

岸田 (司会: 日本医科大学第一内科) どうもありがとうございます。それでは総合討論に入りたいと思います。

今日は非常に盛りだくさんなテーマでお話いただきました。総合討論を少し盛り上げるために、最初にこちらの方から幾つかディスカッションのテーマを用意して、それで最後に残った時間をもってフロアの先生方からご質問をいただくような形式にしてはどうかと思います。

前半の話は、どちらかという *medical treatment* で、後半は *intervention* の治療が入ってまいりましたが、最初の川久保先生のお話では、Cohn の I 型の治療、あるいはその対策ということでありましたが、川久保先生、一般的に Cohn の I 型の場合の *silent ischemia* の頻度というのは健常人の中では大体どれぐらいの頻度で見られるとお考えですか、先生は今日は DM のお話しだったと思うのですけれども…。

川久保 (東京大学医学部保健管理学) これはなかなか難しいと思うのですが、私が今いろいろ調査しているのですけれども、例えば40代、あるいは50代ぐらいの男性で大体年間どれぐらい心筋梗塞になるかというのと0.1%ぐらいの頻度で心筋梗塞になる人がいます、1,000人に1人ぐらいですね。それで運動負荷試験をやってどれぐらい ST 下降が見つかるかというのと、その年代だと数%~10%ぐらいの頻度で ST 下降そのものは見つかるわけですね。ただし、その中には偽陽性はかなり含まれていますが、その中に本当に *silent myocardial ischemia* と言われる人は、おそらくその何十分の一ということで、やはり0.1%~0.5%とか、それぐらいの頻度ではないかというふうに思います。

岸田 そうすると、海外では大体4~6%前後ぐらいとみなされていますが、日本ではそれよりもかなり少ないと見てよろしいでしょうか。

川久保 私の印象ではそれぐらいではないかなと思っていますけれど、ちょっとはっきりしたデータは持っていないものですから。

岸田 そうすると、一応そういう症例で *silent ischemia* が見つかった例というのは、何もない例に比べて予後が悪いと、そういうのは DM のありなしにかかわらずそういうことが言えるのでしょうか。

川久保 日本ではまだ *prospective* にそういう人をフォローした成績というのはあまりないと思いますけれど、海外の成績で見ればやはり予後は心筋梗塞の発症率が高いというふうに言われています。ただ、他の狭心症を発症した人とか、心筋梗塞を発症した人に比べると、タイプ I の *silent myocardial ischemia* というのはかなり軽い人を早めに見つけてしまっているのではないかという印象を持っているので…。

岸田 そうですね。確かに川久保先生のデータを見ると、どうも *silent ischemia* の例というのは軽い虚血であって、それが悪くなって心筋梗塞になったのではないかというようなデータだったんですね。DM の患者だと一般的に痛みの感じが鈍くて胸痛閾値が高いというふうに考えがちですが。

川久保 ええ、そうですね。

岸田 川久保先生にお聞きしたいことがまだたくさんあるのですけれども、少し話題を変えまして、例えばこういう *silent ischemia* が一応、先生の場合は運動負荷試験、さらには負荷心筋シンチなどをやって確かめられるということなのですが、そういう確かめられた例に治療はどうしますか。ジルチアゼムはあまり効果がないというような話だったのですけれども。

川久保 症状が全くありませんから、治療そのものというのはコンプライアンスも非常に悪いし、外科的治療というのはなおさら本人が納得しないところが多くて難しいので…。

岸田 大津先生、どうしますか。このような例に内科的な治療、あるいは *intervention* の選択について。

大津 (日本医科大学多摩永山病院内科) 過去に狭心症を疑わせる所見がない場合には検査所見の異常が虚血性心疾患によるものかまず調べ、最終的には冠動脈造影を施行する事になると思います。もし冠動脈に狭窄が認められれば、症状がなくても結果を説明して、納得してもらってから治療を始める事になります。例えば運動負荷試験で陽性に出てもおかしいとなれば、虚血を見つける方法というか、CABG までもって行ってしまっ、その具体的な結果で患者を説明して治療するなり何なり…。

