内科学の展望（第13回） 循環器疾患の治療 最近の進歩

2. 動脈硬化症

名古屋大学医学部老年科

葛谷文男

1. 動脈硬化の定義

動脈硬化性変化にはいわゆるatherosclerosis以外に多くの病変または概念が存在する。ここではatherosclerosisに限って論を進める事とする。しかしatherosclerosisといつてもそれは完全に出来上ってしまった形のもの、すなわちatheromaを形成したもののみを言う場合と、出来上る過程のもの、すなわち表1に示すA) からC) までの様な病変をも含める場合とがある。ここでは後者の概念を取り扱うこととする。なお表1のE) の中にいわゆるaneurysmaを含めるのか、aneurysmaはatherosclerosisのある時期において全く異なったメカニズムによつて進展するか否かという問題も未解決のまま残されているが、ここでは一応 E) の概念の中に入れて論をすすめることとしたい。

2. 動脈硬化のprogressionとregression

図1は人の動脈硬化性病変の進行過程（progression）を模式的に示したものである。これらの過程の中でどの過程までがregression可能であるかが重要である。少なくともfatty streakは可逆性を示す事が認識されて来たが動物実験ではfibrous plaqueでも可逆性である事が証明されて

いる¹⁾。この事は臨床的に極めて重要で臨床医の積極的な姿勢が望まれるわけである。

Malinowら²⁾は、その論文の中でEggenら³⁾の報告をあげ、剖検例からもregressionの存在を考えざるを得ないとのべ図2のようにdiagramを提示している。少なくとも血管腔の広さは改善され得る事を強調している。また同時に、例えば冠動脈造影の立場からregressionの存在を認めた業績をまとめて、表2のように提示している。この他動物実験では、極めて古くから表3のように実験結果について報告がなされて来た。この中で猿を使つた著者の実験報告¹⁾は、恐らく世界で初めてであると自負している。最近では表4のように、猿を使つたregressionに関する報告が数多く見られる様になつた。しかしこれらの実験は殆どが脂肪負荷によるatherosclerosisに関するものである。

3. 動脈硬化の危険因子

表5は現在考えられている臨床的(非病理学的)

表1. 粥状硬化の定義

A) 若年性内膜肥厚
B) 脂肪班
a) 若年性脂肪班
b) 一過性脂肪班
c) 可逆性脂肪班
C) 線維班
D) 粥腫
E) 複雑病変

図1. 人の粥状硬化の病理学的進展経路

Review on Internal Medicine (1985)—Treatment of circulatory diseases: Recent progress

2. Atherosclerosis

Fumio KUZUYA, Department of Geriatrics, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

Diagrams depicting progression, regression, and resolution during waxing and waning of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Upper row*, A = atherosclerotic plaque; B = lumen encroached upon by fibrous tissue, increased number of foam cells, and intercellular lipid deposits; C = lumen enlarged after lipid reabsorption and cell number decrease. The phenomenon in panel C is similar to regression observed in animal experiments. *Middle row*, A = intimal plaque; B, D, and F = several episodes in which mural fibrin-platelet thrombi become lined by endothelium (dashed line); C, E, and G = thrombi organized into fibrous tissue subsequent to condensation and contraction. As indicated by Roberts, lines of demarcation between the separate thrombi gradually fade and thus histologic recognition of previous thrombus components becomes difficult. Stenosis becomes symptomatic at point F. Regression occurs at points C, E, and G. In the last episode, the lumen remains stenotic above a symptomatic threshold. *Lower row*: A = atherosclerotic plaque; B = lumen totally occluded by a thrombus; C = retraction and lysis of thrombus; D = organized thrombus, covered by endothelial cells; E = lumen enlarged because of condensation and contraction and now below the symptomatic threshold. The figures represent percentages of lumen stenosis; the rate of change between stages probably varies widely. Vascularization or channel formation has not been indicated. (Modified from Roberts WC: Coronary arteries in fatal acute myocardial infarction. *Circulation* 45: 215, 1972. Reproduced with permission.) (文献2より引用)

図2. 動脈硬化(粥状硬化性病変)の進展と退縮

な危険因子をまとめたものである。いずれにしても動脈硬化の原因は、多元的なものであるという概念を忘れてはならないと思われる。これらの因子の一つのみを治療または除去してもその効果が見られない事は当然あり得る事である。したがって多角的・総合的な治療をわれわれは考えていかなければならない。しかし多くの治療可能なものすべてを改善してもなお一つ残る危険因子は加齢

