

【第88回生涯教育講座】

予防をふまえたこれからの循環器治療

た なべ かず あき
田 邊 一 明

キーワード：メタボリックシンドローム，高血圧，脂質異常症，虚血性心疾患

はじめに

生活習慣の欧米化に伴い，動脈硬化の危険因子が増加し，動脈硬化をベースとする心血管疾患が増加している。心血管疾患の危険因子として，LDL コレステロールや高血圧，糖尿病，喫煙が重要であることはいうまでもないが，最近ではメタボリックシンドロームや慢性腎臓病（CKD）も注目されている。2009年に出されたわが国の高血圧治療ガイドライン JSH2009¹⁾でも心血管疾患のリスクの層別化において，メタボリックシンドロームやCKDが追加されている。メタボリックシンドロームは腹部肥満，血圧高値，血糖高値，脂質異常（高トリグリセライド血症，低HDLコレステロール血症）の4つの要因により構成されるが，特定健診・特定保健指導にもその概念が取り入れられ，健康日本21の柱として国の生活習慣病対策において積極的に予防対策がすすめられていることは皆様ご存知の通りである。Dr. Braunwaldは，「循環器治療において2020年まではインターベンション治療に重きが置かれるが，2020年以降は予防が主となる」ことを予言している²⁾。本稿では，心血管疾患の予防をふまえた治

療の考え方について紹介し，日常診療に役立てていただければ幸いである。

症例提示

症例 47歳男性

主訴 胸痛

現病歴：健診で高血圧（180/100 mmHg）を指摘されていたが放置していた。出勤時の歩行中に胸痛を自覚するようになり受診。胸痛の持続時間は約10分で，安静にて消失していた。

既往歴：特記すべきことなし。

喫煙：30本/日

身体所見：身長163 cm，体重73 Kg，腹囲91.5 cm，BMI 27，血圧172/100 mmHg，脈拍75/分，整。

検査所見：総コレステロール234 mg/dl，HDLコレステロール41 mg/dl，LDLコレステロール121 mg/dl，中性脂肪362 mg/dl，空腹時血糖98 mg/dl，HbA1c 5.6%。

健診で高血圧，脂質異常症，メタボリックシンドロームを指摘され，喫煙も30本/日とわが国において増加しつつある典型的の中年サラリーマンであった。胸痛の症状から労作性狭心症を疑い，入院の上で冠動脈造影検査を行ったところ（図1），左回旋枝に99%狭窄病変を認めた。同部位にステント留置を行い，その後自覚症状は消失している。

Kazuaki TANABE

島根大学医学部内科学講座第四

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

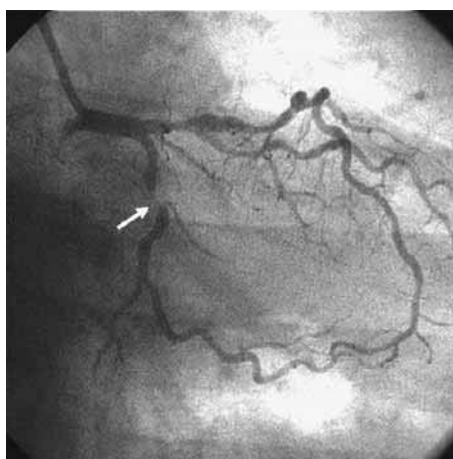


図1 症例の冠動脈造影検査所見。
左冠動脈の回旋枝に99%狭窄（矢印）を認めた。

生活習慣の修正

さて上記の症例において生活習慣の修正は再発予防（二次予防）において重要であることは言うまでもない。生活習慣の修正として、1) 減塩（6 g/日未満）、2) 野菜・果物を積極的に摂取（果物は摂取カロリーに注意）、3) 減量（BMI 25未満が目標であるが、4～5 Kgの減量で有意な降圧が得られる）、4) 運動（有酸素運動を毎日30分以上）、5) 節酒、6) 禁煙（喫煙は心血管病の強力なリスク）を厳しく指導する必要がある。最近の報告では、塩分を一日3 g減らすことで血圧は3～5 mmHg低下することが言われている³⁾。メタボリックシンドローム治療の基本は内臓脂肪の減少である。現在のところ内臓脂肪を特異的に減少させる薬物はなく、食事、運動を中心とした生活習慣の修正を行っていくしかない。すでに治療が必要なまでに異常値を示す高血糖、高血圧、脂質代謝異常に対しては、生活習慣の修正と併行して薬物療法を行う。

