
脳・心・腎・血管疾患
臨床・トライアル

Annual Overview 2024

一目で分かる、最新臨床研究の流れ

糖尿病
高血圧
脂質異常症
不整脈
心不全
冠動脈インターベンション
冠疾患リスク因子
弁膜症
心臓外科
血栓・凝固
脳血管障害
腎疾患

編集・発行 臨床研究適正評価教育機構 (J-CLEAR)

序にかえて

2024年は新年早々、突如能登半島を襲った大地震と津波、それに続く火災や土砂災害は、多くの死傷者と不明者を出す大惨事となった。さらに翌2日には羽田空港で日本航空機と海保自衛隊旗が滑走路上で激突するという信じられないような事故が発生し、日航機の乗客は全員無事脱出できたものの海保機から5名の死者を出した。

世界に目を向けるとロシアによるウクライナ侵略が続く中、中東では2023年10月、突如パレスチナのハマスによるユダヤ人を大量に殺害したことに端を発した、イスラエル軍によるガザ地区への侵略が始まり、多くの命が犠牲となっている。米国では品性に乏しく、ウクライナ支援に反対の立場をとるトランプが共和党の大統領候補に選ばれる可能性が高くなり、欧州諸国は警戒感を強めている。

というわけで、本年は、例年のように新年を祝う気分にはなれない正月となってしまった。

さて、当機構も2009年の発足以来、今年で15年目の節目を迎えることとなった。ディオバンに端を発して公正中立な医療情報を発信し、また医療関係者への教育も推進するという目標を持って設立され、日本医事新報、ケアネット、Therapeutic Researchなどの媒体を通して大規模臨床試験の解説や試験の問題点について情報発信を続けてきた。この間、一般会員、賛助会員、評議員、理事各位の皆様にご支えられ、今日まで活動できたことに心から感謝を申し上げたい。

当機構が糾弾の口火を切ったディオバン事件を教訓として厚労省は、企業のプロモーション活動に対して厳しい姿勢を打ち出し、製薬協も学術講演会における講演者発表スライドに対する事前チェックを義務付けた。これに対して発表する専門医の間では長年、不満が燻っており、医師側の意見を集約する形で、J-CLEARとしては日本医事新報雑誌での座談会、日本心臓病学会、日本循環器学会などでのシンポジウムの開催を通して、製薬企業側と専門医側の妥協点を探った。

一方、学会や研究会に出席すると、大学教授でさえも、臨床研究に対する知識を持ち合わせていないのではないかと疑問に思うことがしばしばある。たとへば、観察研究を後付けで定義を操作してみたり、結果を後付けで粉飾する、いわゆる“SPIN”を駆使して、スポンサー企業に有利な結論を導き出しているような報告を目にすることが少なからずある。少なくとも大規模臨床試験に関わる研究者には、本機構に入会して、臨床試験について学んで欲しいものである。本機

構には、植田真一郎、景山茂、山崎力各理事など我が国一流の臨床研究の専門家が理事を務めており各々優れた教科書も出版し、正しい臨床試験の見方、考え方を普及するべく努力をしている。当初からの会員の皆さんも大学、病院、企業での定年を迎え、退会する方々も増えるなか、運営も厳しくなっているが、多額のご寄付をいただくなどでなんとか活動を継続できている。当機構をご支援して下さる皆様に本誌を借りて心から感謝を申し上げたい。

2024年2月

臨床研究適性評価教育機構（J-CLEAR） 理事長 桑島 巖

略語説明

RCT (Randomized Controlled Trial): ランダム化比較試験

MACE (Major Adverse Cardiovascular Events): 主要心血管イベント

MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Event)

3-ポイント MACE = 心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中

post hoc analysis: 事後解析

eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate): 推定糸球体濾過量

CKD (Chronic Kidney Disease) : 慢性腎臓病

ASCVD (atherosclerotic Cardiovascular Disease): 動脈硬化性心血管疾患

PCI (Percutaneous Coronary Intervention): 経皮的冠動脈インターベンション

DES (Drug-eluting stent) : 薬剤溶出性ステント

TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) : 経カテーテル大動脈弁置換術

TAVR (Transcatheter Aortic Valve Replacement): 経カテーテル的大動脈弁置換術

STEMI (ST Elevation Myocardial Infarction) : ST 上昇型心筋梗塞

CABG (Coronary Artery Bypass Grafting) ; 冠動脈バイパス術

HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction): 左室収縮機能低下心不全

HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction); 左室拡張機能低下心不全

SGLT2 阻害薬 (Sodium Glucose Cotransporter2) 阻害薬

GLP-1 受容体作動薬 (Glucagon-like peptide-1) 作動薬

PCSK-9 (Proprotein Convertase Subtilisin/K type9): プロタンパク質転換酵素・ケシ 9 型

GDM (gestational diabetes mellitus): 妊娠糖尿病

目次

2023年 主要な臨床研究概説

糖尿病	1
住谷 哲 (社会福祉法人恩賜財団大阪府済生会泉尾病院糖尿病・内分泌内科主任部長)	
高血圧	10
桑島 巖 (臨床研究適正評価教育機構理事長)	
脂質異常症	15
山下静也 (りんくう総合医療センター理事長)	
不整脈	19
高月誠司 (慶應義塾大学医学部循環器内科准教授)	
心不全	24
原田和昌 (東京都健康長寿医療センター副院長)	
冠動脈疾患 PCI	29
山地杏平 (京都大学循環器内科)	
冠動脈疾患リスク因子	32
桑島 巖 (臨床研究適正評価教育機構理事長)	
弁膜症	39
石川讓治 (東京都健康長寿医療センター循環器内科部長)	
心臓外科	42
河田光弘 (東京都健康長寿医療センター心臓血管外科・血管外科部長)	
血栓・凝固	45
後藤信哉 (東海大学医学部内科学系循環器内科学教授)	
脳血管障害	49
中川原讓二 (梅田脳・脊髄・神経クリニック院長)	
腎疾患	56
浦 信行 (札幌西円山病院 名誉院長)	

—寄稿—

「急性脳血管症候群（ACVS）」と「塞栓源不明の脳塞栓症（ESUS）」	64
内山真一郎（国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授）	
若い研究者の先生方へ：私の臨床医学研究の経緯	66
富山博史（東京医科大学循環器内科教授）	
わが国の臨床研究を振り返って	69
中川原譲二（梅田脳・脊髄・神経クリニック院長）	
医薬品不足の考えられる要因及び今後への期待	71
内山敦史（としまえん薬局）	
米国の医学レポーターから学んだこと	74
宇津貴史（フリーランス・医学レポーター（Office-J））	
2023年の消化器領域のレビューに関する感想	76
上村直実（国立国際医療研究センター国府台病院 名誉院長）	
J-CLEAR 特別座談会「働き方改革における医療と研究のあり方－現状と問題点」	78
J-CLEAR 主催座談会「学術講演会におけるスライド事前検閲を巡って～医師と製薬協の対話」（J-CLEAR 通信 154 より）	90
J-CLEAR のご案内	
理事・評議員	98
会員内訳	99
活動のあゆみ	100
CareNet クリアジャーナル・アクセスランキング	108
J-CLEAR 通信 2023 年一覧	109
お願い	110

糖尿病

○ 2型糖尿病

1)GLP-1 受容体作動薬

Frias¹⁾はセマグルチドとアミリン誘導体であるcagrilintideの合剤であるCagriSema (本邦未発売) の2型糖尿病患者における有効性を検討した。32週後のHbA1cの変化量はCagriSema: -2.2%、セマグルチド: -1.8%, cagrilintide: -0.9%であり、cagrilintide に対しては有意に大であったが(群間差-1.3%、 $p<0.0001$)、セマグルチドに対しては有意差がなかった(群間差 -0.4%、 $p=0.075$)。 **PIIONEER-PLUS研究**²⁾では経口セマグルチド 25mgおよび50mg (現行の最大投与量は14mg) の有効性が検討された。52週後のHbA1cの変化量は14mg群で-1.5%、25mg群-1.8%(14mg群との群間差 -0.27%、 $p=0.0006$)、50mg群-2.0%(-0.53%、-0.68 ~-0.38、 $p<0.0001$)であり、25mgおよび50mg群で有意に大であった。

SURMOUNT-2研究³⁾ではGIP/GLP-1受容体作動薬であるチルゼパチドの肥満合併2型糖尿病患者における体重減少効果が検討された。Co-primary endpointsは72週後の体重減少率または5%以上の体重減少を来した患者の割合とした。平均BMI 36.1 kg/m²、72週での体重減少量は プラセボ群-3.2%、10 mg -12.8% (群間差-9.6%、 $p<0.0001$)、15 mg -14.7% (群間差 -11.6%、 $p<0.0001$)であった。また5%以上の体重減少を来した患者の割合は、プラセボ群の32%に対して、チルゼパチド群で79-83%であった。

SURPASS-6研究⁴⁾では基礎インスリンとしてグラルギン投与にて血糖コントロール不良である患者に対する超速効型インスリンリスプロ投与による頻回注射療法とチルゼパチド投与との有効性が比較された。平均HbA1cが8.8%の患者に対して、52週後のHbA1c減少量はリスプロ群-1.1%、チルゼパチド群-2.1%であり、試験終了時の平均HbA1cはリスプロ群7.7%、チルゼパチド群6.7%(群間差-0.98%、 $p < 0.001$);でありチルゼパチド群で有意に減少した。

Orforglipronは非ペプチド性中分子経口GLP-1受容体作動薬であり、服薬に関して食事制限のない薬剤である。**Frias**⁵⁾はorforglipronのHbA1c減少効果を検討した。26週後のHbA1cの変化量はorforglipron群-2.10%に対してプラセボ群-0.43% (群間差-1.67%、 $p<0.001$) であった。**Rosenstock**⁶⁾はGIP/GLP-1/glucagonのtriple agonistであるretatrutideの第2相試験の結果を報告した。24週後のHbA1cの変化量は、プラセボ群-0.01%、retatrutide12mg投与群-2.02%であり有意差を認めた ($p<0.0001$)。

2) インスリン icodec

インスリンicodec（本邦承認申請中）の血中半減期は1週間であり週1回投与が可能なインスリンアナログである。**ONWARDS 1研究⁷⁾**ではグラルギンU-100製剤との比較試験が実施された。52週後のHbA1cの変化量はicodec群-1.55%、グラルギン群-1.35%（群間差-0.19%、非劣性 $p < 0.001$ 、優越性 $p = 0.02$ ）でありicodecの有効性が示された。**ONWARDS 3研究⁸⁾**ではインスリンデグルデクとの比較試験が実施された。26週後のHbA1cの変化量はデグルデク群-1.3%に比べてicodec群-1.6%でありicodec群で有意に低下した（群間差-0.2%、非劣性 $p < 0.001$ 、優越性 $p = 0.002$ ）。**ONWARDS 4研究⁹⁾**ではインスリン頻回注射療法（basal-bolus therapy）実施中患者の基礎インスリンをグラルギンU-100またはicodecに置換してその有効性を検討した。26週後のHbA1c低下量はグラルギンU-100群-1.18%、インスリンicodec群-1.16%であり、icodecのグラルギンU-100に対する非劣性（群間差0.02%、非劣性 $p < 0.0001$ ）が示された。

3) その他

高力価スタチン、ARB/ACEI、SGLT2阻害薬/GLP-1受容体作動薬はASCVDを合併した2型糖尿病患者に対して投与すべき3種の薬剤（evidence-based therapies）とされているが実臨床における投与率は不十分である。**COORDINATE-Diabetes研究¹⁰⁾**では循環器クリニック通院中の2型糖尿病患者に対して6種のコンポーネント（クリニックに存在する障壁の把握、care pathwayの作成、医療従事者間のケアの調整、ドクターに対する教育、クリニックへの結果報告、患者への資料の提供）からなるcoordinated careが上記三種の薬剤すべてが投与される患者の割合におよぼす影響を検討した。介入12か月後に3種全てが処方されていた患者の割合は介入群で37.9%、非介入群で14.5%であり処方率は介入群で有意に大であった（群間差23.4%、調整オッズ比4.38、 $p < 0.001$ ）。**Shi¹¹⁾**は新たに糖尿病治療薬に加えられたミネラルコルチコイド受容体拮抗薬・フィネレノンとチルゼパチドを含めた既存の糖尿病治療薬の有益性とリスクとをnetwork meta-analysisの手法を用いて解析した。その結果、標準治療と比較してSGLT2阻害薬は総死亡、心血管死、非致死性心筋梗塞、心不全による入院、末期腎不全への移行を、GLP-1受容体作動薬はそれらに加えて非致死性脳卒中を減少することが示された。さらにフィネレノンは総死亡、心不全による入院、末期腎不全への移行を減少することが示された。一方、チルゼパチドは体重を減少させることが示された。基礎研究からRANKLシグナルを抑制することで耐糖能が改善することが知られている。また観察研究やランダム化比較試験のpost-hoc解析からRANKL阻害薬であるデノスマブの投与が血糖コントロール指標を改善することも報告されている、**Lyu¹²⁾**は

英国のレセプトデータベースを用いたtarget trial emulation study によりビスフォスフォネート薬を対照としてデノスマブが2型糖尿病発症頻度を減少させるかを検討した。新規糖尿病発症率はビスフォスフォネート群8.3/1000人・年に対しデノスマブ群5.7/1000人・年でありデノスマブ群で有意に減少していた(HR 0.68)。

4) 飲料摂取と死亡との関係

種々の飲料beveragesの消費と総死亡との関連を検討する目的で、**Ma5**¹³⁾はNHS Nurses' Health Studyを用いた前向きコホート研究を実施した。それぞれの飲料の最も消費の少ない群と比較して、総死亡のハザード比は加糖飲料1.20 (95%CI 1.04~1.37)、人工甘味料添加飲料0.96 (0.86 to 1.07)、フルーツジュース0.98 (0.90 to 1.06)、コーヒー0.74 (0.63 to 0.86)、紅茶0.79 (0.71 to 0.89)、水0.77 (0.70 to 0.85)、低脂肪牛乳0.88 (0.80 to 0.96)、牛乳1.20(0.99 to 1.44)であった。

○ 1 型糖尿病

1)インスリン icodec

ONWARDS 6研究¹⁴⁾では、インスリン頻回注射療法を実施中の1型糖尿病患者の基礎インスリンをインスリンデグルデクまたは週1回のインスリン注射剤icodec (本邦承認申請中) に置換した26週後のHbA1cの変化量を比較検討した。HbA1c変化量はデグルデク群-0.51%、icodec群-0.47%でありicodecのデグルデクに対する非劣性 (群間差0.05、非劣性 $p=0.0065$)が証明された。

2)自動インスリン投与制御 automated insulin delivery

成人1型糖尿病患者に対するHCL hybrid-closed loop療法 (最近ではAID automated insulin deliveryの呼称が一般的になりつつある) の有効性は確立されているが小児における有効性は明らかではなかった。**PEDAP研究**¹⁵⁾では2歳以上6歳未満の小児1型糖尿病患者におけるHCLの有効性が検討された。主要評価項目である13週後のTIR (time in range) 70-180mg/dLは通常療法群で54.9±14.7%から55.9±12.6%へ、HCL群で56.7±18.0%から69.3±11.1%に増加し (調整平均差 12.4%、 $p<0.001$)でありHCL群で有意な改善が見られた。**AiDAPT研究**¹⁶⁾では1型糖尿病合併妊娠患者におけるAIDの有効性が検討された。妊娠16週から分娩時までのTIR(63-140mg/dL)を達成した時間の割合は、AID群68.2±10.5%に対してコントロール群 55.6±12.5% (調整平均差10.5%、 $p<0.001$)でありAID群で有意に改善された。

3) β細胞機能維持

本年は1型糖尿病患者におけるβ細胞機能維持に関する報告が多くなされた。発症直後の1型糖尿病患者ではβ細胞機能低下に糖毒性glucose toxicity が関与すると考えられてきた。**McVean**¹⁷⁾は発症直後の小児(7-17歳)1型糖尿病患者においてAIDを用いた血糖正常化がβ細胞機能に及ぼす影響を検討した。食事負荷後C-ペプチド濃度のAUC(以下C-ペプチド濃度とする)で評価したβ細胞機能は、AID群で0.57 pmol/mL から0.45 pmol/mL、コントロール群で0.60から0.50 pmol/mL に低下し(群間差-0.01、p=0.89)であり両群間に有意差を認めなかった。Thioredoxin-interacting proteins (TXNIP) は小胞体ストレスを介してβ細胞のアポトーシスを促進することが示されている。**Forlenza**¹⁸⁾はTXNIPの発現抑制作用のあるカルシウム拮抗薬ベラパミルが新規発症小児1型糖尿病(7-17歳)のβ細胞機能維持に有効かを検討した。52週後のC-ペプチド濃度はベラパミル群で0.66 pmol/mLから0.65 pmol/mL、プラセボ群で0.60 pmol/mL から0.44 pmol/mL へ減少し(調整平均群間差0.14 pmol/mL、p=0.04)であり、ベラパミル群で有意にβ細胞機能が維持されていた。抗CD3抗体teplizumabは1型糖尿病のステージ2からステージ3への進行を抑制する薬剤として2022年にFDAが承認している。**PROTECT研究**¹⁹⁾ではteplizumabがステージ3に相当する発症直後の1型糖尿病患者のβ細胞機能を維持できるかが検討された。78週後のC-ペプチド濃度は、プラセボ群に比較してteplizumab群で有意に高値(平均差0.13 pmol /mL、p<0.001)であった。**BANDIT研究**²⁰⁾ではJAK (Janus kinase)阻害薬baricitinibが発症直後の1型糖尿病患者のβ細胞機能を維持するかが検討された。48週後の血中C-ペプチド濃度はbaricitinib群の0.65 nmol/L/min (IQR 0.31~0.82) でありプラセボ群 0.43 nmol/L/min (IQR 0.13~0.63) に比較して有意に高値 (p= 0.001)であった。POINT(primary oral insulin trial)はSNIPを用いてリクルートされた遺伝的に膵島自己抗体産生リスクの高い小児により構成された前向きコホートである。**GPPAD研究**²¹⁾はこのコホートを用いて、COVID-19パンデミックの期間中のSARS-CoV-2感染と膵島自己抗体産生との関連を前向きに検討した。SARS-CoV-2抗体陰性患者の膵島自己抗体陽性発症率は3.5 (95%CI 2.2~5.1) /100人・年に対して、SARS-CoV-2抗体陽性患者では7.8 (95%CI 5.3~19.0) /100人・年でありSARS-CoV-2抗体陽性患者で有意に高値であった (p=0.02)。

○ 妊娠糖尿病

妊娠糖尿病は妊娠24~28週に実施された75gOGTTで診断される。しかし実際には妊娠24週以前に実施された75gOGTTで妊娠糖尿病と診断されて介入されていることが少なく

ない。**TOBOGM研究**²²⁾では妊娠20週以前に実施した75gOGTTでWHO妊娠糖尿病診断基準 (FPG \geq 92mg/dL, 1hPG \geq 180mg/dL, 2hPG \geq 153mg/dLのいずれかを満たす) を満たした妊婦を妊娠糖尿病として直ちに介入する早期介入群と、その後24~28週に実施した75gOGTTで妊娠糖尿病と診断されれば介入を開始する通常介入群にランダム化した。複合新生児有害事象は早期介入群24.9% 通常介入群30.5%であり (調整リスク差は -5.6%)であり早期介入群で有意に減少していた。**Dunne5**²³⁾は妊娠糖尿病診断直後にメトホルミン投与を開始することで、血糖管理が改善するかを検討した。妊娠32-38週でのインスリン投与開始またはFBG \geq 92mg/dLの複合エンドポイントの発生率は、メトホルミン投与群56.8%に対してプラセボ投与群63.7%であり (群間差-6.9%、相対リスク0.89、p=0.13)であり両群間に有意差を認めなかった。**MOMPOD研究**²⁴⁾では糖尿病合併妊娠 preexisting diabetesまたは妊娠早期に糖尿病と診断された妊婦 diabetes diagnosed early in pregnancy (<23週以前に実施された75gOGTTでWHO妊娠糖尿病診断基準を満たした患者)に対するインスリン療法にメトホルミンを追加投与する有効性を検討した。複合新生児有害事象はメトホルミン投与群71%に対してプラセボ群74%(調整オッズ比, 0.86)であり両群間に有意差を認めなかった。

○ 肥満症

1) 減量

OASIS 1研究²⁵⁾では平均BMI37.5kg/m²の肥満患者における経口セマグルチド50mgの体重減少効果が検討された。Coprimary endpointsは68週後の体重減少率または5%以上の体重減少を認めた患者の割合とした。体重減少率はセマグルチド群 -15.1%に対してプラセボ群-2.4% (群間差-12.7%、p<0.0001)、5%以上の体重減少割合はセマグルチド群85%に対してプラセボ群26% (オッズ比12.6、p<0.0001)であった。**SURMOUNT-4研究**²⁶⁾ではチルゼパチド継続が体重減少に及ぼす効果が検討された。チルゼパチド (10mgまたは15mg) 投与36週後にチルゼパチド投与継続群とプラセボ投与群にランダム化し、52週後 (試験開始88週後) の体重変化率を検討した。36週後の体重減少率は平均 20.9%であったが、52週後の体重減少率はチルゼパチド群-5.5%に対してプラセボ群14.0% (群間差 -19.4%、p<0.001)であった。**GZGI研究**²⁷⁾ではorforglipronの体重減少効果が平均BMI37.9 kg/m²の肥満患者群で検討された。26週後の体重変化率はorforglipron 12mg群 -8.6%、45mg群で-12.6% (45mg)、プラセボ群-2.0%であった。

2) 心血管アウトカム

STEP-HFpEF 研究²⁸⁾では中央値 BMI37.0 kg/m²の HFpEF 患者におけるセマグルチド 2.4 mgの心不全に対する有効性が検討された。52 週後の KCCQ-CSS（心不全患者の QOL を評価するスコア）平均変化量と平均体重変化率からなる dual primary end points が主要評価項目に設定された。KCCQ-CSS 変化量はセマグルチド群 16.6 ポイントに対してプラセボ群 8.7 ポイント（群間差 7.8 points、p<0.001）でありセマグルチド群で有意に良好であった。また平均体重変化率はセマグルチド群-13.3%に対してプラセボ群-2.6%(群間差-10.7%、p<0.001)でセマグルチド群で良好であった。

SELECT 研究²⁹⁾では ASCVD 合併肥満患者（平均 BMI 33.4 kg/m²）に対するセマグルチド 2.4 mgの有効性を 3-point MACE を主要評価項目として検討した。平均 39.8 月後の 3-point MACE の発症率はセマグルチド群 6.5%に対してプラセボ群 8.0%（HR 0.80、p<0.001）でありセマグルチド群で有意に減少した。

○ その他

Maturi³⁰⁾は抗VEGF抗体であるアフリベルセプトの中心窩型黄斑浮腫を合併していない非増殖性糖尿病性網膜症に対する4年後の有効性を報告した。4年後の増殖性網膜症または中心窩型黄斑浮腫の累積発症率はアフリベルセプト群 33.9%に対してプラセボ群 56.9%(HR 0.40、p<0.001)であり平均視力変化率はアフリベルセプト群-2.7字に対してプラセボ群-2.4字(群間差 -0.5字、97.5%CI -2.3 to 1.3、p=0.52)であった。**TGC-Fast**³¹⁾ではICUに入室した患者に対するコンピューターアルゴリズムを用いた厳格血糖管理の有効性を検討した。厳格管理群はLOGIC-インスリンアルゴリズムを用いて血糖値を80-110mg/dLに維持した、コントロール群では血糖値>215mg/dLになればインスリン投与を開始し、目標血糖値180-215mg/dLを維持するようにインスリン投与量を調節した。両群ともにICU入室から1週間は静脈栄養療法を実施しなかった。主要評価項目のICU在室時間は両群間に有意差を認めなかった(HR 1.00、p= 0.94)。

(住谷 哲)

文献

1. Frias, J.P., et al., *Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial*. *Lancet*, 2023.**402**:720-730. PMID:37364590
2. Aroda, V.R., et al., *Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and*

50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (*PIONEER PLUS*): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *Lancet*, 2023.**402**:693-704.

PMID:37385279

3. Garvey, W.T., et al., SURMOUNT-2 investigators, *Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2023.**402**:613-626. PMID: 37385275
4. Rosenstock, J., et al., *Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2023.**330**:1631-1640. PMID: 37786396
5. Frias, J.P., et al., *Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study*. *Lancet*, 2023.**402**:472-483. PMID: 37369232
6. Rosenstock, J., et al., *Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA*. *Lancet*, 2023.**402**:529-544. PMID: 37385280
7. Rosenstock, J., et al., ONWARDS 1 Trial Investigators, *Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin*. *N Engl J Med*, 2023.**389**:297-308. PMID: 37356066
8. Lingvay, I., et al., *Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2023.**330**:228-237. PMID: 37354562
9. Mathieu, C., et al., *Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2023.**401**:1929-1940. PMID: 37156252
10. Pagidipati, N.J., et al., COORDINATE–Diabetes Site Investigators, *Coordinated Care to Optimize Cardiovascular Preventive Therapies in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2023.**329**:1261-1270. PMID: 36877177
11. Shi, Q., et al., *Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*.

- BMJ, 2023.**381**:e074068. PMID: 37024129
12. Lyu, H., et al., *Denosumab and incidence of type 2 diabetes among adults with osteoporosis: population based cohort study*. BMJ, 2023.**381**:e073435. PMID: 37072150
 13. Ma, L., et al., *Beverage consumption and mortality among adults with type 2 diabetes: prospective cohort study*. BMJ, 2023.**381**:e073406. PMID: 37076174
 14. Russell-Jones, D., et al., *Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial*. Lancet, 2023.**402**:1636-1647. PMID: 37863084
 15. Wadwa, R.P., et al., PEDAP Trial Study Group, *Trial of Hybrid Closed-Loop Control in Young Children with Type 1 Diabetes*. N Engl J Med, 2023.**388**:991-1001. PMID: 36920756
 16. Lee, T.T.M., et al., AiDAPT Collaborative Group, *Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes*. N Engl J Med, 2023.**389**:1566-1578. PMID: 37796241
 17. McVean, J., et al., CLVer Study Group, *Effect of Tight Glycemic Control on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:980-989. PMID: 36826834
 18. Forlenza, G.P., et al., CLVer Study Group, *Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:990-999. PMID: 36826844
 19. Ramos, E.L., et al., PROTECT Study Investigators, *Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes*. N Engl J Med, 2023.**389**:2151-2161. PMID: 37861217
 20. Waibel, M., et al., BANDIT Study Group, *Baricitinib and β -Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes*. N Engl J Med, 2023.**389**:2140-2150. PMID: 38055252
 21. Lugar, M., et al., GPPAD Study Group, *SARS-CoV-2 Infection and Development of Islet Autoimmunity in Early Childhood*. JAMA, 2023.**330**:1151-1160. PMID: 37682551

22. Simmons, D., et al., TOBOGM Research Group, *Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy*. N Engl J Med, 2023.**388**:2132-2144. PMID: 37144983
23. Dunne, F., et al., *Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:1547-1556.PMID: 37786390
24. Boggess, K.A., et al., *Metformin Plus Insulin for Preexisting Diabetes or Gestational Diabetes in Early Pregnancy: The MOMPOD Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:2182-2190. PMID: 38085312
25. Knop, F.K., et al., OASIS 1 Investigators, *Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2023.**402**:705-719. PMID: 37385278
26. Aronne, L.J., et al., SURMOUNT-4 Investigators, *Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2024.**331**:38-48. PMID: 38078870
27. Wharton, S., et al., GZGI Investigators, *Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity*. N Engl J Med, 2023.**389**:877-888. PMID: 37351564
28. Kosiborod, M.N., et al., STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators, *Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity*. N Engl J Med, 2023.**389**:1069-1084. PMID: 37622681
29. Lincoff, A.M., et al., SELECT Trial Investigators, *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes*. N Engl J Med, 2023.**389**:2221-2232. PMID: 37952131
30. Maturi, R.K., et al., *Four-Year Visual Outcomes in the Protocol W Randomized Trial of Intravitreal Aflibercept for Prevention of Vision-Threatening Complications of Diabetic Retinopathy*. JAMA, 2023.**329**:376-385. PMID: 36749332
31. Gunst, J., et al., *Tight Blood-Glucose Control without Early Parenteral Nutrition in the ICU*. N Engl J Med, 2023.**389**:1180-1190. PMID: 37754283

高血圧

○ 塩分摂取と高血圧

減塩には家族の教育が必要である。**Zhang ら**¹⁾は中国の 788 家族を対象として家庭内の調理人の減塩教育やモニタリングを行う介入群と、行わない非介入群を割り付けた RCT を行ない 12 ヶ月後の尿中ナトリウム排泄量を比較した。その結果、介入群の方が有意に食塩摂取量および血圧の低下を示した。

降圧薬服用例の Na 摂取量の血圧への影響を検討したコホート研究 **CARDIA-SSBP 研究**²⁾は対象者を高 Na 食→低 Na 食の順で摂取する群または低 Na 食→高 Na 食の順で摂取する群に割り付け、各食事を 1 週間ずつ摂取してもらい、各食事週間終了時の血圧を評価した。その結果、低 Na 食の 1 週間摂取は高 Na 食摂取と比較して血圧を有意に低下させたと報じた。

○ 脳梗塞急性期の血圧管理

近年、脳梗塞急性期には血管内血栓除去術 (EVT)が行われているが、再灌流成功後の至適な血圧管理に関する議論がある。**OPTIMAL-BP 研究**³⁾は急性虚血性脳卒中患者で EVT により再灌流に成功した後、血圧が上昇した患者を SBP140mmHg 未満を目標とする強化管理群と 140~180mmHg を目標とする従来管理群に割り付けて追跡した。その結果、強化管理群は従来血圧管理群よりも、3 カ月時点の機能的自立の達成割合が低かった。EVT 直後の強化降圧療法は避けるべきと結論した。

米国の **BEST-II 研究**⁴⁾も、血管内療法を受け成功した急性虚血性脳卒中患者 120 例で強化 SBP 値 (140mmHg、160mmHg 未満) 群と高 SBP 値 (180mmHg 以下) 群と比較した RCT を行なった。その結果、SBP 140mmHg~160mmHg 未満の強化降圧は、180mmHg 以下の設定と比べて、優越性を示す確率は低い可能性が示唆された。中国で行われた **CATIS-2 研究**⁵⁾は、発症 2 日以内の中等度急性虚血性脳卒中中で、SBP が 140mmHg 以上で血栓溶解療法を受けなかった患者での早期降圧治療は 8 日目以降開始の降圧治療と比較し、90 日時点の機能的後遺症や死亡を低下させることはなく、やはり発症後早期の降圧に否定的な結果を報告した。

中国の **INTERACT3 研究**⁶⁾は、積極的降圧に加え、高血糖、発熱、血液凝固障害の管理アルゴリズムを組み込んだケアバンドル (結束) 戦略」の有効性の評価するため、121 病院において無作為化試験を行なった。ケアバンドルは、1 時間以内に 140mmHg 未

満の降圧に加えて厳格な血糖コントロール、解熱治療、抗凝固療法の迅速解除が含まれた。その結果、早期に集中的に降圧治療を行うケアバンドルは、通常ケアと比較して、機能的アウトカムを有意に改善したと報じた。

○ RAA 系降圧薬の話題

レニン-アンジオテンシン (RA) 系と SARS-COVID19 との関係から、新型コロナウイルス感染症に対して RA 系阻害薬の有効性が期待されていた。米国 **Self 5**⁷⁾ は急性 COVID-19 で低酸素血症を呈した成人を対象に開発中の 2 つの薬剤の無作為化比較試験を行った。TXA-127 試験では、TXA-127 (合成アンジオテンシン 1-7) の静脈内投与を、TRV-027 試験では TRV-027 (アンジオテンシン II 受容体タイプ 1 に対する β アレスチンバイアス作動薬) の静脈内投与を 5 日間実施し、酸素非投与日数をプラセボ群と比較した。その結果、2 つの薬剤による RAS 系の調節は、プラセボ投与と比較して酸素投与日数を短縮しなかった。

REMAP-CAP 研究⁸⁾ は、COVID-19 入院患者を ACEI 群/ARB 群と非 RAS 阻害薬 (対照) 群に無作為に割り付け治療を行なった。その結果、臓器補助を要しなかった生存日数は ACEI 群 10 日、ARB 群 8 日、照群 12 日であり、ACEI や ARB の投与は臨床アウトカムを改善せず、むしろ悪化させたと報じた。

Zilebesiran (本邦未発売) は、肝臓でのアンジオテンシノーゲンの合成を阻害する長時間作用型 RNA 干渉治療薬であり、新規降圧薬として期待されている。 **Desai 5**⁹⁾ は、107 例を対象とした第 I 相無作為比較試験で、高血圧症患者を zilebesiran 投与群と、プラセボ群とにランダム化し 24 週間追跡した。その結果、zilebesiran 投与群は、血清アンジオテンシノーゲン値と 24 時間自由行動下血圧の用量依存的な低下が 24 週持続したという。臨床的有益性の証明にはさらなる検証が必要である。

アルドステロン (Ald) の作用を受容体でブロックするミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が市販されているが、Ald そのものの合成を阻害する新規降圧薬 lorundrostat (本邦未発売) が開発されている。 **Target-HTN 研究**¹⁰⁾ は、降圧薬最大量でも降圧不十分な患者を、低レニン、高 Ald 群を対象としたコホート 1 と高レニンを対象としたコホート 2 に分けてその有効性を検証した。その結果、lorundrostat はいずれのコホートでも、プラセボと比較して、優れた降圧効果をもたらしたと報じた。

最適な降圧療法は個人によって異なるか否か。 **PHYSIC 研究**¹¹⁾ は、280 例の高血圧患者を、リシノプリル [ACE 阻害薬]、カンデサルタン [ARB]、ヒドロクロロチアジド [サイ

