

## 【第98回生涯教育講座】

## 冠動脈疾患をめぐる最近の話題

—ガイドライン改定とがんと関連について—

お だ てい じ  
織 田 禎 二

キーワード：冠動脈疾患，心筋梗塞，前立腺がん，冠血行再建術適応ガイドライン改定

## 要 旨

冠動脈疾患は食習慣の変化，人口の高齢化により増加している。一方がんの罹患も高齢化により急速に増加しており，その結果として両疾患をともに患う高齢者が増加しつつある。安定狭心症に対する冠血行再建術について本年適応ガイドラインが改定されており，その順守は重要であるが，さらにこの新しい局面に対してがん・心臓病の専門性を超えた幅広い知識習得が両方の臨床医にとって必要になるとと思われる。

## はじめに

冠動脈疾患は食事などの生活習慣の変化により，そしてまた人口の高齢化に伴い増加しつつある。高齢者，特に80歳以上の超高齢者は，単に高齢であるだけでなく，がんなどの合併疾患を抱えている場合が多く，冠動脈バイパス術（CABG）や経皮的冠動脈インターベンション（PCI）などの治療方針の決定には慎重な判断が必要である。今年2月18日，東大病院で天皇陛下に冠動脈バイパス術が行われた。東大病院の医師団は二枝病変（前下行枝と回旋枝）に対して，本邦で特によく普及しているPCIでなくCABGを選択した。この判断は，現在の本邦におけるCABGの非常に良好

な手術成績を重視していることを示しており，また今年1月に完成した本邦のガイドライン改定版「安定冠動脈疾患に対する冠血行再建術（PCI/CABG）ステートメント&適応」の基本的姿勢と一致するものとなっている。この小稿では，この改定ガイドラインについて，またがんと心臓病（特に冠動脈疾患）の関連について述べる。

安定狭心症に対する冠血行再建術  
適応ガイドラインの改定

安定狭心症でかつ高度の冠動脈疾患を有する患者に対して，薬物治療と冠血行再建術のどちらを選択すべきか，また冠血行再建術の適応がある場合にPCIとCABGのどちらを選択すべきかについて，本邦での初めてのガイドラインは2001年日本循環器学会により作成され公表された。その後，PCI治療ではステント，薬物溶出性ステントが登

場し多くの改良がなされ再狭窄は著明に減少し適応の拡大がなされた。CABGにおいても人工心臓を用いず心拍動下にバイパス吻合を行う off-pump CABG が登場し、従来はリスクが高く躊躇された症例にも手術を安全に行うことができるようになった。これらの状況変化を踏まえて、ガイドラインの改定版が日本循環器学会、日本心臓血管外科学会など関連7学会の参加により構成された“冠動脈血行再建術協議会”において検討された。その後、「安定冠動脈疾患に対する冠血行再建術 (PCI/CABG) ステートメント&適応」として正式に承認され、今年4月に秋田で開催された日本心臓血管外科学会総会において公表された。この改定版は最近公表された SYNTAX 試験 (左冠動脈主幹部病変・3枝病変に対する CABG と PCI のランダム化比較試験) の影響を受け海外で相次いで公表されたガイドライン改定とほぼ同様の傾向になっている<sup>1)</sup>。内容を要約すると、冠血行再建術の目的は、生命予後の改善、心筋梗塞・不安定狭心症の発症予防、狭心症改善による生活の質 (QOL) の改善であること、適応決定プロセスでは内科医と外科医の共同討議 (ハートチーム) を踏まえて患者に提案することが重要であることなどである。具体的な PCI/

