

PCI, CABG 後の内科治療：目標と治療成績

西 裕太郎

Nishi Y: Medical therapy for patients with coronary artery disease after revascularization: J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 55-65

I. 内科治療の目標設定

1. 冠動脈疾患における内科治療の現在

冠動脈疾患の治療は、薬物治療、カテーテルインターベンション、外科治療のそれぞれが生命予後、QOLの改善を目指して、治療法としての優劣を競うとともに、実臨床においては1人の患者の動脈硬化の進展に応じて相補的にかかわってきた。また治療の進歩は動脈硬化の病態や急性冠症候群のコンセプトを確立させ、さらに大規模臨床試験による高いレベルのエビデンスの蓄積と、治療技術やデバイスの進歩を両輪として循環器治療はダイナミックに変化を遂げてきた。現時点で経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)、冠動脈バイパス術(coronary artery bypass grafting; CABG)後の内科治療を考えるうえで重要な点を3つにまとめる。

a. 内科治療のもつエビデンス

第一に、冠動脈疾患患者におけるスタチンを代表とする内科治療効果が高いエビデンスレベルで明らかにされていることである。これは過去の大規模臨床試験で示された一次予防¹⁾、二次予防²⁾での効果のみならず、血行再建術の選択をも含めた最近の臨床試験、COURAGE Trial³⁾においても示されている。

BodenらのCOURAGE Trialは2287名の虚血性冠動脈疾患患者を至適内科治療(OMT群：スタチン、アスピリン、β遮断薬、ACE阻害薬/ARB、CCB、硝酸薬)とPCI(ベアメタルステントのみ)+OMT群に無作為に割付けし、一次エンドポイントを総死亡と非致死的心筋梗塞としたものである。患者背景では全体で3枝病変は30%、心機能はEFで平均61%と保たれていた。内科治療の投薬率はベースラインで、抗血小板薬96%、スタチンが86%、ACE阻害薬/ARBは62%、β遮断薬85%、CCB40%、硝酸薬62%であった。平均4.6年追跡し、一次エンドポイントのハザード比(HR)は1.05(95%CI: 0.87~

1.27, P=0.62)でOMT群とPCI+OMT群に有意差を認めなかった。図1に結果を示す。この試験は直接的には血行再建術後の患者のみを対象にしたものではないが、1枝疾患の安定狭心症においてはPCIによる血行再建術はハードエンドポイントにおいて至適内科治療に加えての追加効果を示せなかった。

また国内においても、Tanihataらが示したJ-SAP study¹⁻⁴⁾では、1枝あるいは2枝疾患の低リスク群を対象に、PCI施行群192名と内科治療群190名を対照群に平均3.4年の追跡をしている。スタチン投与率は内科治療群(M)で40%、PCI群(P)で31.8%であった。他の投薬率は表1に示す。結果は心臓死はM群2.1%、P群4.7%で有意差はなかった(P=0.484)。図2に結果を示す。

これらのエビデンスでは内科治療が他の治療モダリティと競合するという考え方はもはや成り立たず、血行再建術の選択にかかわらずすべての冠動脈疾患の基本治療であることを意味している。過去の内科治療のエビデンスは、冠動脈疾患治療の二次予防ガイドライン⁵⁾にも反映されており、今後はガイドラインに示された内科治療が実際にどの程度施行されているかを各地域や各施設において明らかにしていくこと(Get With the Guidelines)、そしてそれを現場のチームにフィードバックすることで診療の質の改善(quality improvement)につなげていくことが重要である。

b. 血行再建術の適応判断と内科治療

第二に、PCIのメリットが、まず急性冠症候群(ACS)における再灌流療法にあること、また安定狭心症においては、血行再建術としてのPCI、CABGの利点が一定以上の虚血範囲をもつ群、糖尿病群、低左心機能群などの心血管イベント低下、さらに患者QOLの改善にあることを十分に認識することである。それは内科治療の限界を知ることもである。ただしそれは一般的な治療モダリティとしての内科治療に限界があるというよりも、いつ、何を目的に血行再建術を行うかという判断であり、そのリスクを患者だけでなく術者が取れるかどうかという判断でもある。

PCIにおける第一世代の薬剤溶出性ステント(DES)の

聖路加国際病院ハートセンター内科(〒104-8560 東京都中央区明石町9-1)

