

循環器アップデート

明石医療センター

筒泉 貴彦

内容

- 慢性心不全に対するネプリライシン阻害薬
- 安定型狭心症におけるFFRガイド下のPCI
- ジゴキシンの有益性について
- 薬剤性溶出性ステントに対する2剤抗血小板(DAPT)の至適併用期間
- CHAD_sVAScスコアが低値における抗凝固療法の有用性

Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

PICO	Multicentered、RCT, ITT, double blinded
P	NYHA Class II, III, IVの心収縮能低下症例
I	LCZ696(ネプリライシン阻害薬＋ARB)
C	エナラプリル(ACE阻害薬)
O	心血管イベントに伴う死亡および心不全による入院の複合

NEJM 2014; 371(11):

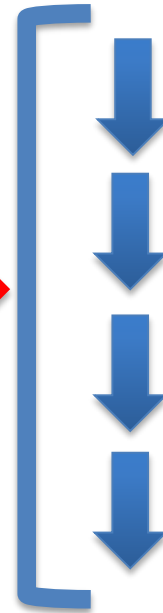
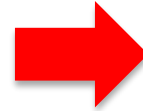
背景1

- 収縮能低下性の心不全(HFrEF)においてACE阻害薬(ARB), β ブロッカーを含めた薬物療法が有益であることは証明されている。
- しかし依然として「臨床的に安定」している心不全の死亡率は高く(NYHA II群の年間死亡率は7%)、薬物療法のさらなる発展が期待されている。

Neprilysin:ネプリライシン

内因性血管作動性ペプチド

Natriuretic peptides, adrenomedulin, bradykinin,
substance P, calcitonin gene-related peptide

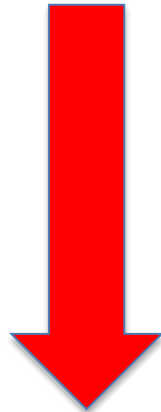


神経ホルモンの活性

血管抵抗

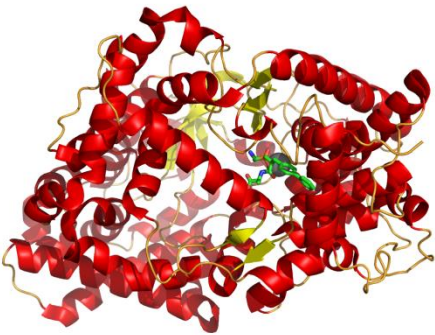
心筋の繊維化、肥大

ナトリウム貯留



Neprilysin

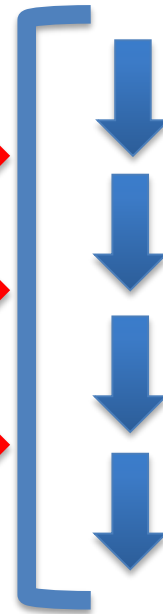
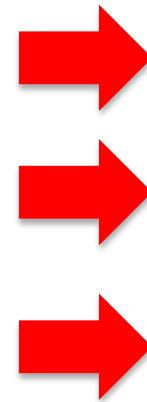
非活性代謝物



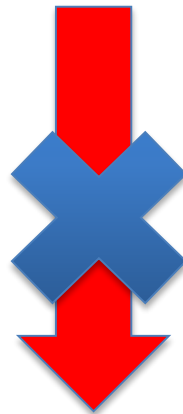
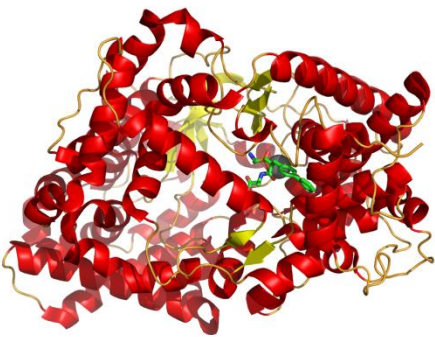
Neprilysin:ネプリライシン

内因性血管作動性ペプチド

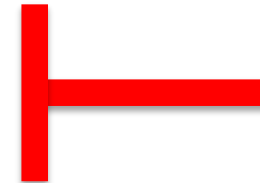
Natriuretic peptides, adrenomedulin, bradykinin, substance P, calcitonin gene-related peptide



