



Department of Cardiovascular Medicine



東北大学病院 循環器内科広報誌 【第46号】

発行/東北大学病院循環器内科 平成29年10月26日
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1
Tel:(022) 717-7153 Fax:(022) 717-7156
http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html

第8回国際性差医学会学術集会の主催のご報告

東北大学病院循環器内科 下川宏明

昨年10月の第42号でお知らせしておりましたように、9月14日(木)~16日(金)の3日間、仙台国際センターで**第8回国際性差医学会学術集会**を主催しました。

世界の18ヶ国から約250名の参加者があり、約200題の演題が発表されて、大変活発な質疑が行われました。海外から予想以上の多くの参加者があり、発表演題の学術レベルは非常に高く、参加された多くの先生方から「仙台に来てよかった」と嬉しい評価をいただきました。大成功だったと嬉しく思います。

今回の学術集会のプログラムは、海外の32名と日本の25名の研究者からなるScientific Committeeからの提案を基に構成し、最終的に3つの特別講演、5つのPlenary lectures、13のSymposiumsを中心に特別企画が生まれ、その他、一般演題(口演、ポスター)が発表されました。質疑も活発に行われ、性差医学に関する最新の情報提供と意見交換が行われました。学術的にも高いレベルの学術集会であったと思います。また、執行部の改選が行われ、新理事長にDr. Kautzky-Willer (University of Vienna)が選出され、私も理事に選出されました。

1日目の夜は会員懇親会を開催し、2日目の午後は、松島湾のクルーズと東日本大震災の説明を行いました。その後、円通寺の日本庭園の散策、そして日本料理を堪能していただきました(写真)。皆さんも満足しておられたようでした。

わが国の性差医学の歴史はまだ浅く、2004年に天野恵子先生が「性差医療・性差医学研究会」を設立され、2008年に**日本性差医学・医療学会**が発展的に設立され、鄭忠和先生が初代理事長を4年間務められ、2012年から私が2代目理事長を務めております。医学的な性差の視点は非常に重要で、ほぼ全ての医学分野に関わる重要な問題です。加えて、世界的に超高齢化が進行中の現代では、性差に関する社会的な視点も重要になってきています。

今回来日していただいた世界の研究者との連携をさらに深めて、性差医学・医療の更なる発展を目指したいと思います。



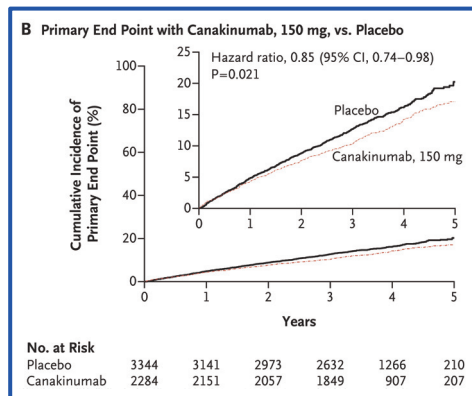
トピックス:CANTOS試験

8月の終わりにスペイン・バルセロナで開催された**欧州心臓病学会(ESC2017)**において当科の下川教授が日本の治験責任者を務めた**CANTOS試験**の結果が発表され、大きな反響を呼んでいます。動脈硬化性疾患が慢性炎症により引き起こされる可能性は以前より提唱されており、スタチンの多面的効果の一つとしての抗炎症作用の重要性が、LDL-CとCRPの低下によりイベント抑制が認められた**JUPITER試験**において改めて認識されました。しかし、慢性炎症の低下が脂質低下を伴うことなく心血管イベントを抑制したというエビデンスは今までありませんでした。そこで今回スタチンでLDL-Cを最大限低下させても慢性炎症が持続している心筋梗塞既往症例において、抗炎症作用を有しリウマチ性疾患治療で承認されている**IL-1β**を標的にした**完全ヒト型抗IL-1βモノクローナル抗体**である**カナキヌマブ(canakinumab)**による抗炎症作用が動脈硬化性イベントを抑制するか検討した画期的なランダム化試験がCANTOS試験です。対象は心筋梗塞の既往があり、高感度CRP (hsCRP) が0.2mg/dL以上の患者で、慢性感染症、癌の既往、免疫抑制状態、結核、全身的な抗炎症治療が行われている患者は除外されました。対象患者はプラセボ、カナキヌマブ50mg、150mg、300mgをそれぞれ3ヶ月に1回投与する4群に無作為に割り付けられました。

