特集 都民公開講座 虚血性心疾患

順天堂医学 46 (2)
p. 188~193 (2000)

予防対策としての治療法の実際**

李 野 浩 司*

HIROSHI MOKUNO

虚血性心疾患の経過には、慢性に進行する冠動脈硬化病変の形成と動脈硬化プラークの破裂による血栓形成の2つの異なった過程があり、特に後者は急性冠症候群の発症との関連があり臨床的にも重要である。基本的には、虚血性心疾患の予防対策として関連する冠危険因子の発生を予防または治療し、重複する冠危険因子の数を減らすことにより冠動脈硬化病変の形成や進行を抑制することが重要である。また現在、虚血性心疾患の予防法としての有効性が示されている代表的な薬物療法には、アスピリンによる抗血小板療法とスタチン剤によるLDLコレステロール低下療法である。抗血小板療法により急性冠症候群における血栓形成を抑制して、心筋梗塞の初発や再発の予防、心事故による死亡の予防効果を認めている。一方、スタチン剤によるLDLコレステロール低下療法でも、虚血性心疾患の発症や心事故による死亡の低下とともに総死亡率の低下も含めた著明な予防効果が示された。その機序として、冠動脈硬化病変の進行の抑制に加えて動脈硬化プラークの安定化により血栓形成につながるプラークの破裂をも予防している可能性が考えられている。肥満も冠危険因子の一つであり、虚血性心疾患の他にも多くの疾患と関連しているが、最近体脂肪の分布による質的分類が示されている。その結果、皮下脂肪型肥満よりも内臓脂肪型肥満の方が動脈硬化形成性の代謝状態であり、同様の病態が、シンドロームX・死の四重奏・インスリン抵抗性症候群として報告されている。

キーワード：冠危険因子、抗血小板療法、エストロゲン補充療法、LDLコレステロール低下療法、スタチン剤、内臓脂肪型肥満

はじめに

虚血性心疾患の主たる原因は、冠動脈硬化病変による血管内腔の狭窄と血栓形成による血流障害の結果生じる心筋への血液供給不足である。さらに近年の研究結果から、図-1に示すように慢性に進行する動脈硬化形成と動脈硬化性プラークの破裂により、急性に生じる血栓形成の過程がそれぞれ異なった病態として考えられている。特に、血栓により血管内腔がほぼ完全に閉塞して生じる不安定狭心症や急性心筋梗塞などは、急性冠症候

群 (acute coronary syndrome) として、その成因と治療において臨床的に重要であり注目されている。つまり虚血性心疾患を予防するためには、冠動脈硬化の形成とともに動脈硬化性プラークの破裂とそれに続く血栓形成も予防する必要がある¹⁾。

一般的に疾患の予防には、対象となる疾患がまだ発症していない人における初発を予防する1次予防と、既に疾患が発症している人における再発を予防する2次予防とを分けて考える必要がある。当然ながら1次予防ではその予防効果が明らかであり、しかも副作用が非常に少ないことが要求されるが、2次予防では予防効果と副作用について、まだまだ明確でない場合にも行われることがある。いずれにしても、虚血性心疾患のよう

* 順天堂大学医学部内科学教室循環器内科学講座助手

** 第6回都民公開講座 [June 17, 2000 開催]

[Aug. 17, 2000 原稿受領]

に慢性に経過する疾患においては、その予防法の長期的な効果と安全性については常に見直し、確認することが大切である。

現時点において有効な虚血性心疾患の予防法としては、食事療法や運動療法に加えていくつかの薬物療法も報告されている。中でも特に、血栓予防の抗血小板療法と動脈硬化の進展予防や、プラークの破裂予防としてのコレステロール低下療法の有効性が注目されているので、今回はこの2つの予防的治療法を中心に概説する。

冠危険因子

冠危険因子とは、その因子を有する人が有しない人に比べて明らかに虚血性心疾患になりやすいという疫学研究の結果から、その疾患の発生と関連があると考えられる原因因子と疾患を予知するバロメーター的な因子とが含まれている。表-1に示すように、以前より既に報告され確立されている因子は、従来の危険因子として特に重要である²⁾。これら因子の多くは動脈硬化形成の危険因子でもあり、虚血性心疾患や冠動脈硬化症には多くの因子が関連しており、また重複する因子の数

図-1 心血管イベント発生におけるプラーク破裂、血栓形成の役割

表-1 冠危険因子

従来の冠危険因子	新しい冠危険因子
加齢 男性 家族歴 高コレステロール血症 高血圧 糖尿病 喫煙 肥満 ストレス (A 型行動特性)	低HDL コレステロール リポ蛋白 (a) [Lp(a)] ホモシスチン 感染症 (クラミジア、ヘリコバクター、 サイトメガロウィルス他) インスリン抵抗性