- 神経ホルモンの活性
- 血管抵抗
- 心筋の繊維化、肥大
- ナトリウム貯留



Neprilysin

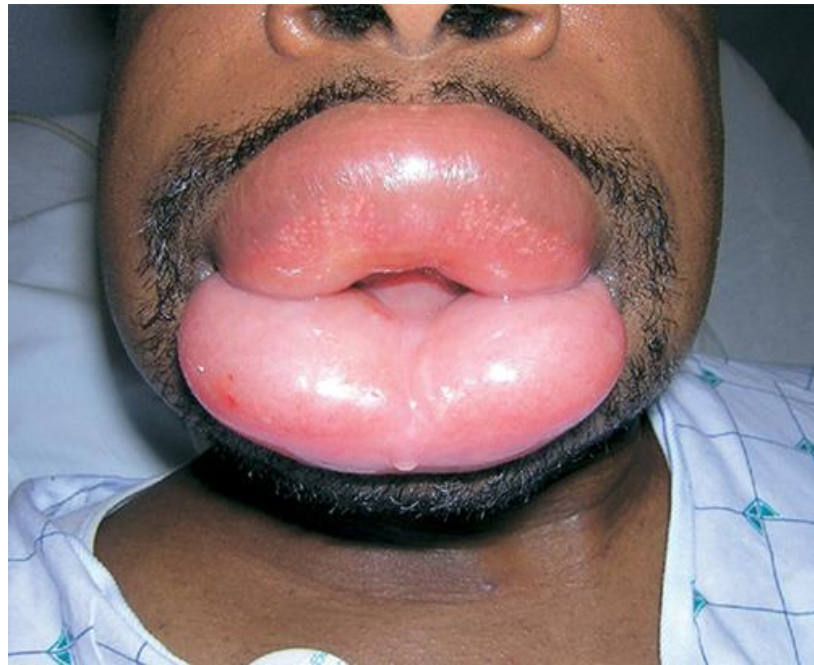


Neprilysin
阻害薬

非活性代謝物

背景2

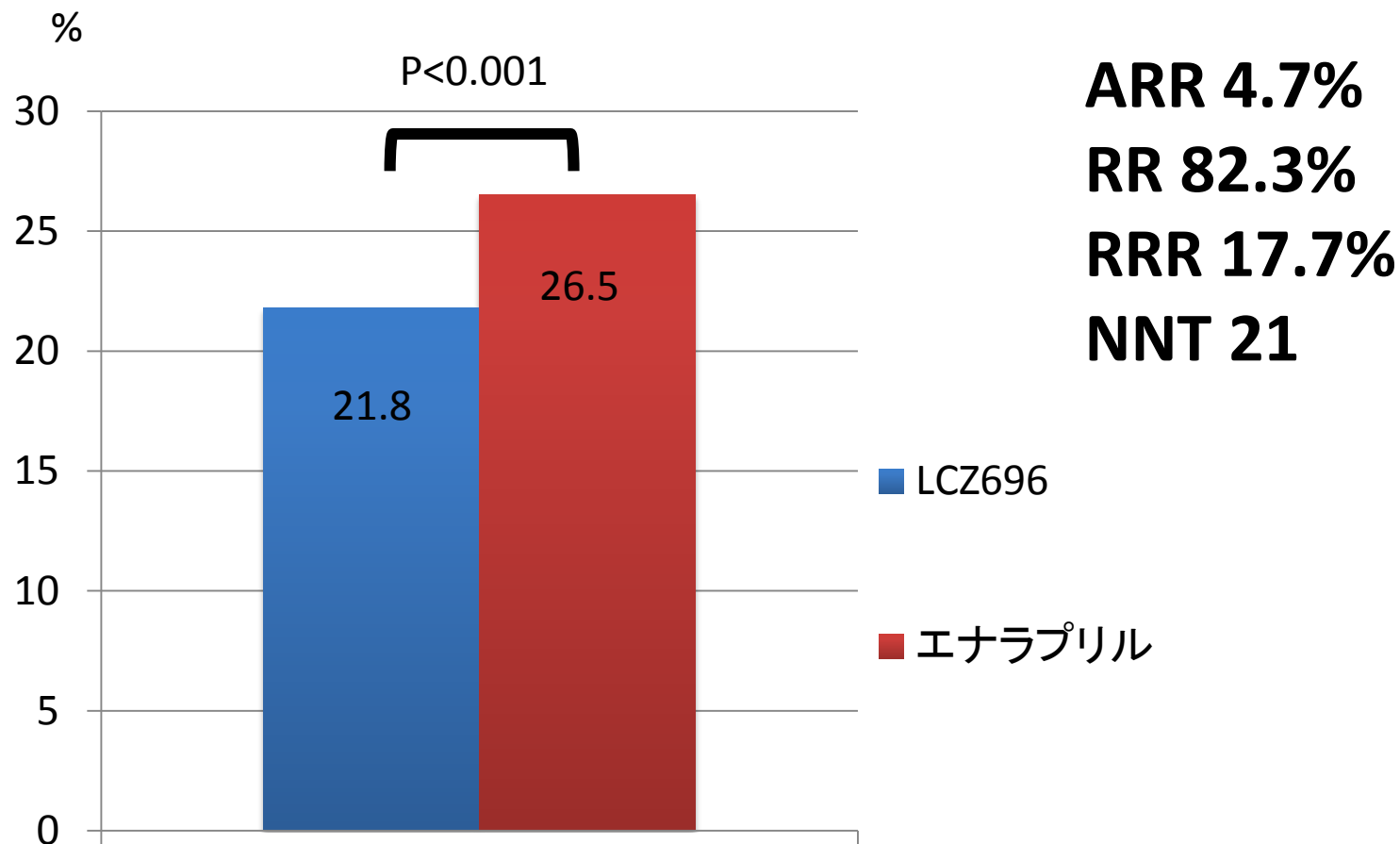
- ネプリライシン阻害薬(sacubitril)とACE阻害薬を併用することで心不全の予後が改善することが期待されたがブラジキニン蓄積に伴う深刻な血管浮腫が報告された。



患者の特徴

	LCZ696 N=4187	エナラプリル N=4212
年齢	63.8	63.8
女性(%)	21.0%	22.6%
虚血性心疾患	59.9%	60.1%
心収縮能(EF)	29.6%	29.4%
NYHA II	2998(71.6%)	2921(69.3%)
心不全加療	同等	同等

結果1：主要複合アウトカム



Hazard ratio, 0.80

95% confidence interval (CI), 0.73 to 0.87

結果2

- LCZ696群は複合アウトカムのみならず心血管死亡率および心不全による入院率それぞれにおいても有意に低かった。
- 血管浮腫の頻度は両群において有意差なし。
- 低血圧の頻度は有意にLCZ696群に多かった。

結論

- LCZ696(ネプリライシン、ARB合剤)はエナラプリルと比較して死亡および心不全による入院のリスクをより低下させる。

Fractional Flow Reserve-Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease (FAME 2)

PICO	Multicentered、RCT, ITT, Open-label
P	安定型狭心症で血流予備量比 (fractional flow reserve: FFR) が0.8以下の症例
I	PCIと薬物療法
C	薬物療法のみ
O	あらゆる原因による死亡、非致死性心筋梗塞、緊急血管再建術の複合エンドポイント