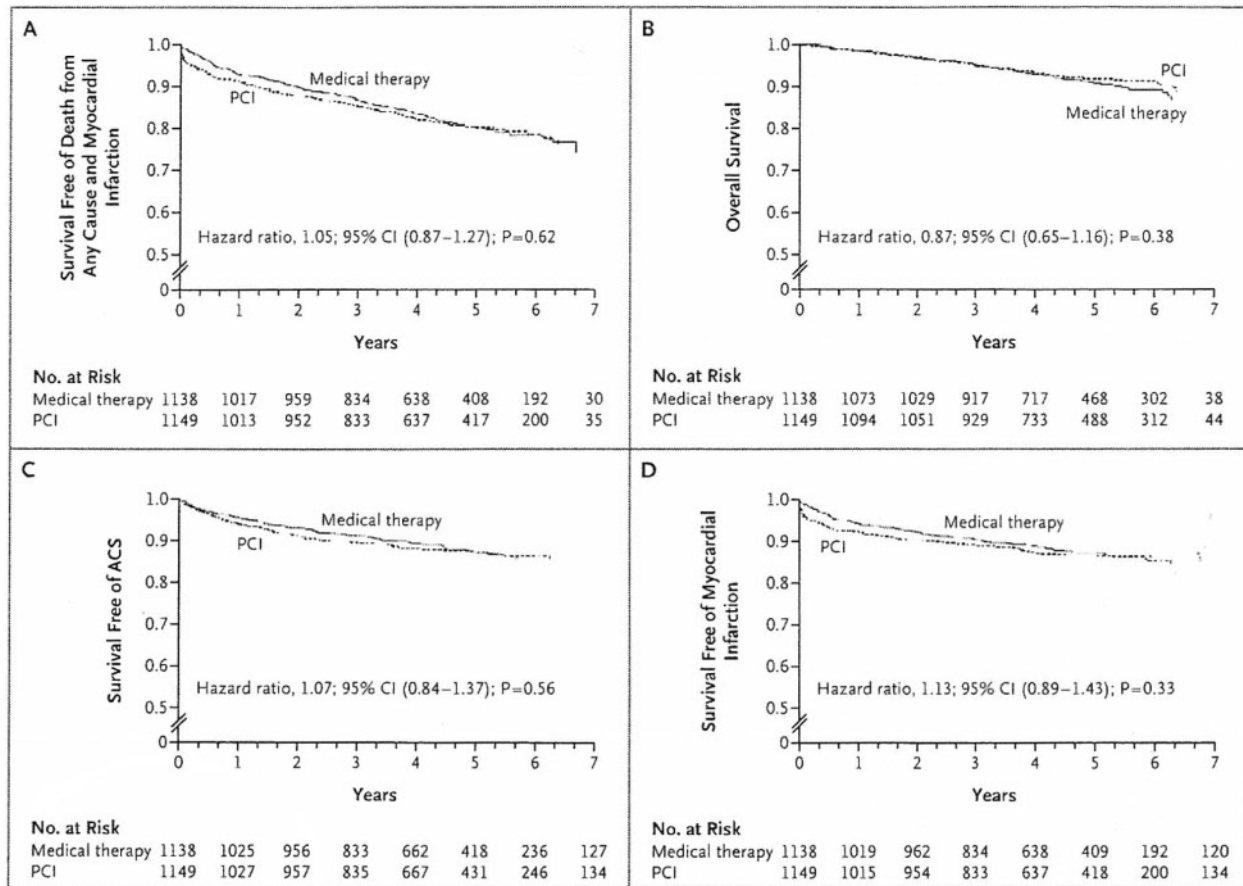


図1 Kaplan-Meier survival curves.

In panel A, the estimated 4.6-year rate of the composite primary outcome of death from any cause and nonfatal myocardial infarction was 19.0% in the PCI group and 18.5% in the medical-therapy group. In panel B, the estimated 4.6-year rate of death from any cause was 7.6% in the PCI group and 8.3% in the medical-therapy group. In panel C, the estimated 4.6-year rate of hospitalization for acute coronary syndrome (ACS) was 12.4% in the PCI group and 11.8% in the medical-therapy group. In panel D, the estimated 4.6-year rate of acute myocardial infarction was 13.2% in the PCI group and 12.3% in the medical-therapy group.

Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503-1516. Fig. 2

出現は、再狭窄の減少という優れた結果を生むと同時に、長期的な血栓性イベントのリスクを残しており、COURAGE Trial以降は、新世代のDESを用いたPCIが多枝疾患やLMT病変でのCABGとの比較において、血行再建術としての優劣、安全性、低侵襲性を競う方向へ向かっている。むしろ実際の患者マネジメントにおいては、タイミングよく血行再建術、再灌流療法を行うことが重要であり、それに対応する地域や院内チームの体制、door-to-balloon timeに示されるような術者やチームの質向上のためのトレーニングとともに、初期治療としての自動体外式除細動器や一次救命処置の普及もポイントである。

c. 総合的血管疾患の治療へ

第三に、冠動脈疾患患者の治療においては危険因子の管理とともに、全身の動脈硬化性疾患のマネジメントが求められている。糖尿病、慢性腎臓病、血液透析患者などは脳・頸動脈や腎動脈、下肢動脈の動脈硬化の進展と予

表1 Medications in the treatment groups

	Medical-preceding group	PCI-preceding group
Antiplatelets	77.4%	91.7%
Anticoagulants	9.5%	7.8%
Ca antagonists	61.1%	64.1%
K _{ATP} -channel opener	16.3%	14.6%
β blockers	33.7%	28.6%
Nitrates	56.3%	63.5%
ACE-I	33.7%	30.2%
ARB	8.4%	10.9%
Statin	40.0%	31.8%

PCI, percutaneous coronary intervention; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker.

© 2006 The Japanese Circulation Society. All rights reserved. Tanihata S, Nishigaki K, Kawasaki M, et al: Outcome of patients with stable low-risk coronary artery disease receiving medical- and PCI-preceding therapies in Japan (J-SAP study 1-1). Circ J 2006; 70: 365-369. Table 4

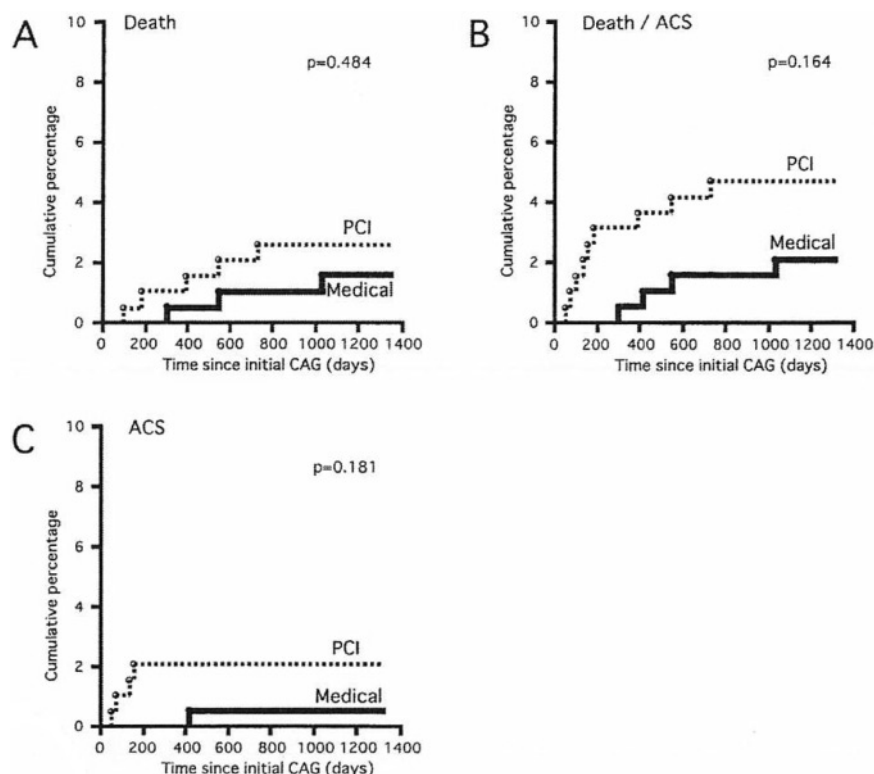


図2 Kaplan-Meier curves showing primary endpoints. There was no significant difference between the medical-preceding group (Medical) and the percutaneous coronary intervention (PCI)-preceding group (PCI) for each Kaplan-Meier curve. Note especially that the slope of the Kaplan-Meier curves becomes almost the same at 200 days after the treatment. (A) Cardiac death, (B) cardiac death or acute coronary syndrome, (C) acute coronary syndrome.

