のエビデンスとして、動脈硬化性心臓血管病 ASCVD（冠

① 合併症リスクの評価：発症予測、心臓血管病既往
② HbA1c：目標値、期間、薬剤選択
③ 心臓血管病予防のエビデンス
- ASCVD（冠動脈疾患、脳卒中、末梢動脈疾患）、心房細動、心不全

④ 血糖以外の心臓血管病リスク介入
- 内臓脂肪、異所性脂肪、高血圧、LDL-C、 喫煙、高TG・低HDL、血栓

200127 島袋

図 1　糖尿病患者における心血管合併症の予防と治療 4 つの視点

Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

Emma Ahlqvist, Petter Storm, Annemari Käräjämäki*, Mats Martinell*, Mozhgan Dorkhan, Annelie Carlsson, Petter Vikman, Rashmi B Prasad, Dina Mansour Aly, Peter Almgren, Ylva Wessman, Nael Shaat, Peter Spégel, Hindrik Mulder, Eero Lindholm, Olle Melander, Ola Hansson, Ulf Malmqvist, Åke Lernmark, Kaj Lahti, Tom Forsén, Tiinamaija Tuomi, Anders H Rosengren, Leif Groop

Lancet Diabetes Endocrinol 2018
Published Online
March 1, 2018
http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2

- ANDIS 研究：スウェーデン Scania群在住者（人口120万人）。新たに診断された糖尿病患者 1万4,775人、18～97歳。2008-2016年
- クラスタリング：6つ指標

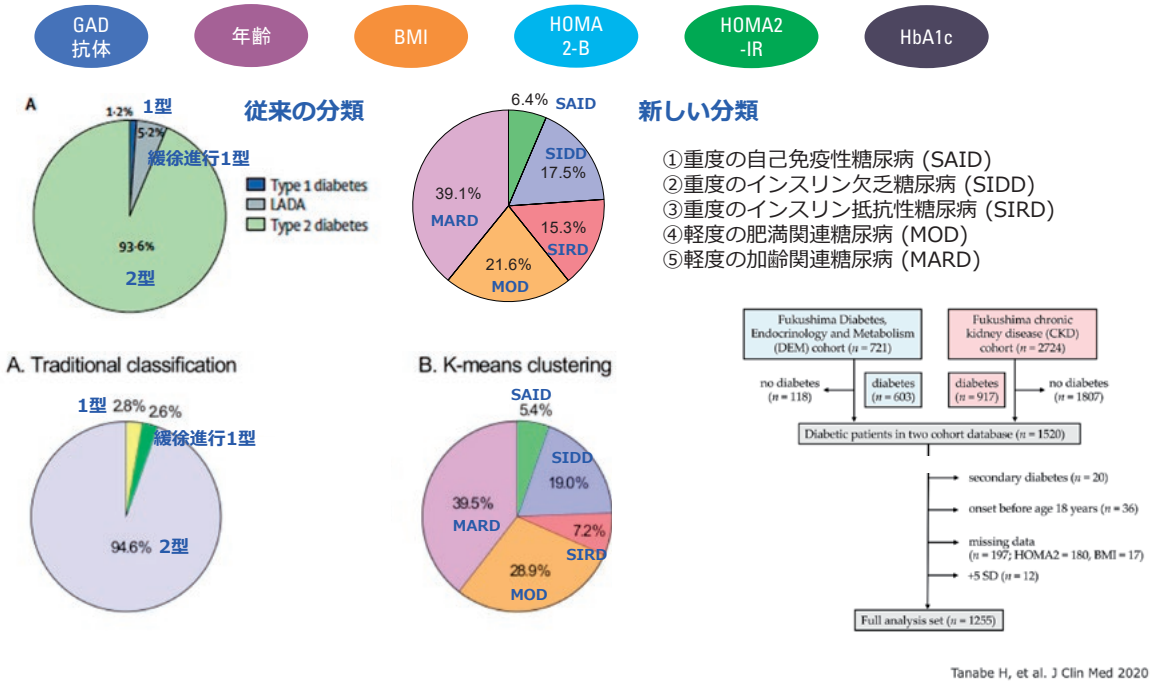


図２　成人発症糖尿病の新しいサブグループと転帰：6 指標によるクラスター解析

動脈疾患、脳卒中、末梢動脈疾患）、心房細動、心不全といった個別のアウトカムが大規模臨床試験で示されている。これら個別のアウトカムに対する予測、診断、効果的な治療介入が必要であろう。④血糖以外の心臓血管病リスク介入として、内臓脂肪、異所性脂肪、高血圧、LDL-C、喫煙、高 TG･低 HDL、血栓などがある。（図 1）。

2018 年、Sweden のグループは、糖尿病の臨床的特徴を代表す 6 指標のクラスター解析により成人発症糖尿病の 5 つのサブグループを提唱した（Ahlqvist, Lancet Diabetes Endocrinol 2018）。これらは日本人集団にも適用できること（Tanabe, J Clin Med 2020）、糖尿病合併症の転帰に重要な分類であることが明らかになりつつある（図 2）。

上の点を踏まえながらも、日常診療では、プラクティカルな項目や目標値を決めておくことも有用である。筆者自身は、糖尿病治療における心臓血管病予防：ABCDE として、血糖管理のマーカーとして、HbA1c、血圧（blood pressure）、脂質（cholesterol）すなわち、LDL コレステロール、HDL コレステロール、non-HDL コレステロールの管理目標値に加えて、禁煙（don't smoke）、食事（diet）、腎症の有無（eGFR、蛋白尿）、網膜症の有無（eye）、運動（exercise）を想起しながら診療をおこなっている（図 3）。

