

Vascular Street

2009年

新春特別号

ACS薬物治療懇話会

◎パネルディスカッション

「PCI術後患者の薬物療法」



福岡大学
心臓・血管内科学
教授
朔 啓二郎 先生



天理よろづ相談所病院
循環器内科
部長
中川 義久先生



済生会福岡総合病院
循環器科
部長
岡部 真典 先生



福岡記念病院
循環器科
部長
藤原 英樹 先生



福岡市医師会
成人病センター
副院長
勝田 洋輔 先生



福岡大学病院
循環器内科
講師
西川 宏明 先生

はじめに

朔 今日の座談会ですが、中川義久先生を中心に進行させていただきます。中川先生は昭和61年に京都大学をご卒業され、京都大学で研修され、平成2年から小倉記念病院循環器科に移られました。16年8月に京都大学循環器内科の講師で戻られ、そして18年から天理よろづ相談所病院循環器内科部長としてご活躍されています。

「ACS患者の長期予後改善における問題点」

西川 冠動脈疾患のインターベンション治療ですが、バルーンの時代から始まり、1994年に初めてステントがでて、2004年の10月からドラッグエルutingステント(DES)が使用できるようになりました。デバイスは目覚ましい進歩と進化をとげています。TLRはもちろん改善されていますが、死亡・心筋梗塞といった長期予後はそれ程改善していないという結果がでています。再狭窄率ですが、ベアメタルステント(BMS)が4年で大体24~25%、DESでは8%、しかし、ベアメタルとDESを比較し、全死亡の回避曲線を4年までのデータ(図1)で見ると、ほとんど有意差はないのが現実です。この問題点をまず考えていきたいと思います。

中川 急性心筋梗塞とか、急性冠症候群の患者に対してPCIを行うことが予後を改善することについては異論がな

いと思います。PCIをしても予後が改善しないというのは、主に安定した狭心症の患者に対し血行再建をしても、狭心症の症状は取れるけれども、生命予後は改善しない。PCIをすることによって安定した狭心症の患者でも、生命予後を改善することを証明することが自分の理想ですが、現状では難しいですね。逆に言うと、その生命予後に差がないから、あたかもDESが意味がないという話になるのは、ちょっと論理の飛躍だと思います。生命予後を改善できない一番の理由は、別な所に新規病変が起きることです。冠動脈病変そのものより、その疾患の病態がその人の生命予後を規定している割合の方がより大きいことを示していて、デバイスによる治療では生命予後の改善には限界がありますね。

藤原 ACSの中でも、AMIについては、DESは使っておりません。というのは福岡県では保険で認められません。ただ、国内外のデータや発表を見ますと、AMIに対するDESの使用も、ほかの症例と同様に、長期予後は変えないけども、再狭窄率とか、TLRは改善が見られるので、もし保険の問題がクリアできれば、積極的に使用するというのはためらうものではないと私は思っています。ACSの中でも不安

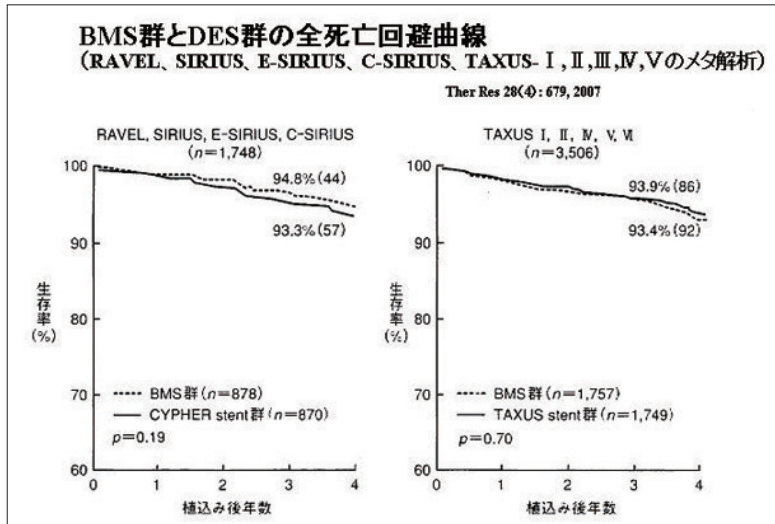


図 1

定狭心症は、病変長が長いとか、血管径が3ミリ以下であるとか、再狭窄率が高いと思われる症例には積極的にDESを使っています。

岡部 私の病院では、特にACSに対して慎重な立場をとっています。アンステーブルを含むACSの患者さんにDESを使うことは非常に少なく、長期に抗血小板薬を服薬するものですから、内服プランで長期にパナルジン等の薬を飲める患者さんを確認してから入れることが多いので、原則ACSに使うことは非常に少ない、極めてまれです。

