

令和8年度 獨協医科大学大学院医学研究科入学者選抜試験（2次募集）
専攻科目試験 医工学

・意図

〔設問1〕

近年、慢性心不全の薬物治療は大きく進歩しており、特に HFrEF では ACE 阻害薬・ARB・ARNI、 β 遮断薬、MRA、SGLT2 阻害薬によるいわゆる「FantasticFour」が標準的治療として確立している。一方、HFpEF についても SGLT2 阻害薬を中心として治療体系が大きく変化している。2025 年改訂版心不全診療ガイドラインでは、これらの新たなエビデンスを踏まえて心不全治療のアルゴリズムが整理されている。本問では、受験者が最新の心不全診療に関する基本的知識を有しているかを評価することを目的とする。単に薬剤名を列挙するだけでなく、それぞれの薬剤の基本的な作用機序を理解し、HFrEF と HFpEF で治療上の位置づけが異なることを説明できる能力を評価する。特に、SGLT2 阻害薬が糖尿病の有無や左室収縮能にかかわらず心不全治療に用いられること、HFpEF では従来の HFrEF とは異なるエビデンスに基づいて治療戦略が構築されていることを理解していることが望まれる。

〔設問2〕

本学大学院医学研究科では、医学に関する既存の知識を習得しているだけでなく、臨床上の疑問を研究課題として設定し、それを科学的に検証するための研究計画を立案する能力が求められる。

本問では、問1で挙げた慢性心不全治療薬の中から受験者自身が一つの薬剤を選択し、その薬剤を用いて心不全を対象とした新たな研究を計画することを求める。既に実施された大規模臨床試験の内容や結果を記憶しているかを評価することを目的とするものではなく、受験者が自ら研究上の疑問を設定し、それを検証可能な研究計画へと発展させる能力を評価することを目的とする。

具体的には、①臨床的・科学的に意義のあるクリニカルクエスチョンを設定する能力、②その疑問に対して検証可能な仮説を構築する能力、③仮説を検証するために適切な研究対象を設定する能力、④研究目的に適した研究デザインを選択する能力、⑤主要評価項目および副次評価項目を適切に設定する能力、⑥得られたデータを適切に解析するための統計手法を選択する能力を総合的に評価する。

また、研究計画全体を通じて、クリニカルクエスチョン、仮説、対象、試験デザイン、評価項目および解析方法の間に論理的な整合性があるかを重視する。

例えば、薬剤の作用機序に関する仮説を検証する研究であれば、その機序を直接あるいは間接的に評価できる適切なバイオマーカーや画像検査などを評価項目として設定することが期待される。一方、臨床的な有効性を検証する研究であれば、心不全入院や死亡、QOL など、研究目的に適した臨床アウトカムを設定する必要がある。

さらに、受験者が臨床研究、基礎研究、あるいは両者を組み合わせたトランスレーショナル研究のいずれを選択することも可能とすることで、それぞれの受験者の専門的関心や研究志向を反映した回答を可能とする。

したがって、本問では特定の薬剤や研究デザインそのものを正解とするのではなく、選択した薬剤に対して適切な研究上の疑問を設定し、その疑問を科学的に検証するための一貫した研究計画を構築で

きているかを評価する。

・解答

〔設問 1〕

2025 年改訂版心不全診療ガイドラインでは、慢性心不全の薬物治療として、ACE 阻害薬 (ACEi)・アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)・アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI)、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA)、SGLT2 阻害薬を基本薬として位置づけ、病態に応じてイバブラジン、ベルイシグアト、利尿薬などを追加するアルゴリズムが示されている。

ACE 阻害薬は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) を阻害することによりアンジオテンシン II の産生を抑制し、血管収縮、アルドステロン分泌および心筋リモデリングを抑制する。主として HFrEF において心不全の予後改善に有効である。ARB はアンジオテンシン II の AT1 受容体を遮断することにより、血管収縮、アルドステロン分泌および心筋リモデリングを抑制し、HFrEF において有効である。ACE 阻害薬や ARNI が使用できない場合などに用いられる。ARNI であるサクビトリル/バルサルタンは、ARB による AT1 受容体遮断に加えて、ネプリライシンを阻害することでナトリウム利尿ペプチド系を増強し、血管拡張、ナトリウム利尿および心筋リモデリング抑制作用を示す。HFrEF において予後改善効果が確立しており、ACE 阻害薬または ARB に代わる重要な治療薬である。また、HFpEF においても、特に左室駆出率が正常下限以下の症例では心不全入院抑制を目的として考慮される。

β 遮断薬は、交感神経系の β 受容体を遮断することにより心拍数および心筋酸素消費を低下させ、過剰な交感神経活性を抑制するとともに、心筋リモデリングを改善する。HFrEF において心不全入院および死亡を減少させることが確立している。一方、HFpEF における予後改善効果は確立しておらず、主として頻脈や心房細動などの併存病態に応じて使用される。

MRA は、ミネラルコルチコイド受容体を遮断することにより、ナトリウム・水貯留、心筋線維化および心筋リモデリングを抑制する。スピロノラクトンやエプレレノン HFrEF の予後改善に有効である。また、非ステロイド型 MRA であるフィネレノンは、HFpEF および HFmrEF において心血管死および心不全増悪の抑制を目的として使用が考慮される。

