

# DES時代の 術後の管理

～局所治療から全身治療へ～

DES時代が到来して10年が経過した。この10年間に局所治療のみでは長期予後は改善できないことがCOURAGE試験をはじめとする一連の試験より明らかになり、PCI専門医の役割も変化しつつある。至適治療は局所治療のみでは達成できず、運動療法、食事療法はもちろん、薬物療法が重要な役割を担う。

本企画では、中国地区と九州地区を代表する8人のエキスパートを福岡市に招き、「PCIのトータルマネジメント～PCI専門医に求められるDES時代の術後の管理」をテーマに討論会を開催した。



久留米大学  
上野 高史氏



小倉記念病院  
横井 宏佳氏



小倉記念病院  
岩淵 成志氏



倉敷中央病院  
門田 一繁氏



新古賀病院  
川崎 友裕氏



土谷総合病院  
堀出 宣雄氏



宮崎市医師会病院  
柴田 剛徳氏



熊本中央病院  
野田 勝生氏

## ファイザー株式会社

**上野氏**▶ PCIは局所治療であるため、真の意味での長期予後をもどのように改善するかが我々の課題となっています。まず、DES時代の術後の管理や薬物療法について、横井先生からお話をいただきます。

**横井氏**▶ PCIを施行した虚血性心疾患患者における最終目標は症状と予後の改善にあります。しかし、薬物療法とPCIを比較する上でCOURAGE試験が循環器内科医にとって衝撃的な事実として発表され、PCIに至適薬物療法(OMT)を加えてもOMT単独と予後が変わらないとの結果が示されました<sup>1)</sup>。本試験ではDESがほとんど使用されていないことや初期成績が悪いなどの問題はありますが、我々はこの結果を真摯に受け止めなければなりません。

その一方で、2012年に発表されたFAME 2試験では、FFRが $\leq 0.8$ の患者さんを対象にすると、OMT単独群と比較し、PCI+OMT群では主要評価項目に設定した死亡/心筋梗塞(MI)/緊急血行再建術の割合が有意に低いとの結果が示されました(＜図1＞)。本試験はPCIを施行する症例の選択が重要であることを教えてくれ、同時にPCIが必ずしも予後改善に貢献しない

というわけではないとのエビデンスであると考えています。

ただし、PCIをOMTと対立して比較する考え方は正しいとは言えません。冠動脈バイパス術(CABG)と比較してPCIにより予後の改善を得るには、PCIに加えOMTを徹底する必要があります。

OMTを実践する中で多くのエビデンスを持つスタチンは不可欠な薬剤であり、二次予防においてLDLコレステロール(LDL-C)を低下させることが重要であることが示されています<sup>2)</sup>。しかし、問題は十分に管理されているかであり、ガイドラインの脂質目標値の達成率はJ-LAP試験で報告されたように満足できるものではありません<sup>3)</sup>。この問題を臨床の現場でいかにして克服するかが我々に課された役割です。

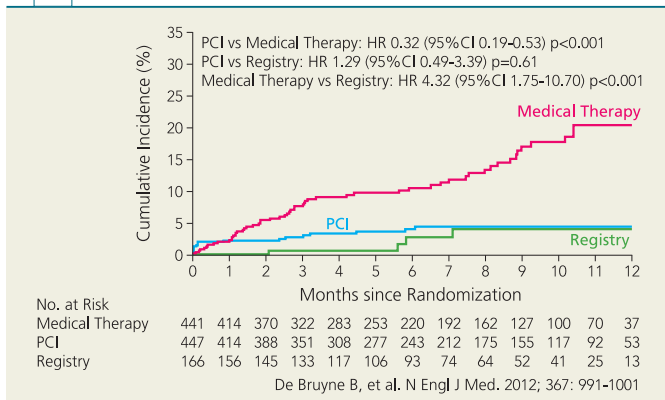
**上野氏**▶ 横井先生のお話を踏まえて、各パネリストの先生方のPCI後のLDL-Cの目標値を教えてください。個々の症例により違いもあるかと思いますが、喫煙、肥満、及び糖尿病の既往がない高血圧患者におけるLDL-Cの目標値はどのくらいでしょうか。

