

# 冠動脈インターベンション 二次予防薬投与に関する二国間研究

慶應義塾大学医学部循環器内科 助教  
香坂 俊

今回はこのような発表の機会をいただき、光栄に思っております。

## 【スライド-1】

私の研究のタイトルは「冠動脈インターベンション 二次予防薬投与に関する二国間研究」ですが、今回はこの予防薬投与の他にワイドスパンで複数のプロジェクトをも行いますので、そちらの発表もさせていただきます。

## 【スライド-2】

冠動脈インターベンション、広くはPCIと呼ばれていますが、狭くなった血管にワイヤーを通して、さらに上にバルーンを通して広げてステントを植え込むといった、循環器内科で広く一般的に行われている処置です。

日本では大体およそ1年間に20万件、米国では50万件以上の件数が行われています。私は日米両方の診療に携わる機会があったのですが、その2国間の疾患背景、診断成績、そして二次予防等に対する考え方が大きく異なっていることを感じていました。しかし、そのことを国際的に比較できるデータは、まだ数多く存在していないのが現状です。

## 【スライド-3】

今回の計画として、この循環器内科の中心的手技といってもよいと思われるPCIの情報収集のための、多施設参加型によるWeb上のレジストリの構築を行いました。今回は

## スライド-1

### 冠動脈インターベンション 二次予防薬投与 に関する二国間研究



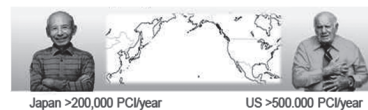
Shun Kohsaka, Hiroaki Miyata, Ikuko Ueda, Akio Kawamura, Shigetaka Noma, Masahiro Suzuki, Yukihiro Momiyama, Koichiro Sueyoshi, Susumu Nakagawa, Takashi Koyama, Shiro Ishikawa, Takahiro Oki, Toshiyuki Takahashi, Yutaro Nishi, Masaru Shibata, Shunsuke Takagi, Soushin Inoue, Kouji Negishi, Eric D Peterson, Fred A Massoudi, John S Rumsfeld and Keiichi Fukuda



## スライド-2

### Background

- 侵襲的冠動脈インターベンション(PCI)は虚血性心疾患の中心的治疗手技であり、世界各地で広く行われている



- しかし、その施行時の疾患背景、診断や成績、そして二次予防投与薬の現状を前向きに捉え、国際的なデータの発信を可能とするデータベースはまだ多く存在しない

その登録データを用いて、日米の二次予防の治療選択の違い、そして付け加えなのですが、リスクモデルの比較を行いました。

【スライド-4】

全体の構造はこういうことになっています。

JCD-KICSと我々は名前をつけていますが、こちらのものをACCのNCDRのデータと連携して比較するという形をとっています。

【スライド-5】

データの導入ために、このようなCRFを用意し、2、3、5、10というように、1つの章につき合計14ページ用意しています。この14ページの中で特に、PCIの危険度を予測するものと、あと、このPCIを行った後に、手技は成功してもその後の予後を改善するような薬がきちんと投与されていないと何にもならないということで、そういったことにフォーカスを置いたレジストリの構築を行いました。

【スライド-6】

参加していただく施設としては、私は慶應義塾大学に2008年から所属していましたので

スライド-3

### Background

- 我々はPCIに関する情報収集のための多施設参加型によるWeb上レジストリの構築を行っており、今回はその登録データを用いて日米の二次予防の治療選択の違いを明らかにすることを目的としたプロジェクトの提言を行った

スライド-4

**Japanese Cardiovascular Database (JCD-KICS)**  
Large, ongoing, prospective multicenter registry  
Data of approximately 200 variables Over 3,000 entries of PCI procedures

Common Format

University of Tokyo  
**Healthcare Quality Assessment**  
Hiroaki Miyata, PhD  
Quality Assurance  
Statistical Analysis

**National Cardiovascular Data Registry (NCDR)**  
sponsored by American College of Cardiology (ACC)  
Over 1,000,000 entries of CAD from over 500 institutions

