Polyvascular disease の一般的概念と内服治療

深町 大介

Daisuke Fukamachi: General view and medical therapy for polyvascular disease.

J Jpn Coron Assoc 2018; 24: 101-104

I. はじめに

アテローム血栓症は、食生活の変化、運動不足、高齢化といった動脈硬化の進行とともに今後さらに増加すると考えられる。アテローム血栓症は、冠動脈疾患 (CAD)、脳血管疾患 (CVD)、末梢動脈疾患 (PAD) とそれぞれの臓器障害と関連して捉えられてきたが、動脈硬化は全身の血管に進行することであり、polyvascular disease という概念が導入された。REACH レジストリー¹⁾によると、CAD 群の 10.6% に PAD、PAD 群の 51.6% に CAD を合併しており、複数の血管床にアテローム血栓症を有する polyvascular disease は、将来の虚血イベント発症の最も有力な予測因子である。動脈硬化性疾患患者の予後を改善するためには、PCI などの局所の治療に加えて、polyvascular disease としての全身の動脈硬化症の管理が重要である。そして、急性冠症候群の診療においても、polyvascular disease の概念は重要である。急性冠症候群のような動脈硬化プラークの破綻により発症する血栓閉塞をきたして生じることが多いが、現段階では急性冠症候群の発症予測は困難である。しかしながら、無症候性の polyvascular disease を診断して、早期に介入することが急性冠症候群の予防に重要と思われる。

さらに現在大動脈の動脈硬化の評価も新しい手法が可能になってきている。大動脈壁自体を血管内視鏡で観察を行い、動脈硬化の進行や、血栓の有無などさまざまな所見の評価が可能となり、それらが眼疾患、CVD や PAD への影響の可能性も考えられ、今後それらへのアプローチが期待されている状況である。

虚血性心疾患患者の予後をよくするためにも PVD の有無をスクリーニングすることで、より QOL の高い予後につながると思われる。

本稿では、CVD、PAD の内服治療について述べたい。

II. 脳血管疾患 (CVD) の内服治療

脳血管障害は 3 つの病型 (脳出血、脳梗塞、くも膜下出血) に分類され、さらに脳梗塞は 3 つの臨床病型 (ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳梗塞症) に分類される。

このような病型に分かれる中で、頸動脈狭窄症などの動脈硬化性疾患があり、これは他の動脈硬化性疾患を合併していることが多い。

われわれ循環器医が虚血性心疾患の治療を行う患者の 7.2% に頸動脈狭窄症を有していると報告もされている²⁾。

この頸動脈狭窄症は脳梗塞の 1 つの臨床病型であるアテローム血栓性脳梗塞の原因となりうるため、動脈硬化リスクファクターに関しては十分な治療が必要である。

その治療法の主としては抗血小板療法と動脈硬化リスクファクター (高血圧症、糖尿病、脂質異常症) である。

動脈硬化のリスクファクターはそれぞれが高血圧、糖尿病、高脂血症など各疾患の合併率が高く、さらには多重リスクである場合が多い。複数の血管合併症を有する患者では心血管イベントの再発率が高い。

上記のように頸動脈疾患患者は未確認の CAD が存在する可能性が高いため、心血管系リスクが高く、著しい頸動脈疾患があり脳虚血の症状を呈する患者に対しては、CAD の非侵襲的検査を考慮することが勧告されている。

1. 抗血小板療法

無症候性頸動脈狭窄に対する脳梗塞一次予防に対する抗血小板療法の効果については十分なエビデンスがないが、観察研究では、抗血小板剤の服用は多変量解析で虚血性脳血管障害や心血管死などの発症率低下に関連していた³⁾。

50% 以上の狭窄例で CEA+ 内科治療と内科治療を無作為に比較検討した研究において、アスピリン非服用者はアスピリン服用者と比較して心筋梗塞発症や同側の脳梗塞 +TIA の発症頻度が有意に高かったとの報告⁴⁾もある。これらのことからまず 50% 以上の狭窄例や心疾患合併例では、危険因子の管理に加えて抗血小板療法を追加する。

