

HMG-CoA 還元酵素阻害薬と胆汁酸再吸収阻害薬が肝臓 LDL 受容体の発現誘導を惹起して血中 LDL 値を低下させることを明らかにした。高 LDL 血症と動脈硬化を基盤とした動脈硬化は酸化 LDL がその中心であり、酸化 LDL とその受容体 LOX-1 の反応が重要であることを見出した。さらに、可溶性 LOX-1 の血中濃度の上昇が急性冠症候群の診断マーカーになる可能性を明らかにした。

【付記】 本研究はテキサス州立大学 Goldstein, Brown 博士の指導のもとに開始し、帰国後、沢村達也、真崎知生、島岡 猛、米原 伸、上田 章、小南悟郎博士ら、および筆者の研究室の多くの研究者との共同研究であり、心から感謝の意を表したい。

文 献

- 1) Brown MS, Goldstein JL : A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986 ; 232 : 34—47.
- 2) Kita T, Brown MS, Bilheimer DW, *et al* : Delayed clearance of very low density and intermediate density lipoproteins with enhanced conversion to low density lipoprotein in WHHL rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 5693—5697.
- 3) Goldstein JL, Kita T, Brown MS : Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal compartment of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 288—296.
- 4) Kume N, Kita T, Mikami A, *et al* : Induction of m-RNA for low density lipoprotein receptors in heterozygous WHHL-rabbits treated with CS-514 and cholestyramine. *Circulation* 1989 ; 79 : 1084—1090.
- 5) Tanaka M, Jingami H, Otani H, *et al* : Regulation of apolipoprotein B production and secretion in response to the change of intracellular cholesteryl-ester contents in rabbit hepatocytes. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 12713—12718.
- 6) Murayama T, Yokode M, Kataoka H, *et al* : Intraperitoneal administration of anti-c-fms monoclonal antibody prevents the initial events of atherogenesis but does not reduce the size of advanced lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999 ; 99 : 1740—1746.
- 7) Kita T, Nagano Y, Yokode M, *et al* : Probucol prevents the progression of atherosclerosis in WHHL-rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 5928—5931.
- 8) O'Brien K, Nagano Y, Gown A, *et al* : Probucol treatment affects the cellular composition but not anti-oxidized low density lipoprotein immunoreactivity of plaques from WHHL-rabbits. *Arterioscler Thromb* 1991 ; 11 : 751—759.
- 9) Sakai A, Kume N, Nishi E, *et al* : P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 are focally expressed in aortas of hypercholesterolemic rabbits before intimal accumulation of macrophages and T-lymphocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 310—316.
- 10) Ochi H, Kume N, Nishi E, *et al* : Elevated levels of cAMP inhibit protein kinase C—Independent mechanisms of endothelial platelet-derived growth factor-B chain and intracellular adhesion molecule-1 gene induction by lysophosphatidylcholine. *Circ Res* 1995 ; 77 : 530—535.
- 11) Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, *et al* : Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979 ; 76 : 333—337.
- 12) Kodama T, Freeman M, Rohrer L, *et al* : Type I macrophage scavenger receptor contains α -herical and collagen-like coiled coils. *Nature* 1990 ; 343 : 531—535.
- 13) Sawamura T, Kume N, Aoyama T, *et al* : A novel endothelial receptor for oxidized LDL. *Nature* 1997 ; 386 : 73—77.
- 14) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, *et al* : Localized expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999 ; 99 : 3110—3117.
- 15) Kume N, Kita T : Roles of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) and its soluble forms in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2001 ; 12 : 419—423.
- 16) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, *et al* : Oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) modulates Bax/Bcl-2 through lectin-like Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 955—960.
- 17) Murase T, Kume N, Kataoka H, *et al* : Identification of soluble forms of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 715—720.
- 18) Shimaoka T, Kume N, Minami M, *et al* : Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein, SR-PSOX, on macrophages. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 40663—40666.
- 19) Matloubian M, David A, Engel S, *et al* : A transmembrane CXC chemokine is a ligand for HIV-coreceptor Bonzo. *Nat Immunol* 2000 ; 1(4) : 298—304.
- 20) Hayashida K, Kume N, Murase T, *et al* : Serum soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (soluble LOX-1) as a novel marker for acute coronary syndrome. (submitted)

【血栓からみた動脈硬化とその治療】

Atherosclerosis and thrombosis

片岡 宏¹⁾・北 徹²⁾・堀内 久徳³⁾

Kataoka Hiroshi Kita Tohru Horiuchi Hisanori

Key words

atherosclerosis, platelet, thrombin

1. はじめに

粥腫破綻により抗血栓機能をもつ血管内皮細胞が失われると、コラーゲンを含む内皮下組織が露出する。そこに、速い流速下においてもコラーゲンに結合できる血小板が局所で凝集する。そして、凝固系は血小板の活性化に遅れて活性化される。内皮細胞が傷害された後の反応に関しては、参考文献1のビデオをぜひご参照いただきたい。この直視下の観察では、血小板血栓が形成され始めて約30秒遅れてわずかなトロンビンの形成が観察される。また、初期の血小板血栓が大変脆弱であることも伺えよう。このような血管障害により閉塞性の冠動脈血栓が形成されると急性心筋梗塞のような疾病を発症する。しかし、血栓形成が血管閉塞まで至らず、線溶系の亢進とのバランスにおいて、途中で止まってしまうこともある。そのような場合でも、血小板はPDGFをはじめとする種々の成長因子を局所で放出し、凝固系の活性化で形成されるトロンビンも細胞増殖活性を持っているので、内膜増殖に寄与する。

2. 血小板と凝固系活性化の ポジティブフィードバック制御機構 (図1)

血小板は非活性化状態で常に血中を循環しているが、一旦刺激がかかると、血小板自体がトロン

ボキサンA2を産生し、また、血小板濃染顆粒に貯えられているADPやセロトニンが放出される。さらに、トロンビンが凝固系の活性化により産生され、血栓に赤血球が巻き込まれると赤血球よりの大量のADPが血栓中に存在するようになる。これらはすべて血小板に対するアゴニストであり、同時に多くの血小板が爆発的に活性化される。

一方、活性化した血小板では、細胞の内側にあったphosphatidylserineが、形質膜上に現れる。凝固因子の活性化にはリン脂質は重要(図2)であり、格好の凝固の場を提供する。動脈硬化巣の細胞には組織因子が強く発現しており、粥腫破綻によって、血液は組織因子に接することになり凝固系は活性化される。

3. 抗血小板療法

アスピリンを中心とした抗血小板療法は心筋梗塞などのイベント発生に関しての予防効果が証明されている²⁾。アスピリン療法により約25%のイベントが抑制される。アスピリンはトロンボキサンA2産生を抑制することによって抗血小板作用を発揮する。血小板は、トロンボキサンA2受容体以外にも多くの受容体を持ち、そのいずれを介しても血小板は活性化され、凝集に向かう。我が国の臨床の場で広く用いられている薬剤は、いずれか一つをブロックするものが多い。チクロピジ

¹⁾ カリフォルニア大学サンフランシスコ校: University of California, San Francisco

²⁾ 京都大学医学研究科, 循環器内科: Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University

³⁾ 京都大学医学研究科, 老年内科: Department of Geriatric Medicine, Kyoto University

[〒] 606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 Fax: 075-751-3574 E-mail: horiuchi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