沖縄クライシス

2000年の都道府県別平均寿命で、沖縄県の男性はそれまで20年近く守った全国1～5位の座から一気に26位に転落した。若い世代の凋落傾向を超高齢者の長寿命で補いきれなくなった、いわゆる“沖縄クライシス”として知られている。1) 沖縄は今なお鉄道を欠き、典型的なアメリカ型車社会、2) 買い物先は近隣の店が半減し、郊外の大店となる、3) 交通機関はほとんどが車で徒歩が著減したこと、などが人口に占める肥満率を高め（全国1位）、結果としてメタボリックシンドロームの増加、動脈硬化性疾患の若年化を進めたと分析されている⁴⁾。運動面において、車の利用が多く、歩くことが少くないか、外出時によく歩くようにしているか、エレベーターやエスカレーターを多用していないか、家庭でも職場でも座位の仕事が多くないか、など活動性だけでも問題点を見直す指導が必要である。

血圧管理

JSH 2009では1) 早期介入、2) 厳格な血圧管理、3) 臓器障害の進行を食い止めることを目的とし、表1に示す降圧目標値が掲げられている。本症例では診察室血圧130/80 mmHg 未満（家庭血圧125/75 mmHg 未満）を降圧目標とすること

表1 JSH 2009の掲げる降圧目標

	診察室血圧	家庭血圧
若年者・中年者	130/85 mmHg 未満	125/80 mmHg 未満
高齢者	140/90 mmHg 未満	135/85 mmHg 未満
糖尿病患者 CKD患者 心筋梗塞後患者	130/80 mmHg 未満	125/75 mmHg 未満
脳血管障害患者	140/90 mmHg 未満	135/85 mmHg 未満

表2 主要降圧薬の積極的適応

	Ca拮抗薬	ARB/ACE阻害薬	利尿薬	β 遮断薬
左室肥大	○	○		
心不全		○ ^{*1}	○	○ ^{*1}
心房細動(予防)		○		
頻脈	○ ^{*2}			○
狭心症	○			○ ^{*3}
心筋梗塞後		○		○
蛋白尿		○		
腎不全		○	○ ^{*4}	
脳血管障害慢性期	○	○	○	
糖尿病/MetS ^{*5}		○		
高齢者	○ ^{*6}	○	○	

*1 少量から開始し、注意深く漸増する *2 非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 *3 冠攣性狭心症には注意
*4 ループ利尿薬 *5 メタボリックシンドローム *6 ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬

となる。

降圧薬の選択

JSH 2009ではエビデンスに基づく主要降圧薬の積極的適応が示されている(表2)。本症例においては、狭心症、メタボリックシンドロームの合併から、まずはARB/ACE阻害薬が第一選択となると考えられる。しかし、現状の血圧から降圧目標まで収縮期血圧40 mmHg/拡張期血圧20 mmHg以上の降圧が必要となり、単剤での降圧目標到達は困難と予測される。

次のステップとしては同一薬剤の増量、ないしは併用療法を考慮することとなるが、異なったクラスの降圧薬の併用療法は副作用を軽減させ、より強力な降圧効果が期待されている⁹⁾。そこでJSH 2009ではRA系阻害薬+Ca拮抗薬、RA系阻害薬+利尿薬、Ca拮抗薬+利尿薬、 β 遮断薬+Ca拮抗薬の組み合わせを推奨している。メタボリックシンドロームの多くは食塩感受性と考えられており、RA系阻害薬+少量の利尿薬の有効性が示されている⁶⁾。また、本症例の場合、降圧