ACS, acute coronary syndrome; CAG, coronary angiography

© 2006 The Japanese Circulation Society. All rights reserved. Tanihata S, Nishigaki K, Kawasaki M, et al: Outcome of patients with stable low-risk coronary artery disease receiving medical- and PCI-preceding therapies in Japan (J-SAP study 1-1). *Circ J* 2006; 70: 365-369. Fig. 1

後の関連が強いことが示され、これらの治療は動脈硬化の内科治療に携わる者にとって避けられなくなっている。また治療目標としての心血管イベントには心臓死、心筋梗塞発症のみならず、脳血管障害、末梢血管障害も含まれてきており、内科治療に携わる者にとってのゴールは総合的な血管病の治療と予防に向かっていることを強く意識すべきである。その意味において循環器治療に携わる者は治療モダリティの差を強調するよりも、総合的な心血管病治療のエンジンとなるべく協力していく必要がある。

今回のテーマである「冠動脈心疾患に対する再治療戦略」では、単に二次予防群の治療に関するエビデンスを知るだけでなく、上述したような心血管病の進展と介入に関する枠組みを理解することが重要である。そのことが、今、この患者にこの治療を選択することの意味と限界を明確にし、患者と向き合うためのモチベーションを与えてくれるからである。

2. 目標設定の枠組み

動脈硬化は進行する疾患であり、心血管イベントの抑制がわれわれの基本目標である。Dzauらの心血管病の連

続性 (cardiovascular disease continuum) の考え方は、個別の虚血性心疾患を治療するうえでも有用である⁶⁾。彼らは心血管病が高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙などの危険因子により惹起される血管内皮障害、酸化ストレス、炎症などが動脈硬化を進行させ、心筋梗塞などの組織障害を引き起こすこと、さらにその後のリモデリングと臓器障害が進行して死に至る一連の流れを概念化 (図3) した。この考え方からは内科治療の目標が狭心症や心筋梗塞などの心血管イベントの治療であることはもちろんであるが、それは発生した組織障害に対する治療であり、本来は心血管イベントフリーのまま最終地点に至らせることが目標である。つまり、内科治療の目標は心血管イベント発症前からの一次予防はもちろんのこと、心血管イベント発症後には冠動脈イベントの再発予防、さらに他の動脈硬化性疾患である脳血管障害や末梢動脈疾患、さらに慢性腎臓病、糖尿病などによる臓器障害の進行を予防することにある。その意味で内科治療は究極の低侵襲治療であると言えよう。ここでのキーワードは「多面的」(pleiotropic) ということである。進行する病的プロセスの一部だけではなく、より多くの点に多面的に作用

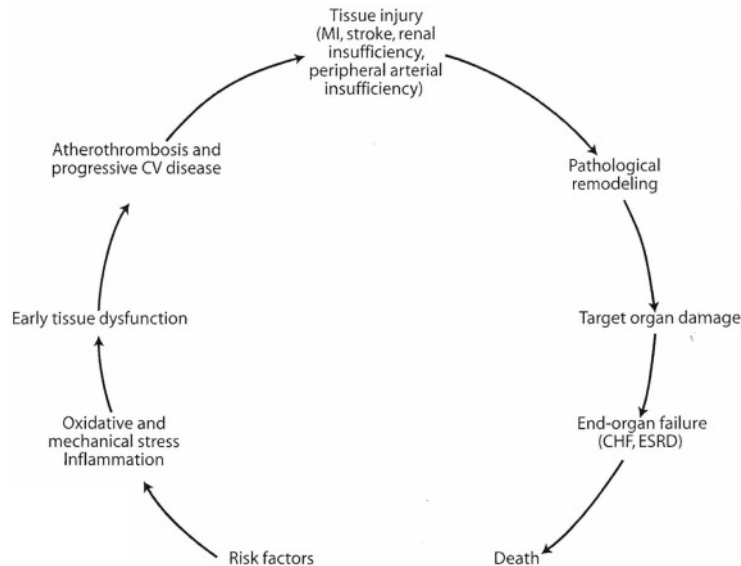


図3 Cardiovascular and renal pathophysiological continuum. CHF indicates congestive heart failure; CV, cardiovascular; ESRD, end-stage renal disease; and MI, myocardial infarction

© 2006 American Heart Association, Inc. All rights reserved. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al: The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation 2006; 114: 2850-2870. Fig. 2

する介入を行うことによりその進行を効果的に抑制することができるからである。現在多面的な作用をもつ治療の代表としてスタチンによる内科治療があり、ほかにもACE阻害薬/ARB、心臓リハビリテーション、さらに禁煙などの生活習慣改善などが挙げられている。

PCI, CABG後の患者は多面的介入が再発予防、予後改善においてより必要な群であり、ここではスタチンを中心にPCI, CABG後の内科治療の成績を代表的な観察研究、無作為化臨床試験(RCT)から示す。

II. PCI, CABG後の内科治療を評価した研究

1. CREDO-Kyoto registry⁷⁾

2000～2002年に急性心筋梗塞を除く冠動脈疾患に対してPCI(ペアメタルステントのみ)あるいはCABGを施行した患者9225名(PCI: 6474名, CABG: 2751名)を平均3.5年追跡したレジストリである。血行再建後であり、抗血小板薬が96.3%に投与されている。全体でスタチン投与は28.5%, ACE阻害薬/ARBは32.9%, β 遮断薬16.6%に対してCCBが59.4%, 硝酸薬が62.3%と高く日本での実臨床を反映している。スタチン投与群と非投与群ではpropensity scoreを用いた解析でも相対リスク比(RR)は総死亡で0.73(95%CI: 0.61～0.89, $P<0.0001$), 心臓死でも0.73(95%CI: 0.57～0.93, $P=0.0102$)でその効果はPCI群, CABG群のどちらにおいてもスタチン投与群が有意に良好であった。Kaplan-Meier法を用いたイベントフリー曲線を図4に示す。DESを用いたPCIを含めたレ