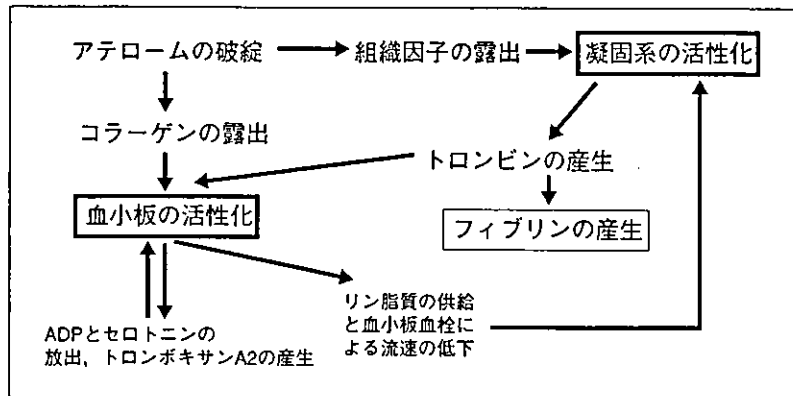


図1 アテロームプラーク破綻に伴う凝固系と血小板系の活性化：
Positive feedback機構

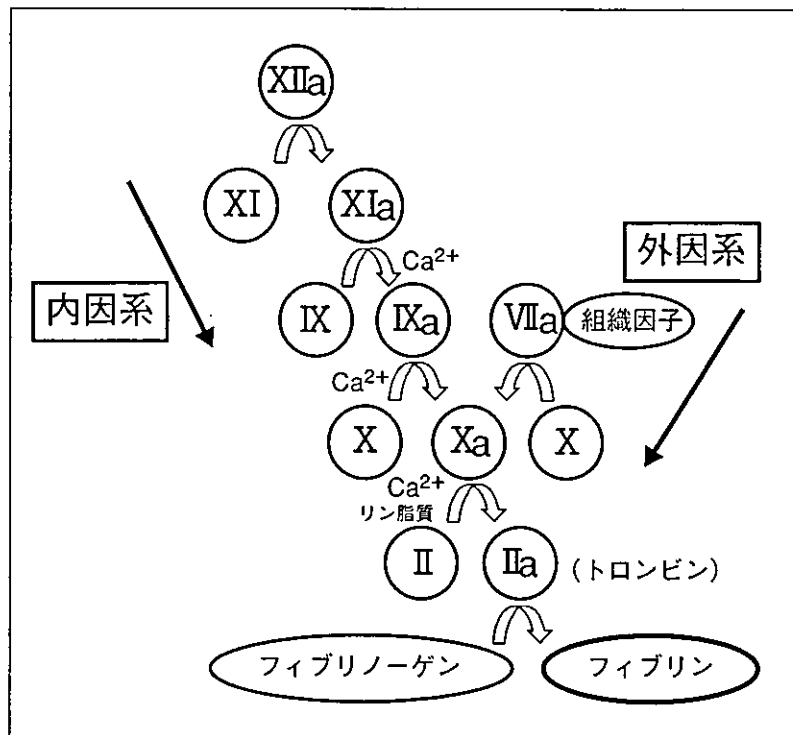


図2 凝固系の活性化機構

ンはADP受容体阻害剤であり、サルボグレラートはセロトニン受容体阻害剤である。多くの経路の中の一つを阻害することで臨床効果が得られているのは、血小板活性化は同時に爆発的におこり、すべての経路が相乗的に効いているからであろう。抗血小板療法に関してはイベント発症をエンドポイントに臨床効果が検証されていることが多く、動脈硬化の発症、進展を抑制するかどうかにについては今後の研究を待たねばならない。

4. 血液凝固因子のトロンビン受容体ファミリーを介した細胞への作用

次に、凝固系と動脈硬化の関係を概観する。凝固系はトロンビンを最終産物とする一連の酵素反応である(図2)。最終産物であるトロンビンは血小板の強力なアゴニストであるが、フィブリノーゲンをフィブリンに変換することにより血液凝固を引き起こす。さらにトロンビンや活性化第X

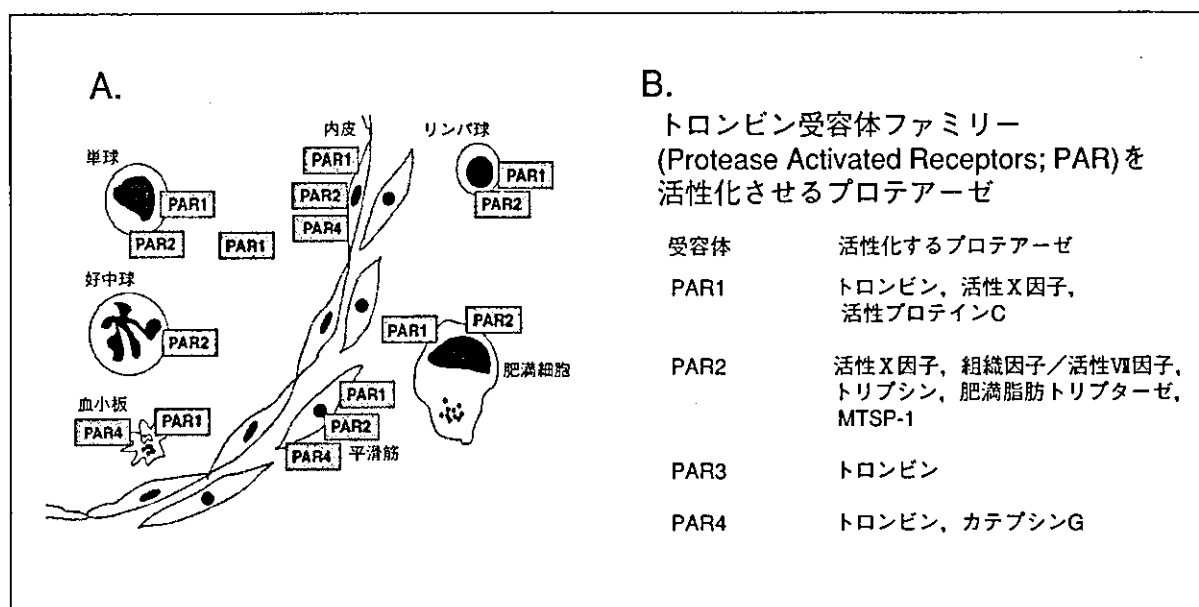


図3 PARの血管細胞での発現と活性化因子

因子は細胞表面に存在するトロンビン受容体ファミリーに直接作用する。トロンビン受容体は細胞外ドメインの一部がプロテアーゼで切断されることで露出されるペプチド配列がリガンドとして作用することで三量体G蛋白共役受容体として機能する³⁾。現在4つのトロンビン受容体PAR (Protease Activated Receptor)-1~4が同定されており、血管病変に関係する種々の細胞にPAR-1からPAR-4はさまざまな組み合わせで発現している(図3 A)。それぞれの受容体はトロンビンだけでなく、凝固関連およびその他のセリンプロテアーゼで活性化される(図3 B)。

5. 凝固因子/トロンビンの動脈硬化を促す細胞に対する作用

トロンビンは内皮細胞に作用して、顆粒中のP-selectinやvon-Willbrand factorを細胞表面に呈示させるほかVCAM-1, ICAM-1を転写レベルで発現誘導し血管障害部位で単球, 好中球の内皮への接着を促進させる。トロンビンはまたVE-カドヘリンなどの内皮細胞の細胞間接着を緩めて血管透過性を亢進させ接着した血球の浸潤を助ける。IL-8,

MCP-1などの炎症性サイトカインやPDGFその他の増殖因子もトロンビン刺激で内皮細胞に産生誘導され、それぞれ単球-マクロファージの活性化や血管平滑筋の増殖を促進する⁴⁾。

血管平滑筋細胞は動脈硬化巣での内膜肥厚の主な原因となる細胞でありその増殖を抑制することが血管壁の肥厚を抑え動脈硬化の有効な治療になる。トロンビンや活性化第X因子は血管平滑筋にそれぞれPAR1, PAR4およびPAR1, PAR2を介して作用し直接細胞増殖させるとともに種々の増殖因子を産生誘導する⁵⁾。

動脈硬化巣には泡沫化したマクロファージが集積している。マウスの動脈硬化モデルで先天的にマクロファージ増殖因子であるM-CSFを欠損したマウスを用いたり、後天的にM-CSFの受容体(c-fms)に対する阻害抗体によりマクロファージ活性を抑制することで実際に動脈硬化を抑制しうることが確かめられた^{6, 6)}。トロンビン等の凝固因子がマクロファージに作用すると細胞遊走や樹状細胞への分化が促進される。またマクロファージ自体からMCP-1などのケモカイン産生が誘導され、これらが協調して動脈硬化を進展させる。

6. 凝固活性の抑制と動脈硬化治療

血小板はgrowth factorの宝庫であり、また、凝固因子はトロンビン受容体ファミリーなどを介して、動脈硬化を促進する。そのため、動脈硬化進展抑制のため、凝固系の活性を抑制することが試みられている。

(1)TFPI (組織因子経路活性化阻害因子) :

TFPIは組織因子—活性化Ⅶ因子および活性化Ⅹ因子の作用を阻害する。凝固系をその開始点に近いところで阻害することで強力な抗凝固作用がある。TFPIは抗血栓の他、腫瘍細胞の転移を抑制する目的でも試用されている。組織因子が動脈硬化巣の平滑筋、マクロファージに高発現していることは知られており、TFPIは、動脈硬化進展抑制に有用であると期待されている。実際、野生型に比べTFPIの発現量が少ないと考えられるTFPIヘテロ欠損マウスでは動脈硬化がより進展し、TFPIの遺伝子導入が動脈障害後の再狭窄を軽減させることが示されている⁷⁾。

(2)活性化第Ⅹ因子阻害剤 :

第Ⅹ因子は組織因子と活性化第Ⅶ因子により活性化第Ⅹ因子に変換されプロトロンビンをトロンビンに変換する。さらに活性化第Ⅹ因子はPAR1とPAR2両方を刺激し内皮、平滑筋増殖を引き起こす。活性化第Ⅹ因子阻害剤としてDX-9065aが治験されておりラット頸動脈再狭窄モデルでは平滑筋増殖を抑制することで動脈硬化に一定の効果があることが確かめられている⁸⁾。

(3)Hirudin :

