

循環器診療を一步進める多施設共同臨床試験

伊藤 浩

岡山大学学術研究院医歯薬学域 循環器内科学

キーワード：多施設共同臨床試験 (multicenter trial), 遠隔診療 (remote medical care), 動脈硬化性心血管疾患 (atherosclerotic cardiovascular disease), 心不全 (heart failure), 糖尿病 (diabetes mellitus)

Multicenter clinical trials that take cardiovascular care one step further

Hiroshi Ito

Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science, Okayama University

岡山大学に来る前に何をしていたか？

2009年4月、岡山大学大学院医歯薬学研究科循環器内科学の教授に就任した。前任は大阪にある桜橋渡辺病院という循環器専門の民間病院であり、大学とは無縁の世界で臨床に没頭していた。教授選考にあたって、臨床力と臨床研究の業績が評価されたと伺っている。当時としては（そして現在でも）異色の経歴である。

前任地は民間病院ではあるが、“研究なくして臨床なし”をモットーに研究を重視する病院であった。臨床の現場で次々と現れる疑問を自ら解決しようとする姿勢が臨床を進歩させるという信念を持っていた。最近ではガイドラインに準拠した治療の重要性が謳われているが、自施設のデータでガイドラインを検証する姿勢がやはり必要である。研究マインドを持って臨床し、それをまとめて論文化することで臨床のブラッシュアップが可能となる。研究において注目したのが患者のバリエーションである。同じ病気であっても個々の患者で病態は異なり、そこに病気の本質が隠れていると

いう信念を持っていた。

世界的な評価を得た研究も疾患のバリエーションの発見をきっかけとしたものである。急性心筋梗塞（AMI）患者の治療は冠動脈インターベンションにより可及的早期に冠動脈再疎通を得ることである。しかし、再灌流効果は症例によるバリエーションが大きい。その機序は明らかでなかった。そこでひと工夫を加えた。微小気泡を含む造影剤2 mLを直接冠動脈に注入すると、灌流域の心筋が染色される心筋コントラストエコー（MCE）という手法を冠動脈造影に加えたのである。AMIの責任病変を再疎通した後で、MCEを再度施行して心筋灌流を評価した。すると、多くの患者で再疎通後のMCEで心筋染色が得られ、心筋灌流の回復を示唆した。ところが、約30%のAMI患者では再疎通後のMCEで心筋梗塞領域の心筋染色が認められず、冠動脈再疎通は必ずしも心筋レベルでの血流回復を意味しないことを世界で初めて発見した（no-reflow現象）。その後、AMI患者でMCEデータを蓄積し、no-reflow現象の機序、臨床所見、合併症、予後への影響から治療まで手掛け、その結果をCirculation, J Am Coll Cardiolなどの循環器領域の一流紙に連続して発表した¹⁻³⁾。さらにソフトメーカーと共同でMCE画像から心筋血液量を定量化する方法を

2022年5月9日受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7346 FAX：086-235-7353

E-mail：itomd@md.okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆



浜松市生まれ。1982年大阪大学医学部卒。1986年同大学院を卒業後23年間の病院勤務を経て、岡山大学循環器内科の教授に就任しました。臨床一筋で過ごしてきた自分にとって大学は初めての経験でしたが、岡山大学は新しい可能性にチャレンジする機会を与えてくれました。学生教育、医局員とのdiscussionから産まれた斬新な研究、そして中国四国地方の関連病院の強化など岡山大学でなければできないことに取り組むことで充実した時間を過ごすことができました。岡山大学の歴史で初めて第86回日本循環器学会学術集会（2022年3月11～13日）を主幹校として開催しました。1991年に設立された歴史の浅い循環器内科ですが、一流の組織として認められた証と考えています。“やってみなはれ。”の精神で常に新しいことにチャレンジする姿勢を医局に根付かせることができたのが功績の一つと自負しております。

開発した⁴⁾。AMI というポピュラーな疾患で新たな概念を確立した功績が評価され、2006年には Nature Review Cardiology に invited review を執筆する榮譽にも預かった⁵⁾。

