

2023.3.5

日本慢性疾患重症化予防学会 第9回 年次学術集会2023

虚血性心疾患患者における脂質異常症の残余リスク管理 —高純度EPA製剤、新たな時代へ—

群馬大学循環器内科
石井秀樹



COI 開示

群馬大学循環器内科 石井秀樹

演題発表に関連し、過去3年間にCOI 関係にある企業などとして、

Lecture fee:

アストラゼネカ株式会社、MSD株式会社、大塚製薬、興和株式会社、
第一三共株式会社、田辺三菱株式会社、ノバルティスファーマー、
バイエル薬品株式会社、ベーリンガーインゲルハイム、ファイザー株式会社
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社、持田製薬

研究費:

カネカメディックス
ベーリンガーインゲルハイム
ファイザー株式会社
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

Contents

虚血性心疾患患者における
脂質異常症の残余リスク管理
—高純度EPA製剤、新たな時代へ—

1. 超高齢社会の本邦で考えなければならないこと
2. 心血管イベント抑制に対するEPA投与の効果

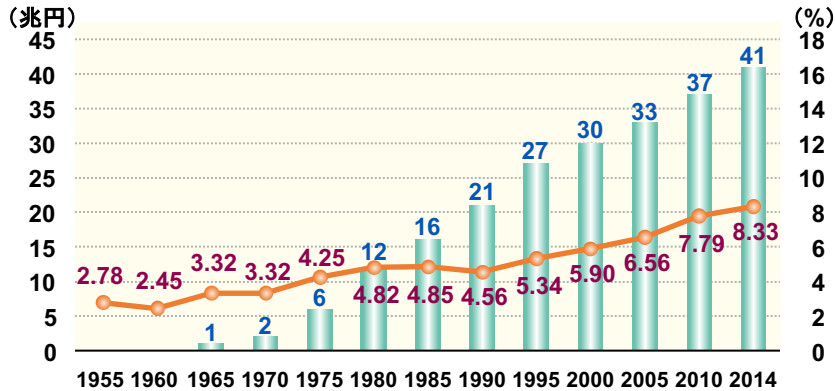
Contents

虚血性心疾患患者における
脂質異常症の残余リスク管理
—高純度EPA製剤、新たな時代へ—

1. 超高齢社会の本邦で考えなければならないこと
2. 心血管イベント抑制に対するEPA投与の効果

脳卒中循環器病対策基本法施行(2019.12.1)

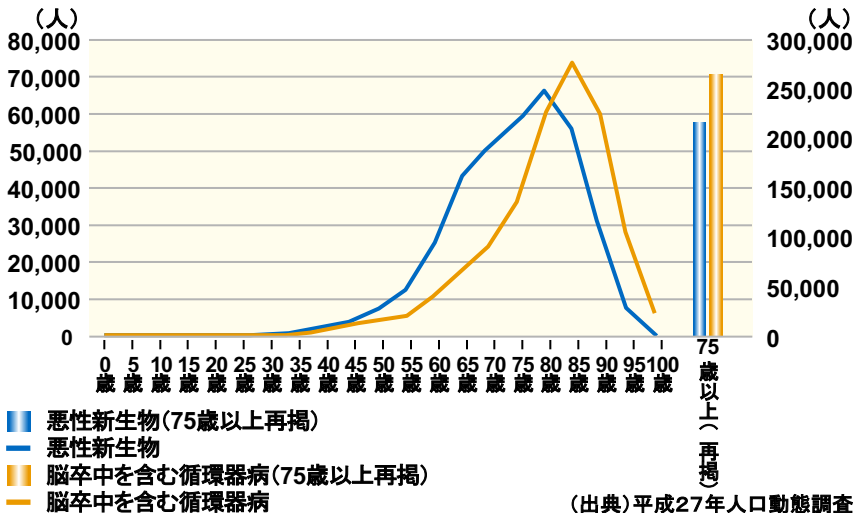
高齢化に伴い医療費は増大を続ける



■ 国民医療費(兆円:左軸) ○ 対GDP比(%:右軸)

(出典)厚生労働省「平成26年度国民医療費の概況」

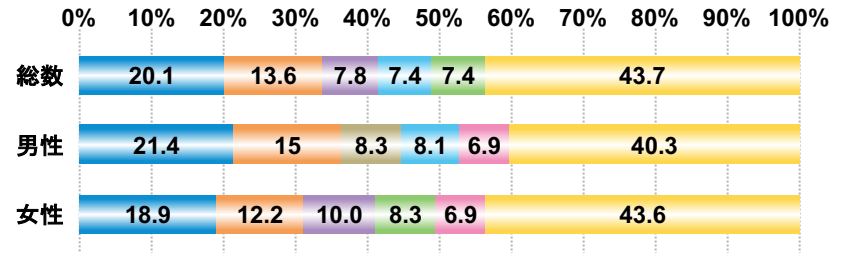
後期高齢者では、脳卒中と循環器病が死因の1位



■ 悪性新生物(75歳以上再掲)
 ■ 悪性新生物
 ■ 脳卒中を含む循環器病(75歳以上再掲)
 ■ 脳卒中を含む循環器病

(出典)平成27年人口動態調査

脳卒中と循環器病が医療費の20%を占める

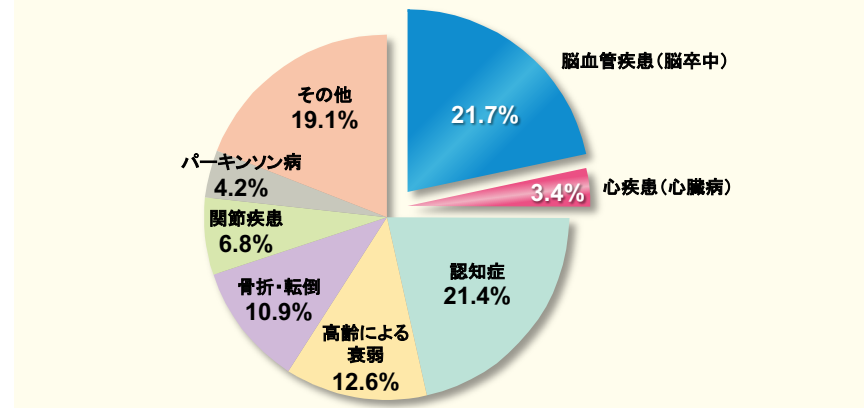


■ 脳卒中と循環器系の疾患 ■ 新生物
 ■ 筋骨格系及び結合組織の疾患 ■ 腎尿路生殖器系の疾患
 ■ 呼吸器系の疾患 ■ 損傷、中毒及びその他の外因の影響
 ■ 内分泌、栄養及び代謝疾患 ■ その他

注: 1) 傷病分類は、ICD-10(2003年版)に準拠した分類による
 2) その他は、それぞれ上位5傷病以外の傷病

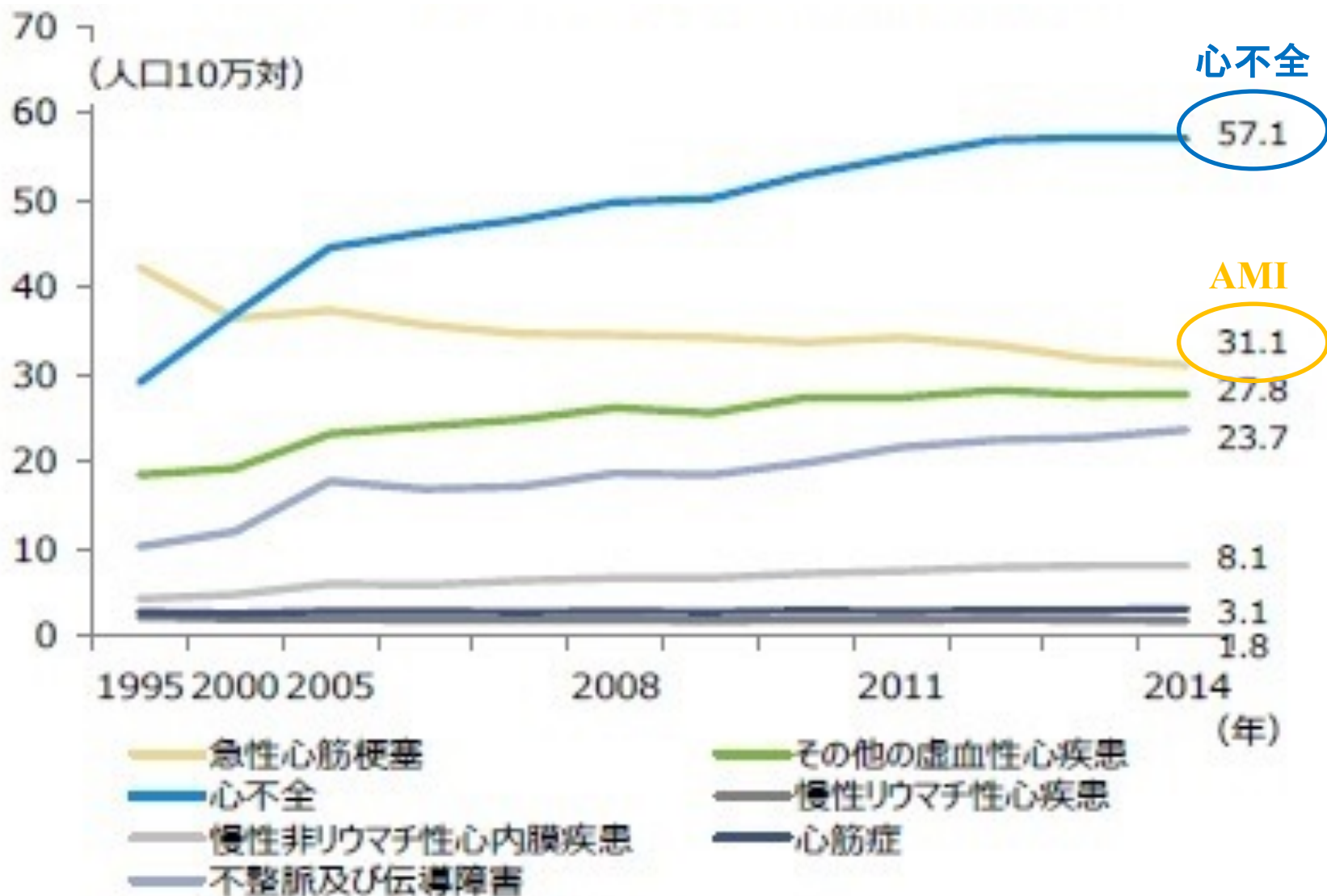
(出典)厚生労働省「平成26年度国民医療費の概要」

要介護になる原因の25%が脳卒中と循環器病



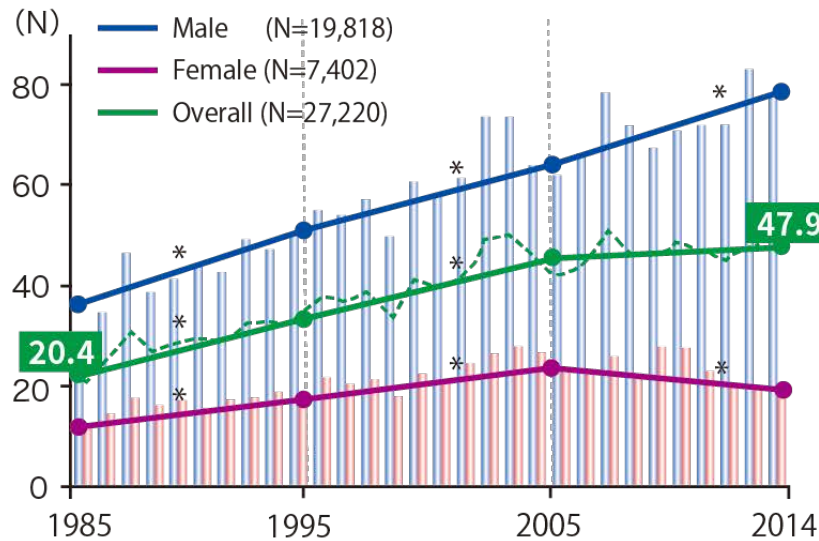
(出典)厚生労働省「平成25年度国民生活基礎調査の概況」

心疾患による死亡の主たる原因は心不全と虚血性心疾患



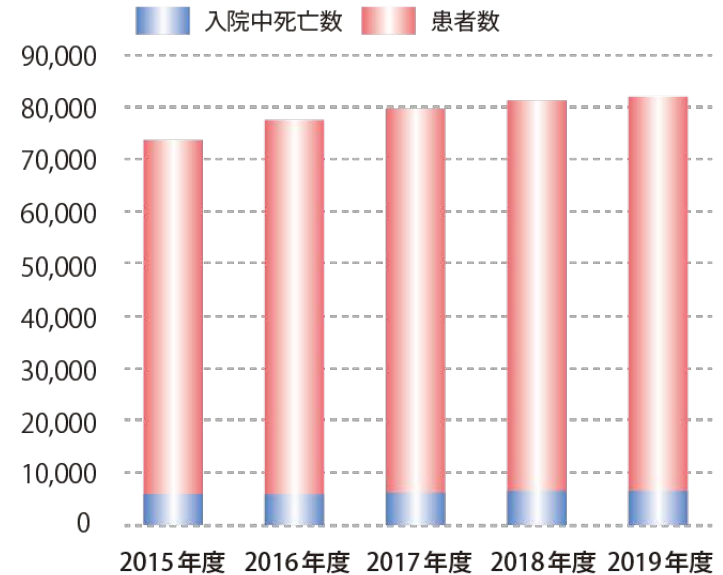
急性心筋梗塞患者数の推移

宮城県における急性心筋梗塞発生数(人口10万対)



出典：Age-Specific Trends in the Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Myocardial Infarction Over 30 Years in Japan
doi:10.1253/circj.CJ-16-0799