蛇唾液から得られる抗凝固剤であり特異的にトロンビンを阻害する。強力な抗凝固作用がありながら、アレルギー反応の頻度が低いため抗血栓治療に用いられている。hirudinの投与がバルーン拡張後の再狭窄や心臓移植後の血管内膜肥厚を抑制することが報告されている。バルーン拡張後の初期の局所の炎症反応の抑制および長期的にはトロン

ビンの血管平滑筋細胞の増殖作用を阻害することが内膜肥厚、動脈硬化の進展抑制に寄与していると考えられる⁹⁾。

文 献

- 1) Falati S, Gross P, Merrill-Skoloff G, Furie BC, Furie B: Real-time *in vivo* imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nat Med* 8: 1175-1181, 2002.
- 2) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002.
- 3) Coughlin SR: Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 407: 258-264, 2000.
- 4) Camerer E, Kataoka H, *et al.*: Genetic evidence that protease-activated receptors mediate factor Xa signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 277: 16081-16087, 2002.
- 5) Qiao JH, Tripathi J, *et al.*: Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 150(5): 1687-1699, 1997.
- 6) Murayama T, Yokode M, *et al.*: Intraperitoneal administration of anti-c-fms monoclonal antibody prevents initial events of atherogenesis but does not reduce the size of advanced lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 99(13): 1740-1746, 1999.
- 7) Westrick RJ, Bodary PF, *et al.*: Deficiency of tissue factor pathway inhibitor promotes atherosclerosis and thrombosis in mice. *Circulation* 103(25): 3044-3046, 2001.
- 8) Kaiser B, Paintz M, *et al.*: A synthetic inhibitor of factor Xa, DX-9065a, reduces proliferation of vascular smooth muscle cells *in vivo* in rats. *Thromb Res* 98(2): 175-185, 2000.
- 9) Holschermann H, Bohle RM, *et al.*: Hirudin reduces tissue factor expression and attenuates graft arteriosclerosis in rat cardiac allografts. *Circulation* 102(3): 357-363, 2000.

高齢者における診療ガイドライン 3

動脈硬化性疾患, 高脂血症

堀内久徳 北 徹

ほりうち ひさのり, きた とおる: 京都大学大学院医学研究科循環器内科

● はじめに

心筋梗塞や脳梗塞は, 高齢になるにしたがい急激に発症頻度が増加する。高齢者においても若年者と同様の脂質管理による予防効果が得られるので, 発症頻度の高い高齢者では, より多くのイベント発症の予防が期待できる。しかしながら, 高齢になるにしたがい特有の問題も生じてくるので, バランスを考慮して治療強度を決定する必要がある。

厚生省長寿科学研究の一環として「老年者の動脈硬化治療ガイドライン作成に関する研究」班が組織され, 1998年に, 高齢者高脂血症の治療ガイドラインが提案された。そのガイドラインでは, おおむね, 高齢者のコレステロール値管理目標値が若年者より 20 mg/dL 高めに設定された。しかしながら, そのガイドラインでは, 参考にし得たデータの大半が欧米のものであり, わが国独自の調査研究が皆無に近いことが問題であった。最近, 欧米でのデータがさらに充実し, かつ, KLIS (Kyushu Lipid Intervention Study)¹⁾, PATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly)²⁾や J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial)³⁾など, わが国における調査研究の結果が発表されつつある。このような経緯をふまえ, 厚生省長寿科学研究の一環として, 高齢者高脂血症管理基準に関して再検討がなされ, 2002年に報告された^{4,5)}。

● 高齢者高コレステロール血症の診療指針

長寿科学研究班での, 検討の結果, 65歳以上74歳以下の前期高齢者は2002年に改訂された日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患診療ガイドライン」(表1)⁶⁾をそのまま適用すべきであり, 75歳以上の後期高齢者は, それぞれの患者ごとに主治医の判断にゆだねるのが適当と結論された^{4,5)}。動脈硬化学会のガイドラインでは, それぞれのもつ危険因子ごとに, 総コレステロール値や LDL 値などの管理目標値が示されている。男性では45歳以上, 女性では55歳以上が加齢という危険因子の一つであり, 65~74歳以下の高齢者の場合, 他に危険因子をもたなくとも, 管理目標値は総コレステロール値 220 mg/dL 未満, LDL 値 140 mg/dL 未満ということになる。

● 高コレステロール血症治療の特徴と留意点

留意点を以下に列挙する。

1) 高齢者でもコレステロール降下療法は若年者と同程度に冠動脈イベントの相対リスクを下げる
海外の二次予防の大規模スタディである 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)⁷⁾, CARE (Cholesterol and Recurrent Events)⁸⁾の高齢者に焦点をあてたサブ解析では, 65歳以上の高齢者に対しても, 若年者と同様にスタチンは LDL コレステロール値を 30%前後低下させ, 同程度に心イベント発症を抑制することが示され

表 1 動脈硬化性疾患診療ガイドラインにある LDL コレステロール管理目標値
(2002 年, 日本動脈硬化学会より発表) 男性は 45 歳以上, 女性は 55 歳以上で「加齢」のリスクを一つもつので, 65 歳以上の高齢者はカテゴリー B1 以上となる。

患者カテゴリー			脂質管理目標値 (mg/dL)				その他の冠危険因子の管理		
冠動脈疾患*	LDL-C 以外の主要冠危険因子**		TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	<240	<160					
B1	なし	1	<220	<140					
B2	なし	2	<220	<140			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	なし	3	<200	<120	≥40	<150			
B4	なし	4 以上	<200	<120					
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
*: 確定診断された心筋梗塞, 狭心症とする。 **: 加齢 (男性 ≥45 歳, 女性 ≥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 (<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。

ている。70~82 歳, 平均 75 歳の高齢者でハイリスク患者約 5,800 例を対象としたプラバスタチンを用いた介入試験 PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) 研究では, 平均総コレステロール 217 mg/dL の群であるが, プラバスタチン群ではプラセボ群より冠動脈イベントの発症が 19% 抑制されている⁹⁾。

2) 高齢者の冠動脈イベントの発症頻度は若年者にくらべて高い

プラバスタチンを用いた大規模スタディのメタアナリシスでは, イベント発症抑制率は高齢者と若年者の間でそれほど変わらなかったが, 発症頻度は高齢者のほうが高かった。そのため, 一人の発症を予防するのに必要である治療すべき患者の数 (number needed to treat: NNT) は, 高齢者 23 に対し若年者 31 であり, 高齢者のほうが低かった¹⁰⁾。以上より, 高齢者におけるコレステロール降下療法は冠動脈イベント発症を若年者と同様に抑制し, 高齢者のほうが若年者より冠動脈イベント発症の頻度が高いので, 絶対リスクの抑制効果がより大きく, 若年者より大きな予防効果が期待できると考えられる。日本における大規模コホートスタディである J-LIT 研究の高齢者を対象にしたサブ解析におい

ても, 全例がシンバスタチンを服用している群であるが, 同じコレステロール値では, 若年者より明らかに高齢者において心イベントの発症が高いことがうかがえる (図 1)¹¹⁾。

3) コレステロール降下療法を始めて, 1~2 年で予防効果が認められる

動脈硬化の形成には長い年月を要すると考えられるが, 多くのスタディで, コレステロール降下療法の心イベント発症抑制効果は, 開始後 1~2 年で認められる。スタチンのプラーク安定化作用によるものと考えられ, 高齢者においても, スタチン療法の開始が遅すぎるといったことはない。

4) コレステロール降下療法は脳梗塞発症も予防する可能性が高い

高リスク一次予防患者を対象として, 脳卒中をエンドポイントの一つとして解析した ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)¹²⁾では脳卒中の発症を 27%, HPS (Heart Protection Study)¹³⁾では虚血性脳卒中の発症を 29% 減少させた。エビデンスが蓄積されている段階ながら, 脂質値管理により脳梗塞も予防できる可能性が高い。なお, わが国の冠動脈イベント発症率は欧米に比べて低い, 脳血管障害