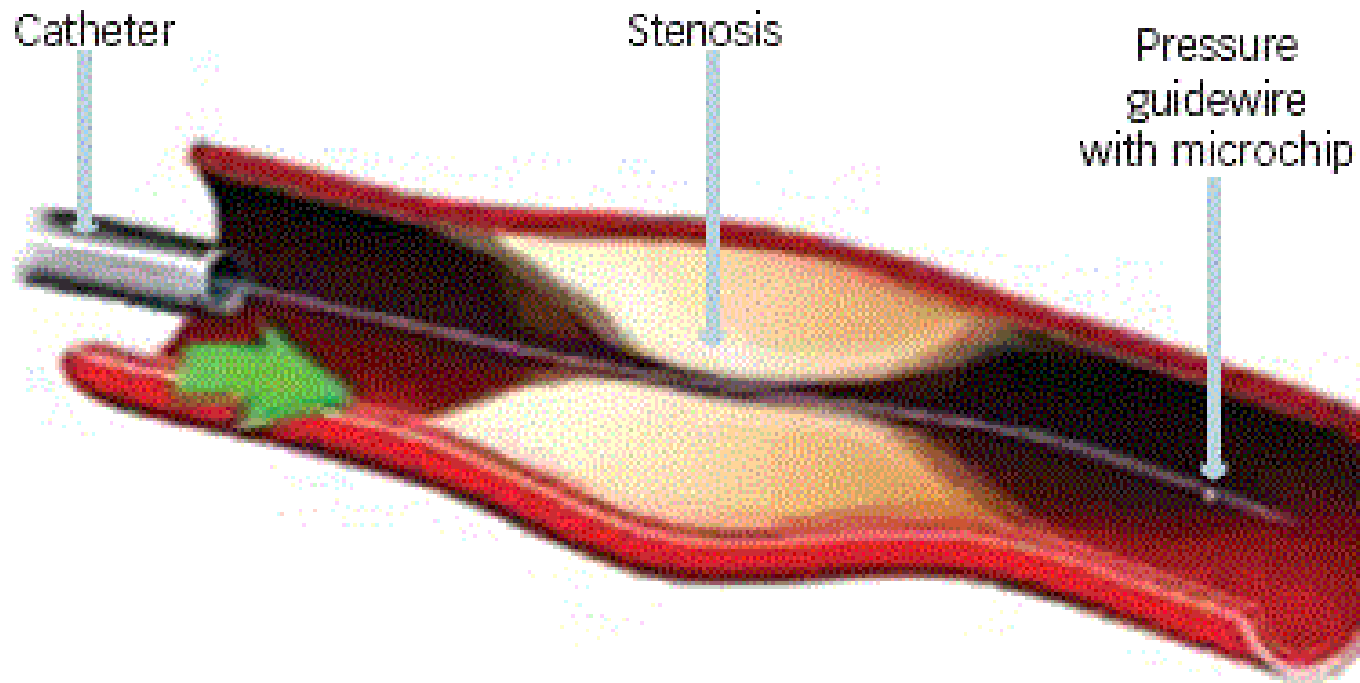
NEJM 2014; 371:1208

背景

- 安定型狭心症におけるPCIによる利得は議論が分かれている。
- PCIによる潜在的なメリットは心筋虚血の範囲および程度に依存している可能性がありFFRによるガイド下のPCI加療が有益である可能性がある。

FFR

FFR=狭窄部遠位側圧/狭窄部近位側圧



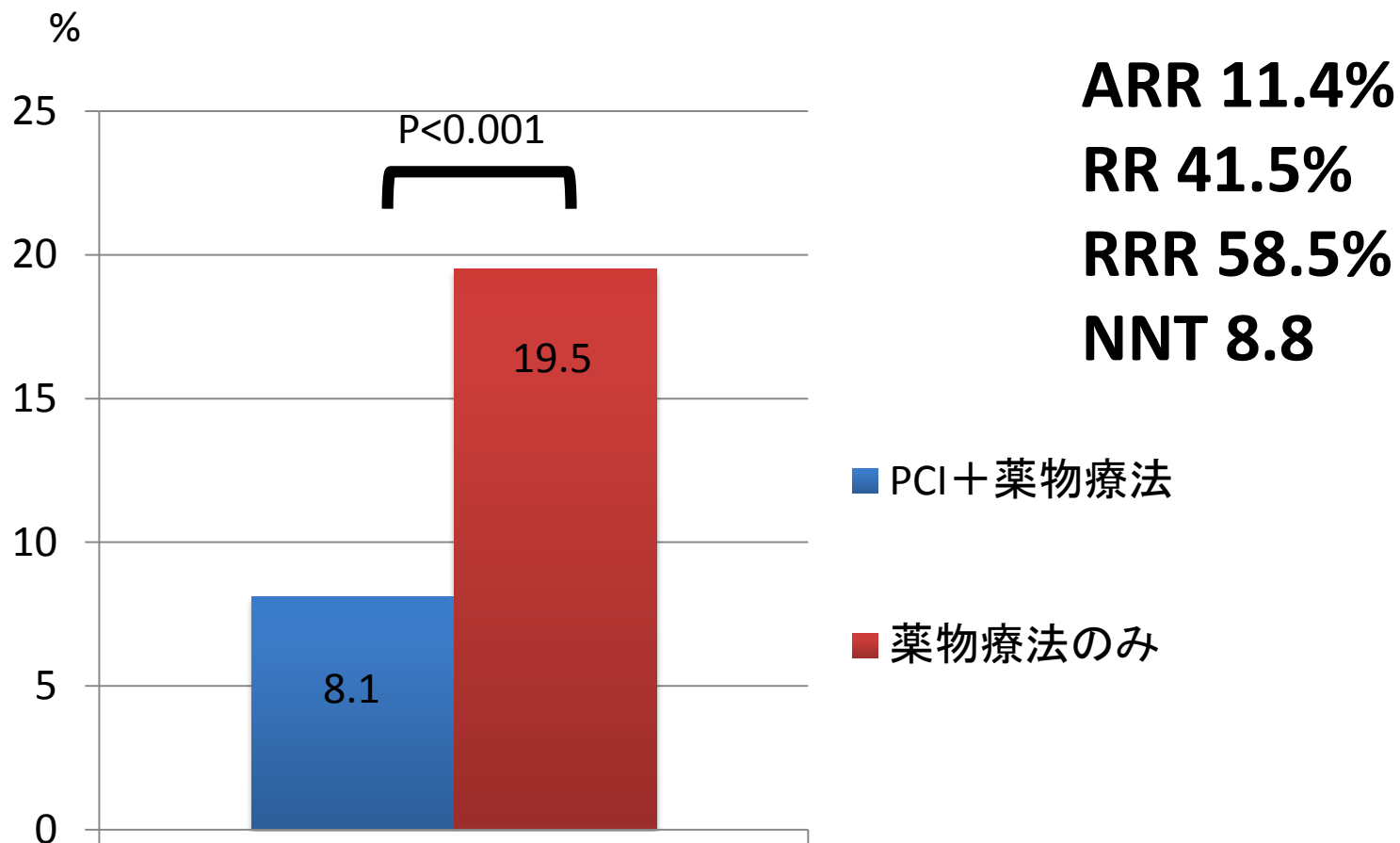
アルゴリズム

- 安定型狭心症患者のFFRを測定をし、0.8未満の病変を有した場合、PCI＋薬物療法もしくは薬物療法のための群に割り付けられた。
- FFR 0.8以上の症例はレジストリに加えられた。
- PCIの際は第2世代の薬剤溶出ステントが使用された。

患者の特徴

	PCI+薬物 N=447	薬物 N=441
年齢	63.5	63.9
男性(%)	80%	77%
狭心症(CCS)	同等	同等
無症候性虚血	73(16.3%)	73(16.6%)
CAG上有意狭窄	1.87	1.73
病変の平均FFR	0.68	0.68

結果：複合エンドポイント



Hazard ratio, 0.23

95% confidence interval (CI), 0.14 to 0.38

結果

- 主要評価項目の有意差は緊急冠動脈再建術率のPCI群における有意な低下によりもたされておられ死亡
率、心筋梗塞率には有意差は認められなかった。
- ランダム化8日後から2年後までの分析(Landmark
analysis)においては死亡もしくは心筋梗塞発症率は
PCI群において有意に低かった(4.6%対8.0%, $P=0.04$)
- FFR >0.8 群においては薬物療法のみで良好な結果が
得られた(複合エンドポイント 9.0%)