岸田 いきなり CABG に持っていくのです

か。

大津 いや、そうではなくて、運動負荷試験などの心電図変化だけで判断するのではなく、他の心筋シンチなどの検査をしたうえで、心電図変化がやはり虚血によるものではと疑われた場合です。

岸田 その時のホルターの所見はどうしますか。

大津 Holter 心電図の所見だけでは？

岸田 信用しない方がいいんですか。

大津 Holter 心電図の ST 変化だけでは信用できないと思います。

岸田 先生方はおそらくそう考えられると思うのですが、そうすると、こういう全く症状のない患者に、例えば PTCA をやるかどうかということになると、本宮先生、いかがでしょうか。

本宮（都立広尾病院循環器科） まずふつうはトレッドミルで虚血が証明されればホルターはやらなくてもいいと思うんですね。さらにその次には運動負荷試験の心筋シンチをする事になると思います。中から症例を選んで冠動脈造影に進むべきだと思います。冠動脈造影をした結果、先ほども申し上げましたけれども、たまたま見つかったそのような症例でも左冠動脈の主幹病変もあるし、3枝病変もあるわけですね。それから、1枝の LAD 病変であっても非常に critical な狭窄病変が見つければ、そこで初めて PTCA を考慮して行うということになると思います。

岸田 この PTCA の話はまた後で少しディスカッションをしたいと思いますが、深見先生、何かご意見がございますか。

深見（岩手医科大学第二内科） 今の本宮先生のご意見と同じですね。

岸田 それでは次に栗田先生の話についてディスカッションをしていきたいと思いますが、今日は SMI のメカニズムはちょっと置いておきまして、治療という話から進めたいと思うのですが、栗田先生の場合には運動負荷試験で痛みのあるものとないものに分けられましたけれども、痛みのあるものとないものというのは、臨床的には何か差があるのでしょうか、例えば虚血の程度そのものの差についてどうですか。それに伴って治療法も違ってくるのでしょうか。

栗田（防衛医科大学第一内科） 私どもの

データでは、トレッドミルの後すぐにホルターを48時間やっていると、SMI の頻度というのはあまり変わらなかったですね。ただ、有痛性の虚血の人には、要するに Painful myocardial ischemia の頻度は当然ホルターで見ると多くなるということです。解剖学的に CAG の所見ではどうかというと、再現性をもって胸痛の起こる CAG の人はコントロールが悪いか、やや多枝病変が多いような傾向です。

岸田 この点について川久保先生はこのような症例を検討なさっていると思うのですが、どうでしょうか、何か治療の差というのを考慮されそうですでしょうか。

川久保 運動負荷試験ですね。

岸田 そうです。

川久保 これは狭心症を対象と考えてということですね。狭心症を対象に運動負荷試験をやって、その時に胸痛があるかないかということなのですが、一応それは治療した後なのですけれど、狭心症を治療した後に運動負荷試験をやって、そうすると3つの場合があって、胸痛が残る場合、胸痛はないけれど SMI が残る場合、全く虚血発作が消失する場合の3つの場合が考えられるわけですが、SMI に関しては胸痛がある群よりは冠動脈病変も軽いというふうには考えられるわけですが、治療に関してはやはり SMI がなくなるまで治療を強化するという形になると思うんですね。

岸田 甲谷先生、今の川久保先生のお考えでよろしいでしょうか。予後の立場から見て。

甲谷（北海道大学医学部循環器内科） こういう問題はどういう対象でものをいうかが問題なのですが、まず運動負荷というのは第一にすべきで、対象は狭心症と考えます。運動負荷はまず第一に行う。それで今川久保先生がおっしゃったように、3つのタイプに分かれて、痛みがあるなしにかかわらず虚血が残った場合は、さらにホルターを行って、先ほどお示したように、ホルターで虚血の程度をさらに定量化するといいたいでしょうか、1日でどれだけ 1mg 以上の有意とされる虚血が何分あったかということを考える。それから、先ほど示したように、一応心事故と関係の深いと言われている午前中の虚血の発作が多いかどうかというような日内分布を考える。それが顕著ならば潰していくようにするというのが狭心症に対す