JROAD 解析による急性心筋梗塞による患者数・入院中死亡数



出典：JROADによる解析

本邦の心筋梗塞発症率は上昇している

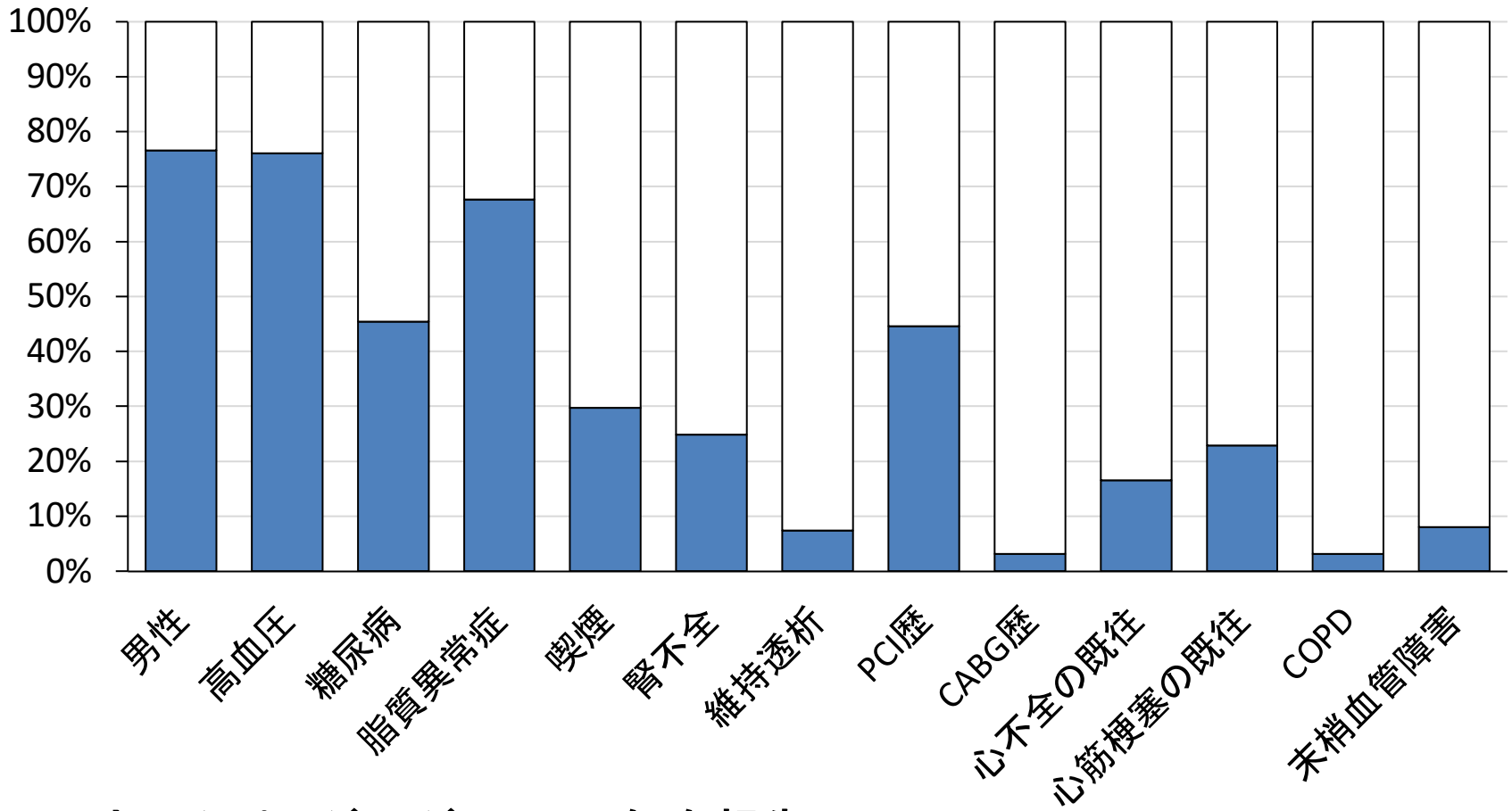
群馬県の死因別死亡数

死因	群馬県 2020年												
	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳	11歳	12歳	合計
自殺(33)加害麻党	39	33	30	29	35	28	36	26	30	31	33	35	385
トシ 親 ms十塚 杵	504	525	502	485	522	481	505	520	550	545	489	574	6,202
… (四)資 云17歳トシ親ms十塚杵	481	499	483	464	496	461	488	502	527	528	467	554	5,950
備刺(33)下備也(28)暗借(33)(25)儀(17)舐(28)仔(1)	7	8	5	6	6	4	4	3	1	6	10	10	70
多キ坂 依借(33)キ愈暗借	40	26	41	27	41	27	32	45	17	37	28	33	395
保2日(33)キ(28)仔(1)	44	30	45	40	31	31	35	33	27	45	37	46	444
2日(1)松(28)暗借	64	74	80	71	47	63	73	67	73	75	69	85	841
叟(33)咬(28)暗借	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
劣(33)勿乱会(28)暗借	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咆个也松(28)暗借	683	527	540	528	462	462	424	522	491	568	550	674	6,432
化刃也松(28)暗借	334	316	276	252	272	194	210	225	225	264	256	302	3,126
英(1)也松(28)暗借	85	72	89	89	87	69	75	81	74	97	84	107	1,009
券(33)券(2)任(28)暗借	4	5	6	4	2	2	4	2	2	8	5	6	50
隣写2日(33)MV(2)任(28)暗借	11	17	15	16	11	12	10	12	15	16	15	16	166
鳴(74)巧(64)単也松(28)暗借	74	64	78	58	66	46	54	62	56	67	65	73	763
反照(0)キ(0)任(33)特(0)水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
佃(0)3点(25)親(0)名(0)監中(0)	0	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0	2	7
m(6)墓(2)吉(1)泰(2)俊(33)俊(2)俠(1)	6	2	1	2	2	1	5	1	2	3	1	0	26
俠(185)ms(202)18歳(182)キ(185)備(194)21(153)25(169)キ(197)有(174)財(184)二(176)水(197)	185	202	182	185	194	153	169	197	174	184	176	197	2,198
愚中(112)俊(88)33(100)28(105)15(83)俣(67)	112	88	100	105	83	67	64	110	83	98	105	117	1,132
端(0)キ(0)7(1)月(15)2(2)0(1)0(0)0(1)3(3)17(40)	0	0	1	15	2	0	1	0	0	1	3	17	40
群馬県 (2020)年 総計												23,286	

群馬県人口動態統計概要より

リスクファクターをJ-PCIから見ると・・・

リスク因子



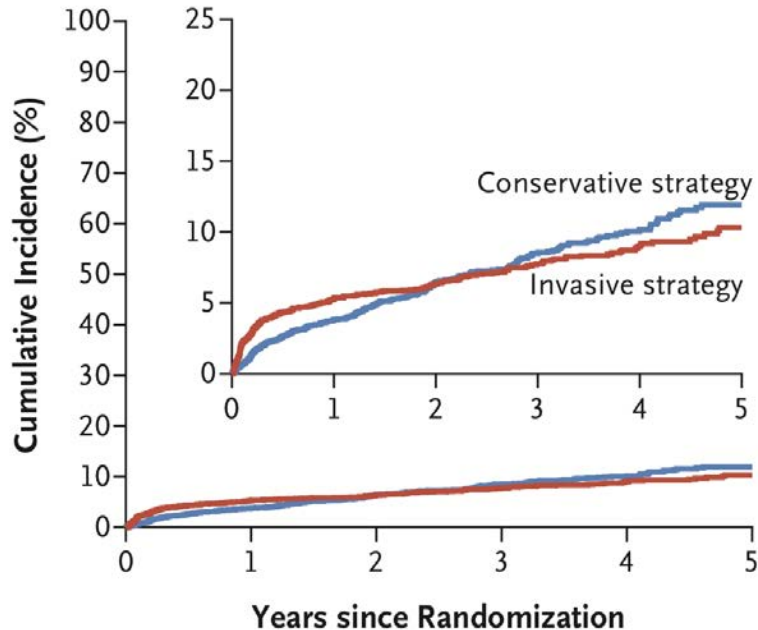
CVIT ホームページ レジストリー年次報告

<https://www.cvit.jp/registry/annual-report.html>

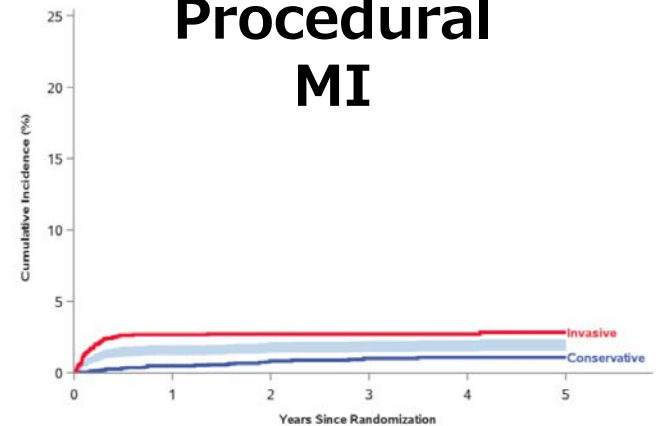
PCIに関連する心筋障害

1. 症状・心電図変化を伴うもの ~5%
2. トロポニン等心筋バイオマーカー上昇 20~50%

Myocardial infarction



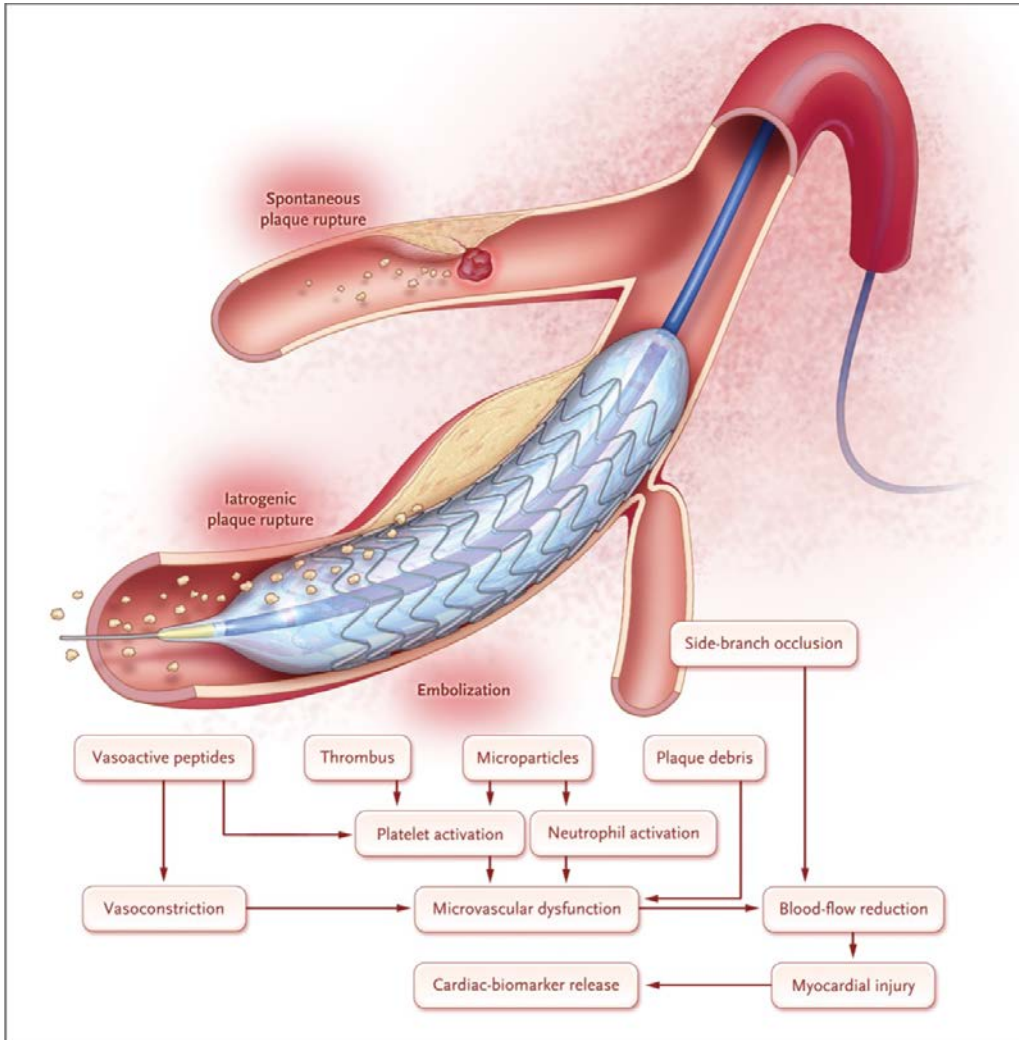
Procedural MI



No. at Risk

Conservative strategy	2591	2452	1931	1321	747	298
Invasive strategy	2588	2379	1931	1313	742	283

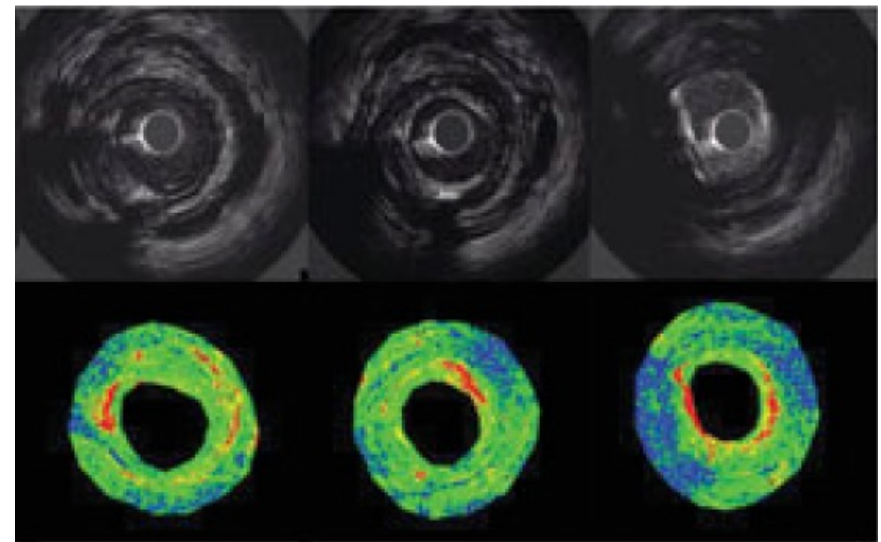
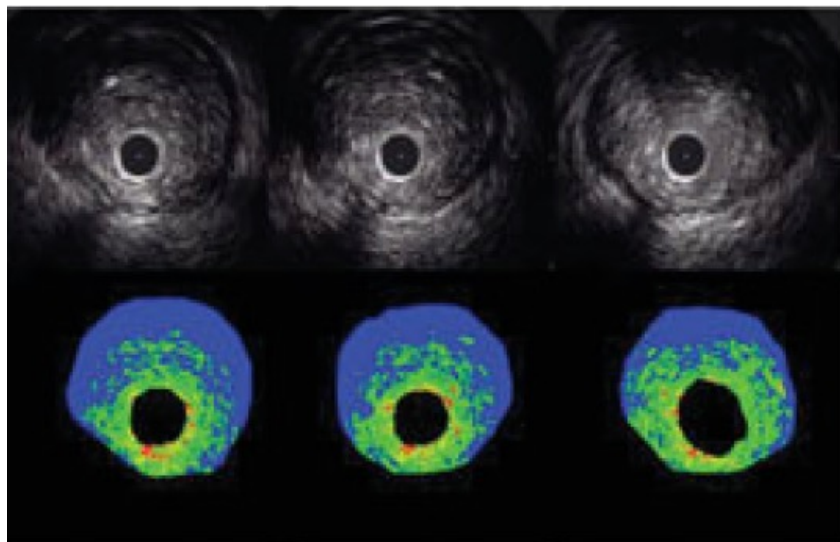
What lesions are related to peri-procedural myocardial injury in PCI?



- Side-branch
- Lesion length
- Presence of Thrombus
- Plaque volume
- Vulnerable Plaque
 - Ruptured plaque
 - Thin-cap fibroatheroma
 - Lipid-Rich Plaque
 - Excentric Plaque

IB-IVUSによる心筋障害の予測

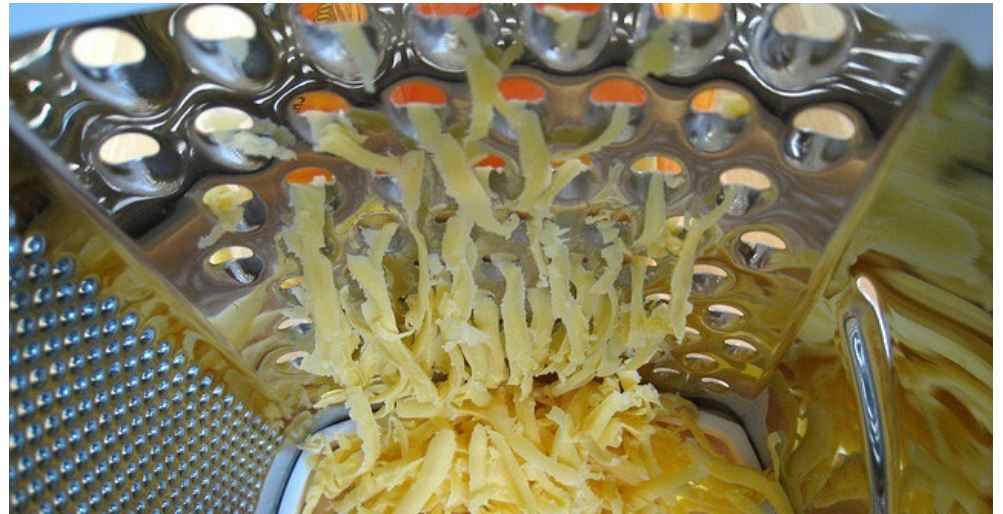
待機的冠動脈ステント留置術を施行した患者114例について 周術期心筋障害 (Troponin-T > 0.3 ng/mL) を起こした群 (13例) と非発生群 (101例) についてIB-IVUSを用いてプラーク性状を比較した。



Peri-procedural MI (+)

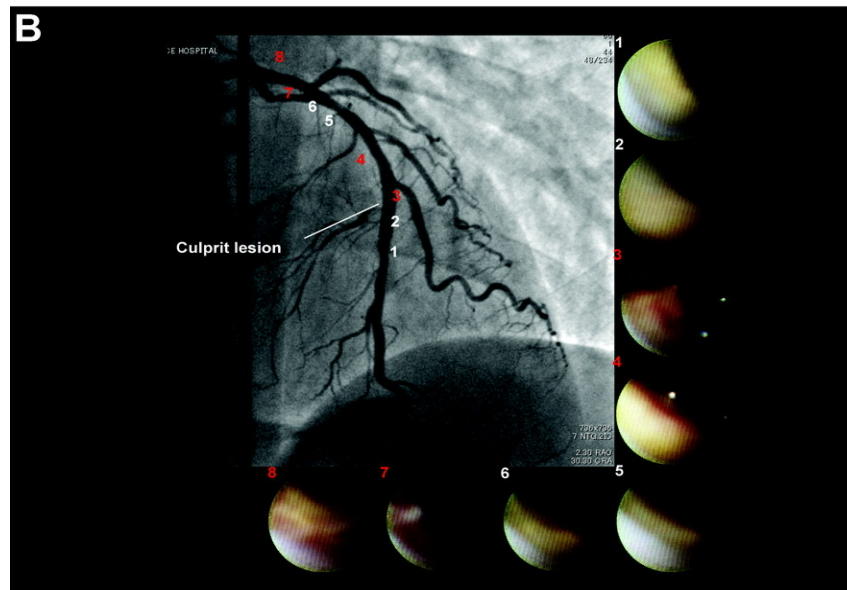
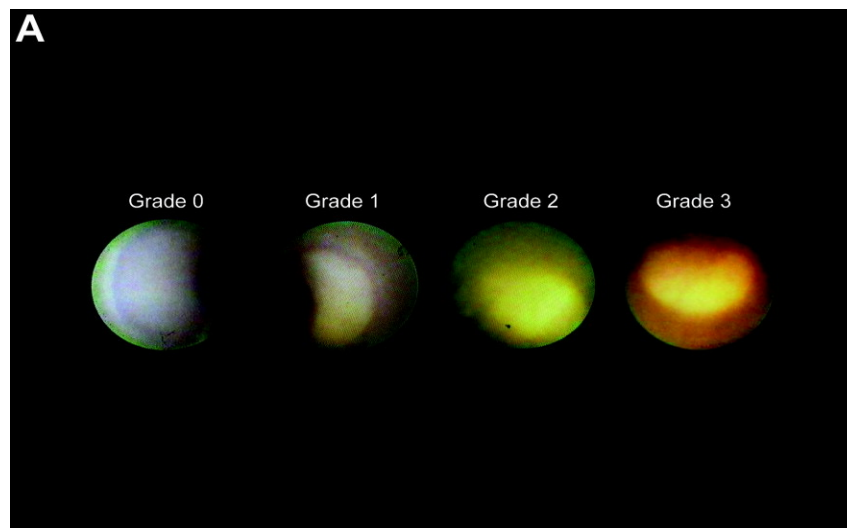
Peri-procedural MI (-)