岡山大学に着任して“さあ研究”と思った矢先に…

大学というアカデミアに移動すれば、メーカーと共同で分子標的イメージングを可能とするコントラスト造影剤を開発し、新たな視点から心血管疾患の病態解析ができると、希望を胸に岡山大学に赴任した。ところが、岡山大学に赴任した2009年、心臓領域におけるコントラスト造影剤の販売が中止され、MCE に関連する研究を断念せざるを得なくなってしまった。まさしく“ゼロ”からのスタートであった。

新しい研究をスタートするにあたり役に立ったのが豊富な臨床経験と幅広い分野での臨床研究の実績であった。前任地では MCE を用いた研究以外にも冠動脈疾患や心不全のイメージング、心血管疾患の治療に関する多施設共同臨床試験など多くの臨床研究を行っていた。そう考えれば臨床で解決すべき問題や疑問は山ほどある。大学という研究機関の強みを活かして clinical questions を医局員とともに解決しようと気持ちを切り替えた。岡山大学で多くの研究を行ったが紙数に限りがあるので、本稿では関連病院とともに行った多施設共同臨床試験の幾つかを解説し、それが循環器学の進歩にどのように貢献したか述べる。

なぜ関連病院と多施設共同臨床試験をしたのか？

Clinical questions に対する答えを出し、臨床エビデンスを構築するために行われるのが多施設共同試験で

ある。私にはそれに加えてもう一つの目的があった。それは関連病院の臨床・研究レベル向上である。新しいコンセプトを試すのが臨床試験であるならば、臨床試験に参加することが診断や治療を進歩させるきっかけとなる。同意を取得し、試験データを集め、それをまとめるプロセスを経験することで、多くの医師や病院に臨床研究のノウハウを身に付けてもらうことができた。登録症例数が多かった関連病院にはサブ解析データを学会に発表し、論文化するチャンスを与えた。病院勤務医が欧米の一流学会で発表することはとても大きな刺激となる。10以上の多施設臨床試験を行ったが、関連病院の臨床レベルの向上を実感している。中には自ら臨床研究を開始し海外学会で発表し、海外雑誌に論文投稿するような病院も出てきた。

以下に我々が行った多施設臨床試験の中でも臨床にインパクトを与えたユニークな試験を紹介する。

心不全患者の遠隔診療を実現する MOMOTARO 試験 - 1 & 2

急性心不全の発症は急激であり予測不可能とされていた。ところが、実際には心不全発症の2～4週間前から徐々に体液貯留が進行し、無症状でも肺うっ血が生じることが多い(図1)。しかし、このレベルの体液貯留は体重変動から診断することは難しかった。もし、無症状の時期に体液貯留あるいは肺うっ血を診断できれば、心不全の発症を予防することが可能となる。

我々が注目したのが、心不全患者に植え込まれる植え込み型除細動器(ICD)あるいは両室ペーシング(CRT)などのハイパワーデバイスにある生体信号のモニタリング機能である。安静時心拍数、心拍変動、

