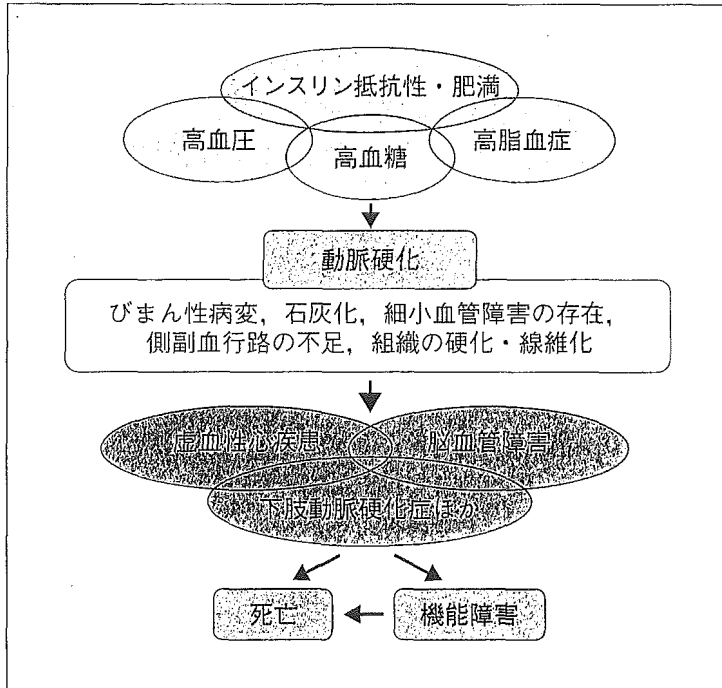


図2 糖尿病心血管障害の特徴



種々の危険因子を背景に全身にわたるびまん性の病変を呈することが多いとされ、患者の QOL を脅かすことが少なくない。

第 10 位 (1.3%) に過ぎない<sup>4)</sup>。しかし、心疾患、脳血管障害による死亡が合わせて日本人の死因の 30% を占め、また日本人の 10 人に 1 人が糖尿病に罹患している現状を考えた場合、今後国民健康の質や生命予後を悪化させないために、発症予防とそのコントロールを含めた糖尿病対策により多くの力を払う必要性がある。

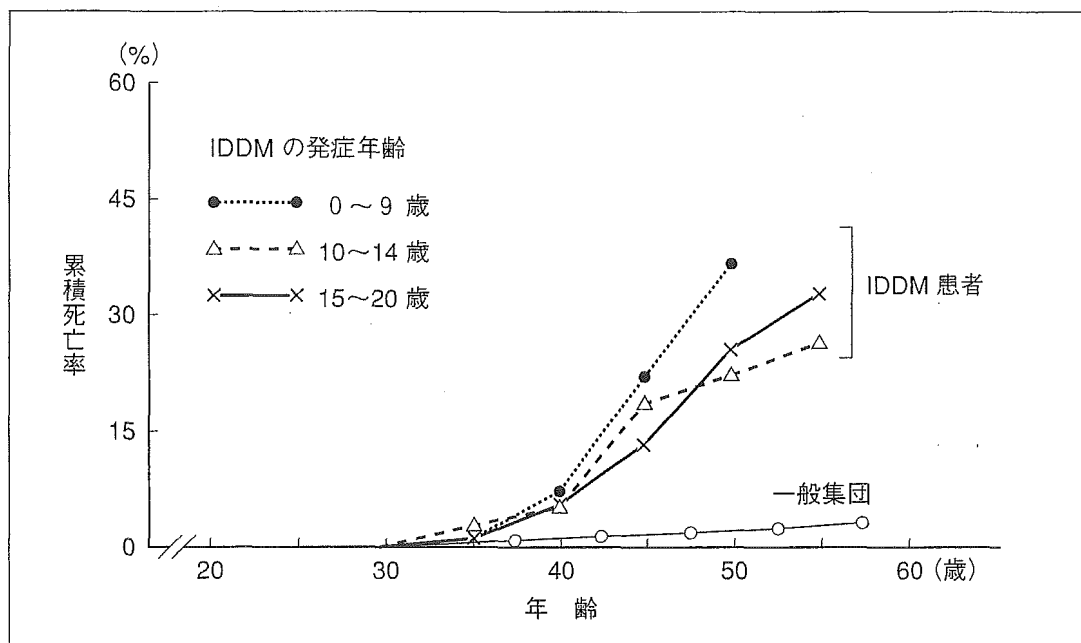
### 糖尿病患者に見られる心血管障害の特徴

そもそも糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて心血管疾患の発症が 2～6 倍多く、そのうち虚血性心疾患に罹患した場合の予後も悪いことが Framingham Study をはじめとする疫学研究により明らかにされている<sup>5)</sup>。糖尿病患者における心血管疾患の発症リスクは、心筋梗塞や脳血管障害の既往を持つ非糖尿病患者が再びイベントを生じるリスクに匹敵し、糖尿病患者の治療は 2 次予防に匹敵する意義があると言われるゆえんである<sup>6)</sup>。虚血性心

疾患に罹患した糖尿病患者の予後が悪い理由としては、動脈硬化性病変を比較的びまん性 (diffuse) に生じやすいこと、心筋を灌流する細小血管にも病変が及びうること、側副血行路が発達しにくいこと、間質の線維化に伴い左室の拡張能が低下することなどが指摘されている<sup>7,8)</sup> (図 2)。また、通常虚血性心疾患の発症は男性に比べて女性で少ないが、糖尿病に罹患した男女に限るとそのリスクに差がなくなると言われている。その原因は明らかでない。

糖尿病患者の血管病変は、臓器のレベルはもとより全身レベルでも「びまん性」の傾向を示す。例えば冠動脈病変の場合、高コレステロール血症だけを危険因子として持つ患者では血管壁にプラークを非連続的あるいは分節的に認めることが多いとされるが、糖尿病患者では主幹部から末梢に至るまで「枯れ枝状」の、しかも石灰化を伴う病変がしばしば認められる<sup>9)</sup>。また、冠動脈疾患、脳血管障

図3 インスリン依存型糖尿病（IDDM）患者と一般集団における虚血性心疾患による年齢別累積死亡率（文献<sup>13)</sup>より引用改変）

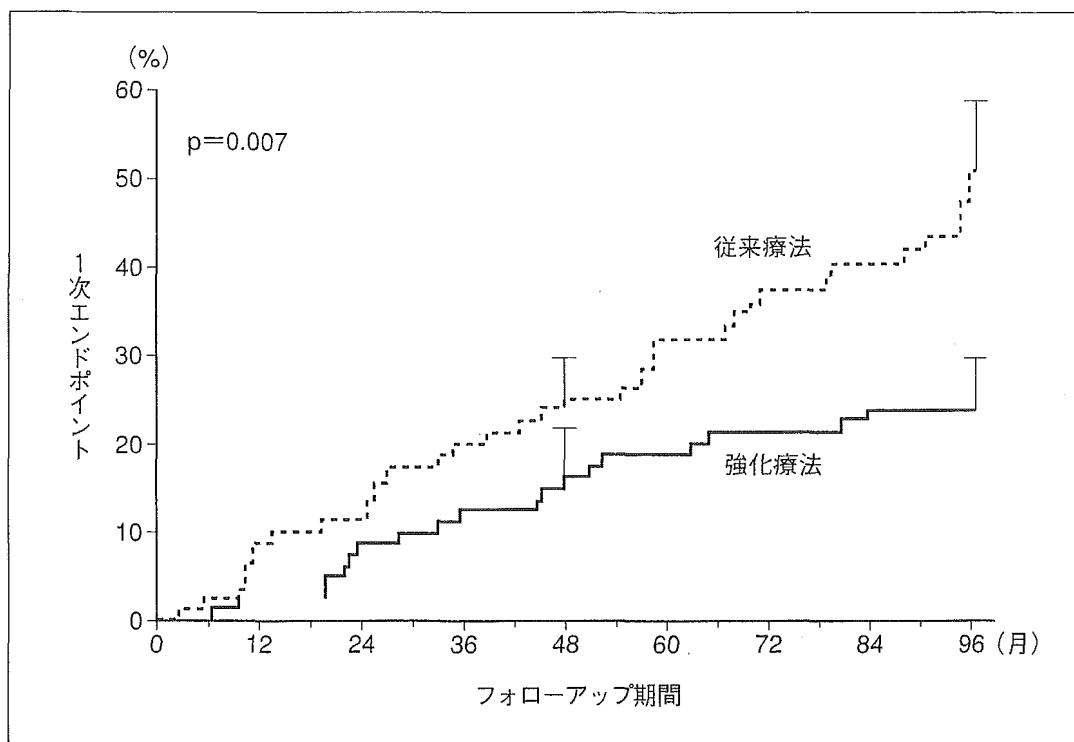


IDDM患者は、一般集団（Framingham コホート）に比べて虚血性心疾患による死亡率が著しく高い。ただし、その程度は糖尿病の発症年齢（言い換えれば罹病期間）には関係なく、30歳以降に等しく増加する。