る対策だと思っています。

ただし、陳旧性心筋梗塞を持つ方は全然例外でして、こういう方たちは虚血があれば全部完璧になくしてしまう。もちろん不安定狭心症も、安定狭心症においては今言ったようなことで、完全に徹底的に潰す薬物療法というのが限界がありますから、そういう場合には外科的とか、PTCA に持っていくということで、安定狭心症においてもやはり、先ほど示したように、直接のデータは予後に関係していないのですが、event に関係あるということから潰す方向、あるいは少なくとも常に注意を払っておく方向で見ていくというふうに考えています。

岸田 実際に治療をやる場合にどういう薬剤を使うかということになってまいりますけれども、大津先生、甲谷先生のお話であったように、 β -blocker が有効であろうという話があったのですが、その前に、大津先生、胸痛発作回数が多ければ silent myocardial ischemia の頻度が多いということは言えますか。

大津 前回のホルター研究会でも報告したのですが、個人の心筋虚血発作の程度を比較した場合、無症候性発作が胸痛を伴う発作に比して軽い発作とはいえると思います。しかし、患者間の心筋虚血発作の程度を症状の有無で比較した場合、心筋虚血の程度は個人の胸痛閾値の差により異なってきます。同程度の心筋虚血が出現しても、一方では胸痛が生じ、一方では生じないということが起こり得ます。すなわち、患者間では症状がないから軽い発作とは言えないことになります。また Holter 心電図を検討してみますと、胸痛発作が頻度する患者さんではむしろ無症候性発作が減り、逆に無症候性発作が頻発している場合には胸痛発作が少ない傾向がみられます。すなわち ST 下降発作が10回あればその半分は無症候性発作というわけではなく、無症候性発作が多いか胸痛発作が多いかどちらかになる場合が多い。ですから無症候性発作も胸痛発作も心筋虚血発作としては差がなく、どちらも治療する必要があると思います。

岸田 この考え方は一般的にいわれていますか。

大津 論文になったものはまだないと思います。

岸田 このような報告は殆どないと思いますね。これからさらに追試しなければいけない問題だろうと思います。

大津 不安定狭心症の患者さんだけは別です。不安定狭心症の患者さんの場合には無症候性発作が少なく、胸痛発作が増える。しかし、狭心症発作の安定している患者さんの症状の有無には、個人の胸痛閾値の程度がかなり影響していると思います。

岸田 それでは今日最も力を入れたいところなのですけれども、どういう薬剤を使うかということなんです。今日は大津先生は β -blocker が効果があると、甲谷先生も β -blocker が効果があって、栗田先生はジルチアゼムは効果がないといわれたのでしたか。

栗田 ジルチアゼムはあります。ただ、この前 Cohn が来た時もいろいろ話をして、ペーパーへ出した時にいろいろやりとりしたのですが、本当に評価する時には48時間でないとだめなんです。ですから、それをきちんと時間帯を分けて、甲谷先生のスライドを見せていただきましたが、やはり時間帯によっても違うわけですから、それをもう少し細かく分析しないとだめだと思うんです。本当の効果を見るのですと24時間ではなく48時間をやらないといけないと思うんです。

あと頻度ですが、通常の統計解析ではなく、単なる incidence です。ですから、通常の paired T test とか、そういうあれではちょっと比較できないと思います。

岸田 最近の報告だとニフェジピンはあまり効かなかったということなのですが、栗田先生の場合には48時間やれば効くような、成績が得られることになりますか。

栗田 それからあと1点は、その量によるのではないのでしょうか。私どもは 90 mg で効かなかったのですけれども、あるいはそれをもう少し多くするとどうかということがあると思います。

岸田 大津先生は β -blocker が効くとのことですが、一方では、1 mm 下降と胸痛の間が短くなって、それで silent が減っているのではないかというようなお話だったと思うんです。甲谷先生の場合にはちょっとまたニュアンスが違って、軽いものが増えてきているという、そういう話もあったのですけれども、その辺でお二人どうでし