スライド-5

スライド-6

### Participating Institutions

- 済生会宇都宮病院
- 日野市立病院
- 足利赤十字病院
- 川崎市市民病院
- さいたま市立病院
- 横浜市市民病院
- 国立病院機構 埼玉病院
- 平塚市民病院
- 国立病院機構 東京医療センター
- 伊勢原共同病院
- 慶應義塾大学病院
- 永寿総合病院
- 聖路加国際病院
- 東京歯科大学市川病院

そちらから始め、そことネットワークのある病院に徐々に、こうしたレジストリの登録とCRCの派遣、そしてデータの提供をお願いしてきました。

#### 【スライド-7】

登録された患者数ですが、2009年に始めて2010年から2011年ぐらいまで順調に進んでいきましたが、2011年ぐらいから（このグラフには出ていません）登録に相当苦勞するようになり、その時に少しテコ入れということで、色々な方法を打って現在に至るまで続いています。

#### 【スライド-8】

方法です。

1つめは、米国で虚血性心疾患急性期に、どの患者さんが危険かということでTIMIリスクスコアが広く用いられています。そのTIMIリスクによる評価が日本人に果たして当てはまるかどうかということ、検証させていただきました。

2つめは、先ほど申し上げた通り、手技を成功させても薬がうまく投与されていないと仕方がないということで、こういったところに日米の間にギャップが存在するかどうかということの検証を行いました。

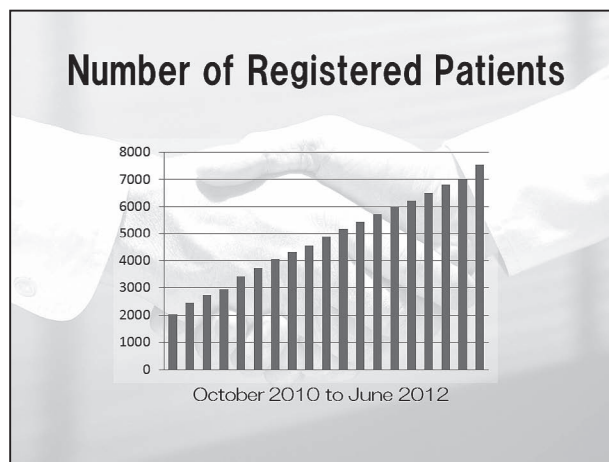
#### 【スライド-9】

1つめの結果です。

こちらはTIMIリスクスコアの、いわゆるテンプレートのモデルになります。

右の黒い部分に記載されている通り、65歳以上であるか等々の、いわゆる冠血管のリスクファクター7項目で3つ以上該当するかでACS（つまり急性期の冠動脈疾患）のリスク評価ができると米国では言われているの

スライド-7



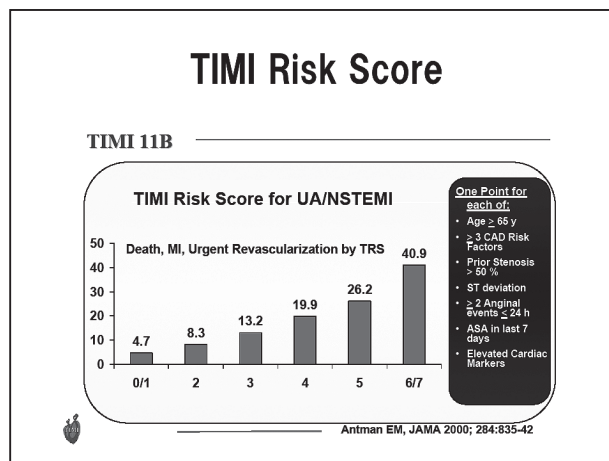
スライド-8

### 方法

本プロジェクトでは、特にPCIが必要となった冠動脈疾患患者の具体的な治療手技や二次予防の投薬に関して比較を行うことを主眼とした

- ① 米国で虚血性心疾患急性期に広く用いられるTIMIリスクスコアを我が国でPCIが行われた急性冠動脈症候群症例に対して用い、その有用性を検証した
- ② 虚血性心疾患に関してはガイドライン上推奨される薬剤が複数存在するが、本レジストリデータを用いて我が国でのPCI施行後の薬物の用途とその欧米との使い方に関して解析を行った