CABG の適応を表 1 に示す。

海外の改定ガイドラインとの相違点としては、非保護左冠動脈主幹部病変 (末梢枝にバイパスが置かれていない状態) に対する適応が挙げられる。左冠動脈主幹部病変は、従来ガイドライン上は原則として CABG の適応とされていたが、SYNTAX 試験の結果が多く採用されて、その入口部・体部の狭窄に対して、欧州、北米のガイドライン改定では a (有用・有効である可能性が高い) となった。しかし本邦の今回の改定では、b (有用性・有効性がそれほど確立していない) の判定となり、欧米に比較して PCI に厳しい基準になっている<sup>2-3)</sup> (いずれのガイドラインにおいても CABG は A であり、複数の RCT で有用・有効であることが示されている)。因みに、今回の天皇陛下の前下行枝を含む2枝病変では、CABG は A であるのに対して、PCI は前下行枝の入口部病変がある場合は、bC である。

### がんと心臓手術との関連

がんは高齢化により増加する。このことは今年公表された全国がん罹患モニタリング集計 (<http://ganjoho.jp/professional/statistics/monita.html>) によっても容易に確認できる。がん

表 1 PCI/CABG の適応

解剖学的条件		PCI適応	CABG適応
1枝/2枝病変	LAD近位部病変なし	I A	II b C
	LAD近位部(入口部を除く)病変あり	I C	I A
	LAD入口部病変あり	II b C	I A
3枝病変	LAD近位部病変なし	II b B	I A
	LAD近位部病変あり	III B	I A
非保護左主幹部病変	入口部、体部の単独病変あるいは+1枝病変	II b C	I A
	分岐部病変の単独病変あるいは+1枝病変	III C/ II b C*	I A
	多枝病変	III C	I A

\* II bは回旋枝入口部に病変なくかつ心臓外科医を含むハートチームが承認した症例

表2 心臓手術例でがんを合併した割合の推移(過去5年間の島根大学医学部附属病院の実績)

年度	2007年度	2008年度	2009年度	2010年度	2011年度	総計
心臓・胸部大動脈手術数	89	92	95	78	91	445
手術時平均年齢	71	70.8	71.8	73.1	71.5	71.64
女性の割合	48%	37%	44%	44%	42%	43%
胃がん	2	5	2	3	2	14
前立腺がん	3	2	1	2	3	11
大腸・直腸がん	1	2	2	3	0	8
肺がん	2	2	0	1	2	7
乳がん	3	1	0	0	1	5
膀胱がん	1	0	1	0	0	2
肝がん	0	0	0	1	1	2
子宮がん	0	0	0	0	2	2
その他	2	1	2	0	3	8
がん患者総数	14	13	8	10	14	59
がん患者割合	16%	14%	8%	13%	15%	13.3%

表3 主要ながん腫と心臓手術の関連(島根大学医学部附属病院, 2007年度~2011年度)

がん腫(平均年齢)	僧帽弁手術	大動脈弁手術	冠動脈バイパス術	胸部大動脈手術	総計
胃がん(74.9)	2	4	4	4	14
前立腺がん(77.5)	3	6	2	0	11
大腸・直腸がん(80.0)	1	2	3	2	8
肺がん(76.0)	1	1	4	1	7
乳がん(63.8)	4	0	1	0	5

の罹患率は、40 - 50歳より増加し始めるが、70歳を超えてもさらに罹患率の増加が著しいのは男性では、肺がん、胃がん、次に大腸・直腸がんである。女性では大腸・直腸がん、胃がん、次に肺がんである(同集計)。つまり本県のように高齢化がすすむほどこれらのがん罹患数が増加する。小生が島根大学に着任してもうすぐ6年が経過するが、着任当初より本学附属病院で心臓手術を行った患者さんの中にがん治療の既往を有する例が多い印象を受けた。実際に過去5年間に行った心臓・胸部大動脈手術症例(445例)をこの観点より検討すると(本講座の清水弘治助教の調査による)、過去にがん治療を受けたあるいは術後にごがん治療を受けた症例が59例(13.3%)あった(表2)。がん罹患と心臓手術の関連について本邦の他施設からの発表がないため比較はできないが、人口の高齢化が進むに従い、本県のようにがんと