中央値3.7年の追跡期間で有効性の主要評価項目である複合心血管イベント(心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)の発生率はカナキヌマブ150mg投与群においてプラセボ群に比べ約15%有意に低下しました(右図)。有害事象としては、カナキヌマブ投与群では好中球減少症や致死的な感染の有意な増加が認められました。CANTOS試験のプラセボ群のイベント発生率は5年で約25%と高く、hsCRP高値の患者では、スタチンによるコレステロールの介入だけでは抑制できない残余リスクとして慢性炎症を考慮する必要があると考えられました。CANTOS試験により初めて虚血性心疾患二次予防として**慢性炎症への直接的な介入**というアプローチが有効であることが示されました。さらに予め定められた評価項目ではありませんでしたが、驚くべきことにカナキヌマブ投与群において用量依存的に、癌、特に肺癌の罹患や肺癌による死亡のリスクが有意に低下していました。カナキヌマブ300mgでのプラセボ群に比較した肺癌発生リスクは67%の減少、肺癌による死亡のリスクは77%の減少でした²。この点については今後の追加の検討が待たれるところです。

文献 1) Ridker PM, Shimokawa H et al. N Engl J Med. 2017;377:1119-1131.
2) Ridker PM, et al. Lancet. 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X

図. 主要エンドポイント



(文責: 高橋 潤, 講師)

循環器内科急患ホットライン
365日24時間対応致します!

080-280-11810 (ニーハオ いいハート)

直接経口抗凝固薬Rivaroxabanの新たな一面

先般、スペイン・バルセロナで開催されたヨーロッパ心臓病学会学術集会(2017年8月26日～30日)のHot-Line Late Breaking Clinical Trial Sessionにおいて、低用量Rivaroxabanを用いたランダム化比較試験であるCOMPASS試験の結果について、安定した冠動脈疾患(CAD)と末梢動脈疾患(PAD)の2演題が報告され、Rivaroxabanの新たな一面が注目されています。そこで、これまでに発表された低用量Rivaroxabanを用いた臨床試験について紹介します。

1. ATLAS ACS2-TIMI51 試験 (Mega JL, et al. *NEJM*. 2012; 366: 9-19.)

Phase II 試験である ATLAS ACS-TIMI 46 試験 (Mega JL, et al. *Lancet* 2009;374:29-38.) の結果を基に、急性冠症候群(ACS)発症後1-7日の患者15,526人に抗血小板薬投与下で、用量の異なるRivaroxaban 2群(2.5mg, 5mgの1日2回投与)とPlacebo群に割付け、有効性(心血管死/MI/脳卒中の複合)と安全性(CABGに関連しない大出血)を比較した。Placebo群と比較してRivaroxaban投与2群では有効性イベントは有意に減少し、特にRivaroxaban 2.5mg投与群で心血管死と全死亡が有意に減少した。Placebo群と比較して大出血・頭蓋内出血はRivaroxaban投与群で増加したが致死性出血の有意な増加はなく、Rivaroxaban 2.5mg群では5mg群と比較して致死性出血が有意に減少した。

2. PIONEER AF-PCI 試験 (Gibson CM, et al. *NEJM*. 2016;375:2423-34.)

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2,124人を、Rivaroxaban 15mg 1日1回+P2Y12阻害薬単剤12ヵ月投与、Rivaroxaban 2.5mg 1日2回+1, 6, 12ヵ月の抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)併用、ワルファリン+1, 6, 12ヵ月のDAPT併用の3群に割付け、安全性(臨床的に重要な出血)を比較した。ワルファリン+DAPT群と比較してRivaroxabanを投与した2群では大血性、臨床的に重要な出血の両イベントを有意に抑制した。心血管死/MI/脳卒中の複合イベントで評価した有効性は、信頼区間が広く非劣性を検出できなかったものの3群で同程度であった。

