

講演 成熟期を迎えた冠動脈疾患治療における
残余リスクの管理

昭和大学医学部内科学講座（循環器内科学部門）

新家俊郎

第65回昭和大学医学会総会 教育講演①

2018年12月1日 14:50～15:15 昭和大学1号館7階講堂

○司会 それでは教育講演を始めさせていただきます。昭和大学医学部内科学講座循環器内科学部門教授 新家俊郎先生から、「成熟期を迎えた冠動脈疾患治療における残余リスクの管理」につきまして、お話をさせていただきます。座長は昭和大学学生会副会長 小川良雄先生、お願いいたします。

○小川 はい、それでは教育講演を始めたいと思います。まず最初に、医学部から新家俊郎教授。今紹介いただきましたように、今年の3月から循環器内科の講座責任者として本学に赴任されました。

恒例でございますので、新家先生につきまして、簡単にご紹介いたします。新家先生は1992年に神戸大学の医学部を卒業しまして、その後、同病院で研修を受けられました。その後大学院を終了し、2007年から米国の Saint Joseph's Translational Research Institute の研究員、その後また神戸大学に戻られまして、助教、講師、それから冠動脈疾患治療部准教授を2012年から務められております。ご専門は、冠動脈の疾患に対するインターベンションの治療の専門家でございます。多数の症例や多方面にわたる研究など紹介しきれないほどの業績をお持ちの方でございます。

本日は新家先生がどのようなお仕事を、これから私たちにどういうことをやっていただけるかも紹介していただければと思います。

それでは新家先生、よろしく願いいたします。

○新家 小川先生、過分なご紹介ありがとうございます。循環器内科の新家と申します。この度はこの学会で発表させていただく機会をいただきましたこと、小出会長並びに関係各所の先生方に厚く御礼申し上げたいと思います。初めてお会いする先生も

多くいらっしゃるかと思いますが、これからどうぞよろしくお願い申し上げます。

本日はこのようなタイトルを付けさせていただきましたけれども、私、循環器の専門でございます。循環器疾患に対する治療、こちら米国の報告でございますが、『ニューイングランドジャーナル』2012年に発表された、いろいろな科学的な技術進歩や創薬、育薬の結果、10万人当たりの心血管死亡率がどんどん下がってきている、ということを示している図になります。

さまざまな薬が開発されて参りましたが、動脈硬化にはやはりスタチンの効果は、非常に強いものでございます。血行再建という意味ではバイパスの手術、グルンツィッヒ先生がPTCAとして始められた冠動脈の血管を広げる治療、そして最近ではステントを入れるようになりました。さまざまなことが積み重なり、科学的な進歩の結果、死亡率がどんどん下がってきております。成熟期を迎えたと言って良いのではないかと思います。

本日は、このあたりの話を少しさせていただければと思っています。私の専門というふうにお話をさせていただきましたが、カテーテル治療においてはリスクの管理、再発予防という意味では薬物治療が非常に重要になります。そして最後に、終末像である心不全が増えてきているという話に少し触れ、本日の講演を終わりたいと思っております。

カテーテル治療でございますけれども、冠動脈疾患のカテーテル治療は、カテーテルを入れて冠動脈の閉塞している所を風船で広げて、ステントを入れるのが基本的な形になります。最も効果を発揮するのが、急性心筋梗塞であり生命予後改善効果が高いです。

こちら、私が治療させていただいた患者さんですが、若くして心肺停止の状態で運ばれてきたという方でございます。静止画で恐縮ですが、心停止に陥っており、補助ポンプが必要な状態でした。この方右冠動脈は、実は以前から詰まっていたようです。そして今回、こちら左の冠動脈の、前下行枝という一番大きい枝が詰まってしまう、その結果心臓が停まってしまったという状況でした。

当然のように、このような火事場仕事は私の仕事であります。ワイヤーを通して風船を広げて血行再建をすると、ここで詰まっていた血管が流れます。このような治療の結果、順調に回復して、社会復帰をしていただけますので、非常に良い治療なんだと思います。

ただこの方、右の冠動脈が元々詰まっておりましたので、狭心症が残ります。つまり動くとき苦しいという症状が残ります。以前は、このような冠動脈の慢性完全閉塞というものは再疎通をしにくかったわけですが、反対側からワイヤーを通したり、血管外の、後ほど触れます超音波法とか使ったりして、広げていくと、きれいに再開通できます。現在、このようなカテーテル治療が成熟してきたと言っても過言ではないかと思えます。この方、完全社会復帰をしまして、2年後にもう一度造影しても、非常にきれいな状態でございました。