“CHEESE GRATER EFFECT”

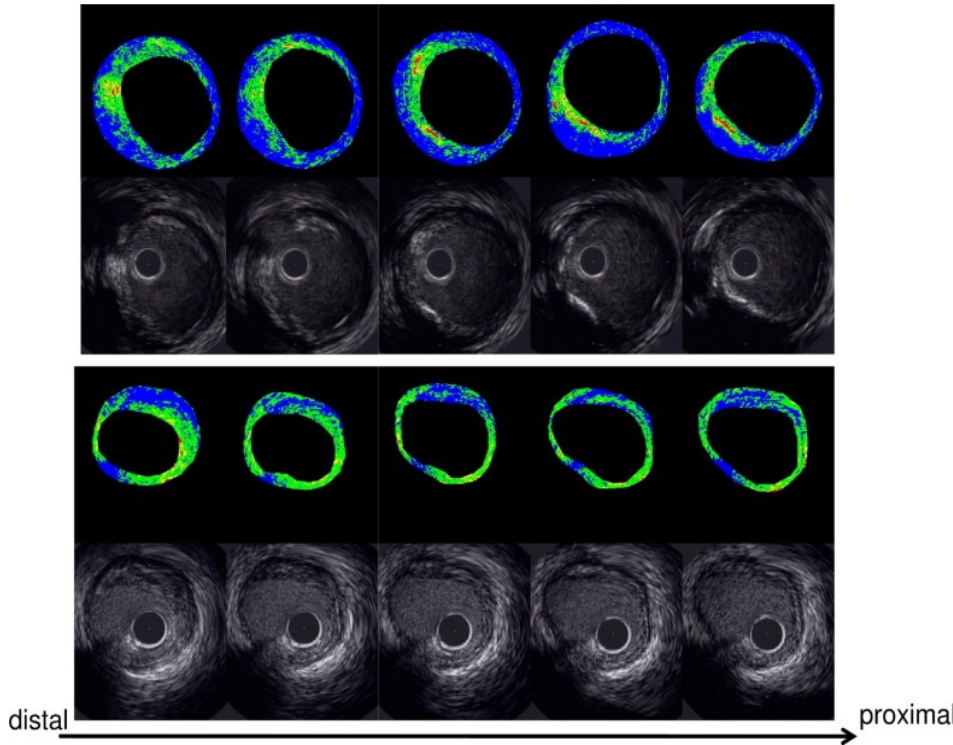


Bhatt DL, Topol EJ. Peri-procedural myocardial infarction and emboli protection. In: Topol E, ed. Textbook of Interventional Cardiology. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003:251–266.

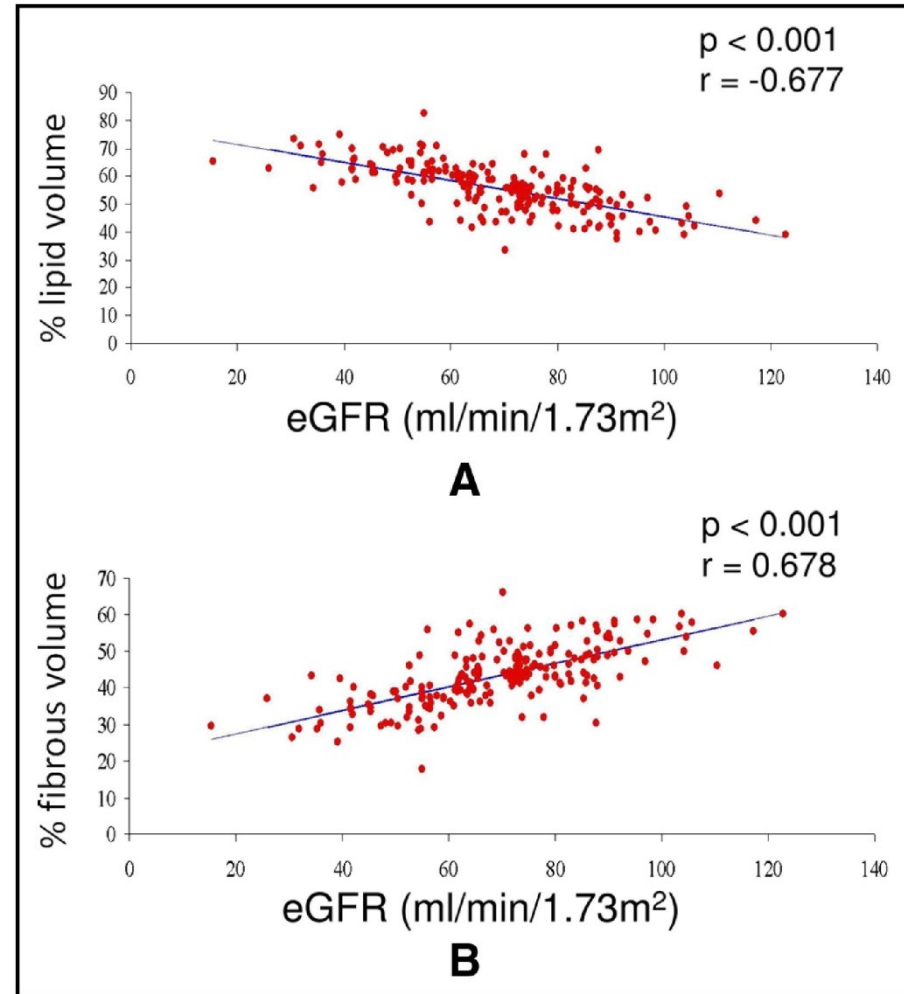
A representative case and standard colors for grade classification.



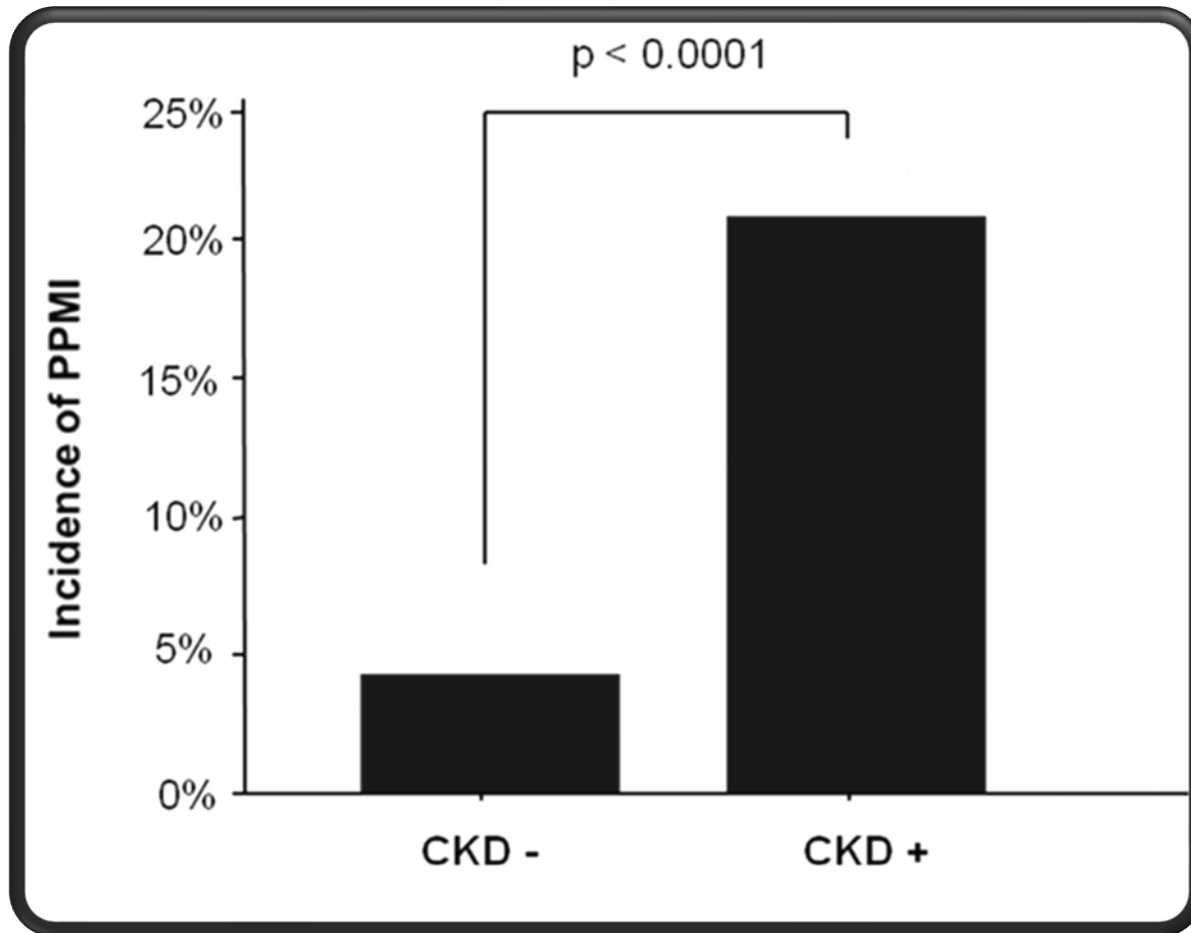
慢性腎臓病のプラーク性状



軽度腎機能障害(CKDstage2)の段階からプラーク性状は変化している。



CKD患者では待機的PCIの際に 微小循環障害を起こしやすい



Effects of polyunsaturated fatty acids on periprocedural myocardial infarction after elective percutaneous coronary intervention

Akihiro Suzuki¹, MD; Hirohiko Ando^{1*}, MD; Hiroaki Takashima¹, MD; Soichiro Kumagai¹, MD; Akiyoshi Kurita¹, MD; Katsuhisa Waseda¹, MD; Yasushi Suzuki¹, MD; Tomofumi Mizuno¹, MD; Ken Harada², MD; Tadayuki Uetani², MD; Hiroshi Takahashi³, BSc; Daiji Yoshikawa⁴, MD; Hideki Ishii⁴, MD; Toyooki Murohara⁴, MD; Tetsuya Amano¹, MD

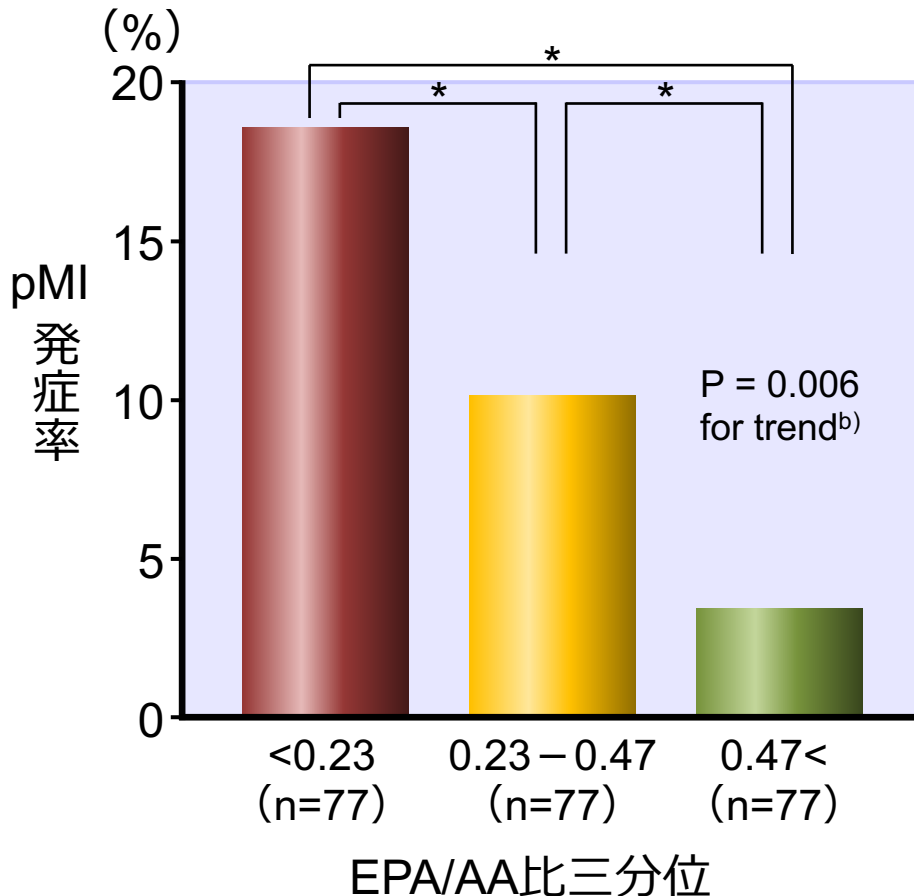
- The 231 native coronary lesion treated with PCI between June 2009 and December 2010 per patient was analyzed.
- Various biomarkers including serum troponin-T (TnT) levels, eicosapentaenoic acid (EPA), arachidonic acid (AA), LDL and HDL cholesterol were measured at baseline and at 18 hours after PCI.
- pMI was defined as a post-procedural increase of TnT; 3 times above the upper normal limit.
- Using integrated backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS), coronary plaque characteristics were assessed before the PCI procedure.

EPA/AA比とPCI後心筋梗塞発症リスク

【対象】 待機的PCIを施行した安定または不安定狭心症患者 231例

【方法】 待機的PCI施行後の心筋梗塞^{a)} (pMI) 発症と、PCI施行前の患者血清中EPA/AA比との関連について検討した。

a) 血清トロポニンT (TnT) が正常上限値の3倍を超えて上昇 (>0.3ng/mL)



* P<0.05 (χ^2 -testまたはFisher's exact test)

b) Cochran-Armitage χ^2 -test

■ pMI発症の予測因子に対するロジスティック回帰分析解析結果^{c)}

	単変量解析	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
EPA/AA比(0.1上昇毎)	0.63(0.47-0.85)	0.003
LDL-C/HDL-C比	1.93(1.26-2.94)	0.002
ステント長(10mm増加毎)	1.30(1.04-1.62)	0.022
不安定狭心症	5.89(2.39-14.5)	<0.001
	多変量解析	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
EPA/AA比(0.1上昇毎)	0.62(0.43-0.88)	0.007
LDL-C/HDL-C比	1.92(1.15-3.19)	0.012
ステント長(10mm増加毎)	1.40(1.07-1.83)	0.015
不安定狭心症	8.89(2.83-27.9)	<0.001

C) 年齢、性別、BMI、その他の因子 (EPA/AA比、LDL-C/HDL-C比、ステント長、不安定狭心症の有無) にて調整

Effects of eicosapentaenoic acid on peri-procedural (type IVa) myocardial infarction following elective coronary stenting

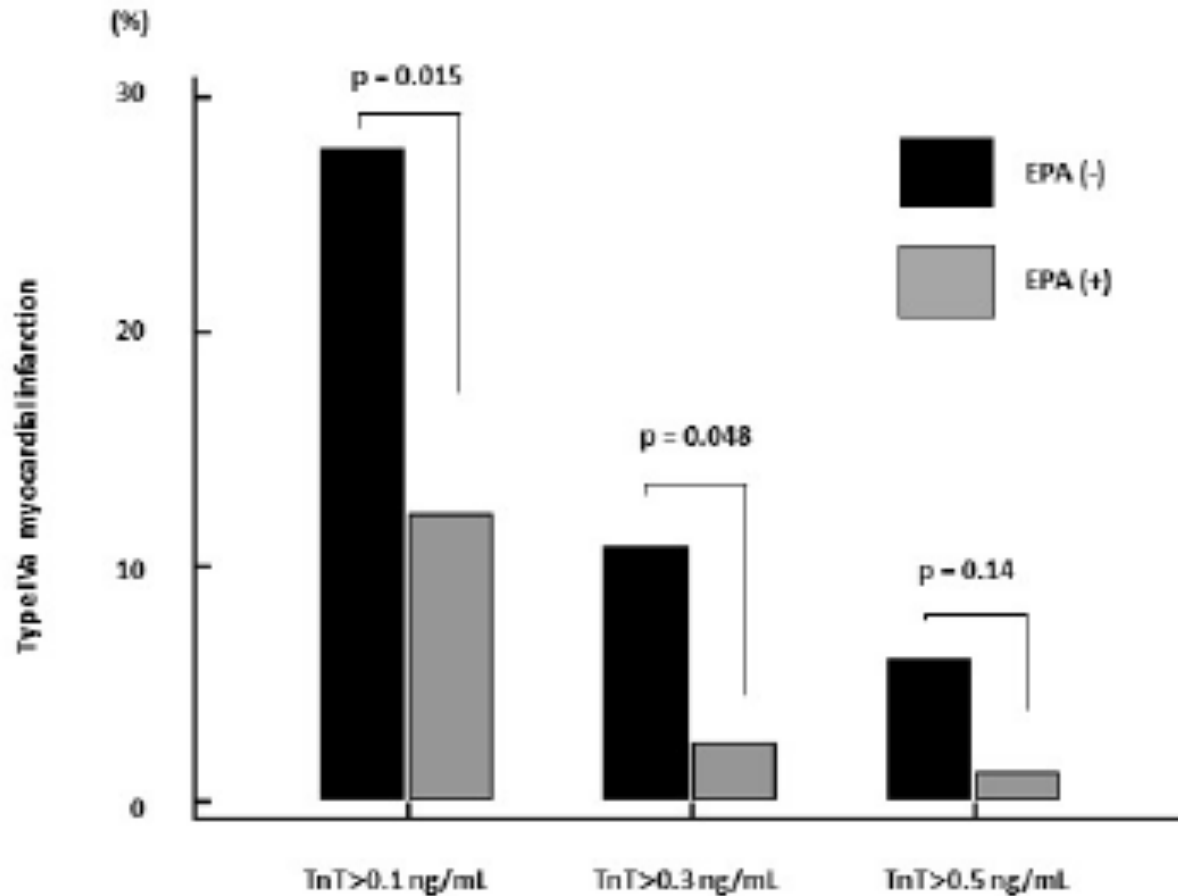
Akiyoshi Kurita (MD)^a, Hiroaki Takashima (MD)^a, Hirohiko Ando (MD)^a,
Soichiro Kumagai (MD)^a, Katsuhisa Waseda (MD)^a, Masahiko Gosho (PhD)^b,
Tetsuya Amano (MD, PhD)^{a,*}

^a Department of Cardiology, Aichi Medical University, Nagakute, Japan

^b Advanced Medical Research Center, Aichi Medical University, Nagakute, Japan

- A total of 165 consecutive patients who underwent an elective and de novo stent implantation in native coronary artery for SAP were prospectively assigned to receive statin or statin together with EPA treatment.
- EPA was administered in 82 consecutive patients who underwent PCI and a total of 83 consecutive patients treated with statin therapy only.

