

# 神奈川県循環器エキスパート座談会

## 入退院の繰り返しを減らすことは可能なのか？

神奈川県循環器エキスパート座談会 入退院の繰り返しを減らすことは可能なのか？

出席者(発言順)

**齋藤 滋氏**

湘南鎌倉総合病院 副院長

**高橋 淳氏**

横須賀共済病院 循環器センター長

**猪又 孝元氏**

北里大学医学部 循環器内科学講師

**西田 隆寛氏**

小田原循環器病院 副院長

### ■ Short Lecture

#### 日米で病態が大きく異なることに留意

齋藤 本座談会では、『循環器領域において、患者の入退院の繰り返しを減らすことは可能か?』と題し、先生方との意見交換をします。

最初に、循環器領域における疫学データや調査研究の中から、気になる点を幾つかピックアップして、本日の討議につなげたいと思います。まず、第一に振り返るべきは、米国マサチューセッツ州で60年にわたり継続されているFramingham Heart Studyでしょう。近年、メタボリックシンドロームが注目されていますが、この概念の根源は、本Studyが30年近くも前に指摘したマルチプルリスクファクターにあります。危険因子が一人の人間に集積した場合、心血管疾患発症のリスクが急激に上昇するという病態を“マルチプルリスクファクター”と総称し、共通するリスク因子として収縮期高血圧、コレステロール、糖尿病、喫煙、左室肥大などが該当することを明示しました

(Kannel WB. et al: Am. J. Hypertens., 13, 3S-10S, 2000.)。

例えば45歳男性のケースでは、それらのリスク因子が全て揃うことで、向こう10年間の冠動脈イベント発症予測率が実



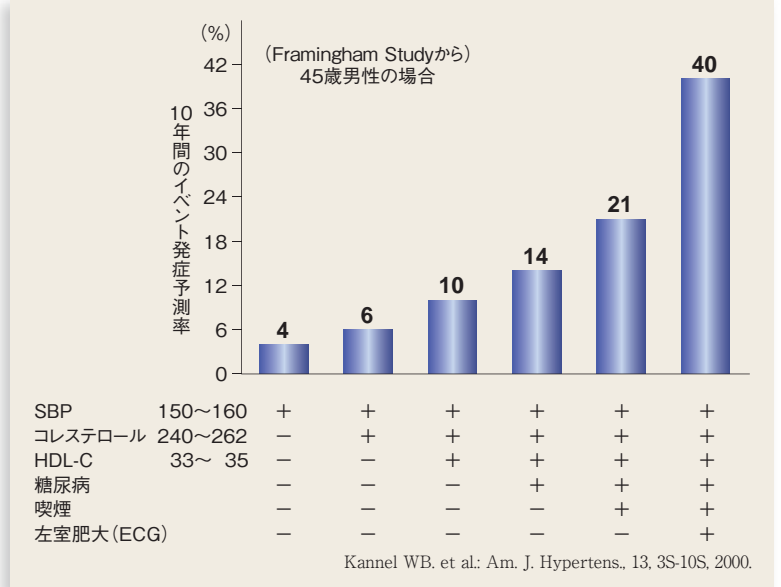
齋藤氏

に40倍にも上昇してしまいます(図1)。われわれ循環器医は、こうしたことを絶えず念頭に置いて診療にあたるべきでしょう。

次に、2003年から日本を含む世界の主要6地域にて実施されているREACH Registry (REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) について言及します。本調査は、アテローム血栓症またはそのハイリスク例における心血管疾患イベント発生率の調査、およびアテローム血栓症の危険因子や世界各地におけるリスク管理の評価を目的とした、大規模前向き観察研究であります (Steg PG. et al: JAMA., 297, 1197-1206, 2007.)。

本調査から得られた重要な知見として、まず、イベント既往例における再発率の高さが指摘されています。また、患者背景国際比較からは、日本人患者に男性が多く、喫煙者も多い一方で、高度肥満は圧倒的に少ないが、糖尿病比率はそこまで変わらないことが示されました。疾患内訳としては、日本で脳血管疾患が多く、冠動脈疾患が少な

