

治療方針

高脂血症を治療する主たる目的は動脈硬化の予防および治療である。粥状動脈硬化巣に沈着するコレステロールエステルは血中の過剰なLDLやレムナントに由来すると考えられている。

治療を行うにあたっては、高コレステロール血症や高トリグリセライド血症を単に是正するのではなく、その際に増加しているLDL、レムナントなどの動脈硬化促進性のあるリポ蛋白を是正することを念頭に置くべきである。

個々の患者の治療目標値の設定に当たっては、表5や図6に示すように高脂血症以外の冠動脈危険因子の重積も加味した管理目標を参考に管理してゆく。

薬物療法

疾患／病態に応じた薬の使い方

治療の基本は、高コレステロール血症であればLDLを低下させること、高トリグリセライド血症であればレムナントやVLDLを低下させることである。

代表的処方例／処方解説

A. LDLの高い場合（Ⅱa型）

大規模臨床試験でその有効性が明らかになっているスタチンを第1選択とし、副作用がみられた場合、胆汁酸吸着剤など他剤へ切り替える。また、単剤では目標値に達しない場合、スタチンと胆汁酸吸着剤などの併用も有効である。

1. スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害剤）（以下のうち1つを選択）

- | | | | |
|---------------------|---------|----|-----|
| 1) プラバスタチン（メバロチン®） | 10mg | 分1 | 夕食後 |
| 2) シンバスタチン（リポバス®） | 5mg | 分1 | 夕食後 |
| 3) フルバスタチン（ローコール®） | 20~30mg | 分1 | 夕食後 |
| 4) アトルバスタチン（リピトール®） | 10mg | 分1 | 夕食後 |
| 5) ピタバスタチン（リバロ®） | 1mg | 分1 | 夕食後 |

〈副作用〉 肝機能障害、胃腸障害、ミオパチーなど。

2. 胆汁酸吸着剤（以下のうち1つを選択）

- | | | | |
|---------------------|-------|------|------|
| 1) コレスチミド（コレバイン®） | 3g | 分2 | 朝夕食前 |
| 2) コレスチラミン（クエストラン®） | 8~12g | 分2~3 | 食前 |

〈副作用〉 便秘、胃腸障害、肝機能障害など。

B. VLDLの高い場合（Ⅳ型）

フィブラート剤は血中トリグリセライドを低下させレムナントを減少させるほかに、HDL-コレステロールを上昇させる作用を持つ。同剤を第1選択とする。ニコチン酸製剤は、高い安全性で知られるが薬効はやや弱い。

1. フィブラート（以下のうち1つを選択）

- 1) ベザフィブラート（ベザトール[®]SR） 400mg 分2 朝夕食後
- 2) フェノフィブラート（リパンチル[®]） 150～300mg 分1 朝食後

〈副作用〉 肝機能障害，胃腸障害，ミオパチーなど。

2. ニコチン酸製剤（以下のうち1つを選択）

- 1) ニトリトロール（ペリシット[®]） 750～1,500mg 分3 毎食後
- 2) ニコモール（コレキサミン[®]） 600～1,200mg 分3 毎食後

〈副作用〉 皮膚の紅潮・痒痒，胃腸障害，耐糖能異常，高尿酸血症。

C. LDLとVLDLともに高い場合

1. スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害剤）
2. フィブラート
3. スタチンおよびフィブラート併用

スタチンおよびフィブラート剤単剤で効果不十分の場合，両者を併用するが，併用により横紋筋融解症の発生が高いともいわれている．とくに腎機能低下例では，筋肉痛の出現・CPKの上昇に注意する必要がある．



薬剤師へのコメント

患者カテゴリー別治療目標値に近づくよう，それぞれの患者の基礎疾患と採血データを照らし合わせながら，日々の診療を行っている．総コレステロールは220mg/dLの基準値が一般に周知されていることもあり，広く患者別治療目標値を理解していただくには至っていない．例えば，心筋梗塞の既往のある患者の場合，LDLコレステロールを100mg/dL以下にすることが再発予防に有効であると世界的に認知されている．目標値に達しなかった際は薬剤の増量または変更をするが，患者が疑問を持ったときには，図5のガイドラインにそくした説明の補充をお願いしたい．

高脂血症の改善薬には，肝機能異常・横紋筋融解症・CPK上昇などの副作用が比較的多い．副作用のチェックのため，投与開始2～3週間のうちに血液検査を要する．治療効果判定以前にも血液検査を受ける重要性もお伝え願いたい．

下肢のだるさ・筋肉痛などがあり，とくに腎機能低下例・高齢者・スタチン+フィブラート併用例に相当していれば，早めに医療機関に相談するよう薦めていただきたい．

薬物療法を始めると，食事や運動の改善で治療していることを忘れてしまう患者も多い．服薬も大事だが，それだけの治療では不十分である．長期治療例では，これについても触れていただきたい．

冠危険因子を治療する 高脂血症

▶ Treatment of hyperlipidemia

徳山隆彦，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）

高脂血症治療の主な目的は，動脈硬化に基づく虚血性臓器障害の発症を未然に防ぐことである。動脈硬化の危険因子は高脂血症のほかにも高血圧，糖尿病，肥満，加齢などさまざまであるが，なかでも高LDLコレステロール（low-density lipoprotein；LDL-C）血症は，冠動脈性心疾患（coronary heart disease；CHD）の最大の危険因子と考えられている。数々の大規模臨床試験の結果から，HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）によるLDL-C降下療法がCHDの発症や総死亡を減少させること，さらに，リスクが高い患者ほどLDL-C降下療法によるCHD発症抑制効果が高いことが明らかとなっている（図1）。これまでに蓄積された疫学調査・臨床研究の成績を背景に，わが国では日本動脈硬化学会により「動脈硬化性疾患診療ガイドライン」（以下「ガイドライン」）¹⁾が作成され，このなかで高LDL-C血症の治療基準が示されている。本稿ではこの「ガイドライン」を基に，主に高LDL-C血症の治療について述べる。

冠危険因子による患者カテゴリー分類とLDL-C管理目標値

「ガイドライン」は，LDL-C以外の主要冠危険因子として，①加齢，②糖尿病，③高血圧，④喫煙，⑤CHDの家族歴，⑥低HDLコレステロール（high-density lipoprotein；HDL-C）血症，の6つをあげている。このうち，

①加齢を除いた5つの冠危険因子の保有数が増えると，CHD発症の相対リスクならびに絶対リスクが上昇するということがJapan Lipid Intervention Trial（J-LIT）^{2,3)}により示されている（表1）。この事実を踏まえ，「ガイドライン」ではCHDの既往の有無と，患者の保有する冠危険因子の数からカテゴリー分類を行い，それぞれの群に対して具体