アザイド系利尿薬)、アムロジピン [Ca拮抗薬]) 治療群に割り付け、RCTを行ない治療後の収縮期血圧 (SBP) を比較した。その結果、個々の治療に対する血圧反応は、患者間でかなり異なっていた。血圧反応の差は、とくにリシノプリルとヒドロクロロチアジド、リシノプリルとアムロジピン、カンデサルタンとヒドロクロロチアジド、カンデサルタンとアムロジピンの間で顕著であった。

○ 特殊な高血圧

英国の **POP-HT 研究**¹²⁾ は、妊娠高血圧腎症または妊娠高血圧を合併した女性を、スマートフォンを用いて血圧の自己モニタリングと、医師による降圧薬の遠隔指導を行なう介入群と通常の産後ケア対照群に無作為に割り付けて血圧経過を比較した。その結果、介入群は、通常の産後外来管理と比較して、産後 9 ヶ月時の血圧が低下したと報じた。

起立性低血を合併する高血圧患者を診ることがある。米国 **Juraschek 5**¹³⁾ は、起立性低血圧を有する高血圧患者において、降圧目標値がより低値の積極的治療と、標準の降圧治療を比較するメタ解析を行なった。その結果、厳格降圧治療が標準降圧治療と比べて心血管疾患 (CVD) または全死因死亡リスクを低減し、起立性低血圧有無にかかわらず、厳格降圧が CVD または全死因死亡リスクを低減したと報告した。

治療抵抗性高血圧に対する超音波腎デナビレーション (DB) の有効性について議論が続いている。降圧薬を服用しても、コントロール不良の患者 224 例を対象とした **R ADIANCE II 研究**¹⁴⁾ は米国 37 施設と欧州 24 施設においてシャム治療を対照としてその有用性を検証した。その結果、24 時間 SBP の低下は、超音波 RD 群が $-7.9 \pm 11.6 \text{ mmHg}$ であり、シャム群の $-1.8 \pm 9.5 \text{ mmHg}$ と比較して有意に大きかったと報告した

○ 降圧対策

過疎地で医師以外の医療従事者がどのように高血圧患者の心血管疾患の予防に関わるかが可能か。**CRHCP 研究**¹⁵⁾ は、中国 326 の村落の住民で高血圧患者において、非医師の地域医療従事者が厳格降圧治療を行う群 (163 村落)、または標準降圧治療を行う群 (163 村落) に割り付けた RCT を行なった。その結果、厳格降圧治療は標準降圧治療と比較して、36 ヶ月降圧効果が高く、心血管疾患や死亡の抑制に有効であった。

24 時間自血圧は、診察室血圧や家庭血圧に比べ心血管予後をよりよく予測すると報告さ

れているが夜間血圧の意義については未だ議論がある。**Staplin**¹⁶⁾はスペインの約6万人に ABPM と診察室血圧における心血管リスクを約9年間の追跡研究を行なった。その結果、24時間血圧は、診察室血圧よりも心血管死のリスクの予測にすぐれ、特に夜間血圧との関連が強かったと報じた。ベースライン時に高血圧治療を受けていた患者(59%)、受けていなかった患者(41%)のいずれにおいても認められた。

(桑島 巖)

文献

1. Zhang, X., et al., *Effect of home cook interventions for salt reduction in China: cluster randomised controlled trial*. BMJ, 2023.**382**:e074258. PMID:37620015
2. Gupta, D.K., et al., *Effect of dietary sodium on blood pressure: a crossover trial*. JAMA, 2023.**330**:2258-2266. PMID:37950918
3. Nam, H.S., et al., *Intensive vs Conventional Blood Pressure Lowering After Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: The OPTIMAL-BP Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:832-842. PMID:37668619
4. Mistry, E.A., et al. *Blood Pressure Management After Endovascular Therapy for Acute Ischemic StrokeThe BEST-II Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:821-831. PMID: 37668620
5. Liu, L., et al., *Early versus delayed antihypertensive treatment in patients with acute ischaemic stroke: multicentre, open label, randomised, controlled trial*. BMJ, 2023.**383**:e076448. PMID:37813418
6. Ma, L., et al., *The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial*. Lancet, 2023.**402**:27-40. PMID: 37245517
7. Self, W.H., et al., *Renin-Angiotensin System Modulation With Synthetic Angiotensin (1-7) and Angiotensin II Type 1 Receptor-Biased Ligand in Adults With COVID-19: Two Randomized Clinical Trials*. JAMA, 2023.**329**:1170-1182. PMID: 37039791
8. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, *Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Initiation on Organ Support-Free Days in Patients Hospitalized With COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:1183-1196. PMID: 37039790
9. Desai, A.S., et al., *Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for*

- Hypertension*. N Engl J Med, 2023.**389**:228-238. PMID: 37467498
10. Laffin, L.J., et al., *Aldosterone Synthase Inhibition With Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension: The Target-HTN Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:1140-1150. PMID: 37690061
 11. Sundstrom, J., et al., *Heterogeneity in Blood Pressure Response to 4 Antihypertensive Drugs: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:1160-1169. PMID: 37039792
 12. Kitt,J., et al., *Long-Term Blood Pressure Control After Hypertensive Pregnancy Following Physician-Optimized Self-Management: The POP-HT Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:1991-1999. PMID:37950919
 13. Juraschek, S.P., et al., *Orthostatic Hypotension, Hypertension Treatment, and Cardiovascular Disease: An Individual Participant Meta-Analysis*. JAMA, 2023.**330**:1459-1471. PMID:37847274
 14. Azizi,M., et al., *Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension: The RADIANCE II Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:651-661. PMID:36853250
 15. He, J., et al., *Effectiveness of a non-physician community health-care provider-led intensive blood pressure intervention versus usual care on cardiovascular disease (CRHCP): an open-label, blinded-endpoint, cluster-randomised trial*. Lancet, 2023.**401**:928-938. PMID:36871573
 16. Staplin, N., et al., *Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients*. Lancet, 2023.**401**;2041-2050. PMID:37156250

脂質異常症

○ 脂質異常症治療と炎症マーカー高感度 CRP との関連

Ridker ら¹⁾ はスタチン治療中の粥状動脈硬化性心血管病 (ASCVD) 又はその高リスクを有する患者を対象とした3つの臨床試験 (PROMINENT、REDUCE-IT、又は STRENGTH) の患者 31,245 人について共同解析した。将来の重大な有害心血管イベント、心血管死、及び全死因死亡の予測因子として、高感度 CRP (hsCRP) と LDL コレステロール (LDL-C) の増加する四分位数が評価された。交絡因子調整後解析で hsCRP の 1st quartile に比し、4th quartile の調整ハザード比 (HR) は、重大な有害心血管イベント 1.31、心血管死 2.68、及び全死因死亡 2.42 と全て有意に関連した。一方、LDL-C の 1st quartile に比し 4th quartile の調整 HR は、重大な心血管イベントに対して中立 (HR 1.07) であり、心血管死 (HR 1.27) 及び全死因死亡 (HR 1.16) では有意に高かったが、hsCRP に比べると HR は低かった。スタチン治療中患者では、hsCRP で評価される炎症が LDL-C よりも将来の心血管イベント及び死亡の強いリスク予測因子であることが示され、積極的脂質低下と炎症抑制治療の併用が心血管イベントリスクの更なる低減に必要なかもしれない。

○ 脂質異常症に対するスタチン治療の新たなエビデンス

HIV 感染者の心血管疾患リスクは高く、予防戦略に関するデータが必要である。**Grinspoon ら²⁾** は抗レトロウイルス療法中の心血管疾患の低～中リスクを有する HIV 感染者を、ピタバスタチン 4mg またはプラセボ群に無作為に割り付けた。中央経過観察期間は 5.1 年で、ピタバスタチン群での主要心血管イベントの発生率は、4.81 件/1000 人年であり、プラセボ群 7.32 件/1000 人年に比し有意に低かった (HR 0.65)。筋肉関連症状はピタバスタチン群 2.3%、プラセボ群 1.4% で発生し、糖尿病は 5.3% と 4.0% で発症した。HIV 感染者の心血管疾患一次予防でのピタバスタチンの有効性が確認された。

冠動脈疾患 (CAD) のいくつかのガイドラインは、LDL-C を少なくとも 50% 以上低下させる高強度スタチンを用いた初期スタチン治療を推奨しているが、代替案として中強度のスタチンから始め、特定の LDL-C 目標まで調整する Treat-to-Target 治療法がある。**Hong ら³⁾** は CAD 患者の長期臨床転帰における Treat-to-Target 治療法が、高強度スタチン療法に比し非劣性か否かを検討した。バイパス手術後に CAD の診断を受けた患者を 2 群に割り付けた。Treat-to-Target 群では目標 LDL-C は 50~70mg/dL、また高強度スタチン群はロスバスタチン 20mg 又はアトルバスタチン 40mg を含む高強度スタチン療法を受けた。3 年間の主要エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中、又は冠血行再建術の複合エンドポイ

ントで、非劣性マージンは 3.0%であった。3 年間の平均 LDL-C は両群で有意差はなかった。主要エンドポイントは Treat-to-Target 群 8.1%と高強度スタチン群 8.7%で発生したが非劣性であった。従って、CAD 患者の LDL-C 50~70mg/dL を目標とした Treat-to-Target 治療は高強度スタチン療法と非劣性であることが示された。

○ 新規の脂質異常症治療薬

1) LDL-C 低下薬

① ATP-citrate lyase (ACL) 阻害薬ベムペド酸 (bempedoic acid、BA) (本邦未発売)

BA はコレステロール合成系酵素 ACL の阻害薬で、1 日 1 回の経口投与で LDL-C を低下させる。BA はスタチンの標的の HMG-CoA 還元酵素よりも、コレステロール合成経路の上流の ACL の阻害により酢酸からアセチル CoA 合成を抑制し、LDL 受容体を増加させて LDL-C を低下させる。BA はプロドラッグで、肝臓で very long-chain acyl-CoA synthetase 1 (ASCVL1) により活性型に転換されるが、殆どの末梢組織にはこの薬物代謝酵素は存在しないため、BA の ACL 阻害は肝臓に限定され、スタチン使用に伴う筋関連の副作用がないと考えられる。BA は海外では既に 3 年前から上市されている。

Nissen 5⁴⁾ はスタチン不耐患者、又は心血管疾患リスクが高い患者を対象に、1 日 180mg の BA 又はプラセボを無作為に割り付けたプラセボ対照二重盲検 RCT を行い、主要エンドポイント (心血管疾患死、非致命的な心筋梗塞、非致命的な脳卒中又は冠血行再建術の複合) で、追跡期間の中央値は 40.6 ヶ月であった。両群の治療前の平均 LDL-C 値は 139.0mg/dL であり、6 ヶ月後 BA 群ではプラセボ群よりも 29.2mg/dL 低下した。主要エンドポイントの発生率は BA 群で 11.7%とプラセボ群 13.3%よりも有意に低かった (HR 0.87)。痛風と胆石症の発生率はベムペド酸群でプラセボ群よりも高く、血清クレアチニン、尿酸、肝酵素レベルの僅かな上昇も認められた。

更に、**Nissen 5⁵⁾** は本研究のサブ解析で、心血管イベント既往がない (一次予防) スタチン不耐患者でも検討し、経口 BA180mg 又はプラセボに無作為に割り付けた RCT を行った。BA はプラセボと比較して LDL-C を 21.3%、hsCRP を 21.5%低下させた。中央値 39.9 ヶ月の追跡で主要エンドポイント (心血管死、非致命的な心筋梗塞、非致命的な脳卒中又は冠血行改善術の複合) は有意に減少した (5.3% vs 7.6% ; HR 0.70)。BA の有害事象として、痛風、胆石症、及び血清クレアチニン、尿酸、肝酵素値の微増を認めた。

② 持続型 LDL コレステロール低下 siRNA 製剤インクリシラン (inclisiran)

RNA 干渉により肝臓 PCSK9 産生を阻害する低分子干渉 RNA (small interfering RNA; siRNA) 製剤インクリシランが開発中され、本 siRNA 製剤は半年に 1 回の皮下注射で安定

して LDL-C を低下させる。インクリシランは多くの国で上市され、我が国でも昨年 11 月に上市された。**Ray 5⁶⁾** は ORION-3 (プラセボ対照第 2 相 ORION-1 研究の 4 年間のオープンラベル延長研究) で、ORION-1 でインクリシラン投与患者は、ORION-3 全期間 (インクリシランのみの群) に亘って年 2 回 300mg の皮下投与を受け、プラセボ投与患者は 2 週間毎エボロクマブ 140mg を皮下投与され、ORION-3 の残りの期間 (スイッチング群) にインクリシランを年 2 回投与された。インクリシランのみの群では LDL-C は Day210 で 47.5%低下し、1440 日間持続した。4 年間の LDL-C 低下率は 44.2%で、PCSK9 低下率は 62.2%~77.8%であった。以上から、年 2 回のインクリシラン投与は 4 年間の延長研究でも LDL-C と PCSK9 濃度を持続的に低下させ、認容性良好であった。

2) Lipoprotein(a) (Lp(a)) 低下薬

Lp(a)は ASCVD や大動脈弁狭窄症の危険因子である。オルパシラン (Olpasiran) やレポジシラン (Lepodisiran) は肝臓での Apo (a)合成抑制を介した Lp(a)の産生を抑制する siRNA 製剤である。**Nissen 5⁷⁾** はレポジシラン単回投与の効果と安全性を検証した第 1 相試験の結果を報告した。Lp(a)濃度が 75 nmol/L 以上 (又は ≥ 30 mg/dL) 心血管疾患のない成人患者が、プラセボ又はレポジシランの単回皮下投与 (4 mg、12 mg、32 mg、96 mg、304 mg、又は 608 mg) に無作為に割り付けられた。主要アウトカムは、単回増量量のレポジシランの安全性及び耐容性であった。二次アウトカムは投与 168 日後の薬剤濃度と、最大 48 週間の Lp (a)濃度の変化であった。レポジシラン血漿濃度は投与後 10.5 時間以内にピークに達し、48 時間以内に検出限界以下となった。Lp(a)濃度の最大メジアンの変化は、プラセボ群で-5%、レポジシラン 4 mg 群で-41%、12 mg 群で-59%、32 mg 群で-76%、96 mg 群で-90%、304 mg 群で-96%、608 mg 群で-97%であった。337 日目のレポジシラン 608 mg 群の Lp (a)濃度は-94%であった。レポジシランの耐容性は良好で、用量依存性の持続的 Lp(a)濃度低下を示した。

一方、Lp(a)産生に対する経口小分子阻害薬ムバラプリン (Mivalaplin) の効果について、**Nicholls 5⁸⁾** が報告した。ムバラプリンは Apo(a)-Apo B100 の相互作用をブロックして Lp(a)形成を阻害し、プラスミノゲンとの相互作用を回避する経口投与の小分子である。この第 1 相無作為化、二重盲検、平行デザイン研究では、健常人 114 人で安全性、耐容性、薬物動態学的効果を確認した。単回増量群では、健常人への 1~800 mg の単回のムバラプリン又はプラセボの投与が評価された。複数回増量群では、Lp(a)レベルが 30 mg/dL 以上の患者に対して、30 mg~800 mg/日の 14 日間のムバラプリン又はプラセボの投与が評価された。ムバラプリンの耐容性は良好で重大な有害事象も認めなかった。14 日間にわた

る毎日の 30 mg から 800 mg の経口投与は、ムバラプリン血中濃度を増加させ、70~414 時間の半減期であった。ムバラプリンは初回投与後 24 時間以内に Lp(a)濃度を低下させ、反復投与で更なる Lp(a)低下が見られた。最大の Lp(a)低下は 63%から 65%であった。

(山下静也)

文献

1. Ridker, P.M., et al., *Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials*. *Lancet*, 2023. **401**:1293-1301. PMID: 36893777
2. Grinspoon, S.K., et al., *Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection*. *N Engl J Med*, 2023. **389**:687-699. PMID: 37486775
3. Hong S-J, et al., *Treat-to-target or high-intensity statin in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2023. **329**:1078-1087. PMID: 36877807
4. Nissen, S.E., et al., *Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients*. *N Engl J Med*, 2023. **388**:1353-1364. PMID: 36876740
5. Nissen, S.E., et al., *Bempedoic acid for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients*. *JAMA*, 2023. **330**:131-140. PMID: 37354546
6. Ray, K.K., et al., *Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023. **11**:109-119. PMID: 36620965
7. Nissen, S.E., et al., *Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): a randomized dose-ascending clinical trial*. *JAMA*, 2023. **330**:2075-2083. PMID: 37952254
8. Nicholls, S.J., et al., *Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2023. **330**:1042-1053. PMID: 37638695

不整脈

○ 心停止に対する心肺蘇生関係

INCEPTION 研究¹⁾は、オランダで行われた多施設、無作為化、対照試験で、院外心停止患者で CPR が開始されてから 15 分以内に自発循環が回復しなかった患者を対象に、体外式心肺蘇生法（体外式 CPR）は、自発循環がない患者に対して V-A ECMO を早期導入する治療法と従来の CPR を受けるように割りつけた。160 人の患者が無作為に割り当てられ、70 人が体外式 CPR、64 人が従来の CPR を受けた。30 日時点で、体外式 CPR 群では 14 人（20%）が有利な神経学的転帰で生存したが、従来の CPR 群では 10 人（16%）であった（オッズ比 1.4、P = 0.52）。2 群での重大な有害事象の発生率は類似しており、優越性は示されなかった。

TAME 研究²⁾では心臓性または原因不明の院外心停止後に蘇生され、ICU に入院した昏睡状態の成人を、軽度の高炭酸ガス血症（動脈二酸化炭素分圧目標値 50~55 mm Hg）または正常炭酸ガス血症（同 35~45 mm Hg）に無作為に割りつけた。目標とした軽度の高炭酸ガス血症は、6 か月後の神経学的転帰、6 か月以内の死亡リスク、機能的転帰のスコア分布、健康関連の生活の質に改善をもたらさなかった。

ヒトおよび動物モデルを対象とした研究では、高い動脈二酸化炭素分圧が脳血流の増加によって、神経保護的な効果があるとする報告があった。しかし本研究では、目標とした軽度の高炭酸ガス血症は患者の 6 か月後の神経学的転帰を改善することはなかった。

心停止後に自発循環が回復し、心電図で ST 上昇を認めない患者を対象に、ロンドンの 7 つの心停止センターか、ロンドンの 32 の一般の救急病院に搬送するかをランダム化し比較したのが **ARREST 研究**³⁾である。主要アウトカムは 30 日の全死因死亡率で、参加者は 822 人であった。心停止センターグループの 411 人中 258 人（63%）と、一般病院グループの 412 人中 258 人（63%）で発生しました（p=0.96）。ST 上昇がない成人患者において、コミュニティでの救命後の心停止に続く心停止センターへの移送は、死亡を減少させなかった。

○ 心房細動カテーテルアブレーション

ADVENT 研究⁴⁾は心房細動に対して従来の高周波カテーテルアブレーションとパルスフィールドアブレーションを比較した初めてのランダム化比較試験で、ほぼ同等の治療成績であった。組織に 500-1000V/cm の高電圧のパルスを与えると、細胞には小さな穴が瞬間的に多数形成され、閾値以上のエネルギーでパルスを与えると細胞が壊死する。この閾値は

組織ごとに異なり、心筋細胞は周囲の食道や神経組織よりも閾値が低く、選択的なアブレーションが可能で、合併症が少なくなることが期待されている。これがパルスフィールドアブレーションである。短時間でより安全に心房細動アブレーションが期待できるものと期待され、本年 2024 年に日本でも認可される予定である。冠動脈の近傍でパルスを与えると冠攣縮が誘発されることが報告されており、臨床例では十分に注意が必要である。

持続性心房細動は発作性心房細動に比べて治療の成功率が低い。**CAPLA 研究**⁵⁾では持続性心房細動に対して肺静脈隔離に加えて左房後壁隔離を行うことで治療成績が向上するかどうかを検討したランダム化比較試験である。結果的に 1 年後の心房細動再発率に差がなく、手技時間は左房後壁隔離群で長かった。心房細動は心房が大きいほど持続しやすく、左房後壁隔離によって興奮できる心房筋を減らす(debulk)ことは、心房細動を起きにくくする。また肺静脈前庭部及び左房後壁の不整脈源性は除去され、左右の肺静脈間を巡回する心房頻拍も予防することができる。左房後壁隔離にはこのようなメリットが考えられる一方で線状焼灼を加えるということは、その後部分的に伝導が再開すると、そこを峡部として心房頻拍が起きることがあり、結果的に催不整脈的に働いてしまう可能性がある。現時点では予防的に左房後壁隔離を行うべきではないという結論となった。

○ 心房細動患者のうつ、不安

AI-Kaisey 5)は症候性心房細動患者に対して、うつ・不安といった精神心理学的なスコアをカテーテルアブレーションと薬物療法で比較した。結果的にカテーテルアブレーション群で洞調律維持率が高く、薬物療法群に比べてうつや不安を改善していた。心房細動からうつや不安状態が惹起されること、心房細動に対して適切に治療することによってうつや不安状態が改善する可能性があることが示された。

○ 心臓電気デバイスで記録される心房ハイレートエピソードに対する抗凝固療法

NOAH-AFNET 6⁷⁾は心臓電気デバイス植込み後に心房ハイレートエピソード(170bpm以上、6分以上)があり、脳卒中の少なくとも 1 つのリスク要因を持つ 65 歳以上の患者を対象に、直接経口抗凝固薬エドキサバン群とプラセボ群に無作為に割り付けられた。結果的にエドキサバンによる抗凝固療法は、プラセボと比較して心血管死、脳卒中、または全身性塞栓症の合併症の発生率を有意に減少させることなく、死亡または大出血の合併症の発生率を上昇させ、本試験は早期中止となった。

一方、**ARTESIA 研究**⁸⁾では同様に心房ハイレートエピソードを有する患者をアピキサバンとアスピリンの 2 群に割り付けた。平均 3.5±1.8 年のフォローアップ後、アピキサバン

群では 55 人（患者年間 0.78%）、アスピリン群では 86 人（患者年間 1.24%）で脳卒中または全身性塞栓症が発生し、（ $P = 0.007$ ）、大出血はアピキサバン群年間 1.71%であり、アスピリン群では 0.94%でした（ $P = 0.001$ ）。こちらにもネットクリニカルベネフィットがあるとは言えないであろう。ASSERT 研究(N Engl J Med 2012; 366:120-129)では心房ハイレートエピソード(190bpm 以上、6分以上)はハザード比 2.50 で脳卒中の予測因子であったが、の患者に対する DOAC は有用ではなかった。ASSERT 研究のサブ解析(Eur Heart J 2017,38:1339-1344)では 24 時間を超えるハイレートエピソードが脳卒中と関連しており、6分の心房ハイレートエピソードは治療対象とすべきではないということになる。

○ 心臓再同期療法

AdaptResponse 研究⁹⁾は房室伝導の保たれた左脚ブロックを有する心不全患者における心臓再同期療法（CRT）に関する知見を提供した。純粹な左脚ブロック例では右脚の伝導が保たれており、そのような例に対しては右室と左室を同時ペーシングせず、自己の右脚の伝導に同期して左室刺激をする adaptive CRT と両室刺激を行う従来型 CRT が比較された。全死亡または心不全の介入の主要複合アウトカムは、adaptive CRT 群と従来型 CRT 群との間に有意差はなかった。事後解析では 85%以上の左室同期刺激を達成した患者に潜在的な利益が示され、adaptive CRT 群では、7年間でデバイスバッテリーの消耗が従来型 CRT 群と比較して 41%減少したという。

○ デュアルチャンバー・リードレスペースメーカー

右心室に植え込むカプセル型のシングルチャンバーのリードレスペースメーカーは既に本邦でも認可されている。同様のカプセル型のペースメーカーを右心房と右心室に植え込むデュアルチャンバーのリードレスペースメーカーが **Knops 5**¹⁰⁾により報告された。心房のペースメーカーの閾値などのパラメータは問題なく、70%以上の房室同期が 97.3%の患者で得られたという。従来の経静脈リードの欠点として、癒着によるデバイス感染時の抜去困難、リード断線や血管閉塞などが知られるが、リードレスではそれらの欠点をカバーしている。もちろん患者にとってもまったくペースメーカーの存在を自覚することなく、QOLの向上に資する。本研究は平均 69.2 歳の患者に植え込まれているが、今後対象年齢が下がる可能性もあるだろう。平均体重は 82.9 kg であり、おそらく心外膜脂肪も多いと推測され、体重が少ない日本人でも同様の安全性があるかは今後検討が必要であろう。

○ 上室頻拍に対する急性期治療薬

エトリパミルは即効性の鼻腔噴霧型の L タイプカルシウム拮抗薬で、鼻腔粘膜で吸収され投与 7 分後に最高血中濃度に到達し、素早く代謝される。**RAPID 研究**¹¹⁾は上室頻拍の急性期停止をエンドポイントとしたプラセボとエトリパミルのランダム化比較試験で、結果としてエトリパミルはプラセボよりも多くの患者で上室頻拍の停止に成功した。上室頻拍の発作時には迷走神経刺激手技あるいはカルシウム拮抗薬の内服が試されるが、今後本薬は特効薬として期待される。

(高月誠司)

文献

1. Suverein, M.M., et al., *Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. N Engl J Med, 2023.**388**:299-309. PMID: 36720132
2. Eastwood, G., et al., TAME Study Investigators, *Mild Hypercapnia or Normocapnia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. N Engl J Med, 2023.**389**:45-57. PMID: 37318140
3. Patterson, T., et al., ARREST trial collaborators, *Expedited transfer to a cardiac arrest centre for non-ST-elevation out-of-hospital cardiac arrest (ARREST): a UK prospective, multicentre, parallel, randomised clinical trial*. Lancet, 2023.**402**:1329-1337. PMID: 37647928
4. Reddy, V.Y., et al., ADVENT Investigators, *Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation*. N Engl J Med, 2023.**389**:1660-1671. PMID: 37634148
5. Kistler, P.M., et al., *Effect of Catheter Ablation Using Pulmonary Vein Isolation With vs Without Posterior Left Atrial Wall Isolation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The CAPLA Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:127-135. PMID: 36625809
6. Al-Kaisey, A.M., et al., *Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs Medical Therapy and Psychological Distress: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:925-933. PMID: 37698564
7. Kirchhof, P., et al., NOAH-AFNET 6 Investigators, *Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes*. N Engl J Med, 2023.**389**:1167-1179. PMID: 37622677
8. Healey, J.S., et al., ARTESIA Investigators, *Apixaban for Stroke Prevention in*

- Subclinical Atrial Fibrillation*. N Engl J Med, 2024.**390**:107-117. PMID: 37952132
9. Wilkoff, B.L., et al., AdaptResponse investigators, *Adaptive versus conventional cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure (AdaptResponse): a global, prospective, randomised controlled trial*. Lancet, 2023.**402**:1147-1157. PMID: 37634520
 10. Knops, R.E., et al., *A Dual-Chamber Leadless Pacemaker*. N Engl J Med, 2023.**388**:2360-2370. PMID: 37212442
 11. Stambler, B.S., et al., RAPID Investigators, *Self-administered intranasal etripamil using a symptom-prompted, repeat-dose regimen for atrioventricular-nodal-dependent supraventricular tachycardia (RAPID): a multicentre, randomised trial*. Lancet, 2023.**402**:118-128. PMID: 37331368

心不全

○ 疫学とプレジジョン・メディシン

世界 40 カ国の心不全患者 2 万 3,341 例を登録した **G-CHF レジストリ研究**¹⁾の結果、経済発展のレベルが異なる国々の間で心不全の病因、治療、転帰に差があることが示された。特に心不全の入院後 30 日死亡率は、低所得国が 31.6%と最も高く、高所得国が 6.7%と最も低かった。ベースラインの患者特性および慢性心不全治療薬の使用に関して補正後も、初回入院後 30 日死亡のリスクは高所得国に比べて低中所得国および低所得国で 3~5 倍高かった。

次世代シーケンサーを用いた網羅的な心筋症遺伝子解析による心筋症の病態解明と、プレジジョン・メディシンに期待が集まっている。これまでの調査では、黒人の拡張型心筋症 (DCM) 患者は白人の DCM 患者と比べて家族性 DCM のリスクが高く、既存の治療に反応しにくい遺伝子型が多かった。**DCM Precision Medicine 研究**²⁾は DCM に関係する遺伝子について、アフリカ系、欧州系、ネイティブ・アメリカンの患者を対象に変異遺伝子構造を比較したところ、アフリカ系と欧州系患者とで DCM の遺伝子構造が異なることが明らかになった。

○ 薬物治療に関する話題

心不全の多くは体液量の異常と神経体液性因子の異常を伴う。主として神経体液性因子に関係する治療薬であるファンタスティック・フォーの HF_rEF に対する有効性は証明された。他方、過剰な体液量状態すなわちうっ血をとるためには利尿薬を用いるが、長期の高用量利尿薬の投与は心不全の予後を不良にする。LVEF にかかわらず心不全で入院後、退院した患者 2,859 例を長時間作用型のループ利尿薬トラセミド群またはフロセミド群にランダムに割付し、中央値 17.4 カ月追跡した **TRANSFORM-HF 研究**³⁾では、全死亡に有意差は認められなかった。

糖尿病のない HFpEF に対する SGLT2 阻害薬の有効性が示されているが、糖尿病の既往のない肥満 HFpEF 患者 (BMI \geq 30.0kg/m²) において、GLP-1 受容体作動薬セマグルチドの皮下注射またはプラセボに無作為に割り付け、52 週間観察した第Ⅲ相の **STEP-HFpEF 研究**⁴⁾によると、セマグルチド群で有意な体重減少、自覚症状の改善、6 分間歩行距離の延長が得られた。HFpEF は多彩な表現型を持つが、その 1 つの表現型 (肥満 HFpEF) に対するセマグルチドの有用性が示唆された。今後の、アウトカム研究の結果が待たれるところである。

鉄欠乏を伴う HFrEF 患者において、FAIR-HF 試験、CONFIRM-HF 試験、AFFIRM-AHF 試験（いずれもカルボキシマルトース鉄静注）、IRONMAN 試験（デレイソマルトース鉄静注）が行われた。鉄剤の静注は心不全入院を抑制し、6 分間歩行距離を改善することがメタ解析でも示されており、ESC では鉄剤の静注をクラス II a で推奨している。鉄欠乏を伴う HFrEF 患者をカルボキシマルトース鉄静注群とプラセボ群にランダムに割り付けた二重盲検プラセボ対照試験の **HEART-FID 研究**⁵⁾では、12 ヶ月時点の心血管死及び心不全入院、ベースラインから 6 ヶ月間の 6 分間歩行変化の階層複合アウトカムは、カルボキシマルトース鉄静注群とプラセボ群で有意差がなかった。これまでと異なるカルボキシマルトース鉄製剤を用いており、HFrEF の心不全入院の予防に対する静注鉄剤の効果が否定されたわけではない。

ATTR 心アミロイドーシスは、トランスサイレチンがアミロイド線維として心臓、神経、消化管、筋骨格組織に沈着することで引き起こされる疾患で、心臓への沈着により心筋症が進行する難治性の疾患である。国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験である **APOLLO-B 研究**⁶⁾において、RNA 干渉 (siRNA) 治療薬パチシランはプラセボと比較して、ATTR 心アミロイドーシス患者の 12 カ月時の 6 分間歩行距離と KCCQ-OS スコアでみた機能的能力を維持することが報告された。

近年、腫瘍循環器学が脚光を浴びているが、まだエビデンスは少ない。リンパ腫患者においてアトルバスタチン (40mg/日) の投与はプラセボと比較して、アントラサイクリン系薬剤に関連する心機能障害を有意に抑制し、心不全の発生には有意な差がないことが、二重盲検無作為化プラセボ対照試験である **STOP-CA 研究**⁷⁾で示された。

○ 非薬物治療に関する話題

遠隔血行動態モニタリングを用いて心不全の入院を抑制することを目的としたランダム化試験には CHAMPION 試験と GUIDE-HF 試験の 2 つがある。前者は有効性を示せたが、後者は有効性を示すことができなかった。遠隔血行動態モニタリング (CardioMEMS-HF システム) は肺動脈圧を持続的にモニタリングすることで血行動態的うっ血を検出し、投薬量 (主に利尿薬) の微調整を行うことによって心不全患者のうっ血状態の調整を行うものであるが、血行動態モニタリング群または対照群に割り付けた非盲検無作為化試験である **MONITOR-HF 研究**⁸⁾において、遠隔血行動態モニタリングは EF に関係なく心不全患者の入院を減少し、QOL も改善することが報告された。

左脚ブロックと正常房室伝導を有する心不全患者において、左心室のみを刺激して自己の正常な右脚伝導と融合させる連続自動最適化 CRT (adaptive CRT) は、従来 of 心臓再同

期療法（CRT）と比較して良好な結果をもたらす可能性があった。計 3,617 例が adaptive CRT 群と従来型 CRT 群に割り付けられた国際共同前向き単盲検無作為化試験である **AdaptResponse 研究**⁹⁾で、adaptive CRT は従来型 CRT と比較して死亡や心不全の発生率を低下させず、試験は早期中止となった。

○ 重症心不全に関する話題

心房細動（AF）を伴う心不全にカテーテルアブレーション（肺静脈隔離術：PVI）を行うと、AF burden が減少し、左室の逆リモデリングが起り、死亡率が下がる。手技の不成功が LVAD の植え込みや心臓移植につながる可能性も否定できないため、一般には末期心不全に PVI を行うことはない。しかし、症候性 AF を伴う末期心不全患者において PVI+薬物療法は薬物療法単独に比べ、死亡、LVAD の植え込み、緊急心臓移植の複合イベント発生を低下させることが、非盲検無作為化比較試験である **CASTLE-HTx 研究**¹⁰⁾にて示された。