中川 糖尿病があつてさらに小血管で、ベアメタルステントを入れると再狭窄率が高いということが予想できる場合には、AMIであってもDESを入れる場合もまれにあります。それは非常にまれで、基本的にはBMSで治療しています。DESの一つの弱点といわれる遅発性ステント血栓症というのが、むしろ血管径の大きめのACS患者さんに治療したときに多いとの報告もあります。それにはっきりとした患者さんの状態が把握できず、あと背景として抗血小板剤を2剤飲めるかも問題です。

朔 中川先生、late thrombosis、あるいはvery late thrombosisでの経験を教えてください。

中川 もう1千人近くにDESを入れていますが、一人だけvery late thrombosisの症例があります。非常に低左心機能になって、いまでも心不全を繰り返して難事をしていますが、一回起きると大変なんですけど、その頻度は非常に低いと思います。

朔 先生方の抗血小板薬の使い方について、少しコメントをいただきたいのですが、DESを入れたときに一定のルールをおもちですか。

中川 まずステントを入れた初期の1週間以内のステント血栓症というのはベアメタルもDESも差のない所で、そこを減らすには、抗血小板剤が充分効いている状態で治療することが大切です。そのためにローディングが重要だと思っています。今日入院して明日PCIだと、クロピドグレル300mgをローディングする。待機的にある程度時間に余裕がある場合は、抗血小板剤が効いた状態でやるということが重要でしょう。急性期のステント血栓症は、工夫することによって減らせます。特に日本では、注射剤での抗血小板剤がないので。私は薬物溶出性ステントを入れても、1年前後でフォローアップの造影して、よければアスピリンだけにする

というに、チクロピジンはやめています。1剤にしていくようにします。

勝田 私は4月まで別の施設に所属していたんですけども、そこではガイドラインを作っていない、急性期については、チクロピジンを使っておりました。やはり待機的なものは数日前から使います。慢性期に関しましては、2剤併用でこういうようなガイドラインを定めて、それにしたがってやってきました。4月からこちらの施設に異動しまして、それからクロピドグレルを使うようになりまして、基本的にローディングは必ずやるようにしております。複雑病変の場合は、クロピドグレルにしてもチクロピジンにしても、ずっと半永久的に飲んだほうがいいと考えていますが、単純な病変だったら中川先生と同様に1年ぐらいで中止しても良いと考えてます。

西川 昨年、J-cypher Registryで、先生が日本人のlate thrombosis発症率を報告されましたが、2年でだいたい0.6%位です。外国では2年で2%ですので、日本人のデータは良いのですが、逆をいえば、late thrombosisを起こした人たちは、手技的な問題もありますが、日本でこれだけ少ないのは、抗血小板剤以外の理由があると思いますがいかがでしょう。

中川 日本人の服薬コンプライアンスが高いことも一因です。民族的な差かもしれません。手技的にも優れていると思いますが、では今起こった人が、手技的にまずかったかというところではなくて、かなり特殊な症例ですね。私はポリマーに対する過反応や血管の炎症が原因で、つまりvery late thrombosisの人は、起きる前にたまたまIVUSとかOCTで見ると、マラポジション、ポジティブにリモデリングして、ステントが浮いていたりして、そういう人が手術や抗血小板剤をやめるとか、揺さぶりが加わった時に起こります。むしろステントのポリマーをなくすとか、ポリマーが吸収され、ポリマーがなくなるとか、ポリマーそのものがないとか、そういったステントが出てきたときに、答えが出るかもしれません。そういう意味でいうとIVUSやOCTで見て、ステントがきちんとその時点でも密着していれば、抗血小板剤を安心してやめることができ、すこし浮いたり炎症があると、ずっと続けたほうがいいでしょう。