A. 血糖
- **HbA_{1c}（NGSP 値）7.0% 未満**
- 空腹時血糖 70 mg/dl 以上 + 食後 1または2 時間血糖 180 mg/dl 未満
- 体重（肥満者）3cm + 3kg 減量

B. 血圧 130/80 mmHg 未満
- **顕性腎症があれば別に考慮**

C. 脂質
- **LDL-コレステロール 120 mg/dl 未満 (再発 100 mg (70) /dl 未満)**
- **随時 non-HDL コレステロール 150 mg/dl 未満（再発 130 mg/dl 未満）**
- **HDL-コレステロール 40 mg/dl 以上**

D. 禁煙 don't smoke 食事 diet

E. 腎症+網膜症 eGFR + EYE 運動 exercise

201118 島袋

図３　糖尿病治療における心臓血管病予防：ABCDE

［利益相反］本研究会は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の支援にて開催された。

JCVA 研究会報告

2021 年 8 月 26 日（木）
興和株式会社
京都支店より WEB 配信

第9回脂質・糖代謝異常と心血管疾患
～最新知見とホットトピックス～

参加者

学術情報提供　興和株式会社 京都支店 学術課

Keynote Lecture

座長　川尻 剛照　先生　（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 循環器内科学研究分野 准教授）
演者　的場 哲哉　先生　（九州大学病院 循環器内科 講師）

招請講演

座長　佐田 政隆　先生　（徳島大学大学院医歯薬学研究部 循環器内科学分野 教授
認定 NPO 法人日本心血管協会（JCVA）理事長）
演者　平田 健一　先生　（神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 教授）

Closing remarks　古川 啓三　先生　（京都田辺中央病院 院長（京都循環器医会 会長））

Keynote Lecture

座長：川尻 剛照 先生（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 循環器内科学 研究分野 准教授）

冠動脈疾患患者における脂質異常症治療の理想とリアル

演者：的場 哲哉 先生
九州大学病院 循環器内科 講師

冠血行再建術の歴史は CABG から始まった。その後、CABG と PCI を比較した SYNTAX Trial、OMT と PCI を比較した COURAGE Trial、虚血有無による PCI の予後を比較した FAMAE2 試験などによって PCI の最適患者がわかってきた。

そのような中、ISCHEMIA 試験が発表され、薬物療法の進歩によって血行再建術のインパクトが相対的に小さくなったことが確認された。血行再建では虚血の評価が重要視されるようになり、九州大学では冠動脈 CT と FFR を組み合わせた解析ソフト（HeartFlow）を PCI 施行などの治療方針決定に活用している。

動脈硬化の脂質管理はまずスタチンによる LDL-C 低下である。日本人においても REAL-CAD によって積極的脂質低下療法の意義が証明され、ハイリスク患者では LDL-C70mg/dL 未満と設定された。ここで、データベース研究 CLIDAS においてその管理目標値が実際にどの程度達成されているかを紹介する。登録された患者は自治医科大学、自治医科大学さいたま医療センター、九州大学、東京大学、東北大学、熊本大学、国立循環器病研究センターで 2014 年から 2019 年に PCI を施行した 8540 例であった。その結果、LDL-C の管理目標値の達成率は 100mg/dL 未満が約 50%、70mg/dL だと約 30%と予想以上に低い結果だった。TG の管理もほとんどされていなかった。その理由の一つに非スタチン薬の使用は非常に低いことが考えられた。非スタチン類は単に脂質を下げるだけでなく、冠動脈内皮機能や抗炎症といった多様な作用によって心血管イベントを抑制することが期待できる。

TG は残存リスクの一つとして注目されており、心血管イベントの関連が報告されている（CIRCS、MIRACL、dal-OUTCOM）。しかしながら、フィブラートを用いた前向き研究では主要評価項目に有意差がついていないため（FIELD、ACCORD-Lipid）、その治療意義が不明である。その中でも高 TG、低 HDL-C サブグループではフィブラートの有益性が報告されている。フィブラートはこれまでスタチンとの併用がしにくい状況だったが、SPPARM α であるペマフィブラートの発売によって変わってきた。ペマフィブラートは既存のフィブラートとは異なり、安全性が高く、スタチンとの併用もしやすい。PROMINENT 試験が進行中であり、その結果に期待している。

共催：京都府医師会／京都循環器医会／認定 NPO 法人日本心血管協会 (JCVA) ／興和株式会社

招請講演

座長：佐田 政隆 先生（徳島大学 大学院医 歯薬学研究部 循環器内科学分野 教授
認定 NPO 法人日本心血管協会（JCVA）理事長）

動脈硬化性疾患の残余リスクに対する最新の治療戦略

演者：平田 健一 先生
神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 教授

心血管イベント予防の原則はLDL-Cの低下療法であるが､残余リスクとしての中性脂肪(TG)やHDLの機能、慢性炎症の関与などが注目されている。TGに含まれる脂肪酸には多くの種類があり、炎症の制御など多彩な機能を有している。また、TGの増加はLDL粒子の小型化やHDL-Cの低下などを引き起こす。HDLはコレステロールの逆転送に加えて、抗炎症作用や抗酸化作用など様々な抗動脈硬化作用を有する。HDLの機能はリポ蛋白粒子を構成するタンパク質やリン脂質、脂肪酸などによって制御されている。私たちは、HDL機能の評価法としてHDLのコレステロール取り込み能の測定法を開発した。HDLのコレステロール取り込み能の低下は不安定プラークや心血管イベントに関係していた。また、HDLの機能異常のマーカーとしてはMPO, PON1が有用であった。新しい、SPPARM αであるペマフィブラートはTGを低下させるだけではなく、小型のLDL-Cを低下させ、HDL機能も改善する。