前世代の HeartMate II と HeartMate3 を比較した MOMENTUM3 試験では HeartMate3 のポンプ血栓はほとんどゼロであり、ポンプ内血栓に起因すると考えられる脳卒中も激減していた。HeartMate3 新規植え込み患者において通常の抗血栓療法（ワルファリン [INR : 2~3] と低用量アスピリン）とアスピリンなしの抗血栓療法（ワルファリン [INR : 2~3] とプラセボ）とに二重盲検割り付けし、その後の有害事象のない生存率を一次エンドポイントとして 12 ヶ月間比較した **ARIES-HM3 研究**¹¹⁾において、アスピリンなし群の方が良好な結果であった。完全磁気浮上 LVAD 装着の重症心不全患者でアスピリンは不要と考えられる。

○ 心原性ショックに関する話題

心原性ショックを伴う急性心筋梗塞で、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）または冠動脈バイパス術（CABG）による早期の血行再建が予定されている 18~80 歳の患者 417 例を、体外式生命維持装置（ECLS）+通常の薬物治療群（ECLS 群）または通常の薬物治療のみの群（対照群）に、無作為に割り付けた多施設共同非盲検試験である **ECLS-SHOCK 研究**¹²⁾において、ECLS すなわち静脈動脈-体外式膜型人工肺（VA-ECMO）を用いた治療は、薬物治療のみと比較し 30 日全死因死亡リスクを低下せず、むしろ中等度または重度の出血や治療を要する虚血性末梢血管疾患のリスクを高めた。共著者の **Zeymer らによる 4 試験のメタ解析**¹³⁾でも同様の結果が示されたことから、心原性ショックを伴う急性心筋梗塞で VA-ECMO の早期導入は、利益がリスクを上回る患者に対してのみ検討されるべきであると結論付けられた。

文献

1. G-CHF Investigators, *Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes*. JAMA, 2023.**329**:1650-1661. PMID: 37191704
2. Jordan, E., et al., DCM Precision Medicine Study, *Genetic Architecture of Dilated Cardiomyopathy in Individuals of African and European Ancestry*. JAMA, 2023.**330**:432-441. PMID: 37526719
3. Mentz, R.J., et al., TRANSFORM-HF Investigators, *Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:214-223. PMID: 36648467
4. Kosiborod, M.N., et al, STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators, *Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity*. N Engl J Med, 2023.**389**:1069-1084. PMID: 37622681
5. Mentz, R.J., et al., HEART-FID Investigators, *Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency*. N Engl J Med, 2023.**389**:975-986. PMID: 37632463
6. Maurel, M.S., et al., APOLLO-B Trial Investigators, *Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis*. N Engl J Med, 2023.**389**:1553-1565. PMID: 37888916
7. Neilan, T.G., et al., *Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:528-536. PMID: 37552303
8. Brugs, J.J., et al., MONITOR-HF investigators, *Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial*. Lancet, 2023.**401**:2113-2123. PMID: 37220768
9. Wilkoff, B.L., et al., AdaptResponse investigators, *Adaptive versus conventional cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure (AdaptResponse): a global, prospective, randomised controlled trial*. Lancet, 2023.**402**:1147-1157. PMID: 37634520
10. Sohns, C., et al., CASTLE HTx Investigators, *Catheter Ablation in End-Stage Heart*

Failure with Atrial Fibrillation. N Engl J Med, 2023.**389**:1380-1389. PMID: 37634135

11. Mehra, M.R., et al., ARIES-HM3 Investigators, *Aspirin and Hemocompatibility Events With a Left Ventricular Assist Device in Advanced Heart Failure: The ARIES-HM3 Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:2171-2181. PMID: 37950897
12. Thiele, H., et al., *Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock*. N Engl J Med, 2023.**389**:1286-1297. PMID: 37634145
13. Zeymer, U., et al., *Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with infarct-related cardiogenic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised trials*. Lancet, 2023.**402**:1338-1346. PMID: 37643628

冠動脈疾患 PCI

○ 安定狭心症治療： PCI か vs. 至適薬物治療か

イギリスで行われた **ORBITA-2 研究**¹⁾は、安定狭心症症例における PCI の効果を検証するために実施された二重盲検、無作為化対照試験である。狭心症治療薬を服用していない安定狭心症症例 301 例を PCI を受ける群とシヤム処置群にランダム化され、12 週間追跡された。その結果、狭心症の症状緩和に対する内服を受けていない場合は、PCI はシヤム処置群と比較し、狭心症の症状を有意に軽減することが示された。狭心症症状の平均スコア、PCI 群 2.9, シヤム処置群 5.6。」ICD 作動歴に差はみられなかった。

○ ステントの話題

ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) 症例における、ポリマーが吸収されるシロリムス溶出ステント Orsiro と、ポリマーが残存する耐久性ポリマー・エベロニムス溶出ステント Xience の長期予後を比較した 1300 例参加の RCT, **BIOSTEMI Extended Survival 研究**²⁾ は、Orsiro ステントのポリマーが全て吸収された後においても、継続して優れていることを示した。

○ PCI： 段階的責任病変のみ vs. 即時完全血行再建

BIOVASC 研究³⁾は、多枝疾患を有する ACS 症例 764 例を、即時完全血行再建を行なう群と、責任病変のみに段階的に血行再建を行う群とにランダム化して 3 年間の追跡期間した。その結果、完全血行再建群は、段階的 PCI による再血行再建群と比較して、心血管死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中、冠動脈バイパス術、または再入院のいずれかの主要複合エンドポイントにおいて有意な減少を示した。また、**MULTISTARS AMI 研究**⁴⁾においても、多枝疾患を有する STEMI 症例で、完全血行再建群は、段階的 PCI による再血行再建群と比較し非劣性であることが示された。また、**FIRE 研究**⁵⁾では、75 歳以上の高齢者の、多枝疾患を有する心筋梗塞症例において、culprit 病変のみ治療を行うよりも、生理学的評価ガイドで完全血行再建を行った方が 1 年のイベントが少なかったことが示された。

○ イメージガイド下 PCI の話題

ILUMIEN IV 研究⁶⁾は、糖尿病症例もしくは複雑な冠動脈病変を有する症例において、OCT (Optical Coherence Tomography: 光干渉断層法) ガイド PCI は通常の血管造影ガイドと比較し、最小ステント面積が大きかったことが示された一方で、2 年時点での標的血管

不全には差は認めないことが示された。さらには、欧州で行われた **OCTOBER 研究**⁷⁾は、分岐部病変において、OCT を用いた PCI は、血管造影ガイド下の PCI と比較し、有意に臨床イベントが少なかったと報じた。

また、韓国の 1639 例を対象とした無作為化非盲検試験 **RENOVATE-COMPLEX-PCI 研究**⁸⁾は、複雑な冠動脈病変を有する患者において、血管内超音波 (IVUS) または光干渉断層法 (OCT) を用いた血管内イメージングガイド下の経皮的冠動脈インターベンション (PCI) は、血管造影ガイド下 PCI と比較して、心臓死・標的血管関連心筋梗塞・臨床所見による標的血管血行再建術の複合イベントのリスクを低下させることを報告した。

(山地杏平)

文献

1. Rajkumar, C.A., et al., *ORBITA-2 Investigators, A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina*. *N Engl J Med*, 2023.**389**:2319-2330. PMID: 38015442
2. Iglesias, J.F., et al., *Long-term outcomes with biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: 5-year follow-up of the BIOSTEMI randomised superiority trial*. *Lancet*, 2023.**402**:1979-1990. PMID: 37898137
3. Diletti, R., et al., *BIOVASC Investigators, Immediate versus staged complete revascularisation in patients presenting with acute coronary syndrome and multivessel coronary disease (BIOVASC): a prospective, open-label, non-inferiority, randomised trial*. *Lancet*, 2023.**401**:1172-1182. PMID: 36889333
4. Stähli, B.E., et al., *MULTISTARS AMI Investigators, Timing of Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction*. *N Engl J Med*, 2023.**389**:1368-1379. PMID: 37634190
5. Biscaglia, S., et al., *FIRE Trial Investigators, Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction*. *N Engl J Med*, 2023.**389**:889-898. PMID: 37634150
6. Ali, Z.A., et al., *ILUMIEN IV Investigators, Optical Coherence Tomography-Guided versus Angiography-Guided PCI*. *N Engl J Med*, 2023.**389**:1466-1476. PMID: 37634188
7. Holm, N.R., et al., *OCTOBER Trial Group, OCT or Angiography Guidance for PCI*

in Complex Bifurcation Lesions. N Engl J Med, 2023.**389**:1477-1487. PMID: 37634149

8. Lee, J.M., et al., RENOVATE-COMPLEX-PCI Investigators, *Intravascular Imaging-Guided or Angiography-Guided Complex PCI*. N Engl J Med, 2023.**388**:1668-1679. PMID: 36876735

冠動脈疾患リスク

○ 疫学

米国を含む 6 カ国の**横断コホート研究**¹⁾は、66 歳以上の高齢の急性心筋梗塞患者では、高所得者層は低所得者層と比較して、30 日および 1 年死亡率が良好で、血行再建術を受けられる可能性も高く、入院期間が短く再入院が少ないことを示した。皆保険や強固な社会的セーフティネットが整備されている国であっても、所得に基づく格差が存在したという結論は興味深い。

Aggarwal らの米国の研究グループ²⁾は 2009 年から 2020 年 3 月までに、20~44 歳の成人における高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、タバコなどの心血管疾患リスク因子の変化について調査した。その結果、2009 年から 11 年の間に若年者の糖尿病と肥満の頻度は上昇したが、高血圧は不変、高脂血症は減少していたと報じた。

○ 生活習慣（タバコ、コーヒ、砂糖など）

禁煙補助薬は我が国でもいくつか発売されているが、有効性に関するエビデンスは乏しい。cystisinicline（シスチン：未承認）は、ニコチン依存を媒介する $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体に選択的に結合する植物由来のアルカロイドであり、東欧の一部の国では禁煙補助薬として使用されている。1 日 10 本以上のタバコをすう成人 810 例において cystisinicline 6 週間投与と 12 週間投与の有効性をプラセボとランダム化試験で比較した **ORCA-2 研究**³⁾によると、6、12 週間投与は、いずれも禁煙効果と優れた忍容性を示し、ニコチン依存症治療の新たな選択肢となる可能性を示した。禁煙継続率も cystisinicline 群でプラセボ群より 3-6 倍高かったという。

コーヒーは、世界中で消費されている飲料であるが、その健康への身体的影響は依然議論がある。米国で実施された単施設での 100 人の成人を対象とした **CRAVE 研究**⁴⁾によると、カフェイン入りコーヒーの摂取はカフェインを摂取しない場合と比較し、主要アウトカムである毎日の心房期外収縮、心室性期外収縮の平均回数に両群で差がなかったと報じた。参加者には、持続心電図レコーダ、持続血糖測定システムを装着し、コーヒーショップへの入店を追跡するためスマフォアプリを装着させるなど客観的データ取得を行なったという。

アジア人での砂糖と肥満の関係についての客観的データが中国から発表された。**Yin Huang ら**⁵⁾が行った 74 件のメタ解析のレビューによると、過剰な砂糖摂取は体重増加、異所性脂肪蓄積、心血管疾患などの心代謝疾患のリスクを増やしたという。遊離糖や

添加糖の摂取量を1日25g（ほぼ小さじ6杯/日）未満に削減し、ジュースなども週に1回程度にすべきであるとコメントしている。

近年、炭水化物の過剰摂取と過体重や肥満との関係について注目されているが、炭水化物の質も重要であるというデータが発表された。**Yi Wan 5⁶⁾**は米国の3つの観察研究データを基に、4年ごとの炭水化物摂取量の変化と体重変化との関連を検証した。その結果、摂取量の増加と体重増の正の相関関係が認められたのは、精製穀物（摂取量100g/日の増加につき体重0.8kg増）、でんぷん質の野菜（同2.6kg増）だった。一方、摂取量の増加と体重減の負の相関関係が認められたのは、果物（同1.6kg減）、非でんぷん質の野菜（同3.0kg減）だった。精製穀物やでんぷん質の野菜、砂糖入り飲料を、同量の全粒穀物、果物や非でんぷん質の野菜に置き換えることで、体重が減るという。

○ リスク因子と心血管疾患予測

心筋トロポニンの高感度検査はACSやAMIの早期発見に広く応用されているが、これにより転帰が改善されたかどうかは不明であった。英国の**High-STEACS 研究⁷⁾**は連続症例4万8,282例のACSが疑われる患者において、その検証を行った結果、高感度心筋トロポニン検査によって再分類された患者の5年後の心筋梗塞または死亡のリスク低下と関連していたと報告し、単にACSやAMIの診断を超えた幅広い有益性を示唆した。

心血管イベント予測能がフィラミンガムスコアが広く用いられているが、複数のタンパク質からなるリスクスコアを用いた方が優れるという報告があった。

アイスランドの**Helgason 5⁸⁾**は、ASCVDのリスク評価において、プロテオミクスに基づくタンパク質リスクスコア（protein risk score）は、1次および2次予防集団の双方で優れた予測能を示し、1次予防集団で臨床的リスク因子にタンパク質リスクスコアと多遺伝子リスクスコアを加えると、統計学的に有意ではあるもののわずかな改善が得られたと報告した。

従来、冠動脈発症リスクは、リスク因子を用いて計算していた。米国とオランダの2つの**コホート研究⁹⁾**は、CT画像に基づく冠動脈石灰化（CAC）スコアは多遺伝子リスクスコアより判別力が優れており、従来リスク因子に追加した場合、CACスコアはCHDリスクの判別と再分類を大きく改善したが、多遺伝子リスクスコアは改善しなかったと報告した。

冠動脈疾患の予測に高感度C反応性たんぱく（CRP）が注目されて久しい。スタチン療法を受けている患者では、CRPで炎症を評価したほうがLDLコレステロール値で評価するよりも、将来の心血管イベントの予測因子として強力であることが米国の**Ridker 5¹⁰⁾**により発表された。3つの国際的な無作為化試験「PROMINENT 研究」

「REDUCE-IT 研究」「STRENGTH 研究」のデータを統合解析による結果である。スタチン療法以外の補助療法の選択を暗示するものであり、アテローム性疾患のリスク軽減のために、積極的な脂質低下療法と炎症抑制治療の併用が必要である可能性を示唆するものである。

がん患者は心血管疾患のリスクが高いとの報告がある。ニュージーランド **Tawfiq ら**¹¹⁾ は、がん生存者を対象に、同国で開発された心血管疾患リスク予測式の性能の評価を行った。その結果、この予測式は、リスクの予測が臨床的に適切と考えられるがん生存者において、5年心血管疾患リスクを高い精度で予測したという。

○ 妊婦とリスク因子

妊娠前の心血管リスクを有する女性は、妊娠後の心血管疾患発症のリスク因子大きいとされる。その意味で、産後受診はリスクを有する女性のカウンセリングは重要である。しかし、米国の **Cameron ら**¹²⁾ による調査によれば CVH カウンセリングを受けていたのは約 60% すぎず、5 年の調査対象期間（2016～20 年）でもやや減少傾向が見られという。

早産、在胎不当過小、妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧腎症以外の妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病など異常出産を経験した女性は、出産後の虚血性心疾患のリスクが高いのか否か。この問題に、米国の **Crump 研究グループ**¹³⁾ は上記 5 つの異常出産と虚血性心疾患の長期的なリスクとの関連の評価を初回の出産を経験した女性 219 万人を対象にコホート研究を行った。その結果、追跡期間中に、有害な出産経験のある女性のうち 3.8% が追跡期間中に虚血性心疾患と診断された。異常出産を経験した女性では、虚血性心疾患の発症を防ぐために、長期的な心血管リスク軽減のための方策が必要であると結論した。

異常出産を経験した女性の潜在的冠疾患リスクの同定に冠動脈 CT の有用性を検証した成績も発表された。**Lawesson ら**¹⁴⁾ はスエーデンの 1973 年以降に出産経験のある約 1 万人の女性についての初産後平均 29.6 年後に CT 検査を施行したが、そのうち 18.9% が異常出産の経験者であった。異常出産経験者の冠動脈硬化頻度は 32.1% で対照群より 3.8% 有意に高かったと報じた。

○ 治療—スタチン関連

脂質低下療法にスタチンが広く用いられるが、副作用などで使用できない患者やスタチンのみでは目標値を達成できない患者がいる。そのような場合における ATP クエン酸リアーゼ阻害薬ベンパド酸の有用性が注目されている。低分子薬のベンパド酸は、スタチンのターゲットである HMG-CoA 還元酵素よりも、コレステロール合成経路の上流で ATP ク

エン酸リアーゼを阻害することにより LDL を低下させる薬剤である。**CLEAR Outcomes 研究**¹⁵⁾はスタチン不耐性の心血管高リスクの高コレステロール血症患者において、ATP クエン酸リアーゼ阻害薬ベンパド酸が、MACE の発生率をプラセボより有意に低く抑えて、かつ有害事象の頻度は同程度であると報じた。

LDL-C の低下作用はスタチンの種類によって異なり、ロスバスタチンとアトルバスタチンの長期的な有効性および安全性を直接比較した無作為化比較試験はほとんどなかった。韓国の病院 12 施設で 4400 人が参加した **LODESTAR 研究**¹⁶⁾はロスバスタチン（平均 17.1mg）,アトロバスタチン（36.0mg）の 3 年間に於ける MACE の発症率を比較した。その結果、ロスバスタチン治療群の 8.7%, アトロバスタチン群の 8.2%に MACE が発生し、両群で差が無かった。ロスバスタチンはアトルバスタチンと比較し、LDL コレステロール値の低下に対して有効性が高かったが、糖尿病の新規発症および白内障手術のリスクが上昇した。

冠動脈疾患の 2 次予防のためには LDL コレステロールの目標値を 50~70mg/dL とすることをガイドラインでは推奨している。その目標達成に向けた治療戦略は高強度スタチン療法単独か、あるいは併用療法（treat-to-target）とすべきなのかが悩ましい。韓国で 4400 例が参加した **ODESTAR 研究**¹⁷⁾3 年の時点での MACE 発症に関して treat-to-target 治療は高強度スタチン（ロスバスタチン 20mg あるいはアトルバスタチン 40mg）に対して非劣性であったと報告した。試験期間中の平均 LDL-C 値は、treat-to-target 群が 69.1mg/dL、高強度スタチン群は 68.4mg/dL で、両群間に有意な差はなかった。

2 次予防のためのスタチン治療において個人差を考慮した個別化治療である treat-to-target 戦略を支持するエビデンスといえよう。

HIV 感染者は一般集団よりも心血管リスクが高いとされるが、2 カ国 145 施設約 7 8 0 0 人が参加した **REPRIEVE 研究**¹⁸⁾は、心血管疾患リスクが低~中等度の 40~75 歳の HIV 感染者において、ピタバスタチンがプラセボと比較し、追跡期間中央値 5.1 年で主要有害心血管イベントのリスクを低下すると発表した。

○ 治療—その他

テストステロン（ゲル剤）補充療法は性機能低下例における性機能回復が期待されるが、米国の 316 施設で実施された **TRAVERSE 研究**¹⁹⁾は心血管疾患リスクが高い 45-80

歳の性機能低下男性において、テストステロンゲル補充療法は、心血管系の複合リスクがプラセボに対し非劣性で、有害事象の発現率は低かったと報告した。

肥満手術療法である Bariatric-metabolic 手術は胃の容量を小さくして摂取量を抑制することと、小腸のバイパスで消化吸収を抑制することで体重減少を図る手術である。

イタリアの3病院で実施した BMI が 30 以上の肥満を伴う非アルコール性脂肪肝(NASH)の症例を対象とした 52 週の **BRIVES 研究**²⁰⁾は、Bariatric-metabolic 手術は生活様式への介入+至適な薬物療法と比較して、1 年後の NASH の組織学的改善率が有意に高く、安全性にもとくに問題はないことを報告した。

Tongxinluo は複数の植物・昆虫の粉末・抽出物からなる漢方薬であるが、正確な作用機序は不明だが、心臓を保護作用があることが invitro や動物実験などから冠動脈疾患への有用性が期待されている。中国の **Yang ら**²¹⁾ は、RCT の中国 124 施設が参加したプラセボ対照比較試験 CTS-AMI 試験において ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) において、Tongxinluo をガイドライン準拠治療の上乗せ補助薬として使用すると 30 日および 1 年時点の心脳血管イベント (MACCE) を有意に改善したと報告した。

冠動脈疾患を有する症例では閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA) を併発しており、持続陽圧呼吸療法 (CPAP) 治療を受けている症例が多い。しかし CPAP 治療を受けることは主要心脳血管イベント (MACCE) の 2 次予防に有効なのであろうか。そのエビデンスが望まれていた。スペインの **Sanchez-de-la-Torre ら**²²⁾は 3 つの大規模臨床研究 (SAVE [2016 年]、ISAACC [2020 年]、RICCADSA [2016 年]) を系統的レビューとメタ解析をおこなった報告によると、CPAP を受けていた例は、受けていなかった例と比べて MACCE の発生には有意差はなかったが、CPAP のアドヒアランスが良好な患者に限ると OSA 患者の MACCE のリスクを低減したという。

(桑島 巖)

文献

1. Landon, B.E., et al., *Differences in Treatment Patterns and Outcomes of Acute Myocardial Infarction for Low- and High-Income Patients in 6 Countries*. JAMA, 2023;**329**:1088-1097. PMID: 37014339
2. Aggarwa, R., et al., *Cardiovascular Risk Factor Prevalence, Treatment, and Control in US Adults Aged 20 to 44 Years, 2009 to March 2020*. JAMA, 2023;**329**:899-909. PMID: 36871237

3. Rigotti, N.A., et al., *Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023;**330**:152-160. PMID: 37432430
4. Marcus, G.M., et al., *Acute Effects of Coffee Consumption on Health among Ambulatory Adults*. N Engl J Med, 2023;**388**:1092-1100. PMID: 36947466
5. Huang, Y., et al., *Dietary sugar consumption and health: umbrella review*. BMJ, 2023;**381**:e071609. PMID: 37019448
6. Wan, Y., et al., *Association between changes in carbohydrate intake and long term weight changes: prospective cohort study*. BMJ, 2023;**382**:e073939. PMID: 37758268
7. Lee, K.K., et al., *Implementation of a high sensitivity cardiac troponin I assay and risk of myocardial infarction or death at five years: observational analysis of a stepped wedge, cluster randomized controlled trial*. BMJ, 2023;**383**:e075009. PMID: 38011922
8. Helgason, H., et al., *Evaluation of large-scale proteomics for prediction of cardiovascular events*. JAMA, 2023;**330**:725-735. PMID: 37606673
9. Khan, S.S., et al., *Coronary artery calcium score and polygenic risk score for the prediction of coronary heart disease events*. JAMA, 2023;**329**:1768-1777. PMID: 37219552
10. Ridker, P.M., et al., *Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomized trials*. Lancet, 2023;**401**:1293-1301. PMID: 36893777
11. Tawflg, E., et al., *Performance of cardiovascular disease risk prediction equations in more than 14 000 survivors of cancer in New Zealand primary care: a validation study*. Lancet, 2023;**401**:357-365. PMID: 36702148
12. Cameron, N.A., et al., *Trends in cardiovascular health counselling among postpartum individuals*. JAMA, 2023;**330**:359-367. PMID: 37490084
13. Crump, C., et al., *Adverse pregnancy outcomes and long term risk of ischemic heart disease in mothers: national cohort and co-sibling study*. BMJ, 2023;**380**:e072112. PMID: 36724989
14. Lawesson, S.S., et al., *Association Between History of Adverse Pregnancy Outcomes and Coronary Artery Disease Assessed by Coronary Computed Tomography Angiography*. JAMA, 2023;**329**:393-404. PMID: 36749333

15. Nissen,S.E., et al., *Bempedoic acid for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients*. JAMA, 2023:**330**:131-140. PMID: 37354546
16. Lee, .Y-J., et al., *Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomized LODESTAR trial*. BMJ, 2023:**383**:e075837. PMID: 37852649
17. Hong, S-J., et al., *Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023:**329**:1078-1087. PMID: 36877807
18. Grinspoon, S.K., et al., *Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection*. N Engl J Med, 2023:**389**:687-699. PMID: 37486775
19. Lincoff, A.M., et al., *Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy*. N Engl J Med, 2023:**389**:107-117. PMID: 37326322
20. Verrastro, O., et al. *Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial*. Lancet, 2023:**401**:1786-1797. PMID: 37088093
21. Yang, Y., et al., *Traditional Chinese Medicine Compound (Tongxinluo) and Clinical Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction: The CTS-AMI Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023:**330**:1534-1545. PMID: 37874574
22. Sánchez-de-la-Torre ,M., et al., *Adherence to CPAP Treatment and the Risk of Recurrent Cardiovascular Events: A Meta-Analysis*. JAMA, 2023:**330**:1255-1265. PMID: 37787793

弁膜症

○ 重度大動脈弁狭窄症の治療に関する報告が相次ぐ

開胸による外科的な大動脈弁置換術が困難な重度大動脈弁狭窄症に対して、TAVR が施行されてきたが、**PARTNER3 研究**¹⁾は手術リスクの低い有症状で重度大動脈弁狭窄症例 1000 例を TAVR 群と外科的大動脈弁置換術群にランダム化し、追跡比較した。その結果、5 年間の追跡期間におけるプライマリーエンドポイント（総死亡、脳卒中、再入院）に有意差は認められなかった。そのため、有症状の重症大動脈弁狭窄症に対しては、手術リスクにかかわらず TAVR が優先される方向になりつつある。冠動脈病変が併存する症例など、外科的大動脈弁置換術が優先して行われる症例を明らかにする今後の検討が必要になった。

重度大動脈弁狭窄症に対する TAVR が広く普及するにつれて、不成功例や再狭窄による弁機能不全のために TAVR の再試行が必要になる患者が認められる。**Makkar ら**²⁾は米国におけるレジストリーのデータを解析し、バルーン拡張型人工弁を用いた TAVR の再手術は、Propensity-matching で背景を合致させた初回 TAVR 症例と比較しても、手術成功率や合併症に有意差がなかったと報告した。その結果、機械弁を用いた外科的大動脈弁狭窄は減少傾向で、生体弁を用いた大動脈弁置換が非高齢者でも行われるようになってきている。

大動脈弁狭窄症は高齢者に多く、重度の併存疾患や生命予後が短いことで TAVR が施行できない患者も認められる。現在は緩和治療に移行せざるを得ないが、重度大動脈弁狭窄症による末期の心不全患者の疼痛緩和は、繰り返す胸痛や失神を伴い困難を要する場合も多い。**Messas ら**³⁾は、大動脈弁石灰化に対して非侵襲的な超音波治療^{注*}を行うことで、6 カ月の追跡期間の間に弁口面積が 10%増加し、生活の質が改善したことを報告した。40 名の施行者のなかで 1 名に一過性の酸素飽和度低下が認められたが、重大な有害事象は認められなかった。高齢化の進むわが国の現状で、外科的な治療困難な重度大動脈弁狭窄症は多く、今後の研究の進展が注目された。

注* 非侵襲的超音波治療 (NIUT) は、超音波を集中させて正確な位置に当て、石灰化した大動脈弁尖を軟らかくして大動脈弁の動きを良くする治療法。

○ 経皮的僧帽弁クリップ術 (MitraClip) に関する有効性の検証

ガイドラインに沿った治療でも症状が残存する僧帽弁逆流に対する経皮的僧帽弁クリップ術の 2 年間にわたる有効性が報告され、我が国においても臨床応用されている。**COAPT 研究**⁴⁾は、経皮的 edge-to-edge 修復群 + 薬物治療を行う群 (デバイス群) 302 例と薬物治療を行う群 (対照群) 312 例にランダム化し、5 年間追跡した。その結果、心不全入院、

全死亡ともデバイス群の方が有意に低く、長期にわたる安全性と有効性を確認したと報じた。

僧帽弁逆流は機能性(functional)と器質性(organic)に分類され、介入研究においては、経皮的僧帽弁クリップ術が機能性僧帽弁逆流において有効であったことが報告されていたが、器質的僧帽弁逆流に対する有効性に関しては議論が分かれていた。**Makkar 5)**は、器質的変性 MR に対する経皮的僧帽弁クリップ術のアウトカムの評価を目的として約 1 万 9 千人を対象にリアルワールドのコホート研究を行なった。その結果、僧帽弁逸脱や frail 弁にといった器質的僧帽弁逆流に対する経皮的僧帽弁クリップ術が、1 年間の死亡率を低下させ、心不全再入院の抑制していたと報告した。内科的治療に抵抗性で外科的僧帽弁置換術が困難な患者において、経皮的僧帽弁クリップ術は、器質的僧帽弁逆流においても有用であり、今後の適応患者の拡大が示唆される報告であった。

○ 三尖弁逆流 (TR) に対するデバイス治療の可能性

重度 TR は、大動脈弁や僧帽弁治療後の患者や、心房細動などにより右房拡大が進行した患者において認められ、下肢浮腫や腹部臓器 (肝、腸管など) のうっ血が持続することで、患者の生活の質を低下させる。**TRIUMINATE 研究 6)**は、経皮的三尖弁クリップ術の安全性を確認するため、350 例の重症の症候性 TR 症例を、TEER 群と薬物治療群にランダム化して 30 日間追跡した。

その結果、経皮的三尖弁クリップ術は、総死亡や心不全再入院を有意に減少させることはできなかったが、生活の質の指標である Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)を改善させたと報告した。高齢化の進むわが国においては患者の生活の質を改善させる治療は非常に重要であり、経皮的三尖弁クリップ術は経静脈的に可能な治療であり、今後の臨床応用が期待される。

(石川讓治)

文献

1. Mack, M.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years. N Engl J Med, 2023.389:1949-1960.* PMID: 37874020
2. Makkar, R.R., et al., *Outcomes of repeat transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable valves: a registry study. Lancet, 2023. 402:1529-1540.* PMID: 37660719
3. Messas, E., et al., *Treatment of severe symptomatic aortic valve stenosis using*

non-invasive ultrasound therapy: a cohort study. Lancet, 2023.**402**:2317-2325. PMID: 37972628

4. Stone, G.W., et al., *Five-Year Follow-up after Transcatheter Repair of Secondary Mitral Regurgitation.* N Engl J Med, 2023.**388**:2037-2048. PMID: 36876756
5. Makkar, R.R. et al., *Transcatheter Mitral Valve Repair for Degenerative Mitral Regurgitation.*JAMA. 2023.**329**:1778-1788. PMID: 37219553
6. Sorajja, P., et al., TRILUMINATE Pivotal Investigators, *Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation.* N Engl J Med, 2023.**388**:1833-1842. PMID:36876753

心臓外科

○ 小開胸 vs 胸骨正中切開 僧帽弁形成術において

僧帽弁閉鎖不全症(変性性)に対する僧帽弁形成術において胸腔鏡ガイド下小開胸術と従来の胸骨正中切開術との比較は、安全性、有効性について明らかにされていなかった。そこで、**Akowuah** ら¹⁾は、英国の 10 施設で 330 人を対象に RCT を行った。最終的に 309 人が手術を受けその内の 294 人が分析対象になった。弁形成術が完遂できたのは 96%で両群間の差はなかった。心エコー検査で参加者の 92%が 1 年後時点で僧帽弁逆流 none~mild であることが示され、両群間で差はなかった。安全性も 1 年後時点で両群間の差は無かった。結論としては、胸腔鏡ガイド下小開胸術は、術後 12 週間での身体機能回復において胸骨正中切開術より優れているという事は示せなかった。この結果は、治療選択において意思決定、治療ガイドラインに影響するエビデンスとなる。

○ 遺伝子組み換え人工ブタから人への異種心臓移植における移植片不全：症例報告

Mohiuddin ら²⁾は、歩行困難な末期心不全で VA-ECMO(経皮的人工心肺装置)サポート下にあり、同種心臓移植の適応が得られない 57 歳男性における、遺伝子組み換え人工ブタから人への異種心臓移植例を case report した。報告では、移植心は心エコー検査で良好に機能し、拡張期心不全が発生する術後 47 日目まで心臓血管系および他の臓器機能が維持されていた。術後 50 日目の心内膜生検により、間質性浮腫、赤血球血管外漏出、まれである血栓性微小血管症、補体沈着などを伴う毛細血管のダメージが認められた。術後 56 日目の心筋内膜生検では、進行性の心筋硬直と一致する線維性変化が認められた。Microbial cell-free DNA testing(血中微生物無細胞 DNA 検査：壊れた細菌から血液中に遊離した DNA を検出する事で血流感染症の原因を調べる検査)ではブタサイトメガロウイルスまたはブタロゼオロウイルスの感染が疑われる結果であった。本例では、超急性拒絶反応は回避できたが、広範な内皮損傷は抗体媒介拒絶反応であった。IVIg はドナー心内皮細胞に強く結合し、免疫活性化を引き起こした可能性があった。異種心臓移植の転帰を改善するための具体的な対策を示した症例報告である。

○ 心停止ドナーからの心臓移植の成績

これまで脳死ドナーからの心臓移植と心停止ドナーからの心臓移植の有効性と安全性を示すデータはあまりなかった。**Schroder** ら³⁾は、心停止ドナーから心臓移植された 80 人、

脳死ドナーから心移植された 86 人について RCT を行なった。心移植後 30 日の時点で、心臓移植片に関連する重篤な有害事象発生は心停止ドナー群、脳死ドナー群の間で実質的な差はなかった。リスク調整後の 6 か月生存率は、心停止ドナーから心移植された患者で 94%、脳死ドナーから心移植された患者で 90%であり、心停止ドナー心は、脳死ドナー心に非劣性であった。

○ 甲状腺ホルモン薬(レボチロキシン)静注は血行動態不安定な脳死ドナー心に有効か？

脳死ドナーの血行動態の不安定さや心筋機能不全は、心移植を妨げる主な要因となっている。ホルモン補充を受けた脳死ドナーからより多くの臓器が移植される可能性があることを示唆する観察データに基づいて、甲状腺ホルモン薬(レボチロキシン)静注はドナーケアに広く使用されているが、有効と言えるのだろうか？ **Dhar ら**⁴⁾は米国の臓器調達機関 15 施設において、血行力学的に不安定な潜在的な心臓ドナーを死亡宣告後 24 時間以内に、レボチロキシン群または生食プラセボ群にランダム化し open label で追跡した。レボチロキシン群では 230 人 (54.9%)、生食プラセボ群では 223 人 (53.2%) のドナー心が移植に到達した。30 日後の生存率は、レボチロキシン群 224 人 (97.4%)、生食プラセボ群 213 人 (95.5%) で有意差なし。昇圧剤治療からの離脱、心エコーでの駆出率、脳死ドナーから移植された臓器数については、群間で有意差なし。しかし、重篤な高血圧および頻脈の頻度は、レボチロキシン群で多く発生した。レボチロキシン静注は血行動態不安定な脳死ドナー心に有効とは言えないと結論した。