結論

- 安定型狭心症患者においてFFRガイド下のPCIは薬物療法のみと比較して良好な転帰をもたらす。

Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature

PICO	RCT meta-analysis
P	心房細動もしくは心不全を有する患者
I	ジゴキシンあり
C	ジゴキシンなし
O	死亡率

Eur Heart J 2015 May 4 Epub ahead of print

背景

- ジゴキシンは低心機能の症候性心不全および心房細動に対して使用されるが治療域濃度の狭さおよび多剤との相互作用に伴う有害事象も多く報告されている。
- 複数の観察研究においてはジゴキシンによる死亡率の増加が示唆されている。

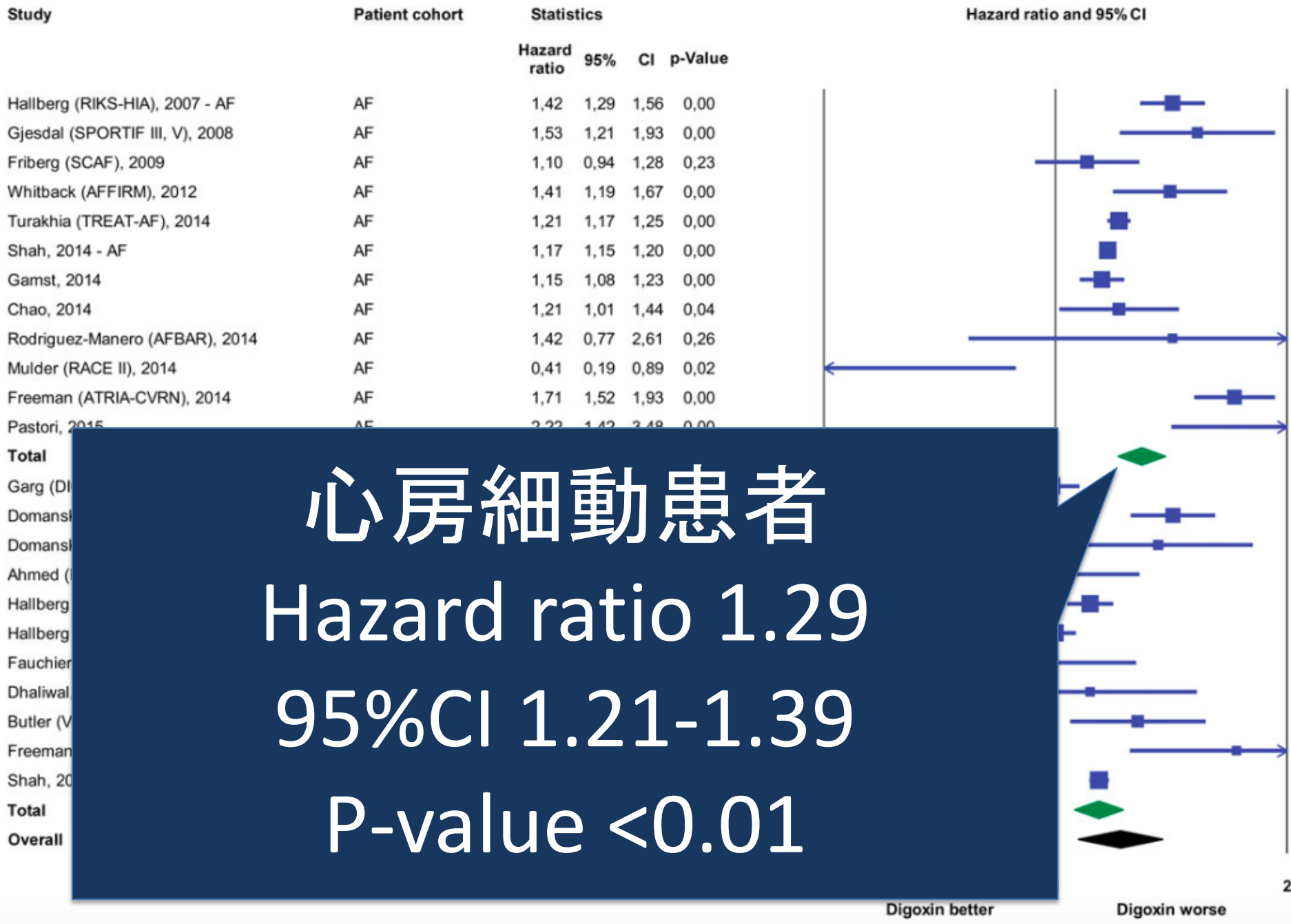
Eur J Clin Pharmacol 2007; 63: 959

アルゴリズム

- 心房細動もしくは心不全患者に対してジゴキシンの全死亡率への寄与について調べている臨床研究が検索された。
- 計19の研究(心房細動9、心不全7、両方3)が抽出され、メタ解析された。