図1 危険因子の重複と冠動脈イベントの発症率の関係



いのに対して、米国では冠動脈疾患が非常に多く、脳血管障害が比較的少ないという実情が示されました(表1)。幸いにも、日本人患者の死亡率は米国に比して低いのですが、逆に、再発や入退院の繰り返しが増える可能性があると考えられます。本調査からは、日米の使用薬剤比較も読み取ることが出来ます。結果として、日本ではCa拮抗薬の使用が多いが、β遮断薬やアスピリンは比較的少なく、スタチン服用率は世界で最も低いという傾向が示されました。

最後に、冠動脈狭窄部位に留置する薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent : DES) について、私の見解を述べます。欧米ではDESの急速な使用拡大があり、長期の成績を検証すべき時期に差し掛かっています。2006年のヨーロッパ心臓病会議(バルセロナ)で提議されたDESの長期安全性に関する論争、すなわち『DES留置後に死亡・心筋梗塞が増えるのではないかと』という疑問に対しても、慎重な検証が続けられています。

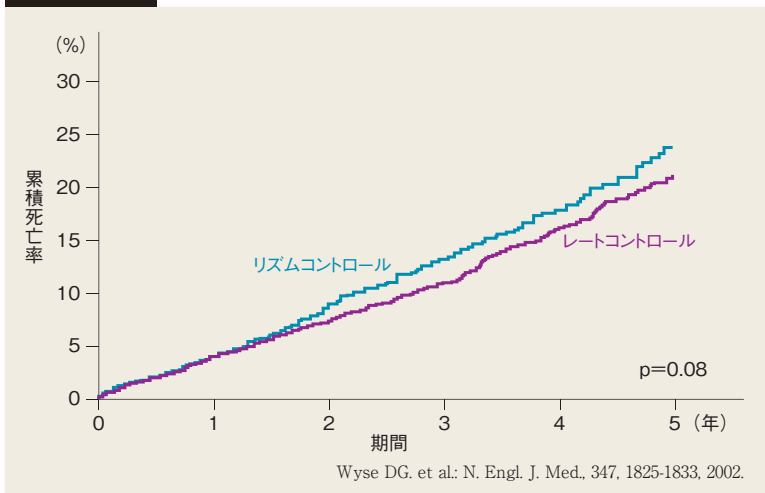
一方、Cypherステントの長期使用成績を国内で前向きに検討したJ-CYPHER Registryの中間解析からは、欧米に比べてステント血栓症の頻度は著しく低く(ARC definite/probable 1年 0.62%)、1年以降のステント血栓症の増加傾向も明らかではありませんでした(ARC definite/probable 2年 0.73%)。今後、追跡期間を延長してデータの信頼

表1 REACH Registryにおける日米の患者背景比較

	Total (n=64,977)	北米 (n=25,999)	日本 (n=5,021)
冠動脈疾患	59.41%	60.67%	44.85%
(心筋梗塞)	31.67%	31.73%	22.53%
脳血管疾患	27.72%	21.00%	39.08%
(脳梗塞)	20.27%	13.97%	35.19%
末梢動脈疾患	12.18%	9.16%	12.01%
リスクファクターのみ	18.11%	25.03%	16.55%

Steg PG.: JAMA., 297, 1197-1206, 2007.

図2 AFFIRM試験における累積死亡率



性を高める必要があるものの、現時点の国内実地臨床では少なくともDESの安全性懸念を示唆する兆候が認められていません(木村剛ほか: 医学のあゆみ, 221, 953-958, 2007.)。

以上のように、日米では患者背景や病態が明らかに相違しており、治療薬剤や治療反応性にも異なる面があるため、米国のガイドラインやコンセンサスに対する短絡的な追従には慎重でありたいと思います。

## Discussion-1

### 海外のエビデンスを参照するには限界がある

齋藤 それでは、先生方の各専門領域において、『入退院を繰り返す現状』がどうなっているのかを伺います。まず、高橋先生からお願いします。

高橋 不整脈の分野で問題になっているのは、心房細動(AF)だと思います。かつて、心筋梗塞後の心室頻拍(VT)が問題になった時代もありましたが、現在では非常に少数です。入退院を繰り返すという観点では、やはりAFが中心的になっています。AFの罹患患者数は74万人(人口の0.6%)と推定され、今後さらなる増加も懸念されることから、もはや“稀な疾患”ではありません。

AFは一般的に発作性として発症し、持続性の時期を経て永続性に至ることが知られています。時間経過に伴って薬学的・電気的除細動が困難になるばかりか、心原性脳塞栓症や心不全のリスクともなるために、発症初期段階から積極的な薬物治療が望まれています。