○ Low-Risk 症候性重症大動脈弁狭窄症患者に対する TAVR の 5 年成績

Low-Risk 症候性重症大動脈弁狭窄症患者において、1 年後の死亡、脳卒中、または再入院の複合エンドポイントにおいて、TAVR(経カテーテル大動脈弁置換術)が SAVR(外科的大動脈弁置換術:生体弁使用)より有意に低いことが PARTNER 3 研究示されていたが、長期予後は不明であった。

Mack ら⁵⁾は、1000 例の Low-Risk 症候性重症大動脈弁狭窄症症例を TAVR 群、SAVR 群に割り付け、5 年間追跡する RCT を行なった。1 番目の主要評価項目 (全死亡、脳卒中、使用した弁、手技、心不全に関連した再入院の複合) は、5 年で TAVR 群の患者 496 人中 111 人、手術群の患者 454 人中 117 人に発生し有意差はなかった。2 番目の主要評価項目 (死亡、障害を伴う脳卒中、非障害を伴う脳卒中、再入院日数を含む階層的複合評価) に関しても 5 年で有意差はみられなかった。

生体弁の血行力学的性能として弁における圧較差は5年後、TAVR群 12.8 ± 6.5 mm Hg、SAVR群 11.7 ± 5.6 mm Hg で有意差はなかった。生体弁不全にかんしても、5年で、TAVR群 3.3%、SAVR群 3.8% で有意差はなかった。

(河田光弘)

文献

1. Akowuah, E.F., et al., *Minithoracotomy vs Conventional Sternotomy for Mitral Valve Repair: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:1957-1966. PMID: 37314276
2. Mohiuddin, M.M., et al., *Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report*. Lancet, 2023.**402**:397-410. PMID: 37393920
3. Schroder, J.N., et al., *Transplantation Outcomes with Donor Hearts after Circulatory Death*. N Engl J Med, 2023.**388**:2121-2131. PMID: 37285526
4. Dhar, R., et al., *Intravenous Levothyroxine for Unstable Brain-Dead Heart Donors*. N Engl J Med, 2023.**389**:2029-2038. PMID: 38048188
5. Mack, M.J., et al., PARTNER 3 Investigators, *Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years*. N Engl J Med, 2023.**389**:1949-1960. PMID: 37874020

血栓・凝固

○ 脳卒中に対する血栓溶解治療

心筋梗塞では血栓溶解療法よりも冠動脈インターベンションが標準的治療となった。虚血に陥った組織を救う脳卒中では血管インターベンションよりも線溶薬の時代のような。複数の重要なエビデンスが発表された。

虚血臓器には再灌流を急ぐ必要がある。臓器灌流血管に大きな血栓が詰まっているときには線溶薬の適応となる。神経学的症状が軽い、比較的小さな血管の脳梗塞でも血栓溶解の価値があるか否かが **ARAMIS 研究**¹⁾にて検証された。4.5 時間以内の超急性期でも線溶療法は抗血小板薬 2 剤療法 (DAPT) と神経機能に差異がなかった。

TRACE-2 研究²⁾では t-PA として点滴投与を要する古典的線溶薬アルテプラゼと一回静注の tenecteplase が比較され、両者の効果には差がないとされた。

血栓溶解療法を施行すると全身の血栓性が亢進する。血栓の再発予防のために抗凝固薬、抗血小板薬を要する。併用により出血リスクは増加するが、効果を重視する。**ARAIIS 研究**³⁾では t-PA と選択的トロンビン阻害薬アルガトロバンの併用の効果が検証された。もっとも重要な神経機能の回復には両群間に差はなかった。

血栓は動的現象なので、線溶薬以外にも再開通効果を期待できる。GPIIb/IIIa 阻害薬による血栓溶解効果はわれわれも実験的に検証している (Goto S, et al. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44:316-323)。**Zi 5**⁴⁾は脳梗塞でも t-PA の適応にならない症例に対して抗血小板薬アスピリンと GPIIb/IIIa 阻害薬 tirofiban を比較した。t-PA の適応とならない限定的な症例群の神経学的予後は GPIIb/IIIa 阻害薬 tirofiban の方がアスピリンよりも良好とされた。

心筋梗塞急性期に t-PA による線溶療法が強く推奨された時期に、各種抗血小板薬、抗凝固薬の併用効果を検証する研究が多数なされた。心筋梗塞では t-PA による再灌流時に VF などの不整脈が起こることも問題となり、現在は冠動脈インターベンションが標準治療である。脳梗塞急性期治療も循環器領域の後追いになると注目している。

○ 静脈血栓予防における抗血小板薬アスピリンの役割

静脈血栓症の予防・治療には抗凝固薬が標準治療である。世界の標準治療である低分子ヘパリンは本邦では静脈血栓症予防・治療の適応を取得していない。しかし、低分子ヘパリンは世界の標準治療である。外傷などの易出血状態における血栓予防ではアスピリンの効果は低分子ヘパリンに劣らないことが **METRC 研究**⁵⁾にて示された。

国際共同前向きトリアル **GARFIELD-VTE 研究**⁶⁾に筆者も参加して、静脈血栓症の疾病概念には幅があることを実感した。外傷後の静脈血栓予防ならアスピリンで十分であることが示され、悪性腫瘍に合併したがん関連血栓症にて世界の標準治療である低分子ヘパリンといわゆる DOAC に差がないことが **Schrag ら**⁷⁾により示された。静脈血栓症に対する抗血栓予防・治療のエビデンスについては今後も注視する必要がある。

○ 妊娠と関連する血栓症

血栓症の専門家としての実臨床にて最も困難な対象は妊婦である。若く、一見健康な妊婦が血栓症にて急変することを家族は受け入れ難い。活発に細胞分裂する胎児を抱えているため、奇形リスクのある胎盤を通過する抗凝固薬は使えない。催奇形性のあるワルファリンは使えない。世界の標準治療である低分子ヘパリンも日本では使えない。妊婦を血栓症から守ること、妊娠を継続して出産に至ることが医療の目標となる。

個別の臨床家にとって困難な課題であるためランダム化比較試験のエビデンスが極めて重要である。**ALIFE2 研究**⁸⁾では遺伝性の血栓素因を有し、不育症の経験のある妊婦という困難性の高い症例を対象に低用量の低分子ヘパリン有無のランダム化比較試験を行った。残念ながら低分子ヘパリンにより出生率を改善できなかった。介入による出生率の改善ができなかったことから本論文では遺伝性血栓性素因のスクリーニングも勧めないとしている。

妊婦の子癇（妊娠高血圧腎症）の予防にアスピリンが有効とされる。しかし、出産時には抗血小板薬アスピリンを服用している出血リスクの増加が懸念される。子癇リスクの妊婦にて妊娠 24-28 週にアスピリンを中止した症例としない症例の予後を比較した。**Mendoza ら**⁹⁾はアスピリンを 24-28 週に中止しても子癇発症率に差がないとした。

いわゆる避妊用のピルが静脈血栓リスクを増加させることは以前から知られていた。デンマークの全国研究にてピルに NSAIDs の服用を加えると静脈血栓リスクが増加することが **Meaid ら**¹⁰⁾によるコホート研究で示された。

○ その他

新型コロナウイルスは肺炎が注目されたが、血管内にも侵入して血栓症を起こす。重症肺炎例ではヘパリンによる予後改善効果が示されていた。**Goligher ら**¹¹⁾は治療量のヘパリンの効果の不均一性を確認した。

いわゆる DOAC を植え込み型除細動器などのデバイスによる検出された頻脈（心房細動）に用いた。エドキサバンを用いた **NOAH-AFNET 6 研究**¹²⁾では有効性が否定され、アピキ

ザバンを用いた **ARTESiA 研究**¹³⁾では有効とされた。両研究の差異はエンドポイントの設定の差異に基づいた。両研究ともに脳卒中予防効果は一貫しており、**両研究のメタ解析**¹⁴⁾も発表された。

いわゆる DOAC は特許切れを前に以前ほど騒がれなくなった。次世代の抗凝固薬として期待される血液凝固第 XI 因子阻害薬に関するランダム化比較試験のエビデンスが近未来に発表されることが期待される。

(後藤信哉)

文献

1. Chen, H.S., et al., ARAMIS Investigators, *Dual Antiplatelet Therapy vs Alteplase for Patients With Minor Nondisabling Acute Ischemic Stroke: The ARAMIS Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:2135-2144. PMID: 37367978
2. Wang, Y., et al., TRACE-2 Investigators, *Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial*. Lancet, 2023.**401**:645-654. PMID: 36774935
3. Chen, H.S., et al., ARAIS Investigators, *Effect of Argatroban Plus Intravenous Alteplase vs Intravenous Alteplase Alone on Neurologic Function in Patients With Acute Ischemic Stroke: The ARAIS Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:640-650. PMID: 36757755
4. Zi, W., et al., RESCUE BT2 Investigators, *Tirofiban for Stroke without Large or Medium-Sized Vessel Occlusion*. N Engl J Med, 2023.**388**:2025-2036. PMID: 37256974
5. Rosenberg, K. *Aspirin Noninferior to Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Fracture*. Am J Nurs, 2023.**123**:63. PMID: 37233144
6. Turpie, A.G.G., et al., GARFIELD-VTE investigators, *36-month clinical outcomes of patients with venous thromboembolism: GARFIELD-VTE*. Thromb Res, 2023.**222**:31-39. PMID: 36565677
7. Schrag, D., et al., CANVAS Investigators, *Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients With Cancer: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**329**:1924-1933. PMID: 37266947

8. Quenby, S., et al., ALIFE2 Block Writing Committee; ALIFE2 Investigators, *Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2023.**402**:54-61. PMID: 37271152
9. Mendoza, M., et al., *Aspirin Discontinuation at 24 to 28 Weeks' Gestation in Pregnancies at High Risk of Preterm Preeclampsia: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2023.**329**:542-550. PMID: 36809321
10. Meaidi, A., et al., *Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study*. *BMJ*, 2023.**382**:e074450. PMID: 37673431
11. Goligher, E.C., et al., *Heterogeneous Treatment Effects of Therapeutic-Dose Heparin in Patients Hospitalized for COVID-19*. *JAMA*, 2023.**329**:1066-1077. PMID: 36942550
12. Kirchhof, P., et al., NOAH-AFNET 6 Investigators, *Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes*. *N Engl J Med*, 2023.**389**:1167-1179. PMID: 37622677
13. Healey, J.S., et al., ARTESIA Investigators, *Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation*. *N Engl J Med*, 2024.**390**:107-117. PMID: 37952132
14. McIntyre, W.F., et al., *Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Device-Detected Atrial Fibrillation: A Study-Level Meta-Analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA Trials*. *Circulation*, 2023 Nov 12. PMID: 37952187

脳血管障害

○ 脳梗塞急性期治療

1) 血管内治療

発症から 24 時間以内の広範囲脳梗塞患者の治療において、血管内血栓回収療法と標準的な内科的治療の併用は内科的治療単独と比較して、身体機能が有意に改善する一方で、手技に関連した血管合併症の増加を伴うことが、**SELECT2 研究**¹⁾で示された。主要アウトカムは、90 日の時点での mRS スコアで、その中央値は、血栓回収療法群 4、内科的治療群 5 であった。mRS スコアの分布が、血栓回収療法群でより良好な方向へと転換する一般化オッズ比は 1.51 であり、統計学的に有意だった。90 日時に機能的独立 (mRS スコア 0~2) の割合は、血栓回収療法群が 20.0%、内科的治療群は 7.0%、独立歩行 (mRS スコア 0~3) は、それぞれ 37.9%、18.7%であった。

主幹動脈閉塞を伴う梗塞が大きい患者において、発症後 24 時間以内の血管内治療と薬物治療の併用は、薬物治療のみと比較して、頭蓋内出血の発生は多かったものの 3 カ月後の機能予後は良好であったことが、**ANGEL-ASPECT 研究**²⁾で示された。主要アウトカムである 90 日後の mRS スコアの分布は、薬物治療単独群より血管内治療群が有意に良好であった。mRS スコア 0~2 の割合は血管内治療群 30.0%、薬物治療単独群 11.6%、mRS スコア 0~3 の割合はそれぞれ 47.0%、33.3%であった。

患者を選定する画像診断に、造影剤を用いない単純 CT を用いる環境下では、主幹動脈閉塞による大梗塞が認められた急性虚血性脳卒中患者において、血管内血栓除去術は機能的アウトカムの改善および死亡率低下と関連することが、**TENSION 研究**³⁾で示された。被験者は、ASPECTS スコア 3~5 の脳主幹動脈閉塞および大梗塞が認められた急性虚血性脳卒中の患者で、血管内血栓除去術+薬物治療または薬物治療単独群に割り付けられた。90 日時点で、血管内血栓除去群は、mRS のスコア分布がより良好なアウトカムへとシフトしており、死亡率の低下とも関連していた。

発症または最終健常確認から 6~24 時間 (late window) の前方循環系主幹動脈閉塞による脳梗塞で、CT 血管造影 (CTA) により側副血行が確認された患者において、血管内治療は有効かつ安全であることが、**MR CLEAN-LATE 研究**⁴⁾で示された。主要アウトカムは、無作為化 90 日後の mRS スコア、安全性アウトカムは、無作為化 90 日後の全死因死亡と症候性頭蓋内出血とした。90 日後の mRS スコア中央値は血管内治療群 3、対照群 4 で、血管内治療群が低かった。多変量順序ロジスティック回帰分析の結果、血管内治療群でアウトカムが良好であることが認められた。

急性期脳梗塞で血管内血栓除去術を受けた患者では、術前のビタミン K 拮抗薬（VKA）の使用と術後の症候性頭蓋内出血（sICH）には関連がないが、INR が 1.7 を超えるサブグループでは VKA の使用は sICH 発生のリスクを高めることが、**Mac Grory 5)**の後ろ向きコホート研究で示された。主要エンドポイントは sICH の発生であり、病院到着前 7 日以内の VKA の使用の有無別に評価した。sICH の発生率は、VKA 使用群 6.8%、非使用群 6.4% であり、両群間に有意差は認められなかった。サブグループ解析では、INR 1.7 以上の症例における sICH の発生率は、VKA 使用群が 8.3%と、非使用群の 6.4%に比べ有意に高率であった。

2) t-PA 静注療法

標準的な経静脈的血栓溶解療法の適応であるが、血管内血栓除去術の対象外あるいは拒否した急性虚血性脳卒中患者において、tenecteplase はアルテプラゼに対して非劣性であることが、**TRACE-2 研究 6)**で示された。有効性の主要アウトカムは、修正 ITT 集団における 90 日後の mRS スコアが 0~1 の患者の割合で、リスク比（RR）の非劣性マージンを 0.937 とした。安全性の主要アウトカムは、36 時間以内の症候性頭蓋内出血とした。90 日後の mRS スコアが 0~1 の患者の割合は、tenecteplase 群 62%、アルテプラゼ群 58% で、RR（1.07）は非劣性マージンを上回っていた。症候性頭蓋内出血は、両群とも 2%に発現した。

急性虚血性脳卒中の患者へのアルガトロバン+アルテプラゼ併用投与は、アルテプラゼ単独投与と比べて、90 日後の優れた機能的アウトカム達成に関して有意差をもたらす可能性はないことが、**ARAS 研究 7)**で示された。主要エンドポイントは優れた機能的アウトカムで、90 日後の mRS スコアが 0~1 と定義された。90 日時点で優れた機能的アウトカムを達成したのは、併用群 63.8%、単独群 64.9%だった。症候性頭蓋内出血を呈した患者は併用群 2.1%、単独群 1.8%だった。

日常生活や仕事上の障害につながらない（非障害性）軽症脳梗塞患者において、発症後 4.5 時間以内の抗血小板薬 2 剤併用療法（DAPT）は 90 日後の機能的アウトカムに関して、アルテプラゼ静注に対して非劣性であることが、**ARAMIS 研究 8)**で示された。主要エンドポイントは、90 日時点の mRS スコアが 0~1 で定義される優れた機能的アウトカムで、安全性エンドポイントは、90 日間の症候性頭蓋内出血およびあらゆる出血とした。90 日時点で優れた機能的アウトカムを達成したのは、DAPT 群 93.8%、アルテプラゼ群 91.4% で、症候性頭蓋内出血の発現は、DAPT 群で 0.3%、アルテプラゼ群で 0.9%であった。

大血管前方循環脳卒中に対する血管内治療での静脈内血栓溶解療法の意義を検討した 6

つの無作為化試験の患者データをメタ解析した **IRIS 研究**⁹⁾では、血管内治療センターに直接入院した患者において、血管内治療単独が血管内治療+静脈内血栓溶解療法併用に対し非劣性であることを立証できなかった。主要アウトカムは、90日時点の mRS スコアで、その中央値は、単独群 3、併用群 2 で統計的には同等であった。あらゆる頭蓋内出血の発現頻度は、併用群よりも単独群で低かったが、症候性の頭蓋内出血の発生率および死亡率については、大きな違いはみられなかった。

3) 降圧療法、血圧管理

急性虚血性脳卒中の患者において、血管内治療成功後の収縮期血圧 (SBP) 目標値について、140mmHg 未満や 160mmHg 未満の設定は、180mmHg 以下の設定と比較して、事前規定の無益性は示されなかった (**BEST-II 研究**¹⁰⁾)。無益性検証のために事前規定した主要アウトカムは、36 時間後の梗塞体積と、90 日時点の実用性加重 mRS スコア (0 最悪~1 最良) の複合とし、SBP 目標値の 20mmHg 低下ごとの梗塞体積 ; 10mL 増加、または実用性加重 mRS スコア : 0.10 減少を有害性-無益性の境界とした。梗塞体積の平均値は、140mmHg 未満群が 32.4mL、160mmHg 未満群が 50.7mL、180mmHg 以下群は 46.4mL、実用性加重 mRS スコア平均値は、それぞれ 0.51、0.47、0.58 だった。一方、主幹動脈閉塞による急性虚血性脳卒中患者で血管内血栓除去術により再灌流に成功した後、血圧上昇がみられる患者において、24 時間の強化血圧管理 (収縮期血圧の目標 140mmHg 未満) は従来の血圧管理 (同 140~180mmHg) と比較し、3 カ月時点の機能的自立の達成割合が低いことが、**OPTIMAL-BP 研究**¹¹⁾で示された。主要有効性アウトカムは、3 カ月時点の機能的自立 (mRS スコア 0~2) とした。主要安全性アウトカムは、36 時間以内の症候性頭蓋内出血、3 カ月以内の脳卒中関連死であった。機能的自立を達成した患者の割合は、強化管理群 39.4%、従来管理群 54.4%であり、強化管理群で達成が有意に低いことが認められた。

発症から 24~48 時間以内の軽度~中等度急性虚血性脳卒中で、収縮期血圧が 140mmHg 以上 220mmHg 未満かつ静脈内血栓溶解療法を受けなかった患者において、早期降圧治療は 8 日目以降開始の遅延降圧治療と比較し、90 日時点の機能的依存 (後遺症) や死亡を低下させないことが、**CATIS-2 研究**¹²⁾で示された。主要アウトカムは、無作為化後 90 日以内の死亡または 90 日時の機能的依存 (mRS スコア 3~5) の複合で、早期治療群 12.0%、遅延治療群 10.5%で、有意差はなかった。

4) 抗血小板療法

大・中脳血管の閉塞を伴わない急性期脳梗塞患者の治療において、糖蛋白 IIb/IIIa 受容体阻害薬 tirofiban は低用量アスピリンと比較して、非常に優れたアウトカム（mRS スコア 0 または 1）が達成される可能性が高く、安全性には大きな差はないことが、**RESCUE BT2 研究**¹³⁾で示された。有効性の主要エンドポイントは、90 日時点における非常に優れたアウトカムとされ、90 日時に mRS スコア 0 または 1 を達成した患者の割合は、tirofiban 群が 29.1%と、アスピリン群の 22.2%に比べ、有意に優れていた。死亡は、tirofiban 群が 3.8%、アスピリン群は 2.6%で、両群間に有意な差はなかった。

5) 抗凝固療法

急性脳梗塞を発症した心房細動患者における直接経口抗凝固薬（DOAC）の至適投与開始時期を明らかにするため、DOAC の早期投与と後期投与を比較したところ、両群のアウトカムの発生に大きな差はなく、早期に投与を開始しても過度なリスクの増加はないことが **ELAN 研究**¹⁴⁾で示された。主要アウトカムは、無作為化から 30 日以内の再発脳梗塞、全身性塞栓症、頭蓋外大出血、症候性頭蓋内出血、血管死の複合とされた。30 日時点で、主要アウトカム事象は、早期抗凝固療法群が 2.9%、後期抗凝固療法群は 4.1%で発生した。再発脳梗塞は、30 日時点で早期抗凝固療法群 1.4%、後期抗凝固療法群 2.5%で発生した。

○ 頭蓋外-頭蓋内（EC-IC）バイパス術

内頸動脈または中大脳動脈にアテローム性動脈硬化症による閉塞を有し、患部に血行動態不全を認める症候性の患者においては、薬物療法（内科的治療）に頭蓋外-頭蓋内（EC-IC）バイパス術を併用しても、内科的治療単独と比較して脳卒中または死亡の発生を抑制しないことが、**CMOSS 研究**¹⁵⁾で示された。主要アウトカムは、無作為化から 30 日以内の脳卒中または死亡と、31 日～2 年までの同側の虚血性脳卒中の複合であった。主要複合アウトカムは、手術群 8.6%、内科的治療群 12.3%で発生し、両群間に有意差はなかった。30 日以内の脳卒中または死亡は、手術群 6.2%、内科的治療群 1.8%で、31 日～2 年までの同側の虚血性脳卒中は、それぞれ 2.0%、10.3%であった。

○ 脳内出血の治療

脳内出血の症状発現から数時間以内に、高血糖、発熱、血液凝固障害の管理アルゴリズムとの組み合わせで早期に集中的に降圧治療を行うケアバンドルは、通常ケアと比較して、機能的アウトカムを有意に改善し、重篤な有害事象が少ないことが、**INTERACT3 研究**¹⁶⁾で示された。主要アウトカムは、6 カ月後の mRS スコアで評価した機能回復であった。6 カ

月後の mRS スコアは、通常ケア群に比べケアバンドル群で良好で、不良な機能的アウトカムの可能性が有意に低かった。ケアバンドル群では、6 カ月の時点での死亡および治療開始から 7 日以内の退院、重篤な有害事象の頻度が低かった。

○ その他の急性脳卒中管理

急性脳卒中の病院間搬送において、最初の病院の救急部門（ED）到着から転院搬送開始までの時間（door-in-door-out time : DIDO 時間）の中央値は 174 分であり、現在のガイドラインで推奨されている時間（120 分以内）よりも長いことが、**Stamm 5**¹⁷⁾の GWTG-Stroke レジストリを用いた後ろ向きコホート研究で示された。DIDO 時間中央値の延長と有意な関連がみられた因子は、80 歳以上、女性、非ヒスパニック系黒人、ヒスパニック系であり、DIDO 時間中央値の短縮と有意な関連がみられた因子は、救急医療サービスの事前通知、NIHSS スコアが 12 以上、血管内治療適応の急性虚血性脳卒中であった。

急性脳卒中患者において、四肢虚血と再灌流の一過性サイクルによる遠隔虚血コンディショニング（RIC）を、病院到着前から病院到着後に継続して行っても、90 日時点での機能的アウトカムは改善しないことが、**RESIST 研究**¹⁸⁾で示された。主要エンドポイントは、90 日時点の機能的アウトカム改善で、最終的な診断が虚血性・出血性脳卒中であった被験者を標的集団とし、mRS スコアの変化で評価した。90 日時点の mRS スコア中央値は、RIC 群が 2（1～3）、対照群が 1（1～3）であり、RIC 治療は 90 日時点の機能的アウトカム改善と有意に関連していなかった。

（中川原譲二）

文献

1. Sarraj, A., et al., for the SELECT2 Investigators. *Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes*. NEJM, 2023.**388**:1259-1271. PMID: 36762865
2. Huo, X., et al., for the ANGEL-ASPECT Investigators. *Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct*. NEJM, 2023.**388**:1272-1283. PMID: 36762852
3. Bendszus, M., et al., the TENSION Investigators. *Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial*. Lancet, 2023.**402**:1753-1763. PMID: 37837989
4. Olthuis, S.G.H., et al., the MR CLEAN-LATE investigators. *Endovascular treatment*

- versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2023.**401**:1371-1380. PMID: 37837989
5. Mac Grory, B., et al., *Recent Vitamin K Antagonist Use and Intracranial Hemorrhage After Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke*. *JAMA*, 2023.**329**:2038-2049. PMID: 37338878
 6. Wang, Y., et al., for the TRACE-2 Investigators. *Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2023.**401**:645-654. PMID: 36774935
 7. Chen, H.S., et al., for the ARAIS Investigators. *Effect of Argatroban Plus Intravenous Alteplase vs Intravenous Alteplase Alone on Neurologic Function in Patients With Acute Ischemic Stroke The ARAIS Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2023.**329**:640-650. PMID: 36757755
 8. Chen, H.S., et al., the ARAMIS Investigators. *Dual Antiplatelet Therapy vs Alteplase for Patients with Minor Nondisabling Acute Ischemic Stroke The ARAMIS Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2023.**329**:2135-2144. PMID: 37367978
 9. Majoie, C.B., et al., the IRIS collaborators. *Value of intravenous thrombolysis in endovascular treatment for large-vessel anterior circulation stroke: individual participant data meta-analysis of six randomised trials*. *Lancet*, 2023.**402**:965-974. PMID:37640037
 10. Mistry, E.A., et al., *Blood Pressure Management After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke The BEST-II Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2023.**330**:821-831. PMID: 37668620
 11. Nam, H.S., et al., the OPTIMAL-BP Trial Investigators. *Intensive vs Conventional Blood Pressure Lowering After Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke The OPTIMAL-BP Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2023.**330**:832-842. PMID: 37668619
 12. Liu, L., et al., the CATIS-2 Investigators. *Early versus delayed antihypertensive treatment in patients with acute ischaemic stroke: multicentre, open label, randomised, controlled trial*. *BMJ*, 2023.**383**: e076448. PMID: 37813418

13. Zi, W., et al., the RESCUE BT2 Investigators. *Tirofiban for Stroke without Large or Medium-Sized Vessel Occlusion*. NEJM, 2023.**388**:2025-2036. PMID: 37256974
14. Fischer, U., et al., for the ELAN Investigators. *Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation*. NEJM, 2023.**388**:2411-2421. PMID: 37222476
15. Ma, Y., et al., the CMOSS Investigators. *Extracranial-Intracranial Bypass and Risk of Stroke and Death in Patients With Symptomatic Artery Occlusion The CMOSS Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:704-714. PMID: 37606672
16. Ma, L., et al., the INTERACT3 Investigators. *The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial*. Lancet, 2023. **402**:27-40. PMID: 37245517
17. Stamm, B., et al., *Door-in-Door-out Times for Interhospital Transfer of 8/16 Patients With Stroke*. JAMA , 2023.**330**:636-649. PMID: 37581671
18. Blauenfeldt, R.A., et al., *Remote Ischemic Conditioning for Acute Stroke The RESIST Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023.**330**:1236-1246. PMID: 37787796

腎疾患

○ IgA 腎症の病態と治療

1) IgA 腎症のメサンギウム領域に障害をもたらす IgA1 は腸管由来が主体？

IgA 腎症は最も頻度の高い予後不良の原発性糸球体腎炎である。IgA 腎症と炎症性腸疾患やセリアック病との合併例が多いことから腸管における粘膜免疫異常が病因に関連する可能性が議論されてきた。新規経口薬 Nefecon (本邦未発売) は腸管作用型ステロイド薬の Budesonide が徐放されて腸管由来の IgA1 の産生・放出を抑制するが、プラセボ対照 RCT **NefIgArd 研究**¹⁾は Nefecon が著明な腎機能障害進行抑制作用を有することを明らかにした。eGFR 低下が 2.47 mL/min/1.73 m² と対照群の 1/3 程度にとどまっており、欧米における 45 歳以上の健康成人の年間の eGFR が約 1 mL/min/1.73 m² であることから、とりわけ尿蛋白が 1.5g/g Cr 未満の群では自然経過とほぼ変わらないことを示した。

2) IgA 腎症に対するシベプレニリマブの治療は完全緩解が期待できるか？

IgA 腎症の危機的段階ではガラクトース欠損 IgA1 が産生され、これに対する自己抗体との複合体が出来る。これが糸球体のメサンギウムに沈着し、炎症や補体の活性化、増殖反応の逸脱を引き起こし、腎障害を増悪させる。増殖誘導リガンド (a proliferation-inducing ligand: APRIL) は TNF- α のスーパーファミリーであり、これが IgA 産生を含む B 細胞由来の免疫反応を引き起こす。シベプレニリマブ (本邦未発売) は APRIL の中和抗体であり、その活性を抑制する。**ENVISION 研究**²⁾ 第 2 相試験は 155 人の IgA 腎症に対してシベプレニリマブの 2 mg、4 mg、8 mg を 12 か月間使用し、24 時間尿蛋白/クレアチニン比をプラセボ群と対比した。シベプレニリマブ使用の 3 群の低下は各々 47.2 \pm 8.2%、58.8 \pm 6.1%、62.0 \pm 5.7% となり、プラセボ群の 20.0 \pm 12.6% に比して有意に減少した。また尿蛋白の臨床的寛解である 300 mg 未満の割合は各々 7.9%、12.2%、26.3% であった。ベースラインから 12 か月後の eGFR の変化は各々 -2.7 \pm 1.8、0.2 \pm 1.7、-1.5 \pm 1.8 でプラセボ群は -7.4 \pm 1.8 であった。有害事象の発症には差を認めなかった。なお、中止後の 16 か月の 4 mg、8 mg 群での尿蛋白減少効果は維持されていた。

3) IgA 腎症の病態に根差したエンドセリン作用抑制の効果

従来 IgA 腎症に対する治療は経口ステロイドによる免疫抑制療法が主体で、有効性は証明されているが用量の多寡にかかわらず治療終了後の追跡期間で効果が減弱することから、より一層病態に根差した治療法の開発が必要であった。**PROTECT 研究**³⁾は新規の非

免疫抑制性単分子エンドセリン受容体・アンジオテンシン II 受容体デュアル拮抗薬の sparsentan（本邦未発売）は、イルベサルタンと比べて、36週時における49.8%の蛋白尿の有意な減少を示し、尿蛋白の完全寛解率21%、部分寛解率70%はいずれも対照群より高かったことを中間報告として明らかにした。

著者注：エンドセリン受容体拮抗薬は血管拡張作用を発揮するが、ボセンタンを皮切りに複数の薬剤の臨床使用が可能で肺動脈性肺高血圧症や、静脈投与に限られるがくも膜下出血術後の脳血管攣縮の抑制に用いられていた。加えて心臓や血管、腎臓に対するエンドセリンの血管収縮作用などに基づく臓器障害作用から、受容体拮抗薬の臓器保護の可能性が期待されていた。A受容体は腎においては糸球体血流低下、レニン分泌増加、メサンジウム細胞収縮、ポドサイト障害による蛋白透過性亢進、糸球体硬化などを惹起するがB受容体はそれらに拮抗する作用を示す。従って受容体の選択性を考慮する必要がある。sparsentanはA受容体に特異性の高い拮抗薬である。

PROTECT 研究⁴⁾は二次エンドポイントとして、110週にわたる長期試験でも尿蛋白の顕著な減少効果を持続し、0.3g/日未満の完全緩解率も31%と対照群に比較して著明に高値で、1.0g/日未満の不完全緩解率も同様の結果であったことも示した。6週から110週までのeGFRのスロープは-2.7と対照群の-3.8に比較して有意な低値であった。有害事象は眩暈と低血圧が対照群より多かったが、これはエンドセリンの強力な血管収縮作用の抑制に基づくと考えられる。またエンドセリンは尿細管に対する作用としてバゾプレシンによるc-AMP産生の抑制を介した水利尿作用を呈するが、これを抑制するsparsentan群の末梢浮腫の発症は対照群と同程度にとどまった。ところで、対象の両群ともにeGFR60未満の症例が60%を超えている。eGFRが保たれている群同士の比較ではどうであったかが一層の評価につながる。

○ エンドセリン受容体 A 拮抗薬の治療効果

1) CKD 治療での SGLT-2 阻害薬 + エンドセリン受容体 A 拮抗薬の有用性

第 IIb 相の RCT である **ZENITH-CKD 研究**⁵⁾は、eGFR) が 20mL/分/1.73m² 以上、尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) が 150~5,000mg/g の成人を対象にして、1) エンドセリン受容体 A 拮抗薬の zibotentan1.5 mg + SGLT-2 阻害薬のダパグリフロジン 10 mg、2) zibotentan0.25 mg + 同量のダパグリフロジン、3) ダパグリフロジン + プラセボの 3 つの群の 12 週にわたる尿蛋白減少効果と対比した。その結果主要エンドポイントである尿蛋白は 12 週目で対照群と比較して zibotentan1.5 mg 使用群で 33.7%、0.25 mg 使用群で 27.0% 更に減少した。試験終了後の 14 週目ではいずれの尿蛋白値も使用前の値に復し、降

圧効果とは関連を認めなかった。eGFR の経過は SGLT-2 阻害薬使用のためすべての群で軽度低下するが、試験終了後の 14 週では zibotentan1.5 mg 使用群のみが前値に復しておらず、低値を維持していた。体液量増加のイベントも zibotentan1.5 mg 使用群が多い印象で、この試験の前に zibotentan 5 mg 使用群が体液量増加、心不全悪化により試験中止になったことを考えると、zibotentan0.25 mg 使用が適切な可能性がある。