Type 4a MI に対する ω 3PUFAs追加投与効果



EPA投与による、冠動脈プラークへの影響は？

CHERRY  **STUDY**

**動脈硬化のvery high risk populationである
透析患者でのデーターとして・・・**

透析患者の心血管イベントに対する 血中EPAの意義とその効果

方法

- 頸動脈エコーを行った透析患者461名
- Carotid arteriosclerosis (CA)は、IMT > 1.2mmまたは Plaque score > 5.0を有する場合と定義した。
- 不飽和脂肪酸とCAとの関連を検討した。

患者背景

n=461	
Male (%)	66.6
Age (years)	67 ± 12
Duration of HD (years)	8.9 ± 7.7
Diabetes (%)	45.6
Hypertension (%)	75.4
Hyperlipidemia (%)	14.7
Smoking (%)	25.4
BMI (Kg/m ²)	22.1 ± 8.8
CAD (%)	24.1
Stroke (%)	22.1
PAD (%)	16.5

Associated Factors for Carotid Arteriosclerosis by Multivariate Logistic Analysis

	OR (95%CI)	P value
EPA/AA	0.30 (0.12-0.70)	0.0055
Age	1.03 (1.00-1.05)	0.032
Diabetes	1.42 (1.01-2.01)	0.049
Stroke	2.12 (1.09-4.13)	0.028
PAD	2.01 (1.10-3.65)	0.023

Contents

虚血性心疾患患者における
脂質異常症の残余リスク管理
—高純度EPA製剤、新たな時代へ—

1. 超高齢社会の本邦で考えなければならないこと
2. 心血管イベント抑制に対するEPA投与の効果

高純度EPAもしくはOmega-3脂肪酸製剤の心血管アウトカム試験一覧

試験名	年	用量/day	対象	Statin (%)	脂質前値 (mg/dL)		期間 (年)	主評価項目 (EP)	アウトカム HR: (95%CI)
					TG	LDL-C			
GISSI-P	1999	850 mg EPA+DHA	recent MI	5	162	137	3.5	複合EP: 死亡 or 非致死性MI or 非致死性脳卒中	HR: 0.85 (0.74-0.98)
GISSI-HF	2008	850 mg EPA+DHA	慢性HF	22-23	126	NR	3.9	①死亡 ②複合EP: 死亡 or CV入院	HR: 0.91 (0.833-0.998) HR: 0.92 (0.849-0.999)
OMEGA	2010	840 mg EPA+DHA	Recent MI	94-95	NR	NR	1	心臓突然死	OR: 0.95 (0.56-1.60)
α-OMEGA	2010	400 mg EPA + DHA ± 2g ALA	MI既往	85-87 脂質低下薬	144-150	99-102	3.3	複合EP: 致死/非致死性心血管イベント or 再狭窄	HR: 1.01 (0.87-1.17)
SUL.FOL.OM3	2010	600 mg EPA+DHA	Recent ACS or 虚血性脳卒中	83-87 脂質低下薬	97-115	101-104	4.7	複合EP: 非致死性MI, 脳卒中 or 心血管死	HR: 1.08 (0.79-1.47)
ORIGIN	2012	840 mg EPA+DHA	CVD高リスク	53-54	140-142	112	6.2	心血管死	HR: 0.98 (0.87-1.10)
Risk & Prevention	2013	850 mg EPA+DHA	CVD高リスク	41	150	132	5	心血管死 or 心血管病入院	HR: 0.97 (0.88-1.08)
ASCEND	2018	840 mg EPA+DHA	CVD無のDM	74-75	NR	NR	7.4	複合EP: 非致死性MI, 非致死性脳卒中, TIA or 血管死	HR: 0.97 (0.87-1.08)
VITAL	2018	840 mg EPA+DHA	CVD既往無	37.5 CHO治療	NR	NR	5.3	複合EP: MI, 脳卒中, 心血管死	HR: 0.97 (0.58-1.12)
JELIS	2007	1800 mg EPA only	高CHOL	100	151	182	4.6	複合EP: 心臓突然死, 致死/非致死性MI, 不安定狭心症 or 再狭窄	HR: 0.81 (0.69-0.95)
REDUCE-IT	2018	4000 mg EPA only	CVD既往or 高リスクのDM	97-98	216	74-76	4.9	複合EP: 心血管死, 非致死性MI, 非致死性脳卒中, 再狭窄 or 不安定狭心症 or 再狭窄	HR: 0.75 (0.68-0.83)

日本で承認された効能効果（用法・用量）外の内容が含まれます。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版

第3章 動脈硬化性疾患予防のための包括的リスク管理

4. 薬物療法 4.3 併用療法 FQ22(1/3)

FQ22

高トリグリセライド血症あるいは低 HDL コレステロール血症を合併する脂質異常症患者において、スタチンへのフィブラート系薬・SPPARM α ・ニコチン酸誘導体・n-3 系多価不飽和脂肪酸の追加併用は動脈硬化性疾患の発症予防に推奨されるか？

- イコサペント酸エチル（EPA）製剤のスタチンへの追加併用療法は、高トリグリセライド血症を合併する場合の動脈硬化性疾患発症抑制に有効であり、併用療法を推奨する。

（エビデンスレベル：1 +、推奨レベル：A）

- フィブラート系薬剤のスタチンへの追加併用療法は、高トリグリセライド血症かつ低 HDL コレステロール血症を合併する場合の動脈硬化性疾患発症抑制に有効であり、併用療法を提案する。

（エビデンスレベル：2、推奨レベル：B）

JELIS 試験概要

【試験デザイン】

前向き無作為化非盲検比較試験

【目的】

日本人高脂血症患者において、高純度EPA製剤の長期投与が冠動脈イベント予防に有効かを検討した。

【対象】

総コレステロール 250mg/dL以上の高脂血症患者（男性 40~75歳、女性 閉経後~75歳）
総数18,645例

【方法】

高脂血症患者を対照群（EPA非投与群、9,319例）およびEPA群（9,326例）の2群とし、EPA群には1,800mg/日の高純度EPA製剤を投与した。また、両群にスタチン（プラバスタチン 10mg/日またはシンバスタチン 5mg/日）を投与した。約5年間の追跡調査と評価を行った。

【評価項目】

- 有効性評価項目 主要評価項目：冠動脈イベント〔心臓突然死、致死性及び非致死性心筋梗塞、その他の非致死性イベント（不安定狭心症、血管形成術、ステント術あるいは冠動脈バイパス術）〕
副次評価項目：総死亡、冠動脈疾患による死亡・疾病率、脳卒中、末梢動脈疾患、悪性腫瘍など
- 安全性評価項目 有害事象、副作用、臨床検査値異常など
- その他の評価項目 血清脂質、血漿脂肪酸組成、血漿脂肪酸濃度、EPA/AA比など

Yokoyama M, et al. Lancet 2007; 369: 1090-8

Matsuzaki M, et al. Circ J 2009; 73: 1283-90

Itakura H, et al. J Atheroscler Thromb 2011; 18: 99-107

Saito Y, et al. Atherosclerosis 2008; 200: 135-40

Oikawa S, et al. Atherosclerosis 2009; 206: 535-9

Tanaka K, et al. Stroke 2008; 39: 2052-8

〔利益相反〕本研究は持田製薬株式会社の支援（研究費用、学会発表時の筆頭発表者旅費）により実施された。

JELIS 安全性

■ 有害事象一覧

	対照群	EPA群
	n=9,319	n=9,326
有害事象の総数	2,004 (21.7%)	2,334 (25.3%)
主な有害事象		
胃腸障害 (悪心, 下痢, 心窩不快感)	155 (1.7%)	352 (3.8%)
皮膚症状 (皮疹, かゆみ, 発疹, 湿疹)	65 (0.7%)	160 (1.7%)
疼痛 (関節痛, 腰痛, 筋肉痛)	180 (2.0%)	144 (1.6%)
出血 (脳出血, 眼底出血, 鼻出血, 皮下出血)	60 (0.6%)	105 (1.1%)
臨床検査値異常	322 (3.5%)	378 (4.1%)

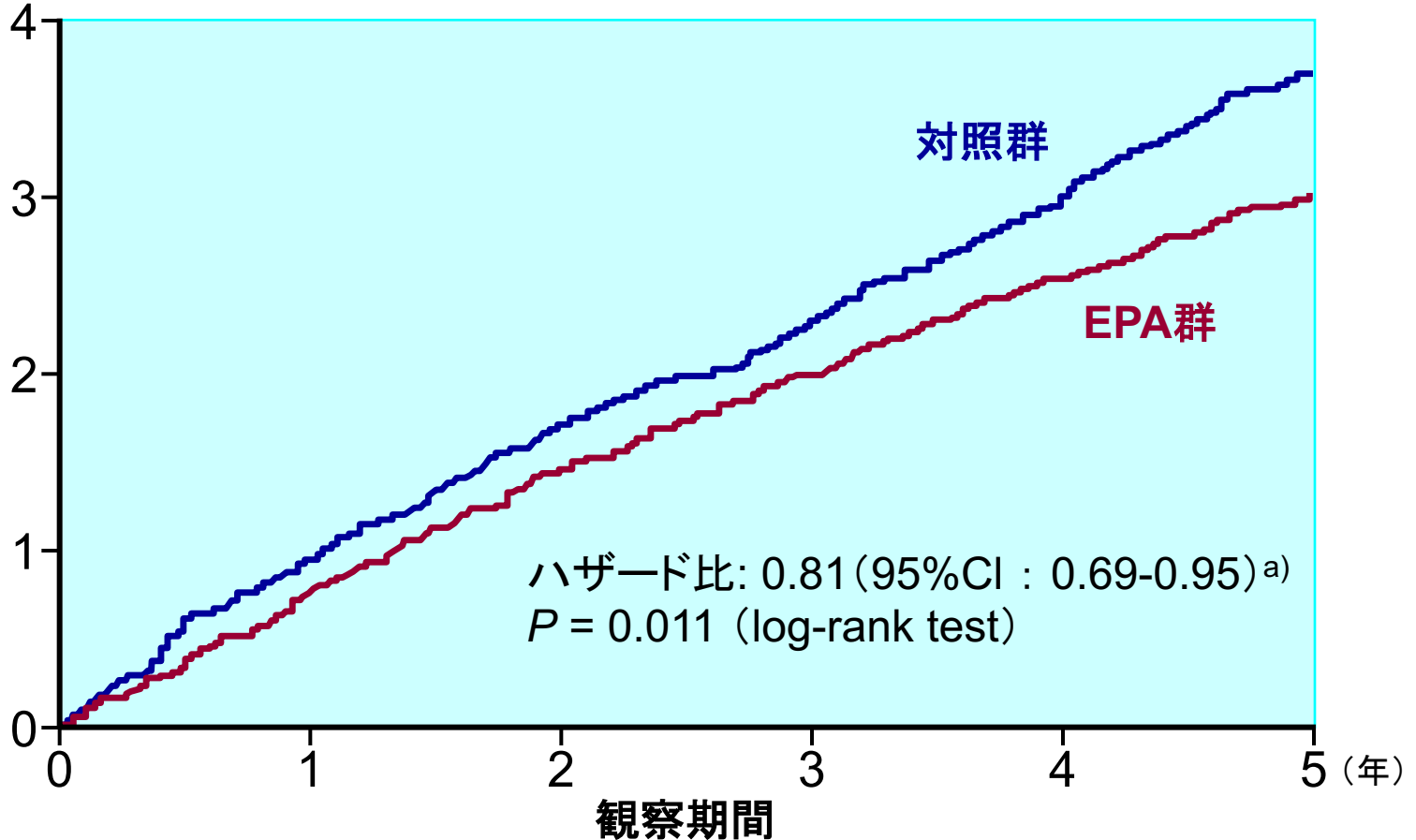
- 治療と関連した有害事象による投与中止は、EPA群で1,087例(11.7%)、対照群で673例(7.2%)に認められた。
- 安全性に関するこれ以上の記載は論文中にはなかった。
安全性についての詳細は添付文書をご参照下さい。

JELIS 試験概要

【対象・方法】日本人男女の高脂血症患者(総コレステロール $\geq 250\text{mg/dL}$) 18,645例を対象に、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与群とHMG-CoA還元酵素阻害剤+エパデール1,800mg/日投与群の2群に分け、冠動脈イベントの発症について検討した。

(%) <参考情報> 全症例解析(主要評価項目)

主要冠動脈イベントの累積発症率



症例数

	0	1	2	3	4	5 (年)
対照群	9,319	8,931	8,671	8,433	8,192	7,958
EPA群	9,326	8,929	8,658	8,389	8,153	7,924

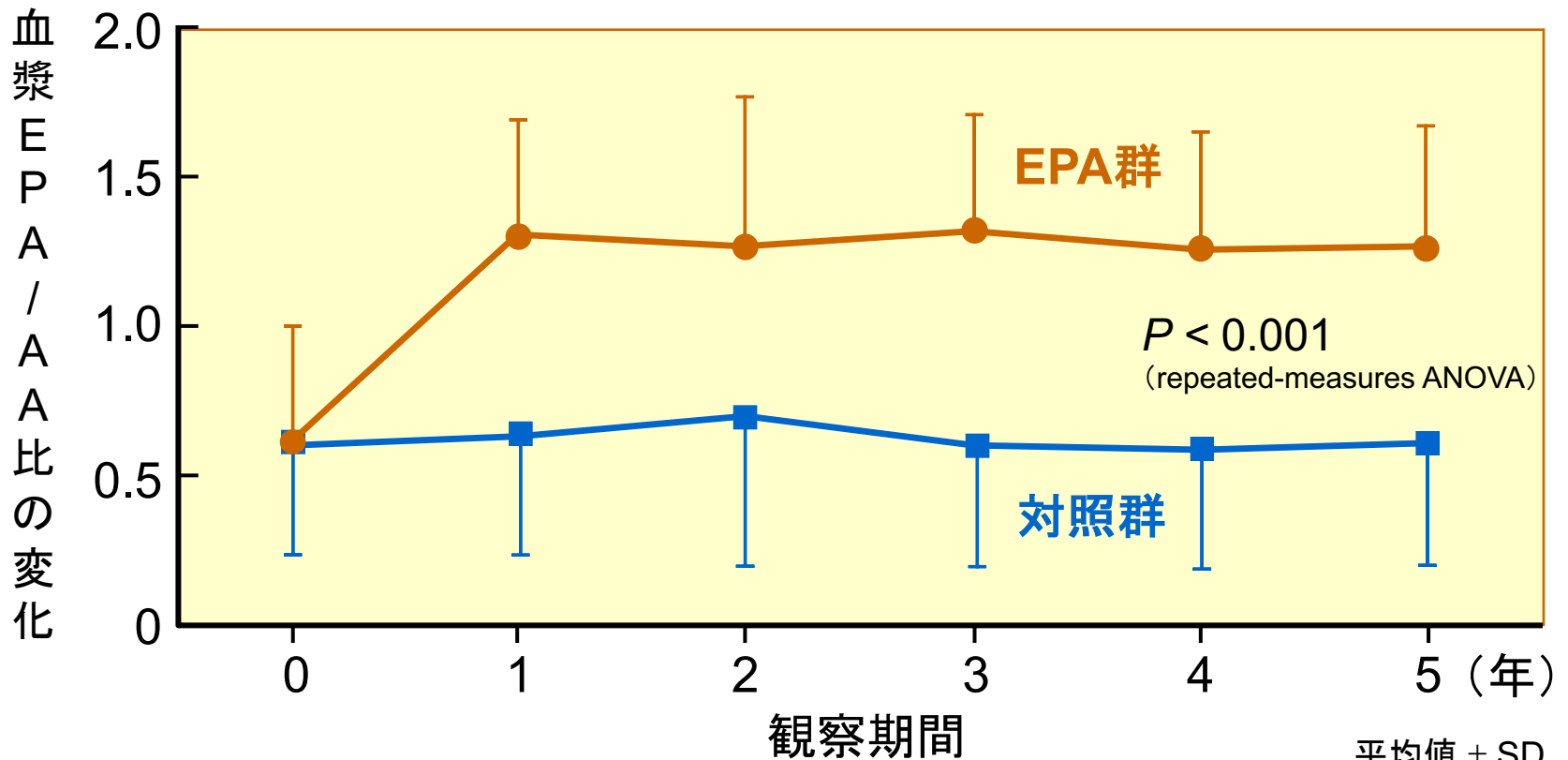
a) Cox比例ハザードモデル

Yokoyama M, et al. Lancet 2007; 369: 1090-8

[利益相反]本研究は持田製薬株式会社の支援(研究費用、学会発表時の筆頭発表者旅費)により実施された。

JELIS 二次予防サブグループ解析

【対象・方法】 JELIS対象患者のうち、冠動脈疾患が確定診断されている患者3,664例(対照群1,841例、EPA群1,823例)を対象に、5年間の主要冠動脈イベント累積発症率を検討した。