齋藤 患者背景や病態に日米格差はありますか。また、海外の治療方針やエビデンスは、日本においても参照可能でしょうか。

高橋 AFに対しては、生命予後の改善を目的に、リスクに応じた抗凝固療法による脳卒中予防を行いつつ、QOL維持の観点からリズムコントロール(除細動と洞調律維持)または、レートコントロール(心拍数コントロール)のいずれかを選択します。

目下のところ、このリズムコントロールとレートコントロールの優劣を問う議論が続けられています。何故なら、2002年に発表されたAFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) 試験では、大方の予想に反してリズムコントロールの優位性が証明されなかったからです(図2)(Corley SD.



et al.: Circulation., 109, 1509-1513, 2004.)。

ただし、AFFIRM試験で使用された抗不整脈薬の大部分はアミオダロンであり、日本における抗不整脈薬の使用実態とは大きく異なっていました。患者背景も相違があるように思われます。そこで、日本独自のガイドラインに従って抗不整脈薬を使用し、リズムコントロールとレートコントロールの有効性を比較する“J-RHYTHM試験”が実施されました。以上のように、米国の臨床試験結果やコンセンサスが、日本の実態に全て合致するとは言いきれません。AFもその一つではないかと考えられます。

**齋藤** 猪又先生のご専門は心不全ですが、そちらの領域でも海外エビデンスは鵜呑みに出来ないという状況でしょうか。

**猪又** 心不全では、急性期治療と長期管理とを区別して考える必要があります。前者に関しては医師の経験に基づき、患者ごとの状態に適した臨機応変な対応が求められます。一方、後者に関しては生命予後という目に見えない部分を扱いますから、大規模臨床試験の結果をエビデンスとして導入するしかありません。

その前提において、海外のエビデンスを日本人に適用できるか否かですが、やはり患者背景や使用薬剤などで完全一致をみることはありませんから、無条件に受け入れることは出来ないと思います。しかしながら、国内オリジナルのエビデンスを作り上げるのにも限界があります。そこで、遺伝的バックグラウンドで類似性の高い東洋人データを含む大規模臨床試験に注目して、層別解析を行うなどの努力が必要かつ有用ではないかと考えられています。

**齋藤** 現実的な方法として、確かにその通りとします。ただ印象としてですが、東洋人データを参照する場合でさえ、私は注意が必要だと感じています。例えば、私自身は多数の中国人を対象に冠動脈インターベンションを施行してきました。その経験に基づいた意見ですが、彼らの病態は日本人よりもむしろ欧米人に近い印象を持っているからです。西田先生、この点も踏まえて海外エビデンスに対するお考えを聞かせて下さい。

**西田** 個人的には、海外のデータやガイドラインは参考程度に留め、自験例の蓄積を重要視するようにしています。私の専門は経皮的インターベンション治療 (PCI) ですが、この分野でもやはり生活習慣の違いや人種差が大きく影響してくるからです。

日米の相違を、かいつまんで説明致します。急

性冠症候群の海外実態に関しては、GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) Registryが参照可能です (Fox KA. et al.: JAMA., 297, 1892-1900, 2007.)。これは1999年から2006年までの間、東洋人を含まない世界14カ国にて急性冠症候群の予後を調査したものです。その結果、ST上昇型心筋梗塞 (STEMI) では発症6ヵ月後の死亡が減少しておらず、非ST上昇型急性冠症候群についてのみ死亡の減少が認められました。



入退院の繰り返しについては、米国Colorado Health Science Centerの調査が参考になります (Maddox TM. et al.: BMC. Cardiovasc. Disord., Sep12, 7, 28, 2007.)。本調査では心筋梗塞および不安定狭心症にて入院した患者を対象に、退院後の再入院を追跡していますが、結果として1年後の再入院率は、STEMIで17.6%、非STEMIで23.3%、不安定狭心症では26.6%と報告されました (図3)。