害、下肢動脈硬化症など、複数臓器にまたがる全身性の動脈硬化を認めることも多く、生命予後のみならず QOL の低下をもたらす。このように一口に動脈硬化と言っても、糖尿病によってもたらされる病態には、最大の危険因子として知られる高コレステロール血症による場合とは異なった側面があり、その全貌解明には従来とは違うアプローチが必要である。

糖尿病の動脈硬化病変がびまん性に生じることの1つの説明は、高血糖による内皮機能障害に関連づけられている<sup>10)</sup>。また最近では、糖尿病性腎症に特徴的な症候であるアルブミン尿が心血管障害の発症を予測する指標となることが分かり<sup>11)</sup>、全身的な内皮機能障害と心血管障害との関連を示唆している。さらに、血管壁の修復や血管新生にかかわり抗動脈硬化的に働くと考えられる末梢血内皮前駆細胞の数や機能が2型糖尿病患者で低下しているとの報告もあり、興味深い<sup>12)</sup>。

動脈硬化はインスリンの欠乏している1型糖尿病患者でも高度に進展するため、その形成に高血糖が重要であることは疑いない。しかし1型糖尿病（調査当時は「インスリン依存型糖尿病：IDDM」と分類）の場合、心血管障害（大血管症）は30歳以降になって初めて発症の増加が認められ、しかもその発症頻度は糖尿病の罹病期間（小児期発症あるいは青年期発症）によらないとされる<sup>13)</sup>（図3）。つまり、糖尿病における心血管障害の成り立ちには高血糖以外の因子も寄与するのである。糖尿病には至らない耐糖能異常（IGT）においても動脈硬化の進展が認められる<sup>14)</sup>ことは、この考え方を裏づけるものであろう。2型糖尿病やIGTに付随することが多い「メタボリックシンドローム」、すなわち肥満/インスリン抵抗性を中心に高血圧、高脂血症など複数のリスクが重積した病態が高度な動脈硬化をもたらす要因として注目されている<sup>15)</sup>が、これらの詳細なメカニズムに

図4 集学的強化療法による糖尿病心血管障害の抑制 (文献<sup>17)</sup>より引用改変)

Steno-2 Study では、複数の危険因子を集学的に強化治療することにより、心血管イベントの発生が約半数に抑えられた。

については本特集の他稿を参照されたい。

#### 糖尿病心血管障害の予防と治療

強力な血糖コントロールが糖尿病細小血管症の発症・進展予防に有効なことは、Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>16)</sup>をはじめとする大規模臨床試験の結果から明らかである。これに対して、糖尿病患者の心血管障害については血糖コントロールだけでは十分に防ぎきれないという事実も、これらの研究が示している。一方、Steno-2 Study では、「高血糖に加えて高血圧や高脂血症を強力にコントロールし、さらに抗血小板薬や抗酸化薬を併用する」いわばマルチプルリスクの集学的コントロールが、細小血管症だけでなく心血管障害の進展抑制にも有効であると報告された<sup>17)</sup> (図4)。この試験では、目標血糖値 (HbA<sub>1c</sub> 6.5%) を達成できた者は強化療法群においても十数%

に過ぎなかったが、ACE 阻害薬やスタチンを使用した血圧・脂質のコントロール達成率が 50~70% と高く、合併症抑制の重要なファクターであったと考えられる。また、Heart Protection Study (HPS) の糖尿病患者に関するサブ解析では、ベースラインの LDL コレステロール値が 100mg/dl 未満であった患者群においてもシンバスタチン投与による有意な心血管イベント発生抑制が確認された。すなわち、糖尿病患者のコレステロールは「下げれば下げるほど良い」可能性が示唆されたことになる<sup>18)</sup>。今日、たとえ専門医の外来であっても理想的な血糖コントロールを維持できている糖尿病患者はあまり多くないと言われる。「血糖の分まで他の危険因子をより厳格に管理する」という考え方は、最大の死因としての心血管障害を防ぐために現在の医療技術をもって遂行できる1つの方向性を示している。

ほかに、インスリン抵抗性改善薬として糖尿病治療に用いられているチアゾリジン誘導体は、PPAR $\gamma$  アゴニストとして血管内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージなどに直接作用し、抗炎症作用をもたらして動脈硬化抑制的に働くことが示唆されており<sup>19)</sup>、今後臨床研究を含めた成績の集積が期待される。そして、血管壁を作用点としたさらに新しい薬剤の開発も望まれるところである。

### おわりに

最初にも述べたように、糖尿病治療の目的はその患者の天寿と QOL を確保することにある。心血管障害は糖尿病患者に死をもたらす直接要因として最大のものであるが、仮に死を免れたとしても心筋梗塞、脳梗塞、そして壊疽に伴う下肢切断などを経てしばしば機能障害を遺し、社会的生命が失われてしまう場合もある。また2型糖尿病患者には、痴呆に関連した「認知機能障害 (cognitive impairment)」が多いことも近年明らかになってきた<sup>20)</sup>。その原因としては、神経細胞に対する高血糖の直接作用もさることながら、やはり血管因子の関与が示唆されている。これら糖尿病の心血管障害がもたらしうる機能障害の数々は、65歳以上の高齢者が総人口の20%に迫り、介護・老人医療費に課題を抱える我が国においては特にゆゆしき問題である。

糖尿病に対する根治療法がいまだ得られていない今日、用いる手段を駆使して心血管障害の発症・進展予防を試みることは、糖尿病診療を実践していくうえで必要不可欠な要素と考えられる。

### 文 献

- 1) Gu K, et al: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 21 (7): 1138-1145, 1998.
- 2) 佐々木 陽, 他: 15年にわたるインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) の追跡調査: (1) 糖尿病患者の生命予後と死因の変化. *糖尿病* 39 (1): 31-38, 1996.
- 3) 中島朋子, 他: インスリン非依存性糖尿病の死因に関する年代的検討 - Hospital based study, 1976年~1995年-. *糖尿病* 41 (10): 897-906, 1998.
- 4) 厚生労働省大臣官房統計情報部 編: 人口動態統計. 厚生統計協会, 東京, 2001.
- 5) Abbott R D, et al: The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 260: 3456-3460, 1988.
- 6) Haffner S, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 330: 229-234, 1998.
- 7) Kip K E, et al: Coronary angioplasty in diabetic patients. NHLBI PTCA registry. *Circulation* 57: 133-136, 1996.
- 8) Waltenburger J: Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 49 (3): 554-560, 2001.
- 9) Mielke C H, et al: Coronary artery calcium, coronary artery disease and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 53: 55-61, 2001.
- 10) DeVries A S, et al: Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 130: 963, 2000.
- 11) Gall M A, et al: Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 44: 1303-1309, 1995.
- 12) Tepper O M, et al: Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 106: 2781-2786, 2002.
- 13) Krolewski A S, et al: Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59: 750-755, 1987.
- 14) Tominaga M, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 920-924, 1999.