SGLT2 阻害薬は、腎近位尿細管におけるナトリウム・ブドウ糖共輸送体 2 (SGLT2) を阻害し、ブドウ糖およびナトリウムの再吸収を抑制することで浸透圧利尿およびナトリウム利尿を促進する。また、腎糸球体血行動態の改善、代謝改善、心筋および血管への直接的作用などを介して心腎保護作用を発揮すると考えられている。HFrEF のみならず HFpEF においても心不全入院を減少させることが示されており、現在の慢性心不全治療における重要な基本薬である。糖尿病の有無にかかわらず使用できることも重要である。

イバブラジンは洞結節の HCN チャネルを阻害して心拍数を低下させる薬剤であり、洞調律で心拍数が高い一部の HFrEF 患者において心不全入院を減少させる。HFpEF における予後改善効果は確立していない。ベルイシグアトは可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) を刺激し、NO-sGC-cGMP 経路を増強する薬剤であり、心不全増悪を繰り返す高リスクの HFrEF 患者において心血管イベントの抑制を目的として使用される。一方、HFpEF に対する有効性は確立していない。

利尿薬は、腎におけるナトリウムおよび水の排泄を促進することで、肺うっ血や末梢浮腫などのうっ血症状を改善する。ループ利尿薬などが代表的であり、HFrEF、HFpEF を問わず、うっ血を認める心不全患者の症状改善に有効である。ただし、利尿薬による長期的な生命予後改善効果は確立していない。

以上のように、HFrEF では ACE 阻害薬・ARB・ARNI、 β 遮断薬、MRA、SGLT2 阻害薬が予後改善を目的とした基本治療となる。一方、HFpEF では SGLT2 阻害薬が重要な基本薬として位置づけられ、患者の病態や併存疾患に応じて MRA や ARNI など考慮する。利尿薬は左室収縮能にかかわらず、うっ血の改善を目的として使用する。

〔設問 2〕

例：SGLT2 阻害薬による HFpEF の心筋線維化抑制作用に関する研究

① クリニカルクエスションとその背景

HFpEF では心筋の線維化や左室拡張障害が病態形成に重要である。一方、SGLT2 阻害薬は HFpEF 患者の心不全イベントを減少させることが明らかになっているが、その作用機序の一つとして心筋線維化を抑制する可能性が考えられる。そこで、「SGLT2 阻害薬による治療は、HFpEF 患者の心筋線維化を抑制し、左室拡張機能を改善するか」というクリニカルクエスションを設定する。

② 仮説

SGLT2 阻害薬を投与することにより、心筋線維化が抑制され、その結果として左室拡張機能および心不全症状が改善するという仮説を立てる。

③ 対象

HFpEF と診断された成人患者を対象とする。左室駆出率 50%以上、心不全症状を有し、心エコー検査などで左室拡張障害を認める患者を登録する。重篤な腎機能障害や急性心不全など、SGLT2 阻害薬の投与が困難な患者は除外する。

④ 試験デザイン

前向き、多施設、無作為化、非盲検、対照群を設定した比較試験とする。対象患者を標準治療に SGLT2 阻害薬を追加する群と、標準治療を継続する対照群に 1:1 で無作為に割り付ける。治療開始前および治療開始 6 か月後に心臓 MRI 検査を実施し、細胞外容積分画 (ECV) などを用いて心筋線維化を評価する。また、心エコー検査、血液検査および患者報告アウトカムを同時に評価する。

⑤ 主要評価項目

治療開始 6 か月後における心臓 MRI で測定した左室心筋 ECV のベースラインからの変化量を主要評価項目とする。

⑥ 副次評価項目

左室拡張機能の指標 (E/e'、左房容積係数など)、左室収縮能、左室重量、BNP または NT-proBNP、6 分間歩行距離、心不全症状および QOL スコアの変化を副次評価項目とする。また、心不全による入院、心血管死および全死亡についても探索的に評価する。さらに、糖尿病の有無や腎機能などによって SGLT2 阻害薬の効果に違いがみられるかをサブグループ解析で検討する。

⑦ 用いる解析手法 (統計を含む)

主要評価項目である ECV の変化量について、SGLT2 阻害薬群と対照群を比較する。連続変数については t 検定または Mann-Whitney U 検定、カテゴリー変数については χ^2 検定または Fisher の正確確率検定を用いる。ベースライン値を調整する必要がある場合には共分散分析 (ANCOVA) を用いる。反復測定された心エコー指標や BNP などについては、線形混合効果モデルを用いて群間差および経時的変化を評価する。心不全入院などのイベントについては Kaplan-Meier 法および Cox 比例ハザードモデルを用いる。解析は intention-to-treat の原則に基づいて行い、両側 5%を統計学的有意水準とする。この研究によ

り、SGLT2 阻害薬が HFpEF の臨床的転帰を改善するだけでなく、心筋線維化を抑制することで左室拡張機能を改善する可能性を明らかにできると考える。