が多いほど疾患が発生しやすいことが明らかにされている。よって可能な限りその因子の予防・治療に努めて、有する因子の数を減らすことが、虚血性心疾患の予防につながると考えられる。しかしこうした従来の危険因子の中には、その機序がまだ十分に明らかではない因子もあるため、実際には各危険因子をどのようにどの程度まで予防・治療すればよいのかが定まっていなかったこともある。

たとえば、性別で男性が女性に比べて虚血性心疾患に罹患しやすく、冠危険因子の一つであるのは、女性の性ホルモンのエストロゲンに予防作用があるためと考えられている。つまり女性も、エストロゲンの作用が低下する閉経後には男性と同様の罹患率となる。この閉経後の女性にエストロゲンを外因的に補充するのがホルモン補充療法であり、欧米では盛んに行われているが、わが国ではまだあまり普及していない^{3) 4)}。ホルモン補充療法には、更年期障害の症状改善に加えて、コレステロール低下による血清脂質の改善、骨塩量の増加による骨粗鬆症の改善などの効果が示されている。一方、副作用として、不正出血の出現・乳癌や子宮内膜癌の発生・血栓症の増加があり、エストロゲンとプロゲステロンとの併用により検討されているが、まだ解決はされていない。さらに現在、ホルモン補充療法による虚血性心疾患の1次または2次の予防効果についての大規模臨床試験が進行中であり、少なくとも虚血性心疾患の予防法としての有用性についての結論は、その結果が明らかになるまで待つべきであろう。

従来の危険因子に加えて、最近の研究結果からいくつかの新しい危険因子も報告されている。表-1に示すように、HDLコレステロール低下・リポプロテイン(a)・ホモシスチン・血管壁の炎症と関連する感染症、脂質・糖・電解質などの代謝障害と関連するインスリン抵抗性などが挙げられる。これら新しい危険因子の中には、今まで危険因子としては確立されていない因子を結びつける病態や全く新しい概念につながる因子が含まれ、さらなる解明が期待される。本稿では、肥満の質との関連でインスリン抵抗性について簡単に紹介する。

抗血小板剤による血栓形成の予防

前述したように、不安定狭心症や急性心筋梗塞などの急性冠症候群の発症には、冠動脈内に形成された血栓による内腔の閉塞が最終的には不可欠となる。よって、この血栓の形成を予防することは、急性冠症候群の発症の予防に直接的につながる効果的な方法である。血栓の形成に関与する主要な因子としては、血小板と血液凝固因子が考えられ、それぞれ抗血小板薬と抗凝固薬による血栓形成の予防が可能である。一般的に1次・2次予防において最も用いられているのは、抗血小板薬としてのアセチルサリチル酸を主成分とするアスピリンである⁵⁾。

心筋梗塞後の2次予防の結果として、1994年に約10万人を対象として総合解析(メタアナリシス)を行ったAntiplatelet Trialists(Collaboration)が報告され、アスピリンにより心事故による死亡率を13%、非致死性心筋梗塞の再発を31%減少させる効果が示された⁶⁾。さらに1次予防の検討では、非致死性心筋梗塞の発症は有意に低下するが、心事故による死亡率の低下は認められていない。ただし、冠危険因子を多く有する高リスクの例においては、アスピリンの急性冠症候群の発症の予防効果は期待でき積極的に行われるべきとの考えもあるが、低リスク例や女性については、まだ検討が十分ではない。アスピリンの注意すべき副作用としては、胃潰瘍の誘発や消化管出血・気管支喘息の誘発・出血性脳梗塞の増加などである。副作用の発現率はアスピリンの用量に依存することから、予防にはアスピリン81mgの低用量で制酸剤と混合されている小児用パップァリンがわが国では多く用いられている。また抗血小板作用の結果として出血傾向となり、消化管出血や出血性脳梗塞の合併が生じる。これはアスピリン以外の抗血小板剤や抗凝固剤(ワーファリン)を用いた場合は、さらにこれら出血の合併が生じる可能性が高くなり、予防薬(特に1次予防)としての維持管理は難しい。

