

Vascular Street

循環器疾患 — 最近のトピックスから —

Part II

特集

はじめに

福岡大学病院循環器内科では、患者中心の多職種協働による医療を展開し、開業医・クリニックおよび病院の先生方より依頼していただいた多くの患者を受け入れています。当科では、カテーテルやデバイス治療といった最先端の医療を提供するとともに、心臓リハビリテーションや心不全緩和医療にも力を注いでいます。臨床実地とともに最新の知識を身につけるため抄読会も盛んに実施しています。

今回は、その中からいくつかの報告をご紹介します。

福岡大学医学部心臓・血管内科学 主任教授 三浦 伸一郎

「僧帽弁逆流の予後と過少治療の可能性」



福岡大学医学部心臓・血管内科学

出石 礼仁、有村 忠聡、三浦 伸一郎

僧帽弁逆流は、最も頻度の高い弁膜症である。しかし、有病率や臨床転帰、外科的治療の実施率は明らかではなく、今回、地域住民に対するコホート研究が実施された [1]。Mayo Clinic の医療記録と Rochester Epidemiology Project のデータを用いて、2000年から2010年までの10年間に心エコーを受けた2万9390人中、中等度から重度の孤発性僧帽弁逆流と診断された患者の医療記録が調査された。孤発性僧帽弁逆流患者は1294人、有病率は0.46%であった。有病率に男女差はなく、加齢により有病率が上昇していた。診断時年齢の中央値は77歳、53%が女性、64%が高血圧、19%が糖尿病を合併していた。63%に呼吸困難が見られ、NYHA II 28%、III 20%、IV 5%であった。94%が心疾患に対する治療薬を処方されていた。左室駆出率 (EF) が50%未満の患者は42%で、50%以上の患者は58%であった。観察期間の中央値は4.8年で、最終的に手術を受けた患者は15% (198人中149人が弁形成術、49人が弁置換手術) であった。手術患者は、女性より男性に多く、EF 50%以上の患者に多く、重度患者に多かった。診断後の死亡患者は844人 (824人の死因を特定、51%は心血管疾患死亡) であった。診断後の5年生存率は53%、10年生存率は30%であった (それ以外の地域住民の5年生存率78%、10年生存率63%)。年齢と性別が同じ一般住民と比較した過剰死亡率は、リスク比で2.23 (95% CI 2.06-2.41) になった。なお、原発性僧帽弁逆流患者の5年生存率は63%、二次性患者では46%で、10年生存率は41%と23%と推定された。過剰死亡率のリスク比は、EF が50%未満で3.17と高かったが、50%以上の患者でも1.71であった。多変量解析で補正後の心不全リスクと関連性があったのは、EF が50%未満、重症逆流症、診断時の呼吸困難、心房細動、僧帽弁手術なしであった。追跡終了時点で1294人の僧帽弁逆流患者のうち84%が心不全と死亡のどちらかのイベントを起こしていた。複合エンドポイントの累積発症率は5年後で73%、10年後では85%だった。孤発性僧帽弁逆流患者は、EF が正常範囲でも心不全や過剰死亡率と関連していた。したがって、転帰不良にも関わらず、手術を受けた患者は少数であり、過少治療が

示唆された。

文献 [1] Dziadzko V et al. Lancet 2018;391:960-969.

「心室頻拍に対する非侵襲的放射線アブレーションの検討」

福岡大学医学部心臓・血管内科学

出石 礼仁、森井 誠士、三浦 伸一郎

近年、非侵襲的に不整脈の起源を同定し、定位放射線治療 (SBRT) を用いて非侵襲かつ正確な放射線アブレーション (焼灼術) が可能となってきた。難治性心室頻拍患者に非侵襲的なマッピングと SBRT を組み合わせ、非侵襲的焼灼術を実施した試験の有用性と安全性が報告された [1]。対象は、構造的疾患を有し、植え込み型除細動器を植え込み後、治療抵抗性の心室頻拍を有し、抗不整脈薬2剤以上、または、カテーテル焼灼術を1回以上受けたが過去3カ月間に3回以上の心室頻拍を認めた患者であった。方法は256個の電極が着いたベストを着用し、植え込み型除細動器 (ICD) により心室頻拍を誘発して胸部 CT を撮像しマッピング画像を作成し、心室頻拍の最早期部位を同定した。次に SPECT や造影剤 MRI にて癒痕化した部位を解剖学的に同定した。マッピング画像と癒痕化した部位を重ねて心室頻拍の最初の10msec と関連する癒痕化部位の全層を放射線治療標的とした。放射線照射方法は胸部から下肢までを真空補助装置で固定して、4次元 CT 画像にて呼吸変動を無くし、周囲の臓器に対する被曝を避け標的部位に25Gy の放射線を照射した。5人に治療を実施し、平均年齢66歳、治療前3カ月間の心室頻拍の回数は5回から4312回であった。3人に焼灼歴があり、2人は焼灼禁忌であった。全員が NYHA 分類クラス III または IV であり、平均の左室駆出率は23%であった。焼灼時間は平均で14分、追跡期間中央値は12カ月であった。治療前3カ月間5人合計6577回の心室頻拍が治療後の相対的に99.9%減少していた。12カ月後に生存していた4人中3人では抗不整脈薬が不要となった。ICD のショック発生回数は、治療前3カ月間5人合計55回から治療後は1回となった。治療入院中に合併症はなく、治療翌日に3人が疲労感を訴えたが、急性心不全や駆出率低下は無く治療後1-3日で退院となった。3カ月後、1人の患者で治療部位に隣接する肺に照射特有の軽度の炎症性変化が見られたが、1年後には消