症候性頸動脈狭窄における抗血小板療法は必須である。頸動脈病変と下肢の PAD はしばしば合併しており、その場合は、閉塞性動脈硬化症として、シロスタゾールの併用ないし

単剤使用を考慮する。

2. 降圧療法

虚血性脳血管障害患者の降圧目標は 140/90 mmHg 未満であり、頸動脈や脳主幹動脈の高度狭窄病変を合併する場合には、慎重に降圧する必要がある。

特に両側高度狭窄例については、降圧を慎重に行い、下げすぎに注意するとされ、具体的な数値目標はない。一方、頭蓋内の高度狭窄例においてもより厳格に降圧を行った群がより高い血圧値の群と比較して再発率が低いとの成績がある⁵⁾。

明らかな血行力学的不全や脳循環予備能のない場合を除いては、140/90 mmHg を目標とすべきである。治療薬としてはアンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) またはアンギオテンシン転換酵素阻害薬 (ACE-I) を基本として、目標に達しない場合には、長期持続型のカルシウム拮抗薬の併用、あるいは少量の利尿薬などの併用を行う。降圧療法は IMT 肥厚の進行を遅らせ、頸部・脳内血管病変の進行抑制にも有効である可能性もある⁶⁾。

3. 糖尿病治療

頸動脈狭窄で糖尿病合併例では、複数危険因子の合併としての意義、より高度の、あるいは潜在性の冠動脈病変の合併、また長期罹患に伴う腎不全、自律神経障害による起立性低血圧症の合併などが管理上、問題となる。低血糖を避け、HbA1c 6.5% 以下、空腹時、食後血糖も含めて良好なコントロールを目標とする。ACCORD 試験では HbA1c を 6.0% 以下にコントロールすることを目標とした厳格な治療は脳卒中発症を抑制せず、死亡率を有意に上昇させた⁷⁾。

経口血糖降下薬のピオグリタゾン⁸⁾は、proactive サブ解析⁸⁾で脳卒中再発予防に有効とされ、SU 剤と比較して IMT 肥厚の進展を有意に抑制する効果も示されており、頸部・脳内血管病変の進行やそれに伴う脳梗塞予防に有効である可能性がある。軽度・中等度の無症候性頸動脈狭窄では、より積極的な降圧療法とインスリン抵抗性改善薬も含めた総合的な糖尿病治療を行う。

脳卒中治療ガイドライン 2015 においても糖尿病患者における血糖コントロールは進められているが、脳卒中予防効果に関する十分な科学的根拠がない状況である。

糖尿病患者においては血圧の厳格な管理により脳梗塞の発症率を減少させることができる。特に UKPDS38⁹⁾では、血糖コントロールに加えて、血圧を厳格に管理した群 (平均 144/82 mmHg) は、緩やかなコントロール群 (平均 154/87 mmHg) に比べて、致命的、非致命的脳卒中が 44% 減少している。

糖尿病患者においてもやはり厳格な血圧管理が求められている。

4. 脂質異常症

アテローム血栓性脳梗塞は久松町研究の結果、LDL が発症リスクであることがみとめられている¹⁰⁾。

一報、海外では Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration による大規模臨床研究をメタ解析すると、LDL-C が 1mmol/L (38.6 mg/dl) 低下すると、脳卒中発症が

15% 低下し、脳梗塞の発症は 20% 低下する¹¹⁾。

スタチンの虚血性心疾患に対しての重要性というのは広く知られているが、脳卒中の発症予防に重要であることも確立されている。

また、脂質低下療法に関しては J-STARS¹²⁾において日本人の心性脳塞栓症を除く虚血性脳卒中を対象とし、プラバスタチン投与群と非投与群で比較した結果、プラバスタチン群のほうでアテローム血栓性脳梗塞の発症率が有意に減少した (ハザード比 0.33)。一方で頭蓋内出血の発症率は二群間に差は認めなかった。

