

## 心疾患の治療と予後

細田 瑛一\*

臨床医は、受療者のニーズに応じて、その状態を客観的科学的根拠に従って判断し、適切な診断と最適な治療法を選び、受療者の健康回復と維持の為に援助努力している。人体解剖学と生理学を基礎として今世紀は科学的診断と治療を目指して著しい進歩があり、検査、治療の開発が患者の予後を改善した。また、多くの治療法が開発されるにつれて、その有効性・妥当性・安全性更に経済性を比較し検証する必要性が叫ばれ、この20年余り欧米を中心に無作為比較試験が報告されている。これらの大型臨床研究の結果を重視し最善の医療を実践しようとする evidence based medicine が広く受け入れられるようになってきている。医療の国際化が進む中で、共通の科学的根拠を持って広く承認される医療を行うべきであるという主張は正当なものであるが、受療者個人は、多くの共通点と同時に、異なる身体的素質、環境条件、そして多様な価値観を持っており、決してすべて一様に加療してよいものではない。生物統計学的に検討された多くの報告は、夫々の対象・方法に応じた最尤性のある一つの傾向や意義を示すものであり、事実であるが、個人を対象とする臨床の判断を導く科学的根拠を与えるものではない。診療で、これらの報告の結論に従わない時には、患者個人の状態を的確に記録し、科学的な判断の根拠を自分で示さなければならない。受療者の予後を確実に予測することは難しく、常に不確実なものであるので、確信する根拠がない場合は、多くの信頼できる臨床試験の結果に従って推計学的に判断して医療を実践することになる。受療者を援助する目的で介入した場合は、必ず客観的に評価し、介入の効果が望ましい結果のみを齎らしているか否か

を確認しなければならない。

### 1) 科学的診断に基づく有効な薬物療法

疾患・病態を正確に診断し、その機序に応じた薬物を選択し、その薬物の薬理作用が現れている事を確認し乍ら、目標となった事象が認められるまで詳細に観察記録する。その目標が短期に達せられる場合は評価は比較的簡単であり、詳細な記録からも多くの客観的情報が得られる。

例えば、冠攣縮を病態機序とする異型狭心症で、心電図上認められる ST 上昇の自然発作が 1 日に 5 回以上頻発している場合、発作の起こり易い時刻にニフェディピンカプセルを内服させて血圧、心拍数及び心電図を連続記録すると、90%以上の例で、服薬後30分から5時間以上に亘り自然発作は消失し、約2時間後まで紅潮・ほてりを自覚することが多い。この事から、ニフェディピンが、冠動脈攣縮の予防に有効であり、血中濃度が30分で有効濃度に達し、2～3時間は有効濃度を維持するものと推定され、血中濃度の測定によって、これが証明されると同時に攣縮を抑制する効果は血中濃度が低下してからも持ち越されることがわかった。このような持ち越し効果は、一時的に血中濃度を著しく高めることによってしばしばみられる。狭心症の発作を予防する目的で、ニトログリセリンや硝酸イソソルビドを舌下に適用した場合も、血中濃度が急に上昇し、血中に薬物が殆どなくなった後も1～2時間も効果が持ち越される。この場合、一般に報告されている有効血中濃度の数倍から十倍程度にまで血中濃度が上昇することが必要であると考えられる。同じく狭心症に対して労作性の発作を予防する目的でβ遮断薬を用いる時には、運動によって交感神経緊張が心拍数を増す機序を30～50%抑制した時に発作が予防でき

\*日本心臓血圧研究振興会常務理事

る。そこで、薬物の血中濃度或いは $\beta$ 受容体の抑制の程度を運動によって生ずる心拍数の増加を何%抑制しているかで表現し、50%心拍数の増加を抑制しても発作がなくならなければ、無効と判断する。このように短期の服薬では、その薬物の薬理作用と生体の反応を十分観察し、目標を達するように治療を選択する。利尿薬を用いる場合、利尿効果或いは排尿量のみ注目して薬物を調節すると却って傷害を齎す。フロセミドは強力なNa再吸収抑制薬であり、且つ最も再吸収の多い部分に作用するので、著しい利尿作用を示す。しかし乍ら、連用したり大量に用いると却ってループ末梢でのNa再吸収を促進させ利尿効果としては減ずることになる。従ってこの場合にはサイアザイド系利尿薬が有効となる。このような薬物に対する生体反応が大きいことを常に考えなければならない。

上に述べたような明らかな薬理作用が観察できる短期の治療は評価し易く、機序の明らかな、直接的な或いは間接的であっても理解し易い反応によって治療の目的を達することができる。