失していた。これらの結果から治療抵抗性の心室頻拍患者に対す
る非侵襲的放射線焼灼術は、心室頻拍の負荷を大きく減少さ
せる可能性が示された。

文献 [1] Cuculich PS et al. N Engl J Med 2017;377:24.

「冠動脈コンピュータ断層撮影データを利用した 機械学習スコアの有用性」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
宮崎 碧、志賀 悠平、三浦 伸一郎

冠動脈コンピュータ断層撮影 (CCTA) は、冠動脈狭窄の解析のほか、冠動脈のアテローム性動脈硬化症の程度、重症度、分布および組成の評価も可能といわれており、将来の有害事象の予測に有用であることが推測される。また、機械学習 (ML) は、多数の変数を持つ大きなデータセットのパターンを識別し、そのデータに基づいて様々な結果を予測することができる。今回、大規模な CCTA を受けた患者登録を利用して、5年間の全原因死亡率 (ACM) を予測するための ML の実現可能性と精度が評価された [1]。方法は、冠動脈疾患 (CAD) の疑いがある CTA を受けた 10,030 名の患者を 5 年間追跡調査した。主要評価項目は ACM とし、心筋梗塞や血管形成術の既往のある患者は除外された。冠動脈リスクは、高血圧、糖尿病、喫煙歴、家族歴、脂質異常症とし、CCTA 像は、心臓血管コンピュータ断層撮影法のガイドラインに従い心臓専門医または放射線科医によって分析された。冠動脈の各領域でプラークを非石灰化、混合、または石灰化として分類し、スコア化を実施した。患者背景、各リスクスコアと CT 所見をもとにスコアリングを行い、ML スコアを算出した。結果は、 5.4 ± 1.4 年間の追跡調査期間中に死亡した患者は 745 名であった。ACM 予測因子で最も関連が高かったのは年齢であったが、その他、CCTA 所見も多く関連していた。ML スコアが最も関連が高く、その他因子でも臨床的要因よりも CCTA データの方が関連し、その中でも segment involvement スコアが ACM の予測により有用であった。CAD の疑いのある患者を対象とした 5 年間の大規模追跡調査において、ML スコアは、ACM の予測に有効な方法であり、臨床および CCTA 変数単独での予測よりも優れていた。

文献 [1] Motwani M et al. Eur Heart J. 2017;38:500-507.

「境界領域の血流予備比の場合の 最適な冠動脈治療方法」

福岡大学医学部心臓・血管内科学
宮崎 碧、志賀 悠平、三浦 伸一郎

侵襲的心筋虚血診断法である血流予備比 (Fractional Flow Reserve, FFR) のカットオフ値は、FAME 試験 [1] で $FFR < 0.80$ が提唱されて以降、ガイドラインにもその値が採用されている。しかし、当初の FFR カットオフ値は、 $FFR < 0.75$ であった。FAME 試験よりも先に実施された DEFER 試験 [2] などでは $FFR < 0.75$ がカットオフ値として採用されていた。FFR の 0.75 から 0.80 は、境界領域 (gray zone) と考えられており、この範囲の FFR を有する病変に対しては血行再建術と薬物療法のどちらが最適な治療であるのかの明確なエビデンスがなく、今回、この境界領域を明らかにしようとする臨床研究が実施された [3]。本研究は、ベルギーの Cardiovascular Center Aalst で実施された単施設の後向き研究である。単一病変で FFR が境界領

域を示した 1459 症例を対象とし、449 例に血行再建術が実施され、1010 例では薬物療法が選択された。5 年間の心血管イベント (MACE: 全死亡、心血管死、心筋梗塞、再血行再建) が評価された。MACE は、両群で差が見られなかったが (薬物療法群 対 血行再建群: 13.9% vs. 11.2%, $p=0.3$)、薬物療法群では血行再建群よりも死亡 + 心筋梗塞の発生率が高い傾向が認められた (9.4% 対 4.8%, $p=0.06$)。さらに、FFR の境界閾値を 3 群に層別化すると (0.70-0.75, 0.76-0.80, 0.81-0.85)、血行再建術患者では、FFR の値に関わらず MACE は同等であるのに対して (13.5% 対 11.2% 対 14.5%)、薬物療法を受けた患者は FFR 値が低いほど心血管イベントが増加していた (22.6% vs. 13.9% vs. 8.5%)。特に、近位部病変の場合にこの傾向が強くなることが示された。したがって、本研究によって境界領域の FFR を示す病変に対しても血行再建術を実施することの正当性がある程度示された。しかし、MACE に大きく差がなく、単施設の後向き研究であり大きなバイアスがかかったデータであることは無視できない。特に、境界領域の FFR を有する病変の治療方針を決定する場合には、FFR 以外に術者の判断が大きく影響してくる。境界領域の FFR に対する最適な治療法の決定には、適切な前向き試験が必要であるが現実的にはなかなか難しい。現時点では FFR が境界領域の場合には、FFR のみでなく、患者背景、病変形態、症状の有無などから総合的に臨床判断することが良いかと考えられる。

文献 [1] Tonino PA et al. N Engl J Med. 2009; 360: 213-224.