- 15) 横手幸太郎, 他: 大血管症の分子機構. 現代医療 35 (9): 35-42, 2003.
  - 16) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
  - 17) Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
  - 18) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2005-2016, 2003.
  - 19) Ricote M, et al: The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 391: 79-82, 1998.
  - 20) Ott A, et al: Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam study. *Neurology* 53: 1937-1942, 1999.
- 

Approach : Cardiovascular Diseases as the No.1 Cause  
of Mortality in Diabetes Mellitus

Koutaro Yokote, Yasushi Saito

Second Department of Internal Medicine, Chiba University Hospital

■ 総 説 ■

# 高脂血症はどこまで治療すべきか\*

「More means less」仮説は正しいか？

横 手 幸太郎<sup>1</sup>

はじめに

いまや冠動脈性心疾患(CHD)の重要なリスクファクターとしてその位置付けが確立した高コレステロール血症は、日常臨床の場でも頻繁に遭遇する疾患である。そして近年、HMG還元酵素阻害剤(通称スタチン)の登場により、たいがいの患者の血清総コレステロール(TC)値を“検査会社の定める正常値”までは比較的容易に低下させることができるようになった。

また、各種大規模臨床試験の成績から、スタチンを用いてLDLコレステロール(LDLC)値を低下させれば血管イベントの発生率を25~35%減少させられることもわかった<sup>1-5)</sup>。それでは、LDLCは低ければ低いほどよいのだろうか？それとも、これ以上下げても意味がない、あるいはこれ以上低くするとよくない、という閾値が存在するのだろうか？本稿では、過去の臨床試験の流れを振り返りながら、最新の研究成果を踏まえ、これからの高脂血症の治療目標について考えてみたい。

疫学研究が示した  
高コレステロール血症のリスク

1960年代から80年代にかけて世界各国で行われた疫学調査は、血清TC値とCHDによる死亡率との間に正の相関関係があることを示してい

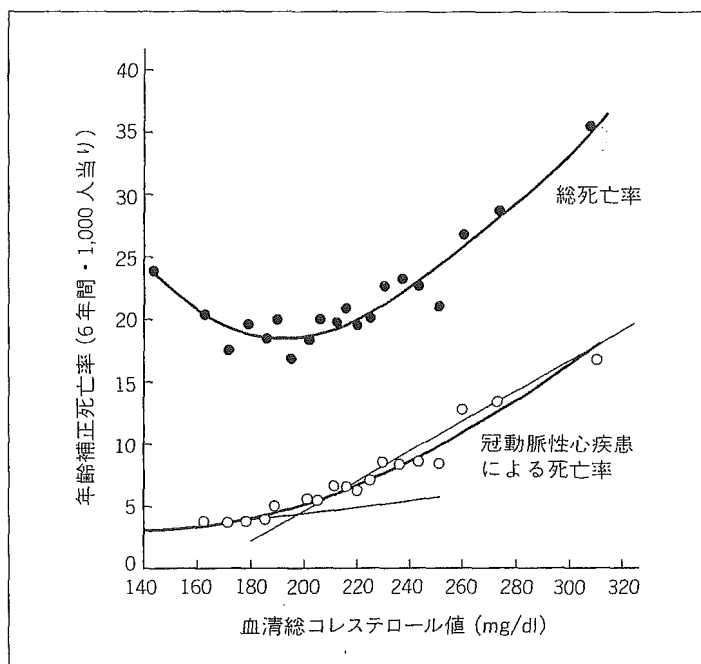


図1 冠動脈性心疾患による死亡率および総死亡率と血清総コレステロール値との関係 (文献<sup>7)</sup>より引用)

る<sup>6)</sup>。さらに、TC値が200 mg/dlを超えるとCHDによる死亡率が増えはじめ、220で約1.5倍、240では2倍に達することが、日米両国に共通する現象として明らかにされている(図1)<sup>7,8)</sup>。一方、図1に示すように、CHD以外の原因も含めた“総死亡率”については、TC値が180 mg/dlを下回るとかえって上昇に転じるいわゆる“Jカーブ”を示し、「コレステロールが低すぎると

\* How Intensively should Hyperlipidemia be Treated? : “more means less” or not

<sup>1</sup> 千葉大学医学部附属病院第二内科(〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1) Koutaro Yokote : Second Department of Internal Medicine, Chiba University Hospital

表1 本総説に登場する主な大規模臨床試験の略称と正式名称(アルファベット順)

AFCAPS/TexCAPS	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
AVERT	Atorvastatin Versus Revascularization Treatment
CARE	Cholesterol and Recurrent Events Trial
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
HPS	Heart Protection Study
IDEAL	Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering
LIPID	Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease
PostCABG	Post Coronary Artery Bypass Grafting Trial
PROSPER	PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
PROVEIT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy
SEARCH	Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine
TNT	Treating to New Target
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study

身体に良くないのではないか？」という危惧を招いた。しかし、現在ではコレステロール低値は原因というよりむしろ結果であり、死亡率の高い集団の低栄養状態を反映したものと考えられている。

#### コレステロール低下療法はCHDの発症予防に有用である：スタチンを用いた初期の大規模臨床試験の結果から

上述のように、疫学的には高コレステロール血症とCHDの関連が明らかになっても、“コレステロールを下げればCHDを減らすことができる”，という介入の有効性についての説得力ある証拠はなかなか得られなかった。コレステロールを著しく低下させる手段がなかったからである。その後、安全かつ強力なコレステロール低下剤であるスタチンの登場によりその有用性が疑いのないものとなるわけだが、スタチンがCHDの発症を有意に減少させることを最初に示したのは、1994年に発表された4S(正式名称については表1を参照)と呼ばれる大規模臨床試験であった<sup>1)</sup>。この試験はCHDの既往がある北欧の高コレステロール血症男性患者を対象としてシンバスタチンの効果を検討したいわゆる二次予防試験である。CHD既往のある患者が再びイベントを起こすリスクは、CHDを起こしたことの無い高コレステロール血症患者にイベントが初発するリスクに比べて3~10倍高いとされる<sup>9,10)</sup>。すなわち、本試

験はCHDの発症(再発)リスクが非常に高い人たちをターゲットとしていたことがわかる。

続いて1995年に発表されたWOSCOPSでは、CHDの既往がない高コレステロール血症患者(中年男性)においてもプラバスタチンの投与によりCHDの初発を有意に抑制できる(一次予防)ことが示された<sup>2)</sup>。

これらの成績から、少なくとも“明らかな高コレステロール血症患者”の場合には、スタチンを投与してTC値を20~25%低下させることにより、一次・二次予防を問わずCHDの発症リスクを減少させ得ることが明らかとなったのである。

#### コレステロールがさほど高くない患者にもスタチンによる治療は有効である：

##### CARE, LIPID, AFCAPS/TexCAPSの成果

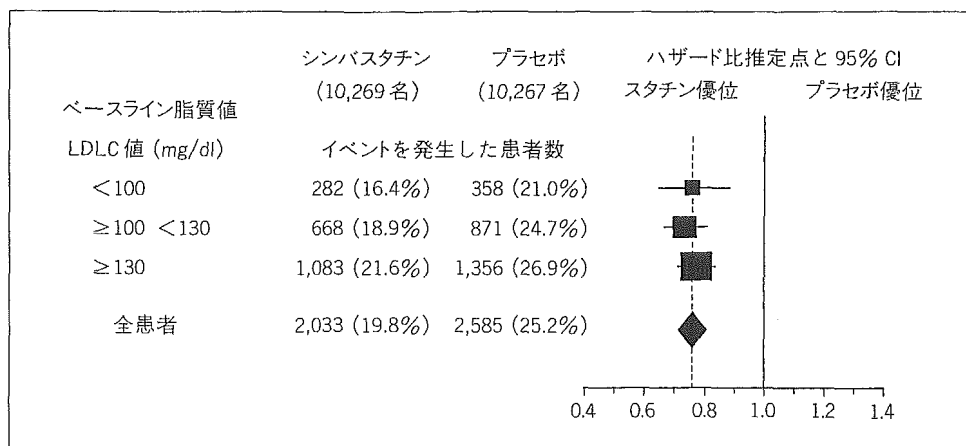
このように、CHD既往者、高コレステロール血症患者、中年男性、といったいわゆる“動脈硬化の高リスクグループ”におけるスタチンの有用性が示されたため、“よりリスクが低い人たち”に対してもスタチンは有効なのか？ということが次なる興味の対象となった。

CAREスタディやLIPIDスタディは、CHDの既往はあるがTC値があまり高くない(CAREでは240mg/dl未満)女性を含む集団において、プラバスタチンがCHDの発症リスクを減少させる(二次予防)ことを示した<sup>3,4)</sup>。

さらにAFCAPS/TexCAPSでは、CHDの既

図2 ベースラインLDLC値別のシンバスタチン投与によるCHD発症リスク抑制効果。(HPSホームページ <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~hps/>より)

ベースラインLDLC値が100 mg/dl(約2.6 mmol/l)未満であった患者3,421名においても、シンバスタチンによる主要イベント抑制効果はLDLレベルが高い患者に対する効果と遜色なかった。



往がなく平均的なTC値(220 mg/dl前後)とLDLC値(150 mg/dl前後)を示す人々(米国人中年男性または閉経後女性)にロバスタチンを投与することにより、CHDの発症を有意に抑制できる(一次予防)ことが示された<sup>5)</sup>。

つまり、4SやWOSCOPSより一歩進んで、著しい高脂血症がなく“平均的な脂質値を示す集団”においても、スタチンによりLDLCを25~35%低下させることはCHDの発症予防をもたらすことが明らかとなったわけである。