高コレステロール血症の治療による予防効果

30年以上前に、米国のフラミンガム研究で報告された血中コレステロールが高いほど虚血性心疾患の発症が増加するという強い正の相関については、既によく知られている事実である。そして現在ではほとんどの健康診断や定期検診などで測定され、簡単に血中コレステロール値を知ることが可能であり、自分のコレステロール値に注意している人も多い。今までの研究の結果から、血中コレステロールの運搬体の中で低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein ; LDL) という分画に存在するコレステロールの増加が、最も動脈硬化の形成と関連していることが明らかにされ、このLDL分画のコレステロールは悪玉のコレステロールとも呼ばれている。

このLDLコレステロールを食事療法や運動療法、さらに薬物療法により低下させ、虚血性心疾患の発症を予防しようとする臨床試験も30年前から欧米にて既に行われ、いくつかの試験でLDLコレステロール低下の予防効果が示された。しかし、これらのLDLコレステロール低下率は10～15%であり、治療薬の中には副作用発現率が高いものや服用しにくいものがあったために、

多くの人を対象に長期間にわたって高いコレステロール値を必要十分に、低下・維持することは容易ではなかったと考えられる。

こうした状況において、非常に効果的なLDLコレステロール低下薬であるスタチン剤が使用可能となり、スタチン剤によるLDLコレステロール低下の予防効果を示す臨床試験の結果が、表-2に示すように近年多く報告されている⁷⁾⁸⁾。このスタチン剤は肝臓のコレステロール合成酵素であるHMG CoA還元酵素を阻害することにより、肝臓内のコレステロールプールの減少と肝臓の血中LDLコレステロールの処理能力を亢進させて、血中LDLコレステロールを極めて安全に効率よく低下させる薬剤である。1日1回の服用で、LDLコレステロール低下率は20～40%と高い。そして最初に、1994～95年に報告され注目されたスタチン剤を用いた海外での大規模臨床試験として、2次予防の北欧で行われた4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) と1次予防のスコットランドで行われたWOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) がある。両試験とも、5000人前後の対象者の血中コレステロール値は平均270mg/dlと高く、LDLコレステロール低下の結果、5年間の期間で虚血性心

表-2 スタチン剤を用いた予防臨床試験

試験名	使用薬剤 (スタチン剤)	対象者数	試験開始時 LDL-C (mg/dl)	LDL-C 低下率 (%)	試験終了時 LDL-C (mg/dl)	心血管死亡 低下率 (%)	総死亡 低下率 (%)
一次予防 WOSCOPS	アバスタチン 40mg/日	6595	192	26	159	31	22
二次予防 4S	シンバスタチン 20-40mg/日	4444	188	35	122	41	30
CARE	アバスタチン 40mg/日	4159	139	32	98	24	有意差なし
LIPID	アバスタチン 40mg/日	9014	150	25	112	24	23

LDL-C : LDL コレステロール

疾患の発症率や心事故による死亡率の有意な低下と総死亡率の有意な低下をも認めている。さらに対象者のコレステロール値を、正常域の $210 \sim 230 \text{ mg/dl}$ に下げた2次予防試験（CARE, LIPID）でも同様の結果が得られている。

こうしたLDLコレステロール低下の予防効果の機序は、冠動脈硬化病変の形成の抑制が主体と当初は考えられていた。確かに冠動脈造影による試験では、動脈硬化病変の進行は治療群で有意に抑制されていたが、その変化は期待された程大きくなく、また臨床試験での予防効果が開始後6ヵ月と比較的早期に認められていることから、むしろ動脈硬化プラークの性状や質を変えている可能性も考えられている。つまり、脂質含有量の多いプラークが破裂しやすいという仮説が病理学的検討により提示され、さらに病理学や冠動脈造影による検討から、急性冠症候群は狭窄程度の強い病変よりもむしろ弱い病変から生じるという結果に基づき、血中のLDLコレステロールの低下により動脈硬化プラークの脂質含量が低下し、破裂しやすい不安定なプラークから破裂しにくい安定なプラークへと変わる可能性が示されている。またプラークの安定化には、スタチン剤の血中LDLコレステロールの低下作用に加えて、内皮細胞や平滑筋細胞などの血管壁細胞への直接作用も考えられており今後の解明が待たれる。

以上より、血中のLDLコレステロールの低下による虚血性心疾患の予防効果は、確立された最も有効なものの一つである。しかし、これらの海外で行われた臨床試験の結果をそのまま日本人にも適用してよいのか、また治療の開始や目標となるLDLコレステロール値などの点については、検討の必要があると思われる。