[2] Zimmermann FM et al. Eur Heart J. 2015;36:3182-3188.

[3] Adedj J et al. Circulation. 2016;133:502-508.

「発作性または持続性・永続性の 無症候性心房細動患者の臨床的特徴や転帰」



福岡大学病院循環器内科
森井 誠士、小川 正浩、三浦 伸一郎

心房細動 (AF) は、発作性、持続性・永続性にかかわらず、その診断は無症候性やあまり症状がない人では難しい。無症候性の AF で診断

されていない人は、脳卒中や心不全で初めてわかることも多いのも現実である。症候性と無症候性 AF 患者の臨床的特徴や転帰を調査した研究はいくつかあるが、殆どは持続性・永続性 AF 患者を対象とした欧米の研究が多い。アジアでの発作性、持続性・永続性 AF で無症候性患者の報告は少ないため、今回、Fushimi AF registry における発作性、持続性・永続性 AF で無症候性患者の臨床的特徴や転帰が報告された [1]。Fushimi AF registry を用いて、発作性 AF (PAF: 183 人) と持続性・永続性 AF (SAF: 1912 人) に分けられた。PAF 群では、無症候性群で症候性群より高齢が多く (無症候性群 74.1 歳 対 症候性群 71.1 歳, $p < 0.01$)、男性が多く (62.1% 対 55.6%, $p < 0.01$)、CHA2Ds2-VASc スコア (3.37 ± 1.73 対 2.99 ± 1.63 , $p < 0.01$) が高値であった。しかし、SAF 群では、主要な合併症、CHA2Ds2-VASc スコアは同等であった。多変量解析において、75 歳以上、脳卒中・全身性塞栓症、男性、慢性腎臓病は、PAF の無症候性群において独立した要因であった。年齢は、SAF 群では危険因子ではなかった。観察期間中の全死因死亡率は、PAF 群において、症候性と比べて無症候性で有意に高値であったが、SAF 群では同等であった。PAF の無症候性群では、高齢、男性、合併症の数が脳卒中や死亡リスクに関連していたが、SAF 群ではそれらの臨床的特徴や転帰は認



めなかった。PAF と SAF は、今後、治療において別々に考える必要があることが示唆された。

文献 [1]Esato M et al. Chest. 2017;152:1226-1275.

「冠攣縮性狭心症患者における Rho キナーゼ活性の予後予測能」



福岡大学病院循環器内科

田代 浩平、桑野 孝志、三浦 伸一郎

冠攣縮性狭心症 (VSA) は、冠動脈の血管平滑筋が一過性に過剰収縮することで心筋虚血を来す疾患である。一般的には Ca チャネルブロッカーの内服にて冠攣縮予防を行うが、時に治療抵抗性を有する例や心筋梗塞、致死的不整脈へ進展する例も存在する。日本冠攣縮研究会 (JCSA) が実施した多施設共同研究から、院外心停止の既往、喫煙、安静時狭心痛、器質的有意狭窄、多枝冠攣縮、発作時 ST 上昇、β ブロッカー内服の7つが予後予測因子として同定されたが [1]、長期予後を評価できるバイオマーカーの確立には至っていなかった。これまで平滑筋収縮と Rho キナーゼの関連は示唆されてきたが、今回、長期予後の評価にも有用であるか検討された [2]。本研究では、2011年12月から2014年月までの期間に、東北大学循環器内科でアセチルコリン負荷試験にて VSA と確定診断された174例の末梢血中白血球の Rho キナーゼ活性を測定し前向きに検討している。主要評価項目は、心血管死、心筋梗塞、不安定狭心症などの心血管イベントとした。VSA 群174例と非 VSA 群50例の末梢血白血球 Rho キナーゼ活性を測定したところ、VSA 群で有意に高値であった。Rho キナーゼ活性の中央値1.20を境界に高値群 ≥ 1.20 と低値群 < 1.20 に二分したところ、VSA 診断時の患者背景に有意差はなかった。その後、平均16ヶ月の追跡期間中に、VSA 群では、10例の心血管イベントが発生したが (1例は心血管死、9例は不安定狭心症)、非 VSA 群でイベントは発生しなかった。さらに、Rho キナーゼ高値群のイベント回避率は、84.7%と低値群の98.9%より有意に低値であった。また、Rho キナーゼ活性の cut-off レベルを1.24とした際の感度と特異度は、90%と64%であった。Rho キナーゼ活性が1.24以上の患者では、ハザード比11.19とβ ブロッカー内服や年齢で補正しても高値を示した。さらに、JCSA score 単独では、高値群と低値群のイベント回避率に有意差はなかったが JCSA score と Rho キナーゼ活性がともに高値である場合は、イベント回避率が72.7%と有意に低下し予後の予測が可能となった。Rho キナーゼ活性は、VSA の独立した予後予測バイオマーカーとして利用可能であり、JCSA score と併用するとより正確なリスク層別化が可能となる。

文献 [1]Takagi Y et al. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1144-1153.