近年、腸内細菌叢に関する研究が飛躍的に発展し、宿主の代謝・免疫反応に大きな影響を及ぼしていることが明らかとなっている。循環器疾患と腸内細菌との関係を調査した研究によると、コリンの腸内細菌代謝産物であるトリメチルアミンNオキシド(TMAO)の血中濃度が高い人は、心血管イベントの発生が多く、心不全患者においても予後が悪いことが報告されている。私たちは、腸内細菌叢と循環器疾患との関連性に注目して研究を進めており、冠動脈疾患患者では、生活習慣病患者や健常者と比較してLactobacillus目菌が増加し、Bacteroidetes門菌、特にBacteroides vulgatusとBacteroides doreiが減少していることを明らかにした。そして、動脈硬化モデルマウスにこの２種類の菌を投与することで慢性炎症を抑制し、動脈硬化形成を抑制することを明らかにした。また、心不全患者で腸内細菌と関連代謝産物の評価を行なったところ、病期や左室収縮能に関わらず、心不全既往のないコントロール患者と比較して腸内細菌叢の構成やその代謝産物に変化があることが明らかとなった。これまでの研究成果から考えると、腸内細菌は動脈硬化性疾患および心不全の病態に影響を及ぼしていると考えられ、腸内細菌叢を標的とした治療法の開発が期待される。

[利益相反] 本研究会は興和株式会社の支援にて開催された。

NOVARTIS

Otsuka

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)

薬価基準収載

エンレスト®錠 50mg 100mg 200mg

Entresto® Tablets　サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物錠

処方箋医薬品　注意ー医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては添付文書をご参照ください。

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1　〒105-6333

(文献請求先及び問い合わせ先)
ノバルティス ダイレクト TEL:0120-003-293
販売情報提供活動に関するご意見 TEL:0120-907-026
受付時間:月～金 9:00～17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

提携
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先
大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4　品川グランドセントラルタワー

ENR00003IH0002
2021年5月作成
ER2104100

認定特定非営利活動法人　日本心血管協会 定款

第１章　総則

（名称）
第１条 この法人は、認定特定非営利活動法人日本心血管協会（Japan Cardiovascular Association）という。

（事務所）
第２条 この法人は、主たる事務所を京都府京都市伏見区深草枯木町15番地ルミエール藤ノ森407に置く。

第２章　目的及び事業

（目的）
第３条 この法人は、心臓血管系疾患の薬物療法の研究及び医療従事者への教育、ならびに心臓血管疾患についての一般市民への啓発と予防に関する事業を推進し、国際交流を深めることにより、我が国における心臓血管系疾患の予防医学及び薬物療法の進歩普及に貢献し、国際的レベルでの健康増進及び医療の発展に寄与することを目的とする。

（特定非営利活動の種類）
第４条　この法人は、前条の目的を達成するため、次に掲げる種類の特定非営利活動を行う。
⑴保健、医療又は福祉の増進を図る活動
⑵社会教育の推進を図る活動
⑶学術、文化、芸術又はスポーツの振興を図る活動
⑷国際協力の活動
⑸科学技術の振興を図る活動

（事業）
第５条　この法人は、第３条の目的を達成するため、特定非営利活動に係る事業として、次の事業を行う。
①心臓血管系疾患の薬物療法に関する学術集会、研究会、教育研修会及び市民公開講座の開催
②心臓血管系疾患の薬物療法に関する情報提供及び情報伝達のためのホームページ運営事業
③その他、この法人の目的を達成するために必要な事業

第３章　会員

（種別）
第６条　この法人の会員は、次の２種とし、正会員をもって特定非営利活動促進法（以下「法」という。）上の社員とする。
⑴　正会員　この法人の目的に賛同して入会した個人及び団体。なお、正会員のうち、この法人の発展に多年の著しい功労のあった学識経験者で総会において承認された

者を特別名誉会員とする。
(2)　賛助会員　　この法人の活動を賛助するために入会した個人及び団体

（入会）
第７条　会員の入会について、特に条件は定めない。
２　会員として入会しようとするものは、会員の種別を記載した入会申込書により、理事長に申し込むものとし、理事長は、正当な理由がない限り、入会を認めなければならない。
３　理事長は、前項のものの入会を認めないときは、速やかに、理由を付した書面をもって本人にその旨を通知しなければならない。

（会費）
第８条 会員は、総会において別に定める会費を納入しなければならない。

（会員の資格の喪失）
第９条　会員が次の各号の一に該当するに至ったときは、その資格を喪失する。
(1) 退会届の提出をしたとき。
(2) 本人が死亡し、又は会員である団体が消滅したとき。
(3) 継続して３年以上会費を滞納したとき。
(4) 除名されたとき。

（退会）
第 10 条 会員は、理事長が別に定める退会届を理事長に提出して、任意に退会することができる。

（除名）
第 11 条 会員が次の各号の一に該当するに至ったときは、総会の議決により、これを除名することができる。この場合、その会員に対し、議決の前に弁明の機会を与えなければならない。
(1) この定款に違反したとき。
(2) この法人の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき。

（拠出金品の不返還）
第 12 条 既納の会費及びその他の拠出金品は、返還しない。

第４章　役員及び職員

（種別及び定数）
第 13 条 この法人に次の役員を置く。
(1) 理　事　３人以上２０人以内
(2) 監　事　１人以上３人以内
２　理事のうち、１人を理事長、５人以内を副理事長とする。

（選任等）
第 14 条 理事及び監事は、総会において選任する。
２　理事長及び副理事長は、理事会において選任する。

３　役員のうちには、それぞれの役員について、その配偶者若しくは３親等以内の親族が１人を超えて含まれ、又は当該役員並びにその配偶者及び３親等以内の親族が役員の総数の３分の１を超えて含まれることになってはならない。
４　監事は、理事又はこの法人の職員を兼ねることができない。