内臓脂肪型肥満とインスリン抵抗性症候群

肥満には、高脂血症や糖尿病などの代謝性疾患を始めとして、高血圧・睡眠時呼吸障害・胆石症・脂肪肝・変形性膝関節症などの多くの疾患が合併することは知られ、さらには動脈硬化の形成、進行による虚血性心疾患や脳血管障害の合併も多い。しかし、これら合併症の発症機序についてはあまり明らかではなく、よって肥満を治療する場合にも合併症を予防するためには何を指標とするべきかも定まっておらず、ただ体重の減少だけに眼が向けられるが、なかなか達成されていないのが現状である。

医学的な肥満の定義は体脂肪が過剰に蓄積した状態であるが、以前までは体脂肪の量を正確に測定することは困難であったため、身長と体重から算出された標準体重との比較で判定されていた。最近この体脂肪の量や分布が測定可能となり、

表-3 内臓脂肪型肥満と類似する病態

シンドロームX	死の四重奏	インスリン抵抗性症候群	内臓脂肪型肥満
インスリン抵抗性 耐糖能障害 高インスリン血症	耐糖能障害	糖尿病（インスリン非依存性） 高インスリン血症	耐糖能障害
高トリグリセリド血症 HDLコレステロール低下	高トリグリセリド血症		高トリグリセリド血症 HDLコレステロール低下
高血圧	高血圧	高血圧	高血圧
肥満	上半身肥満	肥満	内臓脂肪蓄積

その結果から冠動脈硬化症や虚血性心疾患は皮下よりも内臓に蓄積した脂肪量との強い関連が認められた。つまり体脂肪の分布により、内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満との質的な分類が示され、この内臓脂肪と病態との関連が検討されていた1990年代と同時期に、異なる施設から表-3に示すような、シンドロームX・死の四重奏・インスリン抵抗性症候群などの動脈硬化性の概念が報告されている⁹⁾。これらの概念にはいくつかの共通した因子が含まれ、また内臓脂肪型肥満とも共通した部分が認められている。共通因子とは、耐糖能障害と高インスリン血症の糖代謝障害、高トリグリセリド血症とHDLコレステロール低下の脂質異常、高血圧・肥満であり、最終的には冠動脈硬化症との強い関連を有する点である。この共通した病態の機序はまだ解明中であるが、インスリンに対する抵抗性による作用不全が基本的に存在し、この原因の一つに内臓脂肪から生じる遊離脂肪酸が考えられている。

この内臓脂肪型肥満やインスリン抵抗性の状態は、以前と比べて増加しているのか、冠動脈硬化症の危険因子としてどのくらい重要なのか、さらに有効な治療法・予防法についてなど、今後さらなる検討を要するが、少なくともこれらの病態の発生には過食や運動不足などの強い関与が考えられ、他の危険因子の病態に比べて食事療法や運動療法の必要性が大きく、またその効果も大きいと期待される。

おわりに

虚血性心疾患の予防的治療法として、アスピリンによる抗血小板療法とスタチン剤によるLDLコレステロール低下療法について、その有効性と

重要性について概説した。しかし虚血性心疾患の予防の基本は、冠危険因子のひとつひとつを、予防・治療して重複する冠危険因子の数を減らすことであり、そのためには薬物療法のみならず、食事療法や運動療法などによりライフスタイルをできるだけ早い時期から改善することが大切である。

参考文献

- 1) Mokuno H : Mechanisms and prevention of acute coronary syndrome. *Asian Medical Journal*, 1999 ; **42** : 321~328.
- 2) 参木保至, 奎野浩司 : 虚血性心疾患の疫学と危険因子. *Medicina*, 1995 ; **32** : 682~683.
- 3) 奎野浩司 : 閉経後女性におけるエストロゲン補充療法による冠動脈疾患の予防効果. *医学のあゆみ*, 1994 ; **168** : 990~993.
- 4) 澤野真人, 奎野浩司 : エストロゲン補充療法. *Cardiologist*, 1997 ; **2** : 839~844.
- 5) Awtry EH, Loscalzo JL : Aspirin. *Circulation*, 2000 ; **101** : 1206~1218.
- 6) Antiplatelet Trialists' Collaboration : Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. *BMJ*, 1994 ; **308** : 81~106.
- 7) 大村寛敏, 奎野浩司 : 高脂血症治療の大規模臨床試験について. *臨床と薬物治療*, 1999 ; **18** : 821~825.
- 8) 岩間義孝, 奎野浩司 : 粥状動脈硬化性疾患と高脂血症治療の現在と未来. *分子心血管病*, 2000 ; **1** : 124~131.
- 9) 中井継彦 : シンドロームX, 死の四重奏. 矢崎義雄監修, 山田信博編集, 冠動脈疾患の予防, 167~181, メディカルレビュー社, 東京, 1997.