[2]Nihei T et al. Eur Heart J. 2018;39:952-959.

「大動脈弁置換術後の心筋リバースリモデリング」

福岡大学医学部心臓・血管内科学

田代 浩平、有村 忠聡、三浦 伸一郎

大動脈弁狭窄症 (AS) は、後負荷増大により心肥大を来す。心筋細胞の肥大と細胞外マトリックスが増加し、間質性びまん性繊維化像を呈し、瘢痕化した局所の線維化も混在している。大動脈弁置換術 (AVR) 後、経時的に心肥大が改善するという報告が

あるが [1]、心筋組織の観察には生検が必要であり侵襲度の高さから多症例での実施は困難であった。しかし、最近、Gd 造影心臓 MRI (CMR) では Late Gadolinium Enhancement (LGE) による局所繊維化の評価のみでなく、細胞外容積分画 (ECV) を用いた間質性びまん性繊維化も非侵襲的に評価ができるようになってきた。今回、CMR を用いて AVR 後の心筋の局所繊維化と間質性びまん性繊維化を観察し、心筋リモデリングが可塑性変化であり、かつ非侵襲的に評価できるか検討された [2]。CMR で LGE が増強された部位を局所繊維化、左室心筋容積 X ECV = 細胞外マトリックス容積、左室心筋容積 X (1-ECV) = 細胞容積としていた。対象は、AVR を受けた有症候性 Severe AS 164例のうち、手術1年後の CMR follow を受けた116例の患者とした。平均70歳で54%が男性、28%は二尖弁、75%が高血圧を有していた。AVR 前に pre-CMR、AVR 1年後に post-CMR 撮影を行い画像パラメータの解析を行った。結果、手術により NYHA および6分間歩行、NT-proBNP、心エコー所見 (AS 重症度・拡張能・LVEF) の改善を認めた。CMR では、局所繊維化容積に変化は認めず、左室内腔容積が19%、心筋細胞容積は22%、細胞外マトリックス容積は16%の減少を認めた。AS に伴う心肥大は、心筋細胞肥大および細胞外マトリックス拡大による間質性びまん性繊維化が関与しており、それらは可逆的に退行 (心筋リバースリモデリング) していた。また、リバースリモデリングに伴い心臓の構造・機能・バイオマーカーの改善が認められた。また、局所線維化は経時的に退行せず、心筋細胞の消失によりすでに線維性組織へと置換されていた部位は不可逆的であると立証された。AVR 後の心筋では心筋細胞肥大およびびまん性繊維化が退行し、構造・機能・バイオマーカーの改善を伴うことが立証された。心筋細胞肥大および間質性びまん性繊維化は可塑性だが、局所的繊維化は不可逆的变化であった。

文献 [1]Lim E et al. Ann Thorac Surg. 2008;85:2026-2029.

[2]Treibel TA et al. J Am Coll Cardiol. 2018;8:860-871.

「慢性腎臓病合併心房細動患者に対する抗凝固薬の有用性」



福岡大学医学部心臓・血管内科学

井手元 良彰、小川 正浩、三浦 伸一郎

心房細動患者に対する抗凝固薬の脳梗塞予防効果は明らかだが、慢性腎臓病患者では出血リスクが高まっているため、慢性腎臓病を合併した心房細動患者に対する抗凝固薬の有用性とリスクのバランスは明らかではない。今回、慢性腎臓病を合併し心房細動を有する高齢者を対象として、抗凝固薬の処方と脳梗塞、消化管出血や脳出血、総死亡率の関連性を検討するために、2006年1月から2016年12月まで、住民ベースの後ろ向きコホート研究が実施された [1]。対象は、Royal College のデータベースに登録していたイングランドとウェールズの110の一般開業医の患者約273万人とした。その中から年齢が65歳以上で新規に心房細動と診断され、推定糸球体ろ過率が50mL/分/1.73m²未満の患者を抽出し、以前に心房細動と診断されていた患者とその前120日間に抗凝固薬を使用していた患者、透析患者や腎移植を受けた患者を除外した。心房細動と診断された3万9525人のうち、条件を満たした慢性腎臓病患者は6977人で、その中の2434人が診断から60日以内に抗凝固薬の処方を受けていた。残りの4543人は処方