「Vulnerable patientsの 全身管理」



朔 では、お手元の資料にありますように、ACS患者は不安定プラークを持つわけですが、まず西川先生、それに関するスライドを出していただけますか。

西川 ACSを起こす責任病変の狭窄度は意外に50%以下の症例が7割を占めます。またこのような患者さんは、病変が一つではなく、複数個存在する。そのプラークがどういったプラークなのかを、例えばIVUSやCT値でみていきます。この50%以下というプラークは、アンギオ上ではPCIの適応ではないですし、運動負荷でもなかなか症状が出ない、



心電図変化もない、そういったプラークが突然ぼんと破綻して血管を詰まらせてしまうので、この見極めが難しいですね。一般的には、バルネラブルプラークというのは脂質コアが大きくて、皮膜が薄いとされています。

朔 中川先生、こういった不安定プラークの診断に関して、先生がいま積極的にされている研究や臨床の実際について少しお話をいただけますか？

中川 例えばAMIを起こした患者さんは、他にもバルネラブルプラークがいくつかあり、1年以内に50%の確率でACSのイベントになって心筋梗塞を発症するということが仮に分かったとしても、そこにステントを入れAMIの発症を予防しようとは多分将来的にもならない。何れ所もあるわけですから、全部にステントを予防的に入れることになります。プラークが仮に破綻したとしても、臨床的にはその人には表現(発症)しないこともあるし、不安定狭心症、なかにはAMIになったりする方もいます。従って、ACSをすでに起こした人と、安定したプラークでも労作性狭心症としての虚血が明らかな人以外には、将来的にもPCIはされなく、その部分を予防するというのは、やはり薬物になると思います。不安定なプラークの存在は、画像上の評価よりも、危険因子の集積や、hs-CRP測定などがより適切だと思います。

勝田 まったく同感です。うちの施設にも、IVUSのヴァーチャルヒストロジーがありますが、結果的にヴァーチャルヒストロジーで見つけたとしても、治療をするとしても薬物になります。またそのような検査を1回1回治療前後でやるのもあまり意味がないと考えますので、やはりバルネラブルプラークの検出よりはバルネラブルペーシェントの検出の方がベターです。

朔 IVUSであったり、CTであったり、ヴァーチャルヒストロジーのIVUSであるとか、将来的には、不安定プラークを診断するツールの開発というのは、どのような方向に走るのでしょうか。

岡部 研究している人は多くいますけど、一番ベクトルが近いのはCTがもっと進んでいくでしょう。安定した狭心症にPCIするかどうかということが大きい問題ですので、それにも役に立つと思います。

朔 CTの有用性は確かにありますね。そういった不安定なプラークの患者さんに関しての全身管理として、二次予防をどのように重点的に行っているのか、ガイドラインのLDL-Cの目標値をクリアできているか、どこを重点的に行っているかに関して、勝田先生から少しコメントをいただきたいのですが。

勝田 私も脂質異常症に一番気を付けています。先ほどのバルネラブルペーシェントのことなんですが、実際の臨床の現場にいて感じるのは、ACSの患者さんで突然プラークが破裂したんだろうなという人が、やはり7割方ぐらいいらっしゃる印象があります。そういう方には脂質の管理が必要になる、特に若い方で中性脂肪が高く、HDL-Cが低くて、タバコを吸っている方が多いようです。これについては明確なエビデンスはありませんで、疫学からも結果は出ていないと思います。そういう方に対してはスタチンがいいですね。残りの3割の方はやはり昔ながらの考え方で、かたいプラークが少しずつ進行して詰まっていくイメージがあります。そういう方も、やはりスタチンを、後でお話が出てくるかもしれませんが、強化療法でしっかりと下げて、プラークを退縮させるというのは大切と考えます。また最近特に気を付けているのは、食後高血糖ですね。

藤原 二次予防に関しては、糖尿病、高血圧、脂質のコントロールだと思うんですけども、糖尿病に関してはある程度以上になりますと、もう糖尿病の専門医にお任せするしかないと思います。まず血圧も、いわゆる高血圧学会のガイドラインに沿ったもの、それと脂質に関していえば、動脈硬化学会のガイドラインですね。LDL-Cで100以下といわれていますけれども、アメリカの脂質低下療法のガイドラインの超ハイリスクは70mg以下にするガイドラインがありますが、本当にそこぐらいまで目指して下げるべきかなというのを、いま考えているところです。