ようか。大津先生，どうですか。

大津 Diltiazem では，総 ST 下降回数は減っていませんが，狭心症発作回数は減少しているわけで，結局無症候性に変った可能性が強いと思います。その意味で Diltiazem の結果に差はないと思います。問題は β 遮断薬で，ST 下降回数も狭心症発作回数も減少している。しかし他の β 遮断薬の抗狭心症効果を胸痛を指標としてみた報告でも，有効率はあまり高くなく60%弱で，70%を越える報告はほとんどないと思います。では β 遮断薬がなぜ無症候性発作に効くのか？現在の方法論に問題はないのか？今回の結果でも， β 遮断薬で治療すると心筋虚血は生じにくくなるものの，心筋虚血に対する胸痛閾値は低くなり，1 mm 以下の ST 下降でも胸痛の生じる例が出てきています。もし，Holter 心電図の心筋虚血発作の定義を現在の 1 mm 以上の ST 下降と仮定すると，この 1 mm 以下の発作はどう考えるのか？狭心症ではないとするのか？あるいは症状のある場合だけは発作とするのか？心筋虚血発作の定義をもう少し下げたらどうなるのか？もっとも，現在の Holter 心電図の解析方法では少々無理とは思いますが！ β 遮断薬の無症候性発作に対する効果が何をみているものなのか少し疑問に感じたので，問題を提起してみました。

岸田 そうすると，ホルターで例えば 0.5 mm ぐらいまで読めば…

大津 また違った結果が出てくるのではないかと思います。

岸田 β 遮断薬は効かないという結果になりますか。

大津 β 遮断薬が効かないという訳ではありません。運動負荷試験でも ST 下降開始までの時間は延長するわけですから虚血の生じづらくなるのは確かだと思います。

岸田 甲谷先生，いかがですか。

甲谷 成績の内容はほとんど一致しているわけですね。それでは β -blocker がなぜこんなにかかったかということですが。

(スライド)

これは前に検討したのですが，未治療期で発作 ST 低下が 1 mm 起きる直前というか，control 期の心拍数，そして 1 mm 低下した時の心拍数，つまりどれだけ増えて発作に至ったのかというの

を無症候と有症候で分けて見たのですが，結論的には，ご覧のように，上が有症候，下が無症候ですが，いずれの発作も同じように心拍数のある程度の増加があって，それが trigger があって発作に至っているということです。ですから，機序的には無症候も有症候も同じような機序で起きているわけでありまして，結果的に対象が労作性狭心症ということもあるのですが，酸素需要の増大が trigger となって起きている。従来日常生活の虚血発作というのは，アメリカなどの初期のデータでは flow の方の一過性の低下が主因を占めるだろうと言われておりましたが，よく調べてみるとやはりどうしても需要の方の増大がメインに効いているだろう。もちろんそれだけではなくて2つの factor がお互いに効いてきて，そういうことが日内分布とかを起こすわけでしょうが，とりあえず労作狭心症においてはほとんどの事情の factor が効いてきている。そういうわけでそれを β -blocker がきれいに落とすということです。そして，先ほど示したように，硝酸薬とか，Ca 拮抗薬が効き方が悪いのは，確かに従来の方法での痛みだけを取るということでは三者とも減っているわけですが，硝酸薬と Ca 拮抗薬で flow だけの面で供給を増やしてもそれには当然限度があるわけです。ですから，冠動脈病変の程度によってうまくパツと消えてしまう例もあるし，先ほど紹介したような病変の重いものでは flow だけではとても発作を消すことはできない。duration だけは程度は少なくなってきます。そこに β -blocker とか，他剤，flow を増やす硝酸薬と Ca 拮抗薬を併用していけばうまくいくのではないかとことを考えております。

岸田 それから，今日先生が話された中で silent ischemia を予防すると，心筋梗塞の発症を予防したり，あるいは sudden death を予防することになるのでしょうかね。

甲谷 そうあってほしいと思っているのですが，結局今わかっているのはすべて状況証拠でして，先ほど示したように，sudden death，心筋梗塞のピークがたまたま虚血の発作と一致している。だからだろうと。それから，突然死から蘇生した人を調べてみたら無症候の人がかなりいるというようなデータとか，結局，いろいろな状況証拠から関連しているだろうと考えます。