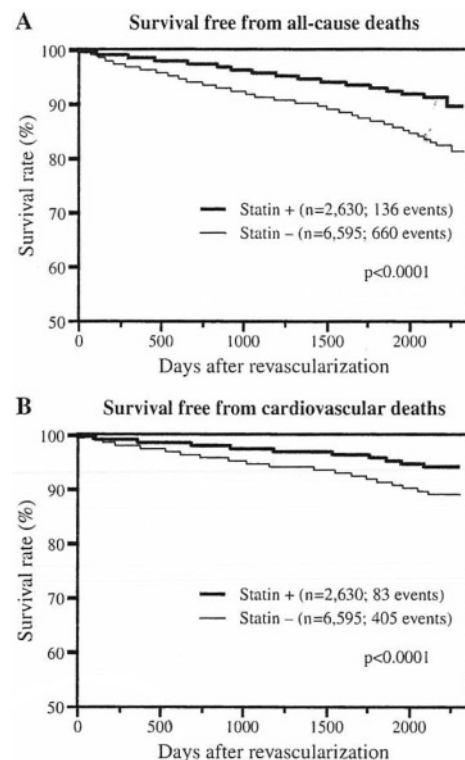


図4 Kaplan-Meier analysis of cumulative rates of survival in coronary artery disease patients undergoing their first revascularization with vs without statin therapy at hospital discharge for all-cause (A) and cardiovascular (B) mortality.

© 2008 The Japanese Circulation Society. All rights reserved. Furukawa Y, Taniguchi R, Ehara N, et al: Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease: perspective from the CREDO-Kyoto registry. Circ J 2008; 72: 1937-1945. Fig. 1

表2 Incidence and risk of MACE in subpopulations of the intent-to-treat population*

	Incidence, No./Total (%)			Fluvastatin vs Placebo	
	Fluvastatin (n = 844)	Placebo (n = 833)	P value †	RR (95% CI)	P value ‡
Single-vessel disease	107/522 (20.5)	123/541 (22.7)	.17	0.86 (0.66-1.13)	.28
Multivessel disease	4/322 (23.0)	99/292 (33.9)	.008	0.66 (0.48-0.91)	.01
Nondiabetic	155/724 (21.4)	191/751 (25.4)	.05	0.83 (0.67-1.03)	.10
Diabetic	26/120 (21.7)	31/82 (37.8)	.02	0.53 (0.29-0.97)	.04
No prior MI	108/473 (22.8)	129/460 (28.0)	.047	0.79 (0.61-1.03)	.08
Prior MI	73/371 (19.7)	93/373 (24.9)	.046	0.77 (0.57-1.06)	.11
Stable angina §	93/418 (22.3)	109/416 (26.2)	.12	0.80 (0.60-1.07)	.13
Unstable angina	87/417 (20.9)	111/407 (27.3)	.01	0.72 (0.54-0.96)	.03
Balloon PCI	44/287 (15.3)	68/295 (23.1)	.002	0.57 (0.38-0.84)	.004
Stent PCI	90/540 (16.7)	114/515 (22.1)	.02	0.71 (0.54-0.94)	.02
Total cholesterol below median ¶	88/420 (20.9)	109/430 (25.3)	.06	0.77 (0.57-1.02)	.07
Total cholesterol above median #	74/361 (20.5)	95/346 (27.5)	.049	0.76 (0.56-1.04)	.09
LDL-C below median **	85/399 (21.3)	108/406 (26.6)	.03	0.74 (0.55-0.97)	.047
LDL-C above median ††	76/375 (20.3)	92/359 (25.6)	.15	0.80 (0.58-1.09)	.17

*MACE indicates major adverse cardiac events; RR, relative risk; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; and LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

† By Cochran-Mantel-Haenszel test.

‡ Based on Cox proportional hazards model.

§ Including patients with silent ischemia.

|| Excluding reinterventions (surgical or PCI) occurring in the first 6 months of follow-up for lesions treated at the index procedure.

¶ Baseline median value, 200 mg/dL (5.2 mmol/L); mean value, 178 mg/dL (4.6 mmol/L).

Baseline median value, 200 mg/dL (5.2 mmol/L); mean value, 228 mg/dL (5.9 mmol/L).

** Baseline median value, 132 mg/dL (3.4 mmol/L); mean value, 108 mg/dL (2.8 mmol/L).

†† Baseline median value, 132 mg/dL (3.4 mmol/L); mean value, 159 mg/dL (4.1 mmol/L).

© 2002 American Medical Association. All rights reserved. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al: Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 287: 3215-3222. Table 3

ジストリは現在進行中である。

2. LIPS (Lescol Intervention Prevention Study)⁸⁾

初回 PCI 成功後で血清総コレステロールが 135~270 mg/dl 未満の患者 1667 名を対象にフルバスタチン 80 mg 群とプラセボ群に無作為に割り付け、一次エンドポイントを MACE (心臓死、非致死的心筋梗塞、再血行再建術) においた RCT である。多枝病変が 38%, DM は 14% 含まれている。内科治療ではアスピリンは 97.4%, ACE 阻害薬 38.0%, β 遮断薬 69.2%, CCB 58.8%, 硝酸薬 54.7% が投与されている。平均 3.9 年の追跡で、一次エンドポイントでは、フルバスタチン投与群はプラセボ群に比して RR は 0.78 (95% CI: 0.64~0.95, $P < 0.01$) と低下を認めた。これは多枝病変 (RR 0.66, 95% CI: 0.48~0.91, $P = 0.01$), 糖尿病群 (RR 0.53, 95% CI: 0.29~0.97, $P = 0.04$) においても同様であった。さらに再狭窄に伴うと思われる 6 カ月以内の再血行再建を除くと 4 年間の MACE free 率は有意にフルバスタチン群が高かった ($P < 0.001$, Kaplan-Meier 法, log-rank 検定, 表 2)。DES の主要な効果が再狭窄の減少にあるとすれば 6 カ月以降のスタチンによる MACE 減少効果は DES の時代にあっても同様と考えられる。