結果1

- 死亡率
 - 心房細動患者
 - 心不全患者
 - 全患者

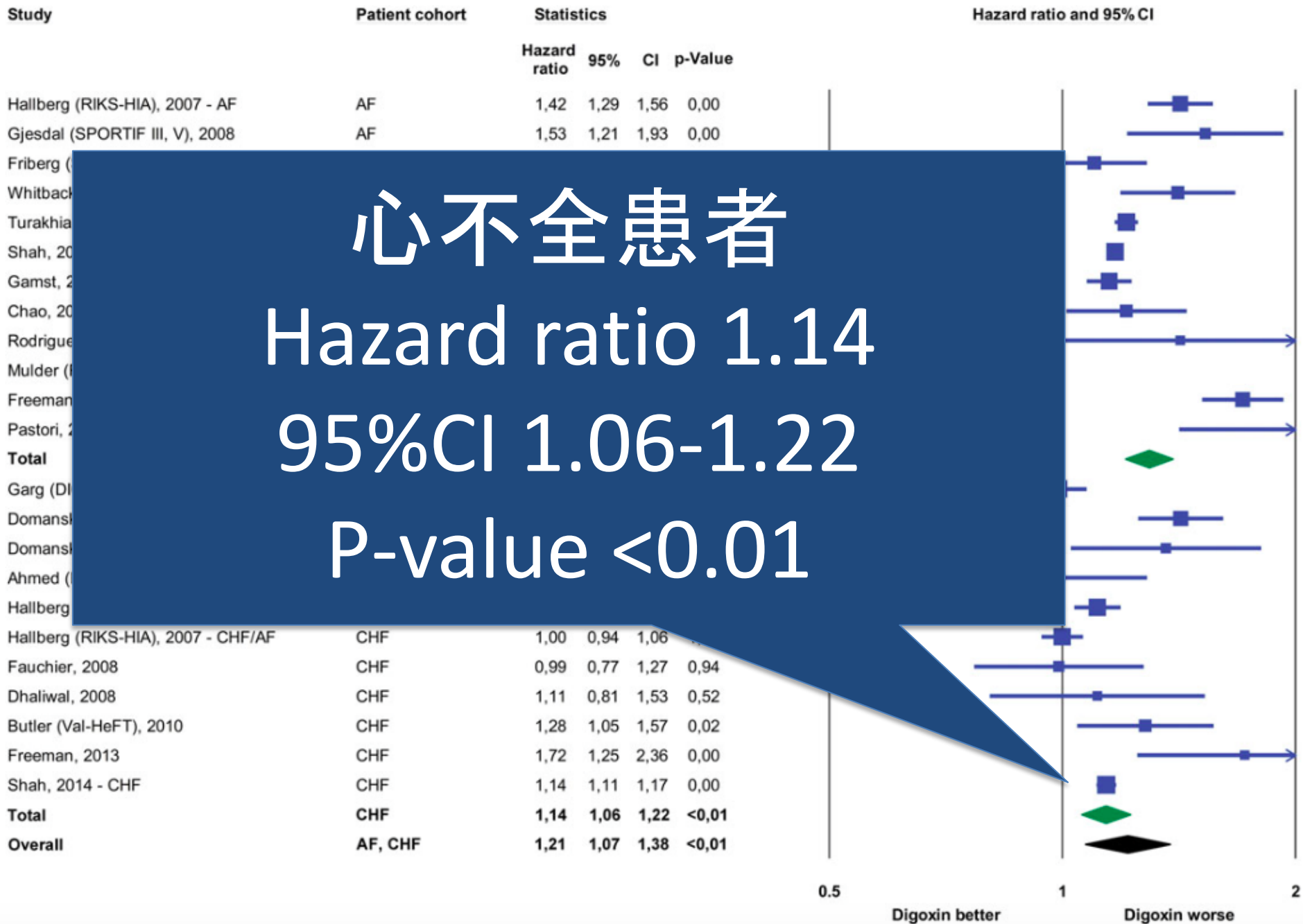


心房細動患者

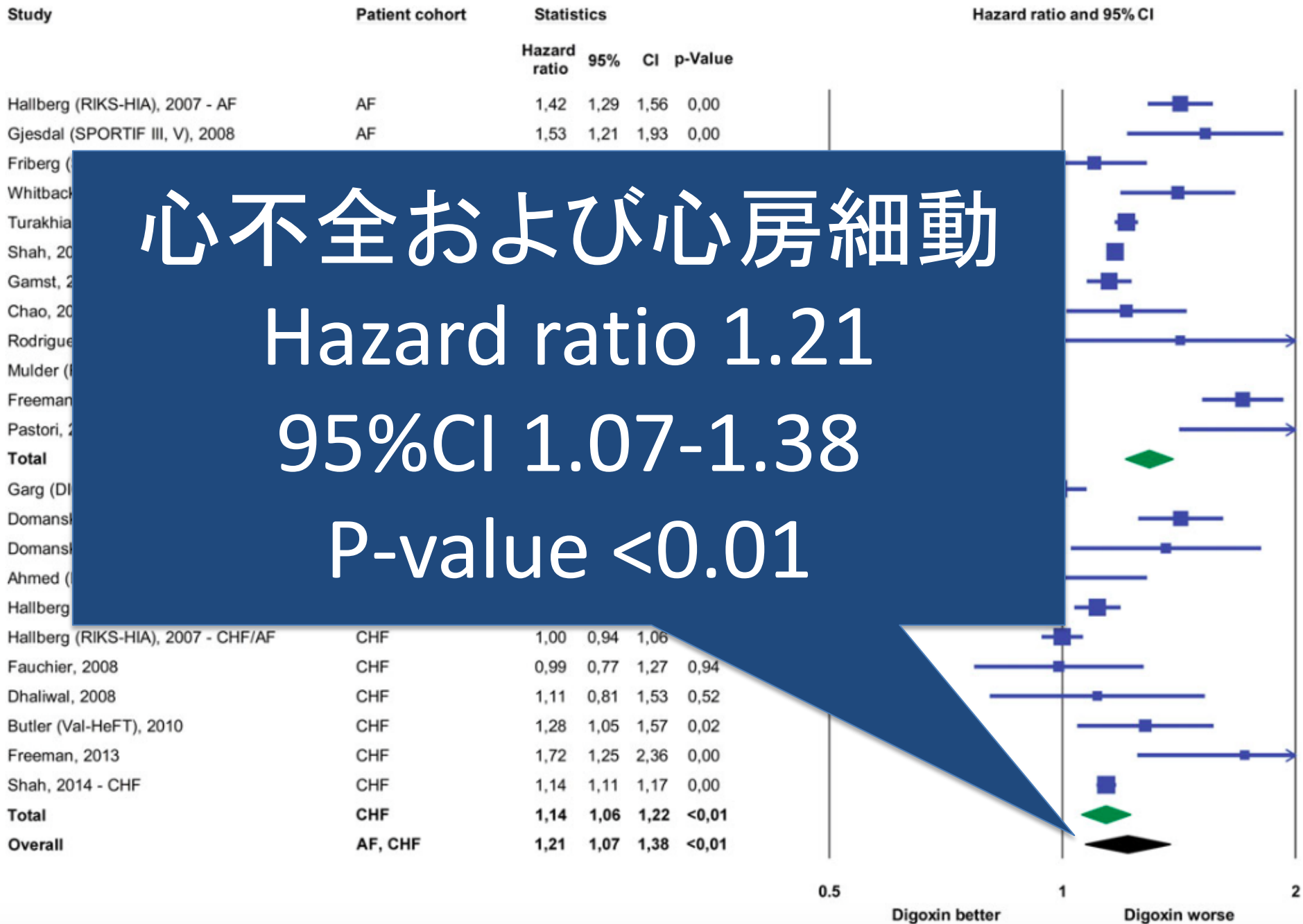
Hazard ratio 1.29

95%CI 1.21-1.39

P-value <0.01



心不全患者
Hazard ratio 1.14
95%CI 1.06-1.22
P-value <0.01



心不全および心房細動

Hazard ratio 1.21

95%CI 1.07-1.38

P-value <0.01

結果2

- ジゴキシンの投与量のみを評価したものは19研究のうち3研究であった。
- ジゴキシンの平均血中濃度および投与量を評価したものは全体のうち3研究であった。
- これらの6研究を感度分析したところ全体と同様のHazard ratio(1.26, 95%CI 0.91-1.74)であった。

