

当院におけるピモベンダン投与症例 667 例の 後ろ向き検討

所沢ハートセンター 循環器科

江 崎 裕 敬

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 667 CASES TREATED WITH PIMOBENDAN IN OUR INSTITUTE

Hiroataka EZAKI

Tokorozawa Heart Center, Department of Cardiology

要 旨

当院では心不全の治療薬としてピモベンダンを、①急性期から用い、②原則として慢性期にも中止せず、③NYHA Iの軽症の段階でも用いており、④心室頻拍(VT)が出現した場合も必要があれば継続することとしている。今回、2010年から2015年の6年間に当院でピモベンダンが処方された患者667例について、診療録の記載内容に基づき後ろ向きに集計した。平均観察期間 897 ± 677 日(約3.5年)の経過において、心臓死(心不全死や致死性不整脈、急性冠症候群による死亡)は4.5%(14/311例;慢性期での心不全死は4例)、心不全再入院は9.4%(26/278例)であった。肝機能(総ビリルビン値、血清AST値、血清ALT値)、腎機能(血清クレアチニン値)、BNP値のいずれも有意に改善し、心不全症状(うっ血)が良好にコントロールされていることが推測された。有害事象による中止は10例(1.7%)であったが、そのうち心室頻拍による中止は2例に留まった。全体の約1/4(24.6%)を占める「駆出率の保たれた心不全(HFpEF)」の解析でも肝機能、BNP値の有意な改善が認められた。一方、血清クレアチニン値の軽微な悪化が認められたが、これは背景疾患の自然歴としての腎機能の悪化であることが推測された。ピモベンダンは高齢者のQOL向上や日常生活動作(ADL)の確保に寄与すると考えられ、HFpEFや透析例を含む心不全患者全体に対し大きなメリットがある薬物であると思われる。

Keyword: ピモベンダン, 慢性期心不全, 駆出率の保たれた心不全(HFpEF), カルシウム・センシタイザー, PDE3阻害作用

はじめに

ピモベンダンは、カルシウム(Ca^{2+})センシタイザー、かつPDE3阻害作用を有するハイブリッド薬である¹⁾。当院では心不全治療に際しピモベンダン投与症例を多く経験しており、既報²⁾において、NYHA分類I度の心不全2症例の呈示と、フォ

ローアップ中の患者連続40例について、ピモベンダン投与の有無別に検討した結果を報告している。

今回、2010年から2015年の6年間に当院でピモベンダンが処方された患者667例について、診療録の記載内容に基づき後ろ向きに集計したので報告する。当院では慢性期心不全患者に対してもピモベンダンを継続投与しており、また、今回の解析対象

表1 ピモベンダン導入時の背景

投与患者総数 (例)	667
当院にて初回投与 (例)	589
年齢 (歳)	74.1 ± 11.2 [※]
T-Bil (mg/dL)	0.88 ± 0.50 [※]
AST (IU/L)	38.7 ± 58.4 [※]
ALT (IU/L)	27.0 ± 28.4 [※]
Cr (mg/dL)	1.44 ± 1.73 [※]
BNP (pg/mL)	685.8 ± 682.8 [※]

※ : Mean ± SD

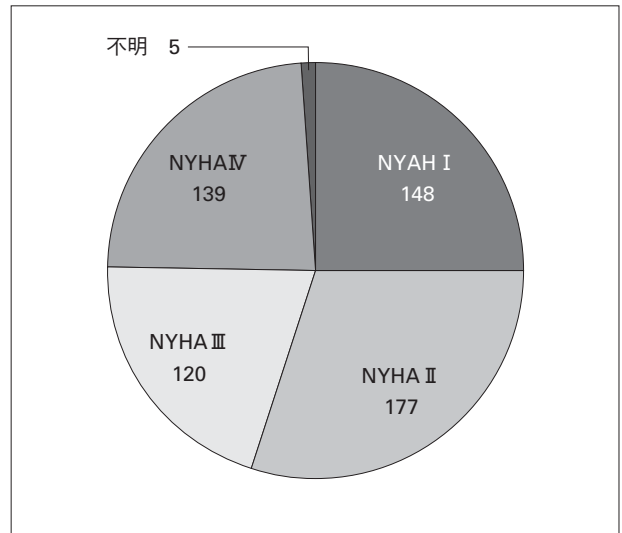


図1 NYHA 分類 (導入時) (n = 589)