岡部 やはり、確立されたコレステロール対策が一番大事だと思いますし、血圧に関しても非常に大切だと思っております。私たちの守備範囲である高血圧と、コレステロールというのは比較的デジタルで出てきて、対応しやすい部類と思うので、まずはそこをしっかりとコントロールしたいと思います。糖尿病に関しては、やはりもてあます患者さんもありますので、DMの専門の先生におすすりすることが多いのが現状です。

朔 中川先生、糖尿病の患者さんに関して、私たちカーディオロジストがみていく患者さんの範囲ってというのはありますか。HbA1cでいくつぐらいまで？

中川 二つの方向性がありますね。例えばAMIで来た人で、HbA1cはそう高くないけど、75gOGTTをすると耐糖能異常があつて、その背景にある高インシュリン血症があり動脈硬化をかなり促進している患者さんは結構いますね。AMIで来た人とかを、単にA1cが高くないから糖尿病はないよではなくてOGTTを必ずする、まあビオグリタゾン等での管理をしていますね。一方、糖尿病の進んでしまった人は、インシュリンを使ったりすると、もう糖尿病専門医にお任せで、そこは専門の先生のお考えもありますね。従って、糖尿病予備軍的な方をしっかり見つけ出して、糖の管理や、将来糖尿病にならないようになが、大切と思っています。

朔 確かに、 α -グルコシダーゼ阻害剤のIGTの治験を、糖尿病科と循環器内科で一緒に100例受けたんですけども、糖尿病科では2例しか患者さんがいなく、循環器で残りの98例をやったんですけど、それだけ循環器内科はIGTが引かかる。IGTの宝庫なんですね。

西川 最近ではストロングスタチンが出てきましたので、LDL値を100以下にするという目標はかなり達成できてきている印象は受けています。ただ、LDL値は達成できているにもかかわらず、病変がどんどん進んでいく患者さんを何例か経験しております。そういった方に共通しているのは、HDLが非常に低いことです。だから、LDLをじゃあどこまで下げるかっていうときに、HDLとLDLの比を頭に置いて、欲をいえばHDL分のLDLが2以下にできるように。HDLが低い人はそれだけLDLもどんどん下げていくしかないかなと、外来で治療を進めています。

朔 中川先生、いまの西川先生のコメントですけども、LDL-Cの目標値100、あるいはAHAでいうとベリーハイリスクの場合70未満とでていますけれども、日本人におけるLDLの管理目標値というのは、先生はどういうふうに思われますか？

中川 まず100というのは異論のないところでまず100を達成するということですね。あるとき造影して次に造影したときには急にプラークが進展してきている。そういったような人は、70とかまで下げようと意図的に思うときもありますけど、基本的には100で良いと思います。一般的に海外のレジストリでいうと、スタチンが6~7割は入っていて、カレッジトライ



アルとか、そういったオプティマルメディカルセラピーをきちんとやるということであると、8割以上の患者さんにスタチンが入っています。日本を代表する循環器の施設でいながら、その100のガイドラインをまったく意識していない病院もあり、局所をどう直すかに集中して、二次予防の観点がないドクターも少なくないのも事実です。

朔 まあそのような教育、コンティニュアスなメディカルエデュケーションを私たちが心がける必要があります。福岡県のある健診センターの委員をしていますが、自分の総コレステロールの値を覚えている人は10%しかいないので、脂質に関する注目はまだ強くないね。アメリカが、1985年に、最初のコレステロール教育プログラムがスタートしましたけれども、そのころはアメリカ人は日常の会話の中に自分のコレステロールの値を話題にしました。そういう雰囲気作りですね。循環器のドクターも、最近ではPCIでなくメディケーションと、言い始める人が出てきたんで、まあ少し変化があると思っています。8月14日に出たNew England Journalのカレッジスタディの第2段でクオリティオブライフを見たスタディですけども、PCIをした群と、薬物介入をした群、どちらがクオリティオブライフがよかったかということなんですけども。最初は、PCIしたほうがいいデータが出てくるわけなんですけど、36カ月たちますと、クオリティオブライフも同じようになると。これはあくまでも安定狭心症の症例ですけども、こういったことも最近レポートありました。