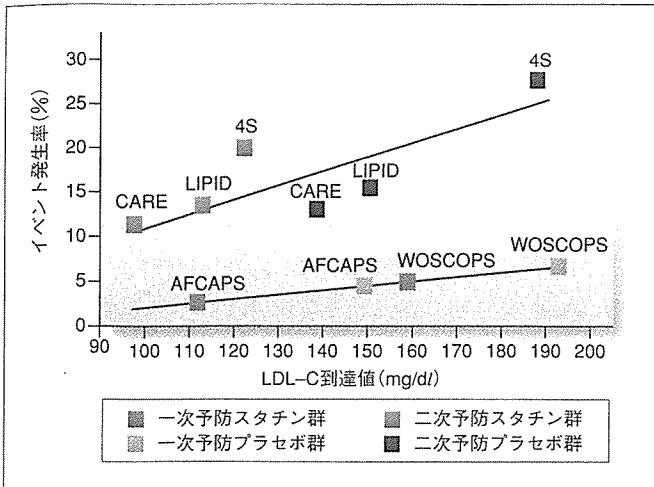


図1 コレステロール低下療法における LDL-C と CHD 発症率の関係
 4S：Scandinavian Simvastatin Survival Study, CARE：Cholesterol and Recurrent Events Study, AFCAPS：The Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study, LIPID：Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease, WOSCOPS：West of Scotland Coronary Prevention Study。
 (文献9より引用)

表1 冠動脈疾患と主要冠危険因子との関係 (Japan Lipid Intervention Trial) (文献1より引用)

年齢と LDL-C以外の冠危険因子数	1次予防			2次予防	
	絶対リスク*	相対リスク	2 ⁽ⁿ⁾	絶対リスク*	相対リスク
0	3	1	2 ⁰ =1	42	1
1	6	2	2 ¹ =2	64	1.5
2	11	4	2 ² =4	88	2
3	23	8	2 ³ =8	121	3
4	46	15	2 ⁴ =16	168	4
5	92	31	2 ⁵ =32	231	6

年齢と LDL-C以外の主要冠危険因子の数と冠動脈疾患の総合的相対リスクおよび絶対リスク。
 58歳、男性で LDL-C 133 mg/dlの場合。
 *10年間、1,000人当たりの推定冠動脈疾患発症人数。

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		1	<220	<140			ガイドラインによる	ガイドラインによる	禁煙
B2		2			≥40	<150			
B3	なし	3	<200	<120					
B4		≥4							
C	あり		<180	<100					

表2 患者カテゴリー別管理目標値 (文献1より引用)

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(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)。

- ・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。

的な LDL-C の目標値を定めている (表 2)。

(1) 二次予防における LDL-C 管理目標値

表1に示されるように、CHDの既

往を有する群(二次予防)では、既往のない群(一次予防)に比べてCHD発症の絶対リスクがきわめて高い。よっ

治す 6-b

て二次予防をしっかりと行うことで、多くの患者を救うことができるため治療効率が良いといえる。「ガイドライン」ではこの高リスク患者群に相当するカテゴリーCに対して、目標LDL-C値を100mg/dl未満と定めている。この数値が妥当であるか否かは、今後も議論を必要とするところである。ハイリスク群を対象として英国で行われたHeart Protection Study (HPS)⁴⁾では、ベースラインのLDL-C値にかかわらず、LDL-Cをより低下させることで

CHDの発症を抑制した。ベースラインLDL-C 100mg/dl以下の群に対して、さらに70mg/dl程度まで低下させることでCHD発症の抑制効果が認められたのである。このことから今後二次予防におけるLDL-Cの治療目標値が、より低く設定される可能性もある。

(2) 一次予防における LDL-C 管理 目標値

「ガイドライン」ではCHDの既往の

ない患者群について、冠危険因子をもたない患者群Aと冠危険因子をもつ患者群Bに分類し、さらに患者群Bは冠危険因子の数に応じてB1～4に分けている。また、糖尿病患者はそれだけでB3とすることや、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症があればB4とするなど、リスクの重みづけをしている。それぞれのLDL-C管理目標値は表2に示す通りである。しかしこれらの目標値はあくまで目安であることを理解しなければならない。表1で示されるように、冠危険因子が集積することでCHD発症の相対リスクは指数関数的に上昇する。このことを踏まえて、医師患者ともに冠危険因子の低減に努めることが重要である。冠危険因子が多いほどCHDを発症しやすいという事実は患者にとっても理解しやすいことであり、それを説明することで予防のために1つでも冠危険因子を減らそうという意識が生まれやすいと思われる。

表3 高脂血症における食事療法の基本 (文献1より引用)

第1段階(総摂取エネルギー、栄養素配分およびコレステロール摂取量の適正化)
(1) 総摂取エネルギーの適正化
適性エネルギー摂取量＝標準体重*×25～30(kcal)
(2) 栄養素配分の適正化
炭水化物：60%
蛋白：15～20% (獣鳥肉より魚肉、大豆蛋白を多くする)
脂肪：20～25% (獣鳥性脂肪を少なくし、植物性・魚類性脂肪を多くする)
コレステロール：1日300mg以下
食物繊維：25g以上
アルコール：25g以下 (他の合併症を考慮して指導する)
その他：ビタミン(C, E, B ₆ , B ₁₂ , 葉酸など)やポリフェノールの含量が多い野菜、果物などの食品を多く摂る(ただし、果物は単糖類の含量も多いので摂取量は1日80～100kcal以内が望ましい)
第1段階で血清脂質が目標値とならない場合は第2段階へ進む
第2段階(病型別食事療法と適正な脂肪酸摂取)
(1) 高LDL-C血症(高コレステロール血症)が持続する場合
脂質制限の強化：脂肪由来エネルギーを総摂取エネルギーの20%以下
コレステロール摂取量の制限：1日200mg以下
飽和脂肪酸/一価不飽和脂肪酸/多価不飽和脂肪酸の摂取比率：3/4/3程度
(2) 高トリグリセリド血症が持続する場合
アルコール：禁酒
炭水化物の制限：炭水化物由来エネルギーを総摂取エネルギーの50%以下
単糖類：可能なかぎり制限、できれば1日80～100kcal以内の果物を除き調味料のみでの使用とする
(3) 高コレステロール血症と高トリグリセリド血症がともに持続する場合
(1)と(2)で示した食事療法を併用する
(4) 高カイロミクロン血症の場合
脂肪の制限：15%以下
* 標準体重＝[身長(m)] ² ×22

LDL-C 降下療法の実際

一次予防、二次予防ともにライフスタイルの改善と薬物療法が基本である。ただし二次予防に関しては、時間的緊急性も考慮して早期から薬物治療によりLDL-Cの低減を図るべきである。事実、Pravastatin or Atrovastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)⁵⁾では、CHD発症直後からアトルバスタチンによる強力なLDL-C降下療法(LDL-Cを62mg/dl程度ま

薬剤	LDL-C低下率 (%)	HDL-C上昇率 (%)	TG低下率 (%)	主な副作用
スタチン	18~55	5~15	7~30	肝障害・横紋筋融解症
胆汁酸吸着薬	15~30	3~5	変化なし	消化器症状
フィブラート	5~30	10~35	20~50	消化器症状・横紋筋融解症
ニコチン酸	5~25	15~35	20~50	顔面紅潮

