



〔千葉医学会奨励賞〕

心不全・心筋症・循環器希少疾患における 病態生理の解明及び抗凝固薬の個別化医療への応用

小野 亮平

(2022年8月17日受付, 2022年8月31日受理, 2022年12月10日公表)

要 旨

新規心不全治療薬が近年多く登場する中, 依然として心不全や心筋症の病態生理は未知な点も多い。筆者はこれまで数多くの循環器希少疾患や病態生理を報告してきた。また2011年以降直接Xa因子阻害薬が本邦で上市され, 従来のワルファリンと対照的に, 採血によるモニタリングは不要である。一方で患者毎にどの程度抗凝固効果が得られているかは不明であり, 抗Xa活性測定と個別化医療応用への研究を行っている。本稿ではこれらを概説する。

Key words: 心不全, 心筋症, たこつぼ症候群, レフレル心内膜炎, 抗凝固療法

I. はじめに

人口の高齢化や高血圧, 糖尿病, 脂質異常症など生活習慣病や虚血性心疾患の増加, さらに急性冠症候群に対する急性期治療成績の向上と普及に伴い, 心不全患者が増加している。わが国の疫学研究では, 2030年には心不全患者が130万人を超えると予測されており, 医療上のみならず医療経済上の課題としてとらえられており, その対策は喫緊の課題となっている[1]。一方で新規心不全治療薬が近年多く登場しており, 心不全治療は多様化してきている[2]。しかしながら依然として心不全, 心筋症, 循環器希少疾患の病態生理は未知な点も多い。我々はこれらに関して, 心不全・心筋症を主体として数多くの循環器希少疾患やその病態生理について報告してきた。

また循環器分野における代表的な薬剤の一つである抗凝固薬についても研究を進めている。抗凝固薬は心房細動と静脈血栓塞栓症に用いられ, 2011年以降に3種類の直接Xa因子阻害薬(アピキサバン・エドキサバン・リバーロキサバン)と呼ばれる新規経口抗凝固薬が本邦で上市された[3-5]。これらは従来のワルファリンと対照的に, 採血によるモニタリングや細かい投与量調整は不要であり, かつ他の薬剤との相互作用が少ないため急速に使用が増え, 2020年時点では経口抗凝固薬の処方のうち約75%を占めている。上述した直接Xa因子阻害薬は簡便で一定の効果が得られるとされているが, 一方で患者毎にどの程度の抗凝固効果が実際に得られているかは把握できないことが問題点としてあった。筆者らは抗Xa活性と呼ばれる直接Xa因子阻害薬の効果指標に着目

千葉大学大学院医学研究院循環器内科学

Ryohei Ono. Research on pathophysiology in heart failure, cardiomyopathy, and rare cardiovascular disorders, and application of anticoagulants for personalized medicine.

Department of Cardiovascular Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba 260-8670.

Phone: 043-222-7171. E-mail: ryohei_ono_0820@yahoo.co.jp

Received August 17, 2022, Accepted August 31, 2022, Published December 10, 2022.

し、定量的に測定を行うことで薬剤間・患者別での効果測定を行い、個別化医療への応用を目指している。

II. 心不全・心筋症・循環器希少疾患 における病態生理の解明

1) 心不全・心筋症における臨床的特徴の検討— たこつぼ症候群のsystematic review

たこつぼ症候群とは本邦で1990年に初めて報告された疾患概念であり、冠動脈の支配領域とは一致せず一過性に左室壁運動異常を呈する心疾患である[6]。急性心筋梗塞に類似した発症様式であるが、冠動脈造影では壁運動異常部位に一致した冠動脈の閉塞は認められない。左室形態がたこつぼの形を呈することが名前の由来となっている。筆者は医学生時代の2015年に、ポルトガルのリスボンにあるSanta Maria de Hospital（約1000床のポルトガル最大の病院）に1か月間留学した。そこでは循環器内科医のProf. Luiz Menezes Falcãoに師事した。当時のポルトガルでは、このたこつぼ症候群という疾患概念は知られているものの、疾患認識や診断率が低いことが問題であるとのことであった。そこで日本発症の疾患であることから、これらの病態理解促進のためにたこつぼ症候群のシステマティックレビュー執筆を提案された。本邦以外の国における診断率や認知率の向上を図る目的で、たこつぼ症候群の