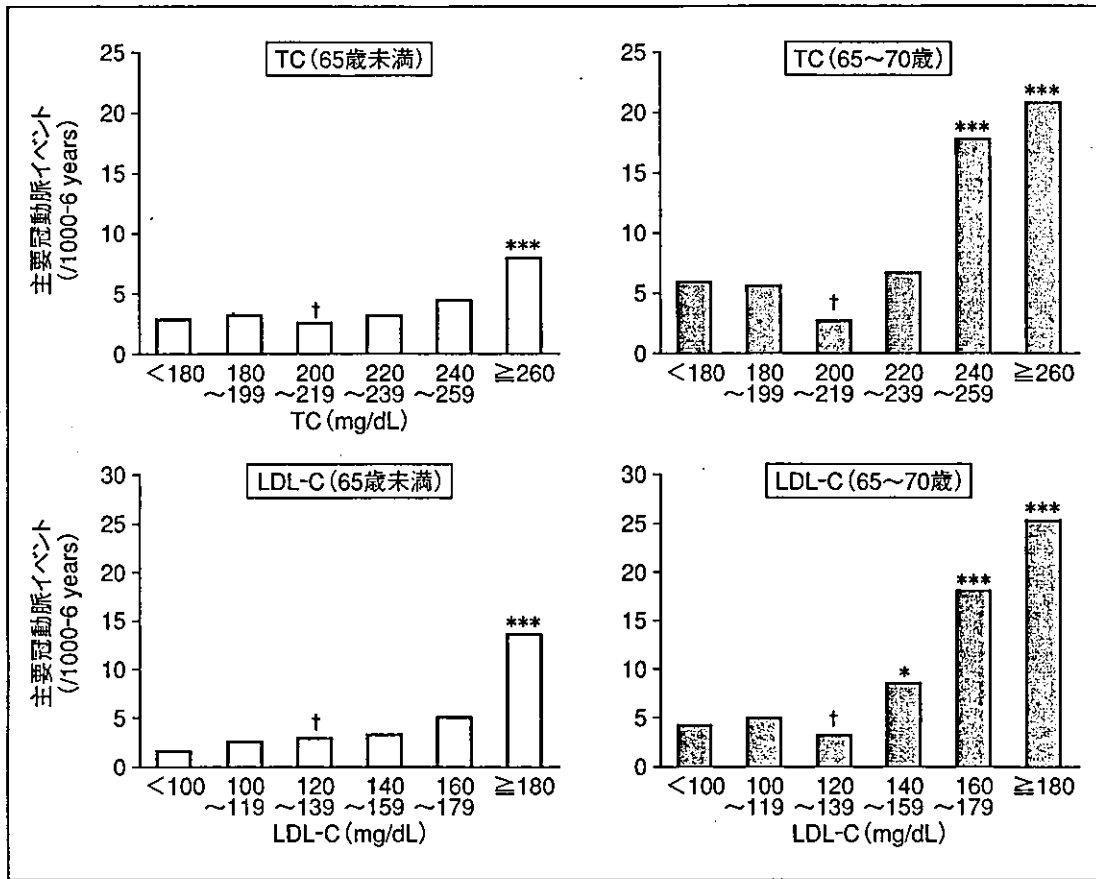


図 1 J-LIT におけるシンバスタチン投与中の平均総コレステロール値（上段）および LDL コレステロール値（下段）と主要心血管イベント（心臓死および急性心筋梗塞）発症の関係
 総コレステロール値および LDL コレステロール値が上昇するに伴いイベント発症は増加し、また、同じ値では高齢者のほうが若年者より発症頻度が高い。（文献 11 より改変）
 †: 基準値, *: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$

表 2 高齢者高脂血症診療の指針

A. 長寿科学研究班における報告書（2002 年度）における高齢者高コレステロール血症の治療指針

前期高齢者（65～74 歳）：2002 年に改訂された成人対象の日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患診療ガイドラインに準拠する
 後期高齢者（75 歳以上）：それぞれの患者ごとに判断する

B. 高齢者高コレステロール血症治療の留意事項

- (1) 高齢者でも、コレステロール降下療法は冠動脈イベント発症を若年者と同様に抑制する。高齢者におけるコレステロール降下療法は、高齢者の方が若年者より冠動脈イベント発症の頻度が高いので、絶対リスクの抑制効果がより大きく、若年者より大きな予防効果が期待できる
- (2) 薬物代謝に重要な肝・腎機能は高齢になるに従い低下する。そのため、高齢者に薬物療法を施行する場合には、副作用の出現などによりきめ細かな注意を要する

（文献 4 より改変）

の発症率はあまり差がない。

5) 超高齢者では、血清コレステロール値と死亡率が逆相関する

欧米の研究では、85歳以上の超高齢者では、血清コレステロール値が低い群で、感染症や悪性腫瘍による死亡が増加し、総死亡率も増加するという調査結果¹⁴⁾が報告されている。また、Honolulu スタディの一環として、75～93歳(平均78歳)の日系米人を対象とした調査結果が報告され、平均総コレステロール値149 mg/dLの群は、平均178 mg/dL, 199 mg/dL, 232 mg/dLの群にくらべて死亡率が高いことが報告された¹⁵⁾。後期高齢者においては、健康状態・栄養状態等の個人差が大きく、低い血清コレステロール値は、悪化した健康状態・栄養状態等を反映している可能性がある。そのため、後期高齢者では、冠動脈イベント発症率の上昇は予想されるが、血清コレステロール値はそれぞれの患者の状況を把握し、最適の治療を主治医が決定するのがよいであろう。

6) 高齢者では薬物代謝に重要な肝・腎機能が低下傾向にあり、薬物療法は慎重に施行すべきである

● まとめ

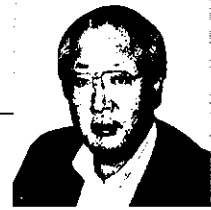
わが国の高齢者高コレステロール血症の診療指針は表2のようにまとめられよう^{4,5)}。

文献

- 1) The Kyushu Lipid Intervention Study Group. *J Atheroscler Thromb* 2000 ; 7 : 110-21.
- 2) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, et al. *J Atheroscler Thromb* 2001 ; 8 : 33-44.
- 3) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al. *Circ J* 2002 ; 66 : 1087-95.
- 4) 北徹, 松澤佑次, 馬淵宏, 板倉弘重, 横山光宏, 横山信治ほか. 長寿科学総合科学研究報告書. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究. 2002.
- 5) Horiuchi H, Matsuzawa Y, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, et al. *Gerit Geront Int* 2004 (in press)
- 6) <http://jas.umin.ac.jp/>
- 7) Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. *Circulation* 1997 ; 96 : 4211-8.
- 8) Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 681-9.
- 9) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. *Lancet* 2002 ; 360 : 1623-30.
- 10) Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, et al. *Circulation* 2000 ; 102 : 1893-900.
- 11) Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, et al. *J Am Geriatr Soc* 2004 (in press)
- 12) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-58.
- 13) Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002 ; 360 : 7-22.
- 14) Weverling-Rijnsburger AWE, Blauw GJ, Lagaay AM, Knock DL, Meinders AE, Westendorp RGJ. *Lancet* 1997 ; 350 : 1119-23.
- 15) Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. *Lancet* 2001 ; 358 : 351-5.



日本人のメタボリックシンドロームとは



II. メタボリックシンドロームの臨床

1. メタボリックシンドロームと粥状動脈硬化

Kita Toru

北 徹*

*京都大学大学院医学研究科内科系内科学講座循環器内科



はじめに

生活習慣の欧米化に伴い、動物性脂肪を中心としたエネルギー摂取過多・運動不足によるエネルギー消費不足によって惹起される内臓脂肪蓄積を上流としたメタボリックシンドローム(インスリン抵抗性を中心に、高脂血症、高血圧、耐糖能異常、糖尿病などを引き起こす)が増加の一途をたどり、最終的には粥状動脈硬化を引き起こし、結果として急性冠症候群を起こして行くことが明らかにされ、臨床で大きな問題となってきた。

一方、実験的に動物に高コレステロール食を与えると粥状動脈硬化を生じ、コレステロールと粥状動脈硬化の関係が明らかにされたことにより、さらにヒトにおいてもこの結果が当てはまるかが問題であった。低比重リポタンパク(LDL)の受け皿であるLDL受容体の遺伝子異常によりもたらされる家族性高コレステロール血症(FH)が、高LDL-コレステロール血症と早発性粥状動脈硬化に基づく心筋梗塞を引き起こすことから、その関係がヒトでも明らかにされてきた。粥状動脈硬化病変の進展を基盤にして血管内腔狭窄が惹起され、心血管イベントの発症へとつながるが、近年不安定プラークの破綻とそれに伴う血栓形成が直接的に心血管イベントに関わり、急性冠症候群と呼ばれるようになってきた。むしろ、LDL-コレステロールの蓄積、つまり量的問題は確かであるが、レムナトリポタンパク、small dense LDL、酸化LDLといったリポタン

パクの質的問題が関与していることが、明らかにされてきている。レムナトリポタンパク、small denseLDL、酸化LDLといったリポタンパクが、不安定プラーク形成にも大きく関与している。メタボリックシンドロームは基本的にインスリン抵抗性を伴うが、その結果リポタンパクリパーゼの活性化が起こりにくく、レムナトリポタンパク、small dense LDLなどが生じてくる。つまり、メタボリックシンドロームでは、リポタンパクの質的变化が促進されやすくなることが次第に明らかにされてきた。高LDL-コレステロール血症がもたらす早発性粥状動脈硬化の分子機序を基礎に、今後、メタボリックシンドロームがいかなるメカニズムで粥状動脈硬化を引き起こすかが明らかにされるであろう。