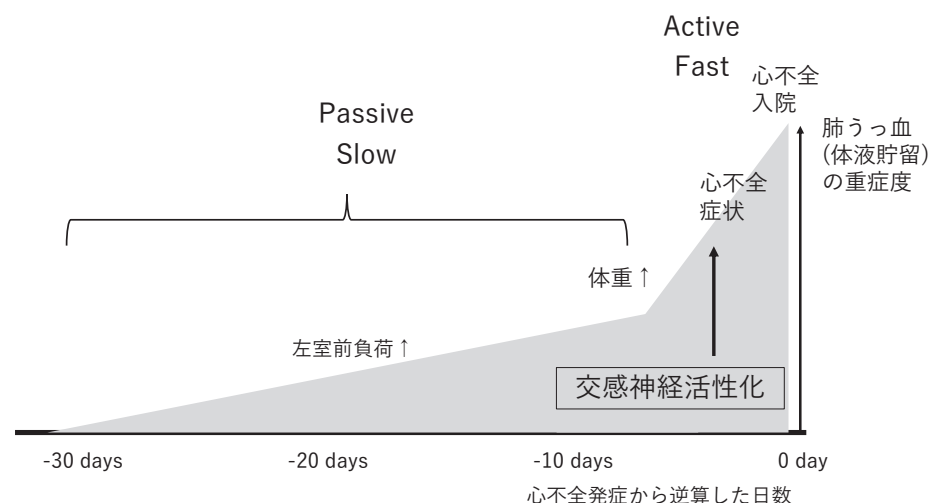


図1 体液貯留から急性心不全発症まで
心不全発症の2～3週間前から血管内容量は増加しているがそのプロセスは受動的かつ緩徐であり、症状が自覚されることはなく、体重増も最小限である(Passive & Slow)。血管内血液量が増加し、ある限度を超えて静脈が拡張すると交感神経が亢進し、内臓静脈に蓄えられた血液が一挙に全身循環に押し出される。さらに、交感神経の亢進は末梢動脈の収縮を惹起し、血圧が急激に上昇する(Active & Fast)。

不整脈情報や体動に関する情報とともに胸腔内の電気抵抗（胸腔内インピーダンス）が継続的に計測されている（図2）。肺うっ血が生じると胸腔内インピーダンスが低下し、設定値を越えるとアラートにより肺うっ血の存在を知らせてくれる。これらのパラメーターは患者の自宅にある通信装置を介して岡山大学病院で遠隔モニターすることができる。胸腔内インピーダンスから subclinical heart failure を診断できるか検討した多施設試験が MOMOTARO 試験である⁶⁾。

患者に植え込まれた ICD, CRTD のアラートが鳴ると、岡山大学から患者に連絡し、近所の関連病院に来院するように指示をした。病院では心不全重症度の指標である BNP (brain natriuretic peptide) を計測してもらった。その結果、患者が無症状であっても肺うっ血を示唆する胸腔内インピーダンスの低下とそのパターンから肺うっ血を診断できることが示された。

次の課題は治療である。胸腔内インピーダンスの低下から肺うっ血と診断された無症状の患者に対して、心不全発症を抑制するためにどのような治療をするのが良いのであろうか。それを検討したのが MOMOTARO2 である⁷⁾。デバイスにより肺うっ血と診断された患者に対し、近くの関連病院に連絡して、①塩分、運動制限などの生活習慣指導、②それに加えて利尿薬、あるいは③硝酸薬貼付の3パターンの治療を行った。その結果、いずれの治療でも胸郭内インピーダンスの改善、すなわち肺うっ血の軽快が認められ、心不全の発症を予防することが可能であった。試験期間中、一例も心不全入院した患者はいなかった。

これらの結果は、心不全患者が激増する現代において、デバイスを用いた遠隔診療により早期の心不全診断と治療ができることを示したものである。現在、岡山大学病院循環器内科は中国・四国地方の100以上の施設と契約し、4,000名以上のデバイス植え込み患者の遠隔診療を行っており、臨床試験の結果を実践に役立てている（図3）。

Subclinical な冠動脈硬化を診断し、治療する(PEACH 試験)

近年、動脈硬化治療は大きく変貌しつつある。以前は冠動脈狭窄を運動負荷心電図あるいは薬剤（あるいは運動）負荷シンチで診断し、血行再建を行うというのが主流であった。近年、慢性冠動脈疾患に対する冠血行再建だけでは生命予後の改善が得られないことが

明らかとなった。患者の生命予後を決めるのは冠動脈プラークの破綻とその局所における血栓閉塞による急性冠症候群の発症である。狭窄度に関わらず冠動脈プラークの存在それ自体、それもプラーク量が多いほど急性冠症候群を発症するリスクが高いと言える。

冠動脈プラーク量を非侵襲的に定量化する指標が非造影心臓 CT で得られる冠動脈石灰化スコアである。動脈石灰化は加齢変性ではなく動脈硬化のプロセスでのみ形成されるからである。心臓 MDCT は 5 秒程度の域止めで 1 mSv 以下の低被ばくで撮影できる。冠動脈石灰化も Agatston score として自動的に算出される（図4）。スコア 0 が正常であり、10 年経っても心血管事故はほとんど発症しない。スコア 1 以上になると冠動脈硬化の存在を示唆し、スコアが増加するにつれプラーク量の増大を反映し、冠動脈イベントのリスクが増加する⁸⁾。