2) 難治性ネフローゼ症候群を呈する巣状分節性糸球体硬化症の新たな治療薬 sparsentan への期待

エンドセリン受容体・アンジオテンシン受容体デュアル拮抗薬の sparsentan は CKD 治療薬として、すでに IgA 腎症などで臨床試験が先行しており、良好な効果が認められ、また糖尿病性腎症ではエンドセリン受容体拮抗薬が良好な治療効果を示している。巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) は治療抵抗性であり、治療の主体はステロイドであるがステロイド抵抗性で進行性であり、10 年で約半数が腎死に至る。その様な FSGS に対する治療効果対照群と対比した **DUPLEX 研究**⁶⁾の結果が公表された。2 年間にわたる第 III 相二重盲検試験で尿蛋白に関しては顕著な減少効果を認め、完全緩解率も 18.5%であったが、eGFR のスロープに有意差はないとの残念な結果であった。6 週から 108 週までの eGFR のスロープは有意ではないものの対照群で -5.7 であったのに対して sparsentan 群で -4.8 にとどまっていた。

○ CKD の治療

1) CKD 発症抑制には植物由来よりも魚介由来のオメガ 3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) が有効

n-3 PUFA は魚介由来のエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサペンタエン酸(DPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)が有り、一方植物由来のαリノレン酸(ALA)が有る。これらはサイクロオキシゲナーゼ(COX)-2 により resolvins と呼ばれる脂質分子となり、炎症細胞や炎症化学物質の生成と輸送を阻害して細胞の炎症を抑えることが明らかにされている。従ってこれらの臓器保護作用の可能性が注目されていた。**Ong 5**⁷⁾は 12 か国の 19 のコホートの統合解析を行い n-3 PUFA の CKD 発症抑制作用を検討した。血中魚介由来 n-3 PUFA の 5 分位中最高位の群は最低位の群に比較して初発 CKD のリスクが 13%低かったと報告し、中でも DHA の効果が最も優れていた。一方、植物由来 n-3 PUFA である ALA 値は有意な差を見いだせなかった。ALA は生体内で酵素反応の結果 EPA や、DHA となるが、臨床的効果は有意な程度ではないと考えられる。

2) 早期妊娠高血圧腎症予防のための低用量アスピリン

低用量アスピリンは、早期妊娠高血圧腎症の高リスク妊婦でその発症を抑制するが、周産期出血のリスクを増大させる。そこで **Mendoza 5**⁸⁾ は高リスク群のなかでも可溶性 fms 様チロシンキナーゼ-1/胎盤増殖因子が正常の比較的风险が低い妊婦を対象に、妊娠 28 週で低用量アスピリンを中止する群と 36 週まで続ける群でその発症率を対比した。その結果中止群の発症率は 1.48%、継続群のそれは 1.73% であり、少なくとも中止群の非劣性は確認された。また、出血性合併症の頻度は継続群で有意に高かった。なお新生児の有害事象には差がなかった。従って早期分娩となる可能性のある患者にとっては出血性合併症の回避につながる好ましい結果となった。但し、人種の異なる日本人での適応は投与期間や投与量を含めた検討が必要であろう。

3) アルドステロン生成酵素阻害薬の CKD 治療薬としての期待

スピロラクトンなどのミネラルコルチコイド (MR) 拮抗薬は降圧薬であると同時に臓器保護作用を期待して使用されている。アルドステロン生成酵素阻害薬も降圧薬 (ジャーナル四天王、2023 年 9 月 27 日掲載) として注目されているが、この度 **Tuttle 5**⁹⁾ は日本を含む 29 カ国で実施したプラセボ対照第 II 相 RCT で RA 系阻害薬治療中の症例において、14 週間のアルドステロン合成酵素阻害薬の BI 690517 (本邦未発売) 投与が CKD の尿アルブミンを強力に減少させ、SGLT2 阻害薬との併用で相加的に効果を表す事から CKD 治療薬としての期待を伺わせた。その効果は用量依存性で、血中アルドステロン濃度も用量依存性に減少したが、血中コルチゾール濃度には影響しなかった。

○ CKD の評価と対策

1) eGFR の精度向上のための欧州腎機能コンソーシアム (EKFC) の報告

eGFR を評価するにあたり EKFC が開発した EKFC eGFRcr 式が有る。**Pottel 5**¹⁰⁾ は年齢、性別、人種の差による変動をコントロールするため、血清クレアチニン値を性別や人種による変動が少ないシスタチン C 値による EKFC eGFRcys 式に置き換え可能か否かを検討した。イヌリンや ¹²⁵I イオサラメートなどで算出した GFR を基準とし、EKFC eGFRcr 式、EKFC eGFRcys 式各々で算出した。その結果は EKFC eGFRcys 式は EKFC eGFRcr 式と同等の精度を有し、国際腎臓病ガイドライン (KDIGO) が推奨する CKD-EPI eGFRcys 式より精度が高いことが判明した。より簡便な式となりえるが、わが国では EKFC eGFRcr 式も eGFRcys 式も性別で係数が異なる。またこの試験では白人と黒人のみが対象である。体格

差や人種差の範囲が狭いことから、我が国で使用可能か否かの検討が必要であろう。

2) アルブミン尿及び eGFR の程度で評価した CKD の腎と心血管疾患への影響

Writing Group for the CKD Prognosis Consortium¹¹⁾は、2,750 万人余りを対象としたメタ解析の結果、尿アルブミンおよび eGFR の階層別で CKD の有害事象を評価したところ、アルブミン尿の増大と eGFR の減少に依存して腎不全や心血管疾患を含むリスクが上昇したと報告した。尿アルブミン/クレアチニン比(UACR)は 30 未満が正常範囲であるが、10 未満の正常と 10-29 の正常高値で比較すると正常高値ですでにリスクが高くなっている。すなわち正常と考えられる範囲でもすでに有害事象に対する認識を持つ必要があるのかもしれない。我が国では保険診療上尿アルブミンの評価は糖尿病症例に限られ、それ以外は尿蛋白で評価しなければならない。尿蛋白は尿細管由来の物も含むので同様の評価が可能かは不明であるが、注目すべき結果と考える。

3) 中等度腎機能低下と有害事象の関連は若年者ほど強い

Hussain ら¹²⁾はカナダのオンタリオ州の健診の結果から腎機能低下と複合有害事象(全死亡、心血管疾患、腎不全)との関連を年代別および腎機能階層別に対比した。8,703,871 例を対象に年齢は 18-39 歳、40-49 歳、50-65 歳の 3 階層で、eGFR は 50 から 120 以上の 10 毎の 8 階層での比較である。eGFR70-80 の軽度腎機能低下では若年においては他の年齢層より有害事象の HR は高く、この傾向は腎機能低下が大であるほど顕著であった。また有害事象別に解析しても何れも同様の結果であった。なお、やはり尿蛋白陽性例では陰性例に比較して有害事象の HR は高いことも確認された。若年者においてはより頻回の腎機能評価が必要である。

4) 米国ヘルスケア改革であるメディケアのアドバンテージプランの末期腎臓病(End-Stage Renal Disease:ESRD)ケアへの寄与

米国のヘルスケア改革は 2010 年のヘルスケア改革法に基づき、数年の準備を経て 2014 年に本格的に実行された。所謂オバマケアである。基本骨格は低所得者を対象としたメディケイドと基本的に高齢者を対象としたメディケアであり、両方の有資格者をメディケア・メディケイド二重資格者としている。ESRD は総ての年齢でメディケアの対象であるが、日本と違い一定の保険料を払う義務がある。これを改良し、利用者負担に保険料納付の上限を設けて、より低負担でより広範囲な医療を受けられるようにしたのがメディケアアドバンテージプランである。しかし ESRD 患者はその医療費負担が自治体や保険会社に過大である

と判断され、2020年までは適応対象とはならなかった。2021年1月によりやく適応対象とされ、ESRDの患者にとって必要な医療がより受けやすくなった。**Nguyenら**¹³⁾は2020年の575,797名のESRD患者の加入状況をその前後の1年間で比較した。その結果加入率は24.8%は37.4%と1.5倍に増加した。内訳は黒人で72.8%、ヒスパニックで44.8%、二重資格者で73.6%の増加を見た。わずか1年間の対比であるため、死亡率など予後の比較は不可能であるが、医療費の問題からのESRD発見・対応の遅れ、質の低い透析療法などの格差が解消する方向に向かうのではないかと推察される。

5) 欧州と対比した我が国のオンライン血液透析濾過 (HDF) の現況

欧州におけるオンラインHDFの多施設共同研究である**CONVINCE研究**¹⁴⁾は従来のハイフラックス膜の血液透析(HFHD)に比較して大量置換液使用のオンライン血液透析濾過(HDF)は、心血管イベントによる死亡リスクや致死性または非致死性心血管イベントの複合死亡リスクは差がなかったが、全死亡を有意に23%減少させた。これまでの両者の比較はローフラックスHDとの比較が多く、またHFHDとの比較では一部の報告での有意性に留まる。置換液量(濾過量+除水量:CV)の事前設定がなされておらず、大きなCVが確保できた症例の予後が良好であった可能性も想定された。本研究では目標CVが $23\pm 1L$ と定め、患者背景にも群間に差はなかった。そのうえでの予後の改善の報告は大変意義が大きい。著者注:我が国では2012年によりやくオフラインと区別されオンラインHDFが保険診療上認められた。その後は増加の一途をたどり、2021年末には12万人をこえる患者で施行され、全透析人口が35万人であることから、我が国においては標準的血液浄化法となりつつある。しかし置換液補充がヘモダイアルターの後の後希釈方式である欧米と大きく違い、わが国では前希釈方式であり、後希釈方式は5%前後にとどまる。各々に利点はあるが、このような違いの要因の一部は患者背景の違いが関与する。我が国では肥満の透析患者は少ないが、この研究ではBMIが 27.4 ± 5.6 と我が国の軽度肥満に該当する。また、後希釈方式でCV23Lを得るには大量の血流量を必要とし、この研究では $369\pm 54\text{mL/min}$ で行っているが、我が国では体格差と関連して後希釈方式では200~260 mL/min程度が8割を占める。従って後希釈方式でCVが20Lを超えるものは1割に満たない。前希釈方式の利点は α ミクログロブリン除去に優れ、骨・関節痛やレストレスレッグ症候群への効果に優れるが、生命予後に関しては日本透析療法学会のデータベースで2012年末から1年間でHD群を対照に検討し、HDおよびCV40L未満の前希釈方式HDFに比較してCV40L以上の前希釈方式HDFの生命予後が優れていたと報告されている。新たな前向き研究でHFHDもしくは後希釈方式HDFとの生命予後を比較した研究が望まれる。

(浦 信行)

文献

1. Lafayette, R., et al, the NefIgArd trial Investigators, *Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy(NefIgArd):2-year results from a randomised phase 3 trial*. Lancet, 2023; **402**:859-870. PMID:37591292
2. Mathur, M., et al, the ENVISION Trial Investigators Group, *A phase 2 trial of sibeprenlimab in patients with IgA nephropathy*. N Engl J Med, 2024;**390**:20-31. PMID: 37916620
3. Heerspink, H.J.L., et al, the PROTECT Investigators, *Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial*. Lancet 2023; **401**:1584-1594. PMID: 37015244
4. Rovin, B.H., et al, the DUPRO steering committee and PROTECT Investigators, *Efficacy and safety of aparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial*. Lancet 2023; **402**:2077-2090. PMID: 37931634
5. Heerspink, H.J.L., et al, *Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD) : a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial*. Lancet 2023; **402**:2004-2017. PMID: 37931629
6. Rheault, M.N., et al, the DUPRO steering committee and DUPLEX Investigators, *Sparsentan versus irbesartan in focal segmental glomerulosclerosis*. New Engl J Med 2023; **389**:2436-2445. PMID: 37921461
7. Ong, K.L., et al, *Association of omega 3 polyunsaturated fatty acids with incident chronic kidney disease: pooled analysis of 19 cohorts*. BMJ 2023, **380**:e072909. PMID: 36653033
8. Mendoza, M., et al, *Aspirin discontinuation at 24 to 28 weeks' gestation in pregnancies at high risk of preterm preeclampsia: a randomized clinical trial*. JAMA 2023,**329**:542-550. PMID: 36809321
9. Tuttle, K.R., et al, the Asi CKD group. *Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial*. Lancet. 2023 Dec 15 PMID: 38109916
10. Pottel, H., et al, *Cystatin C-based equation to estimate GFR without the inclusion of*

- race and sex*. New Engl J Med, 2023,**388**;333-343. PMID:36720134
11. Writing Group for the CKD Prognosis Consortium. *Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis*. JAMA. **330** 1266-1277.PMID: 37787795
 12. Hussain, J., et al, *Associations between modest reductions ion kidney function and adverse outcomes in young adults: retrospective. population based cohort study*. BMJ, 2023, **381**:e075062. PMID: 37353230
 13. Nguyen, K.H., et al, *Medicare advantage enrollment among beneficiaries with end-stage renal disease in the first year of the 21st century cures act*. JAMA 2023, **329**:810-818. PMID: 36917063
 14. Blankestijn, P.J., et al, *Effect of hemodiafiltration of hemodialysis on mortality in kidney failure*. New Engl J Med, 2023, **389**:700-709. PMID: 37326323

「急性脳血管症候群（ACVS）」と 「塞栓源不明の脳塞栓症（ESUS）」

国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授
山王メディカルセンター脳血管センター長
東京女子医科大学名誉教授

J-CLEAR 評議員

内山 真一郎



2023年11月4日に開催された母校の北海道大学病院100周年記念講演において、研究テーマとして取り組んできた急性脳血管症候群（acute cerebrovascular syndrome, ACVS）と塞栓源不明の脳塞栓症（embolic stroke of undetermined source, ESUS）について講演したのでその要旨を紹介する。

一過性脳虚血発作（transient ischemic attack, TIA）は脳卒中症状が短時間で自然に消失するため、本人および家族に無視または軽視されがちであり、TIA発症直後の危険性は一般の医師にさえ十分理解されていなかった。しかしながら、TIAへの初期対応の遅れは患者の転帰に致命的な影響を及ぼす危険性があるので、TIAを生じたら直ちに評価を行い、早急に治療を開始すべきである。TIAの早期診断・早期治療は脳卒中予防の水際作戦として大きな医療経済効果が期待できる。このような背景から、我々はTIA患者を軽症脳梗塞と合わせて5000例登録して5年間追跡調査するTIAregistry.orgという国際共同前向きコホート研究を行なった。ACVSは急性冠症候群（acute coronary syndrome, ACS）に対応する概念であり、TIAを急性脳梗塞とともにACVSの概念に包括し、救急疾患として対処すべきであるというのが我々の主張であった。我々はTIAregistry.orgの1年後の追跡調査の結果を2016年にNew England Journal of Medicine（NEJM）に発表した。ACVS発症後1年間の脳卒中再発率は10年前に比べて半減していたことから、脳卒中専門医による迅速な診断と治療は、その後の脳卒中発症を大きく減らせることが証明できた。しかしながら、TIA患者に対する脳卒中予防の水際作戦を成功させるには出口と入口の議論が必要であり、これは出口からみたチャンピオンデータにすぎず、入口までたどりついていないTIA患者にも同様な最善の医療を提供するには、一般住民と非専門医にTIAの予備知識と、正しい診断および緊急対応の必要性を理解してもらうことが必須となる。さらに、我々はTIAregistry.orgの5年追跡調査の解析結果を2018年に再びNEJMに発表した。主要な心血管イベントの累積発症曲線は1年を過ぎてから5年後に至るまで、減衰することなく直線的に推移していたことから、脳卒中再発予防対策は現行のガイドラインでは不十分であり、今

後は脳卒中の残余リスクの同定と対策が重要であると思われた。その後到我々の行った二次解析によれば、古典的危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙、心房細動）を有さない症例でも最大の転帰予知因子は頭蓋内外の症候性主幹動脈狭窄であったことから、動脈狭窄に対する遺伝因子や環境因子を含む非古典的危険因子（non-traditional risk factor）への新たなアプローチが求められる。

原因不明の脳梗塞は脳梗塞全体の25%を占め、cryptogenic stroke（潜因性脳卒中）と呼ばれてきたが、その定義はあいまいであり臨床研究の妨げになっていたことから、著者を含む国際的なワーキンググループが抗血小板療法と抗凝固療法の再発予防効果を比較するため、実践的で明確な診断基準に基づくESUSという概念を提唱した。ESUSは画像上脳塞栓症と考えられるが、通常の検査で塞栓源が不明な病態であり、他の病型を除外することにより診断される。我々はESUS患者においてリバーロキサバンとアスピリンを比較するNAVIGATE ESUS試験の結果を2018年NEJMに発表し、ダビガトランとアスピリンを比較したRE-SPECT ESUS試験の結果を2019年同誌に発表したが、いずれの直接作用型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant, DOAC）もアスピリンに対する優位性を示すことができなかった。両試験に登録された症例は凝固依存性疾患病態（thrombin-generated disease state）と血小板依存性疾患病態（platelet-dependent disease state）の重複例が多かったことが理由と考えられたことから、DOACの標的となる前者を選別し得るESUSという概念の再構築が必要と考えられる（Ntaios G. J Am Coll Cardiol 2020;75: 333-340）。そのためには、大血管閉塞例から回収した血栓の組成分析や、画像や血液のバイオマーカーの解析が有用であろう。ESUSにおいて最も頻度の高い併存疾患は潜在性心房細動（covert AF）であり、心臓リズムを長時間記録するほどその検出率は高くなるが、持続の短いAFや脳梗塞発症後長期間経過して発見されるAFは脳卒中のリスクとはならず、実際心房細動があるというだけでは脳卒中の独立した危険因子として証明されていない。そこで、covert AFでは脳塞栓症を予知できる特徴を備えているかどうか重要となり、これらを心電図、血液、心エコー、心臓MRIなどのバイオマーカーとして同定し、陽性であれば長時間モニターにより積極的にAFの検索を行うというアルゴリズムの確立が望まれる。

近年の画像検査の進歩により、動脈原性脳塞栓症がESUSの原因として従来考えられていたよりも多いことが明らかになった。我々は急性期脳血管障害における可溶性血小板活性化受容体であるC型レクチン様受容体2（sCLEC-2）のバイオマーカーとしての有用性を検討する多施設共同前向きコホート研究（CLECSTRO）を行っており、ACVSやESUSにおける臨床的意義について解析する予定である（Uchiyama S et al. BMJ Open 2023;13:e073708）。

若い研究者の先生方へ： 私の臨床医学研究の経緯

東京医科大学循環器内科教授
J-CLEAR 評議員
富山 博史



私は循環器内科医です。私はこれまで“血管機能と脳心血管疾患”をメインテーマとして研究を続けてきました。

ご存じのように血管は収縮・拡張し、更に伸展性を有します。こうした生理学的特性から、血管は“全身臓器に血液を効率的に送り、それを維持する機能”を有します。この血管の機能の破綻は、図のように様々な機序を介して脳心血管疾患関連病態に好ましくない影響を与えます。それ故に脳心血管疾患における血管機能の研究はとても重要なのです。以下に、私の血管機能関連の臨床研究に関わった経緯をお話しします。



私の臨床研究の始まりはまだ医局研究生の頃、Treadmill 運動負荷試験を実施した患者さんの中に、血圧が過度に上昇する方がおられることを不思議に思ったことがきっかけでした。そこで、私は先ず高度血圧上昇の機序の検証から始めてみました。仮説は“血管の硬化（動脈の硬さ＝後述する血管機能）や交感神経の過緊張が高度血圧上昇に関連している”でした。ところが

1990年当時はまだ動脈の硬さや交感神経活性の評価は一般的でなく、参考資料も少なく、なかなか研究を先に進めることが難しい状況でした。しかしその後、日本大学教授：久代登志男先生にご指導いただく機会に恵まれた中で、運動時の血圧上昇が高度である患者さんは左室肥大や眼底所見が増悪していることに着目したことで前に進むことができ、そのことを論文として発表することができました。またそれが学位論文ともなりました。このような経験を経て（その時はまだ明確な研究の方向性は確立していませんでしたが）、今後も血管に関連した臨床研究を継続することへのイメージが持てるようになりました。

また丁度その頃（1990年前後）頸動脈超音波検査による頸動脈硬化病変評価の重要性が指摘され始めました。それに伴い、私がおのちにご指導いただく事となった帝京大学教授：道場信孝先生から、「頸動脈超音波検査を用いて血管障害と頸動脈圧受容体反射の関連を検証してみたらどうか」と、ご示唆いただきました。詳細は省きますが、研究内容は、頸動脈伸展性障害が血圧調整反応障害と関連することの証明です（Am J Cardiol. 1996 Jul 15;78(2):225-7）。当時は、頸動脈超音波検査は粥状硬化病変を形態的に評価することが主体で、機能的な血管障害の評価（動脈伸展性評価）は殆ど実施されていませんでした。すなわち、上述の血管機能の概念がまだ確立されていない頃に、血管機能の指標の一つである血管伸展性を用いた臨床研究を偶然的に実施することとなったのです。その時、道場教授から、動脈内皮機能（血管機能の一つ）評価の有用性を報告したLancetの論文も紹介して頂きました。そのような経緯を経て、糖代謝障害と動脈内皮機能障害の関連をHypertension誌に発表する機会に恵まれました（Hypertension. 2000 Aug;36(2):245-9）。

その後は、道場教授ご退官に伴い2001年からは研修医時代の先輩である東京医科大学教授山科章先生の下、一緒に仕事をさせていただく事となりました。そこでは、上腕-足首間脈波速度を使用した臨床研究を開始しました。脈波速度は血管機能の一つである動脈の硬さ（arterial stiffness）を評価する検査方法です。当時、周りの先生からは「粥状硬化（atherosclerosis）が動脈狭窄・閉塞を介して脳心血管疾患発症・増悪（ischemic events）に寄与する重要性は理解できるが、動脈内腔狭窄とは直接関係しない動脈の硬さ（arterial stiffness）に大きな臨床的意義はあるのか」と、よく質問を受けました。しかし前述の通り、私の臨床研究の経緯（動脈の硬さが過度に血圧を上昇させる。動脈の硬さは循環調節不全に寄与する）から、動脈の硬さ評価は臨床的に重要であると確信していました。

2009年には山科教授の推薦で、日本循環器病学会雑誌（Circulation Journal）に総説を執筆する機会を得て、脳心血管疾患における血管機能障害の重要性を誌上で発表しました（Circ J. 2010 Jan;74(1):24-33）。この総説で、1990年の臨床研究開始から20年、紆余曲折を経て得た“血管機能”の概念〔血管内膜と血管中膜が個々の機能を有し、複合的に作用する。そ

の機能の破綻は、心血管系に好ましくない作用をもたらす)を提唱することができました。この総説は血管機能に関連した多くの論文で引用されており、とても名誉なことと思っております。

私は、研究開始当初から血管機能を理解していたわけでは勿論ありません。しかし、血管に関連した臨床研究を継続したことで、血管機能の概念を徐々に確立することができ、上記の総説でまとめて提唱することができたと痛感しております。その後は、国内外の動脈硬化性血管障害の臨床研究、疫学研究に携わる多くの先生方のご協力をいただき、日本血管不全学会・日本循環器病学会から血管機能検査の基準値を報告することができました (Hypertension, 2018 Nov;72(5):1060-1071)。

最初から明確な研究の方向性を決めて臨床研究を進める研究者は少ないと思います。しかし今、定年を迎えるにあたり改めて“明確ではなくても、テーマをイメージしつつ研究を継続すること”の重要性を再認識しています。この度、そのことを若い研究者の先生方にお伝えし、エールの言葉とさせていただきます。

わが国の臨床研究を振り返って

梅田脳・脊髄・神経クリニック院長
J-CLEAR 評議員
中川 原譲二



1980年代の半ばから、わが国ではEBMの推進とともに臨床研究の重要性が指摘され、脳血管障害の領域でも多施設共同研究が開始された。今では急性期脳梗塞の標準的治療であるalteplase（米国で開発された初の遺伝子組み換え薬品）を用いた血栓溶解療法も、1990年前後にわが国で行われたduteplase（日本で開発された遺伝子組み換え薬品、後に特許訴訟で生産中止となる）を用いた多施設共同研究（山口武典元国循総長が主導）が嚆矢となり、1995年alteplaseを用いたNINDS trialの成功で、血栓溶解療法が承認された。虚血脳に対する急性期の再灌流が、出血性脳梗塞や脳浮腫を助長すると信じられていた時代に、再灌流療法が画期的治療として登場したのである。また、同時期に、わが国でも現在の血栓回収療法に繋がる血栓溶解剤の動注療法に関する臨床研究が開始されていた。日、米、欧では、急性期脳梗塞の新しい治療に関わる臨床研究が軌を一にして始まるという臨床研究のシンクロニシティが生まれ、筆者もわが国でのalteplase研究であるJ-ACT研究に参画し、J-MARSの筆頭著者を担うなど臨床研究に貢献する幸運に恵まれた。

再灌流療法の根拠は、1981年にAstrupらが提唱した脳虚血性ペナンプラ概念である。脳梗塞のコアの周囲には、神経活動は停止しているが、細胞死には至っていない部分があり、再灌流によって救済できる可能性があるとする学説である。1980年代から数多く行われては消えていった急性期脳梗塞に対する脳保護治療の臨床研究の根拠ともなっていた。脳保護治療薬に関する臨床研究は現在ほとんど顧みられないが、言うまでもなく、再灌流と脳保護は、急性期脳虚血治療の両輪であり、いずれはこれらの同時併用の有効性が論じられる日が来るであろう。脳虚血性ペナンプラは、急性期の再灌流療法によっても完全に救済することができず、不完全脳梗塞となることが病理学的に知られている。ヒトでの再灌流後の不完全脳梗塞については、筆者が行った皮質神経細胞の分布をマーカーとするIomazenil-SPECTを用いた研究で、MRIでは判定できない皮質神経細胞の脱落を画像化し、1997年に筆者とコペンハーゲンのNA Lassen（脳循環代謝研究のメンター、図）らの共同研究として報告した。そろそろ、再灌流療法後の不完全脳梗塞による脳機能障害やその防止をテーマとする臨床研究が行われても良い時期と思われる。

急性期脳梗塞治療の領域で最近発表された主要論文の多くが、中国で行われた臨床研究の結果報告である。このことは中国において質の高い臨床研究が行われていることを示唆している。翻って、わが国での臨床研究の現状は、どうであろうか。バブル経済崩壊以降の失われた30年間に、臨床研究のシンクロニシティから取り残された感が禁じ得ない。中国と日本の経済指標の推移と Major journal に発表された医学論文数の推移は、確かにリンクしているようにも思え、経済力の差を反映していると解釈出来ないわけではない。しかし、先進国を自認してきたわが国の経済の停滞と臨床研究の質がリンクしているとは考え難い。むしろ、この30年間に、質の高い臨床研究が行える体制を整備する努力を怠ってきたためと言わざるを得ない。臨床研究の質の改善において、経済力の低下は、一要因に過ぎない。本邦における臨床研究のパイオニアである森悦郎元東北大学教授の卓見に準ずれば、臨床研究の成功に必要なものは、研究動機と根拠、研究の実現可能性、研究の人的支援と技術的支援、研究資金、研究者間の協力などであり、克服すべきものは、自己顕示欲、権威主義、規制当局、営利主義などである。

医療における働き方改革が本格化する中で、臨床研究がますます出来にくい環境が進みつつあるとの臨床現場の「嘆き」を聞く。しかし、労働環境の改善と臨床研究の推進がぶつかり合う関係にあるとは思えない。臨床研究が活発な欧米や中国で、そのような問題が生じたことなど、これまで聞いたことがない。労働環境の改善と臨床研究の推進がぶつかり合うとすれば、臨床研究が一個人に帰属する場合のみである。臨床研究は、組織に帰属し、組織的に遂行される研究であり、質の高い臨床研究が行える体制を整備することが前提となる。臨床現場における「嘆き」は、臨床研究を行う体制を整備することなく、働き方改革を押しすすめていることの証左でもある。質の高い臨床研究が行える体制の整備が完了しているならば、医療における労働環境の改善は、むしろ臨床研究の推進にプラスに働く可能性さえある。整備の順序を間違えてはならない。



Bispebjerg Hospital in Copenhagen, 1994

医薬品不足の考えられる要因及び今後への期待

としまえん薬局
J-CLEAR 評議員
内山 敦史



後発医薬品は43兆円も超える医療費を抑制するためには、必要かつ重要なポイントであり、これからの少子高齢化、医療者不足による人件費高騰など、様々な起こりうる問題点の解決に大切な国民参加型の制度と考える。しかしながら昨今、医薬品不足の状況は深刻化してきている。コロナ禍以前より約3年が過ぎようとしているが、現状としては改善される兆しは見えてきていない。むしろ悪くなっている状況と言っても過言ではない。厚生労働省の後発医薬品推進ロードマップが出来てからはや10年以上経とうとしている。厚生労働省は下記のように後発医薬品を定義している。

後発医薬品（ジェネリック医薬品）は、先発医薬品と治療学的に同等であるものとして製造販売が承認され、一般的に研究開発に要する費用が低く抑えられることから、先発医薬品に比べて薬価が安くなっています。後発医薬品を普及させることは、患者負担の軽減や医療保険財政の改善に資するものです。（ホームページ抜粋）

これは国民に対して国民参加型の医療費削減運動であり、それにより社会保障費の増加を防ぎ国民の負担を防ぐことができるとも捉えることができます。しかしながら、社会保険料は増加し続けています。これは高齢化の問題だけではないと考えます。私見ですが保険医療費の偏在が大きく影響していることが大きく影響しているように考えます。（しかし後発医薬品の薬価を下げることで医療費を下げる一番簡単な方法のために下げ続けている）

なぜ現在の医薬品不足を招いたか

今回の問題が起こる前に後発医薬品の原料（バルク）は中国、インドなどからの輸入にほぼ頼っており（先発医薬品も輸入に頼っている）、輸入量も出荷予想量に応じた輸入（過度な薬価削減によるコスト削減？）によるギリギリの生産体制で行われており OEM の販売も散見された。また、先発医薬品メーカーも後発医薬品が出ることで利益の出ない薬剤は販売を中止してきた。綱渡り状態での供給状態であったことは想定される。ここで2020年に小林化工の健康被害を皮切りに日医工の不正問題とドミノ倒しの様に薬の供給が滞ることになった。特にこの2社は OEM で複数の会社に供給をしていることが原因で、この問題は拡大した。その後他メ

メーカーでも GMP 基準をクリアしているメーカーでありながら、複数メーカーが製品基準をクリアできずに供給停止、一部供給など悪循環へと陥ってしまった。

今回の問題構造としては企業のコンプライアンス、ガバナンスに対する軽視、欠如、隠蔽ができる企業の体質（社内文化や評価体制）公的な査察制度の欠如などが考えられる。ここで国の査察体制に対し疑問を持つ。元々の査察は事前通告で実施されており、2016年化血研の不祥事以降無通告（当時一斉点検後に事後届が必要なものは69%もあった）で査察を行うよう厚生労働相は強く、徹底強化するよう指導してきたはずだが未だ問題が産出されており大きな疑問が残る。これらの問題に加え COVID-19 問題による解熱剤、鎮咳薬の使用量の増加や円安による原末（バルク）の高騰によるメーカーの営業萎縮による供給量の減少、停止など悪循環へと陥っている。

今後に期待する

上記に述べた問題を改善することはもちろんだが、この様な問題が約2年間公に告知されていなかった印象は大きい。マスコミでの報道も少ない印象であった。メーカーからは通知書一枚で連絡をした形のみであり、今後の対策と方針の情報提供は無く、問題の深刻さが伝わってこなかった。また、薬剤の安定供給を担う薬剤師（薬剤師会）が羅針盤たるべき時期に方向性をもち行動した印象はなく、この様な時こそ医師会と共同で対応策を提示するべきと思う。国もメーカーに増産依頼をかけているだけで具体的な対応策を明示していない。（抗生剤は2社国内でバルク製造を6月に開始）しかし次回診療報酬にて薬価を1%下げの方針を打ち出している。

今後の対策として、現場レベルと国レベルでの対応が急務であり、現場レベルでは必要最低限の処方、代替処方提案の効率化、ルール策定、物流の一極集中化の抑制（付度による供給）、薬局間での在庫共有化公衆衛生の再定義、医師への情報共有の強化、メーカーからの情報開示（現状ネットで報告のみ）などが考えられるが、あくまでも物流改善されなければやはりギリギリの状況は改善できない。国は各長期収載品目メーカーに補助もしくは薬価のみなおしを実施し、物流改善を期待したい。これら問題は日本だけではなく欧米、ヨーロッパでも起こっており世界的バルクの争奪戦は始まるかもしれない。それに負けないためにも早急な対応を期待したい。但し、後発医薬品の使用は皆保険を守る観点からも重要であり、より医療従事者が介入し、より良いものを提供できる環境の整備は必要かつ急務と考える。

今回、国を含めた公の功罪は大きい。元々医療費負担（社会保障費負担）の軽減、安心安全と国民に訴え事故が起きれば対応に苦慮する、原発問題と似ていると感じるのは私だけだろう

か？医療提供者はより先を見た行動に期待したい。これからは国民も含め自己責任のもと考え行動できるための医療教育を提供できれば良いと思う。

米国の医学レポーターから学んだこと

フリーランス・医学レポーター (Office-J)

J-CLEAR 会員

宇津 貴史



医学情報の記事を書くようになってから、気が付けば約 30 年が経過していました。先輩や同僚、そして後輩からも多くを学びましたが、それ以上に米国人同業者から得たものが大きかったと感じています。彼らと直接会うのは基本的に海外の大規模学会取材時だけですが、受けた影響は小さくありません。