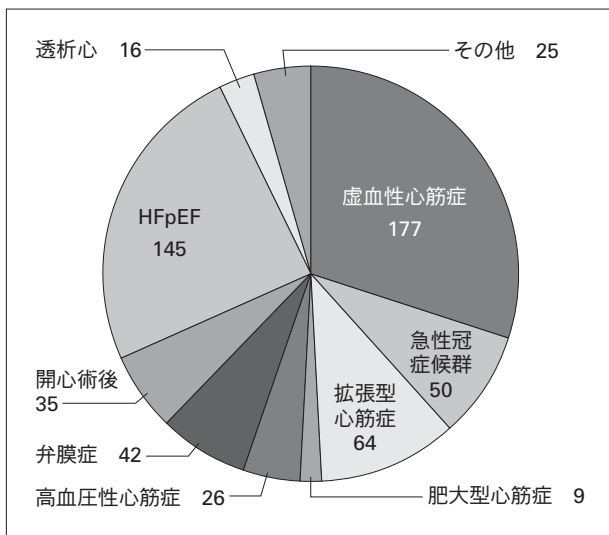


図2 基礎疾患 (n = 589)

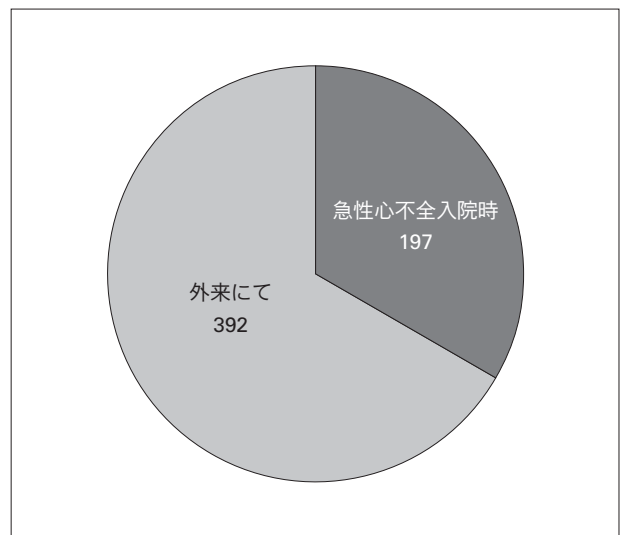


図3 導入のタイミング (n = 589)

中, 現在治療法が確立していない³⁾⁴⁾, 「駆出率の保たれた心不全 (HFpEF : Heart failure with preserved ejection fraction)」が約 1/4 (24.6%) を占めていたことから, 慢性期および HFpEF 症例に対するピモベンダンの効果についても検討した。

対象患者・調査方法

2010 年から 2015 年までの 6 年間において, 当院でピモベンダンが処方された患者 667 例について診療録の記載内容に基づき後ろ向きに検討した。また, 1 年以上にわたり継続投与されている患者については, 導入前の各種血液データと導入後 1 年 (± 6 カ月) での慢性期データを検討した。導入時の状

況として, 性別, 導入時の年齢, 基礎疾患, ニューヨーク心臓病学会重症度分類 (NYHA) に基づく重症度, 開始用量等を検討した。今回は実臨床での検討が目的であるため, 除外項目は一切設けず, 超高齢者や透析症例なども除外せず集計した。また, 導入後 (慢性期) の経過についても診療録上可能な範囲で追跡を行った。導入時と慢性期のデータの比較は対応のある t 検定を用いて評価し, p 値が 0.05 未満で有意差ありと判定した。

結 果

1) ピモベンダン導入時の背景

当院で上述の期間にピモベンダンが投与された患

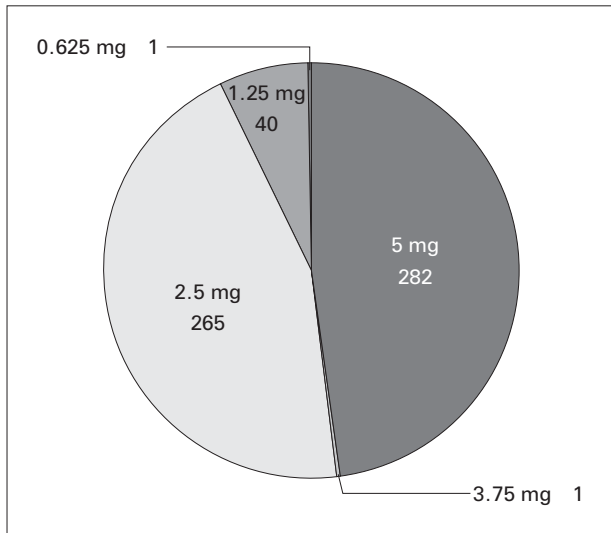


図4 導入時の投与量 (1日投与量) (n = 589)