表4 主な高脂血症治療薬の血清脂質値に対する効果と副作用

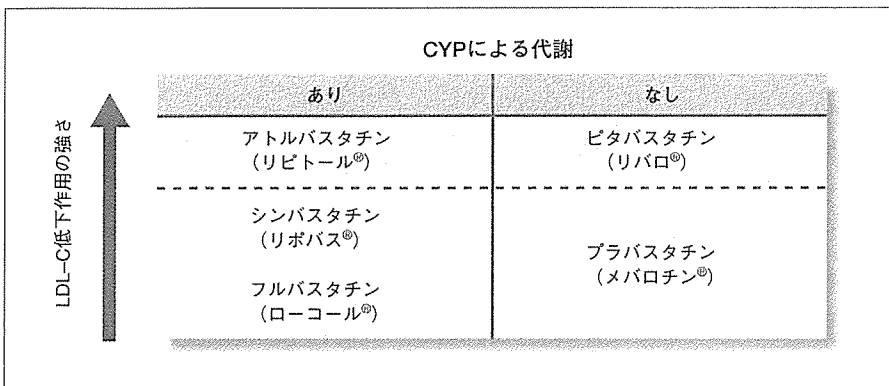


図2 スタチンの比較

で低減)を行うことでCHDの再発を抑制した。

(1) ライフスタイルの改善

LDL-Cを低下させる手段として、まず食事や運動といったライフスタイルの改善を試みるのが推奨されている。高脂血症の原因が運動不足や過食、肥満によるものであるならば、これらの方法は特に有効である。食事療法の概略を表3に示す。運動療法については、速歩、ジョギング、水泳、サイクリングなどの有酸素運動を中心に、1日30分以上、週3回以上を目標とする。個人の体力や保有する疾患などにより、運動の種類、強度、持続時間を決定する。運動療法を行う前に、潜在性動脈硬化性疾患(特に虚血性心

疾患)の合併を評価しておく必要がある。

(2) 薬物療法 (スタチンはLDL-C降下療法の第一選択薬である)

現在日本で用いられている主な高脂血症治療薬とその作用の一覧を表4に示す。これらの薬剤のなかでも、スタチンのLDL-C降下作用は群を抜いている。また数々の大規模臨床試験の結果から、スタチンには重篤な副作用の出現が少なく、きわめて安全性の高い薬剤であることも示されている。さらに、動脈硬化におけるスタチンの効果はLDL-C降下作用だけでなく、内皮機能の改善や炎症抑制作用、プラークの安定化など、いわゆる多面的作用(pleiotropic effect)にもよることが注

目されている。これらの事実から、スタチンはLDL-C降下療法の第一選択薬として推奨されている。現在わが国で販売されているスタチンの一覧を図2に示す。スタチンが使用できない場合、あるいはスタチン単独投与で目標LDL-C値に達しない場合には、胆汁酸吸着薬の併用が推奨される。なお、LDL-C以外の脂質系リスクとその治療については以下に述べる。

LDL-C以外の治療ターゲット

(1) 高トリグリセリド

(triglyceride ; TG) 血症

高TG血症が高LDL-C血症に合併すると、特に動脈硬化の進展を促進す

ることが指摘されている。血中超低比重リポ蛋白 (very-low-density lipoprotein ; VLDL) やレムナントリポ蛋白の増加による高TG血症には、フィブラート系薬剤が有効である。特に糖尿病患者では血中に動脈硬化惹起性レムナントリポ蛋白が増えやすく、フェノフィブラートの投与によるCHD発症予防効果が報告されている。

(2) 低HDL-C血症

低HDL-C血症は糖尿病、肥満、喫煙、運動不足などに付随してみられ、動脈硬化の独立した危険因子になっている。現在のところHDL-Cの上昇を主目的とした薬剤は臨床応用されていないが、フィブラート系薬剤はTG低下作用に加えて有意なHDL-C上昇作用を示す。低HDL-C血症がありLDL-Cは高くない (LDL-C ≤ 140mg/dl) CHD既往がある患者に、フィブラート系薬剤のゲムフィプロジルを投与した Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)⁶⁾では、5年間の追跡の後、6%のHDL-C上昇と22~24%のCHD発症の減少が観察された。現在、LDL-Cを低下させるだけではすべてのCHDを防ぐこと

ができないことから、HDL-Cは今後重要な治療ターゲットとなる可能性がある。

(3) Metabolic Syndrome (Multiple Risk Factor Syndrome)

Metabolic Syndromeとは、内臓脂肪型肥満とそれに伴うインスリン抵抗性を背景に、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧症などの危険因子が集積した病態であり、それぞれの程度が軽症であったとしても高度に動脈硬化を進展させることが近年明らかにされている。米国のガイドラインである National Cholesterol Education Program-Adult treatment panel III (NCEP-ATP III)⁷⁾は、Metabolic SyndromeをLDL-C以外の冠危険因子として重要視している。すなわちLDL-Cがどんな値であろうと、Metabolic Syndromeを合併しているとCHD発症のリスクが上昇する。

Metabolic Syndromeの治療には2つの方法がある。第一に、Metabolic Syndromeの原因である過体重、肥満を是正すべく、身体活動を活発化させる。これによりインスリン抵抗性が改善し、間接的にMetabolic Syndromeにおけるリスクを軽減できることが明

らかとなっている。第二に、脂質代謝異常、高血圧症、インスリン抵抗性といった個々のメタボリックリスクファクターを、薬物療法により直接的に治療する方法である。これらの有用性は現在臨床的に明らかになりつつある。NCEP ATP IIIでは原因を絶つという意味において前者を強く推奨している。

高齢者における高脂血症治療

「ガイドライン」は、高齢者高脂血症患者に対しても若年・壮年層との区別なく、またCHDの有無にかかわらず高LDL-C血症の治療を勧めている。高齢者を含む大規模介入試験の成績を総合すると、二次予防については5年間にわたり治療された高齢者で、主要CHDのリスクを25~30%減少させることが証明されている。わが国においてもPATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly)⁸⁾に代表される多施設臨床試験の結果が得られはじめたことから、今後、日本人高齢者を対象としたエビデンスの集積が期待される。

おわりに

高脂血症診療は「スタチンを出しておけばよい」ということではない。高脂血症の治療目的であるCHDの予防という観点から、冠危険因子を総合し

てLDL-Cの目標値を設定する。特にCHDの既往がある高リスク患者(二次予防)に対しては、妥協のないLDL-C降下療法を行うことが必要である。また、一次予防にあたっては、Metabolic Syndromeに代表されるリスクの集積

が未来のCHD発症に深く関与することを意識し、ライフスタイルの改善を基本に動脈硬化危険因子の改善に努めるべきである。

文献

- 1) 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，東京，2002。
- 2) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease-Primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 66: 1087-1095, 2002.
- 3) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease-Secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 66: 1096-1100, 2002.
- 4) 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.
- 5) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350: 1495-1504, 2004.
- 6) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 341: 410-418, 1999.
- 7) Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
- 8) Ito 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 (PATE). *J Atheroscler Thromb* 8: 33-44, 2001.
- 9) Ballantyne CM: Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 82: 3Q-12Q, 1998.