中川 カレッジトライアルは私は感じると思います。カレッジトライアルの最初の発表が2007年のACCですが、PCIが生命予後を悪化させずに、狭心症の症状が取れるっていうことは、現状においては満足すべき結果じゃないかなというふうには自分は思ったんですが、会場が割れんばかりのスタンディングオベーションになったんです。日本だけでなく海外においても、やっぱりPCIしすぎだと思っている人がたくさんいるっていうこと、適応が明確でないPCIはやっぱり問題なんでしょうね。まずその背景として、オプティマルメディカルセラピーを充分することが必要で、ただこのカレッジトライアルは、メディカルセラピー群も最初にしないうっただけで、経過中に3分の1ぐらいの人がPCIを受けていて、メディカルセラピー群が、PCIを否定しているわけではないことと、このスタディに入っているPCIの患者さんっていうのはほんの一部です。そのエントリーの満たす人は、もっとたくさんいるはずなんです。PCIをしたほうがいいと向こうの先生も思う人はされていて、そうじゃない、どっちでもいい人だけがスタディに入っているようにみえるんですが、むしろこのスタディは、PCIをやっている医師は、エンカレッジされるべき結果と解釈しています。

朔 カレッジは安定狭心症のサクセスレートが結構少ない。93%なんですけども。うちの西川くんのサクセスレートは、ステイブルだったら100%近いぐらいじゃないの。それも少し問題点として挙げられますね。

中川 そうですね。PCIのクオリティとか、PCIの合併症ですね、やっぱり100人に一人でも合併症が起きたら、それをその有効性の差でカバーすることは、もう難しくなってくると思いますね。

「スタチンによる心血管イベントの二次予防」

朔 それでは、スタチンによる心血管イベントの二次予防を、中川先生にオーバービューしていただきます。

中川 脂質に関するスタディの見方ですが、エントリーしている患者さんが、急性冠候群の患者なのか、安定した狭心症の患者さんなのかで異なってきます。PROVE ITというスタディでは、一次エンドポイント：全死亡、心筋梗塞、再入院を要する不安定狭心症、PCIあるいはCABGによる血行再建術、脳卒中の合計といったような複合的な臨床的なエンドポイントとです。IVUSなどを用いてプラークの体積の変化をみるのは、サロゲートエンドポイントをみています。エントリーしている患者がどういう疾患で、LDL-Cをいくつまで下げて、エンドポイントが何であるか気を付けることが大事だと思います。PROVE ITというスタディは急性冠候群の患者さんで、ストロングスタチンでLDL-Cを62mg/dLまで強力に下げて、マイルドスタチン群と臨床的なエンドポイントを比較したスタディです。全死亡または様々なエンドポイントにあてはまった患者さんの臨床的イベントの発生率が16%有意に減少したとので、やはりマイルドスタチンでなくて、ストロングスタチンでLDLを強力に下げること、臨床的なイベントで差がでた意味のあるスタディだと思います。先ほどCRPという話をしましたが、LDLが低くて、CRPも低い人はイベントが少ないし、LDLもCRPも高い人はイベントが多い事を示したスタディでもあります。イベント発生率とLDL-C低下は一つのラインの上に乗ってきて、極端にいうとLDLを40とか30ぐらまで下げるとイベントがゼロになるはずで、極端ですが。

REVERSALと研究は、これは代用エンドポイントでプラークの体積を見ているスタディで、安定した狭心症の患者さんで、冠動脈に軽度狭窄のあるところにマイルドスタチンとストロングスタチンで1年半投与し、そのプラークの体積の変化率を見ましたと。マイルドスタチンが110、ストロングスタチンが79まで下がりました。それでプラークの体積を見ると、マイルドスタチン群はプラークの体積が1年半の間に2.7%増加していて、ストロングスタチンのほうでは0.4%体積が減少しました。むしろこれは進展も退縮もしなかったということで、一方は進展して、一方は進展を予防したと、つまりLDL-Cを80mg/dL以下にすることによってプラークの体積の進展を予防したということが結論です。