表2 結果

用量変更あり	13.2% (78/589例)
投与中止	7.1% (42/589例)
当院継続治療 (追跡可能症例 [※])	52.8% (311/589例)
全死亡	10.6% (33/311例)
心臓死	4.5% (14/311例)
再入院	9.4% (26/278例)

※: 平均観察期間 897 ± 677 日 (約 3.5 年)

表3 慢性期における検査値の推移

	n [※]	導入前	導入後 (慢性期)	p
T-Bil (mg/dL)	129	0.85 ± 0.44	0.69 ± 0.59	0.02
AST (IU/L)	171	36.2 ± 51.6	23.9 ± 13.5	< 0.01
ALT (IU/L)	164	27.2 ± 28.6	17.4 ± 14.2	< 0.01
Cr (mg/dL)	198	1.35 ± 1.55	1.23 ± 1.16	< 0.01
BNP (pg/mL)	255	635.3 ± 580.7	189.2 ± 203.9	< 0.01

※: 追跡可能症例 311 例中, 導入期・慢性期でデータ集積可能であった症例

者は 667 例であった。そのうち, 当院初診時にすでにピモベンダンが投与されていた患者 78 例を除き, 当院にてピモベンダンが初めて導入された 589 例について導入時の状況を解析した (表 1)。

導入時の年齢は 74.1 ± 11.2 歳, 性別は男性が 63.5% であった。血清 AST 値, 血清 ALT 値の平均値が基準値を上回っているが, これは急性心筋梗塞症例が多いことによるものと考えられる。また, 透析患者も多く含まれることから, 血清クレアチニン値も高値となっている。導入時の NYHA 分類の重症度は NYHA II 以下の軽症群が半数以上を占めた (図 1)。図 2 は診療録上の記載から総合的に判断し基礎疾患の分類を試みたものであるが, 虚血性の心疾患が多くを占める一方, HFpEF も 24.6% と約 1/4 を占めている。

ピモベンダンの導入は, 急性期入院時 (救急搬送時) (33.4%) に比し, 外来での導入が多くなっている (66.6%) (図 3)。導入時の投与量は 2.5 mg もしくは 5 mg の投与が多く, この 2 者で全体の

表4 投与中止例 (42 例) の内訳

有害事象	10 例 (1.7%)
眩暈	1 例
発疹	2 例
動悸	2 例
検査値異常 (肝機能, 腎機能)	1 例
非持続性心室頻拍	2 例
体調不良	1 例
頭痛	1 例
術前のみ投与のため術後に中止	12 例 (2.0%)
軽快のため	12 例 (2.0%)
症状の原因が他疾患と判明	6 例 (1.0%)
不明	2 例 (0.3%)

92.7% を占めた (図 4)。

2) 慢性期の状況

当院にてピモベンダン導入直後に他院へ紹介・転院した症例, および導入後 1 年経過せずに自己中断などで来院しなかった症例を除いた, 追跡が可能で

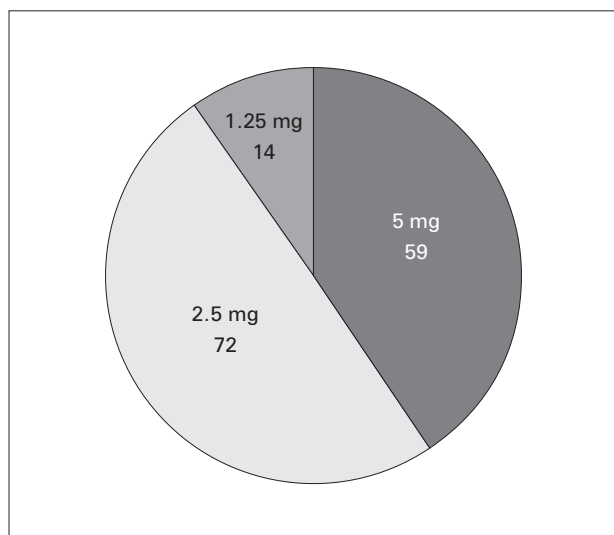


図5 HFpEF患者の導入時の投与量(1日投与量)(n=145)