## 2) 長期療法と最終的目標

高血圧症や糖尿病などのように慢性疾患で適切な治療が行われないと徐々に動脈硬化が進み臓器の生命に関わる合併症を生じて死に至る疾患では、適切な目標を立てて、治療を続けることが望ましい。血圧や血糖値を適正なレベルに保つことは、多くの強力な薬理作用を有する薬物の開発によって比較的容易になったが、初期に現われる薬理効果が長年月に亘って同じように期待されるものではなく、薬物耐性や酵素誘導などの生体反応の変化や神経内分泌調節の変化、ストレスなど環境の変化、或いは疾患病態の変化などによって、薬物の効果も副作用も変化する。従って、一定の薬物を一定量、年余に亘って続けることが適切な治療とはいえない。例えば、有名なCAST studyで3ヶ月間抗不整脈薬の有効であった症例のみを登録して、偽薬との比較試験を行った所、有効である筈の実薬を服用した群の死亡率が高くなった。即ち、抗不整脈薬を慢然と長期同じ用量で続けて用いるべきものではない。催不整脈作用の大部分は数週間目までに起こるとされているが、ストレスなどで神経緊張のレベルが変化するとこの限り

でない。そこで、服薬を長期間続ける薬物については、無作為な比較試験で長期の効果の維持と同時に死亡を評価の基準に加えて、事故の頻度の低減を証明することが必須となっている。先にも述べたように、薬理効果の判定は一例一例客観的に検証できるが副作用や事故の頻度と種類の検証には長期試験で多数例を解析することが不可欠である。

一般に臨床試験では死亡の頻度を年次的に比較する場合、Kaplan-Meier法を用いているが、この方法では性差、年齢差を調整して死亡率を比較することが困難であり、特に70歳以上の対象者が登録されていると死亡率を高く判定し易くなる。

## 3) 最終目標を死亡とした評価

死亡は最も予測し難い事象であり、その直接的機序は複雑で、死亡率の高い疾患でも必ずしも明らかにされておらずblack boxに包まれている。複雑系研究が盛んになり、その主題の一つが死であり、自然科学、統計学、人文科学、社会科学の学者が協力して研究に取り組んでいる。心疾患は生命に関わることが多いとは言え、この半世紀に治療技術が進むと同時に社会的な対応も進歩して事故に対する早期の医療が徹底したこともあって死亡率は低下し予後は著しく改善されている。従って死亡を最終目標とした試験を行う場合には、十分に多数の症例を登録しなければならないことになる。重大な副作用や死亡率を検証するには多数例を長期間追跡観察する必要がある。しかし、治療法の有用性の評価に厳格な規格を計画して死亡数を指標に治療を続けることは有意義ではない。特に無作為割付による試験では、薬を試用することのみに重点をおいて事故発生・死亡を観察するのがよい。

また既に述べたように、死亡を対象とする試験で高齢者が含まれる場合には年齢、性別を調整しなければならない。そこで、我々は入院を必要とする疾患の全例を発病当初から全例追跡調査し、生死を確認して年齢性別を調整する為に、一般生命保険加入者の生命表と対比し、一般住民の死亡情報100に対して当該疾患の死亡指数がどの程度になるかを検討している。そのような方法でみると、年代毎の治療の進歩や年齢別の治療効果を表現することができる。急性心筋梗塞の死亡率は

1970年の28%から1990年の6%まで、CCUでの治療法の進歩と共に順調に低下しており、このことだけでも循環器疾患の予後の改善は明らかであるが、年齢別に見ると、Kaplan-Meier法では、60歳未満の者の死亡率が低く、60歳未満の三枝疾患と60歳以上の一枝疾患の死亡率が同様となるのに対し、死亡指数で見ると、60歳未満でも60歳以上でも一枝疾患の予後は同等で5年間で150前後であり、三枝疾患では60歳未満の方が60歳以上よりも却って死亡指数が大きいことがわかり、高齢者の心筋梗塞も治療の意義が大きい。高齢者の徐拍性不整脈に対するペースング治療では一般人に比べて死亡指数が半分の50前後と著しい予後改善を示している。

#### 4) 治療効果の判定

医療が如何に進歩しても完璧ではなく、治療効果も死亡を目標として評価すると決して大きくはない。患者は常に自然治癒力を有し、神経体液性調節や免疫機能によって自力で治癒する方向に反応する。稀には悪循環で悪化することもあるので、医療特に一般療法によって十分治療し、健康回復を援助することが大切である。その上に特殊療法、新しい治療法が更に良い予後を目標に実施されるので、遺伝子型を含めた患者の個体の特性と価値観を十分に把握してニーズに応じた特殊療法を患者と共に選んで実践することが肝要である。