粥状動脈硬化の初期病変

Gerrityらは、ブタに高コレステロール食を与え続けることにより、粥状動脈硬化病変の成り立ちについて位相差電子顕微鏡を用いた観察を行った¹⁾。まず肉眼的に、粥状動脈硬化には好発部位があり、そこに単球の接着が起こることを見出した。単球は、血管内皮細胞に発現した接着分子を介して、血管内皮細胞に接着し²⁻⁵⁾、血管内皮細胞と反応しながら、MCP-1の濃度勾配を単球に存在するその受容体CXCR-2が感知しながら血管内膜に遊走し、そこでM-CSFと単球に存在する受容体c-fmsの働きによりマクロファージ(Mφ)に分化することが明らかにされてきた⁶⁾。Mφは、さらにレムナトリポタンパク、酸化LDLなどを取り込み泡沫化し、泡沫細胞になり、その集簇がいわゆる脂肪線条

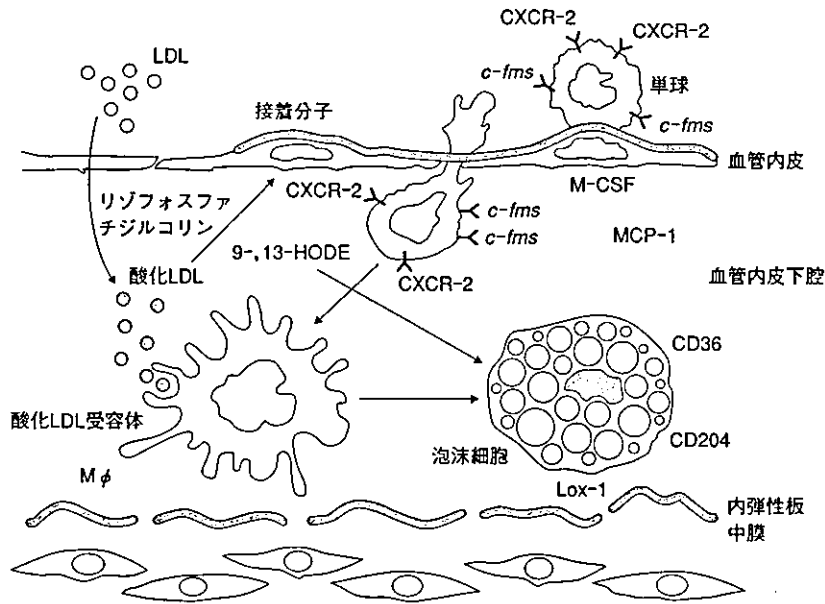


図1 接着分子, 単球の侵入, 泡沫細胞形成
9-,13-HODE : 9-,13-hydroxyoctadecadienoic acid.

(fatty streak)である(図1)。さらに、Mφの集簇に続いてTリンパ球が集簇することが明らかにされ、この事実は、炎症細胞と血管構成細胞とサイトカインを交えた炎症反応が粥状動脈硬化の発症、進展に関わっていることを強く示唆するところとなった⁷⁾。既に炎症性サイトカインによる血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、Mφの活性化が示されており、今後この方面からの研究が発展すると思われる。

さて、心筋梗塞(MI)は、冠動脈硬化による管腔の狭窄によると考えられていたが、MI患者の約60%の人は、狭窄が50%あるいはそれ以下であることが明らかにされた。つまりMIの発症は、泡沫細胞に富んだ、リビッドコアが増大した不安定プラークの破裂による血栓形成による血流遮断が直接の原因である(図2)。泡沫細胞はマトロプロテアーゼを大量に分泌し、その結果線維性被膜を破壊することになる。また、ティッシューフクター(TF)を分泌し、血栓形成を促す。

●●● ●●●リビッドコアの主役 ●●●

リビッドコアは泡沫細胞の集簇を中心に、細胞残渣、遊離コレステロールの結晶、細胞外マトリックスなどから形成されるが、主役は、泡沫細胞を形成するMφとそれに取り込まれたコレステロールの供給源であるリポタンパク、すなわち酸化LDL、レムナントリボタ

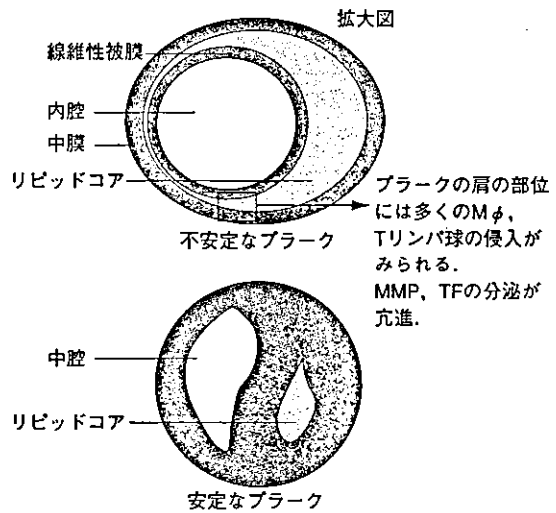


図2 不安定なプラークと安定なプラークの比較病理像 (文献9より改変引用)

ンパクである。酸化LDLのものはLDL粒子であるが、1980年代後半にsmall dense LDLの概念が出された⁸⁾。つまりサイズが小さく、比重が重いLDLをsmall dense LDLと称した。このsmall dense LDLを多く持ち合わせている人は、LDLの増加がなくとも心筋梗塞になる危険性が、そうでない人に比べ約3倍高いことが報告された⁹⁾。2型糖尿病患者が健常人に比して心血管イベントが2~3倍高いことは明らかであるが、2型糖尿病患者においてこのsmall dense LDLをもつ患者の類

度が高いこと¹⁰⁾と無縁ではないであろう。Small dense LDLは酸化変性を受けやすいことが示されており、粥状動脈硬化を進展させると考えられている。Small dense LDLは、中性脂肪の豊富な大型のVLDLから代謝過程で生じるが、メカニズムは明らかでないが血中クリアランスの悪い大型のVLDLからsmall dense LDLが生じることが既に知られている。VLDLの異化を促進するには、リポタンパクリパーゼが必須であるが、その作用が弱いとVLDLの異化が遅延して、中性脂肪の豊富な大型のVLDLが生じることになる。この状態は、インスリン抵抗性の結果と考えられている。したがって、メタボリックシンドロームの病態がこれに当てはめられることになる。またこのような状態では、VLDLの代謝遅延の結果レムナントリポタンパクが増加し、これもMφの泡沫化に関与する。

●●● ●●● Mφの泡沫化 ●●●

Mφは、LDLを取り込むLDL受容体を発現していないにもかかわらず、胞体内にはレムナントリポタンパク、LDL由来のコレステルエステルを大量に取り込み泡沫化することが、*in vivo*, *in vitro*の研究の結果証明されてきた。この謎を解決したのが、Goldstein, Brown両博士であり、Mφの性質を利用したものであった。つまり、Mφは陰性に帯電した物質を取り込む性質があることから、LDLを無水酢酸で処理し、LDLを全体として陰性帯電させたところ(acetyl-LDL: 変性LDL)、Mφはこれを受容体を介して取り込み泡沫化することを明らかにし、scavenger受容体と名づけた¹¹⁾。しかしながら、生体内にはacetyl-LDLは存在せず、真の変性LDLの存在が問われるところとなった。

現在では、活性酸素などで脂質過酸化を受けたLDL、つまり酸化LDLが*in vivo*で存在する変性LDLであることが証明されるに至った。どのような機構でLDLが酸化を受けるのか、詳細は不明であるが、*in vitro*の成果を考え合わせると、血管壁で、単球、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞などで作られた活性酸素が、LDLの脂質過酸化を引き起こすのではないかと考えられているが、その過程が*in vivo*で証明されたわけではない。また、抗酸化剤であるプロブコールをFHモデルWHHLウサギに投薬し続けたところ、粥状動脈硬化の進展をほぼ完全に抑制できたことから、間接的ではあるが、生体内での酸化LDLの存在が証明できた¹²⁾。また、酸

化LDLのモノクローナル抗体で、病変部位に酸化LDLの存在証明を行っているので、存在そのものは疑う余地がないといえよう。Mφは、この酸化LDLを少なくとも10種類のscavenger受容体を介して取り込み、泡沫化を起こしていることが知られている(図3)^{13,14)}。Sawamura, Kumeらは、血管内皮細胞に酸化LDLに対して特異的に結合する受容体LOX-1を見出した¹⁵⁾。LOX-1はMφにも存在するが、いずれの場合も炎症性サイトカインTNF-αなどにより誘導される。また、血管内皮細胞のLOX-1はshear stressにも反応することから、血管機能を制御することを示唆している。また、粥状動脈硬化初期巣にはLOX-1は血管内皮細胞に、成熟病変ではMφ、血管平滑筋細胞に発現することが明らかになった¹⁶⁾。最近、angiotensin-2がLOX-1を誘導することが明らかにされ、血管障害とLOX-1の関係は今後明らかにされるであろう¹⁷⁾。