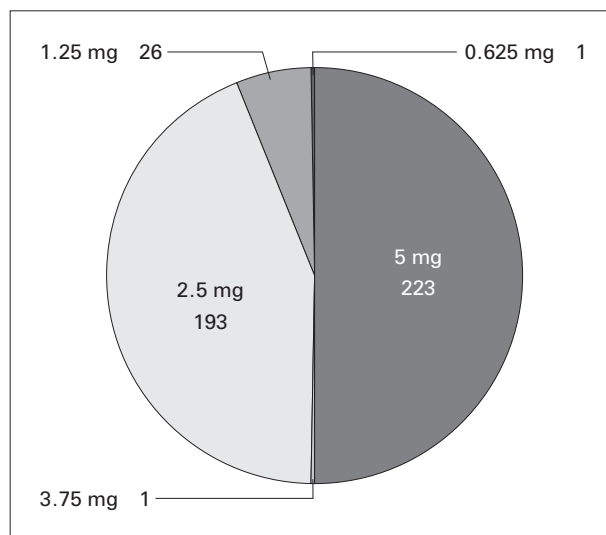


図6 HFrfEF患者の導入時の投与量(1日投与量)(n=444)

表5 HFpEF患者での検査値の推移

	導入前	導入後 (慢性期)	p
T-Bil (mg/dL)	0.92 ± 0.73	0.56 ± 0.21	< 0.01
AST (IU/L)	34.2 ± 26.8	26.6 ± 19.2	0.03
ALT (IU/L)	29.8 ± 32.0	17.0 ± 15.5	< 0.01
Cr (mg/dL)	1.11 ± 0.61	1.17 ± 0.53	0.005
BNP (pg/mL)	459.6 ± 350.0	188.3 ± 131.4	< 0.01

あった症例は311例であった(表2)。平均観察期間 897 ± 677 日(約3.5年)の経過において、ピモベンダンの用量が変更されたのは13.2%(78/589例)に過ぎず、また投与中止例も7.1%(42/589例)に留まっている。この間の心臓死(心不全死や致死性不整脈、急性冠症候群による死亡)は4.5%(14/311例;慢性期での心不全死は4例)、心不全再入院は9.4%(26/278例)であった。

導入時と慢性期(概ね1年後)で比較可能であった血液検査データを解析したところ(表3)、肝機能(総ビリルビン値、血清AST値、血清ALT値)、腎機能(血清クレアチニン値)、BNP値のいずれも有意に改善しており、これは主に心不全症状(うっ血)がコントロールされたことによると推測され、慢性期においても心不全症状改善が維持され、安定したコントロールができていたことが示された。

投与中止例42例の内訳を表4に示す。当初から術前のピンポイントの投与が想定された患者、あるいは完全に心不全症状が消失した患者が各々12例

(2.0%)であった。一方、めまいや発疹などの有害事象によるピモベンダンの投与中止は10例(1.7%)であったが、そのうち強心薬で懸念される心室頻拍(VT)によるものは2例に留まった(VTについては「考察」で述べる)。

3) HFpEFに対するピモベンダンの効果

HFpEF症例145例について集計した。平均年齢は 78 ± 9 歳であった。初回投与量は図5のとおりで、Heart failure with reduced ejection fraction (HFrfEF)症例(図6)と比べ2.5 mg/日以下の低用量の処方が多い傾向であった。

HFpEF例での導入前と慢性期での検査値を比較すると(表5)、全例での集計と同様に肝機能、BNP値はいずれも有意差を持って改善を維持していた。一方、血清クレアチニン値は 1.11 ± 0.61 mg/dLから 1.17 ± 0.53 mg/dLへと軽微ではあるが悪化を示した。血清クレアチニン値ではHFrfEFを含む投与例全体では有意に改善していることから、ピモベンダンに腎毒性があるとは考えにくく、これは多彩な基礎疾患を有することが多いHFpEFとい