結論

- ジゴキシン使用により死亡率が増加することが示唆される。

Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation

PICO	RCT meta-analysis
P	薬剤溶出性ステントを留置された症例
I	DAPT短期間投与群
C	DAPT長期間投与群
O	ステント血栓症、臨床的に重大な出血

DAPT: Dual Antiplatelet Therapy
(2剤抗血小板薬併用療法)

JACC 2015; 65(13): 1298

背景1

- 薬剤溶出ステント(Drug eluting stent: DES)留置後ステント内血栓症を予防するため一定期間DAPTを使用することが推奨されている。

JACC 2011; 58: e44, Eur Heart J 2014; 35: 2541

- 推奨期間を超えてDAPTを継続することでさらに虚血イベントを抑制することが報告されているが出血率および死亡率の増加も懸念されている。

NEJM 2014; 371: 2155

背景2

- スtent血栓症の頻度は少ないためこれまでのRCTにおいては理想のDAPT使用期間を求めるための統計的検出力が十分ではなかった。

アルゴリズム

- 短期間DAPT使用群 (S-DAPT: 最短使用期間) および長期間DAPT使用群 (L-DAPT: 長期使用期間) を比較したRCTを抽出してメタ解析を行った。

結果

ステント血栓症

3 or 6 Months Discontinuation

ISAR SAFE

ITALIC

SECURITY

OPTIMIZE

PRODIGY

EXCELLENT

RESET

Subtotal

Heterogeneity; p = 0.62

S-DAPT 0.9%

L-DAPT 0.5%

OR: 1.71

95%CI: 1.26-2.32

P=0.001

12 Months Discontinuation

DAPT

DES LATE

ARCTIC Int.

Subtotal

Heterogeneity; p = 0.68

Overall

Heterogeneity; p = 0.39

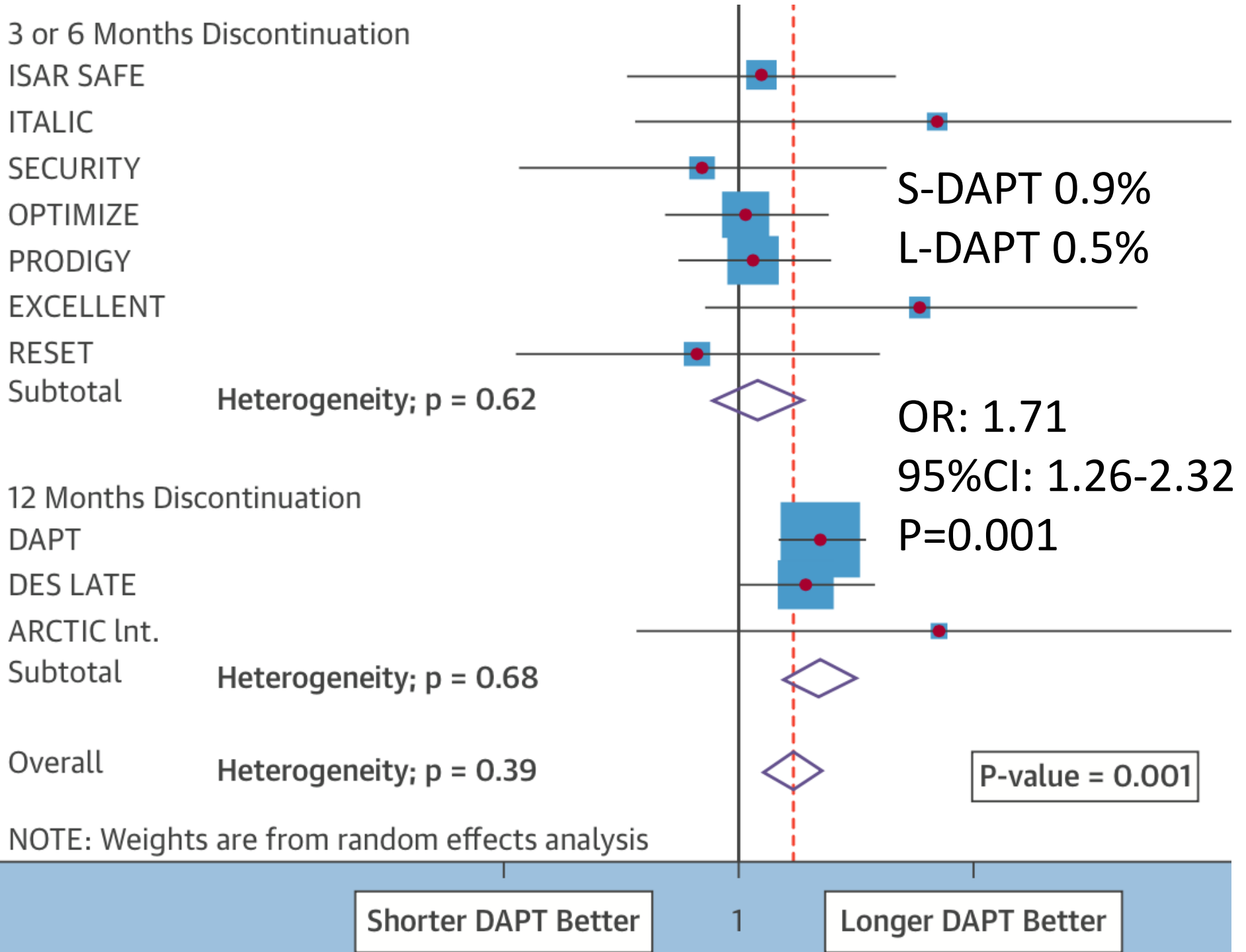
P-value = 0.001

NOTE: Weights are from random effects analysis

Shorter DAPT Better

1

Longer DAPT Better



結果

臨床的に重篤な出血

結果

- 1例のステント血栓症を予防するために長期のDAPT加療を行うと2.1例の重篤な出血をきたす可能性がある。
- S-DAPT群においてステント血栓症は増加したが第2世代DESの使用によりその傾向は減弱された(OR: 1.54, 95%CI: 0.96-2.47)
- 死亡率において有意差は認められなかった。

結論

- L-DAPT群と比較してS-DAPT群は出血率の低下はあるもののステント血栓症の増加は認められた。
- 第2世代ステントの使用によりステント血栓症のリスクは減弱する。
- DAPT治療期間は、虚血と出血のリスクのバランスを吟味し慎重に検討する必要がある。

Should Atrial Fibrillation Patients With 1 Additional Risk Factor of the CHA₂DS₂-VASc Score (Beyond Sex) Receive Oral Anticoagulation?