日本の冠動脈のインターベンション治療は、非常にありがたい環境にあると思えます。急性心筋梗塞の再灌流治療が速やかに行われます。特に東京ですと、CCUネットワークもございます。血管内の超音波、光干渉断層映像法という、血管の中をより詳細に見る道具が保険診療で使えます。つまり病態を詳細に把握した治療が可能ですし、病診連携を通じて、非常に患者さんのネットワークを作っていくことができます。

私の研究としても使ってまいりました光干渉断層映像法、OCTと言いますが、これによって病態を詳細に把握するということが、臨床でも使用可能ですし、研究に繋げることもできます。冠動脈の3ミリぐらいの血管の中に、細かいカテーテルを入れていき、断層の画像を撮るわけですが、超音波を使っているのがIVUS、白黒のこのような画像です。近赤外線を使っているのがOCT、比べていただきますと、オレンジ色で見慣れませんが、非常に精

細、細かく見えているのがわかるのではないかなと思います。解像度がIVUSのおよそ10倍です。

さて、先ほど心筋梗塞の方を治療しましたという話をいたしました。心筋梗塞がどのように起こるのかは、病理学的な解析によってわかってきました。冠動脈の3ミリぐらいのものを切って、拡大している絵ですけれども、ここに脂質のプラークが溜まってきています。真ん中の少し白い部分を線維性被膜と言います。こちらだんだんプラークが溜まると薄くなってきます。薄くなってくると、右の図のように破れて血栓ができて、血の塊で心筋梗塞になるのが、およそ心筋梗塞の7割ぐらいのメカニズムであると言われていています。

このように、線維性被膜が薄くなってきて脂質のコアを持っているものを、Thin-cap fibroatheroma (TCFA)と言います。

先ほど示しましたOCTの画像を用いますと、よく似ている絵がこちら、見えるんじゃないかと思えます。これは生体内、患者さんの画像ですが、OCTで見ると、脂が溜まってきて、後ろが黒く抜けて飛んでしまいます。線維性成分の所は明るく見えますので、ちょうどこの辺りは線維性成分の被膜がとっても薄くなってきている、というのが見て取れるのではないかと思えます。

OCTを用いますと、この線維性被膜の厚さを測ることができます。つまり、それぐらい解像度が高くて、生体の中でこのようなものを測れるということでございます。ですから、線維性被膜が薄くなった部分を脆弱なプラーク (TCFA)として、生体の中で診断できるということでございます。

これは実際に心筋梗塞になった別の方です。ここが詰まっていて、OCTの画像、実際に患者さんの治療をしながら撮ると、狭くなって、この辺りで破裂しています。そこに血栓ができて、心筋梗塞になってきているんだということがよくわかります。ですから、このように脆弱なプラークになっていくことを防いでいくというのが、リスクの管理ということになろうかと思えます。

こちら残余リスクと言いますけれども、脂質異常症、コレステロール下げると動脈硬化になりにくいです。よって、まあ、非常に昔から言われてきたことで、冒頭のスライドで示しましたように、スタチンの治療っていうのが本当に大きなインパクトを持っ

てきたわけでございます。たくさんスタディ、臨床試験がされて、スタチンを入れることによって心筋梗塞の再発が大きく減少しました。

こちら、英語のフィギュアで申し訳ありませんが、LDL コレステロールをしっかり下げれば下げほど、心筋梗塞とか脳梗塞とか動脈硬化に基づく血管の病気によったイベントを減らすことができるということが、本当に多くの研究で報告されてきました。われわれも同じように研究をしている部分がございます。

最近では、PCSK9 阻害薬という、極端に LDL コレステロール下げる薬も、使えるようになってきています。PCSK9 というのは、肝臓表面の LDL レセプター、LDL を取り込む部分を、より促進させるように働く、そのような薬ですが、LDL コレステロール値は日本人では 70% ぐらい下がります。つまり 100 だった人が 30 まで下がるというわけです。