また、わが国で行われた試験では、CAD または脳卒中の既往を有さない患者を対象とした MEGA study において、スタチン投与により脳卒中がハザード比 0.66 (男性)、0.63 (女性) と減少を示している¹³⁾。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 においてもスタチン投与により脳梗塞発症の予防が期待できる (エビデンスレベル 2, 推奨レベル A) とあり、スタチンが重要な位置にすることが示されている。

III. 末梢動脈疾患 (PAD) の内服治療

PAD は粥状効果による狭窄、閉塞病変に基づく疾患である。

下肢冷感、間欠性跛行、潰瘍、壊死などの症状が認められる。冠動脈疾患や脳血管障害を発症しやすいことがわが国でも報告されている。

久山町研究においては心血管疾患を持たない ABI0.9 以下の人は正常 ABI の人と比較して 4.13 倍の CAD の発症リスクが高く、CIRCS 研究¹⁴⁾においても心血管疾患のない住民を対象として ABI0.9 以下の人は正常 ABI の人と比較して 2.04 倍の冠動脈疾患の発症リスクが高く、脳血管疾患の発症リスクは 3.39 倍高い。

REACH registry¹⁵⁾では、日本人において、PAD 患者の 1 年間の心血管疾患発症は、心血管死 0.55%、非致死性脳卒中 1.56% と高率であった。

このように、PAD 患者においては動脈硬化性疾患である CAD や脳血管障害を高率に発症しやすいことがわが国でも明らかにされてきており、さらには予後への影響も大きい。

このような状況でやはり一番重要なのは動脈硬化のリスクファクターへの薬物治療の介入である。

1. 抗血小板治療

抗血小板療法の効用については数多くの研究において明らかにされている。アスピリンを 75~325 mg/日投与することにより、症候性下肢アテローム性動脈硬化症患者にみられる心筋梗塞や脳卒中、血管関連の死亡率が低下している。しかしながら、跛行改善効果は認めない。

PAD 患者を対象に実施した CAPRIE 試験¹⁶⁾では、アスピリン単独群と比してクロピドグレル投与群では心筋梗塞、脳卒中ないし血管死亡率が 23.8% 減少した。

シロスタゾールは唯一跛行改善効果を持つ抗血小板剤である。副作用として頰脈を認めるため、虚血性心疾患患者においては使用に十分な注意が必要である。

抗血小板療法の併用は PAD 患者においては推奨されないことが多い。CHARISMA 試験¹⁷⁾においてはアスピリン単剤群とクロピドグレル併用群とを比較した検査であるが、心血管イベントは同等であり、出血が増加した。PAD を治療するうえで併用療法が単剤療法よりも効果的であることを裏付ける根拠は現在までなく、併用には十分な注意が必要である。

以上のように抗血小板剤は PAD 患者では核となる内服であることは間違いない。しかしながら、抗血小板剤の使用が心血管イベントの予防と跛行症状改善とインターベンション後の再血行再建が目的であることを常に把握して使用すべきである。

2. 脂質異常症

The Heart Protection Study により、PAD 患者の死亡率および心血管イベントを減少させるスタチン療法の有効性が明らかとなった¹⁸⁾。しかし、本試験においては、糖尿病や高血圧もしくはその他の心血管疾患や CVD の既往歴を有する場合以外は、無症候性 PAD 患者は対象群として組み込まれなかった。スタチンの使用は、心血管イベントの発現率の減少のほか、下肢機能改善とも関連があるとされている。

現在の動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおいて PAD 患者は冠動脈疾患発症リスクの高リスク群であることから LDL-C は 120 未満に一次予防では管理すべきである。

二次予防では、DM を有している PAD 患者においては 70 未満への管理目標値が掲げられている。

3. 高血圧症

高血圧と PAD を含む心血管疾患には強い関連性が存在する。しかし、高血圧のリスクは喫煙や糖尿病のそれよりも相対的に低い。高血圧治療は、うっ血性心不全や脳卒中、死亡等の心血管イベントを減少させるために行う。βアドレナリン遮断薬が間欠性跛行を悪化させるというエビデンスはない。アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting enzyme inhibitors: ACEIs) は、左心室不全の患者において死亡や非致死的心イベントのリスクを低減させる¹⁹⁾。HOPE 研究 (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) では、ラミプリル投与を受けた PAD 患者 4,051 例において心血管イベントが 25% 減少した²⁰⁾。