**岩淵氏**▶ 二次予防という観点では目標値は100mg/dL未満で、私の患者さんですと達成率は60%くらいだと思います。私自身はイベント発症後の患者さんにはほぼ全例にスタチンを処方しています。

**門田氏**▶ 私もガイドラインに従い二次予防の患者さんに対しては100mg/dLを目標にしていますが、目標値の達成率は岩淵先生と同様で約60%です。また、急性冠症候群(ACS)の患者さんでは80-90%に処方していますが、全ての患者さんで見ると、それほど利用率は高くないです。

**上野氏**▶ 二次予防ということはACSや重篤なイベントを経験された患者さんが対象となりますが、ACSと待機的PCIを受ける患者さんでは目標値を変えられていますか。

図1 Primary Endpoint



**川崎氏**▶私は特に目標値は変えていません。当院では二次予防では目標値を100mg/dLに設定しています。待機的PCIではCT造影をしていますが、若年層でプラーク量が多めの方では、プラークの退縮を目指して80mg/dLを目標に治療します。

**塩出氏**▶私もACSと安定狭心症の患者さんで目標値は変えていません。ACSでも安定狭心症でも、若年で、特にメタボリックシンドロームを患う方ですと80mg/dL未満まで積極的に低下させるようにしています。

**上野氏**▶糖尿病を合併していれば、安定狭心症とACSでLDL-Cの目標値は変えられますか。

**柴田氏**▶基本的には糖尿病の有無で処方の変更はおらず、ACSでは全例にスタチンを処方しますが、安定型狭心症はその限りではありません。最近プライマリケア医の先生方からの紹介で来院された時に既にスタチンを処方されている患者さんが増え、私が直接処方することは減りましたが、目標値はガイドラインに従い100mg/dLに設定しています。

**野田氏**▶当院では、二次予防ですと目標値は70mg/dL以下に設定しています。100mg/dLに到達していても再発される患者さんもうらっしゃいますので、頸動脈エコー検査を中心に全身の血管をスクリーニングした上で、厳格な脂質低下療法を行っています。

**上野氏**▶問題はスタチンを処方し、アドヒアランスも良いのに目標値に届かない方です。LDL-Cが110mg/dLくらいの患者さんに対してはスタチンの増量、あるいは別の薬剤の追加が考えられます。先日、私のところに台湾で急性心筋梗塞(AMI)を発症し、帰国された患者さんが来院されたのですが、日本よりも高用量を処方されていました。その方のベースラインのLDL-C値は130mg/dLくらいでしたが、同じアジア人でも処方に違いがあることを認識しました。

それでは次の議題に入ります。ここ10年くらいの間に慢性腎

臓病(CKD)が予後に影響することが注目されてきていますが、横井先生よりCKDを中心としたお話をいただきます。

**横井氏**▶2012年に動脈硬化学会のガイドラインが改訂され、二次予防の脂質管理目標値に変更はありませんでしたが、non-HDLコレステロール(non-HDL-C)が新たに加わりました(表1)。

今回の改訂では、LDL-C管理目標設定フローチャートが追加され(図2)、冠動脈疾患の既往に基づきカテゴリー分類されました。既往がなければ、糖尿病、CKD、脳血管障害、末梢動脈疾患(PAD)の有無を確認します。このように、危険因子としてCKDが新たに追加されました。そして、これらの危険因子がなければ、NIPPON DATA 80のリスクチャートに応じて冠動脈疾患死の絶対リスクを性別、喫煙、血圧、総コレステロールに応じて10年間の冠動脈疾患の死亡リスクを想定します。

また、日本腎臓学会のCKD診療ガイドラインも2012年6月に改訂され、CKDの重症度分類では、eGFRだけでなく、尿蛋白区分も加味しリスクを層別化します。

このように、これらのガイドラインからは、我々は二次予防を考えるにあたり、患者さんのCKDの状態を把握した上で治療する必要があることが示されています。

**上野氏**▶横井先生より、CKD患者の管理の重要性を教えてくださいました。この点を踏まえて先生方のスタチンの使い分けを教えてください。

**野田氏**▶個人的には、腎臓に負担がかかりそうな患者さんに対しては、アトルバスタチンを用いるようにしています。ただ、この点については更なるエビデンスが待たれるところです。

**岩淵氏**▶CKD患者では心血管リスクが高いことは疑う余地はありません。CKDの患者さんが脂質異常症を合併している場合はハイリスクに分類されますので、より積極的にLDL-Cを低下させるべきです。そのような方の目標値が100mg/dLでよいのか、あるいは80mg/dLや60mg/dLまで低下させる必要があ