目標到達のために大きく降圧させる必要があることから、RA系阻害薬+Ca拮抗薬の選択、さらには3剤目の併用薬としてアルドステロン拮抗薬も期待できる。本邦でも合剤が使用できるようになってきたが、1) 服薬錠数を少なく、処方単純化できる点、2) 降圧効果の増強効果、3) 副作用の相殺という点から、服用錠数が増えることに抵抗感のある患者には有用であり、今後使用頻度が増加してくるものと思われる。

治療抵抗性高血圧

血圧コントロール不良例や治療抵抗性(3剤以上の降圧薬で目標値に到達しない場合)においては、肥満、睡眠時無呼吸症候群の合併、原発性アルドステロン症などの二次性高血圧、白衣高血圧、服薬継続の不良、体液量の増加、降圧薬の不適切な選択などを考える必要がある。家庭血圧の測定を徹底した上で、患者との良好なコミュニケーション、生活習慣の修正、服薬の指導も重要となる。薬剤では利尿薬を含む多剤併用を行う。それでも血圧コントロール不良例や治療抵抗性高血圧

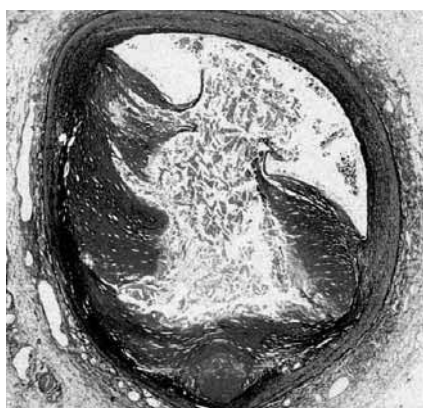


図2 冠動脈プラークの破綻

が継続する場合、臓器障害が存在する可能性が高く、適切な時期に専門医の意見を求める必要がある。

脂 質 管 理

脂質管理が冠動脈疾患予防にとってきわめて重要であることは明瞭な事実である。特に二次予防にとっては、必須といってよいものである。最近ではしっかりと LDL コレステロールを管理することが、心血管事故を減らすことはもちろん、動脈硬化の退縮効果があることも明らかになっている。

プラーク破綻と脂質異常症

心筋梗塞は血管狭窄が進行することによって発

症するものではない。貫壁性心筋梗塞の70%以上は有意狭窄から生じたものではなく、まったく狭窄のない正常冠動脈造影所見部分から発症することもある。図2に示すように、プラークの破綻による急速な血栓形成が血管閉塞、ひいては心筋梗塞発症にいたることが明らかになってきている⁷⁾。

そのプラークの破綻が生じるメカニズムは、血管の動脈硬化進展のメカニズムに深く関わる。動脈硬化プラークは脂肪成分の多い、あるいは脂質を蓄えたマクロファージの集積する核（コア）の部分、その核を覆う被膜部分、さらにはその肩の部分に多く集属する炎症細胞からなっている。被膜が薄くなり、破綻を起こすことで冠動脈の閉塞が生じると考えられる（破綻しやすいプラークを不安定プラークという）。近年、近赤外線と最新の光信号処理技術を用いて冠動脈を詳細に観察する光干渉断層法（optical coherence tomography; OCT）が開発され、その優れた画像解像度から不安定プラークを含む血管壁の微細構造を生体内で評価することが可能となった。図3は自験例におけるOCTによる冠動脈画像であるが、小規模ながら複数か所に破綻した後と考えられる病変が観察された。このことから、冠動脈内には一か所にとどまらず不安定プラークが存在し、閉塞には至らないまでも破綻を繰り返す可能性が示唆される。