3. CABG 後の脂質低下療法の効果 (TNT サブスタディ)⁹⁾

アトロバスタチン 80 mg と 10 mg を無作為に割り付けし

心血管イベント発生を比較した大規模 RCT である TNT (Treating to New Targets) 研究 (10001 名) のサブスタディで、4654 名の CABG 後の患者がほぼ同数に割り付けられており、患者背景には有意差はなかった。平均 4.9 年の追跡で、一次エンドポイント (心臓死、心筋梗塞、心停止、脳梗塞) を Kaplan-Meier 法を用いて解析すると、HR は 0.73 (95% CI: 0.62~0.87, $P = 0.0004$, 図 5) であり、アトロバスタチン 80 mg 投与群は 10 mg 投与群に比して有意に心血管イベントが抑制されていた。

4. PCI 後のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の効果 (大垣研究)¹⁰⁾

心筋梗塞後あるいは左室収縮機能低下群に対する RAS 阻害薬の効果は数多く示されているが、血行再建後の患者を対象にしたものは少ない。この研究は、PCI 後再狭窄のない症例を対象に ARB であるカンデサルタン 4 mg 投与を加えた群と非投与群それぞれ 203 名に無作為に割り付けたオープン試験である。国内の単施設で行われたもので平均 2 年の追跡でエンドポイントは心血管死、非致死的心筋梗塞、再血行再建術の複合である。カンデサルタン群は非投与群に比して一次エンドポイントは相対リスクにおいて 0.47 (95% CI: 0.24~0.93, $P < 0.03$) と有意に減少していた。結果を図 6 に示す。

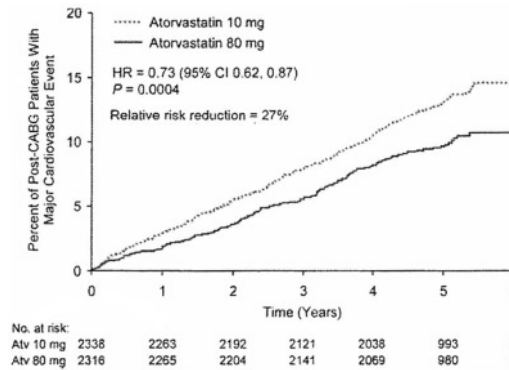


図5 Kaplan-Meier curves for the primary end point among patients with prior CABG
© 2008 American College of Cardiology. All rights reserved. Shah SJ, Waters DD, Barter P, et al: Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1938-1943. Fig. 2

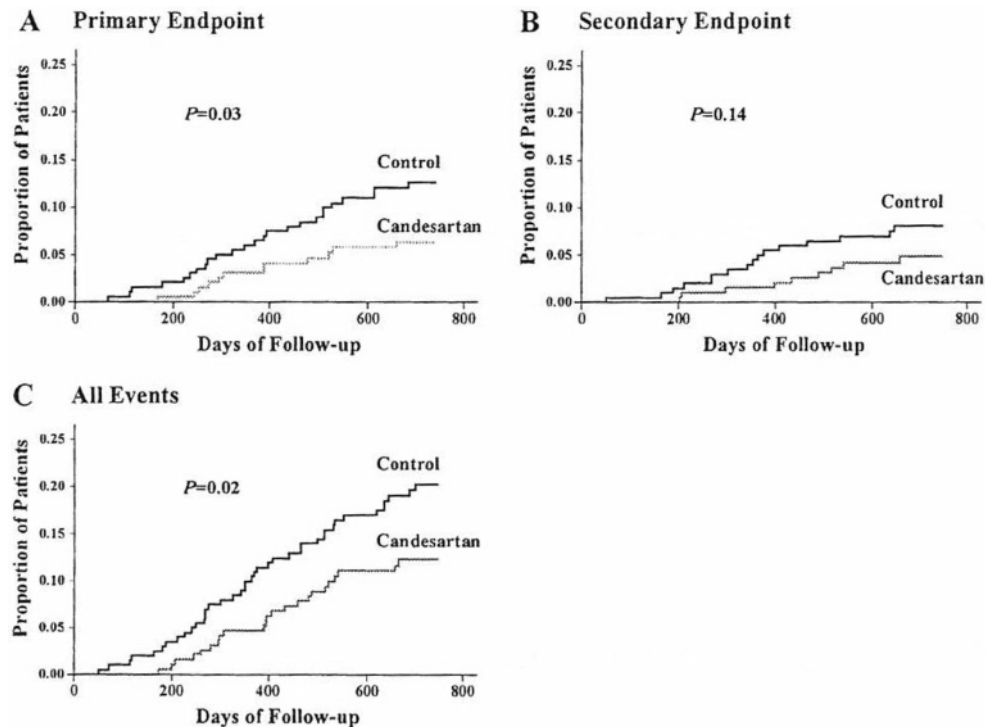


図6 Kaplan-Meier estimates of cardiovascular events and all events in the candesartan group and the control group.

© 2003 Elsevier, Inc. All rights reserved. Kondo J, Sone T, Tsuboi H, et al: Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Am Heart J 2003; 146: E20. Fig. 1

III. 内科治療における薬剤処方と PCI, CABG 後の成績

内科治療のエビデンスは冠動脈疾患の二次予防ガイドラインにすでに取り入れられている。AHA/ACC からは 2006 年の update⁵⁾を経て、冠動脈疾患と動脈硬化性血管疾患の二次予防ガイドラインとして発表されている。日本においても 2006 年に日本循環器学会から心筋梗塞二次予防に関するガイドライン改訂版¹¹⁾が示された。治療法としての内科治療を他の治療モダリティと RCT を用いて比較するというのはエビデンスレベルの高い結果が得られるが、実際にその内科治療がどの程度施行されているのか、そしてそれが治療成績にどの程度のインパクトを

与えているのかは別の問題であり、国、地域、施設による差や期間による治療選択の変化がみられている。この観点から現在まで報告されているコホート研究、レジストリの解析を紹介する。

1. Mayo Clinic PCI registry からの報告¹²⁾

Jaber らの報告では、1998~2004 年に PCI を受けた患者 7745 名を、退院時薬における抗血小板薬、脂質低下薬、β遮断薬、ACE 阻害薬の処方数から 0 あるいは 1 薬剤のみの群、2 薬剤群、3 薬剤群、4 薬剤群に分けて死亡、心筋梗塞の発症をみた。平均 3 年の追跡で、それぞれの群のイベント発生の HR は、0-1 薬剤群を 1 とした場合、3 薬剤群は HR 0.72 (95% CI : 0.57~0.91, P<0.01)、4