冠動脈硬化の進行を薬物治療により抑制することができるのであろうか？ガイドラインで冠動脈疾患の治療に推奨されているスタチン（低用量：ピタバスタチン 2 mg/日、高用量：ピタバスタチン 4 mg/日）と JELIS 試験⁹⁾ で冠動脈イベントの抑制に有効性が示されたエーコサペンタエン酸（EPA）1.8 g/日を低用量ピタバスタチン（2 mg/日）に加えた 3 群で Agatston score の 1 年間の変化量を検討した多施設共同臨床試験が PEACH 試験である¹⁰⁾。

結果は低用量スタチン、高用量スタチン、低用量スタチンと EPA1.8 g/d のいずれでも Agatston score は同程度に増加し、ポジティブな結果にはならなかった。過去の報告ではスタチンにより冠動脈石灰化スコアが減少する¹¹⁾、不変あるいは増加する¹²⁾ という二つの相反する仮説があったが、我々の結果は後者をサポートするものであった。

後日、PEACH 試験のサブ解析が行われ、酸化 HDL の増加と冠動脈石灰化スコアの増加が関連していたことが示唆された¹³⁾。HDL は動脈硬化巣からコレステロールを引き抜くことができるが、酸化されるとその機能が減弱あるいは消失する。HDL の酸化、すなわち質の低下が、冠動脈石灰化の進行に関与する可能性を示したもので、新たな冠危険因子につながる指標を見出すことができた。

PEACH 試験を通じて関連病院が積極的に冠動脈石灰化を評価するようになり、患者のリスク層別化とハイリスク患者の管理を積極的に行うようになったこと

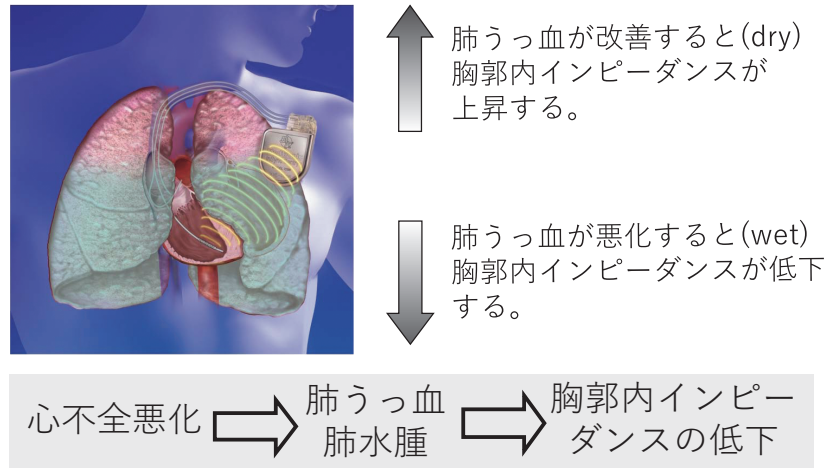


図2 ICD, CRT に搭載された胸郭内インピーダンスの変化と肺うっ血の関係



図3 岡山大学デバイスチームによる遠隔診療

岡山大学病院循環器内科のデバイスチームは医師と ME で構成され、中国四国の関連病院（黒点）と契約し、ICD, CRT さらに通常ペースメーカー植え込み患者の遠隔診療を実践している。右下の数字は2021年12月現在の実績。

は嬉しい変化であった。

動脈硬化の“硬化”が心血管イベントの指標となる (CAVI-J 試験)

動脈硬化は生活、食事習慣の改善などで予防可能である。そのために簡便な動脈硬化の指標が求められていた。Atherosclerosis は atherosclerosis (粥腫) と sclerosis

(硬化) の造語である。冠動脈石灰化は atherosclerosis (粥腫) を診断するものであった。もう一つの要素 sclerosis (硬化) を評価する指標として血管スティフネスがある。“血管は年齢とともに老いる”という言葉通り、加齢や冠危険因子が集積するほど血管スティフネスが亢進することは知られているが、臨床指標の信頼性に問題があった。従からの pulse wave velocity が用いられ