ASTEROIDというのは、安定した狭心症の患者さんで、これは対象群がないんですけども、ロスバスタチンを使って、強力に、これはLDL-Cを60mg/dLまで下げたスタディですが、それで見るとプラークの体積が、大きく減っている。なおかつ一番変化が大きい所のセグメントをとる、プラークの体積が減少しています。冠動脈によるプラークの体積が減ることが、臨床的にどういった意味があるかというスタディの橋渡しはあるけど少ないですね。代表的なものですが、LMTにプラークのあった人のプラークの変化と臨床的なイベントの発生というものを見たときに、プラークが退縮した患者群にお

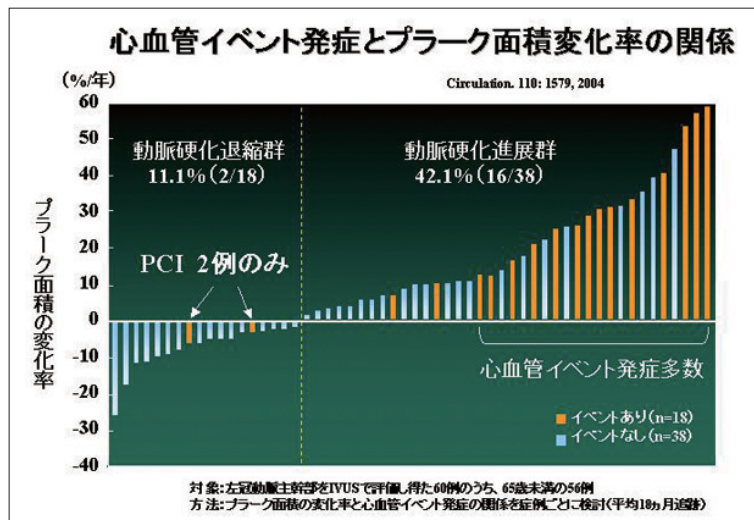


図2

いては、PCIが将来必要になった人というのは2人だけ、プラークの体積が増えた人は、AMIの発症であったり、イベントあつて起きた人が多かった(図2)。退縮した群においては、予後は良いと思いますが、エビデンスは多くありません。ですから、代用エンドポイントのスタディというものは、臨床的に意味を考えるとときに難しいですね。

朔 いまの中川先生の話でも、圧倒的に違うのがスタチンの用量ですが、これに関して少しお話を聞きたいと思います。イベント発症がプラークの退縮なのか、スタチンを飲んでもプレイオトロピックエフェクトなのか、その辺は問題が多いところだと思うんです。高用量じゃないと、あるいはよく効くスタチンじゃないと多面的な効果はそれほど期待できないんじゃないかという意見もありますね。

中川 後でお示しますが、日本人と海外の人とでは、ちょっとスタチンに対する反応性も違うようで、やはり日本人でのデータというものを構築していくことが重要です。順天堂のESTABLISHというスタディは、アトルバスタチン20mgと、食事療法群ということで6ヵ月後のプラークの体積を比較してます。エントリーしている患者さんは急性心筋梗塞のACSの患者でPCIの成功例です。このスタディは

LDLを70程度まで下げたスタディです。先ほどのREVERSALというのは、プラークの体積の進展を予防したということなんですけど、これは退縮したということで、結論は一步進んだものと思います。この結論としては、日本人でも積極的脂質低下療法を薬の副作用があまり問題にならず、低下させることができた。プラークの体積が13%減少した。LDLの値を下げれば下げるほどプラークの体積が減る量が多い相関があったことと、LDLがもともと高い人も、低い人もさらに下げれば容積が減ることが見いだされたのが、ESTABLISHスタディの結論です。日本で臨床的なエンドポイントとしてどういスタディがあるかといいますと、これは熊本大学が中心になってされた、ST上昇心筋AMIの患者さんを対象で、発症早期からスタチンを開始して、その後2年間の間にどういふうにイベントが起きたかという、臨床的な研究において、スタチンを投与している群において、より心血管イベントが減少していたMUSASHI-AMIです。