受けていなかった。抗凝固薬の処方を受けた患者1人に対して、傾向スコアがマッチする抗凝固薬処方なしの患者を1人選定した。主要評価項目は、脳梗塞(一過性脳虚血発作を含む)、脳出血または消化管出血、総死亡率とし、2424ペアを中央値506日追跡した。合計4848人のうち、309人が脳梗塞、79人が消化管出血または脳出血をきたし、総死者数は1410人であった。抗凝固薬使用者の脳梗塞発生率は、100人・年で4.6人、消化管出血または脳出血発生率は1.2人、抗凝固薬非使用者では、各々1.5人と0.4人であった。非使用者と比較した使用者の脳梗塞のハザード比は、2.60(95% CI, 2.00-3.38)、出血のハザード比は2.42(1.44-4.05)、総死亡率のハザード比は0.82(0.74-0.91)であった。これらの結果から、慢性腎臓病患者が心房細動を発症した場合、抗凝固薬を使用すると脳梗塞のリスクも出血のリスクも有意に上昇していたが、総死亡率は逆に低下していた。適切な検出力を持つランダム化対照試験の結果が出るまで、慢性腎臓病合併高齢者への抗凝固薬投与は慎重に検討すべきであると結論付けた。

文献 [1]Kumar S et al. BMJ 2018;360:k342.

「心房細動を有する PCI 後の患者に対する ダビガトランを用いた2剤併用抗血栓療法」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
中村 誠之、有村 忠聰、三浦 伸一郎

心房細動を有する経皮的冠動脈形成術(PCI)後の患者には、ワルファリンと2剤の抗血小板薬を投与する3剤併用療法が標準療法であるが、出血リスクが高い。また、これまでもワルファリンを含む3剤併用療法と経口抗凝固薬と抗血小板薬による2剤併用療法の比較試験1)は実施されていた。今回、日本人患者が登録され、抗凝固薬の用量が心房細動に対して承認された用量で、追跡期間が最長(30ヶ月)の臨床研究が実施された [1]。PCIを施行された心房細動患者2725例をワルファリン+P2Y12阻害薬+アスピリン(1-3ヶ月)を投与する群(3剤併用群)、ダビガトラン(110mgまたは150mgを1日2回)+P2Y12阻害薬を投与しアスピリンは投与しない群(110mg2剤併用群、150mg 2剤併用群)に無作為に割つけた。米国以外で高齢者(80歳以上、日本では70歳以上)は、110mg2剤併用群またはワルファリンを含む3剤併用群に無作為に割つけた。主要エンドポイントは、追跡期間(平均14ヶ月)に生じた重大もしくは重大ではないが臨床的に重要な出血とした。血栓塞栓イベント(心筋梗塞、脳卒中、全身塞栓症)、死亡、予定外の血行再建の複合エンドポイントの発生率は、ダビガトランを用いた2剤併用療法(低用量+高用量)のワルファリンを用いた3剤併用療法に対する非劣性を検討した。主要エンドポイントの発生率は、110mg2剤併用療法群で15.4%、3剤併用群は26.9%であった(比劣性 $p < 0.001$ 、優越性 $p < 0.001$)。150mg2剤併用群で20.2%、米国以外の高齢者を含まない3剤併用群では25.7%であった(比劣性 $p < 0.001$)。複合エンドポイントの発生率は、2剤併用群の2つの群を合わせると13.7%で、3剤併用療法群では13.4%であった(比劣性 $p = 0.005$)。重篤な有害事象の発生率に明らかな違いは認めなかった。PCIを施行された心房細動患者において、出血のリスクはダビガトラン+P2Y12阻害薬の2剤併用群のほうがワルファリン+P2Y12阻害薬+アスピリンの3剤併用群よりも低かった。血栓塞栓イベントリスク

は、2剤併用群が3剤併用群に対して比劣性であった。今回、ステント留置を伴うPCIを施行された非弁膜症性心房細動患者において、ダビガトラン用いた群は、ワルファリン群と比べ出血リスクを減少させる可能性が示された。

文献 [1]Gibson CM, et al. Am Heart J 2015;169:472-478. e5(PIONEER-PCI)

「血栓塞栓症の再発に対する 外科的左心耳閉鎖術の有用性」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
有永 豊識、岩田 敦、三浦 伸一郎

左心耳閉鎖の有用性は、今までも広く認められてきたにも関わらず、報告としては、経皮的左心耳閉鎖術のワルファリンに対しての非劣性が証明されているのみであり [1, 2]、外科的閉鎖術に関しての報告はなく、推奨度もclass II bに止まっている。今回、米国胸部外科学会が実施したメディケア関連の後向き研究において、外科的左心耳閉鎖術の血栓塞栓症に対する有効性が報告された [3]。対象は、65歳以上で心臓外科の手術を受けた患者で外科的左心耳閉鎖術を受けた群と、受けていない群の塞栓症リスクを評価した。主要評価項目は、3年間の血栓塞栓症の再発であり、副次的評価項目は、血行力学的な脳梗塞、全死亡、全有害事象であった。10524名の術後の患者(76歳、39%が女性、CHA2DS-VASc: 4点)の中で3892名(37%)が左心耳閉鎖を受けており、全体として2.6年間の観察期間中に、5.4%が血栓塞栓症、0.9%が脳出血を発症し、全死亡は21.5%、複合有害事象は25.7%であった。左心耳閉鎖術群は、対照群と比較して、血栓塞栓症が減少(4.2%対6.2%)、全死亡の減少(17.3%対27.9%)、副次的評価項目を減少(20.5%対28.7%)させた。しかし、脳出血に関しては有意差がなかった(0.9%対0.9%)。また、左心耳閉鎖術群は、血栓塞栓症の確率や全死亡を有意に減少、有害事象も有意に減少していた。しかし、脳出血は有意な差を認めなかった。AF合併高齢者では、心臓手術を実施する際に外科的左心耳閉鎖術を受けると3年間の血栓塞栓症のリスク低減につながる。これらの結果は、外科的左心耳閉鎖術の実施を支持するものである。