それから、先ほど私たちの症例を含めて3例紹介しましたが、SMIが急に増えてきて心筋梗塞発症に至っている。こういう症例が安定狭心症から突然心筋梗塞に至ったという症例の中で何%を占めるのか、これは全くrareなのか、あるいはもっとたくさん主に占めるのかということがこれから調べなければならないのでしょうか、これはなかなか調べるのは難しいというわけで、結局は今後治療して、prospetiveに虚血のSMIを全部なくした人が本当に予後がいいのかというようなデータで、今アメリカでたくさんされていると思うのですが、そういう結果を待たなければわからない。今は状況証拠からそうだろうというふうに言っている段階とっております。

岸田 今 silent ischemia が心筋梗塞を予防するかどうかということで、これに近いお話しをしていただいたのが深見先生であると思いますが、深見先生のデータによれば silent ischemia の残っている例は予後が悪そうだというような話がありましたので、これが今日の答えになるのではないかなと思います。深見先生の場合に、そうすると unstable angina で silent ischemia が出ている場合に silent ischemia の治療というのは重要なものだと考えてよろしいわけですか。

深見 予後のデータから見ると、急性期だけで見ても明らかに発生頻度が違うというデータが、どのデータを見てもそうですので、症候性のものだけではなくて無症候性のもも減らすということを目標に治療すべきであろうと思います。それから、多施設でのデータから言えることは、かなり濃厚な治療をしているわけですが、それでもなおかつ無症候性の虚血が見られるという例は、その後心筋梗塞を起こす。あるいはいずれにしろ PTCA、あるいはバイパスといったことが必要になる例が多いということは事実だと思いますので、早めに intervention を検討するということが必要になってくるのではないかとこのように思っています。

岸田 そうすると、unstable angina の silent ischemia というのは、いわゆる chronic の stable angina との silent ischemia の病態が違うというような考え方はどうなのでしょう。

深見 これはよくわかりませんが、おそらく違うのではないかとこのように思っていますね。これは

文献的なことなのですが、最近出たペーパーで冠動脈の複雑病変を有している症例でトータルの ischemic の event の発生が非常に多い。さらにその2つが重なるとその後の cardiac event の発生が非常に高くなるというデータが昨年出ておりますので、そういうことから考えると、不安定にしている機序が何かというのがわかりませんが、それと同じようなことが silent ischemia ででも起こっていて、ですから stable の状態とは違うのだらうというふうに思っております。

岸田 どうしても最近 unstable angina だと積極的に早期に intervention をしようという傾向がありますけれども、本宮先生には PTCA のお話をお願いしたのですが、PTCA 後の restenosis によって生じた silent ischemia の出現頻度、あるいは chest pain が出てくる頻度というのはどうですか。

本宮 今度は逆のお話で、用は PTCA をした場合にはしない場合に比べて silent myocardial ischemia が多いのか少ないのかということだと思っておりますが、残念ながら私どもそういう目で見えておりませんし、かつ、そういうお話が前にございましたので、少し文献的にも調べてみたのですが、はっきり出ている論文がないのでお答えのしようがないのですけれども。ただ、心筋梗塞後という症例に限ると、これはやはり梗塞領域の周辺部分で silent ischemia が出てくると思うのですが、その神経知覚枝が侵されていて、比較的多く silent が起きやすいという傾向はあるとは思いますが、それ以上のことは申し上げられません。

岸田 大体時間になってきましたが、最後にお聞きしたいと思います。有意狭窄病変が同じ程度であった例で、片方の患者は運動負荷試験で ST が下がる。ところが他の例では運動負荷試験で ST が下がらない。両方とも症状がない場合ということで仮定すると。

本宮 ということは、狭窄病変があっても虚血の証明がないということになるわけですね。

岸田 そうですね。

本宮 そういうことになりますね。そうすると、これは私は虚血の証明のないものには解剖学的所見のみでは PTCA、それ以外の intervention はしない方針です。ただし、これは例えば

PTCA の会に行つてそういうアンケート調査をすると、かなりの方に解剖学的な狭窄病変のみで PTCA をするというところも出てくると思いますけれども、ただ、そうした場合に本当に利益があるかどうかということに関しては、これは十分な根拠がないわけなんです。ですから、私は個人的には慎重に取り扱うべきで、虚血の証明のないものにはしないという立場を取っております。

