

## 〔総合討論〕

**岸田** 大分時間がなくなりましたが、15分ぐらいとらせていただきまして総合討論を行いたいと思います。

今お話も出て、大体おわかりだと思いますが、薬物の療法と、もう1つは急性冠症候群、そういうテーマで、最後に予防が、今までの Mega Study からどういう結果が得られているかというお話でした。時間がございませんが、幾つかポイントを絞って総合討論をやってみたいと思います。

今日は最初に薬物療法の話が草間先生からあったわけですが、その中で、心筋梗塞のないグループと心筋梗塞のあるグループでの薬物の内容が多少なりと違っていました。Ca拮抗薬においてもおそらく使われ方は同じ頻度であろうかと思われたわけですが、たしか狭心症の方が40数%であるのに対して、心筋梗塞の方が10数%でした。Ca拮抗薬の使われ方が大分心筋梗塞で少ないということを行いました。これについては先ほど栗田先生の方からもご質問がありましたので、その辺について少し演者の先生方に、そういう傾向があるのかどうか、その辺からお聞きしたいと思います。住吉先生の方ではどうでしょう、例えば心筋梗塞のあるグループとないグループでのCa拮抗薬の使われ方というのは意識して使われていますでしょうか。最近Ca拮抗薬が、即効性のものを使いますと、長期の予後があまりよくないということも踏まえて、ご印象はどうでしょうか。

**住吉** 即効性のニフェジピンに限っていえば、やはり急激な血圧低下とか、血圧の変動を大きくしますから、spasmを意識した治療をしない場合にはほとんど使っていません。特に虚血性心疾患は高齢者に多いわけですから、脳梗塞の予防という意味でも、我々の施設でも心筋梗塞の人にはほとんど使っていないというのが実情です。

**岸田** 徐放性製剤についてはどうですか。あまりそういう区別は……。

**住吉** 徐放性製剤は最近出てきたのであれですが、心筋梗塞については、先ほど言った梗塞狭心症、PTCAバイパス後のspasm予防、そういったものを意識しない限りは第一選択にはしていません。ただ、高血圧がある例には併用しています。

**岸田** 草間先生のデータでは、なぜそういう結果が出てきたのか、その辺、事情をお話ししてもらいたいのですが、どうでしょうか。

**草間** 心筋梗塞に関しては、入院して冠動脈病変を評価されているケースが多い。もちろん残存狭窄といいますが、梗塞関連冠動脈以外の虚血に関しても入院中に評価されて、exercise toleranceを障害するような虚血があればinterventionが行われるということがありますので、退院後虚血を起こすリスクが少ないということが狭心症と差が出てきた理由ではないかと思います。ただし硝酸薬が両者で差がないというのは、検討しなくてはいけないところです。

**岸田** もう1つ薬物として $\beta$ -blockerがありますが、 $\beta$ -blockerの使用頻度は、数字が欧米に比べると大分低いですね。 $\beta$ -blockerに関しては、一般的には併用としての使い方なのですね。

**草間**  $\beta$ -blocker単独で労作性狭心症がコントロールされているケースは少ないと考えてよろしいかと思います。つまり、硝酸薬、Ca拮抗薬がメジャーで、それで不十分な場合に $\beta$ 遮断薬が選択されているケースが多く、特にCa拮抗薬の中でもheart rateを下げるジルチアゼムが比較的多く使われています。

**岸田** 本江先生はどうでしょう。薬の使い方としては、今発表された先生方の内容と同じですか。

**本江** 私の場合は $\beta$ -blockerを使う頻度がかなり多いと思います。

**岸田** 何%ぐらいですか。

**本江** 40から50%ぐらいあると思います。私がフォローしている患者さんというのは心筋梗塞後の患者さんが非常に多いので、ほとんどの患者さんの冠動脈病変が分かっています。spasmも含めて冠動脈の情報がわかっているので、 $\beta$ -blockerでもある程度安心して使えます。それから心機能の抑制効果についてどうかということになりますが、むしろ虚血を抑えてやるということが非常にいいという印象を持っておりますので、 $\beta$ -blockerの頻度はかなり高いと思います。