スライド-9



ですが、疾患数が異なる日本では果たしてどうなるかということを検証させていただきました。

【スライド-10】

詳細は割愛しますが、日本ではこういった急性期の患者さんが院内で亡くなるのが、米国と比べて大体30%減ぐらいになっています。死亡例に関しては少しnが足りない段階での解析ということになってしまいました。

【スライド-11】

ただ、日本人で多く見られる出血という合併症に関しては、同じように米国のリスクモデルが当てはまるということがわかりました。ローリスクのもので大体4.1%、中程度で5.7%、高リスクで7.3%ということで、きれいな相関関係が描かれています。

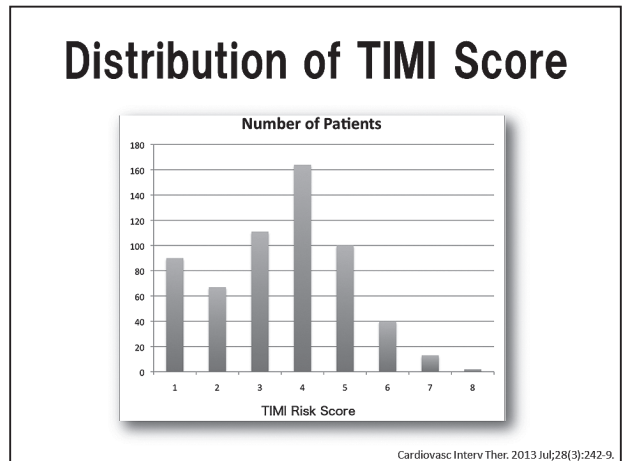
【スライド-12】

2つめの、投薬の違いについての検証です。

【スライド-13】

いわゆる虚血性心疾患に対して提唱されているものがA、B、C、D、Eとあります。ア

スライド-10



スライド-11

	TIMI low risk (0, 1, 2) N = 268	TIMI moderate risk (3, 4) N = 264	TIMI high risk (5, 6, 7) N = 55
Total complications	29 (10.8)	38 (14.4)	10 (18.2)
In hospital mortality	5 (1.9)	3 (1.1)	2 (3.6)
Severe dissection	3 (1.1)	2 (0.8)	0 (0)
Coronary perforation	0 (0)	3 (1.1)	0 (0)
Myocardial infarction after PCI	11 (4.1)	9 (3.4)	3 (5.5)
TIMI flow <3	7 (2.6)	15 (5.7)	5 (9.1)
Cardiac shock	4 (1.5)	4 (1.5)	2 (3.6)
Cardiac tamponade	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cerebral bleeding/infarction	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bleeding complications within 24 h	11 (4.1)	15 (5.7)	4 (7.3)
Puncture site bleeding	3 (1.1)	7 (2.7)	3 (5.5)
Puncture site hematoma	6 (2.2)	6 (2.3)	2 (3.6)
Gastrointestinal bleeding	1 (0.4)	3 (1.1)	0 (0)
Genitourinary bleeding	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)
Other bleeding	2 (0.7)	2 (0.8)	0 (0)
Blood transfusion	3 (1.1)	11 (4.2)	4 (7.3)

スライド-12

### 方法

本プロジェクトでは、特にPCIが必要となった冠動脈疾患患者の具体的な治療手技や二次予防の投薬に関して比較を行うことを主眼とした

- ① 米国で虚血性心疾患急性期に広く用いられるTIMIリスクスコアを我が国でPCIが行われた急性冠動脈症候群症例に対して用い、その有用性を検証した
- ② 虚血性心疾患に関してはガイドライン上推奨される薬剤が複数存在するが、本レジストリデータを用いて我が国でのPCI施行後の薬物の用途とその欧米との使い方に関して解析を行った