（職務）
第 15 条 理事長は、この法人を代表し、その業務を総理する。
２　理事長以外の理事は、この法人の業務について、この法人を代表しない。
３　副理事長は、理事長を補佐し、理事長に事故あるとき又は理事長が欠けたときは、理事長があらかじめ指名した順序によって、その職務を代行する。
４　理事は、理事会を構成し、この定款の定め及び理事会の議決に基づき、この法人の業務を執行する。
５　監事は、次に掲げる職務を行う。
(1) 理事の業務執行の状況を監査すること。
(2) この法人の財産の状況を監査すること。
(3) 前２号の規定による監査の結果、この法人の業務又は財産に関し不正の行為又は法令若しくは定款に違反する重大な事実があることを発見した場合には、これを総会又は所轄庁に報告すること。
(4) 前号の報告をするため必要がある場合には、総会を招集すること。
(5) 理事の業務執行の状況又はこの法人の財産の状況について、理事に意見を述べ、若しくは理事会の招集を請求すること。

（任期等）
第 16 条 役員の任期は、１年とする。ただし、再任を妨げない。
２　前項の規定にかかわらず、総会で後任の役員が選任されていない場合に限り、任期の末日後最初の総会が終結するまでその任期を伸長する。
３　補欠のため、又は増員によって就任した役員の任期は、それぞれの前任者又は現任者の任期の残存期間とする。
４　役員は、辞任又は任期満了後においても、後任者が就任するまでは、その職務を行わなければならない。
（欠員補充）
第 17 条 理事又は監事のうち、その定数の３分の１を超える者が欠けたときは、遅滞なくこれを補充しなければならない。

（解任）
第 18 条 役員が次の各号の一に該当するに至ったときは、総会の議決により、これを解任することができる。この場合、その役員に対し、議決する前に弁明の機会を与えなければならない。
(1) 心身の故障のため、職務の遂行に堪えないと認められるとき。
(2) 職務上の義務違反その他役員としてふさわしくない行為があったとき。

（報酬等）
第 19 条 役員は、無報酬とする。
２　役員には、その職務を執行するために要した費用を弁償することができる。
３　前２項に関し必要な事項は、総会の議決を経て、理事長が別に定める。

（職員）
第 20 条 この法人に、事務局長その他の職員を置くことができる。

２　職員は、理事長が任免する。

第５章　総会

（種別）
第 21 条 この法人の総会は、通常総会及び臨時総会の２種とする。

（構成）
第 22 条 総会は、正会員をもって構成する。

（権能）
第 23 条 総会は、以下の事項について議決する。
(1) 定款の変更
(2) 解散
(3) 合併
(4) 事業計画及び活動予算並びにその変更
(5) 事業報告及び活動決算
(6) 役員の選任又は解任及び職務
(7) 特別名誉会員の承認
(8) 会費の額
(9) 借入金（その事業年度内の収益をもって償還する短期借入金を除く。第５０条において同じ。）その他新たな義務の負担及び権利の放棄
(10) 事務局の組織及び運営
(11) その他運営に関する重要事項

（開催）
第 24 条 通常総会は、毎年１回開催する。
２　臨時総会は、次の各号の一に該当する場合に開催する。
(1) 理事会が必要と認め招集の請求をしたとき。
(2) 正会員総数の５分の１以上から会議の目的である事項を記載した書面又は電磁的方法をもって招集の請求があったとき。
(3) 第１５条第５項第４号の規定により、監事から招集があったとき。

（招集）
第 25 条 総会は、前条第２項第３号の場合を除き、理事長が招集する。
２　理事長は、前条第２項第１号及び第２号の規定による請求があったときは、その日から９０日以内に臨時総会を招集しなければならない。
３　総会を招集するときは、会議の日時、場所、目的及び審議事項を記載した書面又は電磁的方法により、少なくとも５日前までに通知しなければならない。

（議長）
第 26 条 総会の議長は、理事長とする。

（定足数）
第 27 条 総会は、正会員総数の５分の１以上の出席がなければ開会することができない。

（議決）
第 28 条 総会における議決事項は、第２５条第３項の規定によってあらかじめ通知した事

項とする。
２　総会の議事は、この定款に規定するもののほか、出席した正会員の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。
３　理事又は社員が総会の目的である事項について提案した場合において、社員の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、当該提案を可決する旨の社員総会の決議があったものとみなす。

（表決権等）
第 29 条 各正会員の表決権は、平等とする。
２　やむを得ない理由のため総会に出席できない正会員は、あらかじめ通知された事項について書面若しくは電磁的方法をもって表決し、又は他の正会員を代理人として表決を委任することができる。
３　前項の規定により表決した正会員は、第２７条、第２８条第２項、第３０条第１項第２号及び第５１条の適用については、総会に出席したものとみなす。
４　総会の議決について、特別の利害関係を有する正会員は、その議事の議決に加わることができない。

（議事録）
第 30 条 総会の議事については、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
(1) 日時及び場所
(2) 正会員総数及び出席者数（書面若しくは電磁的方法による表決者又は表決委任者がある場合にあっては、その数を付記すること。）
(3) 審議事項
(4) 議事の経過の概要及び議決の結果
(5) 議事録署名人の選任に関する事項
２　議事録には、議長及びその会議において選任された議事録署名人 1 人以上が署名、押印しなければならない。
３　前２項の規定に関わらず、正会員全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたことにより、総会の決議があったとみなされた場合においては、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
(1) 総会の決議があったものとみなされた事項の内容
(2) 前号の事項の提案をした者の氏名又は名称
(3) 総会の決議があったものとみなされた日
(4) 議事録の作成を行った者の氏名

第６章　理事会

（構成）
第 31 条 理事会は、理事をもって構成する。
２　監事及び特別名誉会員（理事である特別名誉会員を除く。）は、理事会に出席して発言することができる。ただし、表決件は有しないものとする。