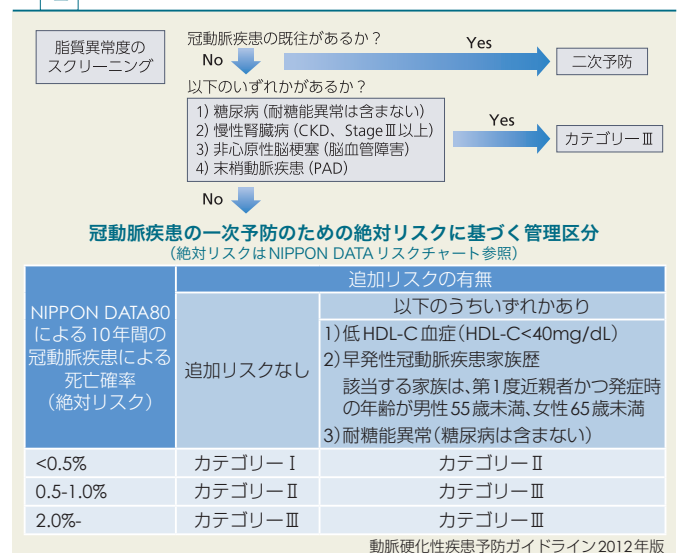
表1 リスク区分別脂質管理目標値

| 治療方針の原則                             | 管理区分     | 脂質管理目標値(mg/dL) |       |      |           |
|-------------------------------------|----------|----------------|-------|------|-----------|
|                                     |          | LDL-C          | HDL-C | TG   | Non-HDL-C |
| 一次予防<br>まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適用を考慮する | カテゴリーⅠ   | <160           |       |      | <190      |
|                                     | カテゴリーⅡ   | <140           |       |      | <170      |
|                                     | カテゴリーⅢ   | <120           | ≥40   | <150 | <150      |
| 二次予防<br>生活習慣の是正とともに薬物療法を考慮する        | 冠動脈疾患の既往 | <100           |       |      | <130      |

1. 家族性高コレステロール血症、高齢者(75歳以上)についてはそれぞれ該当する章を参照すること。  
2. 若年者等で絶対リスクが低い場合は相対リスクチャートを活用し、非薬物療法の動機づけを行うと同時に絶対リスクの推移を注意深く観察する。  
3. これらの値はあくまでも到達努力目標値であり、少なくとも目標値に向けて20~30%の低下を基準とすることも重要である。  
4. 一次予防における管理目標達成の手段は生活習慣の改善が基本であるが、LDL-C値が180mg/dL以上の場合には薬物療法を考慮してもよい。  
5. Non-HDL-Cの管理目標は、高トリグリセリド血症を合併する場合に、LDL-Cの管理目標値を達成したのちの目標として考慮する。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版

図2 LDLコレステロール管理目標設定のためのフローチャート



るのかについては、明確なエビデンスがありません。積極的にLDL-Cを下げた場合の腎保護作用が薬剤によるものか、LDL-Cの低下効果なのかは様々な局面から検討する必要があると思います。

**上野氏**▶アトルバスタチンでは、LDL-Cに加えて尿中淡白排泄量の低下が報告されていますね(<図3>)。

また、先程ご紹介いただいたガイドラインですが、学会毎に基準が異なるため、時に矛盾が生じていることがあります。動脈硬化学会のガイドラインでは、冠動脈疾患の既往があれば二次予防となりますが、冠動脈疾患の既往がない場合にPADの有無を評価し、PADがあればカテゴリーⅢに含まれます。しかし、TASC IIでは、PAD患者は二次予防になります。また、REACHレジストリーからは、冠動脈疾患とPADを有する患者でイベント発症率は同等であることが示されています。従いまして、1つのガイドラインのみに従うのではなく、患者さんの全身の管理のためにガイドライン毎に何を利用するかを考えて治療してもらいたいと思います。