症例数
対照群
EPA群

1,549
1,581

1,387
1,400

1,296
1,290

1,188
1,206

1,099
1,097

1,021
1,031



Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial

Deepak L Bhatt, MD, MPH, Ph. Gabriel Steg, MD, Michael Miller, MD,

Eliot A. Brinton, MD, Terry A. Jacobson, MD, Steven B. Ketchum, PhD,

Ralph T. Doyle, Jr., BA, Rebecca A. Juliano, PhD, Lixia Jiao, PhD,

Craig Granowitz, MD, PhD, Jean-Claude Tardif, MD, Christie M. Ballantyne, MD,

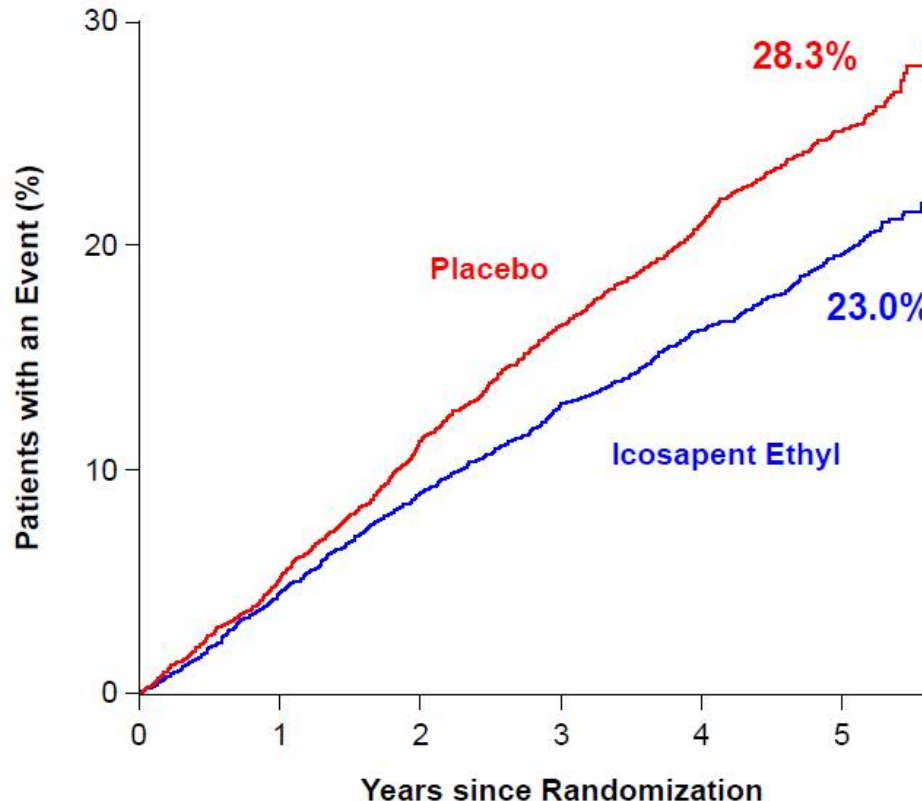
on Behalf of the REDUCE-IT Investigators



REDUCE-IT is a multinational CV outcome study of VASCEPA® (icosapentethyl) not conducted in Japan. VASCEPA® is approved outside of Japan based on REDUCE-IT, and the dosage form, recommended daily dosing regimen and approved indication phrasings for VASCEPA® are different from those for both EPADEL® and EPADEL-EM®.
REDUCE-IT and VASCEPA are trademarks of Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. EPADEL and EPADEL-EM are trademarks of Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

Primary End Point:

CV Death, MI, Stroke, Coronary Revasc, Unstable Angina



Hazard Ratio, 0.75

(95% CI, 0.68–0.83)

RRR = 24.8%

ARR = 4.8%

NNT = 21 (95% CI, 15–33)

P=0.00000001

REDUCE-IT is a multinational CV outcome study of VASCEPA® (icosapentethyl) not conducted in Japan. VASCEPA® is approved outside of Japan based on REDUCE-IT, and the dosage form, recommended daily dosing regimen and approved indication phrasings for VASCEPA® are different from those for both EPADEL® and EPADEL-EM®. REDUCE-IT and VASCEPA are trademarks of Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. EPADEL and EPADEL-EM are trademarks of Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.


Baseline lipid parameters in JELIS and REDUCE-IT

患者背景 (抜粋)	JELIS (Statins + EPA 1.8g/日)				REDUCE-IT (Statins + EPA 4.0g/日)			
	EPA群 (N=9319)		対象群 (N=9326)		EPA群 (N=4089)		対象群 (N=4090)	
	Baseline	Year 5	Baseline	Year 5	Baseline	Year 1	Baseline	Year 1
TG (mg/dL)	153.0	139.2	154.0	147.8	216.5	175.0	216.0	221.0
LDL-C (mg/dL)	182.0	136.5	182.0	136.5	74.0	77.0	76.0	84.0
EPA (µg/mL)	97.0	169.0	93.0	93.0	26.1	144.0	26.1	23.3

REDUCE-IT is a multinational CV outcome study of VASCEPA® (icosapentethyl) not conducted in Japan. VASCEPA® is approved outside of Japan based on REDUCE-IT, and the dosage form, recommended daily dosing regimen and approved indication phrasings for VASCEPA® are different from those for both EPADEL® and EPADEL-EM®. REDUCE-IT and VASCEPA are trademarks of Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. EPADEL and EPADEL-EM are trademarks of Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.



Highlights of Cardiovascular Disease Prevention Studies Presented at the 2022 American Heart Association Scientific Sessions

Kartik Gupta¹ · Josh R. Hirsch² · Jasmeet Kalsi¹ · Vaidahi Patel³ · Mohamed Medhat Gad² · Salim S. Virani^{2,4,5} 

Abstract

Purpose of Review Summarize selected late-breaking science on cardiovascular (CV) disease prevention presented at the 2022 scientific session of the American Heart Association (AHA).

Recent Findings The PROMINENT trial compared pemafibrate to a placebo in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and mild-to-moderate hypertriglyceridemia and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) <40 mg/dL who were already on guideline-directed statin therapy. The RESPECT-EPA trial compared purified eicosapentaenoic acid (EPA) and statin therapy to statin therapy alone for secondary prevention of atherosclerotic CV disease (ASCVD). SPORT compared the efficacy of low-dose statin therapy with a placebo and six commonly used dietary supplements on lipid and inflammatory markers. Data from long-term follow-up of the FOURIER-OLE study was presented to evaluate the efficacy of very low low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. Patient-level meta-analyses evaluated the association of statin therapy with new-onset DM and worse glycemic control. PROMPT-LIPID evaluated if automated electronic alerts to physicians with guideline-based recommendations improved the management of hyperlipidemia in patients at very high risk. NOTIFY-1 trial evaluated if notifying physicians and patients about coronary artery calcium (CAC) scores in non-ECG gated computed tomography scans led to increased prescription of statin therapy for primary ASCVD prevention. The DCP trial compared hydrochlorothiazide and chlorthalidone for blood pressure control and CV outcomes in hypertension. The CRHCP study compared the effectiveness of a village doctor for hypertension management and CV outcomes in rural areas of China. The QUARTET USA trial compared the effectiveness and safety of 4 antihypertensive medications in ultra-low doses with angiotensin-receptor blocker monotherapy.

Summary The late-breaking science presented at the 2022 scientific session of the AHA paves the way for future pragmatic trials and provides meaningful information to guide management strategies in cardiovascular disease prevention.

Randomized Trial for Evaluating Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy—Statin and Eicosapentaenoic Acid (RESPECT-EPA)

Study Overview

In 2005, the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) demonstrated significant CV risk reduction with long-term use of eicosapentaenoic acid (EPA) and statin therapy compared to statin therapy alone in patients with hypercholesterolemia with and without coronary artery disease (CAD) [13]. Subsequent trials have questioned these results due to the use of low-intensity statin therapy and open-label design.

The RESPECT-EPA trial was an open-label, parallel, RCT and prospective cohort biomarker study that sought to evaluate CV outcomes with the addition of icosapent ethyl (purified EPA), to statin therapy in Japanese patients with chronic CAD with an EPA/arachidonic acid (AA) ratio < 0.4. Inclusion criteria were age 20–79 years and statin therapy for ≥ 1 month before the study. The primary outcome was defined as a composite of CV mortality, MI, stroke, unstable angina requiring hospitalization, and revascularization. The secondary outcome was a composite of sudden cardiac death, MI, unstable angina, or coronary revascularization.

Among 2506 patients with EPA/arachidonic acid (AA) < 0.4 randomized to either purified EPA (1800 mg/d) with statin therapy ($n = 1249$) or statin therapy alone ($n = 1257$), the mean age was 68 years, 17% were female, and 45% had DM.

The median LDL-C level, HDL-C level, and EPA/AA ratio were 80.6 mg/dL, 49 mg/dL, and 0.24, respectively. Around 50% of patients had a history of MI and around 90% had a history of percutaneous coronary intervention (PCI) in both groups. There was a significant increase in serum EPA and AA levels in purified EPA with statin therapy arm with no difference in LDL-C, HDL-C, or hsCRP levels from baseline.

At 6 years of follow-up, there was no significant difference in the primary outcome (10.9% vs. 14.9% in purified EPA with statin vs. statin therapy alone, HR 0.785, 95% CI 0.616–1.001, $p = 0.055$). There was a significant reduction in the secondary outcome (8.0% vs. 11.3% in purified EPA with statin vs. statin therapy alone, HR 0.734, 95% CI 0.554–0.973, $p = 0.031$). There was no difference in CV mortality (3.0% vs. 2.0%, HR 0.888) or all-cause mortality (6.2% vs. 6.9%, HR 0.682).

There was a higher rate of gastrointestinal disorders in the purified EPA with statin group (3.4% vs 1.2%, $p < 0.001$). There was also a higher incidence of new-onset DM and atrial fibrillation in the purified EPA with statin group (2.1% vs. 1.2%, $p = 0.085$, and 3.1% vs 1.6%, $p = 0.017$, respectively). In post hoc analyses, there was a trend toward reduced primary outcomes in those with an increase in EPA by ≥ 30 $\mu\text{g/mL}$ from baseline with purified EPA and statin therapy.

[ORIGINAL ARTICLE]

Epidemiological Features and Clinical Presentations of Acute Coronary Syndrome in Young Patients

Hiroaki Sawada, Hirohiko Ando, Hiroaki Takashima, Katsuhisa Waseda, Masahiro Shimoda, Hirofumi Ohashi, Akihiro Suzuki, Shinichiro Sakurai, Yusuke Nakano and Tetsuya Amano

Abstract:

Objective Although acute coronary syndrome (ACS) is an uncommon entity in young patients, it constitutes an important problem due to the devastating effects of the disease on the more active lifestyle of young patients. At present, there are no guidelines regarding the prevention of ACS in young patients.

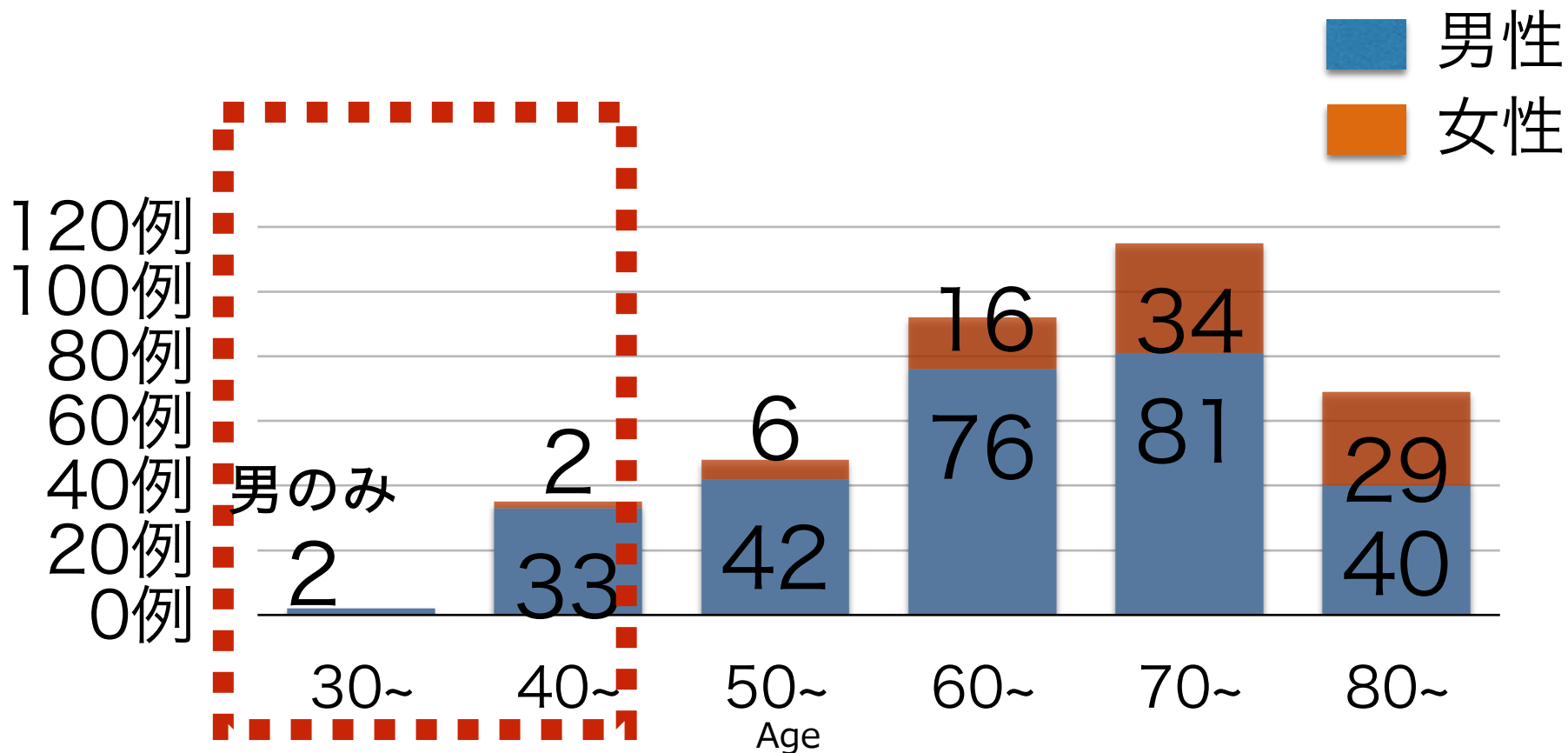
Methods We performed a retrospective study of ACS patients between 2014 and 2017. Epidemiological data, clinical findings, and short-term outcomes were evaluated between young ACS patients (≤ 50 years old) and elderly ACS patients (> 50 years old).

Results Of a total of 361 consecutive ACS patients, 37 were young ACS patients (10.2%). Compared with elderly ACS patients, young ACS patients showed a higher prevalence of males (94.6% vs. 73.8%, $p < 0.001$), current smoking (70.3% vs. 29.9%; $p < 0.001$), and overweight persons (67.6% vs. 27.8%, $p < 0.001$). The eicosapentaenoic acid (EPA)/arachidonic acid (AA) ratio was significantly lower in young ACS patients than in elderly ACS patients [0.17 (0.12-0.25) vs. 0.25 (0.18-0.37), $p = 0.002$]. The prevalence of cardio-pulmonary arrest and percutaneous cardiopulmonary support use was higher in young ACS patients than in elderly ACS patients (24.3% vs. 8.6%, $p = 0.003$, 16.2% vs. 3.1%, $p < 0.001$).