Systematic review “Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy”を作成し、病態生理学プロセス・臨床症状・診断アプローチを詳細に報告した[7]。

まず疫学として高齢女性で感情的・身体的ストレスの後に発生することが多い。また題名にPathophysiologic processとあるように病態生理を中心に報告しており、現在でもまだ確立したものはないものの、カテコールアミン毒性、代謝障害、冠微小血管障害、多枝心外膜冠動脈攣縮などいくつかの可能性があり、これらの研究報告を提示した。また臨床像は通常急性冠症候群と類似しているため、他の疾患を除外し、その治療を行うためには鑑別診断が不可欠である。心エコー、血管造影CT、心臓MRIなどの画像診断、カテコラミン、トロポニンT、クレアチンキナーゼMB、B型ナトリウム利尿ペプチドなどの臨床検査が他の疾患との鑑別に有用であった。予後は一般に良好で、院内死亡率は0–10%であった。

本レビューは多くの論文に引用されており、ポルトガルや本邦のみならず、世界的にたこつぼ症候群の認知度を広めることができた。

2) レフレル心内膜炎と脳梗塞の関係性

筆者はレフレル症候群と脳梗塞の関連性について過去の症例をsystematic reviewし、その特徴

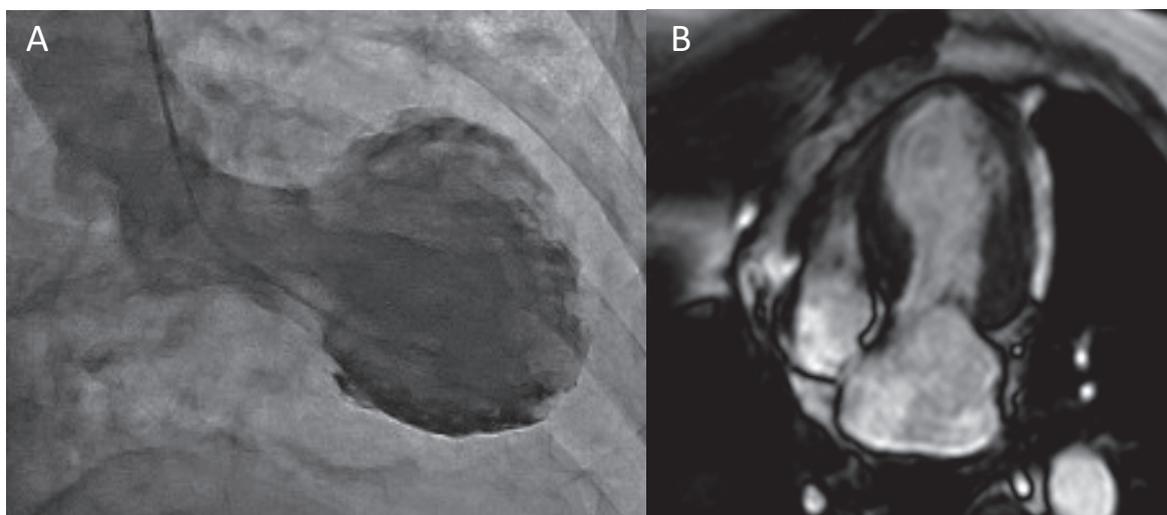


図1 たこつぼ症候群の形態

たこつぼ症候群では収縮期にたこつぼ様の形態を示す。A: 左室造影, B: 心臓MRI (文献7より引用改変)

について報告している[8]。好酸球増多症候群とは持続的な好酸球増多に加えて臓器障害を伴う一連の症候群を意味し、レフレル症候群とは好酸球増多症候群のうち心病変を伴うものを指し、心内膜の壁在血栓及び線維化が特徴的である(図2)。心原性脳塞栓症では一般的に血管支配領域に一致して広い範囲が脳虚血を起こし、レフレル症候群