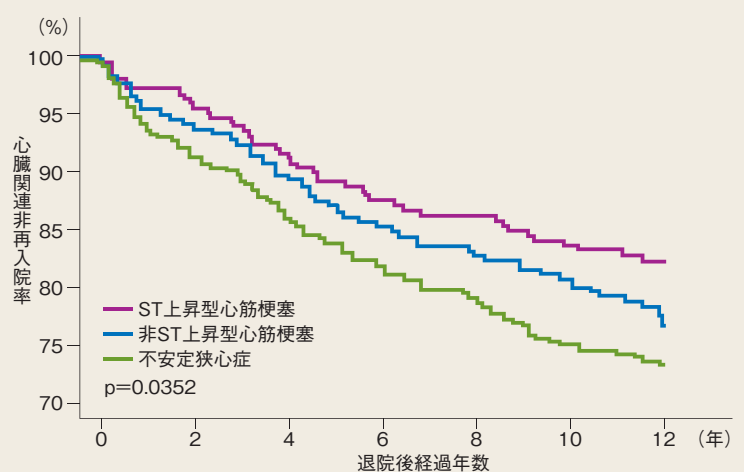
一方、日本人の調査研究は非常に少ないのですが、京都第一赤十字病院のグループによる報告では、平均2.4年の追跡で20%前後の再入院率が認められています (Shiraishi J. et al.: Circ. J., 70, 518-524, 2006.)。以上のことから、両国の直接比較は出来ませんが、おそらく日本人患者の再入院率は米国に比して低いものと考えられます。

## Discussion-2

### 日本人のエビデンスを今後どのようにして構築すべきか

**齋藤** PCIの領域においても日米相違が明確である

図3 心筋梗塞および不安定狭心症患者における退院後の再入院率



Maddox TM. et al.: BMC. Cardiovasc. Disord., Sep12; 7, 28, 2007.

ことから、自国民のエビデンスを必要としている状況だと思えます。それが乏しい現在、西田先生はいかなる根拠で治療方針を決定されていますか。治療法の具体例も交えてご説明ください。

**西田** 私はやはり、少数例でも自験例の経過を重要視し、それに基づいた治療指針を持つように努力しています。冠動脈血行再建後のステント留置に際しては、DESではなくベアメタルステント（BMS）を主に選択しています。抗血小板療法には、クロピドグレルではなくチクロピジンを用いることが多いです。BMSやチクロピジンは、一世代前の治療法だと思われがちですが、安全性と有効性に関するデータ蓄積が存在し、何より使いこなしていますので、それらを継続しております。今後は、確立された治療法を守りつつ、新しい技術を急ぐことなく慎重に導入してゆきたいと考えています。

**齋藤** なるほど、解りました。では、高橋先生に伺います。先生は心房細動のアブレーションを積極的に実施されていますが、その際の適応基準などに日米相違がありませんか。また、患者の病態についてはいかがでしょうか。

**高橋** 心房細動のアブレーション治療は、薬剤抵抗性例が適応となり、そのインディケーションに日米間の相違はありません。それよりも、カテーテルアブレーションの手技や習熟度に施設間差が大きく、これが治療成績を左右している現状が問題視されています。国内外のガイドラインの互換性を云々する以前に、基本的な未解決の課題があるのです。病態に関しては、電気生理学的な側面で人種差があるのか否か解りません。ただ、患者の体格は全く異なります。

**齋藤** ありがとうございます。続いて猪又先生にお聞きします。日米の臨床試験を比較すると、概ね日本人の成績が優れているように思われます。その背景には、何が関係しているのでしょうか。

**猪又** 医療システムの違いが少なからず影響しており、国民皆保険制度の恩恵があるものと想像できます。ただし、未曾有の超高齢化社会を迎える今後の日本では、従来通りの医療レベルを維持できるのか心配です。医療資源の再配分などが課題となるでしょう。医療システムの再構築に失敗すると、放置される患者を生み出すかも知れない。例えば心不全患者などは、必要な治療が施されないまま放置されかねません。ですから、医療政策に訴えると同時に、院内でも包括的かつ効率的なシステム作りの方向性が求められるでしょう。



猪又氏

**齋藤** 心不全を対象とした大規模介入試験が、海外で次々と実施されるなか、日本ではそうした活動が一向になされません。これについてはどうお考えでしょうか。

**猪又** 心不全の、特に長期管理では、大規模介入試験にて予後を追跡しなければ治療の妥当性が評価できません。その意味で、日本人のエビデンスを持つことが理想的であることは事実です。しかし、現状を勘案すると、海外のエビデンスを上手に取り入れる工夫も必要でしょう。日本人で多少なりともデータを蓄積した上で、海外データと対比させる中で相違の少ない部分を取り入れる。相違があるのなら、その理由を追求する。このように対応しつつ、将来的には自国のエビデンス確立を目指す。そんな考え方が、現実的だろうと思います。