「知識量・質問の鋭さ」ともまさに「プロ」

まず驚いたのはその知識量です。海外学会では記者会見が多々開かれるのですが、そこで彼らが発する質問を聞けば、どれほど背景に精通しているのかがよく分かります。鍵になる臨床試験や重要論文だけでなく、関連論文も一通り抑えています。ただしその分、どうしても守備範囲は狭くなるようです。循環器疾患の学会と代謝異常疾患学会を比べると海外組のメンツはガラッと変わります（それで生活できるのは、うらやましい限りですが）。

彼らの「質問の鋭さ」にも当初は驚きました。臨床試験であればデザインの妥当性、評価項目の適正さ、結果や考察にハイプやスピンのないかなど、ボーッと聞いていると気づかないであろう点を彼らは見逃しません。「研究の見方」の多くをこのような記者会見で学びました（加えて昔は学会本体でも「臨床試験の正しい見方」といった教育セッションが結構あり、かなり辛口のレビューを多数聴講できました）。そのような成長の成果は少しですが、自前の原稿（メディカル朝日）にも反映できたかと思えます。

意外なことに理系ばかりではない

このような米国同業者ですが少なくとも同年代では、理系のバックグラウンドを有する人ばかりではありませんでした。むしろジャーナリズム学から入り修士号を取ったパターンの方が多かったように思います。かつて Milton Packer 先生がインタビューを許した唯一の記者であるラリー・ヒューストン氏（わが国のディオバン問題を世界で最初に報道）などは英語学の博士号保有者という変わり種で、この仕事にしては少し場違いな学位の私（法学修士）も少し気が楽になりました。

また彼らも多くは製薬会社関係の仕事をしていましたが「プロモーション」と「CME/報道」をしっかりと分けて考えていたのが印象的でした。20世紀の米国には医師を対象とした質の高いフリーペーパー、あるいは製薬会社出資 CME 定期誌/紙も多数存在しており、優秀誌/紙や記事を表彰する専門学会も散見されました。そのような良い時代に育った記者だったのでしょう。

海外学会現地取材の醍醐味

さて私にとって今年は、初めての海外学会取材から 32 年目にあたります。初回はアトランタで開催された米国心臓病学会 (ACC) でした。当時の Late Breaking Trials は最終日の 1 セッションのみ。若き日の Packer 先生が「慢性心不全に対する強力血管拡張薬が死亡を増やした」というネガティブ試験を発表後、「死亡例では心拍数が高かった。交感神経活性が悪さをしているのかもしれない」と考察されていました。「心不全に β 遮断薬が有用なはずだ」という当時としては仰天の仮説を ACC の Bishop レクチャーで披露したのはその翌年、それを実証した US カルベジロール試験の欧州心臓病学会報告は 2 年半後です。今となっては「心不全治療の転換点」を見た思いがします。

近年、学会取材はリモートが増えて楽になりましたが、やはり現地取材に比べれば物足りません。大きな臨床試験が出た後、関連する一般演題セッションでたまに見られる「場外乱闘」、さらに大きな会場の前方に陣取った大御所たちがささやき合う「他研究に対する忌憚なき意見交換」、あるいはまれながら Late Breaker の裏番組でひっそりと報告される「不都合な真実」など、これらは現場でなければなかなか聞けません。

朝一番の教育セッションから夜の最終演題まで学会場内を駆けずり回り、狭いホテルの部屋に戻れば冷蔵庫で冷やした仕事後のビールだけを楽しみに速報を書く。そんな経験をもう一度くらいはしても良いかなと思っています。

末筆となりましたが自費海外取材に際しては、本会から取材費の一部を支給していただきました。心から御礼申し上げます。

2023 年の消化器領域のレビューに関する感想

国立国際医療研究センター国府台病院 名誉院長
東京医科大学消化器内視鏡学講座 兼任教授
J-CLEAR評議員
上村 直実



私の専門は消化器領域であり、2023年に担当させていただいた論文はNEJMやLancet等に掲載された9論文であった。消化器がんの関連として、切除不能胃がんに対する新たなレジメに関する2論文、予後の悪い進行性膵がんに対する治療選択を占う1論文、胃がんリスクに関与するピロリ感染と生殖細胞系列遺伝子変異による遺伝的要因の関連を解明した1論文であり、炎症性腸疾患（IBD）関連として、潰瘍性大腸炎（UC）に関してはオザニモドに続く2番目の低分子スフィンゴシン1リン酸受容体調節薬であるエトラシモドと新たなIL阻害薬であるミリキズマブの有用性と安全性を検証した2論文とクローン病（CD）に対するJAK阻害薬の有用性を示した1論文であり、その他、難治性の過敏性腸症候群（IBS）に対する2次治療として抗うつ剤の有用性を示した1論文と原発性胆汁性胆管炎（PBC）に対する新薬の有用性を示した1論文であった。

最近、消化器領域でNEJMやLancet等のトップジャーナルに掲載される論文は新規薬物療法のプラセボ対照第3相試験の結果報告が多い。すなわち、ある限定された患者群を対象としてAかBかのどちらが安全で有用であるかを検証する試験であり、その後に行われる同様の疾患に対する臨床試験には必ず引用されるキー論文となるものである。このため、最近のNEJMやLancetのimpact factorが前代未聞の100以上となっている原因のひとつになっているものと思われる。逆にこれらトップジャーナルに掲載される臨床研究論文が大規模RCTばかりだと面白みに欠けると感ずるのは筆者だけだろうか。

最近、膵がん、胃がん・食道胃接合部腺がんに対する化学療法とくに免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor : ICI）に関するものが多くなっている。特筆すべきは、切除不能な進行胃がんに対する1次標準治療レジメにICIを併用する有用性が示されて、米国や日本でも薬事承認されるようになってきていることである。ICIを加えたレジメにより無増悪生存期間（PFS）が2~3ヶ月間有意に延長する成績が次々と報告され、患者本人や家族にとっては大きな福音がもたらされているといえる。しかし、生存期間が数ヶ月延長するものの完治する症例はほとんどないため、今後、コストパフォーマンスを含む議論が必要になると思

われる。一方、西欧諸国と比較したわが国の消化器がん診療の特徴は早期発見による内視鏡などを用いた低侵襲性の手術による完全治癒を目指すものであり、今後、本邦初の新たな検査技術の開発が望まれる。

一方、IBD とくに UC の治療に関しては、従来、軽症から中等症に対する第一選択薬としては 5-アミノサリチル酸製剤が用いられ、効果不十分な場合にはステロイド経口剤や免疫調整薬の併用が一般的であったが、最近、生物学的製剤や低分子化合物の出現によりステロイド依存性ないしは不応性を含む難治性の UC に対する薬物治療が大きく変化している。すなわち、抗 TNF α 抗体薬、インターロイキン (IL) 阻害薬、インテグリン阻害薬、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬など新規の薬剤が次々と出現して難治性の UC が次第に少なくなっている。それでも、UC 症例の中にはこれらの新規薬剤でも十分な効果が得られない患者や副作用により治療が中断される患者も少なくないため、さらに新たな作用機序を有する治療薬が開発されて研究結果が発表されるのが現状である。IBD に対する新規薬剤の有用性と安全性を検証する臨床試験の研究デザインとして寛解導入試験で寛解に成功した患者を寛解維持療法の試験に組み込んでいちどに初期治療と寛解維持治療の承認を獲得する試験方法が目立っている。慢性疾患で長期のコントロールが必要な IBD 患者に対する有用性と安全性を検証するには適切なデザインと思われた。

消化器領域の研究者にとっての懸案事項として予後の悪い膵がんに対する診療体制すなわち新たな検査や治療法が開発があるが、2023 年 9 月に従来の 1 次治療として 2 つの併用化学療法レジメンを直接比較するために施行された無作為化オープンラベル第 3 相試験の結果、NALIRIFOX 群が Gem+nab-P 群よりも全生存期間 (OS) と PFS を有意に延長することが示された。この結果、欧米では、遠隔転移例を中心とする切除不能膵癌に対する化学療法の第 1 選択は NALIRIFOX 療法となる可能性が高いことが示され、わが国でも同様な治療が選択されるようになるものと思われる。胃がんや大腸がんによる死亡者が低下してくる今後、未だに致命的な膵がんを早期発見するための新たな画期的な技術や検査方法の開発が期待されるところである。

このように、切除不能な消化器進行がんに対する新たな治療レジメンが次々と開発されては大規模 RCT により従来のレジメンより有意に高い有用性を示しては世の中に溢れるばかりの新薬が出回っているが、これらの高価な新薬に対する多面的な評価方法を確立する必要があると思われた。

働き方改革における医療と研究のあり方ー現状と問題点

絹川弘一郎(富山大学第二内科 教授/日本心不全学会 理事長)

野出孝一(佐賀大学医学部長)

田邊健吾(三井記念病院循環器内科 部長)

三ツ林裕巳(日本大学 客員教授/衆議院議員)

桑島 巖(臨床研究適性評価教育機構[J-CLEAR] 理事長):司会

司会のことば：医師の働き方改革 ー懸念される医学研究への影響

桑島 巖

2024年4月から医師の働き方改革の新制度が発足されますが、診療以外に教育や研究も行わなければならない大学病院や教育病院にとって、医師不足の状況下での勤務時間の制約は大きな問題ではないかと思います。NHKニュースによると、厚生労働省は大学病院に勤務する医師について、新薬の勉強など本来業務と直接関連のある「研さん」は労働時間に該当するという考え方を示しました(表1)。大学病院で勤務する医師について、試験問題の作成や採点、学生の論文の指導などの教育や研究も本来業務に含まれるとの考え方を示し、そのうえで、本来業務と直接関係がある「研さん」については、上司の指示があれば所定時間外であっても労働時間に該当すると明示しました。ただし、本来業務と「研さん」を明確に区別することが難しい場合が多いとして、医師本人と上司の間で双方の理解が一致するよう十分に確認する必要があるとしているわけです。この曖昧な部分が本日の論点の一つになると思います。



桑島 巖氏

働き方改革により、医療レベル向上に不可欠な院内勉強会(文献紹介、輪読会、講演会など)、症例検討会、学会発表準備、論文執筆などに制約がかかることが考えられます。しかし2019～2021年の平均でみる日本の総論文数は世界で5位、引用回数の上位10%論文は13位、上位1%論文は12位で、量・質ともに徐々に低下しており(表2)、非常に危機感をもっています。大学の研究者の職務時間は長く研究活動の時間も多いのですが、働き方改革で研究の時間が減るのではないかという懸念もあります。また、日本の研究者数は多いけれども、効率のよい研究ができていないかについて考える必要があります。一方で、日本の国立大学への運営費交付金が減少しており、マンパワーや研究への影響も問題です。

本日は働き方改革が施行されるにあたり、現状をふまえての取り組みや自己研さんと実務労働をどのように区別するか、研究の扱いをどのようにするかなどについてお考えを聞かせていただきたいと思います。

表1 医師の働き方改革 大学病院勤務医の「研さん」労働時間と明示

- ・今年4月から始まる医師の働き方改革を前に、厚生労働省は大学病院に勤務する医師について、新薬の勉強など本来業務と直接関連のある「研さん」は労働時間に該当するという考え方を示しました。
- ・医師の働き方をめぐっては、診療などの本来業務のほかに新薬の勉強や学会の出席など「研さん」に使う時間が多いとして、今年4月から医師の働き方改革が始まるのを前にどこまでを労働時間とするか議論になっています。
- ・厚生労働省は今回、これまでの通達を一部改正し、大学病院で勤務する医師について、試験問題の作成や採点、学生の論文の指導などの教育や研究も本来業務に含まれるとの考え方を示しました。
- ・そのうえで本来業務と直接関連がある「研さん」については、所定の労働時間内に行われた作業のほかに、上司の指示があれば所定時間外であっても労働時間に該当すると明示しました。
- ・ただ、本来業務と「研さん」を明確に区別することが難しい場合が多いとして、医師本人と上司の間で双方の理解が一致するよう十分に確認する必要があるとしています。

(NHKニュースより作成)

表2 低迷する日本の論文の質と量[2020年(19～21年の平均)]

総論文数

1位 中国, 2位 米国, 3位 インド, 4位 ドイツ, 5位 日本, 6位 英国

引用回数(上位10%論文)

1位 中国, 2位 米国, 3位 英国, …… 12位 イラン, 13位 日本, 14位 オランダ

引用回数(上位1%論文)

1位 中国, 2位 米国, 3位 英国, …… 11位 韓国, 12位 日本, 13位 オランダ

(座談会発表スライドより作成)

富山大学第二内科の現状と働き方改革への対応

絹川弘一郎

富山大学医学部は1975(昭和50)年に設置されました。古くからある大学病院ほどではありませんが、富山大学附属病院の関連病院は、私が富山大学に来て約8年になります。富山大学に派遣するようになった病院も含め、富山市内に7病院、市外に5病院、新潟県に2病院、岐阜県に1病院があります。現在、富山大学第二内科から派遣されている医師は本院の25名を合わせると計59名です。ローテーションは毎年10名程度で行っていますが、当科の入局者は8年です。その中で調整しなくてはなりません。

大学病院が多忙であるのは新しい治療法を行っていくことが使命になっていることもあり

ます。当科の卒業後3年目の最も忙しい病棟医のスケジュールを提示いたします(表3)。標準の勤務時間は8時から18時30分(休憩1時間)です。外勤は主に関連病院の外来診療を行います。午前と午後のパターンがあり、働き方改革に合わせてそれぞれの変形労働パターンを作りました。卒業後3年目では大学病院の外来担当はありませんが、それでも大変忙しい状況となっています。当直のバイトはすべて当直先で宿日直届が提出されますので、これは時間外労働の上限である1860時間には入りません。

週間スケジュールは、週2回午前中に集中的に循環器の医師による外来があります。教授回診



絹川弘一郎氏

表3 富山大学第二内科の勤務体制

病棟医(卒業後3年目)1日のスケジュール	
標準勤務時間	8:00～18:30(休憩1時間)
外勤日の変形労働時間パターン1	8:00～12:00, 14:00～17:00(外勤)
外勤日の変形労働時間パターン2	9:00～12:00(外勤), 13:00～19:00
大学病院の外來担当なし, 当直バイトはすべて宿日直届けあり	
週間スケジュール	
毎朝	8:30～9:00 新患カンファレンス
火曜・金曜	午前 外來
月曜	17:00～18:00 カテーテル前カンファレンス
火曜	14:30～15:30 教授回診
	17:00～17:30 抄読会(1年に1回程度)
	17:30～18:30 症例検討会(3ヵ月に1回程度)
	(月1回循環器センター[循環器・心臓外科・麻酔科・小児科]合同カンファレンス)
	18:30～19:30 リサーチカンファレンス(1年に1回程度)
水曜	17:30～18:30 ハートバルブチーム(循環器・心臓外科)カンファレンス
木曜	17:00～18:00 循環器カンファレンス
金曜	8:00～8:30 カテーテルカンファレンス

(絹川弘一郎氏提供)

時間	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
12/17 (日)																										
12/18 (月)																										
12/23 (土)																										
12/24 (日)																										
12/25 (月)																										

1): 本来9時間/24時間または18時間/46時間の休息が必要だが, 12/19に休息取れず, 別途代償休息を翌月までに7時間分予定する

2): 緊急カテ呼び出しまでギリギリ9時間インターバルあり

3): 早朝の呼び出しと間隔が空いていないので翌月までに代償休息を2時間分予定する

4～12月積算の時間外が約900時間+外勤年間300時間程度

現状でも年で1500時間程度になる

図1 超過勤務の事例

(絹川弘一郎氏提供)

は医局員への負担軽減のため, 1時間以内で行っています。カンファレンスはほぼ毎日行われます。抄読会は1年に1回程度, 症例検討会は3ヵ月に1回程度, 他科との合同カンファレンスは1ヵ月に1回, リサーチカンファレンスは1年に

1回程度などです。時間的な制約があるからといってカンファレンスや行事を削ることは無理と考えています。

次に当科の超過勤務の事例をお示しします(図1)。当科のCCUは6床あり, そのうち4床

は補助循環を必要とする重篤な患者さんで占められているという状況です。そのため、オンコール体制ではなく、必ず1人が夜勤勤務となります。12月17日にCCUの夜勤勤務があり、翌18日に外勤がありました。その後病院に戻り13時から20時まで病棟の勤務をしなければなりませんでした[時間外1]。本来は24時間以内に9時間の連続した休息时间が必要ですので、代償休息をとる必要がありました。

12月23日はCCUの日勤で、その最中に重症患者さんが入院してきたため深夜まで勤務を行いました[時間外2]。翌24日は急性心筋梗塞の患者さんの緊急カテーテルのため、呼び出しがありました[緊急カテ2]、23日と24日の間は9時間のインターバルが取れました。12月25日は午前2時に心筋梗塞の患者さんが入院したため呼び出しがありました[緊急カテ3]、その後9時から外勤がありました[外勤3]。この間に連続した9時間の休息時間がとれていないため、代償休息が必要になりました。このような勤務は珍しいことではないのが実情です。

この医師の場合は、4月から12月までの時間外の積算が900時間に加え外勤が年間300時間程度で、1年間で1500時間を超えると見積もっています。上限の1860時間内ではありますが、インターバルが取れていない状況を改善することが難しい中で調整しなければなりません。働き方改革の導入にあたり1年半ほど前から準備をしてきましたが、うまく適応できない状況も出てきており、さらなる検討が必要と考えています。

■ Discussion

桑島 夜勤明けの翌日に外来勤務になることはありませんか。

絹川 卒業後3年目では外来の担当はありませんが、それより上の年次では外来勤務になることもあります。夜勤の場合は、その翌日にインターバルが取れるようにできる限り組み合わせを考えますが、非常に難しいです。

桑島 外勤については上司から指示するのです

か。

絹川 そうです。給与の補填という側面もありますが、地方では地域の病院から外来を手伝ってほしいと依頼されることも多く、要望にお応えするというで指示しています。

桑島 外勤は実務労働の時間内に入るのでしょうか。

絹川 入ります。

桑島 そうしますと、地域との連携も重要ですが労働時間がとられるのは厳しい状況ですね。それから、診察の終了時間を過ぎて急患が来た場合は夜勤の医師に任せることになるのですね。

絹川 はい。ただ夜勤の担当医は1人しかおりません。緊急カテーテル治療を行うことになればオンコールの待機チームが出動することになるので、その待機チームの医師に時間外勤務が発生することになります。

桑島 その場合も実務時間ということになりますね。

絹川 はい。

三ツ林 4月から勤務間インターバルの確保が義務化する予定ですが、お話を伺って現状では義務化するのはかなり難しいと思いますが、いかがでしょうか。

絹川 義務化となると、ほとんど毎月のように違反が生じることになると思います。ですから、努力義務とするのが現状に合っていると思います。

医師の働き方改革にかかわる佐賀大学 医学部附属病院の取り組み状況 野出孝一

私は佐賀大学医学部長をしておりますので、医学部附属病院全体として4月からの働き方改革にどのように取り組んでいるかについても紹介させていただきます。

当院ではゲートリーダーを用いて自動的に入退を記録したデータと、勤怠管理システムと電子カルテの端末を連携させて時間の管理をす

患者さんへのご案内

当院では
特定行為研修修了者が特定行為を実施しています

特定行為研修修了者は、厚生労働省(特定行為に係る職業訓練の研修制度)により養成され、高い専門能力に特長を備え、より高度な診療の補助を行える職業訓練です。医師の転手を受けて安全に行っています。

特定行為研修修了者は
このマークを装着しています

特定行為

- 手術で病状を受ける患者
麻酔科医の指示の下で手術麻酔管理を担当します
- 人工呼吸器を使用している患者
呼吸状態に応じて人工呼吸器の調整や気管チューブの位置調整を行います
- 動脈からの血液検査が必要な患者
動脈からの採血を行います
- インスリン治療中の患者
生活習慣や体調に応じてインスリンの調整を行います
- 床ずれ病、褥瘡のある患者
傷の処置を行います

当院のつぎの取り組みです

特定行為に関する相談・問い合わせ
外来棟1階 メディカルサポートセンター患者相談窓口 月～金 9:30～17:15
奈良大学医学部附属病院

INFORMATION
病院からのお知らせ

病状説明等に関するお願い

当院職員から患者さんやご家族への
病状説明等は、原則として

**平日の診療時間内に限らせて
いただいております**

医療スタッフの健康と医療安全を守るため、また診療の質の向上・維持のため、患者さんにご家族の皆さんのご理解とご協力(下記)の医療施設共済でお願ひしています。

奈良大学医学部附属病院	診療
奈良県立総合医療センター	診療

奈良大学医学部附属病院

当院の敷地内は、禁煙となっております
皆様のご協力をお願い申し上げます

図2 患者さまに対する受診に関するお願い
(野出孝一氏提供)

る、独自の勤怠管理システムを構築しています。

令和4年度の休日・時間外労働実績は平均394時間、最長が1510時間で、年間960時間を超え1860時間以下の医師数は25人、6.8%でした。この現状から連携B水準を申請するため最長960時間未満を目標に、令和6年度から9年度の労働時間短縮計画を策定しました。具体的には、労働時間管理方法・健康確保措置、意識改革・啓発、タスクシフト・シェア、医師の業務見直し、その他勤務環境の改善、これらの取り組みを考えています。

特に時間の制限があるので、ワークシフト・シェアの推進を行っています。特定行為研修修了看護師の育成・確保、診療放射線技師、臨床検査技師、臨床工学技士における業務拡大範囲に伴う厚生労働大臣指定の研修・講習の受講推進、看護助手の増員配置による看護職員の負担軽減、医師事務補助作業員の体制強化、業務内容・配置の検討、関連病院との連携(各施設・医療機関の特徴を生かした連携)を行っています。

ワークシフト・シェアの推進にあたり、患者

さんに不安をもたせないように特定行為研修修了者が特定行為を実施することについてポスターで案内し、修了者が装着するワッペンを掲載しました(図2)。患者さんの協力も必要で、当院を含めた6病院では医療は皆さんと医療従事者との共同作業ということで、病状説明等は原則として平日の診療時間内に限らせていただくことを明示したポスターを掲示しています。また、循環器内科では今まで主治医制でしたが、意識を変えてチームによる交代制にしました。メリットは、特に研修医や若手医師が複数の患者さんを診ることにより多くの症例を経験できることです。勉強する機会が増えるのではないかと考えています。

それから教育水準を維持する取り組みとして、医学生教育専任医師である臨床実習コーディネーターを病院の経費で5名配置しました。



野出孝一氏

5名のうち4名が産後復帰の女性医師で、1名は総合診療部出身の男性医師です。この臨床実習コーディネーターが4・5年生の臨床推論能力の育成や手術室実習、「働く」意識の醸成など、きめ細かい指導を担っています。診療に従事する医師も教育を行います。負担軽減となっています。このコーディネーターを設けたことにより佐賀に残る学生も少し増えてきました。コーディネーターももっと人数が必要となるので、国の助成金を利用して増やしていこうと考えています。

もう一つ、ICTを活用した働き方改革に取り組んでいます。オンコールで待機している医師にiPadを配布し、iPadで病棟の情報を共有することができるようにアノテーションシステムを導入し、病院に行かなくても自宅で診療ができる体制を構築しているところです。

以上のようにさまざまな体制を整備して実質の勤務時間を減らした分を、研究等にあてられるシステムを考えています。

■ Discussion

田邊 われわれも特定行為研修を進めていきたいのですが、病院側としては研修中に不在となると看護師が少なくなるという問題があり、研修を受ける側にとっては研修費がかかる、また休んでいる間の収入が減ってしまうという問題があります。どのように進めていращやるのですか。

野出 できるだけ病院側がサポートするようにしています。また、研修中は抜けますが、長期的には病院にとってプラスですので、許容するという考えです。

田邊 研修修了後、佐賀大学に在籍してもらうというような約束などはあるのですか。

野出 そのような拘束はできません。サポートすることで残る率を上げていくという形で進めています。

田邊 看護師のマンパワーと経済的な余力がないと一般病院では難しいですね。しかし、是非とも推進していきたいと思ってお聞きしまし

た。ありがとうございました。

野出 国のサポートがあればもっと推進すると思いますが、現時点では病院側でサポートしています。

桑島 チーム体制は何人編成ですか。

野出 上級医クラスが2名、中間クラスの医師が2名、研修医クラスが2名の6名での交代制になります。

桑島 臨床実習コーディネーターは学生教育ですか、それとも研修医教育ですか。

野出 現在のところは学生教育ですが、私は卒前と卒後と一緒に教育していく必要があると思っています。特に地方大学では前期研修をケアしておかないと残らないので、今後臨床実習コーディネーターが増えてくれば、卒前・卒後の一貫した教育を行っていきたいと考えています。

桑島 コーディネーターとして産後復帰の女性医師に入ってもらおうというのはユニークですね。

野出 佐賀大学の学生は女性が半数ぐらいで、比較的女性の卒業生が多いです。循環器内科の中でも女性医師が多く、現在教育専属のスタッフを育成しています。

三井記念病院循環器内科の診療体制から働き方改革に思うこと

田邊健吾

当院は東京にある一般病院で、循環器内科のスタッフが8名、レジデント(医師3～6年目の後期研修医)が14名で、人数は多いほうだと思います。ただ、循環器内科の分野もかなり専門化し、マンパワーを要する治療も多くなってきており、当院でもかなり多くの診療・治療をカバーしていますので、この22名でも若干足りないのが現状です。

後期研修はシステムが変わり打撃を受けています。シニアレジデント1年目(医師3年目)



田邊健吾氏

- シニアレジデント1年目(S1)：6ヵ月間 循環器内科・6ヵ月 他科ローテート
 シニアレジデント2年目(S2)：1年間 他病院での研修(他病院研修の時期は要相談)
 シニアレジデント3年目(S3)：当院で循環器内科研修(より専門的な研修)
- ・日中の各種当番(病棟番・救急外来番など)はシニアレジデントで担当
 - ・専門分野を集中的に学べる機会がある：不整脈当番2～3ヵ月(シニア1～2年目)、エコー当番3ヵ月(シニア1～2年目)、カテーテル当番3ヵ月(シニア2～3年目)
 - ・3年目修了時にJ-OSLERが完遂できていれば4年目も残りさらなる専門研修をすることが可能
 - ・後期研修中に英語論文1本は執筆することが目標

研修の例



図3 三井記念病院循環器内科後期研修の流れ
 (田邊健吾氏提供)

は6ヵ月間を循環器内科、他科の研修が6ヵ月、シニアレジデント2年目(医師4年目)は他の病院で1年間研修を行います(図3)。シニアレジデント3年目(医師5年目)は、当院の循環器内科でより専門的な研修となります。後期研修では日中の病棟番や救急外来番も担当となります。また、自分の興味がどこにあるかを知ってもらうことも大事ですので、不整脈、エコー、カテーテルをそれぞれ約3ヵ月間集中して学ぶための当番制も敷いています。当院の方針として、3年目修了時に専攻医登録評価システム(J-OSLER)を完遂できていれば、4年目も残って専門の研修を行うことができるシステムを設けています。また、リーダーとなる人材を育てたいということで、後期研修中には英語の論文1本は執筆することを目標としています。

1週間のスケジュールは、月曜から土曜まで毎朝カンファレンスを行い前日の緊急入院、夜間帯あるいは日曜・祝日の入院についてのレビューを聞いて方向性が間違っていないか、緊急で動く必要があるかなどを全員でディスカッションします(図4)。その他に、月曜は7時30分から心臓外科との合同カンファレンス(ハ-

トチームカンファレンス)があります。17時から全症例のカンファレンスで、循環器内科では約75名、冬場は100名を超える場合があります。また、部長回診もあります。

火曜は7時45分から弁膜症のみのハートチームカンファレンスを行います。火曜と金曜の17時からシネカンファレンスを行い、金曜はさらに抄読会も行います。水曜には17時30分から内科全体のカンファレンスがあります。また、月に1回、木曜には19時から21時に木曜カンファレンスを行っています。教育を重要視している聖路加国際病院、虎の門病院、順天堂医院、東京医科大学病院、東邦大学医療センター大橋病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院と当院が集まって、若手医師の発表に対するディスカッション、診断についてクイズ形式での検討などを行っています。

4年目以降は外来を1～2コマ担当することになり、土曜も第2土曜以外は営業していますので、かなり多忙な1週間になります。

働き方改革で医師の精神面・肉体系の健康に取り組むことはとても大事です。私が留学していた当時、オランダではワークシェアリング



図4 1週間の流れ[※土曜日は12:30まで通常営業(第2土曜以外)]
(田邊健吾氏提供)

で働きすぎを是正しようとしていましたので、医師は時間になると患者さんの病状にかかわらず帰宅し、患者さんもそれを受け入れていました。日本の医師であれば責任感が強く、患者さんに合併症などが出れば診療時間が過ぎても帰らないこともあります。今後は、患者さん側もそれを当たり前としない対応の変化が必要だと考えます。一方で、論文を多く投稿するような医師は休みでも働いており、時間の使い方は人それぞれでした。循環器内科など手技を行う診療科では勝負どころで力を発揮するメンタルと体力が要求されますが、もし自分に合わないとすれば、転科しやすいシステムが望ましく、働き方改革も診療科ごとの違いを考慮するといった柔軟性が必要だと思います。

日本では急性心筋梗塞に対して door to balloon time を90分間以内にする努力をしていることもあり、虚血性心疾患に対する診療・治療は世界に誇れるものです。それは24時間体制でオンコール体制を組み、ある程度医師の犠牲で成り立っているところがありますので、働き方改革によって日本の高水準の医療が維持できるのかという懸念があります。さらに、医師の事務的な仕事を可能なかぎり軽減することも必

要です。

厚生労働省の「医師・歯科医師・薬剤師調査の概況」によると、循環器内科、心臓血管外科の志望者が減少しています。若い医師の減少はかなり問題で、研修制度を見直してより柔軟に低学年から手技を学び、転科や基礎と臨床の変更などが可能な環境づくりが必要と考えます。

働き方改革により医師の負担を軽減することは重要です。それに伴いどのような問題があるのかについては、皆で検討し相談しながらよりよい方向に是正できないものかと考えています。

■ Discussion

桑島 朝の7時30分あるいは8時からカンファレンスを行っても研修医からクレームはあまり出ないのですか。

田邊 クレームを言う人も中にはいます。また反省点ですが、以前は体調やメンタルを崩す医師がいました。今回の働き方改革の提案や労働基準監督署による指導で勤務時間を打刻するようになり、総務、人事課が業務管理をきちんと行い、精神科医のサポートによってかなり軽減されつつあるように思います。一方で、レベルの高い診療を問題なくできる医師もいます。働

き方にも多様性があってもよいだろうと考えています。

三ツ林 診療や教育などハードワークの中で、また厚生労働省や労働基準監督署からも指導がある中で、自己研さんの範囲はどうあるべきかについて教えていただけますか。

田邊 どこまでを自己研さんとするかについては、私は個人差がありそれぞれで閾値が異なると思います。重要なのは体調やメンタルを壊さないことだと考えています。たとえば安全なカテーテル治療のためには、あらゆる合併症について勉強が必要で、そのためには土日も研さんにあてる場合もありえます。それが苦にならない人と、苦になる人がいますので、あるポイントを超えたら精神科医の面談を受けて客観的に判断することが必要だと思います。ただ、どこかで基準を設けないと労働時間の管理ができませんので、とても難しい問題だと思います。

桑島 実際に過労のためメンタルに障害を起した人はいらっしゃいましたか。

田邊 はい。周りと同じようにやらなくてはいけないと思って無理をしてしまう人もいますので、打刻により労働時間を確認し基準を超えたら面談して、負担を軽減するというシステムは必要です。

桑島 それでは、自己研さんについてどのような線引きをするか、先生方にお聞きします。絹川先生いかがですか。

絹川 当院では自己研さんの基準について例をあげて示しています。一応、本人が自己研さんと受け止めればそうであるというスタンスで、業務と認識して打刻をした件については特に干渉しないようにしています。

桑島 そのことについて、実際に現場の人と話し合うことはありますか。

絹川 時間外労働が1860時間を超える見込みがある場合には、業務体系の見直しについて本人に話をしたことはあります。

桑島 厚生労働省は、医師本人と上司の双方で理解が一致するよう十分に確認する必要があるとしています。一生懸命働きたい人と、自分

の健康管理に過敏な人とは個人差が非常に大きいと思いますが、野出先生はいかがですか。

野出 私も絹川先生のお考えと同じで、受け手側の多様性があると思います。個人が仕事と思えば研究も仕事ですし、自分が好きでやっているとの考えであれば自己研さんでよいと思います。基本的に私も含めた上司が強要しないということだと思います。あるいは強要しなくても学会の発表があるからと言ったことで、締め切りを示唆されたとしてストレスに感じてしまうと、それは業務になってしまうので、命令はしませんが、示唆ととられるようなことはしないことが大前提だと思います。

そのうえで、本人が自己研さんか業務かを判断して決めることが現実的ではないかと思います。

桑島 この点に対して、研修医や医師と個々に業務か自己研さんかについて具体的に話し合ったことはありますか。

野出 具体的なことについて話し合うと上司の判断が入ってしまうので判断は個々に任せて、われわれがコメントしたり相談にのったりするというはしていません。

桑島 本日のご発表から、臨床的な業務だけで手一杯という印象をもちました。医師は論文作成や研究発表などの研究に費やす時間は非常に多いと思いますが、研究はどのようにされていますか。絹川先生いかがですか。

絹川 われわれは割り切って臨床研究にしばって行っています。データを取ったり解析をしたりして論文を書くことは別の時間になりますので、そのような時間が必要な人には臨床を行う義務の軽減を図っています。また、スタッフの中に研究指導だけをメインで行う担当者を設けて対応しています。

桑島 大学院となると研究も重要な仕事になりますから臨床だけを行うわけにはいきませんね。たとえば統計解析や、医師以外でもできる仕事などを他の学部の人、あるいは外部に協力してもらうことはありますか。

絹川 幸いなことに、当科のスタッフには統計解析に長けた人がいますので、科内で行ってい

ます。

桑島 野出先生いかがですか。

野出 臨床研究に関しては多施設研究を行っていますので、そこで臨床研究コーディネーターを雇用し、統計解析は完全に分業して委託しています。可能であれば分業をしていくことが必要だと思えます。