表6 低用量 (1.25 mg/日以下) 症例での検査値の推移

	導入前	導入後 (慢性期)	p
T-Bil (mg/dL)	0.77 ± 0.33	0.69 ± 0.28	0.09
AST (IU/L)	23.6 ± 8.67	21.7 ± 4.07	0.32
ALT (IU/L)	19.6 ± 18.4	12.4 ± 7.46	0.08
Cr (mg/dL)	1.48 ± 2.03	1.29 ± 0.84	0.87
BNP (pg/mL)	371.3 ± 206.1	179.1 ± 116.7	< 0.01

う疾患群における、自然歴としての腎機能の悪化を示唆するものと思われる。

4) ピモベンダンの低用量投与

ピモベンダンの用量についてはエビデンスに乏しく、ガイドライン上の記載もないことから、今回の症例のうち低用量 (1.25 mg 以下) について検討した (表6)。41例と少数ではあるが、BNP値は有意な減少を維持しており、ピモベンダンは少量投与の場合においても有用であることが示唆された。

考 察

当院では心不全の治療薬としてピモベンダンを、①急性期から用い、②原則として慢性期にも中止せず、③NYHA Iの軽症の段階でも用いており、④心室頻拍 (VT) が出現した場合も必要があれば継続することとしている。今回の検討結果から、当院のこの方針について以下議論したい。

軽症例 (NYHA I) に対するピモベンダンの有用性は既報²⁾で示した通りであるが、NYHA心機能分類は自覚症状からおおよその心機能を評価するものであるため、患者の主観的な要素が強い。NYHA Iと判断された症例でも、運動負荷試験によりNYHA II_m等であったり、BNPが高値であるケースも珍しくない。当院でのNYHA Iの症例に対するピモベンダンの投与は、「NYHA Iは必ずしも軽症例ではない」という点に留意してのことである。

心不全は、1980年代初頭まで、「心筋収縮力の不全」と捉えられ、その治療として期待された薬物が強心薬であった。それにより心不全患者のQOLが保持し、かつそれが「寿命の延長」につながると考えられていたのである。その時期、心不全治療に用いられた強心薬はジギタリスとカテコールアミン類であったが、両者ともに副作用として不整脈等が問

題視されていた。こうした背景から、80年代初頭には新しい強心薬の開発の機運が高まり、アムリノンをはじめとする、「cAMPを加水分解してPKA活性化作用のない5'-AMPを作る酵素であるホスホジエステラーゼのタイプ3 (PDE3) を阻害することにより、cAMPを蓄積して強心作用を惹起する機序」⁵⁾による強心薬、すなわちPDE3阻害薬が開発された。ところが、1990年代初頭より、PROMISE試験⁶⁾をはじめとする多くの臨床研究から、これらの強心薬は心不全患者のQOLを改善する一方で、心室性不整脈と突然死の増加により、長期的予後はむしろ悪化するとする結果が相次いで報告されるに至った。こうした動向と並行するかたちで心不全の病態解明が進み、慢性心不全の本態は、交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系に代表される神経内分泌系因子の亢進によるものであることが明確となった。それにより心不全治療における中心的な治療薬は、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬へとシフトされた。こうした心不全治療の変遷と、心不全治療におけるエビデンス蓄積の困難さとが相まって、心不全治療における「(経口)強心薬」の位置づけは十分検討されることなく今日に至っている。

日本循環器学会のガイドライン (急性心不全治療ガイドライン、慢性心不全治療ガイドライン) において、ピモベンダンは「経口強心薬」と位置づけられており、その範疇での言及にとどまっている。しかしながらピモベンダンは、臨床的に心不全に用いられる薬剤として、唯一“カルシウム・センシタイザー”としての作用を有することが証明されており、かつPDE3阻害作用を有する“ハイブリッド”の薬物として知られている。