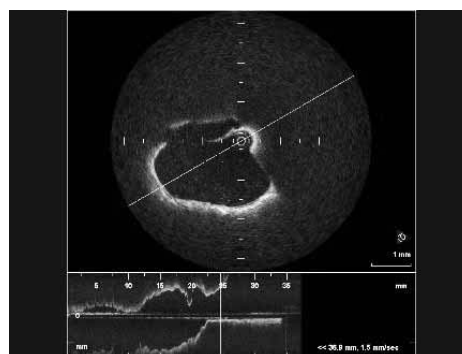
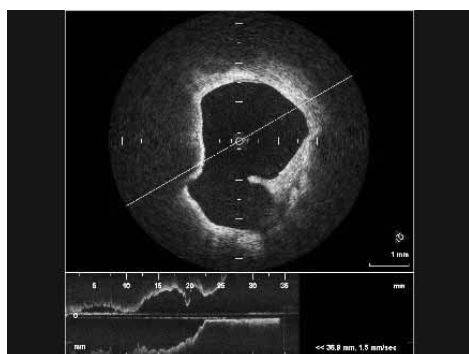


図3 同一冠動脈に認められたプラーク破綻後と考えられる病変。OCTによる観察。



図4 64列 multislice CT による左冠動脈の観察。
左前下行枝に石灰化を伴うプラークが認められた (右は拡大図)。

つまり、血管の治療においては、目に見える有意狭窄病変の治療のみならず、予防という観点から血管全体のプラークの安定化、退縮を目的とした治療が必要となる。LDL コレステロールがこのプラーク形成、破綻に重要な役割を担っていることは明白であり、LDL コレステロールの管理により、実際にプラークが安定化し、心事故は減少する。図4は64列 multislice CT により冠動脈を評価したものである。侵襲的なカテーテル検査を行わずに冠動脈の狭窄度評価やプラークの観察が可能となった。当施設では320列 CT も使用可能となり、造影剤使用や被爆の問題は残るが、今後スクリー

ニングを含めてカテーテル検査に置き換わる日が近づく可能性がある。

脂質管理目標

日本動脈硬化学会では脂質異常症 (LDL コレステロール \geq 140 mg/dl, HDL コレステロール $<$ 40 mg/dl, トリグリセライド \geq 150 mg/dl) と診断された患者に対しての管理基準として、動脈硬化性疾患の危険度にしたがったカテゴリー別管理目標を設定した (表3)⁸⁾。提示した症例では、冠動脈疾患の既往を有することから生活習慣の修正と同時に、早急な薬物療法により、LDL コレステ

表3 患者カテゴリー別脂質管理目標

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値(mg/dl)		
		LDL-C以外の主要危険因子*	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を考慮する	I (低リスク群)	0	$<$ 160	\geq 40	$<$ 150
	II (中リスク群)	1~2	$<$ 140		
	III (高リスク群)	3以上	$<$ 120		
二次予防 生活習慣の改善とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往		$<$ 100		

資質管理と同時に他の危険因子(喫煙、高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

*LDH-C値以外の主要危険因子：加齢(男性 \geq 45歳，女性 \geq 55歳)，高血圧，糖尿病(耐糖能異常を含む)，喫煙，冠動脈疾患の家族歴，低HDL-C血症($<$ 40mg/dl)

ロールは100 mg/dl 未満, HDL コレステロールは40 mg/dl 以上, トリグリセリドは150 mg/dl 未満を管理目標値とする。

血管内エコーでプラークの体積を定量的に求めることが可能であるが, この方法で冠動脈プラークを評価した4つの臨床試験 (REVERSAL, CAMELOT, ACTIVATE, ASTEROID) の症例1455例を対象にメタ解析し, LDL コレステロール/HDL コレステロール比が冠動脈プラークの進展および退縮にどのように影響を与えたかが検討された⁹⁾。その結果, LDL コレステロール/HDL コレステロール比が1.5以下でプラークの退縮が認められることが判明した。即ち, 本症例の外来初診時のHDL コレステロール値が41 mg/dl であることから, プラークの退縮を目的としたLDL コレステロール値の目標値をHDL コレステロールとの比1.5とすれば61.5 mg/dl となる。LDL コレステロール値は低ければ低いほうが良いという事実が証明されており, LDL コレステロールをガイドラインの目標値まで下げたうえで, 脂質管理の目標値としてLDL コレステロール/HDL コレステロール比 ≤ 1.5 を目指す。