糖尿病・高血圧と動脈硬化

小林 一 貴, 横手 幸太郎

千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学

はじめに

動脈硬化症の背景には血管壁構成細胞の機能障害があると考えられている。とくに血管内皮細胞が障害されると細胞遊走因子、接着因子、増殖因子などを発現し、流血中から血管壁への炎症系細胞動員や中膜から内膜への平滑筋細胞の遊走・増殖を引き起こすなど、動脈硬化発症・促進の端緒となる。また平滑筋細胞の機能障害/形質転換を直接促す要因も病変促進因子となる。

糖尿病や高血圧症は、動脈硬化を来す代表的な疾患である。疫学的事実として、糖尿病で3~4倍、高血圧症で2~3倍、動脈硬化性疾患が発症しやすく、それぞれが独立した危険因子であることが知られている^{1,2)}。ここでは高血糖、高血圧が動脈硬化を発症・進展させていく機序について、それぞれ最近の知見を交えながら概説する。

糖尿病

糖尿病は細小血管や大血管の合併症を生じることが知られているが、その要因としては、高血糖に由来する種々の生化学的異常がよく研究

されている。代表的なものとしては、生体蛋白の糖化(グリケーション)、protein kinase C (PKC)の活性化、ポリオール経路の亢進および酸化ストレスが挙げられる。これらの病態は、互いに密接に関連しながら糖尿病の各種合併症進展に関与すると考えられる³⁾(図1)。本項では、とくに大血管合併症、すなわち糖尿病に合併する動脈硬化の原因について重要と考えられている知見について述べる。

1. グリケーション

これは蛋白質の非酵素的糖負荷反応である。種々の蛋白質がグルコースなどの還元糖と生化学的に反応することにより、advanced glycation endproducts (AGE)などの糖修飾蛋白質が生成される。

近年の研究により、AGEと大血管合併症の関連が注目されている。まずAGEに対する特異抗体を用いた免疫学的解析から、ヒトの動脈硬化巣⁴⁾や実験糖尿病動物の冠動脈病変部⁵⁾に著明なAGE蓄積を認めるなど、AGEと病態の関連が示唆されている。また、現在までに6種類のAGE受容体の存在が明らかになり、それぞれの機能解析が進められている。とくに血管内皮細胞に発現するreceptor for advanced

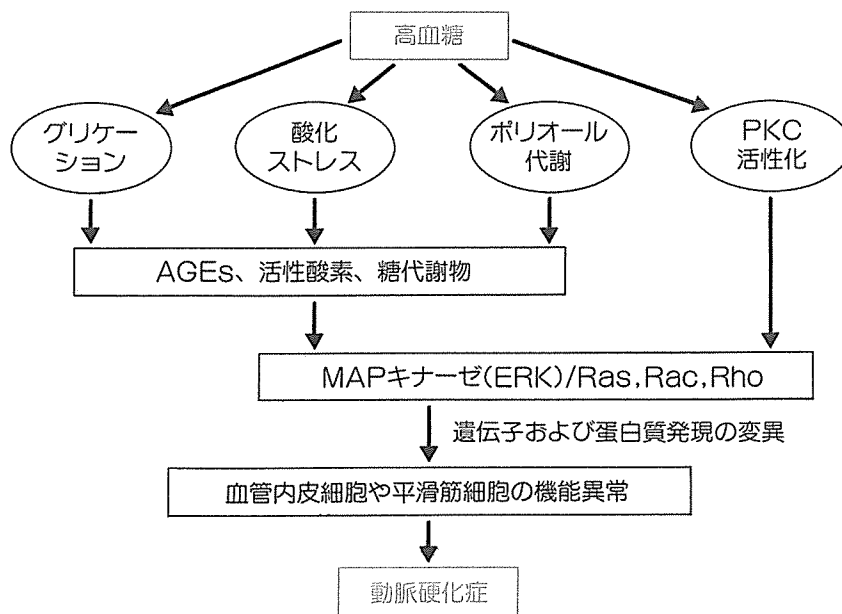


図 1. 高血糖状態における代謝異常と動脈硬化発症の関係

(文献 3 より改変引用)

glycation endproducts(RAGE)は、AGE との結合により vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)の発現や血管透過性を亢進させるなど、動脈硬化形成につながる内皮機能障害を起こすことが報告されている⁶⁾。また、アポE欠損マウスの動脈硬化病変はストレプトゾトシンで糖尿病を誘導するとさらに促進するが、可溶性 RAGE の腹腔内注射によりその病変促進がほぼ完全に抑制されることも明らかになった⁶⁾。ほかの受容体についても、それぞれに動脈硬化形成にかかわることを示唆する報告が出てきており、AGE と AGE 受容体の相互作用は動脈硬化形成に重要な役割を担うと考えられている。

2. PKC の活性化

高血糖状態では、グルコースが細胞内へ過剰に流入する結果、*de novo* のジアシルグリセロール(diacylglycerol : DAG)合成が亢進し、DAG により PKC が活性化される。

動脈硬化と PKC の関連については、血管の内皮機能障害や平滑筋細胞の増殖などをもたらすことが示されており、また大血管における発現パターンや特異的阻害薬を用いた検討などからとくにβアイソフォームが注目されている^{3,7)}。内皮機能障害に関する検討例としては、内皮依存性の一酸化窒素(NO)合成や血管拡張反応の高血糖による減弱を、PKCβ 阻害薬が抑制する^{3,8)}という報告がある。また平滑筋細胞については、高グルコース条件下に PKC 活性化を介して、MAP キナーゼや核内転写因子などが活性化される、あるいは vascular endothelial growth factor (VEGF) や platelet-derived growth factor (PDGF) などの増殖因子やその受容体の発現が変化する、などの検討がある^{3,7)}。我々の検討でも、PKC は平滑筋細胞の増殖・遊走や血管壁石灰化にかかわるオステオポンチン(osteopontin : OPN)の発現亢進をもたらし^{9,10)}、糖尿病における動脈硬化促進に寄与

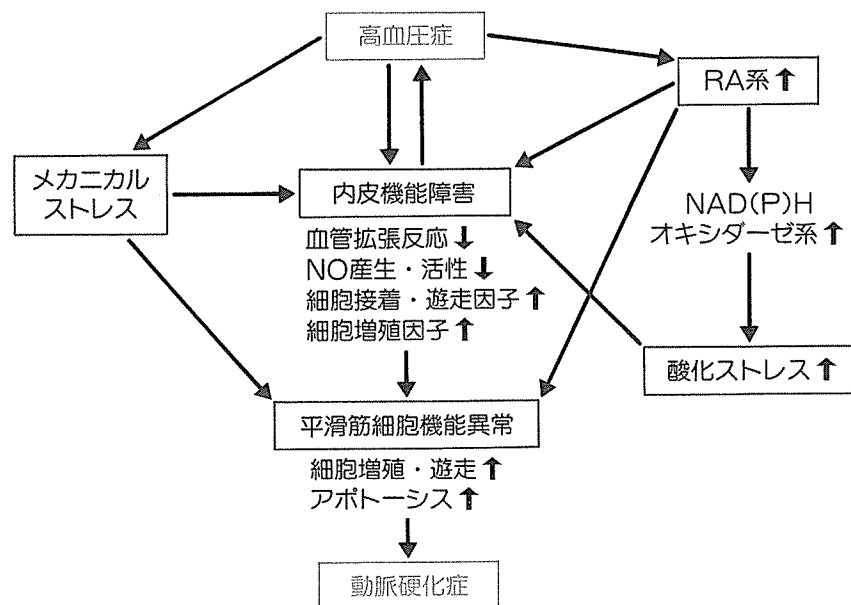


図 2. 高血圧状態における動脈硬化発症機序

(文献 16 より改変引用)

することが明らかとなっている。このように動脈硬化形成に寄与し得る因子で PKC の関与が報告されているものとしては、ほかにも transforming growth factor- β (TGF- β), matrix metalloproteinase (MMP) など多数認められ、PKC 活性化が糖尿病における動脈硬化形成に重要な役割を果たしていることが強く示唆される。