**横井氏**▶上野先生のご指摘の通りで、TASC IIではPADそのものがイベントです。ご承知のとおりPAD患者の5年の死亡率は30%で、そのうちの75%がMIと脳卒中ですので、PADに対し積極的薬物療法や生活習慣の改善を行うことでMIを予防します。それ故、PAD患者は本来は循環器内科医が治療することが望ましいのですが、多くは血管外科医に紹介されています。血管外科医は、専門の都合上、歩行距離を評価項目にして治療し、心臓は診ずに下肢のみに集中する傾向があります。スタチンを処方されずに、生活習慣も改善されず、血圧にも介入されず、MIを発症した段階で我々循環器内科医のもとに来られる患者さんが多いのも事実です。そこに一石を投じるべく、改訂ガイドラインでは、PADや脳血管障害はMIを発症する予備軍であることを強調してくれているのだと思います。

**柴田氏**▶以前、コレステロール塞栓症の患者さんに末梢血管治療(EVT)を行い、腎機能が悪化し、blue toeが進行した経験

があります。LDLアフェレーシスを行えば一時的には良くなるのですが、しばらくすると悪化するという状態が繰り返され4ヶ月くらい続いていました。その時に、上野先生からアトルバスタチン40mgを推奨されて投与したところ、進行が止まり、切断を回避できたということがありました。アトルバスタチンは最もエビデンスのある薬剤であり、副作用のデータも蓄積されていることから高用量でも安全に使用できました。

**上野氏**▶私自身、家族性コレステロール血症の患者さんを数多く診させていただき、その方たちに対しアトルバスタチンを40mgまで増量すると効果があることを経験していましたので、そのような症例にはアトルバスタチンが有効であることに自信がありましたね。

**柴田氏**▶この症例から、急性期の局所的な治療ではLDLアフェレーシスが有効ですが、数ヶ月経過しても改善が見られない患者さんをどのように治療すべきか学びました。

**上野氏**▶私は知識を持つておくことが大切だと思います。自らの経験のみで処方をするのと、このようなことを知った上で治療にあたるのでは医療の深みが違ってくると考えています。効果がなければ単純に増量するというのではなく、患者の背景を考慮した上で総合的に判断して処方すべきです。

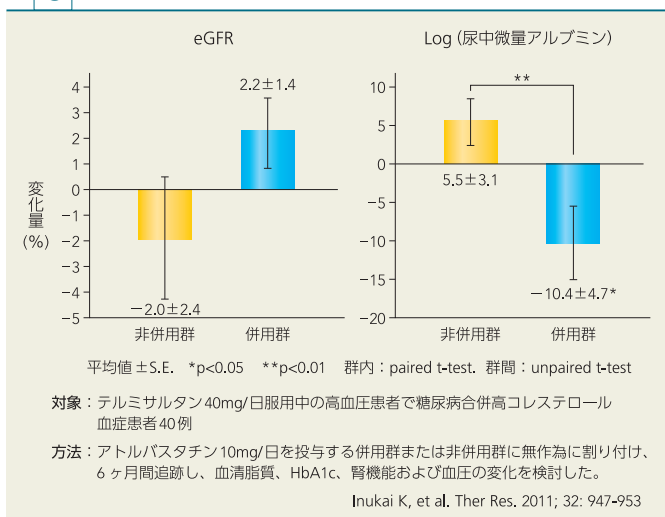
**横井氏**▶今回のCKDのガイドラインの改訂では、eGFRのみならず、尿蛋白までも診る必要があるということで、我々はPCIの二次予防を行い、外来でフォローする際に、eGFRのみならず、尿蛋白も評価しながら、スタチンの増量や変更を意識しなければなりません。