(aging)であり、現在のところ具体的な対策はないというのが現状である。

4. 高血圧と動脈硬化

高血圧の治療によつて冠動脈硬化性疾患(以後CHDと略す)が減少するか否かについては、極めて多くの研究者の期待するところである。framingham heart study⁴⁾では明らかな降圧薬使用による降圧効果とCHDの出現抑制効果を認めている。

表2. 冠動脈造影を用いた冠動脈硬化の進展と回復に関する報告(文献2より引用)

患者数	回復の基準	観察期間 (月)	進展度 (%)	回復度 (%)	コメント
22	A	24	23	14	血清コレステロールが260mg/dl以上の場合は70%以上悪化した
47	C	18	77	38	
25	B	12	44	20	
1	A	9(追加実験)	0	100	血清コレステロール269mg/dlより205mg/dlに低下
12	A	36~48	33	0	高脂血症が十分にコントロールできた患者は進行が全くなかった
1	A	120	0	100	血清コレステロールは757mg/dlより472mg/dlと608mg/dlの間に低下
143	A	60	T 25 P 35	3.4 1.8	二重盲検試験
114 (計) n=251	D	46	27 n=112	17 n=50	

n: 患者数 T: コレステラミンと食事療法 P: プラセボと食事

A: 熟練した放射線科医師のコンセンサス B: 副尺コンパスを使用 C: コンピュータ使用

D: アメリカ心臓学会の規定による

表3. 動脈硬化のregressionに関する動物実験

研究者と発表年	実験動物
Anitschkow NA (1933)	ウサギ
Leary T (1934)	ウサギ
Bevins M et al (1951)	イヌ
Perterson JE et al (1951)	ニワトリ
Pick R et al (1952)	ニワトリ
Bragdon JH (1952)	ウサギ
Stamler J et al (1954)	ニワトリ
McMillan GC et al (1955)	ウサギ
Maskowitz MS et al (1956)	ラット
Dury A (1956)	ウサギ(コルチゾン)
Willis GC (1957)	モルモット (ビタミンC欠乏症)
Constantinides P et al (1960)	ウサギ
Cuthbertson WF et al (1960)	ラット
McCann DS et al (1962)	ウサギ (リン代謝のキレート化)
Friedman M et al (1963)	ウサギ
Prioi JT et al (1965)	ウサギ
Kuzuya F et al (1965)	サル
Buchwald H et al (1965)	ウサギ(ileal bypass)
Lacson T et al (1966)	ウサギ
Kritchevsky D et al (1968)	ウサギ(クロフィブラート)
De Palma RG et al (1969)	イス(biliary diversion と食事変化)
Kjeldsen K et al (1969)	ウサギ(hyperoxia)
Armstrong ML et al (1970)	アカゲザル
Tucker CF et al (1971)	アカゲザル
De Palma RG et al (1974)	ブタ
Daoud AS et al (1974)	ブタ
Eggen DA et al (1974)	アカゲザル
Vesselinovitch D et al (1975)	アカゲザル

しかしmild hypertensionを対象とした例えばaustralian national hypertension study⁶⁾では、傾向は認められたが有意な差としては結果が得られていない。他方Okumiyaら⁶⁾による久山町研究では、剖検例で冠動脈狭窄度は明らかに高血圧患者で高い事が示されている。

5. 高脂血症と動脈硬化の予防と治療

高コレステロール血症を治療することによりCHDが抑制されたというclinical trialは、表6に示すように食餌療法を含めて多く見られ、それぞれかなりの有効率が得られている。とくに表6最下段に見られる日本で初めて行なわれたMDS primary prevention trial (double blind) は、特記すべきものである。図3は外国で行なわれたこれらtrialの抗脂血効果とCHD発生抑制効果をプロットしたものである。図3の中の④はlipid research clinic trialをあらわしている。しかしここに示されている様な直線上にすべての薬物による相関関係がプロット出来ない事もある。この事は重要で、一つは単に高脂血症の治療のみでは不十分であるというさきにもべた動脈硬化の多原説をうらづけるものであり、他はもしかしたら血清コレステロールをそれ程強く降下しなくても、CHDを抑制し得る薬物があるかもしれない事を