文献 [1]Holmes DR et al. Lancet. 2009;374:534-532.

[2]Holmes DR Jr et al. J Am Coll Cardiol. 2014;64:1-12.

[3]Friedman DJ et al. JAMA. 2018;319:365-374.

「糖尿病患者における冠血流予備比と イベント発生との関連性」



福岡大学病院循環器内科
池 周而、岩田 敦、三浦 伸一郎

冠血流予備比(fractional flow reserve: FFR)は、2009年のFAME試験やDiffer試験以降、虚血診断のツールとして重要視されてきた。FFR値が0.8以上であれば、虚血陰性であり冠動脈形成術(PCI)による治療意義はなく、転機も良好であることが数多く報告されている(1年の主要心血管イベント発生率は3-5%)。実臨床では、FFRにてPCIを回避した病変が、急性冠症候群の原因となって再入院となることもたびたび経験する。最近では、透析患者のFFR値は、その後の冠血管イベントと関連が低いことも報告されている。今回、糖尿病患者のFFR値とその後の対象病変のイベント発生との関連性について報告された [1]。対象は、2001

年から2013年にFFRの測定値が0.8以上のためPCIを回避した205症例(252病変)である。観察期間は 3.1 ± 1.4 年、エンドポイントはTarget vessel failure(TVF:対象病変の心筋梗塞・対象病変の血行再建、詳細不明な心死亡は除く)であった。TVFあり29例(TVFは31病変)とTVFなし176例の2群に分け比較検討された。TVFに関与する因子は、多変量解析にてインスリンの使用とPCIの既往であった。対象全患者群において、FFR値とTVFの関連性をROC曲線で評価したが、AUC0.57と低値であった。したがって、FFRが0.8以上で虚血陰性の病変であると判断しても、インスリン使用症例やPCI歴のある糖尿病患者では、TVFのハイリスクであり注意が必要である。また、糖尿病患者では、FFR値(0.8-1.0)とTVF発生に関連性が認められず、FFR値をもとにPCIを回避したとしてもその後の経過観察が重要であることが示唆された。

文献 [1] Kennedy MW et al. Cath Cardiovasc Inter. 2017;90:1077-1083.

「冠動脈形成術後の定期的なフォローアップ 冠動脈造影検査の役割」

福岡大学医学部心臓・血管内科学

池 周而、桑野 孝志、三浦 伸一郎

冠動脈形成術(PCI)後の定期的なフォローアップ冠動脈造影検査(F-CAG)は、海外では多くの国で施行されておらず、施行が一般的な国は日本を含め少数である。F-CAGの施行によって、より詳細な治療成績のデータが収集できることや病変部の進行、再狭窄をいち早く見つけられるメリットである。しかし、F-CAG自体にもリスクがあり、症状のない無駄な標的病変の再PCI(TLR)を増やすだけであり、直接的な臨床効果は少なく、デメリットが多いというのが海外の主論となっている。実際、2012年、F-CAGは心筋梗塞(MI)や全死亡のリスクを減らさず、TLRリスクだけを増大させたと報告されている[1]。今回、改めてF-CAGの臨床的意義、潜在的な利益があるかどうかを調査された。5つのPCI trial(Benestent II, BAAS, TAXUS IV, RCT primarily comparing angiographic follow-up and clinical follow up)を選び(全体で4584名)、F-CAG施行群とF-CAG非施行群を比較しメタ解析が実施された[2]。フォローアップ期間は1-4.6年、F-CAG施行のタイミングはPCI後6か月~1年、MIも一部含むが対象の中心は不安定・安定狭心症であった。全体として、F-CAG施行により全死亡のリスクを低下させることはなかったが、MIのリスクの低下とTLRリスクの上昇との関連を認めた。また、治療内容によってこの傾向に変化があるかも調査された。MIは、薬剤溶出性ステント(DES)を80%以上使用している研究においてF-CAGによる低下効果が低く、ベアメタルステントを含め80%以上の患者にステントが使用された研究で有意な低下を認めた。TLRは、手技内容に関わらずF-CAGにより上昇しているが、ステント使用が少ない研究でリスクがより高かった。F-CAGにより全死亡リスクは低下しないが、MIの発症リスクは低下できるかもしれない。しかし、ほぼ全例にDESを留置している現代においてその効果は定かではない。一方、TLRリスクは必ず上昇しており、これがMIや死亡に反映されていないことを考えると胸痛の無い再狭窄自体は、考えられているよりは予後がよい可能性がある。今回の報告は、5つの論文の調査とフォローアップ期間が一定でなく、多くはフォローアップ期間が短く、PCI施行時の残存病変の有無などの情報がないため、これだけでF-CAGに意義がないと結論付けるの

は乱暴であるが、日本においても今後の医療経済も含め考えると、PCI後、必ず再入院しF-CAGを実施することは一考する必要があるのかもしれない。

文献 [1] Lansky AJ et al. Am J Cardiol 2012;110:21-29.