3. ポリオール経路の亢進

高血糖状態においては、アルドース還元酵素を介したポリオール(ソルビトールなどの糖アルコール類)代謝が亢進し、細胞内ソルビトール蓄積からの浸透圧変化などを介して、おもに細小血管合併症に関与すると考えられている。さらに近年、アルドース還元酵素阻害薬による動脈硬化抑制効果が報告されるなど^{11,12)}、大血管合併症への関与も示唆され、今後の研究進展が待たれる。

4. 酸化ストレス

酸化ストレスとは、活性酸素などにより生体

の蛋白、脂質、糖質および DNA などが酸化変性を受けることを指す。これにより血管壁構成細胞の機能障害が起こると、動脈硬化が促進されると考えられている。

近年、酸化による DNA 障害の指標である尿中 8-hydroxydeoxyguanosine は糖尿病患者で増加し、大血管合併症の進展した患者ではさらに増加していることが報告されている¹³⁾。すなわち糖尿病においては酸化ストレスが亢進し、動脈硬化の進展に深く関与ことが示唆される。

高血糖状態における酸化ストレスは、AGE 産生、PKC 活性化、ポリオール経路の亢進といった種々の異常代謝過程で生じることが報告されている。また一方で、ミトコンドリア電子伝達系で生じる酸化ストレス(活性酸素の過剰産生)をマンガン依存性スーパーオキシドジスムターゼなどで抑制すると、AGE 産生、PKC 活性化、ポリオール経路亢進のいずれもが抑制できるという報告もあり¹⁴⁾、酸化ストレスはほかの代謝異常の原因とも結果とも考えられる。

酸化ストレスが動脈硬化を促進する機序としては、内皮細胞由来の重要な血管拡張因子である NO を不活化させるなど内皮機能障害を引き起こしたり、内皮下の LDL の酸化やマクロファージの泡沫化を促進させる、などが想定されているが、まだ十分には解明されていない。近年、内皮細胞などにおいて高グルコース刺激により核内転写因子である nuclear factor- κ B (NF- κ B) や activation protein-1 (AP-1) が活性化されること、NF- κ B の活性化が酸化ストレス阻害薬などで抑制されることが報告され^{14,15)}、酸化ストレスを介する機序として注目される。

高血圧症

図 2¹⁶⁾ に示すように、高血圧による動脈硬化の進展機序としては、血管壁に対するメカニカルストレスやレニン-アンジオテンシン系 (RA 系) の作用などが知られている。

1. メカニカルストレス

血管壁細胞、とくに内皮細胞と平滑筋細胞が血流により受ける機械的刺激、すなわちメカニカルストレスには大きく分けて二つある。一つは血流方向に血管内腔表面が受ける力、すなわち壁ずり応力であるが、その詳細は別稿に譲る。もう一つは血管内圧により壁内腔面が垂直に受ける力、すなわち壁張力である。壁ずり応力が内皮細胞に直接作用するのに対し、壁張力はおもに中膜の平滑筋細胞に影響を及ぼすと考えられている。急激な昇圧はラットの動脈壁において MAP キナーゼやその下流の転写因子を誘導する。培養平滑筋細胞を用いた検討でも、PDGF 受容体や MAP キナーゼの活性化が認められることから、壁張力は平滑筋細胞に増殖因子シグナルを誘導し増殖、遊走などを起こす可能性がある。これら平滑筋細胞機能変化が、動脈硬化形成に寄与するものと考えられている¹⁷⁾。

2. RA 系

RA 系は、大別して循環血中 RA 系と組織 RA 系からなり、血管壁細胞 (内皮細胞、平滑筋細胞) から独自に産生されるアンジオテンシノーゲン、レニン、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme : ACE) そしてアンジオテンシン II (AII) などは後者に属する。高血圧や炎症などさまざまなストレス刺激が加わると血管壁細胞における RA 系が亢進し、産生された AII が AT1 (angiotensin II type 1) 受容体の過剰な活性化を介して、以下に述べるような機序で動脈硬化を促進すると考えられている。

AII は血管内皮細胞で plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、E-セレクトリン、MCP-1 などの血栓形成や細胞接着・遊走にかかわる因子の発現を促進する。また平滑筋細胞においては TGF- β 、PDGF などの増殖因子やフィブロネクチン、コラーゲンなどの細胞外マトリクスの発現亢進を介して細胞の遊走、増殖を促進する作用を持つ¹⁸⁾。さらに NAD(P)H オキシダーゼ系の活性化を通じて活性酸素産生を亢進させ、血管拡張反応の低下をもたらすなど、酸化ストレスを介した機序も示唆されている¹⁸⁾。ACE 阻害薬とほかの降圧薬を比較した臨床研究において、同等の降圧効果にもかかわらず ACE 阻害薬の方が動脈の中膜/内腔比増大を有意に抑制する¹⁹⁾ という報告がある。すなわち高血圧状態において、圧負荷だけではなく AII にも直接的に血管リモデリングを促進する作用があることは臨床的にも実証されている¹⁸⁾。

おわりに

これまで述べてきたように、糖尿病や高血圧症はさまざまな機序によって血管壁の恒常性を破たんさせ、動脈硬化を進展させる。その病変形成機序の解明は、ACE 阻害薬のように直接的に血管壁に働き動脈硬化を抑制する薬剤の開発

につながるものであり、今後の研究進展によってさらなる新しい治療法の開発が期待される。

また近年、糖尿病あるいは耐糖能障害と高血圧はインスリン抵抗性/内臓脂肪蓄積を基盤としてしばしば併存することが知られ、メタボリック症候群として認識されるようになった。誌面の都合上今回は割愛したが、糖尿病・高血圧と動脈硬化の関係を考える上で本症候群を避けて通れないことはいうまでもない。

文 献

- 1) Abbott RD *et al* : The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men *vs* women. The Framingham Study. *JAMA* **260** : 3456, 1988.
- 2) Kannel WB *et al* : Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study. *Hypertension* **11** : II 45, 1988.
- 3) Sheets MJ, King GL : Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* **288** : 2579, 2002.
- 4) Kume S *et al* : Immunohistochemical and ultrastructural detection of advanced glycation endproducts in atherosclerotic lesions of human aorta with a novel specific monoclonal antibody. *Am J Pathol* **147** : 654, 1995.
- 5) Nakamura Y *et al* : Immunohistochemical localization of advanced glycation endproducts in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes mellitus. *Am J Pathol* **143** : 1649, 1993.
- 6) Schmidt AM *et al* : The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* **108** : 949, 2001.
- 7) Aronson D, Rayfield EJ : How hyperglycemia promotes atherosclerosis : molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* **1** : 1, 2002.
- 8) Cotter MA *et al* : Effects of the protein kinase C beta inhibitor LY333531 on neural and vascular function in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Clin Sci (Lond)* **103** : 311, 2002.
- 9) Takemoto M *et al* : Enhanced expression of osteopontin by high glucose in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* **258** : 722, 1999.
- 10) Kawamura H *et al* : High glucose-induced upregulation of osteopontin is mediated *via* Rho/Rho kinase pathway in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **24** : 276, 2004.
- 11) Kasuya Y *et al* : An aldose reductase inhibitor prevents the intimal thickening in coronary arteries of galactose-fed beagle dogs. *Diabetologia* **42** : 1404, 1999.
- 12) Kasuya Y *et al* : An aldose reductase inhibitor prevents the glucose-induced increase in PDGF-beta receptor in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* **261** : 853, 1999.
- 13) Nishikawa T *et al* : Evaluation of urinary 8-hydroxydeoxy-guanosine as a novel biomarker of macrovascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **26** : 1507, 2003.
- 14) Nishikawa T *et al* : Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* **404** : 787, 2000.
- 15) 西川武志ほか：酸化ストレスと糖尿病合併症。現代医療 **35** : 2133, 2003.
- 16) 川田啓之：血管系障害の発症機序；血管内皮細胞障害。日本臨牀 **62** (増3) : 38, 2004.
- 17) 吉田俊彦, 小室一成：血管系障害の発症機序；メカニカルストレスと血管。日本臨牀 **62** (増3) 29, 2004.
- 18) Kim S, Iwao H : Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* **52** : 11, 2000.
- 19) Thybo NK *et al* : Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* **25** : 474, 1995.