スライド-13

### Prescriptions after Coronary Interventions

# ABCDE

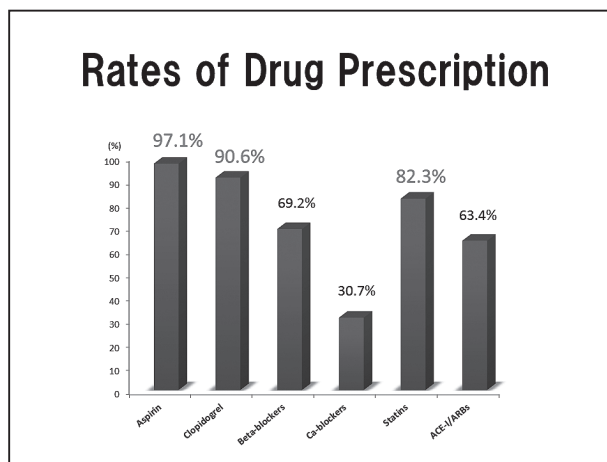
- Aspirin and Anti-Anginals (抗血小板薬)
- β-blockers and BP control (β遮断薬)
- Cholesterol and Cigarette control (スタチン)
- Diet and DM control (食事)
- Education and Exercise (運動)

スピリン、βブロッカー、そしてコレステロール、糖尿病のコントロール、運動ということですが、投薬でカバーできる部分がA、B、Cということになりますので、この部分の検証を行いました。

【スライド-14】

8,000例ではなく、だいたい5,000名前後登録させていただいた時点で検証したのですが、アスピリン、第2の抗血小板薬であるクロピドグレルに関してはかなり高い確率でいかれていて、このあたりは問題ないように思われます。さらにスタチンというコレステロールの薬に関しても82%ということで、非常に高い処方率があげられます。

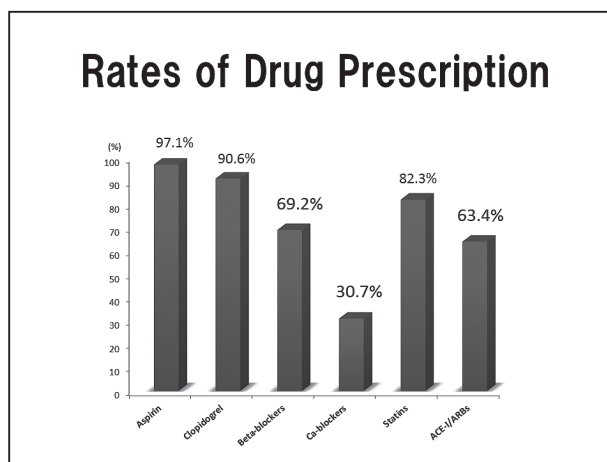
スライド-14



【スライド-15】

ただ、問題となっているのは、βブロッカーという降圧薬に関する意識が、どうも日米の間で差があるということです。そして、カルシウムチャンネルブロッカーという、米国では一般的に推奨されていないものの処方率が、日本では非常に高いことがわかりました。

スライド-15



【スライド-16】

この背景ですが、他の欧米からの冠動脈疾患のレジストリを比べても同じような傾向は認められて、日本はβブロッカーと呼ばれる薬の処方率が非常に低く、カルシウムチャンネルブロッカーという薬の処方率が非常に高い。欧米ではその逆の現象が見られています。

スライド-16

	CREDO-Kyoto	JSAP	j-Cypher	COURAGE	CRUSADE	PREMIER	NCDR
ASA	89%	92%	99%	97%	93%	96%	88%
Beta-blockers	22%	44%	38%	89%	86%	93%	78%
Ca-blockers	60%	57%	-	29%	-	-	-
Statins	33%	49%	54%	86%	73%	91%	77%
ACE-I/ARB	43%	42%	76%	69%	59%	79%	57%