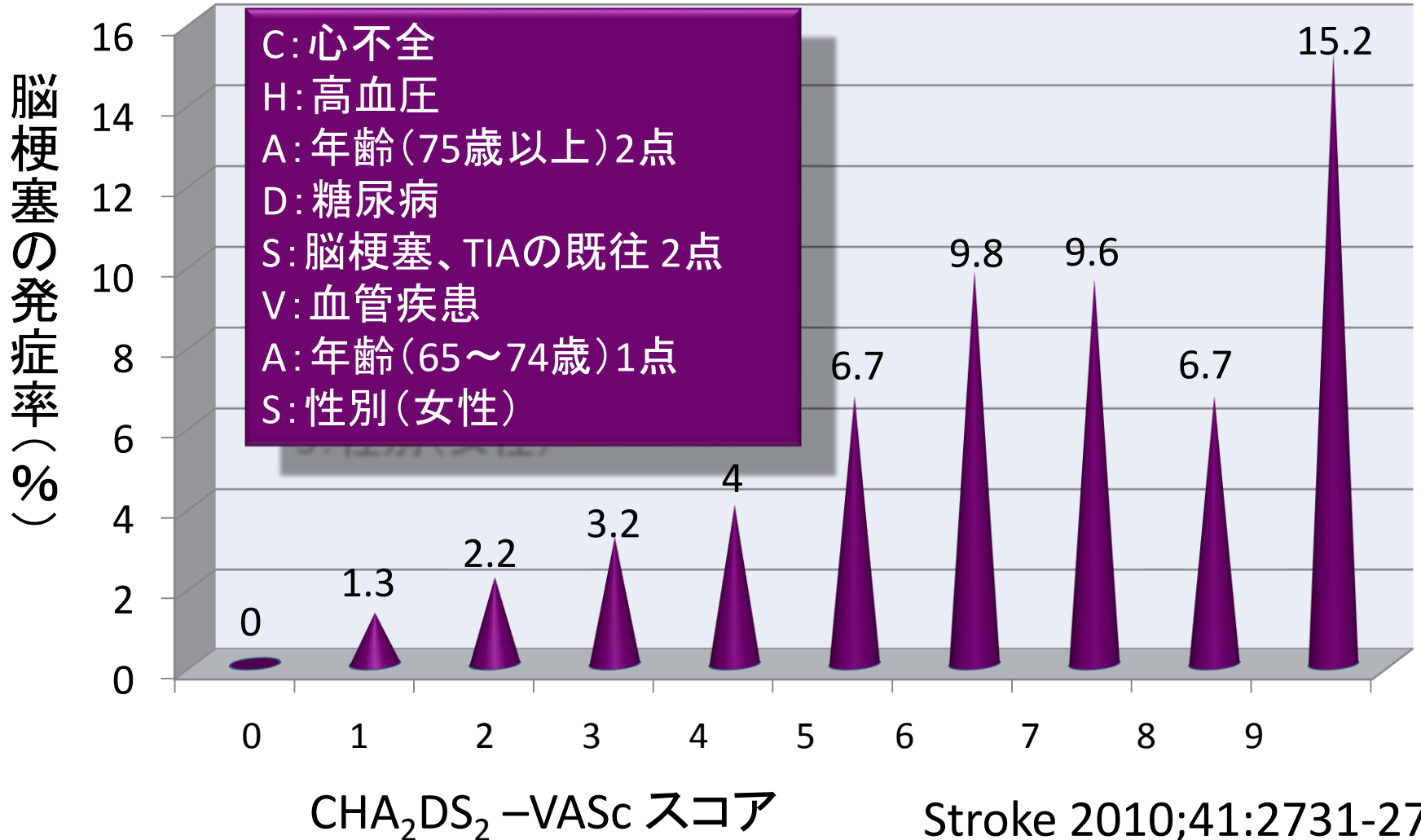
PICO	Retrospective study
P	CHA ₂ DS ₂ -VASc が1点(男性)、2点(女性)の抗血栓療法が行われていない心房細動症例
O	脳梗塞発症率

JACC 2015; 65(7): 635

背景

- 心房細動患者において脳梗塞発症のリスク層別にCHA₂D₂-VAScスコアが推奨されている。
- 単独で1つだけリスクがある症例における脳梗塞のリスクはデータが十分でなくガイドラインにておいて抗凝固療法の推奨の差がある。

CHA₂DS₂-VASc score



アルゴリズム

- NHIRD (National Health Insurance Research Database)より病名に心房細動が登録されたものを対象とした。
- 病名登録された180日前から90日後まで抗血栓療法が施行された症例は除外された。
- CHA2DS2-VAScスコア1点(男性)、2点(女性)症例が抽出された。

患者の特徴

	男性 N=12935	女性 N=7900
年齢	59.1	59.1
うっ血性心不全	2016(15.6%)	1347(17.0%)
高血圧	4075(31.5%)	2756(34.9%)
年齢65-74歳	4960(38.3%)	2641(33.4%)
糖尿病	1097(8.5%)	701(8.9%)
血管疾患	787(6.1%)	455(5.8%)

結果 男性(CHA₂DS₂-VASc 1点)

	年間脳梗塞 発症率(%)	危険率 HR	P 値
心不全	2.37(2.10-2.67)	2.06(1.79-2.37)	<0.001
高血圧	2.18(1.99-2.38)	1.95(1.73-2.19)	<0.001
65-74歳	3.50(3.27-3.47)	3.09(2.79-3.41)	<0.001
糖尿病	2.96(2.52-3.47)	2.66(2.23-3.16)	<0.001
血管疾患	1.96(1.56-2.42)	1.68(1.33-2.12)	<0.001
合計	2.75(2.62-2.87)	2.39(2.18-2.60)	<0.001

結果 女性(CHA₂DS₂-VASc 2点)

	年間脳梗塞 発症率(%)	危険率 HR	P 値
心不全	2.22(1.91-2.57)	1.98(1.67-2.35)	<0.001
高血圧	1.91(1.70-2.14)	1.71(1.48-1.98)	<0.001
65-74歳	3.34(3.06-3.64)	3.03(2.68-3.43)	<0.001
糖尿病	2.88(2.37-3.47)	2.66(2.16-3.27)	<0.001
血管疾患	2.25(1.72-2.91)	2.15(1.64-2.82)	<0.001
合計	2.55(2.41-2.70)	2.25(2.02-2.50)	<0.001

結論

- CHA2DS2-VAScスコアで1点(女性性は2点)においても脳梗塞のリスクは有意に増加するため抗凝固療法を検討する必要がある。

循環器 コメント

八重樫牧人
亀田総合病院

1. ネプリライシン阻害薬は心不全に有望?