こういった薬をもってしても、MACE (Major adverse cardiac event)、心血管のイベントですが、こちら海外の報告で、ACS 急性冠症候群の後の人にこのアリロクマブという、減茶苦茶コレステロールが下がる薬を使った群と使っていない群、どうでしょうか。確かにイベントのレートは下がるのですが、このグラフを見ると、まああまり、こう微々たるものではないかなという印象を受けるのではないかと思います。とことん下げても、効果はあるけどその効果は限定的と考えざるを得ないのではないのでしょうか。

そのような点で、私自身は 1 つの研究テーマとして、糖尿病と糖代謝異常に注目しました。

まず、脂質低下療法を行っているにもかかわらず、心筋梗塞等で PCI 治療が必要になった人に、OGTT 糖負荷試験を行って、血糖値がどれぐらい上がるのかということ調べました。そうしますと、こちら英語で申し訳ありませんが、正常耐糖能は 14% に過ぎず、もともと糖尿病の人が 3 割、つまり半分ぐらいの人は、今回の検査で初めて糖尿病と診断、あるいは初めて IGT (前糖尿病) と診断された人たちでありました。

ヘモグロビン A1c を計ると 5.8、健診でも引っかからないというレベルの方であったということがございます。6.3 でもなかなか見過ごされ、ちょっと気を付けなさいねと終わるかもしれません。このよ

うに、脂質低下療法を行っていても悪化する患者さんは何らかの糖代謝異常があるということが示されました。

比較的軽い食後高血糖の人でも、動脈硬化が進展します。食後高血糖がもたらす血管動脈壁への悪い影響として、酸化ストレスの増加、凝固亢進などが想定されます。私自身はそこに注目をし、スタチン等を内服しても動脈硬化になった人は血糖変動が増悪因子であると仮説をたてました。

そこで糖尿病内科の先生と一緒に、持続血糖測定器を用いて、皮下にこのようなものを埋め込むと、1 日の血糖の変化がずっとモニターできるわけです。こちら 3 日分のプロットですが、ずっと食後に上がります。また下がって、また上がることになります。このように、変動する幅の平均値を計って、MAGE という指標を出すということを行いました。Mean amplitude of glycemic excursion の略ですが、血糖変動の指標として、今循環器とか糖尿病の領域で広く用いられているものでございます。

そこで、PCI をする人が待っている間に持続血糖測定器も付けて、血糖の変動を見ました。ごく簡単に結果をお示ししますが、先ほどご覧いただきました OCT で脂質成分の程度をリピッドインデックスとして計測を致しました。同時に、線維性被膜の厚さを測定しました。薄くなってきて破れやすいものは、TCFA と診断したわけです。

この MAGE という血糖の変動の指標とリピッドインデックス、脂質のプラークが溜まっている程度が正相関をする、MAGE が高くなると線維性被膜の厚さはどんどん薄くなる、という傾向が見て取れました。ですから、こういった血糖変動が脂質低下療法を行っている人に関しては、かなり動脈硬化の進展や、脆弱化に関与しているということが推定されました。TCFA があるということ予測する因子を多変量解析をしますと、この MAGE のみが残りました。

このことから、再発させないということが大事です。起こってしまえば、カテーテルで急いで治すということが大事です。ところが、そのように救命した人が日本で増えてきております。心不全パネミックと言いますが、あらゆる心臓疾患の終末像として、心不全がどんどん増えてきているという現状もでございます。2035 年まではさらに増加して

いき、人口が減ってくるにもかかわらず、心不全患者は増えていくとされています。高齢化してきて、いろんな合併疾患も起こってきます、つまり心不全が増えるということです。

最近では、これは余談ですが、Interventional Heart Failureという言葉もできてきます。先ほど冠動脈を治すのがPCIでしたけども、カテーテルで心不全を治そう、そういった言葉です。その1つは、ご存知のように高齢化と共に起こってくる大動脈弁狭窄症に対するTAVI、当院でもさせていただいておりますけれども、カテーテルで新しい弁を入れる治療法です。

また心不全が進行しますと、僧帽弁が逆流します。これは心臓が腫れてきて、僧帽弁が合わなくなって逆流しますが、この機能的に起こる僧帽弁逆流も確実に増えてまいります。当院でも導入準備をしているMitraClipという治療法があります。右心房から左心房に入って、カテーテルを、僧帽弁の所に、クリップみたいなものを持って行って挟むわけですね。挟んであげることで、ズレていた僧帽弁を合わせて、これで逆流を減らそうとするわけです。