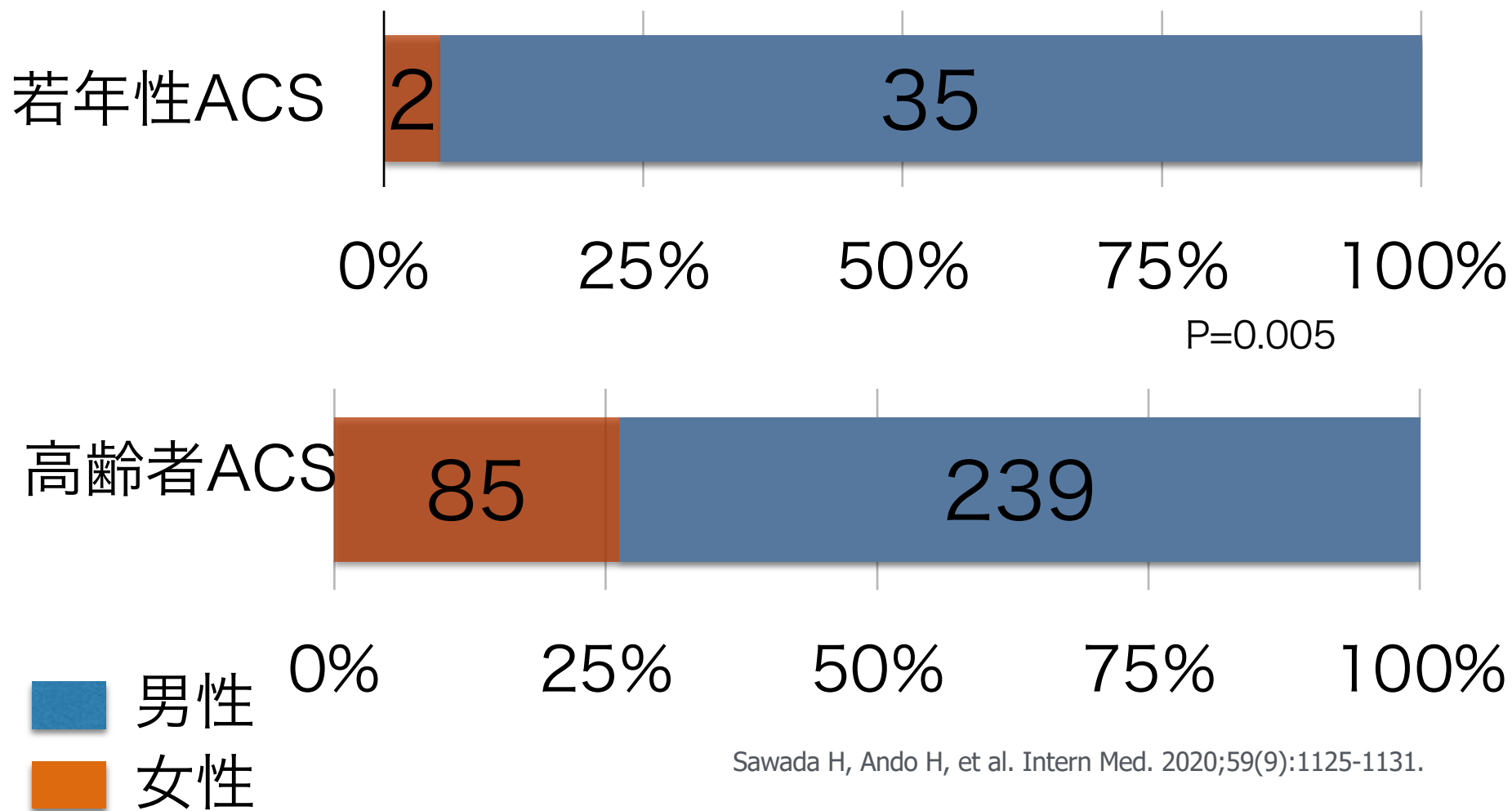
Conclusion The features were markedly different between young ACS patients and elderly ACS patients. In young ACS patients, smoking, being overweight, and a low EPA/AA ratio were distinctive risk factors, and more serious clinical presentations were observed at the onset of ACS than in older patients.

論文に記載のACS患者の年齢別分布

361例の心筋梗塞のうち、37例 (10%)が若年性心筋梗塞



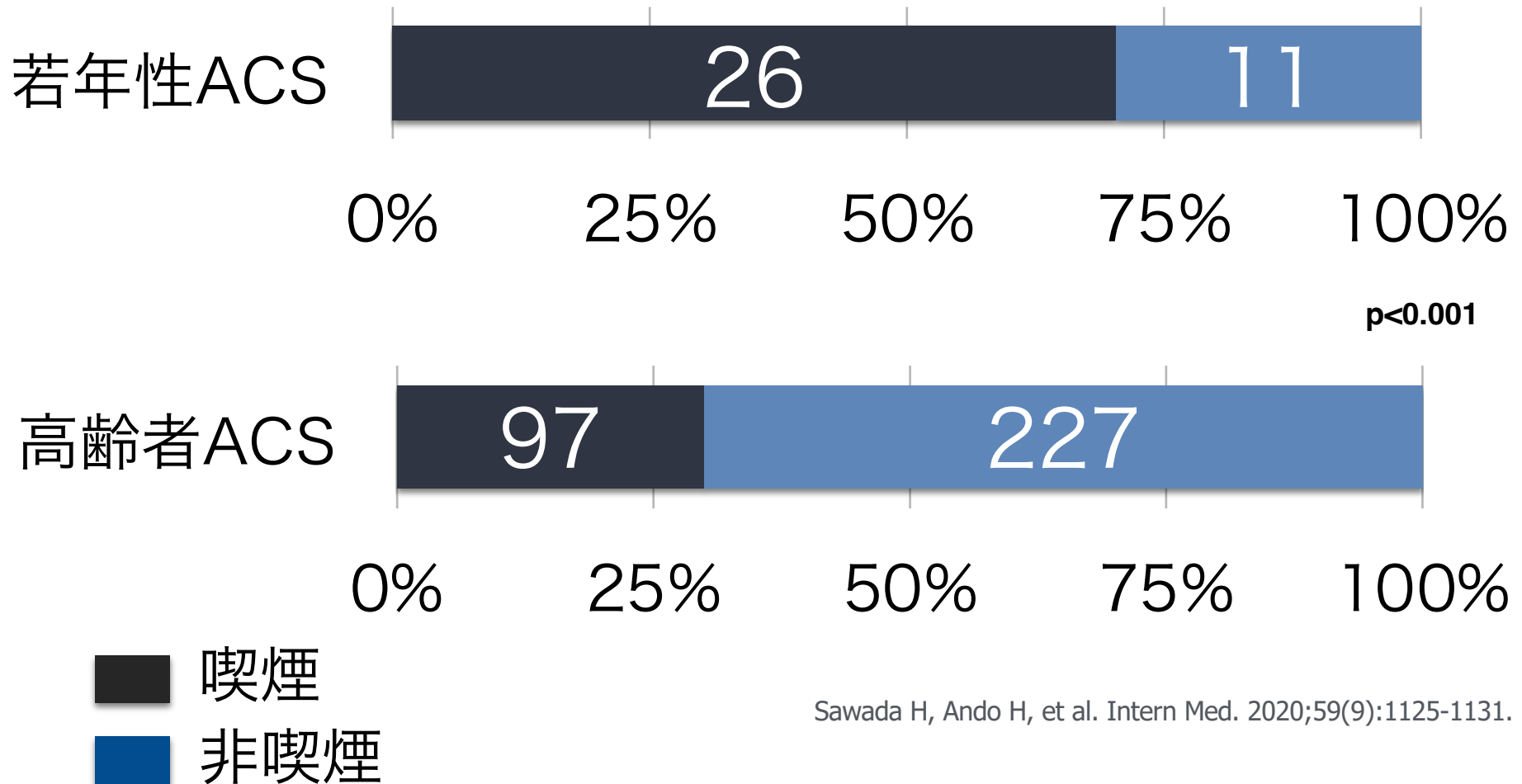
論文に記載のACS患者の男女比



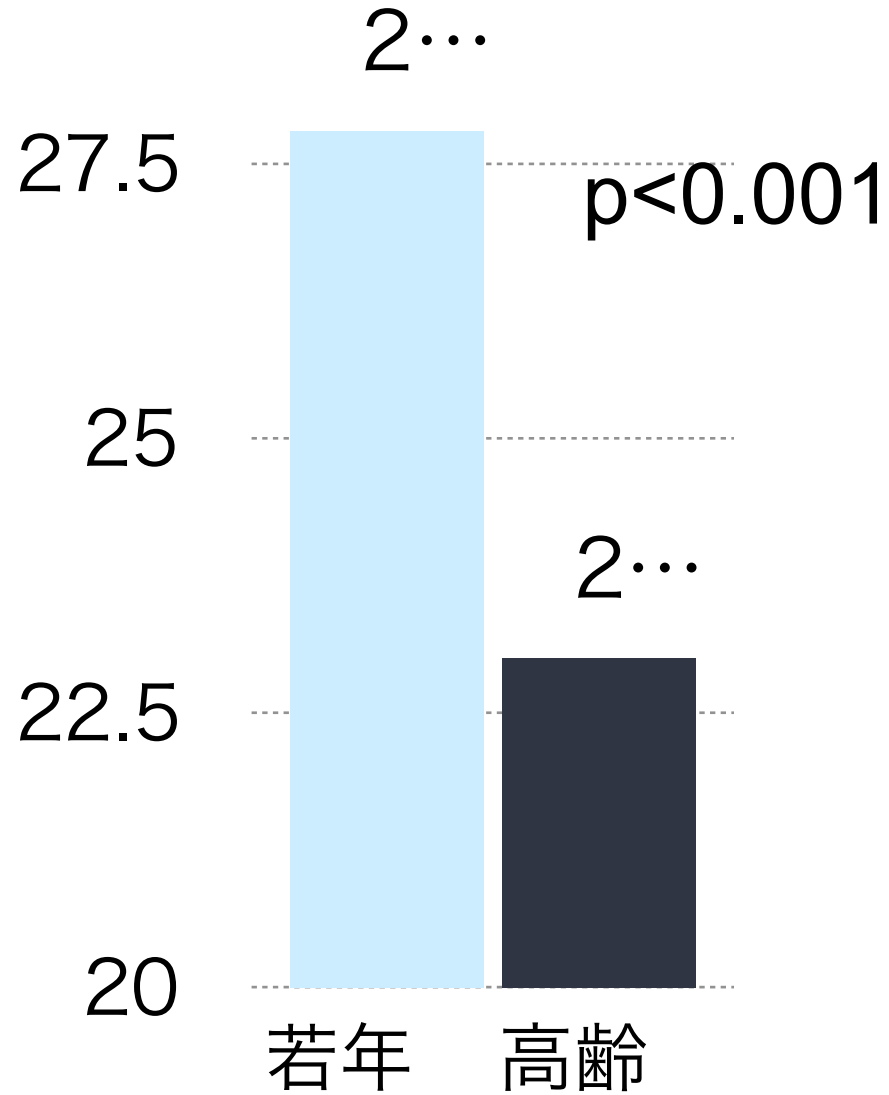
リスクファクターで見たところ…

	若年性ACS (n=37)	高齢者ACS (n=324)	p value
Hypertension, n (%)	17 (45.9)	194 (59.9)	0.10
Diabetes, n (%)	11 (29.7)	96 (29.6)	0.99
Dyslipidemia, n (%)	16 (43.2)	173 (53.4)	0.24
CKD, n (%)	2 (5.3)	48 (14.8)	0.11
Hemodialysis, n (%)	1 (2.7)	10 (3.1)	0.90
Previous OMI, n (%)	3 (8.1)	22 (6.8)	0.76

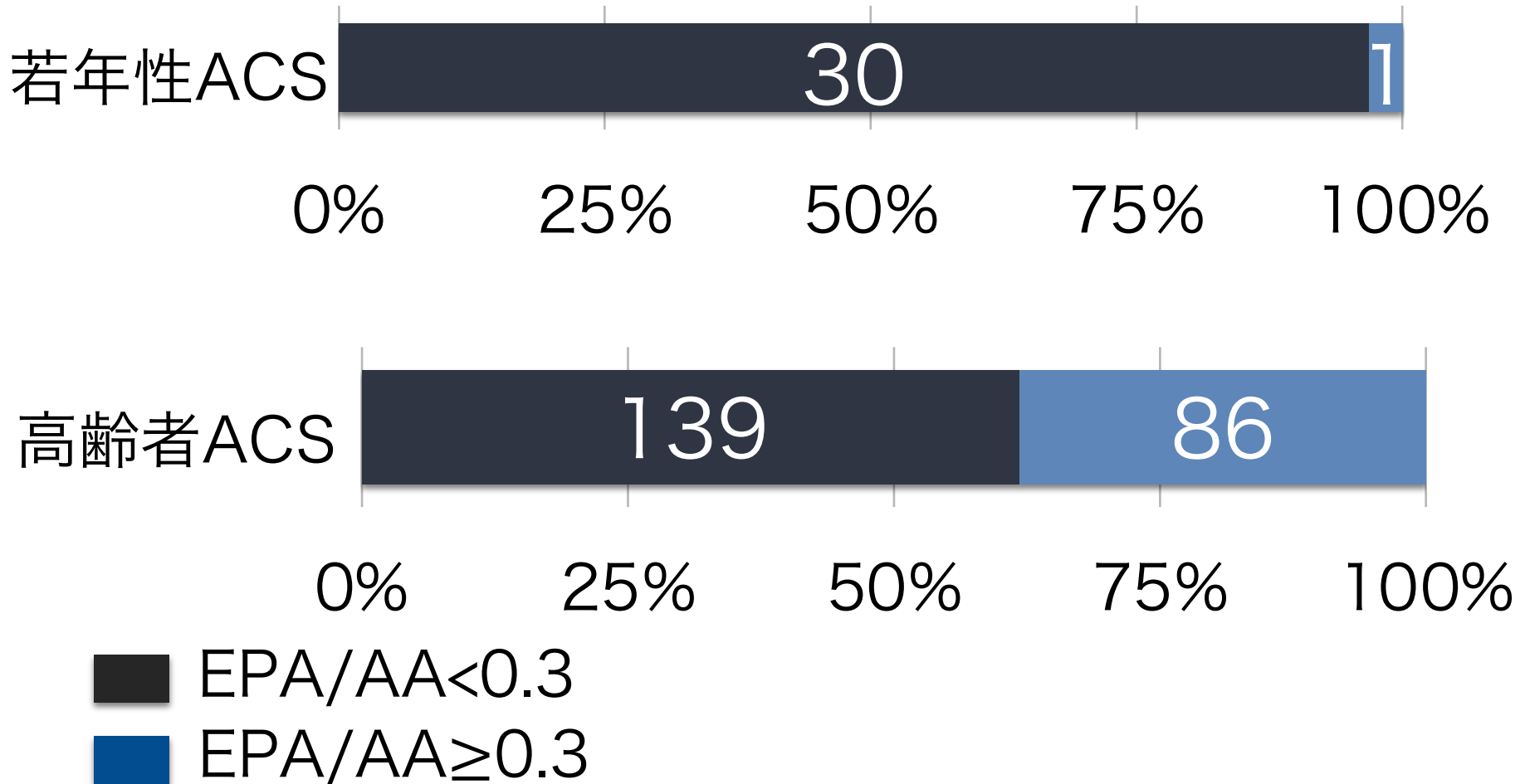
喫煙者の割合



BMI



EPA/AA比



若年発症ACS患者の特徴 (高齢発症と比較して)

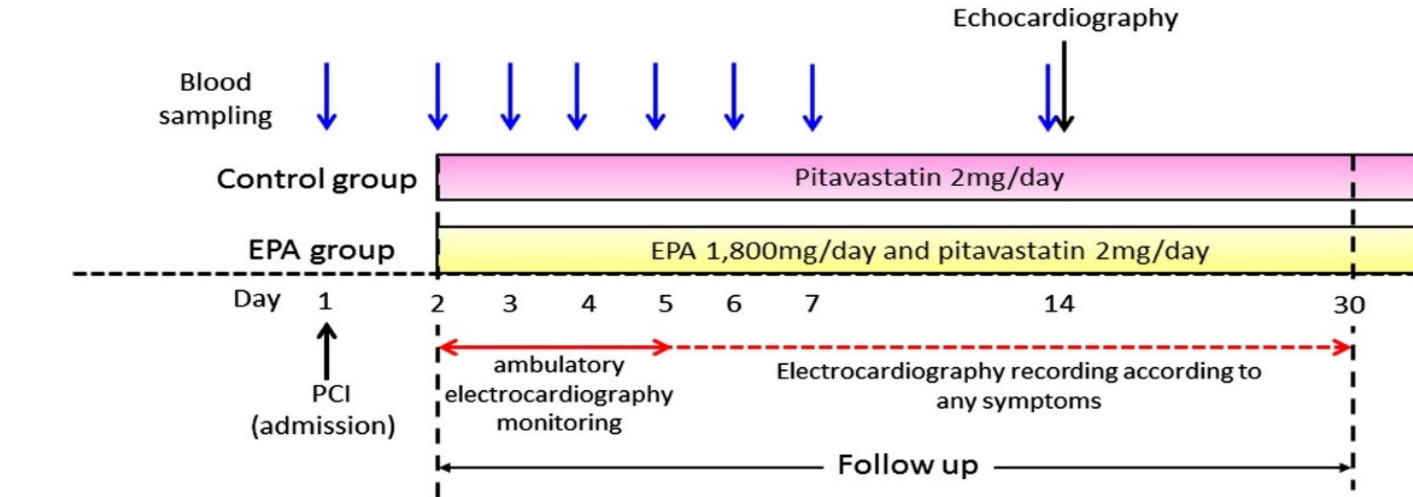
1. 喫煙者が多い
2. BMIが大きい
3. EPA/AAが低い

喫煙とHDL-Cの関連は？

◎The Lipid Research Clinics Follow-up Studyでは、喫煙者でHDL-C値が5-9mg/dl減少することが報告された。(Am J Epidemiol 1987;126:629-637)