一方でこれらの試験は、コレステロール低下療法には有効性の“閾値”があるのではないかと疑問を投げかけることになった。すなわちCARE試験では、ベースライン(試験開始時)のTC値が150~174 mg/dlだった患者群においてプラバスタチン投与によりCHD発症が約35%低下し、127~149 mg/dlの集団では26%低下した。ところが、最初のLDLC値が126 mg/dl以下だった患者群に関しては有意なCHDの減少がみられなかったのである。LIPID試験についても同様で、試験開始時のLDLC値が135 mg/dl未満だった患者集団では、135 mg/dl以上だった群に比べて、スタチン投与によるCHD予防効果が半減していた。

このように、コレステロールが低くなりすぎると低下療法のメリットが薄れてくる(あるいは消失する)可能性が暗示されたわけだが、“低ければ低いほど良い(The lower the better)”か否かを証明するには、よりコレステロール値が低い人々を多数含めた大規模試験もしくはプラバスタチン

よりも強力なスタチン製剤を用いた試験の実施が必要であった。

より強力なコレステロール低下療法は少なくとも“動脈硬化病変”の進展阻止には有効である：PostCABG など

血管造影やBモード超音波検査などで評価される“血管病変の変化”を一次エンドポイントとした臨床試験あるいは比較的小規模な試験では、すでに強力なコレステロール低下療法の有用性が示されている。1997年に報告されたpostCABGは、大伏在静脈グラフトによるCABG(冠動脈バイパス手術)を施行されたLDLC 130~175 mg/dlの患者1,351名に対し無作為に高用量(強化治療群)と低用量(中等度治療群)のロバスタチンを割り付け、冠動脈造影により血管腔の狭窄度を追跡した試験である<sup>11)</sup>。薬物投与により前者は平均LDLCが93 mg/dlまで低下し、後者は136 mg/dlとなった。約4年の観察期間の後、強化治療群の血管狭窄度は27%と、中等度治療群の39%に対して有意な進展抑制を示した。また、PTCA(経皮的冠動脈形成術)や再CABGなどの再狭窄イベントの発症も強化療法群で有意に低下していた。本研究の結果はストライキングなものであったが、静脈グラフトの病変を評価の対象としたため普遍性に欠ける一面があった。

AVERT試験では、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の適応があると診断されたLDLC値115 mg/dl以上の安定型狭心症患者341例を2群に分け、1群はPCIプラス通常の薬物治療(脂



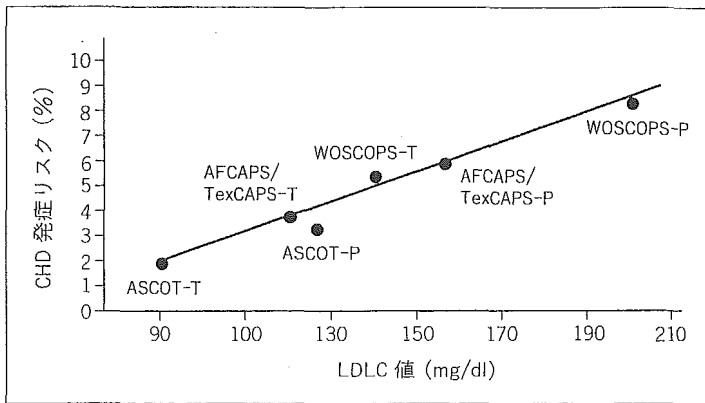


図3 大規模臨床試験の成績から示唆されるCHD発症リスクとLDLC値との関係(文献<sup>17)</sup>を参考に文献<sup>10)</sup>を改変)

T:実薬, P:プラセボ

質低下療法を含む), もう1群はPCIを行わずに強力なコレステロール低下作用をもつアトルバスタチン80mgを投与して18カ月追跡調査した<sup>12)</sup>. その結果, PCI群ではLDLC値が18%低下して119mg/dlに, アトルバスタチン群では46%低下して77mg/dlとなった. 驚くべきことにアトルバスタチン群ではPCI群に比べ, 虚血性イベントが36%減少した.

ASAP試験では, 325名の家族性高コレステロール(FH)患者をアトルバスタチン80mgまたはシンバスタチン40mgの2群に割り付け, Bモード超音波検査にて頸動脈の内中膜肥厚度(IMT)を観察した<sup>13)</sup>. 前者ではLDLCは51%, 後者は41%それぞれ低下し, IMTは前者で0.031mmの有意な減少, 後者では0.036mmの有意な増加をみた. その後Taylerらは, FHではない高コレステロール血症患者に対してアトルバスタチン80mgもしくはプラバスタチン40mgを投与して同様の検討を行った<sup>14)</sup>. 前者はLDLCが76mg/dlまで低下, 1年後にはIMTが0.038mm減少したのに対し, 後者のLDLCは110mg/dlでありIMTに有意な変化がみられなかった.

このように, 強力なコレステロール低下療法が少なくとも血管レベルではより良い効果をもたらすことが示唆され, いよいよ心血管イベントの発症を評価の主眼とする大規模臨床試験の成績が待たれることとなった.

### より強力なコレステロール低下療法はイベント発生率をさらに低下させる: 最近の大規模臨床試験から

最近, 多様なコレステロール値の患者を多数含み, 強力なLDLC低下療法を施行して心血管イベント発生抑制効果を検討した大規模臨床試験の結果が相次いで報告された.

英国で行われたHPSは, CHDなどの動脈硬化性疾患や糖尿病などをもつ40から80歳の高リスク患者20,536名を対象に, シンバスタチン40mgまたはプラセボを投与して死亡および非致死性の血管イベントの発生を調査した研究である<sup>15,16)</sup>. 5年の観察期間の後, シンバスタチン群において総死亡が13%低下した. また, 心筋梗塞, 脳卒中, 血管形成術の施行などのイベントの割合もそれぞれ25%程度ずつ減少した. 過去の一部の研究から懸念されていた癌の併発率はシンバスタチン群とプラセボ群で差がなかった. さらに注目すべきことに, シンバスタチン投与群ではベースラインのLDLC値の高低にかかわらずイベント抑制効果が得られた. すなわち, 試験開始時のLDLC値が130mg/dl以上だった患者群においてシンバスタチンはイベント発生率を19.1%低下させたが, 116mg/dl未満だった群でも効果が薄れることなくイベントの発生を20.7%減少させた. さらに100mg/dl未満の群に限っても21.9%のリスク減少効果があった. ベースライン値100mg/dl未満群にシンバスタチンを投与した場合LDLC値は70mg/dl程度にまで低下したことから, すくなくとも本試験の対象とされたような高リスク群(CHD既往者, 他の閉塞性の血管障害患者, 糖尿病患者など)については, このレベルまでLDLCを下げることに有用性がうかがわれる(図2).

ASCOT試験はCHDの既往がない40から79歳の高リスク高血圧患者19,342例を対象とし, アトルバスタチン10mgまたはプラセボを投与して非致死性心筋梗塞および致死性CHDを1次エンドポイントとして追跡調査した<sup>17)</sup>. この場合の高リスクとは, 左室肥大その他の心電図異常, 2型糖尿病, 末梢血管疾患, 脳血管障害の既往,

表 2 生活習慣の改善ならびに薬物療法を適用するうえの指標とすべきリスクカテゴリー別 LDL コレステロール目標値と治療開始基準値(ATPIIIより翻訳)

リスクカテゴリー	LDL 目標値 (mg/dl)	生活習慣の改善を始めるべき LDL 値 (mg/dl)	薬物療法を考慮すべき LDL 値 (mg/dl)
CHD あるいは CHD に相当するリスク (向こう 10 年間の CHD 発症リスク > 20%)	<100	≥100	≥130 (100~129: 状況に応じて使用可能)
リスクファクターが 2 個以上 (向こう 10 年間の CHD 発症リスク ≤ 20%)	<130	≥130	向こう 10 年間の発症リスクが 10~20% : ≥130 向こう 10 年間の発症リスクが <10% : ≥160
リスクファクターが 0 または 1 個	<160	≥160	≥190 (160~189: LDL 低下薬使用可能)

(文献<sup>18)</sup>より引用)

表 3 患者を LDL コレステロール値以外の主要冠危険因子の数により分けた 6 群の患者カテゴリーと管理目標値 (日本動脈硬化学会) (文献<sup>19)</sup>より引用)

患者カテゴリー			脂質管理目標値 (mg/dl)				その他の危険因子の管理		
	冠動脈疾患*	他の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	<240	<160	≥40	<150	高血圧学会のガイドラインによる	糖尿病学会のガイドラインによる	禁煙
B1		1	<220	<140					
B2		2							
B3		3							
B4		4 以上							
C	あり		<180	<100					