【スライド-17】

そのあたりがどうしてかと、少し検証を進めてみたのですが、処方率が全体でパーフェクトにしている

ものはだいたい46%でして、何か  
欠けているというのはだいたい54%  
です。この多くがβブロッカーが欠  
けてしまっているということになり  
ます。

【スライド-18】

なぜ、このようにβブロッカーが嫌  
われるのかということ、患者さん  
の側のファクターで見ると、濃  
い色で出ているものが処方され  
る傾向がある方の特徴で、薄く示さ  
れているものが処方しやすい方  
ということになります。

ご高齢の方ですと、やはり血圧の  
管理に関するデリケートさがありま  
すので、副作用が強いとして敬遠さ  
れがちなβブロッカーは敬遠される  
のか、というところが見て取れまし  
た。また、来院時に心原性ショック  
であるとか血圧が全然足りないよう  
な方に関しては、やはりβブロッカー  
は処方しづらいのかということが分  
かったようです。他に、冠動脈疾患の  
リスクファクターがたくさんあるよ  
うな方に関しては、処方が入れやす  
いという傾向が見て取れましたが、  
これを今後、現場の先生方にどうフィ  
ードバックで返していくかというこ  
とが次の課題になるかと思えます。

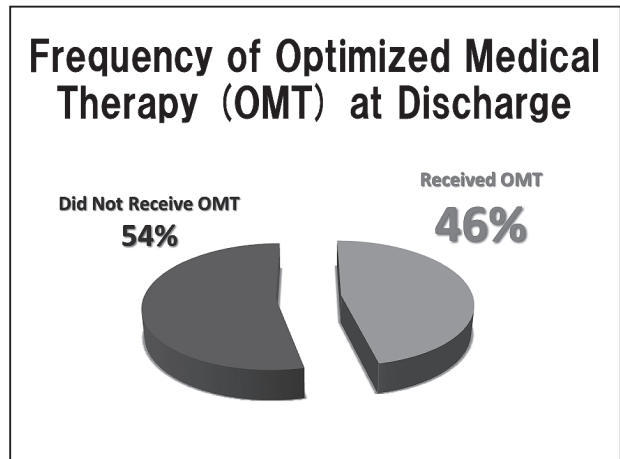
【スライド-19】

結語です。

今回の解析では、欧米のリスク評  
価やガイドライン上で適切な薬物使  
用に対する示唆が得られたことにな  
るかと思えます。

今後もこうした大規模データベースからの臨床現場へのフィードバックと、それにとどまらず診療そのものをどう変えていくかということのシグナリングの重要性も、ますます高まると我々は考えています。

スライド-17



スライド-18

	OR	95% CI		P value
Age ≥ 80 yrs	0.525	0.367	0.75	<0.001
Hypertension	1.3	1.001	1.688	0.05
Dyslipidemia	1.452	1.13	1.865	0.004
Prior HF	0.265	0.128	0.545	<0.001
STEMI	1.729	1.312	2.279	<0.001
NSTEMI	2.06	1.03	4.12	0.041
Cardiogenic shock	0.434	0.217	0.867	0.018
Emergent PCI	0.435	0.185	1.023	0.056

スライド-19

### まとめ/結論

- 今回の解析では欧米のリスク評価やガイドライン上の適切な薬物使用に関する示唆が得られた
- 今後も大規模データベースからの臨床の現場への適切なフィードバックの重要性はますます高まるものと考えられる
- また、高度に進歩し細分化・複雑化しているPCI成績の現状を、一施設だけでなく多数の施設で捕らえることはEBMの推進にも繋がるものと考えられる

---

今回、PCIに関して取り上げましたが、高度に進歩し複雑化しているこうした手技を、1施設だけではなく多施設で捉えることがEBMの推進にもつながると考えられます。

いわゆる臨床研究とかレジストリの構築に関して、どこに予算が必要なのかということをよく私も質問を受けるのですが、これは決して努力だけで補えるものではなく、システムとしてコーディネーターがいて現場の協力者がいて、ということでしか達成し得ないと考えています。そうした意味で、今13,000例というところまでできましたが、こちらのデータベースと米国のデータベースの比較から、今後日本が学んでいくだけでなく、日本の方から「こうした方に関しては米国でも当てはまるのではないですか?」といった提言を行っていけるレベルにまで育て上げることをゴールとしています。