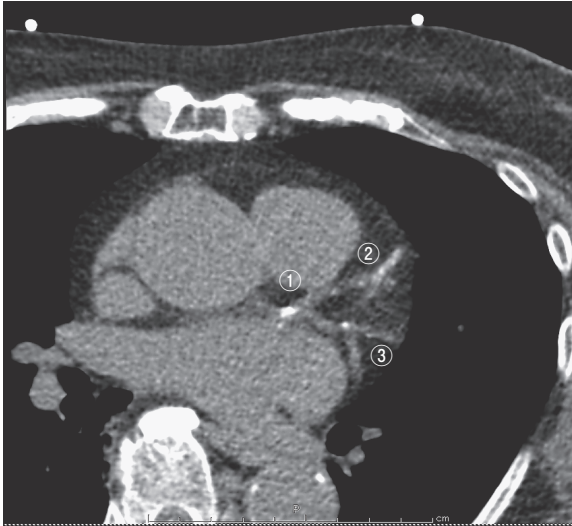


図4 非造影MDCTによる冠動脈石灰化の検出
左主幹部①から左前下行枝②と回旋枝③が分枝している断面である。白いスポットがカルシウムの沈着であり、動脈硬化の存在を示唆する。この症例のAgatston scoreは120であった。

ているが、血圧の影響を受けることから心血管イベントを予測する指標としてはあまり用いられることはなかった。

日本で開発されたCAVI (cardio-ankle vascular index) は計測時の血圧に影響されない血管ステイフネスの指標である(図5)。CAVIが心血管イベントの予測に有用であるか、岡山大学が事務局となり全国規模の多施設観察研究を行った。6,000名以上のエントリーがあり、5年のフォローを行うという大規模研究である。その結果CAVI値が高く動脈が硬い症例ほど心血管イベントの発生が多く、ハイリスクであることが証明された¹⁴⁾。

この研究の臨床的意義は大きい。CAVIは診療所で計測可能であるからである。糖尿病、高血圧、慢性腎臓病などリスクの集積した患者の中からCAVIの値からリスク層別化をし、より厳格な治療を必要とする患者を選ぶことができる。すなわちテーラーメイド医療が可能となるからである。さらに、治療によりCAVI値が低下し血管ステイフネスが改善することが知られている。治療に伴うCAVI値の変化が心血管イベントの抑制につながるか、今後の課題である。

β遮断薬で周術期心筋傷害を予防できるか(MAMACARI試験)

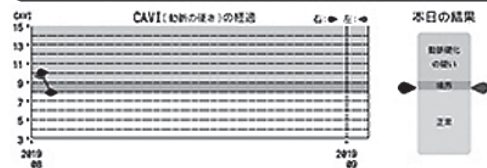
超高齢社会では高齢患者に対して手術をする機会が

増えている。その際に問題になるのは周術期合併症を減らしていかに安全に手術を行うことができるかである。周術期合併症で最も命にかかわるのが周術期心筋梗塞である¹⁵⁾。術前に冠血行再建をしても周術期心筋梗塞の発症を抑えることはできない。かろうじてスタチンの術前投与に周術期心筋梗塞の予防効果が認められるのみであった。β遮断薬の術前からの継続投与は有効とする報告があるものの¹⁶⁾、その効果は一定の見解を得るに至っていなかった。その理由の一つにβ遮断薬の経口投与では、手術期間中の中断に伴う血中濃度変動の影響が考えられた。日本にはビソプロロール貼付薬があり、経口投与ができない周術期でも安定した血中濃度を維持することができる。周術期のビソプロロール貼付薬の有無で心筋傷害の指標として高感度



動脈の硬さ

CAVI : 右	7.9	血管の硬さは40代前半に相当します。
CAVI : 左	7.9	血管の硬さは40代前半に相当します。



動脈の詰まり

ABI : 右	1.17	正常範囲です。
ABI : 左	1.17	正常範囲です。



図5 CAVI (cardio-ankle vascular index) と ABI (ankle-brachial pressure index) の計測風景とその結果
CAVIは血管ステイフネスを ABIは末梢動脈の閉塞性病変を反映する指標である。病院や診療所で簡便に計測できる。