ただ、今日申し上げたかったのは、このような急性期の治療はどんどん進歩してますし、再発の管理もできるようになってきました。しかし心不全はだんだん悪くなります。このように繰り返し悪くなって、そして最後は亡くなるということになります。どうしてもここは避けて通れないし、わが国では高齢化社会を迎えて、できるだけ再発予防することも大事なわけですが、どうしようもない終末期の方には、緩和ケアの準備をしていくことが大事になります。当院でも樋口先生らと一緒に、心不全のACP(Advanced Care Planning)、つまり、どのように最期を迎えるかを予め本人家族と医療者が議論しておくことを進めています。心不全の領域でも広く議論をされるようになっていきます。

ただ、心不全、先ほどのグラフにもありましたように、良くなったり悪くなったりします。がんと違って、どこが最後かなかなか予想できない所がありますので、積極的な治療と緩和ケアは同時進行するというのが、心不全治療の1つの特徴となるかと思えます。

これが最後のスライドですが、冠動脈疾患の治療、ほんとに進歩してきて、成熟してきたと思いま

す。PCIや薬物治療も進歩し、そしてさらに最近では、また新たなカテーテル治療もどんどん進歩してきていますが、特にわが国では高齢化社会を迎えて、いろんな終末期の医療を考えていかないといけないと思い、今取り組んでいる所でございます。ご清聴ありがとうございました。

○小川 新家先生、多彩な内容を非常にわかりやすくコンパクトにまとめていただきまして、ありがとうございました。インターベンションの治療、重篤な患者さんを救うということ、それから再発予防には脂質代謝だけでなく、糖質代謝も大事だということ。その後、TAVIとか新しいMitraClip、さらに心不全の終末ケアも含めて、まとめていただきました。とても時間を上手に使っていただきまして、さっきまで予定より遅れていたのですが、まだ3分ぐらいございますので、せっかくですからどなたかご質問ある方いらっしゃいますでしょうか。何でも結構です。はい、いいですか。では、宮崎先生。

○宮崎 生化学の宮崎でございます。やはり残余リスクの中では、糖尿病あるいは耐糖の異常っていうのが一番大きなテーマであるというふうに、先生、お考えですか。

○新家 はい、ありがとうございます。隠れているっていうことがポイントだと思います。コレステロールは採血すればLDLとわかりますし、薬飲めば下がりますので、患者さんは良かった良かったということになりますし、それでリスク管理がある程度できるわけですが、HbA1cだけ見ている人も、血糖の変動が本当に上がり下がりしている人もいれば、比較的低い所で推移して、上がり下がりしていない人もいるわけですね。だから、見る指標が今まで正確に見るものがなくて、同じHbA1c 6ぐらいの人でも、すごく悪い人と、良い人が、見極められていなかったというのが、これまでの診療なんだろうというふうに思っています。

○宮崎 かなり昔ですけど、セブントリースタデイっていうのがあって、日本の冠動脈疾患の発症率っていうのは欧米に比較すると1/5とかね、そんなオーダーだっていう。今は、現状ではどうなんですか。

○新家 少しずつ増えてきていると言われていたんですが、データ見ると、やっぱり、数年前のデー

ターでも 1/5 とか 1/4 とか、リスクは低いというのは間違いないと思います。ただ、若年の方で、メタボリックな方の割合が相対的に増えてきて、その部分は増えているって言われていますが、でも、絶対数としてはそんなに多くはないと思います。

○宮崎 先生なんかも非常に見事な、スリムな体型を維持されて、たぶん、さすがに、専門家だなと思いますけれども、先生、ご自身で動脈硬化性疾患の予防のために実践されていることがあったら、教えてください。

○新家 ありがとうございます。なかなかこちらに参りまして、運動もできていないんですけども、

アレですね、野菜を多く食べると、とっても基本的な所ですけども、まあ、食べ過ぎないことですかね。ありがとうございます。

○小川 はい、太っている私としては身につまされる意見でございます。高橋先生、大丈夫ですか。はい、わかりました。よろしいでしょうか。それでは新家先生のますますの活躍に祈念して、拍手で送りましょう。どうもありがとうございました。

○司会 ありがとうございます。それでは座長から新家先生に記念の盾の贈呈をいたします。

(記念盾贈呈)