**齋藤** 患者背景や病態、治療が異なりますから、やはり日本人で長期予後を見て、治療法の妥当性や優劣を評価する必要があります。その際に、臨床試験のコスト負担が第一の問題となるでしょう。たとえ製薬企業主導型の臨床試験であっても、最終的にそのコストは国民負担に転化されてしまう。ですから、それに見合っただけの意義を臨床試験に求めなければならぬ。

また、欧米に比べて日本では、症例登録のスピードが非常に遅いため、海外の既報告を後追いついてしまう。欧米で確立したエビデンスを、日本で再び検証する形です。それでも意義があるということ、医学的・倫理的・医療経済的な各側面から主張しなければなりません。これは非常に大変な仕事です。

**猪又** まったく同感です。日本人のエビデンスが必要な反面、それを構築するのは容易ならざることです。そこで、海外の大規模臨床試験に参加した上で、のちに日本人だけのサブ解析を行うといった手法も含めて、今後の在り方を考えるべきです。

**高橋** 海外と共同で臨床試験を進めるというのは、今後大切になってくる視点だと思います。PCIの領域では、日米で使用しているデバイスがほぼ共通していますから、現実的に可能性が高いのではないのでしょうか。

**齋藤** 西田先生のご意見はいかがですか。

**西田** 非常に良い考え方だと思います。ただし、注意しなければならない点もあります。諸外国の中には、新規治療法の安全性を十分に確認しないまま臨床応用を始めてしまい、問題が起きたら中止すれば良いという考え方もあるようです。過去に欧州の新規デバイスで、そうした例が実際に見受けられました。ですから、日本人患者を実験台にしないよう、

節度ある態度と基準が必要だと思えます。

**齋藤** 私は各国の厚生労働省関係者が集まるワーキンググループのメンバーなのですが、実際に国際共同治験を実施しようと考えても、法律面での障壁が存在するなどして容易ではありません。しかしながら、そうした困難を乗り越えてでも、国際共同研究を進める意義はあるでしょうし、日本人のデータを得る近道の一つだとも思えます。

### Discussion-3

#### 心保護的に働くARBの有用性

**齋藤** 患者の入退院の繰り返しを減らすためには、日本人の病態研究を推し進め、日本人での介入試験と予後評価を行うことが必要不可欠だと思います。そのために、今後どのような方向性があるのかを議論してきました。一方、現状においては海外エビデンスを参考にしつつ、自身の経験などを踏まえて治療を行うことになるでしょう。

さて、ここからは心血管疾患の2次予防に焦点をあてて、ディスカッションしたいと思います。先生方は、心血管疾患の2次予防を念頭に置いて、患者にどのような指導をされていますか。

**西田** 高血圧治療の重要性を強く説いています。ただし、治療に難渋するケースが少なくありません。例えば、日本高血圧学会から『高血圧治療のガイドライン2004』（表2）が提唱されていますけれど、これを全て守れと言っても、外来患者ではなかなか実行に結びつきません。若年層ではストレスに感じて実行できませんし、高齢者層ではそもそも治療のモチベーションが低くて実行されないという実態があります。

**齋藤** それは問題ですね。糖尿病も心血管疾患の重要な再発リスクだと思いますが、それについてはいかがですか。

**西田** 厚生労働省の調査によれば、糖尿病患者数の増加が指摘され、久山町研究からは、糖尿病が虚血性心疾患の重要なリスクであることが明示されています。従って、糖尿病患者における心血管系イベントの抑制が、現代医療の優先課題の一つになっています。

**齋藤** 心不全の発症予防については、どのような治療戦略が有効でしょうか。

**猪又** われわれの施設には、重症心不全患者が多く集まってきます。率直に申し上げて、重症化する以前に適切な治療が行われていなかったことが想像される症例も少なくありません。心不全は進行性の病態ですから、心不全の兆候を認めたら、

その進行を初期の段階で食い止めるとのポリシーが非常に重要です。ACC/AHAの慢性心不全ガイドライン（図4）では注目に値するコンセプトが提唱され、ステージを4つにAからDに分けて、心臓の器質的な障害はあるが目に見える心不全はないステージBのみならず、高血圧やメタボリックシンドロームとか、心不全に至るかもしれないリスクを有しているだけのステージAから早期にRA系遮断の重要性が明示されています。ARBに関しては、現段階では十分なエビデンスがあるとは言えませんが、長期でみたときの心不全やそのリスク因子への有効性が明らかになることを期待しています。