Scavenger受容体class A (CD204)のknockout mouseの成績から、1つひとつの受容体ではなく、共同して泡沫化が行われているようである。

PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ)は、脂肪細胞の分化や細胞による脂質の取込みの調節に重要な役割をもっている。Evanceのグループは、泡沫細胞の起源である単球において、酸化LDLを介した様々な作用にPPAR-γがどのように関わるかについて興味深い結果を発表した^{18,19)}。すなわち、LDLが酸化変性を受けることにより9-HODE, 13-HODEなどのような代謝産物が生成され、これらの代謝産物はMφのPPAR-γのアゴニストとして働くことにより、それが関わる遺伝子群の発現を誘導する。その中の1つとして、CD36のようなscavenger受容体の発現を誘導することにより、酸化LDLの取込みを増加させる。この結果は、Mφが酸化LDLを取り込み続ける機構を説明できることになった。

さらにMφは、酸化LDL以外にもⅢ型高脂血症の際に増加するレムナントリポタンパクや、β VLDLをそれに対する受容体を介して取り込み、泡沫化する性質を持ち合わせている。したがって、Ⅲ型高脂血症、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの血管病変は、少なくともmacroangiopathyに関しては、β VLDLあるいはIDLなどレムナントリポタンパクが血中に増加しており、これらがMφに取り込まれ泡沫化することにより、粥状動脈硬化が進展すると考えてよさそうである。

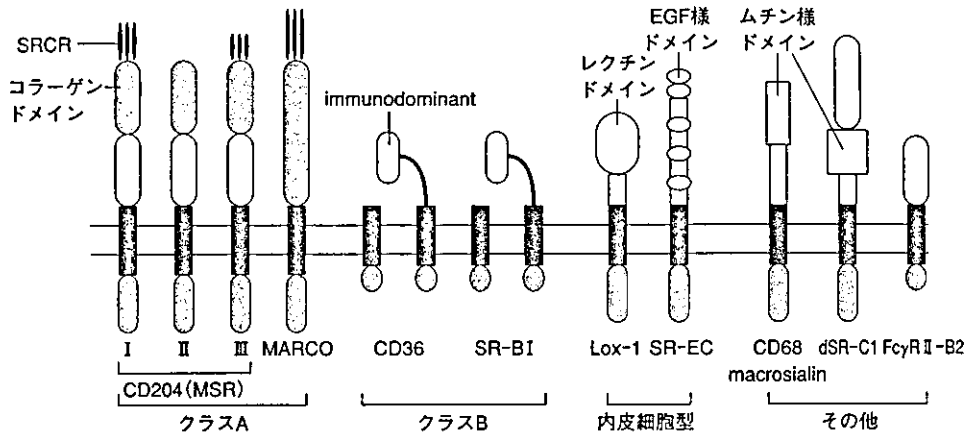


図3 スカベンジャー受容体ファミリー(文献22より改変引用)

- ①クラスA: コラーゲンドメインをもち3量体構造をとる。
MSR (macrophage scavenger receptor) I, II, III*, MARCO (macrophage receptor with collagenous structure).
 - ②クラスB: 2つの膜貫通領域をもち、カベオラ (caveolae) 内に存在する。
CD36, SR-BI (scavenger receptor type B-1).
 - ③内皮細胞型: 内皮細胞よりクローニングされたもの。
Lox-1 (lectin-like oxidized receptor-1): レクチンドメインを有する, SR-EC (scavenger receptor expressed by endothelial cells): EGF様ドメインを有する。
 - ④その他
CD68/macrosialin: ムチン様ドメインを有する, dSR-C1: CCP (complement control protein) という特徴的な配列をもつ, FcγR II-B2 (macrophage Fc receptor for IgG).
- *MSR I, II, IIIは共通遺伝子からalternative splicingによって生ずる。

●●●● ●酸化LDLの血管内皮細胞, 血管平滑筋細胞に対する作用

血管内皮細胞に、酸化LDLあるいはリゾフォスファチジルコリンを作用させると、血管平滑筋細胞の増殖因子であるHB-EGF, PDGF-A, B鎖の遺伝子発現が惹起されることが、Kumeらにより明らかにされてきた^{4,5)}。したがって、泡沫細胞化に続く、advanced lesionの中心をなす血管平滑筋細胞の増殖に対しても、酸化LDLは血管内皮細胞を介して作用しているといえよう。西らは、T細胞にリゾフォスファチジルコリンを作用させるとHB-EGFを発現させることを見出している。この増殖因子の発現の詳細な機構は、これからの解明を待たねばならないが、今後の課題といえよう。血管平滑筋細胞には、酸化LDLの受容体であるLOX-1が発現していることが証明され、酸化LDLがLOX-1に働くと血管平滑筋細胞のアポトーシスを惹起し、その機構にBAX, Bcl-2が関与することが示された。LOX-1, BAXは粥腫部位に共発現していることが示された²⁰⁾。可溶性LOX-1が存在するが²¹⁾、急性冠症候群で上昇することが明らかになりつつある。また、酸化LDLは血管平滑筋細胞に働くと、CD40, CD40L, マ

トリックスメタロプロテアーゼなどの発現を誘導することもよく知られている。

●●●● ●おわりに

以上述べてきたように、粥状動脈硬化の形成過程の分子機構を概説したメタボリックシンドロームは、前述したように内臓脂肪蓄積がその上流にあり、その結果インスリン抵抗性を中心に高血圧、高脂血症、耐糖能異常、糖尿病などが生じる病態として考えられている。したがって、インスリンの作用不足は、様々な形で粥状動脈硬化を進展させると考えられる。また、本稿では述べなかったが、脂肪細胞自身が様々なアディポサイトカインを分泌し、それ自身の分泌量の増減が直接血管構成細胞に作用し、病変の進展増悪に関与するデータが蓄積されつつある。今後は、メタボリックシンドロームに代表される粥状動脈硬化に結果として陥る病態と、炎症反応を中心として解明されてきた高LDL血症を中心とした病態に共通項があり、さらにそれぞれ独自の病態が絡み合って形成される病態の本質へと研究が発展することを期待している。

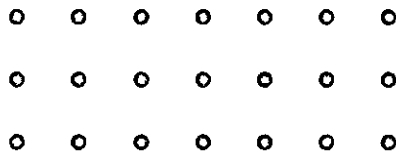


献

- 1) Gerrity, R. G., Naito, H. K., Richardson, M. et al. : Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stages. *Am. J. Pathol.* 95 : 775-792, 1979
- 2) Ross, R. : The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. *Nature* 362 : 801-809, 1993
- 3) Cybulsky, M. I. and Gimbrone, M. A. Jr. : Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 251 : 788-791, 1991
- 4) Kume, N., Cybulsky, M. I. and Gimbrone, M. A. Jr. : Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 90 : 1138-1144, 1992
- 5) Kume, N. and Gimbrone, M. A. Jr. : Lysophosphatidylcholine transcriptionally induces growth factor gene expression in cultured human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 93 : 907-911, 1994
- 6) Murayama, T., Yokode, M., Kataoka, H. et al. : Selective blockade of the *c-fms* signal transduction pathway by antagonistic monoclonal antibody prevents fatty streak formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* (in press)
- 7) Ross, R. : Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340 : 115-126, 1999
- 8) Austin, M. A. et al. : Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 260 : 1917-1921, 1988
- 9) Libby, P. : Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91 : 2844-2850, 1995
- 10) Iwai, M. et al. : Abnormal lipoprotein composition in normolipidemic diabetes patients. *Diabetes Care* 13 : 792-796, 1990
- 11) Goldstein, J. L., Ho, Y. K. et al. : Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 : 333-337, 1979
- 12) Kita, T., Nagano, Y., Yokode, M. et al. : Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84 : 5928-5931, 1987
- 13) Arai, H. et al. : Multiple receptors for modified low density lipoproteins in mouse peritoneal macrophages : different uptake mechanisms for acetylated and oxidized low density lipoproteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 159 : 1375-1382, 1989
- 14) Kodama, T. et al. : Type I macrophage scavenger receptor contains α -helical and collagen-like coiled coils. *Nature* 343 : 531-535, 1990
- 15) Sawamura, T., Kume, N., Aoyama, T. et al. : An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 386 : 73-77, 1997
- 16) Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S. et al. : Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 99 : 3110-3117, 1999
- 17) Kita, T. : LOX-1, a possible clue to the missing link between hypertension and atherogenesis. *Circ. Res.* 84 : 1113-1115, 1999
- 18) Nagy, L. et al. : Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR γ . *Cell* 93 : 229-240, 1998
- 19) Tontonoz, P. et al. : PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 93 : 241-252, 1998
- 20) Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S. et al. : Oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) modulates Bax/Bcl-2 through lectin-like Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 : 955-960, 2001
- 21) Murase, T., Kume, N., Kataoka, H. et al. : Identification of soluble forms of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20 : 715-720, 2000
- 22) 南 学, 久米曲昭, 北 徹 : plaque vulnerability と内皮細胞. *Mebio* 16 : 32-38, 1999

