高齢者の動脈硬化の治療

下門顕太郎

Key words: メタボリック シンドローム, J-LIT チャート, フラミンガム リスク スコア, 高齢者

(日老医誌 2005; 42: 508—511)

メタボリック シンドローム

今年わが国の8学会合同の診断基準が発表された。この基準では腹腔脂肪蓄積が必要条件で、その他に高血圧、耐糖能異常、高中性脂肪血症・低HDL血症の3つのうち2つ以上を満たせばメタボリック シンドロームと診断される。もともとメタボリック シンドロームは、インスリン抵抗性・耐糖能異常を有する患者が高血圧や高中性脂肪血症を合併することが多く、このような病態が心血管事故の危険因子になるという発見に端を発している。互いに無関係なリスクの単なる集積ではなく、基盤となる病態がありそこから本症候群を構成するさまざまな病態が発生すると想定されている。また血圧上昇や耐糖能異常は従来の基準では高血圧、糖尿病の範疇に入らない程度の軽度のものであっても本症候群を構成しリスクとなり得るとされている。

しかし、これまで発表された複数の診断基準のうちどれを用いるかで、本症候群の発生頻度が異なり¹⁾、疾患としての境界がはっきり確定されているとはいえない。また人種差が大きく、米国の診断基準に採用された腹囲の値はアジア人には適応できなかった。このような混乱の原因のひとつには基盤となる病態が明らかでないことである。日本の診断基準は、基盤となる病態が腹腔脂肪の蓄積とする最近の理解に基づいており、今後さらに病態解明が進むとともに本症候群の輪郭はより明瞭になると思われる。

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP, ATPIII) の診断基準によれば、メタボリック シンドロームは加齢により増加する²⁾。20歳台では10%以下であるが、40歳台では20%、70

歳台では40%程度になる。しかし、日本の新しい基準では、50~60歳が最高となり、70歳以上ではむしろ減少する。日米のこの違いが、診断基準によるものか、人種差も関係しているのか、わからない。しかし、わが国でも、高齢者では2型糖尿病が増加することが知られており、高血圧や虚血性心疾患も高齢者に多いことを考えると、日本の診断基準（特に腹囲）を満たさず漏れているメタボリック シンドローム様の病態をもつ高齢患者がいるのかも知れない。

メタボリック シンドローム例では、心血管イベントのリスクが1.5~2倍高まる³⁾。また新たな急性冠症候群の25%はメタボリック シンドロームであるとする報告もある⁴⁾。メタボリック シンドロームは糖尿病発症の強い予知因子であり、非糖尿病のメタボリック シンドローム患者がATPIIIの5つの要因を併せ持つ場合の糖尿病発症はメタボリック シンドロームで無い場合の24.5倍である。顕性の糖尿病の場合、メタボリック シンドロームがあると、メタボリック シンドロームが無い場合に比べ虚血性心疾患のリスクは高くなるし、他の伝統的に用いられている危険因子を揃えてくればとメタボリック シンドロームのある群のリスクが無い群にくらべ高い。

他方、従来のフラミンガム リスク スコア（後述）にメタボリック シンドローム特有の因子を加えて分析しても、発症予知の指標としての有用性の向上は、わずかであるとする報告もある²⁾。これはメタボリック シンドロームの構成因子の中で予知の指標として効いているが高血圧であることや、年齢、総コレステロール、喫煙など虚血性心疾患の発症に寄与をする因子がメタボリック シンドロームには含まれていないためと考えられる。

メタボリック シンドロームの意義は、新しい予知因子であることもさることながら、将来 糖尿病、冠動脈疾患を発症する高リスク群を個々の構成要素は病気とし

Metabolic syndrome and the management of traditional risk factors for ischemic heart disease in elderly people
Kentaro Shimokado: 東京医科歯科大学 大学院血流制御内科

55歳 男性 血圧145/90mmHg
T-cho1 290 mg/dl (LDLcho1 210mg/dl)
HDL 29 mg/dl 喫煙(+) 糖尿病(+)

低HDL	高LDL	高血圧	糖尿病	喫煙	冠疾患発症の危険率 /1000人・6年 日本	冠疾患発症の危険率 /1000人・6年 米国
+	+	+	+	+	124人	336人
+	+	+	+	—	102人	240人
+	+	+	—	—	62人	162人
+	+	—	—	—	27人	131人
+	—	—	—	—	10人以下	108人