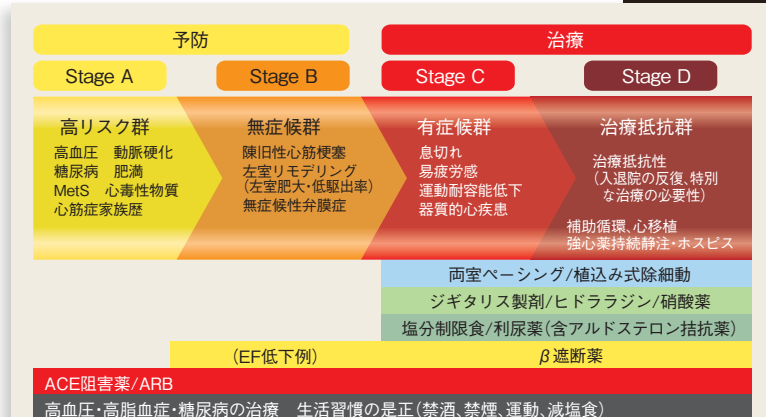
**齋藤** その期待しているARBですが、どのARBを使うかというのはどういうことで決められているのでしょうか。

**猪又** エビデンスというのはある設定での結果しか通用しませんので、例えばカンデサルタンで導かれたCHARM（Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity）試験の結果はあくまでもカンデサルタンでしか言えない。ですから、必ず「ARBを使っている」とだけ言わないように留意すべきです。そして、「カンデサルタンを使っている」とすれば、それはなぜか、その背景は何か、こういうスタデ

表2 高血圧治療のガイドライン2004（日本高血圧学会編）

- 1) 食塩制限6g/日未満
- 2) 野菜・果実の積極的摂取  
コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える
- 3) 適正体重の維持: BMI (体重 (kg) ÷ [身長 (m) × 身長 (m)] で25を超えない
- 4) 運動療法: 心血管病のない高血圧患者が対象で、有酸素運動を毎日30分以上を目標に定期的に行う。
- 5) アルコール制限: エタノールで男性は20~30mL/日以下、女性は10~20mL/日以下
- 6) 禁煙  
生活習慣の複合的な修正はより効果的である。

図4 ACC/AHAの心不全治療ガイドライン



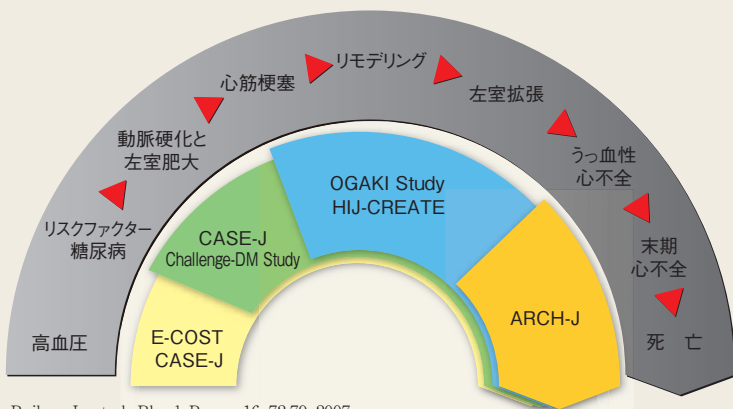
ACC/AHA 2005年度版慢性心不全治療ガイドライン, p8より作図(一部改変)

イがあって、目の前の患者さんがその設定条件に非常に近いので使っている、など必ずクラスを言わせるように指導を心がけています。その意味でカンデサルタンは、日本人の多くの患者背景のもとでのエビデンスが構築されている薬剤です(図5)。エビデンスの意義を考えると、きちんとエビデンスを持っている薬剤を優先して使うのが当然に思います。