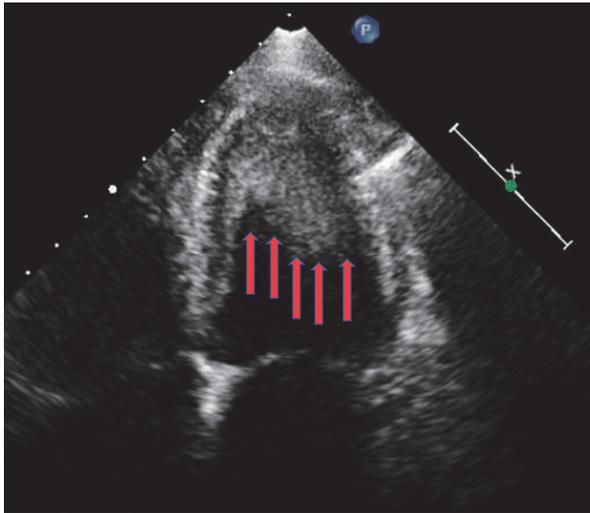


図2 レフレル心内膜炎における心内膜壁在血栓

レフレル心内膜炎では心内膜の壁在血栓(図中赤矢印)及び線維化が特徴的であり、従来レフレル心内膜炎における脳塞栓はこの壁在血栓遊離による心原性脳塞栓が主体と考えられていた(文献8より引用改変)。

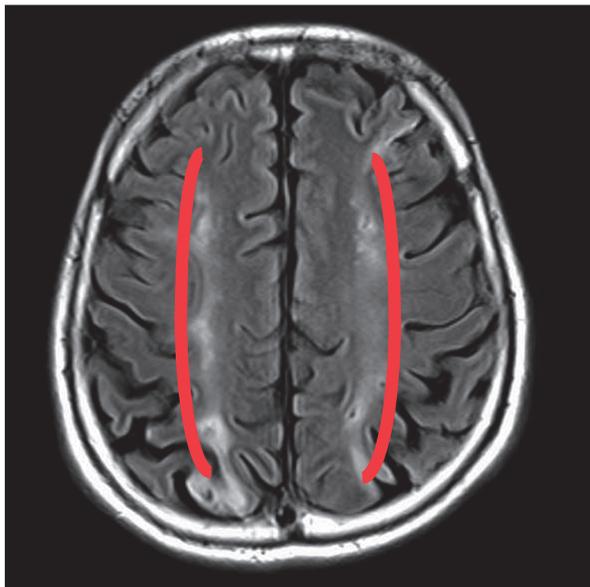


図3 頭部MRIにおける分水嶺領域

好酸球増多症候群における脳塞栓症では血管支配領域に一致せず、分水嶺領域(赤線部:各動脈分枝終末および境界部)が多い(文献8より引用改変)。

もその一因と考えられていたが、好酸球増多症候群における脳塞栓症では血管支配領域に一致せず、分水嶺梗塞(灌流領域の末梢境界部に起こる梗塞で、各動脈分枝終末および境界部における血行力学的梗塞)が多いことに着目した(図3)。

好酸球増多症に伴う脳梗塞及びレフレル症候群との関連については報告が少なく、過去の文献を全て検討してreviewとしてまとめ報告した。その結果好酸球増多症に伴う脳梗塞ではレフレル症候群を伴うものは45%であり、80%が複数箇所の梗塞で57%が分水嶺領域の梗塞であることから、一般的な心原性塞栓とは異なり、好酸球増多に伴う血行力学的梗塞が主要な要因であることを証明した。本内容は循環器内科と脳神経内科・外科の中間領域に位置しておりまだまだ未知の分野であるが、その掛橋として非常に重要な論文と考えられた。本分野については、今後も知見の蓄積が期待される。

3) 循環器希少疾患の報告

心筋症を始めとして、循環器希少疾患は数多い。心筋症の種類としては、拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症などが挙げられ、希少心筋症としてはアミロイドーシス、ファブリー病、サルコイドーシスなどがある。千葉大学大学院医学研究院循環器内科学では世界でも希少な症例を数多く有しており、筆者はこれらを英論文として執筆し世界に発信している。世界初の報告となる僧帽弁輪部膿瘍に伴うAustrian症候群(肺炎球菌による肺炎・感染性心内膜炎・髄膜炎)[9]や神経芽腫後遺症に伴う腎動脈狭窄に対して経皮的腎動脈形成術を施行した症例[10]を始めとして、アジアで2例目のVal122Ile変異型トランスサイレチン型心アミロイドーシス[11]等、希少循環器疾患を数多く報告している。また拡張型心筋症を背景として透析下に70kg除水を行い約3か月間無尿の後に透析離脱した症例[12]や、トランスサイレチン型心アミロイドーシスに関する新知見の報告[13,14]、ファブリー病におけるマルベリー小体[15]など、心筋症をベースとした知見を発信している。