附則
この定款変更認証の日から施行する。

（権能）
第 32 条 理事会は、この定款で定めるもののほか、次の事項を議決する。
(1) 総会に付議すべき事項

(2) 総会の議決した事項の執行に関する事項
(3) その他総会の議決を要しない会務の執行に関する事項

（開催）
第 33 条 理事会は、次の各号の一に該当する場合に開催する。
(1) 理事長が必要と認めたとき。
(2) 理事総数の過半数以上から会議の目的である事項を記載した書面をもって招集の請求があったとき。
(3) 第１５条第５項第５号の規定により、監事から招集の請求があったとき。
（招集）
第 34 条 理事会は、理事長が招集する。
２　理事長は、前条第２号及び第３号の規定による請求があったときは、その日から３０日以内に理事会を招集しなければならない。
３　理事会を招集するときは、会議の日時、場所、目的及び審議事項を記載した書面又は電磁的方法により、少なくとも５日前までに通知しなければならない。

（議長）
第 35 条 理事会の議長は、理事長がこれに当たる。

（議決）
第 36 条 理事会における議決事項は、第３４条第３項の規定によってあらかじめ通知した事項とする。
２　理事会の議事は、理事総数の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。
３　理事長が理事会の目的である事項について提案した場合において、理事の全員が書面又は電磁的方法により同意の意思表示をしたときは、当該提案を可決する旨の理事会の決議があったものとみなす。

（表決権等）
第 37 条 各理事の表決権は、平等とする。
２　やむを得ない理由のため理事会に出席できない理事は、あらかじめ通知された事項について書面又は電磁的方法をもって表決することができる。
３　前項の規定により表決した理事は、前条第２項及び次条第１項第２号の適用については、理事会に出席したものとみなす。
４　理事会の議決について、特別の利害関係を有する理事は、その議事の議決に加わることができない。

（議事録）
第 38 条 理事会の議事については、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
(1) 日時及び場所
(2) 理事総数、出席者数及び出席者氏名（書面又は電磁的方法による表決者にあっては、その旨を付記すること。）
(3) 審議事項
(4) 議事の経過の概要及び議決の結果
(5) 議事録署名人の選任に関する事項
２　議事録には、議長及びその会議において選任された議事録署名人 1 人以上が署名、押印しなければならない。
３　前２項の規定に関わらず、理事全員が書類又は電磁的記録により同意の意思表示を

したことにより、理事会の決議があったとみなされた場合においては、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
（1）理事会の決議があったものとみなされた事項の内容
（2）前号の事項の提案をした者の氏名又は名称
（3）理事会の決議があったものとみなされた日
（4）議事録の作成を行った者の氏名

第７章　資産及び会計

（資産の構成）
第 39 条 この法人の資産は、次の各号に掲げるものをもって構成する。
(1) 設立当初の財産目録に記載された資産
(2) 会費
(3) 寄附金品
(4) 財産から生じる収益
(5) 事業に伴う収益
(6) その他の収益

（資産の区分）
第 40 条 この法人の資産は、特定非営利活動に係る事業に関する資産の１種とする。

（資産の管理）
第 41 条 この法人の資産は、理事長が管理し、その方法は、総会の議決を経て、理事長が別に定める。

（会計の原則）
第 42 条 この法人の会計は、法第２７条各号に掲げる原則に従って行うものとする。

（会計の区分）
第 43 条 この法人の会計は、特定非営利活動に係る事業に関する会計の１種とする。

（事業計画及び予算）
第 44 条 この法人の事業計画及びこれに伴う活動予算は、理事長が作成し、総会の議決を経なければならない。

（暫定予算）
第 45 条 前条の規定にかかわらず、やむを得ない理由により予算が成立しないときは、理事長は、理事会の議決を経て、予算成立の日まで前事業年度の予算に準じ収益費用を講じることができる。
２　前項の収益費用は、新たに成立した予算の収益費用とみなす。

（予備費の設定及び使用）
第 46 条 予算超過又は予算外の支出に充てるため、予算中に予備費を設けることができる。
２　予備費を使用するときは、理事会の議決を経なければならない。

（予算の追加及び更正）

第 47 条 予算成立後にやむを得ない事由が生じたときは、総会の議決を経て、既定予算の追加又は更正をすることができる。

（事業報告及び決算）

第 48 条 この法人の事業報告書、活動計算書、貸借対照表及び財産目録等の決算に関する書類は、毎事業年度終了後、速やかに、理事長が作成し、監事の監査を受け、総会の議決を経なければならない。

２　決算上剰余金を生じたときは、次事業年度に繰り越すものとする。

（事業年度）

第 49 条 この法人の事業年度は、毎年４月１日に始まり翌年３月３１日に終わる。

（臨機の措置）

第 50 条 予算をもって定めるもののほか、借入金の借入れその他新たな義務の負担をし、又は権利の放棄をしようとするときは、総会の議決を経なければならない。

第８章　定款の変更、解散及び合併

（定款の変更）

第 51 条 この法人が定款を変更しようとするときは、総会に出席した正会員の４分の３以上の多数による議決を経、かつ、法第２５条第３項に規定する以下の事項を変更する場合、所轄庁の認証を得なければならない。

(1) 目的
(2) 名称
(3) その行う特定非営利活動の種類及び当該特定非営利活動に係る事業の種類
(4) 主たる事務所及びその他の事務所の所在地（所轄庁変更を伴うものに限る。）
(5) 社員の資格の得喪に関する事項
(6) 役員に関する事項（役員の定数に関する事項を除く）
(7) 会議に関する事項
(8) その他の事業を行う場合における、その種類その他当該その他の事業に関する事項
(9) 解散に関する事項（残余財産の帰属すべき事項に限る）
(10) 定款の変更に関する事項

（解散）

第 52 条 この法人は、次に掲げる事由により解散する。

(1) 総会の決議
(2) 目的とする特定非営利活動に係る事業の成功の不能
(3) 正会員の欠亡
(4) 合併
(5) 破産手続き開始の決定
(6) 所轄庁による設立の認証の取消し