## 質疑応答

**座長：**最後のほうのスライドに出てきましたし、薬の40%がガイドラインで適切とされる薬剤の使用が行われていないとお書きになられていますね。「適切でない」と書かれると、受ける印象も違うのですが、これはどういう意味になるのですか？

**香坂：**申し訳ありません。それは私の説明が不足しておりまして、「ガイドラインベースでない」と書くのが一番適切であったかと思えます。

**座長：**「ガイドラインに沿っていない」ということですか。後のほうで、日本ではβブロッカーが選択されにくいと言われ、これは事情をご説明されましたが、そういったことも含めてですか？

**香坂：**そういうことになるかと思えます。「ガイドラインベースでない」ということをどう捉えるか、日米でも温度差がかなりあると思えます。米国だと「ガイドラインベースでない」ということは、何か法律を破っているかのような印象で取られてしまいます。日本だと「ガイドラインはガイドラインであって、それにそぐわない患者さんも当然いるだろう」ということが広く認知されています。そのあたりも、アメリカみたいに杓子定規に行くのか、それとも日本みたいに個人の医師の裁量を大きくするのかというところは、これから多分話し合っていかなければならない内容だと思います。

**座長：**先生もお話しになったように、合併症なども加味されるので、どうしてもなかなかガイドライン通りにいかないですね。

最終的には医師の判断なのか、それともある程度欧米化して共通のガイドラインで標準化するか。先生は後者の方向の治療ということをお考えになっているようにも聞こえますが、そのあたりはいかがでしょう。

**香坂：** それは、最後に出させていただいたテーブルが非常に示唆が深いと思っています。ご高齢の方ですとか、血圧が低い方、ショックの方というのは、当然薬が入れにくい方であるわけですが、そういった方というのは、実はエビデンスがほとんどないところなのです。臨床試験であっても80、85という方はなかなか入りにくい。そこをアメリカはグレーゾーンとしないで「拡大適用」という形でしているのに対して、日本の医療の世界では、「そこはまだ無いところだから、当然まだわからない」というように取っている。そこが今後、研究が本当に必要な部分だと思われると思います。今まで「80、85の方は少数派ですから」ということで見逃されてきたかと思うのですが、そうも言われていない。あと、ショックの方と低血圧の方ですが、実はこの方々の与後が一番悪いので、その辺に関してもっと介入を考えていかなくてはいけない時期に入っているのかなと感じています。

**座長：** もう1つ。症例を選ばれた時に、米国と日本で、米国のほうは亡くなる方が多く、我が国では少ないという話をされました。術後のケアをする前に亡くなってしまいうケースと亡くならないケースがあって、その比率がかなり違うということでしたが、それは何か理由があるのですか？

**香坂：** これはデータとしては、私がこの前の段階で組んでいたデータベースで後ろ向きの研究の比較をざっとやったことがあるのですが、それで日本のほうが30%ほどリスクが低いという結果が出ています。その原因に関しては、これは私の生活の実体験なのですが、食生活ではないかと思います。

**座長：** 欧米の食事が、ですか。

**香坂：** はい。また、双方の国でカテーテルの手技をしても、日本の冠動脈の患者さんたちは非常に安定しているかと思います。米国の方は、非常にプラークとか、動脈硬化が非常に柔らかくて破裂しやすい印象がありますが、日本は血液がサラサラな傾向があり、滅多にアメリカのようにカテーテルが詰まったりとか、そういうことはありません。それは、遺伝性とか、民族性とか、そのあたりからの解析が必要です。さらに個人的に大事だと思うのは、これから米国でアジア系の人口が増えてきますので、そういったアジア系の方々がアメリカで同じ治療を受けていてよいのかということにもメッセージを繋げられれば、と思います。

**座長：** そういう人種差的なところがどうかなという考察が欲しかったのでお聞きしました。有り難うございました。