柴田先生のお話を聞かせていただき、非常に参考になりました。皆様にご紹介したガイドラインは脂質を専門とされる先生方で作成された指標ですが、これらはエビデンスに基づいているもので、個々の症例から得られた知識ではなく、p値や有意差をもとに作られた指針です。実際の臨床現場では、1例1例の経験が真実を語っており、我々臨床医が実際にMIや腎機能の悪化を診ている中で感じたこと、見えるものを信じなければならないということを思い起こさせていただきました。お集まりいただきました先生方も個々の患者さんにおける経験を大切にしたいと、薬剤の選択をされるのがよろしいかと思います。

**上野氏**▶ありがとうございました。最後に横井先生、お願いいたします。

**横井氏**▶臨床ではエビデンスのみでは説明づけれないことも多く、我々は技術の向上に加えて知識もつけていかねばならないと再認識いたしました。本日の討論内容を明日から皆様の診療にお役に立てていただければ幸いに存じます。本日はありがとうございました。

**図3** 2型糖尿病患者に対するアトルバスタチンのアルブミンに及ぼす影響



- 1) Boden W, et al. N Engl J Med. 2007; 356: 1503-1516
- 2) O'Keefe J, et al. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 2142-2146
- 3) Teramoto T, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2005; 66: 80-95

# ALWAYS, for tomorrow.

— 日本人 25,000 例の証明 —



**Lipii**  
Designed by  
Tomotaka Takahashi



**ALWAYS**

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者  
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦
- (4) テラプレビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

**【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】**

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。

**【効能・効果】** 高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

- (1) 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- (2) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、LDL-アフェレシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

**【用法・用量】** ○高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。○家族性高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。

**【使用上の注意】(抜粋)** 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者 (2)腎障害又はその既往歴のある患者 (3)フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、免疫抑制剤(シクロスポリン等)、ニコチン酸製剤(ニセトリロール等)、アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール等)、エリスロマイシンを投与中の患者 (4)糖尿病の患者 (5)甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患(筋ジストフィー等)又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者 (6)高齢者

2.重要な基本的注意 (1)あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧、喫煙等の虚性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。(2)投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。(3)劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。投与中は投与開始又は増量時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的(半年に1回等)に肝機能検査を行うこと。

3.相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。(1)併用禁忌(併用しないこと) テラプレビル(テラビック) (2)原則併用禁忌(原則として併用しないこと) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合のみ慎重に併用すること。フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等) (3)併用注意(併用に注意すること) フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、ニコチン酸製剤(ニセトリロール等)、免疫抑制剤(シクロ

ホリン等)、アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール等)、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、HIVプロテアーゼ阻害剤(ヌル酸ネフィナビル等)、グレープフルーツジュース、エファピレンツ、リファンピシン、陰イオン交換樹脂、ジゴキシン、経口避妊薬(ノルエチンドロン-エチニルエストラジオール)

4.副作用 承認時までの臨床試験では、897例中78例(8.7%)に副作用が認められた。主な副作用は胃不快感、そう痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠(感)であった。また、主な臨床検査値異常変動はγ-GTP上昇、ALT(GPT)上昇、テストステロン低下、AST(GOT)上昇、CK(CPK)上昇であった。

市販後の使用成績調査では、4,805例中576例(12.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。(再審査結果通知:2010年3月)

- (1)重大な副作用 1)横紋筋融解症、ミオパシー(いずれも頻度不明):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパシーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。 2)劇症肝炎(頻度不明)、肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明):定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 3)過敏症(頻度不明):血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 4)無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症(いずれも頻度不明):無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 5)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 6)高血糖(0.1%未満)、糖尿病(頻度不明):高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渴、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 7)間質性肺炎(頻度不明):間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

■その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

HMG-CoA還元酵素阻害剤  
日本薬局方 アトルバスタチンカルシウム錠

**5mg**  
**錠 10mg**

処方せん医薬品  
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

**Lipitor®**

**Efficacy. Evidence. Experience.**

薬価基準収載

製造販売 **アステラス製薬株式会社** 販売提携 **ファイザー株式会社**  
 東京都板橋区蓮根3-17-1 東京都渋谷区代々木3-22-7  
 [資料請求先] 本社 / 東京都中央区日本橋本町2-3-11

2012年9月作成

(12年10月印刷) TCR  
LIP53C003A