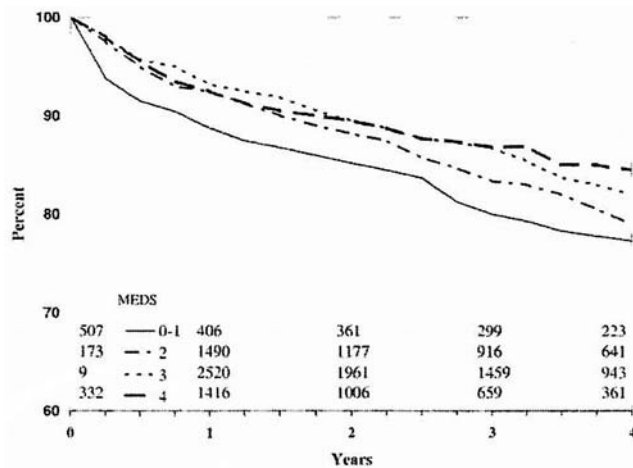


図7 Kaplan-Meier curve for adjusted myocardial infarction-free survival according to medication score (MEDS). Relative to MEDS 0 to 1 curve, the p values for MEDS 2, 3, and 4 curves are 0.15, 0.006, and 0.002, respectively. The **numbers below the curves** are the number of patients at risk for each year of follow-up.

© 2005 American College of Cardiology. All rights reserved. Jaber WA, Lennon RJ, Mathew V, et al: Application of evidence-based medical therapy is associated with improved outcome after percutaneous coronary intervention and is a valid quality indicator. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1473-1478. Fig. 1

薬剤群は HR 0.67 (95%CI : 0.52~0.86, $P<0.01$)であった。特に心筋梗塞の発症においては Kaplan-Meier 法にて 3 薬剤, 4 薬剤投与群は 0-1 薬剤群に比して有意な減少をみた (それぞれ $P=0.006$, $P=0.002$, 図 7)。

2. Euro Heart Survey on coronary revascularization からの報告¹³⁾

Lenzen らの報告では, 2001~2002 年までに冠動脈造影にて 50% 以上の狭窄をもつ虚血性心疾患の診断を受けた 5619 名を対象に患者背景, 治療選択を登録し, MACE を追跡した。このコホートでは, 3 枝疾患と LMT 病変は 9%, EF<40% の低左心機能は 14%, 糖尿病は 24% 認めている。5619 名のうち内科治療群は 1177 名 (20.9%), PCI は 3254 名 (57.9%), CABG は 1188 名 (21.1%) に施行された。退院時の薬物治療は全体でアスピリン 86%, ス

タチン 67%, β 遮断薬 74%, ACE 阻害薬 57% であった。各治療法ごとの処方率を示す (表 3)。安定狭心症患者 2936 名を対象とすると 1 年後の死亡率は内科治療群 5%, PCI 群 2%, CABG 群 6% であった。

3. REACH International Registry からの報告¹⁴⁾

Steinberg らの報告では, 国際多施設レジストリである REACH において 2003~2004 年に登録された 40450 名の冠動脈疾患患者を対象に解析を行った。内科治療群が 13784 名 (34.1%), PCI 群が 12759 名 (31.5%), CABG 群が 13907 名 (34.4%) 登録された。各群の薬物治療内容と投薬率を示す (表 4)。この報告では心血管イベント発生率は示されていないが, このコホートにおける内科治療群の薬物治療のガイドライン達成率が低く, 国ごとの差が存在することと, 特に米国において PCI 施行医師にガイドライン遵守の傾向が出てきていることを指摘している。

4. AHA Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) からの報告¹⁵⁾

AHA では冠動脈疾患における二次予防の普及目的に web ベースのガイドライン普及プログラムを AHA Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) として展開している。2000~2005 年にこのデータベースに登録された 119106 名の患者を対象にした報告がある。内科治療 (no-intervention) 群が 46286 名 (38.9%), PCI 群が 58702 名 (49.3%), CABG 群が 14118 名 (11.9%) であった。各薬剤の処方率をガイドライン遵守の評価項目 (performance measure) として示す (表 5)。ここでも PCI 群が内科治療群と CABG 群に比してスタチンを代表とする二次予防薬剤の投与率が高いことが示されている。

5. JCAD study¹⁶⁻¹⁷⁾

JCAD はわが国の冠動脈疾患患者の患者背景, 薬物治療の内容と心血管イベント (総死亡, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中) を平均 2.7 年追跡した観察研究である。2000~2001 年に全体で 13812 名が登録された。平均病変枝数 1.78 ± 0.8 本, 空腹時血糖異常が 40.3% であった。薬剤ごとの投与患者数と各薬剤クラス別の全心疾患イベントのハザード比を示す (図 8)。コホート全体でのスタチン投与率は 36.7% であった。propensity score を用いた解析で

表 3 Pharmacological treatment at discharge

	Total (n=5619)	PCI (n=3254)	CABG (n=1188)	Medical (n=1177)	P-value
Aspirin, n (%)	4857 (86)	2972 (91)	922 (78)	963 (82)	*
Any anti-thrombotic drug, n (%) ^a	5356 (95)	3179 (98)	1087 (92)	1090 (93)	*
Beta-blocker, n (%)	4133 (74)	2442 (75)	833 (70)	858 (73)	*
ACE-inhibitor, n (%)	3190 (57)	1845 (57)	590 (50)	755 (64)	*
Statin, n (%)	3740 (67)	2301 (71)	643 (54)	796 (68)	*

Asterisks denote $P \leq 0.001$.

^a : Any anti-thrombotic drug includes anti-platelet drugs and coumadin.

