動脈硬化診療の進歩

寺本 民生

〔日内会誌 102：271～273, 2013〕

Key words risk factors, epidemiological transition, guidelines

動脈硬化性疾患とは、主として心血管疾患と脳血管疾患を指しているが、最近では末梢動脈硬化性疾患を含めたpolyvascular diseaseとして認識されている。その原因は多岐にわたり、それゆえに動脈硬化を引き起こす原因群を危険因子と呼び、危険因子の重積が動脈硬化性疾患発症の決定因子となっている。わが国における動脈硬化性疾患の最も高頻度に見られる(た)のが、脳血管疾患である。1960年代をピークに脳血管疾患による死亡率は減少し、最近ではほぼ心血管疾患と肩を並べるところまで減少した。これは1960年代に盛んに行われた食塩摂取制限という食習慣の是正キャンペーンにより、高血圧の頻度が減少し、それゆえに脳出血が劇的に減少したことによる。食事指導が成功した顕著な例である。心血管疾患については、戦後徐々に増加し、脳梗塞も2000年以降、その強い危険因子と考えられている血圧の改善や喫煙率の低下にもかかわらず、決して減少はしていない。このような動脈硬化性疾患の危険因子として、高血圧に変わって問題になったのがLDL (low-density lipoprotein)-コレステロール (LDL-C) や肥満・糖尿病の問題であることがわが国の久山町研究からも明らかにされている。一方、アメリカで

は心筋梗塞の原因探求のため、1948年にFramingham Heart Studyが開始され、1960年代にその危険因子の同定がなされた。一方で、世界7カ国で行われたSeven Countries Studyでは、各国の飽和脂肪酸(動物性脂肪)の摂取量と血清コレステロールが正の相関を示し、コレステロール値と冠動脈疾患の発症率が正の相関を示すことを報告している。このような疫学的研究を基盤に、アメリカでは、1960年代に心筋梗塞予防のための、禁煙指導、コレステロール低下食(コレステロールと共に飽和脂肪酸摂取の制限)、食塩摂取制限などの徹底したキャンペーンがなされた。その結果、1970年代から1990年代にかけて冠動脈疾患死は約50%の減少、脳卒中死は約60%の減少を観察している。このように、生活習慣の改善による疾病コントロールができるという発想は極めて重要である。

わが国は、脳卒中の発症率は世界でも高い方に位置するが、心筋梗塞発症率は極めて低い国である。この事実も、十分認識する必要があるが、一方で、わが国においては急激な疫学的変遷があり、特に都会部では生活の欧米化に伴い、心筋梗塞自体も増加していることは十分認識しておく必要がある。わが国の2009年の死因統計

帝京大学

Atherosclerosis: Progress in Diagnosis and Treatments. Editorial: Prevention of atherosclerotic diseases through diagnosis and management of the risk factors.

Tamio Teramoto: Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Japan.

では、悪性新生物がトップで27.3%を占めるが、心疾患が14.3%、脳血管障害が9.7%と続く。動脈硬化の関連する疾患群で合わせると、約24%と悪性新生物とほぼ肩を並べ、その対策が極めて重要となる。幸いなことに、わが国でも、多くの疫学的コホート研究の成果も発表されるに及び、動脈硬化の危険因子については、ほぼ欧米の危険因子とは変わらないことは確認されてきた。しかし、特に心筋梗塞については、その頻度が低いということは最近のデータでも示されていることである。ただし、これはわが国のこれまでの生活習慣の反映であり、欧米のような心筋梗塞大国となることは望むところではなく、心筋梗塞大国となることを予防するという概念が重要であり、そのような観点からガイドラインもまとめられているところである。

このような、疫学研究から得られた情報は、科学的見地からそのメカニズムを解明することが求められる。動脈硬化の発症メカニズムについては、古くからあるコレステロール仮説や傷害反応仮説に加えて、最近注目されている炎症仮説がある。たとえば、コレステロールと動脈硬化性疾患との関連であるが、これは粥状動脈硬化が強く関与しており、コレステロールの動脈壁への沈着メカニズムについて検討が進められた。この検討の口火を切ったのは、LDL受容体の発見である。すなわち、LDL受容体欠損症である家族性高コレステロール血症（FH）ではLDL-Cが高くなり、動脈硬化性疾患が確実に発症することから、LDLと動脈硬化の関係が臨床的に明確になった。そして、その後の研究から酸化変性したLDLがマクロファージに取り込まれることが判明し、それにかかわる受容体も発見され、LDLの動脈壁への蓄積メカニズムも解明された。逆に、疫学的にHDL（high-density lipoprotein）-C値と動脈硬化発症とが負の相関を示すということが示されている。この事実については、HDLがマクロファージからのABCA1（ATP

（adenosine triphosphate）-binding cassette transporter A1）を介してコレステロール搬出にかかわっていることが細胞生物学的研究から明らかにされた。さらにはHDLの抗動脈硬化作用については、HDLのもつ抗炎症作用も関わっていることが最近の注目の的になっているところである。このような疫学的事実に加えて科学的研究という背景をもとにLDL-C低下療法による大規模臨床試験の正当性、倫理性が確認された。現実にはLDL-Cを低下させることが動脈硬化予防につながるのかということが証明されて、初めてその関連性が確実に証明されたことになるのである。この点についてはわが国でスタチンが開発され、世界中で利用され、多くの大規模臨床試験に使われ、LDL-Cを減少させることが、心筋梗塞のみならず脳卒中さえも抑制することが確認されてきた。このような経緯により、コレステロールと動脈硬化の関連性についてはほぼ確立された事実といってよいであろう。この点については高血圧も同様であり、動脈硬化と高血圧の関連性は疫学的にも証明されているし、血圧の血管内皮細胞に及ぼす関連も十分に解明されている。さらには、多くの大規模臨床試験から降圧薬による動脈硬化性疾患の予防効果も示されており、その関連性は確立されたものと思われる。

診療ガイドラインが提示できるのは、このように治療が可能になり、どのような患者をどのように治療することが最も適しているのかという具体的な指針を提示できるからである。このような診療治療の原則を一般化することがガイドラインの使命であり、一般化することにより、多くの医師に利用され、多くの患者を動脈硬化から予防することが大きな使命である。したがって、具体性がないガイドラインは一般には使うことはできないのであり、概念的なガイドラインは一般診療においてはあまり意味のあることではない。したがって、動脈硬化性疾患にかかわる危険因子のガイドラインが提示されるのは

生活習慣の改善効果や薬剤の効果などのような治療法の確立にあることは念頭に置く必要があらう。

もう一つの大きな進歩が、動脈硬化の診断技術の向上である。最近の診断技術の進歩には目を見張るものがある。動脈硬化を可視化して、治療の効果を判定することができるという側面と、侵襲性は低いにもかかわらず多くの情報を与えてくれる検査法も実地の場に出現している。

我々医療者は、疫学的知見、科学的知見、治

療エビデンス、診断技術と動脈硬化に対する多くのツールを与えられた。これからは、それをどのように駆使し、患者を動脈硬化性疾患から守るかが医療者に問われているのではなかろうか？

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：寺本民生：講演料（アステラス製薬、MDS、キッセイ薬品工業、グラクソ・スミスクライン、興和、興和創薬、小林製薬、第一三共、ファイザー、バイエル）、寄付金（アステラス製薬、MSD、塩野義製薬）