**岸田** あと薬物で併用療法が多いということですが、これは併用療法されている症例ということでは、草間先生の場合に、重症な症例ということでのいいのですか。それとも例えば軽い症例でも、とにかく併用するというポリシーなのですか。

**草間** やはり狭心症に関しましては、1剤の使用で不十分な場合には併用するという事です。ただ、心筋梗塞に関しましては、硝酸薬を使用する、しないというのは意見の分かれるところだと思います。石川先生の検討では nitrate を使った群の方が予後が悪かったデータが出てはいますが、急性期に nitrate を使って、それから移行したまま外来で使われているというケースがかなり多いという印象です。抗血小板薬、ACE 阻害薬に関しては、多くのデータがありますので、その併用は問題がないと考えます。

**岸田** スライドで、硝酸薬の長期予後というのはまだはっきりしないとうかがってよろしいのですか。

**草間** 大きなトライアルでは出ていないと思います。今お話ししました石川先生の retrospective な検討では、硝酸薬を使ったケースの方がイベントが多かったというデータが報告されています。

**岸田** あと、薬物の方では必ずしも抗狭心症薬でなくて、石川先生のお話にありましたように、高脂血症の薬物がイベントの抑制にはいいであろうというお話がありました。石川先生、今日は循環器でも結構高脂血症の薬の使い方も十分まだよく理解していない方がおられる——私などは特にそうなのかもしれませんが、その使い方、表現型のⅡ型とかⅣ型の高脂血症に関して、そういうものについてどういう薬物の使い分けをするかということをお話し願えますでしょうか。

**石川** 簡単にいうと LDL が高い場合、Ⅱa とかⅡb 型などの場合ですが、一番有効なのはプラバスタチンやシンバスタチンという HMG-CoA 還元酵素阻害薬です。これから先に今開発中のもっと強い薬も出ると思いますが、そういう薬物がよろしいかと思えます。それで十分に効かない時、さらにコレステラミンとか、プロブコールなどを足すことがございます。プロブコールというのは特に抗酸化作用を有するという意味で、いい面を持っていると思います。トリグリセライドが高いタイプというのはⅣ型、Ⅴ型、あるいはⅡb 型、Ⅲ型で、一般にはフィブレート系の薬とか、ニコチン酸の誘導体、幾つか日本でも出ておりますが、それらの薬物が有効です。LDL と HDL の両方高いタイプで一剤だけで十分コントロールできない場合がありますが、それに対しては例えば

HMG-CoA 還元酵素阻害薬とフィブレートの併用というのも当然可能です。その場合、副作用の出方が心配でして、特に横紋筋融解症といった筋肉障害などが起こりやすいので気をつけなければいけないと思います。

**岸田** 先ほどの先生の発表の中で、トリグリセライドの抑制によって、たしか初発抑制効果はあったという話がありましたね。これは冠動脈疾患についてはどうなのでしょう。

**石川** トリグリセライドを下げるというのを主要な目的とした study はまだ本当はありません。トリグリセライドは例えば 200 mg/dl の人と 400 mg/dl の人がいた時に、400 の人が 200 の人より動脈硬化が起こりやすいかということと必ずしもそうでもないと言えます。というのは、高 TG 血症にはいろいろな種類があります。カイロミクロンが多いための高 TG 血症もあれば、IDL 増加で起こるわりと TG が低い高 TG 血症もあります。TG 値の非常に高いカイロミクロンの増加した人がより動脈硬化を起こすかということとはありません。LDL の増加で単独でコレステロールが高いというのと訳が違って、高 TG 血症の場合は病態は複雑で絶対値とリスクとの関係ははっきりしないのです。でも、高 TG 血症があるということは、明らかにリスクでして、治療をしなければいけないと考えます。ただ、study としてはきちんとした study がされていないといえると思います。