TC: 総コレステロール, LDL-C: LDL コレステロール, HDL-C: HDL コレステロール, TG: トリグリセリド

\*冠動脈疾患とは確定診断された心筋梗塞, 狭心症とする。

\*\*LDL-C 以外の主要冠危険因子

加齢(男性 ≥ 45 歳, 女性 ≥ 55 歳), 高血圧, 糖尿病, 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低 HDL-C 血症 (< 40 mg/dl)

・原則として LDL-C 値で評価し, TC 値は参考値とする。

・脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める。

・脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症の合併は B4 扱いとする。

・糖尿病があれば他に危険因子がなくとも B3 とする。

・家族性高コレステロール血症は別に考慮する。

男性, 55 歳以上, 微量アルブミン尿または蛋白尿, 喫煙, TC/HDL-C 比 6 以上といった心血管リスクファクターのいずれかを 3 個以上有する者を意味する。5 年間の追跡を予定していたが, 中央値 3.3 年の時点でアトルバスタチンの優位性(イベント発生を 36% 低下させた)が明らかとなったため試験は早期中止された。1 次エンドポイントに加え, 脳卒中の発生率もアトルバスタチン群で 28% 有意に低下した。また, 試験開始時の TC 値が 194 mg/dl 未満, 194 以上 231 未満, 231 以上の 3 患者群で 1 次エンドポイントが発生

するハザード比はそれぞれ 0.93, 0.62, 0.69 だったことから, アトルバスタチンの有用性は開始時のコレステロール値とは無関係であると考えられた。すなわち, 高リスクの高血圧患者の場合, たとえ高脂血症がなくともスタチンでさらにコレステロールを下げるのがイベントの発生予防につながると示唆されたのである(図 3)。

このほか TNT, SEARCH, IDEAL, PROVE-IT など, LDL-C の理想的な治療目標値を導き出すことを目的の一つとした試験の数々が現在進行中であり, 今後さらなる情報を提供するものと思

われる。

### ガイドラインと日常臨床への応用を考える

2001年に発表された米国の高脂血症診療ガイドラインであるATPIIIでは、CHD既往患者あるいはCHD既往患者に相当する高リスク者(他の動脈硬化性疾患患者、糖尿病、向こう10年間にCHDを発症するリスクが20%以上の者)のLDLC値を100 mg/dl未満に低下させることを推奨している(表2)<sup>18)</sup>。やはり同じ年に発表された日本の動脈硬化性疾患診療ガイドラインでも、CHD既往患者のLDLC管理目標値として100 mg/dl未満が示されている(表3)<sup>19)</sup>。

既に述べたように、その後報告されたHPSやASCOTの成績は、高リスク者の場合LDLC値を100 mg/dlはおろか70 mg/dl台にまで低下させることの有用性を示唆している。したがって、今後はこのようなグループの患者について管理目標値がより低く設定される可能性もあろう。

一般内科医が日常最もよく遭遇する高脂血症患者は、“健康診断でたまたま発見されるさほどリスクの高くない人々”ではないだろうか。スタチンを用いれば、そのような患者のTC値を220あるいは240といったいわゆる“検査正常値”に低下させることは比較的容易であり、それがおそらく現在最も一般的に行われている高脂血症治療の実態であろう。ところが、これらCHD発症リスクがあまり高くない患者に比べ、既にCHDの既往がある患者が再びイベントを起こす危険性や糖尿病患者がCHDを生じるリスクは著しく高い。そのような高リスク患者に対して、どれだけの内科医が妥協なくLDLC 100 mg/dlあるいは120 mg/dlを達成すべく治療を行っているだろうか? より多くのCHD(絶対数)を防ぐためには、特に高リスク患者の管理に力を注ぐべきであり、副作用の発現や臓器障害には十分に注意を払いつつ、可能な限り管理目標値を達成する工夫が必要と考えられる。その意味で高リスク群を筆頭に提示しているATPIIIのチャートは実用的である(表2)。

そして、既に市販されているアトルバスタチンや近々わが国の市場にも登場する予定のある

NK-104やロスバスタチンなど、新世代と呼ばれる強力なスタチンを使用すれば、より低いLDLC値を達成することも比較的容易になると考えられる<sup>20)</sup>。

### 高齢者に対するスタチン投与について

高齢者についてもコレステロールはとことん下げた方がいいだろうか? HPSやASCOTは80歳までの高齢者もその試験対象に含んでおり、特にHPSでは70歳以上の患者サブグループに限ってもシンバスタチン投与によるイベント抑制効果が確認された。また、高齢者におけるプラバスタチンの有用性を主目的として検討したPROSPER<sup>21)</sup>やわが国のPATE試験<sup>22)</sup>でも、スタチンによる血管イベントの抑制効果が示されている。すなわち、高リスクであれば高齢者であっても躊躇なくLDLC低下を試みるべきと考えられる。

一方、PROSPERの調査に限ると、スタチン投与が高齢者における癌の新規発生を増加させた可能性を完全には否定できない(HPSでは否定されている)。世界の最長寿命国であり、80歳、90歳といったいわゆる後期高齢者を多く抱えるわが国においても、スタチンが高齢者の心血管イベントやADLに与える影響と具体的な治療目標値についての指針を示してくれるような臨床試験の実施が望まれる。

### おわりに：今後の課題

スタチンには近年、コレステロール低下作用以外の生物学的作用(いわゆる多面的作用 pleiotropic effect)の存在が示唆されている。すなわち、LDLCを低下させる以外に内皮細胞の機能を改善させたり、平滑筋細胞の増殖、遊走、アポトーシスの修飾するなど様々な可能性が報告されている<sup>23,24)</sup>。本稿で示してきた各種大規模臨床試験の結果についても、これらスタチンの多面的作用を反映している可能性がある。今後はLDLC値をどこまで下げるかという話題に加えて、どのスタチンを用いるのがよいか?(スタチンの性質：血管壁親和性、脂溶性か水溶性かなど)についても議論が必要となるであろう。

また、コレステロール低下療法を施行するにあたって、より包括的な治療目標の設定も望まれる。例えば、LDLC値がどこまで下がったかのみで終始せず、内皮細胞機能、高感度CRPなどに代表される血管炎症の程度や詳細な血管画像検査など、血管機能のマーカーを補助的に用いる。CHDを可能な限り予防するためにはどのような治療をすべきか、というさらに具体的な指標が得られ、スタチンをはじめとする新しい薬剤の有効性がより高められるものと思う。

## 文 献

- 1) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 345: 1274-1275, 1994
- 2) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301-1307, 1995
- 3) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335: 1001-1009, 1996
- 4) Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339: 1349-1357, 1998
- 5) Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 279: 1615-1622, 1998
- 6) Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al: Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *J Am Med Assoc* 274: 131-136, 1995
- 7) 垂井清一郎: 厚生省特定疾患「原発性高脂血症」調査研究班, 昭和61年度研究報告書
- 8) Staemler J, Wentworth D, Neaton DJ, et al: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356, 222 primary
- screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 256: 2823-2828, 1986
- 9) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 256: 2835-2838, 1986
- 10) Forrester JS, Bairey-Merz N, Kaul S, et al: The aggressive low density lipoprotein lowering controversy. *J Am Coll Cardiol* 36: 1419-1424, 2000
- 11) The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 336: 153-162, 1997
- 12) Pitt B, Waters D, Brown WV, et al: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 341: 70-76, 1999
- 13) Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 357: 577-581, 2001
- 14) Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al: ARBITER: Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol. A randomized trial comparing the effect of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 106: 2055-2060, 2002
- 15) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7-22, 2002
- 16) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2005-2016, 2003
- 17) Sever PS, Dahloef B, Poulter NR, et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 361: 1149-1158, 2003
- 18) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 285: 2486-2497, 2001
- 19) 日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン

2002年版. 2002

- 20) Stein E: The lower the better? Reviewing the evidence for more aggressive cholesterol reduction and goal attainment. *Atherosclerosis Suppl* 2: 19-25, 2002
- 21) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 360: 1623-1630, 2002
- 22) Itoh H, Ouchi Y, Ohashi Y, et al: A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 8: 33-44, 2001
- 23) Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al: New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Therapeut* 84: 413-418, 1999
- 24) Takemoto M, Kitahara M, Yokote K, et al: NK-104, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, reduces osteopontin expression by rat aortic smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 133: 83-88, 2001

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

### 臨床呼吸器外科 第2版

編集 渡邊洋宇・藤村重文・加藤治文

●B5 頁564 2003年  
定価(本体23,000円+税)  
[ISBN4-260-12251-7]