表4. アカゲザルによる動脈硬化の回復実験

研究者と発表年	作製する食事と期間(月)	障害の程度	回復の処置と期間(月)	回復の反応性
Armstrong, Warner & Connor (1970, 1972)	卵黄とコレステロール(17)	3 +	低脂肪食とコーン油(40)	3 + 改善
Tucker, Catsulis, Eggen & Strong (1971, 1974)	バター, 牛脂とコレステロール(3)	1 +	正常飼料(3~13)	1 + 改善
Stary (1972, 1973)	バターとコレステロール(3)	2 +	低脂肪食(1, 3, 10)	3 + 改善
De Palma et al. (1972)	ココナッツオイル, バターとコレステロール(14)	2 +	正常飼料, 正常飼料と胆汁排泄促進剤(9)	3 + 改善
Vesselinovitch, Jones, Borensztajn & Wissler (1973, 1975)	ココナッツオイル, バターとコレステロール(18)	3 +	低脂肪食とコーン油(18)	3 + 改善
Kokatnur (1975)	バター, 牛脂とコレステロール(3)	1 +	正常飼料(8, 13)	1 + 改善
Wagner, Bond & Bullock (1975, 1976, 1980)	豚脂, コレステロール(19)	3 +	血清コレステロール300mg/dl, 血清コレステロール200mg/dl, (24)	1 + 改善 2 + 改善
Chakravarti et al. (1977)	ビーナッツオイル, 塩酸アドレナリン(5)	1 +	サフラワー油(5), 低脂肪(5), 低脂肪・低カロリー食(5)	3 + 改善 1 + 改善 2 + 改善
Vesselinovitch & Wissler (1978, 1980, 1982)	ビーナッツオイル, コレステロール(12)	3 +	正常食, コーン油, コレスチラミン(12)	2 + 改善
Weber et al. (1977)	ココナッツオイル, コレステロール(12)	3 +	正常食, コレスチラミン(12)	2 + 改善
De Palma et al. (1980)	卵黄, ショ糖, コレステロール(24)	3 +	高脂肪食, コレスチラミン(21)	2 + 改善
Mostofi & Goepf (1981)	ビーナッツオイル, コレステロール(14)	3 +	正常食, コレスチラミン(14)	2 + 改善
Clarkson et al. (1981)	豚脂, コレステロール(19)	3 +	血清コレステロール300mg/dl (24, 48) 血清コレステロール200mg/dl (24, 48)	1 + 改善 2 + 改善
Wissler & Vesselinovitch (1983)	ココナッツオイル, バター, コレステロール(12)	3 +	高脂肪食, コレスチラミン, プロブコール(12)	2 + 改善

(Malinow MR, Circulation Research 46: 311, 1980より引用)

表5. 粥状硬化の危険因子

慢性的	急性的
<ul style="list-style-type: none"> ○加齢 ○高血圧 ○高脂血症 ○血液凝固異常 ○肥満 ○糖尿病 ○高尿酸血症 ○アルコール ○喫煙 ○Contraceptives ○Homocysteinuria-遺伝 	<ul style="list-style-type: none"> ○温度 湿度 ○排便 排尿(血圧の変動) ○Haematocrit (Ht): 血液のViscosity ○Stress(血圧の変動) ○疲労 ○過食

暗示するものである。

6. 糖尿病と動脈硬化

糖尿病が動脈硬化の危険因子となつている事は

よく知られている。そこで糖尿病の動脈硬化性変化としては、いわゆる macroangiopathy と microangiopathy に大別されているが、ここで問題にすべきは前者であろうと思われる。近年 hyperglycemia と polyol pathway が注目を集めている。すなわちこの pathway の律速酵素である aldose reductase を阻害する薬物によつて、この pathway をブロックして血管壁細胞内の sorbitol の減少をはかるといふ試みがある。現在日本で microangiopathy を含めて trial が進行中であるので、その key open 後の結果がまたれるところである。他の一つは hyperglycemia によつておこる血漿中 β -lipoprotein の glycosylation, すなわちリポ蛋白の変性が話題になつている。糖尿病コントロールの一つの指標として、一般的によく使用されている

表6. 各種follow up studyとその虚血性心疾患発生に対する効果

follow up study	効果
A) CIPB (クロフィブレート)	
1) Coronary Drug Projects Secondary Prevention JAMA 226 : 652, 1973 JAMA 231 : 360, 1975	(-)
2) United Airline (Kranso LR et al) Primary Prevention JAMA 219 : 845, 1972	(+)
3) WHO Cooperative Trial (Oliver, M.F. et al.) Primary Prevention Brit. Heart J., 46 : 1069, 1978 Lancet II : 379, 1980	(+) (?)
4) Newcastle and Scottisch Trials Secondary Prevention Brit Med J 4 : 784, 1971	(+)
5) Veterans Administration Cooperative Study (Stroke) Secondary Prevention Stroke, 4 : 684, 1973	(+)
B) Niacin (ニコチン酸)	
1) Coronary Drug Projects Secondary Prevention JAMA, 226 : 652, 1973 JAMA, 231 : 360, 1975	(-)
2) Combined Treatment (Niacin+CIPB) by Carlson LA et al (このトライアルはdouble blindではない) Secondary Prevention (Stockholm IHD Study) Atherosclerosis 28 : 81, 1977	(+)
C) Colestipol (コレステチポール)	
1) Controlled Multiclinic Trial Secondary Prevention Adv Exp Med Biol 63 : 447, 1975	(+)
D) Cholestyramine (クエストラン)	
1) Lipid Research Clinics Primary Prevention JAMA 251(3) : 351, 1984	(+)
E) Dextran Sulfate (MDS)	
1) MDS Research Groups Primary Prevention 医学のあゆみ134 : 598, 1985	(+)