V. 臨床的事項

耐糖能異常(IGT)・境界型で発症・進展する病態・疾患

動脈硬化

Atherosclerosis

横手幸太郎¹ 齋藤 康²

Key words : 食後高血糖, メタボリック症候群, インスリン抵抗性, 心血管イベント, IMT

1. 概 念

糖尿病が動脈硬化の独立した危険因子であることは、広く認知された事実である。糖尿病患者が冠動脈イベントを発症するリスクは、非糖尿病患者に比べて男性で約2倍、女性では4倍高くなると報告されている¹⁾。すなわち動脈硬化は糖尿病の重要な合併症の一つであり、腎症・網膜症・神経障害などのいわゆる‘細小血管症’に対して‘大血管症’とも呼称される。

一方、‘前糖尿病状態’に相当する‘耐糖能異常’群においても、正常耐糖能の人々に比べると動脈硬化の進みやすいことが明らかとなり、近年、この範疇に該当する人口が世界的に急増していることもあって注目されている。本稿では糖尿病には至らない耐糖能障害(主としてIGT)を便宜上、耐糖能異常と定義し、耐糖能異常と動脈硬化、特に冠動脈性心疾患(coronary heart disease: CHD)との関連について、これまでに得られている主な臨床的知見を解説する。

2. 分 類

a. 耐糖能異常と動脈硬化

Coutinhoらは、非糖尿病患者の血糖値と心血管リスクとの関連に着目して、1966-96年の30年間に発表された20の臨床研究の成績をメタ解析

している²⁾。その結果によると、空腹時血糖値が110mg/dlの場合は75mg/dlの人に比べて心血管リスクが約1.3倍、経口ブドウ糖負荷後2時間の血糖値が140mg/dlでは75mg/dlに比べて約1.6倍それぞれ上昇しており、糖尿病と診断されない人々の中でも血糖の上昇が心血管イベント発症のリスクとなることが示された。我が国でも、久山町研究において同様の結論が導かれている。すなわち、住民2,427人を対象に75g経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT)を施行の後5年間の追跡調査を行ったところ、正常耐糖能群に比べて糖尿病群ではCHDと脳卒中を合わせた心血管イベントの発症リスクが約3倍、耐糖能異常群においても約1.9倍有意に上昇していた³⁾。つまり、耐糖能異常は人種差を越えて動脈硬化の進展要因となることをこれら疫学研究の成績は示している。

b. 食後高血糖と動脈硬化

アメリカ糖尿病学会および世界保健機関(WHO)により提唱された糖尿病の診断基準では、耐糖能異常を①75g OGTTの2時間血糖値が140-199mg/dlで食後血糖値や随時血糖値が正常と糖尿病の境界域に属する‘impaired glucose tolerance (IGT)’と、②早朝空腹時血糖値110-125mg/dlだが2時間血糖値は正常範囲にある‘impaired fasting glucose (IFG)’とに分類し

¹Koutaro Yokote: Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chiba University Hospital 千葉大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌科 ²Yasushi Saito: Department of Clinical Cell Biology, Chiba University Graduate School of Medicine 千葉大学大学院医学研究院細胞治療学

表1 高血糖とCHD/予後の関係について報告した主な前向き研究のまとめ(発表年順に記載)

研究名(論文)	対象人数	追跡期間	主な結果
Framingham Study ¹⁾	男女3,476人, 45-84歳	10年	随時血糖の高値が女性ではCHDの発生予測に有効
Helsinki Policemen Study (Diabetes Care 2: 131-141, 1979)	男性4,326人, 30-59歳	4-5年	負荷後1および2時間血糖値がCHDの発生と単変量解析でのみ相関
Whitehall Study (Br Med J 287: 867-870, 1983)	男性18,000人, 40-64歳	10年	食後血糖値が高値を示す上位5%で心血管イベントの発生が増加
Paris Prospective Study (Horm Metab Res 15[Suppl]: 41-46, 1985)	男性約7,000人	10年	空腹, 食後を問わず, 血糖・インスリン高値の上位20%で心血管イベント増加
Chicago Heart Study (Am J Epidemiol 123: 504-516, 1986)	約18,000人	9年	ブドウ糖負荷後1時間血糖値が9年間の総死亡を予測
Honolulu Heart Study (Diabetes 36: 689-692, 1987)	日系男性8,006人, 45-70歳	20年以上	負荷後1時間血糖値が致死性・非致死性CHDの発生リスクと関連
British Regional Heart Study (J Epidemiol Community Health 48: 538-542, 1994)	男性7,735人, 40-59歳	9.5年	血糖高値上位20%でCHD発生が増加した
Hisayama Study ³⁾	日本人男女2,427人, 40-79歳	5年	正常耐糖能者に比べIGT者でCHDリスクが上昇
The Rancho Bernardo Study ⁴⁾	男女1,858人, 50-89歳	7年	負荷後2時間血糖の高値が女性において致死性心血管イベントの発生と相関
The Funagata Diabetes Study ⁵⁾	日本人男女2,016人, 58.8±10.6歳	7年	IGTおよび糖尿病患者で心血管死が増加したが, IFGはリスクとならなかった
DECODE Study ⁶⁾	30歳以上の男女 25,362人	7.3年	負荷後2時間血糖の高値が総死亡と相関したが, 空腹時血糖との関連はなし

ている。近年, この差異に着目した前向き研究が国内外で相次いで行われ, その結果, 約7年の追跡期間でIGTは総死亡および心血管死のリスクを1.5-2.9倍増加させるが, IFGにおけるリスクは正常耐糖能者と変わらないことが明らかとなった⁴⁻⁶⁾。すなわち動脈硬化促進因子としては, ‘食後’の高血糖こそが重要であるとの考え方が確立しつつある。

もっともIFGも, 将来IGTや2型糖尿病へと移行する可能性があるため, その経過を通じて動脈硬化の発症と関連することが予想される。したがって動脈硬化リスクとしてのIFGの臨床的意義の解明には, より長期間の観察に基づいた研究の集積が必要と考えられる。