われわれが大学院生の頃は、日昼は臨床業務で晩は研究を行っていました。アメリカに留学したときは研究のみを行ってればよかったので、17時くらいに帰宅できました。今後は、全体的に人が空いた状況になってからですが、大学院生に関しては研究に特化した体制にできればよいと思えます。研修医を含めた若年層に関しては少し業務の役割を分担していくことになるかもしれません。

働き方改革における医療と研究のあり方 三ツ林裕巳

私は約30年前に桑島先生にご指導をいただいております。日本大学で研修を積み、当時は朝から夜中まで毎日、循環器また透析医療についての臨床研究とラットによる高血圧についての基礎研究とを同時に行っていました。

本日は、文部科学省が進める働き方改革で、今後の医学教育の在り方に関する検討会の中間取りまとめについてご説明します。大学病院が対象となりますが、大学病院が働き方改革を進めながら、医師派遣を含めた診療を確保しつつ、教育・研究機能の維持に取り組むことが課題で、そのために国は、大学病院が医学教育・研究を牽引し、高度で専門的な医療を提供し続けるために、支援の方策を検討することが必要です。また、国は若手医師が大学病院で働きたいと思えるような、大学病院の魅力さをさらに高める取り組みを後押しすることが必要だとしています。

まず、教育・研究・診療に係る機能を維持するためには、大学病院の運営、人員、教育・研究・診療、財務など、その実情に応じた改革が必要です。全国医学部長病院長会議(AJMC)の横手幸

太郎会長によれば、大学病院の働き方改革に必要な費用は1059億円であるとのことですので、国が本腰を入れて予算を出して大学病院に対する支援をしなければならないと思います。

高度で専門的な医療の提供や医師派遣等による地域の医療提供体制への貢献など、大学病院の機能を適切に評価し支援すべきということで、老朽化した医療機器に対して国が今年度の補正予算で140億円を支援することが決定しています。最先端の医療機器で治療ができることは、大学病院の医師が減少している中で若手の医師に対するアピールにもつながります。また、2024年度の診療報酬本体について0.88%が引き上げられ、40歳以下の若手の勤務医に対する支援も行われますが十分ではありません。臨床医として研究も行った私の経験から、大学病院を国がしっかりと支援していくことが必要だと思っています。

運営に関する具体的な取り組みについて、大学病院以外では担うことが難しい役割・機能の確保(病理部門、法医学との連携等)、病院長がリーダーシップを発揮できる体制の構築、診療科の業務やポストの平準化、民間企業を含めた診療材料等の共同交渉等による支出削減が必要です。それから医療DXの推進等による業務効率化、これがとても重要だと思いますし、サイバーセキュリティも必要だと思います。

人員に関しては、大学病院では医局員が少なく医師派遣機能が弱まっていて、危機に瀕していると思います。医師の勤務環境の改善(若手医師の処遇等)、臨床研究支援人材等の配置促進によるチームとしての研究体制の整備が重要です。桑島先生が示されたように総論文数や論文の引用回数が減少している状況で働き方改革がこのまま進むと、研究のレベルが下がると思います。国立大学の運営費交付金も減少し続けていますので、大学それぞれの自助努力だけではとても無理です。

また、地域医療を担うのはその地域の常勤の医師だけではなく、大学病院から派遣された医師で成り立っていますので、地域の中核病院を

維持するためにも大学病院をしっかりと国が支えて、大学病院に勤務する医師の給与についてもサポートをしなくてはなりません。私は現在、大学病院を支援する議員連盟で事務局次長を務めていますので、今後の予算の確保に努めていきたいと思っています。

大学病院の改革については、持続可能な大学病院経営のために運営改革、人員構造改革、教育・研究・診療改革が必要です(図5)。大学病院は教育・研究・診療、さらに地域への医師派遣といった機能を担っているため、新しい類型が必要だと日本私立医科大学協会の小川 彰会長がおっしゃっていました。大学病院が機能するような位置づけとし、働き方改革を進めるべきだと思っています。

医学部における教育の充実について2021年に医療法が改正され、共用試験合格の医学生が臨床実習として医業を行えることが明確化しました。教育を行う指導医についても国が予算を出して充実させていく必要があると思います。

医師の博士課程進学者数は減少傾向にあり、2013(平成25)年度の3267人から2022(令和4)年度は3117人となっています(図6)。要因は専門医資格の取得志向者が多いこと、将来のキャリアパスが不透明ということ。私が非常に懸念しているのは、働き方改革で減少傾向にさらに拍車がかかることです。具体的な取り組みとして現在、文部科学省で専門研修と両立する博士課程のプログラムの充実ということで、最短5年間で専門医資格と学位の取得を可能とする制度改正を実施していますが、十分ではありません。研究者となる医師の養成を目的とする「研究医枠」の教育プログラムが充実するような制度改善(キャリアパス支援や留学機会の提供等)も必要です。また、医学研究力向上のために医師が研究に専念し、研究力向上のためのパイアウト制度や研究費からの人件費支出といった制度の普及・促進を進める予定です。

大学病院の役割は地域医療の担い手、医学研究の場、最先端の医療機関と重要な役割をもっています。大学病院の求心力を上げ、若手の医

師が多く集まる魅力を伸ばすための働き方改革になるよう努めていきたいと思っています。先生方からもご意見をいただきたいと思っていますので、よろしくお願いいたします。



三ッ林裕巳氏

■ Discussion

桑島 それぞれの先生方から三ッ林先生にご要望などがあればお伺いしたいと思います。

綱川 先日、自治医科大学の永井良三先生とお話をさせていただいたときに、文部科学省は大学病院に勤務する医師の立ち位置として教員に重きを置いているが、ほとんどの大学で、特に助教レベルでは臨床がメインで実情とかなり乖離しており、それがあまり理解されていないことが問題だとおっしゃっておられました。三ッ林先生のように文部科学省の方にも実情を理解し共有していただいて、働き方改革を導入していただければ、われわれとしてももう少し働きやすくなるのではないかと思います。

野出 私は医学研究力の低下だけでなく、医学教育の低下も問題だと思います。病院の経営を考えると診療実績を上げなければならず、どうしても診療のほうにシフトしてしまうということがあります。働き方改革による時間の制約で研究力の低下が考えられますが、医学教育に対する時間も減ることで教育力が低下することも忘れてはならないと思います。



大学病院は、地域の実情に応じて上記のような改革を進め、その機能を発揮できる持続可能な大学病院経営に取り組む必要がある

図5 大学病院改革における具体的取り組み(改革)の方向性

(文部科学省、今後の医学教育の在り方に関する検討会 中間取りまとめ概要、より作成)

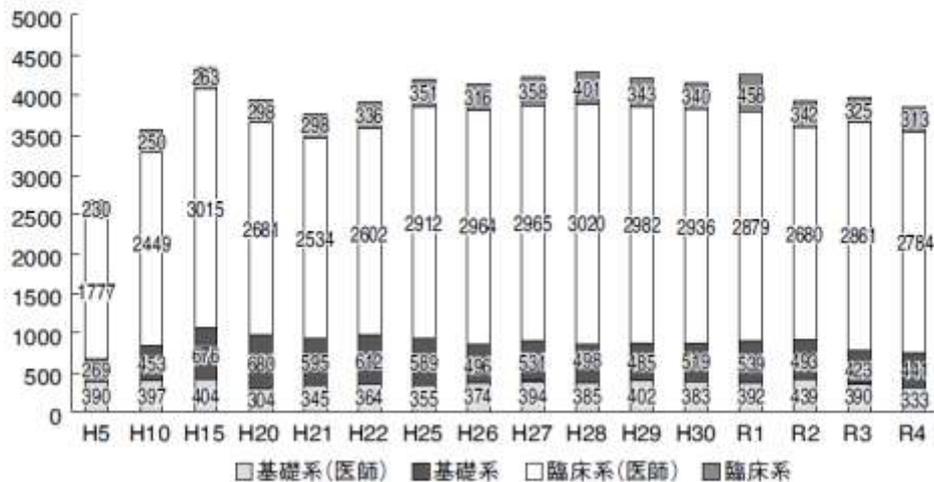


図6 医学研究科の大学院生入学状況[1993(平成5)年～2022(令和4)年]

(文部科学省高等教育局医学教育課、今後の医学教育の在り方に関する検討会 中間取りまとめ、2023(令和5)年9月、https://www.mext.go.jp/content/20231004_mxt_igaku-000032105_02.pdfより引用)

学生の医学教育の充実が図られないと、特に地方の場合は学生が残っていないということがあります。これは結構長期的な影響が大きいと思います。働き方改革と、国立大学に対する補助金の減少と医学教育の低下は大きな問題ではないかと考えておりますので、三ッ林先生にはご尽力いただいておりますが、ぜひ国のほうにもご理解いただきたいと思います。

田邊 今日初めて三ッ林先生のお話を拝聴して、病院に対するお考えが素晴らしいと思いました。

私は一般病院に所属していますが、大学の医局に入る医師がどんどん減っており、派遣会社のようなところに登録して勤務地や給与などの条件で次の働き方を探している医師が増えてきています。やはり、地域の大学病院が強く魅力的にならないと医師の業界自体が魅力的にならないと思います。

医師に必要な診断技術や治療の手技などは、本人の責任感に基づいて学会に出席して手技を学んだり知識を増やしたり、それこそ自己研さんで得られると思いますが、数値として測れないこれらの能力が研究力と同様に少しずつ低下してきているのではないかと考えています。こ

れが働き方改革で低下しないかという懸念があります。これは国民にとって不幸なことです。また、先ほどご提示しましたが、働き方改革や後期研修について、多様性を認める社会になってきているので、科や個人などによるさまざまなパターンがあってもよいのではないかと思います。

第一の目的はメンタルと体力を壊さないことです。そこに向けて努力していきたいと思っています。

桑島 本日は絹川先生、野出先生、田邊先生から大学あるいは一般病院での実情をお話いただきました。また働き方改革への対応についてお考えを伺うことができました。三ッ林先生からは文部科学省の医学教育の在り方に関する検討会での課題と取り組みの方向性をお示いただき、有意義な会となりました。本日はありがとうございました。

(2024年1月25日に収録された内容を基にライフサイエンス出版で作成)

CareNet

このJ-CLEAR座談会は、CareNet.comの動画コンテンツでもご覧いただけます。(視聴URLはこちら
→https://www.carenet.com/useful/fora/cg004615_index.html なお、視聴にはCareNet.comの会員登録が必要です)

J-CLEAR通信 154

臨床研究適正評価教育機構

〈J-CLEAR主催座談会〉

学術講演会におけるスライド事前検閲を巡って ～ 医師と製薬協の対話

〈司会〉■ 桑島 巖

(臨床研究適正評価教育機構理事長)

■ 後藤信哉

(東海大学循環器内科学教授)

■ 田邊健吾

(三井記念病院循環器内科部長)

■ 石田佳之

(日本製薬工業協会常務理事)



※座談会の模様(動画)は当社サイトの「Web 医事新報チャンネル」(<https://www.jmedj.co.jp/movie/>)でご覧頂けます。

【桑島】今回のテーマは「学術講演会におけるスライド事前検閲を巡って」です。いったい事前チェックについて何が問題で、どのような方向で解決できるのかについて話し合いたいと思います。田邊先生、後藤先生には医師の立場から、石田先生からは製薬協の立場からお話し頂きます。

まず田邊先生、事前チェックの何が問題なのかをお話し下さい。

医師として感じる問題点①： 最新の情報が組み込まれない

【田邊】私自身が専門医師として、企業主催・共催の講演会に参加して感じているところをお話しさせて頂きます。

まず事前チェックは、「ディオパン事件」をきっかけに、講演会を真つ当なものにしようというところから始まったものと理解しています。ただ、医師側も企業側も「決して良いものとは思わないが、ルールだから仕方がない」と思っているようです。

現状でまず指摘したいのは、日本で適応が取れている範囲のプレゼンテーションでないことだということでチェックされる点です。しかし、適応の範囲内ということになると、日本ではデバイスラグあ

るいは薬物ラグにより、海外よりも認可が遅れているという現状があって、聴講者が知りたい最新の情報が組み込まれなくなっています。

私は、既に国際学会で発表され、論文化されたものであれば、日本で適応外であっても、講演の内容に組み込んでよいのではないかと考えています。

医師として感じる問題点②： 主催者企業による手直し

【田邊】もう一つは、誇大広告や競合他社のパッシングになるような内容は避けるべきということで、事前チェックが入るようです。

ただ、その場合、主催者企業に有利なような手直しがされているのではないかと疑念を持つこともあります。そうすると本末転倒です。たとえば、よく薬品名を一般名で記載してくださいという指導があるのですが、ある講演会では主催者企業の製品は商品名のまま、他社の製品は一般名にされるというような経験がありました。また、自社の製品に有利な表現は残しつつ、他社の製品では省くようスライドを手直しされたということ、友人から聞いたことがあります。そうだとすると、公平という意味合いから外れているのではと感じています。

桑島 巖(くわじま いわお)

臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)理事長

1971年岩手医科大学医学部卒。米国オクスナー研究所留学、東京都老人医療センター循環器科部長などを経て、2009年東京都健康長寿医療センター副院長、2012年同センター顧問。2009年NPO法人臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)を設立、理事長に就任。著書に『赤い罌—ディオバン臨床研究不正事件』(日本医事新報社)、『高血圧 変わる常識・変わらぬ非常識』(ライフサイエンス出版)など。



実際のところ、医師側も企業側も規制のルールや背景の詳細を知らない方も少なくないように思います。ルールを策定した理由や過程などを、双方広く周知する必要があるのではないのでしょうか。

研究者としての立場から： 学術講演会と企業のプロモーション

【後藤】私は研究者の立場からお話ししたいと思います。

以前の製薬企業主催・共催の講演会は、本来の学術活動というか、我々が本来、自分で行うべきことをお手伝いしてくれるという時期がありました。しかし、企業のプロモーションが講演会やセミナーの目的になってからは、私は演者としても、聴衆としても出席することはほぼなくなりました。

企業にしてみれば自社の製品を宣伝したいのは当然の活動です。そういう点で、立場によっていろいろな考え方があると思います。ただ、事前にスライドチェックをするというのであれば、私ども研究者

が自分で考えたオリジナルのスライド、つまり知的財産をあらかじめ企業にみせるわけですから、今のままの状態であれば、私は今後も企業主催・共催の講演会を受けないと思います。

自社製品を知らしめるための講演会ではなくて、まったく関係のない医師どうしのコミュニケーションをサポートするような活動を、健康保険という公共財を原資として儲けた製薬企業がやってくれてもよいのではないのでしょうか？

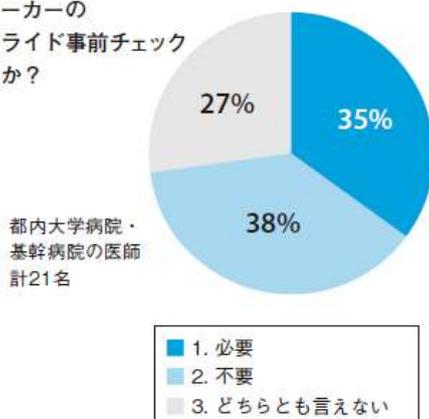
アンケートから見る専門医の意見

【桑島】講演を行う立場の先生方21名からのアンケート結果をお示します。

依頼された講演を受けているか否かの質問です。結果は、ほとんど受けているという方々が7名、断ることが多いのは7名、会社により判断するというのが7名で、3つが同数です。

事前チェックは必要かという質問では、必要が35%、不要が38%でほぼ同数です(図1a)。それ

a 製薬メーカーの講演スライド事前チェックは必要か？



b 製薬メーカーの講演スライド事前チェックで感じたことは？

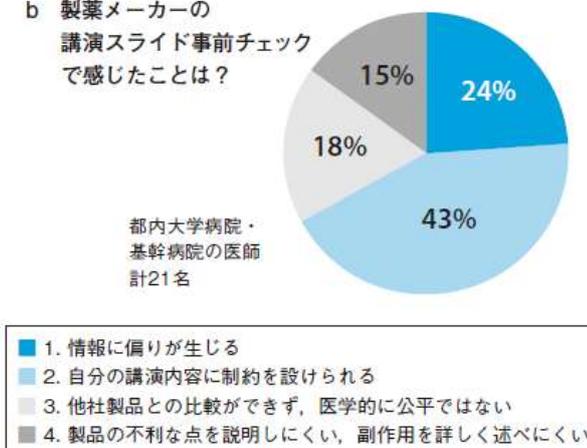


図1 講演に関するアンケートの結果

から、事前チェックで感じたことはあるかという質問では、最も多いのが「自分の講演内容に制約を設けられる」で、43%です。次に多いのが「情報に偏りが生じる」で、24%でした。「他社製品との比較ができず、医学的に公平ではない」や、「製品の不利な点を説明しにくい、副作用を詳しく述べにくい」という意見もありました(図1b)。

アンケートでは、「企業の宣伝に加担したくないので断っている」という意見もあれば、「企業主催なので、情報に偏りがでるのは仕方がない。発表する図表などは原著論文から引用し、企業が作成したスライドを使わなければ、必ずしも学問の自由を阻害するものではない」と許容する医師もいました。

一方、peer reviewされた論文の図表をそのまま引用しているのに、他社製品のデータは比較になるので使用できないとか、自作のスライドを自作であることを表示せよとか、開発中でも国内で未承認の薬や機器のデータは入れてはいけないなど、注文が多い企業もあるので、企業の対応によって受諾を決めているという医師もいます。そのほか、薬の使いわけに関する他社製品との比較の問題点、企業を超えた制約の統一ルールの必要性、提出期限や直前の変更についての意見もありました(表1)。

製薬協としての見解： 製薬企業のプロモーションコード

【石田】このような機会を設けて頂きましてありがとうございます。

昨年10月に製薬協の常務理事となってから、講演会等における発表内容の事前確認について、いろいろな方面からご意見を頂いています。まずは、なぜこのような状態になっているのか、製薬協の立場

表1 講演者側の指摘する問題点(アンケートより)

- 日本で未承認の薬剤、機器などについてのスライドは削除されるので、最新の海外情報を説明できない
- 他社製品との比較ができず、情報提供に偏りが生じる
- 企業により制約内容が異なる
- 提出期限が早すぎる、直前の変更ができない
- スライドの削除が一方向的であり、相互のコミュニケーションがない

からご説明いたします。

製薬企業の活動の規制に関しては、医薬品医療機器等法(薬機法)が存在し、薬機法を補完するものとして医薬品等適正広告基準がございます。一方、医療関係者の方々に情報提供する際のルールとして、製薬業界の自主基準であるプロモーションコードが海外の例なども参考に1993年に策定されました。製薬協としては、これを各企業に提示して、各企業が自社基準を作り、コンプライアンス部門が自社基準に基づいて営業部門やメディカルアフェアーズ部門を指導しています。また、製薬企業が配る資料を対象に、製品情報概要等に関する作成要領という自主基準も策定しています。

販売情報提供活動ガイドラインについて： プロモーションの範囲

【石田】ところが、数々の製薬企業側の不祥事をきっかけに、厚生労働省は2018年に「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」を医薬・生活衛生局長通知で発出しました。法律ではないのですが、製薬企業としては、このガイドラインを遵守することが求められています(表2)。

医療用医薬品の情報提供には、専門家の視点と、広告規制の視点という2つの視点があります。医療の専門家としては、学術情報を発表し、医療関係者相互間の情報交換をしたい、などの視点があります。一方、販売情報提供活動に対する広告規制の視点があり、両者はイコールではありません(図2)。

販売情報提供活動というのは、製薬企業が特定の医薬品の名称や有効性、安全性の認知向上を図る目的で、情報提供するプロモーション行動です。プロモーションという言葉は、一般社会では“販売促進活動”として当たり前のように使われています。しかし、製薬企業の視点としましては、単純に売らんかなという話ではなく、適切に情報を提供して正しくお薬を使って頂くための“適正使用推進活動”がプロモーションである、としています。

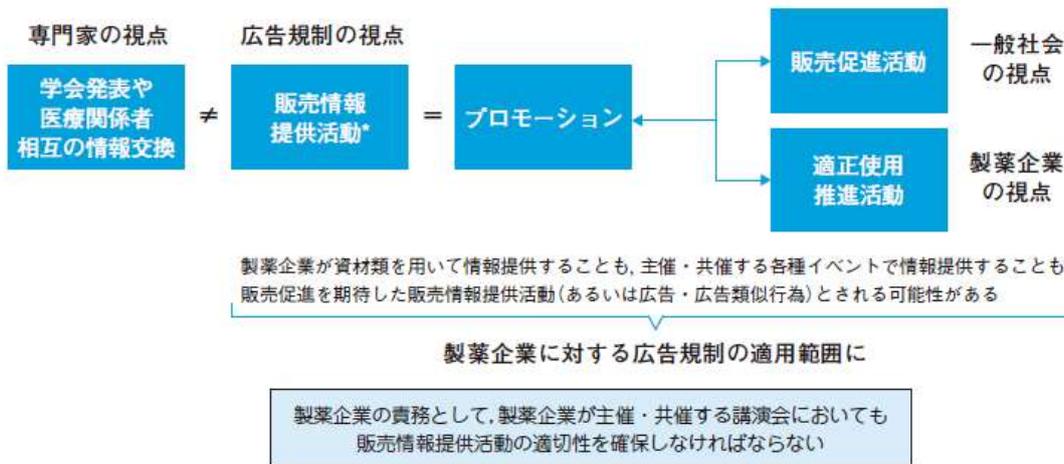
厚生労働省は販売促進的な意味であれ、適正使用の推進の意味であれ、“販売情報提供活動”という中で網をかけています。つまり、製薬企業が動いている限りは、すべて広告又は広告に類する行為の視点でとらえる定義になっているわけです(図3)。

図2中の等号否定の部分には、かつては緩衝地帯

表2 医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン(要約)

<p>目的: 販売情報提供活動においては、不適正使用を助長する行為、企業側の関与が判別しにくく、広告該当性の判断が難しいもの(研究論文等)を提供する行為が行われ、医薬品の適正使用に影響を及ぼす場合がある。 本ガイドラインは、医薬品の販売情報提供活動において行う広告又は広告に類する行為を適正化することにより、医療用医薬品の適正使用を確保することを目的とする。</p> <p>適用範囲: 1. 販売情報(医薬品の名称又は有効性安全性の認知向上等による販売促進を期待する行為)</p>	<p>2. 口頭説明、電磁媒体、パソコン画像など提供方法、媒体を問わない</p> <p>禁止事項:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 虚偽、誇大な表現又は誤認を招く表現 ● 承認された効能効果、用法用量以外の使用方法を推奨 ● 科学的根拠がなく、恣意的に特定の医薬品の処方へ誘引すること ● 他社製品を誹謗中傷すること ● 疾患の症状を過度に強調して不安を煽ること ● 不適正使用又は誤使用を誘発する表現
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(厚生労働省医薬・生活衛生局長通知, 2018.9.25)



* 販売情報提供活動とは、能動的・受動的を問わず、製薬企業が、特定の医薬品の名称又は有効性・安全性の認知の向上等による販売促進を期待して、当該医薬品に関する情報を提供することをいい、医療用医薬品の効能・効果に係る疾患を啓発(一般人対象のものも含む)することも含まれる

図2 医療用医薬品の情報提供についての整理



図3 医療用医薬品の広告・宣伝に関連する法令、ガイドライン、監視制度等

のようなものがあつたと私は考えています。企業としては、製薬協のプロモーションコードや自社基準の中で判断し、きわめて学術的な講演会では専門家が自由に発表できるような雰囲気は2019年ぐらいまではあつたように思っています。

規制の厳格化と企業の責務

【石田】しかし、製薬企業が主催・共催する各種イベントで情報提供することも、販売情報提供活動の一環として厳格に解釈されることになりました。基本的に鍵になるのはお金です。つまり「企業が主催・



後藤 信哉 (ごとう しんや)

東海大学医学部内科学系循環器内科学教授

1986年慶應義塾大学医学部卒。同大医学部助手、カリフォルニア州スクリプス研究所博士研究員などを経て、2009年より現職。2010年東海大学大学院医学研究科代謝疾患研究センター長兼任。日本バイオレオロジー学会理事長、日本脈管学会副理事長、臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)副理事長。著書に「ここが知りたい 理屈がわかる抗凝固・抗血小板療法」「ここが知りたい 血栓症治療の正解、不正解」(いずれも中外医学社)など。

共催としてお金を出すということは、何らかの販促目的があるのですよね。ですから、このジャンルに関しては製薬企業に対して広告又は広告に類する行為の視点で規制を適用しますよ」という考えが、厚生労働省の販売情報提供活動ガイドラインが発出されたことで徹底されました。それまであいまいな緩衝地帯だったところが、より厳格に規制が適用されることになったわけです。したがって企業が主催・共催する講演会においても、企業の責務として販売情報提供活動が適切に行われていることを担保しなくてはいけないのです。

企業は、自主基準に基づく審査を経て情報物や資料を作成していますが、その適用の範囲が主催・共催する講演会にも及ぶようになり、専門家による情報提供についても、製薬企業としての責任が生じるため、講演内容を確認させて頂かざるをえないというのが、私ども製薬協の立場です。特に確認させて頂きたい内容は、適応外使用や他社製品の誹謗中傷、有効性・安全性の強調などになります。どこまでの内容や表現が可能なのかを決めることは大変難しいのですが、講演会の内容や性質などから、企業によって判断に差はあるかと思えます。

製薬企業として医師にできること

【石田】 製薬企業としては、講演依頼時に演者となられる医師に、あらかじめ「業界や社内のルールがありまして、内容や表現を確認させて頂くことになります」と丁寧に説明して、お互いに認識をすり合わせる事が重要かと思えます。それでも「私は嫌だ」とおっしゃる先生は、そこで契約はしないということになってしまうのは、やむをえないわけです。スライド作成時に先生方と企業で確認しながら、作り込んでいくというプロセスがあれば、ご不満も少

なく、時間的に余裕を持った最終確認ができるのではないのでしょうか。

企業としては、先生が作られたスライドを保存・記録する義務もありますので、講演の前に確定版として受け取ったスライドを直前になって変えないで下さいとお願いする企業もあるかもしれません。

スライドを作成するプロセスにおいて、この内容はどこまで言えるのか、どこからはだめなのかという点をお互いにコミュニケーションをとりながら作って頂くことが、手間はかかるのですが、最善策なのではないかと考えています。対応や修正は各企業の判断によるところも大きく、製薬協として一概にルールを決めるというのは難しい状況です。製薬協は2010年から、各社に講演内容を確認するよう注意喚起をしてきましたが、販売情報提供活動ガイドラインが発出されて以来、リスクを避けたいという考え方から、より厳しい判断をする企業も出てきたことは否定できません。

論文化された適応外薬の扱い

【桑島】 製薬協の考え方をお話し頂きましたが、お二人の先生方ご質問はいかがでしょうか。

【田邊】 石田先生のお話で背景等がよくわかりました。確かに適応外使用を推奨することを避けるためのチェックは必要だと思います。一方で、国際学会で発表されたものや論文化されたものに関しては、別にそれで適応外(使用)を聴衆の先生方にしなさいよと言っているわけではないので、1つの学術的な結果として資料には入れてもいいのではないかと、いう気持ちがあるのですが、いかがでしょうか。

【石田】 適応外(使用)のお話をする場合、薬機法68条という同法の非常に基本的な部分に抵触することがあります。同条では承認前医薬品の広告の禁止

田邊 健吾 (たなべ けんご)

三井記念病院循環器内科部長

1995年名古屋大学医学部卒。オランダ エラスムス大学留学、三井記念病院循環器内科科長などを経て、2013年より現職。2016年より同病院心臓大動脈センター部長(兼任)。



が規定されており、製薬企業の活動に適用されます。以前は先生方が自由にお話しされる場面では緩衝地帯のような建て付けになっていました。ところが2018年のガイドライン発出以降、厳格に運用されることにより、海外ではエビデンスがあり承認もされているのだけれども、日本では未適応なのでダメです、という括りになってしまいました。専門家が発表される企業主催・共催の講演会についても、広告又は広告に類する行為の視点で確認を行うことが求められるようになってしまったわけです。

ランチョンセミナーのあり方

【田邊】もう1つ、最新情報をディスカッションする場であるはずの学会が、現実的には製薬企業の協賛でランチョンセミナーなどを運営しており、多くの方が聴講されています。しかし企業が共催しているという理由で学術的な講演自体が制約をかけられているわけです。せっかくの学会なので、本当にためになる話を聞きたいなというところがあります。

石田先生がおっしゃった背景を踏まえつつ、学会と製薬協の方々がお互いコミュニケーションをとって良い方向に持っていけないでしょうか。

【石田】弁護士の方が書かれた薬機法の実務的なテキストブックがありまして、それによりますと、ランチョンセミナーであれ、企業が資金を提供している場合は、ある種、広告宣伝の場としてみなされるとされています。私たちとしては、企業が資金を提供している場では、もはや何の解釈のしようがないということになってきているわけです。

ガイドラインと罰則

【田邊】そうすると、厚生労働省などを巻き込んだ解釈が必要になってくるということですね。

【石田】そうですね。しかし、厚生労働省が個別の事情に関して見解を出すことは難しいと思うのです。「こういう場合はよいですか」と聞かれても、当局の立場では「よいです」とはいえず、「ガイドラインに書いてある通りに解釈して下さい」とおっしゃるでしょう。

【桑島】すみません。このガイドラインは薬機法の基準内に入っているから、やはり法律ということになるのですか。

【石田】法律ではなく、「協力」ですね。

【桑島】「協力」ですよ。別にこれを侵害したからといって罰則を科された例はないですよ。

【石田】今、モニタリング制度、いわゆる監視活動が同時に行われています。つまりモニターとなられる先生も、普通の先生も、何かおかしいとあれば当局に連絡して下さい、となっています。そうなると、当局から我々製薬協に、「こういう指摘があったので、改善して下さい」と指導が入ります。これは法律とは言わないですけども、法律に準じた規制の状態になっているのです。

【桑島】法的な罰則はないけれども、改善指導はくるわけですよ。

【石田】はい。レベルとしては行政指導となり、事例によっては薬機法に触れる可能性も出てきます。今までは製薬業界のプロモーションコードの中で対応していた話が、法律に準じるガイドラインとして整理され、そして監視指導が実施されるとなると、これは法律に近いと企業は受け止めているのです。

学術的に中立な話題を製薬企業はどう扱うか

【後藤】石田先生のお話を聞いて、だいぶはっきりいたしました。

学術講演会として、先ほど田邊先生がおっしゃっている適応外使用みたいな微妙な話ではなくて、売っている薬とまったく関係ない、分子生物学の話だったり、質量分析の話だったりというような、完全に学術的な中立のお話というのを、そのプロモーション活動の中で行うことは可能なのでしょうか。

【石田】 はい。大まかに言いますと、内容が当該医薬品の有効性・安全性に関わる話ではなく、基礎医学のジャンルであれば、どのメーカーも「そのままお話し下さい」となるはずです。

【後藤】 プロモーション活動だけれども、そこに場所とお金を提供するという事は、各企業が損得判断になるわけですね。販売促進にもならないし、適正使用の推奨にもならない、まったく無関係の学術活動に対して、企業は場所と時間とお金を支援していくでしょうね。

【石田】 製品と完全に無関係な講演会ですと、何のためにスポンサーをしているのですかという話にもなってきます。ある程度、製品に関する話は入れ込んで頂いた上で、基礎医学のお話をして頂くという形にならざるをえないと思います。製品の話に関しては、中身を確認させていただきますが、製品に関わらない内容に関しましては、どうぞということになります。

【後藤】 確かにこういう機会はなかなかなかったので、お話しできてよかったです。ありがとうございます。

講演者の立場からの提案

【桑島】 今までのお話をまとめると、論文化されていないものは発表できない、他社製品との比較ができない。それから日本で承認されていない薬はお話ししてはいけないということ。さらに、直前の手直しはだめだと。会社によって制約の程度が違うという意見もありました。そこで、いくつかの改良案を提案いたします(表3)。

1つめに、企業側が事前チェックで削除するスライドについて、その理由を説明した上で、講演者の同意を得るということは必要かと思えます。企業の一方的な削除に対して不満を抱いている医師も少なくありません。専門家が、このスライドの掲載は譲れない、と言うことも必要ではないかと思うのです。

また、他社製品や従来薬との比較は、信頼性の高

い大規模臨床試験の結果であれば、自社製品の有効性を過度に強調しない限り、許容されるべきだと思います。

学術講演会のあり方そのものを変える必要もあると思います。医師会は各企業からの学術協賛金をプールしておいて、その中で中立的な立場での講演会を設定したほうが良いのではないかと思うのです。実際にこれを行っているところもあるのですね。

【田邊】 桑島先生がまとめていただいた文言に同意いたします。大規模臨床試験の結果を妄に誇張すること、あるいは誹謗中傷するようなことでなければ、講演内容に入れてよいのではないかなと思います。ですから、J-CLEAR等でそういうのを表明して頂くと今後のあり方も変わってくるのではないかと思います。また、桑島先生がおっしゃったように、多くの医師会では協賛企業を探しながら講演会活動を実施しているのが現状です。

一方で、製薬企業も多くの研究会をサポートする体力がなくなりつつあります。私見になりますが、テレビで有名なタレントを起用してCMを打っているジェネリックメーカーもあります。先程、後藤先生から、“日本の企業は健康保険というルールのもとで利益を得ているのでプロモーションだけに使ってよいのか？”という問題提起がございました。私もそのように感じています。この考え方でいうと、ジェネリックメーカーは高騰する医療費抑制のために薬を安く提供することが一番重要なポイントだと思いますので、高い広告費に予算を使うのであれば、その分、薬を安くするか、医療従事者が最新の医療情報を得るための機会の提供などにも予算を使うべきだと思います。現在、先発品の製薬会社しか学会や研究会に協賛していませんので。

表3 講演者の立場からの提案(桑島案)