Ⅲ. Xa阻害薬における抗Xa活性解析 による個別化医療への応用

筆者は2018年から2020年までに松戸市立総合医療センター循環器内科に所属しており、同時期にXa阻害薬における抗Xa活性解析の研究に従事し、以後も同研究を継続している。

近年広く用いられている直接Xa因子阻害薬は採血によるモニタリングや投与量調整は原則不要であり、従来のワルファリンより簡便かつ安全・有効に使用できることが特徴である。しかし患者毎にどの程度の抗凝固効果が得られているかは一般的に把握できない。そこで直接Xa因子阻害薬（DOAC）が作用する共通系のXa因子に対する抗Xa活性を測定し、DOACの効果測定を行った。DOACの1種であるアピキサバンは心房細動患者に対して使用する際には年齢・腎機能・体重に応じて減量基準がある。具体的に、通常量は5mg 1日2回投与であるが、①年齢80歳以上、②体重60kg以下、③血清クレアチニン1.5mg/dL以上の3項目のうち、いずれか2項目以上が該当する場合には減量として2.5mg 1日2回の投与となる。静脈血栓塞栓症で使用する際には減量基準がなく使用されており、投与初期1週間は10mg 1日2回投与、1週間経過以降は5mg 1日2回が投与

される。そのため、同様の患者背景であっても、心房細動と静脈血栓塞栓症で投与する場合に最大4倍量の投与量差が生じることに着目した（図4）。そこで静脈血栓塞栓症の患者を対象として抗Xa活性を測定し、本来心房細動の減量基準に当てはまる群と当てはまらない群で抗Xa活性を比較した際に、減量基準に当てはまる群の方が当てはまらない群と比較して、トラフ値において抗Xa活性とプロトロンビン時間が有意に高値であることを証明して報告した（図4）[16]。本研究結果は今後抗凝固薬の使用のあり方として、静脈血栓塞栓症においても減量基準を用いて抗凝固薬の使用量を定めるべきかどうかを考慮する大事な知見の一つであり、現在同内容の前向き研究が国際的には進行している（REduced Dose Versus Full-dose of Direct Oral Anticoagulant After uNprOvoked Venous thromboEmbolism. The RENOVE Open-label, Randomized, Controlled Trial）。将来的には、各直接Xa因子阻害薬における有効性・安全性の判断を抗Xa活性測定により行うことで、個々人における薬効を判断し、個別化医療へ応用することを検討している。