グルコヘモグロビンと同じメカニズムによつて血漿中で β -lipoproteinがglycosylationを受けるため、これら変性した低比重リポ蛋白は代謝されにくいいため血中に長くとどまり、やがては動脈硬化の進展につながるのではないかと考える。これらglycosylationによる血漿蛋白の変性を阻害する薬物としてわれわれは、pyridoxal phosphateが副作用のない点からも有望ではないかと考えている(第17回日本動脈硬化学会総会シンポジウム I リポ蛋白異常と動脈硬化において発表)。

図3. 種々のfollow up studyにおける血清脂質の減少率と虚血性心疾患の減少率(Lipid Research Clinics Program, JAMA 251 : 351, 1984より引用)

図4. 家兎に高 β -リポ蛋白血清を注射した時の血清脂質の変化と流血中内皮細胞数の変化

7. 流血中内皮細胞から見た動脈硬化の危険因子とその治療

われわれは数年前より流血中に内皮細胞が存在することを見出し報告して来た⁷⁻⁹⁾。例えば図4のように、家兎に高LDL血漿を注射(静脈)し急激に高LDL血症を惹起すると流血中に内皮細胞が増加する事が観察出来る。また図5のようにアンジオテンシンIIを静脈注射する事により血圧を変動させると、流血中内皮細胞が増加する事も認めている。この様な実験を重ねる事により図6のように、血清コレステロールと流血中内皮細胞の相関関係式より流血中内皮細胞を異常に増加せしめる下限値を求める事が出来る。すなわちこの様な考え方から求められる血清コレステロールの正

図5. 家兎にアンギオテンシンIIを注射した場合の血圧の変動と流血中内皮細胞の変化

図6. 流血中内皮細胞の変化と血清コレステロールの関係

常上限は約230mg/dlということになり、人における正常値の上限にほぼ一致した。

8. 血栓と動脈硬化

血栓とくに壁血栓が動脈の狭窄につながることは前述したが、内皮細胞の障害に伴っておこる剝離・離開の後におこる血小板の粘着・凝集は、

動脈硬化のひきがねとして重要視される。このような意味で虚血性心疾患並びに脳梗塞、四肢閉塞性動脈硬化症の予防治療に、抗血小板療法または赤血球変形能改善剤の応用が考えられるべきであろう。すでに強力な抗血小板剤も市販されており、上記の疾患に対する有効性が認められている。

図7. 組織培養での平滑筋細胞と内皮細胞の増殖におよぼすディルチアゼムの影響

図8. 組織培養における平滑筋細胞の増殖におよぼすヘパリンの影響

9. 動脈壁組織培養から見た動脈硬化の予防と治療

動脈硬化部位には、いわゆる平滑筋由来の細胞が増生したり中膜から内膜に向かってmigrationをおこす病態が観察されている。これを阻止することが、硬化性病変発生の予防と治療につながると想像される。したがって組織培養法によつてin vitroで大動脈平滑筋細胞の増殖を抑制する薬物の検索が可能である。例えばCa²⁺拮抗薬は図7のように、著明に平滑筋細胞の増殖を抑制した。しかし同じ程度の濃度で内皮細胞の増殖をも抑制してしまう。一方ヘパリンも図8のように、平滑筋細胞の増殖に抑制をかける。他方平滑筋細胞とか内皮細胞の遊走能について、ヘパリンとかCa²⁺拮抗薬の影響を見るとCa²⁺拮抗薬は影響を示さなかったけれども、ヘパリンは平滑筋細胞の遊走能を著明に抑制した。しかし内皮細胞の遊走能に対しては極めて高濃度でのみ抑制し、治療量とはかなりかけはなれた濃度でのみその作用が出現した(図9)。この事はCa²⁺拮抗薬とかヘパリンまたはヘパリノイドの持つ特性または差異を示すもので、動脈硬化発症予防治療の面からはヘパリンまたはヘパリノイドの有用性が強調されるべきであると考えられる。しかしCa²⁺拮抗薬の持つ流体力学的特殊作用は別に考えられるべきであろう。われわれは脂肪負荷によつて作られる家兎の大動脈粥状硬化をCa²⁺拮抗薬によつては抑制出来なかった。また家兎総頸動脈にカフを装着する事によつて作