© 2005 European Society of Cardiology. All rights reserved. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al: Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. Eur Heart J 2005; 26: 1169-1179. Table 5

表 4 Treatments for patients with coronary artery disease in the REACH Registry for the United States versus the rest of the world

	Previous CABG (n=13907)	Previous PCI (n=12759)	Previous medical treatment (n=13784)	P value
No. of patients in United States	6897	4825	3677	
≥ 1 antiplatelet*	5813 (84%)	4251 (88%)	2712 (74%)	<0.0001
β blocker	4539 (66%)	3169 (66%)	1977 (54%)	<0.0001
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	3234 (47%)	2220 (46%)	1597 (44%)	0.005
Angiotensin receptor blocker	1548 (23%)	1036 (22%)	904 (25%)	0.002
Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker	4573 (66%)	3117 (65%)	2371 (65%)	0.07
Statin or other lipid-lowering agent	6098 (89%)	4294 (89%)	2842 (77%)	<0.0001
Statin	5707 (83%)	4001 (83%)	2571 (70%)	<0.0001
Other lipid-lowering agent	1459 (21%)	1003 (21%)	652 (18%)	<0.0001
Oral anticoagulant	1215 (19%)	594 (13%)	603 (17%)	<0.0001
≥ 1 antithrombotic agent	6542 (95%)	4554 (95%)	3473 (95%)	0.52
No. of patients outside United States	7010	7934	10107	
≥ 1 antiplatelet*	6163 (88%)	7393 (93%)	8224 (81%)	<0.0001
β blocker	4395 (63%)	5182 (65%)	5626 (56%)	<0.0001
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	3422 (49%)	3657 (46%)	5200 (52%)	<0.0001
Angiotensin receptor blocker	1319 (19%)	1641 (21%)	1746 (17%)	<0.0001
Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker	4608 (66%)	5187 (65%)	6794 (67%)	0.02
Statin or other lipid-lowering agent	5880 (84%)	6724 (85%)	6843 (68%)	<0.0001
Statin	5674 (81%)	6424 (81%)	6359 (63%)	<0.0001
Other lipid-lowering agent	468 (7%)	639 (8%)	689 (7%)	0.001
Oral anticoagulant	1043 (15%)	632 (8%)	1162 (12%)	<0.0001
≥ 1 antithrombotic agent	6599 (94%)	7490 (95%)	9594 (95%)	0.33

* Includes aspirin, adenosine diphosphate receptor antagonists, or dipyridamole.

© 2007 American College of Cardiology. All rights reserved. Steinberg BA, Steg PG, Bhatt DL, et al: Comparisons of guideline-recommended therapies in patients with documented coronary artery disease having percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting versus medical therapy only (from the REACH international registry). Am J Cardiol 2007; 99: 1212–1215. Table 3

表 5 Performance measures conformity by intervention group

Performance measure	Total	CABG	PCI	No-intervention	P value*
ACE inhibitor*	69.4	57.3	74.0	66.3	<0.0001
Aspirin	97.5	97.1	99.4	94.5	<0.0001
Beta blocker	90.1	90.8	91.0	88.2	<0.0001
Smoking cessation advice**	81.7	82.4	84.8	73.9	<0.0001
Lipid drug***	83.1	77.4	89.2	72.3	<0.0001
Composite performance measure ^{^^}	86.9	86.2	89.5	83.1	<0.0001
Defect-free 100% compliance ^{^^^}	67.5	65.1	71.5	62.1	<0.0001

% of patients

*ACE inhibitor for acute myocardial infarction patients; **current smoker receiving smoking cessation advice; ***patients with low-density lipoprotein level > 100 mg/dL receiving lipid-lowering drug.

Admission (first 24 hours) lipid levels are collected. If > 1 level is obtained, then the level closest to admission is recorded.

^{^^}#success/#eligible; ^{^^^}defect-free performance measure for 100% compliance; [^]P values comparing the 3 groups: CABG, PCI and NI patients; χ^2 test.

© 2007 American Heart Association, Inc. All rights reserved. Hiratzka LF, Eagle KA, Liang L, et al: Atherosclerosis secondary prevention performance measures after coronary bypass graft surgery compared with percutaneous catheter intervention and nonintervention patients in the Get With the Guidelines database. Circulation 2007; 116(11 Suppl): I207–I212. Fig. 1