**岸田** 先生、仕掛け人になってぜひやっていただきたいですね。

**石川** そういう study が望まれていると思います。

**岸田** あと、LDL を中心としてそういう治療をやるという場合に、家族性の hypercholesterolemia、そういうものに最近アフェレーシスが結構使われているようなところもあります。ただ、我々も invasive なものだとということで、ちょっとためらうこともあります。この辺についてはどうなのでしょう。

**石川** 全国的にもかなり行われており、そんなに危険ではないと思います。もちろん、患者さんにとっても負担があるので限られますが、家族性高コレステロール血症ですと、薬物をいろいろ組み合わせても治療効果に限度があるということで、

アフエーシスをやらざるを得ない場合があります。もちろん施行すると、それなりのメリットがあって、体コレステロール・プールが減るとか、狭心症の発作回数が減るとか、冠動脈に関する影響も見られていると思います。やはり場合によっては積極的にやらざるを得ないと思います。

**岸田** この中で、おそらく LDL のアフエーシスをおやりになっている施設もおありかと思えます。住吉先生、どうでしょうか、おやりになっている感触として、どういう症例を選んでいるとか。

**住吉** アフエーシスをやっている患者さんは非常に少なく、例外的にコレステロールが3剤併用でも下がらない人によっています。我々の不勉強か、イメージが透析を行うという観念がありまして、やはり患者さんの侵襲度が高いということで、話し方もそういう話になりますので、苦しいとか、つらいとか、そういう患者さんでなければ、コレステロールが高いだけでアフエーシスという大抵拒否されます。ただ、アフエーシスをたくさんやってらっしゃる先生方に聞きますと、今は回数も大分減っているし、1回の時間も短くなっているの、もう少し早めにお勧めしている治療法だと思っております。

**岸田** 同じ質問で、富田先生、どうですか。実際におやりになっている経験から、例えばやっていて効果があったとか、あるいはやめてしまって、突然アタックを起こしたとか、そういう経験も含めて何かありますか。

**富田** 1例、30代の女性で、familial hypercholesterolemia の患者さんですが、その方は、1枝に PTCA 行ったあとにまた別の部位に progression した方で、かなりコレステロールも高かったので、今アフエーシスをやっていますが、その方は、progression は今のところ抑えられています。文献的にも PTCA のあとなどにやりますと、再狭窄が抑えられるというデータが報告されています。

**岸田** 本江先生は、こういう症例にやって IVUS で見られたという症例はまだありませんか。

**本江** 10年前に39歳で心筋梗塞を起こした FH の患者さんで、その後アフエーシスを継続している restudy を半年程前にやった方がいます。造影所見の比較では他の病変の進行はほとんど認められませんでした。今回は IVUS で観察したので

すが、やはり diffuse にかなりプラークが認められました。しかし血管内腔はかなり保たれていたので、もちろん10年前には IVUS がなかったわけですが、少なくともこの間で進行を抑えるという意味で有効性があるのではないかと思います。

**岸田** 薬物による治療についてはこの辺にしまして、後半のプラークの rupture による acute coronary syndrome、あるいはその前状態がどうかというお話があったわけですが、これにつきまして、時間が大分なくなりましたが、簡単にお話をお伺いしたいと思います。例えば IVUS で、今日のお話でどういうものが一番危険性があるのか、その辺から、あるいは破裂のしやすいような部位とか、そういうことで、先ほどのお話の続きで何かございますでしょうか。

**本江** 予測ということに関してですが、残念ながら現時点では IVUS 所見からプラークの破裂を予測するという事は難しいと思います。この点に関しては、内視鏡で yellow plaque が認められた場合、yellow plaque は fibrous cap が非常に薄いために rupture しやすいと思われれます。ただし、住吉先生もお出しになったのですが、破れてしまったプラークについては非常によくわかりますので、むしろ病態の解析とか、病態の解明といったことには IVUS は有効だと思えます。