好評をいただいている呼吸器外科研修医、勤務医の実践的テキストの改訂新版。分子生物学の応用から臓器移植、最新の手術手技まで、臨床のトピックスを大幅に盛り込み、新たな時代の呼吸器外科臨床に対応できる情報を満載。ニューカマーのみならず、第一線の診療に携わるベテラン医師のニーズにも十分応えうる最新最強の臨床書。

### EBM健康診断 第2版

編集 矢野栄二・小林廉毅・山岡和枝

●B5 頁240 2003年  
定価(本体2,800円+税)  
[ISBN4-260-10635-X]

一般健康診断を科学的に分析すること、そしてその問題点を指摘し、さらに改善へ向けて何が求められているのかを柔軟に提言すること——その基本姿勢を貫いて、初版発行より3年半。待望の改訂版の登場。視力・聴力検査、そして現在注目される女性検診を新たに加え、項目の充実を図るとともに、EBMのエビデンスの考え方をより厳密に、各検査の評価もより系統的に刷新。

# 合併症を伴う症例

## e. 高脂血症

小林 一貴 横手幸太郎 齋藤 康

### 高血圧・高脂血症合併患者に対する 積極的治療の重要性

高血圧，高脂血症は，ともに単独で心血管疾患のリスクファクターである．そしてこの両者が合併すると，リスクは相乗的に高まる．国内外の大規模疫学研究より，コレステロール値が上昇すると心血管疾患の発生数が著増すること，ならびにコレステロール値が同じなら血圧が高いほど心血管疾患の発生は増加することが知られている<sup>1,2)</sup>．

これに対して最近の大規模治療介入試験の成績からは，他のリスクファクター合併時でも積極的な血清コレステロール低下療法を行えば，降圧治療と同様に虚血性心疾患や脳卒中の発生率や再発率を有意に低下させられることが明らかになっている<sup>3,4)</sup>．

こばやし かずき／千葉大学大学院医学研究院細胞治療学（第2内科）

よこて こうたろう／同 医学研究院細胞治療学（第2内科）

さいとう やすし／同 教授

これらのエビデンスをふまえて作成された本邦の動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版<sup>5)</sup>においても，高血圧などリスクファクター合併時のコレステロール管理はより厳しく行うことが提唱されており，血圧管理と同時に積極的に治療するべきである．

### 治療目標

#### ●血清脂質値の低下目標

上記のガイドラインでは，高脂血症に合併する他のリスクファクターの数や種類により，LDLコレステロール（LDL-C）もしくは総コレステロール（TC）の低下目標を細分化している（表1<sup>5)</sup>．高血圧と高脂血症のみ合併する場合は，LDL-C < 140mg/dl，TC < 220mg/dl 以下に保つようにする．リスクファクターの数が増えたり，単独でも糖尿病や脳梗塞や冠動脈疾患の合併が認められたりした場合は，より低い値を保つようにしなければならない．トリグリセリド（TG），HDLコ

表1 患者をLDL-C値以外の主要冠危険因子の数により分けた6群の患者カテゴリーと管理目標値  
（文献5より一部抜粋）

患者カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dl)				その他の危険因子の管理		
冠動脈疾患*	他の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	0	< 240	< 160					
B1	1	< 220	< 140					
B2	なし	2		≥ 40	< 150	高血圧学会の ガイドライン による	糖尿病学会の ガイドライン による	禁煙
B3	3	< 200	< 120					
B4	4以上							
C	あり	< 180	< 100					

\*: 冠動脈疾患とは，確定診断された心筋梗塞，狭心症とする．

\*\* : LDL-C以外の主要冠危険因子；加齢（男性≥45歳，女性≥55歳），高血圧，糖尿病，喫煙，冠動脈疾患の家族歴，低HDL-C血症 (< 40mg/dl)．

・ 脳梗塞，閉塞性動脈硬化症の合併はB4扱いとする．

・ 糖尿病があれば他の危険因子がなくともB3とする．

レステロール (HDL-C) については、一律に正常値を保つようにする。

### ●降圧目標

降圧目標は、表1にあるように日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン (現在は2000年版)<sup>6)</sup> に準拠する。すなわち若年・中年者あるいは糖尿病患者は130/85mmHg未満、高齢者は年齢に応じて140～160/90mmHg未満をめざす。

高脂血症単独合併により降圧目標が変わることはないが、前述の通り、より確実な降圧が望まれることはいうまでもない。

## 治療薬の選択

高血圧・高脂血症合併患者に対してまず行われるべき治療は、生活習慣の改善指導である。すなわち、肥満の是正、塩分・飽和脂肪・コレステロール・アルコールの摂取抑制、運動量の増加、禁煙等を強く指導し数カ月経過観察を行う。

これにより血圧や血清脂質値が改善しない場合は薬物療法の適応となるが、薬の選択や用法にいくつかの注意すべき点がある。

### ●降圧薬の選択

降圧薬の中には、従来より脂質代謝を増悪させることが知られているものがある。各種降圧薬の脂質代謝に及ぼす影響を表2に示す<sup>7)</sup>。おおまかにいうと、カルシウム (Ca) 拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI)、アンギオテンシン受容体拮抗剤 (ARB)、 $\alpha$ 遮断薬といった血管拡張性降圧薬は、血清脂質値を変えない、もしくはやや改善させる。一方、循環血漿量や心拍出量を低下させる利尿薬や $\beta$ 遮断薬は増悪させる傾向がある。詳細はいまだ不明であるが、骨格筋の血流が増加するとインスリン感受性が増し、それにより脂質代謝が改善する、というような機序などが考えられている<sup>8,9)</sup>。

表2 降圧薬の脂質代謝に及ぼす影響

	TC	HDL-C	TG
thiazide, furosemide	↑	→↓	↑
spironolactone	→	→↓	→
$\beta$ 遮断薬 ISAなし	→	↓	↑
ISAあり	→	→	→↑
$\alpha$ 遮断薬	↓	→↑	→
ACEI, ARB	→	→↑	→↓
Ca拮抗薬	→	→↑	→↓

(文献7より改変)

これらの知見に基づいて、従来より高血圧・高脂血症合併患者に対する降圧治療の第一選択薬は、Ca拮抗剤、ACEI、ARBとなっている。 $\alpha$ 遮断薬は脂質代謝の側面からは有益であるが、最近の臨床試験では心血管病変の予後改善効果が弱いなどという成績もあり、第一選択にはなりにくい要素がある<sup>10)</sup>。

一方、従来高脂血症患者への投与が避けられていた利尿薬、 $\beta$ 遮断薬についても、最近の知見から種類や用法によって選択可能となってきた。

世界的に古くから汎用されているthiazide系利尿薬は、以前より心血管病変予防効果について評価が確立している<sup>11,12)</sup>。thiazide系利尿薬は、高用量の短期間投与では血清脂質の増加をきたす<sup>13)</sup>。しかし低用量の長期投与では、軽～中等度高血圧に対して高用量と同程度に有効<sup>11)</sup>、しかも血清脂質値はほとんど変化しないことが示された<sup>14,15)</sup>。また、最近の大規模治療介入試験 (ALLHAT<sup>16)</sup>) では高脂血症患者が数多く含まれていたが、thiazide系利尿薬はACEIやCa拮抗剤と同程度もしくはそれ以上の心血管疾患予防効果を示した。これらの成績から、thiazide系利尿薬は用量などに配慮すれば、高血圧・高脂血症合併患者に対しても積極的に投与し得ることが示された。

$\beta$ 遮断薬は、やはり基本的には脂質代謝を増悪させるが<sup>17)</sup>、内因性交感神経刺激作用 (ISA) があるもの (metoprolol, pindololなど) は、ないものに比べ影響が少ないとされている<sup>18)</sup>。さらに血管拡張作用のある carvedilol, celiprolol は、脂質代謝をむしろ好転させたという報告もある<sup>18~20)</sup>。このように、 $\beta$ 遮断薬に関しても高血圧・高脂血症合併患者への使用の可能性が広がりつつある。

### ●高脂血症治療薬の選択

降圧薬を併用しながら血清コレステロール低下薬を使う場合、第一選択はLDL-C低下作用が強いHMG-CoA還元酵素阻害剤 (スタチン; simvastatin, pravastatinなど) である。各種降圧剤との相互作用もないので使いやすい。高TG血症に対してはフィブラート系薬剤 (bezafibrateなど) を用いることが多いが、スタチンとの併用時は横紋筋融解症に充分注意する (腎機能異常時には原則併用禁忌)。1剤で低下が不十分な場合は、胆汁酸吸着薬 (colestimideなど)、ニコチン酸誘導体 (tocopherol nicotinateなど)、probucoilなどを併用する。