- スライド事前チェックにより、削除あるいは訂正が望ましいと企業側が判断した場合には、必ず講演者の同意を得ることが望ましい
- 他社製品や従来薬との比較は、信頼性の高い大規模臨床試験の結果であれば、極端に自社製品の有効性を強調しなければ、可とする
- 海外の最新の一流ジャーナルや学会で報告されたものであれば、日本で未承認であっても可とするが、その旨を説明する

石田 佳之(いしだ よしゆき)

日本製薬工業協会常務理事

1988年慶應義塾大学商学部卒、中外製薬入社。マーケティング企画部長などを経て、2018年より同社営業本部副本部長。2022年日本製薬工業協会常務理事。



【後藤】 石田先生のお話を聞いて本当によくわかったのは、今まで場所もお金も製薬企業が提供してくれて、医師が本来自分で勉強しなければならないことを助けて下さったということです。それはとてもありがたかったのだけれども、今の状況で、それは続けにくい時代になりました。そうなのであれば、原点に戻って、医師が自ら勉強する機会をつくる必要があります。それをオーガナイズする主体は医師会かもしれませんが、製薬企業にあまりにも我々が頼りすぎているという部分があるので、この機会に独立していく方策も考える時期かもしれません。今まで我々に甘えがありすぎたのだらうと、私自身は思っています。

【桑島】 その点、J-CLEARはいろいろ情報を発信してきたと考えています。「日本医事新報」のJ-CLEAR通信、CareNetでの大規模臨床試験でのコメントなど、中立的な立場で発信しています。J-CLEARに対する認識などはもう少し広まるように、私たちも努力したいと思っています。

最後に：

医師と製薬企業のコミュニケーション

【桑島】 最後に何か総合的にお話ししたいことはありませんか。

【石田】 確かに桑島先生のご提案の通りと思うのですが、「企業が判断した場合には、必ず講演者の同意を得ること」につきまして、製薬協としては、各社にドクターときちんとコミュニケーションをとってほしいと依頼しています。そして、先生方からどこまでなら話せるのか、質問をぶつけて頂きたい、と。そうすると、企業もそれに対応するでしょう。そういうコミュニケーションがやはり大事なかと私は思っています。まずそのプロセスなしに、先にル

ールをつくるというのは、ちょっと難しいかなというような気がいたします。

【桑島】 そうですね。コミュニケーションがなく、一方通行だから医師側も不満を感じるという点はあると思います。

【石田】 それと、大規模臨床試験なら比較するのはよいのではないかとのご提案ですが、きちんとしたエビデンスであれば、「だめ」という話にはならないような気がします。

【桑島】 それから、国内未承認薬についての話も不満があるのですよね。「日本ではまだ発売されていないけれども、海外ではこういう薬剤が出ていますよ」「新規薬剤が出ていますよ」という情報を、研究者、専門家としてはやはり発表したいという気持ちは強いと思います。これについてもある程度許容して頂かないと、学術講演会としてはやりにくいのではないかと思いますね。

【石田】 MRやMSL(メディカルサイエンスリエゾン)の活動では、医師が「未承認のことなのだけれども、ちょっと聞いてもよいか」と尋ねて頂ければ、1対1の場を設定した上で、「先生からお求めがありましたので、未承認の話ですけれども、お話しします」という流れになり、問題はありません。

残念ながら、これを講演会のような場で行うと、それは広告又は広告に類する行為になり、未承認の薬を推奨していると疑いをかけられてしまいます。

【桑島】 今お話し頂いたことをふまえて、医師側の考え方としてもある程度見解を出す必要があるように思いました。各企業は厚生労働省、製薬協側と医師側の双方のバランスを取って対応して頂くことが望ましいと思います。

今日は本当に有意義なお話を聞けたと思います。どうもありがとうございました。

NPO 法人 臨床研究適正評価教育機構 (J-CLEAR)

Japanese Organization of Clinical Research Evaluation and Review

- 理事長 桑島 巖 (臨床研究適正評価教育機構理事長)
副理事長 植田真一郎 (琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学教授)
副理事長 後藤信哉 (東海大学医学部内科学系 (循環器内科) 教授)
理事 景山 茂 (東京慈恵会医科大学 客員教授)
理事 名郷直樹 (武蔵国分寺公園クリニック名誉院長)
理事 原田和昌 (東京都健康長寿医療センター副院長)
理事 山崎 力 (国際医療福祉大学教授・未来研究支援センターセンター長)

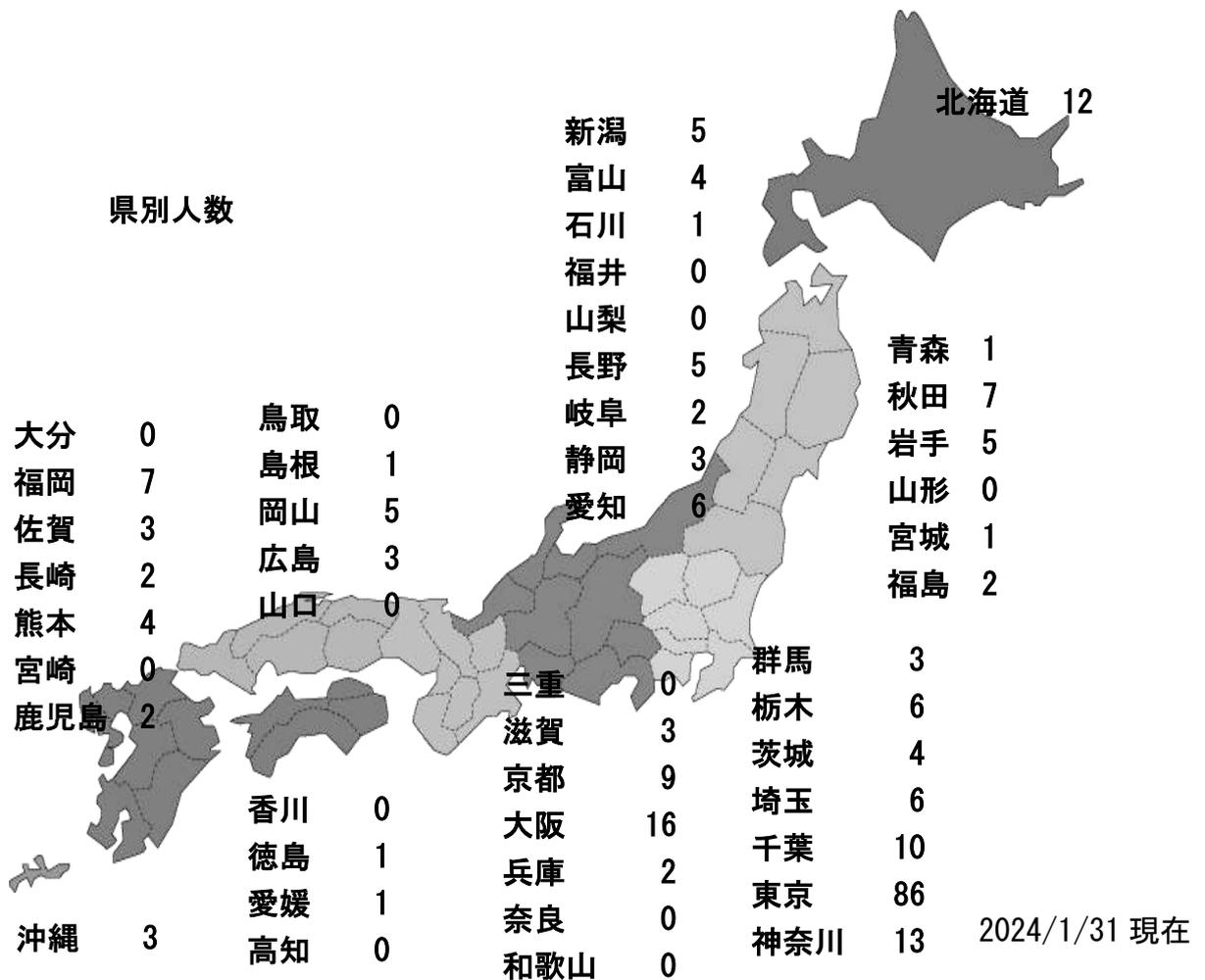
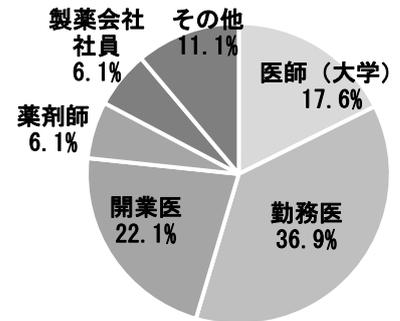
評議員
(五十音順)

石上友章	絹川弘一郎	谷 明博	平山篤志
今井 靖	木村 剛	近森大志郎	三浦伸一郎
今村 聡	許 俊鋭	富山博史	森豊隆志
上田恭敬	栗山 哲	中尾浩一	山口佳寿博
上村直実	香坂 俊	中川義久	山下静也
内田俊也	興梠貴英	中川原讓二	山科 章
内山真一郎	小林広幸	中澤 達	山本晴子
浦 信行	佐田政隆	長尾 梓	弓倉 整
折笠秀樹	島田俊夫	西垣和彦	横手幸太郎
甲斐久史	住谷 哲	西村健司	吉岡成人
加藤恵理	高月誠司	野出孝一	
菊池健次郎	田邊健吾	野間重孝	

J-CLEAR 正会員数 244 人

職種別内訳

	人数 (人)	(%)	平均 年齢
医師全体	187	76.6	64
大学勤務医	43	17.6	62
病院勤務医	90	36.9	62
開業医	54	22.1	67
薬剤師	15	6.1	56
製薬会社社員	15	6.1	54
その他(報道,出版等)	27	11.1	62



J-CLEAR 活動のあゆみ

- 2009 年 11 月 **臨床研究適正評価教育機構設立総会**（東京ステーションコンファレンス）
- 2010 年 3 月 **発足記念シンポジウム**（グランドプリンスホテル京都「貴船」）
「臨床試験の企画から評価まで」折笠秀樹／「臨床試験のグローバル化：国際治験に参加して」後藤信哉／「J-CLEAR 設立の経緯と事業展望」桑島 巖／「J-CLEAR に期待すること：実地臨床の立場から」弓倉 整／「J-CLEAR に期待すること：専門医の立場から」菊池健次郎
- 2010 年 7 月 **ワークショップ「臨床試験成績の内的妥当性と外的妥当性を考える」**
（東京大学医学部附属病院入院棟 A-15 大会議室）
「臨床試験成績の読み方」植田真一郎／「臨床試験成績の患者への適用」名郷直樹
- 2010 年 9 月 **シンポジウム「糖尿病を合併した循環器疾患の血糖・血圧管理を巡って」**（東京国際フォーラム G701）
「厳格な血糖管理は心血管リスクを増大させるか？」榊田出／「高血圧合併糖尿病例では利尿薬を処方すべきか？」桑島 巖
- 2010 年 9 月 **NPO 法人として認証される。NPO 法人臨床研究適正評価教育機構発足**
- 2010 年 9 月 **「コレステロール論争に対する当機構としての見解」を機構ホームページに掲載**
- 2010 年 11 月 **シンポジウム「血清コレステロールの管理基準を巡って」**（東京大学臨床講堂）
「コレステロール基準値と性差」田中裕幸／「最近のスタチン関連トライアルとその評価」越山裕行
- 2011 年 5 月 **シンポジウム「Xa 阻害薬の登場と Ablation 普及で脳卒中は激減するか？」**（東京大学医学部附属病院入院棟 A-15 大会議室）
「不整脈の立場から」村川裕二／「脳卒中の立場から」内山真一郎／「Xa 阻害薬の立場から」後藤信哉
- 2011 年 7 月 **東京都健康長寿医療センター連携セミナー（板橋区立グリーンホール）**
「新規抗凝固薬の適正使用をめぐって」後藤信哉
- 2011 年 7 月 **ワークショップ「臨床試験論文の読み方—新規経口抗凝固薬を題材に」**
（東京大学医学部附属病院入院棟 A-15 大会議室）
「臨床試験論文の読み方」名郷直樹／「抗凝固薬の歴史と現状」後藤信哉
- 2011 年 8 月 **「新規抗凝固薬の処方にあたっての J-CLEAR からの提言」および「論点整理—心房細動における新規凝固療法の考え方」を機構ホームページに掲載**
- 2011 年 10 月 **札幌シンポジウム「新規抗凝固薬の適正使用をめぐって—「諸刃の剣」**

- をどのように使い分けるか」(札幌医科大学臨床第一講義室)
「脳卒中専門医の観点から」中川原譲二／「血栓症専門医の立場から」後藤信哉
- 2012年4月** **講演会** (東京国際フォーラム G-602)
「もう“類似薬”とは呼ばせない」桑島 巖／「わが国の利尿薬の使用状況：DIME試験より」植田真一郎
- 2012年7月** **セミナー「臨床試験成績の読み方－信頼性の観点から－** (東京大学医学部附属病院入院棟 A-1 5 大会議室)
「臨床研究の misconduct」山崎茂明／「わが国の臨床試験の課題－オープン試験における問題点」植田真一郎／「Spin について」桑島 巖／「オープン試験における信頼性保証の方策」景山 茂
- 2012年10月** **薬剤師のための J-CLEAR セミナー** (東京セミナー学院 401)
「薬剤師のための EBM の見方、考え方－血圧が下がらない本当の理由」桑島 巖
- 2012年11月** **第 33 回日本臨床薬理学会学術総会にて展示** (宜野湾コンベンションセンター)
機構の活動を紹介
- 2013年2月** **J-CLEAR 市民講演** (国分寺 L ホール)
「薬が効くってどういうこと？」名郷直樹
- 2013年2月** **盛岡特別講演会** (岩手医科大学記念館)
「臨床試験の問題点を探る」桑島 巖／「新規抗血栓薬をどのように使うか、あるいは使わないか」後藤信哉
- 2013年3月** **第 77 回日本循環器学会学術集会にて展示** (パシフィコ横浜)
機構の活動を紹介
- 2013年5月** **シンポジウム「臨床試験の信頼回復に向けて何をすべきか」** (東京大学医学部附属病院入院棟 A-1 5 大会議室)
「撤回までの経緯：分かっていること」桑島 巖／「医師主導型臨床試験のあり方：DIME 試験から」植田真一郎／「臨床試験に潜む企業リスクとその予防」北川雅一
- 2013年7月** **「京都府立医科大学調査委員会記者会見に対する当機構の見解」を機構ホームページに掲載**
- 2013年7月** **KYOTO HEART 試験論文不正事件に関する記者会見** (文京シビックセンタースカイホール)
- 2013年9月** **セミナー「医師主導臨床試験の品質・信頼性保証を考える」** (A P 東京八重洲通り)
「臨床試験のデザインと品質・信頼性保証に際して考慮すべき事柄」植田真一郎／「医師主導臨床試験におけるデータマネジメント」横堀 真
- 2014年3月** **まとめて聞こう！新規経口抗凝固薬－どこがどう違う？－各社学術部員**

- によるジョイントプレゼンテーション(東京大学医学部鉄門記念講堂)
2014年5月 「**日本人間ドック学会発表の基準値に関する当機構の見解**」を機構ホームページに掲載
- 2014年5月** **セミナー**(東京大学医学部附属病院入院棟 A-15 大会議室)
「医療における利益相反」児玉安司／「臨床試験を正しく評価するために」折笠秀樹
- 2014年11月** **デジオバン問題調査に関する経過報告**(ハロー貸し会議室西新宿)
報道機関関係者向け説明会
- 2014年11月** **薬剤師のための J-CLEAR セミナー** (アリアル五反田駅前会議室)
「医療情報の正しい理解と高齢者安全処方」桑島 巖／「薬剤師の国民への責任ー私が法曹の道に進んだ理由ー」赤羽根秀宜
- 2015年5月** **J-CLEAR 発足5周年記念シンポジウム** (東京大学医学部附属病院管理研究棟2階 第1会議室)
EBMのジレンマエビデンスと実臨床の discrepancy 「海外のエビデンスと日本のエビデンス、その乖離」桑島 巖／「観察研究とランダム化試験、その乖離」植田真一郎／「超高齢化社会とエビデンス、その乖離」後藤信哉／「医師主導型臨床試験のありべき姿ーPMDAの立場からー」半田宣弘
- 2015年6月** **長野中央病院・J-CLEAR 共催講演会** (長野中央病院)
「臨床研究の正しい見方、考え方ー血圧が下がらない本当のワケー」桑島 巖
- 2015年6月** **第236回日本循環器学会関東甲信越地方会教育セッション (J-CLEAR 企画)** (ステーションコンファレンス東京 第三会場)
「エビデンスを実臨床に活かすためのインターネット活用術」名郷直樹
- 2015年7月** **J-CLEAR 夏季セミナー** (東京大学医学部 教育研究棟13階 第6セミナー室)
「基本を身につけよう！ 臨床統計の読み方、考え方」折笠秀樹／「seeding trial: それは販促? それとも反則?」桑島 巖／「公開討論: seeding trial を巡って」植田真一郎, 後藤信哉
- 2015年11月** 「**SPRINT 研究に対する当機構の見解**」を機構ホームページに掲載
- 2015年11月** **J-CLEAR 秋季セミナー** (東京大学医学部附属病院入院棟 A 15階大会議室)
「医薬品・医療機器の市販後安全対策の新しい動きについて」俵木登美子／「ジェネリック医薬品とエビデンス」武藤正樹
- 2016年3月** **メディア向け記者会見ーデジオバン事件公判を傍聴して J-CLEAR 理事長としての見解ー** (ハロー会議室四ッ谷駅前)
「デジオバン事件公判を傍聴して J-CLEAR 理事長としての見解」桑島 巖
- 2016年3月** **ラウンドテーブルディスカッション** (東京都健康長寿医療センター2階)

- 第 2, 3 会議室)
「英国の臨床試験の現状—法規制も含めて—、英国の医療と福祉政策」 Keynote
lecture : Professor the Lord Kakkar
- 2016 年 5 月** **J-CLEAR 春季セミナー** (東京大学医学部附属病院管理研究棟 2 階 第 1 会議室)
「臨床研究いろはにほ」山崎 力/「AMED のミッション：難病・未診断疾患から開拓する医療研究改革」末松 誠/「デジオバン事件公判経過報告」桑島 巖
- 2016 年 7 月** **J-CLEAR 夏季セミナー** (東京大学医学部附属病院入院棟 A 15 階大会議室)
「臨床研究の信頼回復のための取り組み」森光敬子/「日本の医薬品開発と臨床研究の課題」永井良三
- 2016 年 10 月** **手稲溪仁会病院講演会** (手稲溪仁会病院)
「血圧が下がらない本当の理由—臨床試験の正しい読み方、考え方」桑島 巖
- 2016 年 11 月** **SPRINT 試験主任研究者 Whelton 教授と J-CLEAR 高血圧専門家との座談会** (メルパルク京都ホテル)
Paul Whelton, 桑島 巖, 富山博史, 三浦伸一郎, 石上友章, 有馬久富, 江口和男, 石川讓治
- 2017 年 5 月** **J-CLEAR 春季セミナー** (東京大学医学部附属病院入院棟 A 15 階大会議室)
「保健医療分野における ICT 活用」飯山幸雄/シンポジウム「医薬品広告、講演会などの適正な在り方について」基調講演 「医師会からみた医療情報提供の在り方」羽鳥 裕/「適正広告に対する製薬企業の取り組み」中垣友宏/「スポンサーなしの研究会、講演会の試み」和田成雄/「メディアの立場からみた海外、国内事例」宇津貴史
- 2017 年 5 月** **座談会「糖尿病の適正薬物治療を巡って」** (名古屋金山研修センターゼミナールプラザ第 8 会議室)
吉岡成人, 住谷哲, 小川大輔
- 2017 年 7 月** **J-CLEAR 夏季セミナー** (東京大学医学部附属病院入院棟 A 15 階大会議室)
「臨床研究報道—スポンサーとメディアの役割」折笠秀樹/「トランスレーショナル・リサーチ—失敗例から学ぶこと—」北風政史/「臨床研究法について」中村彩子
- 2017 年 9 月** **座談会「非弁膜症性心房細動における抗凝固薬の適正使用を巡って」**
(TKP 大阪本町カンファレンスセンター 3 階ミーティングルーム)
赤尾昌治, 桑島巖, 後藤信哉, 西垣和彦
- 2017 年 10 月** **座談会「高齢者心不全の薬物療法と合併症対策」** (大阪御堂筋カンファ

- ランスセンター6F ミーティングルーム)
安斉俊久, 今井靖, 絹川弘一郎, 原田和昌
- 2017年11月** **J-CLEAR・東京都健康長寿医療センター薬剤科共催セミナー** (東京都健康長寿医療センター 3階第3会議室)
「その薬, 飲みあわせ大丈夫? (多剤併用の安全性について)」森 淑子 / 「高血圧効く薬 効かない薬」桑島 巖 / 「正しく知ろう 健康食品・サプリのウソ・ホント」宇野文博
- 2017年12月** **座談会「ACC/AHA 高血圧ガイドライン2017」** (日本医事新報 No. 4905 「J-CLEAR 通信 91」掲載)
富山博史, 石上友章, 石川譲治, 桑島 巖
- 2018年2月** **日本歯科医学会・日本歯学系学会協議会共催セミナー 国民に信頼される歯科臨床研究の推進を目指してー臨床研究法から考えるー** (歯科医師会館大会議室)
「医療モラルから考える臨床研究のあり方、考え方」桑島 巖
- 2018年5月** **J-CLEAR 夏季セミナー** (東京医科大学医学部附属病院新教育研究棟3階大教室)
「厳格化でどのように臨床研究を推進するべきか」森豊隆志 / 「海外の臨床試験事情: TIMI, Duke, Oxford はどうしているか」後藤信哉 / 「研究不正事件はなぜなくならないのか」黒木登志夫
- 2018年7月** **早稲田大学先端生命医科学センター講演会** (早稲田大学先端生命医科学センター)
「臨床研究 不正から学ぶ医療倫理」桑島 巖
- 2018年10月** **座談会「ピロリ菌感染と胃がんー新たな知見」** (日本医事新報 No. 4954 「J-CLEAR 通信 100」掲載)
上村直実, 牛島敏和, 藤崎順子
- 2018年11月** **東京保険医協会第439回循環器研究会** (東京保険医協会セミナールーム)
「間違いだらけの高血圧治療ー世界と日本のガイドライン展望と問題点ー」桑島 巖
- 2018年11月** **J-CLEAR 講演会** (東京都健康長寿医療センター会議室)
「医療の現実, 教えますから広めてください!!」名郷直樹
- 2018年11月** **座談会「血管外科の進歩 腹部大動脈瘤/閉塞性動脈硬化症治療の新たな展開ーステントグラフトなどの新しいデバイス治療ー** (Therapeutic Research 2019:40:89-96 掲載)
中澤 達, 赤木大輔, 高山利夫
- 2019年1月** **盛岡大学・栄養学部特別講義** (盛岡大学): 盛岡大学と共催

- 「生活習慣病としての高血圧—そのエビデンスを知る」 桑島 巖
- 2019年4月 J-CLEAR 講演会** (国際医療福祉大学赤坂キャンパス 3階 特大教室)
1. 臨床研究法施行のあとさき
「臨床研究法, ここが問題 —現場から」 植田真一郎 / 「臨床研究法施行後の現状と展望」 山本晴子
 2. 相次ぐ糖尿病新規治療薬 —助っ人, それとも敵?
「SGLT2 阻害薬の腎機能保護作用に関する最近の知見」 栗山 哲 / 「医療の現実, 教えます —脚気論争から糖尿病治療薬論争まで」 名郷直樹 / 追加発言 景山 茂
 3. 負けない臨床研究の作り方 —TIMI study に学ぶ 後藤信哉
- 2019年6月 座談会「高血圧治療ガイドライン 2019」** (日本医事新報 No. 4983 「J-CLEAR 通信 106」 掲載)
桑島 巖, 富山博史, 石川譲治, 三戸麻子
- 2019年10月 千代田区医師会特別学術講演会** (如水会館富士の間)
「高齢者血圧の考え方 高血圧治療ガイドライン 2019 から」 桑島 巖
- 2020年7月 一般向けラジオ放送 (山形)** (収録会場: ホテルメトロポリタン池袋)
「思いやりの心でいきいき健康ライフ—高血圧の常識はウソばかり」 桑島 巖
- 2020年7月 第84回日本循環器学会学術集会** (オンデマンド配信)
トピックス シンポジウム
「高血圧概念」の見直しと再整理 座長 桑島 巖、富山博史
・ Jカーブ仮説 甲斐久史
・ レニン・アンジオテンシンと臓器障害 石上友章
・ 高血圧と認知症 石川譲治
・ 高齢者高血圧論争と血圧日内変動 桑島 巖
- 2020年9月 J-CLEAR 特別座談会 「COVID-19 と循環器疾患」** (ケアネットにてオンデマンド配信)
〔講演 1〕 COVID-19 と血栓症 後藤信哉
〔講演 2〕 COVID-19 と高血圧 甲斐久史
〔講演 3〕 COVID-19 と血管障害 野出孝一
- 2020年12月 J-CLEAR 特別座談会 「心血管疾患治療薬としての SGLT2 阻害薬を検証する」** (ケアネットにてオンデマンド配信)
吉岡成人, 野出孝一, 石上友章, 桑島 巖
- 2021年5月 J-CLEAR 理事会 Web 講演会 「新型コロナ変異株の推移、ワクチンの効果と特殊副反応」** (ライフサイエンス出版 新型コロナウイルス特設サイト http://www.epi-c.jp/sp2020/article_07.html 掲載)
山口佳寿博

- 2021年7月 J-CLEAR Web 座談会 「GLP-1 作動薬の心腎血管合併症予防効果」(ケアネットにてオンデマンド配信)
景山 茂, 野出孝一, 住谷 哲, 栗山 哲, 桑島 巖
- 2021年10月 J-CLEAR Web 座談会 「COVID -19 :治療薬の現状と展望~エビデンスからの検証」(ケアネットにてオンデマンド配信)
山口佳寿博, 植田真一郎, 後藤信哉, 桑島 巖
- 2021年12月 J-CLEAR Web 座談会 「臨床研究法実施後の臨床研究の現状と展望」
(YouTube にてオンデマンド配信)
植田真一郎, 山本晴子, 堤 育代, 吉岡まみ, 桑島 巖
- 2021年12月 J-CLEAR web 対談 「『研究不正大国』日本をどうするか」(YouTube にてオンデマンド配信)
榎木英介, 桑島 巖
- 2022年1月 J-CLEAR web 対談 「臨床研究不正と法律~ディオバン事件を法律家と医師の立場でみる」(YouTube にてオンデマンド配信)
米村滋人, 桑島 巖
- 2022年2月 J-CLEAR web 座談会 「臨床高血圧の最近の進歩」(ケアネットにてオンデマンド配信)
甲斐久史, 富山博史, 石川譲二, 桑島 巖
- 2022年5月 J-CLEAR 理事会 Web 講演会 「個別最適化治療を可能とする医工計測情報の革新的多次元解析技術の開発」(『Therapeutic Research』 vol.43 no.6 掲載)
後藤信哉
- 2022年7月 J-CLEAR Web 座談会 「新型コロナ治療論文を読み解く」(ケアネットにてオンデマンド配信)
坪野吉孝, 植田 真一郎, 山本晴子, 桑島 巖
- 2023年3月 J-CLEAR Web 座談会 「学術講演会におけるスライド事前検閲を巡って」
(Web 医事新報チャンネルにてオンデマンド配信)
田邊健吾, 石田佳之, 後藤信哉, 桑島巖
- 2023年9月 第71回日本心臓病学会学術集会 (京王プラザホテル)
シンポジウム「学術講演会における企業による事前スライドチェックを巡って」
田邊健吾, 石田佳之, 渡邊伸一, 和田成雄, 桑島巖
- 2024年1月 J-CLEAR Web 座談会 「働き方改革における医療と研究のあり方ー現状と問題点」
絹川弘一郎, 野出孝一, 田邊健吾, 三ッ林裕巳, 桑島巖
- 2024年2月 第271回日本循環器学会関東甲信越地方会 (ステーションコンファレン

ス東京)

シンポジウム「講演会での企業による事前スライドチェックの現状と課題」

田邊健吾, 石田佳之, 渡邊伸一, 桑島巖, 今井 靖, 佐藤大作

Carenet クリアジャーナル四天王 2023 アクセスランキング

	タイトル	公開日・掲載ページ URL
1	HIVはコンドーム無しのセックスでもうつりませんか?How low viral load is low enough for HIV zero transmission (岡慎一先生)	2023年8月21日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/56989
2	卒業試験に失敗、そしてこれから起きること (岡村毅先生)	2023年11月29日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/57601
3	過渡期に差し掛かったコロナ感染症：今後の至適ワクチンは？ (山口佳寿博先生/田中希宇人先生)	2023年2月20日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/55944
4	心室細動に対する除細動法が変わる？ (高月誠司先生)	2023年1月11日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/55697
5	静脈血栓の抗凝固療法はいつまで必要？ (後藤信哉先生)	2023年1月19日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/55763
6	トラセミド、お前もか？心不全における高用量利尿薬の功罪 (原田和昌先生)	2023年2月13日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/55898
7	スタチンのプレイオトロピック効果はあるの？ (平山篤志先生)	2023年4月11日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/56224
8	アスピリンでいいの？ (後藤信哉先生)	2023年2月15日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/55904
9	軽度の肥満は健康の印、GLP-1 作動薬の効果は高度肥満者で示されているにすぎない (名郷直樹先生)	2023年12月28日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/57761
10	Fire and Forget vs. Treat to Target (平山篤志先生)	2023年4月7日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/56223
11	IgA 腎症の病態に根差した治療 (浦信行先生)	2023年4月21日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/56286
12	降圧薬による血圧低下度に薬剤差、個人差があるのか？ (石川讓治先生)	2023年5月26日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/56476
13	左房後壁は隔離すべきなのか？ (高月誠司先生)	2023年3月7日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/56026
14	CAT 対策は重要！ (後藤信哉先生)	2023年6月27日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/56663
15	妊娠高血圧腎症予防のための低用量アスピリン投与は今後妊娠28週までの投与が基本となるか (前田裕斗先生)	2023年3月31日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/56179
16	大手術後の炎症を阻害すると... (後藤信哉先生)	2023年10月9日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/57278
17	血清PSAとMRIによる前立腺がんスクリーニングで、標的生検によって得られるメリット (宮嶋哲先生)	2023年1月13日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/55724
18	週1回の基礎インスリンにより糖尿病治療は新時代へ (小川大輔先生)	2023年6月12日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/56576
19	認知症予防の扉がこじ開けられつつある (岡村毅先生)	2023年8月2日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/56895
20	現代の血管インターベンション治療のレベルを無視しているのではないか (野間重孝先生)	2023年12月6日 https://www.carenet.com/news/clear/journal/57647

<https://www.carenet.com/> 「CLEAR! ジャーナル四天王」(株)ケアネットの許可を得て転載

J-CLEAR 通信 2023年1月以降

- 150号 学会レポート2022年 米国心臓協会 (AHA) 宇津貴史
- 151号 急性期脳梗塞のカテーテル治療：その最前線 高梨成彦
- 152号 新型コロナウイルス感染症と心筋炎 甲斐久史
- 153号 学会レポート2023年国際脳卒中学会 (ISC) 宇津貴史
- 154号 〈J-CLEAR主催座談会〉学術講演会におけるスライド事前検閲を巡って～医師と製薬協の対話 桑島 巖, 後藤信哉, 田邊健吾, 石田佳之
- 155号 学会レポート2023年米国心臓病学会 (ACC) 宇津貴史
- 156号 潰瘍性大腸炎の診断と治療：最近の動向 上村直実
- 157号 高齢者大動脈弁狭窄症 (AS) と経カテーテル大動脈弁置換術 (TAVI) : その適応と限界 日置紘文
- 158号 学会レポート2023年米国糖尿病学会 (ADA) 宇津貴史
- 159号 学会レポート2023年欧州高血圧学会 (ESH) 宇津貴史
- 160号 GLP-1受容体作動薬, その適用と注意点, エビデンスからの検証 住谷 哲
- 161号 新規認知症治療薬レカネマブ：その期待と問題点 岡村 毅
- 162号 学会レポート2023年欧州心臓病学会 (ESC) 宇津貴史
- 163号 わが国における重症心不全のdestination therapy: その実施基準を考える 絹川弘一郎

J-CLEAR通信は日本医事新報で毎月掲載されている当機構発信の医療情報です。会員にはPDFをすでに送信しておりますが、ご希望の会員の方にはメールでお申し込みいただければ再度PDFを送信させていただきます。

申し込み先：臨床研究適正評価教育機構 事務局 japanjclear@gmail.com

お願い

当機構は、医薬品や医療機器に対する論文の中立的で公平な評価と医療研究者への適正な見方考え方について教育するという理念のもとで運営しております。しかし昨今、当機構も賛助会員の減少などにより活動資金が乏しくなっております。つきましては、当機構の主旨にご賛同いただき、寄付あるいは賛助会員加入を募っておりますので、よろしく願いいたします。

NPO 法人臨床研究適正評価教育機構 理事長 桑島巖

個人会員 年会費 3000 円 賛助会員年会費 1 口 10 万円（一口以上）
ご寄付 任意

申し込み先

〒160-0008 東京都新宿区四谷三栄町 2 番 14 号 四ッ谷ビジネスガーデン
NPO 法人臨床研究適正評価教育機構 事務局

電話 03-3358-1926 ファックス 03-3358-1954

e-mail japanjclear@gmail.com

ホームページ <https://j-clear.jp/>

振込先

- みずほ銀行 大山支店(店番 628)
普通口座 口座番号 1116981
特定非営利活動法人臨床研究適正評価教育機構
トクヒ) リンシヨウケンキユウテキセイヒヨウカキヨウイクキコウ

●郵便振替

- 振替口座：00100-3-485396
他金融機関からの振込用口座：当座：〇一九店 485396
NPO 法人臨床研究適正評価教育機構
トクヒ) リンシヨウケンキユウテキセイヒヨウカキヨウイクキコウ