２　前項第１号の事由によりこの法人が解散するときは、正会員総数の４分の３以上の承諾を得なければならない。

３　第１項第２号の事由により解散するときは、所轄庁の認定を得なければならない。

（残余財産の帰属）

第 53 条 この法人が解散（合併又は破産による解散を除く。）したときに残存する財産は、法第１１条第３項に掲げる者のうち、総会で議決したものに譲渡するものとする。

（合併）
第 54 条 この法人が合併しようとするときは、総会において正会員総数の４分の３以上の多数による議決を経、かつ、所轄庁の認証を得なければならない。

第９章　公告の方法

（公告の方法）
第 55 条 この法人の公告は、この法人の掲示場に掲示するとともに、官報に掲載して行う。ただし、法第 28 条の 2 第 1 項に規定する貸借対照表の公告については、この法人のホームページに掲載して行う。

第 10 章　雑則

（細則）
第 56 条 この定款の施行について必要な細則は、理事会の議決を経て、理事長がこれを定める。

附　則

１　この定款は、この法人の成立の日から施行する。
２　この法人の設立当初の役員は、次に掲げる者とする。

理事長	長谷川　浩二
副理事長	佐田　政
理事	吉田　雅幸
理事	沢村　達也
理事	池田　　徳
理事	野出　孝一
監事	森本　達也

３　この法人の設立当初の役員の任期は、第１６条第１項の規定にかかわらず、成立の日から 2013 年 5 月 31 日までとする。
４　この法人の設立当初の事業計画及び活動予算は、第４４条の規定にかかわらず、設立総会の定めるところによるものとする。
５　この法人の設立当初の事業年度は、第４９条の規定にかかわらず、成立の日からその事業年度末までとする。
６　この法人の設立当初の会費は、第８条の規定にかかわらず、次に掲げる額とする。
(1) 正会員会費
一口　5,000 円（一口以上）
(2) 賛助会員会費
一口　5,000 円（二十口以上）

附則

この定款は、定款変更認証の日から施行する。

附則

この定款は、定款変更認証の日から施行する。

附則

この定款は、定款変更認証の日から施行する。

■ 認定ＮＰＯ法人　日本心血管協会　役員名簿

理事長	佐田 政隆	徳島大学医学部 循環器内科 教授
副理事長	吉田 雅幸	東京医科歯科大学 生命倫理研究センター 教授
	池田 隆徳	東邦大学医学部 循環器内科 教授
	沢村 達也	信州大学医学部 分子病態学教室 教授
	野出 孝一	佐賀大学医学部 循環器内科 教授
理事	中村 真潮	陽だまりの丘なかむら内科 院長
	髙橋 尚彦	大分大学循環器内科・臨床検査診断学 教授
	阿古 潤哉	北里大学環器内科学 教授
	室原 豊明	名古屋大学環器内科学　教授
監事	森本 達也	静岡県立大学 薬学部 教授
特別名誉会員	長谷川 浩二	国立病院機構京都医療センター　部長

入 会 申 込 書

日本心血管協会　理事長　殿

<table>
<tr><td>フリガナ</td><td></td><td></td><td rowspan="2">男
・
女</td><td colspan="2">生年月日</td></tr>
<tr><td>氏　名</td><td></td><td></td><td colspan="2">西暦　　年　　月　　日</td></tr>
<tr><td>卒業校</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">卒業年／　西暦　　年卒</td></tr>
<tr><td>自　宅
住　所</td><td colspan="5">〒　　－
都・道
府・県
TEL.　　FAX.</td></tr>
<tr><td colspan="4">勤務先名称:</td><td colspan="2">部署名:
職名:</td></tr>
<tr><td rowspan="2">勤務先
住　所</td><td colspan="5">〒　　－
都・道
府・県
TEL.　　FAX.</td></tr>
<tr><td colspan="5">E-mail:</td></tr>
<tr><td colspan="2">職　種</td><td colspan="4">1. 医師　2. 薬剤師　3. コ・メディカル(薬剤師以外)
4. 医学・薬学研究者(医師・薬剤師以外)
5. その他(　　)</td></tr>
<tr><td colspan="2">専門分野または興味のある分野(複数回答可)</td><td colspan="4">1. 冠動脈疾患　2. 心不全　3. 高血圧　4. 不整脈　5. 心臓病学一般
6. その他(　　)</td></tr>
</table>

郵送、ファックス、E-mail 添付にて下記までお申し込みください。
〒112-0012　東京都文京区大塚 5-3-13　小石川アーバン 4F　一般社団法人　学会支援機構
JCVA会員管理事務局
Tel: 03-5981-6011　　Fax: 03-5981-6012　　E-mail: j-iscp@asas-mail.jp

個人情報は学会支援機構のプライバシーポリシー
http://www.asas.or.jp/asas_contents/about04.html により、細心の注意を払って管理いたします。

以下は事務局使用欄

受付日

投　稿　規　定

本会誌「心血管薬物療法」は認定特定非営利活動(NPO)法人日本心血管協会の機関誌であり、同法人の定款第 5 条第二項に基づき、心血管薬物療法及び予防医学関連の学術論文と共に、最新の情報を掲載し、日本心血管協会会員を始め、医師、薬剤師、医学研究者などの医療従事者に広く情報提供することを目的とする。

1．本誌への投稿論文の筆頭著者は原則、認定 NPO 法人日本心血管協会の正会員でなければならない。しかし，編集委員長が依頼する原稿に関してはこの限りではない。

2．本誌には学術論文と情報提供主体の報告論文が対象となるが，概ね以下のカテゴリーに分けて受けつける。ただし、他誌に掲載または投稿中のものは受けつけない。

(1)　Review（総説）：一定の視点，一定の論点を持ったレビュー学術論文を採用する。時代のトピックス、最新の研究成果、心血管医学・医療に関する高い識見、新しい考え方等に関する意見を解説する記事などを歓迎する。本誌読者が多職種よりなることから、できるだけわかりやすく解説することを旨とする。