各種降圧剤と主な高脂血症治療薬との相互作用

を表3に示す<sup>7)</sup>。降圧治療中の患者に対する高脂血症薬に禁忌薬剤はないが、特に数種類を併用する場合は充分な注意が必要である。

●おわりに

各種の新しい成績により、高血圧・高脂血症合併患者に使用できる降圧剤の選択の幅が広がってきた。従来避けられてきたthiazide系利尿薬やβ遮断薬は、もともと心血管系保護作用が確立された薬剤であり、心血管疾患への有用性は高い。今後は、Ca拮抗剤、ACEI等で降圧が不十分なときの併用薬などとして、種類や用法に注意しつつ積極的に使用し、より確実な降圧をはかるとともに、血清脂質も適正にコン

表3 降圧薬と高脂血症治療薬の相互作用

抗高脂血症薬	降圧薬	相互作用
HMG-CoA還元酵素阻害薬	利尿薬	なし
	Ca拮抗薬	なし
	ACEI	なし
	ARB	なし
胆汁酸吸着薬	thiazide	thiazideの吸収低下
	propranolol	propranololの吸収低下
	Ca拮抗薬	便秘
ニコチン酸誘導体	thiazide	高血糖の増悪
	methyl dopa	肝機能異常
	他の降圧薬	低血圧、頭痛、動悸
probucol	利尿剤	低K血症、QT延長
フィブラート系薬剤	β遮断薬	CPKの上昇

(文献7より改変)

トロールし、心血管疾患の予防を徹底すべきと考えられる。

文 献

- 1) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85-91.
- 2) 佐々木淳, 森 丘. 高脂血症の治療目標値を中心としたコンセンサスカンファレンス. 他の危険因子 (喫煙, 肥満, 高尿酸血症など) のある例で. *動脈硬化* 1996; 23: 627-30.
- 3) The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- 4) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1302-7.
- 5) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002年版. 日本動脈硬化学会: 2002.
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2000年版. 日本高血圧学会: 2000.
- 7) 高木 寛, 島本和明. 高血圧を合併する高脂血症. *日本臨牀* 2001; 59(3): 738-42.
- 8) 宮下 洋. 薬剤による脂質代謝異常: α遮断薬. *日本臨牀* 2001; 59(3): 227-31.
- 9) 小山祐子, 原納 優. 薬剤による脂質代謝異常: β遮断薬. *日本臨牀* 2001; 59(3): 232-4.
- 10) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
- 11) Flack JM, Cushman WC. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am J Med* 1996; 101(3A): 53S-60S.
- 12) Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335(8693): 827-38.
- 13) Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, et al. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995; 122(2): 133-41.
- 14) Neutel JM. Metabolic manifestations of low-dose diuretics. *Am J Med* 1996; 101(3A): 71S-82S.
- 15) Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993; 270(6): 713-24.
- 16) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
- 17) Weidmann P, Gerber A, Mordasini R. Effects of antihypertensive therapy on serum lipoproteins. *Hypertension* 1983; 5(Suppl III): III-120-III-131.
- 18) Jacob S, Rett K, Henriksen EJ, et al. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity. Do we have to redefine the role of β-blocking agents? *AJH* 1998; 11: 1258-65.
- 19) Haenni A, Lithell H. Treatment with a β-blocker with β<sub>2</sub>-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism* 1994; 43: 455-61.
- 20) Malminiemi K. Association between serum lipids, glucose tolerance, and insulin sensitivity during 12 months of celiprolol treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 295-304.



# 大血管症の分子機構

横手 幸太郎, 齋藤 康\*

千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学 (\*教授)

## はじめに

### 糖尿病大血管症：

糖尿病に特徴的な合併症である細小血管症に対して、大血管症の本体はいわゆる動脈硬化症であり、糖尿病に特異的な病変ではない。しかし、糖尿病患者では動脈硬化の発症・進展がとくに著しいと考えられており、糖尿病に合併する動脈硬化症を大血管症と称する。糖尿病大血管症には、脳血管障害、冠動脈性心疾患、閉塞性動脈硬化症などがある。糖尿病患者の冠動脈病変は、胸痛などの自覚症状を伴わない無症候性心筋虚血として現れることが少なくない。

糖尿病の合併症といえば、古典的には細小血管症(microangiopathy)、すなわち網膜症、腎症、神経障害の三大合併症を指していた。しかし、現在ではこれらに加えて大血管症(macroangiopathy)、つまり動脈硬化症が糖尿病患者の生命予後を左右する要因として大きな問題になっている。民族の別を問わず、糖尿病は動脈硬化性疾患の発症を非糖尿病患者の2~3倍に増加させる<sup>1)</sup>。

動脈硬化症自体は糖尿病患者に特異的なものではなく、高脂血症、高血圧、喫煙、加齢などさまざまな因子によって促進される。1980年代に若年発症のインスリン依存性糖尿病患者を対象として行われた調査によると、動脈硬化の発症リスクは糖尿病の罹病期間とは関係がなく、加齢の影響を受け、30~40歳以上の年齢になって初めて増大する<sup>2)</sup>。その理由は明らかではないが、動脈硬化に対する糖尿病の主たる作用点が、新たに初期病変を作る過程ではなく、むしろ既存の初期病変を増悪・進展させる過程にあることを示すのかも知れない。

我が国において、数百万人に上る糖尿病患者のうち、大部分は2型糖尿病である。その背景にはインスリン抵抗性/高インスリン血症があり、高脂血症、高血圧、肥満などいわゆる動脈硬化のマルチプルリスクが重積する場合が多い。2型糖尿病患者は一般的に、その発症に先行して幾年もインスリン抵抗性に曝されている。このため、糖尿病が発覚した時点ですでにある程度の動脈硬化病変を持つことが多いとされる。実際、糖尿病に至らないimpaired glucose tolerance (IGT, 耐糖能障害)も冠動脈性心疾患の危険因子となることが、国内外の研究によ

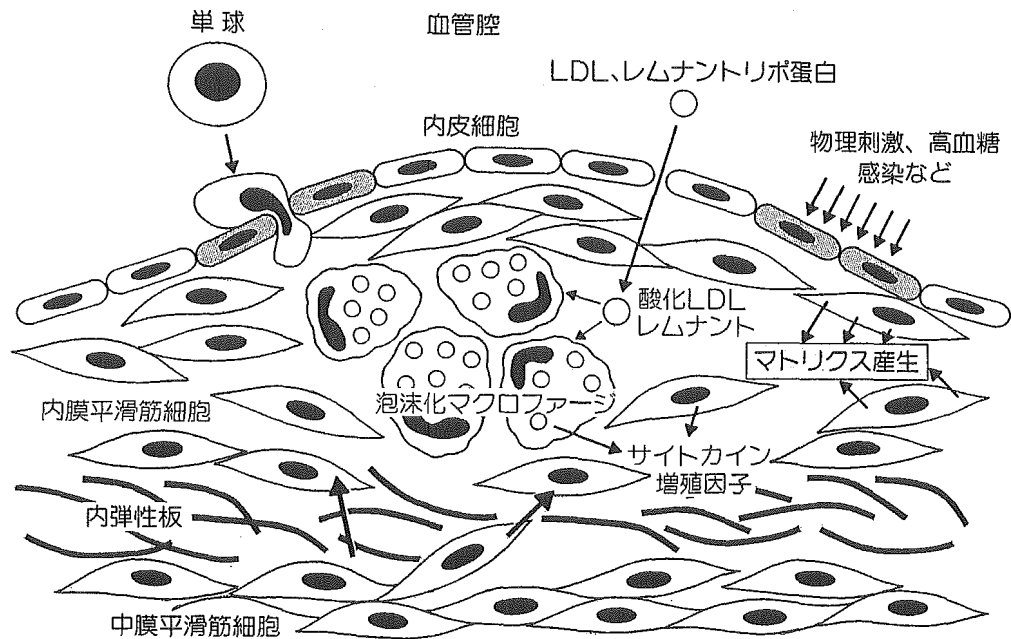


図 1. 粥状動脈硬化症の発症機序

糖尿病は、高血糖やインスリン抵抗性，リポ蛋白の組成変化などを介し，内皮細胞，平滑筋細胞，マクロファージの機能を修飾すると考えられる。

り示されている<sup>3,4)</sup>。この事実は，大血管症の成因が細小血管症のそれとは一線を画すものであること，また今後はいわゆる「糖尿病予備軍」も心血管病の重要な予防対象となることを示唆している。