J-LITチャート フラミンガム リスク スコア

図1 J-LIT チャートとフラミンガム リスクスコアによる発症予想の比較
フラミンガムリスク スコアは10年間の冠疾患発症リスクを示すものであるが、J-LIT チャートの6年間のリスクにあわせるため、便宜上0.6倍してある。

で治療の対象にならないような早期で発見し、運動や食事療法によりその進展を予防することができる可能性を示したことではないだろうか。生活習慣改善により腹腔脂肪蓄積を減らし、薬に頼らないで問題が解決できれば、超高齢化社会を迎えるわが国にとってその恩恵ははかりしれない。

メタボリック シンドロームのもう一つの意義は、動脈硬化を促進する新たな病態の解明の糸口となることである。メタボリック シンドロームは単純にリスクが集積した状態ではなく、基盤となる中心的な病態が存在することが想定されており、その解明に向けて多くの研究成果が発表されている。現在、想定されている中心的病態は、腹腔脂肪から産生される生理活性物質によるものである。上に述べた薬に頼らない健康な老後への期待とは若干矛盾するが、メタボリック シンドロームの根底にある病態が解明されれば、それを標的として新しい薬物療法が開発されることが期待される。

複数のリスクファクターの管理

日本動脈硬化学会の診療指針は、動脈硬化性疾患の予防治療にあたって複数のリスクファクターのすべてにたいして対策を講じるよう勧めている（日本動脈硬化学会HP <http://www.jas.or.jp>）。ここで言う複数のリスクファクターとは、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、低HDL血症、喫煙などのことで、これらの危険因子を複数持つことと、マルチプル リスクファクター症

候群と呼ばれることもあるメタボリック シンドロームとは区別して考える必要がある。

複数のリスクファクターに対応することの重要性は、J-LIT のデータに基づいてつくられてJ-LIT チャートを用いると判りやすい⁵⁾。たとえば56歳男性で、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、低HDL血症、喫煙習慣を有する患者さんが、今後6年間に虚血性心疾患を発症する確率は124/1,000である。総コレステロールの値が十分低ければ他のリスクファクターがそのままでも、この数字は33/1,000まで下がる。しかし、逆に喫煙、高血圧、糖尿病をリスクから取り除くことができれば総コレステロール、HDL-C値がそのままでも、この数字は27/1,000まで下がる。糖尿病や高血圧を治療すること、リスクファクターが無いこととは必ずしも同じではないが、複数のリスクを減らすことができれば虚血性心疾患のリスクを減らすことができることが理解できる。

リスクファクターによる発症予想は、フラミンガム研究に基づいて作られたフラミンガム リスク スコア (FRS) が元祖である⁶⁾ (<http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiii/riskcalc.htm>) 先ほどと同じ条件でFRSを計算してみると、米国で約3倍と言われている日米の発症率の差に一致する（図1）。喫煙と糖尿病が無いと、率が約半分になることもよく一致している。しかしJ-LIT チャートでは、低HDL血症以外のリスクをすべてのぞくと発症率が最初の1/10以下になるのに対し、FRSでは1/3になるにすぎない。

図2 2型糖尿病患者に対するスタチンの効果：メタアナリシス（文献10）

これまでに発表された大規模臨床研究から2型糖尿病を持つ例にスタチンを投与した場合の冠疾患のリスクを検討した。高齢者のみを対象としたPROSPERでのみ、スタチン投与が1次予防にたいしても2次予防にたいしても無効あるいは有害であるという結果がえられた。

日本動脈硬化学会の診療指針は65歳までを対象としており、高齢者の高コレステロール血症をどのように治療するか指針がない。しかし高齢者まで適応可能なFRSとの比較からも容易に類推可能なように、高齢者であっても複数のリスクにアプローチすることの重要性は変わらないであろう。

J-LITチャートの信頼性については、すべての例にシンバスタチンを投与しているため発症率が過小評価されている可能性や、特定の категорияでは例数が少なく数値に信頼性がないなどの問題点が指摘されている。冠動脈疾患の発症頻度が異なりかつ、それぞれの因子の寄与率が異なる科も知れない米国のFRSをわが国あてはめるわけにはいかないので、わが国の精度の高いデータの蓄積が望まれる。