(2)　報告（学会・研究会報告）：心血管協会が主催または共催する学術集会や研究会のまとめ、あるいは国際的学術集会や研究会の発表で速報性のあるものについての報告を採用する。

(3)　その他：学会・研究会の案内や開催記録、研究会抄録意見交換、医療情報（情報と資料、施設紹介、研究室紹介、くすり紹介、図書紹介、国際学会関連の学術情報ならびに関連記事）など読者にとって有用な意見、情報を採用する。学会・研究会案内や開催記録などは編集委員長が認めたものを掲載する。

3. 原稿作成の手引き

(1) 原稿は原則として日本語で、すべて A4 判用紙に Word にて作成する。

(2) タイトル頁：タイトルページには標題、著者名、所属，著者連絡先（電話・FAX 番号、e－mail）を明記する。

(3) 要旨とキーワード：和文の要旨を 300 字以内で、論文の概要が具体的にわかるように書き、和・英のキーワード（5 個程度）を重要な順に列記する。

(4) 利益相反に関する記述：本誌の論文では、利害関係が想定される企業等との関わり（利益相反）について、透明性が確保され、適正に管理されなければならない。このため、必要と考えられる論文には、利益相反状況を記載しなければならない。

(5) 引用文献：文献は引用順とし共著文献の著者名については、5 名以上の場合は 3 名連記のうえ、…ほか、 …et al と記入する。（書式は下記を参照）
また、欧文雑誌の略名は、最近の Index Medius に従う。

●雑誌の場合

番号)著者名 ［姓・名］：論文名.雑誌名 巻数(号数) ：頁〔論文の起始頁ー最終頁], 西暦発行年号

●単行本の場合

番号）著者名 ［姓・名］：書名（編者名）.発行所，発行地，西暦発行年号, p 起始頁ー最終頁

［例］1)井上 栄，坂口正博，住吉慶介ほか：医学のあゆみ 138:251-255，1998

2)Johnson J, Stade BJ, Holzmann B, et al : De novo expression of intercellular-adhesion Molecule 1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis. Proc Natl Acad Sci USA 86: 641-644, 1989

3)田中信明：血管壁細胞の代謝と機能（熊野 誠，永井幸雄 編）.メデイカルレビュー社，東京, 1994，p64-66

4)Schulz KH: Allergic Reaction to Drug(de Wick AL ed). Springer-Verlag, Berlin, 1983, p145-14

（6）図表の説明文：図および写真は、番号と図題名を記載する。各図の挿入希望箇所を明確に指示する。

（7）雑誌や単行本に発表された資料を転載する場合：著作権所有者の使用許可書のコピーを添付する。

4　原稿の種類と書き方の指針

（1）原稿の枚数・様式など：

① 本文はワードファイルにて 8,000 字程度（図・表・写真は 400 字に換算）とする。

② 論文要旨は 300 字程度、キーワード 5 個程度とする。

③ 図表は一括して添付し、その標題および説明書きは各図表の下にご記入する（標題および 説明書きは日本語［和文・カタカナ］とする)。また，図・表・写真等の挿入箇所は明確に指示すること。復雑な図（臓器のイラストなど）はなるべく鮮明なものを使用すること。

④ 写真は本書では原則としてカラーで使用する。データにての送付の場合には、350dpi 以上の解像度で、できればパワーポイント保存（不可能な場合は jpeg でも可）での提出であると、印刷物として十分に仕上がる。仕上がりのサイズに特に指定のある場合はその旨を記入すること。

⑤ 図について、出版物からの転載・引用物については、ご送稿前に掲載許可を取得すること。(出典、掲載にあたって版元出版社からの連絡事項等ある場合は明記すること)。

⑥ 薬品名は原則として一般名をカタカナで記入すること。商品薬品名を使用の際は、必要に応じて、(®, TM, SM）等標章を挿入すること。

⑦　論文中たびたび繰り返される用語の代わりに略語を用いる場合は、初出時に正式な語を用い、その後に（ ）の形で記入すること。その際、 その語に一般的な日本語がある場合、下記のとおり記入すること。

［例］細胞間接着分子(intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1)

その他文中の用語については、文部科学省 日本医学会 共編 学術用語集〈医学編〉を基準とすること。

⑧　著者校正は原則として 1 回とする。また、 原稿締切日を過ぎた後の受付分については、日程の都合上、ファクシミリにて校正をお願いする場合もある。

⑨　原稿については、編集の都合上、用語、送り仮名など前頁に従って編集部を統一する場合がある。

5. 原稿の送り先：原稿データおよび「心血管薬物療法」投稿添付用紙を原則 MS－Word 版を e－mail にて下記へ送信する。

認定 NPO 日本心血管協会事務局　email: medical@j-iscp.com

なお、「心血管薬物療法」編集室から受領の連絡が 3 営業日以内にない場合は筆頭筆者より確認すること。図表はそのまま掲載可能な品質のよいものであること。e－mail にて送付できない図表等は郵送すること。なお、ファイル送付等にあたってのセキュリティ管理については著者が責任を持ってこれを行うこと。

6. 著作権（copyright）

（1）本誌に掲載された全ての論文の著作権は、本会に帰属する。

（2）本誌掲載記事の転載・複写に関する手続き：本誌掲載記事を他の紙面に転載・複写するときは認定 NPO 法人日本心血管協会の許可を得ること（転載許可願を使用）。

7.　論文掲載の採否

編集委員長で決定する。

8. 付則（変動内容を含む事項の指針）

この規程は、2019 年 4 月 1 日から施行する。

経口FXa阻害剤

処方箋医薬品注) 薬価基準収載

エリキュース®錠 2.5mg 5mg

Eliquis. (アピキサバン錠)
(apixaban) tablets

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[2.2、2.3、7.1、7.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、9.2.2、9.2.4、13.1、13.2参照]