やはり日本人においても、急性冠症候群の患者さんにおいて、早期からスタチンを投与することで、その後のイベントを予防する効果があることが臨床的に示唆されています。

JAPAN-ACSスタディ(図3)は、山口大学の松崎先生が中心で、私もその一人でお手伝いをさせていただきました。このスタディは、両方とも実薬で急性心筋梗塞の患者さんで、急性期にIVUSをして、慢性期10ヵ月後にIVUSをして、アトルバスタチン20mgと、ピタバスタチン4mgを服薬していただき、プラークの体積の変化を比較するとスタディです。ピタバスタチンのアトルバスタチンに対するプラーク容積退縮効果に対して非劣性を検証する研究です。非劣性試験というのは、統計的にかなりちょっと特殊な処理をして、劣っていないということを証明するということです。300人あまりの症例で、150名ぐらいがリバロ、150名がリピトールで、250例あまりIVUSが2回できている人がいて、非常に精度が高い。ACSの患者さんということで、ST上昇型心筋梗塞の人が中心に入っています。フォローアップ時のLDLが、リバロ群が81、リピトール群で84と、両群とも同じ程度にLDLは下がっています。リピトールとリバロを比較したときに、リバロのほうがHDLが高くなる効果が強いと期待されるわけですが有意差

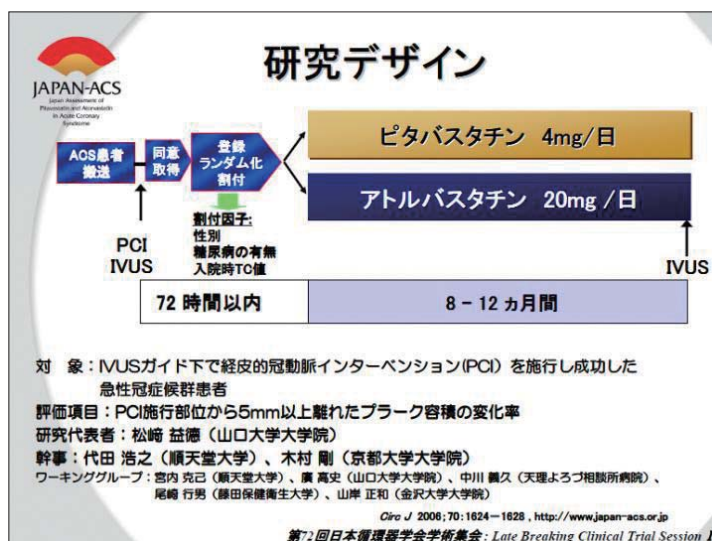


図3

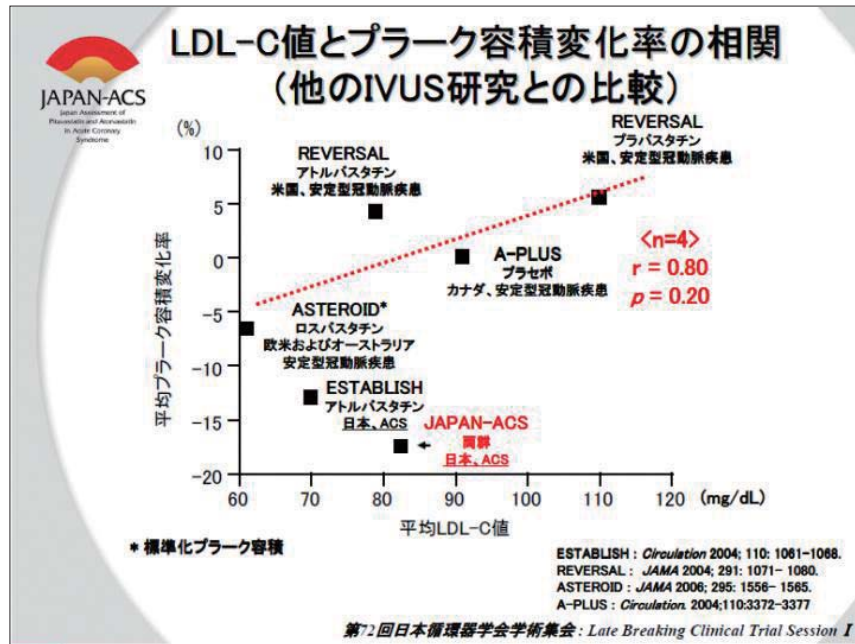


図4

はありませんでした。どちらもストロングスタチンですので、全部合わせると、プラークの体積が17.5%減りました。非劣性の証明もできて、プラークの体積が退縮するという効果に対しては、ESTABLISHを追試したことにもなりました。ピタバスタチンに、アトルバスタチンと同様にプラークの体積を減らす効果がある。なおかつこのスタディで面白かったのは、糖尿病のある人よりも、糖尿病のない人においてプラークの体積が減少しやすい。ピタバスタチンにおいても、アトルバスタチンにおいても、両方において認められています。