強心薬は、作用機序として大きく2つのクラスに分類できる (図7)。従来から臨床で使用されてい

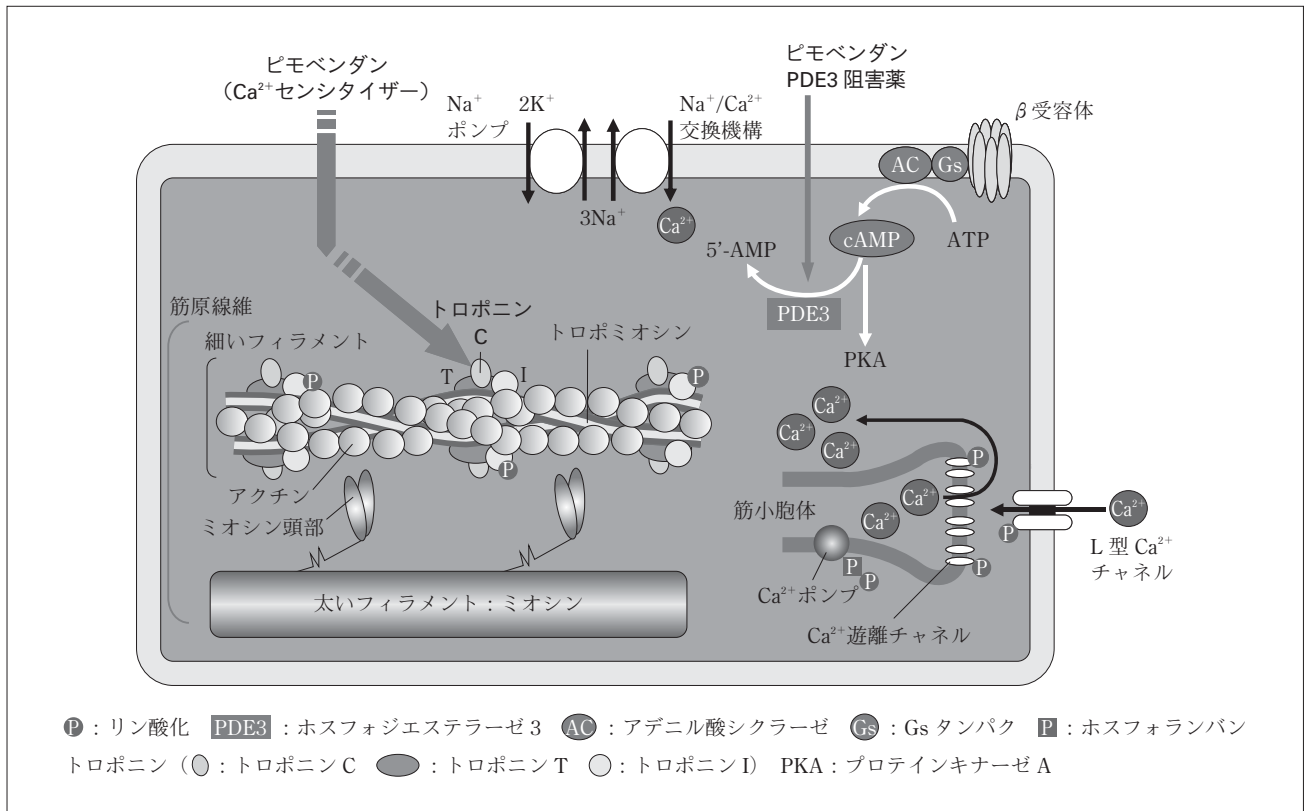


図7 ピモベンダンの作用機序：ピモベンダンはカルシウム・センシタイザーと PDE3 阻害作用を併せ持つ“ハイブリッド薬”である。(文献1より転載)

るジギタリスやカテコールアミン類などは「カルシウム・モビライザー」と呼ばれ、心筋細胞内カルシウム動員機構を促進（カルシウム・トランジェントを増高）することにより強心作用を惹起する。これには PDE3 阻害薬も含まれる。一方、収縮蛋白のカルシウム感受性を増強することによって強心作用を惹起する強心薬は「カルシウム・センシタイザー」と呼ばれる。

ピモベンダンの心不全治療効果は、カルシウム・センシタイザーとしての作用を持たない純粋な PDE3 阻害薬であるミルリノンやアムリノンと比べて優れていることを示す、基礎的および臨床的実験データが報告されている⁷⁾。カルシウム・センシタイザーは、心筋の興奮に伴う細胞内 Ca²⁺濃度の上昇が同じでも、より効率良く心筋収縮力を高める作用を有する。したがって、Ca²⁺濃度を上昇させて強心作用を得る他の強心薬よりも、Ca²⁺を輸送するエネルギーと心筋酸素消費量が少なく済み、カルシウム・オーバーロード（過負荷）をもたらさないことから、心不全の予後を悪化するとされた不整脈の発生が少ないことが期待できる。カルシウム・セン