[2] Misumida N et al. Circ J. 2017;82:203-210.

「緩和ケアと患者と介護者のアウトカム」



福岡大学医学部心臓・血管内科学

志賀 悠平、有村 忠聡、三浦 伸一郎

末期患者への緩和ケアは、患者とその介護者にさまざまな影響を及ぼす。今回、その影響を評価するために文献を系統的にレビューしメタ解析が実施された[1]。2人のレビューアが独自にデータを抽出し、QOL、症状負担、生存、アドバンスケアプランニングや医療費などを評価した。43無作為化試験(56論文)に参加した患者1万2,731人(平均67歳)と介護者2,479人が対象となり、メタ解析には23試験(30論文)が含まれた。35試験は、通常ケアを対照として設定し、14試験は外来診療、18試験は在宅医療、11試験は入院患者を対象とし、介護者の評価については15試験で実施された。30試験には、癌患者、14試験には心不全患者が含まれていた。HIV患者に限定した試験のほかに、COPD、間質性肺疾患、運動ニューロン疾患、末期腎不全、脳卒中や認知症の患者を含む試験も含まれていた。緩和ケア介入後1~3ヵ月間の患者のQOLは、統計学的及び臨床的に有意に改善効果が認められた。4~6ヵ月間の患者では、有意差は認められなかった。バイアスリスクの低い試験に限定した解析では、1~3ヵ月間の緩和ケアとQOLの関連性は減弱したが有意差を認めた。緩和ケアにより、1~3ヵ月間の患者の症状は、臨床的に有意に改善効果が認められた。4~6ヵ月間の患者についても有意な改善効果が認められた。バイアスリスクの低い試験に限定した解析では、1~3ヵ月間の緩和ケアと患者の症状や生存に関連性を認めなかった。また、緩和ケアは、アドバンスケアプランニングや患者および介護者の満足度の向上、医療資源活用を抑制した。一方、介護者のアウトカムには試験間に一貫性は認められなかった。緩和ケア介入は、患者のQOLおよび症状負担の改善と関連していたが、介護者のアウトカムには一貫性は認められず、患者に加え、介護者への支援の提供が必要であると結論されていた。

文献 [1] Kavalieratos D et al. JAMA. 2016; 316: 2104-2114.

「減量された非ビタミンK拮抗抗凝固薬の頻度 と結果：ORBIT-AF II研究より」



福岡大学医学部心臓・血管内科学

長田 芳久、森井 誠士、三浦 伸一郎

非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬(以下NOAC、最近ではDOACと呼ばれる)は、心房細動患者における脳梗塞予防のため推奨されているが、ある特定の患者には、減量が必要とされる。その減量判断される頻度とFDAが推奨する基準における妥当性、さらに、減量されたNOACを処方された患者群における有害事象の結果が報告された[1]。この研究は、ORBIT-AF IIレジストリーのデータを分析したもので、前向き、米国内の観察研究であり発症6か月以内の心房細動患者もしくは最近3か月以内にNOACへ変更された患者が



対象である。NOACを処方された心房細動患者の7925名の中、平均1年のフォローアップで減量されたNOACの使用の傾向や関連した心血管病や出血事象の結果が評価された。標準用量のNOAC患者6636名は、米国のFDA基準に沿った患者が6376名(96%)であったが、減量のNOAC患者1289名では、FDA基準に合致した患者が全体の43%であった。適切に減量されたNOAC患者と比べ、不適切に減量された用量の患者群は若く、男性に多く、ORBIT出血リスクスコアは少なかった。また、不適切に減量された患者は、出血リスクが低い患者に多くみられた。適切に標準用量を処方された患者と比べ、不適切に減量されたNOACを処方された患者群は、血栓塞栓症の発症が高く(2.11 vs. 1.35 events per 100 patient years)、死亡も高値(6.77 vs. 2.60)であった。統計上での補正を行い検討した中では、結果に有意差はなかったが、不適切に減量された患者群に死亡するリスクが高い傾向であった(p=0.07)。今回、心房細動患者において減量されたNOAC服用患者では、FDAが推奨する基準から多くの患者が外れていることがわかった。NOACの処方において改善する機会になることが望まれる。

文献 [1] J Am Heart Assoc. 2018;7:e007633.