岸 田 深見先生、いかがですか。

深 見 本宮先生と全く同じでありまして、虚血のない症例にはやはり intervention を加える必要がないというふうに考えております。もう1つは、虚血のある方で無症候ですが、これは陳旧性心筋梗塞があるかないか、あるいは exercise capacity がどうであるかということによって違って来るのではないかと思います。陳旧性心筋梗塞がある症例では無症候であっても症候性と全く同じような予後を持っているので、条件が許せば考えた方がいいということになります。全く狭心症だけで陳旧性心筋梗塞がない症例の場合には、これは exercise capacity がよければ、陰性になってしまった症例と予後的にはほとんど変わらないというデータがございますので、手を加える必要はないだろうと思います。

岸 田 これは多枝病変になってもそうなのですか。

深 見 多枝病変でも同じ結果、これはちょっと症例数が少ないのでまだはっきり言えないのですが、多枝病変でも capacity がいい症例では予後は変わりません。capacity が非常に低い例の場合には、これは心筋梗塞がなくても intervention も検討すべきであろうというふうに考えております。

岸 田 時間がまいりましたけれども、フロアの先生から1つないし2つぐらい質問をお受けしたいと思いますが、いかがでしょうか。

藤 原 SMI は結局 painless のものと同じスペクトル上にあると、Cohn の I 型は III 型の準備段階であるという大胆な考え方ですね、そういうふうに考えて、治療も結局ホルターで heart rate が上がる SMI は β だと、その伴わない SMI は Ca 拮抗薬、ナイトレートだということで、要するに通常のものと同様という方向に、pain のある angina と治療は全く同じであるとい

う考え方、そういう単純化した考えで、それに対してまずいというご意見はございますか。

岸 田 大津先生はどうでしょうか。

大 津 その通りだと思います。

岸 田 甲谷先生、いかがですか。

甲 谷 大体それでいいのですが、ただ、Cohn I 型の中にも全く痛みに鈍感といいましようか、そういうメカニズムで痛みが起きない、非常に強い虚血が起きたにもかかわらずそういう方もいらっしゃると思います。ですから、全部が全部 III 型の準備段階ではないというふうには理解しています。

岸 田 他にございませんでしょうか。どなたかもう一人…。

早 川 時間がなくて申し訳ないのですが、臨床上大事な事だと思いますので、栗田先生にお聞きしますけれども、ホルターを48時間とらなければいけないという根拠は、もしかしたら先生のお言葉は誤解を招くかもしれないので、根拠を説明して頂きたいと思います。私は24時間で十分だと思うのですけれど。

栗 田 通常の方法で24時間やって薬効評価する場合に、私どものデータでは、ジルチアゼムでは効果がありませんでした。しかし、それを48時間分析しますと、すなわち非常に詳しく調べると効果があったということでありまして、短くとればそれにこした事はないのですけれども、こういう silent AMI の治療効果をはっきり言うには、ST の記録の方もそうですが、記録時間もより詳細に長くした方がいいのではないかとことです。はっきりした根拠というのはないのですが、やはりインターナショナルな雑誌にデータを発表していくには、情報が多いに越した事はないわけですから、そのようなわけで48時間の薬効評価の重要性を強調したまでです。

岸 田 そうしますと、24時間より48時間、48時間より72時間の方がよいことになりましたが、臨床家としては単純にやれる評価法がもっともいいと思います。ですから、治療期間も短くすれば評価としては耐えられるであろうと思います。

時間が多少オーバーしてしまいましたが、最後に今日の話をもとめてみますと、silent ischemia が重要であり、それに対する治療薬剤もある程度分かってきたのですけれど、その治療をやること

によって、1年、2年先の AMI の発症が抑えられたとか、sudden death も抑えられたとか、そういう prospective study がまだありません。ですから、そういうものがない限り silent ischemia が本当に治療上重要であるということにはならないと思います。現在海外でそのような study がや

られておりますので、おそらく1～2年の間に結果が出てくると思います。またその時期にこのような機会をもてばさらに実りの多い話になるかと思えます。

それではこれでおわりにしたいと思います。どうもありがとうございました。