動脈硬化診療における メタボリックシンドロームの将来展望

北 徹 京都大学大学院医学研究科内科系専攻内科学講座循環器内科学 教授



SUMMARY

粥状動脈硬化性疾患の最終像は、心筋梗塞・脳血管障害・大動脈瘤・閉塞性動脈硬化症などで人はしばしば生命の危機に陥る。その危険因子として、Framingham 研究以来、高脂血症、糖尿病・耐糖能異常、高血圧、肥満、喫煙が指摘されてきた。なかでも、欧米ではコレステロールがその危険因子として注目されてきた。その遺伝子異常の典型である家族性高コレステロール血症は、高 LDL 血症と早発性動脈硬化の結果生じる心筋梗塞を特徴とする疾患である。その原因が Goldstein・Brown 博士により LDL 受容体異常によることが明らかにされ、それ以降 LDL を中心とした粥状動脈硬化発症メカニズムの解明・高脂血症の治療法の確立が一挙に進んだのは周知の通りである。一方、機械文明の発達でもたらされる、過栄養・運動不足は、内臓脂肪蓄積をもたらし、結果として内臓脂肪細胞の機能異常を引き起こし、糖尿病・脂質代謝異常・高血圧・高尿酸血症などの合併病態を惹起する、いわゆるメタボリックシンドロームの増加に繋がる。本稿では、粥状動脈硬化診療におけるメタボリックシンドロームのもたらす影響、その対策について概説する。

過栄養・運動不足いわゆる生活習慣と大いに関連して引き起こされる、メタボリックシンドロームの頻度は増加の一途を辿っている。その上流にある、内臓脂肪蓄積は、結果として内臓脂肪細胞の機能異常をもたらし、糖尿病・脂質代謝異常・高血圧・高尿酸血症などの合併病態を引き起こし、最終的には粥状動脈硬化を惹起するという考

えが、2004年5月に行われた NIH・WHO のコンセンサスカンファレンスで合意された。一方、1995年松澤氏を班長とする厚生労働省の研究班は、心筋梗塞・脳梗塞の発症原因を調査した結果、高コレステロール血症はそれ自体、高リスクであったが、それを除いた、高 BMI・高血圧・高血糖・高中性脂肪血症は、その3つ以上が重な

ると、発症リスクが35倍まで跳ね上がる結果を示した。その1つひとつの程度は軽くても、その重なりが重要であることを示すものであった。したがって、日常診療上、高コレステロール血症は目につきその改善を考えるのは当然であるが、程度の軽い高血圧・高血糖・軽い肥満・高中性脂肪血症は見逃しがちである。WHOは、21世紀の初頭に新たなグローバルな世界に向けての健康政策を打ち出した。世界中の人々の死因の30%が心血管イベントであるとし、それをターゲットにした心血管イベントの予防を訴えたものである。つまり、生活習慣を是正（過栄養・運動不足）、すなわちメタボリックシンドローム引いては粥状動脈硬化の予防の重要性を強調するものである。

粥状動脈硬化の発症メカニズムは、すでにコレステロール、LDLを中心にその分子メカニズムが解明されつつあり、その基盤は炎症性血球細胞である単球・マクロファージ、リンパ球と血管構成細胞との反応、そこに介在する炎症性サイトカインとの刺激・応答の繰り返しと理解されている。そのトリガーの1つと考えられているのが、LDLであり、中でもLDLの酸化変性を受けた酸化LDLが本体であることはすでによく知られた事実である。さらに、高血圧など物理的刺激による血管構成細胞の刺激応答、血圧上昇に関与するアンジオテンシンⅡなどの液性因子による血管構成細胞の刺激応答、高血糖と血管構成細胞の刺激応答、インスリン抵抗性の影響についても粥状動脈硬化の発症メカニズムとしてそれぞれの研究が進められている。メタボリックシンドロームは、内臓脂肪がその上流に存在することはすでに述べたが、高血圧、高血糖・耐糖能異常、脂質代謝異常の合併は必ずしもすべての症例で一致して認められるものではない。すなわち、下流にジェネティックバリエーションがあり、表現形が異なっ

てくると考えられている。また冒頭で、メタボリックシンドロームは、脂肪細胞の機能異常が影響を与えると述べたが、脂肪細胞は種々のアディポサイトカインを分泌しており、血管構成細胞との反応が、血管病変を修飾している可能性が高く、メカニズムが解明されれば、その直接作用の是正も今後診療に取り入れられるであろう。したがって、メタボリックシンドローム、およびそれにより惹起される粥状動脈硬化の診療の基本は、生活習慣の是正が必須の条件であり、それで改善が十分でない場合には、個々の危険因子の是正を考える順番になる。近年、糖尿病の増加が著しく注目されているが、その内情は従来型の糖尿病が一挙に増加したのではなく、過栄養・運動不足による内臓脂肪の蓄積によりもたらされたメタボリックシンドロームの表現形としての糖尿病であり、その対応についても内臓脂肪のチェックが極めて重要であり、その是正が治療効果に及ぼす影響を考慮しながら日常臨床に取り組まなければならない。

現在までに解明された、粥状動脈硬化のメカニズムは、前述したように、低比重リポ蛋白（LDL）の受け皿であるLDL受容体の遺伝子異常によりもたらされる家族性高コレステロール血症（FH）が、高LDL-コレステロール血症と早発性粥状動脈硬化に基づく心筋梗塞症を引き起こすことから、その関係が明らかにされてきた。すなわち、酸化LDLと血管構成細胞との反応すなわち、接着分子・増殖因子の発現誘導、スカベンジャー受容体を介した泡沫細胞形成、種々の炎症性サイトカインの発現誘導や、単球・マクロファージ、リンパ球など炎症性血球細胞と血管構成細胞との反応、平滑筋細胞の増殖のメカニズムなど次々に解明されてきている。このような粥状動脈硬化病変の進展を基盤にして血管内腔狭窄が惹起され、心血管イベントの発症へと繋がるが、近年不安定ブ

ラークの破綻とそれに伴う血栓形成が直接的に心血管イベントに関わり、急性冠症候群と呼ばれるようになってきた。このように、LDL-コレステロールの蓄積、つまり量的問題はたしかであるが、最近、レムナントリポ蛋白, small denseLDL, 酸化LDLといったリポ蛋白の質的問題がクローズアップされている。レムナントリポ蛋白, small denseLDL, 酸化LDLといったリポ蛋白が不安定プラーク形成にも大きく関与しているというデータが蓄積されつつある。メタボリックシンドロームは基本的にインスリン抵抗性を伴うが、その結果リポ蛋白リパーゼの活性化が起こりにくく、レムナントリポ蛋白, small denseLDL, などが生じてくる。つまり、メタボリックシンドロームでは、リポ蛋白の質的变化が促進されやすくなることが次第に明らかにされてきた。高LDL-コレ

ステロール血症がもたらす、早発性動脈硬化の分子機序を基盤に、今後、メタボリックシンドロームによりもたらされる脂質代謝異常が如何なるメカニズムで粥状動脈硬化を引き起こすかが明らかにされるであろう。無論、高血圧・インスリン抵抗性・耐糖能異常がもたらす影響についても、それぞれの分野で研究されてきている成果の見直し、内臓脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの血管への直接作用を含めた、メタボリックシンドロームにおける、血管病変の発症・進展のメカニズムが解明されることを期待したい。メタボリックシンドロームのような common disease の解明は、WHO が示した 21 世紀の大きな命題である粥状動脈硬化性疾患の予防・診療には欠かせない研究課題であり、多くの若手研究者の努力に期待したい。

高脂血症治療薬

北 徹

薬剤の概説

高脂血症は、高血圧、糖尿病、喫煙などと並んで動脈硬化性疾患の重要な危険因子の1つである。その治療方針には、冠動脈疾患を合併しない場合の一次予防と、冠動脈疾患の既往がある場合の二次予防という2つの側面がある。日本動脈硬化学会が作成した動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版では、一次予防、二次予防のいずれの場合でも、ライフスタイルの改善は基本的な位置づけとなるが、薬物療法はその上に到達目標を置いた積極的な治療が必要となる際に考慮すべきものであると治療方針を規定している。

二次予防にてスタチンによりLDL-コレステロールを積極的に下げることによって再発予防が可能となることは多くの大規模臨床試験が既に示している通りである。スタチンによる一・二次予防については表1に示す通りである。また、フィbrate系の薬剤効果についても予防効果が証明されている。

以下に各高脂血症薬の特徴と薬剤の選択基準について概説する。動脈硬化性疾患診療ガイドラインの薬効による分類を示す(表2)。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン)