現段階ではわが国では ACEIs や ARB を降圧剤の第 1 選択とする必要はなく、種類よりも血圧コントロールを優先することが重要であると考えられている。

4. 糖尿病

糖尿病は PAD の強力なリスクファクターの 1 つである。

糖尿病は PAD のリスクを 4 倍程度にまで増加させる。

糖尿病患者の PAD 罹患率は 29% と推定される²¹⁾。これらの患者において、積極的治療を行い、血糖値を最適にすることで、有害な心血管イベントを減少させることができるかどうかは現段階では不明である。しかしながら、アテローム性動脈硬化症は糖尿病患者ではより進行性であり、下肢にアテローム性動脈硬化症をきたした糖尿病患者の切断率は、非糖尿病患者の 5~10 倍である。知覚神経障害や易感染性状態が下肢切断率をより高くしている²²⁾。こういった状況を考慮

すると、早期からの糖尿病治療が非常に重要であると考えられる。

IV. 最後に

最後に、虚血性心疾患や、下肢動脈疾患、CVD などを紹介する際には常に PVD の存在を意識することが患者の QOL、そして生命予後を改善する重要なポイントと考えられる。それぞれの専門家ではなく、患者の血管、そしてすべてに対して目を配っていくことが今後の血管治療に重要となってくる。

こういったことから PVD を診るということは患者全体を診ることであり、早期の治療介入を至適なタイミングで行えるように日々の診療を心掛けたいと考える。

本論文に関して、開示すべき利益相反関係はない。

文 献

- 1) Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, et al: REACH Registry Investigators: The REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J* 2006; **151**: 786.e1-10
- 2) Miura T, Soga Y, Doijiri T, et al: Prevalence and clinical outcome of polyvascular atherosclerotic disease in patients undergoing coronary intervention. *Circ J* 2013; **77**: 89-95
- 3) Kakkos SK, Nicolaides A, Griffin M, et al: Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group: Factors associated with mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: results from the ACSRS Study. *Int Angiol* 2005; **24**: 221-230
- 4) Hobson RW 2nd, Krupski WC, Weiss DG: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 1993; **17**: 257-263
- 5) Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, et al: Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators: Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007; **115**: 2969-2975
- 6) Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al: Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; **37**: 1933-1940
- 7) Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; **375**: 2215-2222
- 8) Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al: PROactive Investigators: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; **38**: 865-873
- 9) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; **352**: 837-853
- 10) Imamura T, Doi Y, Arima H, et al: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japa-

- nese population: the Hisayama study. *Stroke* 2009; **40**: 382–388
- 11) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; **376**: 1670–1681
 - 12) Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, et al; J-STARS Collaborators: The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *EBioMedicine* 2015; **2**: 1071–1078
 - 13) Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al; MEGA Study Group: Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). *Circulation* 2008; **117**: 494–502
 - 14) Imano H, Kitamura A, Sato S, et al: Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 2009; **40**: 1571–1577
 - 15) Abola MT, Bhatt DL, Duval S, et al; REACH Investigators: Fate of individuals with ischemic amputations in the REACH Registry: three-year cardiovascular and limb-related outcomes. *Atherosclerosis* 2012; **221**: 527–535
 - 16) CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; **348**: 1329–1339
 - 17) Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al; CHARISMA Investigators: Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010; **121**: 2575–2583
 - 18) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 7–22
 - 19) Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; **327**: 669–677
 - 20) Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; **342**: 145–153
 - 21) Elhadd TA, Jung RT, Newton RW, et al: Incidence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in diabetic patients attending a hospital clinic. *Adv Exp Med Biol* 1997; **428**: 45–48
 - 22) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al; TASC II Working Group: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; **45 Suppl S**: S5–67