プラークの容積が増える・減るで、LDLをいくつまで下げたかというのは、先ほどREVERSALでいうとその変曲点は80mg/dL位です。それが一つの直線上にあるとされていますが、日本人では同じだけLDLを下げると、プラークはすごく退縮しました(図4)。今回このJAPAN-ACSも80まで下げ体積が減ったのですが、そのスタチンの影響が欧米人とは違った線上にある可能性もあり、反応性の違いを感じさせます。

岡部 まとめると、日本人のACS患者のプラークの退縮に対して、リパロはリピトールと同様にプラーク容積を減少させて非劣性が証明された。冠動脈プラークの退縮と、LDLの低下の値には相関はなく、言いようによってはスタチンを飲むだけでプラークがかなり減少する、糖尿病患者の人は冠動脈プラークが退縮にくいということも明らかになったと思います。日本人におけるスタチンの冠動脈疾患研究は、そう多くなかったんですけど、臨床的なエンドポイントのMUSASHI-AMIというスタディも出てきたり、JAPAN-ACSとか、日本人でのエビデンスを構築していくことも大切ですね。そのなかで単に欧米人でのデータと同じところには乗ってきていなさそうなので、やはり日本人の患者を治療しているわけですから、日本人群のデータということを今後さらに蓄積していくことが重要と感じました。

朔 JAPAN-ACSは、大変成功したスタディだと思っていますが、スタディ中の心臓病患者の日本人は欧米人とちょっと違うかもしれないのですが、日本人の若者の食生活は、ほとんどアメリカ人と同様で、それがどのように持ち越し効果していくか、将来的にも日本人は違うのか問題ですが、genetic

な影響もありますかね？

中川 例えばステント血栓症にしても、どのスタディでもだいたい欧米よりも半分ぐらいのステント血栓症の頻度であったり、ACSの発症そのものの頻度も虚血性心疾患の発症そのものの頻度も低い。血小板凝集能も多少違いそうですし、プラークの体積の縮小の仕方、動脈硬化の成因とか、ちょっと違う可能性がある。それが生活習慣なのか、DNAレベルで違うのか、今後やっぱり研究を進めていく必要を感じますね。

岡部 IVUSから臨床的なエンドポイントを推測できるかですが、ダイレクトに、その質問に対しては、先生は、どういふふうにお答えされますか。

中川 なかなか難しいと思いますね。そこ間の橋渡しをする証拠がちょっと少ないように思うんですね。ですから、プラークの体積の縮小と臨床的なエンドポイントの橋渡しという研究がもう少し必要なのかな。プラークの容積が減っていることがプラークの性質がどう変わるのかとか、そういったようなことをもっと積み重ねていくのは重要だと思います。

朔 イベントを下げるというのは、LDLを下げるということを通してスタチンが働いているのか、例えば抗酸化剤とか抗炎症剤という意味においてのスタチンが重要であれば、LDL-Cが低くても投与します。スタチンが何の薬なのか、かえって混沌としてきていますね。LDLを下げる薬であるのですが、多面的作用をもっていますので。

Prof. Saku's Commentary

2008年AHAでは、LDL-C<130mg/dLかつhs-CRP≥2mg/Lの心血管疾患、糖尿病がない集団(一次予防)にロスバスタチン(20mg/日)、またはプラセボを投与し、追跡した研究が報告された。一次エンドポイント(MI, stroke, UA, CVD death, etc)はロスバスタチン群で44%低下した。しかし、LDL-Cを下げたトライアルであり、CRPをターゲットに下げた研究ではない点、注意して解釈する必要がある。いずれにしろ、スタチンの効果は一体何であろうか? 良いことばかりの薬剤である。また、現在の日本人中高年者のスタチンの効果は欧米人に比較してちょっと違うようである。