高血糖とCHD/予後に関してこれまでに報告された主な前向き研究のまとめを表1に示す。

3. 病因と病態：食後高血糖かメタボリック症候群か？

耐糖能異常がなぜ動脈硬化の進展をもたらすのか, その機序はまだ十分には解明されていない。現時点では, ①先にも触れた‘食後高血糖’と②インスリン抵抗性を背景にリスクの重積を招く‘メタボリック症候群’の役割が重要視されている。

a. 食後高血糖

食後の高血糖が心血管イベントの発症と関連することは既に述べたとおりである。また, 動脈硬化の進展度をベッドサイドで客観的に評価する一手段として頸動脈壁の内膜・中膜厚(intima-media thickness: IMT)を測定する方法が普及しているが, 75g OGTT 2時間時点でみら

表 2 メタボリック症候群の定義

[WHO による定義¹¹⁾]

- 1) IGT またはインスリン抵抗性を示す糖尿病の存在
- 2) 以下の①から④のうち2項目を満たす：
 - ① 血圧値 >140/90 mmHg または降圧薬内服
 - ② 血漿トリグリセリド値 >1.7 mmol/l (>149 mg/dl) かつ/または男性で HDL コレステロール <0.9 mmol/l (<35 mg/dl), 女性で HDL コレステロール <1 mmol/l (<39 mg/dl)
 - ③ 中心性肥満：ウエスト-ヒップ比が男性で >0.9, 女性で >0.85, かつ/または BMI* >20
 - ④ 微量アルブミン尿：尿中アルブミン排泄 $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ または尿中アルブミン/クレアチニン比 ≥ 20

[ATP III (Adult Treatment Panel III) による定義¹²⁾]

以下の①から⑤のうち3項目を満たす：

- ① 空腹時血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/l}$ (110 mg/dl)
- ② 血圧値 $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ または降圧薬内服
- ③ 血漿トリグリセリド値 >1.71 mmol/l (150 mg/dl)
- ④ HDL コレステロール値が男性で <1.0 mmol/l (40 mg/dl), 女性で <1.3 mmol/l (50 mg/dl)
- ⑤ 中心性肥満：腹囲が男性で >102 cm (49 in), 女性で >88 cm (35 in)**

*BMI: body mass index, 体重(kg)/[身長(m)]²

**参考：日本人の場合は男性で >85 cm, 女性で >90 cm が内臓脂肪蓄積の指標とされる。

れる高血糖と IMT 値の上昇との相関が、これまで横断のおよび前向き研究により明らかにされている^{7,8)}。食後高血糖が動脈硬化を促進するメカニズムについては、血糖の上昇に伴う酸化ストレスの増大がその中心的役割を担うと考えられている⁹⁾。更に LDL の酸化促進、第 VII 凝固因子の活性化や易血栓形成などと相まって血管内皮細胞の機能障害をもたらし、動脈硬化の発症・進展を導くと考えられている。

b. メタボリック症候群

耐糖能異常を有する人は、高トリグリセリド血症や低 HDL コレステロール血症などの脂質代謝異常、それに高血圧など他の危険因子をも合併することが多い。その背景要因として内臓型肥満とインスリン抵抗性が重要であること、そしてこれらが炎症機転や内皮機能障害を通じて動脈硬化の進展と深くかかわることが最近話題となっている。この病態は、Reaven がシンドローム X¹⁰⁾ として提唱して以来様々な言葉で語られてきたが、近年メタボリック症候群 (metabolic syndrome) として統一された(表 2)^{11,12)}。メタボリック症候群の発症には、加齢、肥満、運動不足、そして遺伝的素因が関与すると考えられており、脂肪細胞に由来してインスリン感受性の制御にかかわる様々なアディポサイトカイ

ンの分泌異常がその病態形成に重要と指摘されている。このように、耐糖能異常がメタボリック症候群の一表現型として現れる場合には、ほかに合併する複数の危険因子もまた動脈硬化の進展に寄与すると考えられる。

4. 診 断

耐糖能異常における非侵襲的な動脈硬化検査法として、前述の頸動脈 IMT 測定がよく用いられる。これは 7.5–10 MHz の端子を用い、総頸動脈壁の内膜と中膜の厚みの総和を計測するものである。Yamasaki らは、食後高血糖を認めるが糖尿病ではない人々 112 人を 75 g OGTT 2 時間血糖値が 7.8 mmol/l (約 140 mg/dl) 以上の者 (IGT 群) と 6.7 mmol/l (約 120 mg/dl) 以上、7.7 mmol/l 以下の者 (non-IGT 群) とに分け、2 型糖尿病患者 211 人ならびに健常コントロール 55 人とそれぞれ頸動脈 IMT を比較した⁷⁾。すると耐糖能異常の群では non-IGT, IGT にかかわらず、コントロールに比べ有意に IMT が高値を示し、糖尿病患者との間には有意差がみられなかったとしている。

また Hanefeld らは、1 年間に頸動脈 IMT が増加する割合は、健常者で 0.007–0.008 mm, 2 型糖尿病患者で 0.02 mm, IGT では 0.013 mm であ

るとしている¹³⁾.

5. 治療と予後

耐糖能異常の人々に治療介入を行うことによって、動脈硬化性疾患の予防ならびに進展阻止を実現できるのであろうか？ まだ数は少ないが、その有用性を示す研究成績も現れ始めている。132人のIGT者に対し、我が国でも2型糖尿病の治療薬として用いられている α グルコシダーゼ阻害薬アカルボースまたはプラセボを投与し、平均3.9年の観察期間の前後でIMT値その他のパラメータを比較検討した研究がある¹³⁾。その結果によると、アカルボース投与群ではプラセボ群に比べIMTの肥厚進展が約50%抑制された。本研究は比較的短期間の試験であり、イベントの発生をその評価の目的としてはいないが、一般にIMTの肥厚がCHDや脳血管障害の発症と相関することを考えると、IGTへの治

療介入は心血管イベントの予防に有効となる可能性が示唆される。

また、IGTをメタボリック症候群の一分症としてとらえた場合、動脈硬化のハイリスク患者を対象とした各種大規模臨床試験の成績から類推すると、高コレステロール血症や高血圧など^{14),15)}他のリスクを厳格に管理することによっても、動脈硬化の進展やイベントの発生を抑制できるかもしれない。この点については今後の更なる研究が期待される。

最後に、生活習慣への介入などを通じてIGTから2型糖尿病への移行を防ぎ得ることが近年報告されている。心血管イベントのリスクは糖尿病の発症により更に増加するわけであるから、‘耐糖能異常’の段階で生活習慣を見直し、これを改善させることは動脈硬化予防の観点からも極めて重要であることを改めて強調しておきたい。

■ 文 献

- 1) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular diseases. The Framingham Study. *JAMA* 241: 2035-2038, 1979.
- 2) Coutinho M, et al: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 22: 233-240, 1999.
- 3) Fujishima M, et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan. The Hisayama Study. *Diabetes* 45(Suppl 3): S14-16, 1996.
- 4) Barret-Connor E, Ferrera A: Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 21: 1236-1239, 1998.
- 5) 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.
- 6) The DECODE study group: Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 354: 617-621, 1999.
- 7) Yamasaki Y, et al: Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 38: 585-591, 1995.
- 8) Bonora E, et al: Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 43: 154-164, 2000.
- 9) Ceriello A: The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 16: 125-132, 2000.
- 10) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 44: 121-131, 1993.
- 11) Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539-553, 1998.
- 12) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: 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 (Adult Treatment

- Panel III). *J Am Med Assoc* 285: 2486–2497, 2001.
- 13) Hanefeld M, et al: Acarbose slows progression of intima–media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 35: 1073–1078, 2004.
 - 14) 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.
 - 15) Vedel P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383–393, 2003.