「マクロファージ LRP1欠損マウスにおける動脈硬化退縮効果」



福岡大学医学部心臓・血管内科学
末松 保憲、桑野 孝志、三浦 伸一郎

プラークの成因は、脂質とマクロファージである。スタチン製剤を使用しLDLコレステロールを低下させることは、プラークを退縮させるゴールドスタンダードな治療であるが、マクロファージをターゲットにした治療は未だない。マクロファージ(MΦ)のLDL receptor-related protein 1(LRP1)欠損は、アポトーシスを促進し、貪食される割合を減らし、炎症に関与するM1マクロファージを増やすことから、プラークを形成することが報告されている。今回、マクロファージLRP1は抗炎症作用に関与するM2マクロファージを増加させプラークを退縮すると仮説が立てられ、研究が実施された[1]。アポEノックアウトマウスに高脂肪食を付加し、動脈硬化モデルマウスをドナーとして作成し、その後、野生型(WT)、MΦLRP1欠損マウス(MΦLRP1)、アポEノックアウトマウス(ApoEKO)、アポEノックアウトマウス+MΦLRP1欠損マウス(DKO)の骨髄移植し、10週間飼育したマウスの解析を実施した。骨髄によるアポEの投与(WT群とMΦLRP1群)は、血中アポEが産生され、VLDLが減少、T-cho、TGも減少し、コレステロール引き抜き能力が亢進していた。また、大動脈弁輪部でのプラークが退縮し、プラーク内のマクロファージ総量が減少するとともに、M2マクロファージ量が増加し、CCR陽性マクロファージも増加していた。更に、MΦLRP1欠損マウスの骨髄を移植したマウスでは、WT群よりも大動脈弁輪部でのプラークを退縮し、コレステロール引き抜き能力が

改善し、プラーク内のマクロファージ総量を減少し、M1マクロファージ量を減少し、CCR7陽性マクロファージ量が増加し、縦郭リンパ節へのマクロファージの移動を増加させていた。今回の結果は、仮説に反してマクロファージLRP1欠損では、動脈硬化退縮を促進し、コレステロール引き抜き能力を亢進、CCR7陽性マクロファージを増加させ、プラークからマクロファージを排出させていた。マクロファージLRP1の動脈硬化への関与は、更なる研究が必要である。

文献 [1] Circulation. 2018 May 24. pii: CIRCULATIONAHA.117.031702.

「内臓脂肪は心臓の老化を促す」

福岡大学医学部心臓・血管内科学

末松 保憲、桑野 孝志、三浦 伸一郎

老化は成熟期以降に起こる生理機能の衰退のことである。実際には、間質の線維化を促進する細胞外マトリックスが蓄積し心臓の構造や機能を老化へ導いている。オステオポンチン(OPT)は、細胞外マトリックスの1つであり様々な病態に関与しているが、今回、心筋の老化との関連性について動物実験の結果が報告された[1]。生後2か月、14か月のOPT欠損マウスの心臓構造や機能、病理組織、分子マーカーが計測された。OPTの発現は、RT-PCR、免疫部プロットや免疫蛍光染色で評価された。OPTの他に、様々なサイトカインやアディポカインをスクリーニングで測定するためにルミネックスアッセイ法が用いられた。内臓脂肪を外科的に切除した老年マウス、OPT阻害薬であるアゲラスチンを投与した老年マウスに対しても同様に評価が実施された。また、細胞実験として、線維芽細胞を野生型のマウスの血漿もしくはOPT欠損マウスの血漿で培養し、線維芽細胞活性化マーカーであるActa2、Fn1と細胞老化の指標である細胞老化関連βガラクトシダーゼ、p16が測定された。野生型マウスの血漿OPT値は、加齢と共に増加し、臓器中で内臓脂肪が最もOPTを発現していた。内臓脂肪を外科的に切除した野生型マウスでは心機能が保持され心筋線維化が抑制され、血中OPT値やTGF-β値も低値であった。OPT欠損マウスでも心臓線維化や機能不全が抑制されていた。むしろ外科的切除マウスやOPT欠損マウスでは、心筋線維芽細胞の老化は促進されていた。細胞実験において、OPT欠損マウスの血漿は線維芽細胞の細胞老化を促進し、線維芽細胞の活性化を抑制していた。アゲラスチン投与老年マウスでも心筋線維化と機能不全を抑制していた。加齢に関して、内臓脂肪はOPTの主要供給源であり、線維化を促進することにより心臓構造と機能を老化させていた。内臓脂肪の外科的切除やOPT欠損は、線維芽細胞の細胞老化を促進して心臓保護的に働いていた。この結果はOPTの心筋細胞の加齢への役割については明らかとされていないが、正常の心臓の加齢に対する新たな治療戦略の可能性を提示している。

文献 [1] Sawaki D et al. Circulation. 2018 Mar 2. pii: CIRCULATIONAHA.117.031358.

Prof. Saku's Commentary

実験をする、論文を読む、学会で発表する、論文を書く、すべて、同一の事のように感じられるでしょうが、一つ一つは独立したこと、つまり、それが総合的に機能しないと全くものにならないといつも言ってきました。すべてにバランスが取れている人が勝ち残るのがリサーチの世界です。多くのアイデアは実験で証明(実証)し、論文文化していく、この行為が研究者として臨床医として大切な部分です。若いドクターに、このことを期待してます。