脂質異常症の薬物療法

高LDL コレステロール血症に対する治療薬としてはスタチンが推奨されている。また高リスクの脂質異常症においては, イコサペント酸エチル (EPA) の投与も考慮する必要があるが指摘されている。スタチンで管理目標値までの十分なコントロールが得られない場合は, 小腸コレステロールトランスporter阻害薬がスタチンと相加効果を示すことが認められている。生活習慣の修正を行ったにもかかわらず, 高トリグリセリド血症, 特に低HDL コレステロール血症を伴う場合には, リスク

の重みに応じてフィブラート系薬剤やニコチン酸誘導体などの薬物療法を考慮する。その際, スタチンとフィブラート系薬剤の併用には注意が必要である。

心筋梗塞・狭心症の再発予防と糖尿病

我々が急性心筋梗塞275例を追跡した検討において, 75g OGTT にて糖負荷後2時間血糖値のみ高値 (≥ 140 mg/dl) を示す耐糖能異常症例では新たな心血管イベント再発において, 血糖正常例と糖尿病症例の中間の曲線を描き, 追跡7年後には糖尿病症例に近いイベント再発率となった¹⁰⁾。空腹時血糖だけを測定していると心血管疾患イベントのリスクファクターとして重要な食後高血糖を見逃してしまう可能性が示唆され, 空腹時血糖だけでなく, 食後血糖を下げるのが重要と考えられた。これまでの多くの臨床試験の結果から, 虚血性心疾患の発症を予防するために厳格な血糖コントロールを行うだけではよい結果は出しておらず, より徹底した脂質異常, 高血圧, 肥満, 喫煙などのリスク管理を同時に行うことが必要であると考えられている^{11,12)}。さらに食後高血糖の管理や耐糖能異常 (境界型) の段階からより早期に血糖コントロールを行うことが心血管イベント発症の抑制につながる。現在, わが国で糖尿病による合併症の予防戦略の確立を目指したJapan Diabetes Outcome Intervention Trial 3 (J-DOIT3) が進行中である。

心血管イベントの連続性に対するアプローチ

本稿では提示したメタボリック症候群に合併した虚血性心疾患症例をもとに, 高血圧管理, 脂質管理を中心に予防の観点から治療方針について言及した。メタボリックシンドロームの基本病態は腹

部肥満とインスリン抵抗性と推測されている。近年、わが国ではライフスタイルの変化で急激にメタボリックシンドロームの患者数が増加している。心血管疾患の予防の観点から考えると、心血管イベントを起こしてから治療を始めるのでは遅いのであって、軽度の障害の集積であるにしてもメタ

ボリックシンドロームを早期に診断し、リスクファクターに介入することは堂々としたこれからの循環器治療といえる。そして、心血管疾患患者の増加を抑制し、さらなる心血管事故を予防できると考える。

文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2009. ライフサイエンス出版, 東京, 2009
- 2) Braunwald E. Cardiology: the past, the present, and the future. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2031-2041
- 3) Bibbins-Domingo K, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 590-599
- 4) 田中秀明. 沖縄クライシス～欧米型生活習慣のツケ～. *沖縄県医師会報*2006; 42: 1181-1188
- 5) Mahmud A, et al. Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents-a preliminary report. *Hypertension* 2007; 49: 271-275
- 6) Chen J, et al. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study. *Lancet* 2009; 373: 829-835
- 7) Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372
- 8) 日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007. 協和企画, 東京, 2007
- 9) Nicholls SJ, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499-508
- 10) Tamita K, et al. Impact of newly diagnosed abnormal glucose tolerance on long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2007; 71: 834-841
- 11) The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72
- 12) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effective of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59