高齢者の高コレステロール血症を どこまで治療するか

高齢者では、高コレステロール血症はリスクにならないであろうか。答えは否である。欧米では、これまでこ

の問題を取り扱ったほとんどの研究で、高齢者であっても高コレステロール血症が冠動脈疾患や総死亡のリスクであることが示されている⁷⁾。わが国でも、高齢者を対象としてスタチン投与する方法で行われた3つの研究(PETE, KLIS, J-LIT)で高コレステロール血症は高齢者でも虚血性心疾患のリスクとなることが示されている⁸⁾。同じコレステロール値では高齢者のほうが若年者に比べ虚血性心疾患の発症のリスクが増加する。また、高齢者高脂血症を治療することにより、虚血性心疾患の発症が低下することも多くの研究で示されている。

しかし他方、日本人および日系米国人の大規模コホートを追跡した研究では、高コレステロール血症より低コレステロール血症のほうが死亡のリスクが高いというデータも多い。たとえばホノルルの高齢日系人を20年にわたり追跡した結果では、コレステロール値の四分位が最低の群の死亡率が高く、他の三群では差がなかった⁹⁾。このような結果については、もともと悪性新生物や肝硬変による低栄養が混入していた可能性や、高コレステロールのため虚血性心疾患を発症して例は、低い年

齢で死亡している可能性などが指摘されているが、結論がでていない。高齢者のコレステロールを若年者同様に下げてよいかに関して重要な疑問を投げかけている。

高齢者のコレステロール低下薬の使用について慎重に検討を要することを示唆する報告は他にもある。PROSPER は高齢者だけを対象に検討し、脂質低下の有用性を示した唯一の研究であるが、2 型糖尿病の例に限ると、スタチンによる介入が急性冠症候群の一次、二次予防に無益または有害という結果になっている¹⁰⁾。若年層を含む他の研究はすべて 2 型糖尿病患者への脂質介入の有用性を示している中で際立っている (図 2)。

コレステロールをどこまで下げるかに関しては、REVERSAL や PROVE IT-TIMI22 の研究で強力なスタチンを用いてコレステロールをより下げ炎症反応 (hsCRP) を低下させた群のほうが予後良好であることが示されたことや、強力なスタチンやあらたなコレステロール吸収阻害剤の登場でコレステロールの極端な低値達成が可能になったのを受けて、これまでの到達目標値、総コレステロール 180mg/dl 以下から 150mg/dl 以下に引き下げるべきとする意見も多い。

しかし、WOSCOP では、治療による到達コレステロール値は、イベント発生の低下と必ずしも関連しておらず、PROVE-IT や REVERSAL でもコレステロールの低下の程度と hsCRP 値の低下の程度とは強い相関が認められなかった。また高齢者の急性冠症候群に対する種々のスタチンの二次予防効果を調べたカナダの研究でも 5 種のスタチンの間で予防効果に差が無かった。

もともと虚血性心疾患の発症が欧米に比べて少なく、また hsCRP の値も低い日本人の場合、高齢者のコレステロールを下げるべきか否か、また下げるとしたら、どのような方法でどこまで下げるべきかは、今後の検討課題であるといえる。

文 献

- 1) Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshha S, Carnethon MR, Hey M, et al.: The metabolic syndrome prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988—1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427—436.
- 2) Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C: Definition of Metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 109: 433—438.
- 3) Scuteri A, Morrell CH, Najjar SS, Lakatta EG: The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events. *Diabetes Care* 2005; 28: 882—887.
- 4) McNeil AM, Schmidt MI, Rosamond WD, East HE, Gorman CJ, Ballantyne CM, et al.: The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385—390.
- 5) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al.; J-LIT Study Group: Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002; 66: 1096—100.
- 6) Wilson PWF, Ralph B, D'Agostino, Levy D, Belanger AM, Sibershatz H, et al.: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1999; 97: 1837—1847.
- 7) Kagansky N, Levy S, Berner Y, Rimon E, Knobler H: Cholesterol lowering in the older population. *Q J Med* 2001; 94: 457—463.
- 8) Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, et al., J-Lit study group: Primary cardiovascular events and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterolemia undergoing 6-year Simvastatin treatment. *JAGS* 2004; 52: 1981—1987.
- 9) Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD: Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program. *Lancet* 2001; 358: 351—355.
- 10) Vijan S, Hayward RA: Pharmacological lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: Background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140: 650—658.