血管石灰化治療のアプローチ：スタチン

Statin therapy for vascular calcification

横手幸太郎・齋藤 康

Koutaro Yokote (助手), Yasushi Saito (教授) / 千葉大学大学院医学研究院細胞治療学(糖尿病・代謝・内分泌内科)

key words

血管壁の石灰化は、従来考えられてきた“退行・変性的”な変化ではなく、局所の炎症や骨形成様変化を伴うダイナミックな過程であることがわかってきた。そして、粥状動脈硬化症の危険因子である高脂血症には、血管や弁の石灰化を促進する作用がある。一方、血中脂質を低下させることによって血管石灰化を防ぐこともできる。特にスタチンは、その強力な脂質低下作用のみならず、いわゆる多面的効果を通じて血管石灰化抑制の有力手段となることが期待される。

スタチン
高脂血症
多面的効果
炎症
弁石灰化

はじめに

近年、血管壁の石灰化が動脈硬化病変の形成と密接にかかわり、心血管イベントのリスクマーカーにもなることが明らかにされてきた。その背景にはさまざまな機序が想定されているが、一つには高脂血症とそれに伴う血管壁の炎症が石灰化の誘因になるものと推測されている。事実、脂質低下療法が血管壁の石灰化を抑制し得ることが臨床研究により示されている。特に、日常臨床における高脂血症治療のスタンダードとなっているスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害剤)は、血管石灰化の抑制に有効であることが臨床研究・基礎研究の両面から示唆され、強力なLDL(低比重リポ蛋白)コレステ

ロール低下作用に加えて、いわゆる多面的効果(pleiotropic effect)の観点からも注目される。これらの背景を踏まえ、本稿では血管石灰化に対する新しい治療法としてのスタチンの可能性について述べる。

高脂血症・炎症と血管石灰化

高LDLコレステロール血症に代表される高脂血症が粥状動脈硬化の促進因子であることは、いまや疑いのない事実である。各種の疫学的検討から、血管壁、特に内膜の石灰化もまた高脂血症と関連し、その局在はしばしば動脈硬化巣に一致することが指摘されている。臨床的に、冠動脈石灰化の程度は年齢に関係なく血中LDLコレステ

ロール値と正の相関を示し¹⁾²⁾、逆にHDL(高比重リポ蛋白)コレステロール値とは負の相関を示す³⁾。ちなみにPohleらは、血中LDLコレステロール値が130mg/dLを超える患者では、それ以下の患者に比べて冠動脈石灰化の進行が速いと報告している²⁾。また動物モデルを用いた検討では、高脂肪食餌負荷が動脈壁にmatrix vesicle(基質小胞)と呼ばれる骨塩沈着の“核(nucleation)”となる構造を出現させることが示されている⁴⁾。

一方、心臓の弁組織も加齢に伴い硬化性変化を遂げ、しばしば狭窄性変化をきたす。その過程も、かつては退行性変化と考えられていたが、近年の研究から炎症細胞浸潤や血管新生、骨化などを伴うダイナミックな変化であり⁵⁾、

病理学的に動脈硬化病変と類似することが明らかとなった。そして、弁石灰化の進行もまた、血中 LDL コレステロール値と相関することがわかっている²⁾⁶⁾。ブタなどの生体材料を用いた人工弁の石灰化についても同様の観察がなされている⁷⁾。

In vitro では、さまざまな炎症刺激が血管壁の石灰化をもたらすことが知られている。Minimally oxidize LDL やイソプロスタグランジン E₂ などの高脂血症状態と関連する炎症性脂質、tumor necrosis factor α (TNF α) などの炎症性サイトカインは単球/マクロファージを活性化し、骨形成マーカーであるアルカリフォスファターゼの発現を上昇させ、カルシウム沈着を促す^{8)~10)}。また *In vivo* でも、高脂血症がマウス大動脈の石灰化を誘導することが実験的に証明されている¹¹⁾。血管壁の石灰化をもたらす要因の数々と、高脂血症とのかかわりについて図1に示す。

脂質低下療法と血管石灰化

前述のように、多くの事実が高脂血症と血管石灰化の関連を指し示している。それでは、高脂血症を治療することによって血管壁の石灰化を予防することができるのだろうか。つい10数年前までは、強力なコレステロール低下薬剤が存在しなかったため、血管石灰化に及ぼす脂質低下療法の効果を実証するのは困難であった。そのようななか、LDL 受容体の欠損を原因として著しい高 LDL 血症をきたす家族性高

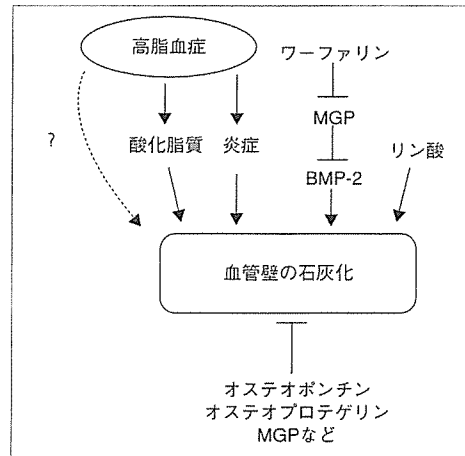


図1 血管壁の石灰化をもたらす要因の数々と高脂血症とのかかわり

MGP : matrix Gla protein.
BMP : bone morphogenic protein

コレステロール血症のホモ接合体患者を対象に、血漿交換を施して血中 LDL コレステロール値を低下させたところ、石灰化を伴う大動脈弁狭窄が著明に改善したという初期の報告がある¹²⁾。その後、スタチンの出現によって、有意かつ定常的に血中 LDL の低下を実現できるようになり、コレステロールの低下が血管組織の石灰化軽減をもたらすことが実証されるようになった。動物実験では、サルの高脂血症モデルにプラバスタチンを投与した検討や、ApoE ノックアウトマウスにシンバスタチンを投与した検討から、それぞれ粥状動脈硬化巣の進行抑制とプラーク安定化がもたらされるだけでなく、病変部の石灰化も抑制されることが明らかとなった¹³⁾¹⁴⁾。臨床的な検討でも、スタチン非投与群、あるいはスタチンを投与したものの LDL コレステロール値が120mg/dL を超えてい

た群では冠動脈の石灰化が進行したのに対し、スタチン投与により LDL コレステロール値を120mg/dL 未満に保つことができた群では石灰化スコアの悪化がみられなかったという結果が、電子・ビーム CT (electron beam computed tomographic scanning : EBCT) による非侵襲的評価を用いて示されている(図2)¹⁵⁾。その後、他施設における前向き研究でも同様の観察がなされている¹⁶⁾。また、後ろ向き研究ではあるが、大動脈弁石灰化の進行抑制におけるスタチンの有効性も示唆されている¹⁷⁾。以上の事実より、脂質低下療法は動脈硬化に関連した血管組織石灰化の進展抑制に有効と考えられる。一方、すでに形成された石灰化を可逆的に縮小・軽減できるというエビデンスはいまだ得られていない。