トロポニンTを比較したのがMAMACARI試験である¹⁷⁾。岡山大学病院だけではなく、関連病院でも麻酔科と関連外科の協力を得て行われた診療科横断型の臨床試験であった。

結果として、ビソプロロール貼付群の方が非貼付群に比べて周術期高感度トロポニンTの遊出が低い傾向であったが、有意差は認められなかった。ビソプロロール貼付による周術期血行動態への悪影響も認められなかったことから、周術期であっても β 遮断薬は継続すべきである事が示唆された。

周術期にもう一つ問題になる問題に心房細動などの頻拍性心房性不整脈がある。サブ解析で発生をビソプロロール貼付群と非貼付群で比較した。するとビソプロロール貼付薬を処方した群で有意に心房性頻脈は低率であった。サブ解析ではあるが、周術期の β 遮断薬貼付薬の有効性を証明する結果となった¹⁸⁾。

この臨床試験を通じて高齢者やハイリスク患者の非心臓手術を安全に施行してもらうために、各科の協力体制が各病院で構築され、循環器内科もレベルアップした体制で関与できるようになったのも大きな収穫であった。

拡張不全を合併する2型糖尿病患者への糖尿病治療薬の選択は？（MUSCUT-HF試験）

2型糖尿病（T2DM）治療と言えば“血糖コントロール”であったが、最近治療戦略が様変わりした。その原因は糖尿病の治療ゴールが生命予後改善や心血管疾患の予防に変わったからである。そのゴール達成するために糖尿病治療薬の中でも優先順位がつけられるようになった。さらに、心血管疾患も動脈硬化性疾患だけではなく心不全、特に拡張不全（HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction）、の予防の観点からも検討されるようになった。

糖尿病治療薬の中でもSGLT2（sodium-glucose cotransporter 2）阻害薬は近位尿細管におけるブドウ糖とNa⁺の再吸収を抑制し、血糖値低下作用に加え、Na⁺利尿と浸透圧利尿効果があり、心不全発症予防効果が期待されている。我々はSGLT2阻害薬がHFpEFを合併するT2DM患者の病態を改善する効果があるか、そしてその効果が血糖値低下を介するものかを検証するためMUSCUT-HF試験を行った¹⁹⁾。SGLT2阻害薬のルセオグリフロジンと対照薬 α -GIのボグリボースで同等の血糖値降下作用を得た上で、心不全の指

標としてのBNP値を比較した。HFpEFを合併するT2DM患者に対するSGLT2阻害薬の有効性を検討した世界最初の臨床試験であった。

結果はボグリボース群に比べてルセオグリフロジン群でBNP値が経時的に低下する傾向であったものの、有意差はつかなかった。先行する臨床試験がなかったこともあり、SGLT2阻害薬によるBNP値の変化量の予測が困難であったため対象症例数の設定が少なかったことが有意差のなかった原因と考えられた。2022年に、SGLT2阻害薬のエンパグリフロジンのHFpEF患者に対する有効性が証明され、今や収縮不全、拡張不全にかかわらず心不全治療薬として認められ²⁰⁾、その機序の解析が進んでいる（表1）。改めて我々の研究の先進性が証明された形となった。MUSCUT-HF試験のサブ解析では、ルセオグリフロジン投与群で推定循環血漿量の減少が認められ、体液貯留の解除が心不全治療に関連する可能性を指摘した²¹⁾。

おわりに

既に証明されたことを臨床試験で行うことも結果の検証ということでそれなりに意味がある。しかし、研究の本来の目的は新しいことの創造である。必ずしもポジティブな結果にならなくても、正しいプロセスで結果が出れば一歩前進である。そのようなコンセプトで多施設共同臨床試験を行うことで、循環器病学の進歩に貢献したことそして岡山大学と関連病院の臨床レベルが向上したことは間違いない。

表1 SGLT2阻害薬が心不全治療に有効な機序

1	血圧低下
2	Na利尿・浸透圧利尿
3	心筋エネルギー代謝改善
4	炎症予防、炎症鎮静化
5	体重減少
6	血糖コントロール
7	交感神経抑制
8	心臓リモデリング抑制
9	虚血/再灌流障害予防
10	心臓Na/H exchanger（NHE）抑制
11	SGLT1抑制
12	尿酸値低下
13	Autophagyとlysosomal degradationの亢進
14	心膜脂肪減少