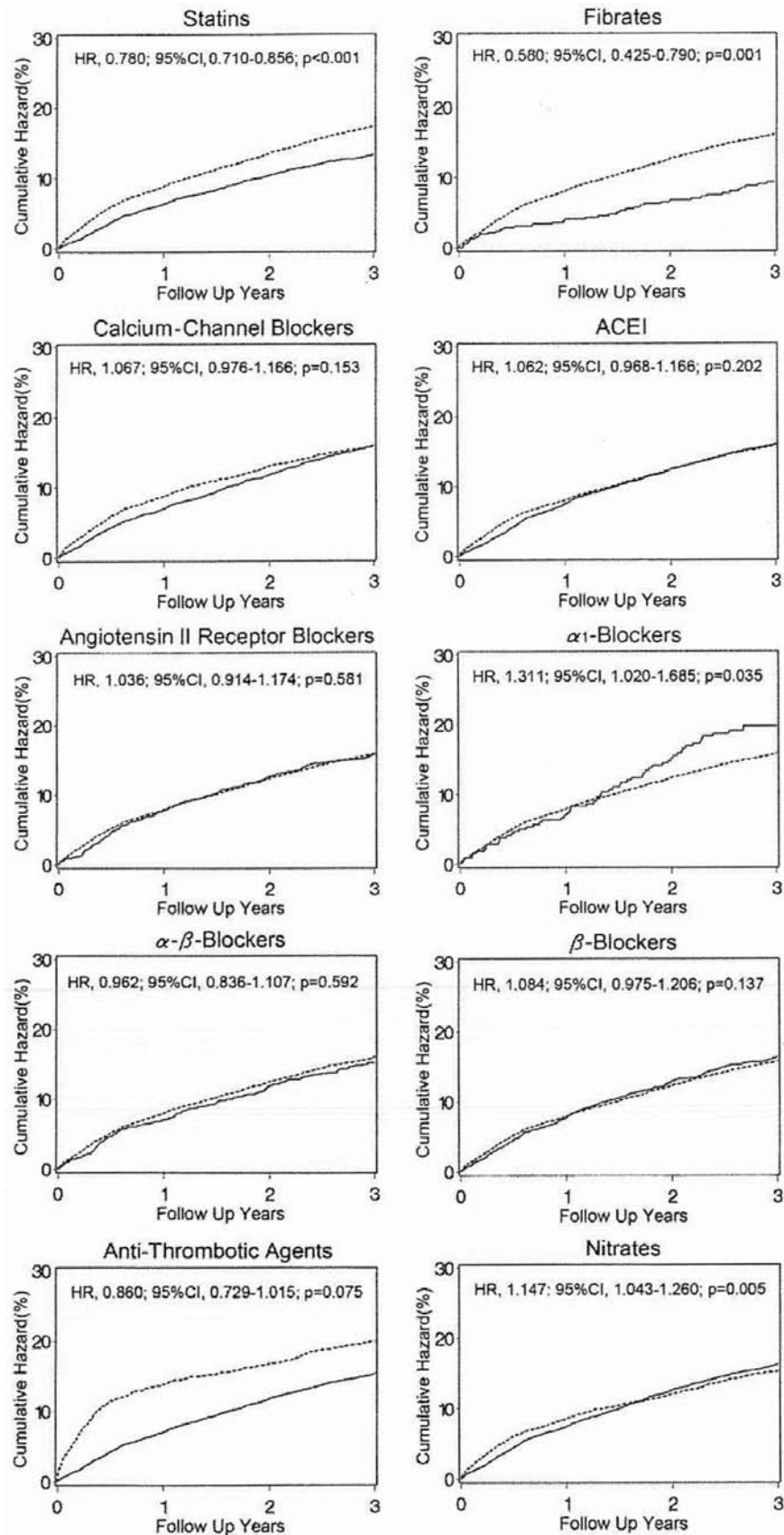


Fig. 8 Cumulative hazards of all cardiovascular events for each drug class. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor. © 2007 The Japanese Circulation Society. All rights reserved. Kohro T, Hayashi D, Okada Y, et al: Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circ J* 2007; 71: 1835–1840. Fig. 1

表 6 Propensity score analysis of the whole cohort for each drug class

Drug class	HR (95%CI)	P value
Statins	0.823 (0.739-0.916)	<0.001
Fibrates	0.594 (0.432-0.816)	0.001
CCB	1.006 (0.917-1.103)	0.905
ACEI	1.001 (0.906-1.107)	0.981
ARB	0.976 (0.855-1.115)	0.722
α - β -blockers	0.942 (0.813-1.092)	0.429
β -blockers	1.083 (0.969-1.211)	0.160
Antithrombotics	0.799 (0.698-0.914)	0.001
Nitrates	1.023 (0.934-1.120)	0.628

HR, hazard ratio; CI; confidence interval; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor

© 2008 The Japanese Circulation Society. All rights reserved. Kohro T, Hayashi D, Okada Y, et al: Demographics and changes in medical/interventional treatment of coronary artery disease patients over a 3.5-year period in Japan: JCAD trend examination. *Circ J* 2008; 72: 1397–1402. Table 4

はスタチン投与のHRは0.823(95%CI: 0.739~0.916, $P<0.001$)であった。その他の薬剤の結果を表6に示す。また登録されたコホートおよび6カ月ごとの新規登録を含め計36298名を対象に、3年にわたり6つの期間に分け追跡したトレンド研究では、当初、内科治療が35.6%、PCI群が59.9%、CABG群が7.1%であったのが最終期では内科治療が29.6%と減少、PCI群が66.6%と増加、CABG群が7.0%と不変であった。薬剤処方トレンドでは初期がスタチン36.7%であったのが最終期には50.2%に、ACE阻害薬/ARBは45.1%から56.8%に増加していた。 β 遮断薬も30.2%から35.5%に増加したが、CCBは50.2%から43.4%へ、また硝酸薬も60.2%から41.6%に減少した。

IV. まとめ

スタチンに代表される内科治療は、冠動脈疾患の基本治療である。循環器治療において今の私たちは、先人の努力によって多くの治療モダリティを与えられた。今後はそのメリットを生かして、エビデンスの集積と診療の質の向上を日常臨床のなかにプログラムしていくことが患者と向かい合う臨床循環器医にとって重要である。

文 献

- 1) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301–1307
- 2) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383–1389
- 3) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503–1516
- 4) Tanihata S, Nishigaki K, Kawasaki M, Takemura G, Minatoguchi S, Fujiwara H: Outcome of patients with stable low-risk coronary artery disease receiving medical and PCI-preceding therapies in Japan. J-SAP study 1-1. *Circ J* 2006; **70**: 365–369
- 5) Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2130–2139
- 6) Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W: The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; **114**: 2850–2870
- 7) Furukawa Y, Taniguchi R, Ehara N, Ozasa N, Haruna Y, Saito N, Doi T, Hoshino K, Shizuta S, Morimoto T, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T, Kimura T; CREDO-Kyoto Investigators: Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease. *Circ J* 2008; **72**: 1937–1945
- 8) Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators: Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **287**: 3215–3222

- 9) Shah SJ, Waters DD, Barter P, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK, DeMicco DA, Breazna A, LaRosa JC: Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1938–1943
- 10) Kondo J, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, Kono T, Kosaka T, Yoshida T, Numaguchi Y, Matsui H, Murohara T, Okumura K: Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2003; **146**: E20
- 11) 日本循環器学会 2004-2005 年度合同研究班. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2006 年改訂版), <http://www.j-circ.or.jp/guideline/>
- 12) Jaber WA, Lennon RJ, Mathew V, Holmes DR Jr, Lerman A, Rihal CS: Application of evidence-based medical therapy is associated with improved outcomes after percutaneous coronary intervention and is a valid quality indicator. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 1473–1478
- 13) Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F, Sechtem U, Stahle E, Widimsky P, de Jaegere P, Scholte op Reimer WJ, Mercado N, Wijns W; European Society of Cardiology: Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J* 2005; **26**: 1169–1179
- 14) Steinberg BA, Steg PG, Bhatt DL, Fonarow GC, Zeymer U, Cannon CP: Comparisons of guideline-recommended therapies in patients with documented coronary artery disease having percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting versus medical therapy only (from the REACH International Registry). *Am J Cardiol* 2007; **99**: 1212–1215
- 15) Hiratzka LF, Eagle KA, Liang L, Fonarow GC, LaBresh KA, Peterson ED; Get With the Guidelines Steering Committee: Atherosclerosis secondary prevention performance measures after coronary bypass graft surgery compared with percutaneous catheter intervention and nonintervention patients in the Get With the Guidelines database. *Circulation* 2007; **116** (11 Suppl): I207–I212
- 16) Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R: Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circ J* 2007; **71**: 1835–1840
- 17) Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R: Demographics and changes in medical/interventional treatment of coronary artery disease patients over a 3.5-year period in Japan: the Japanese Coronary Artery Disease Study: trend examination. *Circ J* 2008; **72**: 1397–1402