心臓病をともに患う患者がさらに増加することが予想される。主要ながん別にどの術式が多いかを検討すると、前立腺がんでは大動脈弁手術、肺がんでは冠動脈バイパス術、乳がんでは僧帽弁手術が多い傾向があった(表3)。最近の研究では本院での経験とは違い、前立腺がんは冠動脈疾患との関連性が指摘されている。今後の高齢化の進行に伴い、過去にがん治療を受けた元気な高齢者に対する心臓手術はさらに増加することが予想され、がんと心臓病の関連について研究が進むものと予想される。

#### 前立腺がんと冠動脈疾患の関連

最近の疫学研究では、がん罹患とコレステロール値との関連について大規模な研究が多く行われている。本邦においても、40歳 - 69歳の3万人以上を対象にした大規模疫学研究が行われた。主要

ながんと冠動脈疾患のリスク調整後の発生率を血清コレステロール値のレベル毎に解析すると、男性では全がん腫と肝がん、胃がんで負の相関、前立腺がんと冠動脈疾患では正の相関が認められた(前立腺がんと冠動脈疾患は血清コレステロール値の増加につれて罹患率が増加)<sup>4)</sup>。一方女性では、肝がんとのみ負の相関が認められた(表4)。同様に約120万人を対象にした韓国でのプロスペクティブ研究では血清コレステロールの上昇(>240 mg/dL vs <160 mg/dL)は男性では、前立腺がん(ハザード比:1.24;95%信頼区間:1.07-1.44)、大腸がん(ハザード比:1.12;95%信頼区間:1.00-1.25)、女性では、乳がん(ハザード比:1.17;95%信頼区間:1.03-1.33)の発生率の有意な増加と関連した<sup>5)</sup>。一方、男女とも血清コレステロール値の上昇は肝がん、胃がんの発生

率の有意な減少と関連し、男性ではさらに肺がんの優位な減少と関連した。これらの相関は因果律における原因と結果を弁別するものではないため、コレステロール値の増減ががん罹患の原因なのか結果なのか判別することはできないが、血清コレステロール値のレベルと前立腺がんの発生率を比較した別の研究では、低い血清コレステロール値の群ではハイグレードのがんおよび進行がんが有意に少ないこと(ただし、前立腺がん全体では有意差なし)が判明した<sup>6)</sup>。この前立腺がんの発生率と血清コレステロール値の正の相関は、前立腺がんと冠動脈疾患の発生率の相関を予想させる。実際、前立腺がん罹患のリスク解析研究において、冠動脈疾患は有意のリスク因子(OR=1.34, CI=1.05-1.73, P=0.02)であることが判明した<sup>7)</sup>。天皇陛下も2002年に前立腺がんに対する手術をお受けになっていることは象徴的である。両者の関連のメカニズムについて詳細は全く解明されていないが、疫学研究上は両者が高コレステロール血症などのリスク因子を共有していることが注目されている。今後は両疾患の関連について診療科を跨いだ研究がますます必要とされるものと思われる。

表4 日本における血清コレステロールレベルとがん発生率の関係

	1-SD increment	p-value
<b>男性</b>		
人-年	140,904	
全がん発生(no.)	1,434	
Multivariable HR (95% CI)	0.91 (0.86-0.96)	0.0007
肝がん(no.)	75	
Multivariable HR (95% CI)	0.45 (0.35-0.59)	<0.0001
胃がん(no.)	353	
Multivariable HR (95% CI)	0.81 (0.73-0.91)	0.0004
前立腺がん(no.)	164	
Multivariable HR (95% CI)	1.26 (1.09-1.46)	0.0019
冠動脈疾患(no.)	135	
Multivariable HR (95% CI)	1.34 (1.17-1.53)	<0.0001
<b>女性</b>		
人-年	271,811	
全がん発生r(no.)	1,294	
Multivariable HR (95% CI)	1.00 (0.94-1.06)	0.95
肝がん(no.)	50	
Multivariable HR (95% CI)	0.54 (0.39-0.75)	0.0002