◎The Framingham Offspring Studyでは喫煙者と非喫煙者でHDL-C値に男性4mg/dl, 女性で6mg/dlの差があった。(Atherosclerosis 1978;30:17-25)

AMIに対するPCI後早期のEPA介入（スタチン併用）による抗炎症・Vf/VT予防効果



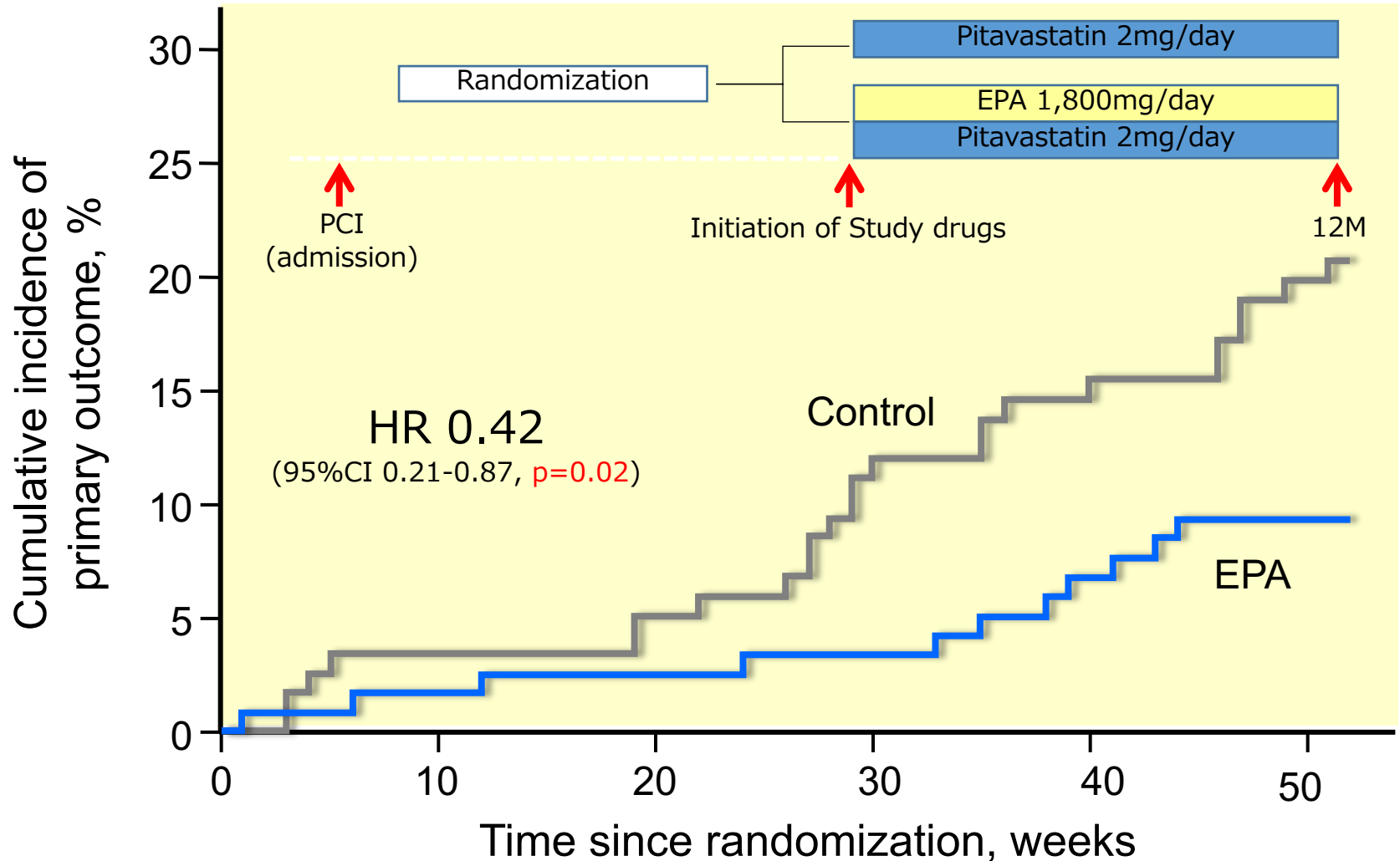
	Control (n = 58)	EPA (n = 57)	p
Death	2 (3.4)	0 (0)	0.14
Re-infarction	0 (0)	1 (1.8)	0.33
Stroke	1 (1.7)	0 (0)	0.34
VF/VT			
Within 48 h	6 (10.3)	2 (3.5)	0.15
After 48 h	9 (15.5)	2 (3.5)	0.03
Total	12 (20.6)	4 (7.0)	0.03
Paroxysmal AF	5 (8.6)	1 (1.8)	0.22
Total	17 (29.3)	6 (10.5)	0.01

Doi M et al.: International Journal of Cardiology 176 (2014) 577-582

「日本で承認された効能効果外の情報が含まれます。
エパデールの効能効果は高脂血症、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍・疼痛及び冷感の改善です。」

ACSに対するPCI後早期のEPA介入（スタチン併用）による予後改善効果

Primary outcome : death from cardiovascular causes (sudden death, MI, heart failure, stroke), Nonfatal MI
Nonfatal stroke, coronary revascularization (PCI, CABG)



「日本で承認された効能効果外の情報が含まれます。

エパデールの効能効果は高脂血症、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍・疼痛及び冷感の改善です。」

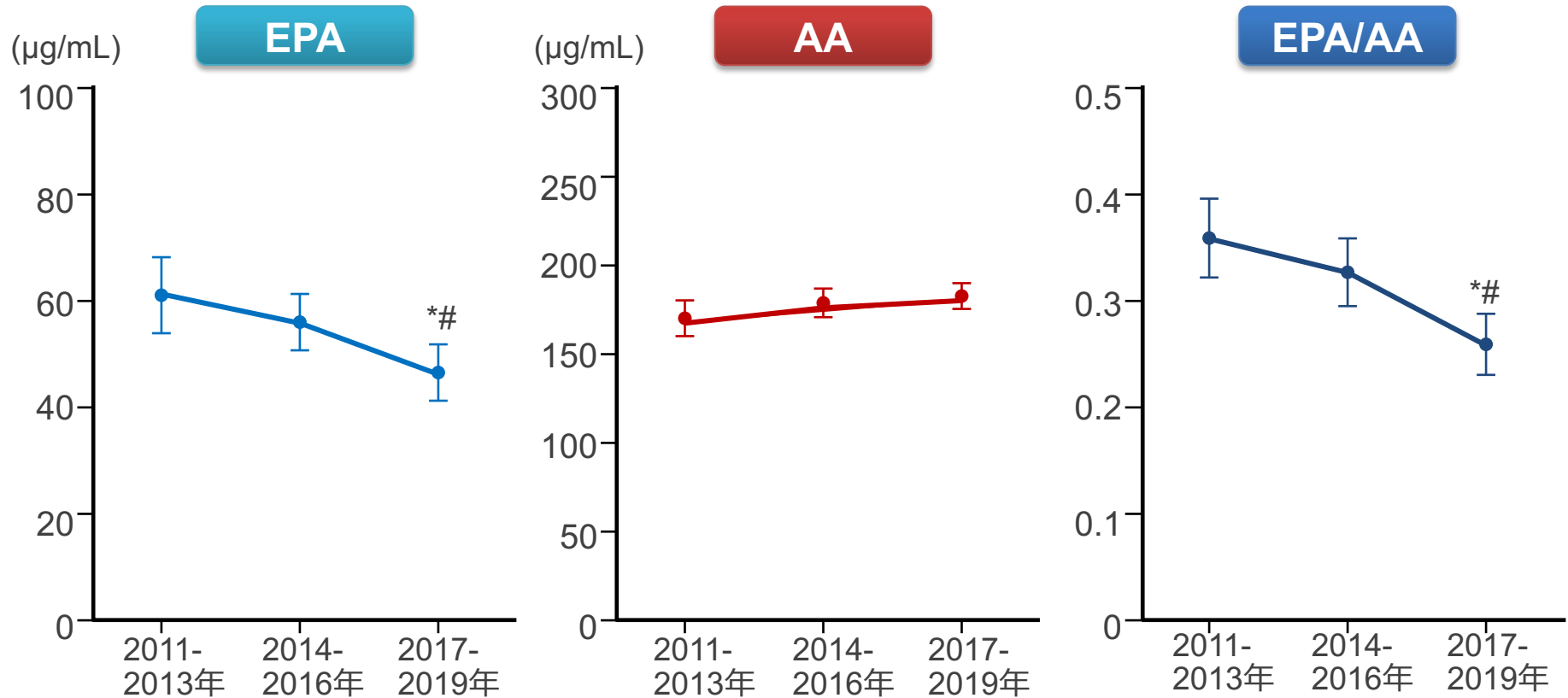
K. Nosaka et al.: International Journal of Cardiology 228 (2017) 173-179

急性冠症候群患者におけるEPA/AA比の傾向

【対象】香川県立中央病院において急性冠症候群（ACS）で治療した患者889例。

【方法】2011年1月から2019年12月の間で登録された期間別に3群の集団（2011-2013年：238例、2014-2016年：285例、2017-2019年：366例）に分け、ACSの疑いで入院した日に測定した血漿中の多価不飽和脂肪酸濃度を集団別に調査し、集団の傾向を検討した。（単一施設、後ろ向き観察研究）。

■ 血漿中のEPA、アラキドン酸（AA）濃度およびEPA/AAの傾向



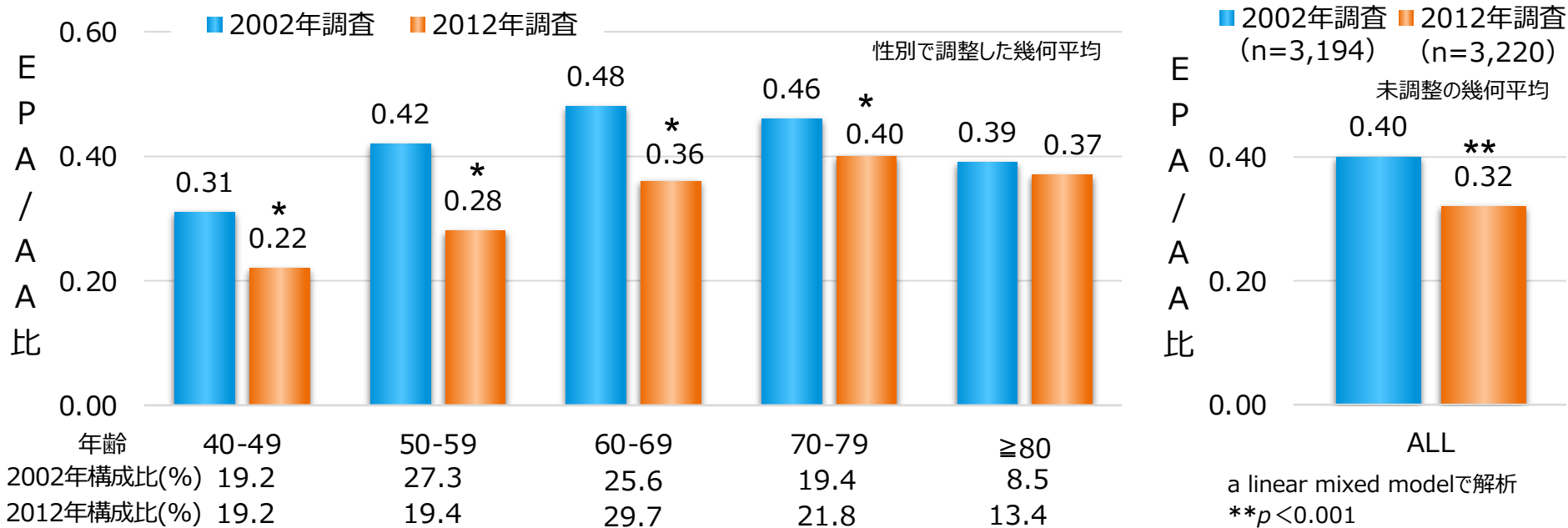
Mean±95%CI * $p < 0.05$ vs. 2011-2013年, # $p < 0.05$ vs. 2014-2016年 (Bonferroni post-hoc test)

日本人集団における10年間の血清中EPA/AA比の変化 (久山町研究)

【対象】2002-2003年（2002年調査）および2012-2013年（2012年調査）に40歳以上の久山町住民を対象に実施された健康診断において、調査参加の同意が得られ12時間以上の絶食後採血および血清脂肪酸測定が可能であったEPA製剤未服用の参加者を対象とした。2002年調査は3,194名、2012年調査は3,220名が調査に参加した。

【方法】血清検体は分離後-80℃で凍結保存し、2002年調査の血清脂肪酸は2010年にEPA・DHA・AA濃度を含む24の脂肪酸分画を測定し、2012年調査の血清脂肪酸はEPA・AA・DHA・ジホモ-γ-リノレン酸の4つの分画をガスクロマトグラフィ法で測定してEPA/AA比、血清EPA濃度、血清AA濃度の経時変化を線形混合モデルを用いて検討した。

■ EPA/AA比の年齢別推移



a linear mixed modelで解析（高血圧、糖尿病、脂質異常症、血清高感度CRP、肥満度、現在の喫煙、飲酒、定期的な運動を調整）

*p<0.05 vs. 2002年調査における対応する年齢群

Honda T, et al. J Atheroscler Thromb . 2022 Sep 10. doi: 10.5551

[利益相反] 本試験は持田製薬株式会社の支援により行われた。

日本人中学3年生のEPA/AA比

【対象】新潟県魚沼市津南町において健康診断を受診した中学3年生のうち、調査に参加した175名^{a)}。

a) 男子115名、女子60名、年齢14-15歳

【方法】2015年から2017年に調査に参加した全員の血漿中の脂肪酸を測定し、EPA/AA比、DHA/AA比を調査した(疫学データ)。

■ 全体および男女ごとの血漿中EPA・DHA・AA濃度、EPA/AA比、DHA/AA比

	全体 (n = 175)	男子 (n = 115)	女子 (n = 60)	P値†
EPA (μg/mL)	22.1 (7.5-63.3)	20.6 (7.5-63.3)	24.9 (8.4-45.6)	0.023*
DHA (μg/mL)	83.0 (39.3-168.0)	78.9 (39.3-168.0)	94.2 (50.8-139.8)	< 0.001*
AA (μg/mL)	179.6 (90.4-312.7)	170.4 (90.4-309.6)	189.4 (107.7-312.7)	0.004*
EPA/AA比	0.13 (0.05-0.46)	0.12 (0.05-0.46)	0.13 (0.06-0.27)	0.375
DHA/AA比	0.47 (0.25-0.84)	0.45 (0.25-0.84)	0.48 (0.30-0.71)	0.125

中央値 (最小値-最大値)

*P < 0.05.