PARADIGM-HF研究, NEJM 2014; 371(11): 993

2. 安定狭心症患者でFFRガイド下のPCIは 転帰良好

FAME2研究, NEJM 2014; 371:1208

3. ジゴキシン使用で死亡率↑

Eur Heart J 2015 May 4 Epub ahead of print

4. 短期間DAPTは長期間DAPTに比べ出血率↓ ステント血栓症↑


JACC 2015; 65(13): 1298

5. CHA₂DS₂-VAScスコアで1点(女性2点)でも 脳梗塞↑

JACC 2015; 65(7): 635

1本目: ネプリライシン阻害薬は心不全に有望?

PARADIGM-HF研究、NEJM 2014; 371(11): 993

Limitation (= 注意点) 

製薬会社スポンサー, 価格不明, 長期副作用不明

Take home message:

☆死亡率↓が証明されているHFrEFの治療

- ACEI: 16-40%
- ARB: ACEIに非劣性
- β -blocker: 30-35%
- アルドステロン阻害薬: 22-30%
- 心臓再同期療法(CRT): 25-36% (QRS \geq 120のみ)
- 埋め込み型除細動器(ICD): 23%
- **ネプリライシン阻害薬: 16% (new)**

2本目: 安定狭心症患者でFFRガイド下のPCIは 転帰良好

FAME2研究, NEJM 2014; 371:1208

話の大前提①:

- 不安定狭心症 or 心筋梗塞疑い → CAG
↓
- 心筋負荷試験で虚血あり → 診断・治療
(= 安定狭心症の診断)
↓
- 高リスクの病変疑い
(左冠動脈主幹部、3枝病変等) → CAG

2本目: 安定狭心症患者でFFRガイド下のPCIは 転帰良好

FAME2研究, NEJM 2014; 371:1208

話の大前提②:

「安定」狭心症の患者に、まずは薬物療法

- アスピリン:(代替薬:クロピドグレル)
- 禁煙
- 高用量スタチン
- 狭心症症状に対する薬剤
 - ニトロ製剤:
 - β 遮断薬(代替薬:CCB, ranolazine)

→それでも狭心症症状(胸痛)がある患者にPCI

ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/STSガイドライン, Circulation. 2012; PMID: 23166211

2本目: 安定狭心症患者でFFRガイド下のPCIは 転帰良好

FAME2研究, NEJM 2014; 371:1208

話の大前提③

安定狭心症の患者に対するPCI

- 狭心痛の頻度: ↓
- 安定狭心症では死亡率: 不変
- 術後短期間の心筋梗塞: ↑
- ~~長期間の心筋梗塞: 不変~~ → 死・心筋梗塞: ↓

(Landmark境界解析)

COURAGE研究, NEJM 2007;356(15):1503-16等

- 緊急血行再建: ↓ (FAME 2研究)

3本目: ジゴキシン使用で死亡率↑

Eur Heart J 2015 May 4 Epub ahead of print

Limitation: 

- メタ解析: garbage in, garbage out
- RCTは1研究/19研究のみ(DIG研究)
- ほとんどは後ろ向き研究や前向き観察研究
- MINORSで研究手法の質を評価→質高い
- 交絡因子となる可能性がある因子を調整済
(Cox regression解析, Propensity Matching解析等)

Take home message:

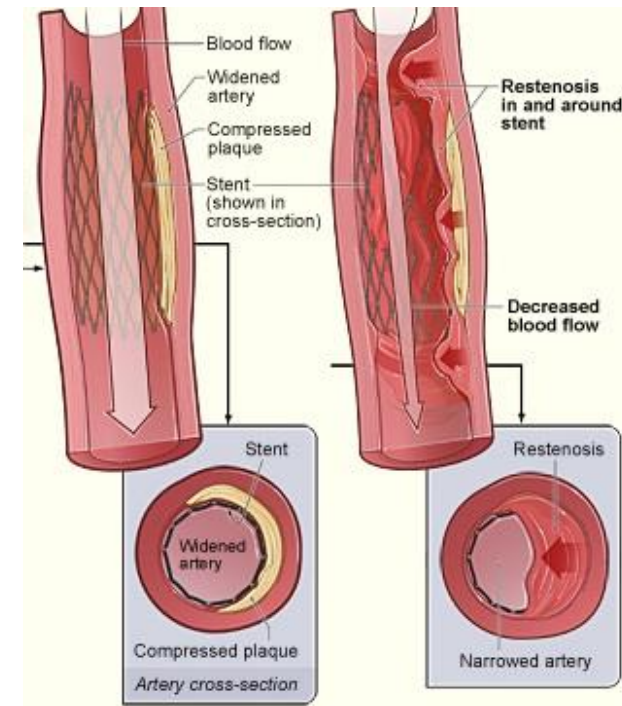
- ジゴキシンは過去の薬(CHFでもAFでも)
→AFなら第1選択薬(β 遮断薬やCCB[ジルチアゼム、ベラパミル])でレートコントロール、CHFは既述

4本目: 短期間DAPTは長期間DAPTに比べ 出血率↓ステント血栓症↑

JACC 2015; 65(13): 1298

背景:

- ステント内再狭窄: 数か月後
 - DES: ↓ by 75% (BMSと比較して)
- ステント血栓症: 数分-数年
 - アスピリンに加え
クロピドグレルorプラスグレル12ヶ月
(AHA/ACCガイドライン)
- 出血: 臨床的に有意な出血



4本目: 短期間DAPTは長期間DAPTに比べ 出血率↓ステント血栓症↑

JACC 2015; 65(13): 1298

Limitation: 

- ・9研究/10研究はオープンラベル(メタ解析)
- ・第2世代のステント: 51%のみ
 - ・S-DAPTのステント血栓症: 第1世代(OR: 3.94)
第2世代(OR: 1.54)
- ・1例のステント血栓症を予防のためDAPT延長すると、
2.1例の重篤な出血が増加する
- ・死亡率は有意差なし: OR: 0.87 (95%CI: 0.74-1.01)

Take Home Message:

- ・第2世代のDES患者では、DAPT内服期間は3-6ヶ月と短くても良いかもしれない

5本目: CHA₂DS₂-VAScスコアで1点(女性2点) でも脳梗塞↑

JACC 2015; 65(7): 635

背景:

- ・ CHA₂D₂-VAScスコアはACC/AHAのAFガイドライン(2014年)でも採用されている(←CHADS₂スコア)
- ・スコア1なら抗凝固は推奨しない(推奨度クラスIIb)

Limitation: 

- ・後ろ向き研究
- ・2300万人のデータベースを用いた研究。診断は本当に脳梗塞？
- ・台湾からの東アジア人患者でのデータ

Take Home Message:

- ・ESCガイドラインの様に、CHA₂DS₂-VAScスコアで1点(女性2点)のAF患者に抗凝固を推奨しても良いかもしれない
- ・レートコントロール、リズムコントロール(オプション)も忘れずに