Iso H他の論文(4)より改変。大腸、直腸、肺がんおよび白血病においては血清コレステロール値との間で発生率に有意の相関が認められず省略した。

### 家族性乳がん原因遺伝子(BRCA1/2)と心筋梗塞

現在はがん研究に大きな資金が投入されて次々と新しい知見が生まれている。一見、全く別の疾患領域と考えられる、がんと心臓病の関連について、これまで示した臨床面でのつながりだけでなく研究面でも両者の関連性を示す研究が次第に報告されつつある。

BRCA1/2は家族性の乳がんや卵巣がんに変異が認められる、がん抑制遺伝子とされている。BRCA1はDNA損傷(DNA double-strand

breaks) を修復する働きを有するため、この遺伝子の欠損は発がんの重要な原因となりうるが、同時に心筋梗塞などの臓器虚血によって生じるDNA損傷の修復も障害されるため、その結果引き起こされるアポトーシスにより重篤な心不全などの臓器障害を引き起こすとされている。実際、心筋細胞特異的にBRCA1をノックアウトしたマウスでは、野生マウスに比べ心筋梗塞後に生じる心機能の低下がより大きく、心拡大も著明で生存率も有意に低いことが報告された<sup>8)</sup>。悪性リンパ腫や肉腫に対して用いられる抗がん剤であるドキソルビシン(アドリアマイシン)はDNA損傷による心不全を引き起こすことは良く知られている。BRCA2遺伝子欠損マウスでは、ドキソルビシン投与によるDNA損傷に対して、修復機構が働かないため、アポトーシスを誘導し心不全の悪化を引き起こすことが報告された<sup>9)</sup>。これらの研究は、心筋虚血や薬剤による心毒性により、その後引き起こされる心不全が、未だ特定されていない危険因子によりさらに悪化する新しいシナリオを我々に示しており、このBRCA1/2遺伝子変異がその心不全の予後を左右している可能性を示唆している。実際にこの遺伝子変異をもつ家系の調査に

おいて、がん以外の原因による死亡率とこの遺伝子変異との関連を調べたところ、この遺伝子変異を持つ群で、女性で4.2~5.0年、男性で2.7~5年、がん以外の死亡により生存率が低いことが分かった<sup>10)</sup>。

このように本遺伝子変異は発がんだけでなく、心筋梗塞後の心不全や薬剤による心毒性の発現にもかかわるため、がんの診療を行う臨床医だけでなく循環器疾患の診療を行う臨床医にとって極めて重要な情報であることが分かる。

#### 専門分野を超えた知識習得の必要性

このようながんと冠動脈疾患の関連は、従来のがんあるいは心臓病の専門医としての学問領域の中だけではなかなか見出しにくいものである。今後の医療において、ますます高齢者が増加し、がんと心臓病をともに患う患者が増える事が予想されるため、両者の関連性に関する研究は今後さらに重要性を増すと思われる。今後は、疫学・基礎研究者だけでなく臨床医にとっても、両方の学問領域に対する幅広い知識がますます要求されるようになると思われる。

## 文 献

- 1) 織田禎二. 冠動脈バイパス術: 術式・適応の歴史の変遷. 臨床と研究 88: 630-635; 2011
- 2) Kohl P, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 38 (Suppl 1): S1-S52; 2010
- 3) Hills LD, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: Executive

- summary. J Am Coll Cardiol 58: 2584-614; 2011
- 4) Iso H, et al. Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: The JPHC study cohorts. Int J Cancer 125: 2679-2686; 2009
- 5) Kitahara KM, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. J Clin Oncol 29: 1592-1598; 2011
- 6) Platz EA, et al. Association between plasma cholesterol and prostate cancer in the PSA era. Int J Cancer 123: 1693-1698; 2008

- 7) Thomas II, JA et al. Prostate cancer risk in men with baseline history of coronary artery disease: Results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 576-81; 2012
- 8) Chukla PC, et al. BRCA1 is an essential regulator of heart function and survival following myocardial infarction. *Nature Commun* 2: 593; 2011
- 9) Singh KK, et al. BRCA2 deficiency exaggerates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis and cardiac failure. *J Biol Chem* 287: 6604-6614; 2012
- 10) Mai PL, et al. Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. *Plos one* 4: e4812; 2009