**住吉** プラークのある場所というのは造影で見て非常に狭窄度の軽いところに多いということですから、今の IVUS では、ほとんど問題ない健常の患者さんのスクリーニングを行うというのは、やはり侵襲度が高すぎると思います。今我々が開発を一緒にやっているのは、PTCA の時に使うワイヤーと同じぐらいの径で、非常にフロッピーで、内皮は少しは傷つけるでしょうが、ほとんど傷つけないようなものももしできれば、50%ぐらいの狭窄のある患者さんに皆 IVUS を入れて、hard plaque で stable なものなのか、あるいは先ほどシェーマで出しましたような vulnerable なものなのかというのを区別していけば、もしそういうことがわかれば、早めにそこをつぶしてしまうとか、あるいはコレステロールを下げる治療を強力に行うとか、そういうことで予防につながるのではないかと夢を持っております。

**岸田** 富田先生にお聞きしたいのですが、今日は最後は遺伝子のお話までありましたが、こうい

う unstable plaque, そういうものも含めて生化学的な検査から, 例えば心筋壊死のマーカーであるとか, 構造蛋白のものであるとか, あるいは通常の急性の CRP, そういうものも含めて病態がどのようなもので, どの辺がわかるという, 組み合わせから見てどうなのでしょう。それから FGF の炎症性の液性因子, あるいはサイトカインなども含めて, 最初の方にスライドがありました, その辺, コメントを...

**富田** 今回, FGF のデータをお見せしたのですが, アテレクトミー等でプラークを実際にとって, 病理学的に調べてみると, その血管壁には FGF だけではなくて, TGF $\beta$  とか, いろいろな増殖因子が発現していることがいわれておまして, どの因子が一番影響しているかということはなかなか難しいと思います。PTCA 後の再狭窄を生ずる場合に血中にそういった増殖因子が出てないかどうかというのが一番見たいところだったのですが, 今のところ我々のデータでは negative data が多いです。ただ, 最近, 再狭窄が内膜増殖だけでなく, いろいろな機序が関与しているといわれており, スtent 施行例で, 内蔵増殖主体の再狭窄に限って調べれば, 多少違ったデータも得られるかもしれません。

また, 他の血液マーカーに関して, 例えば凝固のマーカーなどもかなり動いているということがいわれていますが, unstable angina や AMI の症例では, 抗凝固療法や, 線溶療法も行いますので, 経過を追いかけていくうえでかなり artifact が入ります。今のところ, 心筋細胞から放出される, 例えば troponin-I とか troponin-T などの方が経過を見ていくにはいいのではないかと思います。不安定狭心症でプラークが成育していく段階での血中マーカーというのはわかっていませんが, 例えば先ほどお見せしたような, ある一定の遺伝子多型を持っている方に対して, 早いうちに冠危険因子を除去するように努めさせるということができれば, 予防的な効果があるのではないかと考えます。

**岸田** 尿中の FGF のデータが最後に出ていました。あれは acute coronary syndrome とは限らないのですか。

**富田** あれは海外のデータですが, 労作性の安定型狭心症の方で運動負荷をして, 2時間おきく

らいに分画をとって見た場合に, 運動負荷陽性だったものが FGF が上昇していたというデータです。特に不安定型とかに限っているわけではありません。

**岸田** 不安定狭心症治療ということで, 例えば intervention の場合に, 今日の話をもっていて, すぐに PTCA をやるかどうかということが非常に問題になってきたらと思います。住吉先生の方では, どういうポリシーを持っておやりになっていらっしゃるのでしょうか。