文 献

- 1) Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, et al.: Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* (1992) 85, 1699-1705.
- 2) Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, et al.: Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* (1996) 93, 223-228.
- 3) Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, et al.: Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* (1999) 33, 654-660.
- 4) Yano A, Ito H, Iwakura K, Kimura R, Tanaka K, et al.: Myocardial contrast echocardiography with a new calibration method can estimate myocardial viability in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* (2004) 43, 1799-1806.
- 5) Ito H: No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* (2006) 3, 499-506.
- 6) Nishii N, Kubo M, Okamoto Y, Fujii S, Watanabe A, et al.: Decreased intrathoracic impedance associated with OptiVol alert can diagnose increased B-Type natriuretic peptide – MOMOTARO (Monitoring and Management of OptiVol Alert to Reduce Heart Failure Hospitalization) Study. *Circ J* (2015) 79, 1315-1322.
- 7) Miyoshi A, Nishii N, Okamoto Y, Fujita S, Kawamoto K, et al.: Lifestyle modification or medication to improve condition of patients with asymptomatic heart failure – Monitoring and Management of OptiVol Alert to Reduce Heart Failure Hospitalization II (MOMOTARO II) Study –. *Circ J* (2020) 84, 456-462.
- 8) Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, et al.: Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *New Engl J Med* (2008) 358, 1336.
- 9) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS) : a randomized open-label. Blinded endpoint analysis. *Lancet* (2007) 369, 1090-1098.
- 10) Miyoshi T, Kohno K, Asonuma H, Sakuragi S, Nakahama M, et al.: Effect of intensive and standard pitavastatin treatment with or without eicosapentaenoic acid on progression of coronary artery calcification over 12 months – Prospective multicenter study. *Circ J* (2018) 82, 532-540.
- 11) McCullough PA: Effect of lipid modification on progression of coronary calcification. *J Am Soc Nephrol* (2005) 16, S115-119.
- 12) Schmermund A, Achenbach S, Budde T, Buziashvili Y, Förster A, et al.: Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multiventer, randomized, double-blind trial. *Circulation* (2006) 113, 427-437.
- 13) Miki T, Miyoshi T, Kotani K, Kohno K, Asonuma H, et al.: Decrease in oxidized high-density lipoprotein is associated with slowed progression of coronary artery calcification: Subanalysis of a prospective multicenter study. *Atherosclerosis* (2019) 283, 1-6.
- 14) Miyoshi T, Ito H, Shirai K, Horinaka S, Higaki J, et al.: Predictive Value of the cardio-ankle vascular index for cardiovascular events in patients at cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc* (2021) 10, e021013.
- 15) van Waes JA, Nathoe HM, de Graaff JC, Kemperman H, de Borst GJ, et al.: Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation* (2013) 127, 2264-2271.
- 16) Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, Klein J, Van Urk H, et al.: A combination of statins and beta-blockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2004) 28, 343-352.
- 17) Toda H, Nakamura K, Shimizu K, Ejiri K, Iwano T, et al.: Effects of Bisoprolol Transdermal Patches for Prevention of Perioperative Myocardial Injury in High-Risk Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery – Multicenter Randomized Controlled Study –. *Circ J* (2020) 84, 642-649.
- 18) Iwano T, Toda H, Nakamura K, Shimizu K, Ejiri K, et al.: Preventative effects of bisoprolol transdermal patches on postoperative atrial fibrillation in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: A subanalysis of the MAMACARI study. *J Cardiol* (2021) 78, 349-354.
- 19) Ejiri K, Miyoshi T, Kihara H, Hata Y, Nagano T, et al.: Effect of luseogliflozin on heart failure with preserved ejection fraction in patients with diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* (2020) 9, e015103.
- 20) Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, et al.: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* (2021) 385, 1451-1461.
- 21) Nakashima M, Miyoshi T, Ejiri K, Kihara H, Hata Y, et al.: Effects of luseogliflozin on estimated plasma volume in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* (2022) 9, 712-720.