それでは，糖尿病がこれら複数の因子と絡みながらいかにして動脈硬化を促進するのか，本稿ではその分子機構について概観したい。

#### 粥状動脈硬化症の発症機序

糖尿病患者に合併する動脈硬化病変も，病理学的には非糖尿病患者の病変と比べて質的な差はないといわれている。したがって，動脈硬化が形成されていくプロセスそのものは，通常の粥状動脈硬化と同様に考えられている<sup>5)</sup>(図1)。すなわち，本来血管壁のバリアーとして機能している一層の内皮細胞が，種々の冠危険因子や物理的的刺激，それに感染などによって障害あるいは活性化され，表面に接着分子を発現する。接着分子を介して流血中の単球やTリンパ球が内皮下へと侵入し，前者はマクロファージへと分化する。過剰のレムナントリポ蛋白や低比重リポ蛋白(low density lipoprotein ; LDL)が存在すると，レムナントや酸化などの修飾を受けた変性LDLがマクロファージに取り込まれ，泡沫細胞を形成する。一方，中膜平滑筋細胞は，内皮細胞やマクロファージから分泌されるサイトカインや増殖因子に反応して

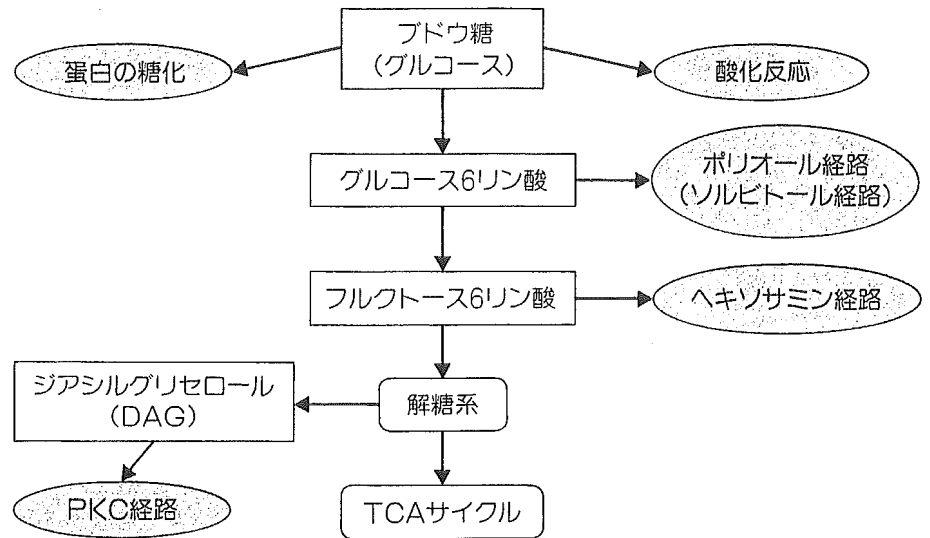


図 2. 大血管症の発症にかかわるブドウ糖代謝経路

高血糖状態においては、各々の経路への流入が増えると考えられる。

その性質を変え、内弾性板を越えて内膜層へと遊走し、そこで増殖して細胞外マトリクスを産生する。これら一連の過程を経て肥厚内膜が完成する。泡沫細胞とその崩壊物からなる脂質コアの大きさ、ならびに平滑筋細胞とマトリクスからなる線維性被膜の堅牢さとの相対的な力関係により、病巣の安定性が決まると考えられている。すなわち、脂質成分に富む病変は「不安定」、被膜・マトリクスが優位な場合には「安定」なプラークと表現され、不安定プラークは破綻によって血管イベントを生じるリスクが高いとされる<sup>6)</sup>。以下に述べるように、糖尿病はこれら一連の過程のさまざまなステップに干渉し、動脈硬化病変の形成を修飾・促進すると考えられている。

### 高血糖と大血管症

必ずしも肥満や高血圧、高脂血症を伴わず、またインスリンが不足状態にある1型糖尿病患者において著しい動脈硬化がみられる事実は、高血糖そのものが動脈硬化の進展促進因子であることを明確に物語っている。高血糖すなわち過剰のブドウ糖が血管障害を来すメカニズムとしては、ポリオール経路、プロテインキナーゼC(PKC)経路、ヘキソサミン経路、蛋白の糖化(グリケーション)、そして酸化ストレスなどの関与が示唆されており、それぞれの立場から議論が展開されている<sup>7)</sup>(図2)。ただし、ポリオール経路や蛋白の糖化産物はそれ自体が酸化ストレスの産生源でもあることから、これらの経路は必ずしも独立した存在ではなく、相互に関連しあっていると考えるべきであろう。

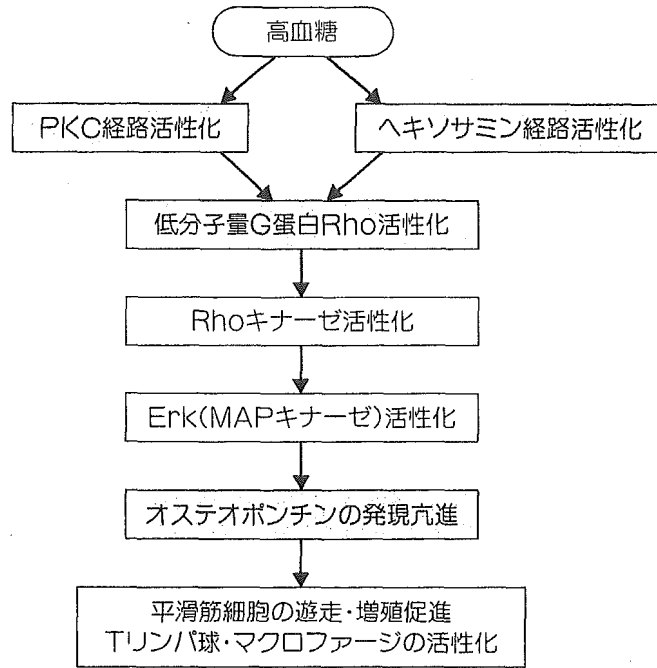


図 3. 高血糖によるオステオポンチン発現亢進のメカニズムと血管細胞に対する作用

オステオポンチン (osteopontin) :  
 オステオポンチンは、元来骨基質から精製された分子量約 60 kDa のリン酸化糖蛋白である。現在では、消化管、腎泌尿器、血管、リンパ球など多くの組織に発現することが知られており、骨のリモデリング、リンパ球の活性化、血管新生、悪性腫瘍の転移、創傷治癒など多彩な機能が報告されている。粥状動脈硬化巣や糖尿病患者の血管壁においても発現が亢進し、動脈硬化促進的に働くことが各種の検討から明らかとなっている。

pleiotropic effect (多面発現効果) :  
 スタチンは、もともと脂質低下作用を通じて心血管障害の発症を抑制することを目的に開発された薬剤である。ところが、その後の研究から、脂質低下作用以外に内皮機能の改善や平滑筋遊走抑制、さらに最近では免疫能の修飾、骨折や痴呆の予防など、多彩な機能を有することが明らかとなった。このように、単一薬剤が示す多面的な効果を pleiotropic effect と呼び、他例としては降圧薬である ACE(アンギオテンシン変換酵素)阻害薬の心血管に対する良いモデリング作用や腎保護作用などが挙げられる。

ミトコンドリア由来の活性酸素種の産生を阻害すると、糖化産物である AGE (advanced glycation endproducts) や PKC 経路、それにポリオール経路といった複数の主要経路がまとめて抑制されることが培養内皮細胞を用いた実験で示されており、興味深い<sup>8)</sup>。

また我々は、高血糖に曝された血管平滑筋細胞が、動脈硬化惹起性蛋白であるオステオポンチン(osteopontin; OPN)を高発現することを見いだしている(図 3)。この発現亢進作用は PKC 経路とヘキソサミン経路の双方に依存し、Rho/Rho キナーゼの働きを必要とする。また、高血糖による OPN の発現上昇はスタチン(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)の投与により *in vivo*, *in vitro* の両方で抑制されたことから、スタチンによる脂質低下以外の作用(pleiotropic effect, 多面発現効果)の一つとして、高血糖に由来する血管病態の是正が期待される<sup>9)</sup>。

大血管症における “beyond glucose”

糖尿病には至らない IGT 患者においても、動脈硬化はすでに進展していることが国内外の研究で明らかになっている<sup>3,4)</sup>。IGT は食後の高血糖がその特徴の一つであるが、顕性の糖尿病に比べれば食後・空腹時血糖ともに低値であることはいままでのない。また血管が高血糖に曝露されている時間も短い。したがって、IGT における冠動脈疾患の発症率の増加は、高血糖による血管障害作用だけでは説明できない。