図9. 組織培養において内皮細胞および平滑筋細胞の遊走能におよぼすヘパリンの影響

表7. 家兎の総頸動脈の内弾性板の断裂におよぼすCa²⁺拮抗薬の効果

		(-)	(+)	
Experiment I	Control (n=10)	2	8	p<0.05
	Diltiazem (n=10)	7	3	
Experiment II	Control (n=10)	2	8	NS
	Flunarizine (n=10)	3	7

図10. MDSの長期follow up studyにおける疾患発生状況（二重盲検による虚血性心疾患の一次予防に関する研究班）

コントロール対MDS： $p < 0.05$ （生命表理論によるMantel法カイ2乗検定）

られる細胞線維性内膜肥厚も、Ca拮抗薬によつて有意に抑制する事は出来なかつた。しかしこの際総頸動脈に見られる中膜弾力線維、および内弾性板の断裂は有意に抑制された（表7）（第17回日本動脈硬化学会総会にて発表）。

10. 内皮細胞または毛細血管の再生と動脈硬化

動脈壁の構成成分である内皮細胞は、平滑筋細胞と異なる機能をもつことは動脈硬化の成り立ちを考える上で重要であり、動脈硬化のregressionを考える上においても内皮細胞または毛細血管の再生増殖をうながす様に働く薬物、または生理活性物質の有用性が考えられる。近年内皮細胞増殖因子（VEPE, ECGF, FGFなど）が話題になっており、各種組織中に存在する事が観察されpurificationが行なわれている¹⁰⁾。ここで重要なのは血管内皮細胞を増殖せしめる因子は、ヘパリンに親和性がありヘパリンが何らかのcofactorとなつている可能性が示唆されている事である。

11. ヘパリノイド(dextran sulfate)による虚血性心疾患のprimary prevention trial

図10は日本で始めて行なわれたdouble blindに

よる虚血性心疾患のprimary prevention trialの結果の一部を示したものである。dextran sulfateの投与によつて、有意に虚血性心疾患の発症を抑制し得た事を示している¹¹⁾。

12. まとめ

動脈硬化症の治療は動脈硬化の成因が多原的である事を、まず認識し多面的に予防ないし治療法を考える必要がある。すなわち一つの因子のみの改善で満足することなく、総合的な視野に立つて個々の患者に見合った対策が必要である。勿論患者のfollowが長期にわたることとなるので患者のcomplianceの問題もおろそかには出来ない。

文 献

- 1) 山田弘三, 葛谷文男: ビタミンB₆欠乏猿動脈硬化症の回復に関する研究. 日老医誌 2: 1, 1965.
- 2) Malinow MR, et al: Atherosclerosis: Progression, regression, and resolution. Amer Heart J 108: 1523, 1984.
- 3) Eggen DA, et al: Variations of atherosclerosis with age. Lab Invest 81: 571, 1968.
- 4) Shea S, et al: Treatment of hypertension and its effect on cardiovascular risk factors: Data from the Framingham heart study. Circulation 71: 22, 1985.
- 5) ANHTS Management Committee: The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet (1): 1261, 1980.
- 6) Okumiyama N, et al: Coronary atherosclerosis and antecedent risk factors: Pathologic and epidemiologic study in Hisayama, Japan. Amer J Cardiol 56: 62, 1985.
- 7) 岩田芳郎, 他: 流血中内皮細胞に関する研究. 動脈硬化 10: 483, 1982.
- 8) 岩田芳郎, 他: 流血中内皮細胞と脳塞栓症に関する研究. 脳卒中 7: 283, 1985.
- 9) 岩田芳郎, 他: 高脂血症患者と流血中内皮細胞に関する研究, 特に高脂血症に対する感受性の種族差について. 脈管学 25: 613, 1985.
- 10) 宮園浩平, 高久史磨: 血小板由来成長因子と血管病変. 最新医学 40: 2021, 1985.
- 11) 五島雄一郎, 他: デキストラン硫酸 (MDS) による虚血性心疾患のprimary preventionに関する二重盲検法による比較試験. 医学のあゆみ, 134: 598, 1985.