**齋藤** よく解りました。不整脈治療の分野でも、ARBに対する期待が大きいとされています。高橋先生、心房細動(AF)を例に挙げて簡単にご説明いただけますか。

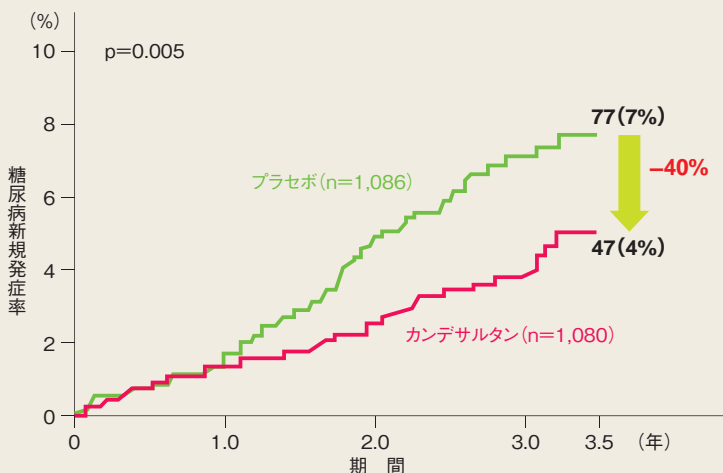
**高橋** レニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬により、心不全症例で予後改善効果が示されると共に、不整脈発症頻度が低下することが知られています。当初は、重症心機能低下例における心室頻拍の減少や、突然死の減少に焦点があてられましたが、今日ではARBの抗AF作用が関心を集め、心不全

図5 カンデサルタンの日本人のエビデンス



- Ruilope L. et al: Blood. Press., 16, 72-79, 2007.  
 1) Suzuki H: Hypertens. Res., 28, 307-314, 2005.  
 2) Kondo J: Am. Heart. J., 146, 1, 2003.  
 3) Ogiwara T: Hypertension., 51, 393-398, 2008.  
 4) Challenge-DM記録集  
 5) Matsumori A. et al: Eur. J. Heart. Fail. 5, 669-677, 2003.  
 6) Kasanuki H. et al: AHA Scientific Session 2007, Orlando.

図6 CHARM-Preserved  
カンデサルタンによる糖尿病の新規発症抑制



Yusuf S. et al: Lancet., 362, 777-781, 2003.

を対象とした大規模臨床試験からは、副次解析結果としての新規AF発症抑制などが報告されるようになりました。

AF治療には、従来から抗不整脈薬が使用されてきました(ダウンストリーム治療)。一方、最近ではARBを用いて、高血圧などの伸展刺激にて生じる電氣的・構造的リモデリングを抑制し、AFの新規発症や慢性化への移行を抑制しようとする“アップストリーム治療”が注目されているのです。

**齋藤** ARBの心保護作用は、多岐に及んでいますね。西田先生、コメントをお願いします。

**西田** カンデサルタンを用いたCHARM試験が、心不全治療におけるARBの位置づけを明確にしたのだと思います。

CHARM試験は、欧米を中心とした26ヵ国で実施された大規模臨床試験です。対象はNYHA分類II~IV度の心不全患者7,601例であり、CHARM-Alternative (LVEF ≤ 40%でACE阻害薬に非忍容の患者対象)、CHARM-Added (LVEF ≤ 40%の患者対象)、およびCHARM-Preserved (LVEF > 40%の患者対象)の3試験が実施されました。その結果、一次評価項目である「心血管死あるいは心不全による入院」は、CHARM-Alternativeで23%、CHARM-Addedでは15%と有意に低下しました。CHARM-Preservedでは、二次エンドポイントである「心不全による入院」に15%の有意な低下が認められたほか、糖尿病の新規発症抑制も報告されています(図6)。

**齋藤** ありがとうございます。それでは、本日のまとめをさせていただきます。①循環器領域において患者の入退院の繰り返しを減らすためには、各種疾患ごとに日本人の病態研究を推し進め、日本人のための治療最適化を行うことが大切です。②しかしながら、予後評価のための大規模介入試験を国内で実施するには困難が伴うことから、国際共同研究への積極的な参加も必要と思われます。③現状においては、海外エビデンスも参考にしながら、鵜呑みに出来ない部分は慎重に解釈する。④薬物治療においては、ARBの多彩な心保護作用が報告されており、特にカンデサルタンは諸外国のみならず日本人におけるエビデンスを有するため、日本人に対する各心疾患の2次予防にも期待ができる。

本座談会のテーマに掲げた『入退院の繰り返しを減らす』に対して、明確な答えは出せませんでした。ご自身なりの考えをしっかりと持ちになって、診療に取り組んでおられる先生方の生の声を聞くことが出来ました。本日は、誠にありがとうございました。