3. COMPASS 試験 (Eikelboom JW, et al. *NEJM*. 2017; 377: 1319-30.)

安定しているCAD及びPAD患者27,395人をRivaroxaban (2.5mg 1日2回投与)+アスピリン群、Rivaroxaban (5mg 1日2回投与)単独群、アスピリン単独群に割付け、有効性(心血管死/MI/脳卒中複合)と安全性(大出血)、net clinical benefitを比較した。試験はRivaroxaban+アスピリン群の有効性に関する優越性のために平均観察期間23ヵ月で早期終了となった。有効性エンドポイントについては、Rivaroxaban+アスピリン群でアスピリン単独群と比較して24%の相対リスク減少を認めた。心血管死/MI/脳卒中/致死性出血/重要臓器の症候性出血の複合イベントで評価したnet clinical benefitについても20%の相対リスク減少を認めた。大出血イベントはRivaroxaban使用により有意に増加したが、致死性出血、頭蓋内出血には有意差を認めなかった。全死亡はRivaroxaban+アスピリン群とアスピリン単独群で同程度であった。アスピリン単独群と比較して、Rivaroxaban単独群では有効性エンドポイントを有意に減少させず、大出血イベントを有意に増加させた。

4. COMPASS-PAD (Anand SS, et al. *Lancet*. in press)

COMPASS試験に登録されたPAD患者7,470人について、Rivaroxaban+アスピリン群、Rivaroxaban単独群がアスピリン単独群と比較して主要心血管イベント(MACE:心血管死/MI/脳卒中の複合)とMALE(Major Adverse Limb Events:インターベンションを要する重症虚血及び下腿より近位での切断)を減少させるか検討した。アスピリン単独群と比較してRivaroxaban+アスピリン群では、MACE、MALE、MACE/MALE/切断術の複合イベントの相対リスクをそれぞれ28%、46%、31%有意に減少させた。一方、Rivaroxaban単独群ではアスピリン単独群と比較してMALEを有意に減少させるものの、MACEと複合イベントに有意差を認めなかった。大出血イベントはRivaroxaban使用により有意に増加したが、致死性出血、重要臓器の症候性出血には有意差を認めなかった。

以上の通り、低用量Rivaroxabanの有効性はACS、非弁膜症性心房細動、安定したCAD及びPADにおいて確認されています。ワルファリン、抗トロンビン薬、Xa阻害薬により生成が阻害されるトロンビンは、フィブリノーゲンからフィブリンを形成するだけでなく、プロテアーゼ活性化型受容体(PARs)を活性化して血小板凝集を促進することが知られています。これまでもACS後におけるワルファリンとアスピリンとの併用はメタ解析(Rothberg MB, et al. *Ann Intern Med*. 2005;143:241-50.)で心筋梗塞、脳梗塞、再血行再建術を減少させることが示されていましたが、死亡率に差はなく、出血性合併症を2.5倍増加させることから、現在の本邦におけるガイドラインの推奨はクラスIIaとされています。一方、PADに至っては現在抗凝固薬の推奨はありません。

低用量Rivaroxabanを用いる治療は、既存の抗血栓療法と比較して有効性と出血性合併症のリスク・ベネフィットバランスの良い治療であり、今後抗血栓療法のパラダイムシフトが起こる可能性があります。現在、低用量Rivaroxabanの臨床試験として、CADを併存しEFが低下している心不全(HFrEF)症例を対象としたCOMMANDER-HF試験、血行再建を実施したPAD患者を対象としたVOYAGER PADなどが実施されており、新たなエビデンスの創出が注目されます。

(文責:白戸 崇、臨床疫学グループ、臨床研究推進センター特任准教授)



東北大学循環器内科では肺高血圧症の治療
発展のため最先端の治療を行っています。
吸入薬の治験も始まりました。
また肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧の
バルーン拡張術も行っています。
患者さんのご紹介をお願いいたします。

東北大学循環器内科連絡先(直通)

医局: 022-717-7153

FAX: 022-717-7156

外来: 022-717-7728

病棟: 022-717-7786

患者さんのご紹介・ご相談にご活用下さい。
緊急の対応は日中は外来医長が、時間外は日
当直医(病棟)が対応いたします。
本季刊紙「HEART」に関するご意見・ご質問
は下記のメールアドレス、当科HPまで。
kikanshi@cardio.med.tohoku.ac.jp
<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>