シタイザーでは、その機序から「弛緩抑制作用による心筋細胞拡張障害」を起こす危険性が危惧される。しかしながらピモベンダンは PDE3 阻害作用による弛緩促進作用を有し、拡張障害を起こす危険性は少ないと考えられる。PDE3 阻害薬は軽度低下している収縮機能を改善するだけでなく、弛緩能をも改善すると考えられており⁸⁾、ピモベンダンは PDE3 阻害作用を併せ持つことはこの点で長所として評価し得る。

ピモベンダンを慢性心不全患者に対し投与した報告としては、1996年の PICO study⁹⁾、2002年に本邦より報告された EPOCH study¹⁰⁾がある。PICO study では死亡率や不整脈の発生率を上昇させることなく有意差を持って11カ月後の運動能力の向上が示された。また、EPOCH study では1年間の観察で死亡率を増加させることなく心血管イベントを低下させることが示され、NYHA 分類の改善、左室駆出率の増加、ANP の減少、レントゲン上の心胸郭比の改善が有意差を持って示されている。さらに、1年以降の追跡調査では、実薬投与群で心不全入院もしくは死亡のリスクが53%低減されること

が示されている。

こうした基礎的・臨床的検討は、ピモベンダンのハイブリッド薬としての作用機序を臨床的に支持するものと考えられることから、当院ではピモベンダンを単純に「強心薬」と一括りにすることなく用いている。したがって、ピモベンダン投与下に心室頻拍が出現しても、それを「強心薬の副作用」として短絡的に捉えず、ピモベンダンによる催不整脈作用が誘因なのか、心不全の悪化に伴う心室性不整脈の増加かを臨床的に見極めることが必要である。心不全コントロールが不良である場合は、ピモベンダンの継続下に心不全治療を行い、モニターにて心室性不整脈の増減を慎重に観察する。その過程の中でピモベンダンを増量する必要が生じることもある。

急性心不全（慢性心不全の急性増悪）時のピモベンダンの早期投与については、安村¹¹⁾は、心不全患者への β 遮断薬導入時の心機能の「かさあげ」に加え、急性期の静注強心薬やhANPのtaperingにおけるピモベンダンの有用性を指摘しており、急性期早期からのピモベンダンの適応を推奨している。当院においても急性期からのピモベンダン服用により、静注から内服への移行がスムーズに行え、早期退院が可能となっており、かつ再入院も少ないことは今回示した通りである。

今回の症例中、HFpEF症例が一定数（145例；24.6%）含まれていたことから、これらの症例について集計した結果、ピモベンダンのHFpEFに対する有用性が示唆された。HFpEFでは軽度収縮障害を多く合併しているとの報告もあり、急激な後負荷の増大等に対し、収縮予備能が不足するために急性増悪を来すことがしばしば起き得る。拡張性心不全の治療戦略として、拡張不全を直接的なターゲットにするのではなく、収縮能を改善することでafterload mismatchを回避し、それにより心不全症状を軽減させる方針が考えられる。既述したように、ピモベンダンは収縮能改善に加えてPDE3阻害作用による弛緩促進により拡張期の内圧を低下させることから、HFpEFに対し有効な薬物であることは十分想定される。ピモベンダンと同様のハイブリッド薬としてレボシメンダンがあるが、Jørgensenら¹²⁾は、レボシメンダンにより等容性弛緩期の顕著な短縮と左室充満速度の亢進が得られたことから、レボシメンダンには直接の陽性変弛緩作

用（心筋弛緩亢進作用と左室拡張速度亢進効果）があると結論している。こうした作用はピモベンダンでも期待できるものであろう。

今回検討した症例には、透析患者を含む腎機能低下例が多く含まれているが、全例の解析においてピモベンダンの継続投与により、慢性期の肝・腎機能の改善もたらされた。これは、心不全症状（うっ血）の改善に付随するものと考えられるが、収縮力と酸素コストの改善が期待されるピモベンダンは、透析患者の慢性心不全に対する有用性が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。ピモベンダンには心臓交感神経活動の抑制作用¹⁵⁾や、サイトカインやNO産生抑制効果、NF- κ B抑制効果¹⁶⁾が示されており、慢性腎不全患者の過剰な心臓交感神経活動を抑制し正常化することも、心不全の改善に益すると考察されている。致死性不整脈に基づく心臓突然死は透析患者の心臓死の主因の一つであるが、今回の検討では、いわゆる強心薬で危惧される催不整脈作用による中止や有害事象が想定されていたより少なかった。以上をふまえると、ピモベンダンは透析患者の心不全診療においても有用に活用できる可能性がある。