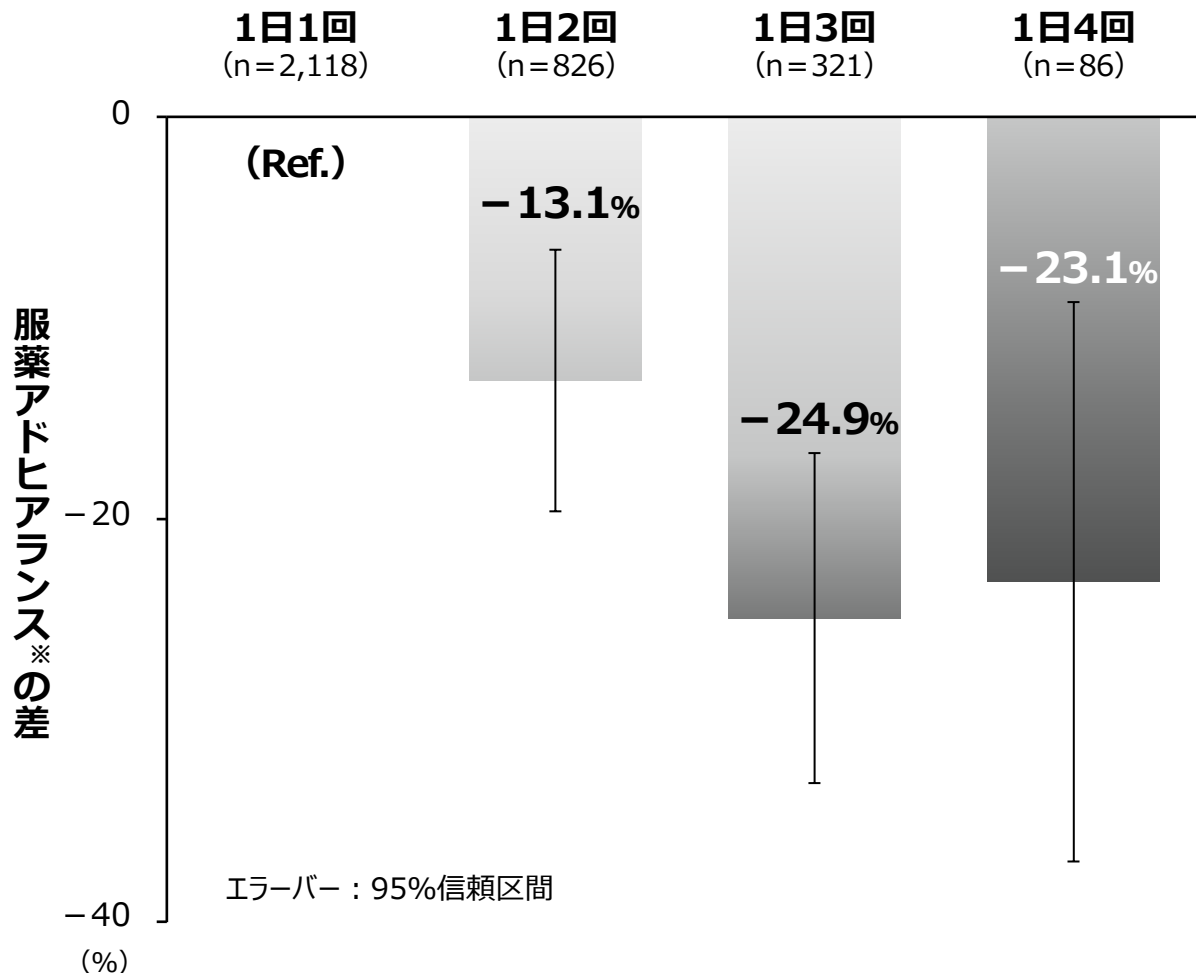
† Mann-Whitney検定を用いて、男子と女子の間で比較

**良い薬でも服用いただかなくては
意味がありません！**

服薬回数と服薬アドヒアランスの関係

● 1日の服薬回数別にみた服薬アドヒアランス※の差

※ 正しい服用回数で服用した日数/観察日数で算出



方法

慢性疾患の患者を対象に、服薬アドヒアランスと1日の服薬回数との関係を検討した研究について、システマティックレビューを行った。抽出された51研究のうち、服薬アドヒアランスを「正しい服用回数で服用した日数/観察日数」により評価した試験についてメタ解析を実施し、1日あたりの服薬回数別にみた服薬アドヒアランスを検討した。

〈調査概要〉

◎ 検索ソース

MEDLINE、Embase

◎ 検索キーワード

patient compliance、medication adherence、pill、box、container、vial、pillbox、event、monitor、systems、mems、electronic、microprocessor など

◎ 解析に組み入れられた文献数

51件

◎ 主な対象疾患

高血圧、高脂血症、心不全、安定狭心症、てんかん、偏頭痛、パーキンソン病、2型糖尿病、喘息、乾癬、ビタミン欠乏症、骨粗鬆症、自己免疫疾患、痛風 など

エパデールEMは、通常用量（1日2g）・最大用量（1日4g） ともに服用回数が「1日1回」です

製品名	エパデールEM	エパデールS
効能又は効果	高脂血症	<ul style="list-style-type: none">閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善高脂血症
用法及び用量 (高脂血症)	イコサペント酸エチルとして、通常、成人には1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1回4g、1日1回まで増量できる。	イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回900mgを1日2回又は1回600mgを1日3回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回900mg、1日3回まで増量できる。
通常用量 (高脂血症)	2 g (1 日 1 回)	1.8 g (1 日 2 回または 3 回)
最大用量 (高脂血症)	4 g (1 日 1 回)	2.7 g (1 日 3 回)

国内第Ⅲ相長期投与試験 試験概要①

目的 高脂血症（TG高値）患者を対象に、エパデールEMを長期投与した際の安全性および有効性を検討する。

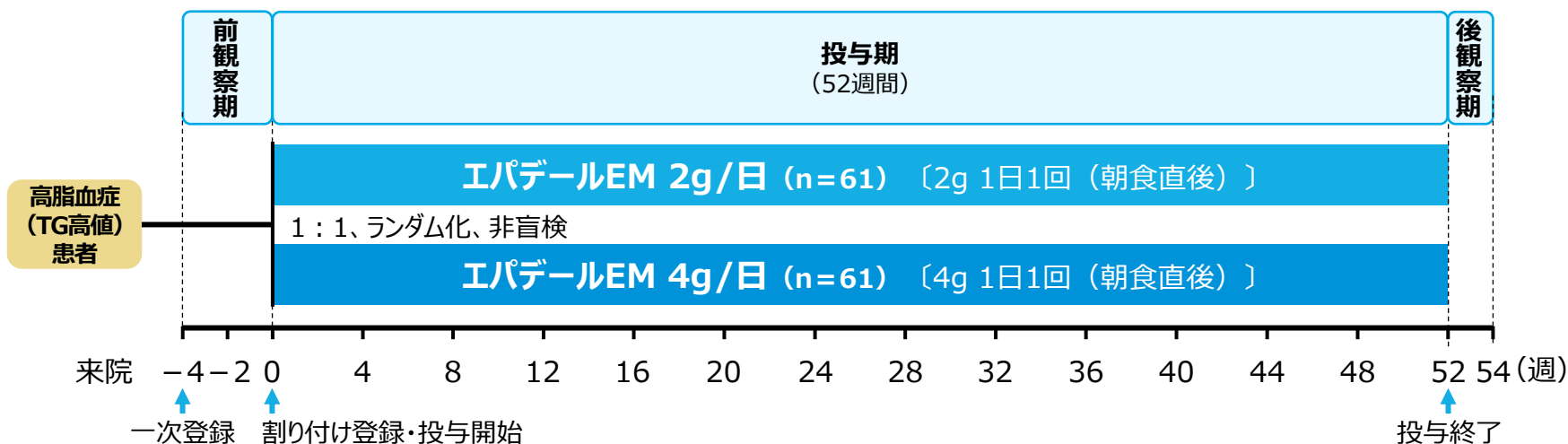
対象 生活習慣の改善指導を受けている高脂血症（TG高値）患者122例
＜選択基準＞

1. 同意取得時の年齢：20歳以上～75歳未満
2. 前観察期の空腹時血清TG値150mg/dL以上500mg/dL未満（投与開始前4週時、2週時）

本試験では前観察期および投与期にスタンダードスタチン（シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム）およびストロングスタチン（アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム）、β遮断薬、糖尿病治療薬の併用は、1日処方量の変更、薬剤の追加および変更がない限り可としたが、スタチン以外の高脂血症治療薬、インスリン、エストロゲン、副腎皮質ホルモン（全身投与用）、レチノイド（外用剤を除く）、サイアザイド、インターフェロンの併用は不可とした。

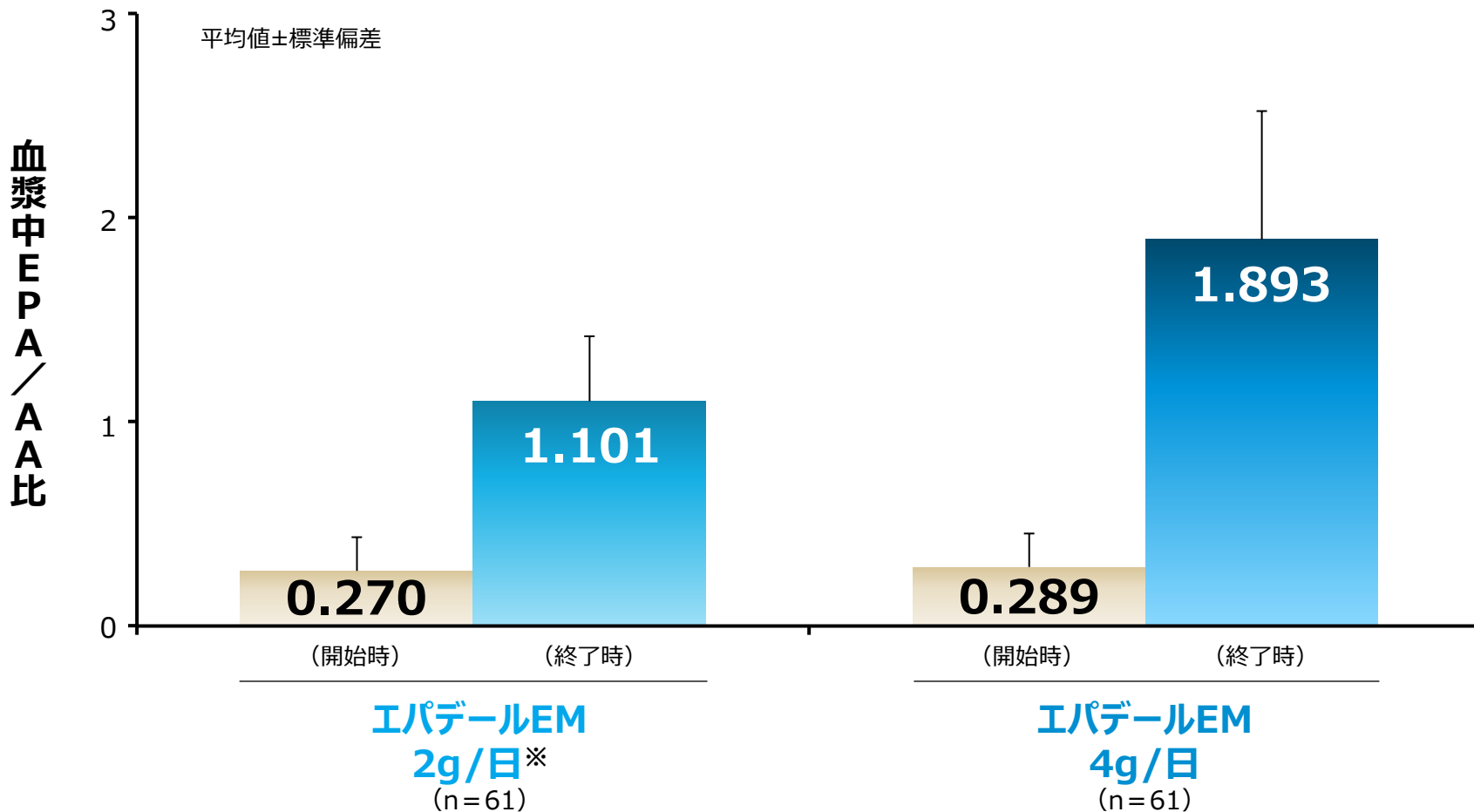
試験デザイン 第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、非盲検試験

投与方法 前観察期の評価で適格と判断された患者を、エパデールEM 2g/日群、4g/日群に1：1の割合で割り付け、それぞれエパデールEM 2g、4gを1日1回朝食直後に52週間経口投与した。



血漿中EPA/AA比の推移 (安全性解析対象集団)

- 投与開始時および投与52週後または投与終了時 (LOCF) における血漿中EPA/AA比 (安全性解析対象集団)



※ 投与終了時 : n = 60

安全性 【有害事象：主要評価項目 副作用：副次評価項目】

(安全性解析対象集団)

有害事象の発現率は、エパデールEM 2g/日群70.5% (43/61例)、4g/日群62.3% (38/61例) でした。

	エパデールEM 2g/日 (n=61)	エパデールEM 4g/日 (n=61)
副作用	6 (9.8)	5 (8.2)
軟便	1 (1.6)	2 (3.3)
下痢	2 (3.3)	1 (1.6)
重篤な有害事象	1 (1.6)	4 (6.6)
重篤な副作用	0	0
投与中止に至った有害事象	2 (3.3)	1 (1.6)
投与中止に至った副作用	1 (1.6)	1 (1.6)
胃腸障害	1 (1.6)	0
肝酵素上昇	0	1 (1.6)
死亡	0	0

例数 (%)

副作用の内訳は、いずれかの群で2例以上に認められたものを記載した

MedDRA/J Ver. 23.1

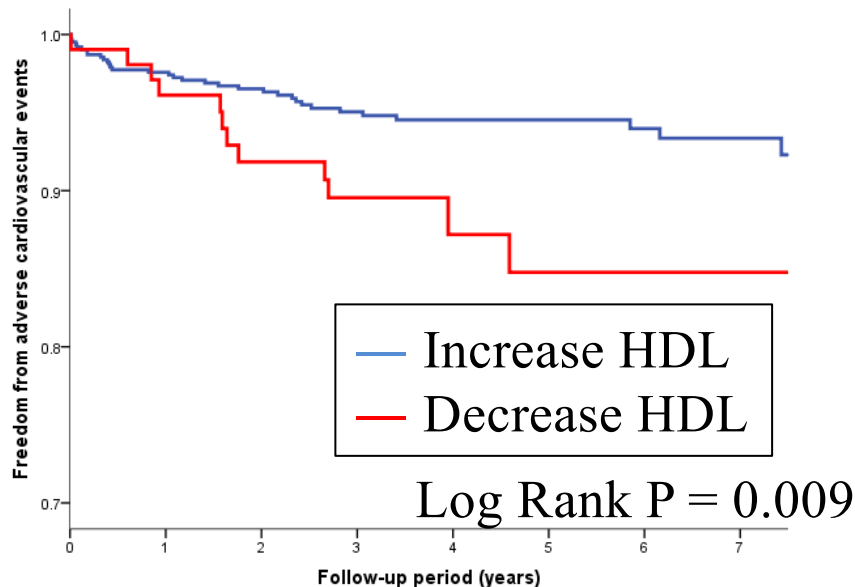
スタチン服用でHDL-Cが低下する人にも注意

Relation Between Paradoxical Decrease in High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels After Statin Therapy and Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Myocardial Infarction

Tomoyuki Ota, MD, Hideki Ishii, MD, PhD*, Susumu Suzuki, MD, Akihito Tanaka, MD, Yohei Shibata, MD, Yosuke Tatami, MD, Shingo Harata, MD, Yusaku Shimbo, MD, Yohei Takayama, MD, Yoshihiro Kawamura, MD, Naohiro Osugi, MD, Kengo Maeda, MD, PhD, Takahisa Kondo, MD, PhD, and Toyoaki Murohara, MD, PhD

Statin therapy moderately increases high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels. Contrary to this expectation, a paradoxical decrease in HDL-C levels after statin therapy is seen in some patients. We evaluated 724 patients who newly started treatment with statins after acute myocardial infarction (AMI). These patients were divided into 2 groups according to change in HDL-C levels between baseline and 6 to 9 months after initial AMI (Δ HDL). In total, 620 patients had increased HDL-C levels and 104 patients had decreased HDL-C levels. Both groups achieved follow-up low-density lipoprotein cholesterol levels <100 mg/dl. Adverse cardiovascular events (a composite of all-cause death, myocardial infarction, and stroke) have more frequently occurred in the decreased HDL group compared with the increased HDL group (15.4% vs 7.1%, $p = 0.01$). Multivariate analysis showed that decreased HDL, onset to balloon time, and multivessel disease were the independent predictors of adverse cardiovascular events (hazard ratio [HR] 1.95, 95% confidence interval [CI] 1.08 to 3.52; HR 1.05, 95% CI 1.01 to 1.09; and HR 2.08, 95% CI 1.22 to 3.56, respectively). In conclusion, a paradoxical decrease in serum HDL-C levels after statin therapy might be an independent predictor of long-term adverse cardiovascular events in patients with AMI. © 2015 Elsevier Inc. All rights reserved. (*Am J Cardiol* 2015;■:■-■)

Event-free survival curves for adverse cardiovascular events



Predictive factors for composite endpoint of adverse cardiac events by Multivariable analysis

Variables	Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P Value
Decreased high-density lipoprotein	1.95	1.08–3.52	0.03
Hemoglobin levels at baseline (per 1.0 g/dL increase)	0.82	0.71–0.94	<0.01
Onset to balloon time (per hour)	1.05	1.01–1.09	0.03
Multivessel disease	2.08	1.22–3.56	<0.01

- **スタチン投与後のLDL-C値だけでなくHDL-C値もフォローも考慮する。**
⇒ **低HDL-Cの症例には、HDLの質の改善を目指した薬剤、ライフスタイルの介入が必要である。**

Contents

虚血性心疾患患者における
脂質異常症の残余リスク管理
—高純度EPA製剤、新たな時代へ—

1. 超高齢社会の本邦で考えなければならないこと
2. 心血管イベント抑制に対するEPA投与の効果



ご清聴頂きまして
ありがとうございました。