〈静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〉

1.2 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。静脈血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 臨床的に問題となる出血症状のある患者[出血を助長するおそれがある。][1.1、8.1、8.2参照]

2.3 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者[出血の危険性が増大するおそれがある。][1.1参照]

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

2.4 腎不全(クレアチニンクリアランス(CLcr)15mL/min未満)の患者[9.2.1参照]

〈静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〉

2.5 重度の腎障害(CLcr30mL/min未満)の患者[9.2.3参照]

4. 効能又は効果

○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
○静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〉

5.1 ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。

5.2 下大静脈フィルターが留置された患者における本剤の使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。[17.1.3参照]

6. 用法及び用量

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

通常、成人にはアピキサバンとして1回5mgを1日2回経口投与する。
なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5mg 1日2回投与へ減量する。

〈静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〉

通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

7.1 次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg 1日2回経口投与する。[1.1、17.1.1参照]
・80歳以上[9.8参照]
・体重60 kg以下
・血清クレアチニン1.5mg/dL以上

〈静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〉

7.2 特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10mg 1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。[1.1参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 凝固能検査(プロトロンビン時間(PT)、国際標準比(INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等)は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値(ヘモグロビン値)、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。[1.1、2.2、11.1.1参照]

8.2 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。[1.1、2.2参照]

8.3 抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。[10.2、15.1.1参照]

8.4 ビタミンK拮抗剤(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗剤の投与を中止し、PT-INRが非弁膜症性心房細動患者では2.0未満、静脈血栓塞栓症患者では治療域の下限未満となってから本剤の投与を開始すること。

8.5 本剤からビタミンK拮抗剤(ワルファリン)に切り替える際には、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。

8.6 他の抗凝固剤(注射剤)から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤(ヘパリン等)の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。

8.7 本剤から他の抗凝固剤(注射剤)へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始すること。

8.8 待機的手術又は侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、本剤の投与を一時中止すること。出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロールが可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも24時間以上の間隔をあけることが望ましい。また、出血に関して中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも48時間以上の間隔をあけること。なお、必要に応じて代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮すること。緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。

8.9 待機的手術、侵襲的手技等による抗凝固療法(本剤を含む)の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。

8.10 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに1回量を服用し、その後通常どおり1日2回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に2回量を服用しないよう指導すること。

〈静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〉

8.11 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与した経験はない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血のリスクが高い患者(先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、活動性悪性腫瘍、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者)
出血の危険性が増大するおそれがある。[1.1参照]

9.1.2 低体重の患者
出血の危険性が増大するおそれがある。[1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制〉

9.2.1 腎不全(CLcr 15mL/min未満)の患者
投与しないこと。腎不全(CLcr 15mL/min未満)の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[2.4参照]

9.2.2 腎障害(CLcr 15～50mL/min)のある患者
出血の危険性が増大するおそれがある。[1.1参照]

〈静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〉

9.2.3 重度の腎障害(CLcr 30mL/min未満)のある患者
投与しないこと。重度の腎障害(CLcr 30mL/min未満)のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[2.5参照]

9.2.4 腎障害(CLcr 30～50mL/min)のある患者
出血の危険性が増大するおそれがある。[1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者
重度の肝障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(マウス、ラット及びウサギ)で胎児への移行が認められている。

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
一般に腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。非弁膜症性心房細動患者に対して本剤を投与する場合、特に80歳以上の患者に対しては、腎機能低下(血清クレアチニン1.5mg/dL以上)及び体重(60kg以下)に応じて本剤を減量すること。[7.1、16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4/5によって代謝される。また、本剤はP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質となる。[16.4、16.5参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)
アゾール系抗真菌剤[フルコナゾールを除く](イトラコナゾール、ボリコナゾール等)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等)[16.7.1参照]、マクロライド系抗菌薬(クラリスロマイシン、エリスロマイシン等)、フルコナゾール、ナプロキセン、ジルチアゼム[16.7.2、16.7.3参照]、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品[16.7.4参照]、血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、オザグレルナトリウム等)[8.3、15.1.1参照]、抗凝固剤(ワルファリンカリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ダビガトランエテキシラート、メタンスルホン酸塩、アルガトロバン水和物等)、血栓溶解剤(ウロキナーゼ、t-PA等)、非ステロイド性消炎鎮痛剤(ジクロフェナクナトリウム、ナプロキセン等)、デフィブロチドナトリウム[16.7.3、16.7.5参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血
頭蓋内出血(頻度不明)、消化管出血(0.6%)、眼内出血(0.3%)等の出血があらわれることがある。[1.1、8.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患(頻度不明)
咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝機能障害(頻度不明)
AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用
その他1%以上認められた副作用として、眼出血、鼻出血、歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性、血尿、尿中血陽性、挫傷がある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

その他の使用上の注意につきましては、添付文書をご参照下さい。また、添付文書の改訂にご留意下さい。

2021年7月改訂(第2版)

製造 販売元 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ TEL.0120-093-507
販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口：TEL.0120-487-200

販売元 ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
文献請求先及び製品の問い合わせ先：
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467
販売情報提供活動に関するご意見：0120-407-947

2021年7月作成
432JP21PR0672805／ELQ72F003K

慢性心不全治療剤/可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤　薬価基準収載

ベリキューボ®錠 2.5mg 5mg 10mg

新発売

ベルイシグアト錠　Verquvo®

処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

● 効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

https://pharma.bayer.jp

［コンタクトセンター］

0120-106-398

<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日･当社休日を除く）

（2021年9月作成）

PP-VER-JP-0222-04-08