おわりに

今回、2010年から2015年に当院でピモベンダンが処方された患者667例（継続投与期間：平均3.5年）について後ろ向きに解析した結果、心不全死は4.5%、再入院率は9.5%であった。2015年の循環器専門施設等を対象とした「循環器疾患診療実態調査報告書」¹⁷⁾においては、心不全死亡率は8.4%（18,636/238,840例）であり、東京CCUネットワークの2005～2009年の集計¹⁸⁾では、急性心不全（8,019例）の院内死亡率がやはり8.4%であることを考えると、今回検討した症例における心不全死4.5%という結果は良好な成績と言え、少なくともピモベンダンは心不全の予後を悪化させず、良好な成績が得られる可能性が高いことを示す結果と考えられる。

今日のわが国における心不全診療の大きな問題は、再入院率の高さである。超高齢化社会の到来がその背景にあるが、ピモベンダンは高齢者のQOL向上や日常生活動作（ADL）の確保に寄与すると考えられ、HFpEFを含む心不全患者全体に大きなメリットを有する薬物であると思われる。本研究は

後ろ向き研究であり、対照群のない検討ではあるが、実臨床において比較的安全にピモベンダンが投与されてきたことが示めされ、かつ長期投与による明らかな弊害は指摘できず、むしろその有用性が示唆された。今後は前向きの無作為試験にてピモベンダンの有効性、長期投与の安全性が評価されることが期待される。

COI (conflicts of interest) の開示：本論文を掲載するにあたり、トーアエイヨー株式会社の財政支援を受けた。

文 献

- 1) 遠藤政夫：心不全治療における薬理作用からみたピモベンダン投与の意義. 診療と新薬 2009; **46**: 765-79.
- 2) 江崎裕敬, 桜田真己：慢性心不全におけるピモベンダンの有効性に関する検討. 診療と新薬 2012; **49**: 339-45.
- 3) Gaasch WH, Zile MR: Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Ann Rev Med* 2004; **55**: 373-94.
- 4) Yamamoto K, Sakata Y, Ohtani T, et al: Heart failure with preserved ejection fraction: What is known and unknown. *Circ J* 2009; **73**: 404-10.
- 5) Endoh M: Mechanisms of action of novel cardiotonic agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; **40**: 323-38.
- 6) Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1468-75.
- 7) Du CK, Morimoto S, Nishii K, et al: Knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy caused by troponin mutation. *Circ Res* 2007; **101**: 185-94.
- 8) Monrad ES, McKay RG, Baim DS, et al: Improvement in indexes of diastolic performance in patients with congestive heart failure treated with milrinone. *Circulation* 1984; **70**: 1030-7.
- 9) Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al: Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; **76**: 223-31.
- 10) Effects of Pimobendan on Chronic Heart Failure Study (EPOCH Study): Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 2002; **66**: 149-57.
- 11) 安村良男： β 遮断薬時代の心不全治療における経口強心薬ピモベンダンの意義と使用法. 診療と新薬 2009; **46**: 172-80.
- 12) Jørgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, et al: Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 2008; **117**: 1075-81.
- 13) 松井 豊, 松井育子, 高橋栄男, 他：血液透析患者におけるピモベンダンの体内薬物動態の検討. *Pharma Med* 1997; **15**: 137-44.
- 14) 西村真人, 迫田知佳子, 村川真悠子, 他：低血圧を呈する長期透析患者の慢性心不全に対してピモベンダンが有効であった3症例. 診療と新薬 2010; **47**: 1037-41.
- 15) 麻野井英次：ピモベンダンの作用機序 交感神経活動への影響. 医薬ジャーナル 2002; **38**: 1547-51.
- 16) Matsumori A, Nunokawa Y, Sasayama S: Pimobendan inhibits the activation of transcription factor NF- κ B: a mechanism which explains its inhibition of cytokine production and inducible nitric oxide synthase. *Life Sci* 2000; **67**: 2513-9.
- 17) http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2014_web.pdf
- 18) http://www.ccunet-tokyo.jp/katsudou_data.html