**住吉** アメリカの不安定狭心症の治療のガイドラインでも, early aggressive strategy と early conservative strategy と2つに分かれております。とにかく不安定狭心症で入院してきたら, すぐ造影して, 必要あれば PTCA をやってしまおうというグループと, 少なくとも48時間以上 stabilize してから行うというグループとあります。私どもでは, PTCA の成績がよくなったとはいえ, 不安定狭心症というのは易スパズム性とか, 血小板凝集が起こりやすいとか, そういう状態がありますから, スtent を入れるとかそういったことで, 手技に伴う合併症を起こしやすいだけでなく, 慢性期の再狭窄率も高いというデータを持っておりますので, 可及的 stabilize してから行う。ただ, 薬物治療にも限界がありますから, 発作がもしだめだったらその限りではありませんが, 原則は48時間以上 stabilize してから行うという方がいいと思っています。

**岸田** 本江先生は, unstable angina, acute coronary syndrome で, たしか新しい薬物のことを少し触れられていました。ああいうものについては, やはり病態に非常にマッチしたものと考えてよろしいのでしょうか。今の48時間安定してからやるということも含めて。

**本江** acute coronary syndrome の病態は非常に複雑だということで, 特に不安定狭心症で認められる血栓は血小板系の白色血栓が多いといわれています。先ほど米国で行われた EPIC・EPILOGUE Trial の結果をお示しましたが, これは血小板糖蛋白 IIb/IIIa の antagonist で, レオプロロという今米国で非常にはやっているものですが, 血小板凝集を初期の段階で抑制するというものですから, 効果としては確実に期待ができると思います。初期にはヘパリンとの併用で非常に出血性の合併症

が多かったということですが、最近ではヘパリンの使用量を減らすことで、出血性合併症も減っていると伺っております。この薬は現在日本でも臨床治験進行中ということで、近い将来多く使われていくのではないかと考えています。

**岸田** もう1つお聞きしたいのですが、草間先生、例えばこの intervention か、PTCA をやるか、薬物療法をやるかという時に、心筋虚血の診断で、どこまでのものに対して intervention をやるかという、そういうことについて何かお考えありますか。例えば最近のあれですと wall motion を見て心筋虚血とするというところまできておりますが、その辺を踏まえてどうでしょうか。

**草間** 安定労作性狭心症に関しましては、先ほどお話ししましたように、患者さんの必要とする運動耐容能が薬物量で得られるかどうかというのはキーポイントになると思います。梗塞後の問題に関しましては、問題になりますのは梗塞関連冠動脈かと思いますが、その revascularization により血流が改善したことによって wall motion が改善する見込みがあるかどうか、つまり左心機能がよくなる見込みがあるかどうか非常に大事だと思っております。やはりドプタミンストレスエコーによる評価、あるいはタリウムによる評価で、どの程度 viability があって、その wall motion の改善が期待されるかどうかを評価するのが必要な点だと思います。

**岸田** 住吉先生は、どのようなポリシーでおやりになっているか、これもお話ししたら時間が何時間あつても足りないでしょうけど、何か1つございますか。

**住吉** 日本人の虚血性心疾患の予後というのは欧米に比べて非常にいいわけですが、特に1枝病変で5年間で心事故を起こす確率というのは5%未満といわれていますから、侵襲的治療を選ぶにはそれを上回る成績を上げなくてはならないと思います。やはり PTCA というのは、特に1枝病変の場合ですが、症状を取る効果はあっても生命予後改善効果というのは少ない、これは草間先生が出した ACME study でもまさにそれをいっているわけですので、ですから、患者さんが困っていない、必要度の少ない人に再狭窄率30%、ステントを入れても20%という治療は、よほど考えなくてはならないと思っています。

**岸田** 大分時間が過ぎましたので、これで終わりにしたいと思います。今日は司会の不手際で大分時間が超過してしまいましたが、今お話がありましたように、冠動脈疾患というのは、それぞれとにかく病態に応じてやらなければいけない、intervention だけでもいけないし、あるいは躊躇することなく intervention を積極的にやらなければいけない場合もあるということで、これで本日のシンポジウムを終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。