スタチンはその作用機序が明確で、コレステロール合成の律速段階であるHMG-CoA還元酵素の基質特異的阻害薬であり、肝臓でのLDL受容体の誘導を起し、結果として血中LDL-コレステロール(LDL-C)の低下をも

たらず、家族性高コレステロール血症患者での効果が証明されて以来、現在最もLDL-Cを効果的に低下させる薬剤として用いられている。また、冠動脈性疾患の一次・二次予防にスタチンの効果が証明されている。一次予防試験では、WOSCOPS、AFCAPS/TexCAPSが代表的である。冠動脈イベントの発生が31-37%抑制されている。二次予防試験には、4S、CARE、LIPIDなどがある。冠動脈イベントの再発が24-34%抑制された。総じて、LDL-Cの低下効果は20-40%である。IDL、VLDLレムナントの低下効果、さらに肝臓でのコレステロール合成低下によるVLDLの合成分泌の抑制効果は、血清中性脂肪の低下をもたすが、その効果は10-20%である。最近ではスタチンの抗動脈硬化作用としてのpleiotropic作用が注目されている。

副作用は一般的な肝障害のほか、特に高齢者および腎機能障害者でCKの上昇や筋脱力などミオパチー様症状、横紋筋融解症が稀ながら報告されている。フィbrate系薬剤、ニコチン酸誘導体、シクロスポリン、エリスロマイシンなどの併用で、このリスクが増大するので要注意である。稀ではあるが、定期的問診による筋肉痛・筋肉のだるさなどと血液検査としてCKのチェックが必要である。

陰イオン交換樹脂(レジン)

コレステラミンは、基本的には陰イオン交換樹脂で、陰イオン交換樹脂の構造中のCl⁻が消化管内で胆汁酸と置き換わり、樹脂に胆汁酸が吸着し糞便中に排泄されるため、胆汁

表1 代表的な薬物治療介入試験の一覧

1次予防試験

試験名	介入薬剤	対象数 (治療/対照)	年齢 (歳)	期間 (年)	TC 低下率	主要 CHD イベント	CHD 死	全死	発表 年
WOSCOPS	Prava	3,302/3,293	45-64	4.9	-20%	-31%	-33%	-22%	1995
AFCAPS/TexCAPS	Lova	3,304/3,301	45-73	5.2	-18%	-37%	ns	ns	1998

2次予防試験

試験名	介入薬剤	対象数 (治療/対照)	年齢 (歳)	期間 (年)	TC 低下率	主要 CHD イベント	CHD 死	全死	発表 年
4S	Simva	2,221/2,223	35-70	5.4	-25%	-35%	-42%	-30%	1994
CARE	Prava	2,081/2,078	21-75	5	-20%	-25%	-24%	ns	1996
LIPID	Prava	4,512/4,502	31-75	6.1	-18%	-24%	-24%	-22%	1998
VA-HIT	Gemf	1,264/1,267	平均 64	5.1	-4%	-21%	ns	ns	1999
BIP	Bezaf	1,548/1,542	45-74	6.25	-4.5%	-39.5%*	ns	ns	2000

Prava: pravastatin, Lova: lovastatin, Simva: Simvastatin, Gemf: gemfibrozil, Bezaf: bezafibrate

ns: not significant CHD: 冠動脈疾患 *治療前の TG 値 ≥ 200 mg/dl の対象に限った場合

(日本動脈硬化学会 動脈硬化診療・疫学委員会編: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン, 2002年版; 27, 表 11. より一部改変)

表2 高脂血症治療薬の薬効による分類

LDL コレス テロール低 下薬	HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)
	陰イオン交換樹脂(レジン)
	フィブラート系薬
	ニコチン酸誘導体 プロブコール
トリグリセ リド低下薬	フィブラート系薬
	ニコチン酸誘導体
	イコサペント酸エチル
HDL コレス テロールを 上げる薬剤	フィブラート系薬
	ニコチン酸誘導体
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)

(日本動脈硬化学会 動脈硬化診療・疫学委員会編: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン, 2002年版; 28, 表 12. より)

酸の腸肝循環が阻害される結果, 7 α -hydroxylase 活性が亢進し, 生体にとって必須の胆汁酸の合成が高まった結果, 肝内のコレステロール需要が高まる。需要に応えるため, LDL-C を利用すべく, LDL 受容体の肝臓での合成を惹起し血中 LDL 値が低下するのが作用機序である。同時に肝臓での HMG-CoA 還元酵素誘導を惹起するのでスタチンの併用は合理的である。高脂血症治療薬として初めて冠動脈疾患の発症率を低下させることが大規模介入試験で証明された薬剤である。大量粉末製剤でありコンプライアンスの問題

がつき回る。コレステリドは日本で開発され, 錠剤もありコンプライアンスの向上が期待されている。これらレジンは軽度から重度まで適応があり, LDL-C の低下, HDL-C の上昇効果が確実に期待でき, 体内で吸収されないため安全性が高い。

副作用は, 腹部膨満, 便秘といった消化器症状が主である。陰イオン交換樹脂はジギタリス, ワルファリン, サイアザイド系製剤, スタチンなどとの併用時における併用薬剤の吸着阻害が指摘されている。

プロブコール

本剤の LDL-C 低下効果は 15-20% で, 抗酸化作用を有する。著者らは LDL の酸化が動脈硬化発症機序に重要な役割を演じていることを証明した。つまり, 家族性高コレステロール血症モデル WHHL ウサギを用いて, プロブコールの LDL に対する抗酸化作用を介した抗動脈硬化作用を証明した。また PCI 後の再狭窄を有意に抑制することが見出された。最近, カナダでプロブコール類似の薬剤開発がなされその効果が発表されている。

ニコチン酸製剤

本剤の主要薬効は、末梢脂肪組織からの脂肪酸の動員抑制とともに、リポタンパクリパーゼの活性亢進作用により VLDL の異化促進を促し、胆汁酸の排泄促進作用を有する。高中性脂肪血症、高コレステロール血症に有効である。また HDL-C を上昇させる。ニコチン酸単剤投薬(3 g/日)で血清中性脂肪値が 26% 低下する。15 年間にわたる米国の Coronary Drug Project の調査で、1975 年臨床試験で冠動脈疾患の予防効果が証明されている。日本におけるニコチン酸誘導体の 1 日使用量は上限が 1.5 g であり、その効果が十分には期待できない可能性が指摘されている。また Lp(a) の低下作用がある。

副作用の主たるものは、末梢血管拡張によるフラッシングである。また肝機能障害のある患者・消化性潰瘍の患者では慎重な投与が必要で、フラッシングには投薬量の漸増やアスピリンの併用などで症状を減少できる。

フィブレート系薬剤

血清中性脂肪低下に最も有効な薬剤である。主要な作用機序は VLDL の合成分泌抑制作用、末梢組織におけるリポタンパクリパーゼの活性促進により VLDL の代謝促進作用、さらに胆汁中へのコレステロール排泄促進作用などがある。フィブレート系薬剤の作用の一部には PPAR- α を介したものがあげられる。VLDL、レムナントの異化促進効果により III 型、IV 型、V 型に有効である。HDL-C 上昇効果も強い。ベザフィブレートは 30-40% の血清中性脂肪低下と総コレステロールを 10% 低下させる作用がある。Helsinki Heart Study で冠動脈硬化疾患の一次予防が証明されている。フィブレートをを用いた二次予防試

験では、血清中性脂肪の低下が著明であり、冠動脈狭窄の進展抑制効果や冠動脈死、イベント抑制が証明されている。レムナント低下作用、HDL-C 上昇作用の効果によると推定されている。ベザフィブレート、フェノフィブレートとも同等の効果が期待されるが、特徴はその半減期が長いことである。

主たる副作用は、腎機能障害患者に使用すると横紋筋融解症を引き起こしやすく、HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用でその発現頻度が高まる。腎機能と CK の定期的検査を要する。アルブミンと結合するほかの製剤の作用を増強する。中でもワルファリンとの併用は、その抗凝固作用が強く発現するので注意を要する。

イコサペント酸エチル(EPA 製剤)

高脂血症患者のコレステロール・中性脂肪値の有意な低下作用。コレステロール・中性脂肪の腸管吸収抑制効果、リポタンパクリパーゼの活性化によるリポタンパク代謝の活性化、肝臓でのコレステロール・中性脂肪の生合成活性の抑制による、VLDL 合成の抑制効果などが、ラットの実験から示されている。抗血小板作用として血小板凝集能の抑制作用がある。

併用療法

単剤で目標に達しないケースには、単剤の増量あるいは作用機序の異なる薬剤の併用が考えられる。殊に二次予防においては単剤では LDL-C の目標値 100 mg/dl に達しないケースが出てくる。むろん副作用に注意しながらの低下療法になるが、日本ではスタチンとレジン、スタチンとフィブレート、スタチンとニコチン酸誘導体、スタチンとプロブコー