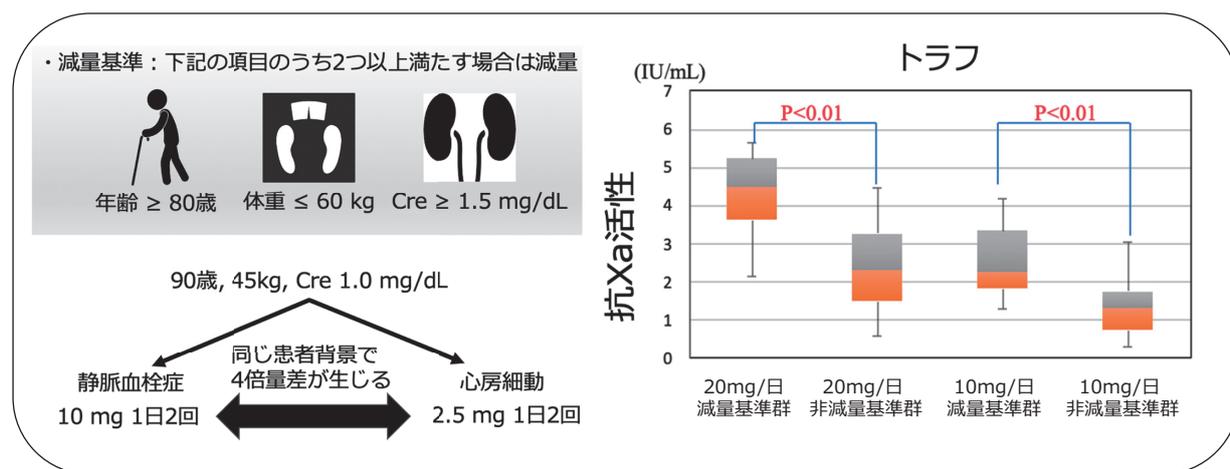


図4 心房細動と静脈血栓症におけるアピキサバン投与量の差異と静脈血栓症患者における抗Xa活性値（トラフ）

心房細動患者に対するアピキサバン通常量は5mg 1日2回投与であるが、①年齢80歳以上、②体重60kg以下、③血清クレアチニン（Cre）1.5mg/dL以上の3項目のうち、いずれか2項目以上が該当する場合には2.5mg 1日2回の減量投与となる。静脈血栓塞栓症で使用する際には減量基準がなく、投与初期1週間は10mg 1日2回投与であるため、同じ患者背景で最大4倍量の用量差が生じる。静脈血栓塞栓症患者で測定したトラフにおける抗Xa活性は、20mg/日と10mg/日のいずれにおいても、減量基準群の方が非減量基準群に対して有意に高値であった（いずれもP<0.01）（文献16より引用改変）。

IV. おわりに

筆者がこれまでに行ってきた心不全・心筋症・循環器希少疾患を含む病態生理の解明と抗凝固薬における抗Xa活性の研究内容について概説した。心不全診療は目まぐるしく発展してきており、希少疾患における治療も進んできている。これらの病態生理や臨床的特徴をより深く研究することで、本邦及び世界における心不全・心筋症分野の研究をリードしていけるよう、引き続き研究を進めていきたいと考えている。

財源支援

該当なし。

利益相反

著者は、この論文の内容について財源のおよび非財源的な利益相反を有しないことを表明する。

倫理的承認

該当なし。

データの可用性

該当なし。

謝 辞

千葉大学循環器内科学教授 小林欣夫先生には本稿の厳格な校閲を賜り、深謝申し上げます。

文 献

- 1) Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M, Suzuki K, Tanabe N, Kodama M, Aizawa Y. (2008) Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J* 72, 489-91.
- 2) Bauersachs J. (2021) Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J* 42, 681-3.
- 3) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365, 981-92.
- 4) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365, 883-91.
- 5) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wivott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JL, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. (2013) Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369, 2093-104.
- 6) Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. (2017) Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 103, 1461-9.
- 7) Ono R, Falcao LM. (2016) Takotsubo cardiomyopathy systematic review: pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 209, 196-205.
- 8) Ono R, Iwahana T, Kato H, Okada S, Kobayashi Y. (2021) Literature reviews of stroke with hypereosinophilic syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc* 37, 100915.
- 9) Ono R, Kajiyama T, Takaoka H, Kobayashi Y. (2021) Austrian syndrome associated with mitral paravalvular pneumococcal abscess. *QJM* 114, 529-30.
- 10) Ono R, Kajiyama T, Takekuma Y, Suzuki M, Kato K, Kubota Y, Saiga A, Sato H, Makino S, Kobayashi Y. (2021) Renal hyperperfusion injury after percutaneous angioplasty for renovascular hypertension as a sequela of neuroblastoma. *JACC Case Rep* 3, 1211-5.
- 11) Ono R, Takahashi H, Sato T, Yamazaki T, Hori Y, Fukushima K. (2020) A case of cardiac amyloidosis in an elderly Japanese patient with amyloidogenic transthyretin Val122Ile variant. *J Cardiol Cases* 22, 221-5.
- 12) Ono R, Iwahana T, Kato H, Hattori N, Kobayashi Y. (2022) Successful weight reduction of over 70 kg under hemodialysis and renal function recovery after 87 days of anuria in a patient with dilated cardiomyopathy. *J Cardiol Cases* 26, 9-12.
- 13) Ono R, Kajiyama T, Miyauchi H, Kobayashi Y.

- (2021) Periorbital ecchymosis and shoulder pad sign in transthyretin amyloidosis. *BMJ Case Rep* 14, e242614.
- 14) Ono R, Okada S, Aoki K, Kato H, Iwahana T, Kobayashi Y. (2022) Transthyretin amyloidosis with macro-creatine kinase. *BMJ Case Rep* 15, e251209.
- 15) Ono R, Hirose M, Kobayashi Y. (2022) Mulberry body in a patient with Fabry disease. *QJM* 115, 473.
- 16) Ono R, Fukushima K, Yamazaki T, Yamashita D, Takahashi H, Hori Y, Nishimura K. (2022) Coagulation markers in patients with venous thromboembolism treated with 10 mg apixaban twice daily. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 395, 159-66.
-